

T-2588 の基礎的、臨床的検討

河合美枝子・横瀬 節・豊田丈夫・斎藤礼子

山縣 元・福井俊夫・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科

富山化学工業(株)で新しく開発された経口用エステル型セフェム系抗生物質、T-2588 について、基礎的、臨床的検討を行なった。当院の臨床分離保存株、8 菌種 (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *E. cloacae*, *Serratia marcescens*, *H. influenzae*) についての MIC を他の抗生剤 cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC), cefoperazone (CPZ), cefmenoxime (CMX) と比較検討した。グラム陽性球菌に対しては、最も優れた感受性を示した。*P. aeruginosa* には無効とされているが、グラム陰性桿菌に対しては、CMX よりやや劣る菌種が二、三あったものの、経口剤の CCL や CEX よりも遙かに優れた感受性を示した。

臨床的検討では、当院の入院ならびに外来患者 14 症例に経口投与した。年齢は、24~75 歳、投与量は 200~300 mg/日 を 2~3 回に分け食後(経口)投与した。投与期間は 3~17 日間であった。症例は、呼吸器感染症 8 例(急性気管支炎 1, 肺炎 6, 慢性気管支炎 1), 尿路感染症 6 例、計 14 例であった。

効果判定は、著効 3 例、有効 9 例で、有効率は 100% であった。臨床症状からも、臨床検査値からも、特に副作用は認められなかった。本剤は、安全で有用な抗生物質と思われた。

T-2588 は、富山化学工業(株)で新しく開発された経口用エステル型セフェム系抗生物質である。構造式は Fig. 1 に示した。本剤は、経口投与後、腸管から吸収され、エステラーゼにより抗菌活性を示す T-2525 に加水分解される。

本剤は、 β -lactamase に対し強い抵抗性を示し、グラム陽性菌ならびに陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、強い抗菌力を持つと言われている。特に、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* では、CEX, CCL より優れた感受性を示すという。また、従来の経口剤では、感受性の低かった *Citrobacter*, *Enterobacter*, Indole (+) *Proteus* および *Serratia* に対しても強い抗菌力を有するという¹⁾。

我々は、本剤の基礎的、臨床的検討を行ない、若干の成績を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

当院の臨床分離保存株、8 菌種 (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *H. influenzae*) 123 株に対する本剤の MIC を日本化学療法学会標準法により測定し、他の抗生剤、CEX, CCL, AMPC, CPZ, CMX と比較検討した。

2. 成績 (Fig. 2-1~8)

Fig. 2-1 に示したように、*S. pyogenes* に対しては、本剤が、CMX, AMPC と共に、最も強い抗菌力を示し、MIC は、0.01 μ g/ml 以下であり、CCL, CEX より遙かに強い抗菌力を示した。*S. pneumoniae* に対しても同様の結果で、最も強い抗菌力を示した (Fig. 2-2)。

E. coli に対しては、CMX, CPZ よりは、やや劣るも

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

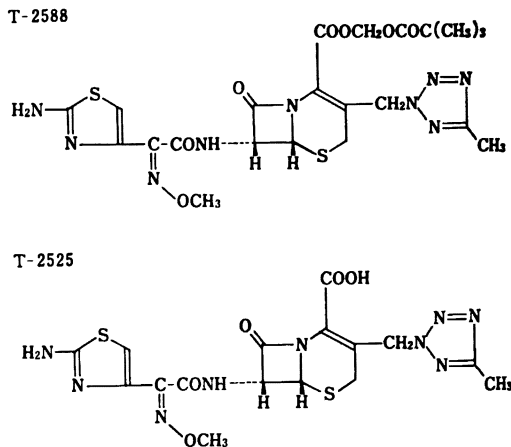
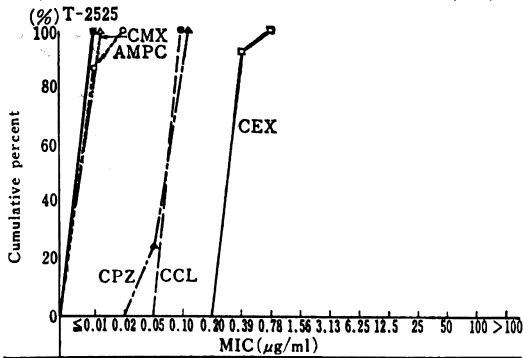
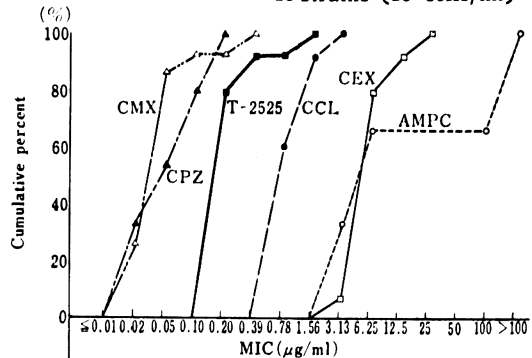


Fig. 2-1 Sensitivity distribution and cumulative curve of *Streptococcus pyogenes* 16 strains (10^8 cells/ml)



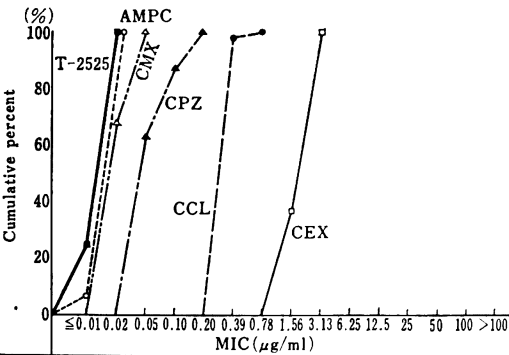
T-2525	16
CEX	15 1
CCL	16
AMPC	14 2
CPZ	4 12
CMX	16

Fig. 2-3 Sensitivity distribution and cumulative curve of *Escherichia coli* 15 strains (10^8 cells/ml)



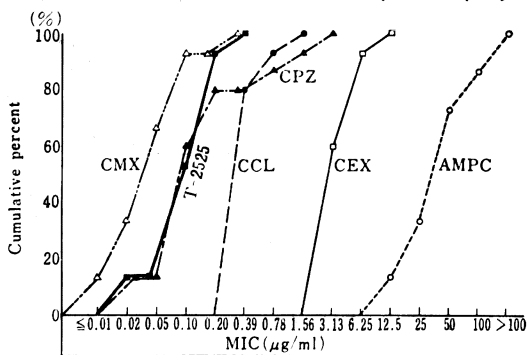
T-2525	12 2 1
CEX	1 11 2 1
CCL	9 5 1
AMPC	5 5 5
CPZ	5 3 4 3
CMX	4 9 1 1

Fig. 2-2 Sensitivity distribution and cumulative curve of *Streptococcus pneumoniae* 16 strains (10^8 cells/ml)



T-2525	4 12
CEX	6 10
CCL	15 1
AMPC	1 15
CPZ	10 4 2
CMX	11 5

Fig. 2-4 Sensitivity distribution and cumulative curve of *Klebsiella pneumoniae* 15 strains (10^8 cells/ml)



T-2525	2 6 6 1
CEX	9 5 1
CCL	12 2 1
AMPC	2 3 6 2 2
CPZ	2 7 3 1 1 1
CMX	2 3 5 4 1

の、CCL, CEX, AMPC より遙かに強い抗菌力を示した (Fig. 2-3)。

K. pneumoniae に対しては CMX より2管程度劣るものの、CPZと同様、強い抗菌力を示し、CCL, CEX, AMPC より遙かに優れていた (Fig. 2-4)。

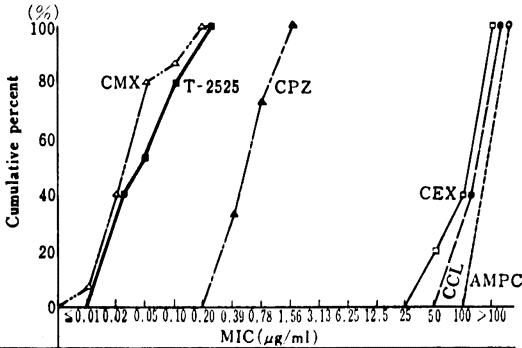
Proteus vulgaris では、CMX とほぼ同様の、CPZ より3~4管程度強い抗菌力を示した。CCL, CEX, AMPC は、50 μg/ml 以上を示し、耐性であった (Fig. 2-5)。

E. cloacae では、CPZ, CMX より2管程度劣っていた。累積カーブでは、一部耐性がみられたが、CCL, CEX, AMPC より遙かに強い抗菌力を示した (Fig. 2-6)。

S. marcescens に対しては、CMX が最も優れ、本剤は、これに次ぐ強い抗菌力を示した。CPZ は、本剤より2~3管程度劣っていた。CCL, CEX, AMPC は、100 μg/ml 以上の MIC を示し耐性であった (Fig. 2-7)。

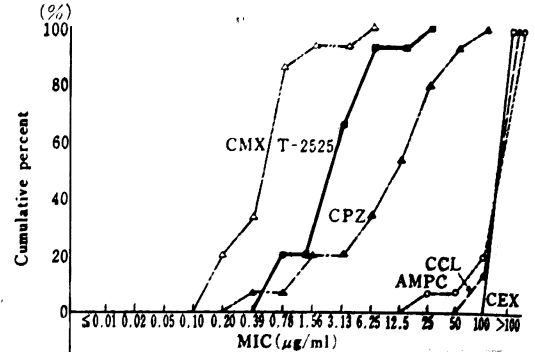
H. influenzae に対しては、CMX, CPZ と共に、極め

Fig. 2-5 Sensitivity distribution and cumulative curve of *Proteus vulgaris* 15 strains (10^6 cells/ml)



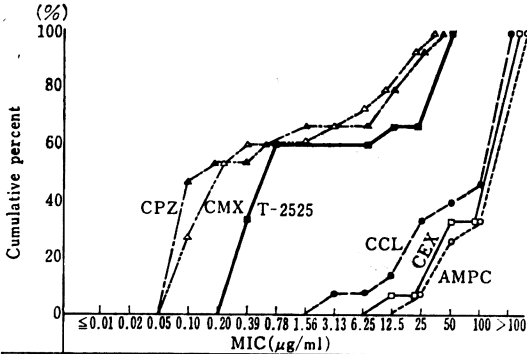
T-2525	6	2	4	3					
CEX					3	3	9		
CCL					6	9			
AMPC								15	
CPZ			5	6	4				
CMX	1	5	6	1	2				

Fig. 2-7 Sensitivity distribution and cumulative curve of *Serratia marcescens* 15 strains (10^6 cells/ml)



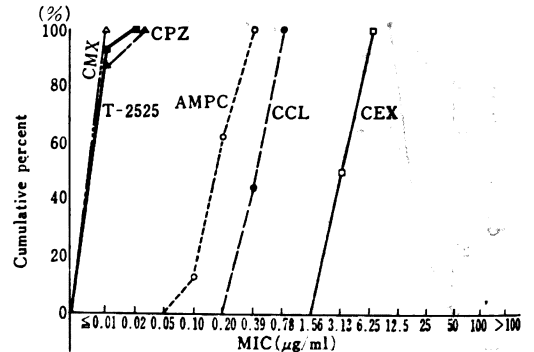
T-2525			3	7	4	1			
CEX								15	
CCL							2	13	
AMPC						1	2	12	
CPZ			1	2	2	3	4	2	1
CMX			3	2	8	1	1		

Fig. 2-6 Sensitivity distribution and cumulative curve of *Enterobacter cloacae* 15 strains (10^6 cells/ml)



T-2525			5	4		1	5		
CEX						1	4	10	
CCL					1	1	3	1	8
AMPC							1	3	10
CPZ		7	1		1	1		2	2
CMX		4	4	1		1	1	1	2

Fig. 2-8 Sensitivity distribution and cumulative curve of *Haemophilus influenzae* 16 strains (10^6 cells/ml)



T-2525	15	1							
CEX						8	8		
CCL				7	9				
AMPC			2	8	6				
CPZ	14	2							
CMX	16								

て強い抗菌力を示し、AMPCより5管、CCLより7管程度良好であった (Fig. 2-8)。

II. 臨床的検討

1. 対象

昭和59年5月から59年11月までに、当院内科を受診した14症例を対象とした。性別は、男性4例、女性10例で、年齢は、24~75歳であった。疾患は、呼吸器感染症8例(急性気管支炎1、肺炎6、慢性気管支炎1)、尿路感染症6例であった。

2. 方法

T-2588、100mgを1日2~3回、食後に経口投与した。投与期間は、3~17日間、投与総量は、600~3,400mgであった。

3. 効果判定

臨床症状、起炎菌ならびに臨床検査値の推移より、総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

4. 成績

Table 1 Clinical effect of T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose Duration (days)	Isolated organism		Effect	Side effect	Remark
				Before	After			
1	61 F	Acute bronchitis	100mg×3 (7)	<i>E. cloacae</i>	(-)	Good	(-)	
2	72 F	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	100mg×2 (12)	(-)	(-)	Unknown	(-)	Mycoplasma
3	70 M	Pneumonia	100mg×2 (13)	(-)	(-)	Good	(-)	
4	58 F	Pneumonia (Bronchiectasis)	100mg×2 (17)	(-)	(-)	Good	(-)	
5	40 F	Pneumonia (Chronic bronchitis)	100mg×2 (7)	(-)	(-)	Good	(-)	
6	37 M	Pneumonia	100mg×2 (14)	(-)	(-)	Good	(-)	
7	75 M	Pneumonia (Cerebral infarction)	100mg×2 (10)	(-)	(-)	Good	(-)	
8	58 F	Pneumonia (Cerebral infarction)	100mg×2 (3)	(-)	(-)	Unknown	(-)	Mycoplasma
9	71 F	Chronic pyelonephritis (Liver cirrhosis)	100mg×2 (11)	<i>E. coli</i>	<i>Serratia</i>	Good	(-)	
10	59 F	Acute pyelonephritis	100mg×2 (14)	<i>E. coli</i>	(-)	Good	(-)	
11	59 M	UTI (Cerebral infarction)	100mg×2 (7)	<i>S. faecalis</i>	(-)	Excellent	(-)	
12	24 F	UTI	100mg×2 (7)	<i>E. coli</i>	(-)	Excellent	(-)	
13	71 F	UTI (Diabetes mellitus)	100mg×2 (7)	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Good	(-)	
14	47 F	UTI	100mg×2 (7)	<i>E. coli</i>	(-)	Excellent	(-)	

Table 1 に示したように、投与症例 14 例中、肺炎 1 例、慢性気管支炎 1 例の計 2 例は、マイコプラズマであったので副作用以外の効果判定からは除外した。12 例の成績は、著効 3 例、有効 9 例で、有効率は 100% であった。疾患別では、呼吸器感染症 6 例中、有効が 6 例（急性気管支炎 1、肺炎 5）、尿路感染症 6 例中、著効 3（単純性尿路感染症 3）、有効 3（単純性尿路感染症 1、腎盂腎炎 2）であった。細菌学的効果は、呼吸器感染症の 4 例で起炎菌が不明であったが、1 例で *Enterobacter* が消失した。尿路感染症では、6 例中 4 例で菌が消失したが、他の 2 例は、投与後に菌交代がみられた。1 例で、*P. aeruginosa* が、もう 1 例で *Serratia* が検出された。2 例共、臨床症状、検査値が改善したので臨床効果判定では、有効とした。

5. 副作用 (Table 2)

臨床症状からも、臨床検査値からも、特に副作用は認められなかった。

以下に特に良好な経過を示した症例を報告する。

症例 3 70 歳 男 肺炎 (Fig. 3)

咳嗽、膿性痰、発熱を主訴に入院。胸部レントゲン写真で右下肺野に陰影があり、赤沈、CRP の亢進がみられた。起炎菌は、検出されなかったが、本剤を、1 日 200 mg (分 2) 投与後、3 日で下熱、2 週間後には、肺の陰影も消失した。赤沈、CRP も正常化し、有効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 10 59 歳 女 急性腎盂腎炎 (Fig. 4)

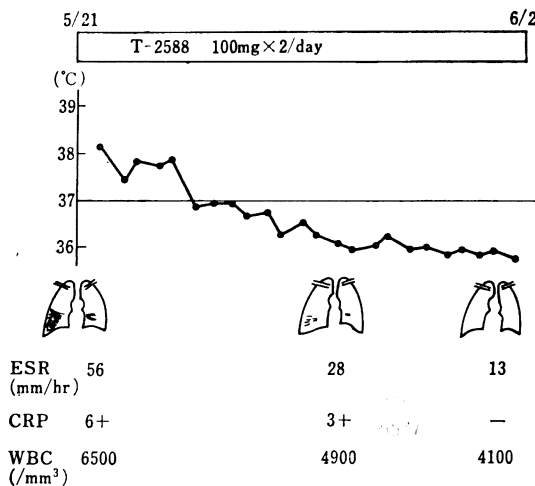
発熱、腰痛を主訴に入院。白血球増多、赤沈、CRP の亢進、膿尿、蛋白尿がみられた。起炎菌は、*E. coli* で

Table 2 Laboratory findings before and after T-2588 therapy

Case No.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plts ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	352	12.1	34.3	6,800	23.5	14	12	112	15	1.2
	A	350	12.2	33.8	4,300	28.5	12	11	120	17	1.1
2	B	398	12.2	37.3	10,600	26.2	19	10	140	12	1.2
	A	432	13.0	40.0	14,000	27.0	23	19	193	16	1.2
3	B	392	12.8	37.0	6,500	29.5	35	14	142	13	1.2
	A	406	13.1	38.5	4,100		35	15	196	16	1.1
4	B	388	12.2	37.4	8,600	24.8	28	16	120	8	1.0
	A	398	12.3	37.3	4,100	26.0	32	23	96	15	1.2
5	B	514	10.6	35.5	9,500	32.6	11	8		12	1.0
	A	558	11.2	40.3	7,400	36.3				15	1.2
6	B	510	15.3	45.1	5,700	23.4	19	30	128	8	1.3
	A	500	15.1	44.8	6,800	33.8	18	28	119	10	1.1
7	B	448	14.2	43.4	4,500	13.7	21	9	172	11	1.2
	A		13.7	41.4	6,200	18.1	20	10	185	12	1.2
8	B	428	11.9	36.3	6,100	30.1	15	7	140	14	1.1
	A	430	12.1	39.1	8,500	38.6	27	22	140	12	0.9
9	B	274	8.5	25.0	6,900	7.4	24	9	193	10	1.2
	A	386	11.8	36.0	8,200	9.5	37	10	217	9	1.3
10	B	414	14.3	41.3	11,500	17.9	15	15	163	17	1.6
	A	411	13.6	41.1	5,300	36.5	25	28	197	10	1.4
11	B	508	15.3	45.7	5,100	20.2	21	19	164	13	1.3
	A	474	14.9	45.2	4,400	17.2	25	25	175	13	1.3
12	B	455	14.2	41.2	7,600	28.3	16	10	112	10	1.1
	A	466	13.7	44.1	5,100	27.5	21	10	112	10	1.1
13	B	427	12.4	38.9	3,500	18.9	19	12	126	20	1.3
	A	366	11.8	36.6	3,600	17.4	19	13	125	15	1.2
14	B	429	12.7	38.9	4,700	27.2	18	10	227	18	1.1
	A	432	12.5	37.6	5,300	27.3	17	11	225	12	0.8

B: before A: after

Fig. 3 Case 3, 70 y, M, Pneumonia



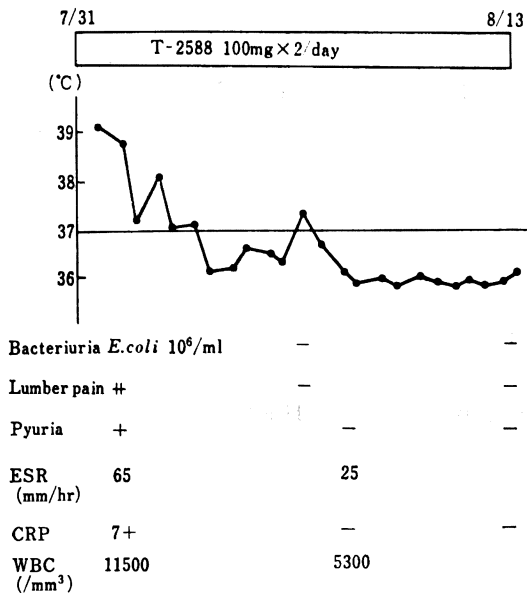
あった。本剤を、1日200mg(分2)投与後、3日以下熱、5日後には、尿培養も陰性化した。白血球数、赤沈、CRPも正常化し、有効と判定した。副作用は認められなかった。

III. 考 察

T-2588は、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、強い抗菌力を示すという。また、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* に対しては CEX, CCL より優れた抗菌力を示すという。特に、従来の経口剤では感受性の低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, Indole (+) *Proteus*, *Serratia* に対しても、強い抗菌力を示すことが特徴であるという¹⁾。

今回の我々の臨床分離株に対する検討では、本剤はグラム陽性球菌に対する抗菌力が、最も優れていた。グラ

Fig. 4 Case 10, 59 y, F, Acute pyelonephritis



△陰性桿菌の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* に対しては, CPZ, CMX と同等ないし, やや劣る程度の優れた抗菌力を示し, 従来の経口剤である CEX, CCL より遙かに優れていた。Enterobacter に対しては一部に耐性がみられるものの, CCL, CEX, AMPC より遙かに優れていた。Indole (+) *Proteus*, *Serratia* に対しても CMX に次ぐ優れた抗菌力を示し, 現在までの他の報

告と一致した成績を得た¹⁾。

臨床的検討では, 12 例中, 著効 3 例, 有効 9 例で有効率 100% という極めて良好な成績を得た。呼吸器感染症では, 6 例中, 急性気管支炎の 1 例, 肺炎の 3 例は, 軽症であったが, 他の肺炎は, 中等症であったにもかかわらず全例有効以上という良好な成績を得た。尿路感染症でも, 単純性尿路感染症の 4 例は軽症であったが, 腎盂腎炎の 2 例は中等症であり, いずれも全て有効以上という良好な成績であった。新薬シンポジウムでの有効率は, 呼吸器疾患 78.6%, 尿路疾患 90% であった¹⁾。それと比較すると, 当院の成績の方が良好であるが, これは, 軽症例が多く重症例が無かったためと思われる。細菌学的効果では, 呼吸器感染症の 1 例で, *E. cloacae* が消失した。尿路感染症では, 1 例で *S. faecalis* が消失, 5 例中 3 例で *E. coli* が消失, 2 例で菌交代がみられたが, 臨床効果は, 有効であった。

以上のように, 本剤はグラム陽性球菌ならびに *Pseudomonas* 以外のグラム陰性桿菌に対して優れた効果がみられ, とりわけ従来の経口剤で感受性の低かった *Enterobacter*, Indole (+) *Proteus*, *Serratia* に対しても優れた抗菌力を示した。副作用も少なく, 新しい経口用セフェム系抗生剤として極めて有用であり, 注目すべき薬剤と思われた。

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, 東京, 1985

IN VITRO AND IN VIVO CLINICAL EVALUATIONS OF T-2588

MIEKO KAWAI, TAKASHI YOKOSE, TAKEO TOYODA, REIKO SAITO,
HAJIME YAMAGATA, TOSHIO FUKUI and MASATAKA KATSU
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

In vitro and *in vivo* clinical evaluations were carried out on T-2588, a newly developed cephalosporin, and the following results were obtained:

The MICs of 123 clinical isolates of 8 species were compared with those of the other cephalosporins (CEX, CCL, CPZ, CMX) and AMPC.

Antibacterial activity of T-2588 against gram-positive bacilli was the highest among CEX, CCL, CPZ, CMX and AMPC. Against gram-negative bacilli, antibacterial activity of CMX was the highest and that of T-2588 was higher than the other antibiotics studied (CEX, CCL, CPZ, AMPC).

In this clinical study, a daily dose of 200-300 mg of T-2588 was given orally for 3-17 days to a total of 12 patients of six each with respiratory tract infections and with urinary tract infections. The clinical efficacy was excellent or good in 12 out of the 12 cases (efficacy rate: 100%). None of adverse effect was observed.