

耳鼻咽喉科領域における PT-122 M の基礎的ならびに臨床的検討

本 堂 潤・向 井 英 世

名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

和 田 健 二

名古屋市立城西病院耳鼻咽喉科

波 多 野 努・宮 崎 瞭

豊橋市民病院耳鼻咽喉科

馬 場 駿 吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

(昭和 50 年 5 月 28 日受付)

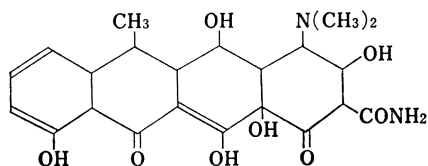
1. は じ め に

PT-122 M は米国 Pfizer 社でメタサイクリンから化学的に合成された塩酸ドキシサイクリン (以下, DOTC と略) の注射用製剤であり, その経口剤は Vibramycin として使用されている。今回この PT-122 M についての検討の機会に恵まれて若干の成績を得たので報告する。

2. 化学的性質

DOTC の化学名は α -6-デオキシ-5-ヒドロキシテト

Fig. 1 Chemical structure of DOTC



ラサイクリンハイドロクロライドヘミエタノレートヘミハイドレートといい, Fig. 1 の化学構造を有する。

DOTC は無臭の黄色結晶性粉末で, 苦味を有し, 水, 希塩酸, メタノール, ブタノールに溶けるが, 他の有機溶媒には難溶である。PT-122 M はこの DOTC 100 mg (力価)を注射用溶媒で 5 ml に溶解したものであり, 抗菌至適 pH は 4.5 にあるといわれている。

3. 抗 菌 力

耳鼻咽喉科領域感染症患者の病巣から分離した *Staphylococcus aureus* 31 株, *Staphylococcus epidermidis* 20 株, *E. coli* 4 株, *Proteus* 15 株, *Pseudomonas* 21 株, *Klebsiella* 2 株, *Providencia* 1 株, ならびに *Citrobacter* 1 株の計 95 株を標準菌株 6 株の総計 101 株に対する DOTC の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

DOTC 原末を滅菌蒸留水にて溶解希釈して 1,000 μ g/ml から 1.9 μ g/ml までの 10 段階の倍数希釈系列を作

Table 1 MIC of DOTC (101 strains)

(μ g/ml)

	≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
<i>Staph. aureus</i> FDA-209 P	1									
<i>Sarcina lutea</i> ATCC-9341					1					
<i>B. subtilis</i> ATCC-6633	1									
<i>E. coli</i> NIH-JC-2				1						
<i>Pseud. aeruginosa</i> IAM-1095					1					
<i>Prot. vulgaris</i> MB-838		1								
<i>Staph. aureus</i>	6			18	7					
<i>Staph. epidermidis</i>	6			7	4	1			2	
<i>Pseudomonas</i> species				7	7	2	2	3		
<i>Proteus</i> species		1		1		4	2		4	3
<i>Providencia</i>									1	
<i>E. coli</i>				1	1	1			1	
<i>Klebsiella</i>				1				1		
<i>Citrobacter</i>				1						

成し、このものの 2 ml と、予じめ溶解して約 60°C に保温しておいた nutrient agar(Difco) 18 ml をシャーレの中で手早く混和して 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.19 $\mu\text{g/ml}$ までの寒天平板希釈系列を作成した。次に、まえて nutrient broth で 1 昼夜培養して準備しておいた被験菌を生理的食塩水で 1,000 倍に希釈し、これを寒天平板接種菌液としてスタンプ式の菌接種器を使用して菌の接種を行なった。

その成績を Table 1 に示す。これによれば DOTC の *Staphylococcus aureus* 31 株に対する MIC のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、*Staphylococcus epidermidis* 20 株ではそのピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に、また *Pseudomonas* 21 株では 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、*Proteus* 15

株は幅広く分布している。

4. PT-122 M ならびに DOTC 経口剤 (Vibramycin) の組織内濃度

口蓋扁桃全摘除術および上顎洞篩骨洞根本術施行患者を対象に、術前 30 分ないし 1 時間に PT-122 M 100 mg を 20% ブドウ糖 20 ml を加えて静注で投与し、Vibramycin は 200 mg を術前約 2 時間に経口投与して、両群薬剤の手術摘出した口蓋扁桃ならびに上顎洞粘膜への移行を、組織摘出と同時に採血して得た血清中への移行濃度と併せて寒天平板 cup 法により測定した。

手術により摘出した口蓋扁桃ならびに上顎洞粘膜をそれぞれ 1.5 g ずつ秤量し、pH 4.5 0.1 M phosphate buffer 3 ml を加えて glass homogenizer(50 ml) で氷冷下に 1,000 rpm 5 min. 磨砕し、その遠沈上清を採って heart infusion agar(栄研) 使用による寒天平板 cup 法によって測定した。なお、測定にあたって、検定菌には *B. subtilis* ATCC 6633 を使用し、1 平板当りの菌量は

Table 2 Concentration of PT-122 M in sera and tissues (tonsils and sinus membranes)

Name	Age	Sex	Dose (mg)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tonsil ($\mu\text{g/g}$)	Sinus membrane ($\mu\text{g/g}$)
S. M.	24	M	100	0.76	0.66	
S. K.	25	M	100	0.46	2.46	
T. Y.	30	M	100	0.64	1.26	
A. M.	22	F	100	1.20	1.62	
M. S.	19	F	100	0.74	1.98	
S. T.	33	M	100	1.35		1.86
S. T.	33	M	100	0.32		1.59
M. H.	24	M	100	0.42		0.45
K. F.	17	F	100	0.38		0.57
A. K.	25	F	100	8.00		0.48
S. H.	37	M	100	0.36		0.90
M. S.	18	F	100	0.48		3.00
Mean				1.26	1.59	1.26

Table 3 Concentration of vibramycin capsule in sera and tissues (tonsils and sinus membranes)

Name	Age	Sex	Dose (mg)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tonsil ($\mu\text{g/g}$)	Sinus membrane ($\mu\text{g/g}$)
T. O.	22	M	200	1.65	0.90	
M. E.	20	M	200	0.68	1.56	
T. S.	22	M	200	1.70	1.05	
R. A.	30	F	200	0.70		0.23
A. T.	18	M	200	0.58		0.90
R. A.	30	F	200	0.60		0.71
T. M.	39	M	200	0.60		1.65
G. A.	40	M	200	0.13		0.25
Mean				0.83	1.17	0.75

Table 4 Clinical evaluation with PT-122 M

	Case	Excellent	Good	Fair	Poor	Unassessable	Side effect
Acute otitis media	6	4	1		1		
Chronic otitis media(acute deterioration)	1				1		
Oto-furunculosis	3	3					
Atrophic rhinitis	1				1		
Chronic paranasal sinusitis	1				1		
Nasal furunculosis	1				1		
Acute tonsillitis	12	8	2			2	2
Chronic tonsillitis(acute exacerbation)	3		3				1
Acute pharyngitis	2	2					
Peritonsillar abscess	7	5	1	1			
Abscess of dental floor	1					1	
Acute supraglottic laryngitis	1		1				
Total	39	22	8	1	5	3	3

約 5×10^4 cell/ml とし, standard curve は buffer-dilution によって得た。

PT-122 M では口蓋扁桃 5 例, 上顎洞粘膜 7 例で, 組織内濃度の平均値は口蓋扁桃 (5 例) では $1.59 \mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜 (7 例) では $1.26 \mu\text{g/g}$ で, それぞれの組織摘出時の血清中濃度 (12 例平均) は $1.26 \mu\text{g/ml}$ であった。いっぽう, Vibramycin 200 mg 内服群では口蓋扁桃 3 例, 上顎洞粘膜 5 例で, 組織内濃度の平均値は口蓋扁桃 (3 例) では $1.17 \mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜 (5 例) では $0.75 \mu\text{g/g}$ で, それぞれの組織摘出時の血清中濃度 (8 例平均) は $0.83 \mu\text{g/ml}$ であった。

5. 臨床成績

耳鼻咽喉科感染症 39 症例について, PT-122 M による臨床治験を実施した。治験対象疾患は急性中耳炎 6 例, 慢性中耳炎急性増悪症 1 例, 耳瘤 3 例, 萎縮性鼻炎 1 例, 慢性副鼻腔炎 1 例, 鼻瘤 1 例, 急性扁桃炎 12 例, 慢性扁桃炎急性燃症 3 例, 咽頭側索炎 2 例, 扁桃周囲膿瘍 7 例, 菌根膿瘍 1 例, 喉頭蓋軟骨膜炎 1 例の計 39 例である。

PT-122 M の投与は静脈注射によっており, 100 mg 投与の場合には 20% ブドウ糖液 20 ml を加えて, 3 分以上かけて静注し, 200 mg 投与の場合には本剤を 20% ブドウ糖液 30 ml を加えて 5 分以上かけて静注した。また, 一部の症例では 20% ブドウ糖液を 10% キシリット溶液に代えて本剤を希釈静注した。

効果判定の基準は次のように設定した。

著効: 薬剤投与後 3 日目までに主な症状が消失し,

6 日以内に治癒したもの。

有効: 薬剤投与後 6 日目までに主な症状が消失し, 6 日以内にほぼ治癒したもの。

やや有効: 薬剤投与後 7 日を越えて自他覚的所見が改善したが, 治癒にいたらなかったもの。

無効: 薬剤投与後 7 日を越えても主な症状の消失がみられず, 所見も改善しないもの。ならびに薬剤投与にもかかわらず症状の増悪するもの。

(注) 原則として穿刺, 切開などの外科的処置は加えないものとするが, 扁桃周囲膿瘍にかぎり切開, 排膿などの外科的処置をおこなった。

対象とした 39 例の治療成績は, 著効 22 例, 有効 8 例, やや有効 1 例, 無効 5 例, 不明 3 例の成績であった。不明の 3 例を除いた 36 例に対する著効, 有効率は 83.3% であり, この値は従来の抗生剤の治験有効率と比較して低い値ではない。急性感染症として遭遇することの多い急性中耳炎では 6 例中 5 例が著効~有効であり, 急性扁桃炎と慢性扁桃炎急性燃症をあわせた 15 例では 13 例が著効~有効であった。比較的重症感染症と

みなし得る扁桃周囲膿瘍では切開, 排膿などの外科的処置を加えてはいるが, 7 例中 6 例が著効~有効を示したことはこの薬剤が耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用な薬剤であることを示した成績であると思われる。

臨床治験を実施した 39 例のそれぞれの経過は一覧表として Table 5 に示した。

副作用は 3 例にみられた。症例 14 は 24 歳の女性で, 急性扁桃炎で受診, 初回注射時に悪心の訴えあり, 以後他剤に変更して治療した。約 1 カ月後に再び膿苔が附着した急性扁桃炎で来院したので, 再度本剤の静注をおこなったところ, 帰宅後に悪心, 嘔吐を来したので以後の注射を中止した。症例 26 は 49 歳の女性で, 慢性扁桃炎急性燃症のため本剤 100 mg 4 日間静注を施行して, 症状寛解し臨床的に有効の結果を得た例である。注射を終了した後日「注射を受けた日は 1 日中気分が悪かった」ことに気付いた由で, いちおう副作用群に入れた。症例 15 は 28 歳の女性で, 急性扁桃炎で来院, 初回 100 mg 静注時には全く異常なく経過し, 翌日来院時には体温も 40°C から 38°C に下降, 症状改善が認められたので, 再び本剤 100 mg を坐位で静注したところ, 直後に悪心, 悪感を来し, 坐位を保つことが苦痛となった。脳貧血のような症状であったので直ちに臥位をとらせ, なら特別の処置をおこなわずに 2~3 分後に症状の改善をみた。本例も臨床的には著効を収めているが, 因みに本例は後日他科で静注を受けたところ, やはり悪心を来している。

なお, 今回の治療対象となった 39 例はいずれも 200 $\mu\text{g/ml}$ の皮内テスト液による過敏性テストを実施して, 全例とも陰性であり, 皮疹を生じた症例もなかった。

6. 考 按

Long acting な TC 系抗生物質である DOTC は, すでに経口剤 Vibramycin としてひろく使用されているが, このたび静注用 DOTC 製剤として PT-122 M が開発されるに及んでその用途はさらに広まった感が深い。すなわち, 従来, 内服用製剤の Vibramycin ではその胃腸障害が無視できないため, その使用に若干の制約を感じる場合があったが, PT-122 M の出現でこのような難点が解消することは大きな長所である。また, Penicillin ならびに Cephalosporin 過敏症の患者に対しても使用が可能であり, 治療的意義はひじょうに大きいと考えられる。

PT-122 M を静注した場合の組織内濃度のピークをいつごろに求め得るのか文献的にもさだかではないので, 30 分から 1 時間の幅で摘出採取して測定した値と, 内服時の血中濃度のピーク時と考えられる 2 時間で摘出採取したものの組織内濃度を比較することに若干の疑問は

Table 5 Clinical studies with PT-122 M

Case	Age Sex	Diagnosis	Organisms	Dose	Symptoms and progress	Response	Side effects	Remarks
1 T. H.	17 M	R-acute otitis media		100mg × 2	R-otalgia (†) $\xrightarrow{3d}$ (—) Redness (‡) $\rightarrow$ (±)	Excellent	—	
2 C. U.	16 F	L-acute otitis media		100mg × 1	L-otalgia (†) $\xrightarrow{1d}$ (—) Redness (†) $\rightarrow$ (—)	Excellent	—	
3 T. K.	30 M	L-acute otitis media		100mg × 2	L-otalgia (‡) $\xrightarrow{4d}$ (—) Redness (†) $\rightarrow$ (±)	Excellent	—	
4 M. N.	40 F	R-acute otitis media	<i>Streptococcus</i>	100mg × 6	R-otalgia (†) $\xrightarrow{4d}$ (—) Redness (†) $\rightarrow$ (+) Otorrhea (†) $\xrightarrow{5d}$ (—)	Good	—	
5 S. K.	49 F	L-acute otitis media	<i>Pseudomonas</i>	100mg × 3	L-otalgia (—) Otorrhea (†) $\xrightarrow{3d}$ (—)	Excellent	—	Combined with GM ear drop
6 K. T.	36 M	L-acute otitis media	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	{200mg × 1 100mg × 1}	L-otorrhea (†) $\xrightarrow{3d}$ (†) Redness (†) $\rightarrow$ (+)	Poor	—	
7 K. Y.	55 F	L-chronic otitis media (acute deterioration)	<i>Pseudomonas</i>	100mg × 6	L-otalgia (—) Otorrhea (†) $\xrightarrow{6d}$ (+)	Poor	—	
8 K. H.	45 M	L-oto-furunculosis	<i>Staphylococcus aureus</i>	100mg × 4	L-otalgia (†) $\xrightarrow{3d}$ (—) Swelling (†) $\rightarrow$ (+) Pussy discharge (†) $\rightarrow$ (—)	Excellent	—	
9 H. T.	65 F	R-oto-furunculosis		100mg × 3	R-otalgia (†) $\xrightarrow{1d}$ (—) Swelling (†) $\xrightarrow{2d}$ (—) Redness (†) $\rightarrow$ (—)	Excellent	—	
10 T. M.	15 M	L-oto-furunculosis		100mg × 1	L-otalgia (†) $\xrightarrow{1d}$ (—) Swelling (†) $\rightarrow$ (—)	Excellent	—	
11 M. G.	68 F	Atrophic rhinitis	G(—) <i>Bacillus</i>	100mg × 6	Pussy crust (‡) $\xrightarrow{7d}$ (‡)	Poor	—	
12 S. M.	56 M	Chronic paranasal sinusitis	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100mg × 3	Pussy rhinorrhea (†) $\xrightarrow{7d}$ (+) Redness (†) $\rightarrow$ (+) Swelling (†) $\rightarrow$ (†)	Poor	—	
13 H. N.	77 M	R-nasal furunculosis		100mg × 1	Pain (‡) $\xrightarrow{2d}$ (‡) Swelling (†) $\rightarrow$ (†)	Poor	—	
14 I. K.	24 F	Acute tonsillitis		{100mg × 1 100mg × 1}	Soreness (†) Redness (‡) Pussy fur (†)	Unassessable	Nausea and vomiting	
15 S. A.	28 F	Acute tonsillitis	<i>Klebsiella</i>	100mg × 2	Soreness (‡) $\xrightarrow{1d}$ (—) Pussy fur (†) $\rightarrow$ (±) Leucocyte 21, 250 $\rightarrow$ 4, 500	Excellent	Nausea, chill and rapid heart rate	
16 S. T.	34 M	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i>	100mg × 4	Soreness (‡) $\xrightarrow{3d}$ (—) Swelling (‡) $\rightarrow$ (±) Pussy fur (†) $\rightarrow$ (—)	Excellent	—	

17	K. A.	31 F	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus</i>	100mg × 3	Soreness (++) ^{4d} →(-) Swelling (≡)→(+) Pussy fur (+) ^{2d} →(-)	Excellent	—	
18	T. A.	30 M	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus</i>	100mg × 5	Soreness (++) ^{3d} →(-) Swelling (≡)→(-) Pussy fur (+)→(-)	Excellent	—	
19	M. S.	42 F	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus</i>	100mg × 3	Soreness (++) ^{3d} →(-) Swelling (≡)→(-) Pussy fur (++) ^{2d} →(-)	Excellent	—	
20	E. S.	41 F	Acute tonsillitis	<i>Neisseria</i>	100mg × 3	Soreness (++) ^{2d} →(-) Swelling (≡)→(-) Pussy fur (++) ^{1d} →(-)	Excellent	—	
21	K. I.	37 M	Acute tonsillitis		100mg × 2	Soreness (++) ^{2d} →(≡) Swelling (+)→(+) Pussy fur (++)→(≡) Fever (≡)→(≡)	Unassessable	—	Not attended hospital
22	M. I.	20 F	Acute tonsillitis	<i>Klebsiella</i>	200mg × 2	Soreness (++) ^{2d} →(±) Swelling (+)→(±) Pussy fur (++)→(+)	Good	—	
23	H. M.	19 F	Acute tonsillitis	<i>Staphylococcus aureus</i>	{200mg × 2 100mg × 2	Soreness (+) ^{2d} →(-) Swelling (++)→(-) Pussy fur (++) ^{3d} →(±)	Excellent	—	
24	K. N.	34 M	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus hemolyticus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	{200mg × 1 100mg × 1	Soreness (+) ^{1d} →(-) Swelling (++) ^{2d} →(-) Pussy fur (+) ^{3d} →(±)	Excellent	—	
25	T. M.	33 M	Acute tonsillitis		100mg × 1	Soreness (++) ^{4d} →(-) Swelling (+)→(-) Leucocyte 7,800	Good	—	
26	T. O.	49 F	Chronic tonsillitis (Acute exacerbation)		100mg × 4	Soreness (++) ^{4d} →(-) Redness (+)→(-) Leucocyte 11,900→7,350	Good	Nausea	
27	M. H.	30 M	Chronic tonsillitis (Acute exacerbation)		{200mg × 3 100mg × 2	Soreness (++) ^{4d} →(±) Swelling (++)→(-) Pussy fur (++)→(±)	Good	—	
28	A. K.	54 F	Chronic tonsillitis (Acute exacerbation)		100mg × 1	Soreness (+) ^{4d} →(-) Pussy fur (+)→(±)	Good	—	
29	K. M.	26 F	Acute pharyngitis	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100mg × 3	Soreness (++) ^{4d} →(-) Redness (≡)→(-) Pussy fur (+) ^{2d} →(-)	Excellent	—	
30	E. M.	56 F	Acute pharyngitis	<i>Streptococcus</i>	100mg × 5	Soreness (++) ^{3d} →(-) Redness (≡)→(+) Pussy fur (+) ^{3d} →(-)	Excellent	—	

31	T. K.	19 F	Bilateral peritonsillar abscess	<i>Strepto- coccus</i>	100mg×5	Soreness (卅) $\xrightarrow{4d}$ (-) Pus (卅) $\xrightarrow{30d}$ (-) Swelling (卅) $\rightarrow$ (-)	Fair	—	Incision
32	T. H.	15 M	R-peritonsil- lar abscess	<i>Strepto- coccus</i>	100mg×3	Soreness (卅) $\xrightarrow{2d}$ (-) Swelling (卅) $\rightarrow$ (-) $\xrightarrow{3d}$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) Pus (卅) $\xrightarrow{3d}$ (-)	Excellent	—	Incision
33	T. S.	27 M	R-peritonsil- lar abscess	<i>Strepto- coccus viridans G(-) coccus</i>	100mg×4	Soreness (卅) $\xrightarrow{3d}$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) Swelling (卅) $\rightarrow$ (+) $\rightarrow$ (+) $\rightarrow$ (+) $\rightarrow$ (+) Pus (卅) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-)	Excellent	—	Incision
34	K. O.	21 M	R-peritonsil- lar abscess	<i>Strepto- coccus G(+) coccus</i>	100mg×5	Soreness (卅) $\xrightarrow{3d}$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) Swelling (卅) $\xrightarrow{4d}$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) Pus (卅) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-)	Excellent	—	Incision
35	K. K.	44 M	R-peritonsil- lar abscess	<i>Strepto- coccus</i>	100mg×5	Soreness (卅) $\xrightarrow{2d}$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) Swelling (卅) $\xrightarrow{5d}$ (+) $\rightarrow$ (+) $\rightarrow$ (+) $\rightarrow$ (+) $\rightarrow$ (+) Pus (卅) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) Leucocyte 14,950 $\rightarrow$ 9,350	Good	—	Incision
36	M. O.	32 M	L-peritonsil- lar abscess	Not detected	100mg×3	Soreness (卅) $\xrightarrow{3d}$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) Swelling (卅) $\rightarrow$ (±) $\rightarrow$ (±) $\rightarrow$ (±) $\rightarrow$ (±) $\rightarrow$ (±) Pus (卅) $\rightarrow$ (±) $\rightarrow$ (±) $\rightarrow$ (±) $\rightarrow$ (±) $\rightarrow$ (±) Leucocyte 12,850 $\rightarrow$ 5,700	Excellent	—	Incision
37	Y. G.	39 M	R-peritonsil- lar abscess	<i>Strepto- coccus</i>	100mg×3	Soreness (卅) $\xrightarrow{3d}$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) Pus (卅) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) Leucocyte 9,200	Excellent	—	Incision
38	E. N.	29 F	Abscess of dental floor		100mg×2	Swelling (卅) $\xrightarrow{2d}$ (+) $\rightarrow$ (+) $\rightarrow$ (+) $\rightarrow$ (+) $\rightarrow$ (+) Pus (卅) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-)	Unassess- able	—	Dental treated
39	M. U.	40 M	Acute supraglottic laryngitis		100mg×8	Soreness (卅) $\xrightarrow{4d}$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) Redness (卅) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) Swelling (卅) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-) $\rightarrow$ (-)	Good	—	

あるものの、それでも、内服 200 mg の例に比して、静注 100 mg の例のほうがすこし高い値を示していたことは注目に値しよう。さらに上顎洞粘膜および口蓋扁桃内の PT-122 M の濃度が血中濃度と同レベルかあるいはそれをうわまわる傾向を示したことは、耳鼻咽喉科領域で従来いわれていた投与抗生物質の臓器集中性の不利という考え方を修正するに値する事実といえよう。

今回、私達が実施した治験での有効率が 83.3% と比較的良好な成績であったことは、耳鼻咽喉科領域の感染症治療に際して有用な薬剤であると考えられる。

私達は PT-122 M の安全性を確認する 1 方法として、200 μ g/ml の皮内テスト液を用いて 39 例の治験例ならびに 12 例の組織移行検討例について皮内テストを実施した。その結果は成績の項でも触れたが、陽性と判定されたものは 1 例もなかった。薬剤使用に際して安全性の確

認が重要であることを考えれば、私達が皮内テストを実施したことは大いに意義があったと考えている。今回の治験例のうち、28 歳の急性腺窩性扁桃炎例において、皮内テストでは陰性を確認しているにも拘わらず、第 2 回目の注射後に悪心、悪寒、坐位保持困難を来したが、これが注射に際しての患者の姿勢あるいは注入速度に関連したものなのか、あるいはそれ以外のものに原因が求められるべきなのか不明であり、この点に関しては今後の検討を要するものと考ええる。

7. ま と め

1) DOTC について耳鼻咽喉科領域感染症患者の病巣から分離した菌 95 株の 1,000 倍希釈菌液による MIC 測定の結果、*Staphylococcus aureus* 31 株ではピークは 1.56 μ g/ml に、*Staphylococcus epidermidis* 20 株ではピークは 1.56 μ g/ml に、また *Pseudomonas* 21 株で

はピークは 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ にみられ, *Proteus* 15 株では幅広い分布がみられた。

2) DOTC の組織移行を検索するため, 口蓋扁桃ならびに上顎洞手術適応患者を対象に, PT-122 M 群では 100 mg を術前 30 分~1 時間に静注し, Vibramycin 群では 200 mg を術前 2 時間に内服させて, 手術摘出した口蓋扁桃ならびに上顎洞粘膜への薬剤の移行濃度を, 組織摘出時の血中濃度と対比して測定した。PT-122 M 群での平均値は口蓋扁桃 (5 例) 1.59 $\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜 (7 例) 1.26 $\mu\text{g/g}$, 血清中濃度 (12 例) 1.26 $\mu\text{g/ml}$ であり, Vibramycin 群では口蓋扁桃 (3 例) 1.17 $\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜 (5 例) 0.75 $\mu\text{g/g}$, 血清中濃度 (8 例) 0.83 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3) 耳鼻咽喉科領域感染症 39 例に対して実施した PT-122 M の臨床試験の成績は, 著効 22 例, 有効 8 例, やや有効 1 例, 無効 5 例, 不明 3 例で, 不明 3 例を除いた 36 例における有効率は 83.3% であった。

副作用としては, 不快感が 1 例, 悪心・嘔吐が 1 例, 悪心・悪寒・坐位保持困難を来したものが 1 例であったが, 皮内テストは PT-122 M を投与した全例に陰性であった。

文 献

- 1) 深谷一太: 静注用 Doxycycline の吸収排泄. Jap. J. Antibiotics 28(1): 61~66, 1975
- 2) ELIZABETH, M. & A. MICHAEL: Intravenous Doxycycline (Vibramycin I. V.): A clinical evaluation. Curr. Therap. Res. 14: 626, 1972
- 3) JEAN, K.; C. ROGER, R. BRIGITTE, & D. DIDIER: Clinical and bacteriological evaluation of intravenous doxycycline in severe hospital infections. Curr. Therap. Res. 14: 49, 1972
- 4) SCHOOG, M.; E. WINKLER & H. WEIH: Clinical studies with doxycycline ready for injection. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 21 Nr. 10, 1971

CLINICAL TRIALS OF PT-122 M IN OTO-RHINO-LARYNGOLOGICAL FIELD

JUN HONDOH and HIDEYO MUKAI

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City Higashi Hospital

KENJI WADA

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City Josai Hospital

TSUTOMU HATANO and AKIRA MIYAZAKI

Department of Oto-rhino-laryngology, Toyohashi City Hospital

SHUNKICHI BABA

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City University

1) Ninety-five strains were isolated from oto-rhino-laryngological field, cultured overnight and diluted 1,000 fold by saline water, and MIC of DOTC was tested by the way of agar plate dilution method.

Thirty-one strains of *Staphylococcus aureus* were all suppressed the growth up to 3.12 $\mu\text{g/ml}$.

2) Tissue concentration of intravenously administered PT-122 M was determined, especially in palatine tonsils and maxillary sinus mucous membrane.

Drug concentration, from 30 minutes to 1 hour after intravenously administered, of palatine tonsil (mean of 5 cases) was 1.59 $\mu\text{g/g}$ and of maxillary sinus mucous membrane (mean of 7 cases) was 1.26 $\mu\text{g/g}$, and synchronously tested blood-level (mean of 12 cases) was 1.26 $\mu\text{g/ml}$.

3) Thirty-nine patients of oto-rhino-laryngological field were clinically investigated with PT-122 M.

Twenty-two cases were excellent, 8 cases were good, 1 case was fair and 5 cases were poor in treatment. Three cases were unassessable.

Effective rate of PT-122 M with 36 cases was 83.3%.

Undesirable side effect was observed in 3 cases; nausea, vomiting and rapid heart rate.

Because of our effective rate, 83.3%, PT-122 M will be useful in treatment of oto-rhino-laryngological infectious diseases.