

T-2588 の臨床的検討

和田光一・森本隆夫・荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

新しいセフェム系経口抗生剤である T-2588 を肺炎 7 例、急性気管支炎 2 例、扁桃炎 1 例、膀胱炎 7 例に使用し、その臨床効果および副作用について検討した。

T-2588 は全例経口で使用し、1 日使用量は 100~300 mg、使用日数は 6~24 日、総使用量は 0.7~7.2 g であった。

本剤使用による臨床効果は、呼吸器感染症 10 例では著効 1 例、有効 7 例、やや有効 2 例であり、膀胱炎 7 例では有効 6 例、無効 1 例で、有効率は 82.4% であった。

本剤によると思われる副作用は 1 例に発疹、1 例に苦味感がみられたのみであり、臨床検査値の異常は認めなかった。

T-2588 は富山化学工業(株)で開発された新しい経口用セフェム系抗生剤であり、化学構造式は Fig. 1 に示すごとくである。本剤は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 に速やかに分解される prodrug である。本剤の抗菌力は従来の経口用セフェム剤やペニシリン剤と異なり、各種 β -lactamase に安定で、グラム陽性および陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、とくに *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* には従来の経口セフェム剤より強い抗菌力を示す¹⁾。

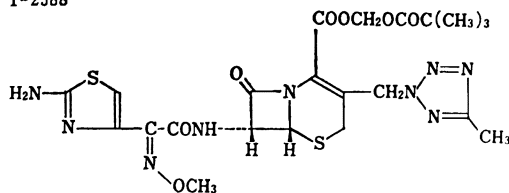
今回、私達は T-2588 の臨床効果と副作用について検討したので、その成績を報告する。

I. 対象および方法

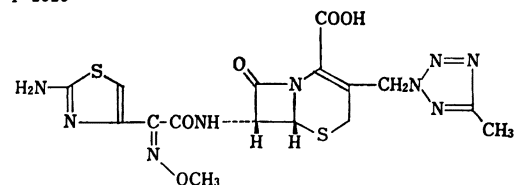
対象は、昭和 59 年 6 月より 59 年 12 月までの 7 カ月間に新潟大学医学部附属病院第二内科で取り扱った外

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

T-2588



T-2525



来および入院症例のうち 17 例の軽症ないし中等症の感染症症例である。年齢は 22~82 歳、性別は男性 6 例、女性 11 例であった。感染症の内訳は肺炎 7 例、急性気管支炎 2 例、扁桃炎 1 例、膀胱炎 7 例であり、対象症例のうち 15 例が基礎疾患を有していた。

T-2588 の 1 日使用量は 100 mg \times 3 が 16 例で、基礎疾患に慢性腎不全を有している 1 例のみ 100 mg \times 1 を使用した。使用日数は 6~24 日であった。

効果の判定は、呼吸器感染症では喀痰から分離された起炎菌による細菌学的効果と自覚症状や他覚所見の改善度による臨床効果の 2 面から行なった。また、尿路感染症では尿中より分離された細菌による細菌学的効果と臨床効果から判定した。臨床効果の判定については主治医の意見を採用し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分けて判定した。

II. 成績

対象症例の概要は Table 1 に示した。全症例の臨床効果を総括すると、著効 1 例、有効 13 例、やや有効 2 例、無効 1 例であった。疾患別にみると、肺炎 7 例では著効 1 例、有効 5 例、やや有効 1 例であり、急性気管支炎 2 例では有効 1 例、やや有効 1 例で、扁桃炎 1 例は有効であった。膀胱炎 7 例では有効 6 例、無効 1 例であった。細菌学的効果は、呼吸器感染症では消失 5 例、不変 1 例、不明 4 例であり、膀胱炎では消失 4 例、減少 1 例、菌交代 1 例、不明 1 例であった。

副作用については、症例 3 で T-2588 使用 7 日目に軽度の発疹を認めたが、使用中により消失した。また、症例 10 に服用後軽度の苦味感を認めたが投薬をそのまま継続した。T-2588 の治療前後に行なった末梢血中の赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、白血球数(WBC)、白血球分画、血小板、また血清

Table 1-1 Clinical trial with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism		Effect		Side effect
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Species	Count	Clinical	Bacteriological	
1	51	M	Pneumonia Bronchiectasis	300	24	7,200	<i>H. influenzae</i> N.F.	#	Good	Eradicated	None
2	39	M	Pneumonia Old lung Tbc	300	15	4,200	<i>H. influenzae</i> N.F.	#	Good	Eradicated	None
3	64	F	Pneumonia CPE	300	8	2,100	<i>H. influenzae</i>	#	Good	Unknown	Exanthema
4	69	M	Pneumonia Aspergilloma	300	7	2,100	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	# #	Fair	Persisted	None
5	82	F	Pneumonia Bronchiectasis	300	14	4,200	<i>K. pneumoniae</i>	#	Good	Eradicated	None
6	61	M	Pneumonia	300	11	3,200	<i>H. influenzae</i> N.F.	#	Excellent	Eradicated	None
7	44	F	Pneumonia Bronchiectasis	300	15	4,200	<i>H. influenzae</i>	#	Good	Eradicated	None
8	22	M	Acute bronchitis Allergic fever	300	7	2,100	N.F.	—	Good	Unknown	None
9	53	F	Acute bronchitis SLE	300	8	2,100	N.F.	—	Fair	Unknown	None
10	30	F	Tonsillitis	300	8	2,100	N.F.	—	Good	Unknown	Bitter taste
11	65	F	Cystitis DM	300	8	2,100	<i>E. faecalis</i>	<10 ³	Good	Unknown	None
12	36	F	Cystitis SLE	300	14	4,200	<i>P. mirabilis</i> <i>E. cloacae</i>	>10 ⁷ >10 ⁷	Poor	Replaced	None
13	76	F	Cystitis DM	300	7	2,100	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁴	Good	Eradicated	None

Table 1-2 Clinical trial with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organism		Effect		Side effect
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Species	Count	Clinical	Bacteriological	
14	27	F	Cystitis RA	300	7	2,100	<i>K. pneumoniae</i> G (+) rod	$\geq 10^7$ $< 10^3$	Good Eradicated	Eradicated	None
15	52	F	Cystitis ITP	300	8	2,100	<i>E. coli</i> (-)	10^7	Good Eradicated	Eradicated	None
16	56	M	Cystitis CRF	100	7	700	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10^7 $< 10^3$	Good Eradicated	Eradicated	None
17	51	F	Cystitis IIP	300	6	1,600	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	$> 10^7$ 10^4	Good Decreased	Decreased	None

の GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ (Al-P), ビリルビン, 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cr), Na, K, Cl, さらに尿蛋白の結果を Table 2 に示したが, 検討しえたかぎりでは T-2588 使用後に異常値を示した症例は認められなかった。

III. 考 案

呼吸器感染症 10 例と尿路感染症 7 例に T-2588 による治療を行ない, 臨床効果と副作用を検討した。

呼吸器感染症のうち 7 例は軽症から中等症程度の肺炎であり, 気管支拡張症 3 例, 慢性肺気腫 1 例, 陳旧性肺結核 1 例, Aspergilloma 1 例と 6 例は基礎疾患を有し, 呼吸器感染症をくり返している症例であった。これらに対する臨床効果は著効 1 例, 有効 5 例, やや有効 1 例と有効率は高かった。これは, 今回検討した肺炎の起炎菌が *H. influenzae* 4 例, *K. pneumoniae* 1 例, *E. coli* 1 例, 不明 1 例で, 不明例を除いて全てグラム陰性菌によるものであり, 本剤がこれらの菌に対しては従来の経口セフェム剤, ペニシリン剤と比較して抗菌力が強いであろう。しかし, 一般に肺炎の起炎菌はこれらグラム陰性菌の頻度が高く, T-2588 は肺炎に対し十分に有効性が期待される抗生剤である。ちなみに今回検討した肺炎例における細菌学的効果では, *H. influenzae* と *K. pneumoniae* は全て除菌されていて, 症例 4 の *E. coli* を起炎菌とした肺炎の 1 例のみ不変であった。本例は基礎疾患に Aspergilloma をもち慢性呼吸不全のため酸素療法を 1 年以上続けており, *E. coli* による肺炎をくり返しおこしている極めて除菌困難な症例であった。急性気管支炎 2 例, 扁桃炎 1 例の計 3 例に対する本剤の臨床効果は有効 2 例, やや有効 1 例であった。起炎菌はいずれも不明であった。

次に尿路感染症については, 今回検討した 7 例は全て膀胱炎であったが, 全例基礎疾患を有していた。その内訳は糖尿病 2 例, 慢性腎不全 1 例, SLE 1 例, 慢性関節リウマチ 1 例, 特発性血小板減少症 1 例, 間質性肺炎 1 例であった。T-2588 の臨床効果は有効 6 例, 無効 1 例であった。起炎菌は *E. coli* 4 例, *K. pneumoniae* 1 例, *P. mirabilis* 1 例, 不明 1 例であり, 細菌学的効果は消失 4 例, 減少 1 例, 菌交代 1 例, 不明 1 例であった。症例 12 は *P. mirabilis* を起炎菌とした膀胱炎であるが, 本例は SLE の脊椎障害による排尿障害のためカテーテルを持続的に挿入した症例であったが, 本剤使用後も膿尿が続き, 起炎菌が *E. cloacae* へ菌交代をおこしたため無効とした。症例 16 は ABPC が無効であった膀胱炎症例で, 起炎菌は β -lactamase 産生の *E. coli* であった。本菌に対する MIC は 10^8 で, cephalexin (CEX) 12.5, cefaclor (CCL) 12.5, amoxicillin (AMPC) 100

Table 2-1 Laboratory data before and after T-2588 treatment

Case No.	Before and after treatment	Peripheral blood examination										Blood biochemistry									
		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Thrombocyte ($\times 10^4$)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AI-P (IU/L)	T-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Urine protein
1	B	474	14.8	44.5	5,600	7	0	53	28	12	23.8	35	23	173	0.7	12	1.3	146	3.9	109	
	A	471	14.9	43.9	5,600						23.8	31	33	126	0.6	13	1.3	145	4.0	106	
2	B	514	14.8	47.3	5,800	5	0	63	23	9	26.0										
	A	494	14.9	44.7	6,600	4	0	48	40	7	23.6										
3	B	438	14.5	43.7	11,900	1	1	63	27	8	33.1										
	A	414	13.7	40.6	8,300	0	0	66	28	6	33.0	18	7	209	0.6	13	0.9	144	3.9	107	-
4	B	346	9.0	29.2	3,000	8	2	56	28	6	25.2	23	9	98	0.5	29	1.3	140	4.7	106	±
	A	363	9.8	30.7	3,600							21	7	92	0.3	22	1.2	140	4.4	99	+
5	B	403	11.9	37.9	6,100						26.4	24	11	345	0.7	13	0.9	145	4.1	104	-
	D	412	12.8	38.6	7,500						30.7										
6	B																				
	D	473	15.0	45.1	5,600	0	2	64	31	3	23.9										
7	B	412	12.5	37.9	9,100	1	1	73	16	9	29.9	10	3	120	0.3	7	0.7				
	D	429	12.1	39.1	10,000	0	2	70	21	7											
8	B	353	15.9	47.4	11,400	1	0	75	19	5	28.7	11	1	147	1.5	13	1.3	143	3.9		-
	A	569	16.1	48.3	8,500	2	1	60	30	7	36.1	16	11	136	0.6	14	1.2	141	4.1	107	-
9	B	483	12.3	36.2	12,400	1	1	80	13	5	23.8	14	6	221	0.6	16	1.0	144	4.1	109	-
	A	493	12.2	37.9	6,100	3	0	72	19	6	27.7	17	4	222	0.5	12	1.1	144	4.3	108	-
10	B	440	12.6	37.8	5,400	0	2	65	27	5	17.9	19	13	134	0.4	17	0.8	144	4.4	110	-
	A	443	12.7	39.0	5,500	0	0	61	38	1	24.4	36	42	126		15	0.9				

B : Before treatment

A : After treatment

D : During treatment

Table 2-2 Laboratory data before and after T-2588 treatment

Case No.	Before and after treatment	Peripheral blood examination										Blood biochemistry											
		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Thrombocyte ($\times 10^4$)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	T-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Urine protein		
11	B																						
	A				5,800	1	1	50	40	8	15.9	14	8	98	0.4	12	0.8	143	4.0	109			
12	B	468	14.0	43.0	4,200						9.5	12	11	99	0.7	16	0.7	143	3.0	111		\pm	
	A	466	13.7	42.5	4,300	2	0	82	15	1	9.2	15	16	100	0.5	15	0.7	144	3.1	112			
13	B																						
	A	435	12.7	40.5	3,400	3	4	52	37	4	15.6												
14	B	359	9.9	30.9	10,700						29.4	40	35	136	0.2	14	0.6						
	A	351	9.7	30.6	8,100						32.3	12	4	144	0.4	17	0.6	141	3.9	108			
15	B	471	13.8	40.6	3,600	0	1	70	24	3	13.4	24	23	445	0.8	17	1.0	141	5.1	106			
	A	457	13.5	39.3	4,100	0	1	81	13	5	10.9	26	19	374	0.8	15	1.0	141	4.5	106			
16	B	322	10.3	29.5	3,200						23.8	11	3	276	0.6	101	6.4	137	4.2	99			
	A	242	7.3	22.2	2,900						18.1	14	1	236	0.4	93	6.1	136	4.2	100		\pm	
17	B	392	13.0	38.6	10,000						26.5	24	35	184	0.7	18	0.8						
	A	407	13.4	39.5	10,000						27.8	21	29	137	0.6	17	0.8						

B : Before treatment

A : After treatment

$\mu\text{g/ml}$ 以上であったが、T-2525 は $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。本例は慢性腎不全症例であったため、T-2588 を1日 100 mg、1回使用した結果有効であり、起炎菌も除菌されていた。

今回私達が検討した臨床有効率をまとめると、呼吸器感染症では 80.0%、尿路感染症では 85.7% で、両者を総計すると 82.4% であった。これは全国集計¹⁾の有効率、即ち呼吸器感染症 78.6%、尿路感染症 90%、内科領域全体 80.3% とほぼ見合う結果であり、T-2588 は高い有効率を表わしていると考えられる。

副作用では、症例 3 で軽度の発疹が認められたが、本剤中止のみで消失した。また、症例 10 に服用後軽度の苦味感が認められたがそのまま継続投与した。本剤によ

る治療後の臨床検査値の異常は認められなかった。全国集計¹⁾でも、本剤による副作用発現率は 2.7% と低く、T-2588 の安全性は十分に評価される。

T-2588 は各種 β -lactamase に安定で、グラム陽性および陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、とくに *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* には従来の経口セフェム、ペニシリン剤より強い抗菌力を示す。したがって、T-2588 は慢性を含めた軽症ないし中等症の呼吸器感染症および尿路感染症に有効な抗生剤であると考えられる。

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，東京，1985

CLINICAL STUDY OF T-2588

KOUICHI WADA, TAKAO MORIMOTO and MASAOKI ARAKAWA

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Niigata University

T-2588, a new cephem antibiotic, was orally administrated to 10 patients with respiratory tract infection and 7 patients with urinary tract infection. Severity of these infections was mild or moderate. The patients were administrated the drug for 6 to 24 days in dose of 100~300 mg/day.

Clinical effects were excellent in one case, good in 13 cases, fair in 2 cases, poor in one case, showing an efficacy rate of 82.4%.

Concerning the side effects, each one patient showed exanthema and bitter taste. Abnormal laboratory findings possibly related to this drug were not observed in any of these cases.