

耳鼻咽喉科領域の感染症に対する T-2588 の臨床的検討

田頭宣治・原田康夫
広島大学医学部耳鼻咽喉科

屋敷建夫
広島記念病院耳鼻咽喉科

築家大介
厚生連広島総合病院耳鼻咽喉科

野田益弘
広島赤十字病院耳鼻咽喉科

黒川道徳
厚生連尾道総合病院耳鼻咽喉科

村上 譲
三菱三原病院耳鼻咽喉科

菊屋義則
中国労災病院耳鼻咽喉科

新しいエステル型セフェム系経口抗生剤である T-2588 の耳鼻咽喉科領域各種感染症に対する臨床的検討を行なった。対象は中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、咽喉頭炎で、急性および慢性の急性増悪症を含む計 52 例であった。投与量は主に 1 日量 300 mg で 45 例に、また 600 mg は 7 例に投与された。

臨床効果の判定は自覚症状、他覚所見、菌の消長などを用い、1 日 300 mg 投与例 45 例ではその有効率は中耳炎 64.3% (急性症 75%)、副鼻腔炎 80% (急性症 100%)、扁桃炎および咽喉頭炎 92.3% と高い値を示した。

起炎菌の消失率はグラム陽性菌群では *Staphylococcus* 属が 63.6% であったもののその他のグラム陽性菌は 100% であった。グラム陰性菌群では *Proteus* 属の消失率は低かったが、全体では 91.2% であった。

副作用は 52 例中 1 例に軽度の胃・腹部不快感があったのみで、その他には全く問題となるものは認められなかった。

本剤投与前後に臨床検査が実施された 30 例においても全く異常を認めなかった。

T-2588 は富山化学によって開発されたエステル型セフェム系の経口抗生剤であり、腸管より吸収された後エステラーゼによって加水分解され、抗菌活性を示す T-2525 となる薬剤である¹⁾。その構造式は Fig. 1 のごとくである。

本剤は、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有し、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* に対する cephalixin (CEX), cefaclor (CCL) との細菌学的評価比較試験において、これらの薬剤よりも優れた抗菌力を示し、さらに、従来の経口剤では感受

性の低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, Indole (+) *Proteus*, *Serratia* に対しても強い抗菌力を示すといわれている¹⁾。また、本剤は各種細菌産生の β -lactamase に対して強い抵抗性を示すと同時に、各種薬理学的試験および臨床第一相試験よりその安全性が確認されている¹⁾。

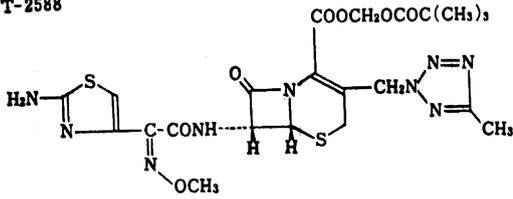
今回、我々は T-2588 を耳鼻咽喉科領域の各種感染性疾患に対して使用し、その臨床的検討を行なったのでその結果を報告する。

I. 試験方法

1. 対象

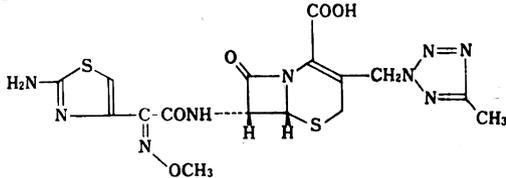
Fig. 1 Chemical structure of T-2588 and T-2525

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

対象は、昭和 59 年 8 月から昭和 60 年 3 月までの 8 カ月間に広島大学医学部付属病院耳鼻咽喉科およびその関連病院の各耳鼻咽喉科を訪れた男性 23 例、女性 29 例、合計 52 例である。全症例の一覧表を Table 1-1~3-3 に示す。対象となった症例の年齢分布は 15 歳~71 歳であった。疾患の内訳は Table 4 に示すごとく、中耳炎(急性および慢性の急性増悪) 17 例、副鼻腔炎(急性および慢性の急性増悪) 8 例、扁桃炎(急性および慢性の急性増悪) 24 例、急性咽喉頭炎 3 例であった。

2. 薬剤投与方法

T-2588 は、1 回 100 mg、1 日 3 回毎食後、300 mg/日 を原則として 45 例に投与し、7 例には 1 回 200 mg、1 日 3 回毎食後すなわち 600 mg/日 投与を行なった (Table 4)。薬剤の投与期間は 3 日から 7 日間とし、併用薬は原則として投与しないこととしたが、疼痛の強い症例にのみ頻用で鎮痛剤を使用した。

3. 臨床効果の判定

臨床症状については T-2588 の投与前後に、Table 5 に示す臨床症状を観察し、(卅): 高度、(卍): 中等度、(+): 軽度、(-): なしの 4 段階で判定した。なお 1 段階以上改善したものを「改善」とした。

臨床効果判定は、臨床症状、検出菌の推移などを総合して、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で行なった。

判定基準は以下のとおりである。

著効: 投与開始後 7 日以内に全身状態が回復かつ分泌物が消失し、局所所見が消失または著しく改善したものの。

有効: 投与開始後 7 日以内に全身状態が回復し、分泌物、局所所見に改善がみられたもの。

やや有効: 投与開始後 7 日以内に全身状態が回復し、分泌物、局所所見の一部に改善がみられたもの。

無効: 投与開始後全く症状の改善をみないもの。

4. 細菌学的効果の判定

細菌学的効果判定のために、原則として T-2588 の投与前後に、中耳炎では耳漏、副鼻腔炎では鼻漏、扁桃炎では膿栓・膿苔、咽・喉頭炎では粘液を滅菌綿棒で採取し、分離培養を行ない、原因菌の検索を行なった。投与後の検索は、耳漏、鼻漏、膿栓、膿苔が肉眼的に明らかに認められるものについてのみ行なった。

判定は消失、存続、菌交代、不明の 4 段階で行なった。判定基準は以下のとおりである。

消失: 投与開始前に検出された菌が投与後に消失するか分泌物が消失した場合。

存続: 投与開始前に検出された菌が投与中に消失することなく終了時まで存続した場合。

菌交代: 投与開始前に検出された菌が投与中に消失し全く別の菌が検出された場合。

不明: 投与開始時に菌を検出したが投与後検査を行なわなかった場合。

II. 試験結果

1. 臨床症状に対する効果

各疾患における自覚症状、他覚所見に関する改善効果を Fig. 2 に示した。

中耳炎例では、初診時に耳痛を訴えた症例は薬剤投与終了時には全例消失し、耳閉塞感に関しては 57.1% が改善以上の効果を示した。また、他覚所見としての耳漏の性状およびその量、鼓膜(あるいは鼓室粘膜)の発赤と腫脹の程度に関しても 60% から 90% の改善効果が得られた。

副鼻腔炎については鼻汁の性状またはその量が消失または改善したものが約 80% であった。一方、鼻粘膜の発赤や腫脹の程度については、改善以上の効果が 50% と、鼻汁の改善効果と比較すると劣る結果が得られた。

扁桃炎および咽・喉頭炎例では、咽頭痛で 95.8%、嚥下痛についても 88.5% と高い消失率が得られた。また、咽頭部、扁桃部の発赤、腫脹、膿苔(栓子)の附着状態といった他覚所見に関しても 64% から 83% の消失率を得た。

2. 臨床効果

全症例についての臨床効果は Table 1-1~3-3 に示す

Table 1-1 Clinical response of T-2588 to otitis media

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Treatment		Organisms (MIC, $\mu\text{g/ml}$, 10^6)	Bacterio- logical response	Clinical response	Side effect
				Dose (mg/day)	Duration (days)				
1	37 M	Acute otitis media	Moderate	100×3	7	<i>P. aeruginosa</i> (50) ↓ —	Eradicated	Moderate	—
2	18 M	Acute otitis media	Moderate	100×3	4	<i>S. aureus</i> (12.5)	Unknown	Poor	—
3	39 F	Acute otitis media	Severe	100×3	7	Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> (1.56) ↓ —	Eradicated	Moderate	—
4	42 F	Acute otitis media	Mild	100×3	4	<i>S. aureus</i> (3.13)	Unknown	Moderate	—
5	60 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	100×3	7	<i>P. mirabilis</i> (≤ 0.025) ↓ <i>P. mirabilis</i>	Persisted	Moderate	—
6	39 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	100×3	7	<i>S. aureus</i> (3.13) ↓ <i>S. aureus</i> (3.13) Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> (3.13)	Persisted	Moderate	—
7	42 M	Chronic otitis media acute exacerbation (Liver dysfunction)	Moderate	100×3	7	<i>P. aeruginosa</i> (100) ↓ —	Eradicated	Moderate	—
8	37 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Severe	100×3	7	<i>S. aureus</i> (6.25) ↓ <i>S. aureus</i> (3.13)	Persisted	Fair	—
9	71 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	100×3	7	<i>S. aureus</i> (12.5) ↓ <i>S. aureus</i> (12.5)	Persisted	Excellent	—
10	65 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	100×3	12	<i>A. xylosoxidans</i> (200) <i>Micrococcus</i> sp. (12.5)	Unknown	Poor	—

Table 1-2 Clinical response of T-2588 to otitis media

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Treatment		Organisms (MIC, $\mu\text{g}/\text{ml}$, 10^6)	Bacterio- logical response	Clinical response	Side effect
				Dose (mg/day)	Duration (days)				
11	35 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Severe	100 × 3	8	<i>S. viridans</i> (0.2) Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (12.5) ↓ Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (100)	Persisted	Excellent	—
12	68 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	100 × 3	8	<i>S. aureus</i> (3.13) ↓	Eradicated	Excellent	—
13	39 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	100 × 3	7	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025), <i>P. mirabilis</i> (0.2) Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (0.78) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (100), <i>P. stuartii</i> (0.1)	Replaced	Fair	—
14	55 F	Chronic otitis media	Moderate	100 × 3	5	<i>S. epidermidis</i> (25)	Unknown	Poor	—
15	52 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	200 × 3	7	<i>S. aureus</i> (3.13)	Unknown	Poor	—
16	57 M	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	200 × 3	7	<i>M. morgani</i> (0.1) <i>P. mirabilis</i> (0.05) ↓ <i>P. mirabilis</i> (0.05), <i>A. faecalis</i> (25)	Persisted	Moderate	—
17	57 F	Chronic otitis media acute exacerbation	Moderate	200 × 3	8	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. epidermidis</i>	Replaced	Fair	—

Table 2 Clinical response of T-2588 to paranasal sinusitis

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Treatment		Organisms (MIC, $\mu\text{g}/\text{ml}$, 10^6)	Bacterio- logical response	Clinical response	Side effect
				Dose (mg/day)	Duration (days)				
1	27 F	Acute paranasal sinusitis	Moderate	100 × 3	8	<i>S. epidermidis</i> (12.5) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
2	16 F	Acute paranasal sinusitis	Moderate	100 × 3	7	<i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.025) <i>P. cepacia</i> (6.25) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
3	70 F	Acute paranasal sinusitis	Moderate	100 × 3	7	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>S. epidermidis</i>	Unknown	Moderate	—
4	36 F	Acute paranasal sinusitis	Moderate	100 × 3	7	<i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.025) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
5	28 F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	Moderate	100 × 3	7	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> (1.56)	Unknown	Fair	—
6	42 F	Acute paranasal sinusitis (Basedow's disease)	Severe	200 × 3	6	<i>S. aureus</i> (1.56)	Unknown	Poor	—
7	25 M	Acute paranasal sinusitis	Moderate	200 × 3	7	<i>E. coli</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Moderate	—
8	33 M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	Moderate	200 × 3	16	<i>S. epidermidis</i> ↓ —	Eradicated	Poor	—

Table 3-1 Clinical response of T-2568 to oto-laryngological diseases

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Treatment		Organisms (MIC, $\mu\text{g/ml}$, 10^6)	Bacterio- logical response	Clinical response	Side effect
				Dose (mg/day)	Duration (days)				
1	22 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 × 3	7	<i>K. pneumoniae</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
2	34 M	Acute tonsillitis	Severe	100 × 3	8	Group A- <i>Streptococcus</i> ↓ —	Eradicated	Moderate	—
3	16 M	Acute tonsillitis (Chronic paranasal sinusitis) (Rhinitis)	Severe	100 × 3	7	Normal flora	Unknown	Excellent	—
4	21 F	Acute tonsillitis (Chronic paranasal sinusitis) (Rhinitis, Nasal polyps)	Mild	100 × 3	5	<i>A. calcoaceticus</i> (12.5) <i>E. agglomerans</i> (1.56) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
5	54 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 × 3	3	<i>A. calcoaceticus</i> (25) <i>Flavobacterium</i> IIb (12.5) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
6	22 M	Acute tonsillitis	Severe	100 × 3	7	<i>E. cloacae</i> (0.39), <i>A. lwoffii</i> (100) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
7	49 F	Acute tonsillitis	Severe	100 × 3	9	<i>E. cloacae</i> (0.39) ↓ Normal flora	Eradicated	Fair	—
8	29 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 × 3	5	<i>S. marcescens</i> (0.39), <i>K. oxyloca</i> (0.2) <i>Flavobacterium</i> IIb (6.25) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
9	31 M	Acute tonsillitis	Moderate	100 × 3	7	GPC ↓ GPC	Persisted	Excellent	—

Table 3-2 Clinical response of T-2588 to oto-laryngological diseases

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Treatment		Organisms (MIC, $\mu\text{g}/\text{ml}$, 10^6)	Bacterio- logical response	Clinical response	Side effect
				Dose (mg/day)	Duration (days)				
10	18 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 × 3	8	<i>E. agglomerans</i> (0.05) <i>P. maltophilia</i> (400) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
11	28 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 × 3	4	Normal flora	Unknown	Moderate	—
12	61 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 × 3	3	<i>C. diversus</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
13	25 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 × 3	4	Normal flora	Unknown	Excellent	—
14	48 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 × 3	6	<i>K. pneumoniae</i> (0.2) ↓ <i>Streptococcus</i>	Replaced	Fair	Abdominal discomfort
15	39 M	Acute tonsillitis	Moderate	100 × 3	7	<i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> (3.13) ↓ —	Eradicated	Moderate	—
16	55 M	Acute peritonsillar abscess (post-tonsillectomy)	Severe	100 × 3	6	Group A- <i>Streptococcus</i>	Unknown	Moderate	—
17	54 M	Acute peritonsillar abscess	Severe	100 × 3	7	<i>E. aerogenes</i> (0.2), <i>E. cloacae</i> (0.39) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
18	32 M	Acute peritonsillar abscess	Severe	100 × 3	5	<i>A. calcoaceticus</i> (25) ↓ —	Eradicated	Moderate	—

Table 3-3 Clinical response of T-2588 to oto-laryngological diseases

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Treatment		Organisms (MIC, $\mu\text{g/ml}$, 10^6)	Bacterio- logical response	Clinical response	Side effect
				Dose (mg/day)	Duration (days)				
19	29 M	Chronic tonsillitis acute exacerbation	Moderate	100 × 3	8	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (3.13)	Unknown	Moderate	—
20	34 F	Chronic tonsillitis acute exacerbation	Moderate	100 × 3	7	<i>K. pneumoniae</i> ↓ —	Eradicated	Excellent	—
21	15 M	Chronic tonsillitis acute exacerbation	Severe	100 × 3	5	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025), <i>A. lwoffii</i> (50) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
22	31 F	Chronic tonsillitis acute exacerbation	Moderate	100 × 3	4	<i>H. influenzae</i> (≤ 0.025) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
23	30 M	Chronic tonsillitis acute exacerbation	Moderate	100 × 3	7	<i>E. coli</i> (0.1), <i>P. cepacia</i> (100) <i>Flavobacterium</i> IIb (3.13) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
24	36 F	Chronic tonsillitis acute exacerbation	Moderate	100 × 3	7	<i>A. calcoaceticus</i> (12.5) <i>K. oxytoca</i> (0.2) ↓ —	Eradicated	Excellent	—
25	28 F	Acute pharyngitis	Moderate	100 × 3	4	<i>Haemophilus</i> ↓ —	Eradicated	Excellent	—
26	15 F	Acute pharyngolaryngitis	Moderate	100 × 3	4	Normal flora	Unknown	Excellent	—
27	52 M	Acute pharyngolaryngitis	Moderate	200 × 3	8	Normal flora	Unknown	Moderate	—

Table 4 Background

Diagnosis	Total	Male	Female	Age (yr.)	Dose	
				Range (Mean)	100mg×3	200mg×3
Otitis media	17	9	8	18-71 (47.8)	14	3
Paranasal sinusitis	8	2	6	16-70 (34.6)	5	3
Tonsillitis	24	11	13	15-61 (33.9)	24	0
Pharyngitis & Laryngitis	3	1	2	15-52 (31.7)	2	1
Total	52	23	29	15-71 (38.4)	45	7

Table 5 Evaluated clinical symptoms and findings

Otitis media	Paranasal sinusitis	Tonsillitis Pharyngitis & Laryngitis
Otalgia	Rinorrhea	Sore throat
Otorrhea	Volume	Odynophagia
Volume	Property	
Property	Post nasal drip	Redness
Ear obstruction	Nasal obstruction	Swelling
Redness	Redness	Coating
Swelling	Swelling	

Table 6 Clinical response of T-2588 (300mg per day)

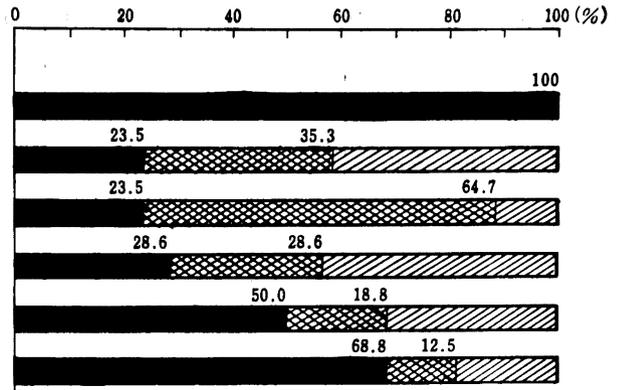
Diagnosis		Excellent	Moderate	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Otitis media	Acute		3		1	4	75.0
	Chronic	3	3	2	2	10	60.0
	Total	3	6	2	3	14	64.3
Paranasal sinusitis	Acute	3	1			4	100
	Chronic			1		1	0
	Total	3	1	1		5	80.0
Tonsillitis	Acute	11	5	2		18	88.9
	Chronic	5	1			6	100
	Total	16	6	2		24	91.7
Pharyngitis & Laryngitis	Acute	2				2	100
Total	Acute	16	9	2	1	28	89.3
	Chronic	8	4	3	2	17	70.6
	Total	24	13	5	3	45	82.2

Side effect: Only one patient "Abdominal discomfort" at 300mg per day

Fig. 2 Clinical improvement of symptoms and findings

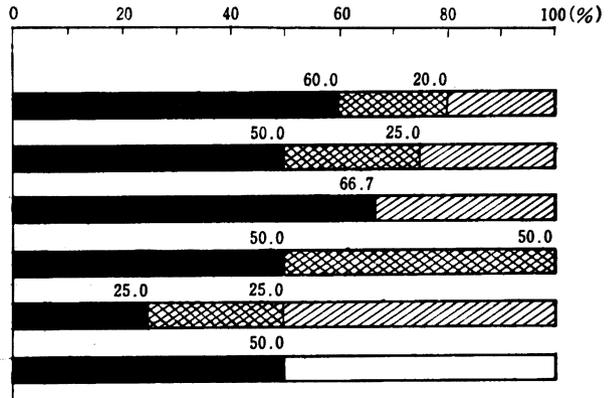
Otitis media

Symptoms	Total	Eradicated	Improved	Unchanged	Aggravated
Otalgia	7	7	0	0	0
Property of otorrhea	17	4	6	7	0
Volume of otorrhea	17	4	11	2	0
Ear obstruction	14	4	4	6	0
Redness	16	8	3	5	0
Swelling	16	11	2	3	0



Paranasal sinusitis

Symptoms	Total	Eradicated	Improved	Unchanged	Aggravated
Property of rinorrhea	5	3	1	1	0
Volume of rinorrhea	8	4	2	2	0
Post nasal drip	3	2	0	1	0
Nasal obstruction	4	2	2	0	0
Redness	4	1	1	2	0
Swelling	2	1	0	0	1



Tonsillitis, and Pharyngitis & Laryngitis

Symptoms	Total	Eradicated	Improved	Unchanged	Aggravated
Sore throat	24	23	1	0	0
Odynophagia	26	23	3	0	0
Redness	25	16	9	0	0
Swelling	26	20	6	0	0
Coating	24	20	3	1	0

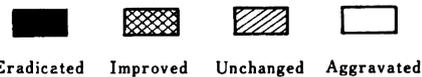
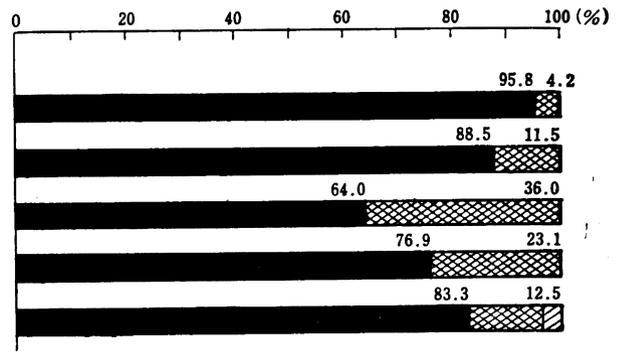


Table 7 Clinical response of T-2588 (600mg per day)

Diagnosis		Excellent	Moderate	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Otitis media	Chronic		1	1	1	3	33.3
Paranasal sinusitis	Acute		1		1	2	50.0
	Chronic				1	1	0
Pharyngitis & Laryngitis	Acute		1			1	100
Total	Acute		2		1	3	66.7
	Chronic		1	1	2	4	25.0
	Total		3	1	3	7	42.9

Table 8 Total clinical response of T-2588

Diagnosis		Excellent	Moderate	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Otitis media	Acute		3		1	4	75.0
	Chronic	3	4	3	3	13	53.8
	Total	3	7	3	4	17	58.8
Paranasal sinusitis	Acute	3	2		1	6	83.3
	Chronic			1	1	2	0
	Total	3	2	1	2	8	62.5
Tonsillitis	Acute	11	5	2		18	88.9
	Chronic	5	1			6	100
	Total	16	6	2		24	91.7
Pharyngitis & Laryngitis	Acute	2	1			3	100
Total	Acute	16	11	2	2	31	87.1
	Chronic	8	5	4	4	21	61.9
	Total	24	16	6	6	52	76.9

通りで、投与量毎におよび疾患別に臨床効果をまとめたものが Table 6, 7 および 8 である。

1日 300 mg 投与群 (Table 6) では有効以上の効果を示したものは中耳炎で 64.3%, 特に急性中耳炎では 75% の有効率であった。副鼻腔炎症例では急性例が 4 例と少数ではあるが 100% の有効率を得た。また、扁桃炎、咽喉頭炎に関しては、両者併せて 92.3% と高い有効率を得た。1日 300 mg 投与群における耳鼻咽喉科領域の感染症に対する臨床効果は、Table 6 の最下段のごとくで、有効以上が 82.2% であった。

一方、600 mg 投与群に関しては、すべての疾患で対象例数が少なかったが、Table 7 に示すような結果を得た。

1日 300 mg および 600 mg 投与全例の臨床効果は Table 8 のごとくで、中耳炎では 58.8%, 副鼻腔炎 62.5%, 扁桃炎 91.7%, 咽喉頭炎 100% の有効率を示し、総合臨床効果としては 76.9% の有効率を得た。

3. 細菌学的効果

次に細菌学的効果について示す。なお、前述のごとく投与終了時に分泌物の認められないもの、あるいは膿苔、膿栓の消失している場合には菌消失と判断し、菌の検索は行なっていない。Table 9 で示すごとく、T-2588 はグラム陰性菌に対しては *Proteus* 属を除いて極めて有効であり、菌の消失率は 91.2% にのぼった。

一方、グラム陽性菌群に関しては、*Staphylococcus* 属では、*S. epidermidis* を除いて消失率が 50% 強であった

Table 9 Bacteriological response to T-2588

Isolates		Eradicated	Persisted	Unknown	No. of strains	Eradicated (%)
Gram positive cocci	<i>S. aureus</i>	3	3	4	10	50.0
	<i>S. epidermidis</i>	2		2	4	100
	<i>Staphylococcus</i> sp.	2	1	1	4	66.7
	<i>S. pneumoniae</i>	2		1	3	100
	<i>Streptococcus</i> sp.	4		1	5	100
	Other GPC		1		1	
Sub total		13	5	9	27	72.2
Gram negative rods	<i>K. pneumoniae</i>	3			3	100
	<i>E. cloacae</i>	3			3	100
	<i>Enterobacter</i> sp.	3			3	100
	<i>Proteus</i> sp.	1	2		3	33.3
	<i>Pseudomonas</i> sp.	5		1	6	100
	<i>Haemophilus</i> sp.	3			3	100
	<i>A. calcoaceticus</i>	4			4	100
	Other GNR	9	1	2	12	90.0
Sub total		31	3	3	37	91.2
Total		44	8	12	54	84.6

Table 10 Clinical response of T-2588 classified by species of bacterial isolates

Isolates	Clinical response				Total	Efficacy rate (%)	
	Excellent	Moderate	Fair	Poor			
Mono-bacterial infection	Gram (+) bacteria						
	<i>S. aureus</i>	2	2	2	3	9	44.4
	<i>S. epidermidis</i>	1			2	3	33.3
	<i>Staphylococcus</i> sp.		2			2	100
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	2			3	100
	Others	1				1	100
	Sub total	5	6	2	5	18	61.1
	Gram (-) bacteria						
	<i>K. pneumoniae</i>	2		1		3	66.7
	<i>P. aeruginosa</i>		2			2	100
<i>Haemophilus</i> sp.	2				2	100	
Others	1	3	1		5	80.0	
Sub total	10	11	4	5	30	70.0	
Poly-bacterial infection	11	3	2	1	17	82.4	
Total	21	14	6	6	47	74.5	

が、*Streptococcus* 属では 100% の高い消失率が得られた。この結果グラム陽性、陰性菌の総合的な細菌学的効果（消失率）は 84.6% であった。

さらに、起炎菌別にみた、臨床効果についての検討は、Table 10 に示すごとく、起炎菌消失率と臨床効果とはほぼ平行した結果が得られた。すなわち、細菌学的効

果の低かった *Staphylococcus* 属ではやはり臨床効果も 30~40% 台と低く、一方、*Streptococcus* 属では臨床効果も 100% の有効率を示した。この傾向はグラム陰性菌群でも同様で、各細菌別による臨床効果は 66.7%~100%、平均で 70% の有効率を示した。また、複数菌の感染に対する臨床効果の有効率は 82.4% であった。

Table 11 Laboratory findings before and after treatment

Case No.	RBC ($\times 10^6$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($\times 10^3$)		WBC-hemogram						Pit ($\times 10^4$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		AI-P (KAU)		Bil. (mg/ml)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)									
	B	A	B	A	B	A	B	A	Eosino.		Baso.		Neutro.		Lympho.		Mono.		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A								
1	543	559	15.4	16.2	46.5	47.0	63	58	0	0	1	0	57	56	41	43	1	1	59	35	89	56	177°	153°	0.1	0.6	0.2	0.9	15				0.99			
2	478	457	15.4	14.2	46.9	42.2	97	104	2	2	0	0	69	73	26	24	3	1	59	19	9	17	104°	100°	0.3	0.5	0.7	0.7	12	8	0.72	0.59	0.7			
3	465	439	14.2	13.3	42.5	40.5	73	64	0	0	4	1	66	55	26	36	4	8	12	12	8	11	7.0	6.3			0.74	0.44	12.2	11.1	0.8	0.7				
5	462	474	14.3	13.9	42.3	43.1	51	52	1	2	2	0	70	49	26	44	2	3	16	16	8	10	5.2	5.1			0.60	0.72	18.8	16.8	1.0	1.0				
6	488	476	15.2	14.9	45.9	43.8	51	48	0	0	2	4	56	60	41	35	1	1	34	39	34	49	4.7	10.6			1.9	4.5			7	0.64				
7	543	504	18.1	17.7	48.5	45	57	48	1	0	0	1	62	40	34	54	3	4	27	27	21	24	155°	155°	0.3	0.3	0.6	0.8								
8	517	524	15.0	15.4	45.0	45.0	72	120	0	0	5	2	52	52	40	47	3	1	18	18	20	7	5.7	6.5			0.53	0.81	16.6	21.2	0.7	0.8				
9	504	533	15.3	16.3	46.1	49.0	62	70	0	0	6	0	63	58	29	32	0	2	15	15	12	11	4.2	4.0			0.31	0.27	10.4	12.1	0.6	0.5				
11	450	471	14.5	14.5	42.1	43.7	65	66	1	1	1	1	52	48	45	50	1	0	22	23	16	14	7.8	7.6			0.61	0.48	20.5	23.7	1.2	1.1				
12	481	472	15.0	14.4	43.6	42.8	67	75	1	3	2	4	72	70	24	21	1	2	10	12	2	3	7.0	6.0	0.2	0.2	0.6	0.6	12.4	11.7	0.88	0.89				
13	359	357	11.3	11.7	33.5	33.0	58	39	0	0	3		67		22		8																			
14	424	386	12.8	12.4	37.0	38.1	48	39	1	0	1	4	64	42	31	49	3	5	22	22	12	12	85°	73°	0	0	0.5	0.5	16	19	0.9	1.0				
15	393	408	12.4	12.8	37.0	38.1	48	39	0	0			64		31		3		29	29	10	10					0.6	0.5	23	19	0.9	0.8				
17	470	486	13.9	14.7	42.6	43.4	69	70	0	0			72	56	26	42	2	2	72	15	136	20	226°	186°	0.2	0.1	0.5	0.5	11	9	0.81	0.55				
1	408	433	12.6	13.6	37.5	40.0	90	77	0	0			72	56	26	42	2	2	38.2	37.9	15	15														
2	506	486	15.0	14.8	42.7	41.1	77	65	1	0	4	6	45	43	48	49	2	2	20.8	21.3																
3	415	413	12.7	12.8	39.9	38.4	63	62	0	0	0		56		41		3		19.4	16	35	10	14	7.7	8.2											
5	535	511	13.4	12.8	41.0	39.9	69	57											16.5	16.4	30	33	53°		0	0	0.5	0.5	8		0.8					
6	501	485	12.7	12.7	39.9	38.5	56	49											52.1	38.8	13	15	140°		0	0	0.3	0.3	9		0.4					
7	478	479	14.2	14.3	43.2	43.7	57	53											25.4	38.8	29	16	86°	69°	0	0	0.3	0.5	13		1.1	1.2				
8	491	464	14.8	14.4	45.5	43.3	111	60											25	21.4	20	16	86°	70°	0.1	0	1.0	0.4	14		0.9	0.6				
1	446	441	12.6	12.2	35.8	37.1	62	52	3	1	0	1	56	37	35	61	4	0	28.2	32.7	14	17	4.6	5.4	0.2	0.2	0.6	0.7	13.8	13.9	0.82	0.83				
5	406	387	12.3	12.0	38.0	35.5	58	53	0	0	2	3	26	53	67	37	5	7	45.7	42.0	17	12	361°	414°	0.2	0.2	0.3	0.4	11		0.64					
9	577	585	16.9	16.9	49.9	48.6	169	78	0	0	0	1	80	66	20	33	0	0	19.3	32.6	61	53	104	78	12.3	12.6			1.3	0.44	6.2	13.3	0.8	1.7		
14	385	390	12.2	12.2	36.6	36.9	57	53											26.3	29.3	15	16	11	12	35°		0.1	0.7	0.5	0.7	14		12	0.9	0.8	
15	557	508	15.6	14.5	47.4	43.2	65	57											25.4	23.1	46	40	83°	73°	0.1	0	0.6	0.4	14		16		0.8	0.8		
21	425	484	12.9	14.6	35.5	40	100	70	0	1	4	1	76	59	17	33	3	5	14.5	21.8	12	17	8.9	17.2	0.6	0.2										
22	456	486	15.3	14.8	41	39	58	63	2	0	0	0	71	64	20	33	7	1	12.5	16.1	77	19	83	51	13.1	9.3	0.7	0.6								
23	501	480	14.0	13.9	43.5	42.4	130	70	1	1	0	3	79	43	18	51	2	2	21.0	37.1	11	19	11	12	3.2	3.2	0.3	0.48	15.1	16.9	0.9	1.1				
24	480	465	14.8	13.8	43.1	41.6	66	84	0	1	0	2	59	56	39	40	2	1	27.6	27.0	38	14	39	13	10.3	7.0	0.61	0.46	9.2	11.6	0.5	0.6				

B : Before
A : After

* International unit

III. 副作用・臨床検査値異常

今回対象となった 52 症例のうち、T-2588 服用中に何らかの異常をきたしたものは、軽度の胃・腹部不快感を訴えた 1 例のみ (1.92%) であった。また、30 例に対して T-2588 投与前後に血液一般検査、肝機能、腎機能検査を実施したが、全例とも薬剤投与前後における検査値の有意の変動はみられなかった (Table 11)。

IV. 考 察

自覚症状に対する効果は、中耳炎では約 60~100% と高い改善効果を得た。副鼻腔炎では鼻汁の改善効果 (約 80%) に比べて発赤・腫脹が約 50% と低かったが、これは鼻粘膜の状態が比較的遷延する傾向にあるためと考えた。また、扁桃炎では、64~89% と高い改善効果がみられた。

臨床効果は 300 mg/日 投与で 82.2% という極めて良好な有効率を得た。そのうち、中耳炎では 64.3% であったが、扁桃炎、咽喉頭炎での有効率は 92.3% と高率

を示した。600 mg/日 投与群での臨床効果は 42.9% と低い結果が得られたが、これは対象例数が中耳炎、副鼻腔炎各 3、扁桃炎 1 計 7 例と少ないことと *S. aureus* 感染例が多かったことがその原因とも考えられる。

一方、細菌学的効果については、本剤がグラム陽性・陰性両菌群に対して広い抗菌作用を示すという基礎データの結果が臨床面でも示された。

また副作用は 1 例のみ (1.92%) に胃・腹部不快感がみられた以外認めなかった。臨床検査に関しては臨床的に問題となるものは認めなかった。

以上より、T-2588 は耳鼻咽喉科領域における感染症に対し、高い有効性と安全性を期待して使用し得る薬剤と考えられた。

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

CLINICAL STUDY OF T-2588 IN THE TREATMENT OF INFECTIONS IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

NOBUHARU TAGASHIRA and YASUO HARADA

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University, School of Medicine

TAKEO YASHIKI

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Memorial Hospital

DAISUKE CHIKUIE

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima General Hospital

MASUHIRO NODA

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Red Cross Hospital

MICHINORI KUROKAWA

Department of Otorhinolaryngology, Onomichi General Hospital

YUZURU MURAKAMI

Department of Otorhinolaryngology, Mitsubishi Mihara Hospital

YOSHINORI KIKUYA

Department of Otorhinolaryngology, Chuugoku Rosai Hospital

Clinical studies of T-2588, a new oral esterized cephem, in the treatment of infections in the field of otorhinolaryngology were performed.

Fifty-two cases with otitis media, paranasal sinusitis, tonsillitis, and pharyngolaryngitis including acute infections and acute exacerbation of chronic infections were treated. Daily dosage was 300 mg (45 cases) and 600 mg (7 cases). Clinical effectiveness was evaluated by subjective and objective symptoms and bacteriological response.

In 45 cases treated 300 mg/day, the effectiveness rate was 64.3% for otitis media (75% for acute one), 80% for paranasal sinusitis (100% for acute one), 92.3% for tonsillitis and pharyngolaryngitis.

As bacteriological response, the eradicated rate in Gram positive cocci excepted *Staphylococcus* species was 100%, and in Gram negative rods excepted *Proteus* species was 96.8%.

A mild abdominal discomfort was observed in only one patient (1.92%) of 52 cases. None of 30 patients in whom laboratory tests were performed before and after administration of the drug showed any abnormality.