

呼吸器感染症における T-2588 の臨床的検討

山口常子・日浦研哉・中西洋一・加藤 収・山田穂積

佐賀医科大学内科呼吸器

我々は、肺炎 10 例、急性気管支炎 2 例、気管支拡張症の急性増悪 5 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例の計 18 例の呼吸器感染症に T-2588 を投与し、臨床検討を加えた。起炎菌として *H. influenzae* 5 株、*S. pneumoniae* 3 株、*K. pneumoniae* 1 株、*P. rettgeri* 1 株が検出され、T-2525 はこれら検出菌に優れた *in vitro* 抗菌力を示した。T-2588 の治療成績は、著効 8 例、有効 9 例、無効 1 例であり、有効率は 94.4% であった。臨床検査値の異常として、軽度のトランスアミナーゼ上昇を 1 例に認めた。

T-2588 は、富山化学工業株式会社において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、エステラーゼにより T-2525 に加水分解される。グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌力を示すといわれている。我々は、呼吸器感染症に本剤を投与し、臨床的検討を行なったので報告する。

I. 対象および方法

対象症例：対象は、昭和 60 年 5 月より同年 7 月の間に佐賀医科大学内科呼吸器外来を受診した患者で、肺炎 10 例、急性気管支炎 2 例、気管支拡張症の急性増悪 5 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例であった。男性 10 名、女性 8 名であり、年齢は 30 歳より 76 歳で、平均年齢は 56 歳であった。基礎疾患および合併症を有する症例は 7 例で、その内訳は、サルコイドーシス、肺嚢胞症、糖尿病、慢性関節リウマチ、陳旧性肺結核症、気胸、気管支内異物が各 1 例であった。

投与方法：T-2588 100 mg (錠) を 1 回 1 錠 1 日 3 回、食後に投与した。投与期間は 15 日間 2 例、14 日間 11 例、12 日間 1 例、10 日間 1 例、9 日間 2 例、4 日間 1 例であり、平均 12.6 日であった。なお、抗菌力のある他の薬剤との併用は行なわなかった。

臨床評価：T-2588 の臨床評価の判定は①発熱、咳嗽、膿性痰などの自覚症状の改善、②WBC、ESR、CRP など急性炎症所見の改善、③喀痰中起炎菌の消失、胸部レ線異常陰影の消失を基準として、①～③のすべてを満足するものを「著効」、①～③がほぼ満足されるが一部不十分なものを「有効」、①の改善のみを「やや有効」、不変あるいは悪化したものを「無効」とした。なお、異型肺炎およびマイコプラズマ肺炎を除外するため、マイコプラズマ抗体価、寒冷凝集素反応の測定を行なった。また、起炎菌に対する T-2525 の MIC を接種菌量 10^6 cells/ml で測定した。T-2588 の副作用については、発

熱、皮疹、食欲不振、下痢などの発現の有無と、T-2588 投与前後に測定した RBC、Ht、Hb、Eo、Pl、PT、AP TT、GOT、GPT、Al-P、T-Bil.、BUN、S-Cr 値の異常変動の有無で判定した。

II. 臨床成績

対象症例 18 例の臨床診断、基礎疾患、T-2588 投与量、WBC、CRP、ESR、喀痰検出菌、MIC、効果判定、副作用の有無を Table 1 に示した。喀痰より起炎菌が検出されたのは 9 検体、10 菌株であり、その内訳は *H. influenzae* 5 株、*S. pneumoniae* 3 株、*K. pneumoniae* 1 株、*P. rettgeri* が 1 株であった。8 菌株について T-2525 の MIC を測定した結果は *H. influenzae* $\leq 0.025 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、*S. pneumoniae* $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、*P. rettgeri* $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であった。T-2588 投与後、喀痰中の起炎菌はすべて消失した。

効果判定は、著効 8 例、有効 9 例、無効 1 例であり、有効率は 94.4% であった。なお、症例 11 では、基礎疾患 (RA) の活動性を考慮し、効果判定の項目から CRP、ESR を除外した。

T-2588 投与による副作用では、自覚症状は全く認められず、症例 No. 16 で、T-2588 投与終了時の検査値に GOT (23→82)、GPT (29→126) の異常が認められた (Table 2)。なお、この GOT、GPT 上昇は無処置で 2 週間後に正常化した。

III. 考察

呼吸器感染症の起炎菌として頻度の高いものとして、*H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*K. pneumoniae*、*S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa* が挙げられるが、中でも *H. influenzae* は 1972 年以降、起炎菌の第一位を占め、特に重要な菌とされている¹⁾。*H. influenzae* に対する抗菌力からみると、経ロセフェム剤は cephalexin (CEX) など抗菌力の弱い従来型と、cefaclor (CCL) のように比較的抗菌力の強い新しい型に大別される²⁾。しかし、後

Table 1-1 Clinical results with T-2588

No.	Case	Diagnosis	Underlying disease	T-2588		Labo. data				Isolated organisms (MIC : 10 ⁶ cells/ml)	Clinical effect	Side effect
				Dosis (mg × times)	duration (days)	Time	WBC (/mm ³)	CRP (mm/hr)	ESR (mm/hr)			
1	Y.Y. 54 F	Exacerbation of bronchiectasis	(-)	100 × 3	12	B A	9,600 6,500	1.1 0	18 13	<i>K. pneumoniae</i> (0.1 µg/ml)	Excellent	(-)
2	H.M. 73 M	Pneumonia	(-)	100 × 3	4	B A	13,700 14,900	28.8 25.5	70 92	NF	Poor	(-)
3	O.T. 57 F	Acute bronchitis	Sarcoidosis	100 × 3	14	B A	9,300 7,900	6.1 0.2	38 10	<i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.025 µg/ml)	Excellent	(-)
4	N.Y. 72 F	Exacerbation of bronchiectasis	(-)	100 × 3	10	B A	7,700 5,100	0.5 0.2	64 54	<i>H. influenzae</i>	Excellent	(-)
5	O.T. 70 M	Exacerbation of chronic bronchitis	(-)	100 × 3	14	B A	4,300 7,200	1.3 0.1	24 10	<i>H. influenzae</i> (0.05 µg/ml) <i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.025 µg/ml)	Excellent	(-)
6	H.K. 50 M	Pneumonia	Diabetes	100 × 3	14	B A	6,000 4,300	3.4 0	88 5	NF	Excellent	(-)
7	S.S. 47 M	Exacerbation of bronchiectasis	(-)	100 × 3	14	B A	5,000 4,800	0.8 0.2	16.1 4.2	<i>H. influenzae</i> (0.1 µg/ml)	Excellent	(-)
8	I.H. 57 F	Pneumonia	(-)	100 × 3	14	B A	6,400 4,900	7.0 0.5	72 23	NF	Excellent	(-)
9	K.Y. 54 M	Exacerbation of bronchiectasis	(-)	100 × 3	14	B A	6,700 6,500	2.3 2.1	24 14	<i>P. rettgeri</i> (≤ 0.025 µg/ml)	Good	(-)

B : Before treatment A : After treatment

Table 1-2 Clinical results with T-2588

No.	Case	Diagnosis	Underlying disease	T-2588		Labo. data				Isolated organisms (MIC: 10 ⁶ cells/ml)	Clinical effect	Side effect
				Dosis (mg × times)	duration (days)	Time	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/hr)			
10	N.K. 36 M	Exacerbation of bronchiectasis	(-)	100 × 3	14	B A	6,800 7,500	3.7 2.4	6 17	<i>H. influenzae</i> (≤ 0.025 μg/ml)	Good	(-)
11	I.H. 62 F	Pneumonia	Rheumatoid arthritis	100 × 3	9	B A	5,500 5,200	7.0 7.8	77 51	<i>H. influenzae</i> (≤ 0.025 μg/ml)	Good	(-)
12	N.K. 64 M	Pneumonia	(-)	100 × 3	9	B A	6,000 4,700	6.7 0.2	38 13	NF	Good	(-)
13	Y.I. 76 F	Pneumonia	Old tuberculosis	100 × 3	14	B A	8,600 6,800	3.7 0.7	34 12	<i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)
14	I.K. 75 M	Acute bronchitis	Pneumothorax	100 × 3	14	B A	4,700 4,900	0.7 0	89 3	NF	Good	(-)
15	I.Y. 30 M	Pneumonia	(-)	100 × 3	14	B A	8,800 7,900	15.7 0.5	40.9 13	NF	Good	(-)
16	Y.M. 38 F	Pneumonia	Endobronchial foreign body	100 × 3	15	B A	4,700 5,500	0 0.3	20 12	NF	Good	Elevation of GOT, GPT
17	I.K. 32 M	Pneumonia	Cystic lung disease	100 × 3	14	B A	7,200 6,700	0 0.2	4 3	NF	Excellent	(-)
18	S.T. 59 F	Pneumonia	(-)	100 × 3	15	B A	4,900 3,700	1.3 0	11 5	NF	Good	(-)

B : Before treatment A : After treatment

Table 2 Laboratory findings

No.	Case	Time	RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Ht (%)	Hb (g/dl)	Eo (%)	Pl ($\times 10^4$ / mm ³)	PT (sec)	APTT (sec)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Y.Y. 54 F	B	450	41.0	14.6	1	26.2	14.0	43.8	26	16	213	0.5	13.3	0.7
		A	473	43.8	14.9	5	24.0	13.7	47.2	30	19	210	0.4	14.4	0.7
2	H.M. 73 M	B	503	43.9	14.6		36.1	15.7	45.4	19	16	219	1.1	19.7	1.1
		A	452	39.5	13.2	2	46.3	15.7	45.4	32	26	246	0.5	19.1	1.1
3	O.T. 57 F	B	430	40.3	13.5	1	27.7	14.5	38.3	29	21	154	0.6	11.6	0.6
		A	428	40.7	13.8	1	36.5	14.0	37.1	42	39	169	0.6	15.7	0.5
4	N.Y. 72 F	B	397	34.4	11.4		32.4	14.9	40.0	17	9			13.7	
		A	373	32.5	10.8	1	29.0	14.3	39.4	22	12	183	0.3	17.0	0.6
5	O.T. 70 M	B	418	41.2	14.3	6	23.4	13.2	47.1	19	7	145	0.5	7.1	0.8
		A	439	42.9	14.4	1	21.1	14.3	43.9	26	13	158	0.6	8.3	0.8
6	H.K. 50 M	B	519	50.0	16.4	2	43.3	14.8	46.3	13	23	220	0.4	14.2	0.9
		A	524	48.0	16.7	1	26.2	14.2	43.1	12	17	314	0.5	12.3	0.8
7	S.S. 47 M	B	492	46.1	16.1	3	24.2	14.6	42.9	21	17	227	0.7	14.8	0.9
		A	469	44.2	14.9	3	36.7	13.9	39.7	15	17	150	0.6	11.0	0.7
8	I.H. 57 F	B	442	41.3	13.9	3	44.8			22	19	186	0.4	10.1	0.8
		A	431	40.0	13.3	5	25.0	14.4	41.2	31	22	144	0.6	15.8	0.7
9	K.Y. 54 M	B	454	42.2	14.5	2	31.1			15	10	169	0.5	18.2	0.6
		A	442	40.7	13.9	4	27.8			22	12	169	0.3	15.1	0.7
10	N.K. 36 M	B	439	39.0	13.4	1	33.9	14.5	40.8	15	7	148	0.6	17.4	0.7
		A	450	40.1	13.7	2	29.9	14.6	42.2	15	5	159	1.0	18.0	0.7
11	I.H. 62 F	B	419	30.3	8.6	5	17.6	14.6	44.6	28	15	318	0.3	18.2	0.4
		A	513	38.4	11.2	3	24.7	14.7	45.1	34	18	344	0.4	13.8	0.5
12	N.K. 64 M	B	457	44.8	15.4	6	23.0	14.7		34	36	202	0.5	19.8	1.0
		A	460	46.1	15.6	5	25.0	14.3	38.3	38	55	195	0.6	23.3	1.0
13	Y.I. 76 F	B	442	40.9	12.8	2	35.8	14.3	40.2	20	10	232	0.2	18.4	0.9
		A	406	36.8	11.8	7	30.2	14.2	43.5	21	12	234	0.3	20.8	0.9
14	I.K. 75 M	B	424	40.8	13.7	6	22.2			25	9	209	0.4	25.9	1.0
		A	381	35.3	12.8	2	25.6			42	29	182	0.4	23.1	1.1
15	I.Y. 30 M	B	485	44.1	14.9	1	20.2	15.0	50.3	15	11	176	0.6	11.8	0.8
		A	537	46.7	16.4	4	33.1	14.4	44.5	20	26	195	0.3	10.6	0.7
16	Y.M. 38 F	B	497	40.9	13.8	3	20.1	14.3	43.6	23	29	188	0.3	10.3	0.7
		A	472	39.8	13.2	1	20.5	13.9	42.7	82	126	185	0.6	20.0	0.6
17	I.K. 32 M	B	463	43.6	15.8	1	23.9			17	8	186	0.5	12.0	0.8
		A	483	45.8	15.8	2	19.7	14.2	40.2	20	9	204	0.4	12.8	0.8
18	S.T. 59 F	B	458	43.2	14.4	3	28.2	14.7	37.2	26	19	186	0.3	19.0	0.7
		A	472	44.7	15.1	2	17.1	14.9	43.9	24	15	173	0.5	13.9	0.7

B : Before treatment A : After treatment

者の *in vitro* での抗菌力がペニシリン系薬剤にかなり劣ることから、*H. influenzae* 感染に対する第一選択薬としては、amoxicillin (AMPC), bacampicillin (BAPC) などが推奨されている。しかし一方では、ペニシリン耐性の *H. influenzae* が増加し、また、種々の菌での β -lactamase 産生株の増加が問題となっていることも見逃せない⁴⁾。

T-2588 は、これまでの経口セフェム剤に比較し、著しく抗菌スペクトラムが広く、かつ強い抗菌力を有し、 β -lactamase に対して安定な薬剤である。*in vitro* では、*H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P.morganii*, *P. rettgeri*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* などに強い抗菌力を示す。この抗菌力の強さは、本剤の PBP に対する affinity が極めて強いことが関与していると思われる⁴⁾。

一方、T-2588 の血中濃度は、200 mg 内服で空腹時 1.6 μ g/ml、軽食後で 2.9 μ g/ml であり、従来の経口セフェム剤と比較して低値である⁴⁾。しかし、本剤の *in vitro* の抗菌力を考慮すると、*in vivo* においても、呼吸器感染症に対して優れた効果が期待できる。

今回の対象症例より検出された菌株に対する T-2525 の *in vitro* 抗菌力 (MIC) は、*H. influenzae* $\leq 0.025 \sim 0.1 \mu$ g/ml, *S. pneumoniae* $\leq 0.025 \mu$ g/ml, *K. pneumoniae* 0.1 μ g/ml, *P. rettgeri* $\leq 0.025 \mu$ g/ml であり、T-2588 はこれらの菌種に対して極めて抗菌力の強い薬剤といえる。実際、今回検出の 10 菌株は T-2588 投与にてすべて消失した。また対象症例の 18 例中 7 例 (38.9%) が基礎疾患および合併症を有していたにもかかわらず、有効率 94.4% の成績であった。なお、症例 No. 2 の無効例は起炎菌が不明であり、T-2588 中止直後に投与した

cefoperazone (CPZ) にも反応がみられず、clindamycin (CLDM), minocycline (MINO) の併用療法で炎症所見、胸部レ線の改善を認めた。また、本症例はマイコプラズマ CF 抗体価や寒冷凝集反応の上昇は見られていない。*S. aureus* に対する T-2588 の有効率が 50.0% とやや劣るとの報告もあり、起炎菌は *S. aureus* であった可能性が高いと思われる。

一方、副作用は、臨床治験によると 1650 例中 44 例 (2.7%) であり、その内訳は、下痢、食欲不振などの消化器症状 38 例、発疹 3 例が主なものである。また検査値の異常変動は 51 例に見られ、GOT、GPT の上昇 37 例、好酸球増多 6 例が主なものである⁴⁾。

今回の 18 症例では、副作用としての自覚症状は皆無であり、検査値で軽度の GOT、GPT 上昇を 1 例のみ認めた。この GOT、GPT の異常は無処置で速やかに正常化した。T-2588 は、副作用の比較的少ない、安全性の高い薬剤といえる。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 穴戸春美: セフェム系抗生物質。呼吸 1 (1): 74~79, 1982
- 2) 山田穂積, 中西 弘, 保利忠康, 山口雅也: 呼吸器感染症における Cefaclor の臨床検討。基礎と臨床 17: 1307~1314, 1982
- 3) SOEJIMA, R.; T. MATSUSHIMA, C. NAKAHAMA, Y. NIKI, M. KAWANISHI & M. WATANABE: Beta-lactamase producing *Haemophilus influenzae* and their susceptibility to Amoxicillin and related antibiotics. *Kawasaki Medical Journal* 8(2): 89~93, 1982
- 4) 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

CLINICAL EVALUATION OF T-2588 ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TSUNEKO YAMAGUCHI, KENYA HIURA, YOICHI NAKANISHI,
OSAMU KATOH and HOZUMI YAMADA
Department of Internal Medicine, Saga Medical school

T-2588 is a new cephem antibiotic with a broad spectrum of antibacterial activity. We performed the following clinical evaluation of T-2588 on 18 patients with respiratory tract infections including 10 cases of pneumonia, 5 of exacerbation of bronchiectasis, 2 of acute bronchitis and one of exacerbation of chronic bronchitis.

Clinical responses were excellent in 8 cases, good in 9 and poor in one. T-2588 also showed the excellent *in vitro* antimicrobial activity against the clinical isolates including 5 strains of *Haemophilus influenzae*, 3 strains of *Streptococcus pneumoniae*, each one strain of *Klebsiella pneumoniae* and *Providencia rettgeri*.

The side effect was found in one case; hypertransaminasemia. It was mild and disappeared spontaneously.

From the above results, it was considered that T-2588 would be expected to be useful for the treatment of patients with respiratory tract infections.