

耳鼻咽喉科領域における T-2588 の臨床的、基礎的研究

藤 巻 豊・河村正三・堀川治久

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室

渡 辺 洋

武谷病院耳鼻咽喉科

T-2588 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性を臨床的、基礎的に検討した。

(1) 臨床的検討では、T-2588 を1回 100 mg ないし 200 mg を1日3回食後経口投与した。

(2) 急性化膿性中耳炎7例、慢性化膿性中耳炎急性増悪16例、急性副鼻腔炎4例、慢性副鼻腔炎急性増悪3例、急性陰窩性扁桃炎21例、慢性扁桃炎急性増悪3例、急性咽喉頭炎4例、急性咽頭炎4例、その他4例の合計66例にT-2588を投与した。

(3) 臨床効果は、急性化膿性中耳炎：86%、慢性化膿性中耳炎急性増悪：50%、急性副鼻腔炎：75%、慢性副鼻腔炎急性増悪：67%であり、急性扁桃炎、慢性扁桃炎急性増悪、急性咽喉頭炎および急性咽頭炎では100%であった。

(4) 副作用については、1例において本剤投与5日目に軽度の下痢が発現したが、治癒したために、本剤の投与を終了し下痢も改善した。また、臨床検査値は6例にて血液、肝・腎機能を測定し得たが異常値は出現しなかった。

(5) 口蓋扁桃へのT-2588の血清よりの移行率を、本剤内服150分より255分までの間で測定し、その血清より口蓋扁桃への移行率は16.9%より88%の範囲に分布し、20~30%程度の移行を認めたものが多くを占めた。

上顎洞粘膜へのT-2588の血清よりの移行率は32%より84.5%の範囲に分布した。

(6) モルモット急性中耳炎モデルを用いてT-2588の中耳粘膜内濃度を測定した。200 mg/kg 経口投与し、中耳粘膜内濃度は1時間後で2.83 $\mu\text{g/g}$ のピーク値を示し、4時間後でも0.76 $\mu\text{g/g}$ を示した。

T-2588 は Fig. 1 の構造を有する経口用エステル型セフェム系抗生物質であり、経口投与後、腸管から吸収され、エステラーゼによって抗菌活性を示す T-2525 に加水分解される。T-2525 は *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis* および *Klebsiella pneumoniae* には cephalexin, cefaclor より優れた抗菌力を示し、また、従来の経口剤では感受性の低い Indole (+) *Proteus* に対しても強い抗菌力を有する。そして、各種細菌産生の β -lactamase に対し強い抵抗力を示す。その血中濃度は持続的で、主に尿中に排泄される¹⁾。

今回、T-2588 の耳鼻咽喉科領域感染症に対して臨床的、基礎的に有用性および安全性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 臨床的検討

1) 対象疾患

化膿性中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、咽喉頭炎、および細菌学的効果の判定し得る耳鼻咽喉科領域感染症を投与対象とした。

2) 対象患者および除外

対象は原則として16歳以上の男・女とし、感染症として症状・所見の明確な、軽症ないし中等症の感染症患者とした。また、下記項目に該当する症例は使用対象より除外した。

(1) セフェム系抗生物質にアレルギーの既往のある症例。

(2) 重篤な基礎疾患、合併症を有し、抗生剤の効果判定が困難なもの。

(3) 高度の腎および肝機能障害のある症例。

(4) 妊婦および授乳中の婦人。

(5) 乳幼児および小児。

(6) その他主治医が不適当と判断した症例。

3) 薬剤および投与方法・投与量

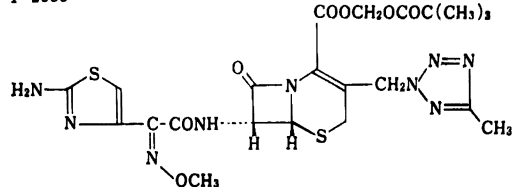
T-2588, 100 mg (力価) を使用し、1回100 mg ないし200 mg を1日3回食後経口投与した。

4) 併用薬剤

T-2588 自身の効果を正確に把握するために、原則として他の抗菌性薬剤、抗炎症剤、鎮痛・解熱剤などの併

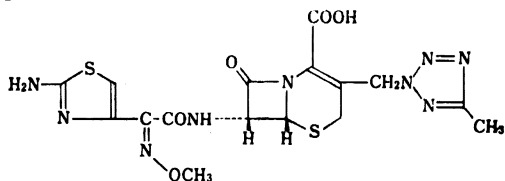
Fig. 1 Chemical structure of T-2588 and T-2525

T-2588



pivaloyloxymethyl (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

T-2525



(+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

用は行なわれないこととした。

止むを得ず併用した場合は、その薬剤名、1日投与量、投与期間などを明記することとした。また、他の特別な処置を行なった場合には必ず調査表に記入することとした。

5) 観察項目および観察時期

下記観察項目に関して、可能な限り毎日記録することを原則とし、少なくとも投与前、投与3日後および7日後には必ず記録することとした。

観察項目は下記の項目とした。

(1) 自覚症状

(2) 他覚所見

(3) 細菌学的検査：原因菌を検索し、その菌の消長、感受性測定（最小発育阻止濃度、MIC）を可能な限り実施した。

(4) 臨床検査：可能な限り、本剤投与前後に臨床検査を実施し、本剤による影響の有無を観察することとした。

6) 効果判定

効果の判定は、臨床効果、細菌学的効果などを総合して、主治医が判定した。

2. 基礎的検討

1) 口蓋扁桃、副鼻腔粘膜、上顎嚢胞壁内濃度の測定
慢性扁桃炎、慢性副鼻腔炎、上顎嚢胞手術時に、T-2588、200 mg 内服後の各組織内の T-2525 濃度を測定

した。濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする disc 法により行なった。また、検体採取時に血液を採取し、血清中の T-2525 濃度も測定した。

2) モルモット急性中耳炎モデルを用いた T-2588 のモルモット中耳粘膜および血清中濃度の測定

Hartley 系モルモット、雄、体重 235 g より 270 g のものを用いて、中耳炎分離株の *Streptococcus pneumoniae* を約 37°C で 16 時間培養し、 5.0×10^6 CFU/ml に調整した菌液を用いて、すでに報告した方法⁹⁾により、モルモット急性中耳炎モデルを作成した。

感染翌日に T-2588 を T-2525 として 200 mg/kg を経口投与した。血清および中耳粘膜の採取は投与 30 分、1、2、3 および 4 時間後に行なった。血液はエーテル麻酔下に下大静脈より採取し、中耳粘膜は血液採取後、中耳骨包を分離し採取した。血液は 3,000 rpm で 10 分間遠心分離し、上澄を血清サンプルとした。中耳粘膜は 1/15 M リン酸緩衝液で 10 倍希釈し、ホモジナイズ後 3,000 rpm で 10 分間遠心分離し、上澄をサンプルとした。T-2525 は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とするペーパーディスク法で測定した。

II. 結果

1. 臨床的検討

Table 1 に症例一覧を示した。

男 24 例、女 42 例合計 66 例に投与した。投与対象の年齢は 14 歳（体重 56 kg）より 84 歳までの範囲に分布した。

Table 2 には投与日数別臨床効果を示した。投与期間は 3 日間より 11 日間に分布し、6 日または 7 日投与の症例が多くを占めた。

Table 3 には 1 日投与量別、疾患別臨床効果一覧を示した。1 日 300 mg 投与例が 44 例、1 日 600 mg 投与例が 22 例であった。中耳炎では 1 日 600 mg 投与例が多く、副鼻腔炎、扁桃炎、咽頭炎では 300 mg 投与例が多くを占めた。

Table 1 および Table 3 より明らかなように、無効症例は、口蓋嚢胞化膿症の 1 例を除き、急性中耳炎 1 例および慢性化膿性中耳炎 7 例と中耳炎のみに集中した。

Table 4 には疾患別臨床効果一覧を示した。臨床効果が有効以上であった症例の有効率は、急性中耳炎：86%，慢性化膿性中耳炎急性増悪：50%，急性副鼻腔炎：75%，慢性副鼻腔炎急性増悪：67% であり、上顎嚢胞化膿症、急性陰窩性扁桃炎、慢性扁桃炎急性増悪、急性咽喉頭炎、急性咽頭炎および扁桃周囲膿瘍では 100% であった。

副作用および臨床検査値異常では、症例 37 において、本剤投与 5 日目に軽度の下痢が発現したが、治癒したた

Table 1-1 Results of clinical trial with T-2588

Case No.	Name	Age-Sex	Diagnosis	Severity	Dosage		Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$) 10^6	Clinical effect	Side effect
1	E.T.	21 F	Acute otitis media	Moderate	100 $\times$ 3	3	<i>S. aureus</i> (3.13) <i>S. epidermidis</i> ↓ N.D.	Poor	—
2	K.N.	37 F	Acute otitis media	Moderate	100 $\times$ 3	4	— ↓ —	Excellent	—
3	M.K.	35 F	Acute otitis media	Moderate	200 $\times$ 3	7	— ↓ —	Excellent	—
4	T.S.	39 M	Acute otitis media	Moderate	200 $\times$ 3	7	<i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.025) ↓ —	Excellent	—
5	A.S.	16 F	Acute otitis media	Severe	200 $\times$ 3	7	— ↓ —	Good	—
6	Y.M.	26 M	Acute otitis media	Moderate	200 $\times$ 3	7	<i>S. pneumoniae</i> ↓ —	Excellent	—
7	T.K.	38 F	Acute otitis media	Mild	200 $\times$ 3	7	<i>S. pneumoniae</i> ↓ —	Excellent	—
8	H.J.	41 M	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	100 $\times$ 3	7	Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> (0.78) ↓ Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> (0.78)	Fair	—
9	M.A.	14 M (56kg)	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	100 $\times$ 3	7	<i>P. putida</i> (50) <i>S. aureus</i> (3.13) ↓ <i>P. putida</i> (25) <i>S. aureus</i> (3.13)	Poor	—

N.D.: Not determined

Table 1-2 Results of clinical trial with T-2588

Case No.	Name	Age-Sex	Diagnosis	Severity	Dosage Daily dosage (mg)	Duration (days)	Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$) 10^6	Clinical effect	Side effect
10	T.S.	71 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	100 $\times$ 3	5	<i>S. aureus</i> (3.13) ↓ <i>S. aureus</i> (3.13)	Poor	—
11	K.Y.	46 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	100 $\times$ 3	7	<i>S. epidermidis</i> <i>Streptococcus</i> sp. ↓ —	Good	—
12	S.N.	37 M	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	100 $\times$ 3	6	<i>P. aeruginosa</i> (50) <i>S. aureus</i> (6.25) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (50)	Poor	—
13	H.T.	83 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	100 $\times$ 3	6	<i>S. aureus</i> (1.56) ↓ —	Good	—
14	H.H.	64 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	Mild	200 $\times$ 3	7	<i>S. epidermidis</i> (0.78) ↓ —	Excellent	—
15	S.T.	70 M	Acute exacerbation of chronic otitis media	Severe	200 $\times$ 3	6	<i>S. aureus</i> (50) ↓ —	Excellent	—
16	Y.Y.	33 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	200 $\times$ 3	7	Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> (0.78) <i>Corynebacterium</i> (0.1) ↓ Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> (1.56)	Poor	—
17	A.T.	42 M	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	200 $\times$ 3	7	<i>S. epidermidis</i> (3.13) <i>Corynebacterium</i> (12.5) ↓ N.D.	Poor	—
18	U.M.	45 M	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	200 $\times$ 3	3	<i>P. aeruginosa</i> (200) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (200)	Poor	—

N.D.: Not determined

Table 1-3 Results of clinical trial with T-2588

Case No.	Name	Age-Sex	Diagnosis	Severity	Dosage Daily dosage (mg)	Duration (days)	Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$) 10^6	Clinical effect	Side effect
19	K.T.	46 M	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	200 $\times$ 3	3	<i>S. haemolyticus</i> (3.13) Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (0.78) ↓ —	Excellent	—
20	S.T.	84 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	200 $\times$ 3	7	<i>P. aeruginosa</i> (25) ↓ —	Good	—
21	K.T.	57 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	200 $\times$ 3	7	<i>S. aureus</i> (3.13) ↓ —	Excellent	—
22	S.T.	50 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	Mild	200 $\times$ 3	7	<i>S. pneumoniae</i> ↓ —	Excellent	—
23	Y.N.	48 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	Severe	200 $\times$ 3	3	<i>S. aureus</i> (6.25) ↓ <i>S. aureus</i> (6.25)	Poor	—
24	I.H.	21 M	Acute maxillary sinusitis	Moderate	100 $\times$ 3	7	— ↓ <i>S. intermedius</i>	Fair	—
25	Y.Y.	38 F	Acute maxillary sinusitis	Moderate	100 $\times$ 3	7	<i>H. influenzae</i> (≤ 0.025) ↓ —	Excellent	—
26	A.K.	33 M	Acute maxillary sinusitis	Moderate	100 $\times$ 3	11	<i>Streptococcus</i> sp. ↓ —	Good	—
27	K.H.	27 F	Acute maxillary sinusitis	Moderate	200 $\times$ 3	7	<i>H. influenzae</i> α - <i>Streptococcus</i> ↓ —	Good	—

Table 1-4 Results of clinical trial with T-2588

Case No.	Name	Age-Sex	Diagnosis	Severity	Dosage Daily dosage (mg)	Duration (days)	Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$) 10^6	Clinical effect	Side effect
28	S.H.	42 M	Acute exacerbation of chronic maxillary sinusitis	Moderate	100 $\times$ 3	9	$\downarrow$	Good	—
29	I.F.	32 F	Acute exacerbation of chronic maxillary sinusitis	Moderate	100 $\times$ 3	6	$\downarrow$	Fair	—
30	S.M.	23 F	Acute exacerbation of chronic maxillary sinusitis	Moderate	100 $\times$ 3	7	<i>C. diversus</i> (0.2) $\downarrow$	Good	—
31	H.K.	41 M	Infection of buccal cyst	Mild	100 $\times$ 3	5	$\downarrow$	Excellent	—
32	K.E.	33 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	8	<i>S. aureus</i> (3.13) <i>β-Streptococcus</i> $\downarrow$	Excellent	—
33	K.K.	26 M	Acute tonsillitis	Mild	100 $\times$ 3	4	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> (0.39) $\downarrow$	Excellent	—
34	O.M.	22 M	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	6	<i>β-Streptococcus</i> $\downarrow$	Good	—
35	O.E.	43 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	7	<i>A. hydrophila</i> (0.39) <i>E. cloacae</i> (0.39) $\downarrow$	Good	—
36	S.S.	67 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	7	<i>β-Streptococcus</i> $\downarrow$	Good	—

Table 1-5 Results of clinical trial with T-2588

Case No.	Name	Age-Sex	Diagnosis	Severity	Dosage		Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$) 10^6	Clinical effect	Side effect
37	M.S.	18 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	6	<i>P. aeruginosa</i> (200) ↓ —	Good	Diarrhea
38	N.K.	40 M	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	6	<i>Micrococcus</i> sp. (≤ 0.025) ↓ —	Excellent	—
39	K.S.	34 M	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	7	N.F.	Good	—
40	N.N.	35 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	7	<i>S. pyogenes</i> ↓ —	Good	—
41	T.H.	33 M	Acute tonsillitis	Severe	100 $\times$ 3	7	<i>S. aureus</i> (3.13) ↓ —	Excellent	—
42	H.K.	24 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	7	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025) <i>S. epidermidis</i> (0.78) ↓ —	Excellent	—
43	F.K.	28 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	5	<i>S. aureus</i> (12.5) ↓ —	Excellent	—
44	K.T.	34 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	7	<i>Flavobacterium</i> (100) ↓ —	Excellent	—
45	S.M.	43 M	Acute tonsillitis	Severe	100 $\times$ 3	4	<i>A. calcoaceticus</i> (50) <i>Alcaligenes</i> sp. (12.5) ↓ N.D.	Good	—

N.D.: Not determined
N.F.: Normal flora

Table 1-6 Results of clinical trial with T-2588

Case No.	Name	Age-Sex	Diagnosis	Severity	Dosage Daily dosage (mg)	Dosage Duration (days)	Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$ 10^6)	Clinical effect	Side effect
46	T.M.	32 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	4	<i>S. aureus</i> (3.13) <i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025) ↓ —	Excellent	—
47	H.S.	30 F	Acute tonsillitis	Severe	100 $\times$ 3	7	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025) <i>A. calcoaceticus</i> (3.13) ↓ —	Excellent	—
48	F.M.	33 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	7	N.D. ↓ —	Excellent	—
49	T.T.	25 M	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	7	β -Streptococcus ↓ —	Excellent	—
50	T.Y.	47 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 $\times$ 3	4	<i>P. maltophilia</i> (> 400) Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> (1.56) ↓ —	Excellent	—
51	N.Y.	21 F	Acute tonsillitis	Moderate	200 $\times$ 3	7	<i>E. cloacae</i> (0.2) ↓ —	Excellent	—
52	H.R.	33 F	Acute tonsillitis	Moderate	200 $\times$ 3	7	N.F.	Excellent	—
53	S.M.	16 F	Acute exacerbation of chronic tonsillitis	Severe	100 $\times$ 3	7	<i>P. aeruginosa</i> (100) ↓ —	Excellent	—
54	S.M.	31 F	Acute exacerbation of chronic tonsillitis	Severe	100 $\times$ 3	7	<i>S. aureus</i> (3.13) <i>A. calcoaceticus</i> (6.25) <i>P. maltophilia</i> (> 400) <i>E. agglutimens</i> (0.1) ↓ —	Excellent	—

N.D.: Not determined

N.F.: Normal flora

Table 1-7 Results of clinical trial with T-2588

Case No.	Name	Age-Sex	Diagnosis	Severity	Dosage		Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$) 10^6	Clinical effect	Side effect
55	T.T.	68 F	Acute exacerbation of chronic tonsillitis	Mild	100 $\times$ 3	4	<i>S. aureus</i> (3.13) ↓ —	Excellent	—
56	K.K.	51 M	Acute inflammation of tongue tonsil	Severe	200 $\times$ 3	7	N.F.	Fair	—
57	S.T.	25 M	Peritonsillar abscess	Severe	200 $\times$ 3	4	N.F.	Good	—
58	I.H.	37 M	Acute pharyngolaryngitis	Mild	100 $\times$ 3	6	<i>H. influenzae</i> (≤ 0.025) ↓ —	Excellent	—
59	N.T.	24 F	Acute pharyngolaryngitis	Moderate	100 $\times$ 3	6	<i>S. aureus</i> (3.13) ↓ N.D.	Good	—
60	K.H.	40 F	Acute pharyngolaryngitis	Moderate	200 $\times$ 3	7	<i>P. putida</i> (25) ↓ —	Excellent	—
61	S.Y.	27 F	Acute pharyngolaryngitis	Moderate	200 $\times$ 3	7	N.F.	Excellent	—
62	O.M.	29 M	Acute pharyngitis	Moderate	100 $\times$ 3	5	<i>S. aureus</i> (3.13) ↓ —	Excellent	—
63	S.H.	45 F	Acute pharyngitis	Moderate	100 $\times$ 3	7	<i>K. pneumoniae</i> (0.1) <i>P. putida</i> (25) ↓ —	Excellent	—

N.D. : Not determined
N.F. : Normal flora

Table 1-8 Results of clinical trial with T-2588

Case No.	Name	Age-Sex	Diagnosis	Severity	Dosage Daily dosage (mg) Duration (days)	Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$) 10^6	Clinical effect	Side effect
64	F.Y.	40 F	Acute pharyngitis	Moderate	100×3 6	<i>S. aureus</i> (3.13) ↓ —	Excellent	—
65	M.Y.	69 F	Acute pharyngitis	Moderate	100×3 5	β - <i>Streptococcus</i> ↓ —	Excellent	—
66	M.A.	34 F	Infection of cyst of hard palate	Moderate	100×3 7	<i>S. nonhaemolyticus</i> (0.2) ↓ <i>S. nonhaemolyticus</i> (0.1)	Poor	—

めに本剤の投与を終了し、下痢も改善した。また、臨床検査値は6例にて血液、肝・腎機能を測定し得たが、異常値は出現しなかった。

2. 基礎的検討

1) 口蓋扁桃内濃度

8症例において、口蓋扁桃内の T-2525 濃度は12検体につき、また、血清中 T-2525 濃度は9検体につき測定した。T-2588 内服 150 分より 255 分後までの時間について検討した。各測定点における濃度は Table 5 に示した。血清より口蓋扁桃への T-2525 の移行率は16.9%より 88% の範囲に分布したが、20% 台および 30% 台が多くを占めた。

2) 上顎洞粘膜内濃度

T-2588 投与後の T-2525 の上顎洞粘膜内濃度は4例について測定した。結果は Table 6 に示した。T-2588 内服後 130 分より 210 分の間に測定した。T-2525 の血清より上顎洞粘膜への移行率は 32% より 84.5% の範囲に分布した。

3) モルモット中耳粘膜および血清中濃度

Table 7 には T-2588 投与 30 分後より 4 時間後までの血清および中耳粘膜内の T-2525 濃度および、血清より中耳粘膜への T-2525 の移行率を示した。また、Fig. 2 には Table 7 の平均値をグラフにして示した。

血清中濃度は、1 時間後で 7.85 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、4 時間後でも 0.58 $\mu\text{g/ml}$ を示した。なお、血清中半減期は $T_{1/2}=40.7 \text{ min}$ であった。

中耳粘膜内濃度は1 時間後で 2.83 $\mu\text{g/g}$ のピーク値を示し、4 時間後でも 0.76 $\mu\text{g/g}$ を示した。なお、中耳粘膜中半減期は $T_{1/2}=87.3 \text{ min}$ であった。

III. 考 按

T-2588 は T-2525 の prodrug であり、T-2525 は、耳鼻咽喉科領域感染症より検出される細菌のなかでは、*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* および *Haemophilus influenzae* などに対しては優れた抗菌力を有し、また、血中半減期が長いことにより、これらの菌が検出される感染症に対する有用性は基礎的に期待されるところである。

今回の臨床的検討では、これらの検出頻度が高い疾患の有効率は急性化膿性中耳炎では 86%、急性副鼻腔炎では 75%、そして、急性扁桃炎、急性咽喉頭炎および急性咽頭炎ではいずれも 100% と良好であった。そして、基礎的なデータを裏付けた。

このうち、急性扁桃炎、急性咽喉頭炎および急性咽頭炎では1日 300 mg 投与で良好な臨床成績を示し、これらの疾患に対する本剤の有用性が特に高いことを示した。

Table 2 Clinical effects classified by duration

Duration (days)	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
3	1			3	4
4	5	2			7
5	4			1	5
6	4	4	1	1	10
7	21	9	3	4	37
8	1				1
9		1			1
10					0
11		1			1
Total	36	17	4	9	66

Table 3 Clinical effects classified by daily dose

Diagnosis	Daily dose (mg)	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Acute otitis media	300	1			1	2	50
	600	4	1			5	100
Acute exacerbation of chronic otitis media	300		2	1	3	6	33
	600	5	1		4	10	60
Acute sinusitis	300	1	1	1		3	67
	600		1			1	100
Acute exacerbation of chronic sinusitis	300		2	1		3	67
Infection of buccal cyst	300	1				1	100
Acute tonsillitis	300	12	7			19	100
	600	2				2	100
Acute exacerbation of chronic tonsillitis	300	3				3	100
Acute inflammation of tongue tonsil	600			1		1	0
Peritonsillar abscess	600		1			1	100
Acute pharyngolaryngitis	300	1	1			2	100
	600	2				2	100
Acute pharyngitis	300	4				4	100
Infection of cyst of hard palate	300				1	1	0
Total	300	23	13	3	5	44	82
	600	13	4	1	4	22	77

Table 4 Clinical effects of T-2588

Diagnosis	Clinical effect				Total	Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor		
Acute otitis media	5	1		1	7	86
Acute exacerbation of chronic otitis media	5	3	1	7	16	50
Acute sinusitis	1	2	1		4	75
Acute exacerbation of chronic sinusitis		2	1		3	67
Infection of buccal cyst	1				1	100
Acute tonsillitis	14	7			21	100
Acute exacerbation of chronic tonsillitis	3				3	100
Acute inflammation of tongue tonsil			1		1	0
Peritonsillar abscess		1			1	100
Acute pharyngolaryngitis	3	1			4	100
Acute pharyngitis	4				4	100
Infection of cyst of hard palate				1	1	0
Total	36	17	4	9	66	80

Table 5 Serum and tonsil concentrations of T-2525
(after single oral administration of T-2588 200mg)

Case	Time after administration (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		Transfer ratio(%) Tonsil/Serum
		Serum	Tonsil	
1	150	1.2	0.65	54.2
2	150	N.D.	0.36	—
	160	1.68	0.375	22.3
3	180	1.05	0.3	28.6
	205	N.D.	0.32	—
4	180	1.36	0.23	16.9
	190	N.D.	0.22	—
	210	1.23	N.D.	—
5	210	0.73	0.27	37.0
	225	N.D.	0.69	—
6	210	0.97	0.36	37.1
7	220	1.4	0.49	35.0
8	255	1.0	0.88	88.0

N.D. : Not determined

Table 6 Serum and mucosa of maxillary sinus concentrations of T-2525
(after single oral administration of T-2588 200mg)

Case	Time after administration (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		Transfer ratio(%) Mucosa of maxillary sinus/Serum
		Serum	Mucosa of maxillary sinus	
1	130	0.23	<0.1 <0.02(pus)	--
2	180	1.1	0.93	84.5
3	180	1.0	0.32 0.37(nasal polyp)	32.0 37.0
4	210	1.1	0.525	47.7

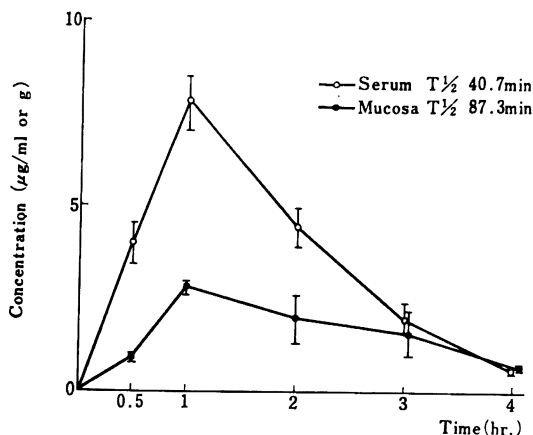
Table 7 Serum levels and middle ear mucosa levels of T-2588 in guinea-pig with acute otitis media after oral administration of 200mg/kg (n=4)

Time (hr)	Concentration		Transfer ratio Mucosa/Serum
	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Mucosa ($\mu\text{g/g}$)	
0.5	3.98 ± 0.53	0.85 ± 0.14	0.22 ± 0.029
1	7.85 ± 0.67	2.83 ± 0.17	0.37 ± 0.029
2	4.48 ± 0.53	1.97 ± 0.66	0.43 ± 0.12
3	2.01 ± 0.41	1.62 ± 0.62	0.79 ± 0.19
4	0.58 ± 0.12	0.76 ± 0.17	1.48 ± 0.44

Test organism : *K. pneumoniae* ATCC 10031

Method : Paper disc method

Fig. 2 Serum levels and middle ear mucosa levels of T-2588 in guinea-pig with acute otitis media after oral administration of 200 mg/kg (n=4)



しかしながら、慢性化膿性中耳炎急性増悪に対する本剤の有効率は1日300mg投与では33%と低値であり、1日600mg投与では60%とまずまずの成績であった。中耳炎で本剤が無効であった8例はいずれも、*S. aureus*, *S. epidermidis* および *P. aeruginosa* などが検出された症例であり、本剤の抗菌力が強くない菌の検出症例であった。

一方、本剤の耳鼻咽喉科領域組織への移行の検討結果では、口蓋扁桃、上顎洞粘膜、モルモット急性中耳炎中耳粘膜への移行は良好でありこれらの疾患に対する本剤の有用性を基礎的に裏付ける結果となった。

文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588, 1985
- 2) 藤巻 豊, 河村正三, 市川銀一郎, 杉田麟也, 堀川治久, 出口浩一: モルモット急性中耳炎モデルを用いた中耳粘膜への抗生剤の移行の研究。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2: 79~82, 1984

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY OF T-2588 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTION

YUTAKA FUJIMAKI, SHOZO KAWAMURA and HARUHISA HORIKAWA

Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University School of Medicine

HIROSHI WATANABE

Department of Otorhinolaryngology, Taketani Hospital

We had reported the clinical and fundamental study on the utility of a new cephem antibiotic, T-2588, in otorhinolaryngological infection.

A hundred mg or 200 mg of T-2588 was administered orally three times a day.

T-2588 was administered 7 cases of acute otitis media, 16 of acute exacerbation of chronic otitis media, 4 of acute paranasal sinusitis, 3 of acute exacerbation of chronic sinusitis, 21 of acute tonsillitis, 4 of acute pharyngolaryngitis, 4 of acute pharyngitis, 3 of acute exacerbation of chronic tonsillitis and 4 of other infections. Clinical efficacy was tested in these 66 cases.

Clinical effectiveness of these infections were revealed as follows: acute otitis media: 86%, acute exacerbation of chronic otitis media: 50%, acute sinusitis: 75%, acute exacerbation of chronic sinusitis: 67%, acute tonsillitis: 100%, acute exacerbation of chronic tonsillitis: 100%, acute pharyngolaryngitis: 100%, acute pharyngitis: 100%.

Side effects were observed in one case with diarrhea. No abnormality of laboratory data were detected.

Faucal tonsil and maxillary sinus mucosal level of T-2588 were assayed. Transfer ratio of the drug from serum to these tissues were as follows, tonsil: 16.9~88.0%, maxillary sinus mucosa: 32~84.5%.

Middle ear mucosal level of the drug was also assayed using acute otitis media model of guinea pigs, and following data was detected. Middle ear mucosal level of the drug after 200mg/kg administration showed 2.83 $\mu\text{g/g}$ (peak value) at 60 minutes after administration and 0.76 $\mu\text{g/g}$ at 4 hours after administration.