

## 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  $\beta$ -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。

黄色ブドウ球菌 26 株はすべて 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以上、肺炎球菌 51 株は MIC<sub>90</sub> が 0.05  $\mu\text{g/ml}$ 、インフルエンザ菌 42 株はすべて 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下、ブドウ球菌・カタラーリス 23 株は 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$  で、耐性側に 18 株 (78%) が存在した。大腸菌 10 株中 9 株は 0.39~3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、肺炎桿菌 16 株はすべて 0.1~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。

喀痰への移行は 100 mg 投与症例で 0.075  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$ 、気管支分泌物中濃度 1.2  $\mu\text{g/ml}$  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 株がみつきインフルエンザ菌は 11 株中 9 株 (82%)、ブドウ球菌・カタラーリス 6 株中 3 株 (50%)、肺炎球菌 3 株中 2 株 (67%)、黄色ブドウ球菌 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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。また各種細菌の  $\beta$ -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来の

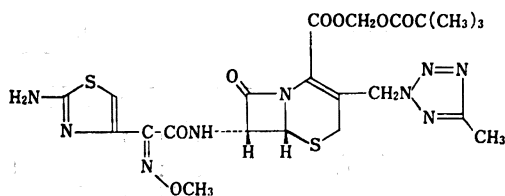
病原細菌に対し *in vitro* にていかなる抗菌力をもつか、また実際に呼吸器感染症患者に使用してその有用性を検討した。同時に本剤投与中の血中、喀痰中、病巣気管支分泌物中濃度も測定し、本剤の臨床的特性を体内動態より解析しようと試みた。

## I. 方法および材料

(1) 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

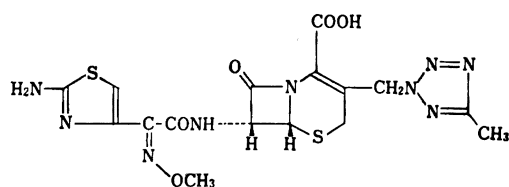
当科呼吸器感染症患者由来の病原性明確な起炎菌<sup>3)</sup>を用いて日本化学療法学会標準法に準じて MIC 測定を行なった。菌株は 1982 から 1984 年分離の黄色ブドウ球菌 26 株、

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

1984 年分離の肺炎球菌 51 株, 1984 年分離のインフルエンザ菌 42 株, 1983 年分離のブランハメラ・カタラリス 23 株, 1982 から 1984 年分離の大腸菌 10 株, 同じく肺炎桿菌 16 株を使用した。接種菌液は, 肺炎球菌は 5% 馬脱線維素血液加 H.I. broth [BBL], インフルエンザ菌は 5% 家兎消化血液加 B.H.I. broth [BBL] (Fildes broth), その他の菌種は M.H. broth [BBL] を用い, 37°C 18 時間後, 各々同一の液体培地にて  $10^6/\text{ml}$  に希釈して作成した。感受性測定培地にもインフルエンザ菌, 肺炎球菌には先に述べたものを使用し, その他の細菌には M.H. agar [BBL] を用いタイピング・アパラーツ D 型〔武藤器械〕にて被験菌液を  $10^6/\text{ml}$  に調整し接種した後, 37°C 18 時間培養にて MIC を判定した。

## (2) 体液中濃度測定

*K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とする薄層カップ法による bioassay を行なった。検定用培地はポリペプトン 10g, 肉エキス 5g, グルコース 1.5g, 寒天 15g/1,000 ml (pH 6.5~6.6) を用い, H.I. broth [BBL] にて 18 時間培養した検定菌を  $10^6/\text{ml}$  になるよう混釈し, シャーレに 10 ml ずつ分注した。この上に検定プレート〔日本医科器械〕を載せ, 1 孔当たり 200  $\mu\text{l}$  の検体を注入し, 37°C 18 時間培養後, 阻止円径を測定した。標準液は T-2525 をコンセーラ〔日水〕で希釈して作製, これを血清, 喀痰, 気管支分泌物測定の標準曲線とした。

臨床において, 慢性気管支炎 1 例で血中濃度, 喀痰中濃度, 気管支分泌物中濃度を測定し, D.P.B. 1 症例で血中濃度と喀痰中濃度を測定した。血液は血清を分離して検体とし, 喀痰は投与前と投与初日から経時的に全喀痰を採取した際に  $-20^\circ\text{C}$  凍結, また気管支分泌物は投与初日の第 1 回目投与後 2 時間の血中濃度がほぼピークに達したと思われる頃, 気管支<sup>4)</sup>局所採取法により左  $B_1$  の場所より採取し, 直後に同量の 1/20 M PBS を加え凍結した。濃度測定は治療終了後凍結したものを融解して行なった。

## (3) 臨床的検討

1984 年 3 月から 1985 年 4 月までの期間, 当科で診療した, 急性気管支炎 3 例, 肺炎 1 例, 慢性気管支炎 13 例, 気管支拡張症 2 例, び慢性汎細気管支炎 1 例の計 20 例に本剤を使用した。投与量は食後 1 回 100 mg 1 日 3 回 (300 mg/日), 4 例は 1 回 200 mg 1 日 3 回 (600 mg/日) で, 投与日数は 7 日間が 17 例, 10 日間が 1 例, 12 日間が 1 例, 13 日間が 1 例で, 大半が 1 週間投与だった。

臨床効果の判定は投与前・中・後の臨床症状, 起炎

菌の動向, その他の血液生化学的所見より当科の判定基準<sup>5)</sup>により著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階で判定した。また副作用の検討も合わせて行なった。

## II. 成績

### (1) 呼吸器病原菌の本剤に対する感受性

#### ① 黄色ブドウ球菌の感受性 (Fig. 3)

26 株すべてが MIC 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上に分布しているのに対し, 同じ経口剤の cefaclor (CCL) では 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下に 6 株 (23%), ampicillin (ABPC) でも同様 6 株 (23%) が 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の感受性分布であった。しかし同じく検討中の cefixime (CFIX) はすべてが 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上で, T-2525 の方が優れていた。

#### ② 肺炎球菌の感受性 (Fig. 4)

肺炎球菌 51 株については, 2 峰性の感受性の分布が認められるもののすべて 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下に分布し, その 90% が 0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の分布であり, cefmenoxime (CMX) と同様な本剤は極めて優れた抗菌力を示した。それに対し同じ経口剤の CCL に対する感受性は全株 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上, CFIX への感受性のピーク値は 0.1~0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で, 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上にも 4 株高い MIC 値をもつ耐性菌が存在した。

#### ③ インフルエンザ菌の感受性 (Fig. 5)

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (26 strains)

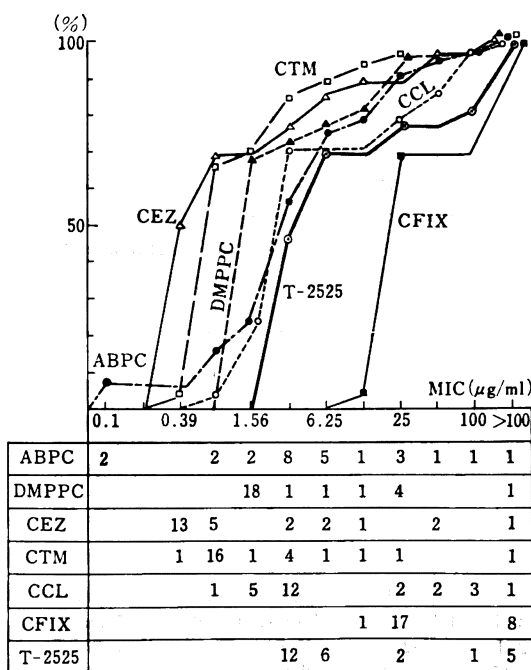
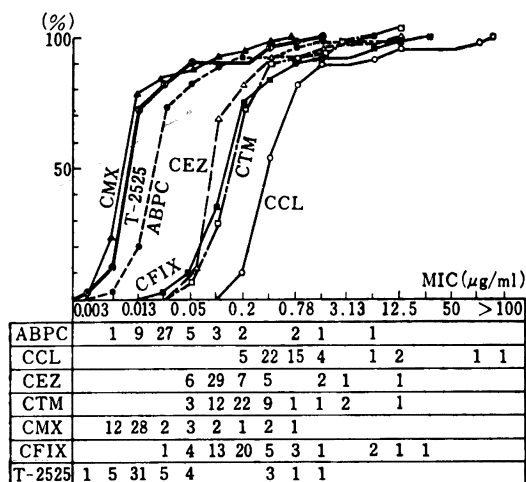
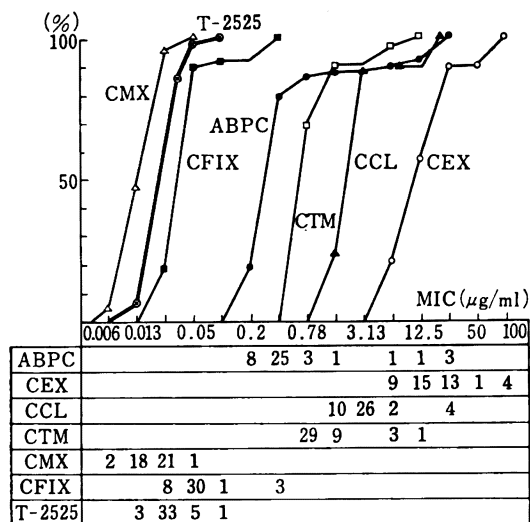
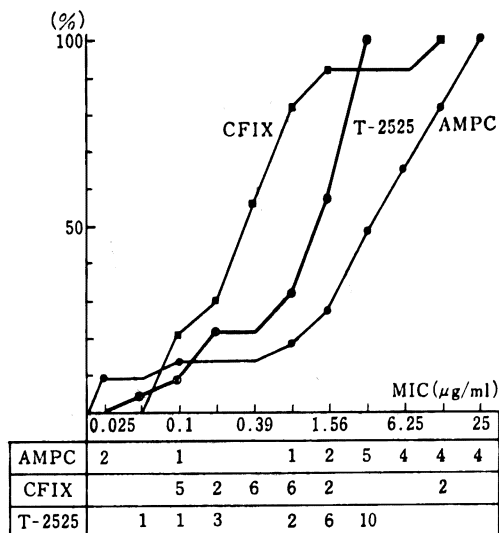
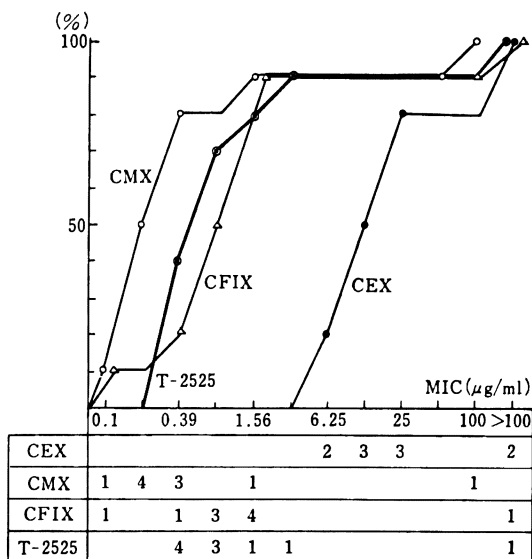


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. pneumoniae* (51 strains)Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *H. influenzae* (42 strains)

42 株すべて 0.1  $\mu\text{g/ml}$  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・カタールリスの感受性 (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, 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$  に認められるものの, その他はすべて 0.1~1.56  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布する cephalexin (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)

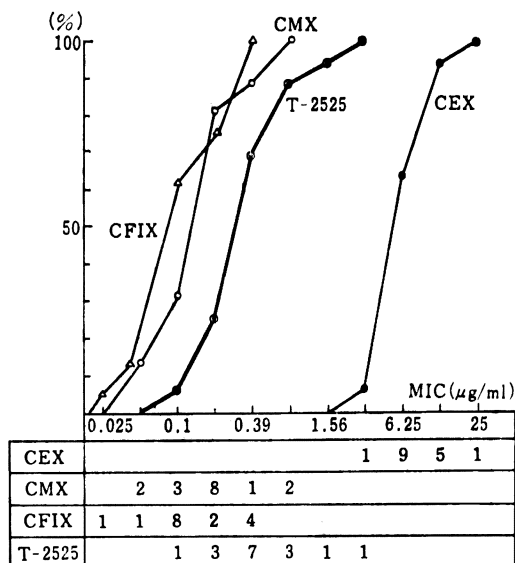
Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (18 strains)

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

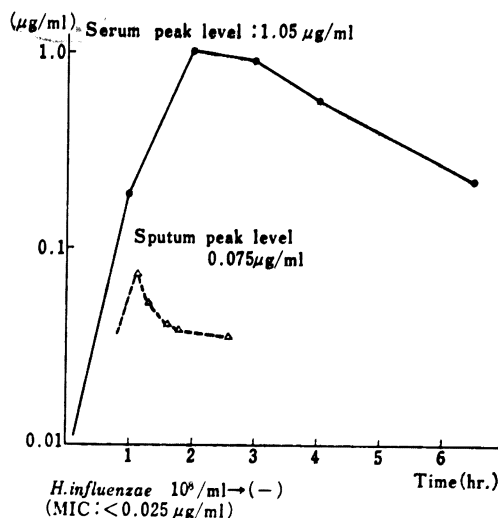
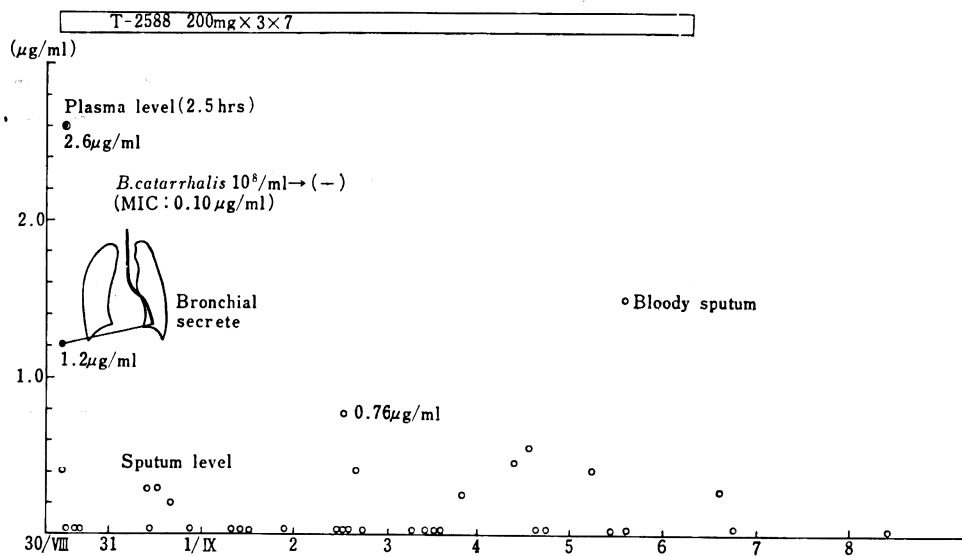


Fig. 10 Case No. 10 S. K. Chronic bronchitis 43 y. o. female 45 kg



T-2525 に対する本菌 16 株の感受性分布は 0.1 から 3.13  $\mu g/ml$  まで幅広く分布しているが、そのピーク値は 0.39  $\mu g/ml$  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  $\mu g/ml$  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 100 mg 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  $\mu g/ml$  に対し、喀痰の濃度は 0.075  $\mu g/ml$  がピークで移行率は 7.1% であった。起炎菌の MIC は  $< 0.025 \mu g/ml$  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・カタラーリスによる急性増悪時に T-2588 200 mg 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 : $\mu\text{g/ml}$ )	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 : $\geq 100$ ) $\rightarrow B. catarrhalis$ $10^9$ (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> $10^9 \rightarrow 10^9$ <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> (卅) $\rightarrow (-)$	$100 \times 3 \times 7$	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 : $\leq 0.025$ )	$100 \times 3 \times 10$	Good	(-)

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

No.	Name	RBC( $\times 10^4$ )		Hb(g/dl)		WBC(/mm <sup>3</sup> )		ESR(1')		CRP		GOT(U)		GPT(U)		Al-P(U)		BUN(mg/dl)		S-Cr(mg/dl)	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	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 +	+	16	26	10	23	8.7*	9.5*	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	S.T.	400	395	12.2	11.6	16,500	6,900	16	32	6 +	-	20	16	13	11	6.0*	6.1*	9.6	10.4	0.92	0.74
3	S.S.	467	441	14.6	14.4	11,600	8,200	1	3	-	-	20	21	20	22	5.3*	N.D.	12.4	12.3	1.1	1.0
4	R.N.	462	418	13.8	13.6	6,700	5,100	60	20	+	-	15	22	10	15	N.D.	6.9*	13.2	13.2	0.88	0.88
5	H.H.	452	478	12.3	12.5	11,200	6,400	10	13	+	+	11	17	2	6	147	146	14	18	1.1	1.1
6	H.M.	402	373	12.2	11.2	7,400	3,700	102	45	5 +	-	22	26	16	17	11.6*	9.2*	16.9	16.4	0.9	0.7
7	T.N.	421	396	13.9	13.1	7,700	5,300	38	30	3 +	-	105	45	95	45	10.9*	8.2*	13.3	17.7	1.4	1.4
8	O.T.	451	469	13.8	14.2	4,700	3,700	14	11	-	-	20	29	11	22	149	162	13	12	1.1	1.0
9	S.H.	435	433	11.6	11.6	5,200	5,900	65	37	2 +	-	21	28	12	16	174	176	19	15	1.1	1.2
10	S.K.	377	357	12.3	12.1	4,800	7,600	16	85	-	3 +	15	21	10	27	103	125	16	16	1.0	1.0
11	M.S.	454	487	13.9	14.8	5,600	4,600	39	18	+	-	13.1	16.4	6.9	8.2	8.6*	9.6*	17.9	19.5	1.1	1.2
12	S.H.	455	481	14.9	15.7	6,200	5,800	3	3	-	-	24	27	19	19	10.3*	11.2*	19.7	14.3	1.2	1.1
13	K.O.	470	483	15.6	16.0	5,300	4,700	13	9	3 +	-	17	39	9	30	14.3*	14.4*	9.7	16.0	0.9	1.1
14	T.I.	411	492	12.7	15.0	3,600	5,200	11	10	-	-	14	16	11	6	8.1*	11.3*	18.6	13.7	1.0	0.9
15	T.U.	469	452	14.7	14.1	11,200	7,800	N.D.	15	-	-	20	24	12	22	6.3*	5.8*	15.7	13.2	1.4	1.5
16	T.H.	329	350	9.2	9.7	5,300	4,000	93	55	3 +	2 +	11	16	6	9	166	162	16	13	1.2	1.2
17	M.Y.	518	531	16.1	16.3	11,600	8,600	13	3	2 +	-	50	76	88	120	8.2*	8.6*	11.9	12.9	1.2	1.2
18	K.T.	452	436	14.7	14.2	4,100	3,800	32	21	2 +	+	15	15	8	8	161	148	22	17	1.2	1.1
19	S.A.	456	449	12.4	12.4	7,400	8,600	13		-	-	11	14	13	14	115	126	11	10	0.9	0.9
20	Y.N.	400	402	12.0	12.1	8,200	5,900	73	25	3 +	-	14	21	9	19	167	160	18	14	1.0	1.0

N.D.: not done.

\* Normal range of Al-P (KAU) 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的に採取し、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 $2.6 \mu\text{g/ml}$ で、気管支分泌物は $1.2 \mu\text{g/ml}$ であり、喀痰中濃度は血痰を除けば $0.76 \mu\text{g/ml}$ 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 $0.10 \mu\text{g/ml}$ 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株が除菌できなかった。ブランハメラ・カタラーリス6株中MIC測定ができた5株についてみると $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下の3株はいずれも除菌されたのに対し、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以上の2株は除菌することができなかった。黄色ブドウ菌2株、緑膿菌1株の分離菌株は除菌されず、黄色ブドウ菌のうちMICが測定できた1株は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。菌交代として黄色ブドウ菌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 $0.39 \mu\text{g/ml}$ と $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、緑膿菌1株のMICは $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ 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った。

#### 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

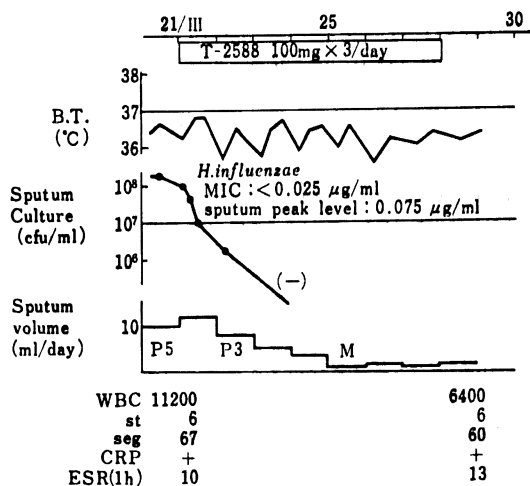


Fig. 13 Case No. 3 S. S. Bronchiectasis 59 y. o. male 60 kg

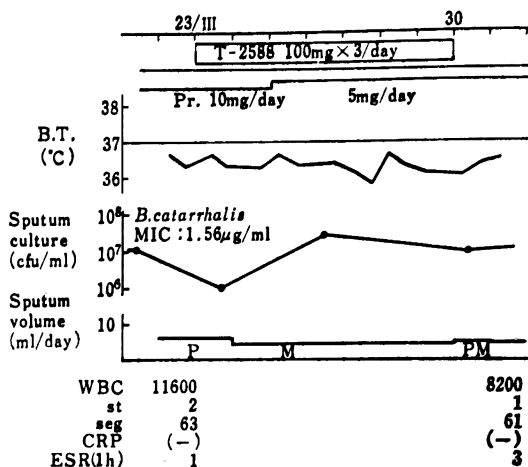
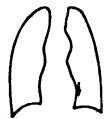
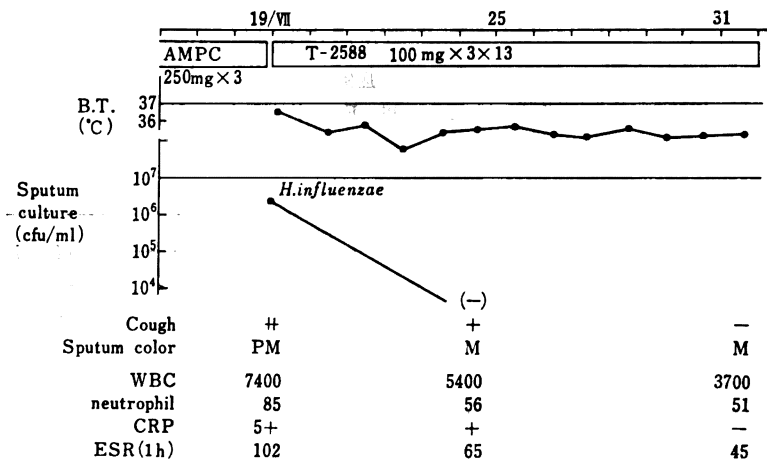


Fig. 12 Case No. 6 H. M. Pneumonia 52 y. o. female 47 kg



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。

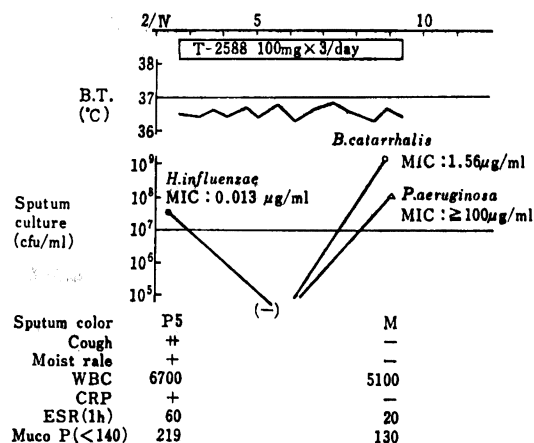
症例 No. 6 H. M. 肺炎 52 歳 女 (Fig. 12)

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の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



ブランハメラ・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  $\mu\text{g/ml}$  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 の減少はプレドニゾ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  $\mu\text{g/ml}$  のインフルエンザ菌は消失したが代って MIC 1.56  $\mu\text{g/ml}$  のブランハメラ・カタラーリスと MIC 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の緑膿菌が出現した。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規ロセフェム剤であり、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持ち、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、従来の経ロ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、気管支分泌物中へ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  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$  以下に 90%、肺炎桿菌では 3.18  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$  以上に感受性があり、CCL よりも感受性菌が少なかった。ブランハメラ・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  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性側へ 80% が分布し、ブ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、ブランハメラ・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る。

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  $\mu\text{g/ml}$ 、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  $\mu\text{g/ml}$  であった。後者の気管支分泌物中濃度は 1.2  $\mu\text{g/ml}$  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  $\beta$ -lactam 剤より高く<sup>4)</sup>、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 を測定しえなかったが、 $\beta$ -lactamase 陰性で感受性菌であったと思われること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ったと推察した。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った。ブランハメラ・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、または菌交代例のブランハメラ・カタラーリスの MIC は 0.39 および 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり、有効例の MIC は 0.1~0.2  $\mu\text{g/ml}$  と、0.39  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$

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100mg 1日3回投与4例中2例が有効で、1回200mg 1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。黄色ブドウ菌は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<sup>2)</sup>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<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>、黄色ブドウ菌のセフェム耐性化<sup>9)</sup>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たっての課題は、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、これまでに異なった新しい経口セフェム剤といえよう。

## 文 献

- 1) 真木 浩, 今泉弘之, 船場太喜広, 平川龍文, 室谷美晴, 渡辺泰雄, 南新三郎, 才川 勇:  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の薬学的研究(第18報) 7 $\beta$ -[(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: 喀痰内細菌定量培養法(喀痰定量培養法— $\geq 10^7$ /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, 横山敏一: 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に。Chemotherapy 24: 1800~1807, 1976
- 6) 松本慶蔵, 永武 毅, 矢戸春美, 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, 矢戸春美, 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  $\beta$ -lactam 剤感受性について。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  $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$  (MIC<sub>90</sub>:  $0.05 \mu\text{g/ml}$ ), 42 strains of *H. influenzae* were  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ , 23 strains of *B. catarrhalis* were  $0.05\text{--}3.13 \mu\text{g/ml}$ , 9 out of 10 strains of *E. coli* were  $0.39\text{--}3.13 \mu\text{g/ml}$  and 16 strains of *K. pneumoniae* were  $0.1\text{--}3.13 \mu\text{g/ml}$ .

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.