

呼吸器感染症に対する T-2588 の臨床効果の検討

吉田 康子・西山 秀樹・久世 文幸

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第1

柴田 安宅・中西 通泰

医仁会武田病院内科

池田 宣昭

国立療養所南京都病院内科

長谷 光雄・鈴木雄二郎・武藤 真

福井赤十字病院呼吸器科

鍵岡 朗・荻野 文章・戸川 真一・小田 芳郎・稲葉 宜雄

大阪赤十字病院呼吸器科

種田 和清・岩田 猛邦

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

坂東 憲司・辻野 博之

大阪府済生会中津病院内科

呼吸器感染症の患者 24 例（急性気管支炎 4 例，肺炎 7 例，慢性気管支炎 10 例，気管支拡張症 2 例，肺膿瘍 1 例）に T-2588 を単独経口投与し，著効 4 例，有効 13 例，やや有効 5 例，無効 1 例，不明 1 例の臨床効果を得た。肺炎で 7 例中 6 例，慢性気管支炎では 10 例中 7 例に有効であった。*H. influenzae*, *S. pneumoniae* は高率に消失がみられた。1 例で投与後 5 日目に悪心，胃部不快感が出現し，6 日目に投与を中止している。また GOT, GPT などの一過性軽度上昇が 3 例に認められた。

T-2588 は富山化学工業（株）総合研究所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 prodrug である¹⁾。

T-2525 はグラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し，*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に強い抗菌力を示すと共に，*N. gonorrhoeae*, インドール陽性 *Proteus*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *H. influenzae* に対しても優れた抗菌力を示すとされている。

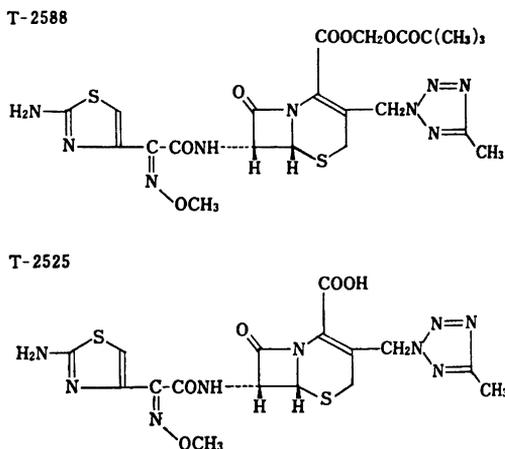
著者らは今回，呼吸器感染症に対して本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。Fig. 1 に T-2588 と T-2525 の構造式を示した。

I. 対象および方法

膿性痰の喀出，発熱，CRP 陽性化，白血球増多，胸部 X 線所見などから明らかに感染症状が存在すると考えられた 18 歳以上の成人 24 例を対象とし，T-2588 の治療効果ならびに安全性について検討した。

対象となったのは男 18 例，女 6 例で，年齢は 18 歳から 87 歳まで，平均年齢は 62.7 歳であった。感染症の種類は，急性気管支炎 4 例，肺炎 7 例，慢性気管支炎

Fig. 1 Structure of T-2588 and T-2525



10例, 気管支拡張症2例, 肺膿瘍1例であり, 慢性気管支炎と気管支拡張症の症例はいずれも感染症状の増悪期に本剤を投与した。

投与量および投与方法: 20例では1日300mg (100mg入りカプセル3個)が3分服(食後)で経口投与された。投与期間は最短6日間, 最長16日間で, 14日間5例, 15日間4例, 16日間4例と2週間から3週間の症例が多かった。残りの4例のうち3例では1日600mg (100mg入りカプセル6個)が投与され, 投与期間はそれぞれ8日, 14日, 22日であったが, 22日投与例は肺膿瘍であった。また1例のみではあるが, 1日200mg (100mg入りカプセル2個)が6日間のみ投与された症例があった。総投与量は1.6gから13.2gであるが, 4.2gから4.8gが13例と多くをしめていた。

観察項目としては, 自, 他覚症状, 胸部X線所見の経過を観察するとともに, Table 2に示した臨床検査を中心として適宜諸検査を追加し副作用の発現に注意した。

薬剤投与前には喀痰培養で原因菌の検索につとめ, また治療中, 治療後にも喀痰培養を実施することにより, 治療による菌の消長を観察した。

効果判定: 臨床効果は, 自, 他覚症状の改善度, 胸部X線所見, 臨床検査値の推移などを総合的に勘案して主治医が判定した。判定は著効, 有効, やや有効, 無効, 不明の5段階で判定し, Table 1の症例の総括表ではそれらをExcellent, Good, Fair, Poor, Unknownで示した。

細菌学的効果は, 陰性化, 減少, 不変, 菌交代, 不明の5段階で判定し, Table 1ではこれらをEliminated, Decreased, Unchanged, Changed, Unknownで示してある。

なお今回の検討は昭和59年6月から昭和60年4月の間に行なわれた。

II. 成績

臨床効果, 細菌学的効果はTable 1に, 臨床検査値の主なものはTable 2に示した。

(1) 臨床効果: 著効4例(急性気管支炎1例, 慢性気管支炎2例, 肺炎1例), 有効13例(急性気管支炎1例, 慢性気管支炎5例, 気管支拡張症1例, 肺炎5例, 肺膿瘍1例), やや有効5例(急性気管支炎1例, 慢性気管支炎2例, 気管支拡張症1例, 肺炎1例), 無効1例(急性気管支炎1例), 不明1例(慢性気管支炎1例)の成績を得た。有効率は24例中17例, 約71%である。

(2) 細菌学的効果: 投与開始前24例中11例に起炎菌あるいは起炎菌の可能性のある菌種が分離され, これを対象として細菌学的効果をみると菌陰性化8例, 減

少1例, 菌交代2例であった。

菌種別にみると, 陰性化したのは*H. influenzae* 5株, *P. aeruginosa* 2株, *S. pneumoniae* 1株で計8件あり, 減少したのは*P. aeruginosa* 1株, 菌交代は*S. pneumoniae* から *Serratia* sp. へ, *K. pneumoniae* より *B. catarrhalis* へのそれぞれ1件ずつ計3件にみられた。

これらの主要菌種以外の分離菌についての動向をみると, *S. viridans* (*viridans* group) が投与前後に分離されたもの1件があったが, 他は投与前後でことなる菌種が分離されたもので, それぞれ *viridans* group と *P. putida*, 常在菌と *S. aureus*, *P. maltophilia* と *E. aerogenes*, *Corynebacterium* sp. と *P. fluorescens* などであった。

(3) 臨床検査: 本剤投与の前後において認められた臨床検査値の異常変動は, S-GOT, S-GPTの軽度上昇が3例(症例2, 19, 22)にみとめられ, 症例19ではLDH, γ -GTP, BUNの軽度上昇をともなった。しかしいずれもその後の検査で正常に復しており, 薬剤投与中止の原因にはなっていないが, S-GOT, S-GPTの上昇は本剤の投与に関連がある可能性がある。

III. 副作用

1例(症例10)で内服5日目悪心と胃部不快感が出現し, 6日目に投与を中止している。中止後2, 3日で上記の症状は消失した。

IV. 考 察

新薬シンボジウム²⁾の報告では, 呼吸器感染症を対象とした場合, T-2588の全体の有効率は78.6%であり, 今回著者らの対象とした疾患別にみると急性気管支炎84.4%, 肺炎86.5%, 慢性気管支炎73.4%, 気管支拡張症66.7%などとなっている。分離菌別臨床効果では*H. influenzae*では87.9%におよび, *S. pneumoniae*では90.3%という優れた成績を示している。分離菌別細菌学的効果でもこれに応じてそれぞれ86%, 93.5%と高い除菌効果がみられている。

著者らの24例での成績と比較すると, まず全体の有効率は, 71%でありその内訳は, 急性気管支炎4例中2例有効, 慢性気管支炎10例中7例有効(70%), 気管支拡張症2例中1例有効, 肺炎7例中6例有効(86%), 肺膿瘍1例有効となり, 症例数の少なさからみて正確な比較は不可能であるが, 肺炎に対する有効率86%, 慢性気管支炎の有効率70%などの成績は前述のシンボジウム²⁾の報告とほとんど一致しており, 本剤の優れた効果を印象づけるものであり, 治療効果の安定性をうかがわせる成績であった。推定された起炎菌との関連でみると, *H. influenzae*による5例, *S. pneumoniae*による2例, *K. pneumoniae*の1例は本剤投与後いずれも当該菌

Table 1-1 Clinical summary of cases treated with T-2588

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease, Complication	Isolated organism	T-2588		Effect		Side effect
					Daily dose (mg)	Total (mg)	Clinical	Bacteriological	
1	72 F	Chronic bronchitis	Healed pulmonary tuberculosis, Diabetes mellitus	<i>S. viridans</i> group <i>P. putida</i>	300	4,200	Good	Changed	None
2	68 M	Chronic bronchitis	Healed pulmonary tuberculosis, Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> N. F.	300	4,200	Fair	Eliminated	GOT ↑ GPT ↑
3	75 M	Chronic bronchitis	Healed pulmonary tuberculosis	<i>S. pneumoniae</i> <i>Serratia</i> sp.	300	4,200	Good	Changed	None
4	57 M	Chronic bronchitis	Pulmonary tuberculosis	N. F. <i>Staphylococcus</i> sp.	300	4,800	Unknown	Changed	None
5	31 M	Pneumonia	None	<i>S. viridans</i> group <i>S. viridans</i> group	200	1,600	Excellent	Unchanged	None
6	55 M	Acute bronchitis	Chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i> <i>S. viridans</i> group <i>S. viridans</i> group	300	2,100	Good	Eliminated	None
7	39 F	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i> N. F.	300	4,200	Good	Eliminated	None
8	76 M	Chronic bronchitis	Healed pulmonary tuberculosis, Bronchiectasis	<i>P. maltophilia</i> <i>E. aerogenes</i>	300	4,800	Good	Changed	None
9	87 M	Chronic bronchitis	Healed pulmonary tuberculosis, Bronchiectasis	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>P. fluorescens</i>	300	4,800	Excellent	Changed	None
10	79 M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	<i>Candida</i> sp. <i>H. parainfluenzae</i>	300	1,800	Good	Changed	Nausea, Dysphoria of stomach
11	85 F	Chronic bronchitis	Anemia, Urinary tract infection	<i>P. aeruginosa</i> N. F.	300	4,500	Good	Eliminated	None
12	74 M	Pneumonia	Healed myocardial infarction, Healed pulmonary tuberculosis	N. F. N. F.	300	4,500	Good	Unknown	None

N. F.: Normal flora

Table 1-2 Clinical summary of cases treated with T-2588

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease, Complication	Isolated organism	T-2588		Effect		Side effect
					Daily dose (mg)	Total (mg)	Clinical	Bacteriological	
13	37 F	Acute bronchitis	Asthma	N. F. N. F.	300	4,000	Poor	Unknown	None
14	72 M	Chronic bronchitis	Pulmonary emphysema	<i>K. pneumoniae</i> <i>B. catarrhalis</i>	300	4,500	Excellent	Changed	None
15	67 M	Abscess	Healed pulmonary tuberculosis	N. F. N. F.	600	13,200	Good	Unknown	None
16	73 M	Pneumonia	Hypertension, Diabetes mellitus, Arrhythmia	<i>H. influenzae</i> N. F.	300	4,800	Good	Eliminated	None
17	18 M	Pneumonia	Asthma	N. F. N. F.	300	2,400	Fair	Unknown	None
18	56 M	Acute bronchitis	Healed pulmonary tuberculosis	<i>H. influenzae</i> N. F.	300	4,500	Excellent	Eliminated	None
19	57 M	Pneumonia	Rheumatoid arthritis	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	300	3,900	Good	Decreased	GOTT LDHT BUNT r-GTP†
20	72 F	Bronchiectasis	Hypertension	<i>H. influenzae</i> N. F.	300	2,400	Good	Eliminated	None
21	64 M	Pneumonia	None	<i>H. influenzae</i> N. F.	600	4,800	Good	Eliminated	None
22	66 M	Acute bronchitis	Hypertension	N. F. N. F.	600	8,400	Fair	Unknown	GOTT GPT†
23	61 F	Bronchiectasis	None	N. F. N. F.	300	3,600	Fair	Unknown	None
24	64 M	Chronic bronchitis	None	N. F. N. F.	300	3,000	Fair	Unknown	None

N. F. : Normal flora

Table 2 Laboratory findings before and after T-2588

Case	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1 B	355	11.2	34.4	22.4	10800	3+	9	7	5.7	21	0.9
1 A	389	12.3	36.7	18.5	7800	+	11	7	177*	24	0.4
2 B	367	11.5	36.0	24.8	7000	2+	23	13	7.5	13	0.9
2 A	367	11.6	34.1	22.9	5900	+	107	93	205*	12	0.5
3 B	524	13.3	44.8	21.4	8900	+	26	26	164	18	0.8
3 A	539	13.7	43.8	23.2	9600	-	28	26	167	18	0.9
4 B	430	13.9	41.4	36.9	9200	2+	21	14	147	12	0.5
4 A	449	14.4	42.1	32.6	10800	2+	20	17	157	19	0.6
5 B	589	17.7	57.0	20.6	9000	+	51	60	8.7	13.6	1.2
5 A	539	16.2	47.0	32.7	7500	-	28	55	7.7	12.8	1.2
6 B	516	15.5	50.5	28.4	9200	1.5+	13	12	8.1	18.8	0.9
6 A	510	15.6	47.0	32.6	8000	-	13	12	8.2	19.9	0.9
7 B	420	13.4	40.0	30.7	8400	-	11	8	6.4	11.9	0.9
7 A	402	12.7	38.5	32.3	4900	N.T.**	14	8	5.0	N.T.**	N.T.**
8 B	598	17.8	56.3	11.7	7700	2+	26	17	176	18	0.8
8 A	582	17.1	53.6	12.1	6700	+	32	23	182	17	0.9
9 B	490	13.0	41.2	15.4	7700	5+	17	8	160	16	0.9
9 A	490	13.5	45.3	22.9	9900	3+	22	9	168	16	0.8
10 B	490	14.7	44.8	28.4	12500	-	16	12	130	18.6	1.1
10 A	473	14.7	43.2	36.0	9300	3+	14	11	133	14.1	1.0
11 B	368	11.1	34.0	41.6	9700	4+	26	15	8.3	19.0	1.0
11 A	368	11.2	34.2	44.2	5200	+	31	15	7.0	17.9	0.9
12 B	511	16.1	47.9	20.8	10000	2+	53	54	6.2	22.0	1.7
12 A	475	15.4	44.7	19.8	7700	\pm	30	33	5.0	21.9	1.0
13 B	485	14.2	44.7	25	8100	-	14	7	104	12.1	1.0
13 A	524	15.4	47.9	28.1	13700	-	25	19	156	11.5	0.9
14 B	485	14.3	45.6	22.3	11100	5+	22	13	195	8.8	0.9
14 A	481	14.5	45.2	21	8300	+	31	17	189	9.0	0.9
15 B	454	14.5	43.5	32.5	8100	+	18	11	92	15.2	1.15
15 A	466	14.6	44.0	18.6	4500	-	22	13	86	16.9	1.28
16 B	481	14.9	43.7	15.9	3600	6.5	14	11	132	19.9	0.9
16 A	519	15.8	47.3	30.7	6700	2.2	16	12	159	14.1	0.9
17 B	529	16.0	46.5	18.6	13000	\pm	19	8	393	14.4	1.14
17 A	557	16.6	50.0	21.4	8100	+	14	13	260	13.6	N.T.**
18 B	468	14.5	45.3	49.6	13600	1.8	30	37	193	18.5	0.7
18 A	432	13.3	41.5	23.3	7200	<0.6	24	23	206	14.1	0.7
19 B	326	11.3	34.1	27.7	8300	13.0	31	35	1.3	22.9	0.8
19 A	301	10.1	31.4	37.7	7000	5.1	34	54	1.4	32.8	1.0
20 B	401	12.0	36.8	32.1	5300	2.2	19	15	1.7	12.4	0.7
20 A	393	11.9	36.1	38.5	5600	<0.2	23	18	1.7	11.3	0.8
21 B	417	11.6	36.3	41.7	8000	6.7	34	22	1.4	9.1	0.9
21 A	407	11.4	35.5	36.9	8800	3.0	23	22	1.6	9.1	0.7
22 B	460	13.9	40.4	18.4	10300	10.9	32	22	1.0	20.8	1.9
22 A	407	11.9	37.3	22.1	7700	<0.2	49	83	0.8	28.1	2.1
23 B	437	12.6	39.6	22.0	6500	1.6	19	20	1.8	15.4	1.0
23 A	468	13.5	42.0	23.5	5100	<0.2	23	29	1.9	13.0	0.8
24 B	530	15.0	48.0	23.7	6300	6.4	26	19	1.2	14.4	1.1
24 A	535	15.3	48.9	20.0	7200	0.3	17	16	1.2	15.1	1.1

B : before A : after

* : Different method

** : Not tested

種の消失をみている。これら全ての例で臨床効果判定は有効であった。シンポジウム²⁾の報告による細菌学的効果、すなわち、*H. influenzae* の消失率 86%、*S. pneumoniae* の消失率 93.5% に矛盾しない成績であった。投与前に *P. aeruginosa* が分離された 3 例で、2 例に投与後消失がみられ、1 例で菌数の減少がみられているが、この中で 2 例が臨床的に有効と判定された。報告¹⁾の *P. aeruginosa* の細菌学的効果 30.8%、臨床効果 14.3% からみると、これらの症例では *P. aeruginosa* は主たる起炎菌ではなかったと考えるのが妥当であろう。

以上結論として、T-2588 は *H. influenzae*、*S. pneumoniae* などの呼吸器感染症に対して極めて有用であると考えられる。投与対象としては現時点では軽症から中等症に限定するのが安全とは考えられるが、本剤が副作用の少ない(24 例中 1 例に悪心と胃部不快感)経口剤

であることを考え合わせると将来外来患者などを対象とした広い適応があるとの印象をうけた。なお一過性ではあるが投与中 S-GOT、S-GPT などの上昇がみられているので、肝機能検査を中心とした臨床検査の実施は必須であろう。

現在までの報告^{1,2)}で T-2525 は *in vitro* で *S. pneumoniae*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*H. influenzae* などに優れた制菌作用を有しており、 β -ラクタマーゼ産生菌、非産生菌の両方で MIC と MBC の差が極めて小さい¹⁾こともうかがわれ、今後感染症一般に対して広く適応されるであろうことが予想される。

文 献

- 1) 富山化学工業株式会社：T-2588 研究会記録，昭和 59 年 5 月 11 日（東京）
- 2) 第 33 回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム，T-2588，昭和 60 年 5 月 24 日（東京）

CLINICAL STUDIES ON T-2588 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS

YASUKO YOSHIDA, HIDEKI NISHIYAMA and FUMIYUKI KUZE

First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

ATAKA SHIBATA and MICHIIYASU NAKANISHI

Ijinkai Takeda Hospital

NOBUAKI IKEDA

National Sanatorium, South Kyoto Hospital

MITSUO HASE, YUJIRO SUZUKI and SHIN MUTO

Fukui Red Cross Hospital

AKIRA KAGIOKA, FUMIAKI OGINO, SHIN-ICH TOGAWA,

YOSHIRO ODA and NOBUO INABA

Osaka Red Cross Hospital

KAZUKIYO OIDA and TAKEKUNI IWATA

Tenri Hospital

KENJI BANDO and HIROYUKI TSUJINO

Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital

T-2588, a new cephem antibiotic for oral use, was administered to twenty four patients with respiratory infections. The diseases included in the present study were acute bronchitis in 4 patients, pneumonia in 7, chronic bronchitis in 10, bronchiectasis in 2 and lung abscess in one patient.

The drug was administered orally 200 mg to 600 mg daily ; total dose ranged from 1.6 g to 13.2 g (6 to 22 days).

Clinical efficacy was evaluated as excellent or good in 17 patients (71%), fair in 5, poor in 1 and unknown in one patient. Excellent or good results were obtained in 6 out of 7 patients with pneumonia, and 7 out of 10 patients with chronic bronchitis, mostly with *H. influenzae* or *S. pneumoniae* infections.

One patient, 79 year-old male with pulmonary emphysema, complained nausea and dysphoria of stomach on the 5th day of the administration for pneumonia, and the drug was discontinued on the 6th day. Transient rise in GOT and GPT was noticed in three patients, who finished the treatment without cessation of the drug.

The results suggested that T-2588 was a safe and useful oral drug for respiratory infections.