

耳鼻咽喉科領域感染症に対する T-2588 の基礎的・臨床的研究

大畑八洲一・内 菌 明 裕・花 牟 礼 豊・小 幡 悦 朗・深 水 浩 三
坂 本 邦 彦・古 田 茂・橋 本 真 実・大 山 勝

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科

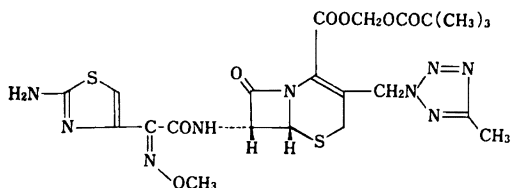
新しく開発された経口セフェム系抗生剤 T-2588 を耳鼻咽喉科感染症に使用し、基礎的・臨床的検討を行なった。T-2588 100 mg を内服した後の血清濃度の高値は、投与後 90~180 分に観察され、平均 0.59 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。また、組織内移行濃度は、投与後 90~180 分で $<0.1\sim 1.04$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ であった。組織内移行濃度と血清濃度の比は、平均 73.9% を示した。臨床的検討では、急性中耳炎 8 例、慢性中耳炎 16 例、急性副鼻腔炎 4 例、急性扁桃炎 4 例、および慢性副鼻腔炎、外耳道炎、急性咽頭炎、急性咽喉頭炎各 1 例の計 36 例に T-2588 100~200 mg を 1 日 2~3 回投与し、全体の有効率は 58.3% であった。しかし、非感受性菌である *P. aeruginosa* を除いた 30 例では、63.3% の有効率を示した。

T-2588 は、富山化学工業(株)により開発された全く新しい経口セファロsporin系抗生剤で、その構造は Fig. 1 のごとくである。7-アミノセファロsporin酸を基本骨格とし、7 位に α -イミノチアゾール基を有し、3 位にテトラゾール基を有す。本剤は経口投与後上部消化管において吸収され、エステラーゼにより加水分解されて活性体である T-2525 となる。T-2525 は *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* に強い抗菌力を示すと同時に、従来のセフェム系抗生剤ではあまり抗菌力を示さなかった *Enterobacter*, *Serratia*, Indole 陽性の *Proteus* 群に対して強い抗菌力を示す。今回我々は、本抗生剤 T-2588 を耳鼻咽喉科領域での感染症に使用した結果、かなりみるべき有用性が得られたので、その成績を述べるとともに、本剤の組織内移行濃度も併せて報告する。

I. 組織内移行濃度に関する検討

対象は、手術を行なった当院入院患者で、血清 23 例(24 検体)、鼻茸 6 例、上顎洞粘膜 4 例、固有鼻腔粘膜 6 例、扁桃組織 10 例、嚢胞粘膜 1 例、洞貯留液 1 例である。術前 T-2588 を 100 mg 経口投与し試料採取と同時に採血を行なった。これら組織および分離血清について

Fig. 1 Chemical structure of T-2588



Proteus mirabilis ATCC 21100 を検定菌とする生物学的検定法で濃度を測定した。

投与後の検体採取時間と血清濃度の関係は Fig. 2 に示す通りである。血清濃度の高値は、本剤投与後ほぼ 90~180 分の範囲に観察された。投与後 90~180 分での血清濃度は 0.083~1.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とかなりばらつきがあるが、平均 0.59 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。組織ならびに貯留液内濃度の分布は Fig. 3 に示す通りである。鼻茸 6 例についてみると 90~340 分で 0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以下より 1.04 $\mu\text{g}/\text{g}$ の組織移行が認められた。上顎洞粘膜 4 例では 80~160 分で 0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ より 0.78 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、また扁桃組織 10 例においては 100~200 分で 0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以下より約 0.2

Fig. 2 Serum concentration of T-2525 (T-2588 100 mg, p.o.)

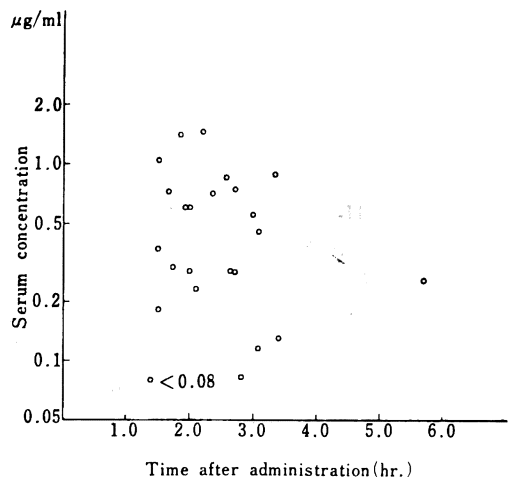


Fig. 3 Tissue concentration of T-2525
(T-2588 100 mg, p. o.)

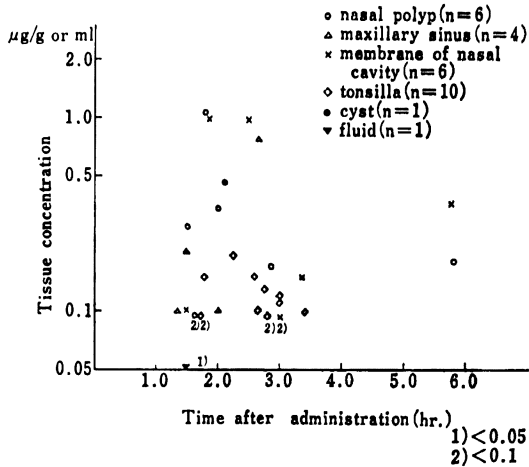
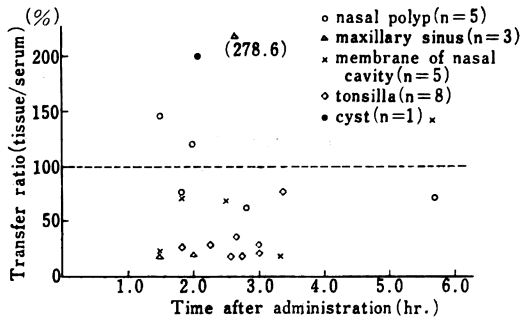


Fig. 4 The tissue transfer ratio vs. serum
of T-2525



$\mu\text{g/g}$ であった。鼻腔粘膜 6 例では、90~340 分で 0.98, 0.99 $\mu\text{g/g}$ とかなり高濃度に移行しているものもあるが、他はかなり低い値を示した。

Fig. 4 に組織内濃度と血清濃度の比を示す。上顎洞粘膜、鼻茸では 100% を越すものもあり、かなり良い組織移行度を示したが、扁桃組織は他の抗生剤と同様に低い傾向が認められた。平均組織内移行度としては上顎洞粘膜は 3 例であるが 105.0%，鼻茸は 94.4%，鼻腔粘膜は 64.9%，扁桃組織は 31.0% であった。

II. 臨床的検討

対象は、鹿児島大学医学部附属病院および関連施設を受診した耳鼻咽喉科領域感染症 36 例である。その内訳は、慢性中耳炎 16 例、急性中耳炎 8 例、急性扁桃炎 4 例、急性副鼻腔炎 4 例、および急性外耳道炎、慢性副鼻腔炎、急性咽頭炎、急性咽喉頭炎各 1 例の計 36 例である。投与方法は原則として、1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 2~3 回食後投与した。投与日数は 3 日から 18 日であった。効果判定は、起炎菌の消長、自覚症状、他

覚的所見などから総合的に判定し、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 段階で評価した。

これらの臨床成績は、Table 1 に示す通りである。*P. aeruginosa* が 6 例に認められたが、この中に有効を示した症例もあった。これらの成績を総合すると Table 2 のごとくなる。全体として著効 6 例、有効 15 例、やや有効 12 例、無効 3 例で有効率 58.3% であった。疾患別にみると、急性中耳炎では 8 例中、著効 2、有効 3 で 62.5% の有効率を示した。慢性中耳炎は、16 例中著効 2、有効 6 で 50% の有効率を示したが、4 例に非感受性菌である *P. aeruginosa* を検出しており、これを除くと 58.3% の有効率であった。急性副鼻腔炎は 4 例中有効 3 と 75% の有効率を示し、急性扁桃炎では 4 例中著効 2、有効 2 と 100% の有効率を示し、非常に良い結果が得られた。副作用は全例に認められなかった。臨床検査成績は 8 例について行なったが、Table 3 の通り特に異常を認めなかった。

III. 考 按

最近の感染症の特徴は、従来のグラム陽性菌が大部分を占めた時代に比べ、次第にグラム陰性菌や嫌気性菌の検出率が高くなってきていることである^{2,3)}。耳鼻咽喉科領域の感染症においても、とくに化膿性中耳炎や副鼻腔炎などで、その傾向が窺われている。今回、富山化学より新しく開発された抗生剤 T-2588 は、7 位に α -イミノチアゾール基を有し、かつ 3 位にテトラゾール基を有することにより、グラム陰性菌に対し、より強力で、かつ広い抗菌スペクトラムを有する。*In vitro* においては、cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefroxadine (CXD) 等の薬剤ではあまり抗菌力を示さない *Enterobacter*, *Serratia*, Indole 陽性の *Proteus* 群に対しても強い抗菌力を示すことがすでに証明されている。また、*E. coli*, *Klebsiella* に対してもこれら薬剤より強い抗菌力を示す。今回我々はこのような抗生剤である T-2588 を耳鼻咽喉科領域での感染症に使用し、基礎的・臨床的検討を行なった結果、組織移行度では、上顎洞粘膜は 3 例ではあるが、平均 105.0%，鼻茸は平均 94.4%，鼻腔粘膜は平均 64.9%，扁桃組織では 31.0% という結果が得られた。これらの値は、杉田ら⁴⁾の CTM での報告、扁桃組織 15~30%，上顎洞粘膜 50%，松本⁵⁾らの扁桃組織での報告、ampicillin (ABPC) 9.3%，cephacetrile (CEC) 10.7%，cefmenoxime (CMX) 14.0% という組織移行度に比べかなり良い値を示している。この結果は、急性副鼻腔炎の有効率 75%，急性扁桃炎の有効率 100% という値を考える時、臨床効用という点で興味深く思われた。臨床的検討では主に急性中耳炎、慢性中耳炎、急性副鼻腔炎、急性扁桃炎について行なった。この

Table 1-1 Clinical effect of T-2588

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Organisms (MIC : 10 ⁶ cells/ml)	Effect	Side effect
					Daily dose (mg X/day)	Duration (day)	Total dose (g)			
1	F.K.	76 M	Acute otitis externa	Moderate	200 X 3 0 200 X 3	4 3 4	4.8	<i>S. epidermidis</i>	Fair	—
2	T.M.	34 F	Acute otitis media	Moderate	100 X 3	4	1.2	<i>S. aureus</i> (1.56)	Excellent	—
3	K.A.	53 F	Acute otitis media	Moderate	100 X 3	7	1.9	<i>P. aeruginosa</i> (400) <i>S. faecalis</i> (200)	Fair	—
4	H.K.	42 M	Acute otitis media	Moderate	100 X 3	6	1.6	<i>K. pneumoniae</i> (0.2) <i>S. aureus</i> (1.56)	Poor	—
5	S.F.	69 F	Acute otitis media	Moderate	200 X 3	4	2.4	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (0.78)	Good	—
6	F.Y.	52 F	Acute otitis media	Moderate	100 X 3	7	2.1	<i>M. morgani</i> (0.2) <i>K. oxyloca</i> (0.1) <i>S. faecalis</i> (400)	Good	—
7	J.N.	56 F	Acute otitis media	Moderate	100 X 3	4	1.2	<i>S. aureus</i>	Good	—
8*	S.T.	14 M	Acute otitis media	Moderate	200 X 3	5	3.0	Not detected	Excellent	—
9	H.N.	60 F	Acute otitis media	Moderate	200 X 3	10	6.0	<i>S. aureus</i> (3.13)	Fair	—
10	O.J.	41 M	Chronic otitis media	Moderate	100 X 3	14	4.2	<i>P. mirabilis</i> (0.05)	Poor	—
11	S.S.	36 F	Chronic otitis media	Moderate	100 X 2	6	1.2	<i>A. xylosoxidans</i> (400)	Good	—
12	A.K.	54 F	Chronic otitis media	Moderate	200 X 3	11	6.6	<i>S. aureus</i> (3.13) <i>P. aeruginosa</i> (12.5)	Fair	—

* Body weight : 51kg

Table 1-2 Clinical effect of T-2588

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Organisms (MIC : 10 ⁶ cells/ml)	Effect	Side effect
					Daily dose (mg × /day)	Duration (day)	Total dose (g)			
13	N.S.	34 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	100 × 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> (1.56)	Good	—
14	M.T.	57 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	100 × 3	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> (100)	Good	—
15	S.K.	70 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	100 × 3	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> (50) (3.13)	Fair	—
16	S.Y.	49 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	100 × 3	8	2.3	<i>S. aureus</i> Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> <i>S. epidermidis</i> (6.25) (1.56)	Good	—
17	M.N.	27 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Severe	100 × 2	10	2.0	<i>S. aureus</i> (3.13)	Excellent	—
18	S.M.	71 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	200 × 2	18	7.2	Not detected	Good	—
19	S.M.	37 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Severe	200 × 2	11	4.4	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> (400) (6.25)	Fair	—
20	U.M.	66 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	100 × 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> (25)	Poor	—
21	U.K.	64 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	100 × 3	7	2.1	<i>P. mirabilis</i> <i>S. agalactiae</i> (0.05) (0.05)	Good	—
22	I.K.	51 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	200 × 3	7	4.2	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>S. aureus</i> (0.78) (3.13)	Fair	—
23	I.H.	39 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	200 × 3	5	3.0	<i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> sp. (3.13) (3.13)	Excellent	—
24	O.I.	48 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	200 × 3 0 200 × 3	5 4 3	4.8	<i>A. xylosoxidans</i> (>400) <i>Corynebacterium</i> sp. (6.25)	Fair	—

Table 1-3 Clinical effect of T-2588

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Organisms (MIC: 10 ⁶ cells/ml)	Effect	Side effect
					Daily dose (mg × /day)	Duration (day)	Total dose (g)			
25	S.N.	32 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	200 × 3	9	5.4	<i>P. mirabilis</i> (0.05)	Fair	—
26	K.A.	17 F	Acute sinusitis	Moderate	100 × 3	14	4.2	<i>S. epidermidis</i>	Good	—
27	K.F.	56 F	Acute sinusitis	Moderate	100 × 3	15	4.5	<i>A. Iwoffi</i>	Good	—
28	N.M.	19 M	Acute sinusitis	Moderate	100 × 3	14	4.2	No growth	Fair	—
29	N.S.	40 M	Acute sinusitis	Moderate	100 × 1	3	2.6	<i>Cagulase (-)</i> <i>Staphylococcus</i> (0.78) <i>S. epidermidis</i> (1.56)	Good	—
					100 × 2	4				
					100 × 3	5				
30	A.Y.	33 M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	Moderate	100 × 3	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> (200) <i>P. maltophilia</i> (>400)	Good	—
31	N.M.	19 M	Acute pharyngolaryngitis	Moderate	100 × 3	14	4.2	No growth	Fair	—
32	K.N.	26 M	Acute pharyngitis	Moderate	100 × 3	5	1.6	<i>S. viridans</i> (0.05)	Fair	—
33	M.M.	36 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 × 3	7	2.1	<i>E. agglomerans</i> (<0.025) <i>A. calcoaceticus</i> (12.5)	Good	—
34	O.K.	16 F	Acute tonsillitis	Moderate	100 × 3	3	0.9	<i>S. aureus</i> (3.13)	Good	—
35	H.K.	32 F	Acute tonsillitis	Mild	200 × 3	5	3.0	<i>K. pneumoniae</i> (0.2)	Excellent	—
36	Y.M.	17 F	Acute tonsillitis	Moderate	200 × 3	5	3.0	<i>S. pyogenes</i> (<0.025)	Excellent	—

Table 2 Efficacy of T-2588 classified by clinical diagnosis

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total (efficacy rate %)
Acute otitis externa			1		1(0.0)
Acute otitis media	2	3	2	1	8(62.5)
Chronic otitis media (with acute exacerbation)	2	6	6	2	16(50.0)
Acute sinusitis		3	1		4(75.0)
Chronic sinusitis (acute exacerbation)		1			1(100.0)
Acute pharyngolaryngitis			1		1(0.0)
Acute pharyngitis			1		1(0.0)
Acute tonsillitis	2	2			4(100.0)
Total	6	15	12	3	36(58.3)

Table 3 Laboratory findings

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	LDH (U)	r-GTP (U)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
2	B	389	11.7	35.5	6,000	17	7				0.8	11	0.7
	A	393	12.1	34.0	4,500	20	11				0.9	10	0.9
11	B	398	12.6	35.0	5,300	15	6	7.0	431	9		11.1	0.6
	A	403	12.7	35.3	4,500	14	7	6.9	394			14.2	0.6
13	B	405	12.6	37.0	6,600	16	7				0.6	15	0.8
	A	349	11.0	30.4	8,800	16	7				0.4	8	0.8
14	B	456	13.8	39.2	3,700	22	13				0.6	24	0.9
	A	469	14.4	40.0	3,000	32	19				0.6	17	0.8
17	B	417	13.0	39.7	5,100	19	14	4.4	324	10		15.3	0.6
	A	387	11.8	35.2	4,900	17	9	3.3	418	8		13.3	0.8
20	B	498	15.3	43.0	5,900	26	14				0.5	22	1.1
	A	530	15.9	46.0	5,800	27	19				0.5	22	1.1
33	B	412	11.4	33.2	6,700	28	10				0.8	10	1.0
	A	392	10.6	32.3	6,600	24	6				0.5	13	1.1
34	B	485	14.5	42.8	6,300	25	11				0.4	13	0.7
	A					17	6				0.6	13	0.9

結果、有効率はそれぞれ 62.5%, 50%, 75%, 100% であった。慢性中耳炎では有効率 50% とやや低率であったが、非感受性菌である *P. aeruginosa* の感染例が比較的多く含まれており、*P. aeruginosa* 検出例を除くと有効率は 58% となり、慢性中耳炎の有効率としてはほぼ満足できる結果であった。このように T-2588 は、広い抗菌スペクトルを有し、組織移行が良く、その副作用が 36 例全例に全く認められなかったこと等を考え合わせると、耳鼻咽喉科領域での感染症に対して、有効かつ安全な薬剤であると考えられた。

IV. ま と め

耳鼻咽喉科領域感染症に T-2588 を使用し、組織移行度を検討すると共に、その臨床効果を併せて検討した。その結果

1. 組織移行度は、上顎洞粘膜 3 例の平均 105.0%、鼻茸 5 例の平均 94.4%、鼻腔粘膜 5 例の平均 64.9%、扁桃組織 8 例の平均 31.0% とかなり良好な成績であった。

2. 臨床効果は、急性中耳炎 62.5%、慢性中耳炎 50%、急性副鼻腔炎 75%、急性扁桃炎 100% の有効率

を示した。

3. 忌むべき副作用は全く認められず、臨床検査成績においても異常値は認められなかった。

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) 馬場駿吉：細菌感染症の当科における最近の動向。耳鼻臨床 71 (5)：505～527，1978
- 3) 杉田麟也，市川銀一郎，後藤重雄：慢性中耳炎と

嫌気性菌。耳鼻臨床 72 (3)：379～385，1979

- 4) 杉田麟也，河村正三，藤巻 豊，出口浩一：耳鼻咽喉科領域における第 2 世代のセフェム系抗生剤 Cefotiam の抗菌力ならびに組織内濃度と臨床効果について。耳鼻臨床 76 (6)：1693～1709，1983
- 5) 松本和彦，船井洋光，北原伸郎，熊川孝三，牛嶋洋治郎，船坂宗太郎：ペニシリン系およびセフェム系抗生物質の扁桃内移行に関する研究。耳鼻咽喉科 55 (12)：1039～1043，1983

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-2588 FOR THE INFECTIOUS DISEASE IN THE OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

YASUICHI OHORI, AKIHIRO UCHIZONO, YUTAKA HANAMURE, ETSUROU OBATA,
KOZO FUKAMI, KUNIHIKO SAKAMOTO, SHIGERU FURUTA,
MAKOTO HASHIMOTO and MASARU OHYAMA

Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima University, Faculty of Medicine

Basic and clinical studies on T-2588 for the infectious disease in otorhinolaryngological field were performed and the following results were obtained.

1. The tissue concentration of T-2588 were about 105.0% in sinus mucosa, 94.4% in nasal polyp, 64.9% in the mucous membrane of the nasal cavity and 31.0% in palatine tonsill.
2. The efficacy of T-2588 were 62.5% for acute otitis media, 50% for chronic otitis media, 75% for acute sinusitis and 100% for acute tonsillitis, respectively.
3. No adverse effects and abnormal values in laboratory findings were revealed in every patients.