

T-2588 の基礎的、臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄・石丸敏之・仁保喜之

九州大学医学部第一内科, 医療技術短大部

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質で、T-2525 の prodrug である T-2588 について基礎的、臨床的検討を行なった。

1) T-2525 の臨床分離菌に対する抗菌力を接種菌量が 10^6 cells/ml のときの MIC で測定したところ、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, *P. vulgaris* の大部分は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、*S. aureus*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Citrobacter* spp. の多くは $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ であったが、*M. morgani*, *E. aerogenes*, *E. faecalis* には $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のものが多くなり、*P. aeruginosa* ではほとんどが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。これらは cefaclor (CCL), cephalexin (CEX), あるいは cefroxadine (CXD) の抗菌力と比較すると非常に優れたものであった。

2) 健康成人男子 3 名に T-2588 の 200 mg を食後に服用させたところ、2~4 時間後に $1.56 \sim 2.70 \mu\text{g/ml}$ のピーク値となり、8 時間後には $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下で、 $T_{1/2}$ は平均 0.9 時間であった。このときの 8 時間後までの平均累積尿中排泄率は 37% であった。

3) 肺炎 1 例、慢性気管支炎 6 例、咽頭炎 1 例、膀胱炎 2 例、副睾丸炎 1 例、癰疽 1 例の計 12 例に T-2588 を 1 日 $0.3 \sim 0.8 \text{ g}$, 4~90 日間使用したところ、著効 2 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率は 75% であった。副作用として 1 例に頭痛と腹部膨満感が認められ、臨床検査値異常として 3 例に GOT, GPT の上昇がみられた。

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質である T-2588 は、Fig. 1 に示すような T-2525 のエステル型であり、腸管から吸収されると腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、はじめて抗菌活性のある T-2525 となるものである¹⁾。

T-2525 はいわゆる第 3 世代セファロsporin系抗生物質といわれるものと同様に、7-amino cephalosporanic acid (7-ACA) の 7 位の側鎖にメトキシミノ基とアミノチアゾール基を有し、3 位にメチルテトラゾール基の挿入されたものであり、*P. aeruginosa* を除いた多くのグラム陰性桿菌やグラム陽性球菌に非常に優れた抗菌力を有しているといわれている¹⁾。

同時に、T-2588 の経口投与により比較的高い血清中 T-2525 濃度が得られ、尿中排泄率も約 30% といわれている¹⁾。

そこで、われわれは T-2525 の臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに、健康成人に T-2588 を内服させたときの血清中 T-2525 濃度と T-2525 の尿中排泄量を検討した。さらに、T-2588 を臨床例に応用したときの臨床効果と副作用の有無を検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する T-2525 の抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主と

して昭和 58 年 1 月から昭和 59 年 6 月までの間に分離された *S. aureus* 27 株、*E. faecalis* 40 株、*E. coli* 31 株、*K. pneumoniae* 22 株、*K. oxytoca* 5 株、*E. cloacae* 21 株、*E. aerogenes* 8 株、*S. marcescens* 27 株、*P. mirabilis* 10 株、*P. vulgaris* 12 株、*M. morgani* 7 株、*Citrobacter* spp. 23 株、*P. aeruginosa* 29 株と、九大病院検査部にて同時期の臨床各科からの材料から分離され

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

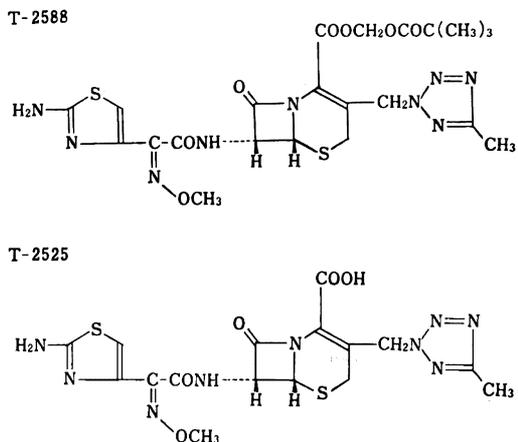


Table 1 Background of healthy volunteers

Name	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface (m ²)
M.O.	38	M	171.5	54.0	1.62
M.S.	35	M	170.0	73.0	1.84
J.K.	32	M	166.5	62.0	1.69
Mean	35		169.3	63.0	1.72
±SD	±3		±2.6	±9.5	±0.11

た *S. pneumoniae* 21 株, *H. influenzae* 51 株とについて、日本化学療法学会標準法²⁾に準じて T-2525 と対照薬としての cefaclor (CCL), cephalexin (CEX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。しかし、ごく一部の菌種については、CEX の代わりに cefroxadine (CXD) を用いた。なお、測定培地には Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を用いたが、*S. pneumoniae* のときには馬脱繊維血を 5% に、*H. influenzae* のときには Fildes 液を 5% になるように添加したものをを用いた。接種菌液は感受性測定用ブイヨン (日水) にて 1 夜増菌培養したものを滅菌生食液で 100 倍に希釈したもの (Inoculum size: 10^8 cells/ml と表示) を用いたが、*S. pneumoniae* では Brain Heart Infusion ブイヨンを、*H. influenzae* では Fildes 液を 5% に添加したものをを用い、その 1 夜増菌培養した原液 (Inoculum size: 10^8 cells/ml と表示) と滅菌生食液で 100 倍に希釈したもの (10^8 cells/ml と表示) とを使用した。

2. 血清中および尿中 T-2525 濃度測定

Table 1 に示す健康成人男子 3 名に、朝食摂取から約 1 時間後に T-2588 の 200 mg を内服させた。このときの内服前、内服後 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 時間に約 5 ml を採血し、凝固したのち血清を分離した。同時に内服前に完全に排尿させ、その一部を採るとともに、内服から 2, 4, 6, 8 時間後に排尿させ、それぞれの尿量を測定したのち、その一部を採取した。これらの血清および一部尿は T-2525 濃度の測定時まで -20°C に保存した。

血清中および尿中 T-2525 濃度の測定は *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とする薄層カップ法によった。すなわち、ポリペプトン 10 g, 肉エキス 5 g, グルコース 1.5 g, 寒天 15 g を蒸留水 1,000 ml に溶解し、pH 6.5~6.6 に調整して作成した検定用培地に、ハートインフュージョンブイヨン (栄研) で 37°C , 18 時間培養した *K. pneumoniae* 菌液を 1% になるように加えたものを測定用寒天培地とした。つぎに、検量線作成のための標準液作成には、T-2525 を M/15 リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で溶解した 1 mg/ml の標準溶液を、血清の場

合にはコンセーラ (日水) で、尿の場合には前記リン酸塩緩衝液で階段希釈したものをを用いた。なお、血清はコンセーラで 2 倍に、尿は前記リン酸塩緩衝液で 100 倍に希釈して測定に供した。

得られた血清中 T-2525 濃度の経時的推移について、time lag の入った one compartment open model による薬動力学的係数を最小二乗法により求めた。

3. 臨床効果と副作用の有無の検討

九州大学第一内科および関連病院内科の入院ならびに外来患者の気道感染症 8 例、尿路感染症 3 例および皮膚感染症 1 例の計 12 例に T-2588 を投与し、その臨床効果と副作用の有無を観察した。

T-2588 の投与法は、100 mg カプセルを 1 回 1~2 カプセル、1 日 3 回食後に内服させるのを原則としたが、ときに就眠前を追加して 1 日 4 回とした。投与期間は原則として 2 週間以内としたが、慢性のものが多かったため 21 日間使用したのものもあり、なかには 35 日間、90 日間といった長期投与も行った。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と起炎菌の消失、臨床検査成績の正常化などによった。すなわち、自覚症状の改善とともに、起炎菌の消失、臨床検査成績の正常化のみられたものを「有効」とし、とくに 1 週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善がみられても、起炎菌が消失しなかったり、CRP の悪化があったり、臨床検査成績の改善が不十分であったときや、自覚症状の改善が十分でなかったものを「やや有効」とした。さらに、自覚症状の改善や起炎菌の消失、臨床検査成績の正常化がみられなかったものを「無効」とした。なお、臨床検査成績については、基礎疾患による変化を差引いて考慮する必要があった。

細菌学的効果は起炎菌の消長について「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」と判定し、起炎菌の明らかにできなかったものでは「不明」とした。また、喀痰の喀出が止まり、菌検索ができなくなったときも「菌消失」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、

血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績の T-2588 投与前後での変動を観察した。

II. 成 績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株と九大病院検査部で分離された特定の菌種の臨床分離株について、T-2525 の MIC を測定するとともに、同

時に測定した CCL, CEX あるいは CXD の MIC と比較検討した。

S. aureus 27 株では、Table 2 のように、T-2525 は 24 株、89% が 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、そのほかに 1 株の 25 $\mu\text{g/ml}$ と 2 株の 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が認められた。CCL と CEX は 24 株、89% が 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、残りは 100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であったが、CEX の方が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ が少なく、やや劣ってい

Table 2 Susceptibility of *S. aureus* (27 strains) to T-2525, CCL and CEX

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525					4 (15)	20 (89)		1 (93)			2 (100)
CCL					5 (19)	18 (85)	1 (89)			1 (93)	2 (100)
CEX					1 (4)	21 (81)	2 (89)			1 (93)	2 (100)

(): Cumulative percent

Table 3 Susceptibility of *E. faecalis* (40 strains) to T-2525, CCL and CEX

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525				1 (3)	1 (5)	3 (13)	6 (28)	3 (35)	3 (43)	2 (48)	21 (100)
CCL				1 (3)					1 (5)	31 (83)	7 (100)
CEX								1 (3)		15 (40)	24 (100)

(): Cumulative percent

Table 4 Susceptibility of *S. pneumoniae* (21 strains) to T-2525, CCL and CXD (1)

Inoculum size: 10^8 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.003	0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	>1.56
T-2525	3 (14)	4 (33)	9 (76)	1 (81)	1 (86)		1 (90)	2* (100)			
CCL					1 (5)		1 (10)	11 (62)	5 (86)		3 (100)
CXD						1 (5)		6 (33)	8 (71)	3 (86)	3 (100)

* >0.20 (): Cumulative percent

た。そこで、T-2525の方がごく僅かに優れているといえた。

E. faecalis 40株では、Table 3のように、T-2525は1.56 µg/mlから100 µg/ml以上まで幅広く分布しており、100 µg/ml以上が21株、53%と半数を占めるものの、12.5 µg/mlにも小さい山があり、12.5 µg/ml以下が28%であった。CCLは1.56 µg/mlの1株のほかは大部分が100 µg/mlで、残りも100 µg/ml以上であり、T-

2525の方が優れているといえた。CEXは25 µg/mlの1株のほかは100 µg/mlないしそれ以上で、T-2525の方が優れていた。

S. pneumoniae 21株では、接種菌量が 10^8 cells/mlのときTable 4のように、T-2525は16株、76%は0.013 µg/ml以下で、0.20 µg/ml以上ないし0.39 µg/mlの2株以外はすべて0.20 µg/ml以下であった。CCLは多くが0.39~0.78 µg/mlであったが、1.56 µg/ml以

Table 5 Susceptibility of *S. pneumoniae* (12 strains) to T-2525, CCL, and CXD (2)

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC (µg/ml)										
	≤0.003	0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	>1.56
T-2525	2 (17)	3 (42)	5 (83)				1 (92)	1* (100)			
CCL						3 (25)	1 (33)	5 (75)	2 (92)		1 (100)
CXD					1 (8)			2 (25)	7 (83)		2 (100)

* >0.20 (): Cumulative percent

Table 6 Susceptibility of *H. influenzae* (51 strains) to T-2525, CCL and CXD (1)

Inoculum size: 10^8 cells/ml

Drug	MIC (µg/ml)													
	≤0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50
T-2525	3 (6)	31 (67)	16 (98)			1* (100)								
CCL								1 (2)	26 (53)	14 (80)	5 (90)	4 (98)	1 (100)	
CXD									17 (33)	14 (61)	2 (65)	9 (82)	9 (100)	

* >0.20 (): Cumulative percent

Table 7 Susceptibility of *H. influenzae* (51 strains) to T-2525, CCL and CXD (2)

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC (µg/ml)													
	≤0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50
T-2525	8 (16)	38 (90)	5 (100)											
CCL								4 (8)	36 (78)	9 (96)	2 (100)			
CXD									22 (43)	21 (84)	5 (94)	3 (100)		

(): Cumulative percent

上が3株認められ、CXDも0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ が多かったものの、1.56 $\mu\text{g/ml}$ およびそれ以上が3株ずつ認められ、T-2525の方が5段階以上優れていた。接種菌量を 10^6 cells/mlにしたところ、判定可能なものは12株にすぎなかったが、Table 5のように、T-2525は10株、83%が0.013 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、残りの2株が0.20 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であった。CCLは1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上の1株以外は0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、T-2525

の方が5段階優れていた。CXDは9株、75%が0.89~0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上も2株あり、T-2525の方が6段階優れていた。

H. influenzae 51株では、接種菌量が 10^8 cells/mlのときはTable 6のように、T-2525は0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の1株のほかは0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、多くは0.025 $\mu\text{g/ml}$ であった。CCLは多くが6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下が80%であった。CXDは6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$

Table 8 Susceptibility of *E. coli* (31 strains) to T-2525, CCL and CEXInoculum size : 10^4 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525	18 (58)	13 (100)									
CCL			1 (3)	8 (29)	16 (81)	5 (97)	1 (100)				
CEX					1 (3)	21 (71)	9 (100)				

(): Cumulative percent

Table 9 Susceptibility of *K. pneumoniae* (22 strains) to T-2525, CCL and CEXInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525	8 (36)	9 (77)		1 (82)				1 (86)	1 (91)		2 (100)
CCL				13 (59)	1 (64)	1 (68)	1 (73)				6 (100)
CEX						13 (59)	2 (68)	1 (73)			6 (100)

(): Cumulative percent

Table 10 Susceptibility of *K. oxytoca* (5 strains) to T-2525, CCL and CEXInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525	1 (20)	4 (100)									
CCL				3 (60)	1 (80)	1 (100)					
CEX						4 (80)	1 (100)				

(): Cumulative percent

が 31 株, 61% で, 50 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上のものが 9 株ずつあり, T-2525 の方が 8 段階ないしそれ以上優れていた。接種菌量が 10^6 cells/ml のときは Table 7 のように, T-2525 はすべて 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, CCL の 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$, CXD の 6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ の抗菌力と比較すると, 8~9 段階 T-2525 の方が優れていた。

E. coli 31 株では, Table 8 のように, T-2525 はすべて 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, しかも半数以上は 0.20 $\mu\text{g/}$

ml 以下であった。CCL はすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが, 多くは 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり, T-2525 の方が 3 段階以上優れていた。CEX はすべて 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で, T-2525 がさらに優れていた。

K. pneumoniae 22 株では, Table 9 のように, T-2525 は 18 株, 82% が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, しかもそのほとんどが 0.20~0.39 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 25 と 50 $\mu\text{g/ml}$ に 1 株ずつ, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 2 株の耐性株が認められ

Table 11 Susceptibility of *E. cloacae* (21 strains) to T-2525, CCL and CEXInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525		2 (10)	7 (43)	3 (57)	2 (67)				1 (71)		6 (100)
CCL							1 (5)			3 (19)	17 (100)
CEX								1 (5)		2 (14)	18 (100)

(): Cumulative percent

Table 12 Susceptibility of *E. aerogenes* (8 strains) to T-2525, CCL and CEXInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525		1 (13)	2 (38)						3 (75)	1 (88)	1 (100)
CCL											8 (100)
CEX											8 (100)

(): Cumulative percent

Table 13 Susceptibility of *S. marcescens* (27 strains) to T-2525, CCL and CEXInoculum size : 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525	1 (4)		1 (7)	4 (22)	6 (44)	4 (59)	2 (67)		1 (70)	2 (78)	6 (100)
CCL										1 (4)	26 (100)
CEX											27 (100)

(): Cumulative percent

た。CCL は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下が 16 株, 73% であり, その多くは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で, 残りの 6 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。CEX は 15 株, 68% が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, その多くは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり, CCL 同様に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 6 株認められた。そこで, T-2525 が CCL より 2 段階以上, CEX より 4 段階以上優れていた。

K. oxytoca 5 株では, Table 10 のように, T-2525 は

すべて 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, ほとんどが 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。CCL は 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$, CEX は 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり, T-2525 が CCL より 2 段階, CEX より 4 段階優れていた。

E. cloacae 21 株では, Table 11 のように, T-2525 は 14 株, 67% が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, その半数は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 1 株は 50 $\mu\text{g/ml}$ で, 残りの 6 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CCL は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株の

Table 14 Susceptibility of *P. mirabilis* (10 strains) to T-2525, CCL and CEX

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525	10 (100)										
CCL					8 (80)	2 (100)					
CEX							5 (50)	5 (100)			

(): Cumulative percent

Table 15 Susceptibility of *P. vulgaris* (12 strains) to T-2525, CCL and CEX

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525	7 (58)	3 (83)					1 (92)		1 (100)		
CCL					1 (8)			1 (17)			10 (100)
CEX							1 (8)		1 (17)	1 (25)	9 (100)

(): Cumulative percent

Table 16 Susceptibility of *M. morgani* (7 strains) to T-2525, CCL and CEX

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525						1 (14)	1 (29)	5 (100)			
CCL											7 (100)
CEX											7 (100)

(): Cumulative percent

ほかはすべて 100 µg/ml ないしそれ以上であり、CEX も 25 µg/ml の 1 株を除くと 100 µg/ml ないしそれ以上で、T-2525 の方が 8 段階近く優れていた。

E. aerogenes 8 株では、Table 12 のように、T-2525 は 3 株、38% が 0.39~0.78 µg/ml であったが、残りは 50 µg/ml ないしそれ以上であった。CCL, CEX ともすべて 100 µg/ml 以上であり、T-2525 に非常に優れた抗菌力があった。

S. marcescens 27 株では、Table 13 のように、T-2525 は幅広く分布しており、3.13 µg/ml に小さい山があり、12.5 µg/ml 以下が 18 株、67% であったが、100 µg/ml 以上も 6 株、22% が認められた。CCL, CEX とも 100 µg/ml 以上がほとんどであり、T-2525 の方がはるかに優れていた。

P. mirabilis 10 株では、Table 14 のように、T-2525 はすべて 0.20 µg/ml 以下であった。CCL はすべて 3.13~6.25 µg/ml, CEX は 12.5~25 µg/ml であり、T-2525 の方が 4~6 段階以上優れていた。

P. vulgaris 12 株では、Table 15 のように、T-2525 は 10 株、83% が 0.39 µg/ml 以下で、しかも 0.20 µg/ml 以下が多かったが、12.5 および 50 µg/ml が 1 株ずつ認

められた。CCL は 3.13 および 25 µg/ml に 1 株ずつあるものの、そのほかは 100 µg/ml 以上であり、CEX も 12.5 µg/ml の 1 株のほかはほとんどが 100 µg/ml 以上で、T-2525 の方が非常に優れていた。

M. morgani 7 株では、Table 16 のように、T-2525 はすべて 6.25~25 µg/ml であったが、その多くは 25 µg/ml で、12.5 µg/ml 以下は 29% にすぎなかった。CCL, CEX はすべて 100 µg/ml 以上で、T-2525 が 3 段階以上優れていた。

Citrobacter spp. 23 株では、Table 17 のように、T-2525 は 10 株、43% が 100 µg/ml 以上であったが、そのほかは 25 µg/ml 以下で、0.78~3.13 µg/ml が 10 株、43% と多かった。CCL は 6.25 µg/ml の 1 株のほかは 100 µg/ml ないしそれ以上であり、CEX は 25 µg/ml の 1 株のほかはすべて 100 µg/ml 以上であり、T-2525 の方が半数のものに非常に優れていた。

P. aeruginosa 29 株では、Table 18 のように、T-2525 は 25 µg/ml の 1 株のほかは 100 µg/ml 以上であり、CCL, CEX と同様に抗菌力がほとんど認められなかった。

2. 血清中 T-2525 濃度および尿中排泄率

Table 17 Susceptibility of *Citrobacter* spp. (23 strains) to T-2525, CCL and CEX

Inoculum size: 10⁶ cells/ml

Drug	MIC (µg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525			4 (17)	2 (26)	4 (43)	1 (48)	1 (52)	1 (57)			10 (100)
CCL						1 (4)				4 (22)	18 (100)
CEX								1 (4)			22 (100)

(): Cumulative percent

Table 18 Susceptibility of *P. aeruginosa* (29 strains) to T-2525, CCL and CEX

Inoculum size: 10⁶ cells/ml

Drug	MIC (µg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525								1 (3)			28 (100)
CCL											29 (100)
CEX											29 (100)

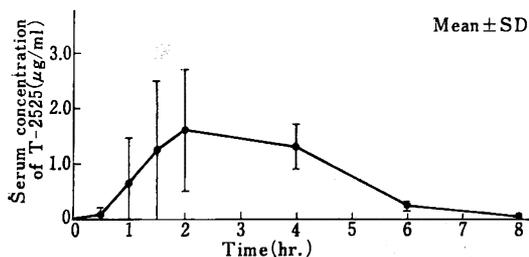
(): Cumulative percent

Table 19 Serum levels of T-2525 after the oral administration of 200mg of T-2588

Case	Age	Sex	Serum concentration of T-2525 ($\mu\text{g/ml}$)							
			0h	0.5h	1h	1.5h	2h	4h	6h	8h
M.O.	38	M	0	0	0.39	0.96	1.56	0.94	0.16	0.05
M.S.	35	M	0	0.23	1.56	2.64	2.70	1.28	0.29	0.09
J.K.	32	M	0	0	0	0.12	0.50	1.74	0.26	0.05
Mean \pm SD			0	0.08 \pm 0.13	0.65 \pm 0.81	1.24 \pm 1.28	1.59 \pm 1.10	1.32 \pm 0.40	0.24 \pm 0.07	0.06 \pm 0.02

健康成人男子3名に T-2588 の 200 mg を朝食後に内服させたときの血清中 T-2525 濃度は Table 19 に示すように個人差が著明であった。すなわち、M.S. 例では30分後から血清中に T-2525 が認められ、2時間後には 2.70 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高いピーク値となり、8時間後には 0.09 $\mu\text{g/ml}$ にまで減少した。また、M.O. 例では T-2525 は1時間後から血清中に出現し、2時間後に 1.56 $\mu\text{g/ml}$ のピークとなり、8時間後に 0.05 $\mu\text{g/ml}$ まで減少した。J.K. 例では1.5時間後にはじめて血清中濃度が認められ、4時間後に 1.74 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり、8時間後には 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と減少していた。これら3例の平均値を図示すると Fig. 2 のようになり、内服から1時間後にはじめて 0.65 $\mu\text{g/ml}$ となり、2時間後に 1.59 $\mu\text{g/ml}$ の最高値となって、4時間後も 1.32 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高値であったが、6時間後には 0.24 $\mu\text{g/ml}$ と減少し、8時間後には 0.06 $\mu\text{g/ml}$ となった。

Fig. 2 Mean serum levels of T-2525 in 3 healthy volunteers after the oral administration of 200 mg of T-2588



これらの得られた血清中濃度について薬動学的解析を試みたところ、M.O., M.S. 例については Table 20 に示すような各種係数が得られたが、J.K. 例ではピーク値付近のデータ不足のために算出できなかった。この2例から得られた薬動学的係数の主なものをみると、 $T_{1/2}$ は 0.81 と 1.02 時間と著明な差異はなく、平均 0.92 時間であったが、 C_{max} が 1.35 と 2.79 $\mu\text{g/ml}$ と大きく違っていたため、AUC は 4.25 と 8.41 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と約2倍も違っていた。あえて2人の平均値をみるとそれぞれ 2.07 $\mu\text{g/ml}$ と 6.33 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。また、V/F は 54.7 と 34.9 L、平均 44.8 L となっており、吸収の遅れ時間 T_{lag} は約 0.8 時間であった。しかし、残る1例ではこの遅れ時間はさらに大きな値になると思われるが、 $T_{1/2}$ はおよそ 0.75 時間と推定できた。

このときの T-2525 の尿中排泄状況をみたのが Table 21 であるが、血清中濃度推移とよく相関していた。すなわち尿中濃度は最初の2時間では J.K. 例の 15 $\mu\text{g/ml}$ を除くと 175, 210 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度となっており、つぎの2~4時間が 265~380 $\mu\text{g/ml}$ といずれも最高濃度となり、4~6時間は 120~227 $\mu\text{g/ml}$ で、吸収の遅れた J.K. 例は6時間後も高濃度が持続していた。しかし、6~8時間では 19~49 $\mu\text{g/ml}$ といずれも低濃度になっていた。T-2525 の尿中排泄量を、服用した T-2588 の 200 mg に対する割合でみると、最初の2時間は 0.8~17.6% とバラツキがひどかったが、2~4時間は平均が 17.2% で、3名ともほぼ近似した値であり、4~6時間も 6.3~13.1%、平均 9.8% と比較的良好に排泄されていた。そこで、8時間後までの累積尿中排泄率は

Table 20 Pharmacokinetic parameters of T-2525 in healthy volunteers

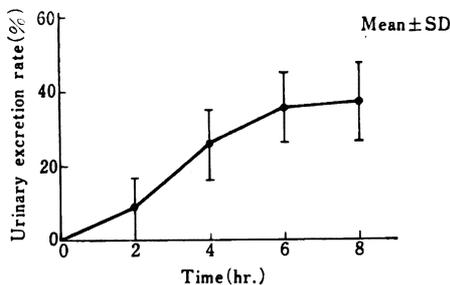
Case	V/F (L)	K_a (hr^{-1})	K_{el} (hr^{-1})	T_{lag} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	$T_{1/2}$ (hr)
M.O.	54.7	0.86	0.86	0.86	1.35	2.03	4.25	0.81
M.S.	34.9	1.28	0.68	0.72	2.79	1.78	8.41	1.02
Mean	44.8	1.07	0.77	0.79	2.07	1.91	6.33	0.92

Table 21 Urinary excretion rates of T-2525 after the oral administration of 200mg of T-2588

Case	Age	Sex	Before	0-2 h			2-4 h			4-6 h			6-8 h			Total R
			C	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	
M.O.	38	M	0	175	78	6.5	380	78	14.8	120	105	6.3	19	115	1.1	28.7
M.S.	35	M	0	210	168	17.6	265	141	18.7	156	127	9.9	49	115	2.8	49.0
J.K.	32	M	0	15	110	0.8	330	110	18.2	227	115	13.1	28	110	1.5	33.6
Mean ±SD			0	133 ±104		8.3 ± 8.5	325 ± 58		17.2 ± 2.1	168 ± 54		9.8 ± 3.4	32 ±15		1.8 ± 0.9	37.1 ±10.6

C: Urinary concentration of T-2525 ($\mu\text{g/ml}$), V: Urine volume (ml), R: Urinary excretion rate (%)

Fig. 3 Mean cumulative urinary excretion rates of T-2525 in 3 healthy volunteers after the oral administration of 200 mg of T-2588



28.7~49.0%, 平均で 37.1% であった。これらの平均累積尿中排泄率を図示したのが Fig. 3 である。

3. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科および関連病院内科で経験された肺炎 1 例, 慢性気管支炎の急性悪化 1 例, 慢性気管支炎 5 例, 急性咽頭炎 1 例の計 8 例の気道感染症と急性膀胱炎 2 例, 急性副睾丸炎 1 例の計 3 例の尿路感染症ならびに癩疽の 1 例, 全体で 12 例に T-2588 を使用した。症例は Table 22 に示すように 45 歳から 84 歳までの男子 5 例, 女子 7 例 (うち 1 例は同一症例) で, 体重は 38 kg から 73 kg のものであった。ほとんどの症例が何らかの基礎疾患により治療を受けている者であったが, 難治性要因となるものを有しているのが半数以上であった。

起炎菌と考えられたものは, 気道感染症では *E. coli*, *P. mirabilis*, *F. odoratum* といったグラム陰性桿菌が多く, 1 例が *S. aureus* と *B. catarrhalis* の複数菌で, 3 例は常在菌のみであった。尿路感染症では *E. coli* であり, 抗生剤のすでに投与されていた例では明らかにできなかった。また, 癩疽例も明らかでなかった。

T-2588 の投与量, 投与期間は 1 日 300~800 mg を 3~4 回に分けて, 4~90 日間であった。しかし, 多くの症例は 1 日 600 mg を食後 3 回に分けて内服した。

臨床効果は気道感染症の 8 例では有効 5 例, やや有効 2 例, 無効 1 例で, 有効率 63% であり, 尿路感染症の 3 例では著効 2 例, 有効 1 例で, 有効率は 100% であった。癩疽にも有効であった。全体の T-2588 使用例の 12 例では著効 2 例, 有効 7 例, やや有効 2 例, 無効 1 例で, 有効率は 75% であった。起炎菌別にみると, *E. coli* による慢性気管支炎および起炎菌不明の咽頭炎でやや有効ないし無効であった。

細菌学的効果は多くの症例で消失ないし減少がみられたが, *E. coli* による慢性気管支炎でいずれも菌残存した。しかし, これらは難治性要因の強い症例であった。また, 1 例に *S. pneumoniae* への菌交代現象がみられた。

副作用として, 1 例に頭痛と腹部膨満感がみられた。また, T-2588 投与前後の臨床検査成績の変動をみたのが Table 23 であるが, 3 例 (No. 6, 7, 11) に GOT, GPT の一過性の上昇がみられ, 1 例 (No. 11) では投与継続して正常化した。

III. 考 察

新しく開発されたセファロsporin系抗生剤の内服剤である T-2588 は, いわゆる第 3 世代セファロsporin 剤に相当する構造の T-2525 のエステル化合物で, セフェム系のはじめての prodrug といえる。しかし, 水に溶けにくいのが難点と考えられる。

T-2525 の抗菌力を標準株についてみた成績では, *E. faecalis* や *S. viridans*, *P. aeruginosa* といった限られたもの以外の広範囲の菌種に, 好気性, 嫌気性を問わず優れた抗菌力がある¹⁾。そこで, われわれは最近の臨床分離菌に対する T-2525 の抗菌力を接種菌量が 10^8 cells/ml のときの MIC で検討した。グラム陽性球菌では *S. aureus* が 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に, *S. pneumoniae* は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 90% のものがあり, 前者では既存の CC L, CEX よりごく僅かに優れているにすぎなかったが, 後者ではそれらにない非常に優れた抗菌力であった。そ

Table 22 Clinical results of cases treated with T-2588

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Dose of T-2588 (g×days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1	B.W.	84	M	46	Pneumonia	Sclerotic heart disease (decomp.)	<i>P. mirabilis</i>	0.6×7	Good	Eradicated	—
2	T.Y.	65	F	58	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Hashimoto's disease Hyper(tension) Bronchial asthma	Normal flora	0.6×7	Good	Unknown	—
3	H.K.	56	F	42	Chronic bronchitis Chronic pharyngolaryngitis	Sjogren's syndrome	<i>S. aureus</i> <i>B. catarrhalis</i> (<i>K. pneumoniae</i>)	0.3×12	Good	Colonization (<i>S. pneumoniae</i>)	Headache Abdominal full consciousness
4	Y.K.	61	F	38	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	<i>F. odoratum</i>	0.6×20	Good	Diminished	—
5	S.Y.	73	M	54	Chronic bronchitis	Pneumonicosis Chronic hepatitis	<i>E. coli</i>	0.6×16	Fair	Persisted	—
6	K.M.	57	M	67	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus	Normal flora	0.6×90	Good	Unknown	—
7	M.H.	63	M	73	Chronic bronchitis	Bronchiectasis Sclerotic heart disease Fatty liver	<i>E. coli</i>	0.6×21	Poor	Persisted	—
8	T.Y.	65	F	59	Acute pharyngitis	Hashimoto's disease Hypertension Bronchial asthma	Normal flora	0.6×14	Fair	Unknown	—
9	K.M.	45	F	45	Acute cystitis	SLE	<i>E. coli</i>	0.3×4	Excellent	Eradicated	—
10	H.N.	49	F	58	Acute cystitis	—	—	0.4×5	Excellent	Unknown	—
11	T.I.	62	M	50	Acute epididymitis	Gastric adenoma	<i>E. coli</i>	0.6×17 0.8×18	Good	Eradicated	—
12	S.K.	47	F	52	Panaritium	Migraine	Unknown	0.6×7	Good	Unknown	—

Table 23 Laboratory findings of cases treated with T-2588

No.	Case	Age	Sex	Hemanalysis						CRP	ESR	Liver function				Renal function					Urinalysis				
				Hb	RBC	Ht	WBC	N	E			Th	GOT	GPT	AI-P	LDH	r-GTP	T.Bil.	BUN	Cr.	Na	K	Cl	P.	S.
1	B.W.	84	M	14.1	451	44.8	4,000			16.8	-	6/20	28	21	67	234	16	0.4	24	1.3	141	4.7	101	+	-
				15.9	484	47.8	6,900	65	2	13.6	-	8/20	27	20	65	233	13	0.5	28	1.2	141	4.4	98	-	-
2	T.Y.	65	F	14.9	496	46.1	10,400	80	3	34.4	1+	10/26	34	29	80	198	39	0.5	18	0.8	146	4.0	100	±	-
				14.2	457	43.1	8,100	79	1	18.8	1+	10/29	27	28	83	191	37	0.4	18	1.0	144	3.8	99	-	-
3	H.K.	56	F	11.8	446	36.0	4,900	90	0	32.4	±	22/47	24	38	132	227	33	0.3	13	0.8	137	4.3	100	±	-
				10.5	399	32.2	6,100	81	5	26.2	-	14/34	39	43	185	264	53	0.2	15	0.8	140	3.7	104	+	-
4	Y.K.	61	F	10.8	366	33.0	9,200	59	2		1+	125/141	18	10	82	213	9	0.4	10	0.7	145	6.5	106	+	-
				11.0	362	32.0	13,000	79	2		-	40/101	13	9	81	122	8	0.2	13	0.7	145	4.8	105	+	-
5	S.Y.	73	M	11.4	322	35.0	6,900	68	2		2+	130/137	71	43	218	228	23	0.8	12	1.1	136	5.3	106	+	-
				10.8	292	34.0	6,400	56	7		1+	129/135	74	16	29 ¹¹	401	21		15	1.3	133	5.4	105	+	-
6	K.M.	57	M	16.2	482	42.9	8,600		4	21.4	-	12/30	17	18	59	240	19	0.4	21	1.4	141	4.0	101	±	-
				15.3	473	45.3	9,900	59	4	22.5	-	5/15	50	65	43	296	34	0.4	17	1.0	141	4.1	106	±	#
7	M.H.	63	M	16.5	510	47.9	7,100	68	6	20.0	±	3/16	49	89	67	248	67	0.7	18	1.3	142	4.7	101	-	-
				15.3	589	55.2	9,700	69	7	19.6	±	7/17	65	141	54	279	92	0.7	21	1.2	143	4.8	102	-	-
8	T.Y.	65	F	13.6	473	43.3	10,200	80	2	26.6	3+	25/50	26	23	68	195	29	0.3	17	0.9	142	3.1	98	-	-
				14.3	467	43.5	11,000	79	2	19.3	2+	22/46	28	29	72	207	35	0.5	19	0.8	142	3.5	99	-	-
9	K.M.	45	F	12.8	400	40.6	8,400		0	26.5	6+	54/102	20	13	97	229	43	0.3	13	0.8	138	3.6	103	±	-
				12.0	374	36.9	9,800	81	0	38.1	2+	60/111	14	9	82	195	36	0.2	13	0.7	143	3.7	105	-	-
10	H.N.	49	F	13.6	422	39.9	6,100			17.4	-	3/10	15	16	61	160	13	0.8	20	0.9	143	3.5	109	-	-
				13.9	424	39.6	6,300	53	3	20.0	-	4/10	21	24	69	140	13	0.5	19	0.8	139	4.0	106	-	-
11	T.I.	62	M	12.5	381	36.1	15,500	84	0	45.6	5+	52/98	25	36	106	214	42	0.6	26	2.2	134	5.4	97	#	-
				11.7	386	36.5	8,200	59	5	31.2	-	20/51	23	27	110	199	39	0.6	18	1.3	144	5.0	105	+	-
12	S.K.	47	F	11.9	397	35.8	6,500	67	2	18.6	-	7/14	17	15	57	190	10	0.4	16	0.8	141	4.0	109	-	-
				12.2	422	39.2	5,700	41	0	24.2	-	5/14	21	10	59	204	11	0.5	16	0.9	142	4.6	110	-	-

1) KAU 2) on the way of his clinical course

のほか、*S. pyogenes* にも *S. pneumoniae* と同程度の抗菌力が認められている¹⁾。しかし、これらの成績は ABPC には未だ及ばないものようである²⁾。また、*E. faecalis* は 28% のものが 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、半数は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、数日後に再判定するとほとんどが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上となっており、判定時間が成績に非常に影響していると考えられる。ちなみに他施設の成績は大部分の株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。さらに最近問題となっているメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) には T-2525 は交叉耐性であるといえる³⁾。グラム陰性桿菌では、*H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. などの MIC は大部分が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、CCL や CEX よりはるかに優れた成績であったが、*K. pneumoniae* の一部や *M. morgani* にはある程度の耐性株が既に認められており、今後の動向に注目しておく必要がある。また、既存の経口用セフェム剤にはほとんど抗菌力の認められない *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *Citrobacter* spp. にも 30~40% のものが 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、ある程度の抗菌力が期待できる。しかし、これらの菌種には高度耐性株も相当数認められており、ほとんど抗菌力の認められなかった *P. aeruginosa* とともに留意しておく必要がある。これらの成績は他施設の成績ともよく一致している。その他のわれわれの検討できなかった菌種のうち、*B. fragilis* の多くは 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ である⁴⁾。

T-2588 の吸収、排泄については、T-2588 が腸管から吸収され、そのエステラーゼにより加水分解されて抗菌活性のある T-2525 となるもので、血清により全身臓器に分布するが、とくに肺への移行が良好のようである。同時に、腎から尿中への排泄が cefixime (CFIX) ではあまりよくないが⁵⁾、本剤では比較的良好となっている。また、食事は血清中濃度の出現を遅らせるが、血清中への吸収はむしろ良好となるという成績が得られている⁶⁾。われわれの少数例の検討では個人差が著明で、必ずしも一定の数値が得られたとはいえない。しかし、これは内服剤の宿命的な問題⁷⁾ であるが、吸収の良否は個体によって常に一定の傾向にあると思われる。T-2588 の 200 mg の食後での内服では 2~4 時間後に 1.56~2.70 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値が得られ、T 1/2 が 0.75~1.02 時間

であったが、全国の大施設での 15 名の平均値ではピーク値が 3 時間後に 1.57 \pm 0.14 $\mu\text{g/ml}$ で、T 1/2 が 1.11 時間となっており、これらに比較的好く一致した数値といえる。このときの 8 時間後までの累積尿中排泄率は 37% であり、尿中 T-2525 濃度も 6 時間後尿まではほとんどが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、抗菌力からみて十分な臨床効果が得られるといえる。また、2~4 時間が尿中に最もよく排泄されており、血清中濃度の推移をよく反映したものであった。また T-2588 は prodrug であり、吸収されたエステル結合した側鎖の部分の代謝産物が問題となるが、とくに生体に障害を与えるようなものはできていないようである。

T-2588 の臨床応用は気道感染症 8 例、尿路感染症 3 例、皮膚感染症 1 例の計 12 例に、1 日 0.3~0.8 g、4~90 日間の使用であった。起炎菌は尿路感染症がいずれも *E. coli* によるもので、気道感染症も *E. coli* のほかグラム陰性桿菌によるものが多かったが、常在菌のみのものも 3 例と多かった。T-2588 使用による有効率は気道感染症 63%、尿路感染症、皮膚感染症いずれも 100% 有効で、全体の有効率は 75% であった。*E. coli* による慢性気管支炎 2 例でやや有効ないし無効であったが、慢性の難治性要因の大きい症例であった。内科領域における全国集計の成績をみると、呼吸器感染症 79%、尿路感染症 90%、その他 100% で、全体として 80% の有効率であった。

副作用としては頭痛と腹部膨満感を訴えたものが 1 例認められただけで、臨床検査値の異常として GOT、GP T の上昇が 3 例にみられた。しかし、とくに投薬を中止するほどのものではなかった。一般に著明な副作用は認められていないようである⁸⁾。

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、東京、1985
- 2) 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) 澤江義郎、岡田 薫、熊谷幸雄、仁保喜之: Cefixime (CFIX) の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 33(S-6): 418~430, 1985
- 4) 澤江義郎: HI-89 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31: 739~749, 1983

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-2588

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI,
TOSHIYUKI ISHIMARU and YOSHIYUKI NIHO

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
and School of Health Sciences, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on T-2588, a new cephalosporin antibiotic and a prodrug of T-2525, and the results were as follows.

1) Antimicrobial activity

MICs of T-2525 against various clinical isolates were determined with the inoculum size of 10^6 cells/ml. MICs of the most strains of *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, and *P. vulgaris* were less than $0.39 \mu\text{g/ml}$, and major of *S. aureus*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, and *Citrobacter* spp. were 1.56 - $6.25 \mu\text{g/ml}$. But there were observed resistant strain more than $12.5 \mu\text{g/ml}$ in the case of *M. morgani*, *E. aerogenes*, and *E. faecalis*. MICs of the most strains of *P. aeruginosa* were more than $100 \mu\text{g/ml}$. These activities were excellent as compared with those of CCL, CEX and CXD.

2) Serum concentration and urinary excretion

Serum concentrations of T-2525 were measured in three healthy volunteers as administered orally 200 mg after meal. The peaks of serum concentrations were 1.56 - $2.70 \mu\text{g/ml}$ after 2-4 hours, and the levels after 8 hours were less $0.10 \mu\text{g/ml}$. Mean $T_{1/2}$ was 0.9 hours. Cumulative urinary excretion rate during 8 hours was 37%.

3) Clinical efficacy

T-2588 of 300 to 800 mg/day was dosed to 1 patient with pneumonia, 6 with chronic bronchitis, 1 with pharyngolaryngitis, 2 with cystitis, 1 with epididymitis, and 1 with panaritium, respectively, for 4-90 days. Clinical responses were excellent in 2, good in 7, fair in 2, and poor in 1 patient. Headache and abdominal full consciousness as side effect were observed in 1 patient, and elevations of GOT and GPT were seen in 3 patients.