

副鼻腔炎に対する T-2588 の臨床的検討

榎 茂 和

国立王子病院耳鼻咽喉科

新たに開発された経口用 cephem 系抗生剤 T-2588 を使用して、耳鼻咽喉科領域感染症のなかでも頻度の高い副鼻腔炎に投与し臨床的検討を行なった。

投与方法は1日 300 mg を3回分割し、4日から16日間投与した。

急性副鼻腔炎4例、慢性副鼻腔炎急性増悪症10例、合計14例に T-2588 を投与した結果、有効率は急性副鼻腔炎 50%、慢性副鼻腔炎急性増悪症 80%、全体で 71.4% と優れた成績が得られた。

全例に副作用は認められず、有用性も高かった。

T-2588 は富山化学工業(株)総合研究所で新たに開発された経口用 cephem 系抗生剤である。

T-2588 (Fig. 1) は経口投与後腸管から吸収され、エステルゼにより加水分解されて抗菌活性を示す T-2525 (Fig. 1) になる¹⁾。T-2525 はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを持っている。

今回 T-2588 を耳鼻咽喉科領域感染症の副鼻腔炎に使用して臨床効果の検討を行なったのでその結果を報告する。

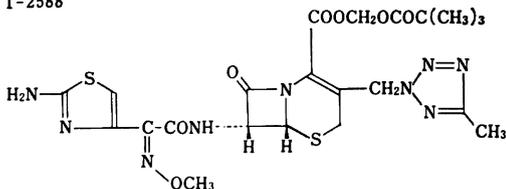
I. 臨床試験方法

1. 対象

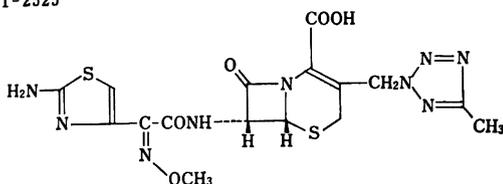
昭和60年3月から昭和60年7月までの5カ月間に、国立王子病院耳鼻咽喉科を訪れた副鼻腔炎患者14名である。副鼻腔炎の内訳は、Table 1 に示すように急性副鼻腔炎4例、慢性副鼻腔炎急性増悪症10例ですべて中等症であった。年齢は21歳から69歳までで、平均年

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

T-2588



T-2525



齢は43.5歳、性別は男性7例、女性7例であった。

2. 投与方法

T-2588 100 mg を1日3回食後30分に内服させた。投与期間は4日から16日で、平均9.4日、総投与量は1,200 mg から4,800 mg で、平均投与量は2,800 mg であった。

3. 観察項目

症状、所見の観察は適宜行なったが投与開始時、投与後3日目、7日目、投与終了日には必ず観察を行なった。自覚症状は鼻汁の多寡(鼻をかむ回数)、鼻閉、頭重・頭痛、他覚症状では鼻粘膜の発赤・腫脹、鼻汁量、鼻汁の性状について、症状、所見の程度を下記の4段階で記録した。

鼻汁の量: 多量(3)、中等量(2)、少量(1)、無(0)。

鼻閉、頭重・頭痛、発赤・腫脹: 強度(3)、中等度(2)、軽度(1)、無(0)。

鼻汁の性状: 膿性(3)、粘膿性(2)、粘液性(1)、無(0)。

所見別改善度は(3)(2)(1)が(0)になった所見を消失、減数を改善、加算を悪化、同数を不変とした。

4. X線検査

投与開始前に診断を確定する目的でX線写真撮影を行なった。

5. 細菌検査

細菌検査は投与開始前と終了後に中鼻道自然孔部より分泌物を採取した。TCS ポータで東京クリニカルラボラトリーに送付し、同所で分離、同定、および T-2525、cephalexin (CEX)、cefaclor (CCL)、amoxicillin (AMPC) の MIC を測定した。

6. 一般検査

血液検査、肝機能検査、腎機能検査、尿所見について

Table 1 Results of clinical trial with T-2588 to paranasal sinusitis

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Total (g)	Isolated organism		MIC : 10 ⁸ cells/ml (μ g/ml)					Response	Usefulness	Side effect	Remarks
				Dose (mg/day)	Duration (days)		Organisms	β -lactamase	T-2585	CEX	CCL	AMPC	Bacteriological				
1	S.M.	21 F	Acute	100×3	8	2.4	<i>Neisseria</i> sp.	(-)	1.56	3.13	1.56	1.56	1.56	Eradicated	Excellent	Especially satisfied	-
2	T.K.	26 F	Acute	100×3	16	4.8	Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	(+)	6.25	12.5	6.25	6.25	1.56	Eradicated	Good	Especially satisfied	-
3	T.T.	48 F	Acute	100×3	4	1.2	Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	(+)	>400	100	50	6.25	6.25	Unknown	Fair	Satisfied	-
4	T.K.	42 F	Acute	100×3	5	1.5	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	(-) (+)	0.2 3.13	3.13 3.13	0.78 1.56	100 1.56	1.56	Unknown	Poor	Unsatisfied	-
5	T.M.	36 F	Chronic acute exacerbation	100×3	12	3.6	No growth	/	/	/	/	/	/	Unknown	Good	Satisfied	-
6	C.S.	55 F	Chronic acute exacerbation	100×3	14	4.2	<i>P. putrefaciens</i> <i>P. maltophilia</i>	(-) (-)	0.78 >400	50 >400	50 >400	50 >400	50 >400	Unknown	Good	Especially satisfied	-
7	T.Y.	68 M	Chronic acute exacerbation	100×3	14	4.2	Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i> <i>Neisseria</i> sp.	(-) (-)	0.78 0.2	1.56 1.56	0.78 0.39	0.1 0.39	0.39	Unknown	Good	Especially satisfied	-
8	K.S.	69 F	Chronic acute exacerbation	100×3	10	3.0	<i>H. influenzae</i> γ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	(-) (-)	≤ 0.025 0.2	6.25 0.78	1.56 0.1	0.39 0.1	0.39 ≤ 0.025	Unknown	Good	Especially satisfied	-
9	E.T.	41 M	Chronic acute exacerbation	100×3	7	2.1	No growth	/	/	/	/	/	/	Unknown	Good	Especially satisfied	-
10	H.M.	41 M	Chronic acute exacerbation	100×3	8	2.4	Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	(-)	0.39	0.39	0.39	0.39	0.1	Eradicated	Excellent	Especially satisfied	-
11	S.M.	42 M	Chronic acute exacerbation	100×3	11	3.3	<i>S. epidermidis</i> Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	(-) (-)	1.56 6.25	1.56 6.25	1.56 6.25	1.56 6.25	0.1 0.2	Replaced ¹	Good	Especially satisfied	-
12	K.M.	55 M	Chronic acute exacerbation	100×3	9	2.7	<i>S. aureus</i>	(+)	3.13	3.13	1.56	0.78	0.78	Replaced ²	Fair	Undecided	-
13	K.I.	21 M	Chronic acute exacerbation	100×3	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i> Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	(-) (+) (+)	0.1 0.78 0.78	3.13 1.56 1.56	0.39 0.78 0.78	0.1 0.2 0.2	0.1 0.2 0.2	Decreased ³	Poor	Unsatisfied	Incision after administration
14	T.S.	44 M	Chronic acute exacerbation	100×3	7	2.1	Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	(+)	100	1.56	0.78	1.56	1.56	Persisted	Excellent	Especially satisfied	-

¹ *S. aureus*, Coagulase(-) *Staphylococcus*, *Corynebacterium* sp. ² Coagulase(-) *Staphylococcus*, *S. epidermidis* ³ *S. pneumoniae*

Table 2 Clinical response to T-2588

Diagnosis		Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Paranasal sinusitis	Acute	4	1	1	1	1	50
	Chronic acute exacerbation	10	2	6	1	1	80
	Total	14	3	7	2	2	71.4

実施可能な症例にのみ、投与開始前に行なった。また副作用が発現しない場合には投与終了時の検査は行なわなかった。

7. 効果判定

副鼻腔炎では検出菌の消長から臨床効果を判定するには困難な場合が多いため、自覚所見別改善度を主にして下記の4段階で行なった。

著効：投与7日以内に発赤・腫脹、鼻汁などが消失し治癒したもの。

有効：上記症状が7日以内に著明に改善したが、なお治療が必要であったもの。

やや有効：7日以内までの改善が軽度なもの。

無効：7日以内まで症状の改善、治癒傾向を示さないもの。

細菌学的効果においては、検出菌の消長により消失、菌交代、不変、減少、不明の5段階で判定した。

有用性の判定は、臨床効果、安全性を加味し、非常に満足、満足、どちらともいえない、不満、非常に不満の5段階で判定した。

II. 臨床成績

1. 臨床効果

Table 1, 2 に示すように急性副鼻腔炎の4例は、著効1例、有効1例、やや有効1例、無効1例であった。慢性副鼻腔炎急性増悪症の10例は、著効2例、有効6例、やや有効1例、無効1例であった。全体では著効3例(21.4%)、有効7例(50%)、やや有効2例(14.3%)、無効2例(14.3%)であった。著効と有効を合わせた有効率は71.4%であった。

2. 所見別改善度

Table 3 に示すように自覚症状の変化では、鼻汁(鼻をかむ回数)は消失35.7%、改善50%、不変14.3%、鼻閉は消失45.5%、改善36.4%、不変18.2%、頭重・頭痛は消失66.7%、改善22.2%、不変11.1%であった。

他覚所見の変化では、粘膜の発赤・腫脹は消失42.8%、改善35.7%、不変21.5%、鼻汁量は消失21.4%、改善

50%、不変28.6%、鼻汁の性状は消失35.7%、改善35.7%、不変28.6%であった。

3. 起炎菌別臨床効果

Table 4 に示す。症例5と症例9は、投与開始前の検体から起炎菌を検出することができなかつた。他の12症例では単独感染6例、混合感染6例であった。単独感染の検出菌はグラム陽性菌が *S. aureus* 1例、Coagulase(-) *Staphylococcus* 4例、グラム陰性菌は *Neisseria* sp. 1例であった。2菌種混合感染は5例で、検出菌はグラム陽性菌が Coagulase(-) *Staphylococcus* 2例、*S. aureus* 1例、*S. epidermidis* 1例、 γ -haemolytic *Streptococcus* 1例、グラム陰性菌は、*K. pneumoniae* 1例、*Neisseria* sp. 1例、*H. influenzae* 1例、*P. putrefaciens* 1例、*P. maltophilia* 1例で、組合せはグラム陽性菌+グラム陽性菌1例、グラム陰性菌+グラム陰性菌1例、グラム陽性菌+グラム陰性菌3例であった。3菌種混合感染は1例で、検出菌は *S. pneumoniae*、*S. epidermidis*、Coagulase(-) *Staphylococcus* とすべてグラム陽性菌であった。

グラム陽性菌による単独感染5例では著効2例、有効1例、やや有効2例でグラム陰性菌による単独感染の1例は著効であった。2菌種混合感染では有効4例、無効1例であった。3菌種混合感染の1例は無効であった。起炎菌不明の2例は有効であった。

4. 細菌学的効果

Table 5 に示すように細菌学的効果は消失3例、菌交代2例、不変1例、減少1例、不明5例であり菌交代も含めた消失率は71.4%であった。

起炎菌に対する T-2525 の MIC は Table 1 に示す。グラム陽性菌5種13株の MIC は 0.1~>400 $\mu\text{g/ml}$ で、ほとんどが 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。グラム陰性菌5種6株の MIC は 0.025~>400 $\mu\text{g/ml}$ で、ほとんどが 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

5. 副作用

全症例に副作用らしきものは全く認められなかつた。

Table 3 Improvement of symptoms and findings

Symptoms	Total	Eradicated	Improved	Unchanged	Aggravated
Rinorrhea	14	5	7	2	0
Nasal obstruction	11	5	4	2	0
Carebaria and headache	9	6	2	1	0
Redness and swelling	14	6	5	3	0
Rinorrhea volume	14	3	7	4	0
Rinorrhea property	14	5	5	4	0
Total	76	30	30	16	0
%		39.5	39.5	21.0	0

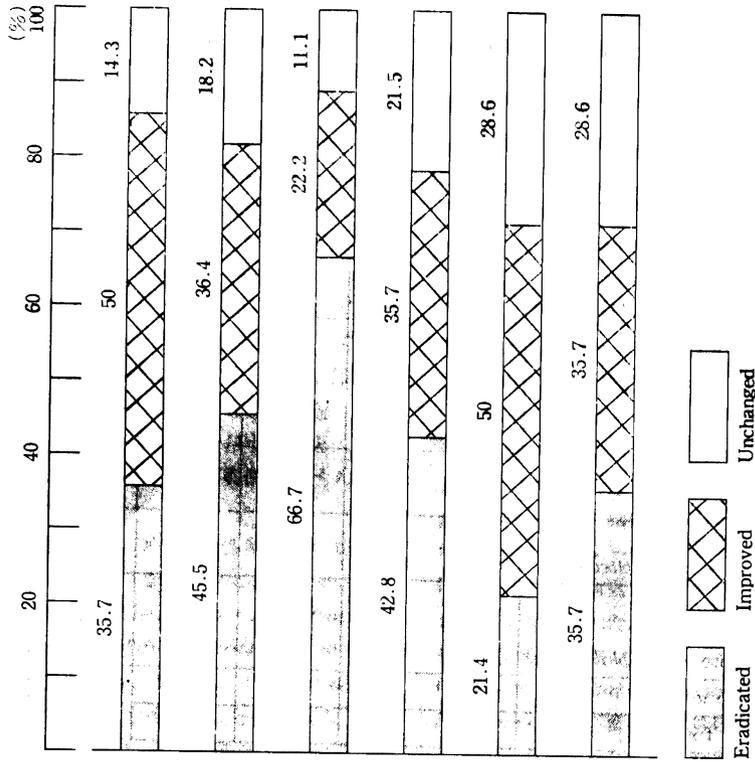


Table 4 Clinical response to T 2588 classified by species of bacterial isolates

	Isolates	No. of strains	Clinical response				Efficacy rate (%)	
			Excellent	Good	Fair	Poor		
Single infection	<i>S. aureus</i>	1			1		0	
	Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	4	2	1	1		80	
	<i>Neisseria</i> sp.	1	1				100	
Mixed infection	2-species	<i>S. epidermidis</i> Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	1		1			100
		<i>P. putrefaciens</i> <i>P. maltophilia</i>	1		1			100
	2-species	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	1				1	0
		Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i> <i>Neisseria</i> sp.	1		1			100
		<i>H. influenzae</i> γ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1		1			100
	3-species	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i> Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	1				1	0
	No growth		2		2			100
Total		14	3	7	2	2	71.4	

Table 5 Bacteriological response to T-2588

	Isolates	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown	Eradicated (%)
Single infection	<i>S. aureus</i>	1				1		100
	Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	4	2		1		1	67
	<i>Neisseria</i> sp.	1	1					100
Mixed infection	2-species	<i>S. epidermidis</i> Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	1			1		100
		<i>P. putrefaciens</i> <i>P. maltophilia</i>	1				1	—
	2-species	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	1				1	—
		Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i> <i>Neisseria</i> sp.	1				1	—
		<i>H. influenzae</i> γ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1				1	—
	3-species	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i> Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	1		1			0
	Total		12	3	1	1	2	5

6. 有用性

非常に満足が9例、満足が2例、どちらもいえない1例、不満足2例であった。

有用率は78.6%であった (Table 1)。

III. 考 察

耳鼻咽喉科の日常臨床では副鼻腔炎が非常に多く見られる。副鼻腔炎には急性副鼻腔炎と慢性副鼻腔炎があり、急性副鼻腔炎は、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* が主な起炎菌となるほか、*Bacteroides*, *Peptostreptococcus* などの嫌気性菌も関与することがある。一般的に慢性副鼻腔炎には著明な症状はないが、急性副鼻腔炎と同様な起炎菌による感染が起これば急性増悪症の状態となって急性症状を呈することになる。したがってこれに対応する抗生剤は広範囲のスペクトルを有するものが望まれる。

T-2525 はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範なスペクトルを有しており、また従来の経口 cephem 剤に対して感受性の低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, Indol(+) *Proteus*, *Haemophilus influenzae* や *Serratia* に対しても強い抗菌力を有している。しかも1回100 mg, 1日3回の投与で目的を達することが可能な基礎的試験が示されていることは、耳鼻咽喉科領域の感染症に対して期待を持っていい薬剤と考えられる¹⁾。

今回著者は、本剤を急性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎急性増悪に使用した。

急性副鼻腔炎4例に対する有効率は50%でやや低い有効率を示したが、症例数が少ないので更に症例を加えて検討する必要がある。慢性副鼻腔炎急性増悪症10例に対する有効率は80%で評価できる結果を示した。日常の臨床でも急性副鼻腔炎より慢性副鼻腔炎急性増悪症の方が多いためこの結果は注目してよいと思う。全14例の臨床効果は有効率が71.4%でT-2588は他剤に劣らぬ抗菌剤であろう。

起炎菌に対するT-2525のMICは、グラム陽性菌では13株中11株が0.1~6.25 µg/mlで、グラム陰性菌

は6株中5株が0.025~1.56 µg/mlであったことは、グラム陽性菌よりグラム陰性菌に対する抗菌力が強いことを示している。

起炎菌別臨床効果では単独感染6例の内、著効が3例、有効が1例、やや有効が2例であった。やや有効の内、急性症の1例は起炎菌がCoagulase(-) *Staphylococcus* でβ-lactamase(+)であり、T-2525に対するMICが>400 µg/mlであることからやや有効という結果になったことがうなずける。また、他のやや有効の慢性の急性増悪症の1例は、*S. aureus* がCoagulase(-) *Staphylococcus*, *S. epidermidis* に菌交代してやや有効という結果になった。

混合感染6例の内、著効はなく有効4例、無効2例であった。無効の内、急性症の1例は起炎菌として *K. pneumoniae*, *S. aureus* が分離されたが5日間投与では症状の改善はまったく認められなかった。しかし投与期間を延長すれば有効な結果が得られるであろうことが全体の症例を終了した時点で推定された。他の無効の1症例は起炎菌として *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, Coagulase(-) *Staphylococcus* が分離され7日目にも *S. pneumoniae* が検出され無効としたが、膿汁漏が著しく、手術を行わなければならない症例であった。著者は中等症としたが、むしろ手術を必要とする、経口剤の投与対象としては不適當な症例であったと考えられる。

症状改善度は鼻汁85.7%、鼻閉81.9%、頭重・頭痛88.9%、発赤・腫脹78.5%、鼻汁量71.4%、鼻汁の性状71.4%の高い改善度を示し、特に頭重・頭痛にすぐれているものと思われる。

以上14例と症例は少ないが副鼻腔炎に使用してみて副作用もなく有効性も認められることから、T-2588は急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎急性増悪症に有用な抗生剤であると考えられる。

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，東京，1985

CLINICAL INVESTIGATION OF T-2588 IN THE PARANASAL SINUSITIS

SHIGEKAZU TSUBAKI

Department of Otorhinolaryngology, National Oji Hospital

The clinical effects of a newly developed oral cephem antibiotic, T-2588, were evaluated in paranasal sinusitis which are frequently found in the field of the otorhinolaryngology.

A daily dose of 300 mg was administered, divided into 3 times a day, and the duration of treatment ranged from 4 to 16 days.

T-2588 was administered to 14 cases : 4 cases of acute paranasal sinusitis, 10 cases of acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis, and overall efficacy rate was 71.4%, i. e., the efficacy rate was 50% in acute paranasal sinusitis, and 80% in acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis.

No side effects were observed, and this antibiotic was evaluated to be very useful in otorhinolaryngological field.