

T-2588 に関する基礎的臨床的検討

加藤政仁・加藤錠一・林 嘉光・都筑瑞夫
多代友紀・山本俊幸・武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

南条邦夫

名古屋市立城西病院内科

T-2588 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示す T-2525 に加水分解される。T-2525 の抗菌力および T-2588 の臨床効果を検討し以下の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床材料から分離した *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などの各種細菌 227 株に対する T-2525 の抗菌力を測定し、ceftiofur (CCL), cephalexin (CEX), amoxicillin (AMPC) のそれと比較した。本剤は *S. aureus* に対する抗菌力は CCL, CEX, AMPC より劣るが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する抗菌力はそれらより優れ、さらに CCL, CEX, AMPC に感受性のない *P. vulgaris*, *M. morgani*, *S. marcescens* にも抗菌力を示した。しかし *E. faecalis*, *P. aeruginosa* は耐性であった。

2) 臨床成績：本剤を急性気管支炎 6 例、肺炎 7 例（非定型肺炎 1 例、マイコプラズマ肺炎 1 例を含む）の計 13 例に使用した。非定型肺炎およびマイコプラズマ肺炎の各 1 例を判定不能とし、11 例で臨床効果を判定した。その結果有効 10 例、無効 1 例であり有効率は 90.9% であった。細菌学的効果は常在菌から *H. influenzae* に菌交代が 1 例みられた。本剤による副作用および臨床検査値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エステル型セフェム系抗生剤で、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 に速やかに加水分解されるプロドラッグである。T-2525 はグラム陽性菌および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を示す。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剤耐性菌にも強い抗菌力を示す¹⁾。

本剤は空腹時よりも食後に経口投与した方が血中濃度が高く、また血中半減期は約 1 時間である¹⁾。

このような特徴を有する本剤を臨床的に用いる機会を得、臨床分離菌に対する試験管内抗菌力とともに、臨床的検討を行なったのでこれらの成績について報告する。

I. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

昭和 58 年 1 月から昭和 59 年 9 月までに当科で分離された *S. aureus* 27 株、*E. faecalis* 27 株、*E. coli* 26 株、*K. pneumoniae* 27 株、*P. mirabilis* 27 株、*P. vulgaris* 27 株、*M. morgani* 27 株、*S. marcescens* 23 株、*P. aeruginosa* 16 株について日本化学療法学会標準法²⁾

により T-2525 の MIC を測定し、ceftiofur (CCL), cephalexin (CEX), amoxicillin (AMPC) の成績と比較した。接種菌量は 10^6 cells/ml である。

2. 臨床的検討

各種呼吸器感染症患者 13 例に本剤を投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。臨床効果判定は、自、他覚症状および検査所見から、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。また臨床効果不明なものは判定不能とした。

II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力

a) *S. aureus*

Fig. 1 に示すように T-2525 の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ にある。AMPC より 4 段階、CCL より 2 段階、CEX より 1 段階程度劣る成績であった。

b) *E. faecalis*

Fig. 2 に示すように T-2525 の MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、ピークは $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にある。CCL, CEX と同様に本剤は *E. faecalis* に対する抗菌力を認めなかった。

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morganii* (27 strains) 10⁶ cells/ml

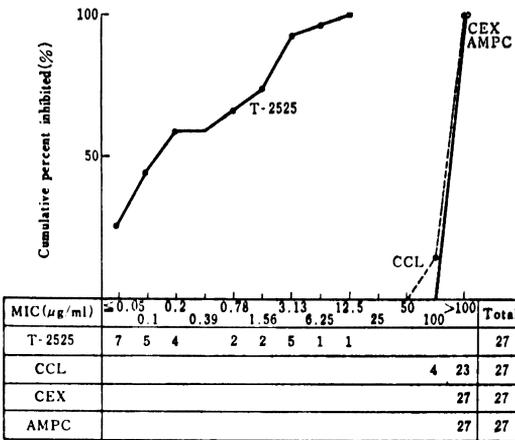


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (23 strains) 10⁶ cells/ml

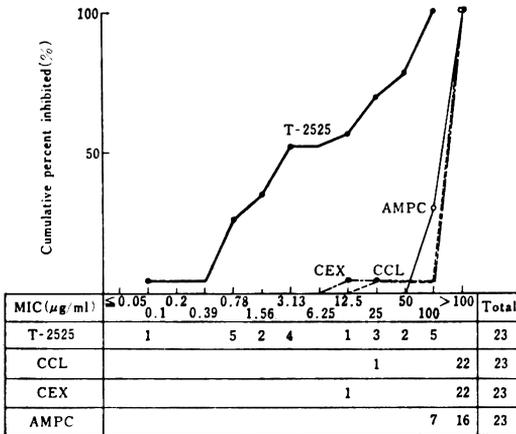
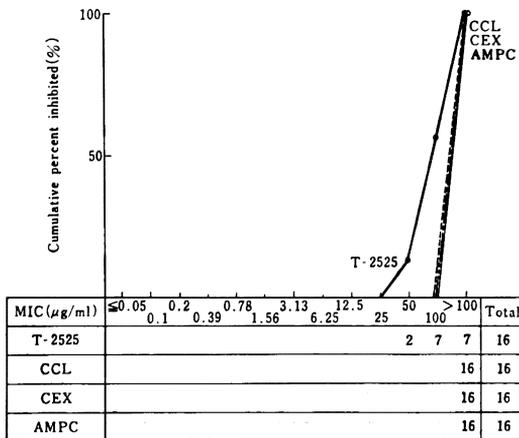


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (16 strains) 10⁶ cells/ml



c) *E. coli*

Fig. 3 に示すように T-2525 の MIC は 0.05 μg/ml 以下から 0.78 μg/ml に分布し、ピークは 0.1 μg/ml である。CCL より 4 段階、CEX より 6 段階程度優れた成績であった。

d) *K. pneumoniae*

Fig. 4 に示すように T-2525 の MIC は 0.05 μg/ml 以下から 0.2 μg/ml に分布し、ピークは 0.1 μg/ml である。CCL より 2 段階、CEX より 5 段階程度優れた成績であった。

e) *P. mirabilis*

Fig. 5 に示すように T-2525 の MIC は 0.05 μg/ml 以下から 25 μg/ml に幅広く分布し、ピークは 0.05 μg/ml 以下にある。CCL, CEX, AMPC より 5~8 段階程度優れた成績であった。

f) *P. vulgaris*

Fig. 6 に示すように T-2525 の MIC は 0.05 μg/ml 以下から 25 μg/ml に幅広く分布し、ピークは 0.1 μg/ml である。CCL, CEX, AMPC は本菌に対する抗菌力を認めなかった。

g) *M. morganii*

Fig. 7 に示すように T-2525 の MIC は 0.05 μg/ml 以下から 12.5 μg/ml に幅広く分布し、ピークは 0.05 μg/ml 以下にある。CCL, CEX, AMPC は本菌に対する抗菌力を認めなかった。

h) *S. marcescens*

Fig. 8 に示すように T-2525 の MIC は 0.1 μg/ml から 100 μg/ml に幅広く分布している。CCL, CEX, AMPC は本菌に対する抗菌力を認めなかった。

i) *P. aeruginosa*

Fig. 9 に示すように T-2525 の MIC は 50 μg/ml から 100 μg/ml 以上に分布している。CCL, CEX, AMPC と同様に本菌に対する抗菌力を認めなかった。

2. 臨床成績

a) 対象症例

急性気管支炎 6 例、肺炎 7 例（非定型肺炎 1 例、マイコプラズマ肺炎 1 例を含む）の計 13 例に本剤を使用した。非定型肺炎およびマイコプラズマ肺炎の各 1 例を除く 11 例を臨床効果の判定対象とし、副作用の検討は 13 例全例で行なった。男性 3 例、女性 10 例で年齢は 23 歳から 76 歳（平均 54.6 歳）におよんでいる。

b) 投与方法

1 日投与量は 0.3 g が 5 例、0.6 g が 8 例であり、それぞれ 1 日 3 回に分割し経口投与した。投与日数は 7 日~15 日（平均 9.3 日）、総投与量は 2.1 g~8.6 g（平均 4.5 g）である。

Table 1 Clinical summary

Case Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease Complication	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Side effect
1 N.S.	55	F	Acute bronchitis	Bronchial asthma	0.2×3	11	6.6	N.F.	Good	(-)
2 H.S.	38	M	Acute bronchitis	Old lung tuberculosis Old pleurisy	0.2×3	7	4.2	N.D.	Good	(-)
3 S.S.	70	F	Acute bronchitis	Old lung tuberculosis	0.2×3	7	4.2	N.F.	Good	(-)
4 I.Y.	47	F	Acute bronchitis		0.2×3	14	8.4	N.F.	Poor	(-)
5 I.K.	76	F	Acute bronchitis	Old lung tuberculosis Hypertension Dehydration	0.1×3	7	2.1	N.F.	Good	(-)
6 H.K.	58	M	Acute bronchitis	Pulmonary emphysema Diabetes mellitus	0.1×3	7	2.1	N.F.	Good	(-)
7 I.K.	70	F	Pneumonia	Hypertension	0.2×3	15	8.6	N.F.	Good	(-)
8 O.M.	48	F	Pneumonia	Bronchial asthma Hypertension	0.2×3	7	4.2	N.F. ↓ <i>H. influenzae</i>	Good	(-)
9 M.S.	45	M	Pneumonia	Hypertension	0.2×3	7	4.2	N.D.	Good	(-)
10 N.M.	23	F	Pneumonia	Liver disfunction	0.1×3	7	2.1	N.F.	Good	(-)
11 W.N.	74	F	Pneumonia	Diabetes mellitus	0.1×3	10	3.0	N.F. ↓ <i>E. cloacae</i> ↓ N.F.	Good	(-)
12 K.M.	55	F	Pneumonia (atypical)		0.2×3	8	4.4	N.D.	Unknown	(-)
13 N.Y.	51	F	Mycoplasma pneumoniae		0.1×3	14	4.0	N.F.	Unknown	(-)

N.F. : Normal flora N.D. : Not done

Table 2 Laboratory findings

Case	ESR (1 h)	CRP	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	Eosino (%)	GOT (KU)	GPT (KU)	AI-P (IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1 B	12	±	443	6,000	19.0	11	50	71	97	10	0.8
1 A	7	-	443	4,700	13.9	11	48	60	75	14	0.8
2 B	6	2+	471	6,400	13.6	0	21	24	52	21	0.8
2 A	5	-	452	5,400	18.0	2	19	22	44	15	0.8
3 B	30	5+	467	7,700	29.9	3	28	21	70	13	1.0
3 A	13	±	473	8,000	34.3	0	26	20	64	11	0.9
4 B	4	-	392	6,300	14.1	4	30	40	65	11	0.8
4 A	3	-	403	7,500	12.4	2	23	38	65	13	1.0
5 B	41	+	447	11,800	25.9	3	27	16	183	52	1.7
5 A	55	+	365	7,400	22.2	4	17	9	147	21	1.1
6 B	46	2+	428	5,400	27.6	4	24	10	159	18	1.1
6 A	8	-	415	3,700	22.7	6	17	12	104	14	1.0
7 B	71	6+	460	5,800	18.9	0	21	16	104	18	0.9
7 D	62	+	474	6,000	32.1	0	26	20	103	20	1.0
7 A	67	+	412	5,800	27.6	0	16	13	164	9	0.9
8 A	-	-	460	9,200	34.8	1	18	11	285	21	1.2
9 B	9	+	508	9,800	28.2	0	21	15	241	14	1.2
9 A	7	-	500	6,600	33.0	2	32	63	346	7	0.8
10 B	46	3+	425	12,500	27.8	6	20	23	216	8	0.8
10 A	11	-	396	9,600	22.1	4	25	14	246	9	1.0
11 B	30	2+	392	5,900	20.7	8	15	11	225	13	1.0
11 A	27	±	387	6,200	29.5	2	30	16	86	11	1.0
12 B	50	2+	450	7,000	27.7	0	27	32	83	12	0.9
12 D	102	5+	406	7,100	39.3	0	33	45	515	10	0.8
13 B	46	+	419	5,600	25.6	5	35	30	319	9	0.8
13 D	26	-	406	5,700	31.2	4	84	83	304	12	0.8
13 A	16	-	398	7,200	26.2	8					

B : Before D : During A : After

c) 効果判定

臨床効果は体温、咳嗽、喀痰量、胸部レ線像、白血球数、CRP、赤沈値などの自他覚的所見の改善を指標として、次のような基準により各主治医が判定した。

著効 (Excellent) : 本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の著しい改善がみられたもの。

有効 (Good) : 本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の明らかな改善がみられたもの。

やや有効 (Fair) : 本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の軽度の改善がみられたもの。

無効 (Poor) : 本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の改善がみられなかったもの。

判定不能 (Unknown) : 臨床効果を判定できないもの。

細菌学的効果は分離菌の動向により消失 (Eradicated), 減少 (Decreased), 菌交代 (Replaced), 不変 (Unchanged), 不明 (Unknown) に判定した。

d) 臨床効果

急性気管支炎 6 例では有効 5 例, 無効 1 例であった。肺炎 7 例では有効 5 例, 判定不能 2 例であった。全体で, 有効 10 例, 無効 1 例, 判定不能 2 例であり有効率は 90.9% であった (Table 1)。

e) 細菌学的効果

本剤投与前の喀痰培養で原因菌が決定できた症例はなかった。しかし Case 8 は本剤投与後 *H. influenzae* に菌交代し, Case 11 は本剤投与中, 一過性に *E. cloacae* が分離された。

f) 副作用

本剤投与による自他覚的副作用および臨床検査値異常は認めなかった (Table 2)。

症例の概略

Case 1 55 歳 女性 急性気管支炎

気管支喘息にて通院中, 微熱, 咳嗽, 粘膿性痰の咯出がみられ本剤を投与した。1 回 200 mg, 1 日 3 回, 11 日間投与により自覚症状の改善を認め有効と判定した。

Case 2 38 歳 男性 急性気管支炎

陳旧性肺結核にて経過観察中, 数日前から発熱, 咳嗽, 胸痛をきたし本剤を投与した。1 回 200 mg, 1 日 3 回, 7 日間投与により, 自覚症状および CRP の改善がみられ有効と判定した。

Case 3 70 歳 女性 急性気管支炎

陳旧性肺結核にて経過観察中, 2 日前から発熱, 咳嗽, 喀痰がみられ本剤を投与した。1 回 200 mg, 1 日 3 回, 7 日間投与により自覚症状および CRP, 赤沈の改善がみられ有効と判定した。

Case 4 47 歳 女性 急性気管支炎

約 4 週間前から微熱, 咳嗽, 喀痰を認め, CEX 1 日

1g, 7 日間投与したが無効のため本剤に変更した。1 回 200 mg, 1 日 3 回, 14 日間投与により自覚症状の改善がみられず無効と判定した。本症例は全経過中微熱はみられたが, CRP, 赤沈は常に正常であり, 抗生剤療法の効果は期待し難いものと考えられた。

Case 5 76 歳 女性 急性気管支炎

陳旧性肺結核による肺機能障害および高血圧症にて治療中, 約 1 週間前から平常より認められる咳嗽, 喀痰が増加し, 呼吸困難を伴うようになり入院となった。本剤 1 回 100 mg, 1 日 3 回, 7 日間投与により, 呼吸困難, 咳嗽, 喀痰などの自覚症状は軽減し, また白血球数の改善がみられ有効と判定した。

Case 6 58 歳 男性 急性気管支炎

慢性肺気腫および糖尿病にて治療中, 数日前から発熱, 咳嗽, 喀痰を認め, 呼吸困難を伴うようになり本剤を投与した。1 回 100 mg, 1 日 3 回, 7 日間投与により, 呼吸困難, 咳嗽, 喀痰などの自覚症状が軽減し, CRP の改善がみられ有効と判定した。

Case 7 70 歳 女性 肺炎

高血圧症にて治療中, 3 日前から発熱, 咳嗽, 喀痰がみられ, 胸部レ線所見で右下肺野に浸潤影を認め本剤を投与した。1 回 200 mg, 1 日 3 回, 15 日間投与により自覚症状は軽減し, CRP および胸部レ線所見の改善を認め有効と判定した。

Case 8 48 歳 女性 肺炎

気管支喘息および高血圧症にて治療中, 発熱, 咳嗽, 喀痰, 胸痛がみられ, 胸部レ線所見で右中肺野に浸潤影を認め本剤を投与した。1 回 200 mg, 1 日 3 回, 7 日間投与により自覚症状は軽減し, 胸部レ線所見の改善がみられ有効と判定した。喀痰から本剤投与前には口腔内常在菌のみの分離であったが, 投与後に *H. influenzae* が分離され菌交代と考えた。

Case 9 45 歳 男性 肺炎

高血圧症にて治療中, 2 日前から発熱, 咳嗽, 喀痰, 胸痛がみられ, 胸部レ線所見で, 右下肺野に浸潤影を認め本剤を投与した。1 回 200 mg, 1 日 3 回, 7 日間投与により自覚症状は軽減し, 白血球数, CRP および胸部レ線所見の改善を認め有効と判定した。

Case 10 23 歳 女性 肺炎

約 1 週間前から発熱, 咳嗽, 喀痰がみられ, 近医受診, 胸部レ線所見にて右中肺野に浸潤影を認め紹介入院となった。本剤 1 回 100 mg, 1 日 3 回, 7 日間投与により自覚症状は軽減し, 白血球数, CRP および胸部レ線所見の改善を認め有効と判定した。

Case 11 74 歳 女性 肺炎

約 10 日前から発熱, 咳嗽, 喀痰がみられ, 近医で

josamycin 1回 200 mg, 1日4回, 7日間投与されていたが自覚症状改善せず本院受診, 胸部レ線所見にて右下肺野に浸潤影を認め入院となった。本剤1回 100 mg, 1日3回, 10日間投与により自覚症状軽減し, CRPおよび胸部レ線所見の改善を認め有効と判定した。喀痰から本剤投与前には口腔内常在菌のみの分離であったが, 投与中に *E. cloacae* が一度分離された。しかし投与後には口腔内常在菌のみの分離であった。

Case 12 55歳 女性 非定型肺炎

1日前から発熱, 咳嗽がみられ来院, 胸部レ線所見にて左下肺野に浸潤影を認め本剤を投与した。1回 200 mg, 1日3回, 8日間投与により自覚症状の改善はみられなかった。経過中喀痰がなく, 血清検査にて寒冷凝集反応が1024倍と高値を示したので非定型肺炎と診断し, 本剤の効果は判定不能とした。

Case 13 51歳 女性 マイコプラズマ肺炎

約4週間前から咳嗽がみられ, 徐々に増強し, 発熱, 喀痰を伴うようになり来院, 胸部レ線所見にて右中肺野に浸潤影を認め入院となった。本剤1日 100 mg, 1日3回, 14日間投与により自覚症状軽減し, CRP, 胸部レ線所見の改善がみられた。血清検査にてマイコプラズマ抗体の有意の上昇がみられマイコプラズマ肺炎と診断し, 本剤の効果は判定不能とした。臨床検査値異常として GOT, GPT の上昇が本剤投与終了時にみられたが, マイコプラズマ肺炎に併発した肝機能異常と考え本剤の副作用とは考えなかった。

III. 考 案

経口用抗生剤の開発は抗菌力の増強, 抗菌スペクトラムの拡大, 腸管での吸収の促進および副作用の軽減などに努力が向けられている。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剤である。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 となる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て幅広い抗菌力を示すといわれている¹⁾。私共も臨床分離の各種菌株について T-

2525の抗菌力を測定し, CCL, CEX, AMPCのそれと比較した。その結果, T-2525は *S. aureus* に対する抗菌力は CCL, CEX, AMPC より劣るが, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する抗菌力はそれらより優れ, さらに CCL, CEX, AMPC に感受性のない *P. vulgaris*, *M. morgani*, *S. marcescens* にも抗菌力を示した。しかし *E. faecalis*, *P. aeruginosa* は耐性であった。私共は今回は検討していないが, T-2525は *S. pneumoniae*, および *H. influenzae* にも強い抗菌力を示すと報告されている³⁾。

このような優れた抗菌力をもつ本剤を臨床面での有用性を検討するため急性気管炎6例, 肺炎7例(非定型肺炎1例, マイコプラズマ肺炎1例)の計13例に使用した。非定型肺炎およびマイコプラズマ肺炎の各1例を判定不能とし, 11例で臨床効果を判定した。その結果有効10例, 無効1例であり90.9%の高い有効率を得た。無効例の1例は微熱, 咳嗽, 喀痰を認めたが, CRP, 赤沈は正常であり, 抗生剤療法の効果は期待し難い症例と考えられた。細菌学的効果は, 本剤投与前原因菌を決定できた症例はなかったが, 本剤投与後 *H. influenzae* に菌交代(Case 8)および本剤投与中一過性に *E. cloacae* が分離(Case 11)された。本剤投与による自他覚的副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

以上, 本剤は各種呼吸器感染症治療に有用かつ安全性の高いものと考えられる。

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, 1985
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 岡本世紀, 浜名洋子, 三橋進, 井上松久: T-2588の細菌学的評価。第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム・抄録: 144頁 No. 2, 1985

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-2588

MASAHITO KATO, JOICHI KATO, YOSHIMITSU HAYASHI, MIZUO TSUZUKI,

TOMONORI TASHIRO, TOSHIYUKI YAMAMOTO and TOSHIHIKO TAKEUCHI

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine

KUNIO NANJO

Department of Internal Medicine, Nagoya City Josai General Hospital

Antibacterial activity of T-2525 and the clinical effect of T-2588 were investigated and the following results were obtained :

1) Antibacterial activity : Antibacterial activity of T-2525 was investigated against 227 clinical isolates such as *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morganii*, *S. marcescens* or *P. aeruginosa* comparing with that of CCL, CEX and AMPC. T-2525 was inferior to CCL, CEX and AMPC against *S. aureus*, but was superior against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*. T-2525 had antibacterial activity against *P. vulgaris*, *M. morganii* and *S. marcescens* which were resistant to CCL, CEX and AMPC, whereas it showed resistance against *E. faecalis* and *P. aeruginosa*.

2) Clinical effect : T-2588 was administered to 13 patients consisting of 6 cases of acute bronchitis and 7 cases of pneumonia (including each 1 case of atypical pneumonia and mycoplasmal pneumonia). Clinical efficacy was judged on 11 patients, since the cases of atypical pneumonia and mycoplasmal pneumonia were not evaluable. Therapeutic response was good in 10 cases and poor in 1 case, and efficacy rate was 90.9%. Bacteriological examination revealed that 1 case which had normal flora was changed to *H. influenzae*. Neither side effect nor abnormal laboratory findings due to the drug were observed.