

## T-2588 の抗菌力および呼吸器感染症に関する臨床的検討

渡辺 彰・蝦名昭男・大泉耕太郎・佐々木昌子・青沼清一  
大沼菊夫・小野玲子・本田芳宏・大谷紀子・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

川守田 淳

八戸市立市民病院第二内科

伊藤 亜司

竹田総合病院呼吸器科

経口用セフェム系抗生物質の T-2588 の *in vitro* 抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用を検討した。

*S. aureus* に対する本剤の抗菌力は、比較した cephalexin (CEX), cefaclor (CCL) とほぼ同等であった。*S. pneumoniae* と *S. pyogenes* に対しては amoxicillin (AMPC) とほぼ同等の抗菌力を示した。*H. influenzae* と *E. coli* に対しては比較した cefixime (CFIX), CCL, AMPC のいずれよりも優れた抗菌力を示した。*E. cloacae* に対しては CFIX とほぼ同等の抗菌力を示した。*K. pneumoniae* と *S. marcescens* に対しては AMPC, CCL より優れるが、CFIX より1段階劣る抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱かった。

呼吸器感染症 16 例 (気管支炎 1 例, 肺炎 8 例, 慢性気道感染症 6 例, 肺癌二次感染 1 例) に対して本剤を 1 日 200 mg~600 mg 経口投与した。臨床効果は、著効 4 例, 有効 11 例, やや有効 0, 無効 0 であり, マイコプラズマ肺炎の 1 例は判定から除外した。起炎菌として *S. pneumoniae* 2 株, *H. influenzae* 8 株, *K. pneumoniae* 1 株の計 11 株を分離し, 全株が本剤の投与により消失した。副作用症状は全例に認められなかった。GOT と GPT の上昇を 1 例, GOT のみの上昇を 1 例に認めたがいずれも軽度であり, 検査成績を追跡し得た 1 例では投与終了後は正常化した。

T-2588 は富山化学工業 (株) 総合研究所で開発された新しい経口用エステル型のセフェム系抗生物質であり, 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-2588 と T-2525 の構造式を Fig. 1 に示す。T-2525 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し, 特に従来の経口用セフェム系抗生物質の抗菌力の弱い *H. influenzae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *C. freundii*, インドール陽性 *Proteus*, *N. gonorrhoeae* に対しても優れた抗菌力を示すとされる<sup>1)</sup>。また, 各種の  $\beta$ -lactamase に対して安定であり, 従来の経口セフェム系耐性菌にも強い抗菌力を示すとされる<sup>1)</sup>。

今回私どもは, 種々の臨床分離病原細菌に対する T-2525 の MIC を測定して, cefaclor (CCL) およびその他の薬剤と比較検討し, さらに呼吸器感染症に対する T-2588 の臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討して臨床における本剤の位置づけを考察したので以下に報告する。

## I. 抗 菌 力

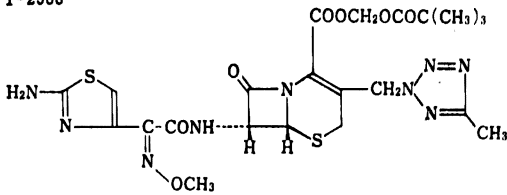
## 1. 測定方法

MIC の測定にはダイナテック MIC 2000 システム (Dynatech Laboratories Inc.) による液体培地希釈法を用いた。MIC を測定した薬剤は T-2525, cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cephalexin (CEX), amoxicillin (AMPC) の 5 薬剤である。MIC 測定の対象とした菌は東北大学抗酸菌病研究所付属病院および仙台厚生病院において分離された以下の 9 菌種, 計 223 株である。

<i>Staphylococcus aureus</i>	23 株
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25 株
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10 株
<i>Haemophilus influenzae</i>	65 株
<i>Escherichia coli</i>	20 株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20 株
<i>Enterobacter cloacae</i>	20 株
<i>Serratia marcescens</i>	20 株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 株

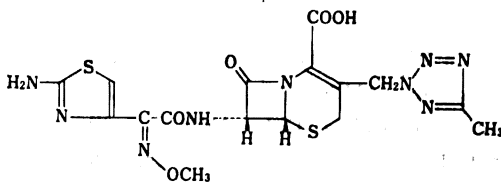
Fig. 1 Chemical structure and their chemical name of T-2588 and T-2525

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

各薬剤の倍数希釈系列を Mueller-Hinton broth (Difco) を用いて作成し、これをダイナテック MIC 2000 システムのディスペンサーにより 96 個 (8×12) のウェルを有するマイクロタイター・プレートの各ウェルに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。一方、上記の 223 株を、Mueller-Hinton broth (Difco) で 37°C, 20 時間培養し、その 10 倍希釈液を同システムのインキュレーターにより各ウェルに 0.0015 ml ずつ接種した。この方法での接種菌量はグラム陰性桿菌の場合にはほぼ 10<sup>8</sup> CFU/ml となる。菌液を接種した後、37°C, 20 時間培養して各ウェル内の混濁を肉眼的に観察して感受性を判定した。

## 2. 成績

1) *Staphylococcus aureus* に対する各薬剤の MIC の分布と累積曲線を Fig. 2 に示した。本剤の MIC 分布のピークは 3.13 μg/ml にあり、AMPC よりは 1 段階劣るが、CEX, CCL とほぼ同等の抗菌力を示した。

2) *Streptococcus pneumoniae* に関する成績を Fig. 3 に示した。本剤の抗菌力は AMPC とほぼ同等かわずかに優れ、CFIX, CCL よりそれぞれ 1 段階および 3 段階優れた抗菌力を示した。

3) *Streptococcus pyogenes* に関する成績を Fig. 4 に示した。本剤の抗菌力は比較した CCL, CFIX, AMPC とほぼ同等の抗菌力を示し、0.39 μg/ml までで全株の発育を阻止した。

Fig. 2 Distribution and cumulative curve of MICs of T-2525 and other β-lactams against 23 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus*

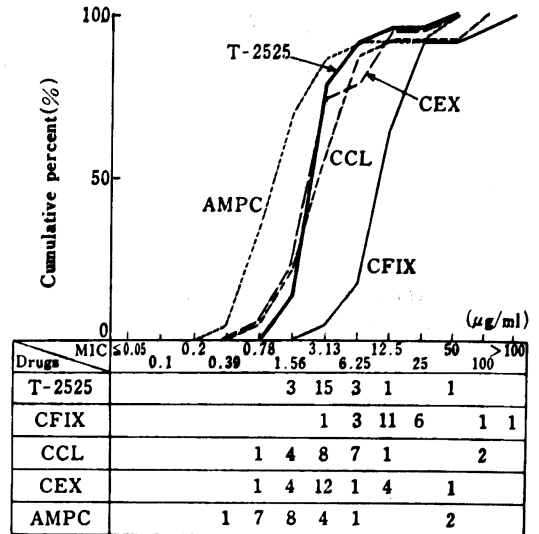
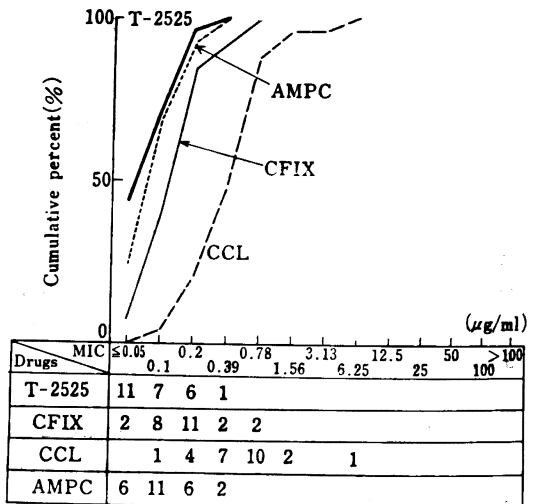


Fig. 3 Distribution and cumulative curve of MICs of T-2525 and other β-lactams against 25 strains of clinically isolated *Streptococcus pneumoniae*



4) *Haemophilus influenzae* に関する成績を Fig. 5 に示した。本剤の抗菌力が最も優れ、その MIC 分布のピークは 0.05 μg/ml 以下にあった。

5) *Escherichia coli* に関する成績を Fig. 6 に示した。本剤の抗菌力は CFIX より 1/2~1 段階優れ、検討した薬剤の中で最も優れていた。

Fig. 4 Distribution and cumulative curve of MICs of T-2525 and other  $\beta$ -lactams against 10 strains of clinically isolated *Streptococcus pyogenes*

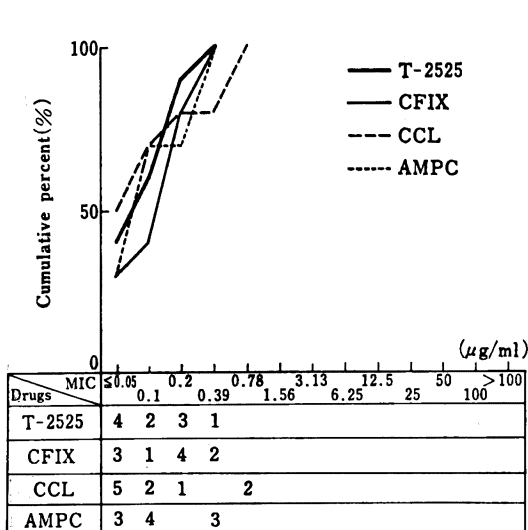


Fig. 5 Distribution and cumulative curve of MICs of T-2525 and other  $\beta$ -lactams against 65 strains of clinically isolated *Haemophilus influenzae*.

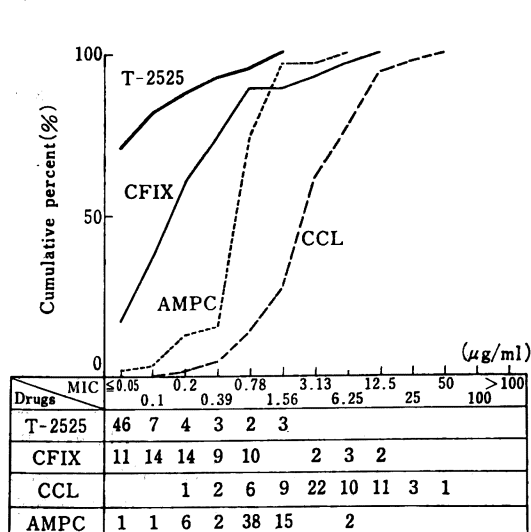


Fig. 6 Distribution and cumulative curve of MICs of T-2525 and other  $\beta$ -lactams against 20 strains of clinically isolated *Escherichia coli*

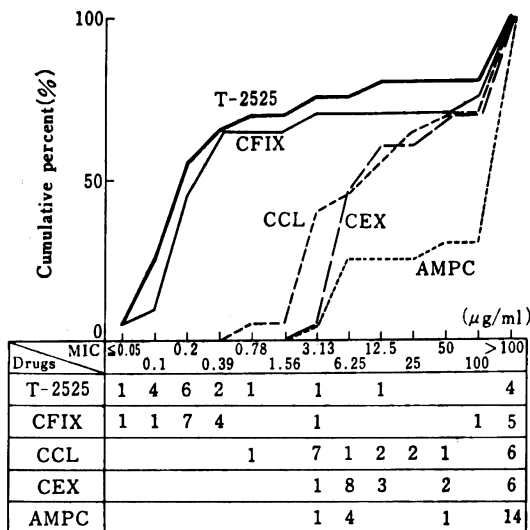
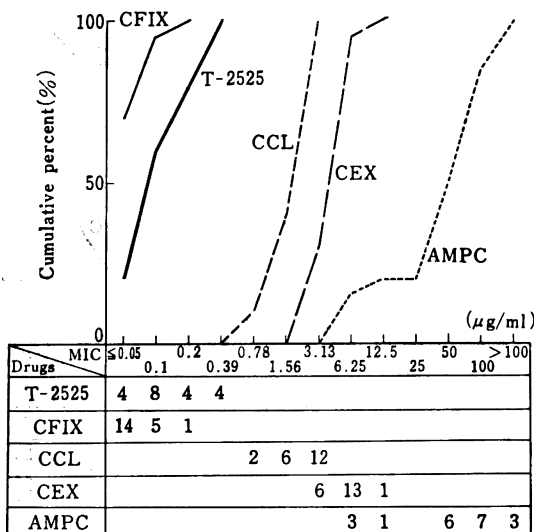


Fig. 7 Distribution and cumulative curve of MICs of T-2525 and other  $\beta$ -lactams against 20 strains of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae*



6) *Klebsiella pneumoniae* に関する成績を Fig. 7 に示した。本剤の MIC 分布のピークは 0.1  $\mu\text{g/ml}$  にあり, 0.39  $\mu\text{g/ml}$  までで全株の発育を阻止した。本剤の抗菌力は CFIX より 1 段階強劣るが, 他の薬剤よりはかなり優れていた。

7) *Enterobacter cloacae* に関する成績を Fig. 8 に示

した。本剤は AMPC, CCL, CEX よりかなり優れた抗菌力を示し, CFIX とほぼ同等だった。

8) *Serratia marcescens* に関する成績を Fig. 9 に示した。本剤の MIC 分布のピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあり, AMPC, CCL, CEX よりかなり優れた抗菌力を示したが, CFIX より 1~2 段階劣っていた。

Fig. 8 Distribution and cumulative curve of MICs of T-2525 and other  $\beta$ -lactams against 20 strains of clinically isolated *Enterobacter cloacae*

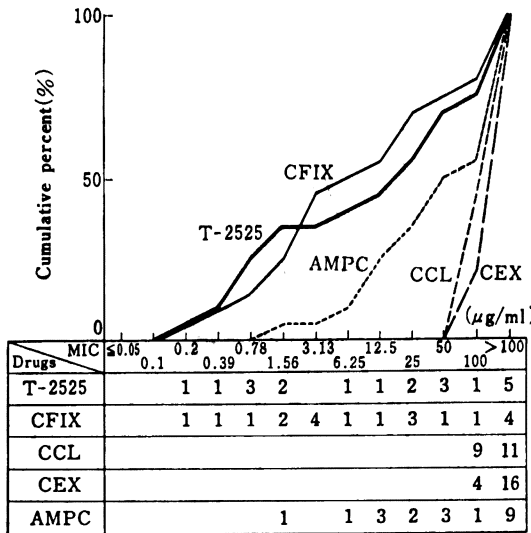
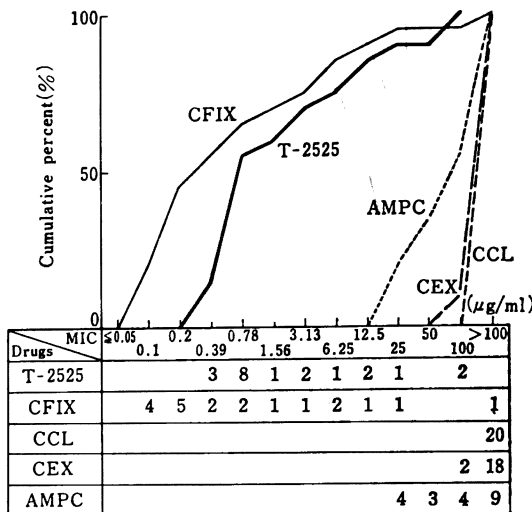


Fig. 9 Distribution and cumulative curve of MICs of T-2525 and other  $\beta$ -lactams against 20 strains of clinically isolated *Serratia marcescens*



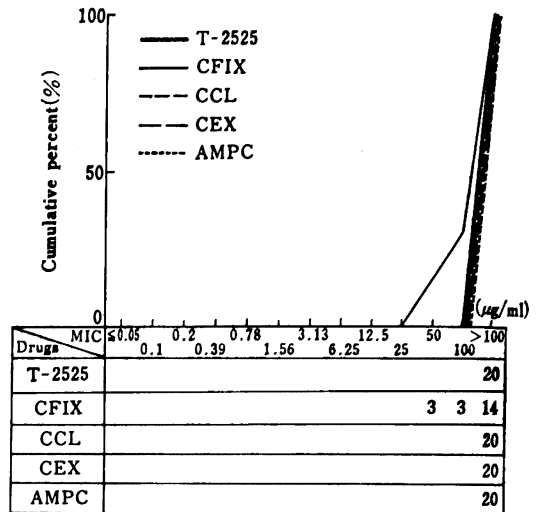
9) *Pseudomonas aeruginosa* に関する成績を Fig. 10 に示した。本剤の MIC は、CFIX を除いた他の薬剤と同様に全株において 100  $\mu$ g/ml 以上に分布した。

II. 臨床成績

1. 対象と薬剤投与方法・量

呼吸器感染症 16 例に T-2588 を投与してその臨床効

Fig. 10 Distribution and cumulative curve of MICs of T-2525 and other  $\beta$ -lactams against 20 strains of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*



果、細菌学的効果および副作用について検討した。本剤の投与対象の内訳は急性気管支炎 1 例、急性肺炎 8 例、気管支拡張症二次感染 2 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例、びまん性汎細気管支炎の急性増悪 1 例、肺気腫二次感染 1 例、肺癌二次感染 1 例であった。

症例の年齢分布は 26 歳から 84 歳、平均 56.8 歳であり、性別は男 6 例、女 10 例であった。体重は 36 kg から 60 kg に分布し、平均 47.3 kg であった。薬剤は全例において 1 日 2 回あるいは 3 回に分けて経口投与したが、1 日投与量は 200 mg が 2 例、300 mg が 9 例、600 mg が 5 例であった。投与日数は 5 日から 15 日にわたり、平均 10.5 日であった。総投与量は 1.0 g から 8.4 g にわたり、平均 3.9 g であった。

2. 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定に際しては、臨床症状（咳嗽、咯痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音等）および臨床検査成績（細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、 $\alpha_2$ -グロブリン、胸部レ線写真所見等）の改善を目標としたが、従来から私どもは細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。

著効：咯痰中から病原細菌が消失し、臨床症状の改善が速やかにかつ著しく、投与開始 3 日以内に改善傾向が強く認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効：咯痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始 5 日以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

Table 1-1 Therapeutic effects of T-2588 on respiratory tract infection

No.	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	T-2588		Bacteriological response	Clinical responses				Clinical effect	Side effect
					Daily dose	Duration (days)		Fever (°C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm <sup>3</sup> )		
1	33	M	57	Acute bronchitis (-)	100mg×3	7	Normal flora ↓ Normal flora	37.3 ↓ 36.0	27 ↓ 11	4+ ↓ 1+	11,000 ↓ 6,600	Excellent	GOT ↑ GPT ↑
2	35	F	49	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> pneumonia (-)	100mg×3	7	Normal flora ↓ Normal flora	37.0 ↓ 36.6	25 ↓ 11	- ↓ -	9,200 ↓ 7,400	Excluded from evaluation	(-)
3	29	F	58	Acute pneumonia (-)	100mg×3	15	Normal flora ↓ Normal flora	36.2 ↓ 36.1	41 ↓ 10	4+ ↓ -	8,800 ↓ 6,400	Excellent	(-)
4	26	F	47	Acute pneumonia (-)	100mg×3	15	<i>S. pneumoniae</i> # ↓ (-)	37.4 ↓ 36.6	54 ↓ N.D.*	6+ ↓ -	8,000 ↓ 4,400	Excellent	(-)
5	37	F	46	Acute pneumonia (-)	100mg×3	15	<i>H. influenzae</i> # ↓ (-)	36.7 ↓ 36.0	7 ↓ 5	- ↓ -	7,500 ↓ 5,200	Excellent	(-)
6	84	F	36	Acute pneumonia (-)	100mg×2	9	<i>H. influenzae</i> ### ↓ (-)	37.5 ↓ 36.5	52 ↓ 45	4+ ↓ ±	7,400 ↓ 4,200	Good	(-)
7	53	M	41	Acute pneumonia (Alcoholic hepatitis)	100mg×3	15	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	37.5 ↓ 36.9	39 ↓ 85	N.D.* ↓ -	6,900 ↓ 4,900	Good	(-)
8	72	F	37	Acute pneumonia (Old pulm. tbc. Old pleuritis Chronic hepatitis)	100mg×2	5	<i>S. pneumoniae</i> ### ↓ (-)	37.2 ↓ 37.1	57 ↓ 87	1+ ↓ ±	4,200 ↓ 3,700	Good	(-)

\* N.D.=not determined

Table 1-2 Therapeutic effects of T-2588 on respiratory tract infection

No.	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	T-2588		Bacteriological response	Clinical responses				Clinical effect	Side effect
					Daily dose	Duration (days)		Fever (°C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm <sup>3</sup> )		
9	79	M	46	Acute pneumonia (Old pulm. tbc.)	200mg×3	13	Normal flora ↓ Normal flora	37.8 ↓ 36.5	42 ↓ 45	3+ ↓ -	7,800 ↓ 5,500	Good	GOT↑
10	77	F	36	Secondary infection with bronchiectasis (Bronchiectasis) (E-B fistel)	200mg×3	7	<i>H. influenzae</i> †† ↓ (-)	37.3 ↓ 36.8	67 ↓ 80	1+ ↓ ±	10,100 ↓ 9,100	Good	(-)
11	71	M	60	Secondary infection with bronchiectasis (Pulm. emphysema) (Old pulm. tbc.)	200mg×3	7	<i>H. influenzae</i> †† ↓ (-)	37.1 ↓ 36.6	18 ↓ 10	2+ ↓ ±	10,100 ↓ 6,200	Good	(-)
12	72	F	45	Acute exacerbation of chronic bronchitis (-)	100mg×3	11	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>6</sup> /ml ↓ (-)	36.8 ↓ 36.6	29 ↓ 15	6+ ↓ 1+	4,400 ↓ 9,300	Good	(-)
13	61	M	51	Acute exacerbation of chronic bronchitis (-)	200mg×3	14	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>5</sup> /ml <i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup> /ml ↓ <i>E. agglomerans</i> 10 <sup>5</sup> /ml	37.4 ↓ 36.6	94 ↓ 25	2+ ↓ 1+	8,000 ↓ 7,400	Good	(-)
14	61	F	49	Acute exacerbation of diffuse panbronchiolitis (-)	100mg×3	14	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>5</sup> /ml ↓ (-)	38.8 ↓ 36.7	72 ↓ 10	1+ ↓ -	9,100 ↓ 8,900	Good	(-)
15	63	M	49	Secondary infection with pulmonary emphysema (Pulm. emphysema)	100mg×3	7	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 ↓ 36.6	66 ↓ 52	4+ ↓ 2+	4,000 ↓ 4,500	Good	(-)
16	55	F	50	Secondary infection with lung cancer (±)	200mg×3	7	Normal flora ↓ Normal flora	38.7 ↓ 36.3	87 ↓ 61	5+ ↓ 3+	8,600 ↓ 6,000	Good	(-)

\* N.D.=not determined

Table 2 Summary of clinical effects of T-2588

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Acute bronchitis	1				1
Pneumonia (without underlying disease)	3	1			4
Pneumonia (with underlying disease)		3			3
Chronic respiratory infection		6			6
Secondary infection with lung cancer		1			1
Total	4	11	0	0	15

(1 case of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia was excluded from clinical evaluation)

Table 3 Bacteriological effect of T-2588

	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Total
<i>S. pneumoniae</i>	2			2
<i>H. influenzae</i>	8(1)*			8
<i>K. pneumoniae</i>	1(1)*			1
Total	11(2)*	0	0	11

(\*) : colonization

やや有効：細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効：細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

### 3. 成績

Table 1 に症例の一覧を示し、Table 2 に疾患別の総合臨床効果を示した。16 例のうちマイコプラズマ肺炎と診断された1例は効果判定から除外した。効果判定が可能であった15例に対するT-2588の臨床効果の内訳は著効4例、有効11例、やや有効0、無効0であり、有効率は100%であった。

Table 3 は細菌学的効果についてのまとめである。16 例中10例から有意の病原細菌11株を分離し、その内容は *S. pneumoniae* 2株、*H. influenzae* 8株、*K. pneumoniae* 1株であった。全株が本剤の投与により消失した。投与後出現菌は少なく、*E. agglomerans* の1株のみであった。

以下に代表的な症例の経過概要と臨床効果を簡単に記す。

#### 症例4 26歳女 47kg 急性肺炎

昭和59年10月15日から咳嗽、喀痰、発熱、喘鳴が出現し、喀痰が次第に膿性痰となるため10月22日当科外来を受診した。胸部レ線写真にて右下肺野外側に浸潤陰影を認め、急性肺炎の診断で入院した。喀痰からは *S. pneumoniae* を分離した。本剤の1回100mg、1日3回の投与により起炎菌は消失し、上記症状の順調な改善も得られ、さらに胸部レ線陰影も2週間後には完全に

消失して著効と判定した。

#### 症例6 84歳女 36kg 急性肺炎

Fig. 11 に臨床経過を示した。

昭和59年5月初めから咳嗽、黄色痰、鼻閉感が出現して近医を受診したが改善せず、5月15日当科に紹介されて入院した。胸部レ線写真では右中肺野に浸潤性陰影を認め、喀痰からは *H. influenzae* を分離した。5月16日から本剤を1回100mg、1日2回投与して5~6日後には上記症状はほぼ消失し、起炎菌の消失と胸部レ

Fig. 11 Case No. 6 84 y. o., Female, 36 kg, Acute pneumonia

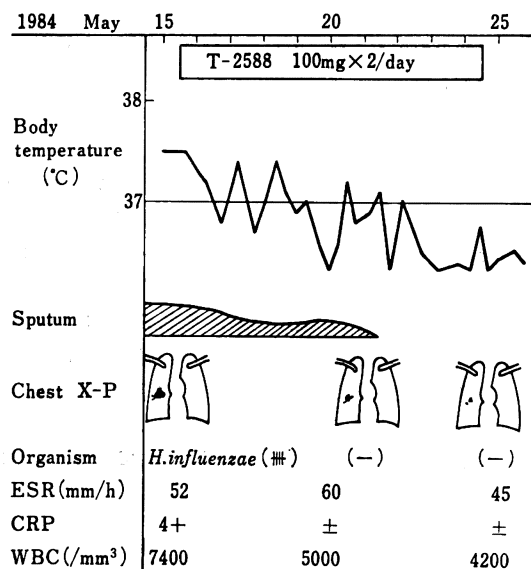


Fig. 12 Case No. 9 79 y. o., Male, 46 kg, Acute pneumonia, Old pulm. tbc. (post ope.)

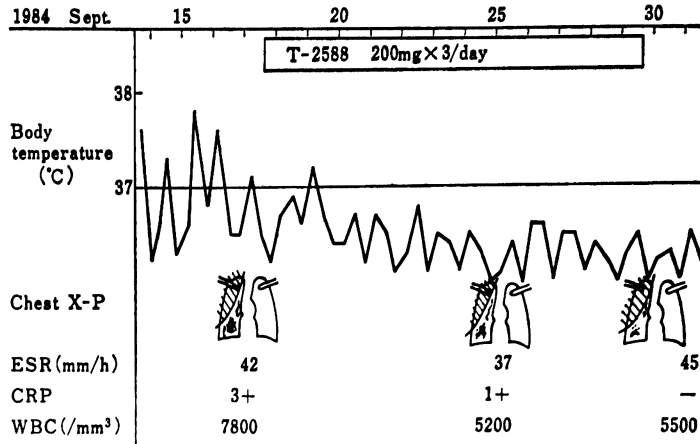
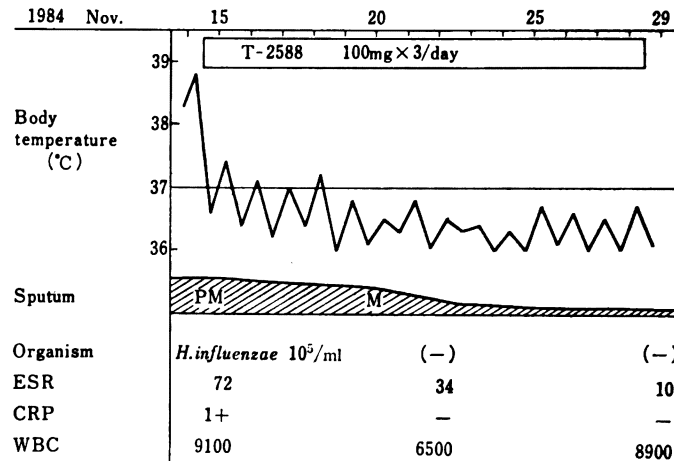


Fig. 13 Case No. 14 61 y. o., Female, 49 kg, Diffuse panbronchiolitis



線陰影の改善および臨床検査成績の改善が得られて有効と判定した。

症例 9 79 歳 男 46 kg 急性肺炎, 陳旧性肺結核 Fig. 12 に臨床経過を示した。

昭和 59 年 6 月初め肺炎を発症して近医に通院していたが改善せず, CO<sub>2</sub> ナルコーシスの状態で 6 月 26 日当院に入院した。気管切開下にレスピレーターを装着して改善し, 8 月後半には気管切開部を閉鎖した。9 月上旬外泊後, 13 日から咳嗽, 喀痰, 発熱が出現し, 胸部レ線写真で新たな陰影の出現を認めた。喀痰からは有意の病原菌を分離できなかったが, 本剤の 1 回 200 mg, 1 日 3 回の投与により, 臨床症状の改善と臨床検査成績の改善および胸部レ線陰影の改善が得られて有効と判定した。

症例 13 61 歳 男 51 kg 慢性気管支炎急性増悪 昭和 52 年頃から慢性気管支炎の診断で近医にて治療

を受けていた。昭和 58 年 6 月から当科外来に通院していたが, 昭和 59 年 11 月初旬より咳嗽, 喀痰量の増加, 37°C 台の発熱が出現した。喀痰からは *H. influenzae* と *K. pneumoniae* を分離した。当科外来にて 11 月 8 日から本剤を 1 回 200 mg, 1 日 3 回投与して, 上記臨床症状の改善と臨床検査成績の改善および起炎菌の消失が得られて有効と判定した。

症例 14 61 歳 女 49 kg びまん性汎細気管支炎急性増悪

Fig. 13 に臨床経過を示した。

以前からびまん性汎細気管支炎があり, 時々感染をくり返すため当科に通院していた。昭和 59 年 10 月 15 日から軽度の急性増悪を起し bacampicillin (BAPC) の経口投与を受けていた。11 月 8 日から内服を中止していたところ 11 月 12 日から 39°C におよぶ発熱とともに咳嗽, 喀痰量の増加が出現した。喀痰からは *H. influenzae* を



Table 4-1 Laboratory findings before and after administration of T-2588

No.	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Administration of T-2588		RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosinophil (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT **	GPT **	Al-P **	BUN **	S-Cr. **
				Daily dose	Duration (days)										
1	33	M	57	300mg	7	2.1g	15.3 ↓	11,000 ↓	2.8 ↓	30.8 ↓	25 ↓	31 ↓	115 ↓	14.0 ↓	0.9 ↓
2	35	F	49	300mg	7	1.9g	17.2 ↓	6,600 ↓	3.0 ↓	37.9 ↓	37 ↓	59 ↓	115 ↓	13.0 ↓	0.8 ↓
3	29	F	58	300mg	15	4.2g	14.5 ↓	9,200 ↓	1.0 ↓	46.0 ↓	18 ↓	25 ↓	85 ↓	9.0 ↓	0.6 ↓
4	26	F	47	300mg	15	4.2g	13.3 ↓	7,400 ↓	2.2 ↓	32.4 ↓	20 ↓	30 ↓	68 ↓	8.0 ↓	0.7 ↓
5	37	F	46	300mg	15	4.2g	13.0 ↓	8,800 ↓	2.3 ↓	25.0 ↓	24 ↓	35 ↓	65 ↓	10.0 ↓	0.6 ↓
6	84	F	36	200mg	9	1.8g	13.5 ↓	6,400 ↓	2.5 ↓	31.1 ↓	15 ↓	24 ↓	52 ↓	9.0 ↓	0.7 ↓
							14.0 ↓	8,000 ↓	1.1 ↓	16.9 ↓	24 ↓	7 ↓	132 ↓	19.0 ↓	1.2 ↓
							13.8 ↓	4,400 ↓	6.9 ↓	22.3 ↓	8 ↓	12 ↓	101 ↓	14.0 ↓	0.8 ↓
							14.0 ↓	7,500 ↓	2.1 ↓	25.0 ↓	17 ↓	18 ↓	71 ↓	14.0 ↓	0.6 ↓
							14.9 ↓	5,200 ↓	3.7 ↓	21.2 ↓	22 ↓	37 ↓	76 ↓	10.0 ↓	0.5 ↓
							10.0 ↓	7,400 ↓	0 ↓	21.1 ↓	21 ↓	10 ↓	358 ↓	20.6 ↓	0.8 ↓
							9.6 ↓	4,200 ↓	4.5 ↓	30.7 ↓	17 ↓	10 ↓	271 ↓	20.1 ↓	0.8 ↓

○.....Abnormal value probably related to administration of T-2588

\*\* Normal range of liver and kidney function

Hospital	GOT		GPT		Al-P		BUN		S-Cr.		Case No.	
	8-27 IU/L	3-31 IU/L	74-220 IU/L	8-20 mg/dl	0.5-1.2 mg/dl	9, 16						
Tohoku University	10-28 IU/L	4-27 IU/L	60-210 IU/L	8-20 mg/dl	0.7-1.8 mg/dl	6, 8, 10, 11						
Sendai Kosei Hospital	0-35 IU/L	0-40 IU/L	30-115 IU/L	6-25 mg/dl	0.5-1.5 mg/dl	1, 2, 3, 4, 5, 7						
Hachinohe Municipal Hospital	8-40 K-U	5-30 K-U	2.7-10.0 KA-U	8-20 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	12, 13, 14, 15						

Table 4-2 Laboratory findings before and after administration of T-2588

No.	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Administration of T-2588			RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosinophil (%)	Platelet ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	GOT **	GPT **	A-I-P **	BUN **	S-Cr. **
				Daily dose	Duration (days)	Total dose										
7	53	M	41	300mg	15	4.2g	379 ↓	13.9 ↓	6,900 ↓	0.1 ↓	18.1 ↓	414 ↓	126 ↓	350 ↓	21.0 ↓	1.1 ↓
8	72	F	37	200mg	5	1.0g	347 ↓	10.7 ↓	4,200 ↓	2.0 ↓	28.4 ↓	21 ↓	12 ↓	183 ↓	13.4 ↓	0.6 ↓
9	79	M	46	600mg	13	7.2g	344 ↓	11.3 ↓	7,800 ↓	3.5 ↓	21.5 ↓	27 ↓	16 ↓	150 ↓	17.0 ↓	0.8 ↓
10	77	F	36	600mg	7	4.2g	423 ↓	11.5 ↓	10,100 ↓	1.0 ↓	27.0 ↓	26 ↓	8 ↓	182 ↓	14.3 ↓	0.9 ↓
11	71	M	60	600mg	7	4.2g	413 ↓	11.2 ↓	9,100 ↓	1.5 ↓	26.9 ↓	26 ↓	11 ↓	173 ↓	17.3 ↓	0.9 ↓
12	72	F	45	300mg	11	3.0g	469 ↓	16.7 ↓	10,100 ↓	1.5 ↓	19.4 ↓	27 ↓	18 ↓	124 ↓	24.7 ↓	1.0 ↓
							477 ↓	17.0 ↓	6,200 ↓	3.0 ↓	24.1 ↓	26 ↓	26 ↓	133 ↓	20.5 ↓	0.8 ↓
							481 ↓	15.4 ↓	4,400 ↓	2.0 ↓	25.5 ↓	20 ↓	10 ↓	5.6 ↓	12.1 ↓	0.8 ↓
							454 ↓	14.7 ↓	9,300 ↓	0 ↓	15.6 ↓	18 ↓	8 ↓	6.9 ↓	11.1 ↓	1.1 ↓

○.....Abnormal value probably related to administration of T-2588

\*\* Normal range of liver and kidney function

Hospital	GOT		GPT	A-I-P	BUN	S-Cr.	Case No.
	8-27 IU/L	3-31 IU/L					
Tohoku University	8-27 IU/L	3-31 IU/L	74-200 IU/L	8-20 mg/dl	0.5-1.2 mg/dl	9, 16	
Sendai Kosei Hospital	10-28 IU/L	4-27 IU/L	60-210 IU/L	8-20 mg/dl	0.7-1.8 mg/dl	6, 8, 10, 11	
Hachinohe Municipal Hospital	0-35 IU/L	0-40 IU/L	30-115 IU/L	6-25 mg/dl	0.5-1.5 mg/dl	1, 2, 3, 4, 5, 7	
Takeda General Hospital	6-40 K-U	5-30 K-U	2.7-10.0 KA-U	8-20 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	12, 13, 14, 15	

Table 4-3 Laboratory findings before and after administration of T-2588

No.	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Administration of T-2588			RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosinophil (%)	Platelet ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	GOT **	GPT **	Al-P **	BUN **	S-Cr. **
				Daily dose	Duration (days)	Total dose										
13	61	M	51	600mg	14	8.4g	484 ↓ 490	16.5 ↓ 16.4	8,000 ↓ 7,400	1.0 ↓ 5.0	30.4 ↓ 22.4	26 ↓ 31	24 ↓ 28	N.D.* ↓ N.D.*	14.2 ↓ 11.9	0.9 ↓ 0.8
14	61	F	49	300mg	14	4.2g	417 ↓ 404	12.6 ↓ 12.0	9,100 ↓ 8,900	0 ↓ 1.0	27.9 ↓ 32.0	16 ↓ 24	10 ↓ 21	N.D.* ↓ N.D.*	11.9 ↓ 10.5	1.0 ↓ 1.0
15	63	M	49	300mg	7	2.1g	379 ↓ 378	12.9 ↓ 13.0	4,000 ↓ 4,500	2.0 ↓ 2.0	34.0 ↓ 30.6	24 ↓ 26	19 ↓ 20	N.D.* ↓ N.D.*	9.9 ↓ 12.6	0.8 ↓ 0.9
16	55	F	50	600mg	7	4.2g	387 ↓ 374	11.0 ↓ 10.6	8,600 ↓ 6,000	2.0 ↓ 1.5	25.5 ↓ 23.1	64 ↓ 139	37 ↓ 89	231 ↓ 248	18.0 ↓ 17.0	0.7 ↓ 0.7

\* N.D. = Not determined

\*\* Normal range of liver and kidney function

	GOT	GPT	Al-P	BUN	S-Cr.	Case No.
Tohoku University	8-27 IU/L	3-31 IU/L	74-220 IU/L	8-20 mg/dl	0.5-1.2 mg/dl	9, 16
Sevda Kosei Hospital	10-28 IU/L	4-27 IU/L	60-210 IU/L	8-20 mg/dl	0.7-1.8 mg/dl	6, 8, 10, 11
Hachinohe Municipal Hospital	0-35 IU/L	0-40 IU/L	30-115 IU/L	6-25 mg/dl	0.5-1.5 mg/dl	1, 2, 3, 4, 5, 7
Takeda General Hospital	8-40 K-U	5-30 K-U	2.7-10.0 KA-U	8-20 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	12, 13, 14, 15

分離した。当科外来で本剤を1回 100 mg, 1日3回投与して4日後にはほぼ平熱化し, 起炎菌の消失, 臨床症状, 臨床検査成績の改善が得られて有効と判定した。

#### 症例 16 55 歳 女 50 kg 肺癌二次感染

昭和 59 年 5 月から肺癌として入院治療を受けていた。同年 8 月 6 日に気管支鏡および気管支造影検査を受けたところ, その夜から咳嗽, 喀痰, 38.7°C の発熱が出現した。喀痰からは有意の病原菌は分離できなかったが, 本剤の 1 回 200 mg, 1 日 3 回の投与を開始して翌日には平熱化し, 臨床症状および臨床検査成績の改善も得られて有効と判定した。

#### 4. 副作用

本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。Table 4 には臨床検査成績の推移を示したが, 施設により正常値の範囲が異なるので, Table 4 には各施設の肝・腎機能の正常値を付記するとともに, 本剤の投与に起因すると考えられる異常値についてはそれを丸で囲んで示した。

本剤が投与された 16 例においてアレルギー症状や消化器症状など副作用症状の認められた例はなかった。臨床検査成績の異常として GOT と GPT の上昇を 1 例 (症例 No. 1), GOT のみの上昇を 1 例 (症例 No. 9) に認めたが, いずれも軽度であり, 検査成績を追跡し得た 1 例では投与終了後には正常化した。これらの異常については本剤投与に起因するものである可能性が考えられる。

なお, 症例 16 では GOT と GPT の上昇が見られるが, これは肺癌の肝転移によるものであり, 本剤との因果関係はないものと判断した。

### III. 考 察

近年の  $\beta$ -ラクタム系抗生物質, 特にセフェム系抗生物質の新たな進展は特に注射用製剤において目覚ましく, 1970 年代に臨床上の問題とされていた種々のグラム陰性桿菌に対する抗菌活性が飛躍的に強化されたいわゆる第 2, 第 3 世代の薬剤が 1970 年代後半から 1980 年代初めに実用化されるに至った。これらの薬剤は, 従来の第 1 世代セフェム系抗生物質の抗菌力が不十分だった *H. influenzae* や種々の腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) が 0.1  $\mu\text{g/ml}$  あるいはそれ以下のレベルで強力にかつ殺菌的に作用し, しかもその大多数の薬剤が近年増加している種々の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対して強い安定性を獲得した。しかしながら経口用のセフェム系抗生物質においてはこのような進展は少なかった。現時点における標準薬と目される CCL においてもその抗菌力は従来の標準薬と考えられていた CEX より数倍上回るものの, 内服時の吸収率は CEX よりやや劣ると

いう欠点を有し, このことは cefatrizine (CFT) においても同じである。また, cefradine (CED), cefroxadine (CXD), cefadroxil (CDX) をも含めてこれら一群の薬剤は全て  $\beta$ -ラクタマーゼ, 特にセファロスポリナーゼに対して不安定であり, *H. influenzae* や種々の腸内細菌に対する抗菌力も不十分と言わざるを得ない。その意味ではこれら一群の薬剤はいわゆる第 1 世代のセフェム系抗生物質として分類されるべきものであり, これらの欠点を克服した薬剤の実用化が必要とされていた。

T-2588 より以前にわが国において開発された経口用のセフェム系抗生物質である CFIX<sup>®</sup> はこのような欠点を克服した最初の薬剤として高く評価されるべき薬剤である。CFIX は特にグラム陰性桿菌に対する強い抗菌力と  $\beta$ -ラクタマーゼに対する強い安定性を有しており, 第 3 世代のセフェム系抗生物質として位置づけすべき薬剤である。しかしながら CFIX もまた, 多くの注射用の第 3 世代セフェム系抗生物質がそうであったようにその抗菌力はグラム陽性菌, 特に *S. aureus* に対して不十分である。しかるに, 第 3 世代のセフェム系抗生物質が実用化された 1980 年代初頭から多くの施設においてグラム陽性菌, 特に, *S. aureus* の分離頻度が増加する, という現象がみられ, このことは著者らの施設においても同様であった<sup>8-10)</sup>。しかも従来のメチシリンを初めとする耐性ブドウ球菌用の半合成ペニシリンやセファゾリンなどの第 1 世代セフェム系抗生物質に対しても強い耐性を有するいわゆるメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA あるいは CRSA) の分離の報告が相次ぐようになった<sup>6,7)</sup>。このことは, 先に述べたように第 3 世代のセフェム系抗生物質がグラム陽性菌, 特に *S. aureus* に対して第 1, 第 2 世代のセフェム系抗生物質よりも抗菌活性が低下しているためにもたらされた現象である, と考えられる, と同時に, 感染症に対する抗生物質の現在の用法に反省を促すものである。このような現状に鑑みれば, これから必要とされる抗生物質は, 強毒菌であるグラム陽性菌に対して第 1 世代の薬剤と同等の抗菌活性を有すると同時に, 近年第 3 世代の薬剤において達成されたグラム陰性菌に対する強い抗菌活性をも併せ持つ新しい薬剤であると考えられる。T-2588 はその資格を十分に有する薬剤であり, 従来の第 3 世代セフェム系抗生物質の弱点であるグラム陽性菌に対する抗菌活性をも併せ持つ新しい経口用の薬剤である。

今回の私どもの *in vitro* 抗菌力に関する検討においても, *S. aureus* に対する本剤の抗菌力は CFIX よりは大分優れ, CCL や CEX とほぼ同等であった。また *S. pneumoniae* や *S. pyogenes* など他のグラム陽性菌に対しても AMPC とほぼ同等の強い抗菌力を示した。グラ

△陰性菌の内、*H. influenzae* と *E. coli* に対しては、検討した薬剤の中では最も優れていることが知られた。他の腸内細菌に対しても強い抗菌力を示しており、グラム陰性菌に対しても注射用の第3世代の抗生物質に匹敵する抗菌力を示すことが知られた。従って種々の感染症における起炎菌のスペクトラムを広くカバーするものと考えられる。

私どもが研究の対象としている呼吸器感染症における起炎菌の構成には常に変貌が見られるが、他の部位の感染症の場合とは異なって、未だにグラム陽性菌が起炎菌として占める比重が大きい<sup>3-5)</sup>。すなわち呼吸器感染症における主要な起炎菌はグラム陽性菌では *S. pneumoniae* と *S. aureus* であり、頻度として1/3以上を占めている。またグラム陰性菌では *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* が主要な起炎菌であり、近年では *B. catarrhalis* の増加が報告されている<sup>8,9)</sup>。これらの菌種が呼吸器感染症における主要な起炎菌と目されるが、経口剤の主な対象である外来患者における起炎菌として重要なものは *H. influenzae* と *S. pneumoniae* であり、*K. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* がこれに次ぐ<sup>4,5)</sup>。これらに対し十分な抗菌活性を有することが、呼吸器感染症に対する経口剤の第1次選択薬剤としての適応である、と考えられる。本剤はその意味で、従来の経口用セフェム系抗生物質の弱点を克服した薬剤であり、呼吸器感染症に対する第1次選択薬剤としての臨床的位置づけを有すると考えられる。

我々の本剤に関する臨床的検討においても、慢性気道感染症をも含む種々の呼吸器感染症に対して十分に満足

すべき臨床効果と有用性が得られることが知られた。今後、臨床の場に本剤を応用する際にも、これらの優れた特長を踏まえつつ対象を的確に選んで投与することにより、種々の呼吸器感染症に正しく対応することが可能になると考える。

#### 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, 東京, 1985
- 2) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, FK 027, 横浜, 1984
- 3) 今野 淳, 青沼清一: 肺感染症の診断, 起炎菌の変遷。現代医療 15: 1597~1600, 1983
- 4) 渡辺 彰, 大泉耕太郎: 原因菌不明の呼吸器感染症に対する化学療法, いわゆる blind chemotherapy について。臨床のあゆみ 4 (8): 12~17, 1984
- 5) 渡辺 彰: 呼吸器感染症における起炎菌の変貌と化学療法剤の使い方。クリニカ 12: 813~819, 1985
- 6) 横田 健:  $\beta$ -ラクタム剤の耐性機序とその対策。Progress in Medicine 3: 1251~1261, 1984
- 7) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)。医学のあゆみ 131: 951~956, 1984
- 8) 宇塚良夫, 永武 毅: 呼吸器感染症, 菌側因子をめぐる最近の動向, Branhamella catarrhalis。臨床と細菌 11: 16~20, 1984
- 9) 永武 毅, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄: ブランハメラ感染症, 呼吸器感染症における  $\beta$ -lactamase 産生菌の急増とその臨床像。医学のあゆみ 131: 823~826, 1984

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF T-2588 (T-2525)  
AND ITS THERAPEUTIC EFFICACY ON  
LOWER RESPIRATORY INFECTIONS

AKIRA WATANABE, AKIO EBINA, KOTARO OIZUMI, MASAKO SASAKI,  
SEIICHI AONUMA, KIKUO ONUMA, REIKO ONO, YOSHIHIRO HONDA  
NORIKO OTANI and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, The Research Institute for  
Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

KIYOSHI KAWAMORITA

Second Department of Internal Medicine, Hachinohe Municipal Hospital

TSUGUSHI ITO

Department of Respiratory Diseases, Takeda General Hospital

T-2588, an ester derivative of T-2525, was developed in Japan as a new cephem for oral use. *In vitro* antimicrobial activity of T-2525 was examined by a broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system, and therapeutic effects of T-2588 on lower respiratory infections were evaluated.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of T-2525, cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cephalixin (CEX) and amoxicillin (AMPC) against 223 clinical isolates consisting of nine species were determined. T-2525 was more highly active against *H. influenzae* and *E. coli* than any other antibiotics. T-2525 was almost as active as cephalixin or cefaclor against *S. aureus*, and as active as amoxicillin against *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*. T-2525 was as active as cefixime against *E. cloacae*. Against *K. pneumoniae* and *S. marcescens*, T-2525 was more active than cefaclor or amoxicillin, but somewhat less active than cefixime. T-2525 was found to be less active against all the strains tested of *P. aeruginosa* with MICs above 100 µg/ml.

A daily dose of 200 to 600 milligrams of T-2588 was given orally to a total of 16 cases which consisted of one patient with acute bronchitis, eight patients with acute pneumonia, six patients with chronic respiratory diseases and one patient with infection associated with lung cancer. The clinical effects were excellent in four patients, good in 11, and there was no case evaluated as fair or poor. One patient with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia was excluded from clinical evaluation.

A total of eleven strains which consisted of two strains of *S. pneumoniae*, eight strains of *H. influenzae* and one strain of *K. pneumoniae*, were identified as causative organisms, and all of them were eradicated by the treatment with T-2588.

No any side effect was observed in all patients. An elevation of values of serum transaminase was observed in two patients. These adverse reactions disappeared after completion of the therapy with T-2588.

From the above results, it was concluded that T-2588 is one of the most useful antibiotics for oral use, for the treatment of lower respiratory infections.