

呼吸器感染症における T-2588 の検討

三井 健司

健康保険総合川崎中央病院内科

経口用エステル型セフェム系抗生剤である T-2588 を呼吸器感染症に使用し、その臨床効果および副作用などについて検討した。疾患の内訳は急性気管支肺炎 1 例、急性気管支炎 5 例、慢性気管支炎 4 例、気管支拡張症 2 例の計 12 症例であった。投与量は 1 日 600 mg を 1 日 3 回に分割し、7~9 日間経口投与した。その結果は、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率は 83.3% であった。細菌学的には 12 例中 7 例から *S. pneumoniae* 2 例、*H. influenzae* 1 例、*B. catarrhalis* 2 例、*E. agglomerans* 1 例および *S. pneumoniae*+*H. influenzae* 1 例が分離された。*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*、*E. agglomerans* のそれぞれ 1 例を除いてすべて菌は消失した。

本剤投与によると思われる副作用および臨床検査値異常は全例に認められなかった。

以上の臨床成績から、本剤は呼吸器感染症に対して有用な経口抗生剤と考えられた。

T-2588 は富山化学工業株式会社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、Fig. 1 に示す構造式を有する。

本剤は経口投与後、腸管から吸収され、エステラーゼによって抗菌活性を有する T-2525 (Fig. 2) に加水分解される。

T-2525 は従来のセフェム系経口抗生剤に比し広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、特に *H. influenzae*、*Citrobacter*、*Enterobacter*、Indole 陽性 *Proteus* などに対して一段と強い抗菌力を有している。また、各種細菌産生の β -lactamase に対して強い抵抗性を示す。

今回、本剤を呼吸器感染症 12 例に使用する機会を得たのでその成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of T-2588

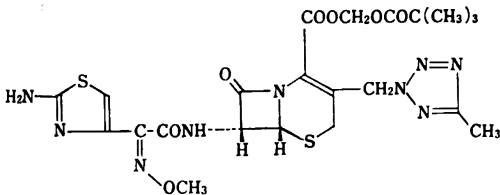
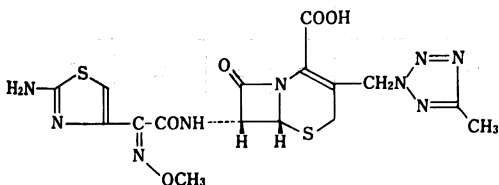


Fig. 2 Chemical structure of T-2525



I. 対象患者および方法

対象は、昭和 60 年 1 月~2 月まで当科受診の外來または入院の軽症~重症呼吸器感染症患者 12 例であった。年齢は 41~82 歳で平均年齢は 63 歳、性別は男性 6 例、女性 6 例であった。

疾患の内訳は Table 1 に示すとおりで、急性気管支肺炎 1 例、急性気管支炎 5 例、慢性気管支炎 4 例、気管支拡張症 2 例の計 12 例であった。

投与方法は全例、1 回 200 mg を 1 日 3 回食後経口投与 (1 日量 600 mg) し、投与日数は 7 日から 9 日、総投与量は 4.0 g から 5.0 g であった。

臨床効果の判定は、臨床症状 (発熱、咳嗽、喀痰など)、検査成績 (白血球数、CRP、赤沈など)、胸部レントゲン所見などを参考に著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) と評価し、また原因菌の決定できた症例に関しては、その消長から細菌学的効果を判定した。

副作用については自覚症状ならびに本剤投与前後に於ける臨床検査値 (末梢血液像および肝・腎機能など) の変動について検討した。

II. 臨床成績

1. 細菌学的効果

全例に本剤投与前後に喀痰培養を行なった。その結果、原因菌の推定でき得た症例は 12 例中 7 例であり、その内訳は単独菌検出例が 6 例 (*S. pneumoniae* 2 例、*H. influenzae* 1 例、*B. catarrhalis* 2 例、*E. agglomerans* 1 例)、複数菌検出例が 1 例 (*S. pneumoniae*+*H. influenzae*) であった。細菌学的には、*S. pneumoniae* 2 例中、1 例は消失、1 例は不変。*H. influenzae* 1 例は消失。*B.*

Table 1 Clinical results of T-2588

No.	Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage			Isolated organism Before (MIC*) → After	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
				Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	T.K.	82 M	Acute bronchopneumonia (Pulmonary cyst (Bronchiectasis))	0.2 × 3	9	5.0	<i>S. pneumoniae</i> → <i>S. pneumoniae</i>	Unchanged	Good	(-)
2	M.T.	61 M	Acute bronchitis (Bronchial asthma (Hypertension, D.M.))	0.2 × 3	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> → Normal flora	Eradicated	Good	(-)
3	K.K.	41 M	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	0.2 × 3	7	4.2	<i>H. influenzae</i> (≤0.025) → Normal flora	Eradicated	Good	(-)
4	S.S.	43 F	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	0.2 × 3	7	4.2	Normal flora → Normal flora	Unknown	Good	(-)
5	M.M.	63 F	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	0.2 × 3	7	4.2	Normal flora → Normal flora	Unknown	Good	(-)
6	H.T.	69 F	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	0.2 × 3	7	4.2	<i>B. catarrhalis</i> → <i>B. catarrhalis</i>	Unchanged	Fair	(-)
7	M.S.	77 M	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema)	0.2 × 3	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> (≤0.025) <i>H. influenzae</i> (0.05) → Normal flora	Eradicated	Good	(-)
8	K.S.	47 F	Chronic bronchitis (Bronchial asthma (Coronary insufficiency))	0.2 × 3	7	4.2	Normal flora → Normal flora	Unknown	Good	(-)
9	Y.A.	65 M	Chronic bronchitis (Hepatitis)	0.2 × 3	7	4.2	Normal flora → Normal flora	Unknown	Good	(-)
10	C.Y.	81 F	Chronic bronchitis (Coronary arteriosclerosis)	0.2 × 3	7	4.2	Normal flora → Normal flora	Unknown	Good	(-)
11	T.S.	72 M	Bronchiectasis (Old pulmonary tbc. (Pulmonary fibrosis))	0.2 × 3	7	4.2	<i>B. catarrhalis</i> → Normal flora	Eradicated	Good	(-)
12	H.T.	51 F	Bronchiectasis (Pulmonary aspergillosis (Rheumatoid arthritis))	0.2 × 3	7	4.0	<i>E. agglomerans</i> (1.56) → <i>E. agglomerans</i>	Unchanged	Poor	(-)

* MIC (μg/ml) of T-2525; Inoculum size 10⁸ cells/ml

catarrhalis 2例中, 1例は消失, 1例は不変。*E. agglomerans* 1例は不変で, 複数菌検出の1例は *S. pneumoniae*, *H. influenzae* とともに消失した。

2. 臨床効果

臨床効果は, 急性気管支肺炎の1例は有効, 急性気管支肺炎5例中, 4例は有効, 1例はやや有効, 慢性気管支肺炎4例は全例有効, 気管支拡張症2例中, 1例は有効, 1例は無効で, 全症例12例中, 有効10例, やや有効1例, 無効1例の有効率83.3%であった (Table 1)。次に主な症例について報告する。

症例 1 82歳 男 急性気管支肺炎

昭和59年12月26日より発熱。咳, 痰が増加し, 呼吸困難を生じ, 食思不振となり当科受診。12月29日入院後, ampicillin (ABPC) の静注, 続いて cefmetazole (CMZ) の点滴 (4g/日) を施行するも胸部レントゲン所見等改善せず無効。喀痰からは *S. pneumoniae* が検出された。昭和60年1月24日より2月1日まで T-2588 を1日量 600 mg 分3で経口投与したところ, 胸部レントゲン所見に改善がみられ, 喀痰・呼吸困難などの臨床症状にも改善を認め, 臨床効果は有効と判定した。しかし, 投与後の喀痰培養では *S. pneumoniae* が検出され, 菌の消失はみられなかった。

症例 7 77歳 男 慢性気管支炎

昭和60年1月9日頃より痰が黄色・粘性となった。痰の切れが悪くなり息切れがみられるようになり当科受診した。喀痰からは *S. pneumoniae* と *H. influenzae* が検出された。ただちに T-2588 を1日量 600 mg 分3で7日間投与したところ, 痰などの臨床症状が改善し, CRP も (2+)→(-) へと正常化したので有効と判定した。また, 喀痰からは *S. pneumoniae*, *H. influenzae* とともに消失した。

症例 11 72歳 男 気管支拡張症

昭和60年1月10日頃より痰が増加し, 黄色となった。切れが悪くなり, 息切れも増強したため当科受診した。喀痰からは *B. catarrhalis* が検出された。ただちに T-2588 を1日量 600 mg 分3で7日間投与したところ, 痰・呼吸困難などの臨床症状が改善し, 喀痰中から *B. catarrhalis* も消失したので有効と判定した。

3. 副作用

本剤投与によると思われる副作用は全例に認められなかった。また, 投与前後の臨床検査成績を Table 2, 3 に示すが, 本剤投与が原因と考えられる検査値の異常も認められなかった。

III. 考 按

今日の使用抗生剤の主流を占めるのは β -ラクタム系抗生剤であり, その開発にはめざましいものがある。特

にセフェム系抗生剤の進歩は著しく, 抗菌スペクトル, 抗菌力などから世代分類されるようになり, 第3世代と呼ばれる広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する抗生剤が臨床にも使用されるようになった。しかし, これらはすべて注射用の抗生剤であり, 経口用抗生剤に目を向けてみるとペニシリン系抗生剤も含めて抗菌スペクトル, 抗菌力とも大きな進歩が見られていないのが現状である。本邦で新しく開発された T-2588 は経口用のエステル型セフェム系抗生剤であり, エステラーゼによって加水分解された T-2525 が抗菌活性を示す。T-2525 は β -ラクタマーゼに安定で, グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲の抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し¹⁾, いわゆる第3世代と呼ばれる経口用抗生剤である。

呼吸器感染症の起炎菌としては *H. influenzae* と *S. pneumoniae* がその第1位, 2位を占め, 両菌種で起炎菌のほぼ 1/2 となっている²⁾。したがって, 従来経口用抗生剤としてはペニシリン系抗生剤が選択されてきたが, 近年の起炎菌の変遷をみると β -ラクタマーゼ産生の ABPC 耐性 *H. influenzae* の増加³⁾ や従来は口腔内常在菌と考えられていた *B. catarrhalis* の急増がみられ, それもまた β -ラクタマーゼ産生株の割合が非常に高い⁴⁾ ことから, 新しい経口用抗生剤の必要性が高まっている。今回, 新しい経口用抗生剤 T-2588 を軽症から重症までの外来・入院の呼吸器感染症患者12例に使用したところ83.3%の有効率が得られた。特に, 急性気管支肺炎の症例 (症例 No. 1) は重症の入院患者で, 臨床的に ABPC の静注や CMZ の点滴が無効であったにもかかわらず, 本剤1日量 600 mg の投与により胸部レントゲン所見等に改善がみられ有効であった。喀痰中より検出された *S. pneumoniae* は消失しなかったが, 臨床的には本剤が注射剤に代わって応用できる可能性が示唆され, 従来入院治療が必要であった患者を外来において治療管理でき得ると考えられる。また, 慢性気管支炎の4症例 (症例 No. 7~10) も全例有効であり, このような慢性呼吸器感染症の長期外来管理にも T-2588 は有効な経口剤であると考えられる。

細菌学的な成績をみると, 原因菌の推定された7症例 (*S. pneumoniae* 2例, *H. influenzae* 1例, *B. catarrhalis* 2例, *E. agglomerans* 1例, *S. pneumoniae*+*H. influenzae* 1例) 中, 単独の *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *E. agglomerans* の検出例において菌消失がみられなかった。この3例中, *S. pneumoniae* の症例は先に述べた急性気管支肺炎の症例で, 臨床的には有効であったので, 今回回数等の詳細は不明であるが, 菌数の減少等が見られていたかも知れない。*B. catarrhalis*, *E. agglomerans* の症例は, 臨床効果はそれぞれやや有効,

Table 2 Laboratory findings before (B) and after (A) treatment with T-2588 (1)

No.	Case	RBC($\times 10^4$)		Hb(g/dl)		Ht (%)		WBC		Neutro. (%)		Eosino. (%)		Plat. ($\times 10^4$)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	T.K.	413	435	12.3	13.3	38.8	40.9	6,800	6,000	71	70	2	1	30.5	32.2
2	M.T.	411	493	14.3	17.8	40.8	50.8	5,800	5,100	62	53	1	3	15.3	12.8
3	K.K.	469	501	14.8	15.4	44.5	45.6	18,900	6,400	86	58	0	7	20.0	20.8
4	S.S.	467	441	14.2	13.1	43.5	40.1	5,400	6,100	63	55	4	11	28.1	30.6
5	M.M.	405	405	12.5	12.5	38.1	38.1	5,100	5,100	59	59	2	2	28.0	28.0
6	H.T.	507	476	15.2	14.1	46.3	42.9	6,700	10,400	59	80	6	2	29.5	30.8
7	M.S.	467	476	14.3	14.4	46.1	46.9	7,100	6,600	70	78	1	2	22.6	29.5
8	K.S.	467	476	15.0	15.3	45.9	45.7	20,000	7,400	57	61	0	1	22.8	16.5
9	Y.A.	516	464	17.2	15.5	52.0	47.3	5,800	4,300	73	75	2	5	16.2	16.2
10	C.Y.	369	358	13.1	12.7	40.9	39.6	5,800	4,600	38	53	6	5	18.4	17.7
11	T.S.	346	362	13.0	13.9	39.6	41.0	4,000	7,100	65	85	1	0	7.4	8.2
12	H.T.	415	413	11.1	11.2	36.0	35.4	7,700	9,500	59	52	11	14	34.3	36.7

Table 3 Laboratory findings before (B) and after (A) treatment with T-2588 (2)

No.	Case	GOT(K.U.)		GPT(K.U.)		Al-P(K.A.U.)		LDH(WU)		T.Bil(mg/dl)		BUN(mg/dl)		S-Cr(mg/dl)		Na(mEq/L)		K(mEq/L)		Cl(mEq/L)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	T.K.	19	17	6	17	6.8	6.8	210	206	0.4	0.4	4.7	7.6	0.7	0.8	136	140	3.7	4.1	101	102
2	M.T.	59	53	36	41	5.0	5.1	328	367	0.5	0.6	13.8	11.6	0.7	0.8	142	139	4.1	4.6	105	103
3	K.K.	15	22	3	3	9.1	10.1	256	247	0.4	0.4	17.0	14.0	0.8	0.7	139	145	3.9	4.3	102	109
4	S.S.	22	19	15	14	3.8	4.3	436	420	0.3	0.4	13.4	8.6	0.8	0.6	140	140	3.9	4.0	102	105
5	M.M.	15	19	15	10	5.5	5.8	409	421	0.4	0.6	13.5	14.8	0.5	0.6	146	144	4.6	4.3	107	104
6	H.T.	15	26	9	9	7.7	8.7	378	424	0.3	0.5	15.0	16.4	0.9	0.7	137	142	4.1	4.6	105	103
7	M.S.	25	22	9	7	7.0	5.7	330	350	0.4	0.3	12.2	21.2	0.7	0.8	144	140	5.1	5.2	95	94
8	K.S.	20	33	26	28	12.8	10.4	396	393	0.4	0.5	17.2	9.8	0.8	0.7	144	140	3.2	3.7	107	102
9	Y.A.	26	27	9	11	11.0	11.1	268	253	0.7	0.6	9.4	8.6	0.9	0.8	139	141	4.1	3.8	98	104
10	C.Y.	15	17	8	8	7.3	7.4	374	342	0.4	0.5	14.5	10.6	0.7	0.7	144	143	4.3	4.8	103	103
11	T.S.	25	16	19	12	6.2	5.9	282	272	0.5	0.5	21.3	19.7	1.1	1.1	136	135	4.6	4.0	98	92
12	H.T.	11	13	7	7	7.4	6.8	220	227	0.3	0.3	18.3	14.3	0.6	0.6	140	143	5.0	5.1	103	102

無効であった。本剤に対する MIC 値は *E. agglomerans* が 1.56 µg/ml で *B. catarrhalis* は不明であった。T-2588 1回 200 mg 経口投与後の血中濃度の peak 値は 1.6~2.9 µg/ml であり¹⁾、また報告された喀痰中濃度の成績をみると、対血清比は 1.3~46.2% の範囲であった²⁾。このことから考えると、MIC 値が 1.56 µg/ml である *E. agglomerans* は除菌されにくいと思われ、投与量を増量した場合の検討も必要かも知れない。しかし、*Enterobacter* が原因菌となる呼吸器感染症は重症で、注射剤でも難治の症例である場合がほとんどであるから、抗菌力が増強されたとはいえ経口抗生剤の使用は不適と考えられる。*B. catarrhalis* は MIC 値は不明であるが、今回、他の 1 株は消失しており 50.0% (1/2) の消失率である。新薬シンポジウムの成績でも消失率は 40.0% (4/10) である³⁾から、*B. catarrhalis* に対しては感受性を測定して慎重に投与する必要があると思われる。

副作用および臨床検査値異常は全例に認められなかったが、今回の投与量はすべて 1 日量 600 mg であったので、今後増量した場合の検討も必要と思われる。

以上の成績から、本剤は *S. pneumoniae* や β-ラクタマーゼ産生株の増えつつある *H. influenzae* 等による呼吸器感染症に対して、従来の経口剤に代わって安全に使用でき得る薬剤と考えられる。また、従来は注射剤による治療が必要で入院を余儀なくされた患者に対して、それに代わって外来において使用でき得る経口抗生剤であると思われる。

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) 松本慶蔵, 工藤和治, 隆杉正和: 呼吸器感染症の起炎菌の流れとその意義。臨床成人病 13 (6): 959~964, 1983
- 3) 副島林造, 中浜 力, 日野二郎: 原因菌の推移と化学療法の実態——呼吸器感染症。臨床と研究 61 (6): 1755~1760, 1984
- 4) 永武 毅, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄: β-lactamase 産生菌の急増とその臨床像——医学のあゆみ 131 (13): 823~826, 1984

CLINICAL STUDY ON RESPIRATORY TRACT INFECTION OF T-2588

TAKESHI MITSUI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Chuo Hospital

T-2588, an oral cephem antibiotic of ester type, was administered to 12 patients with respiratory tract infection including 1 acute bronchopneumonia, 5 acute bronchitis, 4 chronic bronchitis and 2 bronchiectasis. The dosage was 600 mg in divided doses taken 3 times daily for 7 to 9 days.

The clinical response was good in 10 cases, fair in 1 case and poor in 1 case. The efficacy rate was 83.3%.

Bacteriological examination was performed on all cases and the causative organisms were isolated in 7 cases: *S. pneumoniae* (2 cases), *H. influenzae* (1 case), *B. catarrhalis* (2 cases), *E. agglomerans* (1 case) and *S. pneumoniae*+*H. influenzae* (1 case). All these isolates excepting each one case of *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* and *E. agglomerans* were eradicated.

Neither side effect nor abnormal laboratory findings due to the drug were observed in any case.

It was concluded that T-2588 was a useful oral antibiotic for respiratory tract infection.