

呼吸器感染症に対する T-2588 の臨床的検討

菅 守隆・安藤正幸・島津和泰・荒木淑郎

熊本大学医学部第一内科

福田安嗣・徳永勝正・徳臣晴比古

熊本労災病院内科

経口用エステル型セフェム系抗生物質である T-2588 を呼吸器感染症に投与し、その臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討した。

対象は慢性気道感染症 15 例（慢性気管支炎 10 例、気管支拡張症+感染 4 例、肺気腫+感染 1 例）、および急性呼吸器感染症 4 例（肺炎 3 例、急性気管支炎 1 例）の計 19 例であった。

臨床効果は慢性気道感染症 15 例中、著効 1 例、有効 11 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、急性呼吸器感染症 4 例中、著効 2 例、有効 2 例で有効率は 84.2% であった。

細菌学的効果では、推定起炎菌の分離し得た 13 例中、消失 6 例、減少 1 例、不変 2 例、不明 2 例であった。

副作用は認めなかったが臨床検査値において 1 例に GOT, GPT のごく軽度の異常を認めた。

以上の成績より、T-2588 は呼吸器感染症の経口治療剤として有用な薬剤であると考えられた。

T-2588 は富山化学工業株式会社にて開発された経口用セフェム系抗生物質である。本剤は経口投与後、腸管から吸収され、エステラーゼによって抗菌活性を示す T-2525 に加水分解される (Fig. 1)。T-2525 はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌のうち、従来の経口セフェム系抗生剤に対し感受性が低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, Indole 陽性 *Proteus*, *Serratia* に対しても強い抗菌力を示すとされる¹⁾。

今回、我々は呼吸器感染症を対象に T-2588 の臨床効果および副作用を検討したので報告する。

I. 対象および方法

対象症例は熊本大学第一内科および熊本労災病院内科における入院患者および外来患者で、呼吸器感染症を有する 19 例であった。性別は男 11 例、女 8 例で年齢は 33 歳から 81 歳（平均年齢 54.2 歳）であった。疾患内訳は慢性気道感染症 15 例（慢性気管支炎の急性増悪 10 例、気管支拡張症の感染 4 例、肺気腫の感染 1 例）、肺炎 3 例、急性気管支炎 1 例であった。

投与量は 1 日 200 mg より 600 mg を 2~3 回に分けて食後に投与した。投与期間は 7~18 日間であった。

臨床効果の判定は、自覚症状、他覚的理学所見、および検査所見に基づいて著効、有効、やや有効、無効とした。

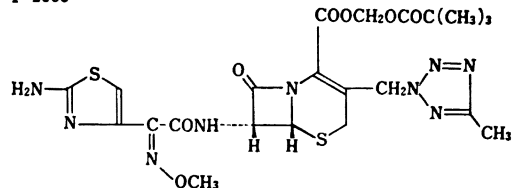
副作用の有無は自覚的あるいは他覚的理学所見をチェックし、本剤使用前後に可能なかぎり血液像、肝機能、

腎機能などの検査を行なった。

II. 成 績

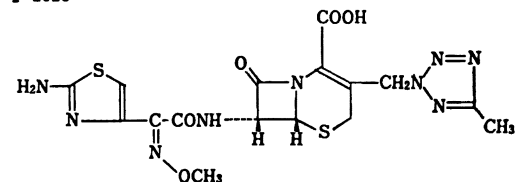
呼吸器感染症 19 例における臨床効果は Table 1 に示すように、著効 3 例、有効 13 例、やや有効 2 例、無効 1 例で有効率は 84.2% であった。疾患別臨床効果

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



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

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

Table 1 Clinical summary of cases treated with T-2588

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment	Bacteria		Clinical efficacy	Side effect	
				Dose (mg×/day) Duration (days)	Species	Count			
						Before			After
1	H. T.	45 F	Bronchiectasis + infection	$\frac{100 \times 2}{15}$	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	10 ⁷	Poor	—
2	K. N.	34 M	Pneumonia	$\frac{100 \times 3}{14}$	Normal flora	—	—	Excellent	—
3	Y. N.	58 M	Pneumonia	$\frac{200 \times 3}{14}$	Normal flora	—	—	Good	—
4	M. K.	50 F	Bronchiectasis + infection	$\frac{100 \times 2}{14}$	<i>H. influenzae</i>	10 ⁹	—	Good	—
5	T. H.	37 F	Bronchiectasis + infection	$\frac{100 \times 2}{18}$	<i>S. aureus</i>	10 ⁸	N.T. ¹⁾	Fair	—
6	Y. T.	43 F	Bronchiectasis + infection	$\frac{100 \times 2}{8}$	<i>H. influenzae</i>	10 ⁸	10 ⁹	Good	—
7	S. S.	35 M	Acute bronchitis	$\frac{100 \times 3}{7}$	Normal flora	—	—	Good	—
8	M. O.	56 M	Chronic bronchitis	$\frac{100 \times 3}{15}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. ozaenae</i>	10 ⁸ —	10 ⁸ 10 ⁸	Good	—
9	K. K.	81 M	Chronic bronchitis	$\frac{100 \times 2}{10}$	<i>H. influenzae</i>	10 ⁹	—	Good	—
10	N. S.	62 M	Emphysema + infection	$\frac{100 \times 3}{13}$	Normal flora	—	—	Good	—
11	A. N.	61 F	Chronic bronchitis	$\frac{200 \times 3}{14}$	<i>H. influenzae</i>	10 ⁸	—	Good	GOT ↑ GPT ↑
12	K. T.	67 M	Chronic bronchitis	$\frac{100 \times 3}{8}$	<i>P. aeruginosa</i>	#	—	Good	—
13	T. O.	47 M	Chronic bronchitis	$\frac{100 \times 3}{15}$	<i>H. influenzae</i>	10 ⁹	10 ⁹	Fair	—
14	F. U.	54 F	Chronic bronchitis	$\frac{100 \times 3}{15}$	<i>H. influenzae</i>	10 ⁹	10 ⁷	Excellent	—
15	U. T.	74 M	Chronic bronchitis	$\frac{200 \times 2}{18}$	<i>H. influenzae</i>	10 ⁸	N.T.	Good	—
16	K. T.	70 M	Chronic bronchitis	$\frac{100 \times 3}{8}$	<i>H. influenzae</i>	10 ⁸	—	Good	—
17	R. W.	59 F	Chronic bronchitis	$\frac{100 \times 3}{8}$	Normal flora	—	—	Good	—
18	T. S.	64 F	Chronic bronchitis	$\frac{100 \times 3}{8}$	<i>B. catarrhalis</i>	10 ⁸	—	Good	—
19	R. A.	33 M	Pneumonia	$\frac{200 \times 3}{11}$	Normal flora	—	—	Excellent	—

¹⁾ N.T. : Not tested

Table 2-1 Laboratory findings before and after treatment with T-2588

Case No.	B or A	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count (%)				Plt (10 ⁶ /mm ³)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-ph (KAU) ((42-115)) ((2.7-10.0))*	γ-GTP (mu/ml)	LDH (I.U.) ((130-250)) ((100-450))*	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	CRP ((<0.5)) ((-))*	ESR (mm/h)	Urinalysis				
						Ba.	Neu.	Ly.	Mo.												pro.	sug.	uro.		
1	B	467	12.6	40.4	8,900	1	2	72	18	7	42.4										31	-	-	±	
	A	429	12.4	37.5	5,800	0	4	60	30	6	37.9	16	11	15	175	0.3	13	0.7					-	-	±
2	B	498	16.1	48.9	9,900	0	1	74	19	6	21.6	35	146.2	243*		12	1.0	3(+)*				37	-	-	±
	A	503	15.8	48.7	5,200	0	3	67	28	2	31.2	23	43	142.0	236*	15	1.2	(-)*				12	-	-	±
3	B	411	13.1	39.4	10,900	0	2	82	11	5	21.9	19	10	61.1	270*	0.4	12	1.2	6(+)*			132	+	±	+
	A	404	12.9	38.1	6,500	1	3	65	29	2	31.7	17	19	59.9	197*	0.3	13	1.0	1(+)*			47	-	-	±
4	B	443	13.9	41.5	5,800	1	0	89	9	2	33.7	18	9	11	159	0.8	16	0.9	0.93			28	-	-	±
	A	443	13.7	41.3	5,100	3	0	75	19	3	33.5	24	18	14	174	0.5	15	0.7	<0.5			20	-	-	±
5	B	445	12.5	39.4	3,600						22.6	16	10				12	0.7	<0.5			40	-	-	±
	A	437	13.0	39.0	6,600	0	2	80	14	4		17	21				12	0.7	<0.51			34	-	-	±
6	B	418	10.8	33.1	8,100	1	0	69	27	3	45.1						16	0.9				59	-	-	±
	A	375	9.9	30.2	6,600						43.0	15	32											-	-
7	B	504	15.8	47.8	9,800	0	0	73	26	1	25.4	18	16				14	0.6	(+)*			37	-	-	±
	A	515	15.9	48.9	4,500	2	4	44	45	5	30.9	20	31				12	0.5	(-)*			7	-	-	±
8	B	494	15.1	44.8	12,200						47.2	33	57	138	148	0.3	19	1.2	2.89			26	-	-	±
	A	482	14.9	43.9	6,600						34.0	31	36	75	146	0.7	17	1.1	1.88				-	-	±
9	B	398	11.3	33.8	7,900	0	0	82	7	10	73.5	13	15	55	133	0.3	12	0.8	5.11				-	-	±
	A	393	11.4	34.1	6,900	1	2	77	12	7	60.1					0.3							-	-	±
10	B	456	14.0	41.6	13,000	1	1	77	16	5	30.1	29	24	58	210	0.8	16	1.1	16.3			62	-	-	
	A	481	14.7	43.8	6,100						41.8	26	29	69	201	0.3	11	0.9	<0.5			15	-	-	
11	B	451	13.6	41.6	6,100	0	3	61	32	4	31.7	22	24	37	210	0.3	18	1.0				55	-	-	±
	A	420	13.1	38.7	6,400	1	1	75	20	3		58	75		229		19	1.0	<0.5				-	-	±

B : Before the treatment
A : After the treatment
() : Normal

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

Case No.	B or A	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count (%)				Plt (10 ³ /mm ³)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-ph (KAU) ((42-115) ((2.7-10.0))*	γ-GTP (mu/ml)	LDH (I.U.) ((130-260) ((100-480))*	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	CRP ((<0.5) ((-))*	ESR (mm/h)	Urinalysis		
						Ba.	Eo.	Neu.	Ly.												Mo.	pro.	sug.
12	B	475	15.6	46.5	4,300						19	14	57	75	187	0.5	11	1.0	<0.5				
	A	484	15.2	46.0	4,600						26	29	54	77	185	0.5	13	1.1	<0.5	2			
13	B										31	40	88	51	162	0.9	13	0.8			±	-	±
	A																				±	-	±
14	B	394	12.6	37.2	8,200					25.3									3.64				
	A	411	13.0	38.8	8,200					28.6									<0.5				
15	B	310	10.3	31.2	4,100	0	0	78	5	17	16.6	17	82		243	0.7	25	1.8	9.63	126			±
	A	307	10.5	31.0	2,600	0	3	50	34	13	12.3	13	109	49	247	0.4	17	1.3	<0.5	84			±
16	B	520	16.1	48.6	7,700														<0.5				±
	A																		<0.5				±
17	B	412	11.8	37.6	4,400	0	7	39	42	11	20.5	15	60	10	222	0.4	16	0.9	<0.5	22			±
	A	436	13.0	40.0	4,500	0	13	54	25	8	21.2	13	58	11	221	0.4	21	1.0	<0.5	18			±
18	B	523	14.3	43.4	11,000	0	4	62	30	4	23.6								2.87				±
	A	478	13.6	49.9	7,400	0	7	46	42	5	24.8	12	83		198		11	0.8	<0.5				±
19	B	467	14.6	43.7	8,900	0	0	70	21	9	34.9	33	49	81.5	280*	0.4	13	1.1	6(+)*	82			±
	A	471	14.7	45.0	7,700	0	4	58	35	3	30.5	24	10.1*	42	290*	0.4	11	0.9	(-)*	35			±

B : Before the treatment
 A : After the treatment
 (()) : Normal

は、慢性気管支炎の急性増悪 10 例中、著効 1 例、有効 8 例、やや有効 1 例、気管支拡張症+感染 4 例中、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例、肺気腫+感染 1 例は有効であり、これら慢性気道感染症 15 例中有効以上の症例が 12 例で有効率 80.4% であった。肺炎 3 例中、著効 2 例、有効 1 例と急性気管支炎 1 例は有効であり、これら急性呼吸器感染症 4 例は全例が有効であった。

細菌学的効果は、起炎菌と推定される細菌が分離された症例は 19 例中 13 例であり、そのうち推定起炎菌が消失ないし減少した症例は 7 例、不変 4 例、不明 2 例であった。菌交代を起こした症例はなかった。起炎菌別の細菌学的効果は、*H. influenzae* 7 例中 4 例が消失、1 例が減少、*P. aeruginosa* 3 例中 1 例が消失、*Branhamella catarrhalis* 1 例は消失した。不変 4 例の疾患内訳は、*P. aeruginosa* を起炎菌とする気管支拡張症 1 例、慢性気管支炎 1 例、および *H. influenzae* を起炎菌とする気管支拡張症 1 例、慢性気管支炎 1 例であった。なお、臨床効果がいずれも有効以上の成績であった肺炎 3 例は有意な起炎菌を分離し得なかった。

副作用および臨床検査値異常としては症例 11 に GOT, GPT の軽度上昇が認められたのみであった (Table 2)。

III. 考 案

今回、我々は経口用セフェム系抗生物質である T-2588 を 19 例の呼吸器感染症に使用した結果、その臨床効果は有効以上 16 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率は 84.2% となり非常に優れた成績であった。新薬シンポジウムにおいて本剤の臨床効果は、呼吸器感染症 459 例中、有効 361 例で有効率 78.6% であり、急性気管支炎や肺炎などの急性呼吸器感染症の有効率 86.9% に比べて慢性気管支炎や気管支拡張症の急性増悪、いわゆる慢性気道感染症の有効率は 72.9% とやや劣ると報告されている¹⁾。我々の成績もほぼ同様であったが、慢性気道感染症の有効率も 80.4% と高く満足すべき成績であった。

細菌学的効果では推定起炎菌分離症例 236 例中 72.5% の消失率であった¹⁾の比へて、我々の成績では起炎菌の推定された 13 例中消失が 6 例、減少 1 例、不変 4 例、不明 2 例であり、消失率は 54.5% であった。不変例 4 例のうち 2 例の *P. aeruginosa* は、本剤の抗菌スペクトルより当然の結果と考えられるが、2 例の *H. influenzae* については本剤の感受性試験がなされていないため詳細は不明である。これら細菌学的に不変例において症例 6 および症例 8 のごとく、臨床的には自覚所見および検査法の改善を認め、細菌学的効果と臨床効果の不一致が認められた。これらの症例は急性増悪のない時期にも喀痰中から同菌が時に分離されており、推定起炎菌とするには問題が残り、他に起炎菌が存在する可能性は否定できないが、本剤の投与前より終了時まで数回の喀痰検査において、他の有意な菌を分離し得ないことよりこれらの菌を推定起炎菌とした。

投与量別にみた臨床効果、細菌学的効果は症例も少なく一定の傾向は認められなかった。

副作用は他施設において消化器症状を中心に 3.1% に認められている¹⁾が、我々の症例では全く認められなかった。臨床検査値異常も少なく、ごく軽度の GOT, GPT の上昇が 1 例に認められたのみであった。

IV. 結 語

呼吸器感染症 19 例に T-2588 を使用して臨床的検討を行なった。その結果、臨床効果は著効 3 例、有効 13 例、やや有効 2 例、無効 1 例で有効率 84.2% の成績を得た。また細菌学的効果は消失率 54.5% であった。副作用は認めず、1 例に軽度の GOT, GPT の上昇を認めた。

以上の成績により T-2588 は呼吸器感染症における有用な経口治療剤と考えられた。

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 抄録集。東京、1985

CLINICAL STUDIES ON T-2588 IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

MORITAKA SUGA, MASAYUKI ANDO, KAZUYOSHI SHIMAZU and SHUKURO ARAKI
First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, Medical School

YASUTSUGU FUKUDA, KATSUMASA TOKUNAGA and HARUHIKO TOKUOMI
Department of Internal Medicine, Kumamoto Rosai Hospital

T-2588, a new oral antimicrobial agent, showed a broad spectrum of antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria.

T-2588 was orally administered to 19 patients with respiratory tract infections, 10 cases of chronic bronchitis, 4 cases of bronchiectasis, one case of chronic emphysema, 3 cases of pneumonia, one case of acute bronchitis. Clinical response of T-2588 treatment in 19 cases was excellent in 3, good in 13, fair in 2 and poor in 1, and the overall effective rate was 84.2%.

No side effect or abnormal laboratory findings were observed except for 1 patient who showed the slight elevation of serum GOT and GPT.

These results show that T-2588 is one of the chemotherapy of respiratory tract infections.