

耳鼻咽喉科領域における T-2588 の基礎的ならびに臨床的検討

鈴木賢二・馬場駿吉・木下治二・森 慶人・島田純一郎

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

丸尾 猛・伊藤晴夫

厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

T-2588 の基礎的ならびに臨床的検討を行ない下記の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床分離菌株に対する T-2525 の MIC を測定したところ、その peak は *S. aureus* 16 株は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis* 13 株は $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし、*P. aeruginosa* 15 株は全株 $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ を示し耐性であった。

2) 血清中濃度および組織(口蓋扁桃、上顎洞粘膜)内濃度：T-2588 200 mg 空腹時経口投与で、投与後 80 分~200 分の血清中濃度は $0.47 \mu\text{g/ml}$ ~ $2.27 \mu\text{g/ml}$ であり、口蓋扁桃組織内濃度は $0.18 \mu\text{g/g}$ ~ $0.61 \mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜内濃度は $1.16 \mu\text{g/g}$ ~ $1.19 \mu\text{g/g}$ であった。

3) 臨床成績：耳鼻咽喉科領域感染症 38 例に対して実施した臨床試験の成績は、著効 13 例、有効 16 例、やや有効 4 例、無効 5 例で有効率は 76.3% であった。

4) 副作用：1 例に下痢が認められた。

T-2588 (Fig. 1) は富山化学研究陣により開発された経口用エステル型セフェム系抗生物質であり、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 (Fig. 2) に加水分解される。T-2525 は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトルを有し、従来の経口剤には感受性の低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, Indole 陽性 *Proteus* および *Serratia* に対しても強い抗菌力を有している。また各種細菌の β -lactamase に対し強い抵抗性を示す¹⁾。今回、本薬剤の提供を受ける機会に恵まれ、耳鼻咽喉科領域における

Fig. 1 Chemical structure of T-2588

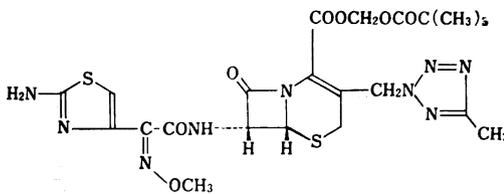
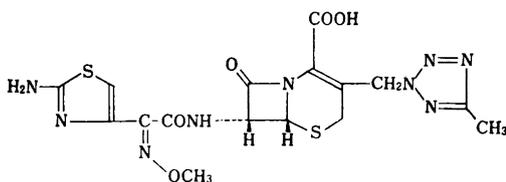


Fig. 2 Chemical structure of T-2525



基礎的、臨床的検討を行ない若干の成績を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 材料ならびに方法

標準菌株 6 株と耳鼻咽喉科感染症由来の菌株のうち、*Staphylococcus aureus* 16 株、*Proteus mirabilis* 13 株、*Pseudomonas aeruginosa* 15 株について、日本化学療法学会標準法²⁾に準じ、その最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、併せて Ampicillin (ABPC), Cefixime (CFIX) と比較検討した。

2. 成績

標準菌株に対する MIC は Table 1 に示したごとくである。接種菌量は 10^6 cells/ml とした。グラム陽性菌群で、本剤は ABPC にはおとるが³⁾、CFIX よりはるかに優れた MIC を示した。グラム陰性菌群中、*E. coli* NIHJ JC-2, *P. mirabilis* IFO 3849 および *P. aerugi-*

Table 1 Antibacterial spectra of T-2525, ABPC and CFIX

Organism	T-2525	ABPC	CFIX
<i>S. aureus</i> FDA 209P	0.78	≤ 0.10	12.5
<i>S. aureus</i> Terajima	0.78	≤ 0.10	12.5
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	6.25	0.39
<i>P. vulgaris</i> OX-19	3.13	>100	0.78
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	≤ 0.10	0.78	≤ 0.10
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	1.56	50	0.78

Inoculum size 10^6 cells/ml

Fig. 3 Sensitivity distribution of *S. aureus* (16 strains)

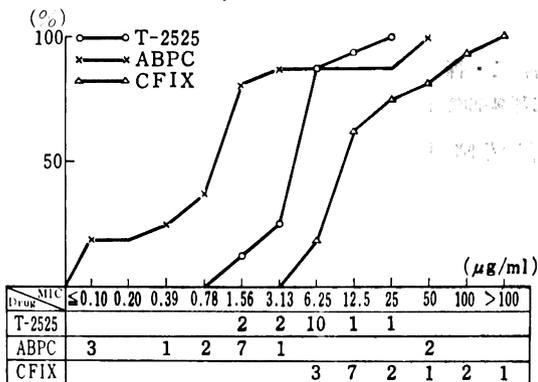


Fig. 5 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (15 strains)

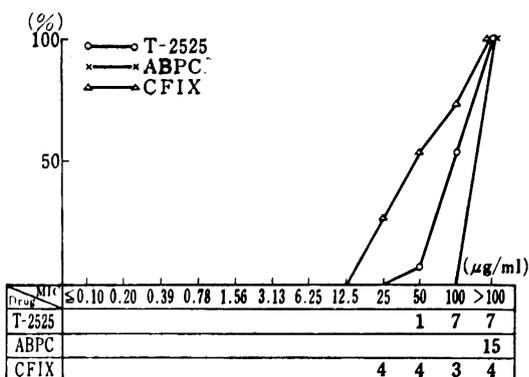
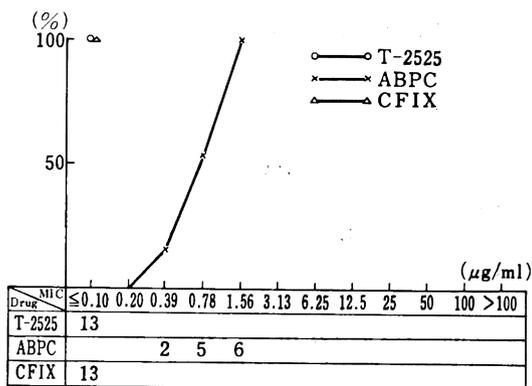


Fig. 4 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* (13 strains)



nosa NCTC 10490 に対して本剤は ABPC より優れ、CFIX とほぼ同等の MIC を示した。また、*P. vulgaris* OX-19 では CFIX に 2 管ほど劣ったが ABPC よりはるかに良好な MIC を示した。

つぎに臨床分離菌株につき、抗菌力の比較検討をした。*S. aureus* 16 株では本剤は 6.25 μg/ml に MIC の peak を有し、ABPC、CFIX にみられるような 50 μg/ml 以上の耐性株はみられなかった (Fig. 3)。*P. mirabilis* 13 株では本剤は CFIX と同様 ≤0.10 μg/ml で全株発育阻止し、ABPC よりはるかに優れていた (Fig. 4)。また *P. aeruginosa* 15 株における本剤の MIC は全株 50 μg/ml 以上にあり、耐性であった (Fig. 5)。

II. 血清ならびに組織内移行濃度

口蓋扁桃摘出術、上顎洞節骨洞根本術 施行患者に対

Table 2 Serum and tissue concentration of T-2525 (T-2588 200mg p.o. fasting)

Case					Sampling time after administration (min.)	Concentration of T-2525			
No.	Name	Age	Sex	Body weight(kg)		Serum (μg/ml)	Tonsil (μg/g)	Maxillary sinus (μg/g)	Tissue/Serum (%)
1	A. I.	17	F	58	80	0.47			
2	K. A.	17	F	56	140	1.45	0.19		13.1
3	Y. T.	36	M	67	150	1.33	0.29		21.8
4	S. S.	45	M	62	150	1.29	0.28		21.7
5	S. M.	21	F	54	150	1.33	0.25		18.8
6	S. F.	19	F	47.5	160	2.13	0.61		28.6
7	T. O.	33	F	54	170	1.95	0.18		9.2
8	Y. M.	39	M	60	180	1.78	0.25		14.0
9	K. A.	20	M	93	200	1.08	0.20		18.5
10	H. H.	16	M	54	120	2.27		1.16	51.1
11	U. K.	14	M	47	200	2.07		1.19	57.5

Table 3-1 Clinical studies of T-2588

Case Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage		Symptoms and progress	Response	Side effect	Remarks
				Daily dose	Term (days)				
1 N.K.	15 F	R-acute purulent otitis media	<i>P. aeruginosa</i> ↓ 2 D (-)	100mg × 3	3	otalgia (#) $\frac{2 D}{+}$ (-) otorrhea (#) $\frac{2 D}{+}$ (-) redness (+) $\frac{1 D}{+}$ (-)	Excellent	(-)	
2 T.I.	42 F	R-acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i> ↓ 3 D (-)	200mg × 2	4	otalgia (#) $\frac{3 D}{+}$ (-) otorrhea (#) $\frac{3 D}{+}$ (-) redness (#) $\frac{3 D}{+}$ (-)	Excellent	(-)	
3 Y.N.	78 M	R-acute purulent otitis media	<i>K. pneumoniae</i> ↓ 8 D <i>K. pneumoniae</i> ↓ 14 D (-)	100mg × 3	14	otalgia (#) $\frac{4 D}{+}$ (-) otorrhea (#) $\frac{14 D}{+}$ (-) redness (#) $\frac{14 D}{+}$ (-) swelling (#) $\frac{14 D}{+}$ (-)	Fair	(-)	
4 T.K.	53 F	R-acute purulent otitis media	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ 10 D <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	200mg × 2	11	otorrhea (#) $\frac{10 D}{+}$ (#) redness (#) $\frac{10 D}{+}$ (#)	Poor	(-)	
5 K.O.	63 M	L-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓ 3 D (-)	100mg × 3	3	otorrhea (#) $\frac{3 D}{+}$ (-) redness (#) $\frac{3 D}{+}$ (-) swelling (#) $\frac{3 D}{+}$ (-)	Excellent	(-)	
6 S.O.	62 F	L-chronic purulent otitis media acute exacerbation	(-) ↓ 3 D (-)	200mg × 3	3	otorrhea (#) $\frac{3 D}{+}$ (-) redness (#) $\frac{3 D}{+}$ (-) swelling (#) $\frac{3 D}{+}$ (-)	Excellent	(-)	
7 C.K.	55 F	L-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓ 7 D (-)	100mg × 3	8	otorrhea (#) $\frac{7 D}{+}$ (-) redness (#) $\frac{7 D}{+}$ (-) swelling (#) $\frac{7 D}{+}$ (-)	Good	(-)	

Table 3-2 Clinical studies of T-2588

Case Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage			Symptoms and progress	Response	Side effect	Remarks
				Daily dose	Term (days)	Total dose(g.)				
8 M.O.	34 F	R-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓ 6 D (-)	100mg × 3	12	3.5	otorrhea (##) → 6 D → (-) redness (##) → 7 D → (-) swelling (##) → 7 D → (-)	Good	(-)	
9 N.M.	49 M	R-chronic purulent otitis media acute exacerbation	Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i> ↓ 4 D (-)	100mg × 3	4	1.2	otorrhea (#) → 4 D → (-) redness (#) → 4 D → (+) swelling (#) → 4 D → (-)	Good	(-)	
10 K.I.	44 F	R-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓ 7 D (-)	100mg × 3	7	2.1	otorrhea (##) → 7 D → (-) redness (##) → 7 D → (-) swelling (##) → 7 D → (-)	Good	(-)	
11 S.M.	41 F	R-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓ 4 D (-)	200mg × 2	4	1.6	otorrhea (##) → 4 D → (-) redness (#) → 4 D → (-) swelling (#) → 4 D → (-)	Good	(-)	
12 K.O.	47 F	R-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓ 7 D (-)	200mg × 3	7	4.2	otorrhea (+) → 7 D → (-) redness (+) → 7 D → (+) swelling (+) → 7 D → (-)	Good	(-)	
13 K.S.	67 F	R-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. epidermidis</i> ↓ 6 D (-)	200mg × 3	7	4.2	otorrhea (#) → 6 D → (-) redness (+) → 3 D → (-) swelling (+) → 3 D → (-)	Good	(-)	
14 H.F.	46 F	R-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>Micrococcus</i> ↓ 8 D (-)	200mg × 3	8	4.8	otorrhea (+) → 8 D → (-) redness (#) → 3 D → (-) swelling (#) → 3 D → (-)	Good	(-)	
15 Y.S.	38 M	L-chronic purulent otitis media acute exacerbation	(-) ↓ 7 D (-)	200mg × 3	7	4.2	otorrhea (#) → 7 D → (-) redness (#) → 7 D → (-) swelling (#) → 7 D → (-)	Good	(-)	

Table 3-3 Clinical studies of T-2588

Case Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage			Symptoms and progress	Response	Side effect	Remarks
				Daily dose	Term (days)	Total dose (g)				
16 A.H.	70 F	R-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓ 8 D GPR ↓ 10 D (-)	100mg × 3	9	2.6	otorrhea (#) → 10 D → (-) redness (+) → 10 D → (-) swelling (##) → 6 D → (-)	Fair	(-)	
17 Y.T.	42 M	R-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓ 11 D <i>S. aureus</i>	200mg × 2	12	4.8	otorrhea (##) → 14 D → (-) redness (##) → 14 D → (-) swelling (##) → 14 D → (-)	Fair	(-)	
18 S.I.	50 F	L-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓ 7 D <i>S. aureus</i>	200mg × 3	7	4.2	otorrhea (#) → 7 D → (+) redness (#) → 6 D → (-) swelling (##) → 2 D → (-)	Fair	(-)	
19 S.I.	43 M	L-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓ 8 D <i>S. aureus</i>	100mg × 3	7	2.1	otorrhea (#) → 8 D → (#) redness (+) → 4 D → (-) swelling (##) → 8 D → (+)	Poor	(-)	
20 M.S.	32 F	R-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓ 7 D <i>S. aureus</i>	100mg × 3	10	3.0	otorrhea (#) → 10 D → (+) redness (#) → 10 D → (+) swelling (##) → 10 D → (+)	Poor	(-)	
21 S.M.	27 M	R-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓ 11 D <i>S. aureus</i>	200mg × 2	10	4.0	otorrhea (##) → 11 D → (+) redness (##) → 11 D → (+) swelling (##) → 11 D → (+)	Poor	(-)	
22 Y.T.	60 F	R-chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> ↓	100mg × 3	8	2.4	otorrhea (##) → 8 D → (+) redness (##) → 8 D → (+) swelling (##) → 8 D → (+)	Poor	(-)	
23 S.A.	31 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 1 D (-)	100mg × 3	3	0.9	sore throat (+) → 3 D → (-) redness (+) → 3 D → (-) pus plugs (+) → 1 D → (-)	Excellent	(-)	

Table 3-4 Clinical studies of T-2588

Case Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage			Symptoms and progress	Response	Side effect	Remarks
				Daily dose	Term (days)	Total dose (g)				
24 S. I.	39 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 3 D (-)	100mg × 3	3	0.9	sore throat(+) → 3 D → (-) redness (+) → 3 D → (-) pus plugs (+) → 3 D → (-)	Excellent	(-)	
25 T. S.	17 M	Acute lacunar tonsillitis	Group G <i>Streptococcus</i> ↓ 4 D (-)	100mg × 3	4	1.2	sore throat(##) → 2 D → (-) redness (##) → 4 D → (-) pus plugs (##) → 4 D → (-)	Excellent	(-)	
26 F. K.	73 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> ↓ 3 D (-)	100mg × 3	3	0.9	sore throat(+) → 3 D → (-) redness (##) → 3 D → (-) pus plugs (+) → 3 D → (-)	Excellent	(-)	
27 M. M.	39 M	Acute lacunar tonsillitis	<i>P. aeruginosa</i> <i>Micrococcus</i> <i>Coagulase</i> (-) <i>Staphylococcus</i> ↓ 2 D (-)	100mg × 3	3	0.9	sore throat(##) → 3 D → (-) redness (##) → 3 D → (-) pus plugs (##) → 2 D → (-)	Excellent	(-)	
28 Y. S.	40 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 3 D (-)	100mg × 3	7	2.1	sore throat(+) → 7 D → (-) redness (##) → 7 D → (-) pus plugs (##) → 3 D → (-)	Good	(-)	
29 S. C.	45 M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. epidermidis</i> ↓ 5 D (-)	100mg × 3	4	1.2	sore throat(##) → 5 D → (+) redness (##) → 5 D → (+) pus plugs (+) → 5 D → (-)	Good	Diarrhea	
30 M. T.	44 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>P. multocida</i> <i>Flavobacterium</i> ↓ 3 D (-)	100mg × 3	5	1.5	sore throat(##) → 5 D → (-) redness (##) → 5 D → (-) pus plugs (+) → 3 D → (-)	Good	(-)	
31 S. Y.	41 M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 2 D (-)	100mg × 3	4	1.2	sore throat(##) → 4 D → (-) redness (##) → 4 D → (-) pus plugs (+) → 2 D → (-)	Good	(-)	

Table 3-5 Clinical studies of T-2588

Case Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage			Symptoms and progress	Response	Side effect	Remarks
				Daily dose	Term (days)	Total dose(g)				
32 T.O.	59 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 4 D (-)	100mg × 3	7	2.1	sore throat(##) $\frac{8 D}{7 D}$ (-) redness (##) $\frac{7 D}{4 D}$ (-) pus plugs (#) $\frac{7 D}{4 D}$ (-)	Good	(-)	
33 K.Y.	33 F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> ↓ 7 D (-)	100mg × 3	7	2.1	rhinorrhea (#) $\frac{7 D}{10 D}$ (-) X-p shadow(+) $\frac{7 D}{10 D}$ (-)	Good	(-)	
34 K.I.	36 M	L-otofuruncle	<i>S. epidermidis</i> ↓ 4 D (-)	100mg × 3	4	1.2	otalgia (##) $\frac{1 D}{1 D}$ (-) redness (#) $\frac{1 D}{4 D}$ (-) swelling (#) $\frac{1 D}{4 D}$ (-)	Excellent	(-)	incision
35 Y.T.	31 F	L-otofuruncle	<i>S. aureus</i> ↓ 1 D (-)	100mg × 3	4	1.2	otalgia (##) $\frac{3 D}{3 D}$ (-) redness (##) $\frac{3 D}{3 D}$ (-) swelling (##) $\frac{3 D}{3 D}$ (-)	Excellent	(-)	incision
36 K.K.	29 F	L-otofuruncle	<i>S. aureus</i> ↓ 1 D (-)	100mg × 3	3	0.9	otalgia (##) $\frac{3 D}{3 D}$ (-) redness (##) $\frac{3 D}{2 D}$ (-) swelling (##) $\frac{3 D}{2 D}$ (-)	Excellent	(-)	incision
37 M.K.	35 F	R-otofuruncle	<i>S. epidermidis</i> ↓ 3 D (-)	100mg × 3	3	0.9	otalgia (#) $\frac{3 D}{3 D}$ (-) redness (#) $\frac{3 D}{3 D}$ (-) swelling (#) $\frac{3 D}{3 D}$ (-)	Excellent	(-)	incision
38 H.T.	19 M	R-otofuruncle	<i>S. aureus</i> ↓ 6 D (-)	100mg × 2	7	1.4	otalgia (#) $\frac{6 D}{6 D}$ (-) redness (##) $\frac{6 D}{6 D}$ (-) swelling (#) $\frac{6 D}{6 D}$ (-)	Good	(-)	incision

し、その術前に T-2588 200 mg を空腹時経口投与し、それぞれ適時口蓋扁桃、上顎洞粘膜を採取し、同時に採血して、組織内濃度および血清中濃度を測定した。測定方法には *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とするマイクロブ法³⁾を用い、コントロールは血清用に 1/15 M phosphate buffer pH 7.0, 組織用に consera を用いた。

その成績は Table 2 に示した。まず T-2525 の血清中移行濃度であるが、投与後 80 分~200 分に採血した 11 検体につき測定した。その値は 80 分で 0.47 $\mu\text{g/ml}$, 120 分で 2.27 $\mu\text{g/ml}$, 140 分で 1.45 $\mu\text{g/ml}$, 150 分で平均 1.32 $\mu\text{g/ml}$, 160 分で 2.13 $\mu\text{g/ml}$, 170 分で 1.95 $\mu\text{g/ml}$, 180 分で 1.78 $\mu\text{g/ml}$, 200 分で平均 1.58 $\mu\text{g/ml}$ であった。扁桃組織内移行濃度は投与後 140 分~200 分に採取した 8 検体で測定した。その値は 140 分で 0.19 $\mu\text{g/g}$, 150 分で平均 0.27 $\mu\text{g/g}$, 160 分で 0.61 $\mu\text{g/g}$, 170 分で 0.18 $\mu\text{g/g}$, 180 分で 0.25 $\mu\text{g/g}$, 200 分で 0.20 $\mu\text{g/g}$ であった。Tonsil/Serum (%) は 9.2%~28.6% であり平均 18.2% であった。上顎洞粘膜組織内移行濃度は投与後 120 分および 200 分の 2 検体で測定した。120 分では 1.16 $\mu\text{g/g}$, 200 分では 1.19 $\mu\text{g/g}$ であり、Tissue/Serum (%) は 51.1% および 57.5% で平均 54.3% と非常に高い移行を示した。

III. 臨床的検討

耳鼻咽喉科領域感染症 38 例に使用した。その内訳は、急性化膿性中耳炎 4 例、慢性化膿性中耳炎急性増悪 18 例、急性陰窩性扁桃炎 10 例、急性副鼻腔炎 1 例、耳瘻 5 例であり、男性 13 例、女性 25 例、年齢は 15 歳~78 歳であった。

投与方法は、1 回量 100 mg \times 2 回 (朝夕食後)=200 mg が 1 例、100 mg \times 3 回 (毎食後)=300 mg が 26 例、200 mg \times 2 回 (朝夕食後)=400 mg が 5 例、200 mg \times 3

回 (毎食後)=600 mg が 6 例であり、投与期間は 3~14 日間で、総投与量は最少 900 mg から最多 4,800 mg であった。

効果判定はおおむね下記の基準に従った。

著効: 薬剤投与後 3 日目までに主な症状が消失し、所見に著しい改善がみられたもの。

有効: 薬剤投与後 6 日目までに主な症状が消失し、所見の改善がみられたもの。

やや有効: 薬剤投与後 7 日を超えて症状の消失ならびに所見の改善がみられたもの。あるいは 6 日目までに症状は軽減しても所見の改善が十分でないもの。

無効: 薬剤投与後も主な症状が消失せず、所見の改善もみられないもの。

各症例の概要は Table 3 に示し、疾患別の臨床効果を Table 4 に示した。急性化膿性中耳炎 4 例では、2 例は著効、*K. pneumoniae* を検出した症例 3 は除菌までに 14 日を要し、やや有効と判定、症例 4 では *P. aeruginosa* が除菌されずに無効と判定した。症例 5 から症例 22 までは慢性化膿性中耳炎急性増悪で著効 2 例、有効 9 例、やや有効 3 例、無効 4 例であった。急性陰窩性扁桃炎 10 例はいずれも有効以上であったが、症例 29 において、本剤投与開始後 4 日目に軽度の下痢が発現し、投与中止により止痢した。急性副鼻腔炎の 1 例は、膿性鼻汁停止、X 線上陰影改善などより有効と判定した。耳瘻の 5 例はいずれも切開排膿を併用しているが、すべて有効以上の成績であった。以上全 38 例に対する本剤の臨床効果は、著効 13 例、有効 16 例、やや有効 4 例、無効 5 例であり、著効・有効を合わせた有効率は 76.3% と良好であった。

細菌学的効果は Table 5 に示したように、グラム陽性菌群では *S. aureus* の一部が除菌されなかったが、分離された 35 株中 29 株が除菌され、除菌率 85.3% と優

Table 4 Clinical response of T-2588

Diagnosis		Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate(%)
Otitis media	Acute	2		1	1	4	50.0
	Exacerbation of chronic	2	9	3	4	18	61.1
	Sub total	4	9	4	5	22	59.1
Tonsillitis		5	5			10	100
Acute paranasal sinusitis			1			1	100
Otofuruncle		4	1			5	100
Total		13	16	4	5	38	76.3

Table 5 Bacteriological response of T-2588

	Organisms	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradicated rate(%)
GPC	<i>S. aureus</i>	19	13	5	1	72.2
	<i>S. epidermidis</i>	5	5			100
	Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	2	2			100
	<i>S. pyogenes</i>	5	5			100
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1			100
	Group G <i>Streptococcus</i>	1	1			100
	<i>Micrococcus</i>	2	2			100
	Sub total	35	29	5	1	85.3
GNR	<i>K. pneumoniae</i>	1	1			100
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1		66.7
	<i>Flavobacterium</i>	1	1			100
	<i>P. multocida</i>	1	1			100
	Sub total	6	5	1		83.3
	Total	41	34	6	1	85.0

れた成績であった。一方、グラム陰性菌群では *P. aeruginosa* 1株以外すべて除菌され、除菌率 83.3% であった。これらの成績を通算すると全体では 41 株中 34 株が除菌され、6 株が残存し、1 株が不明で、除菌率は 85.0% と極めて良好であった。

IV. 考 按

T-2588 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された経口用エステル型セフェム系抗生剤で、グラム陽性球菌に強い抗菌活性を示すばかりでなく、グラム陰性菌、特に従来の経口剤で感受性の低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, Indole 陽性 *Proteus* および *Serratia* に対しても強い抗菌力をもつとされている¹⁾。

今回我々は、標準菌株と臨床分離の *S. aureus*, *P. mirabilis* および *P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌力を ABPC, CFIX のそれと比較検討した。その成績は先に述べたように、標準菌株ではグラム陽性菌群で CFIX より優れた抗菌力を示し、グラム陰性菌群では CFIX と同様に ABPC より良好な抗菌力を示した。臨床分離の *S. aureus* 16 株では、本剤の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~25 $\mu\text{g/ml}$ で ABPC, CFIX にみられるような 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株はなかった。*P. mirabilis* 13 株では全株 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。*P. aeruginosa* 15 株では全株 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。

扁桃摘出術または副鼻腔手術例に本剤 200 mg 空腹時術前経口投与し、口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織内移行につき経時的変化を検討したが、経口薬剤のための吸収面での個体差によるものか、本剤の血清および組織移行濃度にはかなりのばらつきが見られた。血清中移行濃度は本剤投与後 80 分~200 分で測定し、投与後 120 分で最

高値 2.27 $\mu\text{g/ml}$ を測定したが、血清中移行の peak 値としては全検体の sampling time とその値から考えると投与後 160 分の 2.13 $\mu\text{g/ml}$ が妥当な値と考えたい。一方、口蓋扁桃組織内のそれは、投与後 160 分に 0.61 $\mu\text{g/g}$ であった。また上顎洞粘膜組織では 2 検体のみの測定ではあるが、移行濃度の peak は血清および扁桃組織のそれよりやや遅れて、投与後 200 分に 1.19 $\mu\text{g/g}$ を測定した。投与量 2.2 mg/kg~4.3 mg/kg で血清中移行の平均は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、口蓋扁桃組織内移行の平均は 0.28 $\mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜組織内移行の平均は 1.18 $\mu\text{g/g}$ であったが、これらを他の経口用セフェム系抗生剤の組織移行と比べると^{4,5)}、成人の血清では T-2588 > CED > CCL の順に移行が良く、成人の上顎洞粘膜では CED > CCL > T-2588 の順であった。これらの成績は、本剤が耳鼻咽喉科領域組織へ十分な有効濃度をもって移行することを示しているといえよう。

耳鼻咽喉科領域感染症 38 例に対する臨床成績は、著効 13 例、有効 16 例、やや有効 4 例、無効 5 例で著効、有効を併せた有効率は 76.3% であり、除菌率は 85.0% であった。臨床的有效率と除菌率との差は、除菌までに日数を要した症例が数例あったことに起因している。以上のような結果からみて、本剤は当科領域感染症に対し高い有用性をもつ新抗生物質であることがうかがわれた。

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, 東京, 1985
- 2) 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

- 3) 和田健二：抗生物質の組織移行濃度測定法に関する基礎的研究—とくに耳鼻咽喉科領域の微量検体における検討—。名市大医誌 29 (4) : 491~511, 1979
- 4) 本堂 潤, 馬場駿吉, 和田健二, 波多野努 : Cefradine (CED) の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 23 (1) : 529~540, 1975
- 5) 和田健二, 馬場駿吉, 加藤滋郎, 本堂 潤, 波多野努, 鈴木康夫, 月山昌夫, 丸尾 猛 : Cefaclor (CCL) の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-7) : 697~710, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-2588 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

KENJI SUZUKI, SHUNKICHI BABA, HARUJI KINOSHITA,
YOSHITO MORI and JUNICHIRO SHIMADA

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University, Medical School

TAKESHI MARUO and HARUO ITO

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

From the laboratory and clinical studies on T-2588, the following results were obtained.

- 1) Antibacterial activity : The antibacterial activity of T-2525 was measured by the plate dilution method on 44 strains isolated from pathological materials in our clinic. The peaks of MIC were 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ with *Staphylococcus aureus* and $\leq 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ with *Proteus mirabilis*. The MIC for all isolates of *Pseudomonas aeruginosa* was higher than 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$.
- 2) Serum and tissue (tonsil and sinus mucous membrane) concentration of T-2525 : The mean concentration of T-2525 (T-2588 200 mg p.o. fasting) was 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in serum, 0.28 $\mu\text{g}/\text{g}$ in tonsil and 1.18 $\mu\text{g}/\text{g}$ in sinus mucous membrane.
- 3) Clinical results : T-2588 was used clinically in 38 cases of otorhinolaryngological infections, and its efficacy rate was 76.3%.
- 4) Adverse reaction : Adverse reaction was observed in one case as diarrhea.