

T-2588 の呼吸器感染症に対する使用経験並びに血中濃度測定の見解

高本正祇・北原義也・原田泰子・石橋凡雄・篠田 厚

国立療養所大牟田病院内科

新しいセフェム系抗生剤 T-2588 を呼吸器感染症 20 例に使用した。また 7 例に血中濃度を測定した。対象は単純肺炎 2 例、基礎疾患を有する肺炎 3 例、気管支炎 15 例で基礎疾患としては慢性気管支炎 8 例、気管支拡張症 7 例、肺気腫 3 例であった。臨床効果は著効 5、有効 11、やや有効 1、無効 3 で有効率（有効以上）は 80% であった。副作用、臨床検査値異常は 1 例も認められなかった。

7 例（錠剤 4 例、カプセル 3 例）において食事摂取後、本剤 100 mg 投与の血中濃度を測定し平均最高血中濃度は錠剤 4 時間後 $1.90 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$ 、カプセル 4 時間後 $0.95 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$ であった。

T-2588 は富山化学工業株式会社で開発された新しい経口用セフェム系抗生剤で体内に吸収されると抗菌活性を有する T-2525 に速やかに加水分解されるプロドラッグである。その抗菌力はグラム陽性菌よりグラム陰性菌に対して広範囲なスペクトラムを有する。特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, Indol(+) *Proteus* および *Serratia* に対し強い抗菌力を示す¹⁾。今回我々は剤型が錠剤の本剤の供与をうけ呼吸器感染症に使用する機会を得たので報告する。一方、7 症例には T-2525 の血中濃度の測定を行なったのであわせて報告する。

I. 対象および方法

対象症例は昭和 59 年 11 月より昭和 60 年 4 月の間に国立療養所大牟田病院にて入院または外来治療を行なった呼吸器感染症 20 例で男性 14 例、女性 6 例、入院 7 例、外来 13 例、年齢は 30 歳より 78 歳（平均年齢 62.7 歳）であった（Table 1）。呼吸器感染症は肺炎 5 例（うち呼吸器の基礎疾患を有するもの 3 例）、気管支炎 15 例（すべて呼吸器の基礎疾患を有する）であった。基礎疾患を有した肺炎 3 例のそれはすべて気管支拡張症であった。また気管支炎 15 例の基礎疾患は慢性気管支炎 8 例、気管支拡張症 4 例、肺気腫 3 例であった。感染症の重症度分類では重症 3、中等症 8、軽症 9 で大部分が中等症または軽症であった。

T-2588 1 日使用量は 100 mg × 3 (300 mg) 2 例、100 mg × 4 (400 mg) 18 例で投与期間は 7 日より 25 日、総投与量は 2,100 mg より 10,000 mg であった。

本剤投与前後において血液検査として RBC, Hb, Ht, WBC, 白血球分類, Plt, CRP, ESR を、肝機能検査として GOT, GPT, Al-P, LDH, γ -GTP, D-Bil, I-Bil, T-Bil を、また腎機能検査として BUN, S-Cr を、他に Na, K, Cl を可能な限り測定した。

菌が検出されたのは 9 例であったが起炎菌と推定されたのは 8 例で *P. aeruginosa* 4 例、*Haemophilus* 2 例、*S. pneumoniae* 1 例、*Haemophilus* と *S. pneumoniae* の混合感染 1 例であった。

Haemophilus が検出された 1 例は肺に基礎疾患を有しない軽症の肺炎でこれは起炎菌とは考えにくかった。しかし *Haemophilus* が検出された他の 2 例は基礎疾患として慢性気管支炎を有するものであった。*P. aeruginosa* が検出された 4 例はすべて基礎疾患に慢性気管支炎や気管支拡張症を有するもので慢性難治性気道系感染症であった。*S. pneumoniae* が検出された 1 例は肺気腫、呼吸不全に気管支炎を併発した症例であった。*Haemophilus* と *S. pneumoniae* の混合感染の 1 例は基礎疾患に肺気腫を有する気管支炎の例であった。

効果判定は起炎菌の推移、発熱、咳、痰の性状、WB C, ESR, CRP 等の自己覚所見を総合的に判断し臨床効果は著効、有効、やや有効および無効の 4 段階とした。

また患者 7 症例（100 mg 錠剤 4 例、100 mg カプセル 3 例）に本剤を食後投与し血中濃度を測定した。錠剤の場合投与前、投与後 1, 2, 4, 6 時間に、またカプセル剤の場合投与前、投与後 1, 2, 3, 4 時間後にそれぞれ採血した。なお普通食を摂取させた。

T-2525 の血中濃度の測定は富山化学工業(株)総合研究所に依頼し *K. pneumoniae* ATCC 10031 株を検定菌とした paper disc 法により測定し、標準曲線は Consera を用い作成した。

II. 成績

1) 臨床成績

臨床効果は著効 5 例、有効 11 例、やや有効 1 例、無効 3 例で有効以上をとると有効率は 80% であった。

疾患別に有効性をみると肺炎は 5 例中 4 例が有効以上、気管支炎は 15 例中 12 例に有効以上で疾患による

Table 1 Therapeutic effect of T-2588 on respiratory tract infection

No.	Name	Age	Sex	Infectious disease	Severity of infectious disease	Underlying disease of the lung (Complication)	T-2588			Causative organism	Bact. effect	Clinical effect	Side effect
							Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (mg)				
1	Y.T.	30	M	Pneumonia	Mild	—	400	15	5600	—	—	Good	—
2	T.K.	56	M	Bronchitis	Moderate	Old tbc Chr. bronchitis	300	7	2100	—	—	Fair	—
3	K.H.	57	F	Bronchitis	Moderate	Old tbc Chr. bronchitis	400	18	6800	<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Good	—
4	F.H.	63	M	Pneumonia	Moderate	Bronchiectasis	400	7	2800	<i>P. aeruginosa</i>	Unknown	Poor	—
5	O.H.	77	M	Bronchitis	Mild	Pulm. emphysema	300	14	4200	<i>Haemophilus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	—
6	K.H.	76	M	Bronchitis	Moderate	Chr. bronchitis	400	20	8000	—	—	Good	—
7	S.T.	69	M	Bronchitis	Severe	Bronchiectasis Asthma bronchial	400	25	10000	—	—	Good	—
8	I.S.	66	M	Bronchitis	Severe	Chr. bronchitis (Sinusitis)	400	14	5600	<i>Haemophilus</i>	Eradicated	Excellent	—
9	K.C.	61	F	Bronchitis	Mild	Bronchiectasis	400	10	4000	—	—	Good	—
10	T.T.	61	M	Pneumonia	Moderate	Old tbc Bronchiectasis	400	19	7600	—	—	Excellent	—
11	I.K.	66	M	Bronchitis	Mild	Tbc Bronchiectasis	400	14	5600	—	—	Excellent	—
12	O.H.	78	M	Bronchitis	Mild	Pulm. emphysema Resp. failure	400	21	8400	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Excellent	—
13	N.K.	77	M	Bronchitis	Severe	Bronchiectasis (Sinusitis)	400	14	5600	<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Poor	—
14	M.M.	37	F	Pneumonia	Mild	Bronchiectasis	400	15	5600	—	—	Excellent	—
15	O.Y.	78	F	Bronchitis	Moderate	Chr. bronchitis	400	16	6000	<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Good	—
16	N.Y.	61	M	Pneumonia	Mild	—	400	21	8400	<i>Haemophilus</i>	—	Good	—
17	M.H.	65	M	Bronchitis	Moderate	Old tbc Chr. bronchitis	400	15	5600	—	—	Good	—
18	K.S.	57	F	Bronchitis	Moderate	Chr. bronchitis	400	22	8800	—	—	Good	—
19	O.K.	71	F	Bronchitis	Mild	Pulm. emphysema Resp. failure	400	14	5600	—	—	Good	—
20	N.S.	48	M	Bronchitis	Mild	Chr. bronchitis	400	16	6000	<i>Haemophilus</i>	Unchanged	Poor	—

Table 2 Summary of clinical trials on T-2588

Group	Infectious disease	Underlying disease	No. of cases	Clinical effect			
				Excellent	Good	Fair	Poor
1	Pneumonia	(-)	2	0	2	0	0
2	Pneumonia	(+)	3	2	0	0	1
3	Bronchitis	(-)	0	0	0	0	0
4	Bronchitis	(+)	15	3	9	1	2

違いはなかった (Table 2)。

無効の3例は気管支拡張症を基礎疾患に有する肺炎および気管支炎の各1例および慢性気管支炎を基礎にもつ気管支炎の1例であった。第1例は *P. aeruginosa* が検出されたが無効中止のため菌の推移は不明であった。第2例は *P. aeruginosa*, 第3例は *Haemophilus* がそれぞれ除菌できなかった。

起炎菌が推定されたのは8例で *Haemophilus*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus* と *S. pneumoniae* の混合感染の各1例は除菌されたが *P. aeruginosa* の4例は不変または不明, *Haemophilus* の1例は不変であり除菌率は3/8であった。

副作用は全例に認められなかった。また本剤によると思われる各種臨床検査値異常も全例にみられなかった (Table 3-1, 2)。

2) 血中濃度測定

100 mg 錠剤投与4例の平均血中濃度は投与1時間後 $0.27 \pm 0.24 \mu\text{g/ml}$, 2時間後 $0.91 \pm 0.82 \mu\text{g/ml}$, 4時間後 $1.90 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$, 6時間後 $0.86 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ ですべての症例でピーク値は4時間後であった (Table 4)。

100 mg カプセル投与3例の平均血中濃度は, 投与1時間後 $0.04 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$, 2時間後 $0.24 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$, 3時間後 $0.44 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$, 4時間後 $0.95 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$ であった。カプセルの場合6時間後の測定を施行していないので正確にはいえないが測定範囲ではピーク値は錠剤と同様4時間後に存在すると思われる。またピーク値が錠剤投与の場合約2倍の高値を示したが理由は不明である。

報告によると食事摂取時の血中濃度のピーク値は3～4時間に存在しカプセル剤と錠剤の比較ではほぼ同等の成績が得られたとしている¹⁾。

III. 考 察

T-2588 は新しく開発された経ロセフェム系抗生剤で腸管より吸収されて, はじめて加水分解をうけ抗菌活性を有する T-2525 となるいわゆるプロドラッグである。本剤の特徴は従来の経ロセフェム剤にみられない広範囲の抗菌スペクトラムを有することである。特に呼吸器感染症における主要な起炎菌は *S. pneumoniae*, *S. aure-*

us, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* であり²⁻⁴⁾, それぞれの菌株に対する T-2525 の MIC は 0.012, 3.13, 0.025, 0.10, 25 である¹⁾。

本剤は経口投与した場合空腹時より食後の血中濃度の方が高いという特徴があり今回我々が測定した本剤の食事摂取時の血中濃度は錠剤, カプセルともピークは4時間後と考えられ, 錠剤で $1.90 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$, カプセルで $0.95 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$ であった。この結果は *S. aureus* および *P. aeruginosa* を除く他の主要菌種はカバーされるという成績であった。錠剤とカプセルでピーク値がやや異なるという結果を得たが, 症例数が少ないのでなお検討の必要があろう。島田¹⁾は T-2588 100 mg を食後投与した場合の最高血中濃度は3.2時間後で $1.19 \mu\text{g/ml}$ であると報告しており我々の成績とほぼ一致した。

呼吸器感染症を分類する場合, 従来肺実質の炎症すなわち肺炎, 肺化膿症と気道系の炎症すなわち慢性気管支炎, 気管支拡張症, 肺気腫の急性増悪とするのが一般的であるが, この気道系の急性増悪が肺炎の型でくる場合と気管支炎の型で発症する場合があります従来分類ではなお不正確であった。そこで今回我々は先ず肺炎と気管支炎に分類しそれぞれ, 肺の基礎疾患の有無で更に分類した。そして基礎疾患に慢性気管支炎, 気管支拡張症, 肺気腫をふくめた。すなわち(1)単純肺炎, (2)基礎疾患を有する肺炎, (3)単純気管支炎, (4)基礎疾患を有する気管支炎の4群とした。そして今回は急性増悪および肺気腫感染という言葉は意味が不明確なので使用しないこととした。

今回の症例では1群2例, 2群3例, 3群0例, 4群15例で2群+4群は18例であった。この内訳は慢性気管支炎8例, 気管支拡張症7例, 肺気腫3例であった。

症例全体の臨床成績では著効5, 有効11, やや有効1, 無効3で有効率80%で非常に満足すべき結果であった。無効の3例は *P. aeruginosa* 検出の2例と *Haemophilus* 検出の1例であった。

また本剤による副作用および検査値異常は全例に認められず, 本剤は肺炎, 気管支炎ともに軽症および中等症の症例の治療に first choice として使用可能な薬剤と考えられた。

Table 3-1 Laboratory findings before and after T-2588 treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	B (%)	EO (%)	N (%)	Ly (%)	Mo (%)	Plt ($\times 10^4$)	CRP	ESR
1	B 505	15.6	46.2	13000	0	0.5	80.5	13.5	5.5	31.3	1(+)	7
	A 495	15.3	44.6	6400	0	0	59	34	7	37.8	(-)	4
2	B 546	16.1	50.6	6700	2	4	41	45	8	19.8	1(+)	
	A 547	15.7	49.7	6200	1	3	42	45	9	22.8	1(+)	
3	B 507	14.9	47.2	10000	0	0	77	16	7	22.0	(-)	8
	A 498	14.8	45.8	7200	0	0	60	35	5	29.6	(-)	13
4	B 462	14.4	44.1	6000	0	4	55	26	15	31.5	1(+)	98
	A 444	13.4	41.1	10600	2	0	73	20	5	36.8	3(+)	19
5	B 353	12.0	36.5	5400	0	1	48	50	1	19.0	1(+)	63
	A 385	13.1	40.4	4300	1	1	41	44	13	17.1	(-)	47
6	B 388	12.7	40.4	9500	1	1	62	35	1	31.4	2(+)	97
	A 404	13.0	42.0	6200	0	2	62	27	9	37.2	(-)	55
7	B 445	14.2	44.1	8600	0	0	65	26	9	18.0	3(+)	21
	A 446	14.0	43.6	5800	0	6	57	27	10	24.0	(-)	9
8	B 488	15.4	46.9	13900	0	0	82	9	9	30.0	2(+)	41
	A 509	15.2	49.0	9500	0	5	61	18	6	41.4	(-)	9
9	B 448	13.5	42.8	4800	0	3	71	22	4	30.0	(-)	13
	A 461	13.8	43.8	4200	0	0	58	33	9	27.9	(-)	12
10	B 369	11.3	33.9	11200	0	0	89.5	7.5	3	32.0	3(+)	53
	A 394	12.1	38.3	4100	0	1	52	37	10	18.6	(-)	10
11	B 403	13.6	42.4	10200	0	0	85	11	4	14.9	1(+)	28
	A 413	13.1	41.4	7500	0	2	65	23	10	23.5	(-)	28
12	B 354	11.7	37.0	6300	0	6	69	23	2	17.0	1(+)	69
	A 347	11.3	36.3	5700	1	2	52	40	5	17.3	(-)	50
13	B 430	10.9	39.0	7900	0	0	73	17	10	29.7	1(+)	24
	A 421	11.0	39.2	8300	0	2	75	13	10	24.2	(-)	30
14	B 447	12.5	41.7	4600	0	1	63	34	4	28.9		27
	A 418	11.6	37.3	4400	0	1	60	33	6	27.2		7
15	B 470	13.9	43.6	9200	0	2	78	14	6	32.7	1(+)	31
	A 440	13.2	41.2	6400	0	1	70	22	7	27.5	(-)	20
16	B 435	13.9	43.9	6600	0	1	63	28	8	35.8	(-)	29
	A 438	14.5	44.3	5600	0	0	60	31	9	32.3	(-)	18
17	B 482	8.5	32.0	12100	0	0	83	14	3	54.3		23
	A 474	8.3	30.8	6200	0	1	72	20	7	73.3	(-)	22
18	B 424	13.2	41.3	5000	0	1	60	29	10	9.2	(-)	28
	A											
19	B 404	9.0	30.2	7800	0	3	33	62	2	34.4	(-)	16
	A 431	9.4	32.0	4000	0	0	55	41	4	41.0	(-)	16
20	B 430	15.4	47.7	4600	0	0	61	32	7	16.4	(-)	5
	A 432	15.4	47.3	4800	0	2	39	49	10	20.3	(-)	6

B : Before treatment A : After treatment

Table 3-2 Laboratory findings before and after T-2588 treatment

Case No.	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (KAU)	LDH (IU)	γ -GTP (U)	D-Bil (mg/dl)	I-Bil (mg/dl)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	B 10	4	6.8	271	19	0.3	0.4	0.7	21	1.1	140	5.3	98
	A 19	5	7.9	357	21	0.5	0.5	0.9	22	1.1	142	5.2	101
2	B 79	61	6.1	393	18	0.4	0.3	0.7	16	1.1	141	4.1	91
	A 59	47	5.8	348	16	0.3	0.4	0.6	12	1.0	141	4.4	90
3	B 20	11	8.6	414	24	0.3	0.4	0.8	16	0.9			
	A 25	11	8.8	416	23	0.3	0.3	0.6	14	0.9			
4	B 15	16	6.1	268	25	0.2	0.2	0.3	13	1.0	143	4.2	102
	A 15	14	6.0	326	24	0.3	0.5	0.8	15	1.3	137	4.2	96
5	B 20	8	5.8	224	23	0.2	0.2	0.4	26	1.2	139	4.6	97
	A 27	17	6.1	265	23	0.2	0.2	0.4	25	1.3	141	5.1	101
6	B 24	16	6.6	218	11	0.3	0.2	0.5	18	1.0	141	3.6	100
	A 38	36	7.0	355	13	0.3	0.4	0.6	16	1.1	143	4.5	99
7	B 13	9	8.2	291	17	0.2	0.2	0.4	24	1.2			
	A 12	8	6.4	268	22	0.3	0	0.3	13	1.2			
8	B 9	5	6.9	299	13	0.4	0.4	0.8	17	1.3			
	A 13	14	7.0	312	17	0.3	0.4	0.7	12	1.3			
9	B 16	12	8.1	265	10	0.3	0.3	0.6	16	1.0			
	A 16	12	8.1	265	10	0.3	0.3	0.6	16	1.0			
10	B 36	35	6.3	432	18	0.2	0.1	0.3	12	0.9			
	A 35	12	6.0	336	13	0.2	0.1	0.4	14	1.0			
11	B 15	6	5.9	210	29	0.5	0.4	0.8	21	1.4	143	4.6	98
	A 16	6	5.9	237	25	0.4	0.4	0.8	18	1.2	143	4.5	103
12	B 16	5	5.7	237	17	0.3	0.2	0.5	25	1.3	141	4.7	98
	A 22	13	5.3	255	19	0.3	0.3	0.6	28	1.5	140	5.4	102
13	B 7	2	7.6	292	13	0.2	0.1	0.3	17	1.1			
	A 13	8	6.8	298	11	0.3	0.1	0.4	18	1.1			
14	B 10	6	3.1	227	16	0.2	0.1	0.3	15	0.7			
	A 13	6	2.7	219	23	0.3	0.1	0.4	18	0.8			
15	B 11	4	7.6	277	10	0.2	0.1	0.4	13	0.7			
	A 14	6	6.3	285	11	0.2	0.2	0.4	12	0.7			
16	B 21	17	9.2	425	24	0.3	0.1	0.4	13	1.2			
	A 24	17	7.5	421	29	0.3	0.3	0.6	12	1.0			
17	B 13	5	5.0	279	16	0.2	0.1	0.3	21	1.1			
	A 16	8	5.5	286	18	0.2	0.1	0.3	19	1.0	140	5.5	101
18	B												
	A												
19	B 12	3	6.1	279	8	0.3	0.3	0.6	12	1.2	140	3.7	99
	A 8	2	6.2	268	8	0.2	0.1	0.3	14	1.2	143	4.5	99
20	B 14	6	7.9	316	36	0.5	0.4	0.9	16	0.9			
	A 24	13	8.0	357	44	0.4	0.3	0.8	13	0.9	143	4.1	103

B : Before treatment A : After treatment

Table 4 Serum levels of T-2525

1) 100mg, non-fasting (Tab.)

Name	Age	Sex	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)				
			0	1	2	4	6 hr.
H.O.	77	M	0	0.38	1.35	2.25	0.71
K.O.	71	F	0	0.53	1.80	2.60	1.10
K.I.	66	M	0	0.15	0.47	0.86	N.D.
S.N.	63	M	0	0	0	1.9	0.78
Mean $\pm$ S.D.			0	0.27 ± 0.24	0.91 ± 0.82	1.90 ± 0.75	0.86 ± 0.21

2) 100mg, non-fasting (Cap.)

Name	Age	Sex	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)				
			0	1	2	3	4 hr.
T.I.	75	F	0	0	0.23	0.44	0.86
H.F.	63	M	0	0	0.13	0.39	1.67
T.U.	60	M	0.08	0.12	0.35	0.50	0.31
Mean $\pm$ S.D.			0.03 ± 0.05	0.04 ± 0.07	0.24 ± 0.11	0.44 ± 0.06	0.95 ± 0.68

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) 山田穂積, 原田 進, 加治木章, 樋口和行, 高本正祇, 石橋凡雄: 呼吸器感染症の治療—Piperacillin の治療経験—. 臨床と研究 55 (10): 233~236, 1978
- 3) 宮崎信義, 高本正祇, 加治木章, 石橋凡雄: 呼吸器感染症の治療—Bacampicillin の治療経験. Chemotherapy 27 (S-4): 162~166, 1979
- 4) 山田穂積, 原田泰子, 北原義也, 高本正祇, 石橋凡雄: 呼吸器感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の臨床的検討. Chemotherapy 28 (S-6): 521~526, 1980

CLINICAL AND LABORATORY STUDIES OF T-2588 ON RESPIRATORY TRACT INFECTION

MASAHIRO TAKAMOTO, YOSHIYA KITAHARA, YASUKO HARADA,
TSUNEO ISHIBASHI and ATSUSHI SHINODA
National Sanatorium Ohmuta Hospital

Clinical studies on T-2588 were performed in 20 patients with respiratory tract infections and following results were obtained. Clinical effects were excellent in 5, good in 11, fair in one and poor in 3 patients and overall efficacy rate was 80%. There was no difference between pneumonia and bronchitis on clinical effect. Causative organisms were isolated in 8 patients out of 20 patients. Bacterial eradication was obtained in 3 patients. During the therapy, no side effect and no abnormal laboratory findings were observed.

Serum levels of T-2525 were studied in 7 cases (4 patients for tablet and 3 patients for capsule) during the therapy. The peak serum concentrations of T-2525 were observed 4 hours after oral administration of 100 mg of tablet and capsule. These concentrations were $1.90 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$ and $0.95 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$ respectively.

From the above results, it is concluded that T-2588 is a useful drug for the treatment of respiratory tract infection.