

耳鼻咽喉科領域における T-3262 の基礎的臨床的検討

新川 敦・小川 裕・田村嘉之・清水浩二・三宅浩郷

東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

グラム陽性菌，陰性菌に対し広い抗菌力を有する新しいニューキノロン系抗生剤である T-3262 の耳鼻咽喉科領域における基礎的，臨床的検討を試みた。

基礎的検討としては，手術施行症例 13 例を対象とした耳鼻咽喉科領域への組織移行率を検討した。150 mg 単回投与と内服 2 時間後の血中への吸収は平均 0.46 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり，同時に採取した耳鼻咽喉科領域の各種組織への移行は平均 0.63 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり，その移行率は 137% であった。

臨床成績では，慢性中耳炎急性増悪症 19 例，急性中耳炎 2 例，急性扁桃炎 3 例，急性咽喉頭炎 1 例，急性外耳炎 4 例，慢性副鼻腔炎急性増悪症 7 例の計 36 例に本剤 150 mg を 1 日 2 ないし 3 回経口投与し，36 例中著効，有効併せて 27 例（有効率 75.0%）という良好な成績を収めた。慢性症患が 26 例を占める症例内訳でありながらこの成績は優れたものと考えられる。

細菌学的消菌率でみると，*Staphylococcus aureus* を中心としたグラム陽性菌で 84.2%，*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌で 78.6%，合計 81.8% の高い消菌率が得られた。

副作用は 2 例に軽度の胃腸障害を認め，臨床検査値の異常は認められなかった。

以上の結果から T-3262 は耳鼻咽喉科領域では極めて高い有用性があるものと考えられた。

Key words: T-3262, 耳鼻咽喉科領域感染症, 組織移行

T-3262 は富山化学工業(株)で開発された新しいニューキノロン系抗菌薬剤であり，グラム陽性菌，グラム陰性菌，嫌気性菌に対し，広範囲な抗菌スペクトルを有し，強い抗菌力を示す薬剤であるとされている¹⁾。

また，その毒性は，一般薬理試験の結果から安全性は高く，近年問題となっているニューキノロン系薬剤の中樞神経作用は比較的弱い薬剤であるとされる。

今回我々は T-3262 に関して若干の基礎的，臨床的検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討

1) 対象

耳鼻咽喉科感染症で手術を施行した 13 例について，T-3262 投与後の血清中濃度及び組織内濃度を測定した。

2) 投与方法および材料採取法

手術において組織を摘出する予定の 2 時間前に T-3262 150 mg を内服させ，手術によって摘出した組織を検査対象とした。さらに同時に血液を採取し，併せて血清中濃度を検討した。採取した血液は直ちに血漿を分離し，組織は周辺に付着した血液を生食水で軽く洗浄してそれぞれ -80°C で凍結保存して一括測定に備えた。

3) 測定法

T-3262 の濃度測定については，高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法にて行った。測定条件は固定相として

Nucleosil 10 C₁₈，移動相として血清は CH₃CN-0.2 M K₂HPO₄-10% CH₃SO₃H·Et₃N-H₂O (250 : 175 : 50 : 525)，尿は CH₃CN-0.2 M クエン酸 2 Na-10% CH₃SO₃H·Et₃N-H₂O (200 : 310 : 100 : 390)，検出波長 345 nm で行った。

4) 成績

耳鼻咽喉科領域の組織は上顎洞粘膜 6 例，鼓室粘膜 1 例，真珠腫 1 例，鼻茸 1 例，下甲介粘膜 1 例，先天性耳瘻孔 1 例，顎下腺 1 例の計 13 例であった。測定結果はその組織が種々であるため一括して Table 1 に示した。組織内濃度は血中への移行の悪い 5 例 (38%) では測定下限以下であったが，他の 8 例では 0.44~0.91 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，平均 0.63 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。またその同時に採血した血中濃度の平均は 0.46 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり組織移行率は 137% に達した。

II. 臨床的検討

1) 対象および方法

昭和 61 年 12 月から昭和 62 年 2 月までに耳鼻咽喉科外来を受診した耳鼻咽喉科感染症 36 例について，T-3262 150 mg を 1 日 2 回ないし 3 回経口投与し，その臨床効果及び副作用について検討した。T-3262 投与前後には細菌学的検査，血液一般検査，肝機能検査，尿検査を可能な限り実施し，これらに対しての影響の有無について

Table 1. Tissue and serum concentrations of T-3262
—150 mg single administration p.o., sampling time : 2 hr—

Case No.	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue	
		Sample	Concentration ($\mu\text{g/g}$)
1 M.T.	0.37	Sinus mucous membrane	0.87
2 H.S.	0.50	Sinus mucous membrane	0.56
3 M.I.	0.44	Sinus mucous membrane	0.44
4 M.Y.	0.31	Sinus mucous membrane	0.54
5 T.I.	0.09	Sinus mucous membrane	ND
6 M.Y.	0.02	Sinus mucous membrane	ND
7 Y.I.	0.03	Tympanic mucosa	ND
8 S.T.	0.12	Cholesteatoma	ND
9 S.N.	0.29	Nasal polyp	0.51
10 Y.S.	0.87	Nasal polyp	0.67
11 J.M.	0.43	Nasal concha	0.57
12 Y.K.	0.02	Fistula auris	ND
13 Y.M.	0.47	Submandibular gland	0.91

Detectable limit ND : not done

Serum > 0.02

Tissue > 0.1

も検討した。また、臨床効果に影響を与える消炎鎮痛剤、ステロイド剤を含めて、併用薬は全く使用しなかった。

2) 効果判定基準

臨床効果の判定は原則として以下の基準で行った。自覚的、他覚的所見および起炎菌の消失が4日以内に認められた場合を著効とし、自覚所見が7日以内に消失したものを有効、2週間以内に自覚所見が改善傾向を示したものをやや有効、所見に変化の認めないものを無効と判定した。

3) 臨床成績

臨床成績を検討した36例の一覧表をTable 2に示した。その内訳は慢性中耳炎急性増悪 19例、急性中耳炎 2例、急性陰窩性扁桃炎 3例、急性咽喉頭炎 1例、急性外耳炎 4例、慢性副鼻腔炎急性増悪症 7例であり、慢性疾患の急性増悪症が計26例と72%を占める臨床例であった。以下にその疾患別に臨床成績を詳述する。

a) 慢性中耳炎急性増悪症 (症例 1~19)

本疾患 19例に対し1回 150 mg 1日2回ないし3回の3~16日間投与を行った。Table 2に示す如く、耳漏の完全停止、耳内の発赤、鼓室内粘膜腫脹の改善をみた著効、有効症例は、著効6例、有効8例の計14例(73.7%)であり、慢性中耳炎急性増悪症の成績として極めて優れた成績が得られた。細菌学的には *Staphylococcus aureus* が9例、*Pseudomonas aeruginosa* が6例に検出されているといった通常の検出菌であり、慢性中耳炎急性増悪症としての特殊な背景はなく、その臨床効果

は特筆に値する。やや有効2例と無効3例の5例の検出菌を検討すると *P. aeruginosa* が3例、*S. aureus* が3例に検出されている。

b) 急性化膿性中耳炎 (症例 20, 21)

成人の中耳炎で急性のものは比較的少なく、ましてこの疾患で大学病院を受診することはさらに少なく、今回の検討でも2例のみであった。またこの2例ともに年末の症例であり、十分な細菌学的検討ができなかったが1例が著効、1例がやや有効であった。

c) 急性陰窩性扁桃炎 (症例 22~24)

150 mg 1日2回の投与で3例ともに5~7日間扁桃の膿栓は消失し、扁桃の発赤、腫脹は改善し100%の有効率が得られた。その検出菌として *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, normal flora (NF) が検出されている。

d) 急性咽喉頭炎 (症例 25)

本疾患1例であったが、1日300 mg 7日間投与で著効、嗄声の消失、咽頭痛の消失、発赤の消失がみられた。

e) 急性外耳炎 (症例 26~29)

4例の外耳炎に対し本剤1日300 mg 4~8日間投与し2例が有効、2例が著効の有効率100%の成績が得られた。大学病院を受診する外耳炎は比較的難治な症例があるが、今回も *P. aeruginosa* が検出された症例では他院を受診しても治らない症例であった。

f) 慢性副鼻腔炎急性増悪症 (症例 30~36)

150 mg 1日2~3回 5~14日間投与で検討したが有

Table 2-1. Clinical studies of T-3262

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Treatment			Response		Side effects, Abnormal laboratory findings
						Dose (mg × times) per day	Duration (days)	Total (g)	Clinical	Bacteriological	
1	Y.K.	32	M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	150 × 2	5	1.5	Excellent	Disappeared	—
2	S.K.	54	M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	150 × 2	7	2.1	Fair	Persisted	—
3	N.M.	62	M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	150 × 2	11	3.3	Excellent	Disappeared	—
4	M.N.	43	F	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. epidermidis</i>	150 × 2	5	1.5	Excellent	Disappeared	—
5	H.S.	53	M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. aureus</i>	150 × 2	4	1.2	Excellent	Disappeared	—
6	T.S.	42	M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	150 × 2	12	3.6	Good	Disappeared	—
7	M.T.	59	F	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	150 × 2	7	2.1	Excellent	Disappeared	—
8	Y.O.	47	M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. epidermidis</i>	150 × 2	3	0.9	Fair	Unknown	—
9	T.O.	38	M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. epidermidis</i>	150 × 3	7	3.15	Excellent	Disappeared	Urinary sediment (+)

Table 2-2. Clinical studies of T-3262

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Treatment			Response		Side effects, Abnormal laboratory findings
						Dose (mg×times per day)	Duration (days)	Total (g)	Clinical	Bacteriological	
10	F.A.	50	F	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	150×3	7	3.15	Poor	Persisted	—
11	Y.J.	59	M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	150×3	7	3.15	Poor	Persisted	—
12	S.T.	51	F	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. epidermidis</i>	150×3	7	3.15	Good	Disappeared	—
13	E.S.	70	F	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. xyloxydans</i>	150×3	16	7.2	Good	Disappeared	—
14	C.I.	56	F	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. epidermidis</i> †	150×3	16	7.2	Good	Disappeared	Stomachache
15	K.H.	36	M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> †	150×3	14	6.3	Poor	Persisted	—
16	T.S.	45	F	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	NG	150×3	14	6.3	Good	Unknown	—
17	T.S.	37	M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. xyloxydans</i>	150×3	7	3.15	Good	Disappeared	—
18	K.S.	64	M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> †	150×3	7	3.15	Good	Disappeared	—

NG : no growth

Table 2-3. Clinical studies of T-3262

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Treatment			Response		Side effects, Abnormal laboratory findings
						Dose (mg×times per day)	Duration (days)	Total (g)	Clinical	Bacteriological	
19	E.N.	45	F	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>E. cloacae</i> † <i>A. calcoaceticus</i> ‡	150×2	7	2.1	Good	Disappeared	—
20	K.I.	38	M	Acute purulent otitis media	<i>S. pneumoniae</i>	150×2	7	2.1	Fair	Disappeared	—
21	M.W.	44	M	Acute purulent otitis media	NG	150×2	7	2.1	Excellent	Unknown	—
22	Y.W.	19	F	Angina lacunaris	<i>S. aureus</i>	150×2	5	1.5	Good	Disappeared	—
23	R.O.	21	F	Angina lacunaris	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	150×2	5	1.5	Excellent	Disappeared	—
24	M.T.	43	M	Angina lacunaris	NF	150×2	7	2.1	Good	Unknown	—
25	T.N.	50	M	Acute laryngo-pharyngitis	<i>E. coli</i>	150×2	7	2.1	Excellent	Disappeared	—
26	T.O.	41	F	Acute otitis externa	<i>S. epidermidis</i>	150×2	4	1.2	Excellent	Disappeared	—
27	T.F.	18	F	Acute otitis externa	ND	150×2	4	1.2	Good	Unknown	Abdominal distension, constipation

NG: no growth
 NF: normal flora
 ND: not done

Table 2-4. Clinical studies of T-3262

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Treatment			Response		Side effects, Abnormal laboratory findings
						Dose (mg×times per day)	Duration (days)	Total (g)	Clinical	Bacteriological	
28	M.K.	48	M	Acute otitis externa	<i>P. aeruginosa</i> # <i>S. aureus</i> +	150×2	8	2.4	Good	Disappeared	—
29	T.K.	53	M	Acute otitis externa	<i>S. aureus</i> +	150×2	5	1.5	Excellent	Disappeared	—
30	M.O.	13	F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	<i>H. influenzae</i> + <i>A. xyloxydans</i> +	150×2	7	2.1	Fair	Unknown	—
31	H.K.	27	M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	NF	150×3	7	3.15	Good	Unknown	—
32	M.Y.	21	M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	<i>S. aureus</i> <i>A. xyloxydans</i>	150×3	7	3.15	Poor	Unknown	—
33	K.H.	20	M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	<i>A. xyloxydans</i>	150×3	7	3.15	Good	Unknown	—
34	M.I.	50	F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	<i>P. cepacia</i>	150×3	5	2.25	Fair	Unknown	—
35	M.I.	23	F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	<i>S. aureus</i> NFGNR	150×3	7	3.15	Good	Unknown	—
36	T.H.	18	M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	NFGNR	150×3	14	6.3	Good	Unknown	—

NF : normal flora

NFGNR : glucose non fermentative Gram negative rod

Table 3. Clinical efficacy of T-3262 on various diseases

Diseases	Case	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Chronic purulent otitis media acute exacerbation	19	6	8	2	3	73.7
Acute purulent otitis media	2	1		1		50.0
Angina lacunaris	3	1	2			100
Acute laryngo-pharyngitis	1	1				100
Acute otitis externa	4	2	2			100
Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	7		4	2	1	57.1
Total	36	11	16	5	4	75.0

Table 4. Bacteriological efficacy of T-3262 on various bacteria

Efficacy		Disappeared	Decreased	Persisted	Unknown	Total	Disappearance rate (%)
Bacteria							
Gram (+)	<i>S. aureus</i>	10		3	2	15	76.9 (10/13)
	<i>S. epidermidis</i>	5			1	6	100 (5/5)
	<i>S. pneumoniae</i>	1				1	100 (1/1)
	Sub-total	16		3	3	22	84.2 (16/19)
Gram (-)	<i>E. coli</i>	1				1	100 (1/1)
	<i>E. cloacae</i>	1				1	100 (1/1)
	<i>P. mirabilis</i>	1				1	100 (1/1)
	<i>H. influenzae</i>	1			1	2	100 (1/1)
	<i>A. calcoaceticus</i>	1				1	100 (1/1)
	<i>A. xylosoxydans</i>	2			3	5	100 (2/2)
	<i>P. aeruginosa</i>	4		3		7	57.1 (4/7)
	<i>P. cepacia</i>				1	1	
	NFGNR				2	2	
Sub-total	11		3	7	21	78.6 (11/14)	
Total	27		6	10	43	81.8 (27/33)	

効4例、やや有効2例、無効1例で有効率は57.1%であった。*Alcaligenes dentrificans* subsp. *xyloxydans* が3例に検出されているのが特徴的で、そのうち2例は効果が悪かった。

以上の臨床成績をまとめると、Table 3の通りとなり、36例中著効11例、有効16例の有効率75.0%という良好な結果が得られた。

細菌学的効果でみるとTable 4の通りであり、グラム陽性菌では *S. aureus* での消菌率が76.9%でありグラム陽性菌全体で84.2%であった。グラム陰性菌では *P. aeruginosa* で57.1%であるほか全体で78.6%の消菌率が得られた。

全体的には、菌の消長が観察できなかった菌株が10株あるが、33菌株中27株が消失し81.8%の消菌率が得られた。

経過の観察し得た36例について、副作用がみられた症例は症例番号14の56歳の女性症例及び症例番号27の18歳の女性症例の2例のみであり、症例14では投与後13日目に胃痛を訴えたが、軽度であり、投薬は続行された。投薬終了後に症状が消失したことから考えて本剤との関連性が高いものと考えられた。症例27では腹満感と便秘を投与開始2日目から認められたとことで投与4日目で臨床効果が良いこととあわせ薬剤を中止し様子を見た。中止後、症状は消失した。いずれも軽度の消化器症状であった。

眩暈などの中枢神経症状を訴えた症例は1例もなかった。また投与前後における血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, 好酸球, 血小板), 肝機能検査(GOT, GPT, Al-P, T-Bilirubin), 腎機能検査(BUN, Cr)などの測定を可能なかぎり行ったが、臨床検査値異常がみられた症例は1例もなかった。1例に本剤と考えられる薬剤の尿への析出が観察された。自覚症状は全く訴えていないが目立ったので記載した。

III. 考 案

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症からの分離菌は、化学療法剤の普及、汎用、また生体側の条件の変化により、その検出菌種及び薬剤感受性分布が徐々に変化してきており、抗生剤を使用する医師側もそれに応じて、投与薬剤を変更していく必要がある。

最近における細菌の変化は、耐性ブドウ球菌と *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Serratia* などのグラム陰性桿菌が増加してきていることであろう。このような原因菌に対し、セフェム系薬剤とアミノグリコシド系薬剤、また、ごく最近ではニューキノロン系薬剤が開発及び販売されて、有効性を高めて

いる。特にそのなかでもニューキノロン系はグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトルをもち、特に多くのセフェム系薬剤の適応外菌種である *P. aeruginosa* に対しても抗菌力を有することが特徴で、現在耳鼻咽喉科領域の感染症に対し、広く使われはじめている。

しかし当初副作用が少なく、安全性の高い薬剤であるとも言われていたこのニューキノロン系薬剤も、一部の市販されたニューキノロン系薬剤と他剤とくに消炎剤(フェンブフェン)との併用により、痙攣という強い中枢神経症状を副作用として持つことが知られてきた。

中枢神経作用を有するその理由の一つにこのニューキノロン系薬剤は、組織への薬剤移行性が良いことが挙げられる。今回の基礎的検討では血清から組織内への移行は、移行率が137%と他のニューキノロン系薬剤とほぼ同等の組織内への移行が示された。したがって今回の検討ではT-3262単剤投与では眩暈などの中枢神経系への異常は認められなかったが、動物実験では他のニューキノロン系薬剤と消炎剤(フェンブフェン)との併用では、これらの薬剤間にはかなりの差がみられるが、いずれの薬剤でも投与量を増加させると中枢神経症状が発現するとされており²⁾、T-3262においても今後商品化された段階で、他剤との併用時には充分なる注意が必要と考える。

今回の臨床的検討では、その *in vitro* の成績を反映し、臨床成績は慢性疾患が36例中26例と多いにもかかわらず、75.0%という高い有効率が得られた。特に急性疾患に対してはTable 3に示すようにほぼ全例で有効以上であり、本剤の高い有効性が確認できた。慢性中耳炎急性増悪症においても *P. aeruginosa* で50%の消菌率であったが、その他の殆どの菌に対し有効性を示している。グラム陽性菌で84.2%、グラム陰性菌で78.6%と高く、全体でも81.8%という高い消菌率が得られ、耳鼻咽喉科領域の原因菌のほとんどをカバーする抗菌スペクトルを反映する結果がえられ、その消菌率は臨床成績にも反映された。本剤の耳鼻咽喉科領域での有用性が示されているものと考えられる。

T-3262の安全性については、中枢神経症状を示す副作用は1例もなく、2例で軽度の胃腸障害を訴えるものが認められた。臨床検査値の異常は認められなかった。

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) 村山 智: ニューキノロン薬物相互作用, *Prog. Med.* 7: 2272~2275, 1987

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN OTORHINOLARYNGOLOGY

ATUSHI SHINKAWA, YUTAKA OGAWA, YOSHIYUKI TAMURA,
KOJI SHIMIZU and HIROSATO MIYAKE
Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine,
Tokai University
143 Shimokasuya, Isehara-shi, Kanagawa 259-11, Japan

We carried out basic and clinical studies on T-3262, a new synthetic pyridone-carboxylic acid antimicrobial agent, in otorhinolaryngological infections.

In the basic study, T-3262 was given to 13 patients with otorhinolaryngological infections. Tissue concentration and serum level of T-3262 were studied. At 2 h after administration of 150 mg the mean serum level and tissue concentration were 0.46 $\mu\text{g/ml}$ and 0.63 $\mu\text{g/g}$, respectively, and a high mean ratio of tissue concentration to serum level of 137% was observed.

In the clinical study, T-3262 was administered at a daily oral dose of 150 mg b. i. d. or t. i. d., to a total of 36 cases: 19 cases of chronic purulent otitis media, 2 of acute purulent otitis media, 3 of angina lacunaris, 1 of laryngo-pharyngitis, 4 of acute otitis externa and 7 of acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis. Overall clinical efficacy was assessed in 36 patients as excellent in 11, good in 16, fair in 5 and poor in 4, the efficacy rate being as high as 75%.

The bacteriological elimination rate was 84.2% against Gram-positive and 78.6% against Gram-negative organisms, and a high overall elimination rate of 81.8% was observed.

As for adverse effects, abdominal distension-constipation and stomachache were observed in one case each. No abnormal laboratory finding was observed.

From the above results, we consider T-3262 to be a useful drug for the treatment of otorhinolaryngological infections.