

耳鼻咽喉科領域における細菌感染症に 対する T-1220 の効果

栗田口省吾・坂本伸一郎・斎藤久樹・鈴木史人・鎌田重輝
真柄孝一・菊池和彦・平岡真理子・袴田 勝・笠原正明
弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室

T-1220 は、富山化学工業株式会社で開発された半合成ペニシリン系抗生物質であって、アミノペンシルペニシリンの誘導体である。その化学名は、Sodium 6-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -phenylacetamido]penicillanate である。分離菌に対する *in vitro* の感受性試験および動物試験において、すぐれた抗菌作用が認められている。また、注射により速やかに高い血中濃度が得られて、ほとんど不活化されずに、尿中および胆汁中に排泄される¹⁾。

当教室では、この T-1220 を耳鼻咽喉科領域の細菌感染症に対して使用する機会を得たのでここに報告する。

I. 試験方法

昭和51年5月より同12月にわたり、弘前大学医学部附属病院耳鼻咽喉科における外来患者および入院患者の中の細菌感染症を対象に、T-1220 の有効性および安全性について検討した。

投与量は、基本的には、成人に対して、1日2gを基準に与え、年齢、症状、症例に応じて、それぞれ増減した。投与方法については、それぞれの症例によって投与医師の判断にまかせたが、概して、外来通院患者は静注、入院患者は点滴静注が行なわれた。

併用薬剤については、抗生剤以外は可とし、他の抗生剤は原則として用いないようにつとめた。しかし、炎症症状が強く、他の抗生剤を併用することで治療が進むと思われる場合には、併用した例もある。また、感染巣から多量の膿汁排泄がにつき、T-1220 の投与をつづけても明らかな改善が認められない症例でも、他の抗生剤の併用を行なった。これら、併用の判断は主治医にしたがった。

主症状の評価は、疼痛、膿汁、発赤、腫脹およびその症例に応じた症状について行なった。副作用については、発疹、発熱、下痢について検討した。各項目の評価は次のように4段階に分けて記載された。

卍：症状あるいは局所所見が著明である。

＋：症状あるいは局所所見がはっきりしている。

±：症状あるいは局所所見が軽微である。

－：症状あるいは局所所見が認められない。

これらについては、投与初日から1週間連日記載し、その後は適時記載した。

効果の判定は次の基準にしたがった。

著 効：主要自覚症状が3日以内に改善し、6日以内に治癒した場合。

有 効：主要自覚症状の改善は3日をややこえたが、6日以内にほぼ治癒した場合。

やや有効：6日間の投与で主要自覚所見は改善されたが、治癒に至らなかった場合。

無 効：本剤の投与にて殆んど症状の緩解が得られないか、または悪化の傾向を認めた場合。

T-1220 の投与には、ペニシリンで発作の既往がない事を確かめ、皮内注射にて、発赤のない症例に用いた。

その他に、膿汁の採取できるものについては、それについての細菌を分離し、薬剤感受性検査を行なった。しかし、鼓膜の発赤が認められるのみで、膿汁排泄のない急性中耳炎では行なわれなかった。各症例について、腎機能検査としてBUN、肝機能検査としてGOTおよびGPTを測定し、血液一般検査としてWBC、RBC、Hb、Htも測定した。

II. 結 果

1) 薬剤投与状況

薬剤投与症例は、全部で17例で、経過を追う事ができなくなった症例はなかった。そのうち、治癒したもの5例、軽快したもの7例、不変のもの5例であった。各症例についての内容は、Table 1, Table 2のとおりである。

2) 効 果

急性炎症の症例では、9例中、治癒したもの5例、軽快したもの3例、不変のもの1例でよい成績をおさめた。慢性炎症の症例では、8例中軽快したもの4例、不変のもの4例であった。いっぽう、これを分離菌別に見ると、グラム陽性球菌において、軽快および治癒例が多く、*Proteus* 菌では不変例が多いと思われる。しかし、*Proteus* 菌を除くと、一般にかなりよい成績を上げている。これ

Table 1. Clinical results of T-1220 (aural infection)

No.	Age	Main complaint	Findings	Diagnosis	T-1220 dose		Clinical effect	Isolated organisms
					Route	Total (g)		
1	19	Otorrhea Earache	Redness and swelling of ear drum	Otitis media perforativa acuta	i. v.	1 g × 3 = 3 g	unchanged	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Staph. epidermidis</i>
2	33	Post-tympanoplastic recurrence	Secretion of operation's wound	Otitis media chronica (Otitis interna) (Post-tympanoplasty)	d. i.	2 g × 23 = 46 g	unchanged	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus providencia</i>
3	15	Otorrhea	Pus from pars flaccida	Attic suppuration (Cholesteatoma)	i. v.	2 g × 8 = 16 g	unchanged	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Staph. epidermidis</i>
4	34	Earache	Redness of ear drum	Otitis media acuta (treating nasal hemorrhage)	d. i.	2 g × 2 = 4 g	improved	
5	47	Earache	Redness of ear drum	Otitis media acuta	i. v.	2 g × 4 = 8 g	cured	
6	24	Otorrhea	Redness of ear drum	Otitis media acuta (Post-tympanoplasty)	i. v.	2 g × 4 = 8 g	improved	<i>Staph. epidermidis</i>
7	16	Otorrhea	Pus from perforation of ear drum	Otitis media perforativa chronica	i. v. i. v. d. i.	1 g × 10 2 g × 20 = 62 g 4 g × 3	improved	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
8	56	Earache	Redness of ear drum	Otitis media acuta	i. v.	2 g × 2 = 4 g	improved	

i. v.: intravenous injection d. i.: drip intravenous infusion

Table 2. Clinical results of T-1220 (air way and tonsillar infection)

9	63	Sputum	Diffuse opacity in bilateral lower lung field	Chronic bronchitis (Laryngeal tumor)	d. i.	2 g × 10 = 20 g	improved	<i>Diplococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
10	75	Sputum	Diffuse opacity in bilateral lower lung field	Chronic bronchitis (Laryngeal tumor)	d. i.	2 g × 7 = 14 g	unchanged	<i>Diplococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
11	42	Headache	Pus in maxillary sinus	Maxillectomy (Infiltration of cheek and temporal region)	d. i. d. i.	4 g × 10 3 g × 3 = 49 g	unchanged	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Strept. faecalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

	Frontal headache	Pus in temporal region	Maxillectomy (Temporal tumor)	i. v.	4 g × 9 = 36 g	improved	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
12							
13	Pharyngeal pain Swallowing pain	Redness and swelling of tonsil	Acute tonsillitis	d. i.	2 g × 7 = 14 g	cured	<i>Strept. viridans</i>
14	Swelling of upper eye-lid	Pus in middle meatus	Pycocle of frontal sinus. Pansinusitis	i. v. d. i.	1 g × 2 } = 20g 2 g × 9 }	improved	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. (nonhaemo)</i> <i>Propionibacterium</i>
15	Cheek pain	Swelling of cheek	Pustule in naris	i. v.	0.75 g × 5 = 3.75 g	cured	<i>Staph. aureus</i>
16	Pharyngeal pain Swallowing pain	Redness and swelling of tonsil	Acute tonsillitis	i. v.	2 g × 3 = 6 g	cured	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
17	Cough	Increased hilar marking	Foreign body in the bronchus	d. i. i. m. i. m.	0.3 g × 1 } 0.6 g × 2 } = 1.8 g 0.3 g × 1 }	cured	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>

d. i.: drip intravenous infusion i. v.: intravenous injection i. m.: intramuscular injection

Table 3 Clinical effect of T-1220 classified by isolated organisms

Isolated organisms	Clinical effect
<i>Staphylococcus aureus</i>	◎◎
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	○ × P × P
<i>Streptococcus faecalis</i>	× P
<i>Streptococcus viridans</i>	◎◎◎
<i>Streptococcus (nonhaemo)</i>	○
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	○ ×
<i>Neisseria</i>	◎◎
<i>Klebsiella</i>	×
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	○○ × P
<i>Haemophilus influenzae</i>	◎ ○ ×
<i>Proteus mirabilis</i>	○○ × × × ×
<i>Proteus providencia</i>	×
<i>Propionibacterium</i>	○

◎ : Excellent
○ : Good
× : Poor
× P: Poor (*Proteus* isolated from the same patient)

を表わしたのが Table 3 である。不変例から *Proteus* 菌を見ると、不変例 5 例中 4 例までに *Proteus* 菌が検出されていた。また、*Pseudomonas* 菌には、よく効果をあげているように思われた。

3) 副作用

肝機能検査で T-1220 投与前に対して投与後が特に悪化した症例はなかった。また、腎機能検査および血液一般検査でも、悪化した症例は認められなかった。発疹および下痢を起こした症例もなかった。ただ 1 例のみ発熱反応を起こした症例があるので、ここにその詳細を記載する。

症例 16歳 女

主訴：耳漏

病名：右穿孔性慢性中耳炎

病歴：小学 6 年の時、右耳痛、右耳漏があった。4 年前、某医にて鼓室形成術を行なう。本年 8 月再度右耳痛および右耳漏で、上記診断で当科外来通院する。10月21日再鼓室形成術のため入院する。

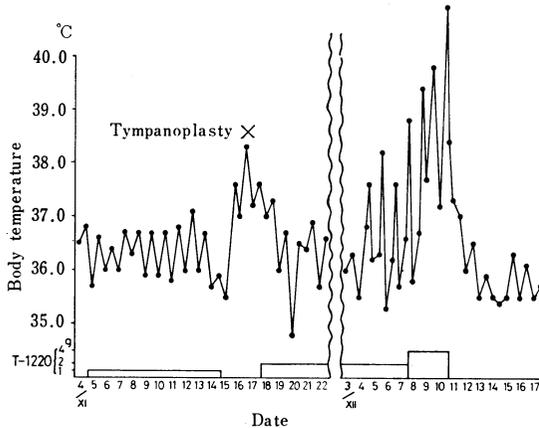
入院後の経過：

10月21日 入院

27日 鼻中隔矯正術

11月2日 耳漏の細菌検査

Fig. 1 Case No. 7



- 4日 T-1220皮内テスト (-)
 5日 } T-1220を1日1g 静注を開始する。
 14日 } これによって耳漏は軽快した。
 15日 右鼓室形成術施行
 16日 } ケフリンを1日2g 点滴静注するも、耳漏増
 17日 } 加。
 18日 } T-1220を1日2g 静注を再開する。
 (12月7日) 耳漏次第に減少する。

- 12月4日 耳漏急増。夕方より37.6°Cの熱が出る。翌日より耳漏は減少したが、熱は連日、午後および夜に出る事をくり返すようになる。
 8日 } 熱がつづくので、T-1220を1日4g 点滴静
 10日 } 注にする。しかし、熱は更に上がり、10日には40.9°Cを記録する。
 11日 T-1220の副作用を考えて中止、熱の上昇はなくなり、以後次第に低下する。耳漏はほとんどなし。

この症例は、T-1220によって局所症状は軽快したが、発熱の副作用が認められた。この発熱とT-1220との関係を示したのがFig. 1である。しかし、投与中止後、発熱はすみやかに改善し、後遺症は残らなかった。中止後、一般検査で特に異常はなかった。なお、この副作用と併用薬剤とは特に関係ないと思われた。

Ⅲ. 考 按

当教室では、T-1220を耳鼻咽喉科領域の細菌感染症17例に投与した。17例の症例では、少なくとも確実な事はいえないが、グラム陽性球菌に対しては、著効があるように思われる。しかし、グラム陽性球菌が検出された症例の中にも、不変例は存在する。これは、同時に、*Proteus* 菌が検出されている例が多く、*Proteus* 菌が不変例で多く検出されている事から、不変の原因の一つに、*Proteus* 菌が関与しているものと考えられる。その他 *Pseudomonas* 菌などのグラム陰性菌では、効果があると思われる。

見方を変えて、T-1220は、急性炎症では著効があり、慢性炎症症例でも半数の軽快症例があり、耳鼻咽喉科領域の細菌感染症では、かなり効果があると思われる。

副作用については、発熱以外に特に問題となる障害はなかったし、発熱も投与を中止する事で、すみやかに解消される。したがって、使用前にペニシリンショックの既往がない事を確かめて、皮内反応で陰性である事を調べて使用するなら、安全に使用できると思われる。万一副作用が発現したとしても、投与を中止することで、すみやかに解消するものと考えられる。

結 論

- 1) 半合成ペニシリン系抗生物質であるT-1220を成人1日2gを基準として、主に点滴および静注にて、耳鼻咽喉科領域の細菌感染症に投与した。
- 2) 広いスペクトラムの抗菌作用を持つ。特に、グラム陽性球菌には著効を示した。
- 3) 急性炎症例では著効を示した。慢性炎症例でも、多くの有効な症例があった。
- 4) ペニシリンショックの既往がなく、皮内テストにて陰性である事を確かめれば、安全に使用できる薬剤である。
- 5) 副作用が発現したときには、すみやかに投与を中止することによって解消される。

文 献

- 1) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウムI、T-1220抄録集、1976

CLINICAL TRIAL OF T-1220 IN THE TREATMENT OF
ACUTE OR CHRONIC EAR, NOSE AND THROAT DISEASES

SHOGO AWATAGUCHI, SHIN-ICHIRO SAKAMOTO, HISAKI SAITO,
FUMITO SUZUKI, SHIGEKI KAMATA, KOICHI MAGARA,
KAZUHIKO KIKUCHI, MARIKO HIRAOKA, MASARU HAKAMADA,
and MASAOKI KASAHARA

Department of Oto-Rhino-Laryngology,
Hirosaki University School of Medicine

17 cases with ear, nose and throat diseases were treated by intravenous injection or intravenous continuous infusion of 2 or 4 g of T-1220 per day.

4 cases with acute otitis media were cured rapidly by this therapy. 3 cases with chronic otitis media infected by *Proteus mirabilis* could not be cured by the intravenous injection of 1-2 g of T-1220 for 3-46 days, but another one with otitis media infected by *Pseudomonas aeruginosa* could be cured by the intravenous injection of 2-4 g of T-1220 per day for 20 days. In the later case, however, attack of high fever appeared as the side effect, and disappeared after discontinue of the injection of this drug.

The other 9 cases with various acute or chronic upper or lower airway diseases were almost cured by intravenous injection of 2-4 g of T-1220 per day for 10-2 days, excepting 2 cases.