

内科領域における T-2588 の臨床的検討

安達正則・小林芳夫・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

新しく開発された経口用セフェム系抗生剤である T-2588 を呼吸器感染症および尿路感染症に使用し、その効果と副作用を検討した。対象は 16 例で男性 7 例、女性 9 例、年齢は 22 歳から 78 歳までで、平均 49.1 歳であった。感染症の内訳は急性咽頭炎 1 例、急性扁桃炎 3 例、急性気管支炎 7 例、急性肺炎 1 例、急性膀胱炎 1 例、急性腎盂腎炎 2 例、慢性腎盂腎炎の急性増悪 1 例であった。

臨床効果の判定可能であった 15 例において急性扁桃炎 3 例、急性咽頭炎 1 例ではいずれも有効、急性気管支炎 7 例では有効 6 例、無効 1 例であった。急性膀胱炎 1 例、急性腎盂腎炎 2 例ではいずれも有効、慢性腎盂腎炎の急性増悪 1 例では無効であった。有効率は 86.7% であった。起炎菌を同定しえた 6 例では、菌消失 4 例、不変 1 例、菌交代 1 例であった。

副作用は 16 例について検討した。急性咽頭炎の 1 例で本剤 1 日 600 mg 投与 2 日目に下痢を認めたが、止痢剤併用で投与を続けるうち下痢は治癒した。本剤投与前後における臨床検査値では AI-P 140 IU から 162 IU と軽度の上昇を 1 例で認めたが、投与終了後 140 IU と正常化し、一過性で軽度のものであった。

これらの結果から本剤は臨床効果に優れ、比較的安全な薬剤であり、内科領域の感染症において十分な有用性があると考えられた。

T-2588 は新しく開発された経口用セファロsporin 系抗生剤である。本剤は経口投与後小腸から吸収され小腸壁でエステラーゼにより加水分解され T-2525 となり、抗菌活性を現わす¹⁾。T-2588、T-2525 の化学構造式は Fig. 1 に示した通りである¹⁾。

T-2525 は嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し、広範囲の抗菌スペクトラムを有する¹⁾。その抗菌力は *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis* および *Haemophilus influenzae* に対して Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL) より優れており、特にグラム陰性菌のうち、従来の経口セフェム系抗生剤に対し感受性が低い *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, Indole 陽性 *Proteus*, *Serratia marcescens* に対しても強い抗菌力を有する¹⁾。T-2525 の抗菌力は pH や接種菌量の影響を受けにくい¹⁾。また T-2525 は各種細菌の産生する β -lactamase に対しても安定である¹⁾。このような成績をふまえて、内科領域の感染症において本剤の効果と副作用等を含め、その臨床的有用性について検討したので、その成績について報告する。

I. 対象並びに方法

対象：T-2588 投与症例は昭和 59 年 4 月から昭和 59 年 12 月までの間に、川崎市立川崎病院内科に入院また

は外来通院した 16 例である。性別では男性 7 例、女性 9 例で、年齢は 22 歳から 78 歳で、平均 49.1 歳であった。

感染症の内訳は急性咽頭炎 1 例、急性扁桃炎 3 例、急性気管支炎 7 例、急性肺炎 1 例、急性膀胱炎 1 例、急性腎盂腎炎 2 例、慢性腎盂腎炎の急性増悪 1 例であった。

薬剤投与方法：T-2588 を 1 回 100 mg または 200 mg を食後 1 日 3 回、1 日量として 300 mg または 600 mg

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

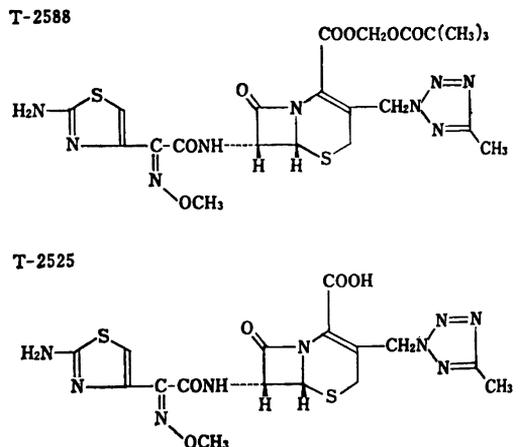


Table 1 Summary of cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Infection	Clinical isolates	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse reaction
			Primary disease						
1	37	F	Acute pharyngitis (-)	Normal flora ↓ N.D.	200×3	4	Unknown	Good	Diarrhea
2	22	M	Acute tonsillitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200×3	7	Unknown	Good	(-)
3	32	F	Acute tonsillitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200×3	7	Unknown	Good	(-)
4	35	F	Acute tonsillitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200×3	4	Unknown	Good	(-)
5	70	M	Acute bronchitis Cerebral thrombosis	N.D.	100×3	6	Unknown	Poor	(-)
6	78	F	Acute bronchitis (-)	N.D.	100×3	7	Unknown	Good	(-)
7	75	F	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ N.D.	100×3	9	Unknown	Good	(-)
8	40	M	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	100×3	5	Unknown	Good	(-)
9	29	M	Acute bronchitis Bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	100×3	7	Eradicated	Good	(-)
10	37	M	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200×3	7	Unknown	Good	(-)
11	70	F	Acute bronchitis Rheumatoid arthritis Hypertension	<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	200×3	7	Eradicated	Good	(-)
12	37	M	Acute pneumonia (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200×3	7	Unknown	Undetermined	(-)
13	28	F	Acute cystitis (-)	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml ↓ (-)	100×3	5	Eradicated	Good	(-)
14	58	M	Acute pyelonephritis Cerebral thrombosis	<i>Enterococcus</i> >10 ⁵ /ml ↓ <i>Pseudomonas</i> >10 ⁵ /ml	100×3	7	Replaced	Good	(-)
15	63	F	Acute pyelonephritis Rectum cancer	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml ↓ (-)	100×3	7	Eradicated	Good	(-)
16	74	F	Chronic pyelonephritis (-)	<i>Micrococcus</i> 3,000/ml ↓ <i>Micrococcus</i> >10 ⁵ /ml	200×3	4	Unchanged	Poor	(-)

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with T-2588

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	AI-P (IU)	T.bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	Before	434	13.6	39.8	5,000	0	0	63	33	4	22.2	17	14	58	0.82	11.7	0.9
	After	422	13.2	39.4	6,200	0	1	62	33	4	24.4	10	8	54	0.63	12.1	0.9
2	Before	473	14.4	42.8	7,900	0	0	65	31	4	19.5	20	9	146	0.74	12.6	1.0
	After	443	13.9	39.2	6,300	0	0	67	29	4	37.7	23	13	122	0.36	10.4	0.9
3	Before	427	12.5	37.5	8,600	0	0	78	19	3	15.7	21	23	124	0.54	14.9	0.8
	After	480	12.6	41.8	6,500	0	0	40	53	7	24.2	30	31	89	0.54	17.5	0.8
4	Before	378	13.2	36.3	13,200	0	0	68	27	5	21.4	12	3	57	0.85	8.9	0.9
	After	407	12.7	38.8	4,300	0	1	51	41	7	27.1	16	10	63	0.59	13.4	0.9
5	Before	428	13.4	38.8	5,900	1	0	73	23	3	20.8	19	16	62	0.55	28.0	1.4
	After	440	13.3	39.4	5,300	0	2	47	47	4	22.3	17	17	58	0.64	15.0	1.2
6	Before	447	10.7	32.9	5,800	0	1	59	36	4	24.7	26	16	127	0.79	9.4	0.8
	After	452	11.0	33.0	6,400	0	1	64	32	3	24.9	17	6	106	0.92	10.1	0.8
7	Before	305	9.0	28.2	9,200	0	0	61	34	5	30.4	14	4	106	0.22	13.3	0.9
	After	348	10.3	31.8	4,600	0	0	60	33	7	16.1	23	21	145	0.69	9.3	0.9
8	Before	447	14.4	42.4	7,700	0	0	52	41	6	17.3	17	16	116	0.77	8.6	0.9
	After	438	14.1	42.0	5,800	0	1	52	41	6	17.3	17	16	116	0.77	8.6	0.9
9	Before	566	16.9	51.7	15,400	0	0	61	36	3	19.6	23	32	137	2.05	7.6	1.0
	After	551	16.7	49.0	5,700	0	0	59	38	3	21.9	30	48	129	0.51	9.2	1.1
10	Before	438	14.0	41.6	6,600	0	0	66	32	2	21.6	31	51	314	0.79	10.6	1.0
	After	415	13.5	39.4	5,200	0	0	64	34	2	22.6	65	68	311	0.51	9.5	1.0
11	Before	395	12.7	36.8	6,100	0	0	71	20	9	24.6	17	14	274	0.68	13.2	0.8
	After	385	12.2	35.5	6,400	0	0	58	35	7	31.9	20	14	214	0.43	13.2	0.8
12	Before	420	13.5	40.1	6,500	2	1	56	37	4	34.5	24	25	100	0.23	9.6	1.0
	After	423	13.8	40.6	6,300	1	0	58	35	6	34.8	29	48	129	0.32	10.3	1.0
13	Before	473	11.8	37.0	12,100	0	0	68	27	5	18.4	15	9	61	1.91	11.1	0.9
	After	431	10.6	33.3	5,400	0	1	43	49	7	21.4	13	7	62	0.86	12.3	0.9
14	Before	602	17.2	53.0	10,200	0	0	72	24	4	22.3	12	6	140	0.73	21.0	0.7
	After	592	16.7	52.2	10,000	0	2	78	16	4	30.4	16	8	162	0.76	15.5	0.4
15	Before	294	9.6	29.9	8,000	0	0	74	19	7	22.5	53	4	216	0.68	7.9	0.7
	After	269	9.1	27.8	7,100	0	5	55	36	4	22.5	38	5	245	0.58	10.2	0.8
16	Before	440	12.7	39.5	6,400	0	2	56	37	5	35.9	21	12	130	0.71	13.1	1.0
	After	397	11.5	35.7	5,400	0	3	66	28	3	32.7	22	17	114	0.83	14.3	0.9

を経口投与した。投与期間は4から9日間、平均6.3日間で、投与総量は1,500 mg から4,200 mg であった。

効果判定は臨床的には呼吸器感染症の場合には発熱、咳嗽、喀痰の量および性状などの臨床症状に加え胸部レントゲン所見、赤沈、CRP、白血球数などの改善から、また尿路感染症の場合には尿沈渣所見、赤沈、CRP、白血球数などの改善から著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。細菌学的な効果は消失、減少、不変、菌交代の4段階に判定した。

II. 成績

T-2588 投与症例を Table 1 に示した。症例1は急性咽喉炎、症例2から4までは急性扁桃炎の症例で、咽喉粘液培養では常在菌叢のみ検出され起炎菌を明らかにすることはできなかったが、臨床的にはいずれも有効であった。症例5から11の7例は急性気管支炎の症例で、基礎疾患は症例5の脳血栓症、症例9の気管支喘息および症例11の関節リウマチと高血圧症を除き認めなかった。喀痰培養で起炎菌を同定しえたのは症例9および11の2例のみであるが、いずれも *S. pneumoniae* が検出され、本剤投与後消失した。臨床的には症例9、11の2例を含め6例で有効、症例5の1例で無効であった。症例12は急性肺炎の症例であったが、マイコプラズマ血清CF抗体価が4倍から32倍と2管以上の有意な上昇を認め、マイコプラズマ肺炎と確診され臨床効果判定より除外した。これら呼吸器感染症12例では臨床効果の判定可能であった11例中10例が有効であり、有効率は90.9%であった。

症例13は急性膀胱炎の症例で尿培養で *E. coli* 10^5 /ml以上検出、本剤投与後消失した。臨床的にも頻尿、排尿痛などの速やかな改善を認め、有効であった。症例14、15は急性腎盂腎炎の症例で、症例14では基礎疾患として脳血栓を有し、尿培養において *Enterococcus* が 10^5 /ml以上検出された。本剤投与後 *Enterococcus* は *Pseudomonas* に菌交代したが、臨床的には解熱、腰痛や膿尿の改善から有効と判定した。症例15は基礎疾患として直腸癌を有し、尿培養において *E. coli* が 10^5 /ml以上検出され、本剤投与後消失した。臨床的にも有効であった。症例16は腰痛、Cost-vertebral angle (CVA) の叩打痛、膿尿を認め、慢性腎盂腎炎と診断した。本剤が投与されて膿尿は改善されたが、臨床症状は不変で、かつ尿培養でも投与前検出菌の *Micrococcus* が3,000/mlから 10^5 /ml以上と菌数が増加するなど、無効であった。これら尿路感染症4例では4例中3例有効であり、有効

率は75%であった。

呼吸器感染症および尿路感染症、計16例中臨床効果の判定可能であった15例において13例が有効で、有効率は86.7%であった。

細菌学的効果は起炎菌を同定しえた6例において、菌消失4例 (*S. pneumoniae* を検出した急性気管支炎の2例と *E. coli* を検出した急性膀胱炎、急性腎盂腎炎それぞれ1例)、不変1例 (*Micrococcus* を検出した慢性腎盂腎炎の急性増悪の1例)、菌交代1例 (*Enterococcus* から *Pseudomonas* へ菌交代した急性腎盂腎炎1例)であった。

III. 副作用

本剤投与中の副作用は16例について検討した。急性咽喉炎の1例で本剤1日600 mg 投与2日目に下痢を認め、止痢剤を併用投与しながら本剤の投与を継続し、下痢は消失した。下痢は本剤によるものと考えられた。

検索しえた検査成績のうち末梢血、GOT、GPT、Al-P、T. bil、BUN、Creatinine について本剤投与前後の変動を Table 2 に示した。症例14 (急性腎盂腎炎の症例) で本剤1日300 mg 7日間投与後に Al-P 140 IU から162 IU と軽度の上昇を認めたが、投与終了後140 IU と正常化していた。

以上、本剤によると思われる副作用、および臨床検査値異常では重篤なものは認めなかった。

IV. 考察

T-2588 を呼吸器感染症12例および尿路感染症4例に投与し、症例12を除外した15例において呼吸器感染症で90.9%、尿路感染症で75.0%、全体で86.7%と高い有効率を得た。本剤は経口剤であるため、投与症例はすべて軽症または中等症であることを考慮しても優れた臨床効果を有する薬剤であると考えられる。また、副作用は本剤投与を続け得た軽度の下痢を16例中1例に認めただけであった。また、臨床検査値に及ぼす影響は1例で Al-P の軽度の一過性上昇を認めただけであった。

以上の結果から本剤は臨床効果に優れ、副作用および臨床検査値について検討した限りにおいては安全性の高い薬剤であり、内科領域の感染症において十分な臨床有用性があると考えられ、今後さらに検討するに値する抗生剤であると考えられた。

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

CLINICAL STUDIES ON T-2588

MASANORI ADACHI, YOSHIO KOBAYASHI and IPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

T-2588, a newly developed cephalosporin antibiotic for oral use, was given to 16 patients with 1 case with acute pharyngitis, 3 with acute tonsillitis, 7 with acute bronchitis, 1 with acute pneumonia, 1 with acute cystitis, 2 with acute pyelonephritis and 1 with chronic pyelonephritis at a daily dosage from 300 mg to 600 mg. The duration of chemotherapeutic period ranged from 4 to 9 days.

One case was excluded from clinical evaluation. The clinical efficacy was "good" in 13, "poor" in 2 cases. Overall clinical efficacy rate reached 86.7%.

Mild diarrhea was noted in 1 case possibly related to T-2588 therapy. The slight elevation of serum Al-pase was observed in one case during this antibiotic administration, which improved shortly after T-2588 therapy.

These data suggest T-2588 will be one of the effective cephalosporin antibiotic orally administered without significant side effects on the clinical base.