

T-2588 の臨床的検討

渡辺一功・池本秀雄

順天堂大学内科（感染症）

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セフェム系抗生物質である T-2588 を呼吸器感染症 12 例に投与し、その臨床効果と副作用などについて検討した。

対象症例は男性 6 例、女性 6 例、年齢分布は 35 歳より 87 歳（平均年齢 63.5 歳）に及び、疾患の内訳は慢性気管支炎 6 例、気管支拡張症 4 例、慢性細気管支炎 1 例、肺炎 1 例である。

投与方法は 1 例を除き全症例とも 1 回 100 mg、1 日 3 回の経口投与で、投与日数は 7 日より 14 日（平均 8.2 日）、総投与量は 2.1 g より 8.4 g（平均 2.8 g）であった。

臨床成績は著効 1 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 1 例、効果判定よりの除外 1 例で、有効率は 72.7% であった。疾患別では慢性気管支炎 6 例中有効 4 例、無効 1 例、効果判定からの除外 1 例、気管支拡張症 4 例中有効 3 例、やや有効 1 例、慢性細気管支炎の 1 例は著効、肺炎の 1 例はやや有効であった。

細菌学的効果は 9 例に喀痰培養を行ない、*H. influenzae* 単独分離 5 例、*S. pneumoniae* 単独分離 1 例、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* を同時に分離したもの 2 例、normal flora 1 例であった。*H. influenzae* 3 例、*S. pneumoniae* 1 例は除菌できた。

副作用としての発疹、発熱、嘔気、嘔吐、下痢などの臨床症状、臨床検査値異常も全症例でみられなかった。以上の臨床成績より本剤は呼吸器感染症に有用なものと考えられた。

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セフェム系抗生物質であり、T-2588 は親化合物の T-2525 の pivaloyloxymethyl ester で経口投与後腸管から吸収され、エステラーゼにより T-2525 に加水分解され、これが抗菌活性を示す。

T-2588 と T-2525 の化学構造式は Fig. 1, 2 に示すとおりである。T-2588 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルをもち、強い抗菌力を示す。グラム陽性球菌には cephalexin(CEX) や cefaclor (CCL) 程度の抗菌力を示し、緑膿菌には無効であるが、従来の経口セフェム系抗生物質に対して感受性の低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, インドール陽性の *Proteus* および *Serratia* などに対して強い抗菌力を示す^{1,2)}。

今回、我々は本剤を呼吸器感染症患者 12 例に使用する機会をえたので、その臨床成績などについて報告する。

I. 対象ならびに方法

対象患者は順天堂大学内科（感染症）に外来通院中の呼吸器感染症の 12 例である (Table 1)。

年齢分布は 35 歳より 87 歳で、平均年齢は 63.5 歳、男女比は男性 6 例、女性 6 例である。

対象疾患の内訳は Table 1 に示すごとくで、慢性気管支炎 6 例、感染を伴った気管支拡張症 4 例、慢性細気管支炎 1 例、肺炎 1 例である。投与方法は症例 7 の 1 回 200 mg、1 日 3 回を除いては全て 1 回 100 mg、1 日 3 回、毎食後投与で、投与日数は 7 日ないし 14 日で、平均投与日数は 8.2 日、総投与量は 2.1 g より 8.4 g、平均総投与量は 2.8 g であった。

臨床効果の判定は、自覚症状のほか白血球数、CRP、赤沈値、胸部 X 線像、起炎菌の推移などを参考にし、総合的に判断した。

Fig. 1 Chemical structure of T-2588

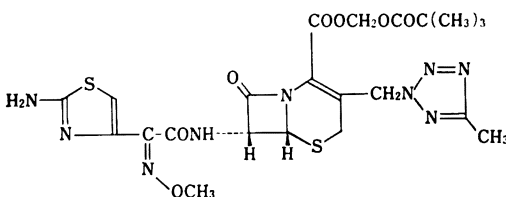


Fig. 2 Chemical structure of T-2525

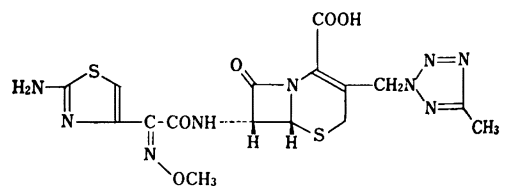


Table 1 Clinical results of T-2588

No. Case	Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism Before ↓ After	Effect		Side effects
							Bacteriological	Clinical	
1. K.Y.	74, M	Chr. bronchitis	0.1 × 3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ N.F.	Eradicated	Good	(-)
2. S.U.	55, M	Chr. bronchiolitis	0.1 × 3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ N.F.	Eradicated	Excellent	(-)
3. S.Y.	87, F	Chr. bronchitis (Hypertensive heart disease)	0.1 × 3	7	2.1	N.D. N.D.	Not determined	Good	(-)
4. S.Y.	67, F	Chr. bronchitis	0.1 × 3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ N.D.	Not determined	Good	(-)
5. T.M.	74 M	Chr. bronchitis (Chr. eczema)	0.1 × 3	7	2.1	N.D. ↓ <i>H. influenzae</i> (##), <i>S. aureus</i> (+)	Not determined	Poor	(-)
6. H.T.	58, M	Chr. bronchitis (Bronchial asthma, Old lung tuberculosis)	0.1 × 3	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ N.F.	Eradicated	Not determined	(-)
7. H.K.	41, M	Pneumonia (Diabetes mellitus)	0.2 × 3	14	8.4	<i>S. pneumoniae</i> (##), <i>H. influenzae</i> (##) ↓ N.D.	Not determined	Fair	(-)
8. T.T.	59, M	Bronchiectasis	0.1 × 3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	Persisted	Fair	(-)
9. T.S.	64, F	Bronchiectasis	0.1 × 3	7	2.1	N.D. N.D.	Not determined	Good	(-)
10. S.K.	35, F	Bronchiectasis	0.1 × 3	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> (##), <i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	Partially eradicated	Good	(-)
11. E.U.	71, F	Bronchiectasis	0.1 × 3	14	4.2	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ N.F.	Eradicated	Good	(-)
12. I.K.	77, F	Chr. bronchitis	0.1 × 3	7	2.1	N.F. ↓ N.D.	Not determined	Good	(-)

N.F.; Normal flora N.D.; Not done

II. 臨床成績

臨床効果は Table 1 に示すごとくで、著効 1 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 1 例、効果判定よりの除外 1 例で、有効率は 72.7% である。疾患別では慢性気管支炎 6 例中 4 例が有効、無効 1 例、症例 6 の慢性気管支炎症例は陳旧性肺結核があり、喀痰培養で *S. pneumoniae* が分離されており、本剤の投与により消失したが、のちに抗酸菌が培養で陽性であったため効果判定からは除外した。気管支拡張症 4 例では 3 例が有効、やや有効 1 例

であり、慢性細気管支炎の 1 例は著効、肺炎の 1 例はやや有効であった。

細菌学的効果は 9 例で本剤投与前に喀痰培養が行なわれ、症例 1, 2, 4, 8, 11 では *H. influenzae* を、症例 7, 10 では *H. influenzae* と *S. pneumoniae* を、症例 6 では *S. pneumoniae* を分離したが、症例 12 は normal flora のみであった。本剤投与により症例 1, 2, 11 の *H. influenzae*、症例 6 の *S. pneumoniae* は除菌できたが、症例 4, 7 は本剤投与により喀痰が消失し、喀痰培養が施

Table 2 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of T-2588 (1)

Case	Age	Sex	S-GOT (IU/L)		S-GPT (IU/L)		Al-P (K-AU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 K.Y.	74	M	18	15	9	8	7.7	7.8	12	15	0.9	0.9
2 S.U.	55	M		25		17		8.2		18		0.8
3 S.Y.	87	F	25	20	12	12	5.8	5.5	17	31	0.7	0.9
4 S.Y.	67	F	15	19	8	8	6.3	6.1	14	12	0.5	0.7
5 T.M.	74	M	22	20	11	10	13.4	11.1	19	13	0.8	0.8
6 H.T.	58	M	16	31	8	9	6.5	9.1	13	28	0.8	1.0
7 H.K.	41	M	21	16	15	12	13.1	11.6	17	9	0.9	0.8
8 T.T.	59	M	12	14	6	5	7.7	7.4	16	18	0.7	1.2
9 T.S.	64	F	24	25	16	13	8.6	8.5	23	18	0.5	0.4
10 S.K.	35	F	10	11	7	7	5.6	6.4	21	14	0.6	0.6
11 E.U.	71	F		15		6		6.8		19		0.6
12 I.K.	77	F	29	21	19	12	9.0	8.1	25	25	0.6	0.5

Table 3 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of T-2588 (2)

Case	Age	Sex	RBC ($10^4/\mu\text{l}$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Pl ($10^4/\mu\text{l}$)		Eosino (%)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 K.Y.	74	M	485	474	13.1	12.7	41.1	39.7	39.9	36.3	2	0.5
2 S.U.	55	M	405	426	12.6	13.0	37.3	40.2	30.9	27.3	2.5	4
3 S.Y.	87	F	316	310	11.3	10.5	32.5	31.8	20.4	22.4	0	1
4 S.Y.	67	F	430	381	12.3	11.0	37.6	33.4	25.5	19.9	2	0
5 T.M.	74	M	401	394	10.5	10.2	32.2	32.3	32.8	31.5	7	7
6 H.T.	58	M	427	494	12.8	14.6	38.2	44.3	45.9	36.7	1	0
7 H.K.	41	M	474	469	14.5	13.9	42.9	42.1	32.9	41.1	0	0
8 T.T.	59	M	467	456	13.3	13.8	40.5	40.0	24.3	27.5	2	2
9 T.S.	64	F	434	420	13.5	13.1	42.7	41.1	24.5	28.6	1	0
10 S.K.	35	F	441	428	12.9	12.5	38.8	36.6	29.4	27.4	0	2
11 E.U.	71	F	437	432	12.3	11.8	36.4	35.4	25.3	25.8	4	2
12 I.K.	77	F	412	413	14.1	13.7	40.7	40.9	19.7	24.2	1.5	2

行できなかったが、除菌された可能性が大きい。症例8の *H. influenzae* は除菌不能であり、症例10の *H. influenzae* と *S. pneumoniae* のうち *H. influenzae* は除菌できなかった。症例5では本剤投与前の喀痰培養が行なわれていないが、本剤投与後も *H. influenzae* が多数分離されていた。

III. 副作用

本剤投与によるおもわれる発疹、発熱、嘔気、嘔吐、下痢などの副作用は全例に認められなかった。本剤投与前後および投与後の血液生化学検査所見は Table 2 に、また末梢血液検査所見は Table 3 に示すが、特記すべき異常検査値は認めていない。症例3, 6で本剤投与後に尿尿素窒素値の上昇を認めるが、血清クレアチニン値は正常であり、本剤投与による腎機能障害とは考えられない。

IV. 考 按

今日、経口剤として臨床に供されているセフェム系抗生物質としては cephalyglycin (CEG), CEX, cefradine (CED), cefatrizine (CFT), cefroxadine (CXD), CC L, cefadroxil (CDX) の7剤におよぶが、抗菌力ならびに抗菌スペクトルの上ではいずれも第1世代セフェム系抗生物質に属し、約20年の歴史をもちながら注射剤ほどの著しい進歩はみられなかった⁹⁾。しかし、最近になり第2, 第3世代のセフェム系抗生物質の経口剤が開発されてきている。

T-2588 は oxime 型第3世代セフェム系抗生物質に属する経口用 prodrug で、腸管から吸収された後に腸管壁のエステラーゼにより抗菌活性を示す T-2525 になり、血中に移行する。

T-2588 はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌力をもっている。特に *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などのグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す。また、従来の経口セフェム系抗生物質で抗菌力の弱い *N. gonorrhoeae*, インドール陽性の *Proteus*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *H. influenzae* に対し優れた抗菌力を示し、また、各種 β -ラクタマーゼに対し

安定で、従来の経口セフェム系抗生物質耐性菌にも強い抗菌力を示す⁹⁾。さらに T-2525 で MIC と最小殺菌濃度 (MBC) の相関をみると、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* などでも両者が一致し、 β -ラクタマーゼ産生株でもほぼ両者が一致し、優れた殺菌力のあることが示唆されている⁹⁾。

今回、我々は12例の呼吸器感染症に1例を除き、1回100mg、1日3回経口投与した結果、著効1例、有効7例、やや有効2例、無効1例、効果判定除外1例、有効率72.7%の成績をえた。疾患別では慢性気管支炎6例中有効4例、無効1例、効果判定除外1例、気管支拡張症4例中3例有効、やや有効1例、慢性細気管支炎の1例は著効、肺炎の1例はやや有効であった。

新薬シンポジウム²⁾ (第33回日本化学療法学会総会) の内科領域の成績では呼吸器感染症78.6% (361/459)、尿路感染症90% (54/60) などの有効率であり、呼吸器感染症の場合にかぎってみると、上気道感染症87.4% (83/95)、肺炎86.5% (83/96)、下気道感染症では慢性気管支炎73.4% (102/139)、慢性細気管支炎75% (18/24)、感染を伴った気管支拡張症66.7% (42/63) の有効率であり、下気道感染症全体では72.9% (194/266) の有効率であり、まづまづの成績であった。

副作用に関しては我々の12例では自・他覚症状にも、臨床検査値においても全例に認めなかった。新薬シンポジウムの成績でも副作用発現頻度は2.7% (44/1650) であり、最も多かった下痢は15例、0.9%であった。

以上の点を考慮すると本剤は呼吸器感染症にも有用な抗生物質であるが、経口剤だけに安易な連用はさける必要があろう。

文 献

- 1) 国井乙彦：抗生物質の最近の動向。治療67：771～775, 1985
- 2) 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
- 3) 嶋田甚五郎：第3世代セフェム系一経口剤一。Prog. Med. 5：1349～1355, 1985

CLINICAL STUDIES ON T-2588

KAZUYOSHI WATANABE and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

T-2588, a newly developed oral prodrug of oxime type third generation cephem, was studied for its clinical efficacy and adverse effects. T-2588 was used in the treatment of 12 cases of respiratory infectious disease comprising 6 cases of chronic bronchitis, 4 cases of bronchiectasis with infection, one case of chronic bronchiolitis and one case of pneumonia.

T-2588 was administered orally at a dose of 100 mg, 3 times daily for 7 to 14 days except one case (at a dose of 200 mg, 3 times daily for 14 days) and results obtained were excellent in one case, good in 7 cases, fair in 2 cases, poor in one case and not determined in one case, effective rate being thus 72.7%.

Adverse reaction such as drug eruption, drug fever, nausea, vomiting, diarrhoea and abnormal laboratory findings were not obtained.

From these above clinical experiences, T-2588 would be a clinically useful antibiotic agents against respiratory infectious disease.