

耳鼻咽喉科領域感染症に対する T-3262 の臨床的検討

荻野 仁・守田雅弘・松永 亨
大阪大学医学部耳鼻咽喉科*

石田 稔・田矢直三・野入輝久
市立吹田市民病院耳鼻咽喉科

宮本浩明・藤原 亨・芦田健太郎・桃田栄蔵
関西労災病院耳鼻咽喉科

吉田淳一・川峯良明・李 英煥・服部賢二
大阪通信病院耳鼻咽喉科

津田 守・天津治子・有賀秀治
住友病院耳鼻咽喉科

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の臨床的検討を行い、以下の結論を得た。

1) 急性中耳炎 1 例, 慢性中耳炎 4 例, 慢性中耳炎急性増悪 7 例, 急性副鼻腔炎 1 例, 慢性副鼻腔炎急性増悪 5 例, 急性陰窩性扁桃炎 3 例, 扁桃周囲膿瘍 3 例, 急性外耳炎 1 例の計 25 例に T-3262 150 mg を 1 日 2~3 回食後 3~15 日間投与し, 臨床効果は, 著効 7 例, 有効 9 例, やや有効 7 例, 無効 2 例で有効率は 64.0% であった。

2) 細菌学的検討では, 単独感染 19 例における細菌の消失率は 92.9% を示し, 一方混合感染 5 例では, 75% の消失率を示した。

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, 耳鼻咽喉科領域感染症, 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 Fig. 1 に示す化学構造を有している。本剤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。健康成人に本剤 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

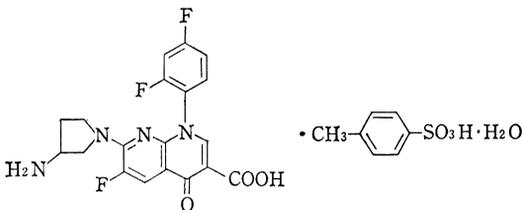
μg/ml, 血中半減期は約 4.6 時間, そして尿中排泄率は 12 時間で 42.8% である。また各組織への移行も良好で, 連続投与においても蓄積性は認められていない¹⁾。

今回, 我々は耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効性, 安全性を臨床的に検討する機会を得たのでその結果を報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

投与対象は, 昭和 61 年 12 月から昭和 62 年 4 月までの 5 ヶ月間に大阪大学医学部耳鼻咽喉科, 市立吹田市民病院耳鼻咽喉科, 関西労災病院耳鼻咽喉科, 大阪通信病院耳鼻咽喉科および住友病院耳鼻咽喉科の 5 施設を受診した 27 名である。効果判定不能 2 例(投与後来院せず 1 例, 投与終了 1 週後來院 1 例)を院く解析対象は, 急性中耳炎 1 例, 慢性中耳炎 4 例, 慢性中耳炎急性増悪 7 例, 急性副鼻腔炎 1 例, 慢性副鼻腔炎急性増悪 5 例, 急性陰窩性扁桃炎 3 例, 扁桃周囲膿瘍 3 例, 急性外耳炎 1 例の計 25 例であった。年齢構成は 15~76 歳で, 男性



(±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid *F*-toluenesulfonate hydrate

$C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_6O_3S \cdot H_2O$

MW 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

* 〒553 大阪市福島区福島 1-1-50

Table 1-1. Clinical results of T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	16	M	Acute otitis media	150 × 2	4	1.2	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	Excellent	Eradicated	-
2	20	F	Chronic otitis media	150 × 3	13	5.85	<i>Propionibacterium acnes</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	-
3	72	M	Chronic otitis media	150 × 3	15	6.75	<i>Staphylococcus simulans</i> <i>Corynebacterium</i> sp. ↓ (-)	Good	Eradicated	-
4	61	F	Chronic otitis media	150 × 3	8	3.6	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	-
5	54	M	Chronic otitis media	150 × 2	5	1.5	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ N.T.	Fair	Unknown	-
6	44	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	150 × 3	7	3.15	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Fair	Replaced	-
7	55	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	150 × 3	4	1.5	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	Excellent	Eradicated	-
8	65	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	150 × 3	7	3.15	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> ↓ N.T.	Fair	Unknown	-
9	67	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	150 × 3	3	1.35	<i>Staphylococcus cohnii</i> ↓ (-)	Excellent	Eradicated	-

N.T. : Not tested

Table 1-2. Clinical results of T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
10	51	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	150 × 3	11	4.95	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i>	Fair	Unchanged	—
11	44	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	150 × 2	11	3.15	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> ↓ <i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Good	Partially eradicated	—
12	76	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	150 × 2	14	4.2	<i>Achromobacter xylosoxidans</i> ↓ N.T.	Poor	Unknown	—
13	53	M	Acute sinusitis	150 × 3	7	3.15	<i>Staphylococcus simulans</i> ↓ N.T.	Good	Unknown	—
14	42	F	Chronic sinusitis acute (exacerbation)	150 × 2	7	2.1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ N.T.	Good	Unknown	—
15	40	F	Chronic sinusitis acute (exacerbation)	150 × 2	14	4.2	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ N.T.	Poor	Unknown	—
16	39	M	Chronic sinusitis acute (exacerbation)	150 × 3	7	3.15	<i>Propionibacterium acnes</i> ↓ (—)	Excellent	Eradicated	—
17	21	M	Chronic sinusitis acute (exacerbation)	150 × 3	7	3.15	<i>Corynebacterium</i> sp. ↓ <i>Micrococcus</i> sp.	Fair	Replaced	—
18	52	F	Chronic sinusitis acute (exacerbation)	150 × 3	7	3.15	<i>Staphylococcus</i> sp. ↓ (—)	Fair	Eradicated	—

N.T.: Not tested

Table 1-3. Clinical results of T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
				Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)				
19	49	M	Acute lacunar tonsillitis	150×2	7	2.1	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter agglomerans</i> ↓ (-)	Fair	Eradicated	-
20	15 (55kg)	M	Acute lacunar tonsillitis	150×2	7	2.1	<i>Haemophilus influenzae</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	-
21	47	F	Acute lacunar tonsillitis	150×3	6	2.7	Normal flora	Excellent	Unknown	-
22	47	F	Peritonsillar abscess	150×3	3	1.35	<i>Streptococcus pyogenes</i> ↓ (-)	Excellent	Eradicated	-
23	65	F	Peritonsillar abscess	150×3	7	3.15	<i>Streptococcus pyogenes</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	-
24	25	M	Peritonsillar abscess	150×3	10	4.2	<i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus sanguis</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	-
25	19	F	Acute otitis externa	150×3	3	1.35	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	Excellent	Eradicated	-

15例, 女性10例であった。なお, 全ての患者に対し治療開始前に本治療について説明し, 口頭にて参加の同意を得た。

2. 試験薬剤, 投与量および投与方法

試験薬剤は, 1錠中 T-3262 150 mg を含有する白色のフィルムコーティング錠剤であり, 1回1錠 150 mg を1日2~3回食後3~15日間経口投与した。なお, 本剤の評価に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌剤, 抗炎症剤, 解熱鎮痛剤等の使用は避けた。

3. 検査および経過観察

1) 臨床症状の経過

(1) 耳痛, 鼻漏, 咽頭痛, 嚥下痛などの自覚症状
(2) 分泌物の量, 性状, 局所の発赤, 腫脹および副鼻腔炎ではX線所見などの他覚所見

症状, 所見の経過は原則として投与前, 3日目, 7日目, 14日目に観察することとした。

2) 細菌学的検査

原則として T-3262 の投与前および投与終了後の臨床材料(耳漏, 膿苔など)を TCS ポーター[®]またはシードスワブ[®]を用いて, 三菱油化メディカルサイエンスに郵送し, 細菌分離, 同定を行った。併せて, T-3262, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin

Table 2. Clinical efficacy of T-3262 classified by diagnosis

Diagnosis		No. of cases		Excellent		Good		Fair		Poor		Efficacy rate (%)	
Acute otitis media		1		1								100	
Chronic otitis media	Chronic	11	4	2	2	4	3	4	1	1	1	54.5	75.0
	Acute exacerbation		7				1		3				42.9
Acute sinusitis		1				1						100	
Chronic sinusitis, acute exacerbation		5		1		1		2		1		40.0	
Acute lacunar tonsillitis		3		1		1		1				66.7	
Peritonsillar abscess		3		1		2						100	
Acute otitis externa		1		1								100	
Total		25		7		9		7		2		64.0	

Table 3. Bacteriological efficacy of T-3262

Causative organisms		No. of cases	Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)
Monomicrobial infection	G (+)	<i>S. aureus</i>	7	4		1	2	80.0
		<i>S. epidermidis</i>	2		1	1	100	
		<i>S. simulans</i>	1			1	—	
		<i>S. cohnii</i>	1	1			100	
		<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1			100	
		<i>S. pyogenes</i>	2	2			100	
		<i>Corynebacterium</i> sp.	1		1		100	
		G (-)	<i>H. influenzae</i>	1	1			
	<i>A. xylosoxidans</i>		1				1	
	<i>P. acnes</i>		2	2				100
Sub total		19	11		2	1	5	92.9
Polymicrobial infection	2 species G(+)+G(+)		1	1				100
	G(+)+G(-)		2		1		1	0
	3 species G(+)+G(-)		2	2				100
	Sub total		5	3	1			1
Total		24	14	1	2	1	6	88.9

G(+): Gram(+)bacteria G(-): Gram(-)bacteria

(ENX) の MIC を日本化学療法学会標準法²⁾に準じ測定した。また、各研究機関にても細菌の分離、同定を行った。

3) 副作用、臨床検査

自覚的ならびに他覚的臨床症状の観察とともに血液、血液生化学、尿などの臨床検査を本剤投与前および投与終了後に可能な限り実施した。

4. 効果判定

1) 臨床効果

臨床症状、自他覚所見の改善度を指標として、主治医の判断により、著効、有効、やや有効、無効の4段階で

判定した。

2) 細菌学的効果

検出された菌のうち常在菌と思われる菌を除いた他の菌を起炎菌として採用し、その消長をもとに、消失、一部消失、菌交代、不変、不明の5段階で判定した。なお、投与終了時に各疾患特有の分泌物が消失した場合は、細菌学的効果は消失と判定した。

II. 結 果

1. 臨床効果

耳鼻咽喉科領域感染症 25 例における本剤の治療成績の概要について Table 1 に示した。

Table 4. Susceptibility of organisms

Case No.	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$, 10^9)			
		T-3262	norfloxacin	ofloxacin	enoxacin
1	<i>S. aureus</i>	0.025	0.78	0.39	0.78
2	<i>P. acnes</i>	0.78	12.5	0.78	12.5
3	<i>S. simulans</i>	0.05	0.39	0.39	0.39
	<i>Corynebacterium</i> sp.	0.39	3.13	0.78	3.13
4	<i>S. aureus</i>	0.05	0.78	0.2	0.39
5	<i>S. aureus</i>	0.025	0.39	0.2	0.39
7	<i>S. aureus</i>	0.05	0.78	0.39	0.78
8	<i>S. aureus</i>	0.05	0.78	0.2	0.78
	<i>A. calcoaceticus</i>	0.05	3.13	0.39	0.78
9	<i>S. cohnii</i>	0.1	0.39	0.39	0.39
10	<i>S. aureus</i>	0.05	0.78	0.2	0.78
11	<i>S. aureus</i>	0.05	12.5	0.78	6.25
	<i>A. xylooxidans</i>	12.5	100	12.5	25
12	<i>A. xylooxidans</i>	12.5	50	25	25
13	<i>S. simulans</i>	0.05	0.78	0.2	0.39
15	<i>S. aureus</i>	0.05	1.56	0.39	1.56
16	<i>P. acnes</i>	0.78	6.25	0.78	25
17	<i>Corynebacterium</i> sp.	0.39	1.56	0.39	3.13
19	<i>E. faecalis</i>	0.1	3.13	1.56	6.25
	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	0.1	0.1	0.2
	<i>E. agglomerans</i>	0.013	0.025	0.025	0.1
20	<i>H. influenzae</i>	0.013	0.025	0.013	0.1
22	<i>S. pyogenes</i>	0.05	0.78	0.78	1.56
23	<i>S. pyogenes</i>	0.1	3.13	0.78	3.13
24	<i>S. mitis</i>	0.39	25	3.13	25
	<i>S. sanguis</i>	0.39	12.5	3.13	25
	<i>H. parainfluenzae</i>	0.05	0.2	0.1	0.39
25	<i>S. aureus</i>	0.05	1.56	0.39	0.78

Table 5. Laboratory findings

Case No.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plat. ($\times 10^4$ /mm ³)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	ALP (IU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
3	B	463	14.7	44.7	5,700	22.2	25	32	215	0.6	12	0.9
	A	438	14.3	42.3	4,800	22.9	26	32	209	0.5	13	1.0
6	B	455	10.0	33.4	5,700		14	9	143		16	1.0
	A	437	9.9	34.4	4,900	34.7	15	6	132		17	0.8
10	B	499	15.9	47.4	13,800	19.1	25	8	11.0*	0.6	11.9	1.1
	A	499	15.9	46.3	8,200	19.3	22	11	14.9*	0.7	14.9	1.0
17	B	539	16.7	49.5	5,500	30.2	15	15	149		23	1.1
	A	560	17.1	47.6	6,700	37.5	16	11	152		17	1.2
18	B	466	14.8	44.8	5,740	24.1	20	19	151		8	1.1
	A	480	14.5	46.3	5,110		21	17	153		10	1.1
21	B	487	14.6	43.5	8,700	29.3	17	11	9.4*	0.4	11.8	0.7
	A	478	14.2	41.8	7,900		18	10	8.2*	0.4	12.8	0.7
23	B	394	13.1	38.8	12,700	29.7	13	8	236	0.4	15	0.8
	A	400	13.2	39.4	10,000	36.7	20	14	195	0.3	16	0.9
24	B	481	14.6	44.2	18,000	30.9	10	7	60	1.6	14	1.1
	A	519	16.4	47.9	13,400	45.8	16	10	69	0.3	11	1.1

B: Before A: After * (KAU)

全 25 症例の臨床効果は、著効 7 例、有効 9 例、やや有効 7 例、無効 2 例で有効率は、64.0% であった。

疾患別の有効率は、Table 2 に示すごとく、急性中耳炎 100% (1/1)、慢性中耳炎 54.5% (6/11)、急性副鼻腔炎 100% (1/1)、慢性副鼻腔炎急性増悪 40% (2/5)、急性陰窩性扁桃炎 66.7% (2/3)、扁桃周囲膿瘍 100% (3/3)、急性外耳炎 100% (1/1) であった。

1 日投与量別の有効率は、1 日 300 mg (150 mg \times 2) 投与 8 例では、50.0% であったが、1 日 450 mg (150 mg \times 3) 投与 17 例では 70.6% と良い成績が得られた。

2. 細菌学的効果

25 症例のうち 24 症例に起炎菌が検出され、単独感染 19 例、混合感染 5 例であった (Table 3)。単独感染例では、*Staphylococcus aureus* 7 例、*Streptococcus pyogenes* 2 例などグラム陽性菌が多く検出され、混合感染例でも、*Pseudomonas aeruginosa* は 1 例も検出されなかった。消失率 (消失+菌交代/症例数-不明) は、単独感染例で 92.9% (13/14)、混合感染例では 75.0% (3/4) であった。

今回、検討した 25 症例から分離された 31 菌株のうち 28 菌株について、T-3262, NFLX, OFLX, ENX の MIC を測定しえた (Table 4)。T-3262 の MIC は全菌株で比較薬剤より優れており、特に今回分離頻度が高かった *S. aureus* 9 株では、T-3262 は、0.025~0.05 μ g/ml と極めて低い MIC 値を示した。

3. 副作用・臨床検査値異常

副作用は、全例に認められず、臨床検査値への影響は 8 例に検討できたが異常は認められなかった (Table 5)。

III. 考 察

新作成抗菌剤 T-3262 は、グラム陽性菌をはじめ陰性菌、嫌気性菌に対し、広範囲なスペクトラムを有し、強い抗菌力を示す。特に耳鼻咽喉科領域感染症の主たる起炎菌と考えられる *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa* 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し、その有用性が期待できる¹⁾。

今回、我々が検討した 25 例の臨床成績は、急性炎症例 (急性中耳炎 1 例、急性副鼻腔炎 1 例、急性陰窩性扁桃炎 3 例、扁桃周囲膿瘍 3 例、急性外耳炎 1 例) では、有効率は 88.9% で、十分満足できる成績が得られた。一方、慢性炎症例 (慢性中耳炎 4 例、慢性中耳炎急性増悪 7 例、慢性副鼻腔炎急性増悪 5 例) では、有効率は、50.0% にとどまった。このうち、無効例は 2 例 (症例 12, 15) のみであった。症例 12 は、慢性中耳炎急性増悪症で、初診時多量の膿性耳漏が認められ、本剤 150 mg を 1 日 2 回投与を開始したが、6 日後では、自他覚所見の改善は認められず、無効と判定された。投与前の細菌学的検査では、*Achromobacter xylosoxidans* が検出され、本剤の MIC は、12.5 μ g/ml であった。一方症例 15 は、慢性副鼻腔炎急性増悪症で、本剤 150 mg を 1 日 2 回投与したが 6 日後では、鼻汁、後鼻漏量に改善が認められず無効と判定された。投与前の細菌学的検査で

検出された *S. aureus* に対する本剤の MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示しており、臨床効果と起炎菌の MIC との間には必ずしも一定の傾向は認めなかった。

投与量に関しては、一日量 300 mg 投与例での有効率 50.0% に対して、一日量 450 mg 投与例では 70.6% の有効率であり、一日量 450 mg 投与の方がより確実な臨床効果を得ることができると思われた。

細菌学的効果については、単独感染例での消失率は 92.9%、混合感染例では 75.0% であり、本剤の抗菌力を十分反映していた。

副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

以上の成績をまとめると、T-3262 は、150 mg 1 日 3 回投与により、耳鼻咽喉科領域感染症に対し、有効で安全性の高い薬剤であり、従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤に十分に比肩しうる薬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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981

T-3262 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

HITOSHI OGINO, MASAHIRO MORITA and TORU MATSUNAGA

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Osaka University
1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka-shi 553, Japan

MINORU ISHIDA, NAOZO TAYA and TERUHISA NOIRI
Department of Otorhinolaryngology, Suita City Hospital

HIROAKI MIYAMOTO, TORU FUJIWARA, KENTARO ASHIDA and EIZO MOMODA
Department of Otorhinolaryngology, Kansai Rosai Hospital

JUNICHI YOSHIDA, YOSHIAKI KAWASAKI, EIKAN RI and KENJI HATTORI
Department of Otorhinolaryngology, Osaka Teishin Hospital

MAMORU TSUDA, HARUKO AMATSU and ARUGA HIDEHARU
Department of Otorhinolaryngology, Sumitomo Hospital

T-3262, a new pyridone-carboxylic acid derivative, was clinically studied with the following results.

1) T-3262 was administered for 3-15 days at a dose of 150 mg b.i.d. or t.i.d. after meals to a total of 25 patients: 1 with acute otitis media, 4 with chronic otitis media, 5 with acute exacerbation of chronic otitis media, 1 with acute sinusitis, 5 with acute exacerbation of chronic sinusitis, 3 with acute lacunar tonsillitis, 3 with peritonsillar abscess, and 1 with acute otitis externa. Clinical efficacy was assessed as excellent in 7 cases, good in 9, fair in 7 and poor in 2, the clinical efficacy rate being 64.0%.

2) In the bacteriological evaluation, the eradication rate in 19 cases of monomicrobial infection was 92.9% and that in 5 cases of polymicrobial infection was 75.0%.

3) No adverse events or abnormal laboratory findings were observed.