

T-2588 に関する基礎的、臨床的研究

森 賢治・中里 博子・長沢 正夫・須山 尚文・古賀 宏延
 福田 義昭・渡辺 謙一・田中 光・朝長 昭光・重野 芳輝
 鈴山 洋司・広田 正毅・斉藤 厚・原 耕平
 長崎大学医学部第二内科学教室

草野 展周・賀来 満夫・能田 一夫・菅原 和行
 餅田 親子・山口 恵三
 長崎大学医学部附属病院中央検査部

道津 安正・三島 致行
 五島中央病院内科

新経口 cephem 剤 T-2588 の基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1. 抗菌力

各種臨床分離菌 14 菌種、657 株について、MIC 2000 (ダイナテック社)を用いたマイクロブイヨン希釈法により、本剤、cefroxadine (CXD), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC), norfloxacin (NFLX), minocycline (MINO) の最小発育阻止濃度を測定した。グラム陽性球菌に対しては、AMPC に次いで優れ、腸内細菌群に対しては、NFLX に次いで優れた抗菌力を示した。*H. influenzae* に対しては、検討薬剤中最も優れた成績で、すべての菌株が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止された。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

慢性気管支炎患者 2 例に、本剤 200 mg を経口投与した場合の血中濃度および喀痰内濃度を測定した。血中最高濃度は、3.2 $\mu\text{g/ml}$ (2 時間後) および 0.9 $\mu\text{g/ml}$ (4 時間後) であった。喀痰内移行についてみると、1 例では投与後 3~4 時間目に最高となり、その値は 0.084 $\mu\text{g/ml}$ であったが、他の 1 例ではすべて測定限界値以下であった。

3. 臨床効果および副作用

呼吸器感染症 20 例 (慢性気管支炎 11 例、肺炎 3 例、気管支拡張症 3 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、肺化膿症 1 例、気道感染症+気管支喘息 1 例) に、本剤を投与したときの有効率は 57.9% であった。

いずれの症例も重篤な副作用はなかったが、1 例において軽度の好酸球増多を認めた。

T-2588 は富山化学工業 (株) 総合研究所で開発された新しい経口用エステル型 cephem 系抗生剤で、内服後腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を示す T-2525 に速やかに加水分解される prodrug である。その構造式は Fig. 1 に示すとおりである。

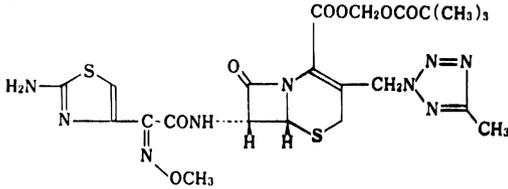
本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、従来の経口 cephem 系抗生物質では抗菌作用が弱かった *N. gonorrhoeae*, Indol (+) *Proteus*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *H. influenzae* に対し優れた抗菌活性を示す。また β -ラクタマーゼに対しても、従来の経口 cephem 剤に比べ安定である¹⁾。

実験感染症においても、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対して、他の経口 cephem 剤と比較して、優れた治療効果を示すことが知られている¹⁾。

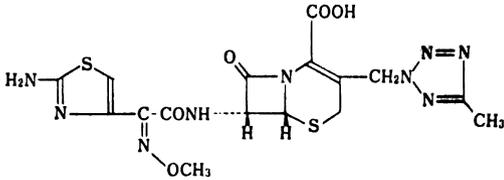
今回、私達は本剤の各種臨床材料分離菌に対する抗菌力を、他の経口剤、cefroxadine (CXD), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC), norfloxacin (NFLX), minocycline (MINO) のそれと比較検討するとともに、本剤を 2 例の慢性気管支炎に投与した後の血中濃度と喀痰内移行濃度の推移について検討を加えた。また呼吸器感染症 20 例に投与して、その臨床効果と副作用について検討した。

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

T-2588



T-2525

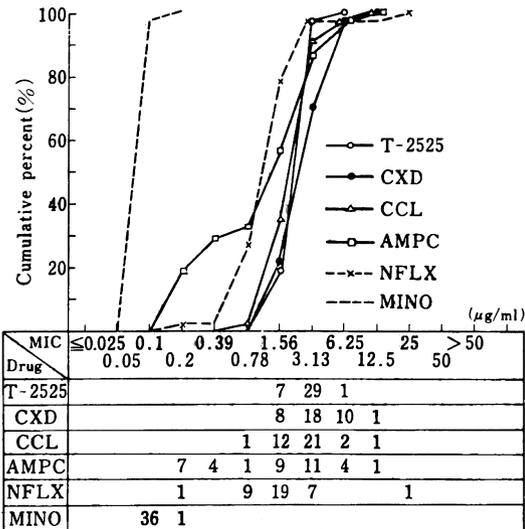


I. 基礎的検討

1. 抗菌力

(1) 実験方法: 長崎大学医学部附属病院中央検査部において各種の臨床材料から最近分離された 14 菌種 657 株 (*S. aureus* 37, *S. pneumoniae* 71, *S. pyogenes* 65, *B. catarrhalis* 48, *E. coli* 37, *C. freundii* 15, *E. cloacae* 55, *K. aerogenes* 52, *K. oxytoca* 46, *P. mirabilis* 34, *P. morgani* 36, *P. vulgaris* 39, *S. marcescens* 64, *H. influenzae* 58) について, MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイヨン希釈法により, 本剤と共に, CXD, CCL, AMPC, NFLX, MINO の 6 剤の最小

Fig. 2 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *S. aureus* 37 strains



発育阻止濃度 (MIC) を測定した。基礎培地としては, Mueller-Hinton broth (Difco) に Mg^{2+} および Ca^{2+} がそれぞれ 25 mg/L と 50 mg/L さらにブドウ糖 (終濃度 1%) と指示薬としてのフェノールレッド (終濃度 0.01%) を加えたものを用い, *H. influenzae* のみは Schaedler's broth 1,000 ml に対して, 不活化馬溶血液 (10 ml), Vitamin K₁ (0.5 µl), NAD (50 mg), Fildes

Fig. 3 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *S. pneumoniae* 71 strains

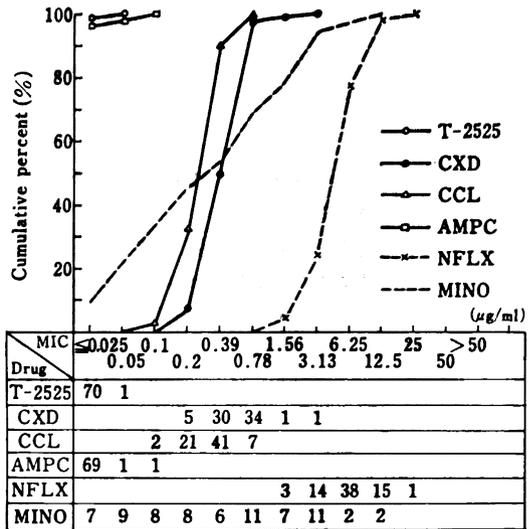
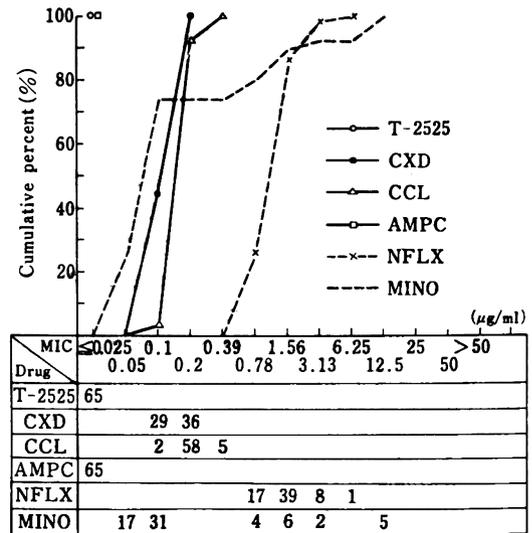


Fig. 4 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *S. pyogenes* 65 strains



enrichment (15 ml), Mg²⁺ (25 mg), Ca²⁺ (50 mg) を添加したものを用いた。薬剤の培地含有濃度系列は 100 μg/ml から 2 倍希釈して 12 系列を作製し、接種菌量は *H. influenzae* を除く菌種はすべて 10⁸ cfu/ml を、*H. influenzae* のみは 10⁶ cfu/ml となるように調整して行なった。本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法による MIC 値の相関性については、すでに第 30 回日本化学療

法学会総会において教皇の山口¹⁾が報告したが、本法の成績は寒天平板希釈法の 10⁶ cfu/ml 接種時のものと良好な相関性が認められている。

(2) 実験成績：各種の臨床材料分離菌株に対する本剤と CXD, CCL, AMPC, NFLX, MINO の MIC 値の分布を Fig. 2~15 に示した。

S. aureus に対する抗菌力は、MINO が最も優れ 0.2

Fig. 5 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *B. catarrhalis* 48 strains

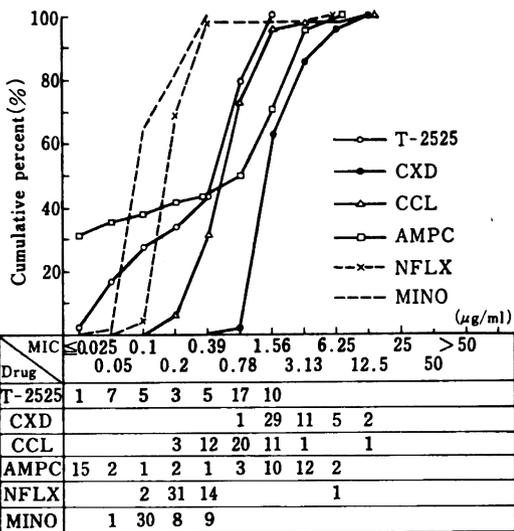


Fig. 6 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *E. coli* 37 strains

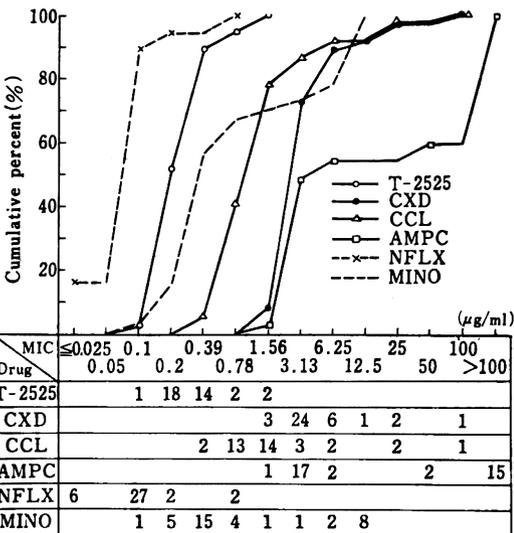


Fig. 7 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *C. freundii* 15 strains

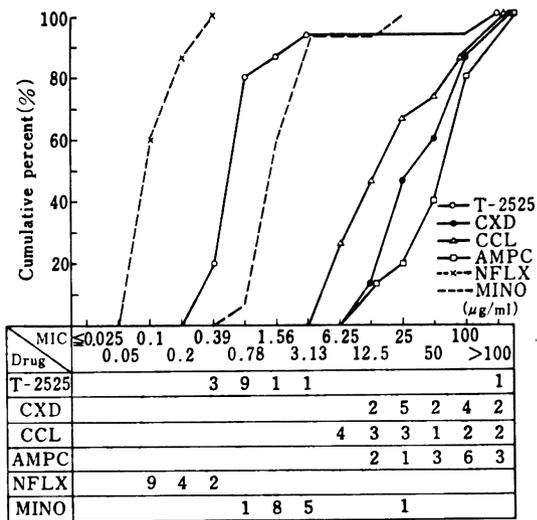
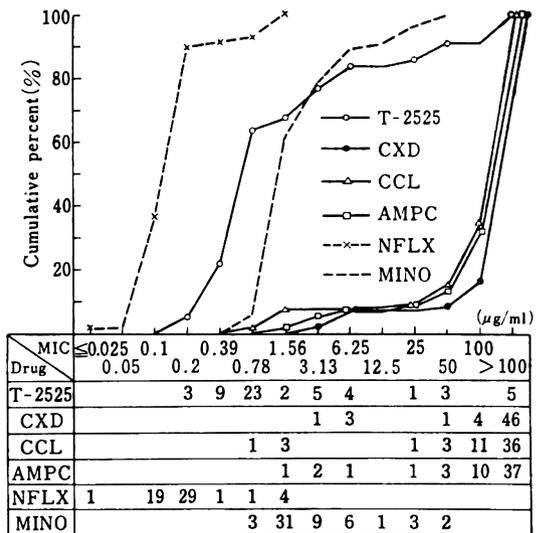


Fig. 8 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *E. cloacae* 55 strains



μg/ml 以下の濃度で全株発育が阻止された。本剤の抗菌活性は CXD, CCL と同等であり、その MIC 値のピークは 3.13 μg/ml にあった。

S. pneumoniae に対しては、本剤が最も優れた抗菌力を示しており、98.6% の菌株の MIC 値は 0.025 μg/ml 以下であった。CXD および CCL の抗菌力は本剤に比べ 4~5 倍劣る成績であった。

Fig. 9 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *K. aerogenes* 52 strains

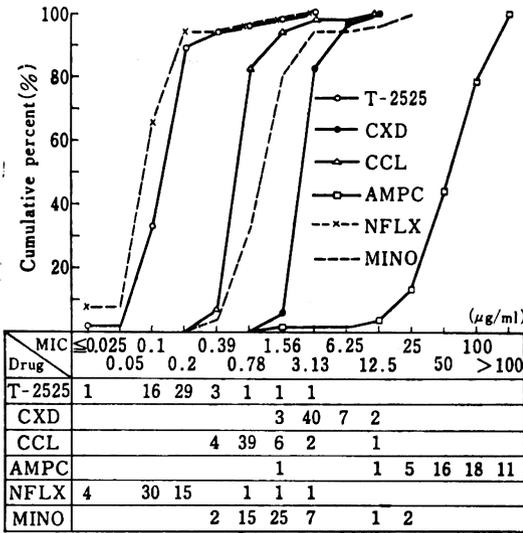
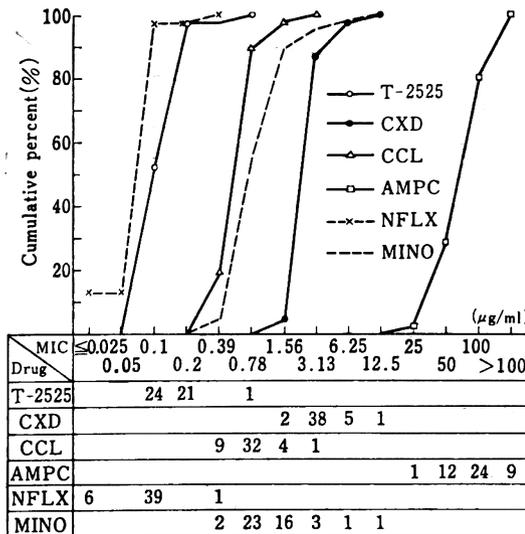


Fig. 10 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *K. oxytoca* 46 strains



S. pyogenes に対しては、本剤と AMPC が最も優れた成績であり、全菌株 0.025 μg/ml 以下の濃度で発育が阻止された。CXD および CCL の MIC 値のピークは 0.2 μg/ml にあり、本剤, AMPC, MINO に次ぐ成績であった。

B. catarrhalis に対しては、MINO が最も優れた抗菌活性を示し、次いで NFLX, 本剤, AMPC, CCL, CXD

Fig. 11 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *P. mirabilis* 34 strains

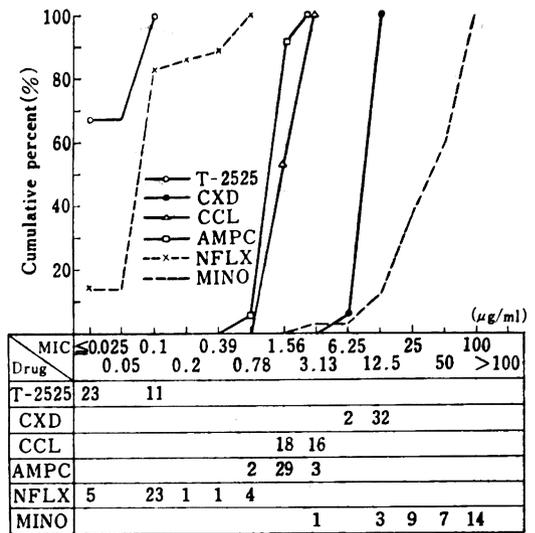
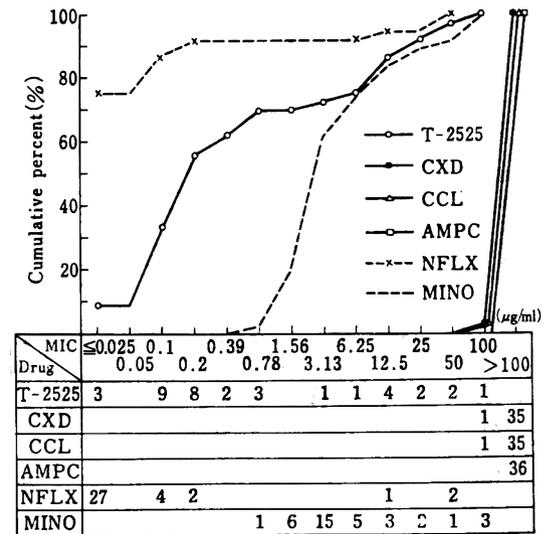


Fig. 12 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *P.morganii* 36 strains



の順であり、本剤の MIC 値のピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあった。

E. coli に対しては、NFLX が最も優れており、その MIC₉₀ は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤の抗菌力は NFLX より 1~2 管劣り、その MIC 値のピークも 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあったが、CCL および CXD より優れた成績を示した。

Fig. 13 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *P. vulgaris* 39 strains

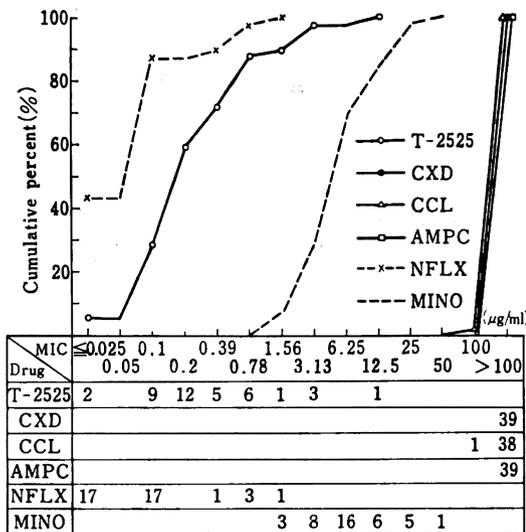
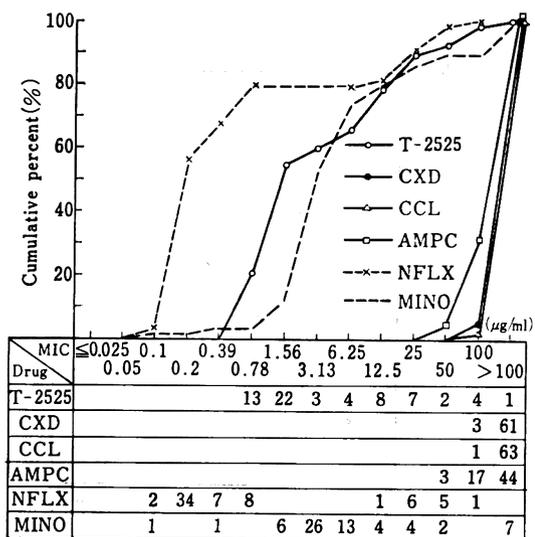


Fig. 14 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *S. marcescens* 64 strains



C. freundii に対しては、本剤は NFLX に次いで優れた成績であり、その MIC₉₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。CXD, CCL および AMPC の抗菌活性は、本剤より 4~5 管劣る成績であり、これらの薬剤に対する MIC 値はすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

E. cloacae に対しては同様の傾向がみられ、本剤の抗菌力は NFLX に次いで優れており、その MIC 値のピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあった。CXD, CCL, AMPC の抗菌活性は他薬剤より劣り、100 $\mu\text{g/ml}$ およびそれ以上の MIC 値の高度耐性株が 85.5~90.9% を占めていた。

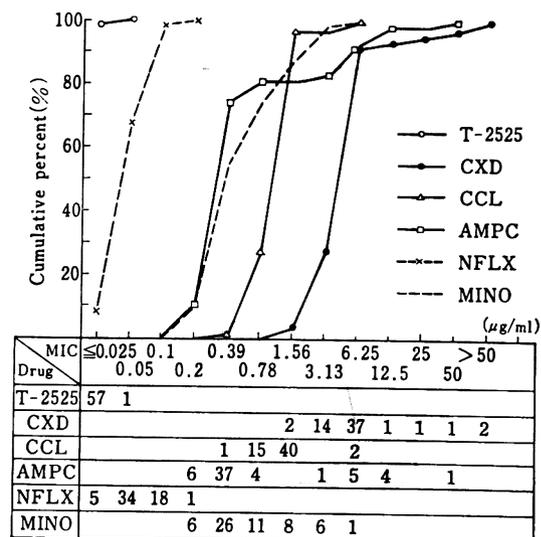
K. aerogenes および *K. oxytoca* に対しては、各薬剤の抗菌力は、NFLX, 本剤, MINO, CCL, CXD, AMPC の順であり、本剤の両菌種に対する MIC₉₀ は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。CCL および CXD の抗菌力は、本剤と比較してそれぞれ約 2 管ないしは 4 管劣る成績であった。

P. mirabilis に対しては、本剤が最も優れた成績であり、全菌株 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止された。

P. morganii および *P. vulgaris* に対して、本剤は、NFLX に次ぐ成績であったが、その MIC 値は幅広く分布していた。本剤の MIC₉₀ は、*P. morganii* および *P. vulgaris* に対して、各々 12.5, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったが、CXD, CCL および AMPC の MIC 値はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上であった。

S. marcescens に対しては、NFLX が最も優れた成績であったが、その MIC 値は 2 相性の分布を示した。本

Fig. 15 MICs distribution of T-2525 and other antibiotics to clinical isolates *H. influenzae* 58 strains



剤も幅広い分布を示したが、その MIC 値のピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあった。経口 cephem 剤である CXD および CCL については、被検菌株すべての MIC 値は $100 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以上であった。

H. influenzae に対しては、本剤が最も優れた成績であり、全ての菌株の MIC 値が $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。CCL および CXD の MIC 値のピークはそれぞれ、 1.56 , $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 血中および喀痰中濃度

(1) 実験方法：腎機能に著変をみない膿性痰を喀出する慢性気管支炎 2 例を対象とし、本剤 200mg を食後経口投与し、移行濃度を測定した。投与後 1, 2, 4 および 6 時間目に採血し、また投与後 1 時間ごとに喀痰を全量滅菌シャーレに採取し、それぞれ試験に供した。

測定は *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とするカップ法を用いた。血中濃度測定の際には、それぞれの患者の抗生剤投与前の血清にて本剤の希釈を行ない、検量線を作製した。喀痰中の濃度測定に際しては、喀痰 1g に対し、trypsin 40mg を加え混和した後、 37°C 、 60分

間加温した後、喀痰と等量の pH 8.0, 0.1M のリン酸緩衝液を加えよく混和した後、冷却遠心し、その上清を試験に供した。

(2) 実験成績：成績を Fig. 16~17 に示した。血中濃度に関しては、症例 1 (Fig. 16) においては、投与後 2 時間目に最高となり、その値は $3.2 \mu\text{g/ml}$ であった。症例 2 (Fig. 17) においては、4 時間目に最高値を示したが、その値はやや低く $0.9 \mu\text{g/ml}$ であった。

喀痰内移行濃度に関しては、症例 1 (Fig. 16) においては、すべて測定限界値以下であり、症例 2 (Fig. 17) では、経口投与後 3~4 時間目に最高となり、 $0.084 \mu\text{g/ml}$ の値であった。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

(1) 症例と投与方法

長崎大学医学部附属病院第二内科および関連病院に何らかの呼吸器感染症で入院した 20 例（慢性気管支炎 11 例、肺炎 3 例、気管支拡張症 3 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、肺化膿症 1 例、気道感染症+気管支喘息 1 例）

Fig. 16 Sputum and serum levels of T-2588

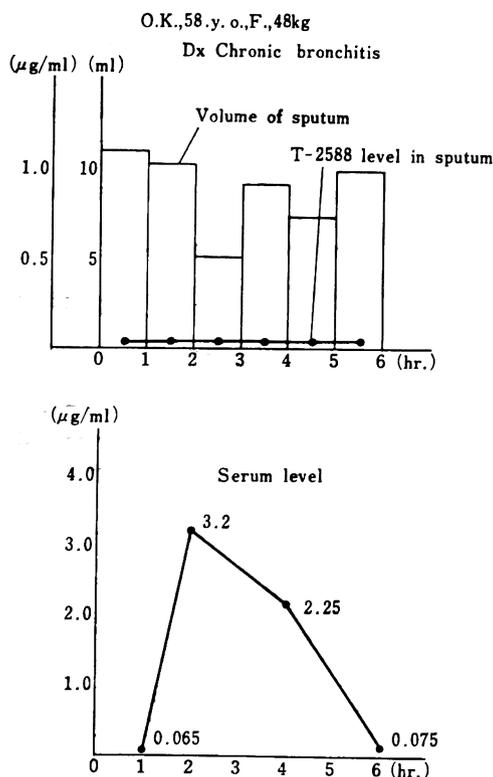


Fig. 17 Sputum and serum levels of T-2588

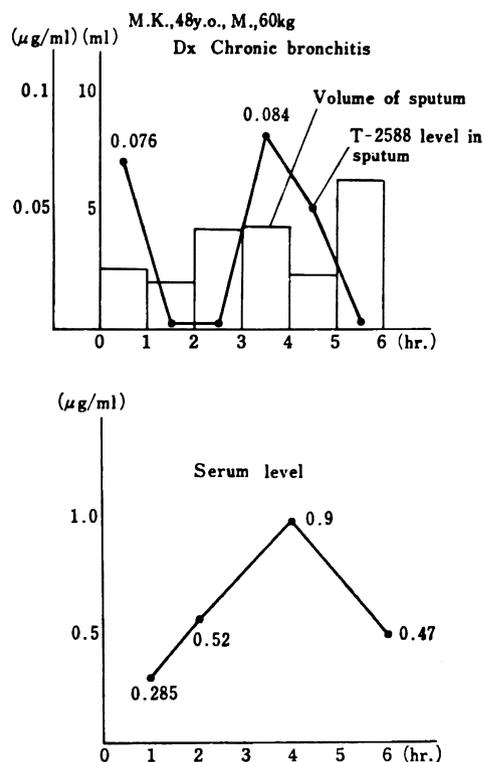


Table 1-1 Clinical and bacteriological efficacy of T-2588

No.	Name Age, Sex B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
1	C. I. 26, M 55	Chr. bronchitis (Chr. sinusitis)	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>S. pneumoniae</i> , a few <i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	36.8 ↓ 36.8	5,100 ↓ 6,100	2+ ↓ 3+	21 ↓ 23	Not examined	(+)	(-)
2	A.M. 55, M 50	Chr. bronchitis (Chr. sinusitis)	200mg × 2 (7) 2.8g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>H. influenzae</i> (#)	36.8 ↓ 36.5	9,700 ↓ 8,900	(±) ↓ (+)	51 ↓ 40	Not examined	(+)	(-)
3	I.H. 77, F 45	Chr. bronchitis	100mg × 3 (10) 3.0g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>S. aureus</i> (+)	36.4 ↓ 36.5	8,500 ↓ 5,100	3+ ↓ (-)	75 ↓ 56	Not changed	(+)	(-)
4	K.S. 29, F 49	Bronchiectasis	200mg × 2 (7) 2.8g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>H. influenzae</i> (#)	37.7 ↓ 37.8	12,000 ↓ 7,500	(+) ↓ 2+	23 ↓ 10	Not examined	(-)	(-)
5	K.N. 63, F 52	Chr. bronchitis (Chr. sinusitis)	200mg × 2 (14) 5.6g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>S. aureus</i> , a few	36.8 ↓ 36.5	5,900 ↓ 7,900	(+) ↓ (-)	73 ↓ 17	Not examined	(+)	(-)
6	H. I. 38, M 47	DPB (Chr. sinusitis)	200mg × 2 (14) 5.6g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	36.8 ↓ 36.8	10,500 ↓ 8,700	3+ ↓ 2+	37 ↓ 41	Not changed	(+)	(-)
7	S.M. 59, F 64	Bronchiectasis (Chr. sinusitis)	200mg × 2 (7) 2.8g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	38.3 ↓ 36.6	7,300 ↓ 4,600	(+) ↓ (-)	65 ↓ 42	Not changed	(+)	(-)
8	M. I. 59, F 62	RTI (Bronchial asthma)	200mg × 2 (7) 2.8g	Normal flora ↓ Normal flora		6,200 ↓ 5,000	4+ ↓ 2+	73 ↓ 24	Not changed	(+)	(-)

(##) : Excellent, (#) : Good, (+) : Fair, (-) : Poor

Table 1-2 Clinical and bacteriological efficacy of T-2588

No.	Name Age, Sex B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
9	U.N. 59, F	Pneumonia (Chr. bronchitis)	100mg × 3 (7) 2.1g	<i>A. calcoaceticus</i> , a few <i>K. pneumoniae</i> , a few ↓ <i>A. calcoaceticus</i> , a few <i>K. pneumoniae</i> , a few	39.1 ↓ 36.8	5,600 ↓ 4,800	5+ ↓ (+)	69 ↓	Slightly improved	(+)	(-)
10	H.H. 53, M 40	Pneumonia (Chr. bronchitis)	100mg × 3 (18) 5.4g	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	36.8 ↓ 36.6	11,700 ↓ 4,900	6+ ↓ (-)	100 ↓ 12	Slightly improved	(+)	(-)
11	S.M. 67, F 38	Chr. bronchitis	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>E. aerogenes</i> (+) ↓ Normal flora	38.3 ↓ 36.9	5,900 ↓ 5,600	3+ ↓ 5+	33 ↓ 50	Not examined	(+)	(-)
12	H.N. 77, F 66	Chr. bronchitis	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	36.8 ↓ 36.7	10,200 ↓ 6,400	2+ ↓ (-)	50 ↓ 35	Not examined	(+)	(-)
13	K.M. 48, M 60	Chr. bronchitis	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>K. ozonae</i> (#) ↓ <i>K. ozonae</i> (#)	38.3 ↓ 38.1	4,500 ↓ 6,500	4+ ↓ 2+	78 ↓ 74	Slightly improved	(+)	(-)
14	M.N. 69, M 64	Chr. bronchitis (Constitutional jaundice, Gall stone)	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>H. influenzae</i> (#)	36.5 ↓ 36.2	6,900 ↓ 5,600	(+) ↓ (-)	49 ↓ 29	Not examined	(+)	Eosino. 69→504 (1%) (9%)
15	M.T. 42, M 47	Chr. bronchitis	200mg × 3 (7) 4.2g	Normal flora ↓ Normal flora	36.6 ↓ 36.6	4,300 ↓ 4,600	(-) ↓ 2+	40 ↓ 52	Not examined	?	(-)

(#): Excellent, (+): Good, (-): Fair, (-): Poor

Table 1-3 Clinical and bacteriological efficacy of T-2588

No.	Name Age, Sex B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
16	H. Y. 72, M	Chr. bronchitis	200mg × 2 (7) 2.8g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>H. influenzae</i> (#)	36.8 ↓ 36.6	8,300 ↓ 10,300	5+ ↓ (+)	101 ↓ 87	Not changed	(+)	(-)
17	H. Y. 72, M	Chr. bronchitis	200mg × 3 (7) 4.2g	Normal flora ↓ Normal flora	36.8 ↓ 36.6	7,200 ↓ 8,400	2+ ↓ (+)	94 ↓ 52	Not changed	(+)	(-)
18	S. S. 66, F 48	Lung abscess	200mg × 3 (14) 8.4g	Normal flora ↓ Normal flora	36.0 ↓ 37.2	7,700 ↓ 8,200	(+) ↓ 4+	70 ↓ 118	Not changed	(-)	(-)
19	K. D. 41, M	Bronchiectasis	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	38.4 ↓ 36.6	13,300 ↓ 9,500	2+ ↓ (-)	39 ↓ 26	Slightly improved	(+)	(-)
20	S. S. 53, M 52	Pneumonia (Purpura nephritis, CGN)	200mg × 3 (6) 3.6g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ <i>S. aureus</i> , a few	38.8 ↓ 36.4	12,600 ↓ 12,600	5+ ↓ (+)	141 ↓ 129	Remarkably improved	(+)	(-)

(#) : Excellent, (+) : Good, (++) : Fair, (-) : Poor

で、年齢は 26~77 歳 (平均 56.3 歳)、男性 11、女性 9 であった。10 例に対しては、200 mg の 1 日 3 回、7 例に対しては、200 mg 1 日 2 回、3 例については 100 mg の 1 日 3 回投与を行なった。

(2) 効果の判定

検査所見では、本剤投与前後における、1) 喀痰内細菌の消長、2) 白血球増多 (これがみられない例では好中球の占める割合)、3) CRP、4) 血沈、5) 胸部 X 線像 (肺炎の場合) などの成績を参考にし、また臨床的には、1) 体温、2) 喀痰の性状および量、3) その他の呼吸器症状 (咳嗽、胸痛、呼吸困難など) の経過を注意深く観察して、総合的に著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定を行なった。

(3) 副作用の検討

自覚的には、食思不振、悪心、嘔吐、めまい、発疹、掻痒感などについて、検査値に関しては、検血一般 (RBC, WBC, thrombocyte, Hb, Ht)、肝機能 (GOT, GPT, Al-P)、腎機能 (BUN, creatinine) を中心に本剤投与前後の変動について検討を加えた。

2. 成績

(1) 臨床効果

Table 1 に総合的臨床成績を中心として、症例ごとに投与量、検査成績の一部、副作用などを一括して示し、

Table 2 Clinical efficacy of T-2588

	+	+	+	-	?	Total
Pneumonia		3				3
Lung abscess				1		1
Br. Asthma+infection	1					1
Bronchiectasis	2		1			3
Chronic bronchitis	4	6		1		11
D.P.B.	1					1
Total	11	6	2	1		20

Efficacy rate 11/19=57.9%

さらに Table 2 には各疾患による臨床成績をまとめて示した。総合的には、有効 11、やや有効 6、無効 2、判定不能 1 で、全体の有効率は 57.9% であった。対象とした症例の中では慢性気管支炎の 11 例が最も多かったが、そのうち 4 例が有効であった。肺炎の 3 例ではすべて有効の成績であった。

(2) 細菌学的効果

20 例について、本剤投与前後における分離菌の推移を Table 1, 3 に示した。本剤投与前に喀痰より分離された菌株は 18 株であり、そのうち除菌されたものが 10 株であった。従って全体としての除菌率は 55.6% であった。分離起炎菌別にみると、*H. influenzae* 感染が 11 例と最も多かったが、これらのうち 7 例では菌は消失したものの、2 例では投与後 *S. aureus* が出現した。*S. pneumoniae* 感染 2 例においては、2 例とも除菌されたが、うち 1 例では菌交代して *S. aureus* の出現をみた。*K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *A. calcoaceticus*, *P. aeruginosa* の各 1 株は本剤投与により消失しなかった。*E. aerogenes* 単独感染例では、本剤投与後速やかに菌は消失した。

(3) 症例

次に Table 1 のうちから比較的良好な経過をとった 2 症例を呈示する (Fig. 18, 19)。

症例 1 土○浩○ 41 歳 男 (症例番号 19)

臨床診断: 気管支拡張症

10 年位前より咳嗽、喀痰などの呼吸器症状があり、昭和 55 年気管支拡張症の診断を受けた。昭和 59 年 8 月 1 日当科を受診したが、咳嗽、喀痰が増悪し発熱が出現したため入院となった。胸部レントゲン写真では、両下肺野に浸潤影を認め、同部に湿性ラ音を聴取した。喀痰検査では、*H. influenzae* (卅) が分離された。臨床検査では、CRP 2 (+)、血沈 1 時間値 39 mm、白血球数 13,300、好中球 75% と炎症所見がみられ、慢性気道感染症の急性増悪と考え、本剤 1 回 200 mg、1 日 3 回の

Table 3 Bacteriological efficacy of T-2588

	No. of strains	Eradicated	Persisted	Changed
<i>H. influenzae</i>	11	5	4	2
<i>S. pneumoniae</i>	2	1		1
<i>K. pneumoniae</i>	1		1	
<i>K. ozaenae</i>	1		1	
<i>E. aerogenes</i>	1	1		
<i>A. calcoaceticus</i>	1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
Total	18	7	8	3

Eradication rate: 7+3/18 (55.6%)

Fig. 18 Case 19, K. D., 41 y. o., M., Clinical diagnosis : Bronchiectasis

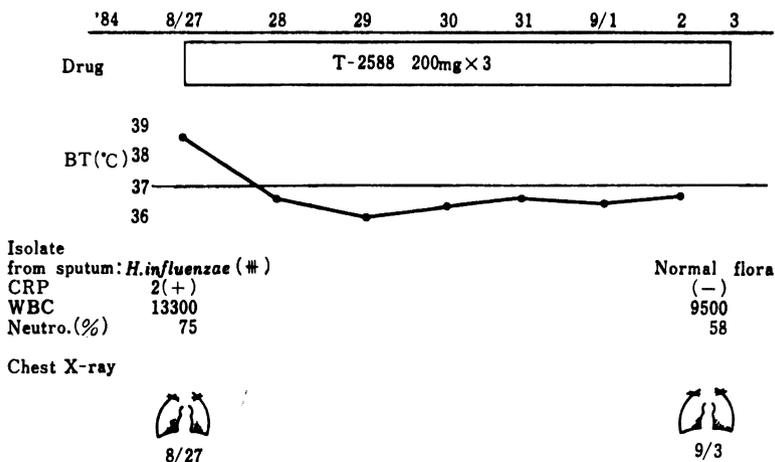
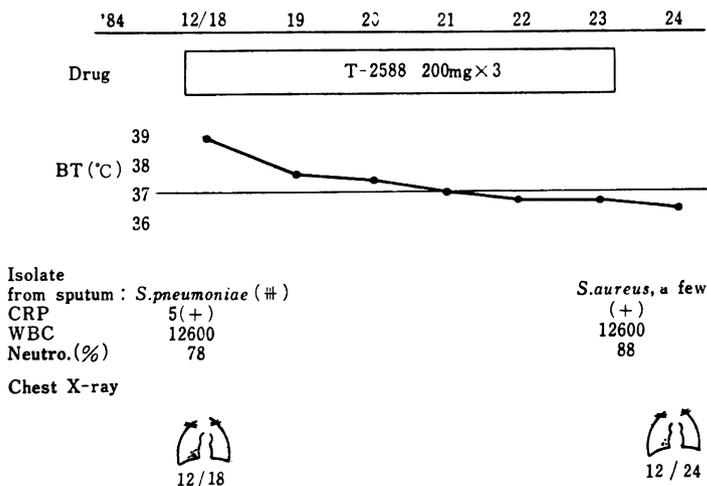


Fig. 19 Case 20, S. S., 53 y. o., M., Clinical diagnosis : Pneumonia



経口投与を開始した。臨床経過は Fig. 18 に示したように、胸部レントゲン上浸潤影は減少し、自覚症状および炎症所見の改善が認められ、有効と判定した。

症例 2 瀬○周○ 53 歳 男 (症例番号 20)

臨床診断：肺炎，慢性腎炎

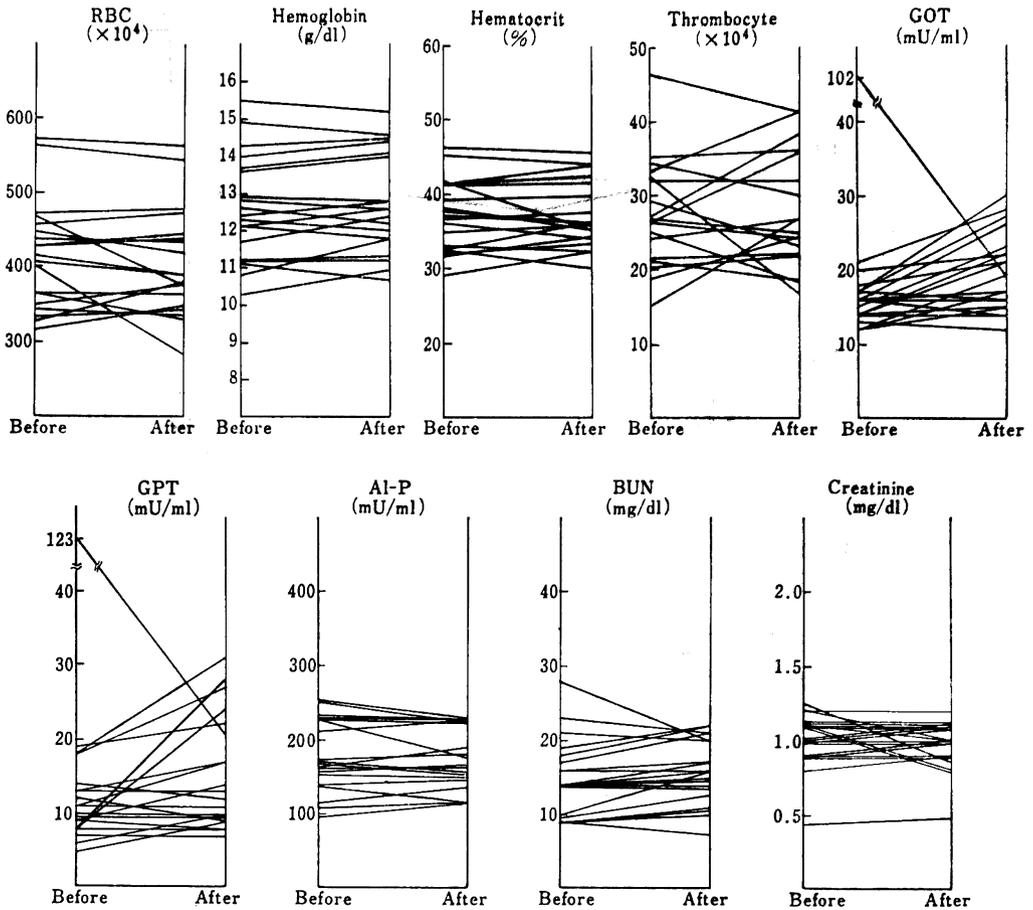
以前より慢性腎炎のため当科外来で経過観察中であつた。昭和 59 年 12 月 17 日より 38.5°C の発熱があり、翌日入院となった。胸部レントゲン写真では、右下肺野に浸潤影を認めた。臨床検査では、CRP 5(+), 血沈 1 時間値 141 mm, 白血球数 12,600, 好中球 78% と強い炎症所見が認められ、喀痰より *S. pneumoniae* (卅)

が分離されたため、肺炎の診断にて、本剤 200 mg, 1 日 3 回, 6 日間投与した。臨床経過は, Fig. 19 に示したように、発熱をはじめとする症状は消失し、胸部レントゲン写真上浸潤影は著明に改善した。喀痰中の *S. pneumoniae* も速やかに消失したため、有効とした。

(4) 副作用

本剤投与前後における自、他覚的副作用の発現の有無を検討するとともに (Table 1), 血液検査, 肝機能検査および腎機能検査を実施し、その推移を Fig. 20 に示した。いずれも重篤な副作用はなかったが、軽度の好酸球増多を 1 例にみとめた。

Fig. 20 Laboratory data before and after administration of T-2588



III. 考 案

T-2588 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された新しい経口用エステル型 cephem 系抗生物質で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、また β -ラクタマーゼに対しても従来の経口 cephem 剤に比べ安定である¹⁾。

私達の検討でも、各種臨床分離菌株に対する本剤の抗菌力は、対象とした CXD, CCL, AMPC, NFLX, MINO と比較して、グラム陽性球菌に対しては、AMPC に次いで優れた成績であり、腸内細菌群に対しても、NFLX に次いで優れた抗菌力を示した。特に *P. morgani*, *P. vulgaris* および *S. marcescens* に対しては、他の経口 cephem 剤である CXD, CCL の MIC 値がすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上であったのに対し、本剤の MIC 値のピークは、それぞれ 0.1, 0.2, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。*H. influenzae* に対しては、本剤が最も優れた抗菌力を示し、すべての菌株が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発

育が阻止された。更に、従来の経口 cephem 剤に耐性とされている *C. freundii* や *E. cloacae* に対しても²⁻⁵⁾、本剤は優れた抗菌活性を示した。

慢性気管支炎 2 例に対し、本剤 200 mg を経口投与した場合の血中および喀痰内移行濃度を検討した。血中最高濃度は、3.2 $\mu\text{g/ml}$ (2 時間後) と 0.9 $\mu\text{g/ml}$ (4 時間後) であった。他の経口 cephem 系抗生剤である CXD, CCL と比較すると²⁻⁵⁾、投与量が異なるために判定が難しいが、やや劣るものと思われた。喀痰内濃度についても同様に低く、1 例では投与後 3~4 時間目に最高となり、その値は 0.084 $\mu\text{g/ml}$ であった。他の 1 例においては、すべて測定限界値以下であった。本剤が β -ラクタマーゼに対して安定であることを考えると、本剤の臓器内移行については、今後症例を追加し検討する必要があるものと思われた。

慢性気管支炎 11 例、肺炎 3 例、気管支拡張症 3 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、肺化膿症 1 例、気道感染症

+気管支喘息1例の合計20例の呼吸器感染症患者に、本剤を投与した場合の臨床効果について検討を加えた。総合的には、有効11、やや有効6、無効2、判定不能1で、有効率は57.9%であった。急性肺感染症の肺炎3例では、すべて有効の成績であったが、慢性気管支炎をはじめとする慢性気道感染症では、肺炎より劣る成績であった。

分離起炎菌としては、*H. influenzae* 11, *S. pneumoniae* 2, *K. pneumoniae* 1, *K. ozaenae* 1, *E. aerogenes* 1, *A. calcoaceticus* 1, *P. aeruginosa* 1の7菌種、18菌株が分離された。このうち10株が本剤投与により消失(このうち3株は菌交代)し、全体としての除菌率は55.6%であった。菌交代した3例についてみると、投与後すべての症例に*S. aureus*が出現していた。これらの菌株についての薬剤感受性試験は実施しなかったが、耐性化の問題を含め、今後検討の余地が残されているものと思われた。*H. influenzae*感染11例についてみると、7例が除菌されたが(このうち2例では*S. aureus*に菌交代した)、本剤の*in vitro*での抗菌力を考えると不十分な成績であり、前述のごとく本剤の臓器内移行には問

題があることも考えられた。

副作用としては、いずれも重篤なものはないが、1例において軽度の好酸球増多を認めた。

以上の結果より、本剤は副作用も少なく、広く呼吸器感染症を中心とした細菌感染症に対して、臨床効果が期待されるものと思われた。

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, 東京, 1985
- 2) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法(MIC 2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982
- 3) 重野芳輝, 他(2施設18名): Cefaclorに関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-7): 320~333, 1979
- 4) 中富昌夫, 他(2施設15名): Cefadroxil (BL-S 578)に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-2): 249~256, 1980
- 5) 重野芳輝, 他(2施設20名): Cefroxadine (CGP-9000)に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-3): 291~302, 1980

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-2588, A NEW CEPHEM ANTIBIOTIC

KENJI MORI, HIROKO NAKAZATO, MASAO NAGASAWA, NAOFUMI SUYAMA,
HIRONOBU KOGA, YOSHIAKI FUKUDA, KOICHI WATANABE, HIKARU TANAKA,
AKIMITSU TOMONAGA, YOSHITERU SHIGENO, YOJI SUZUYAMA, MASAKI HIROTA,
ATSUSHI SAITOH and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine

NOBUCHIKA KUSANO, MITSUO KAKU, KAZUO NODA, KAZUYUKI SUGAWARA,
CHIKAKO MOCHIDA and KEIZO YAMAGUCHI

The Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

YASUMASA DOTSU and YUKINOBU MISHIMA

The Department of Internal Medicine, Goto Central Hospital

Laboratory and clinical studies were carried out on T-2588, a newly developed oral cephem antibiotic. The following results were obtained.

1) Antibacterial activity

The antibacterial activity of T-2588 was examined by the serial microbroth dilution method using MIC 2000 system (Dynateck Co.). The minimum inhibitory concentrations (MICs) of T-2588 against a total of 657 clinical isolates were compared with those of cefroxadine (CXD), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC), norfloxacin (NFLX) and minocycline (MINO). The antimicrobial activity of T-2588 against gram-positive cocci was the most potent next to AMPC. T-2588 proved the most active against *Enterobacteriaceae* next to NFLX among the tested antibiotics. In addition, it was the most potent against *H. influenzae* and all the strains were inhibited to grow in the concentration of less than 0.05 $\mu\text{g/ml}$.

2) Serum and sputum levels of T-2588

Two hundred mg of T-2588 was given orally to two patients with chronic bronchitis. The maximum serum levels were 3.2 $\mu\text{g/ml}$ in one patient and 0.9 $\mu\text{g/ml}$ in the other. The peak sputum concentration was obtained 3-4 hours after administration with the value of 0.084 $\mu\text{g/ml}$ in one case. In the other case, all samples proved under the detectable limit of measurement.

3) Clinical evaluation and adverse reaction

A total of 20 patients with respiratory tract infections (chronic bronchitis 11, pneumonia 3, bronchiectasis 3, diffuse panbronchiolitis 1, lung abscess 1 and respiratory infection+bronchial asthma 1) were given 300~600 mg of T-2588 daily for 6~18 days. The overall efficacy rate was 57.9% (good in 11, fair in 6, poor in 2 and unassessable in 1).

Hematochemical tests, and renal and liver function tests were performed before and after administration of T-2588. No significant adverse reactions were observed. However, one patient showed slight and transient eosinophilia.