

耳鼻咽喉科領域における T-3262 の基礎的ならびに臨床的検討

小林 武弘・馬場 駿吉・鈴木 賢二・島田 純一郎・征矢野 薫

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

丸 尾 猛・伊 藤 晴 夫

厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

ピリドンカルボン酸系の新合成抗菌剤 T-3262 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的ならびに臨床的検討を行い、次のごとき結果を得た。

1) 耳鼻咽喉科領域感染症由来の臨床分離株に対する MIC を測定したところ *Staphylococcus aureus* 23 株は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pneumoniae* 22 株は $0.20 \mu\text{g/ml}$, *Proteus mirabilis* 14 株は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* 7 株は 0.05 および $0.20 \mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。

2) T-3262 を 150 mg 1 回経口投与後の口蓋扁桃組織内濃度、耳漏中濃度および血清中濃度を測定した。口蓋扁桃移行は $70\sim 92$ 分後において $0.15\sim 0.35 \mu\text{g/g}$ 、血清中は $0.135\sim 0.45 \mu\text{g/ml}$ であった。耳漏中移行は 120 分後において $0.078 \mu\text{g/ml}$ 、血清中は $0.26 \mu\text{g/ml}$ であった。

3) 総合臨床効果は著効 23 例、有効 26 例、やや有効 3 例、無効 5 例であり有効率は 86.0% であった。

4) 副作用は 57 例中 4 例 (7.0%) に認められたがいずれも軽微なものであった。その内訳は軟便 1 例、発疹 1 例、便秘 1 例およびアフタ性口内炎 1 例であった。

Key words : T-3262, 抗菌力, 組織内濃度, 耳鼻咽喉科感染症, 臨床効果

T-3262 は富山化学工業株式会社において新しく開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤であり、その化学構造式は Fig. 1 に示した通りで、1,8-ナフチリジン環の 1, 7 位にそれぞれ新規な 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のが特徴である。本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲なスペクトラムと強い殺菌的作用を有し、特にグラム陽性菌、嫌気性菌に対して従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を示す¹⁾のが特徴である。今回我々は、耳鼻咽喉科領域感染症における本剤の基礎的ならびに臨床的検討を行い若干の成績を得たので報告する。

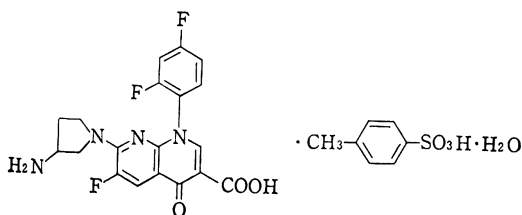


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

I. 抗 菌 力

標準菌株 10 株と耳鼻咽喉科領域感染症由来の臨床分離株のうち、*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 23 株、*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 22 株、*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 14 株、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 7 株、の計 76 株について日本化学療法学会標準法²⁾に準じその最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

標準菌株に対する抗菌力は Table 1 に示したごとくで *S. aureus* 209 PJ-2 は $0.025 \mu\text{g/ml}$, *S. aureus* TERAJIMA は $0.025 \mu\text{g/ml}$, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 は $1.56 \mu\text{g/ml}$, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 は $0.025 \mu\text{g/ml}$, *Escherichia coli* (*E. coli*) NIHJ-2 は $0.025 \mu\text{g/ml}$, *E. coli* ATCC 39188 は $0.025 \mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* IFO 3849 は $0.20 \mu\text{g/ml}$, *Proteus vulgaris* OX-19 は $0.025 \mu\text{g/ml}$, *Morganella morganii* IFO 3848 は $0.025 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* NCTC 10490 は $0.10 \mu\text{g/ml}$ で発育を阻止し、T-3262 は対照薬である ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) より著しく優れた抗菌力を示した。

耳鼻咽喉科領域由来の臨床分離株についてみると、*S.*

* 〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1

Table 1. Antibacterial spectrum of T-3262, OFLX and ENX

Organism	T-3262	OFLX	ENX
<i>S. aureus</i> 209 PJ-2	0.025	0.20	0.39
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.025	0.39	1.56
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	1.56	1.56	12.5
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.025	0.10	0.10
<i>E. coli</i> NIHJ-2	0.025	0.025	0.05
<i>E. coli</i> ATCC 39188	0.025	0.025	0.025
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.20	0.39	0.39
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.025	0.025	0.10
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.025	0.025	0.05
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.10	0.39	0.20

Inoculum size : 10⁸ cells/ml

* OFLX : ofloxacin, ENX : enoxacin

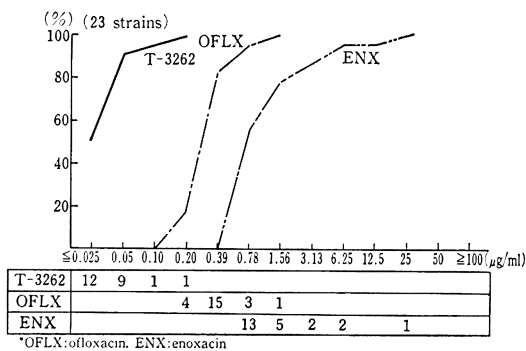


Fig. 2. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* to T-3262, OFLX and ENX (10⁸ cells/ml).

aureus 23 株の MIC は Fig. 2 に示すごとくで、本剤は ≤0.025 µg/ml にピークを認め OFLX に比べて 4 管、ENX に比べて 5 管ほど強い抗菌力を示した。*S. pneumoniae* 22 株については 0.20 µg/ml にピークを認め、OFLX に比して 3 管、ENX に比べて 4 管ほど優れた成績を示した (Fig. 3)。*P. mirabilis* 14 株については ≤0.025 µg/ml にピークを認め OFLX に比べて 2 管、ENX に比べて 4 管ほど優れていた (Fig. 4)。*P. aeruginosa* 7 株についてそのピーク値は 0.05 および 0.20 µg/ml に位置し OFLX, ENX に比べて 3 管ほど良好な成績を示した (Fig. 5)。以上の結果からみていずれの菌種においても本剤の MIC 値は、従来の同系薬剤に比しはるかに優位であることがわかった。

II. 組織内濃度

口蓋扁桃摘出術を目的として入院した成人 4 名、上顎

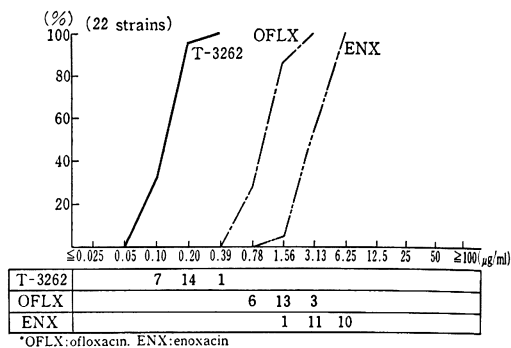


Fig. 3. Sensitivity distribution of *Streptococcus pneumoniae* to T-3262, OFLX and ENX (10⁸ cells/ml).

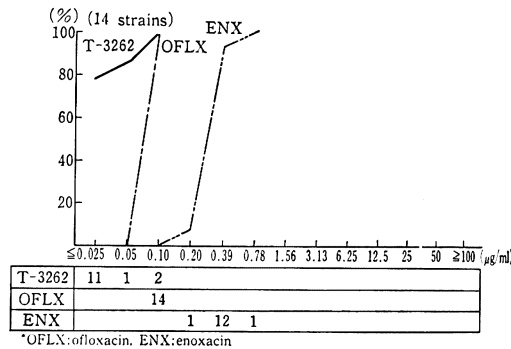


Fig. 4. Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* to T-3262, OFLX and ENX (10⁸ cells/ml).

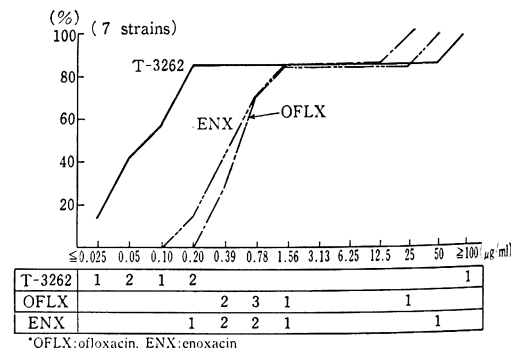


Fig. 5. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* to T-3262, OFLX and ENX (10⁸ cells/ml).

洞根本術を目的として入院した成人 1 名、慢性化膿性中耳炎にて治療中の成人 2 名に対し、本剤 150 mg を空腹

時に経口投与し約 40 分～180 分後の口蓋扁桃、上顎洞粘膜組織内濃度、耳漏中濃度、血清中濃度を bioassay にて測定した。すなわち、*E. coli* Kp 株を検定菌とし検定用培地には Heart infusion 培地を用い、ペーパーディスク法により測定を行った。結果は Table 2 のごとくであり、Case No. 1 を除いて 70～92 分後において口蓋扁桃組織内濃度は 0.15～0.35 $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度は 0.135～0.45 $\mu\text{g/ml}$ であり、78 分後において上顎洞粘膜組織内濃度は 0.1 $\mu\text{g/g}$ 以下、血清中濃度は 0.039 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。また、耳漏中への移行は 120 分後において耳漏中 0.078 $\mu\text{g/ml}$ 、血清中 0.26 $\mu\text{g/ml}$ 、180 分後においては耳漏中 0.039 $\mu\text{g/ml}$ 以下、血清中 0.81 $\mu\text{g/ml}$ という結果であった。

III. 臨床成績

1. 対象および方法

耳鼻咽喉科領域の感染症患者 57 例を対象とした。その内訳は、急性化膿性中耳炎 6 例、慢性化膿性中耳炎急性増悪症 22 例、急性陰窩性扁桃炎 11 例、急性咽頭炎 1 例、急性副鼻腔炎 10 例、慢性副鼻腔炎急性増悪症 5 例、耳癩 2 例であり、その概要を Table 3 に示した。年齢分布は 13 歳～87 歳までで平均年齢は 42.7 歳で性別は男性 24 例、女性 33 例であった。投与量および投与方法は本剤 1 回 150 mg を 1 日 2～3 回、計 300 mg～450 mg の経口投与で投与期間は 4～15 日であり総投与量は 1.2～6.45 g であった。臨床効果は、自覚症状の推移にもとづき著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。

2. 成績

① 疾患別臨床効果 (Table 4)

急性化膿性中耳炎 100%、慢性化膿性中耳炎急性増悪症 77.3%、急性陰窩性扁桃炎 100%、急性咽頭炎 100%、急性副鼻腔炎 90.0%、慢性副鼻腔炎急性増悪症 60.0%、耳癩 100% の有効率を得た。総合臨床効果は著効 23 例、有効 26 例、やや有効 3 例、無効 5 例で、著効と有効を併せた有効率は 86.0% であった。

② 分離菌別臨床効果 (Table 5)

S. aureus は 23 例と最も高頻度に検出され、その有効率は 87.0% で、また *Staphylococcus epidermidis* も 5 例に検出され 80.0% の有効率を得た。*Staphylococcus* sp. 1 例、*Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) 5 例、*S. pneumoniae* 4 例、*Streptococcus* sp. 2 例、*Corynebacterium* sp. 2 例はいずれも 100% の有効率であり、グラム陽性菌全体で 90.5% の有効率であった。グラム陰性菌では *P. aeruginosa* が 3 例検出され著効 2 例、有効 1 例で有効率は 100% であり、また *Klebsiella* sp. 3 例も 100% の有効率であった。その他の非発酵性桿菌 5 例は 40.0% の有効率であり、グラム陰性菌全体では 69.2% の有効率であった。嫌気性菌は *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) が 2 例検出され有効 1 例、無効 1 例で 50.0% の有効率であった。

全体としては、グラム陽性菌が 42 例、グラム陰性菌が 13 例、嫌気性菌が 2 例で計 57 例で検出され著効 23 例、有効 25 例、やや有効 5 例、無効 6 例で有効率は 84.2% と高い結果が得られた。

③ 細菌学的効果 (Table 6)

グラム陽性菌では、*S. aureus*、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae* はいずれも全て除菌され、グラム陽性菌全体では 100% の消失率であった。一方、グラム陰性菌では、

Table 2. Concentration of T-3262 in serum, tissue and otorrhea

Case No.	Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Sampling time(min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)	
						Scrum	Tissue or otorrhea
1	S.M.	23	F	45	38	<0.039	<0.1 (Tonsil)
2	H.I.	34	M	64	92	0.45	0.35 (Tonsil)
3	M.T.	25	F	52	78	0.205	0.24 (Tonsil)
4	D.M.	28	M	59.5	90	0.135	—
					70	—	0.18 (R-tonsil)
					80	—	0.15 (L-tonsil)
5	T.K.	47	M	62	78	<0.039	<0.1 (Maxillary sinus)
6	S.T.	43	M	64	120	0.26	0.078 (Otorrhea)
7	F.M.	53	F	48	180	0.81	<0.039 (Otorrhea)

(T-3262 : 150 mg, p.o., fasting)

Table 3-1. Clinical studies of T-3262

No. Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects	Remarks
				Daily dose	Duration (days)	Total dose (g)				
1 H. F.	87 F	L-acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i> ↓ 4 D (-)	150mg × 3	4	1.65	Eradicated	Excellent	(-)	
2 T. O.	28 F	L-acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i> ↓ 3 D (-)	150mg × 3	4	1.8	Eradicated	Excellent	(-)	
3 K. K.	22 M	R-acute purulent otitis media	<i>K. oxytoca</i> ↓ 1 D (-)	150mg × 3	6	2.7	Eradicated	Excellent	(-)	
4 H. M.	40 M	R-acute purulent otitis media	<i>S. pneumoniae</i> ↓ 3 D (-)	150mg × 3	7	3.15	Eradicated	Excellent	(-)	
5 M. H.	42 M	L-acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i> ↓ 5 D (-)	150mg × 3	7	3.15	Eradicated	Good	(-)	
6 C. Y.	38 F	R-acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i> ↓ 4 D (-)	150mg × 3	7	3.15	Eradicated	Good	(-)	
7 Y. T.	44 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 4 D (-)	150mg × 2	4	1.2	Eradicated	Excellent	(-)	
8 K. S.	36 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ 4 D (-)	150mg × 2	4	1.2	Eradicated	Excellent	Loose stool	

Table 3-2. Clinical studies of T-3262

No. Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects	Remarks	
				Daily dose	Duration (days)					
9 S. T.	18 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 3 D (-)	150mg × 3	4	1.5	Eradicated	Excellent	(-)	
10 K. M.	72 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i> ↓ 4 D (-)	150mg × 2	4	1.2	Eradicated	Excellent	(-)	
11 H. H.	18 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 2 D (-)	150mg × 3	7	3.15	Eradicated	Excellent	(-)	
12 S. E.	70 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. sanguis</i> ↓ 2 D (-)	150mg × 3	7	3.15	Eradicated	Excellent	(-)	
13 H. Y.	43 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ 4 D (-)	150mg × 3	7	3.15	Eradicated	Excellent	(-)	
14 M. T.	53 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Corynebacterium</i> <i>P. acnes</i> ↓ 7 D (-)	150mg × 3	7	3.15	Eradicated	Excellent	(-)	
15 F. S.	60 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i> ↓ 7 D (-)	150mg × 3	7	3.15	Eradicated	Excellent	(-)	
16 F. M.	73 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	(-) ↓ 3 D (-)	150mg × 3	4	1.5	Unknown	Excellent	(-)	

Table 3-3. Clinical studies of T-3262

No. Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects	Remarks
				Daily dose	Duration (days)	Total dose (g)				
17 E. O.	25 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 6 D (-)	150mg × 2	6	1.8	Eradicated	Good	(-)	
18 J. S.	52 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 7 D (-)	150mg × 2	7	2.1	Eradicated	Good	(-)	
19 K. M.	54 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 7 D (-)	150mg × 2	7	2.1	Eradicated	Good	(-)	
20 Y. A.	41 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 7 D (-)	150mg × 2	7	2.1	Eradicated	Good	(-)	
21 T. I.	37 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 7 D (-)	150mg × 2	7	2.1	Eradicated	Good	Eruption	
22 T. T.	58 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>P. stutzeri</i> ↓ 11D (-)	150mg × 3	12	5.1	Eradicated	Good	(-)	
23 F. M.	53 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ 14D (-)	150mg × 3	14	6.3	Eradicated	Good	(-)	
24 M. K.	57 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> NFGNR ↓ 8 D NFGNR	150mg × 2	7	2.1	Partly eradicated	Fair	(-)	

Table 3-4. Clinical studies of T-3262

No. Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects	Remarks
				Daily dose	Duration (days)	Total dose (g)				
25 T. G.	33 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>P. mirabilis</i> ↓ 15D (-)	150mg × 2	14	4.2	Eradicated	Fair	(-)	
26 Y. H.	45 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 7 D Not tested	150mg × 3	7	3.15	Unknown	Poor	(-)	
27 S. H.	87 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>A. xylosoxidans</i> ↓ 10D <i>A. xylosoxidans</i>	150mg × 3	11	4.65	Unchanged	Poor	(-)	
28 S. Y.	54 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>A. xylosoxidans</i> ↓ 14D <i>A. xylosoxidans</i>	150mg × 3	14	6.3	Unchanged	Poor	(-)	
29 S. K.	62 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> ↓ 3 D (-)	150mg × 2	3	0.9	Eradicated	Excellent	(-)	
30 M. T.	32 M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 4 D (-)	150mg × 3	4	1.65	Eradicated	Excellent	(-)	
31 H. W.	24 M	Acute lacunar tonsillitis	Normal flora ↓ 5 D (-)	150mg × 3	4	1.8	Unknown	Excellent	(-)	
32 T. O.	69 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>K. pneumoniae</i> ↓ 4 D (-)	150mg × 3	5	1.95	Eradicated	Excellent	(-)	

Table 3-5. Clinical studies of T-3262

No. Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects	Remarks
				Daily dose	Duration (days)				
33 Y. U.	48 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 5 D (-)	150mg × 3	5	2.1	Eradicated	Excellent	(-)
34 I. H.	18 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> ↓ 1 D (-)	150mg × 3	14	1.8	Eradicated	Good	Constipation
35 M. T.	17 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> ↓ 6 D (-)	150mg × 2	6	1.8	Eradicated	Good	(-)
36 H. Y.	60 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>E. cloacae</i> ↓ 7 D (-)	150mg × 2	7	2.1	Eradicated	Good	(-)
37 H. I.	23 M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>A. calcoaceticus</i> ↓ 5 D (-)	75mg × 4	7	2.025	Eradicated	Good	(-)
38 H. O.	68 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 6 D (-)	150mg × 3	7	2.85	Eradicated	Good	(-)
39 M. K.	35 M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 8 D (-)	150mg × 3	8	3.6	Eradicated	Good	(-)
40 M. O.	28 M	Acute pharyngitis lateralis	<i>S. epidermidis</i> ↓ 7 D (-)	150mg × 2	7	2.1	Eradicated	Good	Aphthous stomatitis

Table 3-6. Clinical studies of T-3262

No. Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects	Remarks* (X-ray findings)
				Daily dose	Duration (days)	Total dose (g)				
41 M. M.	13 (45kg) M	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i> ↓ 7 D (-)	150mg × 3	7	3.15	Eradicated	Excellent	(-)	M { R 0 → 0 L 1 → 0 E { R 0 → 0 L 0 → 0
42 A. Y.	14 (45kg) M	Acute paranasal sinusitis	(-) ↓ 7 D (-)	150mg × 3	7	3.15	Unknown	Excellent	(-)	M { R 1 → 0 L 1 → 0 E { R 0 → 0 L 1 → 0
43 Y. O.	30 F	Acute paranasal sinusitis	(-) ↓ 7 D (-)	150mg × 3	7	3.15	Unknown	Excellent	(-)	M { R 0 → 0 L 1 → 0 E { R 0 → 0 L 0 → 0
44 H. G.	44 F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. epidermidis</i> ↓ 7 D Not tested	150mg × 3	7	3.15	Unknown	Good	(-)	M { R 2 → 2 L 0 → 0 E { R 0 → 0 L 0 → 0
45 M. K.	34 F	Acute paranasal sinusitis	(-) ↓ 7 D Not tested	150mg × 3	7	3.15	Unknown	Good	(-)	M { R 0 → 0 L 2 → 1 E { R 2 → 1 L 2 → 1
46 M. H.	39 M	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i> ↓ 9 D (-)	150mg × 2	7	2.1	Eradicated	Good	(-)	M { R 0 → 0 L 1 → 1 E { R 0 → 0 L 0 → 0
47 S. O.	43 F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> ↓ 14D (-)	150mg × 2	14	4.2	Eradicated	Good	(-)	M { R 2 → 0 L 0 → 0 E { R 1 → 0 L 0 → 0
48 K. S.	34 F	Acute paranasal sinusitis	(-) ↓ 14D (-)	150mg × 2	14	4.2	Unknown	Good	(-)	M { R 0 → 0 L 2 → 0 E { R 0 → 0 L 1 → 0

* Remarks (M : Maxillary sinus, E : Ethmoidal sinus)

Table 3-7. Clinical studies of T-3262

No. Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects	Remarks* (X-ray findings)
				Daily dose	Duration (days)	Total dose (g)				
49 U. H.	16 M	Acute paranasal sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. haemolyticus</i> ↓ 14D (-)	150mg × 3	14	6.15	Eradicated	Good	(-)	M { R 1 → 0 L 1 → 0 E { R 0 → 0 L 0 → 0
50 T. I.	65 F	Acute paranasal sinusitis	(-) ↓ 14D (-)	150mg × 3	14	6.3	Unknown	Fair	(-)	M { R 0 → 0 L 2 → 2 E { R 0 → 0 L 0 → 0
51 Y. S.	17 M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ 7 D (-)	150mg × 3	7	3.15	Eradicated	Good	(-)	M { R 1 → 0 L 2 → 2 E { R 0 → 0 L 1 → 0
52 F. M.	54 F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	<i>Corynebacterium</i> ↓ 7 D Not tested	150mg × 2	7	2.1	Unknown	Good	(-)	M { R 1 → 1 L 1 → 1 E { R 1 → 0 L 0 → 0
53 C. M.	32 F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	(-) ↓ 14D (-)	150mg × 3	15	6.45	Unknown	Good	(-)	M { R 1 → 1 L 2 → 2 E { R 1 → 1 L 2 → 2
54 S. S.	20 M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i> ↓ 14D <i>S. pneumoniae</i>	150mg × 3	14	6.3	Replaced	Poor	(-)	M { R 2 → 2 L 2 → 2 E { R 0 → 0 L 0 → 0
55 S. M.	75 F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 14D Not tested	150mg × 3	14	6.3	Unknown	Poor	(-)	M { R 2 → 2 L 0 → 0 E { R 1 → 1 L 0 → 0
56 S. O.	38 M	L-otofuruncle	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> ↓ 3 D (-)	150mg × 2	4	1.2	Eradicated	Excellent	(-)	
57 N. A.	43 M	L-otofuruncle	<i>S. aureus</i> ↓ 3 D (-)	150mg × 3	5	2.25	Eradicated	Good	(-)	

* Remarks (M : Maxillary sinus, E : Ethmoidal sinus)

Table 4. Clinical response of T-3262

Diagnosis		Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Otitis media	Acute	4	2			6	100
	Exacerbation of chronic	10	7	2	3	22	77.3
	Sub-total	14	9	2	3	28	82.1
Tonsillitis		5	6			11	100
Pharyngitis			1			1	100
Paranasal sinusitis	Acute	3	6	1		10	90.0
	Exacerbation of chronic		3		2	5	60.0
	Sub-total	3	9	1	2	15	80.0
Otofuruncle		1	1			2	100
Total		23	26	3	5	57	86.0

Table 5. Clinical efficacy classified by pattern of organisms

Organisms		No. of strains	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
G (+)	<i>S. aureus</i>	23	8	12	1	2	87.0
	<i>S. epidermidis</i>	5	2	2		1	80.0
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1		1			100
	<i>S. pyogenes</i>	5	3	2			100
	<i>S. pneumoniae</i>	4	1	3			100
	<i>Streptococcus</i> sp.	2	2				100
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2	1	1			100
Sub-total		42	17	21	1	3	90.5
G (-)	<i>Klebsiella</i> sp.	3	3				100
	<i>E. cloacae</i>	1		1			100
	<i>P. mirabilis</i>	1			1		0
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1			100
	NFGNR	5		2	1	2	40.0
Sub-total		13	5	4	2	2	69.2
<i>P. acnes</i>		2	1			1	50.0
Total		57	23	25	3	6	84.2

P. aeruginosa, *Klebsiella* sp., *E. cloacae*, *P. mirabilis* はすべて除菌されたが、非発酵性桿菌は5株中2株のみの消失であり、グラム陰性菌全体として76.9%の消失率であった。嫌気性菌については*P. acnes* 2株はいずれも消失した。全体として57株中、消失50、存続3、不

明4で94.3%の高い菌消失率を示した。

3. 副作用

全症例57例中なんらかの副作用が発現したものは4例でその発現率は7.0%であった。症例8で軟便、症例21で発疹、症例34で便秘、症例40でアフタ性口内炎

Table 6. Bacteriological response of T-3262

Organisms		No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eliminated (%)
G (+)	<i>S. aureus</i>	23	21		2	100
	<i>S. epidermidis</i>	5	4		1	100
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1			100
	<i>S. pyogenes</i>	5	5			100
	<i>S. pneumoniae</i>	4	4			100
	<i>Streptococcus</i> sp.	2	2			100
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2	1		1	100
Sub-total		42	38		4	100
G (-)	<i>Klebsiella</i> sp.	3	3			100
	<i>E. cloacae</i>	1	1			100
	<i>P. mirabilis</i>	1	1			100
	<i>P. aeruginosa</i>	3	3			100
	NFGNR	5	2	3		40.0
Sub-total		13	10	3		76.9
<i>P. acnes</i>		2	2			100
Total		57	50	3	4	94.3

が見られたが、いずれも軽度であり投薬は継続可能であった。

IV. 考 察

T-3262 は新しく合成されたピリドンカルボン酸系抗菌剤であり、抗菌スペクトラムは広範囲で、グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有しており、また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示す¹⁾とされている。今回の我々の成績でも臨床分離の *S. aureus* 23 株の MIC のピークは $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であり、他のニューキノロン系合成抗菌剤である OFLX に比べて 4 管、ENX に比し 5 管程優れた抗菌力を示した。*S. pneumoniae* 22 株に対しては MIC のピークは $0.20 \mu\text{g/ml}$ にあり OFLX に比し 3 管、ENX に比し 4 管程優れた成績を示した。*P. mirabilis* 14 株は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め OFLX に比し 2 管、ENX に比し 4 管程優れていた。また *P. aeruginosa* 7 株に対しては、そのピーク値は 0.05 および $0.20 \mu\text{g/ml}$ に認め、OFLX、ENX に比し 3 管程優れた成績を示した。以上のように、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症の主要起炎菌である *S. aureus*、*S. pneumoniae* などのグラム陽性菌ならびに *P. aeruginosa*、*P. mirabilis* などのグラム陰性菌に対しても高い抗菌力を示し、臨床的に優れた治療効果が期待される。

扁桃組織移行濃度は Table 2 に示したごとく 70~92 分後において血清 $0.135\sim 0.45 \mu\text{g/ml}$ 、扁桃組織 $0.15\sim$

$0.35 \mu\text{g/g}$ で血清中濃度とほぼ同等か、やや上回る成績でありこれは当教室で検討した他のニューキノロン剤すなわち ENX³⁾、OFLX⁴⁾ とほぼ同程度の成績であった。上顎洞粘膜移行は 1 例のみに施行されたが血清中濃度および組織内濃度ともに測定不能であった。また耳漏中移行については 2 例に施行され、1 例のみ測定可能であり、120 分後において耳漏中濃度 $0.078 \mu\text{g/ml}$ 、血清中 $0.26 \mu\text{g/ml}$ であった。副鼻腔粘膜および耳漏中移行については今後症例数を増やして十分な検討を重ねる必要があるだろう。

耳鼻咽喉科領域感染症 57 例に対する本剤の臨床効果を検討したところ、著効 23 例、有効 26 例、やや有効 3 例、無効 5 例で著効と有効を併せた有効率は 86.0% であり、内服薬としては非常に優れた成績を示したが、これは良好な組織移行性ととも本剤の MIC が従来の抗菌剤に比し格段に優れていることによると思われる。特に今まで経口剤では難治とされていた *P. aeruginosa* や *S. aureus* を検出した慢性化膿性中耳炎や副鼻腔炎に対して優れた治療成績をあげることができ今後の臨床治療に大いに期待されるところである。

また、細菌学的効果についてみると耳鼻咽喉科領域に多い *S. aureus*、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae* においてはいずれもすべて除菌されグラム陽性菌全体では 100% の除菌率であった。さらに *P. aeruginosa* や *Klebsiella* sp. もすべて除菌され、グラム陰性菌全体では 76.9%

と高い除菌率を示し、グラム陽性菌からグラム陰性菌にわたって優れた抗菌力を有していることを裏付ける結果が得られた。尚、今回の検討において *Haemophilus influenzae* が検出されなかったが、副鼻腔炎や中耳炎からの検出率も高く、本菌に対しても強い抗菌力を示すことから高い有効性が期待できると思われる。

安全性については全症例 57 例について検討したが 4 例 (7.0%) に副作用と考えられる症状の発現がみられた。その内訳は軟便、発疹、便秘およびアフタ性口内炎であり、いずれも一過性の軽度なもので投薬を中止する程度のものでなかった。したがって安全性については、重篤な副作用は全く認められず、従来の抗菌剤と同様な注意を払えばよいと思われる。

以上の成績を総合すると T-3262 は耳鼻咽喉科領域の

感染症に対して極めて高い治療効果が期待し得る有用な新合成抗菌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, 東京, 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
- 3) 馬場駿吉, 他 (43 施設): 耳鼻咽喉科領域各種感染症に対する AT-2266 の臨床評価。Chemotherapy 32(S-3): 1038~1060, 1984
- 4) 村井兼孝, 馬場駿吉, 木下治二, 河合 峯: 耳鼻咽喉科領域における DL-8280 の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1): 1043~1049, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

TAKEHIRO KOBAYASHI, SHUNKICHI BABA, KENJI SUZUKI,

JUNICHIRO SHIMADA and KAORU SOYANO

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Nagoya City University
1 Kawazumi, Mizuho-machi, Mizuho-ku, Nagoya-shi 467, Japan

TAKESHI MARUO and HARUO ITO

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

From our laboratory and clinical studies on T-3262 in otorhinolaryngological infections, we obtained the following results.

1) Activity of T-3262 was measured by the plate dilution method on 66 strains isolated from pathological specimens of patients with infectious disease in our clinic. The peaks of MICs were ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ for *Staphylococcus aureus* (23 strains), 0.20 $\mu\text{g/ml}$ for *Streptococcus pneumoniae* (22 strains), ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ for *Proteus mirabilis* (14 strains) and 0.05 and 0.20 $\mu\text{g/ml}$ for *Pseudomonas aeruginosa* (7 strains).

2) The transfer of T-3262 to body fluids and tissues were investigated. The concentration of T-3262 at a dose of 150 mg was 0.15-0.35 $\mu\text{g/g}$ in palatine tonsil, 0.135-0.45 $\mu\text{g/ml}$ in serum (70-92 min after), 0.078 $\mu\text{g/ml}$ in aural secretion, and 0.26 $\mu\text{g/ml}$ in serum (120 min after).

3) T-3262 was used clinically in 57 cases with ear, nose, and throat infections, and its efficacy rate was 86.0%.

4) Side effects were found in 4 (7.0%) of 57 cases. Loose stool, eruption, constipation, and aphthous stomatitis were observed in one case each.