

T-2588 の臨床的検討

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

T-2588 を 10 例の感染症患者に 1 日量 200 mg 内服 1 例, 300 mg 内服 9 例で使用した。気管支造影後に生じた肺炎 1 例はやや有効, T-2525 の MIC が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の *E. sakazakii* 1 例, *E. coli* 4 例 (うち 1 例は菌血症を合併) の尿路感染症は全て有効以上, MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* による慢性腎盂腎炎の 1 例はやや有効であった。腸管感染症の 3 例は全て有効であった。臨床的な副作用や臨床検査値異常は全例に認められなかった。

T-2588 は経口用エステル型セフェム剤で, 腸管壁で加水分解されて T-2525 となり, グラム陽性, 陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有する。

私どもは各種細菌性感染症患者 10 例に本剤を使用し, 優れた成績を得たので報告する。

I. 対象と使用方法

1984 年 9 月から 1985 年 1 月の間に当科で入院治療をうけた感染症患者 10 例で, 男 4 例, 女 6 例で, 年齢は 16 歳から 84 歳である。症例の内訳は肺炎 1 例, 尿路感染症 6 例, 腸管感染症 3 例で, 腸管感染症以外は何らかの基礎疾患を有していた。T-2588 の 1 回量は 100 mg で, 急性膀胱炎の 1 例のみが 1 日 2 回食後内服, 他の 9 例は 1 日 3 回食後内服し, 期間は 4 日から 15 日間であった。

II. 臨床成績

概要は Table 1 に示した。著効 1 例, 有効 7 例, やや有効 2 例の成績であった。それぞれの成績について簡単に説明する。

症例 1 肺炎

血痰を主訴として来院, 外来で気管支造影を行ない, 右 B4, 5 の拡張を認めた。翌日から発熱し, 右 S4, 5 域の肺炎を認めて入院し, T-2588 を使用した。体温は 4 日後から平熱となり, 同時に咳も消失, 喀痰量も減少したが, 胸部レ線像は不変のためやや有効とした。入院時の喀痰培養では *A. calcoaceticus* が分離され, 本剤終了時の喀痰中には *S. marcescens* が認められ, 本剤に引続き MINO 100 mg, 1 日 2 回点滴静注を 13 日間行ない, 陰影も改善した。

症例 2 急性膀胱炎

残尿感, 排尿痛, 尿沈渣中白血球増加に対して T-2588 を 1 日 200 mg 内服させ, 自覚症状は 2 日後に消失, 6 日後の検尿では沈渣所見も改善しており有効であった。

症例 3 急性腎盂腎炎

発熱と排尿障害が突然出現し, 導尿したところ膿尿を認めて T-2588 を使用した。3 日後には平熱となり, 同日の尿培養は陰性で, その後尿所見も改善して有効であった。

症例 4 慢性腎盂腎炎

当院で健康管理する特別養護老人ホームへ入居時の CRP が 2+ で, 微熱があるので尿培養し, *E. coli* $10^7/\text{ml}$ を認めて T-2588 を使用, 1 日後には平熱となり, 6 日後の尿培養は陰性, 尿所見改善, CRP 陰性となって有効であった。

症例 5 慢性腎盂腎炎

特別養護老人ホームに入居しており, 基礎疾患のため車椅子で移動し, 従来も時々発熱していたが, 38.3°C の発熱と頻尿, 尿混濁が出現し T-2588 を使用した。2 日後には平熱となり, 9 日後の尿培養は陰性, 尿所見も改善して有効であった。

症例 6 慢性腎盂腎炎, 菌血症

基礎疾患のため左片麻痺, おむつ着用, 寝たきり, 言語障害があり特別養護老人ホームに入居しているが, 夜間の悪感を伴う発熱発作が 3 日持続するので血液, 尿培養を実施, 双方から *E. coli* を検出し, T-2588 を使用した。3 日後には平熱となり, 尿中細菌は消失, 尿所見も改善して著効であった。

症例 2~6 の尿路感染症では T-2588 内服によって尿中起炎菌は全例消失して細菌学的にも有効であった。

症例 7 慢性腎盂腎炎

基礎疾患のため左片麻痺, 言語障害, 痴呆, 尿失禁があつて寝たきりで腎部褥創に対するおむつむれ防止のため尿道カテーテルを留置していたが, 膀胱洗滌時に混濁が強く, 微熱もあつて活気がないため尿培養と同時に T-2588 を開始した。尿培養の結果は *P. aeruginosa* $10^5/\text{ml}$ であつたが本剤内服を 6 日間続行した。尿混濁は 1 日で改善したが沈渣中白血球は不変, 微熱は持続し

Table 1 Clinical results of T-2588

Case	Sex Age	Clinical diagnosis	Causative organisms	Administration of T-2588			Bacteriological response	Clinical response
		Underlying disease		Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)		
1. K.S.	M 71	Pneumonia	<i>A. calcoaceticus</i>	100×3	7	2.1	→ <i>S. marcescens</i>	Fair
		Bronchiectasis						
2. Y.H.	F 62	Acute cystitis	<i>E. sakazakii</i>	100×2	5	1.0	Eradicated	Good
		Mitral insufficiency						
3. Y.H.	F 72	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	100×3	8	2.4	Eradicated	Good
		Depression						
4. M.T.	F 62	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	100×3	8	2.4	Eradicated	Good
		Idiocy						
5. M.T.	M 70	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	100×3	10	3.0	Eradicated	Good
		Palsy of bilateral legs						
6. M.E.	F 83	Chronic pyelonephritis, Bacteremia	} <i>E. coli</i>	100×3	15	4.5	Eradicated	Excellent
		Cerebral infarction						
7. Y.O.	M 84	Chronic pyelonephritis	<i>P. aeruginosa</i>	100×3	6	1.8	Reduced	Fair
		Cerebral infarction						
8. M.I.	M 16	Acute gastroenteritis		100×3	4	1.2		Good
9. E.T.	F 41	Acute enteritis		100×3	7	2.1		Good
10. N.I.	F 37	Acute enteritis	<i>Hafnia alvei</i>	100×3	5	1.4	Eradicated	Good

Table 2 MICs of T-2525 against causative organisms isolated from patients

Causative organisms	Case No. of patient	material	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				β -lactamase
				T-2525	CEX	CCL	AMPC	
<i>A. calcoaceticus</i>	1. K.S.	Sputum	10^6	25	>400	>400	25	+
			10^8	25	>400	>400	50	
<i>E. sakazakii</i>	2. Y.H.	Urine	10^6	0.1	6.25	3.13	3.13	+
			10^8	0.1	12.5	25	3.13	
<i>E. coli</i>	3. Y.H.	Urine	10^6	0.2	6.25	1.56	3.13	-
			10^8	0.2	12.5	12.5	3.13	
<i>E. coli</i>	4. M.T.	Urine	10^6	0.39	100	50	100	+
			10^8	0.78	200	400	200	
<i>E. coli</i>	5. M.T.	Urine	10^6	1.56	200	50	50	+
			10^8	3.13	400	400	100	
<i>E. coli</i>	6. M.E.	Urine	10^6	0.39	6.25	1.56	3.13	-
			10^8	0.39	12.5	6.25	6.25	
<i>E. coli</i>	6. M.E.	Blood	10^6	0.2	6.25	1.56	6.25	-
			10^8	0.39	12.5	12.5	6.25	
<i>P. aeruginosa</i>	7. Y.O.	Urine	10^6	100	>400	>400	>400	-
			10^8	200	>400	>400	>400	
<i>Hafnia alvei</i>	10. N.I.	Faeces	10^6	0.2	6.25	0.78	3.13	-
			10^8	0.39	12.5	6.25	6.25	

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with T-2588

Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb		WBC		Eosino (%)		GOT		GPT		AI-P(K.A.U.)		BUN		S-Cr		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1 K.S.	447	431	14.2	13.0	19,400	5,000	0	3	23	29	16	18	5.3	4.7	23	10	1.2	0.9	
2 Y.H.	274	288	9.6	10.5	2,900	3,900	0	0	77	69	94	94	8.5	8.2	10	11	1.1	1.0	
3 Y.H.	428	466	13.8	15.0	9,800	5,400	0	3	17	25	9	9	7.2	9.4	19	12	1.4	1.3	
4 M.T.	483	466	10.6	9.9	7,400	6,500	0	3	18	22	11	19	6.1	5.2	25	16	1.5	1.3	
5 M.T.	458	440	12.0	11.6	10,100	6,800	0	0	23	17	15	12	11.2	8.5	28	17	1.2	1.1	
6* M.E.	331	337	10.4	10.3	7,100	4,800	1	1	42	40	32	21	6.8	6.5	27	14	0.9	0.8	
7* Y.O.		400		13.0		5,200	0	0	19			15		7.5		13		1.1	
8 M.I.		506		16.2		17,600	4,900	0	3	20	25	9	13	12.3	10.3	10	8	1.2	1.2
9* E.T.		454		13.0		6,800	4,700	1	7	17		12		4.7		25		1.1	
10* N.I.		392		13.5		8,300	3,700	0	0	12	12	9	13	3.5	3.1	10	7	1.0	1.0

B: Before A: After * A: During

たが4日後の尿培養で *P. aeruginosa* の菌数が 10^4 /ml 以下に減少したことを評価してやや有効とした。

症例 8, 9, 10 急性腸管感染症

3例とも5~10回の頻回の水様性下痢を主訴として入院, T-2588を内服した。3例とも2日後には排便回数は2回以下となり, 便性も症例8では正常, 症例9, 10では軟便に改善し, 症例8, 10の39°Cの発熱は1日後には平熱となり有効であった。便培養で起炎菌を疑われたものは症例10の *Hafnia alvei* のみであった。

III. 細菌学的検討

症例1~7, 10から治療開始時に分離した5菌種, 9株に対する T-2525, cephalixin (CEX), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC) のMICと β -lactamase産生能をTable 2に示した。この中で確実に起炎菌と言い得るものは尿と血液から分離された *E. coli* 5株, *E. sakazakii*, *P. aeruginosa* 各1株である。

10^6 cells/ml 接種時の T-2525 のMICは *E. coli* 5株では0.2から1.56 μ g/mlの間にあって同時にMICを測定した他の経口剤に比して少なくとも4~128倍強力であった。*Hafnia alvei* に対しては0.2 μ g/ml, *A. calcoaceticus* では25 μ g/ml, *P. aeruginosa* では100 μ g/mlで他の経口剤に比して4倍以上強力であった。また, 10^6 cells/ml 接種時のMICは 10^6 cells/ml 接種時と同等4株, 2倍5株で接種菌量による差が少なく, 私たちが測定した菌種においては β -lactamaseによる不活化は認められなかった。

IV. 副作用

T-2588を使用した10例で臨床的な副作用は認められず, Table 3に示したように本剤によると思われる臨床検査値異常も認めなかった。

V. 考察

T-2588は内服後吸収されて腸管壁のエステラーゼによって加水分解されT-2525となる¹⁾。T-2525の抗菌スペクトルは広範囲で, グラム陽性球菌では *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* など, グラム陰性菌では *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp., *H. influenzae*, *B. fragilis* などに従来の経口セフェム剤に比して特に強い抗菌力²⁾を示し, また, 7位側鎖には第3世代セフェム注射剤にもみられる aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を有し, β -lactamaseにも安定である。

私たちが T-2588 を用いた患者から分離した *E. coli* の 10^6 cells/ml 接種時のMICは β -lactamase産生の2株では0.39と1.56 μ g/ml, β -lactamase非産生の3株では0.2~0.39 μ g/mlで注射用第3世代セフェム剤に遜色なく, 同時に測定したCEX, CCL, AMPCに比して格段に低く, 強い抗菌作用がみられた。T-2525の8時

間後までの累積尿中回収率は 20~30% で、尿路感染症に対する効果は強い抗菌力と高い尿中濃度から当然と思われた。

T-2525 の喀痰中濃度は 1 $\mu\text{g/ml}$ を越えることは少なく、0.1~0.01 $\mu\text{g/ml}$ 以下のことが多いが¹⁾、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対する MIC は喀痰中濃度以下のことが多いので²⁾、これらの起炎菌による呼吸器感染症にも効果が期待し得ると思われる。

T-2588 を服用後腸管腔内でも一部 T-2525 に変化し、ヒトの糞便内濃度は 2,000 $\mu\text{g/ml}$ から 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下と極端な個人差がみられ¹⁾、また下限が明らかでないが、私どもが本剤を使用した 3 例の腸管感染症には鋭い切れ味でよく反応した。T-2588 新薬シンポジウムの臨

床成績で腸管感染症に対する効果を検討したものは私どもの 3 例のみであったが³⁾、ヒトにおける T-2588 の腸管内運命の個人差の機序と、腸管感染症に対する効果は今後の検討課題と考えられる。

文 献

- 1) 嶋田基五郎：吸収・分布・代謝・排泄。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，May 1985
- 2) 三橋 進：細菌学的検討。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，May 1985
- 3) 副島林造：内科領域。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，May 1985

CLINICAL STUDY ON T-2588

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOMO SUZUKI
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

T-2588 was orally administered to 10 patients with various infectious diseases. In a case of pneumonia occurred after bronchography clinical effect of T-2588 was fair. In all five cases of urinary tract infection caused by *E. sakazakii* (1 case) and *E. coli* (bacteremia was observed in one of 4 cases), good effects were obtained. MICs of T-2525 against these causative organisms were less than 1.56 $\mu\text{g/ml}$. In a case of pyelonephritis caused by *P. aeruginosa* (MIC of T-2525 : 100 $\mu\text{g/ml}$) clinical result was fair. In all three cases of acute enteritis good results were obtained. No side effect and abnormality of laboratory findings was observed in all cases.