

慢性呼吸器感染症における T-2588 の基礎的・臨床的検討

大野 勲・西岡きよ・井田士朗・滝島 任

東北大学医学部第一内科

新たに開発されたエステル型経口セフェム剤 T-2588 を、8名の慢性呼吸器感染症の患者に使用し、その臨床的有用性を検討した。さらに投与患者における本剤の血中濃度の推移を調べると共に、最近数年間当科において気道感染症より分離された *H. influenzae* と *B. catarrhalis* に対する本剤の抗菌力を、従来の経口抗生剤と比較した。

急性増悪を来した8名の慢性呼吸器疾患患者（慢性肺気腫3例、慢性気管支炎3例、気管支拡張症、気管支喘息各1例）に、本剤1回200mgを1日2回、13.5～27.5日間投与した。その結果、細菌学的効果については3例が除菌され、1例が菌数減少、4例は菌数不変であった。また臨床的効果については症状の改善、検査所見の変化から、有効以上と判定された症例は8例中4例で有効率は50%であった。

血中濃度については、投与患者4例にて、本剤200mgを食後服用後経時的に測定した。その結果、服用後3～5時間で最高値に達し、そのレベルは0.75～1.8μg/mlであった。

当科にて分離された *B. catarrhalis* 84株（うちβ-lactamase陽性68株）ならびに *H. influenzae* 73株（うちβ-lactamase陽性11株）に対する本剤の抗菌力を、ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL) と比較した。*B. catarrhalis* に対する本剤のMICは他の2剤とはほぼ同様の分布を示したが、*H. influenzae* に対しては、β-lactamase産生株を含めて、本剤は非常に優れた抗菌力を示した。

T-2588は、富山化学工業（株）で開発されたエステル型経口セフェム剤であり、内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、抗菌活性を示すT-2525となる（Fig. 1）。本剤はグラム陽性ならびに陰性菌に対し幅広い抗菌力を有し、β-lactamaseにも安定であり、従来の経口セフェム剤である cephalexin (CEX), CCL などより優れた抗菌力を持つことが示された¹⁾。

今回、我々は、慢性呼吸器感染症8例に本剤を投与し、その有用性と安全性について検討した。また、投与患者における本剤の血中濃度を測定すると共に、臨床分離菌に対する本剤のMICをも測定したので合わせて報告する。

I. 材料と方法

1. 投与対象

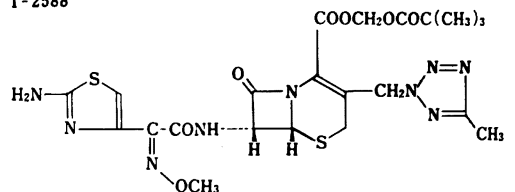
本院に入院中あるいは外来通院中の49歳から76歳（平均63歳）までの8名（男性5名、女性3名）の慢性呼吸器疾患の患者で、全例その二次感染から有意菌が同定された。即ち、喀痰定量培養法²⁾により原則として10⁷CFU/ml以上の菌数を示す病原性菌を起炎菌とした。その内訳は、*H. influenzae* 3株、*B. catarrhalis* 3株（全株β-lactamase陽性）、*E. coli*, *P. aeruginosa* (mucoïd type) 各1株であった。

2. 投与方法

1回200mg（1症例のみ途中から100mg）を1日2

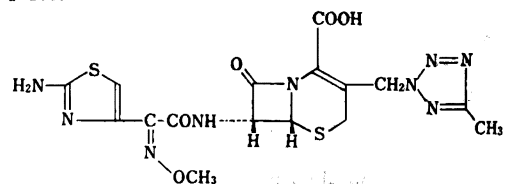
Fig. 1 Chemical structure of T-2588 and T-2525

T-2588



pivaloyloxymethyl (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

T-2525



(+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

回、朝夕食後経口服用した。投与期間は13.5~27.5日間(平均17日間)、総投与量5.4~8.4g(平均6.3g)であった。

3. 臨床効果の判定

効果判定の基準は、症状(咳嗽、喀痰の軽減、呼吸困難の軽快、ラ音の消失など)、臨床検査所見(胸部X線像の陰影改善、白血球数、赤沈、CRPの正常化)および細菌学的効果(起炎菌の減少ないし消失)より決定した。即ち、1週間以内に、症状、検査所見が改善し、細菌学的効果も見られた場合、「著効」、1週間以上要した場合、「有効」、症状、検査所見の改善または起炎菌に対する効果のいずれかが認められた場合、「やや有効」、ともに効果がなかった場合、「無効」とした。

4. 血中濃度測定

投与患者4例について、200mgを食後に内服後、経時的に静脈採血し、血清中のT-2525の濃度を富山化学工業(株)総合研究所に依頼し測定した。測定方法は*K. pneumoniae* ATCC 10031株を用いるペーパーディスク法である。

5. 抗菌力

対象菌株は*H. influenzae* 73株(1983~1984年分離)、*B. catarrhalis* 84株(1981~1984年分離)で、いずれも呼吸器感染症患者の喀痰定量培養により 10^7 CFU/ml以上の菌数で分離されたものである。被験薬剤はT-2525の他に对照薬としてABPC、CCLを用いた。感受性測定は日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法に従った⁹⁾。測定培地は、*H. influenzae*には5% Fildes enrichment (Difco) 加 Mueller-Hinton agarを、*B. catarrhalis*には2% Fildes enrichmentを加えた同培地を用い、両菌とも 10^6 CFU/mlに調整して接種した。

II. 結 果

1. 臨床的検討

T-2588投与全8例の治験成績をTable 1に、本剤投与前後の臨床検査データをTable 2にまとめた。

症例1は、49歳の男性で慢性肺気腫に*H. influenzae*による二次感染をきたした症例である。1日400mgの本剤投与により、7日目に菌消失、14日目に赤沈の改善をみたため、「有効」とした。

症例2は、58歳の男性で、これも慢性肺気腫に*H. influenzae*による二次感染をきたした症例である。13.5日間の本剤投与で菌消失し、臨床所見の改善を認めたので、「有効」と判定した。

症例3は、57歳の男性で、やはり慢性肺気腫に*B. catarrhalis*による気道感染から咳嗽と喀痰が増加してきた症例である。本剤投与により、自覚症状の改善がみ

られたが、除菌できず、検査所見も不変だったため、「やや有効」とした。

症例4は、66歳の男性で慢性気管支炎の患者であるが、喀痰中に、時に*P. aeruginosa*の出現をみていた。今回症状の変化より*P. aeruginosa*を含む混合感染を考え、本剤投与を開始した。1日400mg、21日間投与した結果、菌数こそ不変であったが、胸部ラ音の減少やCRPの軽度改善を認めたため、「やや有効」と判定した。

症例5は、74歳の女性で*E. coli*の感染により急性増悪をきたした慢性気管支炎の症例である。本剤を1日400mg、14日間投与した結果、菌数減少し、臨床症状も軽快したため、「有効」とした。

症例6は、54歳の女性で*H. influenzae*による慢性気管支炎の急性増悪例である。1日400mgの投与を開始して7日目に菌は消失、その間赤沈が悪化したりしたが、投与後改善していたので、「有効」とした。

症例7は、76歳の男性で気管支喘息に*B. catarrhalis*による二次感染をきたした症例で、1日400mgを14日間投与するも、除菌できず、臨床症状が不変であったため、「無効」と判定した。

症例8は、69歳の女性で*B. catarrhalis*による二次感染をきたした気管支拡張症である。1日400mgで16日間投与したが、本例も除菌不能で自覚症状の改善もみられなかったが、ただCRPの正常化を認めたので、「やや有効」と判定した。

細菌学的効果をTable 3にまとめた。*H. influenzae*は3株すべて消失したが、 β -lactamase陽性の*B. catarrhalis* 3株はすべて不変であった。mucoid typeの*P. aeruginosa*も不変で、*E. coli*は減少を認めただけであった。菌交代はみられなかった。

臨床的効果をTable 4に示した。有効例は8例中4例(慢性肺気腫2例、慢性気管支炎2例)、有効率は50%であった。

本剤投与中、自他覚的副作用は全例に認められなかった。検査値異常については、症例6でトランスアミナーゼの軽度上昇を、症例7でGPTとLDHの軽度上昇を認めた他変化はなかった。

2. 基礎的検討

Fig. 2にT-2525の血中濃度の推移を示した。症例1、6、7および8において、200mg食後経口投与し、経時的に採血して本剤の血中濃度をみると、ピークに達する時間に多少のばらつきはあるが、3~5時間後に最高値(平均1.5 μ g/ml)に達した。

T-2525の*H. influenzae*と*B. catarrhalis*に対する抗菌力測定結果を、对照薬のABPC、CCLの結果と共に、Fig. 3、4に示した。

Table 1 Clinical evaluation of T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease) (Combined disease)	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
							Before treatment	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	After treatment			
1	49	M	Chronic pulmonary emphysema (Chronic hepatitis)	400	14	5.6	<i>H. influenzae</i> 2×10^7	≤ 0.025	(-)	Eradicated	Good	(-)
2	58	M	Chronic pulmonary emphysema	400	13.5	5.4	<i>H. influenzae</i> 10^6	≤ 0.025	(-)	Eradicated	Good	(-)
3	57	M	Chronic pulmonary emphysema (alcoholic cirrhosis)	400 200	10 17.5	7.5	<i>B. catarrhalis</i> (β -lactamase \oplus) 4×10^6	0.78	<i>B. catarrhalis</i> (β -lactamase \oplus) 2×10^6	Unchanged	Fair	(-)
4	66	M	Chronic bronchitis (Chronic sinusitis)	400	21	8.4	<i>P. aeruginosa</i> (mucoid type) 5×10^7	100	<i>P. aeruginosa</i> (mucoid type) 3×10^7	Unchanged	Fair	(-)
5	74	F	Chronic bronchitis (Ischemic heart disease)	400	14	5.6	<i>E. coli</i> $> 10^8$	≤ 0.2	<i>E. coli</i> 10^4	Decreased	Good	(-)
6	54	F	Chronic bronchitis	400	14	5.6	<i>H. influenzae</i> 10^8	≤ 0.025	(-)	Eradicated	Good	GOT 22 \rightarrow 36 GPT 21 \rightarrow 41
7	76	M	Bronchial asthma (Angina pectoris) (Hypertension)	400	14	5.6	<i>B. catarrhalis</i> (β -lactamase \oplus) 10^8	0.78	<i>B. catarrhalis</i> (β -lactamase \oplus) 6×10^7	Unchanged	Poor	GPT 18 \rightarrow 42 LDH 390 \rightarrow 461
8	69	F	Bronchiectasis (Bronchial asthma) (Diabetes mellitus)	400	16	6.4	<i>B. catarrhalis</i> (β -lactamase \oplus) 10^8	0.1	<i>B. catarrhalis</i> (β -lactamase \oplus) 10^8	Unchanged	Fair	(-)

Table 2 Laboratory findings before and after administration of T-2588

Case No.	Daily dose (mg)	Total dose (g) (Duration) (days)	Before (B) & After (A) administration	Peripheral blood				Liver function				Renal function			ESR (60')	CRP	
				RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	LDH (U)	r-GTP (mU/ml)	BUN (mg/dl)			Creatinine (mg/dl)
1	400	5.6 (14)	B A	455	14.7	43.7	4,700		27	15		405	26	7	1.1	-	40
				451	14.7	42.9	4,100	2	27	16	90	392			8	1.2	-
2	400	5.4 (13.5)	B A	487	14.9	44.1	8,200	1	16	14		335		29	1.2	#	57
				516	15.8	46.4	9,900	2			48			18	1.5	#	35
3	400 200	7.5 (27.5)	B A	410	14.3	40.4	6,900		29	19		476		10	1.1	-	32
				431	14.8	42.1	7,400	1	30	21	61	480		11	1.2	-	33
4	400	8.4 (21)	B A	479	14.3	43.0	6,500	6	20	16		337		15	1.3	+	21
				456	14.0	41.1	5,600		25	25	94	334		16	1.2	-	23
5	400	5.6 (14)	B A	369	11.6	33.8	7,800	0	21	14		340	16	11	1.2	-	
				364	11.1	33.1	6,300	1	23	14	113	356		12	1.2	+	35
6	400	5.6 (14)	B A	415	11.9	35.2	4,800		22	21		379	12	11	1.0	-	20
				413	11.8	35.0	7,500	1	36	41	85	303	10	9	0.9	-	22
7	400	5.6 (14)	B A	464	14.3	42.3	7,900	0	18	18		390	22			-	15
				506	16.0	46.6	13,900	0	24	42	74	461		19	1.4	-	22
8	400	6.4 (16)	B A	391	12.6	37.1	6,400	0	15	23		593				+	17
				415	13.7	39.4	7,500	3	21	32	62	682	16	14	0.8	-	17

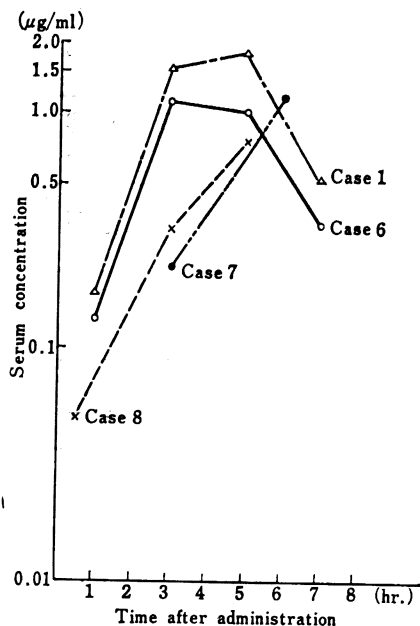
Table 3 Bacteriological effects of T-2588

Organism	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced
<i>H. influenzae</i>	3			
<i>B. catarrhalis</i> (β -lactamase \oplus)			3	
<i>E. coli</i>		1		
<i>P. aeruginosa</i> (mucoid type)			1	

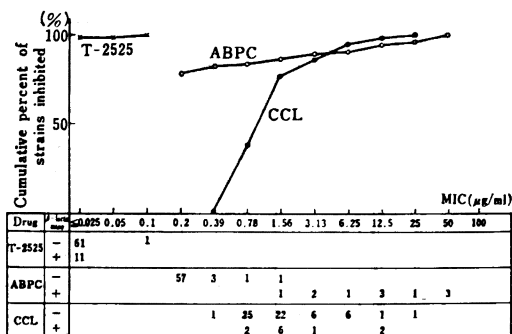
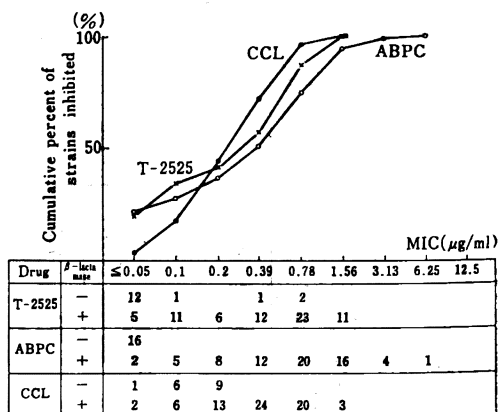
Table 4 Clinical effect of T-2588

Diagnosis	Effectiveness				Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Chronic pulmonary emphysema		2	1		50
Chronic bronchitis		2	1		
Bronchial asthma				1	
Bronchiectasis			1		
Total		4	3	1	

Fig. 2 Serum concentration of T-2525 after a single administration of T-2588 (200 mg po)



H. influenzae は慢性呼吸器疾患の病原菌として最も重要なものであり、 β -lactamase 産生による ABPC 耐性菌が治療上問題である⁴⁾。今回の検討対象 73 株中 β -lactamase 陽性菌は 11 株、15.1% であり、これらの株の ABPC の MIC は 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ と幅広い分布を示し、CCL も 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。これに対し

Fig. 3 Sensitivity distribution of 73 strains of clinically isolated *H. influenzae*Fig. 4 Sensitivity distribution of 84 strains of clinically isolated *B. catarrhalis*

T-2525 は被検菌 73 株のうち、0.1 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した 1 株以外、すべての菌の発育を 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止し、強い抗菌力を示した。

一方、*B. catarrhalis* は最近、呼吸器病原菌としての意義が指摘され、我々も既に報告しているが、さらに β -lactamase 陽性菌の分離頻度の著明な増加が注目されている⁵⁾。我々の被検菌も 84 株中 68 株 81% が β -lactamase 陽性であった。その MIC 値は、T-2525 が $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、ABPC $\leq 0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、CCL $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ で 3 薬剤ともほぼ同程度であったが、 β -lactamase 陰性菌では、ABPC が全株 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC で最も抗菌力が強かった。MIC 値の累積曲線としてみると、T-2525 は CCL と同程度の抗菌力といえる結果であった。

III. 考 察

今回、慢性呼吸器疾患に伴う気道感染症 8 例に T-2588 の経口投与を試み、個々の症例について細菌学的、臨床的効果を検討した。

H. influenzae を起炎菌とする 3 症例 (症例 1, 2, 6) に対し本剤を投与した結果は、すべて完全に除菌できた上に、臨床的にも有効であった。これは、本菌の臨床分離株に対する T-2525 の MIC 値がほとんど 100% 近く 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (73 株中 1 株のみ 0.1 $\mu\text{g/ml}$) という高感受性であったことを考えると、十分に理解できる。一方、*B. catarrhalis* が検出された 3 症例 (症例 3, 7, 8) は全例除菌不能であり、臨床的にも明らかな症状の改善をみるに至らなかった。これを再び T-2525 の抗菌力の点から眺めると、本菌に対する MIC 値は 0.1 \sim 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と比較的低い値であったが、結局除菌に至らなかったのは、今回のデータに示されるごとく、本剤 200 mg の内服で血中濃度のピークが約 2 $\mu\text{g/ml}$ 程度であり、喀痰中の移行が多く見積もってもその 1/10 (文献¹⁾) と低濃度であったことに起因すると思われる。なお、*B. catarrhalis* に対する本剤の感受性分布は、対照薬の ABPC ならびに CCL とほぼ同程度であり、これは、

H. influenzae に対する本剤の抗菌力が他の 2 剤より断然勝っているのに比べると大きな違いがある。

一般に慢性呼吸器感染症の治療に経口抗生剤を使用することは慎重でなければならないが、このような患者を外来でコントロールする場合には、止むを得ず経口投与を行なうことがある。しかし、今回の T-2588 の我々の治験データが示すように、相当に抗菌力の勝れている場合でない限り、除菌効果を期待することは難しい。その意味において、本剤の *H. influenzae* に対する抗菌力は抜群であり、本菌感染症の治療効果は十分に期待できるものである。その反面、*in vitro* での抗菌力が比較的強いものでも、血中、喀痰中移行濃度の関係から効果を発揮するに至らない場合があり、本治験の *B. catarrhalis* 感染で効果を示さなかったことは、これを裏書きするものである。

最後に、本剤の安全性について、投与中にみられたトランスアミナーゼや LDH の軽度上昇は、症例 6 では投与中止後正常化していること、症例 7 では他剤でも同様の異常がみられたことから、本質的には問題なさそうである。また、腎機能障害やアレルギー反応なども認められなかった。

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、T-2588, 1985
- 2) 西岡きよ：喀痰の一般細菌検査。検査と技術 7 (3) : 221~227, 1979
- 3) 三橋 進、他：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 4) 西岡きよ、滝島 任：呼吸器病原 *Haemophilus influenzae* の抗生物質感受性の検討—Ampicillin 耐性菌の現状。感染症学雑誌 57 (6) : 495~503, 1983
- 5) 西岡きよ、井田士朗、滝島 任：呼吸器感染症における *Branhamella catarrhalis* の意義と抗生物質感受性。Jap. J. Antibiotics 37 : 1289~1293, 1984

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF T-2588 IN PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

ISAO OHNO, KIYO NISHIOKA, SHIROH IDA and TAMOTSU TAKISHIMA

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

T-2588, a new oral cephem drug, was administered to 8 patients with chronic respiratory tract infections, which had occasionally occurred following some pulmonary diseases. Significant causative organisms isolated from sputum in these cases were each 3 strains of *H. influenzae* and *B. catarrhalis* and each one of *P. aeruginosa* (mucoid type) and *E. coli*. The drug was administered orally at a daily dose of 400 mg, distributed twice a day, for 13.5 to 27.5 days. As a result, 3 strains of *H. influenzae* were eradicated, one strain of *E. coli* was decreased and 3 strains of *B. catarrhalis* and one of *P. aeruginosa* were unchanged. Global evaluation including clinical efficacy, such as the relief of symptoms and the improvement of laboratory findings, revealed that 4 of 8 patients had good responses. No undesirable symptoms and signs were observed during the drug administration. Slight impairment of the liver function was discovered in two cases, but this did not seem to be serious because the laboratory data normalized after discontinuation of the drug.

Serum concentration of T-2525 (the active form of T-2588) reached the peak by 1.5 $\mu\text{g/ml}$ in average after 3 to 5 hours of a single administration of 200 mg of T-2588.

The sensitivity distribution of T-2525 against 73 strains of *H. influenzae* and 84 strains of *B. catarrhalis*, both clinically isolated between 1981 and 1984, was compared with that of ABPC or CCL. The data revealed that T-2525 was extremely sensitive to *H. influenzae*, but not so active against *B. catarrhalis*.