

T-2588 に関する基礎的・臨床的研究

岡本 緩子・米津 精文・飯田 夕・間瀬 勘史
 榊原 喜彦・山本 真理子・吉田 明憲・曾我 哲司
 足立 晶司・山野 雅弘・安永 幸二郎
 関西医科大学第1内科学教室

上田 良弘・大久保 滉
 関西医科大学付属洛西ニュータウン病院

T-2588 は腸管より吸収後エステラーゼにより分解されて、T-2525 となって抗菌活性を発揮する。われわれは本剤の体内における有効成分 T-2525 の抗菌活性、T-2588 の臨床的有用性および吸収排泄（とくに食事の影響）を検討した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris* に対し ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL), cefroxadine (CXD) よりはるかに優れた MIC を示した。しかし *P. aeruginosa* に対する抗菌力は一般に弱かった。

血中濃度は空腹時より食直後の方にピーク値が高く、かつ早く得られ、尿中排泄についても食後投与の方が空腹時投与より尿中濃度および回収率ともに大であった。なお高齢者（93 歳）では血中濃度のピークに達する時間および尿中排泄が遅延する傾向を認めた。

7 例の臨床例（RTI 4 例、UTI 3 例）に本剤（100 mg × 3 × 4～8 日）を投与し、うち 4 例に有効、2 例にやや有効の成績を得たが、*P. aeruginosa* による UTI には無効であった。

本剤によると思われる副作用あるいは臨床検査値の異常はみられなかった。本剤は有用な経口抗生剤として期待される。

T-2588 は富山化学工業（株）総合研究所で新しく開発された経口セフェム系抗生物質である。本剤は腸管より吸収されてエステラーゼにより加水分解され T-2525 となって抗菌活性を示す。これは β -lactamase に安定で、グラム陽性および陰性の諸菌種に抗菌スペクトルを持つとされている^{1,2)}。それらの構造式を Fig. 1 に示した。

今回われわれは T-2525 の抗菌活性・T-2588 の吸収および排泄、臨床効果および安全性について検討を行ったので報告する。

I. 実験方法ならびに実験成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

1) 実験方法

臨床材料から分離した菌株について、日本化学療法学会規定の方法³⁾に従って最小発育阻止濃度を測定した。測定用平板培地には Mueller-Hinton 寒天培地を使用し、薬剤の濃度系列を 100 μ g/ml から 2 倍希釈した 15 本の系列を作成、接種菌量は 10⁶ cfu/ml とした。

上記の方法により T-2525 の MIC を ampicillin (ABPC), cefroxadine (CXD), cefaclor (CCL) のそれと比較検討した。

2) 実験成績

標準菌株に対する本剤の MIC を CCL, CXD のそれと比較すると、*S. aureus* では大差はなかったが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp. に対してはすべて非常に小さい MIC を示した (Table 1)。

3) 臨床分離株について

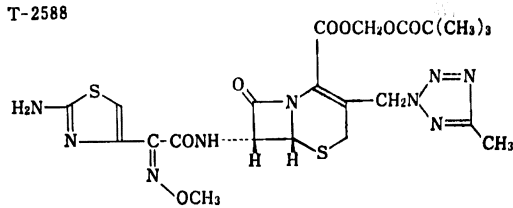
S. aureus 81 株については T-2525 の MIC は 0.78～12.5 μ g/ml で、うち 70 株が 1.56～3.13 μ g/ml にあり、CCL, CXD に類似している (Fig. 2)。ABPC では 0.025 から 100 μ g/ml 以上までと著明に幅広く分布している (Fig. 3)。

E. coli 90 株に対し、本剤の MIC は 0.025～0.78 μ g/ml にあり、他の比較薬剤より著明に優れている (Fig. 4, 5)。

K. pneumoniae 47 株に対し、本剤の MIC は \leq 0.0125～25 μ g/ml と幅広く分布しているが他剤より著しく低く (Fig. 6), Fig. 7 の相関図で見ると、比較薬剤に 25 μ g/ml 以上の耐性株の多くが T-2525 には 3.13 μ g/ml 以下の感受性を示した。

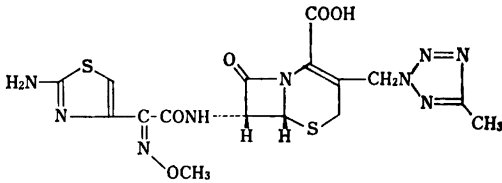
E. cloacae 14 株では、T-2525 の MIC は 0.2～1.56 μ g/ml の 8 株と 25～100 μ g/ml の 6 株との二相性に分

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



pivaloyloxymethyl (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4. 2. 0] oct-2-ene-2-carboxylate

T-2525



(+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4. 2. 0] oct-2-ene-2-carboxylic acid

かれ (Fig. 8), Fig. 9 では比較薬剤と交叉耐性を示すものが見られている。

S. marcescens 30 株に対し, T-2525 の MIC は 0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と幅広く分布しているが (Fig. 10), 他の比較薬剤にはほとんどが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であるのにくらべ, はるかに感受性の優れている株が多い (Fig. 11)。

P. mirabilis 77 株に対し, 本剤の MIC は 0.0125 以下から 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布し, 他剤よりはるかに優れている (Fig. 12, 13)。

M. morgani 24 株に対し, 本剤の MIC は 0.025~0.78 $\mu\text{g/ml}$ (16 株) と 6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ (8 株) との二相性を示し, 比較薬剤よりはるかに小さい MIC の株が多かった (Fig. 14, 15)。

P. rettgeri 12 株 (Fig. 16, 17), *P. vulgaris* 30 株 (Fig. 18, 19) に対しても本剤は幅広い MIC を示すが比較薬剤のような 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株を認めず, とくに後者に対しては MIC₈₀ が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と優れていた。

P. aeruginosa 50 株については本剤の MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものが多いが, 比較薬剤よりは小さい MIC を示すものが多かった (Fig. 20, 21)。

2. 吸収・排泄

1) 方法および対象

肝・腎 (BUN, S-Cr) 機能の検査値が正常であるが脳

Table 1 MIC of standard strains

Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	T-2525	CCL	CXD	ABPC
<i>S. aureus</i> 209 P JC-1	1.56	0.78	0.78	0.05
<i>S. aureus</i> MS 353	0.78	0.78	0.10	0.025
<i>S. aureus</i> Terajima	3.13	0.78	0.78	0.05
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.05	0.05	0.10	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.10	0.20	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.025	0.39	1.56	0.39
<i>E. coli</i> K-12 C-603	0.20	1.56	6.25	6.25
<i>E. coli</i> 603	0.20	3.13	6.25	>100
<i>S. enteritidis</i> G 14	0.10	6.25	3.13	3.13
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	0.0125	0.39	1.56	6.25
<i>E. cloacae</i> 963	0.20	>100	>100	50
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	0.20	>100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	1.56	100	100	12.5
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.025	0.39	6.25	25
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.05	100	>100	50
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.025	25	25	100
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.025	25	12.5	6.25
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.0125	6.25	12.5	25
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	50	>100	>100	100
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5	>100	>100	50
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	50	>100	>100	>100

に基礎疾患をもつ高齢者 (73 歳—視床出血, 93 歳—脳軟化症) につき T-2588 を 1 回 100 mg あるいは 200 mg の cross over 投与で食事の血中濃度および尿中排泄に及ぼす影響を検討した。投与後 30 分, 1, 2, 4, 6, 8 時間目に採血し, 同時に 2 時間毎に 4 回蓄尿を行なった。

濃度測定は *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とするペーパーディスク法によった。血中濃度はヒトプール血漿を, 尿中濃度は 1/15 M の pH 7.0 の磷酸緩衝液で作製した標準曲線により測定した。

2) 結果

血中濃度: 73 歳の女性に T-2588 の 200 mg 1 回投与した時の空腹時血中濃度のピークは 4 時間にあり 1.85 $\mu\text{g/ml}$ であった。それに対し, 食直後投与ではピークは 2 時間後にあり 2.56 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 22)。

93 歳の女性に T-2588 の 100 mg を 1 回投与した時の空腹時血中濃度のピークは 6 時間後にあり 1.75 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方, 食直後投与ではピークが 4 時間後にあり 3.20 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 23)。

尿中排泄: 上記 73 歳の女性に本剤を 200 mg 内服させた場合, 空腹時投与 (4~6 時間で 78.7 $\mu\text{g/ml}$) よりも食後投与 (2~4 時間で 117 $\mu\text{g/ml}$) の方が尿中濃度が高く, しかも早くピークが得られている。8 時間までの尿中回収率も空腹時投与で 9.3%, 食後投与で 12.3%

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (81 strains)

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (90 strains)

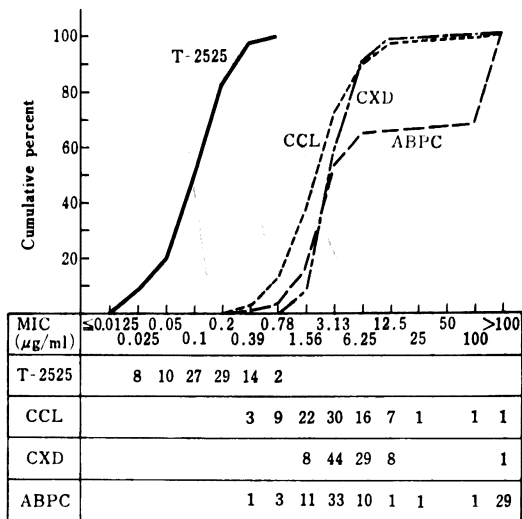
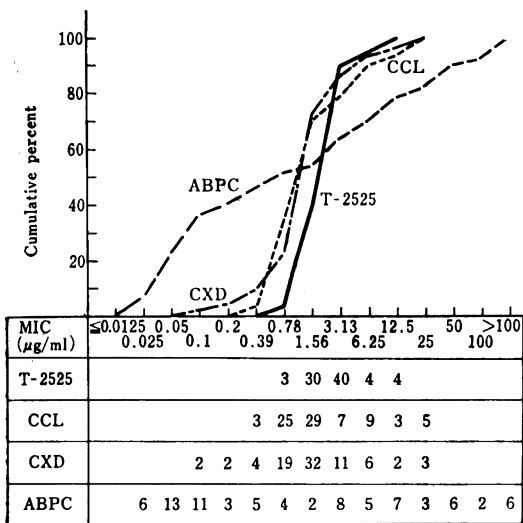


Fig. 3 Correlogram of MIC — *S. aureus* 81 strains —

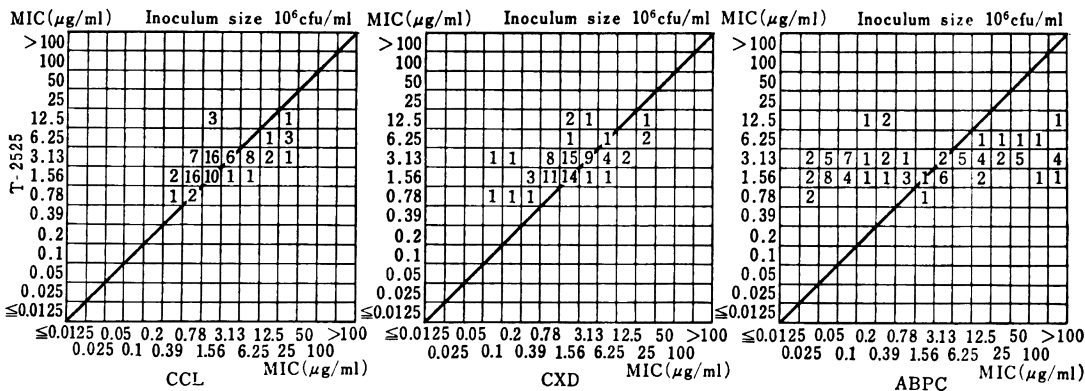


Fig. 5 Correlogram of MIC — *E. coli* 90 strains —

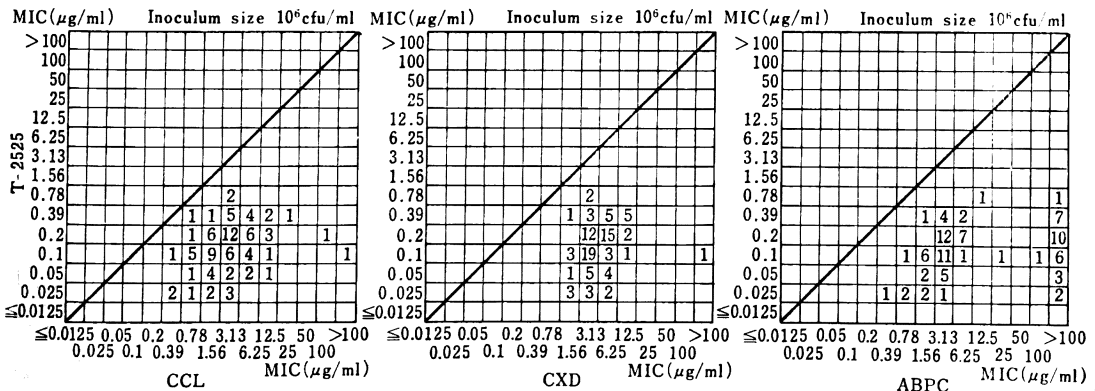


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (47 strains)

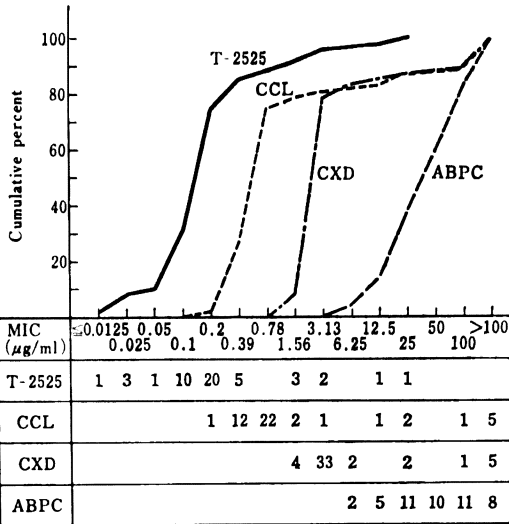


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* (14 strains)

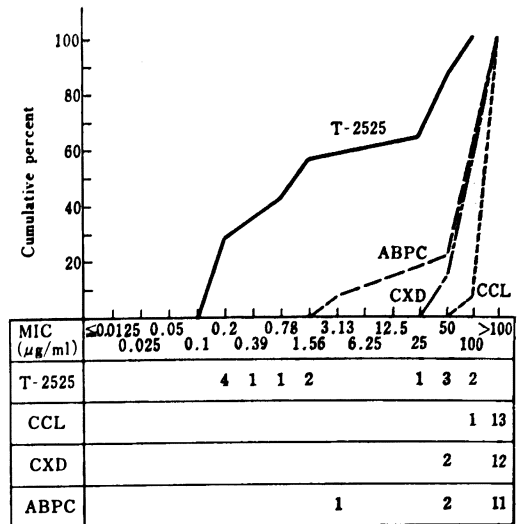


Fig. 7 Correlogram of MIC —*K. pneumoniae* 47 strains—

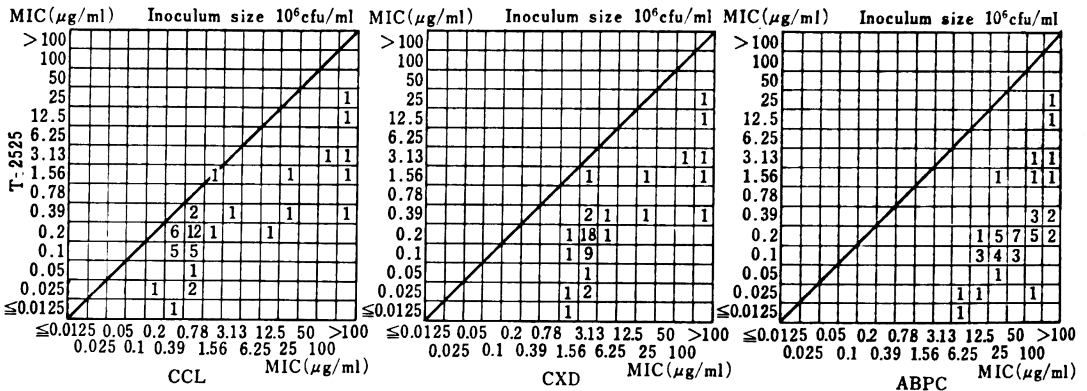


Fig. 9 Correlogram of MIC —*E. cloacae* 14 strains—

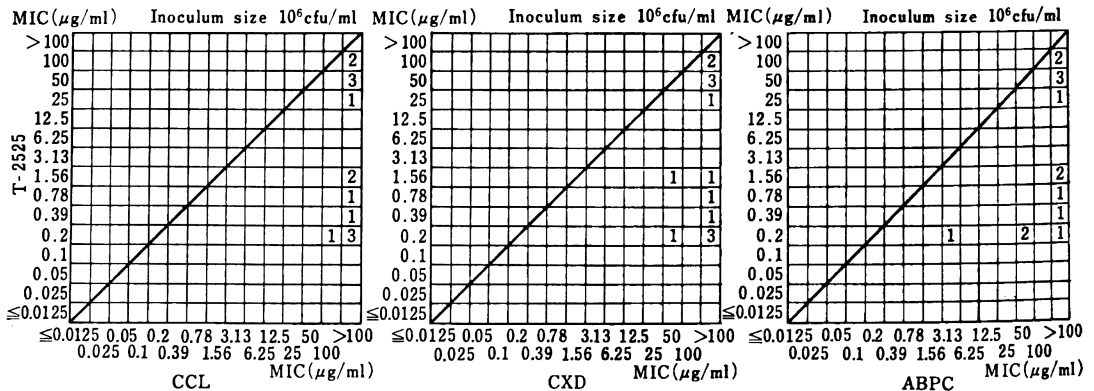


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (30 strains)

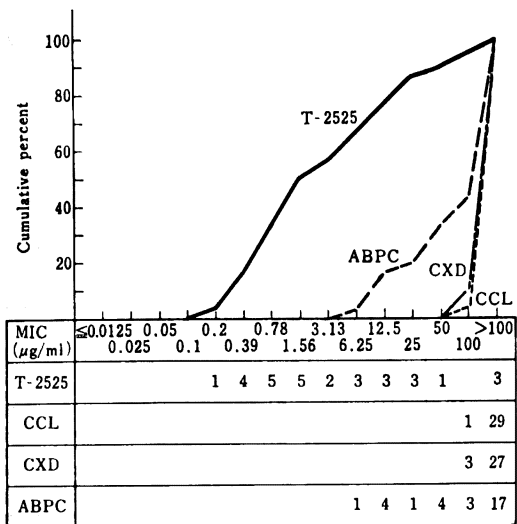


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (77 strains)

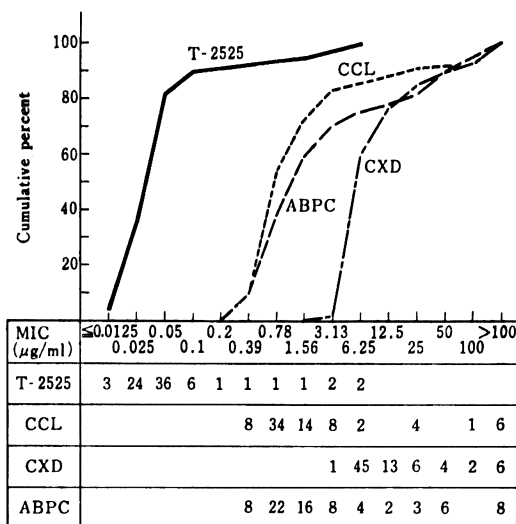


Fig. 11 Correlogram of MIC — *S. marcescens* 30 strains —

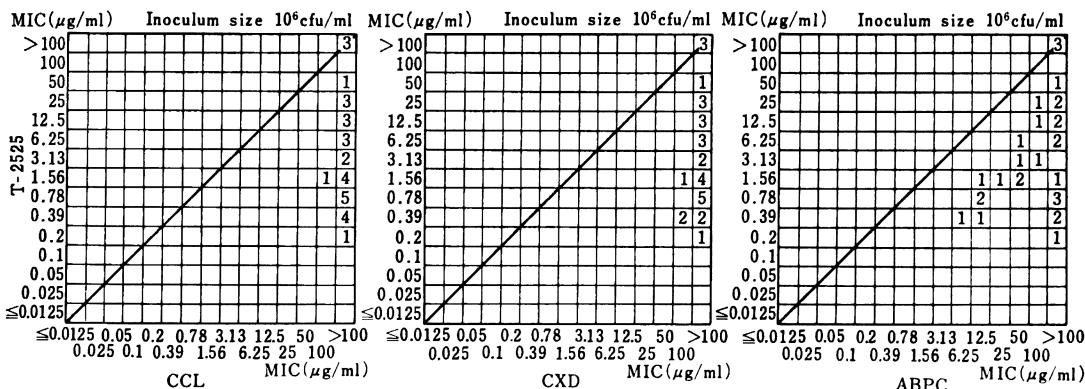


Fig. 13 Correlogram of MIC — *P. mirabilis* 77 strains —

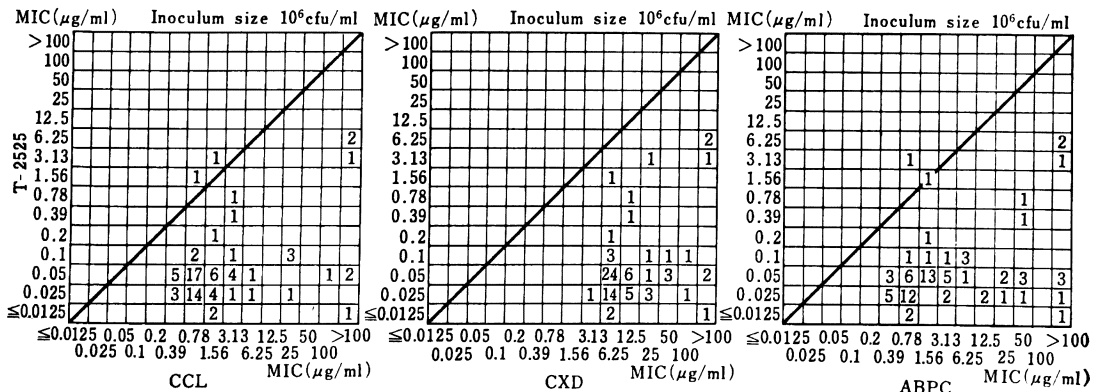


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morgani* (24 strains)

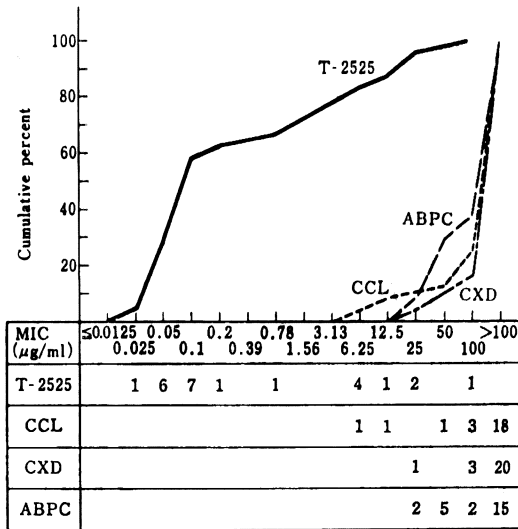


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. rettgeri* (12 strains)

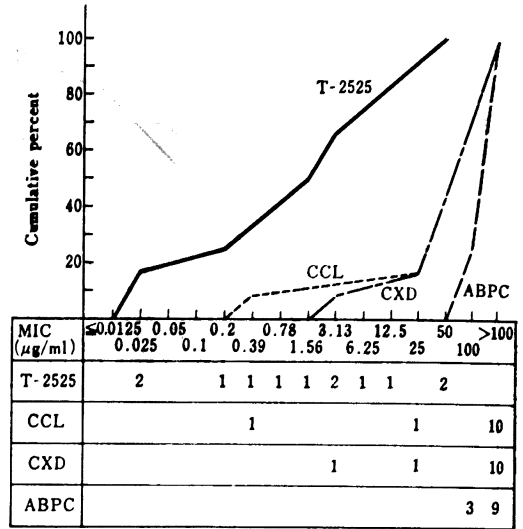


Fig. 15 Correlogram of MIC — *M. morgani* 24 strains —

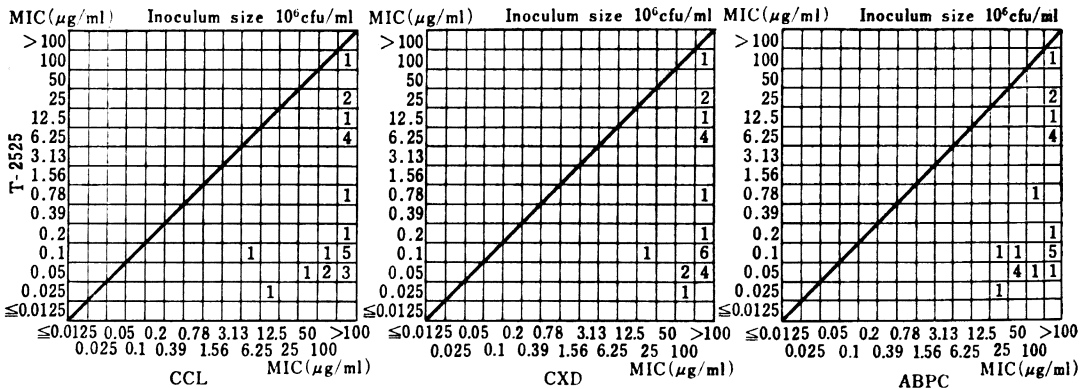


Fig. 17 Correlogram of MIC — *P. rettgeri* 12 strains —

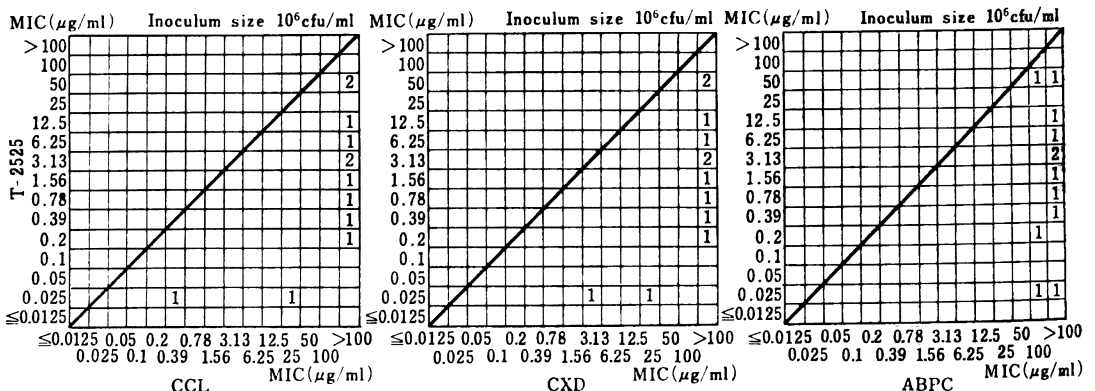


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (30 strains)

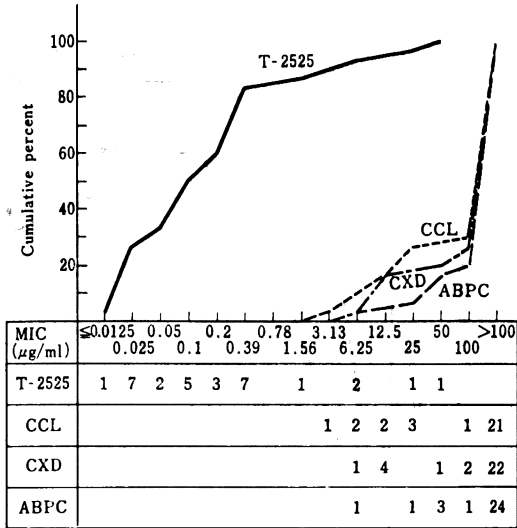


Fig. 20 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (50 strains)

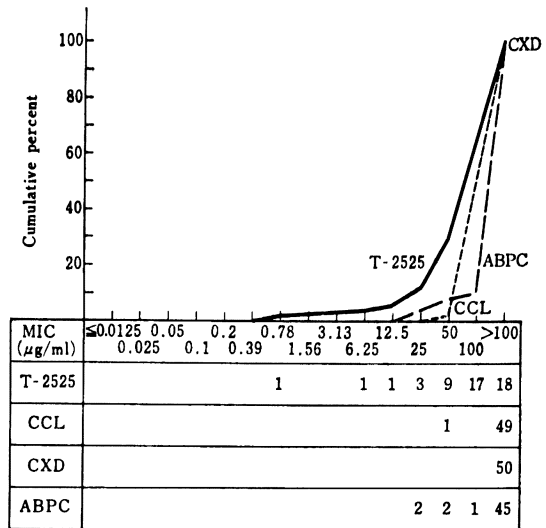


Fig. 19 Correlogram of MIC — *P. vulgaris* 30 strains —

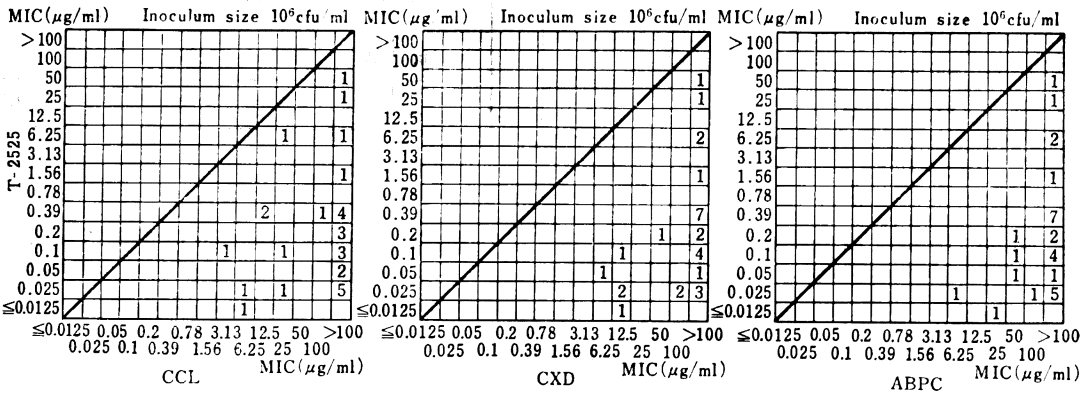


Fig. 21 Correlogram of MIC — *P. aeruginosa* 50 strains —

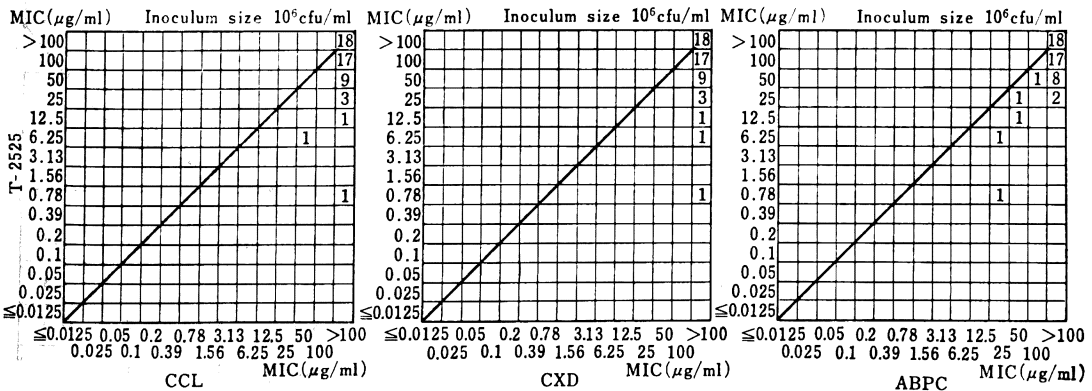


Fig. 22 Serum concentration of T-2525 (oral administration of T-2588, 200 mg)

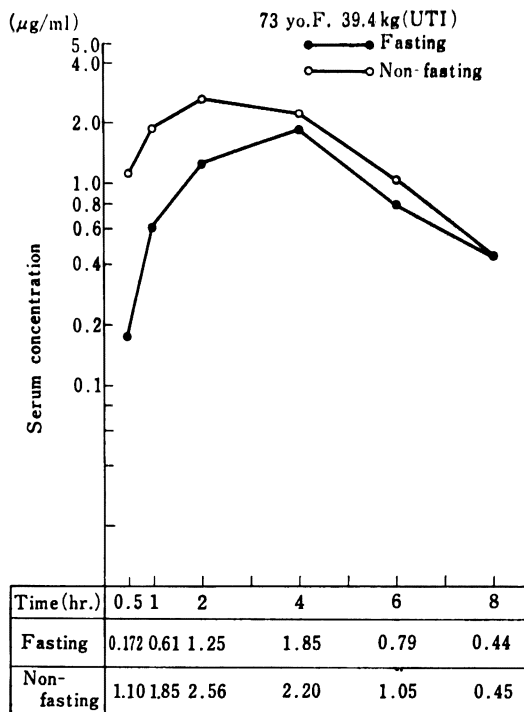


Fig. 23 Serum concentration of T-2525 (oral administration of T-2588, 100 mg)

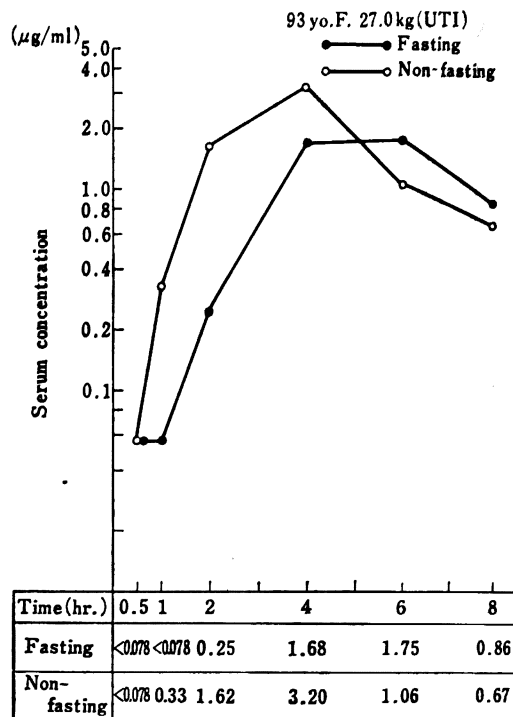


Fig. 24 Urinary excretion of T-2525 (oral administration of T-2588, 200 mg)

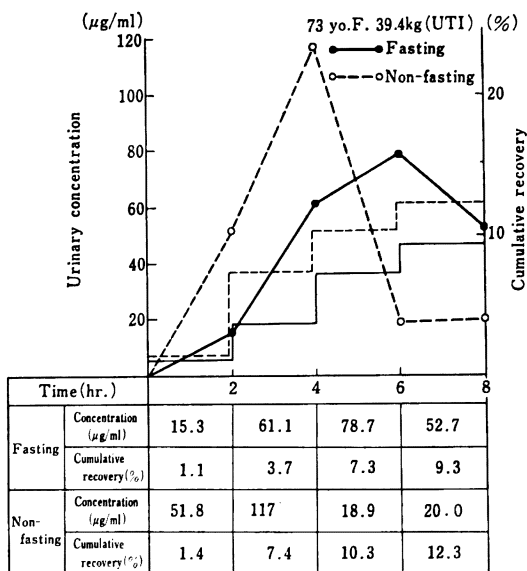
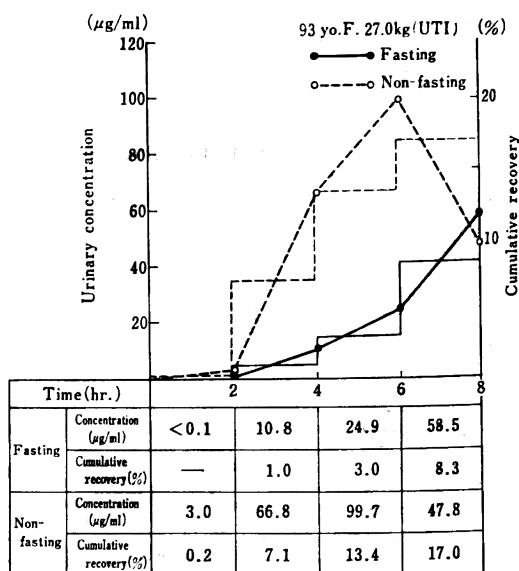


Fig. 25 Urinary excretion of T-2525 (oral administration of T-2588, 100 mg)



であった (Fig. 24)。

93歳の女性に100mgを投与した場合、尿中濃度のピークは空腹時投与で6～8時間目に58.5μg/ml、食後投与で4～6時間目に99.7μg/mlと前の73歳のよりさらに排泄が遅かったが、食事の影響は同じ傾向があった。尿中回収率は食後投与では73歳例より高かったが、空腹時投与では大差がなかった (Fig. 25)。

II. 臨床的研究

1. 対象および方法

対象症例は43歳から87歳までのすべて基礎疾患を有する患者7例で、うち男性2例、女性5例である。その内訳は、呼吸器感染症4例(上気道感染症2例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎1例)と尿路感染症3例(反復性膀胱炎1例、慢性腎盂腎炎の急性増悪2例)である。

投与方法はT-2588を1回100mg、1日3回食後に投与した。投与期間は4～8日間である。

臨床効果の判定は3段階に分け、本剤で明らかな症状の改善を認めたものを有効、投与開始後に症状の改善傾向を認めたものをやや有効、症状の改善を認めないものを無効とした。また本剤投与前後に、血液・肝・腎の一般検査を施行し、副作用・検査値異常の有無について検討を行なった。

2. 結果

それぞれの症例の概略をTable 2に示した。

症例1, 2は上気道感染症で、うち1例(No.1)は咽頭分離菌が*E. cloacae*であったが諸症状が消失し有効ないしやや有効と判定した。

症例3は元来、肺線維症と気管支喘息のある患者で、咳嗽、喀痰の増加と39°C近い発熱を来し、本剤投与3日目より平熱となり有効であった。

症例4は十二指腸潰瘍により貧血を伴った慢性気管支炎で、本剤投与後症状の軽快を認め、やや有効と判定した。

症例5, 6, 7は尿路感染症で、*E. coli*による反復性膀胱炎(No.5)と*E. cloacae*による慢性腎盂腎炎の急性増悪(No.6)では有効であったが、*P. aeruginosa*を証明した例(No.7)は無効であった。

以上7例はすべて何らかの基礎疾患をもつ例であるが、臨床的に呼吸器感染症4例中2例、尿路感染症3例中2例に有効であった。

3. 副作用

本剤投与によると考えられる自他覚的副作用あるいは検査値の異常は認められなかった (Table 3)。

III. 考按ならびに結語

T-2588は従来の経口用セフェム剤と異なり、諸種のβ-lactamaseに安定なものとして新しく富山化学工業

Table 2 Clinical cases treated with T-2588

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated bacteria	Daily dose	Duration (days)	Effect		Side effect
								Clinical	Bacterial	
1	N.N.	53 F	URTI	Liver cirrhosis Gastric ulcer	<i>E. cloacae</i>	100 mg × 3	7	Good	Unknown	(-)
2	K.Y.	43 M	URTI	Penetrating gastric ulcer	Unknown	100 mg × 3	5	Fair	Unknown	(-)
3	K.U.	71 F	Acute bronchitis	Lung fibrosis Bronchial asthma	Unknown	100 mg × 3	8	Good	Unknown	(-)
4	M.M.	53 M	Chr. bronchitis	Duodenal ulcer Anemia	<i>Neisseria</i> sp.	100 mg × 3	8	Fair	Persisted	(-)
5	T.Y.	87 F	Chr. cystitis	Cerebral infarction Hemiplegia	<i>E. coli</i>	100 mg × 3	7	Good	Decreased	(-)
6	H.W.	79 F	Chr. pyelonephritis (exacerbation)	Cerebral infarction Hemiplegia	<i>E. cloacae</i>	100 mg × 3	8	Good	Changed	(-)
7	H.K.	76 F	Chr. pyelonephritis (exacerbation)	Multiple cerebral infarction	<i>P. aeruginosa</i>	100 mg × 3	4	Poor	Persisted	(-)

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

Case No.	Before or after treatment	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	Before	336	11.6	34.8	6.0	1	44	28	12	15.0	10.8	0.9
	After	345	11.6	35.1	6.7	2	46	33	12	17.3	11.8	1.2
2	Before	345	8.7	28.7	12.1	2	81	33	31	13.4	15.9	1.0
	After	365	9.0	29.0	13.1	2	82	29	25	26.1	11.1	1.1
3	Before	468	10.2	32.9	5.0	4	58	29	14	9.2	10.7	0.9
	After*	429	9.4	31.2	5.3	5	49	31	19	8.2	7.6	0.8
4	Before	432	12.6	40.4	4.3	2	46	17	17	4.4	14.0	0.9
	After	431	12.9	41.8	4.8	3	52	17	14	5.0	12.0	1.0
5	Before	367	9.6	30.9	5.4	3	23	22	16	7.9	15.5	1.0
	After	348	9.1	29.2	5.0	8	22	22	14	7.1	14.5	1.0
6	Before	511	16.2	47.1	11.0	1	67	29	22	7.4	22.9	0.9
	After	424	13.5	38.9	6.2	2	68	23	15	6.6	13.6	0.9
7	Before	391	10.5	33.0	6.4	1	56	16	13	4.3	12.2	0.9
	After	437	12.0	38.4	17.9		81	22	19	6.0	26.2	1.2

* During therapy

(株) 総合研究所で開発された製剤である。これにつき、われわれは基礎的・臨床的に検討した。

まず臨床分離諸菌種の本剤 (T-2525) に対する感受性を測定したところ、*S. aureus* には CCL とほぼ同等であったが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* および *P. rettgeri* に対しては比較薬剤 (ABPC, CCL, CXD) よりはるかに優れた MIC を示した。また *E. cloacae*, *M. morgani* および *P. vulgaris* は二相性の感受性を示したが、比較薬剤に耐性の菌株でも、本剤の MIC の小さい菌株が認められた。しかし *P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱かった。

脳に基礎疾患をもつが肝機能、BUN、S-Cr 正常の老年女性 2 例に本剤 (73 歳例に 200 mg, 93 歳例に 100 mg) の投与を行ない、食後投与で血中濃度および尿中排泄を比較検討したところ、いずれも血中濃度のピークは空腹時の方が食後投与よりも遅れ、かつ低値を示した。73 歳例での血中濃度は健康成人についての報告¹⁾ とほぼ同様であったが、93 歳例では血中濃度のピークが遅れ、その下降も遅く長時間生体内に残ることがみられた。

尿中排泄も 73 歳例では健康成人よりやや遅れる程度

であるが 93 歳例では著明に遅れ、投与後 2 時間までは非常に低濃度で 6~8 時間でようやく高濃度となるのがみられ、これはとくに空腹時投与で著明であった。高齢者では本剤のような経口剤でも吸収が遅く、体内滞留が長いことを示す成績と考えられる。

さらに、いずれも基礎疾患を有する 7 例の患者に本剤を投与し、呼吸器感染症 4 例中 2 例、尿路感染症 3 例中 2 例に有効で、他の 2 例にやや有効であったが *P. aeruginosa* による尿路感染症には無効で *in vitro* の成績と一致した。副作用はいずれにも認めなかった。

以上のように、本剤のグラム陰性菌に対する感受性は従来のセフェム剤よりすぐれた効果が期待できるものであった。一方、食前・食後投与の比較では食後投与の方が吸収がよいという成績であったが、また、高齢者では吸収・排泄が遅れることが示唆された。

本剤は有用性の高い内服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. 1985 年 (東京)
- 2) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法: Chemotherapy 29 (1): 76~79, 1981

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-2588

YURUKO OKAMOTO, SEIBUN YONEZU, YUBE IIDA, KANSHI MASE,
YOSHIHIKO SAKAKIBARA, MARIKO YAMAMOTO, AKINORI YOSHIDA, TETSUJI SOGA,
MASASHI ADACHI, MASAHIRO YAMANO and KOJIRO YASUNAGA
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Osaka

YOSHIHIRO UEDA and HIROSHI OKUBO
Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University, Kyoto

T-2588, a new cephem for oral use developed by Toyama Chemical Laboratory, was examined on its antibacterial activity *in vitro* and its kinetics in the human body (seral concentration and urinary recovery), as well as on its clinical availability. The results obtained were as follows:

1) Antibacterial activity *in vitro*: As T-2588 is converted into its active form T-2525 after its enteral absorption, T-2525 was used for estimation of the antibacterial activity of the drug against bacterial strains isolated from clinical infection foci, and compared with those of ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL), and cefroxadine (CXD).

Although the activity of T-2525 against *S. aureus* strains was found to be similar to those of CCL and CXD, the greater part of the strains of gram negative species (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. reitgeri*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, etc.) showed significantly higher sensitivity to T-2525 than to other antibiotics examined, while *P. aeruginosa* strains were not sensitive to T-2525 similarly to others.

2) Kinetics in the human body, with special reference to the influence of meal: Serial estimation of T-2525 concentration in serum and urine were made in two women showing normal laboratory data, one 73 y. old and the other 93 y. old, after ingestion of T-2588 200 mg or 100 mg, respectively. Cross-over tests revealed that the enteral absorption of the drug was significantly faster after meal than in fasting.

3) Clinical trials: Out of the seven patients (four of RTI and three of UTI) treated with T-2588, 100 mg \times 3/day for 4-8 days, four well responded to the therapy. Among the remaining three cases, two could fairly respond, but one with UTI caused by *P. aeruginosa* failed, corresponding to our above-mentioned data on the *in vitro* activity of the drug.

None of the cases showed any clinical and laboratory abnormalities attributable to the drug.

These findings obtained suggest the promising availability of T-2588 as a new antibiotic drug for oral use.