

T-2588 の臨床的検討

東 冬彦・中村正彦・有川一美・山上恵一

高野 慎・沼佐創造・船津雄三

東京電力病院内科

呼吸器感染症を中心とした 19 例に T-2588 を投与し臨床効果、安全性、有用性について検討した。

疾患の内訳は肺炎 3 例、急性気管支炎 8 例、慢性気管支炎 4 例、急性扁桃炎 2 例、急性咽頭炎 1 例、急性膀胱炎 1 例である。投与量は全例 1 日 900 mg で食後経口投与した。

投与日数は 3~27 日、総投与量は 900~8,100 mg であった。起炎菌としては肺炎 3 例のうち 1 例がマイコプラズマ肺炎と判明した。他の 2 例は起炎菌不明であった。急性気管支炎 8 例のうち起炎菌が判明したのは 2 例で 1 例は *E. coli*、1 例は *S. pneumoniae* であった。慢性気管支炎 4 例のうち起炎菌が判明したのは 2 例で 1 例は *P. aeruginosa*、1 例は *E. aerogenes*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae* の混合感染であった。急性膀胱炎の 1 例は *E. coli* によるものであった。

臨床効果は肺炎の 2 例で無効（マイコプラズマ肺炎は判定から除外）、急性気管支炎 8 例、扁桃炎 1 例、咽頭炎 1 例、膀胱炎 1 例は全例有効であった。慢性気管支炎 4 例では 2 例に有効、2 例に無効であった（有効率 77.8%）。細菌学的効果については菌が検出された 5 例のうち菌消失をみたのは 3 例であった。副作用に関しては 2 例で下痢、1 例で腹部膨満感がみられた。

以上の成績から T-2588 は経口用エステル型セフェム系抗生剤としてすぐれており、軽症、中等症の呼吸器感染症に対して良好な成績が得られ、今後注目すべき薬剤と思われる。

T-2588 は、近年わが国で開発された新しい経口用エステル型セフェム系抗生剤であり、内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性をしめす T-2525 に速やかに加水分解される prodrug である。

T-2525 はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有する。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て強い抗菌力をしめす¹⁾。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剤耐性菌にも強い抗菌力をしめす。

今回われわれは呼吸器感染症を主とした内科領域の各種感染症に対し T-2588 を使用したのでその成績を報告する。

I. 対象ならびに方法

対象は軽症、中等症の外来患者 18 例、入院患者 1 例の計 19 例である。試験期間は昭和 59 年 5 月 24 日から昭和 59 年 10 月 23 日まで約 5 カ月間である。疾患の内訳は肺炎 3 例、急性気管支炎 8 例、慢性気管支炎 4 例、急性扁桃炎 2 例、急性咽頭炎 1 例、急性膀胱炎 1 例である。呼吸器感染症は発熱、咳嗽、痰、胸痛などの臨床症状、肺の聴診所見、血沈、白血球数、CRP、痰の細

菌培養、胸部レントゲン写真などを参考にしてそれぞれ肺炎、急性気管支炎、慢性気管支炎、扁桃炎、咽頭炎と診断した。尿路感染症は膀胱炎の 1 例であったが、下腹部痛、尿混濁などの臨床症状、尿検査では沈渣で白血球数の増加を参考にして診断した。基礎疾患は 6 例に認められ、その内訳は気管支喘息 2 例、高血圧 2 例、糖尿病 1 例、慢性肝炎 1 例であった。対象となった 19 例においては抗生剤投与前に薬剤アレルギーやその他のアレルギーの既往歴はなかった。

起炎菌は肺炎 3 例のうち 1 例が経過中マイコプラズマ肺炎と判明したため判定から除外した。他の 2 例の起炎菌は不明であった。急性気管支炎のうち起炎菌が検出されたのは 2 例で 1 例は *E. coli*、1 例は *S. pneumoniae* であった。慢性気管支炎 4 例中 2 例で起炎菌が検出された。1 例は *P. aeruginosa*、1 例は *E. aerogenes*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae* の混合感染であった。膀胱炎の 1 例は *E. coli* によるものであった。

薬剤の投与方法は 19 例とも 1 回 100 mg を 1 日 3 回計 300 mg を食後経口投与した。投与期間は 3~27 日にわたっており総投与量は 900~8,100 mg にわたっている。

効果判定基準として呼吸器感染症では体温、咳嗽、痰の量、性状、咽頭痛などの臨床症状、胸部レントゲン写

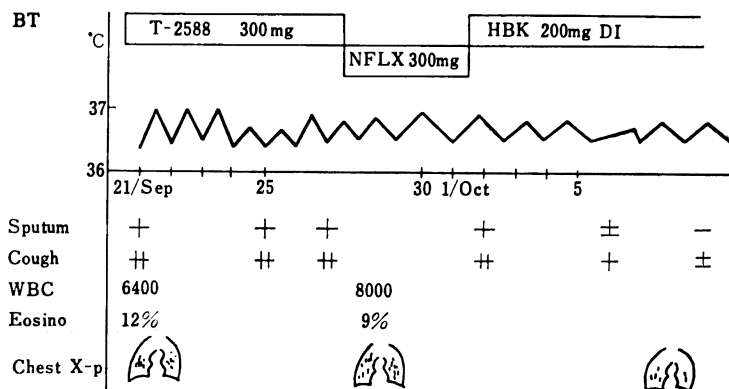
Table 1 Clinical effect of T-2588

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative bacteria	Daily dose (mg)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
1	S.K.	21	M	Acute tonsillitis	—	NF	100×3	7	Good	—
2	T.N.	27	M	Acute tonsillitis	—	NF	100×3	7	Good	—
3	I.H.	16	M	Acute pharyngitis	—	ND	100×3	3	Good	Diarrhea
4	M.Y.	72	F	Acute bronchitis	Hypertension	ND	100×3	7	Good	—
5	S.I.	19	M	Acute bronchitis	—	ND	100×3	7	Good	—
6	K.T.	54	M	Acute bronchitis	—	<i>E. coli</i>	100×3	7	Good	—
7	I.K.	54	F	Acute bronchitis	Hypertension	ND	100×3	7	Good	—
8	S.Y.	37	M	Acute bronchitis	—	<i>S. pneumoniae</i>	100×3	10	Good	—
9	G.C.	52	F	Acute bronchitis	—	ND	100×3	7	Good	—
10	N.T.	43	M	Acute bronchitis	—	ND	100×3	12	Good	—
11	O.M.	26	F	Acute bronchitis	—	ND	100×3	4	Good	Diarrhea
12	N.T.	74	F	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i>	100×3	7	Poor	—
13	H.M.	64	F	Chronic bronchitis	Chronic hepatitis Hypertension	NF	100×3	27	Good	—
14	M.Y.	42	M	Chronic bronchitis	—	ND	100×3	5	Good	Abdominal distention
15	H.Y.	50	M	Chronic bronchitis	—	<i>E. aerogenes</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	100×3	7	Poor	—
16	U.T.	54	M	Pneumonia	Bronchial asthma	ND	100×3	7	Poor	—
17	Y.N.	56	M	Pneumonia	Diabetes mellitus	ND	100×3	3	Poor	—
18	O.Y.	33	M	Mycoplasma pneumonia	—	—	100×3	7	NE	—
19	N.K.	33	F	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i>	100×3	14	Good	—

Table 2 Clinical efficacy of T-2588

Effect Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute tonsillitis		2		
Acute pharyngitis		1		
Acute bronchitis		8		
Chronic bronchitis		2		2
Pneumonia				2
Acute cystitis		1		
Total	14 (77.8%)		4	

Fig. 1 Case 16 U. T. 54 y Male, Pneumonia (Bronchial asthma)



真,白血球数・像・血沈,CRPなどの検査成績の推移を参考とし,尿路感染症では尿中起炎菌の消失,臨床症状,検査成績の推移を参考として著効,有効,やや有効,無効,不明の5段階に判定した。

II. 成績

治療効果:マイコプラズマ肺炎の1例を除外した18例について検討すると,14例については有効であったが,肺炎の2例と慢性気管支炎の2例では無効であった(Table 1,2)。

本剤が無効であった肺炎の2症例を提示する。

症例 16 U. T. 54 歳, 男

昭和 59 年 5 月頃から咳嗽,痰あり気管支喘息と診断され治療をうけていた。当時タバコを 50 本/日すっていたため禁煙を指示された。9 月になり再びタバコをすいはじめたところ 14 日頃から咳嗽が出現した。josamycin (JM) を投与していたが軽快せず咳嗽,痰が増強し肺野にラ音を聴取するようになってきたため T-2588 に変更した。しかし,咳嗽,肺野のラ音も軽減せず,胸部レントゲン写真上も陰影が増強したためさらに norfloxacin

(NFLX) 300 mg に変更して 4 日間投与したが軽快しないため入院した。入院後は habekacin (HBK) 200 mg の点滴静注を行ない咳嗽,痰の軽減を認め,胸部レントゲン写真上も陰影の縮小をみた (Fig. 1)。

症例 17 Y. N. 56 歳, 男

20 年前から気管支拡張症,6 年前から糖尿病,昭和 59 年 3 月肺炎などの既往歴がある患者であるが 59 年 10 月上旬より咳嗽,痰,肺野にラ音を認めるようになった。胸部レントゲン写真で両下肺野に不ぞろいの小粒状陰影あり。全身状態よく,発熱もないため外来にて T-2588 を 3 日間投与した。しかし,咳嗽,痰とも軽減せず 4 日目になって血痰を 2 回認めたため 10 月 22 日入院した。入院後 HBK 200 mg の点滴静注にて咳嗽,痰は消失し,胸部レントゲン写真の陰影も縮小した (Fig. 2)。

起炎菌が判明している 5 例 (症例 6, 8, 12, 15, 19) について細菌学的効果をみると, *S. pneumoniae* および *E. coli* による急性気管支炎の症例と *E. coli* による急性膀胱炎の症例では起炎菌の消失をみたが, *P. aeruginosa* の症例および *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*

Fig. 2 Case 17 Y.N. 56 y Male, Pneumonia (Diabetes mellitus)

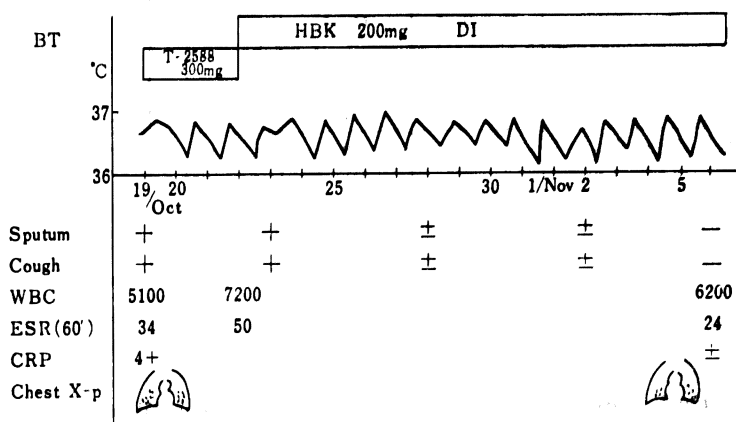


Table 3 Laboratory findings

Case No.	Daily dose (mg) × Duration (days)		Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Creatinine (mg/dl)	BUN (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)
4	300 × 7	B	16.4	471	8,200	0.7	17	62	62	222
		A	17.0	490	8,000	0.7	17	57	73	238
8	300 × 10	B	14.9	495	6,200	0.8	15	21	22	204
		A	14.6	479	5,800	0.9	20	26	24	195
11	300 × 4	B	12.4	433	7,500	0.8	16	32	23	64
		A	11.8	408	7,000	—	—	—	—	—
12	300 × 7	B	13.7	417	6,400	0.5	18	18	18	264
		A	13.5	419	4,600	0.7	17	21	14	210
13	300 × 27	B	14.5	423	6,800	0.6	10	90	87	431
		A	14.0	411	6,600	0.7	11	190	170	422
14	300 × 5	B	16.1	482	9,100	1.0	10	19	12	228
		A	16.0	497	6,100	1.0	11	23	18	216
16	300 × 7	B	15.2	483	6,400	—	—	—	—	—
		A	15.6	502	8,000	0.8	9	19	20	200
17	300 × 3	B	15.6	541	5,100	0.8	18	16	20	175
		A	17.3	567	7,200	1.0	15	14	15	196
18	300 × 7	B	15.2	472	7,200	0.9	11	42	88	226
		A	14.9	489	5,500	0.8	11	26	47	196
19	300 × 14	B	11.0	375	4,600	0.7	21	13	5	112
		A	11.8	396	4,500	0.7	19	14	8	89

B : Before treatment

A : After treatment

の混合感染による慢性気管支炎の症例では起炎菌の消失をみなかった。

III. 副 作 用

T-2588 投与によると思われる軽い下痢が2例に、腹部膨満感が1例にみとめられた(症例3, 11, 14)。症例3では投与1日目から下痢が出現したが、本剤の投与を中止せず特に処置も必要とせず2日目には軽快した。症例11では投与2日目から水様下痢が出現したが、本剤は継続のまま特に処置せず本剤投与終了後4日目で消失した。症例14では3日目から中等度の腹部膨満感の出現あり本剤継続のまま特に処置せず本剤投与終了後に消失した。

本剤の諸検査成績への影響をみる目的で本剤投与前後で末梢血(Hb, 赤血球数, 白血球数), 血清クレアチニン, BUN, GOT, GPT, Al-P について検査したが本剤によると思われる異常はみとめなかった(Table 3)。呼吸器感染症の症例で本剤投与前の末梢血で白血球増多のみられなかった症例があるが、これは5例で本剤投与前に他の抗生剤を投与されていたことも関係あると思われる。

IV. 考 案

現在のわが国における抗生剤の開発の中心は penicillin 系および cephem 系の β -lactam 系製剤および aminoglycoside 系製剤であり、抗菌スペクトルの拡大, 抗菌力の増強, 耐性菌に対する抗菌作用, 薬剤の吸収, 排泄および病巣分布が従来のもの以上であることおよび安全性などを目標として開発の努力がすすめられている⁹⁾。

T-2588 はわが国の富山化学工業(株)によって開発された経口用エステル型セフェム系抗生剤であり, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌に対して抗菌力が強く, また *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* などのグラム陰性菌に対しては, cephalixin (CEX), cefaclor (CCL) より優れた抗菌力をしめす。さらに, 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有している。また各種細菌産生の β -lactamase に対しても強い抵抗性をしめす¹¹⁾。このような特徴から, これらの菌による軽症, 中等症の呼吸器感染症, 尿路感染症が本剤の適応とされるであろう。

今回われわれは軽症, 中等症の呼吸器感染症 18 例, 尿路感染症 1 例に T-2588 を投与し, 有効率 77.8% と良好な成績を得た。副作用としては 2 例に下痢, 1 例に腹部膨満感をみたが投与を中止するほどのものではなかった。臨床検査でも T-2588 の投与により異常を示した症例はなかった。以上の成績から T-2588 は中等症までの呼吸器感染症に対して安全に使用できかつ良好な治療成績が得られたので, 将来期待できる抗生剤と思われる。

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, 東京, 1985
- 2) 藤森一平, 東 冬彦: 新しい抗生剤。内科 44: 759~801, 1979

CLINICAL STUDIES ON T-2588

FUYUHIKO HIGASHI, MASAHICO NAKAMURA, KAZUMI ARIKAWA, KEIICHI YAMAGAMI,

MAKOTO TAKANO, SOZO NUMASA and YUZO FUNATSU

Department of Internal Medicine, Tokyo Denryoku Hospital

T-2588 is a new ester type cephem derivative with broad spectrum (Gram positive bacteria, Gram negative bacteria).

T-2588 was administered orally to 19 patients (pneumonia 3 cases, acute bronchitis 8 cases, chronic bronchitis 4 cases, acute tonsillitis 2 cases, acute pharyngitis 1 case, acute cystitis 1 case) at daily doses of 300 mg. One case with mycoplasma pneumonia was non-evaluable. T-2588 was effective in 14 cases (efficacy rate 77.8%).

Abdominal distention was noted in one case and diarrhea were noted in two cases. No abnormal findings were noted in haematological, renal and hepatic function.