

## 呼吸器感染症における T-2588 の臨床的検討

長野 準・井上 魁夫・宮田 正和・松尾 信一

国立療養所南福岡病院

望月 孝二

国立療養所広島病院

篠田 厚・石橋 凡雄

国立療養所大牟田病院

安武 敏明・直江 弘昭・難波 焔治

国立療養所再春荘病院

井上 謙次郎・長 友美 達

国立療養所宮崎東病院

中村 良昭・岩下 徹

国立療養所宮崎病院

広範囲な抗菌スペクトルを有するセフェム系の経口抗生剤 T-2588 の呼吸器感染症における有効性と安全性を検討した。

対象症例 24 例の内訳は肺炎 4 例、急性気管支炎 8 例、基礎疾患を伴った気管支炎 12 例である。臨床効果は著効 1 例、有効 16 例、やや有効 4 例、無効 3 例で有効率（有効以上）が 70.8% であった。

カプセル投与 12 例および錠剤投与 12 例の有効率はそれぞれ 66.7%、75% であった。

副作用は 1 例も認められなかった。

臨床検査値異常として 1 例に好酸球増多、1 例に GOT、LDH の上昇、1 例に GPT の上昇および 1 例に血色素量の減少が認められたが、これらの変動はいずれも軽度なものであった。

以上検討した T-2588 は広範囲の抗菌スペクトルと高い安全性をそなえた薬剤であり、有用性の高い経口抗生剤であると考えられる。

T-2588 は富山化学工業(株)総合研究所によって開発された新しいセフェム系の経口抗生物質である。本剤は *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* などの他、従来の経口セフェム系抗生物質に対して感受性の低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Indole (+) Proteus*, *Serratia* に対しても強い抗菌力を有する抗菌スペクトルの広い抗生物質であり、各種細菌産生の  $\beta$ -lactamase に対しても強い抵抗性を示す<sup>1)</sup>。

今回著者らは、呼吸器感染症に対する本剤の有効性と安全性を検討する機会を得たので、その結果を報告する。

## I. 対象と方法

昭和 59 年 7 月より昭和 60 年 5 月まで、表記 6 施設において、呼吸器感染症 24 例に本剤を使用した。感染症疾患名は肺炎 4 例、気管支炎 20 例であり、気管支炎

の内 12 例に基礎疾患が認められた。基礎疾患の内訳は慢性気管支炎が 4 例、気管支拡張症が 2 例、気管支喘息が 1 例、肺気腫が 2 例、陳旧性肺結核症が 1 例、気管支拡張症と陳旧性肺結核症の合併が 1 例および塵肺症と陳旧性肺結核症の合併例が 1 例であった。

なお、24 例中 12 例がカプセル、12 例が錠剤投与であり、カプセル投与例の疾患は肺炎が 2 例、急性気管支炎が 3 例、基礎疾患を伴った気管支炎が 7 例であり、錠剤投与例の疾患は肺炎が 2 例、急性気管支炎が 5 例、基礎疾患を伴った気管支炎が 5 例であった。

喀出痰より推定起炎菌が同定されたのは 2 例で、*B. catarrhalis*, *H. influenzae* 各 1 例であった。

患者の年齢は 17 歳から 74 歳までで、平均 56.3 歳であり、性別は男性 15 名、女性 9 名であった。

T-2588 の投与量は 1 日 100 mg  $\times$  2 回が 1 例、100 mg

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

Case No.	Case		Infectious disease	Underlying disease	Severity of infection	Treatment			Isolated organisms	Effect		Side effect
	Name	Sex Age				Dosage form	Dose mgX/day	Duration days		Bacteriological	Clinical	
1	Y.K.	F, 74	Pneumonia		Moderate	Capsule	100X3	7	Normal flora	Unknown	Fair	None
2	E.Y.	F, 47	Bronchitis	Chronic bronchitis	Mild	Capsule	100X3	14	Normal flora	Unknown	Fair	None
3	F.K.	F, 55	Bronchitis		Moderate	Capsule	100X3	7	Normal flora	Unknown	Good	None
4	K.K.	F, 45	Bronchitis		Mild	Capsule	100X3	10		Unknown	Good	Hb↓
5	F.F.	F, 45	Bronchitis	Chronic bronchitis	Moderate	Capsule	100X3	7		Unknown	Poor	None
6	S.Y.	M, 46	Bronchitis	Bronchiectasis	Mild	Capsule	100X3	7	Normal flora	Unknown	Fair	None
7	C.F.	F, 17	Bronchitis		Moderate	Capsule	100X3	7	Normal flora	Unknown	Good	None
8	E.K.	M, 64	Bronchitis	Pulmonary emphysema	Mild	Capsule	100X3	12	<i>Candida</i> ↓ <i>Candida</i>	Unknown	Good	None
9	O.H.	M, 71	Bronchitis	Bronchiectasis Old pulmonary tuberculosis	Mild	Capsule	200X3	5	Normal flora	Unknown	Good	Eosino.↑
10	T.U.	M, 60	Pneumonia	Bronchial asthma	Moderate	Capsule	100X4	15	Normal flora	Unknown	Good	None
11	T.I.	F, 74	Bronchitis	Chronic bronchitis	Moderate	Capsule	100X4	14	Normal flora	Unknown	Good	None
12	Y.K.	M, 57	Bronchitis	Pulmonary emphysema	Moderate	Capsule	100X4	15	Normal flora	Unknown	Good	None

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

Case No.	Case		Infectious disease	Underlying disease	Severity of infection	Treatment		Isolated organisms	Effect		Side effect
	Name Sex Age					Dose mg × /day	Duration days		Bacteri- ological	clinical	
13	Y.I. M, 37		Bronchitis		Moderate	Tablet	100×3	7	Unknown	Good	None
14	A.K. M, 51		Bronchitis		Moderate	Tablet	100×3	8	Unknown	Excellent	None
15	T.S. M, 45		Bronchitis		Moderate	Tablet	100×3	8	Unknown	Good	None
16	F.T. M, 26		Bronchitis		Moderate	Tablet	100×3	8	Unknown	Good	None
17	N.S. M, 68		Bronchitis	Pneumoconiosis Old pulmonary tuberculosis	Mild	Tablet	100×3	15	Unknown	Good	GOT↑ LDHT↑
18	T.O. M, 68		Bronchitis		Moderate	Tablet	100×3	6	Unknown	Good	None
19	N.R. M, 67		Bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	Moderate	Tablet	100×2	15	<i>B. catarrhalis</i> ↓ <i>B. catarrhalis</i>	Poor	None
20	T.Y. F, 73		Bronchitis	Bronchiectasis	Severe	Tablet	100×3	15	Normal flora	Good	None
21	H.N. M, 70		Bronchitis	Chronic bronchitis	Severe	Tablet	100×3	14	Normal flora	Poor	None
22	T.S. F, 73		Pneumonia		Moderate	Tablet	100×3	15	<i>H. influenzae</i> ↓ —	Good	None
23	M.K. M, 52		Bronchitis	Bronchial asthma	Moderate	Tablet	100×3	7	Unknown	Fair	GPT↑
24	M.T. M, 65		Pneumonia		Moderate	Tablet	100×3	15	Normal flora	Good	None

×3 回が 19 例, 100 mg×4 回が 3 例, 200 mg×3 回が 1 例であり, 投与日数は 5 日から 15 日であった。また投与方法は, 食後投与とした。

効果判定は細菌学的効果, 胸部レ線, 発熱, 咳嗽, 喀痰, 血沈, CRP 等の自他覚的所見および臨床検査値より, 著効, 有効, やや有効および無効の 4 段階で行なった。なお試験期間中は臨床症状に注意するとともに可能な限り本剤投与前後で臨床検査を実施し, 副作用の発現に注意した。

## II. 成績

呼吸器感染症 24 例に対する臨床効果は著効 1 例, 有効 16 例, やや有効 4 例, 無効 3 例で有効率 (有効以上) は 70.8% であった (Table 1)。無効の 3 例はいずれも基礎疾患を伴った気管支炎で, 2 例は基礎疾患が慢性気管支炎であり, もう 1 例は陳旧性肺結核を基礎疾患とし, *B. catarrhalis* が認められた症例であった。

疾患別の臨床効果は肺炎では 4 例中有効 3 例で有効率 75%, 急性気管支炎では 8 例中著効 1 例, 有効 7 例で有効率 100%, 基礎疾患を伴った気管支炎では 12 例中有効 6 例で有効率 50% であった。慢性気管支炎では 4 例中有効 1 例, 気管支拡張症では 2 例中有効 1 例, 気管支喘息の 1 例はやや有効, 肺気腫では 2 例中有効 2 例, 陳旧性肺結核の 1 例は無効, 気管支拡張症と陳旧性肺結核の合併例および塵肺症と陳旧性肺結核の合併例はいずれも有効であった。

剤型別臨床効果はカプセル投与例では有効が 8 例, やや有効が 3 例, 無効が 1 例で有効率が 66.7%, 錠剤投与例では著効が 1 例, 有効が 8 例, やや有効が 1 例, 無効が 2 例で, 有効率が 75% であった。

細菌学的効果を検討出来たのは 2 例で, 肺炎の *H. influenzae* は消失したが, 基礎疾患を伴った気管支炎の *B. catarrhalis* は消失しなかった。

本剤に起因すると思われる副作用は 1 例も認められなかったが, 臨床検査値異常として症例 9 に好酸球増多, 症例 17 に GOT, LDH の上昇, 症例 23 に GPT の上昇, また症例 4 に血色素量の減少が認められたが, これらの変動はいずれも軽度なものであった (Table 2)。なお追跡できた 2 症例はいずれも投与終了後, 速やかに正常化した。

## III. 考察

T-2588 はセフェム系抗生剤としては初めてのプロドラッグ体であり, 小腸より吸収され, 体内で活性体の T-2525 として抗菌活性を表わす。本剤はグラム陽性および陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトルを有し, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Indole (+) Proteus*, *Serratia*, *H. influenzae* などに強い抗

菌力を示す。特に *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対する抗菌力が優れており, 従来の多くのセフェム系経口抗生物質の MIC<sub>90</sub> がそれぞれ 0.89 μg/ml, 1.56 μg/ml 以上なのに比べ, 本剤の MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.025 μg/ml, 0.05 μg/ml 以下であり, 15~30 倍強力である<sup>1)</sup>。また吸収されなかった T-2588 は T-2525 または T-2525 A となり糞中に排泄, また一部は β-lactamase に分解されるものと推測されている<sup>1)</sup>。

今回, 著者らは, 肺炎 4 例, 急性気管支炎 8 例, 基礎疾患を伴った気管支炎 12 例に T-2588 を 1 日 200~600 mg 5~15 日間投与し, 著効 1 例, 有効 16 例, やや有効 4 例, 無効 3 例で, 有効率 70.8% の臨床成績を得た。また肺炎, 急性気管支炎および基礎疾患を伴った気管支炎における有効率はそれぞれ 75%, 100%, 50% であった。

無効の 3 例はいずれも基礎疾患を伴った反復性の気管支炎であり, 症例 5 は慢性気管支炎を基礎疾患とする中等症の感染症で 1 日投与量が 300 mg であり, 症例 19 は陳旧性肺結核を基礎疾患とする中等症の感染症で推定起炎菌が *B. catarrhalis*, 1 日投与量が 200 mg であった。また症例 21 は慢性気管支炎を基礎疾患とする重症の感染症であった。

これら基礎疾患を伴った反復性の気管支炎に対する効果には基礎疾患の程度, 起炎菌の種類, 薬剤用量および薬剤の気道への移行性などが影響している。今回の慢性反復性気管支炎における有効率は 50% といくぶん低く, また無効の 3 例がいずれも慢性反復性気管支炎であったことの背景にはこれらのことが関係していると思われる。今回の試験では外来症例が多かったため推定起炎菌を分離同定できた例が少なく, また薬剤の気道移行性についても検討していないため十分な検討は出来ない。しかし, 投与量からみると無効例の投与量が 1 日 200 mg 1 例, 300 mg 2 例であり, 300 mg 投与 8 例の有効率が 37.5% であったのに対し, 400~600 mg 投与例 3 例の有効率が 100% であったことは, 基礎疾患を伴った反復性気管支炎における至適投与量が 400~600 mg にあることを推測させる。今回の症例においても投与量を増やすことによって, 有効率がさらに高くなると考えられる。

なお, 剤型別有効率はカプセル投与例で 66.7%, 錠剤投与例で 75% であった。急性気管支炎の症例が錠剤例に多かったことを考慮に入れると, 両剤型の有効性に差はないものと思われる。

今回, 本剤により 1 例に好酸球増多, 1 例に GOT, LDH の上昇, 1 例に GPT の上昇および 1 例に血色素量の減少が認められたが, 臨床症状を伴った副作用は 1



Table 2-2 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	Hematology					Liver function					Renal function				
		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	WBC	Eosino. (%)	Plate. ( $\times 10^4$ )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (U)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Urinary protein	Na <sup>+</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	
13	Before	539	15.1	11900	0	18	15	13	8.5	273	13	(±)	—	—		
	After	511	14.0	6500	0	20	20	17	9.0	270	13	(±)	—	—		
14	Before	501	15.3	9500	0	18	19	22	8.3	270	18	(+)	—	—		
	After	500	14.8	6500	0	18	20	25	7.0	260	15	(+)	—	—		
15	Before	448	14.3	5800	1	28	11	6	8.5	238	15	(-)	—	—		
	After	450	13.8	5200	2	29	10	7	8.5	230	10	(-)	—	—		
16	Before	473	14.4	7800	1	21	12	9	5.7	236	11	(-)	—	—		
	After	470	15.0	6500	1	21	13	10	6.0	221	10	(-)	—	—		
17	Before	327	11.8	5300	7	10.9	21	15	9.1	299	24.0	(-)	139	4.50		
	After	346	12.4	4500	—	9.7	50	35	8.6	476	26.1	(±)	138	5.10		
19	Before	455	12.4	5300	0	22.0	14	9	8.5	209	12.5	(-)	137	4.6		
	After	481	13.4	9200	3	43.9	22	16	11.2	225	8.3	(-)	136	4.8		
20	Before	386	11.6	7800	0	36.6	11	7	5.3	257	7.5	(-)	137	4.7		
	After	402	12.2	4600	3	34.4	53	35	5.6	311	6.0	(-)	144	4.3		
21	Before	351	11.8	6600	1	34.3	20	10	5.1	232	11.9	(±)	134	4.5		
	After	368	13.0	6400	—	35.5	24	12	6.3	308	8.5	(±)	133	4.6		
22	Before	359	10.8	6300	1	—	10	12	7.4	288	9.0	(-)	138	4.4		
	After	358	10.4	3800	—	—	15	9	7.6	333	16	(-)	138	4.8		
23	Before	497	16	9900	1	22.7	28	31	14.2	472	18.9	(±)	139	4.6		
	After	509	15.7	9000	0	20.4	27	56	14.1	610	25.9	(-)	138	4.3		
24	Before	411	13.5	8100	2	20	18	10	4.5	276	15	(-)	141	4.6		
	After	397	12.5	9000	—	26.2	24	10	5.8	506	—	(-)	—	—		

例も認められなかった。この臨床検査値異常も軽度なものであり、本剤は副作用の少ない薬剤であるといえる。

現在、経口抗生剤の対象となる呼吸器感染症は軽症から中等症の外來治療例が多く、起炎菌が同定されないことが多い。この場合、一般的には推定起炎菌を経験等により推定し、適当な抗生物質を選択して投与することが多い。通常呼吸器感染症においては肺炎と気管支炎の比率は大略 1:2 であり<sup>3)</sup>、圧倒的に気管支炎が多い。外來で見えるような community acquired infection では、肺炎の起炎菌は大部分 *S. pneumoniae* であり、気管支炎は *H. influenzae* である。このため、経口抗生剤としては、*H. influenzae* および *S. pneumoniae* に強力な抗菌

力を有すると共に、広範囲な抗菌スペクトルを有し、消化器症状などの副作用の少ない薬剤が呼吸器感染症の臨床に望まれる。このような観点から、T-2588 は呼吸器感染症の first choice の薬剤となりうると考えられる。

本論文のデータ分析は石橋凡雄が担当した。

#### 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 抄録集, 東京, 1985
- 2) 大串 修, 加治木章, 高本正紙, 石橋凡雄: 呼吸器感染症における Cefmenoxime の使用経験. Chemotherapy 29 (S-1), 541~548, 1981

## CLINICAL STUDIES OF T-2588 IN RESPIRATORY INFECTIONS

HITOSHI NAGANO, TORAO INOUE, MASAKAZU MIYATA and SHINICHI MATSUI

Department of Internal Medicine, National Minami Fukuoka Hospital

KOJI MOCHIZUKI

Department of Internal Medicine, National Hiroshima Hospital

ATSUSHI SHINODA and TSUNEO ISHIBASHI

Department of Internal Medicine, National Ohmuta Hospital

TOSHIAKI YASUTAKE, HIROAKI NAOE and KOJI NAMBA

Department of Internal Medicine, National Saishunso Hospital

KENJIRO INOUE and YOSHITATSU NAGATOMO

Department of Internal Medicine, National Miyazaki Higashi Hospital

RYOSHO NAKAMURA and TORU IWASHITA

Department of Internal Medicine, National Miyazaki Hospital

Clinical effects and usefulness of a new oral antimicrobial agent, T-2588, on respiratory tract infection were investigated.

The clinical effects on 24 cases were excellent in one, good in 16, fair in 4 and poor in 3 cases, and the effectiveness rate was 70.8%.

Clinical effects in capsule (12 cases) and tablet (12 cases) were almost equivalent.

No side effects were observed.

On the laboratory findings, there were slight elevations of GOT and LDH in one, GPT in one, eosinophilia in one, and slight decrease of hemoglobin in one case.