

## T-2588 に関する研究

副島 林 造・川根 博 司・二木 芳 人・矢木 晋・梅木 茂 宣

中 浜 力・渡 辺 正 俊・日 野 二 郎・中 川 義 久

川崎医科大学呼吸器内科

新しい経ロセフェム系抗生物質 T-2588 は内服後腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼにより抗菌活性を示す T-2525 に加水分解されるプロドラッグである。本剤について基礎的・臨床的検討を行ない以下の成績を得た。

1) 抗菌力：T-2525 の MIC を測定し、cephalexin (CEX), amoxicillin (AMPC) のそれと比較した結果、*S. aureus* では T-2525 の MIC のピークは 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で、CEX, AMPC と同等であった。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対しては勝れた抗菌活性を示し、*P. mirabilis* では 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下で全株発育を阻止されており、Indole positive *Proteus* でも 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示した。しかし *S. marcescens*, *P. aeruginosa* では MIC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布していた。

2) 臨床的検討：呼吸器感染症 17 例に対する T-2588 の臨床効果は、有効 13, やや有効 2, 無効 2 で有効率は 76.5% であった。副作用は 1 例に心窩部痛, 1 例に皮疹を認めたがいずれも継続投与が可能であった。臨床検査成績には特に本剤によると思われる異常変動はみられなかった。

T-2588 は富山化学工業株式会社で新しく開発された経口用エステル型セフェム系抗生物質であり、腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼによって速やかに抗菌活性を有する T-2525 に加水分解されるプロドラッグである。

その抗菌スペクトラムはグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲であり、 $\beta$ -lactamase に対しきわめて安定で、従来の経ロセフェム剤耐性菌にも強い抗菌力を示すとされている<sup>1,2)</sup>。

今回我々は、各種臨床材料より分離された菌種に対する T-2525 の抗菌力を測定し、さらに T-2588 を呼吸器感染症患者 17 例に投与して、臨床効果ならびに副作用の有無について検討を行ない、若干の成績を得たので報告する。

## I. 研究方法

1. 抗菌力：使用菌株は *S. aureus* 209 P JC-1 株, Terajima 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, *K. pneumoniae* ATCC 27736 株および患者由来の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. morgani*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* である。日本化学療法学会標準法に従い、pH 7.0 の Mueller Hinton agar を用いて MIC を測定し、同時に測定した cephalexin (CEX), amoxicillin (AMPC) の MIC と比較した。

2. 臨床的検討：T-2588 使用症例は 17 例で、その内訳は急性気管支炎 1 例, 慢性気管支炎 5 例, 肺炎腫の

二次感染増悪 3 例, びまん性汎細気管支炎 2 例, 感染性喘息 2 例, 気管支拡張症の感染増悪 3 例, 肺炎 1 例であり、性別は女性 9 例, 男性 8 例, 年齢分布は 25~75 歳, 平均 54.5 歳であった。

これらに対し本剤 1 回 100~300 mg を 1 日 2~3 回, 原則として食後に内服し 7~14 日間使用して、臨床効果ならびに副作用の有無について検討した。

効果判定は、発熱, 咳嗽, 喀痰量と性状, 胸部ラ音等の臨床症状の改善の程度ならびに胸部 X 線所見, 赤沈値, 白血球数, CRP 値等の臨床検査所見の改善の程度および起炎菌消失の有無により、著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階とした。なお本剤投与前後の末梢血液像, 肝・腎機能についても検索した。

## II. 結果

1. 抗菌力：標準株に対する T-2525 の MIC は、*S. aureus* 209 P JC-1 株 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , Terajima 株 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , *E. coli* NIHJ JC-2 株 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , *K. pneumoniae* ATCC 27736 株 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であった。

臨床分離の *S. aureus* 47 株, *E. coli* 45 株, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* 各 50 株, *P. morgani* 8 株, *P. vulgaris* 17 株, *P. aeruginosa* 46 株に対する T-2525 と CEX, AMPC の感受性分布は Table 1 に示した。接種菌量は全て  $10^8$  cells/ml である。

*S. aureus* に対する T-2525 の MIC は 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布を示し、CEX, AMPC とほぼ同等であっ

Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to T-2588 and related antibiotic

Organisms	Antibiotics	No. of strains tested	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )																				
			$\leq 0.05$	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200							
<i>S. aureus</i>	T-2588	47					2	13	29	2	1										1		
	CEX		1			1	6	2	3	3	2				1							1	
	AMPC									26	8	2						1					
<i>E. coli</i>	T-2588	45	1	1	15	20	4	1	1	1	1										1		
	CEX				3	3	23	7								1	1						
	AMPC										3	5	13	1							1	22	
<i>K. pneumoniae</i>	T-2588	50			16	23	6														1		
	CEX				3	3	4															1	
	AMPC							18	14	2	4	4	1								1	1	
<i>S. marcescens</i>	T-2588	50																					
	CEX																						
	AMPC																					36	
<i>P. mirabilis</i>	T-2588	50																					
	CEX																						
	AMPC		8	28	13	1																	2
<i>P.morganii</i>	T-2588	8																					
	CEX				3	1	2																
	AMPC																						8
<i>P. vulgaris</i>	T-2588	17																					
	CEX				2	6	4																
	AMPC		1																				
<i>P. aeruginosa</i>	T-2588	46																					
	CEX																						
	AMPC																	1					

たが、CEX, AMPC では各々 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の MIC を示す株が 2 株認められた。

*E. coli*, *K. pneumoniae* に対する本剤の MIC はそれぞれ 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にピークを示し、CEX に比し 1~2 段階程度勝る成績であった。しかし *S. marcescens* では、12.5~200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上に MIC の分布がみられた。

*Proteus* 属に対する本剤の抗菌活性は良好であり、*P. mirabilis* では 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で 50 株全株が発育を阻止さ

れており、CEX, AMPC より数段階勝る成績であった。*P. morganii*, *P. vulgaris* では、6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の高い MIC を示す株も各々 2 株認められたが、前者では 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で 8 株中 6 株、75% が、後者では 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で 16 株中 14 株、87.5% が発育阻止されており、比較薬剤に比して極めて勝れた抗菌力を示していた。

*P. aeruginosa* に対する T-2525 の MIC は、比較薬剤

Table 2 Clinical efficacy of T-2588

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organisms	Daily dose and duration	Evaluation		Side effect
						Bacteriological	Clinical	
1	K.Y. 33 F	Acute bronchitis	None	<i>H. influenzae</i>	300mg $\times$ 3 $\times$ 7	Unknown	Fair	—
2	M.T. 60 M	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i>	100mg $\times$ 2 $\times$ 9	$\rightarrow$ <i>K. pneumoniae</i>	Good	—
3	T.K. 68 F	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	<i>K. pneumoniae</i>	200mg $\times$ 3 $\times$ 14	Eradicated	Good	—
4	T.T. 64 M	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	N.F.	300mg $\times$ 3 $\times$ 7	Unknown	Good	—
5	T.S. 70 M	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i>	200mg $\times$ 3 $\times$ 7	Eradicated	Good	—
6	H.K. 39 F	Chronic sinobronchitis	None	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	200mg $\times$ 3 $\times$ 7	$\rightarrow$ <i>B. catarrhalis</i>	Good	—
7	K.D. 75 M	Pulmonary emphysema	Hypertension angina	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	200mg $\times$ 3 $\times$ 7	Eradicated	Good	—
8	Y.O. 51 M	Pulmonary emphysema	None	<i>E. coli</i>	200mg $\times$ 3 $\times$ 7	Persisted	Good	—
9	H.O. 66 M	Pulmonary emphysema	None	<i>E. cloacae</i>	200mg $\times$ 3 $\times$ 7	Eradicated	Good	epigastralgia
10	A.Y. 54 M	Diffuse panbronchiolitis	None	<i>H. influenzae</i>	300mg $\times$ 3 $\times$ 8	$\rightarrow$ <i>P. putida</i> <i>K. pneumoniae</i>	Good	—
11	S.S. 42 F	Diffuse panbronchiolitis	None	N.F.	100mg $\times$ 2 $\times$ 7	Unevaluable	Poor	—
12	J.K. 44 F	Bronchial asthma with infection	Anemia Myoma uteri	N.F.	200mg $\times$ 3 $\times$ 7	Unevaluable	Good	—
13	C.S. 25 M	Bronchial asthma with infection	None	N.D.	200mg $\times$ 3 $\times$ 7	Unevaluable	Fair	—
14	R.A. 37 F	Bronchiectasis	None	N.F.	100mg $\times$ 3 $\times$ 9	Unevaluable	Good	—
15	Y.H. 65 F	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i>	100mg $\times$ 2 $\times$ 14	Eradicated	Good	—
16	Y.T. 66 F	Bronchiectasis	Bronchial asthma	<i>X. maltophilia</i> GNF $\cdot$ GNB	200mg $\times$ 3 $\times$ 14	$\rightarrow$ <i>P. aeruginosa</i>	Poor	eruption
17	M.K. 67 F	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i>	200mg $\times$ 3 $\times$ 7	Eradicated	Good	—

同様 6.25 µg/ml 以上に分布しており、大部分が 200 µg/ml 以上の高値を示した。

2. 臨床的検討: T-2588 使用症例の臨床効果を Table 2 に示した。症例 17 の肺炎例の 1 例を除いて全て中等症以下の気道感染症例であったが、慢性気管支炎 5 例 (症例 2~6, 症例 6 は慢性副鼻腔炎気管支炎) においては全例有効の成績であった。起炎菌は 4 例で明らかであり、*K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* 各 1 例, *S. pneumoniae* と *H. influenzae*, *K. pneumoniae* と *H. influenzae* の混合感染各 1 例であった。症例 2 での *K. pneumoniae* 以外は全て本剤投与後消失したが、症例 6 では *B. catarrhalis* への菌交代が認められた。

肺気腫の 3 例 (症例 7~9) も全て臨床効果は有効であり、細菌学的にも *E. coli* の 1 株が存続したのみで、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. cloacae* の各 1 株はいずれも消失した。

びまん性汎細気管支炎では 1 例で有効、1 例で無効の結果であったが、無効例の症例 11 では本剤の投与量が、1 回 100 mg 1 日 2 回と少量であり、投与量が不十分であったことも無効の一因と考えられた。本剤はその後 ofloxacin の 1 日 600 mg 投与で著効を得ている。

気管支拡張症の 3 例のうち、症例 14, 15 では、1 回投与量 100 mg, 1 日 2~3 回投与であるがともに有効であり、症例 15 の *H. influenzae* も投与後速やかに消失している。しかし治療前の喀痰より *X. maltophilia* および *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が分離された症例 16 では、本剤 1 回 200 mg 1 日 3 回、14 日間使用したが、菌は *P. aeruginosa* に交代し、咳嗽、喀痰の性状、量など臨床症状はともに不変であり無効と評価した。

症例 17 は *S. pneumoniae* による肺炎の症例であるが、本剤 1 回 200 mg, 1 日 3 回 7 日間の投与で自覚症状、ならびにレ線所見の改善も明らかで、喀痰中の *S. pneumoniae* も消失し有効であった。

以上呼吸器感染症 17 例に対して T-2588 を投与した結果、有効 13、やや有効 2、無効 2 で有効率は 76.5% であり、症例 1, 17 を除く慢性気道感染症 15 例のみについてみると 80% の有効率であった。

細菌学的には、起炎菌の明らかであった 12 例、16 株で、消失 8 株、存続 2 株、菌交代 5 株、不明 1 株で、除菌率は 86.7% であった。

交代菌として本剤投与後出現をみたものは、*B. catarrhalis*, *P. putida*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各 1 株であった。

副作用としては、症例 9 で本剤 1 回 200 mg 1 日 3 回内服を開始後 2 日目より軽度の心窩部痛を訴え、1 週間

の内服継続は可能であったが、その後約 2 週間にわたって症状は持続した。また症例 16 では、同じく 1 回 200 mg 1 日 3 回内服の第 3 日に前胸部、腹部等に小紅斑の出現を認めた。継続投与を行なったところ第 5~6 日には皮疹は消失し、以後 14 日目まで投与したが、その後皮疹の出現は認められなかった。

本剤使用前後の臨床検査成績では、特に本剤によると思われる異常変動を認めたものはなかった (Table 3)。

### III. 考 察

T-2588 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された、新しい経口用セフェム系抗生物質で、内服後腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼにより抗菌活性を示す 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、陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、特に *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などのグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、さらに従来の経口セフェム剤に対して比較的感受性の低い *N. gonorrhoeae*, Indole positive *Proteus*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *H. influenzae* に対しても勝れた抗菌力を示すとされている。

今回我々も T-2525 の MIC を測定し、CEX, AMPC の MIC と比較した結果、*S. aureus* に対しては T-2525 の MIC のピークは 3.13 µg/ml で CEX, AMPC とほぼ同等であり、*S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対してはすべて 6.25 µg/ml 以上の MIC を示し、CEX, AMPC 同様抗菌活性が認められなかった。しかし *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. morganii*, *P. vulgaris* に対しては明らかに勝れた抗菌活性を示し、これらのグラム陰性菌に対する抗菌力は従来の経口抗生物質のなかでは最も勝れたものと考えられた。

本剤 100 mg ないし 200 mg 内服後の最高血中濃度も十分 MIC をこえる濃度が得られており、かつ本剤の吸収は軽食後が最も良好で、過重食後でも空腹時より吸収がよいようである<sup>9)</sup>。

そこで臨床的観察は 1 回 100 ないし 300 mg, 1 日 2~3 回食後投与を原則として検討した。呼吸器感染症患者 17 例を対象として臨床効果を検討した結果、有効 13、やや有効 2、無効 2 で有効率は 76.5% であった。ほとんどの症例がびまん性汎細気管支炎や気管支拡張症を主とする比較的難治性の慢性気道感染症であることを考えると、経口剤の有効率としてはすぐれたものといえることができる。また 1 回投与量は 100~200 mg が適量と考えられた。

副作用としては心窩部痛と皮疹が認められたが、いづ

Table 3 Laboratory findings of patients treated with T-2588

Case	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Eosino (%)		S-GPT (i.u.)		S-GOT (i.u.)		Al-pase (i.u.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 K.Y.	38.9	42.5	12.8	13.9	445	479	6,800	8,200	2	3	15	14	15	15	41	36	11	12	0.8	0.7
2 M.T.	44.5	44.0	15.0	14.9	485	483	9,200	6,100	1	0	22	23	15	15	70	67	12	11	1.0	1.1
3 T.K.	36.6	35.6	12.3	11.9	418	410	8,600	6,600	1	0	10	9	14	10	50	53	16	15	0.6	0.7
4 T.T.	43.3	43.9	14.0	14.3	494	496	8,800	9,000	1	1	-	12	-	10	-	81	-	16	-	0.9
5 T.S.	53.0	49.1	17.6	16.6	571	531	8,500	8,200	0	0	22	25	23	23	69	63	17	16	1.0	0.9
6 H.K.	39.3	41.4	13.6	13.9	440	456	7,100	7,100	-	0	-	17	-	14	-	40	-	16	-	0.7
7 K.D.	40.7	39.7	13.3	12.9	457	448	5,400	5,800	6	6	-	14	-	19	-	77	-	10	-	0.9
8 Y.O.	39.8	36.4	13.4	12.1	432	391	8,400	7,700	-	1	34	20	38	20	113	75	17	7	0.9	0.9
9 H.O.	45.1	44.3	15.0	14.7	483	474	5,800	5,800	2	4	11	12	16	16	51	53	16	16	1.1	1.0
10 A.Y.	44.3	44.0	13.7	13.6	465	460	17,000	10,000	0.5	1	17	9	12	12	32	28	14	13	1.0	0.9
11 S.S.	38.1	39.5	12.5	13.0	448	469	2,500	4,100	6	3	11	9	14	11	46	53	12	13	0.6	0.7
12 J.K.	34.7	36.2	10.5	10.7	484	454	8,600	5,400	18	13	10	9	11	12	49	43	6	7	0.6	0.8
13 C.S.	45.2	48.6	14.8	16.0	466	497	9,400	7,800	8	11	13	15	14	17	68	73	13	15	0.9	0.9
14 R.A.	40.7	37.9	13.2	12.6	444	422	11,900	8,400	1	0	15	14	17	18	-	-	15	14	0.7	0.7
15 Y.H.	37.8	36.8	12.0	11.7	411	402	7,400	3,900	2	2	6	7	10	11	-	-	9	12	0.5	0.6
16 Y.T.	37.2	39.7	12.1	12.7	432	439	7,500	8,000	2	0	-	16	-	20	-	93	-	20	-	0.9
17 M.K.	43.9	41.5	14.5	13.5	491	452	7,400	5,800	1	4	8	10	10	11	54	45	11	14	0.8	0.9

れも軽度で継続投与可能な程度であり、その他本剤使用前後の臨床検査値異常も特に認められなかった。全国集計成績<sup>2)</sup>でも副作用発現率は1,650例中44例2.7%と低率であり安全性も高いものようである。

以上の成績から T-2588 は臨床的に有用性の高い薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) YASUDA, T.; A. YOTSUJI, S. OKAMOTO & S. MITSUHASHI: Antibacterial activity of T-2588. A new oral cephalosporin. 24th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and

Chemotherapy, 1984

- 2) YAMAMOTO, T.; E. SUZUKI, K. ARAI & T. YOKOTA: A new oral prodrug of 3rd generation cephem, T-2588: Its antibacterial activity, affinities to  $\beta$ -lactamases and PBPs, and synergy with the complement and macrophages. 24th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1984
- 3) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588, 1985

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-2588

RINZO SOEJIMA, HIROSHI KAWANE, YOSHIHITO NIKI, SUSUMU YAGI,  
SHIGENOBU UMEKI, CHIKARA NAKAHAMA, MASATOSHI WATANABE,  
JIRO HINO and YOSHIHISA NAKAGAWA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

T-2588 is a new oral cephem antibiotic which is mainly absorbed from the intestinal tract and is hydrolyzed by an esterase to form the active agent T-2525.

Bacteriological and clinical studies with T-2588 were performed and the following results were obtained.

The activity of T-2525 against *S. aureus* was equivalent to CEX and AMPC. The peak MIC was 3.13  $\mu$ g/ml. T-2525 showed excellent antibacterial activity against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*. Especially, T-2525 inhibited the growth of all strains of *P. mirabilis* at the concentration of 0.39  $\mu$ g/ml or less, and the peak MIC for Indole positive *Proteus* was 0.39  $\mu$ g/ml. MICs of T-2525 for *S. marcescens* and *P. aeruginosa* were at 6.25  $\mu$ g/ml or more.

T-2588 was administered to 17 patients with respiratory tract infections. Clinical effect was "good" in 13, "fair" in 2, "poor" in 2 and the efficacy rate was 76.5%.

No side effect was observed except epigastralgia in 1 case and eruption in 1 case. No abnormal laboratory findings were observed.

The obtained results suggest that T-2588 is useful oral antibiotic.