

耳鼻咽喉科領域感染症に対する T-3262 の臨床的検討

大西信治郎・上田良穂・小林恵子・伊藤依子

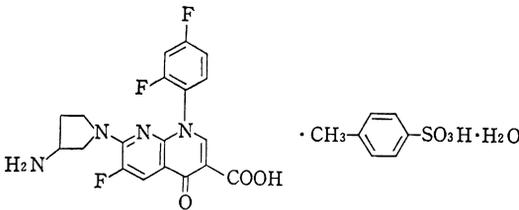
関東通信病院耳鼻咽喉科*

新しいピリドンカルボン酸系抗菌物質である T-3262 を耳鼻咽喉科領域感染症に使用し、その有効性、安全性について検討を行った。

1. 中耳炎 9 例、副鼻腔炎 6 例、咽頭炎 1 例、扁桃炎 3 例、外耳炎 2 例の計 21 例に、1 回 150 mg、1 日 2～3 回食後経口投与した。投与期間は 3～8 日間であった。
2. 臨床効果は、著効 7 例、有効 10 例、やや有効 2 例、無効 2 例で有効率 81% であった。主な分離菌は *Staphylococcus aureus* 7 株、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* 各 2 株などで、消失率は 89.5% であった。
3. 副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Key words: T-3262, ピリドンカルボン酸, 耳鼻咽喉科感染症, 臨床成績

T-3262 は、富山化学工業(株)総合研究所で開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤で、その構造式は Fig. 1 のとおりである。T-3262 はグラム陽性菌をはじめ陰性菌、嫌気性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌力を示す。健康成人に T-3262 150 mg を食後経口投与した際の最高血中濃度は 1.9 時間後で 0.55 μg/ml、血中半減期は約 4.6 時間、そして尿中排泄率は 12 時間で 42.8% である。また、各組織への移行も良好で、連続投与においても蓄積性は認められていない。



(±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-(fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate
 $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_9O_3S \cdot H_2O$
 MW 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

著者らは、今回 T-3262 の提供を受け、耳鼻咽喉科領域の感染症に対する有効性および安全性の検討を行ったので、その成績を報告する。

I. 対象ならびに研究方法

1. 対象

対象は昭和 61 年 11 月から昭和 62 年 3 月までに関

東通信病院耳鼻咽喉科に受診した感染症 21 例である。その内訳は、急性外耳炎 2 例、急性中耳炎 2 例、慢性中耳炎 2 例、慢性中耳炎急性増悪 5 例、急性副鼻腔炎 3 例、慢性副鼻腔炎 1 例、慢性副鼻腔炎急性増悪 2 例、急性咽頭炎 1 例、急性扁桃炎 3 例である。年齢分布は 10 歳 (体重 41 kg)～77 歳、平均 36.8 歳で、性別では、男性 10 例、女性 11 例であった。

2. 投与方法

投与方法は、1 回 150 mg を 1 日 2～3 回食後経口投与とした。投与期間は 3～8 日間 (平均 6.0 日) で、総投与量は 0.9～3.15 g (平均 2.1 g) であった。

3. 臨床効果の判定基準

臨床効果の判定は臨床症状の推移をもとに著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で行った。各段階の判定基準は以下に示したとおりである。著効：投与 4 日以内に全身症状が回復し、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛、分泌物などが消失ないし治癒したもの。有効：上記症状、所見が 7 日以内にほぼ軽快したもの。やや有効：7 日の時点で治癒傾向を示すが、なお治療を要したもの。無効：治療開始後ほとんど症状の改善、治癒傾向を示さないもの。

4. 起炎菌の分離

起炎菌を検出する目的で、中耳炎では耳漏を、副鼻腔炎では鼻汁を、咽頭炎では咽頭粘液を、扁桃炎では陰窩部膿栓を滅菌綿棒を用いて採取し、当院細菌検査および三菱油化メディカルサイエンスで分離培養、同定を行い、T-3262 の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。MIC は日本化学療法学会標準法に従って測定した²⁾。

Table 1-1. Clinical studies of T-3262

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Isolated organisms		Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
				Species	MIC ($\mu\text{g/ml}$, 10^6)	Daily dose (mg \times)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	K.S.	31 M	Acute otitis externa (l)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.05 0.39	150 \times 2	3	0.9	Excellent	Eradicated	—
2	M.R.	17 F	Acute otitis externa (r)	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	150 \times 2	4	1.2	Excellent	Eradicated	—
3	S.I.	47 M	Acute otitis media (r)	<i>Propionibacterium acnes</i>	0.78	150 \times 2	7	2.1	Fair	Persisted	—
4	T.T.	38 F	Acute otitis media (r)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.1 0.39	150 \times 2	8	2.25	Good	Eradicated	—
5	A.T.	41 F	Chronic otitis media (r)	<i>Staphylococcus aureus</i>	—	150 \times 2	7	2.1	Good	Eradicated	—
6	T.M.	26 M	Chronic otitis media (l)	Not tested	—	150 \times 2	7	2.1	Good	—	—
7	K.S.	32 M	Chronic otitis media acute exacerbation (l)	Negative	—	150 \times 3	7	3.15	Good	—	—
8	T.K.	38 F	Chronic otitis media acute exacerbation (r)	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.025	150 \times 2	7	2.1	Poor	Persisted	—
9	K.A.	38 F	Chronic otitis media acute exacerbation (r)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.39	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	—
10	K.T.	37 M	Chronic otitis media acute exacerbation (r)	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0.05	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	—
11	M.T.	43 M	Chronic otitis media acute exacerbation (l)	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	150 \times 2	4	1.2	Good	Eradicated	—
12	S.H.	59 F	Acute paranasal sinusitis	Negative	—	150 \times 3	6	2.7	Good	—	—

r : right l : left

Table 1-2. Clinical studies of T-3262

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Isolated organisms		Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
				Species	MIC ($\mu\text{g/ml}, 10^6$)	Daily dose (mg. x)	Duration (days)	Total dose (g)			
13	A.S.	36 M	Acute paranasal sinusitis	Negative	—	150 x 2	7	2.1	Poor	—	—
14	N.A.	10 F	Acute paranasal sinusitis	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.0125 0.2	150 x 2	7	2.1	Excellent	Eradicated	—
15	N.K.	77 F	Chronic paranasal sinusitis	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.78	150 x 2	7	2.1	Fair	Unknown	—
16	F.K.	43 F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	Negative	—	150 x 3	7	3.15	Good	—	—
17	R.S.	27 F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	<i>Escherichia coli</i>	0.0125	150 x 2	7	2.1	Excellent	Eradicated	—
18	S.K.	33 M	Acute pharyngitis	<i>Haemophilus influenzae</i>	—	150 x 2	3	0.9	Excellent	Eradicated	—
19	S.S.	32 F	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.2	150 x 2	3	0.9	Excellent	Eradicated	—
20	I.Y.	32 M	Acute tonsillitis	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0.05 0.025	150 x 3	3	1.35	Excellent	Eradicated	—
21	K.T.	36 M	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.2	150 x 3	7	3.15	Good	Eradicated	—

Table 2. Clinical efficacy of T-3262

Diagnosis		Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute otitis externa		2	2				100
Otitis media	Acute	2		1	1		50.0
	Chronic	2		2			100
	Acute exacerbation of chronic	5		4		1	80.0
Sub total		9		7	1	1	77.8
Paranasal sinusitis	Acute	3	1	1		1	66.7
	Chronic	1			1		0
	Acute exacerbation of chronic	2	1	1			100
Sub total		6	2	2	1	1	66.7
Acute pharyngitis		1	1				100
Acute tonsillitis		3	2	1			100
Total		21	7	10	2	2	81.0

Table 3. Bacteriological response to T-3262 in otorhinolaryngological infections

Isolated organisms		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Unknown
GPC	<i>Staphylococcus aureus</i>	7	5(83.3)	1	1
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1(100)		
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1(100)		
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	2(100)		
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2(100)		
	Sub total	13	11(91.7)	1	1
GNR	<i>Escherichia coli</i>	1	1(100)		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2(100)		
	<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2(100)		
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	1(100)		
	Sub total	6	6(100)		
<i>Propionibacterium acnes</i>		1		1	
Total		20	17(89.5)	2	1

GPC: Gram-positive cocci GNR: Gram-negative rods

細菌学的効果の判定は、起炎菌の消長より消失、減少、不変の3段階で判定した。

また、自他覚的副作用、投与前後における臨床検査値の推移についても検討した。

II. 成績

耳鼻咽喉科領域感染症 21 例全症例における T-3262 の個々の治療成績の概略、すなわち、年齢、性、診断名、分離菌とその MIC、投与量と期間、総投与量、臨床効果、細菌学的効果、副作用について Table 1 に示した。また疾患別の臨床効果を Table 2 にまとめた。

臨床効果は、急性外耳炎 2 例中、著効 2 例で有効率

100%、中耳炎 9 例では、有効 7 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率 77.8% であった。副鼻腔炎 6 例では、著効 2 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率 66.7%、急性咽頭炎の 1 例は、著効、急性扁桃炎 3 例では、著効 2 例、有効 1 例で有効率 100% であった。

細菌学的には、*Staphylococcus aureus* 7 株を含むグラム陽性菌 13 株とグラム陰性菌 6 株、嫌気性菌 1 株が病巣より分離された。グラム陽性菌 13 株中、消失 11 株、存続 1 株、不明 1 株で消失率は 91.7% であった。グラム陰性菌 6 株は全て消失、嫌気性菌 1 株は存続した。全体では消失 17 株、存続 2 株で消失率は 89.5%

Table 4. Laboratory findings

Case No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	PLt (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
3	B	502	15.6	45.1	10,400	24.3	15	11	221	17.8	0.9
	A	543	15.9	49.0	6,000	33.3	11	13	216	17.6	1.1
4	B	473	12.9	37.8	10,900	20.5	35	37	140	10.2	0.6
	A	472	12.6	37.9	6,900	28.1	4	21	176	12.4	0.7
7	B	528	16.9	49.2	7,500	24.0	20	39	234	13.9	0.9
	A	498	16.2	46.6	7,600	25.1	20	24	209	11.3	1.0
8	B	430	13.1	38.9	9,300	31.9	10	9	117	10.3	0.6
	A	460	13.2	39.6	9,100	31.9	16	16	119	12.8	
11	B	482	15.5	44.3	6,800	25.8	15	20	190	21.4	0.9
	A	480	14.9	44.4	5,800	23.5	19	19	193	19.8	0.9
21	B	522	15.8	46.1	10,200		14	17	188	16.6	1.1
	A	504	15.1	44.5	7,000		11	14	172	15.4	1.0

B: Before A: After

であった (Table 3)。

副作用は全例に認めなかった。また、投与前後で臨床検査を実施できたのは6例あったが、特に異常な変動はみられなかった (Table 4)。

III. 考 察

耳鼻咽喉科領域感染症の主な起炎菌は、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* をはじめとするグラム陽性菌ならびに *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* などである。T-3262 は、これらの菌種に強い抗菌力を有し、臨床的にも良好な治療効果が期待される。

今回の臨床的検討では、著効7例、有効10例、やや有効2例、無効2例で有効率81.0%と良い成績が得られた。疾患別では、中耳炎9例(急性2例、慢性2例、慢性の急性増悪5例)での有効率は、77.8%、副鼻腔炎6例(急性3例、慢性1例、慢性の急性増悪2例)では、有効率は66.7%であり、急性咽頭炎、急性扁桃炎および急性外耳道炎に対しては、有効率100%と著しく良好なものであった。やや有効、無効と判定された4例は、いずれも1回150mg1日2回投与例であり、十分な効果を得るためには、1日3回投与が良いと思われた。

細菌学的効果に関しては、今回病巣から分離された20株中、不明1株を除いて、17株89.5%が消失した。

また、自他覚的な副作用症状は1例もなく、臨床検査値にも異常を認めなかった。

なお、今回分離された主な菌のMICは、*S. aureus* (6株) 0.025~0.78 µg/ml, *S. pyogenes* (2株) 0.2 µg/ml, *S. pneumoniae* (2株) 0.2~0.39 µg/ml, *H. influenzae* (1株) 0.0125 µg/ml, *P. aeruginosa* (2株) 0.39 µg/ml といずれも低値を示し、本剤の幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力の特徴を現わしていた。

以上、T-3262はグラム陽性および陰性の幅広い菌種に対して、極めて優れた抗菌活性を有する薬剤であり、安全性も高く、耳鼻咽喉科領域感染症においては非常に有用性の高い優れた経口剤であると考えられる。

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, 1987
- 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

T-3262 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

SHINJIRO ONISHI, RYOHO UEDA, KEIKO KOBAYASHI and YORIKO ITO

Department of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

5-9-22 Higashigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141, Japan

T-3262, a new pyridone-carboxylic antimicrobial agent, was administered to patients with otorhinolaryngological infections, and its clinical efficacy and safety was evaluated.

1) T-3262 was administered for 3-8 days, at a dose of 150 mg b. i. d. or t. i. d. after meals, to a total of 21 patients: 9 with otitis media, 6 with paranasal sinusitis, 1 with pharyngitis, 3 with tonsillitis and 2 with otitis externa.

2) Clinical efficacy was assessed as excellent in 7 cases, good in 10, fair in 2 and poor in 2, the clinical efficacy rate being 81%. Seven strains of *Staphylococcus aureus*, and 2 each of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* were mainly isolated as the causative organisms, the eradication rate being 89.5%.

3) No adverse events nor abnormal laboratory findings were observed.