

## 耳鼻咽喉科領域感染症に対する THR-221の基礎的・臨床的検討

松永信也・昇 卓夫・坂本邦彦・清田隆二・鶴丸浩士  
 岩淵康雄・大山 勝・今村洋子・牛飼雅人  
 鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

大野 聖

国立南九州中央病院耳鼻咽喉科

矢野博美

国立都城病院耳鼻咽喉科

花田武浩

藤元早鈴病院耳鼻咽喉科

廣田常治・鯉坂孝二

市比野温泉病院耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域の感染症に対する THR-221の基礎的・臨床的検討を行った。その結果、以下の成績が得られた。

### 1. 組織移行

THR-221 1g 静注60分後の症例では扁桃内濃度は $12.5 \mu\text{g/g}$ (組織/血清0.13), 上顎洞粘膜内濃度は $20.3 \mu\text{g/g}$ (組織/血清0.28)で、優れた組織移行が認められた。

### 2. 耳漏移行

THR-221 1g 静注後の耳漏濃度は30分で $0.1 \mu\text{g/ml}$ , 60分で $0.25 \mu\text{g/ml}$ , 120分で $0.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

### 3. 臨床的検討

急性副鼻腔炎1例, 急性扁桃炎2例, 扁桃周囲膿瘍3例, 慢性中耳炎急性増悪症1例に THR-221 1g を1日2回投与したところ, 著効5例, 有効2例で有効率は100%であった。また, 副作用を認めた症例はなかった。

耳鼻咽喉科領域の感染症の起炎菌としては *Staphylococcus* や *Streptococcus* 等のグラム陽性菌や *Proteus* 属, *Pseudomonas* 属との混合感染に加え, 最近では *Haemophilus influenzae*, *B. catarrhalis* 等のグラム陰性菌の分離される機会も少なくない。したがって, 広い抗菌スペクトルを持つ抗生物質が耳鼻咽喉科領域感染症の治療に必要となってきている。

THR-221はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成開

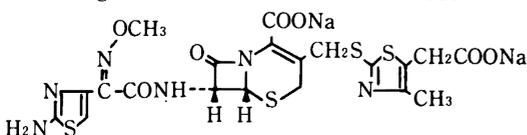
発された新しい注射用セフェム系抗生物質であり, Fig. 1に示したとき構造式を有する。THR-221は好気性・嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し, 特に *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli* 等に対し強い抗菌力を有する事が確かめられている。また,  $\beta$ -lactamase に安定である事, 貪食細胞の殺菌能を増強させる効果を有する事も確認されている。

今回, 我々は耳鼻咽喉科領域の感染症に対する THR-221の有用性を基礎的・臨床的に検討したので, その結果を報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 基礎的検討

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



## 1) 組織移行

昭和61年8月1日から昭和61年11月7日の期間に、鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科及びその関連施設にて手術を受けた慢性副鼻腔炎症例11例、慢性扁桃炎症例13例の計24例を対象とした。

手術前にTHR-221 0.5~1.0gを静注し、60~180分後に局麻下に摘出した扁桃及び上顎洞粘膜中の本剤濃度と、その際に採血した血清中の本剤濃度を測定した。摘出した組織は生理食塩水にて洗浄後凍結保存し、薄層カッ法にて本剤濃度を測定した。

## 2) 耳漏移行

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科外来を受診した慢性中耳炎患者1例に対してTHR-221を1g静注し、30分、60分、120分後に耳漏を採取し、その薬剤濃度をペーパーディスク法<sup>1)</sup>で測定した。また同時に肘静脈より採血し、血清中濃度も併せて測定した。

## 2. 臨床的検討

昭和61年7月から昭和61年12月の期間に、鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科と関連施設を受診した急性副鼻腔炎1例、急性扁桃炎2例、扁桃周囲膿瘍3例、慢性中耳炎急性増悪症1例を対象とし、本剤1gを1日2回、4~8日間静注した。男性4例、女性2例で、年齢は22歳から56歳であった。臨床効果は主治医が自覚症状、他覚所見の推移により、著効・有効・やや有効・無効の4段階で判定した。細菌検査は東京総合臨床検査センターで施行した。

## II. 成績

## 1. 基礎的検討

## 1) 組織移行

Table 1, 2は扁桃と上顎洞粘膜内の本剤濃度を測定した成績である。

検討症例の多い1.0g静注60分後の症例でみると、扁桃組織内濃度は12.5  $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度97.9  $\mu\text{g/ml}$ 、扁桃/血清値0.13であった。

同じく1.0g静注60分後の症例で、上顎洞粘膜内濃度は20.3  $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度73.4  $\mu\text{g/ml}$ 、上顎洞粘膜/血清値0.28であった。

扁桃並びに上顎洞粘膜の両者について組織/血清比を1g静注60分後の症例で比較すると、上顎洞の方が有意に高い値であった(危険率0.1%)。

## 2) 耳漏移行

THR-221 1g静注後、耳漏中濃度は30分で0.1  $\mu\text{g/ml}$ 、60分で0.25  $\mu\text{g/ml}$ 、120分で0.56  $\mu\text{g/ml}$ であった。また、同時に測定した血清中濃度は30分で81.4  $\mu\text{g/ml}$ 、60分で51.2  $\mu\text{g/ml}$ 、120分で35.4  $\mu\text{g/ml}$ であった。

## 2. 臨床的検討

Table 3は各症例のTHR-221投与量、臨床効果等の一覧表である。全例で3~4日目には症状の消失あるいはかなりの軽減が認められており、有効率は100%であった。副作用が認められた症例はなかった。Table 4に分離された細菌とそのMICを示した。グラム陽性菌ではCTX > CTM > THR-221 > CTT・CBPZの順で優れたMICが

Table 1 Concentration of THR-221 in tonsil and serum

No.	Dosage (g)	Time (min)	Tonsil level		Serum level		Ratio	
			( $\mu\text{g/g}$ )	Mean	( $\mu\text{g/ml}$ )	Mean	Mean	
1			12.2		68.6		0.18	
2	0.5	60	5.13	9.91	47.6	57.6	0.11	0.17
3			12.4		56.5		0.22	
4	0.5	150	3.58		49.6		0.07	
5			3.48		31.3		0.11	
6	0.5	180	1.89	2.69	26.6	29.0	0.07	0.09
7			14.9		106		0.14	
8			16.1		117		0.14	
9			9.33		91.5		0.10	
10	1.0	60	15.2	12.5	130	97.9	0.12	0.13
11			11.2		87.3		0.13	
12			6.84		63.9		0.11	
13			14.1		89.6		0.16	

Table 2 Concentration of THR-221 in sinus mucosa and serum

No.	Dosage (g)	Time (min)	Sinus level		Serum level		Ratio	
			( $\mu\text{g/g}$ )	Mean	( $\mu\text{g/ml}$ )	Mean	Mean	
1	0.5	60	16.1	12.7	46.1	44.3	0.35	0.29
2			9.32		42.4		0.22	
3		150	7.83		23		0.34	
4		180	12.1		28.9		0.42	
5	1.0	60	31.4	20.3	88.5	73.4	0.36	0.28
6			18.1		86.5		0.21	
7			24.6		95.6		0.26	
8			24.0		86.1		0.28	
9			7.74		24.6		0.31	
10			16.1		58.8		0.27	
11			165		12.4			

Table 3 Clinical results with THR-221

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (g $\times$ times)	Duration (days)	Clinical effect	Side-effects
1	32	F	Acute sinusitis	1 $\times$ 2	6	Excellent	—
2	34	M	Acute tonsillitis	1 $\times$ 2	4	Good	—
3	22	M	Acute tonsillitis	1 $\times$ 2	4	Excellent	—
4	52	M	Peritonsillar abscess	1 $\times$ 2	5	Excellent	—
5	38	F	Peritonsillar abscess	1 $\times$ 2	4	Excellent	—
6	52	M	Peritonsillar abscess	1 $\times$ 2 1 $\times$ 1	8 1	Excellent	—
7	56	M	Chronic otitis media	1 $\times$ 2	8	Good	—

Table 4 MIC of THR-221 and other antibiotics against clinical isolates

Case No.	Isolated organism	$\beta$ -lactamase	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
			THR-221	CTX	CTT	CTM	CBPZ
1	<i>Enterobacter cloacae</i>	+	0.39	0.1	0.78	1.56	0.78
	<i>Enterococcus faecalis</i>	—	50	6.25	>100	50	>100
2	<i>Streptococcus</i> group G	—	0.2	0.1	3.13	0.1	3.13
3	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	—	0.2	0.05	1.56	0.1	1.56
4	<i>Peptostreptococcus asacchalyticus</i>	—	0.2	0.05	1.56	0.1	1.56
5	<i>Streptococcus pyogenes</i>	—	0.2	0.025	1.56	0.05	1.56
6	<i>Streptococcus anginosus</i>	—	0.05	0.0125	0.1	0.1	0.1
7	<i>Proteus mirabilis</i>	—	0.05	0.0125	0.1	0.1	0.1
	<i>Streptococcus constellatus</i>	—	0.1	0.025	1.56	0.05	0.78

認められた。一方、グラム陰性菌では CTX > THR-221 > CTT · CBPZ > CTM の順で優れた MIC が認められた。

症例 7 は THR-221 を 7 日間投与されたが、8 日目に再び耳漏が出現した。このときの耳漏からは *P. aeruginosa* が分離同定された。

### Ⅲ. 考 察

抗生物質の効果を基礎的に評価する場合、投与した薬剤が目標とする組織へ充分に移行するかを検討する事が重要である。

耳鼻咽喉科領域における注射用抗生物質の組織移行を検討した報告は、藤本ら(CMZ)の報告<sup>4)</sup>、石田ら(CMX)の報告<sup>3)</sup>、木下ら(CTX)の報告<sup>5)</sup>がある。これらと比較した場合、THR-221の組織内の濃度はCMX、CTXとほぼ同程度であった。THR-221のMICを考慮すれば充分量の薬剤が扁桃及び上顎洞組織内に移行していると思われる。また、我々の基礎的検討では、組織/血清比から上顎洞粘膜への移行の方が扁桃への移行より良好と考えられたが、これは石田らのCMXの結果<sup>3)</sup>と一致している。

一方、本剤の耳漏移行は、CFS、SBPCで耳漏移行を検討した古田ら<sup>1)</sup>の報告と比べるとかなり劣っているが、今回はわずか1例の検索であり、今後さらに検討が必要であろう。

臨床的検討では、症例数は7例と少なかったが副作用を認めた症例はなく、全例に有効以上の効果を認めた。耳鼻咽喉科領域の感染症の起炎菌は多種にわたり、その

治療に用いられる抗生物質は広い抗菌スペクトルを持つものが必要とされている。今回、我々が臨床効果を検討した7例でもそれぞれ異なった菌が起炎菌として分離された。しかし、基礎的検討で得られたTHR-221の組織内移行濃度は各分離菌のMICを上回っており、本剤の有用性を裏づけるものである。症例7は投与3日目で耳漏は消失したが、7日まで投与を続けた所、8日目に再び耳漏が出現し細菌検査により、*P. aeruginosa*が検出された。これは菌交代によるものであり、投与期間を反省すべき症例でもあった。

THR-221は広い抗菌スペクトルと良好な組織移行能及び優れた安全性を有しており、*P. aeruginosa*が起炎菌と考えられる症例を除けば、耳鼻咽喉科領域の感染症に有用な抗生物質と思われる。

### 文 献

- 1) 古田 茂, 他: Cefsulodin の耳漏移行に関する研究. 耳展26: 403~406, 1983
- 2) 藤本政明, 他: Cefmetazole の耳鼻咽喉科領域組織への移行とその臨床効果に関する検討. 診と薬21: 1965~1970, 1984
- 3) 石田 稔, 他: Cefmenoxime の耳鼻咽喉科組織への移行に関する検討. 耳鼻臨床75: 1747~1752, 1982
- 4) 木下治二, 他: Ceftriaxone(Ro 13-9904)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 32: 722~729, 1984

## THR-221 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

SHINYA MATSUNAGA, TAKUO NOBORI, KUNIHICO SAKAMOTO, RYUJI KIYOTA, HIROSHI TSURUMARU,  
YASUO IWABUCHI, MASARU OHYAMA, YOKO IMAMURA and MASATO USHIGAI  
Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima

SATOSHI OHNO

Department of Otorhinolaryngology, National Minami Kyushu Central Hospital, Kagoshima

HIROMI YANO

Department of Otorhinolaryngology, National Miyakonojo Hospital, Miyakonojo

TAKEHIRO HANADA

Department of Otorhinolaryngology, Fujimoto Hayasuzu Hospital, Miyakonojo

JOJI HIROTA and KOJI AJISAKA

Department of Otorhinolaryngology, Ichihiro Onsen Hospital, Kagoshima

We performed basic and clinical studies on THR-221 in otorhinolaryngological infections and obtained the following results.

1. The tissue concentration of THR-221 in tonsil was  $12.5 \mu\text{g/g}$  (tissue/serum was 0.13) and that in sinus mucosa was  $20.3 \mu\text{g/g}$  (tissue/serum was 0.28) at 60 min after i.v. injection of the drug in a dose of 1 g.
2. The level of THR-221 in ear discharge was  $0.1 \mu\text{g/g}$  at 30 min after i.v. injection in a dose of 1 g,  $0.25 \mu\text{g/g}$  at 60 min and  $0.56 \mu\text{g/g}$  at 120 min.
3. THR-221 was administered to the patients with : acute sinusitis 1, acute tonsillitis 2, peritonsillar abscess 3 and acute exacerbation of chronic otitis media 1. The overall clinical efficacy rate was 100% , with 5 excellent and 2 good cases. No side-effects were found.