

T-2588 に関する基礎的・臨床的研究

—慢性呼吸器感染症を中心に—

力富直人・宇塚良夫・永武毅・土橋賢治・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

T-2588 は腸管で加水分解され T-2525 となり抗菌力を発揮する。T-2525 は β -lactamase に抵抗性で、インフルエンザ菌を始めグラム陰性菌に対し、従来の経口セフェムとは一線を画す抗菌力を持っている。本剤の呼吸器感染症における有用性を検討する目的で *in vitro* 抗菌力および臨床試験を行なった。

黄色ブ菌 26 株はすべて $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上、肺炎球菌 51 株は MIC_{50} が $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、インフルエンザ菌 42 株はすべて $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、ブランハメラ・カタラーリス 23 株は $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、耐性側に 18 株 (78%) が存在した。大腸菌 10 株中 9 株は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、肺炎桿菌 16 株はすべて $0.1 \sim 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布した。

喀痰への移行は 100 mg 投与症例で $0.075 \mu\text{g}/\text{ml}$ で対血中ピーク比 7.1% であった。200 mg 投与症例では喀痰中ピーク濃度 $0.76 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、気管支分泌物中濃度 $1.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、喀痰中の対血中ピーク比 29%，気管支分泌物の対血中ピーク比は 46% であった。

呼吸器感染症 20 症例に使用した。全体での有効率は 70% で、内訳は急性気管支炎 3/3、肺炎 1/1、慢性気管支炎 9/13、気管支拡張症 0/2、D.P.B. 1/1 に有効であった。起炎菌は 20 症例中 19 例に 24 株がみつかりインフルエンザ菌は 11 株中 9 株 (82%)、ブランハメラ・カタラーリス 6 株中 3 株 (50%)、肺炎球菌 3 株中 2 株 (67%)、黄色ブ菌 2 株中 0 (0%)、溶連菌 1 株中 1 株 (100%)、緑膿菌 1 株中 0 (0%) に除菌効果が認められた。副作用は認められなかった。

T-2588 (Fig. 1) は 7 位側鎖に第 3 世代セフェム同様にメトキシイミノ基とアミノチアゾール基をもち、3 位にメチルテトラゾール基をもつ新しい経口セフェム剤¹⁾で、腸管のエステラーゼにより加水分解されて抗菌力をもつ T-2525 (Fig. 2) となるプロドラッグ剤である。T-2525 は従来の経口セフェム剤と違い、インフルエンザ菌に対し格段に強い抗菌力を示し、かつ大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス属にも他の経口セフェム剤より優れた抗菌活性をもつ²⁾。また各種細菌の β -lactamase に抵抗性である。これらの特長が、当科呼吸器感染症患者由來の

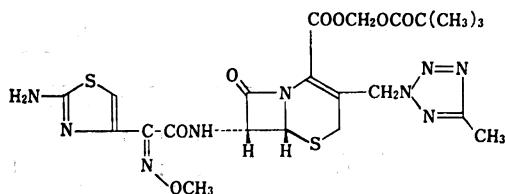
病原細菌に対し *in vitro* にいかなる抗菌力をもつか、また実際に呼吸器感染症患者に使用してその有用性を検討した。同時に本剤投与中の血中、喀痰中、病巣気管支分泌物中濃度も測定し、本剤の臨床的特性を体内動態より解析しようとした。

I. 方法および材料

(1) 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

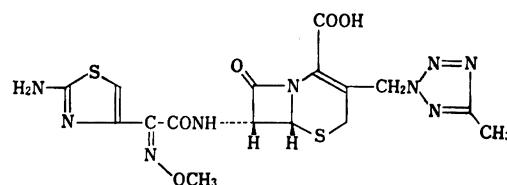
当科呼吸器感染症患者由來の病原性明確な起炎菌³⁾を用いて日本化療法学会標準法に準じて MIC 測定を行なった。菌株は 1982 から 1984 年分離の黄色ブ菌 26 株、

Fig. 1 Chemical structure of T-2588



pivaloyloxymethyl (+)-(6R, 7R)-7-[*Z*]-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

Fig. 2 Chemical structure of T-2525



(+)-(6R, 7R)-7-[*Z*]-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. pneumoniae* (51 strains)

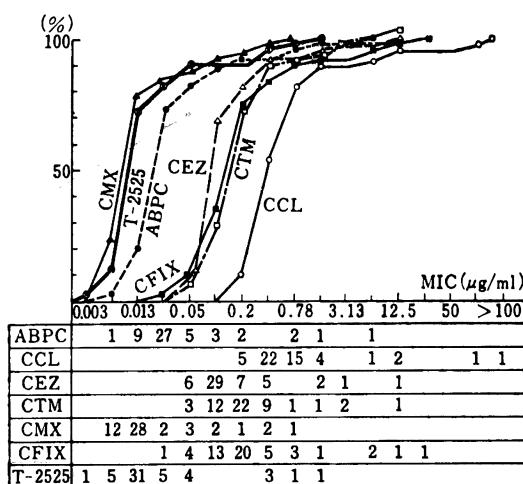
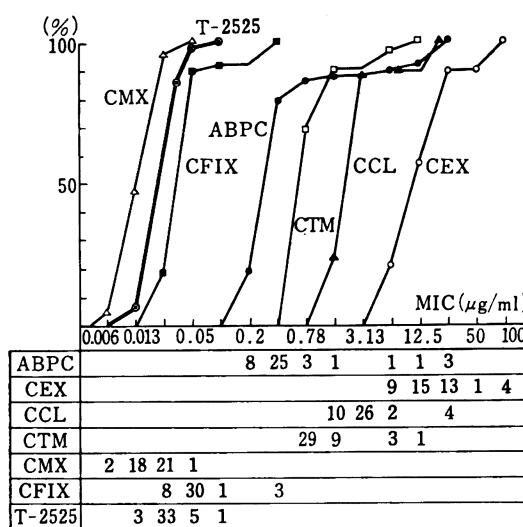


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *H. influenzae* (42 strains)



42 株すべて $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の高い感受性を示しており耐性化は認められず、CMX に近い感受性パターンであり、ABPC と比較しても優れていた。

④ ブランハメラ・カタラーリスの感受性 (Fig. 6)
ブランハメラ 23 株の感受性パターンは明らかな 2 峰性を示し、 $0.78\sim3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ の方に 18 株 (78%) が分布しているが AMPC よりは良い感受性を示している。CFIX に対しては 2 株 (9%) が $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ に認められるもの、その他はすべて $0.1\sim1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *B. catarrhalis* (23 strains)

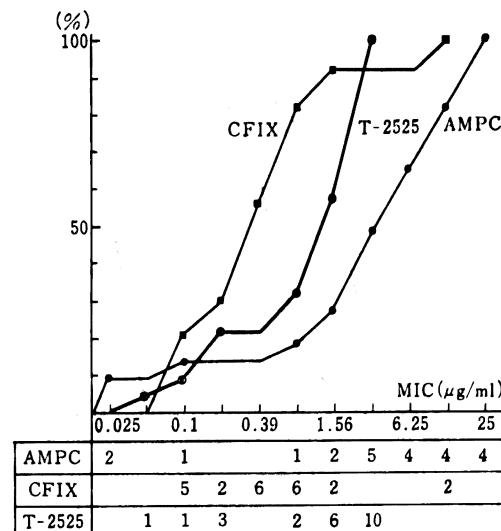
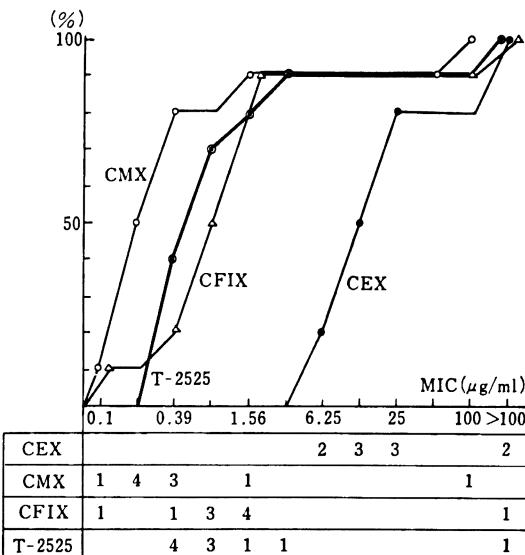


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (10 strains)



し、T-2525 より良い感受性を有していた。

⑤ 大腸菌の感受性 (Fig. 7)

本剤に対し 10 株中 9 株 (90%) が $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布し、CFIX とほぼ同様であったが、注射剤の CMX は本剤よりすぐれた感受性を示した。しかしすべてが $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布する cephalaxin (CEX) の成績と比較して極めて良い感受性であった。

⑥ 肺炎桿菌に対する抗菌力 (Fig. 8)

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (16 strains)

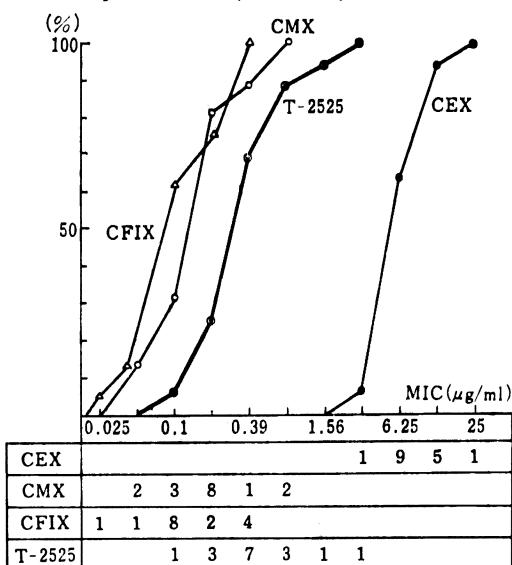


Fig. 9 Case No. 5 H. H. Diffuse pan bronchiolitis 44 y. o. male 55 kg

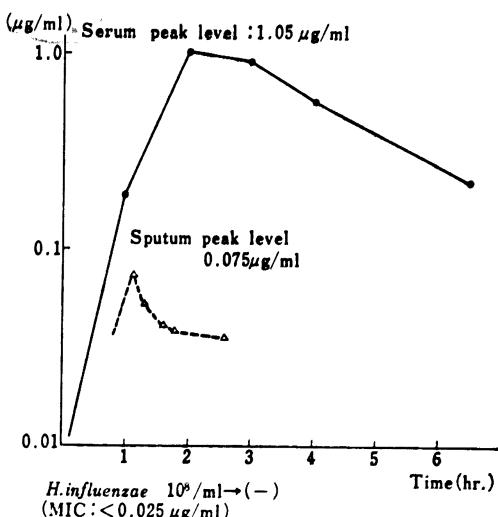
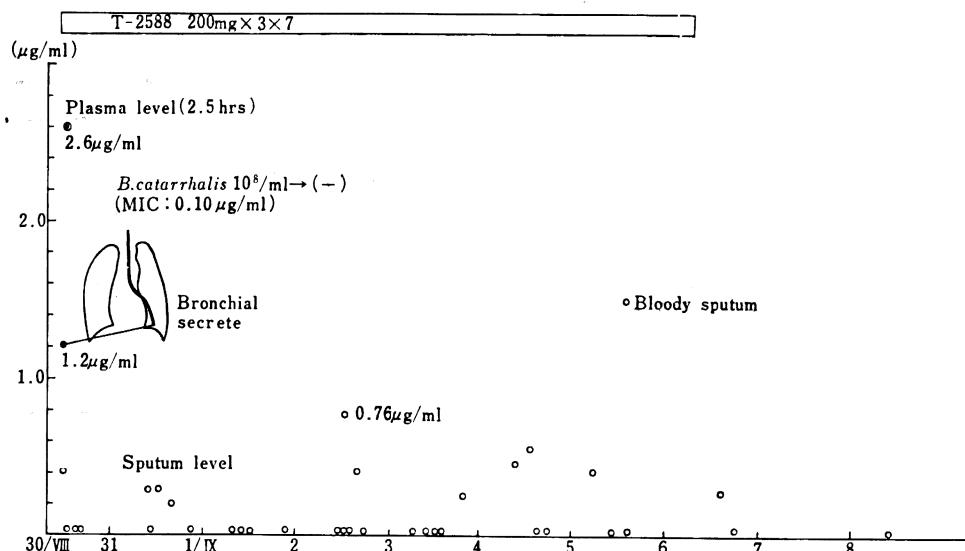


Fig. 10 Case No. 10 S. K. Chronic bronchitis 43 y. o. female 45 kg



T-2525に対する本菌16株の感受性分布は0.1から3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで幅広く分布しているが、そのピーク値は0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CMXより2倍、CFIXより約4倍ほどMICは高いが、すべて3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布するCEXより、著明に優れた感受性成績であった。

(2) 臨床例における体液内濃度

Fig. 9はTable 1症例5のインフルエンザ菌感染急性増悪時のび慢性汎細気管支炎に本剤100mgを初回投与

した後の血液、喀痰を経時的に採取し、濃度を測定したものである。2時間後の血中濃度ピーク値1.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対し、喀痰の濃度は0.075 $\mu\text{g}/\text{ml}$ がピークで移行率は7.1%であった。起炎菌のMICは<0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で後の症例で示すように本剤投与後すみやかにインフルエンザ菌は消失した。Fig. 10は症例10(Table 1)の慢性気管支炎のブランハメラ・カターリスによる急性増悪時にT-2588 200mgを1日3回投与したときのもので、初

Table 1 Clinical effect of T-2588

No.	Patient	Diagnosis	Other disease	Bacteriological (/ml) examination (MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$)	Dose mg \times times \times day	Clinical effect	Side effect
1	A.Y. (M) 59y. 56kg	Chr. bronchitis	old T.B.	<i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$	$100 \times 3 \times 7$	Good	(-)
2	S.T. (F) 64y. 66kg	Acute bronchitis	old T.B.	<i>S. haemolyticus</i> $10^8 \rightarrow (-)$ (MIC : 0.013)	$100 \times 3 \times 7$	Good	(-)
3	S.S. (M) 59y. 60kg	Bronchiectasis	Bronchial asthma	<i>B. catarrhalis</i> $10^7 \rightarrow 10^7$ (MIC : 1.56)	$100 \times 3 \times 7$	Poor	(-)
4	R.N. (M) 58y. 69.5kg	Chr. bronchitis		<i>H. influenzae</i> $10^7 \rightarrow P. aeruginosa$ 10^7 (MIC : 0.013) (MIC : ≥ 100) $\rightarrow B. catarrhalis$ 10^9 (MIC : 1.56)	$100 \times 3 \times 7$	Good	(-)
5	H.H. (M) 44y. 55kg	Diffuse pan bronchiolitis	Chr. sinusitis	<i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$ (MIC : < 0.025)	$100 \times 3 \times 7$	Good	(-)
6	H.M. (F) 52y. 47kg	Pneumonia		<i>H. influenzae</i> $10^6 \rightarrow (-)$	$100 \times 3 \times 13$	Good	(-)
7	T.N. (M) 54y. 56kg	Chr. bronchitis	Chr. hepatitis	<i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow S. aureus$ 10^6	$100 \times 3 \times 7$	Good	(-)
8	O.T. (M) 58y. 53kg	Chr. bronchitis	C.P.E.	<i>H. influenzae</i> $10^9 \rightarrow 10^8$ <i>B. catarrhalis</i> $10^9 \rightarrow 10^8$ <i>S. pneumoniae</i> $10^9 \rightarrow (-)$	$100 \times 3 \times 7$	Fair	(-)
9	S.H. (F) 62y. 50kg	Chr. bronchitis	Chr. sinusitis	<i>B. catarrhalis</i> (MIC : 0.39) $10^8 \rightarrow 10^8$ <i>P. aeruginosa</i> $10^9 \rightarrow 10^8$	$200 \times 3 \times 7$	Poor	(-)
10	S.K. (F) 43y. 45kg	Chr. bronchitis	Chr. sinusitis	<i>B. catarrhalis</i> $10^8 \rightarrow (-)$ (MIC : 0.10)	$200 \times 3 \times 7$	Good	(-)
11	M.S. (F) 58y. 60.5kg	Bronchiectasis		<i>S. aureus</i> $10^8 \rightarrow 10^7$ (MIC : 6.25)	$100 \times 3 \times 7$	Fair	(-)
12	S.H. (M) 79y. 61kg	Chr. bronchitis	C.V.D.	<i>S. pneumoniae</i> (#) $\rightarrow (-)$	$100 \times 3 \times 7$	Good	(-)
13	K.O. (M) 73y. 52kg	Chr. bronchitis		<i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$	$100 \times 3 \times 7$	Good	(-)
14	T.I. (M) 46y. 57kg	Chr. bronchitis	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow 10^8$ <i>S. pneumoniae</i> $10^8 \rightarrow 10^8$	$100 \times 3 \times 7$ $200 \times 3 \times 5$	Poor	(-)
15	T.U. (F) 43y. 43kg	Chr. bronchitis	Bronchial asthma	<i>S. aureus</i> $10^4 \rightarrow 10^5$	$100 \times 3 \times 7$	Poor	(-)
16	T.H. (M) 80y. 49kg	Chr. bronchitis	L.K.	<i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$ (MIC : 0.05)	$100 \times 3 \times 7$	Good	(-)
17	M.Y. (M) 34y. 96kg	Acute bronchitis	D.M. Fatty liver	<i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$	$200 \times 3 \times 7$	Good	(-)
18	K.T. (M) 69y. 54kg	Chr. bronchitis	C.P.E.	<i>B. catarrhalis</i> $10^6 \rightarrow (-)$ (MIC : 0.1)	$100 \times 3 \times 7$	Good	(-)
19	S.A. (F) 36y. 48kg	Acute bronchitis		Normal flora $\rightarrow B. catarrhalis$ 10^6 (MIC : 0.39)	$100 \times 3 \times 7$	Good	(-)
20	Y.N. (F) 60y. 51kg	Chr. bronchitis	Chr. sinusitis	<i>B. catarrhalis</i> $10^7 \rightarrow (-)$ (MIC : 0.2) <i>H. influenzae</i> $10^9 \rightarrow (-)$ (MIC : ≤ 0.025)	$100 \times 3 \times 10$	Good	(-)

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

No.	Name	RBC($\times 10^4$)	Hb(g/dl)	WBC($/mm^3$)	ESR(')	CRP	GOT(U)	GPT(U)	Al-P(U)	BU(N(mg/dl))	S-Cr(mg/dl)
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	A.Y.	474	N.D.	14.2	N.D.	11,500	N.D.	25	20	3+	+
2	S.T.	400	395	12.2	11.6	16,500	6,900	16	32	6+	-
3	S.S.	467	441	14.6	14.4	11,600	8,200	1	3	-	-
4	R.N.	462	418	13.8	13.6	6,700	5,100	60	20	+	-
5	H.H.	452	478	12.3	12.5	11,200	6,400	10	13	+	+
6	H.M.	402	373	12.2	11.2	7,400	3,700	102	45	5+	-
7	T.N.	421	386	13.9	13.1	7,700	5,300	38	30	3+	-
8	O.T.	451	469	13.8	14.2	4,700	3,700	14	11	-	-
9	S.H.	435	433	11.6	11.6	5,200	5,900	65	37	2+	-
10	S.K.	377	357	12.3	12.1	4,800	7,600	16	85	-	3+
11	M.S.	454	487	13.9	14.8	5,600	4,600	39	18	+	-
12	S.H.	455	481	14.9	15.7	6,200	5,800	3	3	-	-
13	K.O.	470	483	15.6	16.0	5,300	4,700	13	9	3+	-
14	T.I.	411	492	12.7	15.0	3,600	5,200	11	10	-	-
15	T.U.	469	452	14.7	14.1	11,200	7,800	N.D.	15	-	-
16	T.H.	329	350	9.2	9.7	5,300	4,000	93	55	3+	2+
17	M.Y.	518	531	16.1	16.3	11,600	8,600	13	3	2+	-
18	K.T.	452	436	14.7	14.2	4,100	3,800	32	21	2+	+
19	S.A.	456	449	12.4	12.4	7,400	8,600	13	-	-	11
20	Y.N.	400	402	12.0	12.1	8,200	5,900	73	25	3+	-

N.D.: not done

* Normal range of Al-P (RAU) 3~13

回投与 2 時間半後に血液、気管支分泌物を採取し、その後投与終了日までのすべての喀痰を経時に採取し、そのすべてについて濃度を測定したものである。血中濃度は $2.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、気管支分泌物は $1.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、喀痰中濃度は血痰を除けば $0.76 \mu\text{g}/\text{ml}$ がピーク値で、血中濃度に対し気管支分泌物は 46%，喀痰中ピーク値は 29% と極めて良い移行を示し、MIC が $0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ である起炎菌のブランハメラ・カタラーリスは投与後消失した。

(3) 臨床検討成績

本剤で治療を行なった 20 症例について、年齢、体重、疾患名、起炎菌とその経過、投与量、投与期間、臨床効果、副作用を Table 1 に、投与前後の臨床検査成績を Table 2 に示した。

① 臨床効果

疾患別臨床効果を Table 3 に示した。気管支拡張症 2 例と慢性気管支炎 4 例にやや有効以下の成績がみられ、全体での有効率は 70% であった。ただし著効例はなかった。

② 起炎菌別効果 (Table 4)

起炎菌を確定できなかった 1 例を除く 19 症例より全 24 株の起炎菌を分離した。複数菌感染例が Table 1 に

示すように 4 例に認められた。Table 4 にその各菌種別の細菌学的効果と、投与後の交代菌を示す。A 群溶連菌は 1 株中 1 株、インフルエンザ菌は 11 株中 9 株 (82%)、肺炎球菌は 3 株中 2 株 (67%) が除菌されているがブランハメラ・カタラーリスは 6 株中 3 株が除菌できなかつた。ブランハメラ・カタラーリス 6 株中 MIC 測定ができる 5 株についてみると $0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の 3 株はいずれも除菌されたのに対し、 $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の 2 株は除菌することができなかつた。黄色ブ菌 2 株、緑膿菌 1 株の分離菌株は除菌されず、黄色ブ菌のうち MIC が測定できた 1 株は $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。菌交代として黄色ブ菌 1 株、ブランハメラ・カタラーリス 2 株、緑膿菌 1 株が出現したがブランハメラ・カタラーリス 2 株の MIC は $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ と $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、緑膿菌 1 株の MIC は $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。複数菌感染例で除菌効果の解離がみられたのは No. 8 の 1 例で、肺炎球菌の消失、他のインフルエンザ菌とブランハメラ・カタラーリスの 2 菌種は存続し、臨床効果はやや有効に止まつた。

③ 特徴ある症例の検討

興味ある症例を以下に呈示する。

症例 No. 5 H.H. び慢性汎細気管支炎 44 歳男 (Fig. 11)

Table 3 Clinical response to T-2588 treatment

Diagnosis	No. of cases	No. with response of				% of satisfactory clinical response
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute bronchitis	3		3			100
Pneumonia	1		1			100
Chronic bronchitis	13		9	1	3	69
Bronchiectasis	2			1	1	0
Diffuse pan bronchiolitis	1		1			100
Total	20		14	2	4	70

Table 4 Bacteriological response to T-2588 treatment

Species	No. of strains	No. of strains			% of bacteriological response	Super-infected
		Eradicated	Decreased	Persisted		
<i>S. aureus</i>	2			2	0	1
<i>S. haemolyticus</i> (A group)	1	1			100	
<i>S. pneumoniae</i>	3	2		1	67	
<i>B. catarrhalis</i>	6	3		3	50	2
<i>H. influenzae</i>	11	9		2	82	
<i>P. aeruginosa</i>	1			1	0	1
Total	24	15		9	63	

Fig. 11 Case No. 5 H. H. Diffuse pan bronchiolitis 44 y. o. male 55 kg

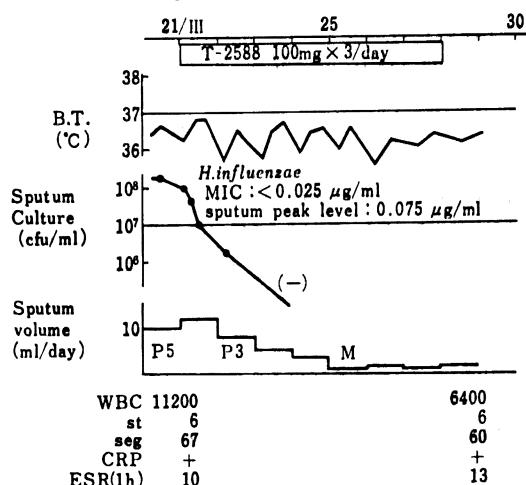


Fig. 13 Case No. 3 S. S. Bronchiectasis 59 y. o. male 60 kg

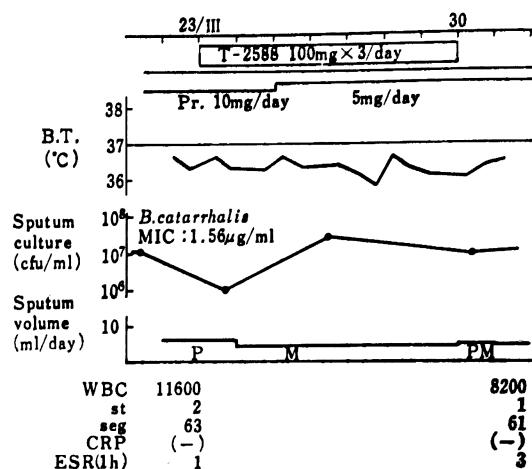
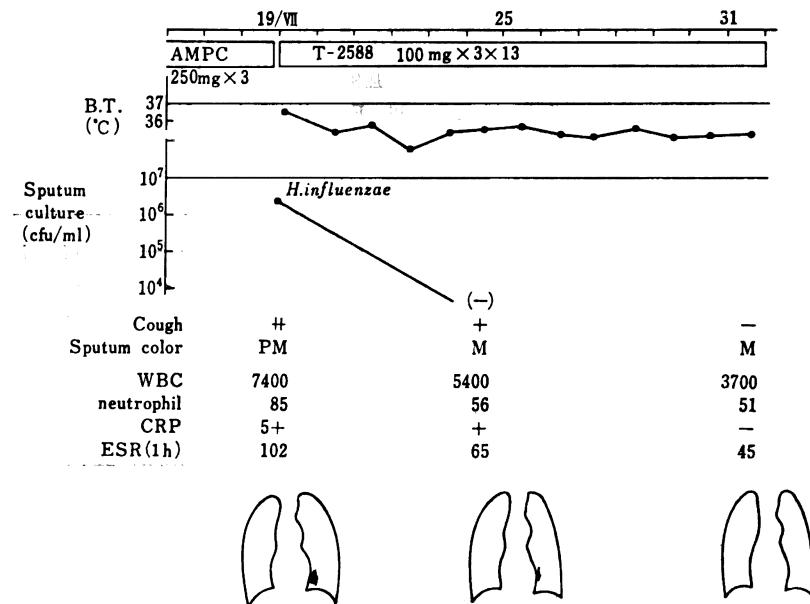


Fig. 12 Case No. 6 H. M. Pneumonia 52 y. o. female 47 kg



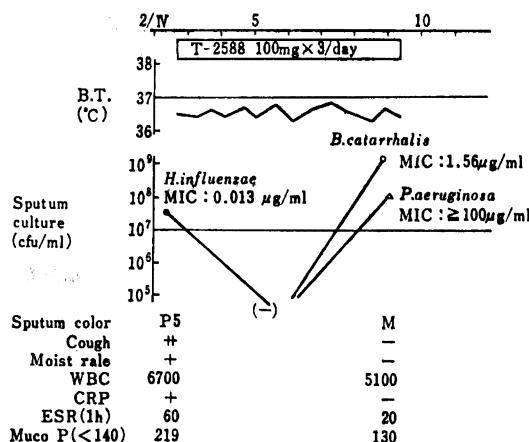
本例はび慢性汎細気管支炎のインフルエンザ菌による急性増悪例で本剤 100 mg を 1 日 3 回 1 週間投与した。T-2525 の起炎菌に対する MIC は <0.025 µg/ml で、本剤投与初日の喀痰中濃度ピーク値は 0.075 µg/ml とそれを上回り、インフルエンザ菌は翌日より喀痰から消失し喀痰量と性状が改善し、白血球数も正常化し有効と判定された。

症例 No. 6 H. M. 肺炎 52 歳 女 (Fig. 12)

Amoxicillin (AMPC)無効のインフルエンザ菌性肺炎に対し本剤 100mg 1 日 3 回、計 13 日間投与で菌の消失と咳、喀痰性状、CRP、好中球数、赤沈の改善をみ、有効と判定された。本菌は β -lactamase 非産生菌ではあるが前投与の AMPC の投与量は 250 mg × 3/日であり、その投与量が不十分なため無効と推測された。

症例 No. 3 S. S. 気管支拡張症（気管支喘息）59 歳 男 (Fig. 13)

Fig. 14 Case No. 4 R.N. Chronic bronchitis
58 y.o. male 69.5 kg



プランハメラ・カタラーリスによる増悪に対し、本剤 100 mg を 1 日 3 回、計 7 日間投与したが、MIC 1.56 µg/ml の本菌は一時減少したが消失せず、臨床症状の改善も明確でなかった。WBC の減少はブレドニゾロン減量の関与があると思われる。本例は無効と判定された。

症例 No. 4 R.N. 慢性気管支炎 58 歳 男 (Fig. 14)

慢性気管支炎のインフルエンザ菌による増悪に本剤を 100 mg 1 日 3 回、計 7 日間使用した。MIC 0.013 µg/ml のインフルエンザ菌は消失したが代って MIC 1.56 µg/ml のプランハメラ・カタラーリスと MIC 100 µg/ml 以上の膿瘍菌が出現した。しかし臨床症状と検査所見の悪化を認めず、この 2 菌種の出現は単なる菌交代現象と判定し、本剤は有効と判定した。

III. 考 察

T-2588 は第 3 世代セフェム類似の側鎖を有する新経口セフェム剤であり、加水分解されて抗菌活性をもつ T-2525 に変化するプロドラッグである。T-2525 はインフルエンザ菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス属などのグラム陰性桿菌に優れた抗菌力をもち、その抗菌スペクトラムは第 2、第 3 世代のセフェムに匹敵し、従来の経口セフェム剤と一線を画するものである。今回の研究の目的は本剤の持つ特性が呼吸器病原菌に対し *in vitro* でどのような抗菌力を発揮するか、かつそれが臨床の場合にどのように反映するか、また血中、喀痰中、気管支分泌物中の薬剤の移行の良否を検討することにあった。*In vitro* 抗菌力においては当科分離の呼吸器病原菌のうち、肺炎球菌 51 株に対し 90% の株が MIC 0.05 µg/ml 以下という第 3 世代セフェム注射剤の CMX に匹敵す

る抗菌力を示し、インフルエンザ菌 42 株ではすべて 0.1 µg/ml 以下の感受性で、CMX とほぼ同様であり、ABPC 耐性菌も十分感受性を保持していた。大腸菌 10 株で 3.13 µg/ml 以下に 90%、肺炎桿菌では 3.13 µg/ml 以下に MIC 分布し、CMX 同様良い成績であったが、本剤が経口薬であり、1 回投与量がある程度制限されることを考えると、これらの菌による呼吸器感染症に対する効果は肺炎球菌や、インフルエンザ菌ほどは期待できないと思われる。また黄色ブ菌 26 株はすべて 3.13 µg/ml 以上に感受性があり、CCL よりも感受性菌が少なかつた。プランハメラ・カタラーリスに対しては AMPC よりも良いが 2 峰性の感受性分布を示し、しかも 0.78 µg/ml 以上の耐性側へ 80% が分布し、プランハメラ感染症に対する本剤臨床応用後の耐性化の促進が懸念される。以上の薬剤の *in vitro* 抗菌力の特徴は肺炎球菌には第 3 世代セフェム剤同様の極めてすぐれた抗菌力を有し、インフルエンザ菌では ABPC 耐性菌も含めこれも第 3 世代セフェム剤に匹敵する抗菌力をもつが、黄色ブ菌には期待できず、プランハメラ・カタラーリスへの効果については要注意ということになろう。

体内動態ではび慢性汎細気管支炎例の 100 mg 1 日 3 回投与例で、喀痰中濃度ピーク値が 0.075 µg/ml、慢性気管支炎例の 200 mg 1 日 3 回投与例で喀痰中ピーク値 0.76 µg/ml であった。後者の気管支分泌物中濃度は 1.2 µg/ml と高かった。血中からの移行率に計算し直すと前者のび慢性汎細気管支炎例の喀痰中移行率 7.1%，後者の慢性気管支炎例で喀痰中移行率 29%，気管支分泌物への移行率 46% と他の β-lactam 剤より高く^①、本剤の血中から病巣気道への移行が良いことが示された。

実際の臨床の場での有効性は全般的に *in vitro* 効果を反映するものであった。ただしインフルエンザ菌 2 株、肺炎球菌 1 株で投与後も持続したものがあり、そのうち 1 例はインフルエンザ菌と肺炎球菌の複数菌感染例だった。インフルエンザ菌は MIC を測定しえなかつたが、β-lactamase 隆性で感受性菌であったと思われるところから薬剤の移行性がこの症例では低く、そのためインフルエンザ菌、肺炎球菌に有効な病巣濃度にまで到達しなかつたと推察した。しかしこの例での肺シンチグラムは行なっておらず、移行性が低いことを証明できなかつた。プランハメラ・カタラーリス感染症においては 50% が細菌学的にも無効で、これに加えて 2 例において本菌が交代菌として認められている。細菌学的無効例、または菌交代例のプランハメラ・カタラーリスの MIC は 0.39 および 1.56 µg/ml であり、有効例の MIC は 0.1~0.2 µg/ml と、0.39 µg/ml を境に有効、無効が分かれ、これは *in vitro* の耐性菌のボーダーが 0.39 µg/ml

にあることと合わせ興味深い。本菌感染症を1回100mgと1回200mg(1日3回投与)の両方法で治療を行ない両者を比較した。1回100mg1日3回投与4例中2例が有効で、1回200mg1日3回投与2例中1例が有効と両者とも有効率50%で、投与増量の効果はブランハメラ・カタラーリス感染症の場合明確でなかった。黄色ブ菌は2例とも無効で、交代菌としても1例にみられており、この点 *in vitro* の結果を明確に反映していたが、全国レベルの集計²⁾では有効成績が約50%で、当教室の成績と異なっていた。

以上要約すると①本剤の血中濃度は投与量に比し高くは上昇しないが、気管支分泌物や喀痰への移行がよい。②昨今問題となっているABPC耐性インフルエンザ菌⁷⁾を含めたインフルエンザ菌感染症に対し有効性が証明され、肺炎球菌、A群溶連菌による呼吸器感染症へも効果を発揮する。③しかしブランハメラ・カタラーリスは本剤への耐性を獲得しつつあり、近年の本菌感染症の増加を考えると⁸⁾、黄色ブ菌のセフェム耐性化⁹⁾と共に本剤の今後の臨床上の問題点となる可能性がある。

なお本剤の使用20例においては全く副作用や異常所見は経験されなかった点評価できる。

今後本剤の本格的臨床使用に当っての課題は、必要に応じ1日投与量の増加を考慮すべき点であろう。この場合副作用も十分に考慮されねばならない。呼吸器感染症に限ってみれば一部ブランハメラ感染症に不安はあるものの、インフルエンザ菌、肺炎球菌の両菌感染症は1日300~600mgの投与で十分な臨床効果が期待でき、これまでと異なった新しい経口セフェム剤といえよう。

文 献

- 1) 貞木 浩、今泉弘之、稻場太喜広、平川龍文、室谷美晴、渡辺泰雄、南新三郎、才川 勇: β -ラクタム系抗生物質の薬学的研究(第18報) 7 β -[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-substituted Methyl-3-cephem-4-carboxylic Acid 誘導体の合成並びに構造活性相関: 薬学雑誌 106(2): 129~146, 1986
- 2) 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
- 3) 松本慶蔵、宇塚良夫、田口幹雄: 咳痰内細菌叢定量培養法(咳痰定量培養法— $\geq 10^7/ml$ の意義と再検討)。メディヤサークル 29(5): 181~199, 1984
- 4) 中村 隆、松本慶蔵、横山誠一: 新しい気管支局所採痰法。日本医事新報 No. 2296: 15~19, 1968
- 5) 松本慶蔵、野口行雄、宇塚良夫、他: Cefatrizineに関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心。Chemotherapy 24: 1800~1807, 1976
- 6) 松本慶蔵、永武 毅、宍戸春美、力富直人、他: 呼吸器感染症を場とする Lenampicillin (KBT-1585) の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32(S-8): 397~411, 1984
- 7) 松本慶蔵、宍戸春美、高橋 淳、渡辺貴和雄: インフルエンザ菌感染症。医学のあゆみ 131(13): 818~826, 1984
- 8) 宇塚良夫、永武 毅: ブランハメラ。Today's therapy 9(1): 26~32, 1985
- 9) 松本慶蔵、工藤和治、宇塚良夫、渡辺貴和雄: 本邦における最近の病原性明確な黄色ブドウ球菌、第1報 β -lactam 薬感受性について。Chemotherapy 32: 344~353, 1984

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

NAOTO RIKITOMI, YOSHIO UZUKA, TSUYOSHI NAGATAKE,

KENJI TSUCHIHASHI and KEIZO MATSUMOTO

Department of Internal Medicine, Institute for
Tropical Medicine, Nagasaki University

T-2588 is a prodrug of T-2525 which has a similar chemical structure and antibacterial activity to the cephem of third generation.

Clinical and laboratory studies were performed on T-2525 and T-2588 in order to evaluate its usefulness in respiratory tract infections. Minimal inhibitory concentrations (MICs) of T-2525 against 26 strains of respiratory pathogenic *S. aureus* were $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$, 51 strains of *S. pneumoniae* were $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ ($\text{MIC}_{50} : 0.05 \mu\text{g/ml}$), 42 strains of *H. influenzae* were $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$, 23 strains of *B. catarrhalis* were $0.05-3.13 \mu\text{g/ml}$, 9 out of 10 strains of *E. coli* were $0.89-3.13 \mu\text{g/ml}$ and 16 strains of *K. pneumoniae* were $0.1-3.13 \mu\text{g/ml}$.

In two patients, concentration of T-2525 in sputum and serum were measured. Concentration of bronchial secretes was also measured in one patient. In the case with a dose of 300 mg daily, the peak sputum level was $0.075 \mu\text{g/ml}$, while in the other with a dose of 600 mg daily was $0.76 \mu\text{g/ml}$.

The ratios of peak sputum level to peak serum level ranged from 7.1 to 29%, while a ratio of maximum intrabronchial level to peak serum level was as high as 46%.

Twenty patients with respiratory tract infections (acute bronchitis 3, pneumonia 1, chronic bronchitis 13, bronchiectasis 2, diffuse pan bronchiolitis 1) were treated with T-2588 in doses ranging from 300 to 600 mg daily. Clinical efficacy was observed in fourteen of 20 patients (70%). Fifteen of 24 causative organisms (0/2 *S. aureus*, 1/1 *S. haemolyticus*, 2/3 *S. pneumoniae*, 3/6 *B. catarrhalis*, 9/11 *H. influenzae*, 0/1 *P. aeruginosa*) were eradicated. No adverse effect was observed.

From these results, it was concluded T-2588 is one of the effective and useful antibiotic for the treatment of lower respiratory tract infections.