

呼吸器感染症における T-2588 の臨床成績

石橋弘義・佐野靖之・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

急性肺炎 4 例, 慢性気管支炎の急性増悪 2 例, 感染を伴った気管支拡張症 6 例, 計 12 例の呼吸器感染症に T-2588 を投与し, 臨床効果ならびに副作用について検討した。

1 回量 100~200 mg, 1 日 3~4 回, 7~39 日間投与し, 著効 2 例, 有効 8 例, やや有効 1 例, 無効 1 例, 有効率は 83.3% の臨床効果が得られた。臨床検査値で GPT の軽度上昇 1 例がみられた他には副作用は認められなかった。

T-2588 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された経口用エステル型セフェム系抗生剤で, 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。T-2525 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し, 広範囲な抗菌スペクトルを有し, 各種 β -lactamase に対して安定であり, 従来の経口セフェム剤耐性菌にも強い抗菌力を示す¹⁾。

われわれは本剤を呼吸器感染症 12 例に食後投与し, その有効性と安全性について検討したので報告する。

I. 対象患者および投与方法

対象は昭和 59 年 6 月から 10 月まで, 国立病院医療センター呼吸器科を受診し, 外来治療を行なった 12 例である。その内訳は急性肺炎 4 例, 慢性気管支炎の急性増悪 2 例, 感染を伴った気管支拡張症 6 例であり, 年齢および性別は Table 1 に示す通りである。

T-2588 は 1 回 100~200 mg を 1 日 3~4 回投与した。投与期間は 7~39 日である。通常 1 日 400~600 mg で, 7~14 日投与の例が多かった。

II. 効果判定

治療効果の判定は本剤投与後, 症状の速やかな改善をみたものを著効, 明らかな症状の改善をみたものを有効, 多少の改善をみたものあるいは症状の改善後再び悪化傾向のみられたものをやや有効, 症状の改善のみられなかったものを無効とした。

また, T-2588 投与前後に喀痰の細菌学的検査を行い, 細菌学的効果を判定した。

安全性検討を目的として, T-2588 投与前後に自覚症状の観察と末梢血液像, 肝機能検査, 腎機能検査, 尿検査を実施した。

III. 治療成績

T-2588 投与による臨床効果は, 急性肺炎 4 例では全例が有効, 慢性気管支炎の急性増悪 2 例では著効 1 例, 有効 1 例, 感染を伴った気管支拡張症 6 例では著効 1

例, 有効 3 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。全体では 12 例中 10 例が有効以上となり, 有効率は 83.3% であった (Table 1, 2)。

T-2588 投与前の細菌検査で菌が検出された(十以上)症例はグラム陽性菌 1 症例 (*S. pneumoniae*), グラム陰性菌 6 症例 (*K. pneumoniae* 1 例, *H. influenzae* 5 例)であった。本剤投与後, グラム陽性菌は除菌され, グラム陰性菌では *K. pneumoniae* は除菌され, *H. influenzae* は 5 例中 3 例が除菌され, 1 例は菌交代 (*S. aureus*) し, 1 例は不変であった。全体では 7 例中 6 例が除菌され, 除菌率は 85.7% であった (Table 3)。

以下に各症例についての概要を示す。

症例 1~4 は急性肺炎症例である。

症例 1 50 歳 男性 アルコール性肝障害がある。微熱と咳嗽と黄色痰と左胸痛で来院した。T-2588, 200 mg を 1 日 3 回, 11 日間投与した。約 1 週間で平熱となり, 投与終了時には痰量も 1 日 20~30 コが 10 コ程度になり, CRP 6.0→2.2, 白血球数 13,600→9,600 となった。臨床効果は有効と判定したが, なお, 胸部 X 線上陰影の改善が不十分であったので更に bacampicillin (BAPC), minocycline (MINO) を投与し, 完治した。

臨床検査値で投与前より GPT, γ -GTP, Al-P の上昇が軽度認められていたが, 本剤投与後も特に著変は認められなかった。

症例 2 36 歳 男性 左胸痛と黄色痰で来院した。喀痰より *H. influenzae* (卅) が検出されていた。T-2588, 100 mg を 1 日 4 回投与した。1 週目には咳嗽は軽度となり, 喀痰量も 1 日 2~3 コに減少し, CRP, 赤沈の改善も認められた。*H. influenzae* は 2 週目に消失した。臨床効果は有効と判定した。

症例 3 18 歳 女性 発熱, 黄色痰, 背部痛で来院した。T-2588, 200 mg を 1 日 3 回, 7 日間投与し, 解熱と痰量減少, 疼痛消失と CRP, 赤沈の改善も認められた。臨床効果は有効と判定した。

Table 1 Clinical results with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism	Daily dose(g) and Duration(day)	Evaluation		Side effect
						Bacteriological	Clinical	
1. I.H.	50	M	Pneumonia	Normal flora	$0.2 \times 3 \times 11 = 6.6$	Unknown	Good	--
2. A.T.	36	M	Pneumonia	<i>H. influenzae</i> ‡	$0.1 \times 4 \times 14 = 5.6$	Eradicated	Good	--
3. A.M.	18	F	Pneumonia	Normal flora	$0.2 \times 3 \times 7 = 4.2$	Unknown	Good	--
4. B.A.	42	M	Pneumonia (Asthma)	Normal flora	$0.2 \times 3 \times 8 = 4.8$	Unknown	Good	--
5. K.K.	59	F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> ‡	$0.1 \times 4 \times 14 = 5.6$	Eradicated	Excellent	--
6. O.K.	74	M	Chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i> ‡	$0.1 \times 4 \times 7 = 2.8$	Eradicated	Good	--
7. M.S.	60	F	Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i> +	$0.2 \times 3 \times 7 = 4.2$	Eradicated	Excellent	--
8. H.T.	59	F	Bronchiectasis	Normal flora	$0.2 \times 3 \times 14 = 8.4$	Unknown	Good	--
9. S.M.	64	M	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> ‡	$0.1 \times 3 \times 7 = 2.1$	Persisted	Poor	--
10. O.Y.	53	F	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> ‡	$0.1 \times 3 \times 7 = 2.1$	Replaced (<i>S. aureus</i>)	Good	--
11. Y.H.	37	M	Bronchiectasis	Normal flora	$0.2 \times 3 \times 21 = 12.6$	Unknown	Fair	--
12. O.A.	61	M	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> ‡	$0.1 \times 4 \times 39 = 15.6$	Eradicated	Good	--

Table 2 Clinical effects of T-2588 on respiratory diseases

Disease	Effect			
	Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia	--	4	--	--
Chronic bronchitis	1	1	--	--
Bronchiectasis	1	3	1	1
Total	10/12 (83.3%)		2	

症例 4 42 歳 男性 気管支喘息を基礎疾患に持つ。37.7°C の発熱と左胸痛、咳嗽で来院した。T-2588, 200 mg を 1 日 3 回、8 日間投与した結果、咳嗽の軽減と胸痛消失、CRP、赤沈の改善が認められ、胸部 X 線上の異常陰影の消失も認められた。

臨床効果は有効と判定した。ただ、この症例では 8 日

目に GPT が 16 から 73 と上昇したので臨床検査値異常ありと判定したが、本剤中止後は正常に復した。

症例 5, 6 は慢性気管支炎の急性増悪症例である。

症例 5 59 歳 女性 約 1 年間、咳と痰が続いており、時々 PC 系経口抗生剤を服用していたが効果はなかった。喀痰より *H. influenzae* (‡) が検出された。T-2588 は 1 回 100 mg を 1 日 4 回投与した。投与前には膿性痰が 1 時間に 1 回以上出ていたが、投与後 1 週間目には 2~3 時間に 1 回となり、2 週間目には 1 日 1 回程度と著明に改善した。*H. influenzae* も 1 週間目には消失しその他赤沈、CRP も改善した。徐々に薬が良く効いたという患者からの報告もあった。臨床効果は著効とした。

症例 6 74 歳 男性 肺癌術後 2 年、大腸癌術後 1 年で現在転移はない。約 1 年半前から常時咳嗽、喀痰があり、これまで各種抗生剤で難治であった。T-2588, 100 mg を 1 日 4 回、7 日間投与した。投与前に検出されていた *K. pneumoniae* (‡) は消失し、臨床症状も

Table 3 Bacteriological effects of T-2588 on respiratory diseases

Isolated organisms	Eradicated	Persisted	Replaced	Bacteriological effectiveness
<i>S. pneumoniae</i>	1			1/1 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	1			1/1 (100%)
<i>H. influenzae</i>	3	1	1	4/5 (80%)
Total	5	1	1	6/7 (85.7%)

軽減されたので臨床効果は有効と判定した。

症例 7~12 は感染性気管支拡張症の症例である。

症例 7 60 歳 女性 約 30 年前より気管支拡張症の診断がなされている。最近、膿性痰の増加があり、喀痰から *S. pneumoniae* (卅) が検出されていた。T-2588, 200 mg を 1 日 3 回, 7 日間投与し, 痰は全くなかった。この患者にとって喀出がなくなったということは数十年ぶりの出来事であるとのことであった。臨床効果は著効とした。

症例 8 59 歳 女性 咳嗽と膿性痰の増加および発熱があり, T-2588, 200 mg, 1 日 3 回を開始した。5 日目で解熱し, 喀痰量も減少した。14 日目には痰も粘液性となり, 臨床効果は有効と判定した。

症例 9 64 歳 男性 咳嗽, 膿性痰, 血痰がみられた。cephalexin (CEX) を 2g/日, 7 日間投与が無効であった後, T-2588 を投与した。1 回 100 mg 1 日 3 回, 7 日間投与したが, 検出菌 *H. influenzae* (卅) は不変で, 痰の量, 性状とも不変であり, 臨床的には無効と判定した。その後, BAPC を 1.5g 分 3 を投与したがこれも無効であった。

症例 10 53 歳 女性 咳嗽と膿性痰がみられ, *H. influenzae* (卅) が検出されていた。Ciclacillin (ACPC) を 1.5g/日の後に T-2588 を 1 回 100 mg 1 日 3 回投与した。その結果, 痰量の減少が認められ, 胸部ラ音も消失した。*H. influenzae* は *S. aureus* に菌交代したが臨床効果は有効と判定した。

症例 11 37 歳 男性 常時咳嗽と膿性痰をもち, 最近呼吸困難も現われてきた。胸部 X 線上でも両側肺に索状影の増加がみられた。T-2588 は 1 回 200 mg を 1 日 3 回投与した。約 1 週目には痰量の減少が認められたが, 3 週間投与してもそれ以上の改善はなく, CRP はむしろ 1.1→4.2 と増悪した。一方, 胸部 X 線上はやや改善傾向が認められた。臨床効果はやや有効と判定した。

症例 12 61 歳 男性 膿性痰の増加と痰には *H. influenzae* (卅) が検出されていた。ACPC 1.5g/日,

10 日間投与が無効のあと, T-2588 を 1 回 100 mg 1 日 4 回投与した。39 日間にわたって投与したが, その間痰量は徐々に減少し, 1 日 15~16 回から, 1 週目には 1 日 10 回前後, 最後は 1 日 6~7 回程度になった。*H. influenzae* も 3 週目までは検出されていたが, 5 週目から検出されなくなった。臨床効果は有効と判定した。

IV. 副作用

副作用は認められなかった。臨床検査値異常は 1 例 (症例 4) において GPT の軽度上昇 (16→73) が認められたが, これは投薬中止後正常に復した (Table 4)。

V. 考察

T-2588 は経口用エステル型セフェム系抗生剤で内服後, 腸管から吸収され, エステラーゼによって抗菌活性を示す T-2525 に加水分解される。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ルを有し, 特に *E. coli*, *Klebsiella*, Indole (+) *Proteus*, *H. influenzae* に対し強い抗菌力を有し, その作用は殺菌的である。また, 各種 β-lactamase に対して非常に安定で従来の経ロセフェム剤耐性菌にも強い抗菌力を示す¹⁾。

このような特徴をもつ T-2588 を我々は呼吸器疾患 12 例に投与する機会を得た。

細菌学的にみると *S. pneumoniae* および *K. pneumoniae* 各 1 例は除菌され, 今回, 最も多かった *H. influenzae* 5 例は 3 例が除菌, 1 例が *S. aureus* に菌交代, 1 例のみが不変という好成績を収めた。

臨床的有效性をみても急性肺炎 4 例は全例有効であり, 1 日 400~600 mg, 1~2 週間の投与で治癒した。慢性気管支炎も同様で 2 例中 2 例が有効以上, 1 日 400 mg, 1~2 週間の投与で症状の改善がみられた。気管支拡張症の急性増悪例 6 例では 1 日 300 mg で有効 1 例, 無効 1 例, 400 mg で有効 1 例, 600 mg で有効以上 2 例, やや有効 1 例となった。気管支拡張症例で 2 例にやや有効以下の症例があったが全体でみると 12 例中 10 例 (83.3%) という高い有効率を得た。

Table 4 Laboratory findings before and after T-2588 treatment

Case	No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)(e:%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B ¹⁾	444	14.2	13,600 (0)	34	47	184	13	1.0
	A ²⁾	452	14.2	9,600 (0)	40	52	151	11	0.8
2	B	473	14.1	8,800 (1)	12	13	42	9	0.8
	A	452	13.4	6,100 (0)	17	12	44	11	0.9
3	B	410	12.1	5,500 (1)	21	9	54	10	0.9
	A	435	12.8	6,400 (1)	19	21	55	12	0.9
4	B	505	15.6	9,000 (2)	17	16	65	14	1.0
	A	469	14.4	5,400 (1)	31	73	77	13	1.0
5	B	367	11.3	7,500 (1)	11	15	75	16	1.0
	A	388	11.7	5,700 (1)	19	21	62	21	1.1
6	B	512	14.5	8,100 (4)	16	19	85	15	1.1
	A	488	13.9	7,500 (5)	24	28	70	14	1.4
7	B	456	12.5	6,700 (0)	31	27	103	8	0.8
	A	452	13.1	7,500 (1)	27	24	99	11	1.0
8	B	482	13.9	6,500 (2)	27	16	66	16	1.1
	A	479	13.8	7,800 (1)	26	15	65	19	0.9
11	B	436	13.7	12,500 (2)	18	23	61	8	0.8
	A	461	15.2	8,900 (4)	10	18	69	8	0.8
12	B	469	14.6	6,100 (0)	27	24	58	12	1.1
	A	467	15.0	4,600 (0)	28	30	52	18	1.1

¹⁾ B: before treatment

²⁾ A: after treatment

この有効例には症例 5, 6, 7 のように従来より各種の抗生剤に抵抗していて本剤投与後、かつてない程の著明な改善が認められた症例や、症例 10, 12 のように直前に他剤 (ACPC) が投与され無効だった症例が本剤で有効となった症例も含まれており、本剤は従来の経口抗生剤より優れた抗生剤であるという感触をうけた。

また、安全性の面からみても問題となるところは認められず、今後呼吸器疾患治療薬として非常に期待できる薬剤と考えられる。

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 抄録集, 東京, 1985

CLINICAL STUDIES ON T-2588 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROYOSHI ISHIBASHI, YASUYUKI SANO and JUNZABURO KABE
Division of Respiratory Disease, National Medical Center

T-2588 was administered 100 mg~200 mg, 3 or 4 times a day (most patients received 100 mg, 4 times a day or 200 mg, 3 times a day) for 7 to 39 days, to total 12 patients with respiratory tract infections.

On the pneumonia (4 cases), acute exacerbation of chronic bronchitis (2 cases) and infected bronchiectasis (6 cases), the following clinical responses were obtained: excellent in 2 cases, good in 8 cases, fair in 1 case and poor in 1 case. No adverse reaction related to T-2588 except for 1 case of elevation of GPT was obtained.