

## T-2588 に関する臨床的検討

滝井昌英・重岡秀信・桑原健介・高田和幸

福岡大学医学部第2内科

菅田耕一・山川 裕

白十字病院内科

新しく合成された第3世代経ロセフェム剤である T-2588 を7例の呼吸器感染症に使用した。1日投与量は1例を除き 600 mg であった。

臨床効果は、マイコプラズマ肺炎の1例を除き、急性肺炎5例中、有効4例、やや有効1例、慢性気管支炎の急性増悪1例は有効で、合計すると有効5例、やや有効1例であった。

起炎菌は、*Haemophilus influenzae* 3例、*Klebsiella pneumoniae* と *Staphylococcus aureus* の混合1例、不明2例で、*H. influenzae* は全例除菌され、複数菌例は存続した。

副作用は認めなかったが、臨床検査値異常として、GOT、GPT の軽度上昇を2例に、また一過性のクレアチニン・クリアランス低下を2例に、高カリウム血症を1例に認めた。

新しく開発された経口用セフェム系抗生剤である T-2588 は、従来の同系経口剤に比し、抗菌スペクトルの拡大と抗菌力の増大が認められる<sup>1)</sup>。

われわれは T-2588 について、呼吸器感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

## I. 対象と方法

## 1. 対象

昭和59年11月より昭和60年2月の4カ月間に、福岡大学病院第2内科およびその関連施設において治療した中等症以下の呼吸器感染症患者を対象とした。その内訳は、急性肺炎6例（マイコプラズマ肺炎1例を含む）、慢性気管支炎の急性増悪1例の合計7例であり、男性3名、女性4名で、年齢は34歳より74歳に分布し、70歳以上の高齢者は1名のみであった。また、基礎疾患を有していたものは4例で、特発性心筋症、糖尿病性腎症、上顎癌術後状態、慢性副鼻腔炎がそれぞれ1例であった。

## 2. 投与方法

原則として、T-2588 錠を1回 200 mg 1日3回食後に投与したが、糖尿病性腎症のため腎機能が低下していた症例3のみは、本剤1回 100 mg 1日2回の投与がなされ、7日後より1回 100 mg 1日3回へ増量された。

投与期間は7日より18日間で、総投与量は3.6 g より8.0 g であった。

## 3. 治療効果判定

臨床効果は、本剤投与開始後3日以内に発熱を含め全症状が正常化したものを著効、投薬期間中に全症状が消失したものを有効、投薬中止の時点で CRP が陰性化し

なかったものをやや有効、症状の改善がなかったものを無効とした。

細菌学的効果は、投薬前に検出された有意菌が消失したもので、または喀痰が消失し以後の検索をしなかったものを消失、投薬前の有意菌が同程度に検出されたものを存続、投薬前に有意菌が検出できなかったものは不明として判定した。

## II. 成績

## 1. 臨床効果

総成績を Table 1 に示す。

血清学的にマイコプラズマ肺炎と診断された症例5を除き6例について臨床効果を判定した。

急性肺炎5例の起炎菌は、*Haemophilus influenzae* 2例、*Klebsiella pneumoniae* と *Staphylococcus aureus* の混合が1例、起炎菌不明が2例であったが、症例2を除き、いずれも本剤投与期間中に、胸部レ線像の改善、CRP などの炎症反応の消失をみ有効と判定された。症例2は、本剤1日 600 mg 10日間の投与にて胸部レ線像の改善をみ、CRP も 6+ より 1+ と著明に改善されていたが、creatinine clearance (Ccr.) の低下をみたため他剤へ変更されたもので、本剤中止の時点で炎症症状の残存をみたため、やや有効と判定された。*H. influenzae* の検出された慢性気管支炎の急性増悪例は有効であった。合計すると、効果判定が可能であった6例中、有効5例、やや有効1例であった。

## 2. 細菌学的効果

本剤投与前に検出された有意菌は、*H. influenzae* 3例、*K. pneumoniae* と *S. aureus* の混合1例であった

Table 1 Clinical results with T-2588 treatment

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	T-2588			Causative organism	Effect		Side effect
				Daily dose	Days	Total (g)		Bacteriological	Clinical	
1	H.Y.	34 M	Pneumonia	200mg × 3	11	6.0	<i>H. influenzae</i> ( $4 \times 10^7$ ).....(-)	Eradicated	Good	GOT ↑ GPT ↑ Ccr ↓
2	N.Y.	52 F	Pneumonia (Dilated cardiomyopathy, Heart failure)	200mg × 3	10	6.0	<i>H. influenzae</i> ( $4 \times 10^8$ ).....(-)	Eradicated	Fair	Ccr ↓
3	T.K.	69 M	Pneumonia (Diabetic nephropathy)	100mg × 2 100mg × 3	7 11	4.7	Normal flora	Unknown	Good	K ↑ GOT ↑ GPT ↑
4	H.K.	74 F	Pneumonia	200mg × 3	7	3.6	Normal flora	Unknown	Good	
5	T.M.	37 M	Mycoplasma pneumoniae	200mg × 3	8	4.2	Normal flora	Unknown	Unknown	
6	T.N.	57 F	Pneumonia (Post-operative state of maxillary cancer)	200mg × 3	10	6.0	<i>K. pneumoniae</i> (#).....(+) <i>S. aureus</i> (#).....(+)	Persisted	Good	
7	A.S.	60 F	Chronic bronchitis (Chronic sinusitis)	200mg × 3	14	8.0	<i>H. influenzae</i> .....(-)	Eradicated	Good	

Table 2 Laboratory findings before and after administration of T-2588

Case No.	Case Name	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Plt. ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (U)	GPT (U)	AI-P (KAU)	LDH (IU)	T.Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Ccr (ml/min)	Urine protein	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	H.Y.	513	14.3	44.5	10000	16.6	32	22	5.2	548	0.6	11.1	1.0	95.4	-	140	3.6	97
		488	13.8	42.8	5700	23.2	63	118	5.0	450	0.9	12.4	1.1	87.2	-	139	4.2	101
2	N.Y.	446	13.5	38.8	12700	29.3	17	13	5.6	363	1.0	22.5	1.4	56.7	±	138	4.2	98
		398	12.1	24.4	6000	26.7	19	12	4.8	402	0.8	21.3	1.1	36.6	-	142	4.1	99
3	T.K.	312	10.4	30.7	10000	25.0	38	34	6.3	284	0.3	44.0	1.6		+	139	4.9	102
		314	10.3	31.5	6500	26.3	56	40	8.8	458	0.5	35.0	1.7		+	135	5.7	103
4	H.K.	423	12.4	40.9	7900	24.9	22	18	4.5	327	0.6	19.6	0.7	55.6	-	137	4.9	97
		382	11.9	36.2	6400	17.7	19	12	4.7	313	0.5	15.1	0.8	83.1	-	139	4.7	100
5	T.M.	455	14.8	42.1	9200	54.4	19	9	7.7	429	0.7	11.0	1.3		-	141	4.1	104
		450	14.4	41.9	6500	37.0	34	24	8.0	408	0.8	15.0	1.1		-	142	4.3	101
6	T.N.	356	10.8	34.1	12300	26.0	22	14	8.9	271	2.2	20.1	0.6	101.3	+	140	3.7	100
		327	10.2	31.6	3700	27.2	19	10	6.2	211	0.5	14.0	0.6	74.2	-	141	4.5	101
7	A.S.						13	6	7.9	317	0.5	18.0	0.9		-	147	3.8	105
		416	12.6	39.3	5600	26.6	16	9	7.0	271	0.5	15.0	1.1		-	145	3.6	105

Top : Before, Bottom : After

が、*H. influenzae* は全株除菌され、複数菌例は両者とも存続した。

### 3. 副作用および臨床検査値の異常

胃腸障害、アレルギー症状その他の副作用の発現はなかった。

投薬前および終了時の主な臨床検査値を Table 2 に示す。

臨床検査値の異常として、症例 1 において軽度の GOT, GPT の上昇をみ、さらに投薬前 95.4 ml/min であった Ccr. が投薬 7 日後に 39.8 ml/min まで低下した。この間、尿量、尿所見の異常は認めず、BUN, S-Cr 値の変動もなかった。本剤中止後 3 日目には Ccr. 87.2 ml/min とほぼ投薬前値へ回復していた。また症例 2 では、基礎疾患のため投薬前より 56.7 ml/min と低下していた Ccr. が本剤投与後 8 日目には 36.6 ml/min と低下したため本剤は中止され、MINO へ変更された。2 週間後には Ccr. 42.9 ml/min と回復傾向がみられた。期間中、心不全の悪化、BUN, S-Cr 値の変動はなかった。症例 3 は、糖尿病性腎症のため本剤投薬前より、BUN 44 mg/dl, S-Cr 1.6 mg/dl と高値であったため、1 日 200 mg 7 日間の投与のうち 1 日 300 mg へ増量されたが、10 日目より高カリウム血症が出現し、ケイキサレートの投与がなされた。治療後は BUN 25.4 mg/dl, S-Cr 1.3 mg/dl, K 4.7 mEq/L と回復した。さらに GOT, GPT の軽度上昇をみた。

以上、GOT, GPT の軽度上昇 2 例、Ccr. の低下 2 例、高カリウム血症 1 例の異常値が出現したがいずれも投与中止後速やかに前値に復した。

### III. 考 案

T-2588 は構造上一部の第 3 世代セフェム注射剤に類似し、また抗菌力の面からも第 3 世代に属する経口セフェム剤と考えられる。また本剤はプロドラッグのため腸管よりの吸収も良好と報告されている<sup>1)</sup>。

われわれは、昭和 59 年 11 月より 4 カ月間に 7 例の呼吸器感染症患者に本剤を投与した。投与量は喀痰中移行度を考え、1 回 200 mg 1 日 3 回の食後投与を原則とした。

臨床効果は、血清学的にマイコプラズマ肺炎と診断された 1 例を除き 6 例で判定可能であったが、急性肺炎 5 例中、有効 4 例、やや有効 1 例であり、慢性気管炎の

急性増悪 1 例は有効で、合計すると、有効 5 例、やや有効 1 例で無効例は認めなかった。中等症以下の急性肺炎が多かったこと、高齢者や重篤な基礎疾患を有した症例が比較的少なかったことが治療成績を向上させた原因かもしれない。

細菌学的には、*H. influenzae* 3 株はすべて除菌され、*K. pneumoniae* と *S. aureus* の複数菌感染例では存続した。この症例は上顎癌術後状態の患者であった。

前述のごとく、われわれは 1 日投与量を原則として 600 mg と比較的大量を使用した。胃腸症状などの副作用は経験しなかった。

臨床検査値異常として、2 例において軽度の肝酵素の上昇があり、投薬期間中に Ccr. の測定がなされた 4 例中 2 例で Ccr. の低下を認め、また高カリウム血症をきたした症例が 1 例あった。Ccr. の低下を認めた 2 例の内訳は、第 1 例が症例 1 の 34 歳男性で、基礎疾患なく、投与前値 95.4 ml/min であったものが投薬後 7 日目に 39.8 ml/min へ低下し、中止後 3 日目には 87.2 ml/min へ回復していた。第 2 例は症例 2 の 52 歳女性で、特発性心筋症のため心不全状態であったが、投与前値 56.7 ml/min が、投薬 9 日目に 36.6 ml/min まで低下し、本剤は中止された。投薬中止後 16 日目には、Ccr. は 42.9 ml/min まで回復していた。以上 2 症例とも経過中、尿量、尿所見、血清の BUN, Cr 値には変動がなかった。この Ccr. 低下の原因として、本剤による腎実質障害というよりは、可逆性であること、血清 Cr 値の変動がないこと、尿所見に異常がないことより本剤が尿中 Cr 測定に何らかの干渉をしたことも考えられる。高カリウム血症をきたした症例 3 は、基礎疾患に糖尿病性腎症を有し、投与前より血清 BUN, Cr 値の軽度上昇を認めていたが、本剤投与にて血清 K 値は 4.9 mEq/L より 5.7 mEq/L まで上昇し、ケイキサレートの投与が必要であった。

以上 3 症例とも尿中  $\beta_2$ -ミクログロブリンや NAG は測定されておらず、原因は不明であるが、可逆性の腎障害の可能性も含めて、今後の検討が必要であろう。

### 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

## CLINICAL STUDIES ON T-2588

MASAHIDE TAKII, HIDENOBU SHIGEOKA, KENSUKE KUWAHARA and KAZUYUKI TAKADA  
The Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University, School of Medicine

KOICHI SUGATA and YUTAKA YAMAKAWA  
Internal Medicine, Hakujji Hospital

Clinical studies on T-2588, a new 3rd generation oral cephem antibiotic, were carried out with following results. T-2588 was administered to 7 patients with RTI (5 patients with pneumonia, one patient with chronic bronchitis and one patient with mycoplasmal pneumonia) at a daily dose of 200 to 600 mg.

Clinical effect was good in 5 patients, fair in one patient of pneumonia and one patient with mycoplasmal pneumonia was due to unsuitability for T-2588 therapy. Three strains of *H. influenzae* were eradicated and mixed infection of *K. pneumoniae* and *S. aureus* were persisted. As to adverse reaction, the slight elevation of serum transaminase in 2 patients, transient slight decrease of Ccr. in 2 patients and hyperkalemia in one patient were observed.