

耳鼻咽喉科領域における T-3262 の基礎的・臨床的研究

河村 正三・藤 巻 豊

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

板 橋 隆 嗣

江東病院耳鼻咽喉科

渡 辺 洋

武谷病院耳鼻咽喉科

T-3262 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性を基礎的・臨床的に検討した。

1. 組織移行

T-3262 を1回 75~300 mg 経口投与し、血中および耳漏、扁桃組織、鼻茸組織内濃度を測定した。耳漏中濃度は、75~150 mg 投与後 120~480 分にて 0.056~0.32 $\mu\text{g/ml}$ であった。鼻茸組織内濃度は、300 mg 投与後 150 分にて 0.5~0.53 $\mu\text{g/g}$ であった。扁桃組織内濃度は 150~300 mg 投与後 130~195 分にて 0.66~1.08 $\mu\text{g/g}$ を示し、血中濃度に対する比は 158~194% と高い組織移行であった。

2. 臨床検討

急性中耳炎 5 例、慢性中耳炎急性増悪 14 例、急性副鼻腔炎 6 例、慢性副鼻腔炎急性増悪 5 例、急性扁桃炎 7 例、急性咽頭炎 2 例、急性外耳炎 22 例の計 61 例に本剤を投与し、うち 60 例について臨床効果を検討した。安全性については 61 例全例において検討した。それぞれの疾患における有効率は、中耳炎で 78.9%、副鼻腔炎で 81.8%、扁桃炎で 100%、咽頭炎で 100%、外耳炎で 100% であった。全体では、著効 42 例、有効 12 例、やや有効 1 例、無効 5 例であり、有効率は 90.0% であった。

細菌学的には 79 株の菌が分離され、その除菌率は 96.1% であった。

副作用は 1 例も認められなかった。

以上より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用性が期待される安全な薬剤であると考えた。

Key words : T-3262, 組織内濃度, 中耳炎, 副鼻腔炎, 外耳炎

T-3262 は富山化学工業(株)で開発された新しいピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤で、その化学構造は Fig. 1 に示す様に 1,8-ナフチリジン環の 1,7 位にそれぞれ 2,4-ジフルオロフェニル基および 3-アミノピロリジニル基を有する。

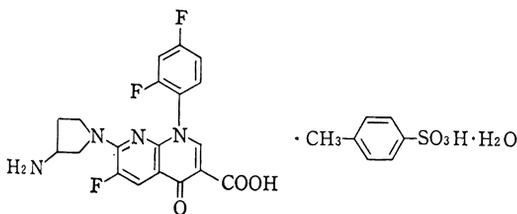


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

本剤は、最近相次いで臨床応用された norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX) 等のニューキノロン剤と同様に好気性のグラム陽性、陰性菌および嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有している。特に *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus*, *Enterococcus* などのグラム陽性菌やブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対して上記の薬剤より抗菌力が増強されており¹⁾、グラム陽性菌や *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 等の分離頻度が高い当科領域の感染症に対して一層の有用性が期待される薬剤である。

今回、我々は耳鼻咽喉科領域感染症に対して本剤を基礎的・臨床的に検討する機会を得たのでその成績を報告

する。

I. 対象および方法

1. 基礎的検討

口蓋扁桃摘出術および鼻茸を摘出する手術を施行する患者を対象とし、術前に T-3262 1回 150~300 mg を空腹時経口投与し、それぞれ適時扁桃組織、鼻茸組織を採取し、同時に可能な限り採血して組織内濃度および血中濃度を測定した。また、慢性中耳炎急性増悪症の患者に T-3262 1回 75~150 mg を食後経口投与し、耳漏を採取して耳漏中濃度を測定した。

濃度測定は、*Escherichia coli* Kp 株を検定菌とするペーパードISK法により富山化学工業株式会社にて実施した。標準液は、血清についてはヒト血清、他の検体については 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) で調整した。

2. 臨床的検討

(1) 対象

対象は、昭和 61 年 7 月から昭和 62 年 11 月までの間に順天堂大学およびその関連病院を受診した原則として 16 歳以上の成人とした。

(2) 投与方法

原則として T-3262 1回 75 mg または 150 mg を 1 日 2~3 回食後経口投与した。

投与期間は主治医の判断によるが、最低でも 3 日間は投与することとした。

(3) 併用薬剤

本試験に直接影響を及ぼすと考えられる他の抗菌性薬剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤等の併用は、局所投与も含めて原則として行わないこととした。

(4) 症状・所見の観察項目

各疾患につき、下記の症状・所見について観察した。

中耳炎：耳痛、耳閉塞感、鼓膜・鼓室粘膜発赤、鼓室粘膜腫脹、鼓膜膨隆、鼓膜穿孔、分泌物量、分泌物性状など。

副鼻腔炎：鼻閉、頭重、頭痛、悪臭感、鼻粘膜発赤、鼻粘膜腫脹、鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏量など。

扁桃炎、咽頭炎：咽頭痛、嚥下痛、発赤、腫脹、膿苔など。

外耳炎：耳痛、発赤、腫脹、分泌物量、分泌物性状など。

また、副鼻腔炎の症例では、投与前後に単純撮影法により頭部正面およびウォータース位の二方向について X 線写真を撮影し、篩骨洞、上顎洞の陰影を観察した。

なお、症状・所見の程度は高度 (3)、中等度 (2)、軽度 (1)、なし (0) の 4 段階に主治医が判定した。

(5) 細菌学的検査

本試験前には、必ず分泌物、膿苔などを採取して細菌学的検査を実施し、また無効例では、投与終了時にも可能な限り細菌学的検査を実施した。

(6) 副作用

副作用が発現した場合は、その症状、程度、発現日、経過および処置、本剤との因果関係などについて考察することとした。

(7) 効果判定

臨床効果の判定は、各症状・所見の推移と分離菌の消長などを総合的に勘案して主治医の判断により著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の 4 段階に判定した。なお、副鼻腔炎の症例では X 線所見の改善度も判定の材料とした。

細菌学的効果は、分離菌の消長により消失 (Eradicated)、一部消失 (Partly eradicated)、菌交代 (Replaced)、不変 (Unchanged)、不明 (Unknown) の 5 段階に判定した。また、各々の分離菌の消長についても消失 (Eradicated)、存続 (Persisted)、不明 (Unknown) と判定した。

II. 成績

1. 基礎的検討

Table 1 に T-3262 投与後の血中濃度および組織内濃度を示した。本剤 150 mg 投与後の扁桃組織内濃度は 130 分から 195 分までにおいて 0.66~1.08 $\mu\text{g/g}$ を示し、同時間における血中濃度に対する比は 177.0~194.1% と良好な組織移行を示した。また、本剤 300 mg 投与後 150 分における扁桃組織内濃度は 0.68 $\mu\text{g/g}$ を示し、血中濃度に対する比は 158.1% と良好であった。鼻茸組織内濃度は、本剤 300 mg 投与後 150 分において 0.5 および 0.53 $\mu\text{g/g}$ であった。

Table 2 には耳漏中濃度を示したが、同時間における血中濃度はいずれの例でも測定できなかった。本剤 75 mg または 150 mg 投与後 120 分から 480 分までの耳漏中濃度は 0.056~0.32 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床的検討

対象となった症例は 61 例であり、その性別、年齢、診断名、投与量、分離菌、効果および副作用等については Table 3 の一覧表に示した。

性別は男性 23 例、女性 38 例であり、年齢は 14~86 歳であった。

本剤の 1 日投与量は、75 mg \times 3 回 (=225 mg) が 5 例、150 mg \times 2 回 (=300 mg) が 15 例、150 mg \times 3 回 (=450 mg) が 41 例で、投与期間は 3~13 日間、総投与量は 0.9~5.85 g であった。

疾患の内訳は、急性中耳炎 5 例、慢性中耳炎急性増悪 14 例、急性副鼻腔炎 6 例、慢性副鼻腔炎急性増悪 5 例、

Table 1. Serum and tissue levels of T-3262

Case	Dose (mg)	Time after administration (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		Transfer ratio (%) Tissue/Serum
			Serum	Tissue	
1	150	130	0.61	1.08 (l-tonsil)	177.0
		150	N.T.	0.83 (r-tonsil)	—
2	150	180	0.36	0.69 (r-tonsil)	191.7
		195	0.34	0.66 (l-tonsil)	194.1
3	300	150	0.43	0.68 (tonsil)	158.1
4	300	150	N.T.	0.53 (r-nasal polyp)	—
				0.5 (l-nasal polyp)	—

N.T.: Not tested

Table 2. Otorrhea levels of T-3262

Case	Dose (mg)	Time after administration (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)
1	150	120	0.077
2		120	0.24
3		180	0.056
4		360	0.2
5		420	0.32
6	75	480	0.13

急性扁桃炎 7 例, 急性咽頭炎 2 例, 急性外耳炎 22 例であったが, 外耳炎の 1 例 (No. 61) は患者が指定の日に来院しないため効果判定の対象としては不適と考えられたので判定より除外した。しかし, 患者の服薬と副作用の有無については確認できたので安全性の評価対象として採用した。したがって, 臨床効果解析対象は 60 例, 安全性解析対象は 61 例であった。

(1) 臨床効果

疾患別, 1 日投与量別にみた臨床効果を Table 4 に示した。

急性中耳炎は 300 mg/日投与が 2 例, 450 mg/日 が 3 例であり, 300 mg/日の 1 例が無効であったが, 他の 4 例は著効であった。慢性中耳炎急性増悪は 225 mg/日投与が 5 例, 300 mg/日 が 5 例, 450 mg/日 が 4 例であり, それぞれの投与量における効果は著効 2 例, 有効 2 例, 無効 1 例および著効 3 例, 無効 2 例そして著効 3 例, 有効 1 例であった。

急性副鼻腔炎 6 例および慢性副鼻腔炎急性増悪 5 例はすべて 450 mg/日投与であり, その効果は前者では著効 5 例, 有効 1 例, 後者では著効 3 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。

急性扁桃炎および咽頭炎では 300 mg/日投与が 5 例, 450 mg/日 が 4 例で, 450 mg/日投与の 1 例が有効, 他の 8 例はすべて著効であった。

急性外耳炎は 300 mg/日投与が 2 例, 450 mg/日 が 19 例であった。300 mg/日投与例は 2 例とも著効, 450 mg/日では著効 12 例, 有効 7 例であった。

疾患別に成績をみると, 中耳炎では, 著効 12 例, 有効 3 例, 無効 4 例, 有効率 78.9%, 副鼻腔炎では著効 8 例, 有効 1 例, やや有効 1 例, 無効 1 例, 有効率 81.8%, 急性扁桃炎および咽頭炎では著効 8 例, 有効 1 例, 有効率 100%, 急性外耳炎では著効 14 例, 有効 7 例, 有効率 100% であった。

(2) 細菌学的効果

全症例を感染分類別にみると, 単独菌感染例 45 例, 複数菌感染例 14 例で, 投与前に菌検査を実施しなかった例が 1 例あった。各症例の細菌学的効果は Table 3 の一覧表に記載したが, それを集計すると, 消失 53 例, 一部消失 1 例, 菌交代 3 例, 不変 1 例, 不明 2 例であった。一部消失の症例 (No. 19) は, 投与前 *S. aureus*, *Enterobacter agglomerans* (*E. agglomerans*), *Alcaligenes faecalis* (*A. faecalis*) の 3 菌種が分離された

Table 3-1. Clinical summary (otitis media)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms (MIC : µg/ml)	Response		Side effects
				Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
1	F. Y.	14 (53kg) F	Acute otitis media	150 X 3	4	1.8	<i>S. aureus</i> (0.05)	Excellent	Eradicated	—
2	N. K.	36 F	Acute otitis media	150 X 3	6	2.4	<i>S. aureus</i> (0.05)	Excellent	Eradicated	—
3	K. M.	30 F	Acute otitis media	150 X 3	6	2.4	<i>S. pneumoniae</i>	Excellent	Eradicated	—
4	A. T.	65 M	Acute otitis media	150 X 2	7	2.1	<i>Staphylococcus</i> sp.	Excellent	Eradicated	—
5	M. H.	27 F	Acute otitis media	150 X 2	4	1.2	<i>S. aureus</i>	Poor	Unchanged	—
6	T. Y.	43 M	Acute exacerbation of chr. otitis media	75 X 3	7	1.575	<i>S. aureus</i> (0.05)	Excellent	Eradicated	—
7	K. M.	41 F	Acute exacerbation of chr. otitis media	75 X 3	7	1.575	<i>S. aureus</i> (0.025)	Excellent	Eradicated	—
8	A. N.	36 F	Acute exacerbation of chr. otitis media	75 X 3	7	1.575	<i>P. aeruginosa</i> <i>X. maltophilia</i>	Good	Eradicated	—
9	I. M.	35 F	Acute exacerbation of chr. otitis media	75 X 3	7	1.575	<i>S. aureus</i> (0.05)	Good	Eradicated	—
10	A. S.	27 F	Acute exacerbation of chr. otitis media	75 X 3	5	1.125	<i>S. aureus</i> (0.1) <i>S. hominis</i> (0.1)	Poor	Unknown	—
11	K. M.	42 F	Acute exacerbation of chr. otitis media	150 X 3	4	1.65	<i>S. aureus</i> (0.05)	Excellent	Eradicated	—
12	O. Y.	50 F	Acute exacerbation of chr. otitis media	150 X 2	6	1.65	<i>S. aureus</i> (0.05) <i>E. cloacae</i> (0.025) <i>B. melaninogenicus</i>	Excellent	Eradicated	—

Table 3-2. Clinical summary (otitis media)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms (MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$)	Response		Side effects
				Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
13	K. M.	61 F	Acute exacerbation of chr. otitis media	150 \times 2	6	1.65	<i>P. aeruginosa</i> (0.78)	Excellent	Eradicated	—
14	K. R.	58 M	Acute exacerbation of chr. otitis media	150 \times 2	7	1.95	<i>S. aureus</i> (0.05)	Excellent	Eradicated	—
15	M. T.	33 M	Acute exacerbation of chr. otitis media	150 \times 3	7	2.85	<i>S. aureus</i>	Excellent	Eradicated	—
16	O. M.	21 M	Acute exacerbation of chr. otitis media	150 \times 3	7	3.15	<i>S. aureus</i> (0.05)	Excellent	Eradicated	—
17	M. I.	38 M	Acute exacerbation of chr. otitis media	150 \times 3	7	3.15	<i>Staphylococcus</i> sp. (0.39) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.1)	Good	Eradicated	—
18	H. K.	43 F	Acute exacerbation of chr. otitis media	150 \times 2	6	1.65	<i>S. aureus</i> (0.05)	Poor	Replaced { <i>P. magnus</i> <i>P. gronulosum</i>	—
19	S. M.	86 F	Acute exacerbation of chr. otitis media	150 \times 2	7	2.1	<i>S. aureus</i> (0.2) <i>E. agglomerans</i> (0.0125) <i>A. faecalis</i> (3.13)	Poor	Partly eradicated { <i>S. aureus</i> <i>A. faecalis</i>	—

Table 3-3. Clinical summary (paranasal sinusitis)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms (MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$)	Response		Side effects	X-ray finding
				Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological		
20	S. A.	34 M	Acute paranasal sinusitis	150 \times 3	6	2.7	<i>S. pyogenes</i> (0.78)	Excellent	Eradicated	—	Maxillary sinus R : 3 \rightarrow ? L : 3 \rightarrow ?
21	S. M.	34 F	Acute paranasal sinusitis	150 \times 3	7	3.0	<i>S. aureus</i> (0.1)	Excellent	Eradicated	—	Maxillary sinus L : 3 \rightarrow ?

Table 3-4. Clinical summary (paranasal sinusitis)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms (MIC: µg/ml)	Response		Side effects	X-ray finding
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological		
22	Y. N.	21 M	Acute paranasal sinusitis	150 × 3	7	3.15	<i>P. cepacia</i> (0.78)	Excellent	Eradicated	—	Maxillary sinus R : 2 → 0 L : 2 → 0
23	N. K.	37 F	Acute paranasal sinusitis	150 × 3	7	3.15	<i>S. pyogenes</i> (0.2)	Excellent	Eradicated	—	Maxillary sinus L : 3 → 1
24	A. T.	35 M	Acute paranasal sinusitis	150 × 3	7	3.15	<i>S. epidermidis</i> (0.1) <i>P. cepacia</i> (0.78) <i>P. acnes</i> (1.56)	Excellent	Eradicated	—	Maxillary sinus R : 2 → ?
25	I. Y.	28 F	Acute paranasal sinusitis	150 × 3	9	4.05	<i>S. pneumoniae</i>	Good	Eradicated	—	Maxillary sinus L : 3 → ?
26	T. K.	35 M	Acute exacerbation of chr. paranasal sinusitis	150 × 3	7	3.15	Not tested	Excellent	Unknown	—	Maxillary sinus L : 3 → 1
27	O. E.	50 F	Acute exacerbation of chr. paranasal sinusitis	150 × 3	7	3.15	<i>P. cepacia</i> (0.2)	Excellent	Eradicated	—	Not tested
28	W. K.	35 F	Acute exacerbation of chr. paranasal sinusitis	150 × 3	7	3.15	<i>Pseudomonas</i> sp. (0.025)	Excellent	Eradicated	—	Maxillary sinus R : 3 → ? L : 2 → ? Ethmoidal sinus R : 1 → ? L : 1 → ?
29	N. I.	32 F	Acute exacerbation of chr. paranasal sinusitis	150 × 3	8	3.6	<i>K. pneumoniae</i> (0.2)	Fair	Replaced { <i>A. calcoaceticus</i> <i>P. cepacia</i>	—	Maxillary sinus R : 2 → 1 L : 2 → 2
30	O. N.	36 M	Acute exacerbation of chr. paranasal sinusitis	150 × 3	13	5.85	<i>S. pneumoniae</i>	Poor	Replaced <i>P. cepacia</i>	—	Maxillary sinus L : 3 → 3 Ethmoidal sinus L 2 : → 2

Table 3-5. Clinical summary (tonsillitis and pharyngitis)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms (MIC : $\mu\text{g/ml}$)	Response		Side effects
				Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
31	S. T.	37 F	Acute tonsillitis	150 \times 2	3	0.9	<i>S. pyogenes</i> (0.1)	Excellent	Eradicated	-
32	M. F.	43 F	Acute tonsillitis	150 \times 2	4	1.2	β - <i>Streptococcus</i> (group B)	Excellent	Eradicated	-
33	T. M.	38 F	Acute tonsillitis	150 \times 3	4	1.8	<i>S. pyogenes</i> (0.78)	Excellent	Eradicated	-
34	M. Y.	42 M	Acute tonsillitis	150 \times 3	5	1.95	<i>S. pyogenes</i> (12.5)	Excellent	Eradicated	-
35	N. K.	31 F	Acute tonsillitis	150 \times 3	6	2.4	<i>S. pyogenes</i> (0.2)	Excellent	Eradicated	-
36	W. E.	31 F	Acute tonsillitis	150 \times 2	7	2.1	<i>S. pyogenes</i>	Excellent	Eradicated	-
37	O. S.	42 M	Acute tonsillitis	150 \times 2	7	2.1	<i>Streptococcus</i> (group G)	Excellent	Eradicated	-
38	K. T.	28 M	Acute pharyngitis	150 \times 2	3	0.9	<i>S. aureus</i>	Excellent	Eradicated	-
39	I. K.	24 F	Acute pharyngitis	150 \times 3	7	3.15	<i>H. influenzae</i> (0.0125)	Good	Eradicated	-

Table 3-6. Clinical summary (otitis externa)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms (MIC : µg/ml)	Response		Side effects
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
40	T. K.	17 M	Acute otitis externa	150 × 3	4	1.8	<i>P. aeruginosa</i> (0.2)	Excellent	Eradicated	—
41	S. M.	43 M	Acute otitis externa	150 × 3	5	1.95	<i>S. epidermidis</i> (0.05)	Excellent	Eradicated	—
42	M. K.	25 M	Acute otitis externa	150 × 3	5	1.95	<i>K. pneumoniae</i> (0.025) <i>P. aeruginosa</i> (0.1)	Excellent	Eradicated	—
43	W. N.	66 M	Acute otitis externa	150 × 3	4	1.8	<i>P. aeruginosa</i> (0.1)	Excellent	Eradicated	—
44	A. N.	54 F	Acute otitis externa	150 × 3	5	1.95	<i>S. aureus</i> (0.05)	Excellent	Eradicated	—
45	S. S.	35 M	Acute otitis externa	150 × 2	5	1.35	<i>S. aureus</i> (0.05) <i>S. haemolyticus</i> (0.05) <i>P. acnes</i> (1.56)	Excellent	Eradicated	—
46	K. J.	27 M	Acute otitis externa	150 × 2	5	1.35	<i>P. aeruginosa</i> (0.2)	Excellent	Eradicated	—
47	H. Y.	23 F	Acute otitis externa	150 × 3	5	2.25	<i>P. aeruginosa</i> (0.2)	Excellent	Eradicated	—
48	M. K.	28 F	Acute otitis externa	150 × 3	5	2.25	<i>S. aureus</i> (0.05) <i>S. capitis</i> (0.0125)	Excellent	Eradicated	—
49	T. M.	19 F	Acute otitis externa	150 × 3	6	2.7	<i>S. aureus</i> (0.05)	Excellent	Eradicated	—
50	E. M.	17 F	Acute otitis externa	150 × 3	5	2.25	<i>S. aureus</i> (0.025) <i>A. calcoaceticus</i> (0.025) <i>X. maltophilia</i> (0.1)	Excellent	Eradicated	—

Table 3-7. Clinical summary (otitis externa)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms (MIC : $\mu\text{g/ml}$)	Response		Side effects
				Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
51	S. T.	19 F	Acute otitis externa	150 \times 3	6	2.7	<i>S. aureus</i> (0.025)	Excellent	Eradicated	-
52	F. S.	54 F	Acute otitis externa	150 \times 3	6	2.7	<i>S. aureus</i> (0.025)	Excellent	Eradicated	-
53	N. Y.	31 F	Acute otitis externa	150 \times 3	7	2.85	<i>S. aureus</i> (0.05) <i>S. warneri</i> (0.1) <i>P. acnes</i> (1.56)	Excellent	Eradicated	-
54	O. S.	42 M	Acute otitis externa	150 \times 3	6	2.7	<i>E. aerogenes</i> (0.05) <i>V. alginolyticus</i> (0.2)	Good	Eradicated	-
55	I. H.	40 M	Acute otitis externa	150 \times 3	6	2.7	<i>S. aureus</i> (0.05) <i>P. aeruginosa</i> (0.2)	Good	Eradicated	-
56	S. K.	51 M	Acute otitis externa	150 \times 3	6	2.7	<i>S. epidermidis</i> (0.05) <i>S. hominis</i> (0.39)	Good	Eradicated	-
57	T. I.	17 F	Acute otitis externa	150 \times 3	7	2.85	<i>S. aureus</i> (0.05)	Good	Eradicated	-
58	U. Y.	59 F	Acute otitis externa	150 \times 3	7	3.15	<i>S. aureus</i> (0.1)	Good	Eradicated	-
59	S. H.	25 F	Acute otitis externa	150 \times 3	7	3.15	<i>S. aureus</i> (0.05)	Good	Eradicated	-
60	T. N.	24 F	Acute otitis externa	150 \times 3	7	3.15	<i>P. aeruginosa</i> (0.39)	Good	Eradicated	-
61	K. Y.	20 F	Acute otitis externa	150 \times 2 150 \times 2	3 4	0.9 1.2	<i>P. aeruginosa</i>	Undetermined	Unknown	-

Table 4. Clinical effect of T-3262 classified by daily dose

Diagnosis	Daily dose (mg×times)	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute otitis media	150×2	1			1	1/2 (50.0)
	150×3	3				3/3 (100)
Acute exacerbation of chronic otitis media	75×3	2	2		1	4/5 (80.0)
	150×2	3			2	3/5 (60.0)
	150×3	3	1			4/4 (100)
Sub total	—	12	3		4	15/19 (78.9)
Acute paranasal sinusitis	150×3	5	1			6/6 (100)
Acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis	150×3	3		1	1	3/5 (60.0)
Sub total	—	8	1	1	1	9/11 (81.8)
Acute tonsillitis & pharyngitis	150×2	5				5/5 (100)
	150×3	3	1			4/4 (100)
Acute otitis externa	150×2	2				2/2 (100)
	150×3	12	7			19/19 (100)
Total		42	12	1	5	54/60 (90.0)

Table 5. Bacteriological response to T-3262

Organisms	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Unknown
<i>S. aureus</i>	28	25 (92.6)	2	1
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100)		
<i>Staphylococcus</i> spp.	7	6 (100)		1
<i>S. pyogenes</i>	7	7 (100)		
<i>S. pneumoniae</i>	3	3 (100)		
<i>Streptococcus</i> spp.	2	2 (100)		
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1 (100)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100)		
<i>Enterobacter</i> spp.	3	3 (100)		
<i>P. aeruginosa</i>	9	9 (100)		
<i>Pseudomonas</i> spp.	4	4 (100)		
<i>H. influenzae</i>	1	1 (100)		
NFGNR	4	3 (75.0)	1	
<i>V. alginolyticus</i>	1	1 (100)		
<i>P. acnes</i>	3	3 (100)		
<i>B. melaninogenicus</i>	1	1 (100)		
Total	79	74 (96.1)	3	2

が、投与後 *E. agglomerans* のみ消失し、他の2菌種は存続していた。菌交代の症例 (No. 18, 29 および 30) では、投与前にそれぞれ *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) が単独で分離され、投与後 *Peptostre-*

ptococcus magnus (*P. magnus*) + *Propionibacterium granulosum* (*P. granulosum*), *Acinetobacter calcoaceticus* (*A. calcoaceticus*) + *Pseudomonas cepacia* (*P. cepacia*), *P. cepacia* にそれぞれ交代した。分離菌株数は79株で、その消長はTable 5に示し

た。最も多く分離された菌は *S. aureus* 28 株であり、次いで *P. aeruginosa* 9 株, *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) 7 株などであった。全体での除菌率は 96.1% であった。

(3) 副作用

安全性の評価を行った全 61 症例について副作用は認められなかった。

III. 考 察

耳鼻咽喉科領域の主要な感染症における分離菌の特徴は、急性中耳炎、急性副鼻腔炎では *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *S. aureus*, 慢性中耳炎では *S. aureus*, *P. aeruginosa*, 慢性副鼻腔炎では *H. influenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, 扁桃炎、咽喉頭炎では *S. pyogenes*, *Streptococcus anginosus*, *S. pneumoniae* 等の *Streptococcus* 属や *S. aureus*²⁾, 外耳炎では *S. aureus*, *P. aeruginosa*³⁾ の分離頻度が高く、すなわちグラム陽性菌からグラム陰性菌にまで及ぶことである。NFLX 以後開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤、いわゆるニューキノロン剤はこれらすべての菌を抗菌スペクトルの範囲に含み、また強い抗菌力と良好な組織移行性から耳鼻咽喉科領域感染症に優れた効果を示している。

今回検討を行った T-3262 は富山化学工業(株)が開発されたニューキノロン剤で、従来の薬剤より *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus* 等のグラム陽性菌および *P. aeruginosa* 等のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対する抗菌力が増強されており、当科領域における有用性が一層期待される薬剤である。

基礎的検討では、T-3262 の扁桃および鼻茸組織内濃度と耳漏中濃度を測定した。本剤 150 mg または 300 mg 経口投与後の扁桃組織内濃度は 130~195 分で 0.66~1.08 $\mu\text{g/g}$ を示し、同時間における血中濃度に対する比は 158.1~194.1% と良好な移行を示した。また、扁桃炎の主要な分離菌である *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対する MIC₉₀ はいずれも 0.39 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁾ であるから扁桃炎に対し十分に本剤の有効性が期待された。鼻茸組織内濃度は本剤 300 mg 投与後 150 分後で 0.5 および 0.53 $\mu\text{g/g}$ であった。この例では血中濃度の測定を実施できなかったが、新薬シンポジウム⁴⁾での本剤 300 mg 投与時の血中濃度推移から考えると、鼻茸組織にも血中濃度とほぼ同等の濃度が移行していると思われた。耳漏中濃度は本剤 75 mg (1 例) および 150 mg (5 例) 投与時において測定したが、その値は前者では 480 分で 0.13 $\mu\text{g/ml}$, 後者では 120~420 分で 0.056~0.32 $\mu\text{g/ml}$ であった。いずれの例でも同時間の血中濃度を測定できなかったため、同様に新薬シンポジウム⁴⁾の値から

耳漏中移行を考察すると、血中濃度の約 10~130% と思われた。中耳炎において最も分離頻度の高い *S. aureus* に対する本剤の MIC₉₀ は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ と低く、また *P. aeruginosa* に対しても 0.2 $\mu\text{g/ml}$ において約 50% の株の発育を阻止することから、中耳炎に対してもまた有用な薬剤になり得ると考えられた。

以上の基礎的検討を踏まえて、今回臨床的には耳鼻咽喉科領域の各種感染症 61 例に T-3262 を投与し、60 例について有効性を解析した。急性中耳炎 5 例では 1 例のみ無効で他の例はすべて著効であった。無効例は *S. aureus* 単独の分離例で、本剤 150 mg \times 2 回/日の 4 日間投与によっても症状・所見は不変で、投与後においても *S. aureus* が分離された。T-3262 に対する MIC は投与前の菌については未測定であるが投与後の *S. aureus* では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ と良好な感受性を示していたので、当然有効性が期待される症例であったと思われる。しかし、本剤中止後に投与した fosfomicin (感受性は卍と良好であった) も経口では十分な効果がみられず、注射により治癒した事から考えると、この患者は耳漏中への薬剤移行が不良な例ではないかと考えられた。慢性中耳炎急性増悪は 14 例に投与した。無効例は 3 例で、75 mg \times 3 回/日投与例が 1 例、150 mg \times 2 回/日投与例が 2 例であった。75 mg \times 3 回/日では測定できた投与前分離菌の MIC が有効例では 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下、無効例では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC 0.1 $\mu\text{g/ml}$ が一つの有効性の目安になると考えられた。基礎的検討の 1 例では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耳漏中濃度が認められてはいるが、1 回投与量としての 75 mg は少ないと思われる。150 mg \times 2 回/日での無効例の 1 例は、投与前に分離された *S. aureus* の MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と良好で、投与後に本菌は消失したが、*P. magnus* (MIC : 0.39 $\mu\text{g/ml}$) と *P. granulosum* (0.2 $\mu\text{g/ml}$) に菌交代していた。また本剤中止後の piperacillin の耳浴療法においても効果は不十分であり、この例は比較的難治な症例であったと思われる。もう 1 例は、複数菌 (3 菌種) が分離された例で、この中の *A. faecalis* に対する MIC が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と高値であったので無効であったと思われる。本症例は minocycline の投与により効果がみられた。中耳炎全体では 150 mg \times 3 回/日投与において全例有効以上の成績が認められており、基礎的検討も考慮するとこの投与量が中耳炎の治療には適当であると考えられた。

副鼻腔炎については全例 150 mg \times 3 回/日投与にて検討した。急性副鼻腔炎の例は全例有効以上の成績であったが、慢性副鼻腔炎急性増悪ではやや有効と無効の例がそれぞれ 1 例認められた。また、投与前の分離菌はそれぞれ *K. pneumoniae* (MIC : 0.2 $\mu\text{g/ml}$) と *S. pneu-*

moniae (MIC は不明) が単独で分離され、いずれも細菌学的には *A. calcoaceticus* + *P. cepacia* および *P. cepacia* に菌交代していた。副鼻腔炎は当科領域感染症の中では難治な疾患で、抗菌剤のみの治療では不十分なときもあるが、急性症には本剤 150 mg × 3 回/日の投与で十分な治療効果が得られると考えられた。しかし、慢性症の治療にはこの投与量では効果不十分な例も認められたので、今後増量した際の検討も必要と思われた。副鼻腔炎についてはX線所見についても検討し、5 症例において投与前後の検査が可能であった。その成績は臨床効果とパラレルで、著効例ではX線所見も著明に改善しており、やや有効および無効例ではほとんど改善がみられなかった。

扁桃炎および咽頭炎についてはいずれも急性症で、計 9 例について検討した。分離菌は *S. pyogenes* 等の *Streptococcus* 属や *S. aureus*, *H. influenzae* であったが、本剤 150 mg × 2 回/日および 150 mg × 3 回/日投与のいずれにおいても良好な成績が得られており、当疾患については 1 回 150 mg, 1 日 2 回の投与でも優れた効果が期待できると思われた。

外耳炎についても急性症 21 例に臨床効果を検討した。分離菌としてはやはり *S. aureus* と *P. aeruginosa* が多かったが、これらの菌に対する本剤の感受性は良好で、臨床的にも全例有効以上の成績であった。今回の投

与量はほとんどが 150 mg × 3 回/日投与であったが、扁桃炎と同様に 150 mg × 2 回/日でも充分ではないかと考えられた。

細菌学的な効果を各分離菌の消長でみると、全 79 株中、消失 74 株、存続 3 株、不明 2 株で、消失率 96.1% と高い値が得られた。菌種別にみても本剤の広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を反映して、グラム陽、陰性菌から嫌気性菌まで優れた効果を示し、特に *P. aeruginosa* についても 9 株すべてが消失した。

安全性については 61 例を対象としたが、副作用は認められなかった。

以上の成績から、本剤は耳鼻咽喉科領域の各種感染症に対して 1 回 150 mg, 1 日 3 回の投与 (疾患によっては 1 日 2 回でも) にて十分な臨床効果が期待でき、また安全性の面でも特に問題のない有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, T-3262, 東京, 1987
- 2) 馬場駿吉: 躍進した経口合成抗菌剤—いわゆるニューキノロン—耳鼻咽喉科領域. 診断と治療 74 (7): 1386~1391, 1986
- 3) 河村正三, 藤巻 豊: 外耳炎. 日本臨床 43 (春季臨時増刊号): 920~922, 1985

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN OTORHINOLARYNGOLOGY

SHOZO KAWAMURA and YUTAKA FUJIMAKI

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Juntendo University
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

TAKATSUGU ITABASHI

Department of Otorhinolaryngology, Koto Hospital

HIROSHI WATANABE

Department of Otorhinolaryngology, Taketani Hospital

We studied T-3262 for its usefulness in the field of otorhinolaryngology, from the pharmacological and clinical viewpoints.

1) Pharmacology

After oral administration of 75-300 mg of T-3262, serum, otorrhea and tissue (tonsil and nasal polyp) concentrations were determined. The otorrhea levels of T-3262 were 0.056-0.32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 120-480 min after administration of 75-150 mg. The concentrations of T-3262 at 300 min after administration of 300 mg were 0.5-0.53 $\mu\text{g}/\text{g}$ in nasal polyp. At 130-195 min after administration of 150-300 mg, T-3262 levels in tonsil tissue were 0.66-1.08 $\mu\text{g}/\text{g}$ and the ratio of tonsil concentration of T-3262 to its serum level was 177-194 %.

2) Clinical evaluation

T-3262 was administered to 61 patients: 5 with acute otitis media, 14 with acute exacerbation of chronic otitis media, 6 with acute paranasal sinusitis, 5 with acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis, 7 with acute tonsillitis, 2 with acute pharyngitis and 22 with acute otitis externa. Clinical efficacy was evaluated in 60 patients and safety was assessed in all 61 cases. The clinical efficacy rate for each diagnosis was 78.9% in otitis media, 81.8% in paranasal sinusitis, 100% in tonsillitis, 100% in pharyngitis and 100% in otitis externa. Overall clinical efficacy was assessed as excellent in 42 cases, good in 12, fair in 1 and poor in 5, the efficacy rate being 90.0%.

The bacteriological eradication rate was 96.1% against 79 isolates.

No side effects were observed in any patients.

From the above results, T-3262 was considered to be a safe drug and useful in otorhinolaryngological infections.