

耳鼻咽喉科領域感染症における T-3262 の基礎的および臨床的検討

内 菌 明 裕・大 山 勝・花 牟 礼 豊・深 水 浩 三
今 村 洋 子・牛 飼 雅 人・西 園 浩 文・松 崎 信 行
渡 辺 荘 郁

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

小 川 敬
肝属郡医師会立病院耳鼻咽喉科

廣 田 常 治
市比野温泉病院耳鼻咽喉科

飯 田 富 美 子
鹿児島生協病院耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域の感染症 38 例に対する、新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 T-3262 の臨床的ならびに、基礎的検討を行い次の結果を得た。

1) 臨床的検討は1日量 300~450 mg で行った。急性中耳炎や急性扁桃炎などの急性化膿性疾患 25 例の有効率は 88.0% であった。一方、慢性化膿性疾患の急性増悪群 13 例の有効率は 61.5% であり、両者を併せた有効率は 78.9% を示した。

2) 検出起炎菌は単独感染では、*Staphylococcus aureus* 10 例、*Pseudomonas aeruginosa* 3 例、その他であった。菌の消失率は混合感染例も含め 86.4% であった。

3) 副作用は皮疹の 1 例のみであった。

4) 基礎的検討に関しては、手術患者 25 名で行った。150 mg 単回投与の最高血清濃度は 0.54 $\mu\text{g/ml}$ で、組織/血清比は扁桃で平均 1.67、上顎洞粘膜では平均 1.11 であった。以上より、本剤は、当領域の感染症に対し、有効かつ安全な薬剤であると考えられた。

Key words : T-3262, ピリドンカルボン酸系抗菌剤, 中耳炎, 副鼻腔炎, 抗菌力

T-3262 は、富山化学工業株式会社が開発した新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌物質であり、その構造式は Fig. 1 に示す通りである。すなわち、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-アミノピロリジール基を有している。現在、すでに、いくつかの同系統の薬剤が臨床の場で汎用されているが本薬剤についても、グラム陽性菌をはじ

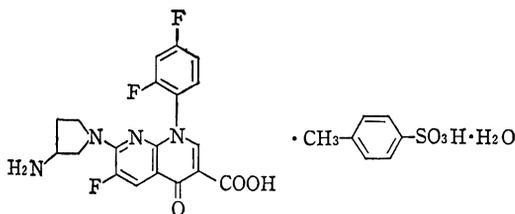


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

め、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して同様に広範囲の抗菌スペクトラムを有している。特に最近問題になっているメチンリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) や *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌、さらに *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に対して、従来の薬剤よりも強い抗菌力を示すとする基礎的データが報告されている¹⁾。今回、我々は本剤を、耳鼻咽喉科領域の感染症に対して、その臨床的效果、細菌学的効果ならびに安全性、さらには組織移行性について検討する機会が得られたので報告する。

I. 臨床的検討

1. 対象

Table 1-1. Clinical effect of T-3262

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Dosage			Isolated organisms (MIC 10 ⁶ cells/ml : µg/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	T. N.	60 F	Acute otitis media	Mild	150 × 2	9	2.7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (0.2)	Eliminated	Good	—
2	R. K.	52 F	Acute otitis media	Moderate	150 × 2	10	3.0	<i>Streptococcus equisimilis</i> (0.2) <i>Streptococcus constellatus</i> (0.2)	Reduced	Fair	—
3	M. K.	73 F	Acute otitis media	Mild	150 × 2	7	2.1	<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (12.5)	Unchanged	Poor	—
4	R. O.	55 M	Acute otitis media	Moderate	150 × 2	12	3.6	<i>Staphylococcus aureus</i> (0.05)	Eliminated	Excellent	—
5	H. S.	32 F	Acute otitis media	Moderate	150 × 2	8	2.4	<i>Staphylococcus aureus</i> (0.05)	Eliminated	Excellent	—
6	K. U.	29 M	Chronic otitis media (a.e.)	Moderate	150 × 2	5	1.5	<i>Staphylococcus aureus</i> (0.05)	Unknown	Poor	—
7	M. I.	64 F	Chronic otitis media (a.e.)	Severe	150 × 2	8	2.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (0.39)	Eliminated	Excellent	—
8	Y. S.	71 M	Chronic otitis media (a.e.)	Moderate	150 × 2	5	1.5	<i>Staphylococcus aureus</i> (0.05)	Eliminated	Excellent	—
9	T. K.	62 F	Chronic otitis media (a.e.)	Severe	150 × 2	7	2.1	<i>Staphylococcus aureus</i> (0.05)	Eliminated	Excellent	—
10	M. S.	50 M	Chronic otitis media (a.e.)	Moderate	150 × 3	12	5.1	<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (3.13)	Unchanged	Fair	—
11	H. I.	48 M	Chronic otitis media (a.e.)	Moderate	150 × 2	7	2.1	<i>Staphylococcus aureus</i> (0.05)	Eliminated	Excellent	—

a.e. : acute exacerbation.

Table 1-2. Clinical effect of T-3262

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Dosage			Isolated organisms (MIC 10 ⁶ cells/ml : μ g/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect
					Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)				
12	Y. K.	34 M	Chronic otitis media (a.e.)	Moderate	150 \times 2	5	1.5	<i>Staphylococcus aureus</i> (n.t.)	Eliminated	Excellent	—
13	Y. F.	75 F	Chronic otitis media (a.e.)	Moderate	150 \times 2	7	2.1	<i>Escherichia coli</i> (0.05)	Unknown	Good	Rash
14	M. K.	55 F	Acute otitis externa	Severe	150 \times 2	4	1.2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (0.39)	Eliminated	Excellent	—
15	K. H.	37 F	Acute otitis externa	Mild	150 \times 2	7	1.8	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n.t.)	Unknown	Fair	—
16	M. M.	62 M	Acute sinusitis	Severe	150 \times 2	15	4.5	<i>Streptococcus anginosus</i> (0.2)	Eliminated	Excellent	—
17	Y. Y.	37 F	Acute sinusitis	Moderate	150 \times 3 150 \times 2	8 7	5.55	N.F.	Unknown	Excellent	—
18	K. Y.	29 M	Acute sinusitis	Moderate	150 \times 3	4	1.8	<i>Enterococcus faecalis</i> (0.78)	Unknown	Good	—
19	T. I.	25 M	Acute sinusitis	Moderate	150 \times 3	15	6.3	—	Unknown	Good	—
20	M. O.	33 F	Acute sinusitis	Moderate	150 \times 3	15	6.3	<i>Staphylococcus aureus</i> (0.05)	Unknown	Good	—
21	H. A.	69 F	Acute sinusitis	Moderate	150 \times 3	13	5.4	<i>Enterobacter cloacae</i> (0.05) <i>Staphylococcus aureus</i> (0.05)	Unknown	Good	—
22	Y. K.	30 F	Chronic sinusitis (a.e.)	Moderate	150 \times 2	14	4.2	<i>Haemophilus influenzae</i> (\leq 0.00625)	Unknown	Poor	—

Table 1-3. Clinical effect of T-3262

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Dosage			Isolated organisms (MIC 10 ⁶ cells/ml : µg/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
23	T. U.	36 F	Chronic sinusitis	Severe	150 × 3	14	6.3	—	Unknown	Fair	—
24	S. N.	34 M	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	7	2.1	<i>Streptococcus pyogenes</i> (0.1)	Eliminated	Excellent	—
25	S. K.	28 F	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	5	1.5	<i>Streptococcus pyogenes</i> (0.2) <i>Staphylococcus aureus</i> (0.05) <i>Streptococcus constellatus</i> (0.78)	Eliminated	Excellent	—
26	C. K.	33 F	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	4	1.2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (0.1)	Eliminated	Good	—
27	M. Y.	65 F	Acute tonsillitis	Severe	150 × 2	3	0.9	<i>Streptococcus pyogenes</i> (0.2) <i>Staphylococcus aureus</i> (0.39)	Eliminated	Excellent	—
28	R. K.	35 F	Acute tonsillitis	Severe	150 × 2	5	1.5	<i>Streptococcus pyogenes</i> (0.39) <i>Streptococcus equinus</i> (0.2)	Eliminated	Excellent	—
29	T. H.	29 M	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	3	0.9	<i>Staphylococcus aureus</i> (0.05)	Eliminated	Excellent	—
30	I. N.	28 F	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 2	5	1.5	<i>Pseudomonas putida</i> (0.2) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (0.05)	Unknown	Excellent	—
31	T. K.	51 F	Acute tonsillitis	Mild	150 × 2	4	1.05	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (0.05) <i>Xanthomonas maltophilia</i> (1.56) <i>Pseudomonas putida</i> (0.1)	Eliminated	Good	—
32	M. J.	21 F	Acute tonsillitis	Severe	150 × 3	6	2.25	<i>Serratia marcescens</i> (0.2) <i>Pseudomonas fluorescens</i> (0.1)	Unknown	Excellent	—
33	M. T.	13 F	Acute tonsillitis	Moderate	150 × 3	3	1.35	<i>Streptococcus pyogenes</i> (0.05)	Unknown	Good	—

Table 1-4. Clinical effect of T-3262

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Dosage			Isolated organisms (MIC 10 ⁶ cells/ml : µg/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose(g)				
34	T. N.	20 M	Acute tonsillitis	Mild	150 × 2	4	1.2	N.F.	Unknown	Excellent	—
35	S. K.	30 M	Acute tonsillitis	Severe	150 × 3	4	1.8	<i>Staphylococcus aureus</i> (0.1)	Eliminated	Excellent	—
36	N. A.	42 M	Chronic tonsillitis (a.e.)	Moderate	150 × 2	8	2.4	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (0.39) <i>Enterococcus faecalis</i> (0.78)	Eliminated	Good	—
37	E. I.	26 F	Chronic tonsillitis (a.e.)	Mild	150 × 2	5	1.5	<i>Pseudomonas</i> sp. (n.t.)	Unknown	Excellent	—
38	S. O.	37 M	Chronic tonsillitis (a.e.)	Mild	150 × 2	8	2.4	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (0.05)	Unknown	Fair	—

a.e. : acute exacerbation, n.t. : not tested, N.F. : normal flora

対象は、昭和61年9月から昭和61年12月までの4ヶ月間に鹿児島大学附属病院耳鼻咽喉科及び関連病院3機関の耳鼻咽喉科を受診した耳鼻咽喉科領域各種感染症38例である。原則として16歳以上で、軽症ないし中等症の感染症患者を対象とした。ただし、ピリドンカルボン酸系薬剤に対するアレルギー既往のある症例、重篤な基礎疾患や合併症、高度の腎、および肝機能障害を有する症例、妊婦及び授乳中の婦人は対象より除外した。

2. 投与方法

原則として、T-3262の150mg錠を1回1錠1日2回、食後に経口投与した。なお、症状に応じて、150mg錠を1日3回食後に経口投与した。投与期間は最低3日以上とし、14日までとした。

3. 併用薬剤および外科的処置

原則として、他の抗菌剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤の併用は、局所投与を含め、行わないこととした。但し、止むを得ず使用した場合には、使用した薬剤名、1日投与量、投与期間を明確に記載するようにした。効果判定に影響を与えない基礎疾患の治療に必要な薬剤は、その処方を変えることなく投与を行った。穿刺、切開などの外科的処置を行った場合にはその旨、記載することとした。

4. 観察項目

投与開始前に、局所疼痛、発赤、腫脹、分泌物(性状、量)、膿苔、その他、対象疾患によっては、耳閉塞感、難聴、鼻閉、などの自他覚的症狀を観察し、調査表に記載する事とした。また、可能な限り、本剤の投与前後に病巣部から採取した検査材料について菌検索を行い起炎菌の分離、同定およびMIC測定を行った。MICの測定は東京臨床検査センターに依頼して行った。また患者の臨床検査については、血液一般検査、GOT、GPTなどの肝機能検査、BUN、クレアチニンなどの腎機能検査を中心に可能な限り実施した。

5. 効果判定

臨床効果は投与前後の自他覚症状の推移により、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。細菌学的効果は、推定起炎菌の消長をもとに、消失、減少、不変、菌交代の4段階で判定した。

II. 治療成績

全症例の臨床成績の一覧は、Table 1に示す通りである。その疾患別内訳は急性中耳炎5例、急性外耳炎2例、急性副鼻腔炎6例、急性扁桃炎12例、また、慢性中耳炎急性増悪8例、慢性副鼻腔炎1例、慢性副鼻腔炎急性増悪1例、慢性扁桃炎急性増悪3例の合計38例であった。投与日数は最低3日から最高15日で平均7.7日であった。総投与量は、最低0.9gから最高6.3gま

Table 2. Clinical summary of T-3262 treatment

Diagnosis	Cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute otitis media	5	2	1	1	1	60.0
Acute otitis externa	2	1		1		50.0
Acute sinusitis	6	2	4			100
Acute tonsillitis	12	9	3			100
Sub total	25	14	8	2	1	88.0
Chronic otitis media (a.e.)	8	5	1	1	1	75.0
Chronic sinusitis	1			1		
Chronic sinusitis (a.e.)	1				1	
Chronic tonsillitis (a.e.)	3	1	1	1		66.7
Sub total	13	6	2	3	2	61.5
Total	38	20	10	5	3	78.9

a.e. : acute exacerbation

Table 3. Bacteriological response to T-3262 treatment

Organisms	Cases	Effect					Efficacy rate (%)
		Eliminated	Replaced	Reduced	Unchanged	Unknown	
Monoorganism							
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	8				2	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1					1	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	1				1	
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	1					
<i>Enterococcus faecalis</i>	1					1	
<i>Escherichia coli</i>	1					1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1					
<i>Haemophilus influenzae</i>	1					1	
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1					1	
<i>Achromobacter xylooxidans</i>	2				2		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3					
<i>Pseudomonas</i> sp.	1					1	
Sub total	25	14			2	9	87.5
Multiorganisms	9	5		1		3	83.3
Total	34	19		1	2	12	86.4

でで平均 2.61g であった。

Table 2 は疾患別臨床成績を示したものである。急性疾患群では 25 例中、著効 14 例、有効 8 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、88.0% の有効率が認められた。また、慢性疾患の急性増悪群では 12 例中、著効 6 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、有効率は 66.7% であった。また慢性疾患 1 例（慢性副鼻腔炎）では、やや有

効の成績であった。細菌学的成績は Table 3 に示す通りである。すなわち、38 例中、起炎菌不明の 4 例を除き、34 例では、単独感染が 25 例、混合感染が 9 例であった。単独感染例では *S. aureus* が、10 例と最も多く、次いで *P. aeruginosa* 3 例、*Achromobacter* 2 例、*Streptococcus pyogenes* 2 例、*Staphylococcus epidermidis*、*Streptococcus anginosus*、*E. faecalis*、*E.*

Table 4. Tissue and serum level of T-3262

Case No.	Dose (mg)	Time after administration	Tissue	Concentration		Tissue/Serum ratio
				Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)	
1	150	1 h 30 min	Tonsil	0.33	0.55	1.67
2	150	2 h		0.12	0.13	1.08
3	150	2 h		<0.039	<0.1	—
4	150	2 h		0.4	0.73	1.83
5	150	2 h 15 min		0.33	0.63	1.91
6	150	2 h 30 min		0.37	0.7	1.89
7	150	2 h 55 min		0.31	0.53	1.71
8	150	3 h		0.38	0.65	1.71
9	150	3 h		0.27	0.42	1.56
10	150	3 h		<0.039	0.17	—
11	150	3 h		n.t.	0.44	—
12	150	3 h		n.t.	0.37	—
13	150	3 h		0.275	n.t.	—
14	150	3 h 20 min		0.4	0.6	1.50
15	150	3 h 20 min		0.3	0.55	1.83
16	150	3 h 25 min		0.31	0.5	1.61
17	150	3 h 30 min		0.41	n.t.	—
18	150	3 h 50 min		0.48	0.90	1.86
19	150	4 h		0.18	0.29	1.61
20	150	4 h 5 min		0.54	0.85	1.57
21	150	4 h 30 min		0.19	0.32	1.68
22	150	1 h 30 min	Maxillary mucosa	<0.039	<0.1	—
23	150	1 h 40 min		0.24	0.34	1.42
24	150	1 h 50 min		<0.039	<0.4	—
25	150	2 h		<0.039	<0.1	—
26	150	3 h		<0.039	<0.1	—
27	150	3 h		0.44	0.35	0.80
28	150	3 h 10 min		0.35	0.39	1.11

n.t. : not tested

coli, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas* sp. がそれぞれ1例ずつ認められた。細菌学的効果では、単独感染例で、菌消失が14例、不変2例、不明9例で、菌の消失率（消失+菌交代）は87.5%であった。また、混合感染群では、消失5例、菌減少1例、不明3例で、消失率は83.3%であった。単独、混合両者を含めた、菌消失率は86.4%であった。

副作用に関しては、1例において、皮膚に発疹を認めた (case 13)。これは、本剤の服用開始より7日目に前腕の一部に発生した。投薬を中止して観察したところ、この発疹は半日で消失し、投薬を中止した以外に特に処置を必要としなかった。また、臨床検査値についても、投与の前後で測定した9例において本剤に起因すると考

えられる異常値は全く認められなかった。

III. 基礎的検討

1. 対象および方法

手術を目的に当科で入院加療を受けた副鼻腔炎7例と扁桃炎21例の成人患者28名を対象とした。術前空腹時に、T-3262の150mg錠1錠を経口投与し、投与後約1.5~4.5時間に口蓋扁桃あるいは上顎洞粘膜を採取した。また同時に末梢皮静脈から採血して検体とした。薬剤濃度の測定は、*E. coli* Kp株を検定菌とするディスク法による微生物学的測定法で行った。

2. 成績

組織内ならびに血清中のT-3262濃度の測定結果はTable 4に示す通りである。これらの時間的推移をしめたのがそれぞれFig. 2, Fig. 3である。口蓋扁桃への

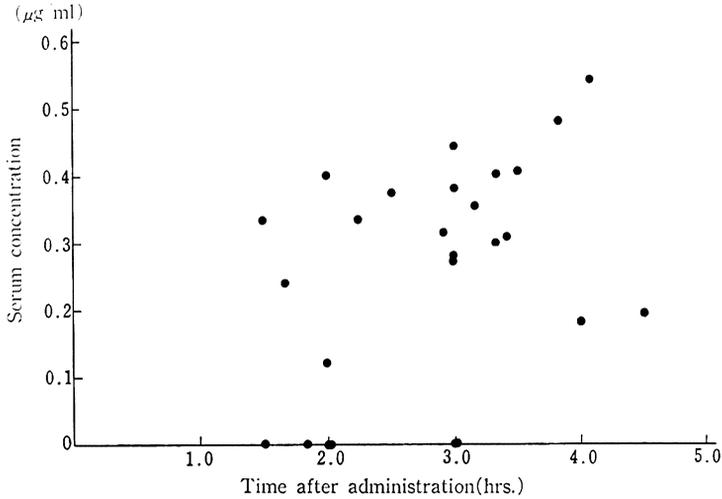


Fig. 2. Serum concentration of T-3262 (150 mg, p. o.).

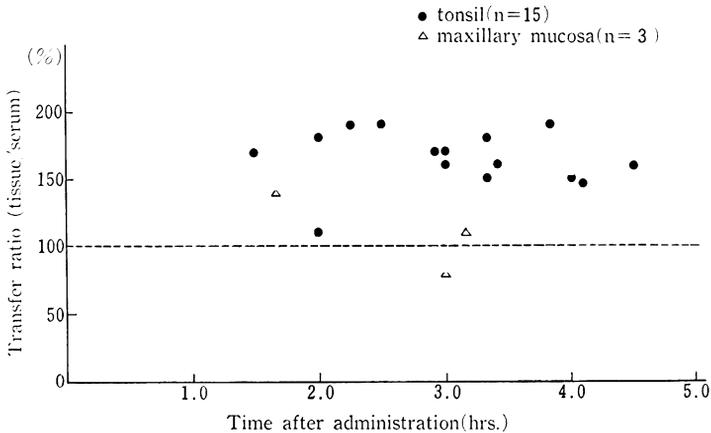


Fig. 3. Tissue vs. serum transfer ratio of T-3262.

移行濃度に関しては21例について検討したが、組織/血清比の解析可能な15例では、投与後1時間30分から4時間30分後の血清中濃度は0.12~0.54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったのに対し、組織内濃度は、0.13~0.90 $\mu\text{g}/\text{g}$ と高い値を示し、組織/血清比は1.08~1.91、平均1.67と極めて良好な移行率を示した。

上顎洞粘膜に関しては、7例について検討したが、組織/血清比の解析可能な3例では血清中濃度は、0.24~0.44 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、組織内濃度は0.34~0.39 $\mu\text{g}/\text{g}$ で組織/血清比は0.80~1.42と、やはり高い移行率が得られた (Fig. 3)。血清中の濃度については Fig. 2 に示すように投与後約3~4時間にピークが存在することが認められた。

IV. 考 察

ピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤は、Pipemidic

acid を代表とする主としてグラム陰性菌にのみ優れた抗菌作用を示すグループと、Norfloxacin (NFLX) をはじめとするグラム陽性菌及びグラム陰性菌の双方に対して優れた抗菌力を示すグループに分けられる²⁾。今回、我々が臨床に使用した T-3262 も後者に属する新しい合成抗菌剤である。耳鼻咽喉科頭頸部領域の感染症の起炎菌が、化学療法剤の進歩などにより、かなり様相が変化しつつあることが知られている。なかでも、慢性感染症における、緑膿菌を初めとする弱毒のグラム陰性菌がクローズアップされてきている³⁾。このような背景の中で合成抗菌剤の果たすべき役割は重大であり、幅広い抗菌スペクトラムを有し、抗生物質との交差耐性がなく、かつまた安全であるという条件が必要とされている。

T-3262 は *in vitro* の検討では、従来の NFLX, Ofloxacin (OFLX), Ciprofloxacin (CPF) などよりもグ

Table 5. MICs of T-3262 and other agents against isolated organisms

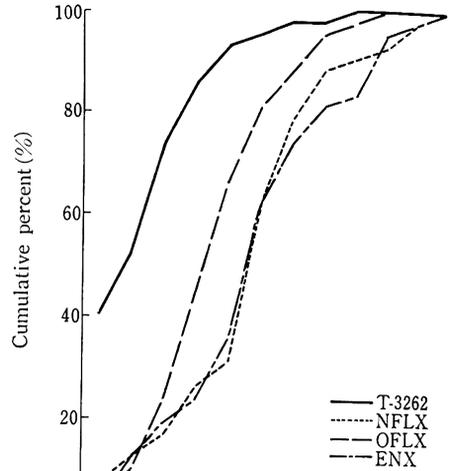
Case No.	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*			
		T-3262	NFLX	OFLX	ENX
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.2	0.39	1.56	0.78
2	<i>Streptococcus equisimilis</i>	0.2	3.13	*1.56	6.25
	<i>Streptococcus constellatus</i>	0.2	6.25	3.13	6.25
3	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	12.5	100	25	25
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	0.78	0.2	0.78
5	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	1.56	0.39	1.56
6	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	1.56	0.39	1.56
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.39	1.56	1.56	1.56
8	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	0.39	0.2	0.78
9	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	1.56	0.39	1.56
10	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	3.13	25	6.25	12.5
11	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	1.56	0.39	1.56
12	<i>Staphylococcus aureus</i>	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
13	<i>Escherichia coli</i>	0.05	0.1	0.05	0.1
14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.39	0.78	0.78	0.39
15	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
16	<i>Streptococcus anginosus</i>	0.2	3.13	1.56	6.25
17	N.F.				
18	<i>Enterococcus faecalis</i>	0.78	6.25	6.25	25
19	Unknown				
20	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	3.13	0.78	1.56
21	<i>Enterobacter cloacae</i>	0.05	0.05	0.05	0.1
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	1.56	0.39	1.56
22	<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.00625	0.05	0.025	0.1
23	Unknown				
24	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.1	1.56	0.78	3.13
25	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.2	3.13	0.78	3.13
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	3.13	0.39	3.13
	<i>Streptococcus constellatus</i>	0.78	50	12.5	>100
26	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.1	0.2	0.2	0.1
27	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.2	1.56	1.56	3.13
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.39	1.56	0.78	1.56
28	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.39	6.25	1.56	25
	<i>Streptococcus equinus</i>	0.2	12.5	6.25	50
29	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	3.13	0.78	1.56
30	<i>Pseudomonas putida</i>	0.2	0.39	0.78	0.2
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.05	0.05	0.1	0.05
31	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0.05	6.25	0.2	1.56
	<i>Xanthomonas maltophilia</i>	1.56	50	3.13	25
	<i>Pseudomonas putida</i>	0.1	0.2	0.2	0.2
32	<i>Serratia marcescens</i>	0.2	0.1	0.2	0.2
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	0.1	1.56	0.78	0.78
33	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.05	1.56	0.78	3.13
34	N.F.				
35	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.1	1.56	0.39	1.56
36	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0.39	0.39	0.39	0.78
	<i>Enterococcus faecalis</i>	0.78	3.13	3.13	25
37	<i>Pseudomonas sp.</i>	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
38	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0.05	1.56	0.39	0.39

N.F. : normal flora n.t. : not tested * Inoculum size : 10^6 cells/ml

NFLX : Norfloxacin, OFLX : Ofloxacin, ENX : Enoxacin

ラム陽性菌や嫌気性菌に対して、強い抗菌力を示すとされている。我々が今回使用した際に採取された検体からの分離菌に対する T-3262 の MIC を他の同系薬剤と比較してみると、Table 5 のような結果が得られた。これを Cumulative percentage のグラフにしたものが Fig. 4 であり、T-3262 の *in vitro* での抗菌力は確かに、同系薬剤に比べ、グラム陽性、陰性の違いや嫌気性菌の別なくほぼ全菌種においてかなり優れていると考えられる。

さて、合成抗菌剤においては、常に薬剤吸収性の問題があり、従来の同系薬剤では 100 mg 投与で最高血中濃度が 0.4~1.0 µg/ml 程度であるといわれる⁴⁾。小幡らや山本らは OFLX に関する報告の中で、OFLX の吸収率は L-Amoxicillin のそれを上回ると述べており^{5,6)}、また、島田は、最高血中濃度は OFLX, Enoxacin(ENX), CPFX, NFLX の順に低くなると述べている⁷⁾。T-3262 の場合は、150 mg 投与での最高血中濃度は、今回の我々の検討した限りでは 0.54 µg/ml であり、同系薬剤と比べ、同等もしくはやや下回る結果であった。ENX や CPFX が、*in vitro* では、OFLX よりも優れた抗菌力を示しながら、*in vivo* ではほぼ同等の臨床的効果しか示さないのは、その吸収性や組織移行率で OFLX に劣るためであるとも報告されている⁴⁾。T-3262 の場合も当然同じことが懸念されるが、今回の臨床成績を見ると、急性疾患群で 88.0%、慢性疾患の急性増悪群で 61.5%、全体では 78.9% と高い有効率を示している。これは、教室の小幡らや山本らの OFLX に関する成績や^{5,6)}、同じく花牟礼らの NFLX に関する成績⁷⁾を上回っており、抗菌力の優位性が吸収率の欠点を補って余りある結果といえよう。また、組織移行性についていえば、今回の検討では血清中濃度に対する組織内移行濃度の比が、扁桃組織で平均 1.67、上顎洞粘膜で、1.11 と、血清濃度よりも高い組織内濃度を示していた。これらの事実は本剤にみられた優れた興味深い特徴と考えられ、前述の臨床成績ともあわせ考え、日常臨床での感染症に対する治療効果が大いに期待される。さらに、今回の検討において思むべき副作用は認められず、安全性の面からも、本剤は臨床に極めて有用な薬剤の一つと考えられる。以上、本剤の持つ幅広い抗菌スペクトラムと抗菌力の強さ、安全性を考えあわせた時、本剤は耳鼻咽喉科頭頸部領域の感染症に対し、第一選択剤の一つとして大いに期待できる薬剤であると考えられる。



MIC(µg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
T-3262	17	5	9	5	3	1	1	0	1	0	0	0
NFLX	3	2	2	4	2	13	7	4	1	1	2	1
OFLX	3	1	6	9	9	6	3	3	1	1	0	0
ENX	1	4	3	2	5	11	5	3	1	5	1	1

NFLX:norflouxacin ENX:enoxacin
OFLX:ofloxacin

Fig. 4. MICs of T-3262 and other agents against isolated organisms (MIC 10⁶ cells/ml).

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 記録, 1987
- 2) 西野武志: 実地医家のための感染症治療指針, ビリドンカルボン酸系抗菌剤の現況—抗菌力の面から—, 14~24 頁, 株式会社スタンダード・マッキンタイヤ出版部, 1986
- 3) 馬場駿吉: 細菌感染症の当科における最近の動向—耳鼻咽喉領域における検出菌の変遷。耳鼻臨床 71: 505~512, 1978
- 4) 島田 馨: 実地医家のための感染症治療指針, ビリドンカルボン酸系抗菌剤の現況—体内動態の面から—, 25~27 頁, 株式会社スタンダード・マッキンタイヤ出版部, 1986
- 5) 小幡悦朗, 他: 咽喉頭炎に対する DL-8280 の臨床使用経験。耳鼻と臨床 30: 470~476, 1984
- 6) 山本 誠, 他: DL-8280 の副鼻腔粘膜移行および副鼻腔炎に対する臨床効果。耳鼻と臨床 30: 477~483, 1984
- 7) 花牟礼豊, 他: 耳鼻咽喉科感染症における AM-715 の臨床的検討。耳鼻臨床 74: 163~169, 1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262
IN OTORHINOLARYNGOLOGY

AKIHIRO UCHIZONO, MASARU OHYAMA, YUTAKA HANAMURE

KOZO FUKAMI, YOKO IMAMURA, MASATO USHIKAI

HIROFUMI NISHIZONO, NOBUYUKI MATSUZAKI

and SOIKU WATANABE

Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
1208-1 Usuki-cho, Kagoshima-shi 890, Japan

KEI OGAWA

Department of Otorhinolaryngology, Kimotsuki-gun Ishikairitsu Hospital

JOJI HIROTA

Department of Otorhinolaryngology, Ichihino onsen Hospital

FUMIKO IIDA

Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima Co-operative Hospital

We carried out basic and clinical studies on T-3262 in otolaryngological infections. The results obtained were as follows.

1) In the clinical study, 38 patients were given orally T-3262 tablets, 300 or 450 mg a day after meals for 3-15 days. In the patients with acute infections, clinical effect was : excellent 14, good 8, fair 2 and poor 1. The efficacy rate was 88.0%. In the patient with acute exacerbation of chronic diseases, the clinical effect was : excellent 6, good 2, fair 3, poor 2.

The efficacy rate of the latter group was 61.5%, and the overall efficacy rate was 78.9%.

2) The bacteriological elimination rate was 86.4%. The MICs of T-3262 against isolated organisms were stronger than those of norfloxacin, ofloxacin and enoxacin.

3) The only side effect was skin rash in one case, and no abnormal laboratory findings were observed.

4) In the basic study, the serum peak level of T-3262 on oral administration at a dose of 150 mg was 0.54 $\mu\text{g/ml}$. The ratio of tissue concentration vs. serum in palatine tonsil was 1.66 on average, and in maxillary mucosa 1.11 on average.