

AN EXPERIMENTAL STUDY OF T-2588 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTION

Yutaka Fujimaki, Shozo Kawamura, Hiroshi Watanabe and Haruhisa Horikawa
Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University School of Medicine

Koichi Deguchi
Tokyo Clinical Research Center

Akira Yotsuji
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

T-2588 level of middle ear mucosa and serum were estimated by using an acute otitis media model of guinea pig. CCL levels were also assayed as a control.

Maximal tissue levels were detected one hour after administration in each drugs. Transfer ratio at that time were 37% in T-2588 and 35% in CCL. Serum levels at that time were T-2588 : $7.85 \pm 0.67 \mu\text{g}/$

ml, CCL : $38.38 \pm 4.67 \mu\text{g}/\text{ml}$. Middle ear mucosal levels were T-2588 : $2.83 \pm 0.17 \mu\text{g}/\text{g}$, CCL : $13.48 \pm 3.68 \mu\text{g}/\text{g}$.

Half lives of the drugs in serum were as follows, T-2588 : 40.7min., CCL : 18min.. Half lives in middle ear mucosa were as follows, T-2588 : 87.3min., CCL : 38.2min..

耳鼻咽喉科領域感染症に対する T-2588 の基礎的研究

順天堂大学耳鼻咽喉科学教室

藤 卷 豊・河 村 正 三・渡 辺 洋・堀 川 治 久

東京総合臨床検査センター研究部

出 口 浩 一

富山化学工業総合研究所

四 辻 彰

はじめに

T-2588は富山化学工業(株)総合研究所で開発された新規な経口用エステル型Cephem系抗生剤で、内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を示すT-

2525に速やかに加水分解されるProdrugである。

T-2525はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有する。耳鼻咽喉科領域感染症において検出頻度の高い

Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzaeなどに対して優れた抗菌力を示し、また各種β-lactamaseに対し安定で、従来の経口Cephem剤耐性菌にも強い抗菌力を示す¹⁾

今回、著者らはT-2588の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性をモルモット急性中耳炎モデルを用いて基礎的に検討した。また、比較の目的でCefaclor(CCL) についても同様の検討を行った。

研究 方 法

1. モルモット急性中耳炎モデルの作製

使用動物にはHartley系SPFのguinea pig, 体重250~300 gのものを用いた。使用菌には、東京総合臨床検査センター研究部にて小児急性化膿性中耳炎患者の鼓室貯留液より分離したIII型以外のStreptococcus pneumoniaeを用いた。菌はTrypticase soy broth(栄研)中で、37℃、一夜培養し、菌量を10⁷CFU/mlに調整した。モルモットへの菌液の接種は、エーテル麻酔下に仰臥位に固定し、両側顎下部を10~15mm切開し、中耳骨包の一部を露出し、22G注射器にて小穿孔を設け、穿孔部位より1 ml注射器にて27G注射針を用いて菌液0.1 mlを中耳骨包内に注入した。手術操作は可及的に無菌的に実施し、皮切部位は絹糸にて縫合した。

薬剤投与および中耳粘膜の採取は薬剤投与後30分、1時間、2時間、3時間、4時間の5点にて1群4匹にて行った。両薬剤ともに200mg/kgを経口投与した。血液採取は、エーテル麻酔下に下行大動脈より行った。中耳粘膜は、血液採取後、中耳骨包を分離し採取した。血液は血清を分離し、血清は濃度測定時まで-20℃に凍結保存した。中耳粘膜は秤量後M/15リン酸緩衝液(pH7.0)にて10倍希釈しホモジナイズ後3000r.p.m.で10分間遠心分離し、上澄をサンプルとした。検定菌には、T-2588ではKlebsiella pneumoniae ATCC

10031株を、また、CCLではMicrococcus luteus ATCC 9341株を用いた。測定はペーパーディスク法により行った。

結 果

表1にはT-2588投与後の中耳粘膜内濃度および血清中濃度の測定結果を示した。検体採取時における中耳粘膜は著明な発赤、腫脹を呈していた。表1には各群(n=5)での平均値および標準偏差を示した。T-2588投与後の血清中濃度および中耳粘膜内濃度は、1時間値で最大であり、それぞれ、7.85±0.67 μg/ml, 2.83±0.17 μg/gであった。また、3時間後においても血清:2.01±0.41 μg/ml, 中耳粘膜1.62±0.62 μg/gの濃度を検出した。

表1の結果を図1にグラフにして示した。

表 1

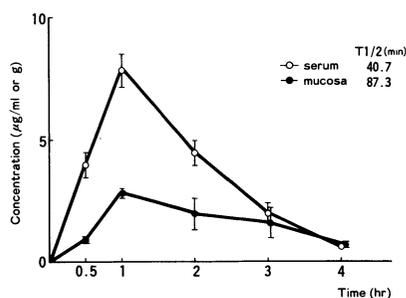
Serum levels and middle ear mucosa levels of T-2588 in guinea-pig with acute otitis media after oral administration of 200mg/kg(n=4)

Time (hr)	Concentration		Transfer ratio
	serum (μg/ml)	mucosa (μg/g)	mucosa/serum
0.5	3.98±0.53	0.85±0.14	0.22±0.029
1	7.85±0.67	2.83±0.17	0.37±0.029
2	4.48±0.53	1.97±0.66	0.43±0.12
3	2.01±0.41	1.62±0.62	0.79±0.19
4	0.58±0.12	0.76±0.17	1.48±0.44

Test organism: K. pneumoniae ATCC10031
Method: paper disc method

図 1

Serum levels and middle ear mucosa levels of T-2588 in guinea-pig with acute otitis media after oral administration of 200mg/kg(n=4)



n=4であったためsumilation curveは描かずに、平均値を印した。血清より中耳粘膜へのT-2588の移行率は、それぞれの濃度が最大であった1時間では0.37±0.029であっ

た。その後移行率は増加を示し、3時間では0.79±0.19であり、4時間では1.48±0.44と中耳粘膜内濃度が血清中濃度を上回った。今回の実験におけるT-2588の半減期は血清では40.7分、中耳粘膜では87.3分であった。

表2にはCCL投与後の血清中および中耳粘膜内濃度を示した。血清中濃度、中耳粘膜内濃度いずれも1時間で最大となり、それぞれ、38.38±4.67μg/ml、13.48±3.68μg/gであった。

表2の結果を図2にグラフにして示した。図には平均値を印し、それぞれを結んだ。CCLの半減期は血清では18.1分、中耳粘膜では38.2分であった。

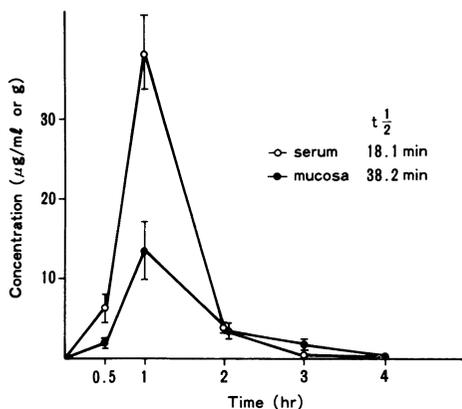
表2

Serum levels and middle ear mucosa levels of CCL in guinea-pig with acute otitis media after oral administration of 200mg/kg (n=4)

Time (hr)	Concentration		Transfer ratio (%)
	serum (μg/ml)	mucosa (μg/g)	
0.5	6.30±1.67	2.03±0.48	32.0
1	38.38±4.67	13.48±3.68	35.1
2	3.99±0.39	3.52±1.02	88.2
3	0.49±0.28	1.80±0.87	367.3
4	0.04±0.01	0.40±0.12	1000.0

図2

Serum levels and middle ear mucosa levels of CCL in guinea-pig with acute otitis media after oral administration of 200mg/kg (n=4)



考 察

抗生物質の薬効を評価する上では、病巣への薬剤の移行ならびに、病巣分離株の最小発育阻止濃度(MIC)を検討することは重要である。⁽²⁾⁽³⁾ 杉田が報告したとおり、中耳炎においては、急性化膿性中耳炎ではS. pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzaeの検出頻度が高い。また、慢性化膿性中耳炎急性増悪では、Staphylococcus aureusおよびPseudomonas aeruginosaの検出頻度が高い。これらの菌に対するCCLとT-2588のMICを比較すると、MIC80で、S. pneumoniaeではT-2588: ≤0.025μg/ml, CCL 0.39μg/ml, S. pyogenesでは、T-2588: ≤0.025μg/ml, CCL: 0.2μg/ml, H. influenzae: T-2588: 0.05μg/ml, CCL: 2.0μg/mlであり、これらの菌種ではT-2588のMICがCCLのMICの8分の1ないし40分の1である。S. aureusにおいては両剤ともにMIC70は3.13μg/mlである。P. aeruginosaに関しては両剤ともに抗菌スペクトル外である。

今回の実験結果より、両薬剤ともに血清中濃度および中耳粘膜内濃度は1時間値で最大であり、組織移行率は35%、37%とほぼ同等であった。測定値ではこのときCCLでT-2588の4.9倍の値を示した。しかし、半減期は血清で、T-2588は40.7分に対し、CCLは18.1分であった。このため2時間値では両剤ともにほぼ等しい移行を示した。

以上の実験結果および抗菌力より、急性中耳炎では両剤のMICの差により、T-2588においてMICを上回る薬剤が菌と接触することになるかと考えられ、良好な臨床成績が期待される。一方、S. aureusの検出頻度が高い慢性化膿性中耳炎では組織移行性と半減期との差異が臨床成績を如何に左右するか、興味深い。

ま と め

モルモット急性中耳炎モデルを用いて、T-2588とCCLの血清および中耳粘膜への移行について研究した。

T-2588とCCLの組織内濃度の推移を比較すると、両薬剤ともに投与1時間後に最大値を示した。このときの組織移行率は37%および35%とほぼ同等であった。また、このときの血清中濃度はT-2588： $7.85 \pm 0.67 \mu\text{g/ml}$ 、CCL： $38.38 \pm 4.67 \mu\text{g/ml}$ であり、中耳粘膜内濃度はT-2588： $2.83 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$ 、CCL： $13.48 \pm 3.68 \mu\text{g/g}$ であった。

両剤の半減期は血清ではT-2588：40.7分、CCL：18分、中耳粘膜ではT-2588：87.3分、CCL：38.2分であった。

組織内濃度では、T-2588に比し、CCLがピーク値では4.9倍の値を示したが、半減期ではT-2588がCCLに比し、血清、中耳粘膜ともに2.3倍であった。

文 献

- 1) 新薬シンポジウム資料：第33回日本化学療法学会総会：1985，5月，東京
- 2) 杉田麟也，後藤重雄ほか：急性化膿性中耳炎の起炎菌，日耳鼻82：568～573，1979
- 3) 杉田麟也：慢性中耳炎の細菌学的研究，日耳鼻80：907～919，1977

質 疑 応 答

質問 内藤雅夫（保健衛生大）

両者の血清移行濃度，局所移行濃度には大きな差がみられますがこのことは他動物，あるいは人でも同様でしょうか。

応答 藤巻 豊（順天堂大）

T2588はヒトにおいてもCCLに比較して高い組織内濃度は得られていないが，抗菌力ではCCLに比し良好なMICを示している。