

## T-2588 の耳鼻咽喉科領域における基礎的、臨床的検討

大西信治郎・上田良穂・小林恵子・伊藤依子

関東通信病院耳鼻咽喉科

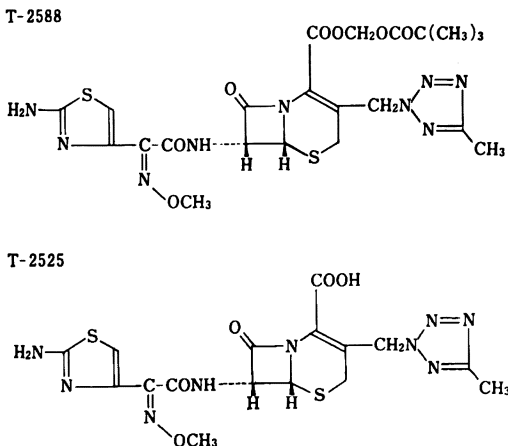
経口セフェム系抗生剤 T-2588 について体内動態および臨床的検討を行ない、下記の結果を得た。

- 1) 成人 5 例に本剤 200 mg 経口投与したときの血清中濃度は、2 時間後 1.34  $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 1.36  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 1.05  $\mu\text{g/ml}$  であった。
- 2) 本剤 200 mg 内服後 3 時間前後の組織内濃度は鼻茸 4 例で 0.68~1.60  $\mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜 1 例で 0.49  $\mu\text{g/g}$ 、篩骨洞粘膜 2 例で 1.20~1.33  $\mu\text{g/g}$  であった。
- 3) 耳鼻咽喉科感染症患者 20 例に T-2588 を 1 日 200~600 mg 投与した結果、臨床効果は著効 4 例、有効 8 例、やや有効 5 例、無効 3 例で、有効率は 60% であった。副作用は 1 例に下痢を認めたのみであった。

T-2588 は富山化学工業(株)で開発された経口セフェム系抗生剤で、その構造式は Fig. 1 のとおりである。本剤は経口吸収を高めるためにセフェム環の 4 位カルボン酸をエステル化したプロドラッグで、吸収後抗菌活性を示す T-2525 に加水分解されるというものである。本剤の特長として、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、かつ、 $\beta$ -lactamase に対し強い抵抗性を示すことなどが報告されている<sup>1)</sup>。また、各種の安全性試験や臨床第 1 相試験において安全性が高いことが確認されている。

著者らは、今回、T-2588 の提供を受け、経口投与による組織内移行の測定を行ない、耳鼻咽喉科領域の感染症に対する有効性および安全性の検討を行なったので、その成績を報告する。

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



## I. 対象ならびに研究方法

## 1. 血中濃度と組織内濃度

対象は慢性副鼻腔炎および鼻茸を有する 28 歳から 77 歳の男性 5 例で、本剤 200 mg (100 mg 錠 2 剤) を空腹時に経口投与した。内服後 2, 3 および 4 時間に採血し、血清中濃度の測定に供し、鼻腔内組織の摘出は内服後 3 時間を目安に行なった。摘出した組織(鼻茸、上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜)は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 中でホモジナイズし、1,000  $\times$  g 10 分の遠心上清を組織内濃度の測定に供した。

血清中ならびに組織中 T-2525 濃度の測定は、各々 *K. pneumoniae* ATCC 10031, *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌としたペーパードイスク法<sup>2)</sup>により行なった。

## 2. 臨床効果

## 1) 対象

治療対象は昭和 59 年 8 月から昭和 60 年 1 月までに関東通信病院耳鼻咽喉科で受診した感染症 20 例であった。その内訳は、急性中耳炎 2 例、慢性中耳炎急性増悪 9 例、急性外耳道炎 1 例、急性咽頭炎 1 例、急性扁桃炎 7 例である。年齢分布は 21~56 歳(平均年齢 41.0 歳)で、性別では男性 12 例、女性 8 例であった。

## 2) 投与方法

投与方法は、1 日量 200~600 mg、1 日 1~4 回分割投与とした。投与期間は 3~14 日間(平均 7.5 日)で、総投与量は 0.9~8.4 g(平均 3.16 g)であった。

## 3) 臨床効果の判定基準

治療効果の判定は臨床症状の推移をもとに著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で行なった。各段階の判定基準は以下に示したとおりである。著効:投与 4 日以内に全身症状が回復し、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛、

分泌物などが消失ないし治癒したもの。有効：上記症状、所見が7日以内にほぼ軽快したもの。やや有効：7日の時点で治癒傾向を示すが、なお治療を要したもの。無効：治療開始後ほとんど症状の改善、治癒傾向を示さないもの。感染症において薬効評価を行なうには起炎菌の消失を検索するのが妥当であろうが、実際には困難な症例が多く、臨床症状、所見の改善を考慮して判定を行った。有効率は有効以上の症例数で算出した。

4) 起炎菌の分離

起炎菌を検出する目的で、中耳炎では耳漏を、咽頭炎では咽頭粘膜を、扁桃炎では陰窩部膿栓を滅菌綿棒を用いて採取し、当院細菌検査室および東京クリニカル(株)で分離培養、同定を行ない、T-2525の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。MICは日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従って測定した。

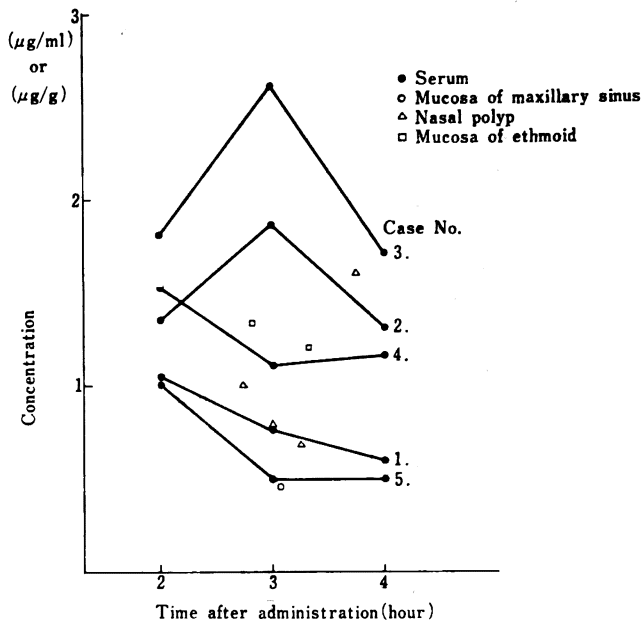
II. 成績

1. 血中濃度と組織内濃度

成人5例におけるT-2588 200 mg 経口投与後の血清中濃度および鼻・副鼻腔組織内濃度を Fig.2 に示した。T-2525 の血清中濃度は、内服後2時間には1.00~1.80 μg/ml に達し、5例の平均値は2時間で1.34 μg/ml, 3時間で1.36 μg/ml, 4時間で1.05 μg/ml であった。本剤投与後3時間前後の組織内濃度は鼻茸4例で0.68~1.60 μg/g(平均1.02 μg/g), 上顎洞粘膜では0.49 μg/g, 篩骨洞粘膜2例の平均値は1.27 μg/g であった。各組織の抽出時の血清中濃度を概算し、組織内濃度と比較すると鼻茸で血清中濃度の36.8~156% (平均94.5%), 上顎洞粘膜で65.3%, 篩骨洞粘膜で64.9~120.9% であった。

2. 臨床効果

Fig. 2 Serum and tissue concentration after single oral administration of T-2588 200 mg



Case No.	Age	Sex	Serum (μg/ml)			Mucosa of maxillary sinus (μg/g)	Nasal polyp (μg/g)				Mucosa of ethmoid (μg/g)	
			Time	2'	3'	4'	3'05'	2'45'	3'00'	3'15'	3'45'	2'50'
1	28	M	1.05	0.75	0.59	0.49 (65.3)						
2	35	M	1.35	1.85	1.30				0.68 (36.8)			1.20 (64.9)
3	77	M	1.80	2.60	1.70					1.60 (94.1)		
4	28	M	1.52	1.10	1.15		1.00 (90.9)					1.33 (120.9)
5	50	M	1.00	0.50	0.49			0.78 (156.0)				
Mean			1.34	1.36	1.05	0.49(65.3)	1.02(94.5)				1.27(92.9)	

( ): ratio(%) of tissue level/serum level

Table 1-1 Clinical studies of T-2588

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Isolated organisms		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Treatment			Clinical effect	Side effect
				Species			Daily dose (mg X)	Duration (days)	Total dose (g)		
1	S.S.	45 M	Acute otitis media (r)	<i>S. aureus</i> <i>S. viridans</i>	→ (-)	0.78 0.1	100 X 3 (cap.)	7	2.1	Good	-
2	S.T.	40 M	Acute otitis media (r, l)	<i>A. caviae</i>	→ <i>A. caviae</i>	0.39	200 X 3 (cap.)	7	4.0	Poor	-
3	K.T.	53 M	Chronic otitis media (r) acute exacerbation	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	→ <i>P. stuartii</i> → <i>Staphylococcus</i> sp.	0.05 >400	100 X 3 (cap.)	7	2.1	Fair	-
4	S.H.	47 F	Chronic otitis media (l) acute exacerbation	<i>P. mirabilis</i> <i>P. stuartii</i>	→ <i>P. mirabilis</i> → <i>M. morgani</i>	$\leq 0.025$ 0.78	100 X 3 (cap.)	7	2.1	Poor	-
5	O.S.	47 M	Chronic otitis media (r) acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	→ ?	3.13	100 X 3 (cap.)	8	2.4	Fair	-
6	M.M.	35 M	Chronic otitis media (r) acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	→ <i>S. aureus</i> → <i>P. aeruginosa</i>	3.13	100 X 3 (cap.)	8	2.4	Fair	-
7	I.M.	54 F	Chronic otitis media (r) acute exacerbation	Negative	→ Negative	-	100 X 3 200 X 3 (cap.)	3 11	7.5	Good	-
8	S.A.	21 F	Chronic otitis media (l) acute exacerbation	<i>S. epidermidis</i>	→ (-)	1.56	100 X 3 100 X 4 (cap.)	7 7	4.9	Fair	-
9	M.Y.	35 M	Chronic otitis media (l) acute exacerbation	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>V. alginolyticus</i>	→ (-)	0.78 0.1	100 X 3 (cap.)	7	2.1	Good	-
10	F.C.	50 F	Chronic otitis media (r) acute exacerbation	<i>K. oxyloca</i> <i>A. calcoaceticus</i>	→ (-)	0.1 12.5	100 X 3 (cap.)	7	2.1	Good	-

Table 1-2 Clinical studies of T-2588

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Isolated organisms		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Treatment			Clinical effect	Side effect
				Species	→		Daily dose (mg $\times$ )	Duration (days)	Total dose (g)		
11	H.Y.	37 M	Chronic otitis media (r) acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	→	?	200 $\times$ 3 (tab.)	14	8.4	Poor	—
12	K.K.	36 F	Acute otitis externa (l)	<i>S. aureus</i>	→	<i>S. aureus</i>	200 $\times$ 2 (cap.)	10	4.0	Fair	—
13	H.F.	33 F	Acute pharyngitis	<i>S. pyogenes</i>	→	(-)	200 $\times$ 3 (tab.)	3	1.8	Excellent	—
14	F.H.	36 M	Acute tonsillitis	Normal flora			100 $\times$ 3 (cap.)	3	0.9	Excellent	—
15	H.T.	45 F	Acute tonsillitis	Group G <i>Streptococcus</i> <i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i>	→	(-)	$\leq 0.025$ 200 $\times$ 2 200 $\times$ 3 200 $\times$ 1 (cap.)	1 2 2	2.0	Good	Diarrhea
16	S.S.	44 M	Acute tonsillitis	<i>Enterococcus</i> sp.	→	(-)	200 $\times$ 3 (cap.)	3	1.8	Excellent	—
17	S.Y.	33 M	Acute tonsillitis	Normal flora			200 $\times$ 3 (cap.)	7	4.2	Good	—
18	A.I.	28 M	Acute tonsillitis	Normal flora			200 $\times$ 1 200 $\times$ 3 (tab.)	1 2	1.4	Excellent	—
19	H.T.	45 F	Acute tonsillitis	Group G <i>Streptococcus</i>	→	(-)	200 $\times$ 3 (tab.)	8	4.8	Good	—
20	K.S.	56 M	Acute tonsillitis	Normal flora			100 $\times$ 3 (tab.)	7	2.1	Good	—

Table 2 Clinical efficacy of T-2588

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Acute otitis media		1		1	2	50.0
Chronic otitis media acute exacerbation		3	4	2	9	33.3
Acute otitis externa			1		1	0
Acute pharyngitis	1				1	100.0
Acute tonsillitis	3	4			7	100.0
Total	4	8	5	3	20	60.0

Table 3 Bacteriological response to T-2588 in otorhinolaryngological infections

Isolate		No. of strains	Eradicated(%)	Persisted	Unknown
GPC	<i>S. aureus</i>	5	2 ( 50 )	2	1
	<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100 )		
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1 (100 )		
	<i>Streptococcus</i> sp.	4	4 (100 )		
	<i>Enterococcus</i> sp.	2	2 (100 )		
	Sub total	13	10 ( 83.3)	2	1
GNR	<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100 )		
	<i>E. cloacae</i>	1	1 (100 )		
	<i>P. mirabilis</i>	2	1 ( 50 )	1	
	Indole (+) <i>Proteus</i>	1	1 (100 )		
	<i>P. aeruginosa</i>	1			1
	NF-GNR	2	1 ( 50 )	1	
	Other	1	1 (100 )		
Sub total	9	6 ( 75.0)	2	1	
Total		22	16 ( 80.0)	4	2

耳鼻咽喉科領域感染症 20 例全症例における T-2588 の個々の治療成績の概略, すなわち, 性, 年齢, 診断名, 分離菌とその MIC, 投与量と期間, 総投与量, 臨床効果, 副作用について Table 1 に示した。また, 本剤の疾患別の臨床効果を Table 2 にまとめた。

急性中耳炎 2 例中, 有効 1 例, 無効 1 例で有効率 50%, 慢性中耳炎急性増悪 9 例中, 有効 3 例, やや有効 4 例, 無効 2 例で有効率 33.3%, 急性扁桃炎 7 例中, 著効 3 例, 有効 4 例で有効率 100% であった。その他急性外耳道炎の 1 例はやや有効, 急性咽頭炎の 1 例は著効であった。全 20 例では著効 4 例, 有効 8 例, やや有効 5 例, 無効 3 例で, 有効率 60% であった。

細菌学的には, *S. aureus* 5 株を含むグラム陽性菌 13 株と, グラム陰性菌 8 種 9 株が病巣より分離された。このうち, 投与後の分離培養ができなかった 2 例を除いて細菌学的効果をまとめると (Table 3), グラム陽性菌 12

株中 10 株 (83.3%) が, グラム陰性菌では 8 株中 6 株 (75.0%) が消失した。菌の消失率が低かったのは中耳炎および外耳道炎症例で, *S. aureus* 2 株, *A. caviae* 1 株などが存続した。

今回分離頻度が高かった *S. aureus* 5 株に対する T-2525 の MIC は 0.78~6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### 3. 副作用

T-2588 を 20 例に投与して副作用の認められたのは, 症例 15 の 1 例のみで, 中等度の下痢であった。本症例は急性扁桃炎例で 1 回量 200 mg 1 日 3 回の投与で開始したが, 2 回内服後に軽度の下痢が発現し, 翌日には水様の下痢になった。しかし, 投与を 1 日 200 mg 1 回に減量することにより 4 日目には軽快した。その他, ショック等の重篤な副作用は全く認めなかった。

投与前後に臨床検査を実施できたのは 1 例あったが, 特に異常な変動はみられなかった。

### III. 考 察

耳鼻咽喉科領域感染症の主な起炎菌は、*S. aureus*, *S. pneumoniae* をはじめとするグラム陽性菌ならびに *P. aeruginosa*, *H. influenzae* などである。T-2588 は、これらの起炎菌のうち *P. aeruginosa* を除くほとんどの菌種に強い抗菌力を示す経口抗生剤であり、セフェム系ゆえに安全性についても問題なく使用し得る薬剤である。

本剤の体内動態に関して、200 mg 1回投与後の血清中および組織内濃度を測定した。成人5例での血清中 T-2525 濃度は投与後2時間ですでに全例 1.0  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、その平均値は3時間後にピークがあり 1.36  $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後でも 1.05  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤はプロドラッグの型をとっているが、比較的すみやかに吸収され、しかも安定した血中濃度が得られることを示している。

また、組織内移行については、今回鼻・副鼻腔内組織に限って行なったが、鼻茸、上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜において、投与後3時間前後の組織内濃度は血清中濃度に近似した値 (0.4~1.6 倍) を示した。すなわち、本剤の組織、特に粘膜様組織への移行が良好なことを示し、副鼻腔炎、扁桃炎などの治療成績に好影響をおよぼすことが考えられる。

臨床成績に関しては、化膿性中耳炎 (急性2例、慢性の急性増悪9例) および急性外耳道炎での有効率が 33.3% であったが、これは今回検討した中には前治療無効症例など比較的難治性の症例が多かったことに起因していると思われる。さらに、本剤の1日投与量が 300 mg の症例が多く、そのほとんどに十分な効果が得られなかったことも原因に上げられる。耳漏など分泌物中への薬剤移行が上顎洞粘膜や口蓋扁桃などへの組織移行に

比べ低いことを考慮すると、化膿性中耳炎では投与量を増やす必要があるように思われる。

一方、急性咽頭炎および急性扁桃炎に対する臨床成績は、有効率 100% と著しく良好なものであった。起炎菌として  $\beta$ -*Streptococcus* が大半を占める咽頭炎、扁桃炎には本剤は非常に有用であると考えられる。

細菌学的効果に関しては、今回病巣から分離された22株中、不明2株を除いて、16株 80.0% が消失した。消失のみられなかった *S. aureus* 2株については、T-2525 の MIC (各々 3.13, 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) を考慮すると妥当と考えられる。

副作用は 20 例中 1 例に下痢を認めたが、投薬中止にはいたらなかった。

以上、今回の耳鼻咽喉科領域感染症に対する T-2588 の使用経験から、本剤は急性扁桃炎ならびに咽頭炎には非常に有用かつ安全性の高い薬剤であると考えられる。しかし、中耳炎に対する有効性評価にはさらに多くの症例を検討する必要があると考えられる。

### 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) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 林敏雄, 熊野克彦, 高橋礼子: 新しいエステル型経口用セフェム剤, T-2588 の体液中濃度測定法。Chemotherapy 34 (S-2): 109~114, 1986
- 3) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) 三邊武右衛門, 吉浜博太, 上田良穂, 小林恵子, 伊藤依子, 岡田 淳, 稲福盛栄: DL-8280 の耳鼻咽喉感染症における基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1): 1019~1029, 1984

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF T-2588 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

SHINJIRO ONISHI, RYOHO UEDA, KEIKO KOBAYASHI and YORIKO ITO

Department of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

Fundamental and clinical studies of T-2588 in otorhinolaryngological field were performed with the results which lead to the following conclusions ;

1) Concentration in serum : The average serum level in 5 patients given 200 mg reached 1.34  $\mu\text{g/ml}$  at 2 hours, 1.36  $\mu\text{g/ml}$  at 3 hours and 1.05  $\mu\text{g/ml}$  at 4 hours after oral administration respectively.

2) Concentration in tissues : The concentration in nasal polyp, mucosa of maxillary sinus and mucosa of ethmoid at 3 hours after oral administration of 200 mg was 1.02  $\mu\text{g/g}$ , 0.49  $\mu\text{g/g}$  and 1.27  $\mu\text{g/g}$  respectively.

3) The clinical results in 20 cases of otorhinolaryngological infections were excellent in 4 cases, good in 8 cases, fair in 5 cases and poor in 3 cases. The efficacy rate was 60%. As for the side effect, diarrhea was observed in one case.