

## 新セフェム系抗生物質 T-2588 に関する基礎的研究 ならびに呼吸器感染症への応用

那須 勝・後藤 純・後藤陽一郎・田代隆良

黒田芳信・山崎仁志・糸賀 敬

大分医科大学医学部第2内科

新しく開発されたエステル型セフェム系抗生物質 T-2588 は、経口投与後腸管の非特異的エステラーゼにより加水分解を受け、生体内では脱 pivaloyloxymethyl 体 (T-2525) となり抗菌作用を示す。今回私達は、T-2525 の臨床分離菌に対する抗菌力、呼吸器感染症における臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

抗菌力：臨床材料から分離した 902 株 (グラム陽性球菌 104 株, 腸内細菌 537 株, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 219 株, *Bacteroides fragilis* 48 株) について、本学会規定の方法により最小発育阻止濃度を測定し、同時に測定した cefaclor (CCL), cefatrizine (CFT) との抗菌力を比較した。T-2525 は、*Staphylococcus aureus* に対して他の 2 剤より劣ったが、腸内細菌, *B. fragilis* には強い抗菌力を示した。*Enterococcus faecalis*, 糖非発酵グラム陰性桿菌に対する抗菌力は、他の 2 剤と同様に弱かった。

臨床：気管支肺炎 3 例, 慢性気管支炎 7 例, 気管支拡張症 6 例, びまん性汎細気管支炎 1 例, 肺気腫の感染合併例 4 例の計 21 例に T-2588 1 日 300~600 mg, 分 2~3, 7~21 日間投与した。総合的に著効 5 例, 有効 11 例, やや有効 4 例, 判定不能 1 例 (副作用のため中止) であった。副作用として 1 例に発疹を認めたが、本剤中止後速やかに正常に復した。血液・生化学検査所見には、とくに異常は認めなかった。

T-2588 は、富山化学工業 (株) 総合研究所に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る。内服後腸管の非特異的エステラーゼにより加水分解を受け、体内では脱 pivaloyloxymethyl 体 (T-2525) となり抗菌作用を示す (Fig. 1)。すなわち、T-2525 の prodrug である。

T-2525 は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルをもち、とくに *Serratia marcescens*, *Enterobacter* sp., *Proteus* sp. などに強い活性を示し、 $\beta$ -ラクタマーゼに強い抵抗性を示すとされる。また、一般薬理、一般毒性、生殖試験、さらに第一相臨床試験ではとくに問題となる所見はなく、安全性が高いことが認められている<sup>1)</sup>。

今回私達は、本剤を入手する機会があったので、本剤の各種の臨床材料分離菌に対する抗菌力を既存の経口用セフェム剤と比較した。また、呼吸器感染症患者に投与した場合の臨床効果を検討したので若干の考察を加えて報告する。

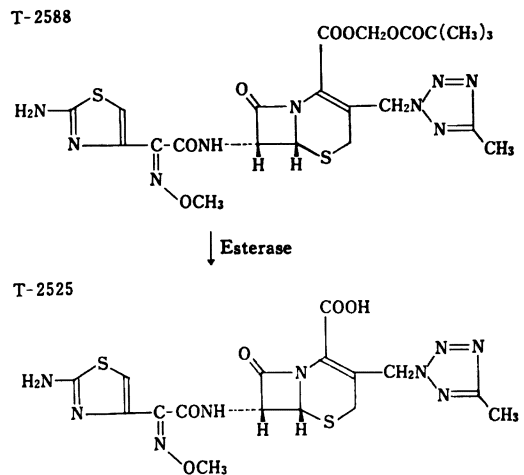
### I. 臨床分離菌に対する抗菌力

#### 1. 実験方法

最近の臨床材料から分離された 902 株について、日本化学療法学会規定の方法<sup>2)</sup>に従って最小発育阻止濃度

(MIC) を測定した。測定用平板培地は、Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を使用し、含有薬剤の濃度系列は 100  $\mu\text{g/ml}$  から 2 倍希釈した 12 系列を作製した。接種菌量は  $10^8$  cells/ml とし、マイクロプランター (佐久間製作所) にて接種した。コントロール株は、*Staphylococcus aureus* PCI 209 P 株を用いた。

Fig. 1 Structure of T-2588 and T-2525



使用した薬剤および菌株は、以下の通りである。

薬剤：

- T-2525 (富山化学工業(株))
- Cefaclor (CCL, 塩野義製薬(株))
- Cefatrizine (CFT, 萬有製薬(株))

菌株：

グラム陽性球菌

- Staphylococcus aureus* 52株
- Enterococcus faecalis* 52株

腸内細菌

- Escherichia coli* 54株
- Citrobacter freundii* 54株
- Klebsiella pneumoniae* 54株
- Serratia marcescens* 54株
- Enterobacter aerogenes* 36株
- E. cloacae* 54株
- E. agglomerans* 18株
- Proteus mirabilis* 54株
- P. vulgaris* 54株
- Morganella morganii* 54株
- Providencia rettgeri* 27株
- P. stuartii* 24株

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

- Pseudomonas aeruginosa* 52株
- P. fluorescens* 27株
- P. maltophilia* 27株
- P. putida* 26株
- Acinetobacter calcoaceticus* 54株
- Flavobacterium spp.* 27株

嫌気性菌

- Bacteroides fragilis* 48株

2. 実験成績

測定成績は、Fig. 2~40 に示した。コントロール株とした *S. aureus* PCI 209 P 株に対する T-2525, CCL, CFT の MIC はそれぞれ 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であった。

グラム陽性球菌のうち *S. aureus* に対する本剤の抗菌力は、3.13  $\mu\text{g/ml}$  と >100  $\mu\text{g/ml}$  にピークをもつ2峰性分布を示したが、全般に CCL, CFT に比べて劣っていた。*E. faecalis* に対する抗菌力は、数株が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で阻止されていたが、ほとんどの株は >100  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。

グラム陰性桿菌のうち腸内細菌に対しては、T-2525 が全般にもっとも強い抗菌力を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などに対する MIC 分布のピークは 0.20  $\mu\text{g/ml}$  以下にみられ、CCL, CFT よりも

Fig. 2 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *S. aureus* 52 strains

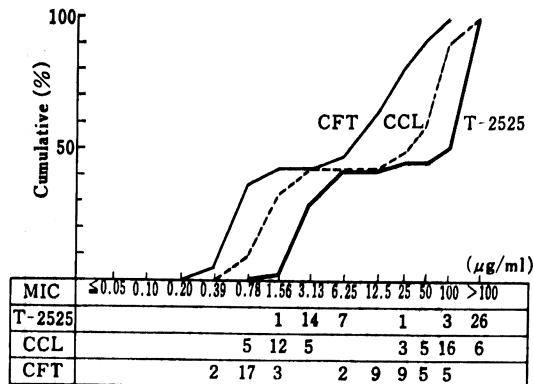


Fig. 3 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *E. faecalis* 52 strains

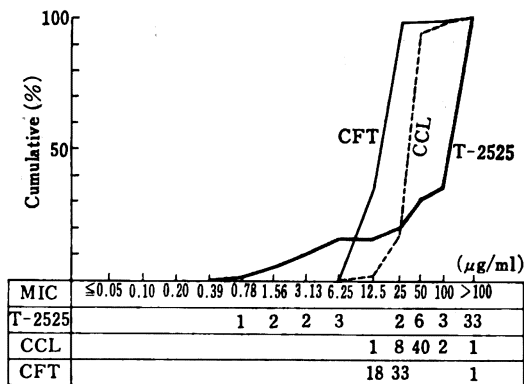
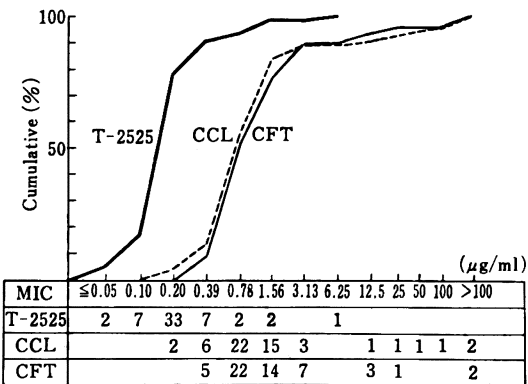


Fig. 4 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *E. coli* 54 strains



2~5 管低い MIC を示した。日和見感染菌としてみられる *S. marcescens*, *C. freundii*, *Enterobacter* sp. に対しても数管の低い MIC を示し、CCL, CFT よりも優れ、とくにインドール陽性 *Proteus* (*P. vulgaris*, *M. morganii*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*) に対して強い抗菌力

Fig. 5 Correlogram between MICs of T-2525 and CCL

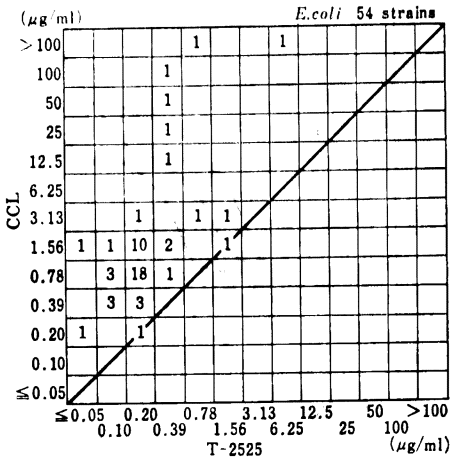


Fig. 8 Correlogram between MICs of T-2525 and CCL

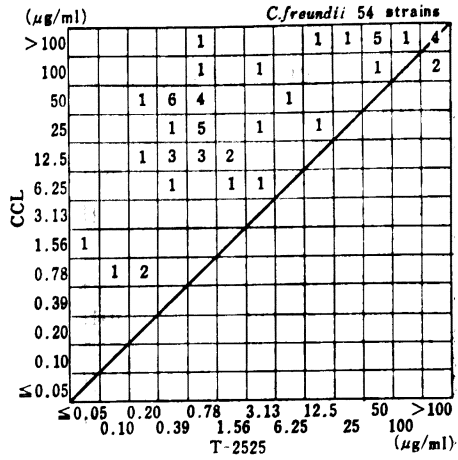


Fig. 6 Correlogram between MICs of T-2525 and CFT

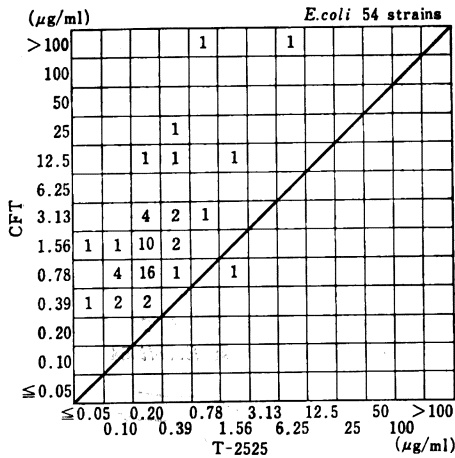


Fig. 9 Correlogram between MICs of T-2525 and CFT

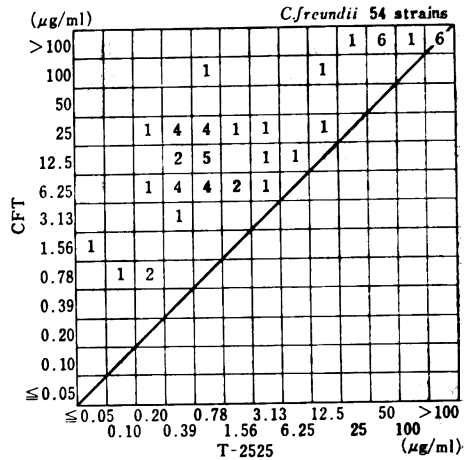


Fig. 7 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against C. freundii 54 strains

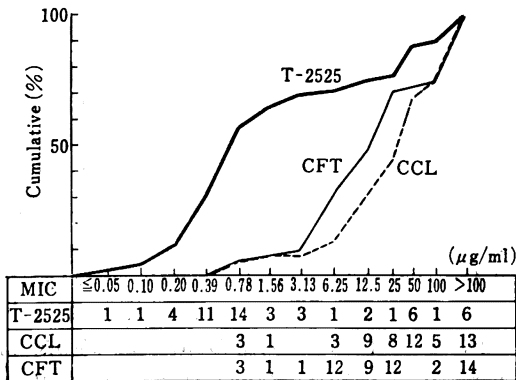


Fig. 10 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against K. pneumoniae 54 strains

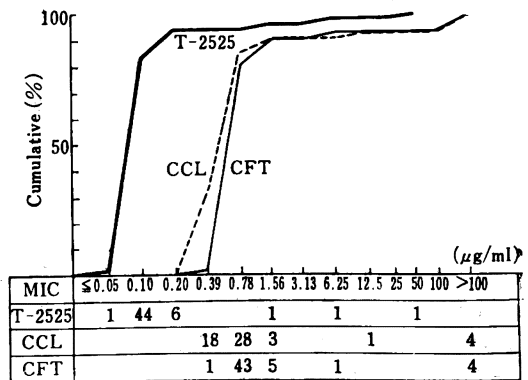


Fig. 11 Correlogram between MICs of T-2525 and CCL

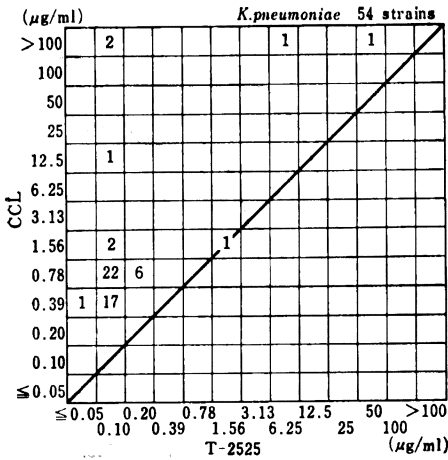


Fig. 12 Correlogram between MICs of T-2525 and CFT

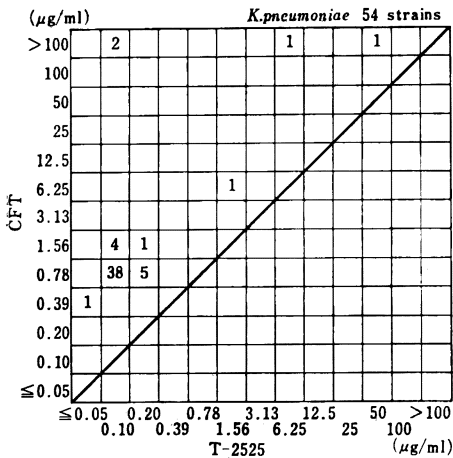


Fig. 13 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *S. marcescens* 54 strains

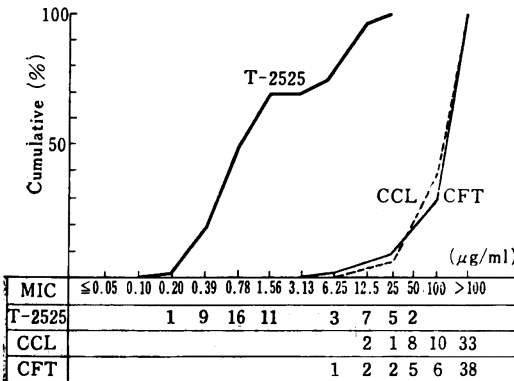


Fig. 14 Correlogram between MICs of T-2525 and CCL

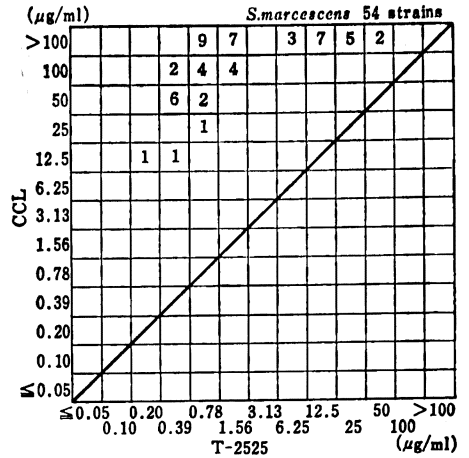


Fig. 15 Correlogram between MICs of T-2525 and CFT

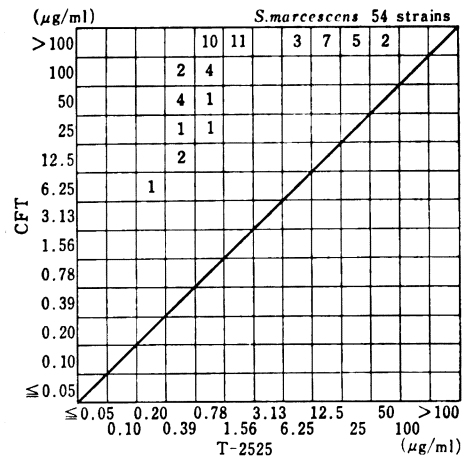


Fig. 16 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *E. aerogenes* 36 strains

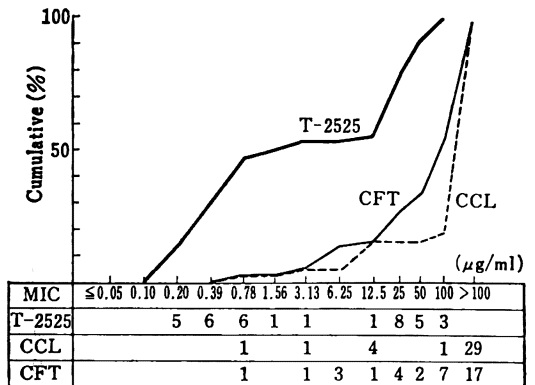


Fig. 17 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *E. cloacae* 54 strains

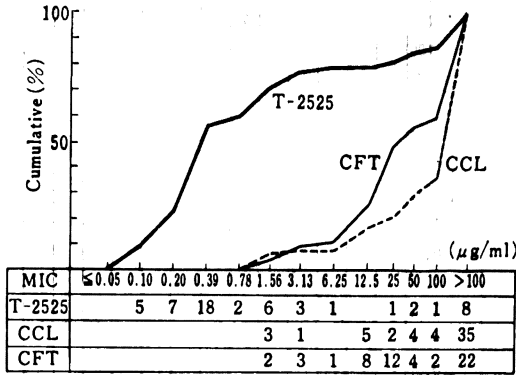


Fig. 20 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *E. agglomerans* 18 strains

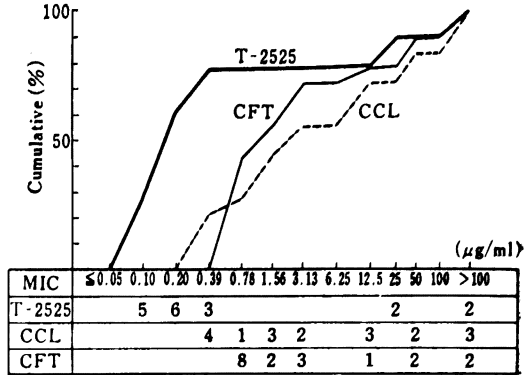


Fig. 18 Correllogram between MICs of T-2525 and CCL

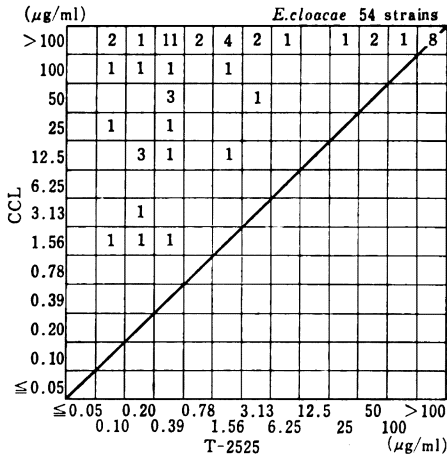


Fig. 19 Correllogram between MICs of T-2525 and CFT

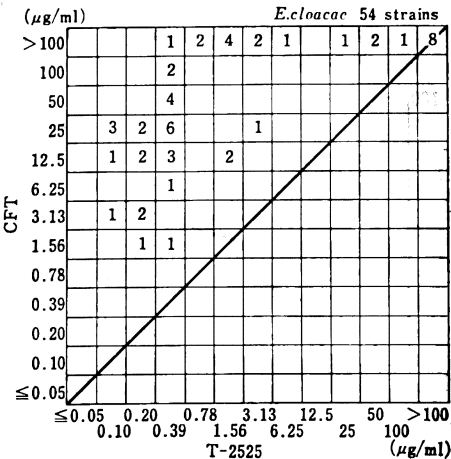


Fig. 21 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *P. mirabilis* 54 strains

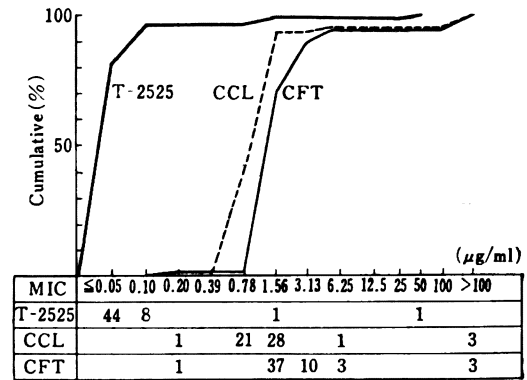


Fig. 22 Correllogram between MICs of T-2525 and CCL

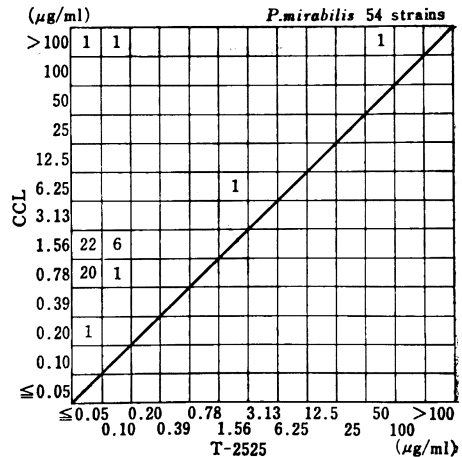


Fig. 23 Correlogram between MICs of T-2525 and CFT

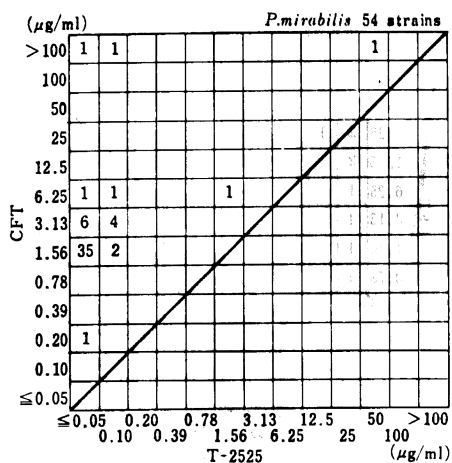


Fig. 26 Correlogram between MICs of T-2525 and CFT

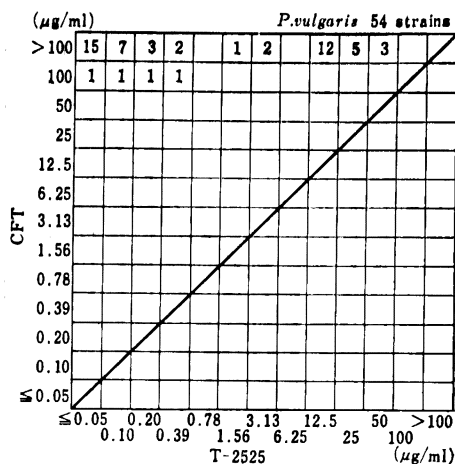


Fig. 24 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *P. vulgaris* 54 strains

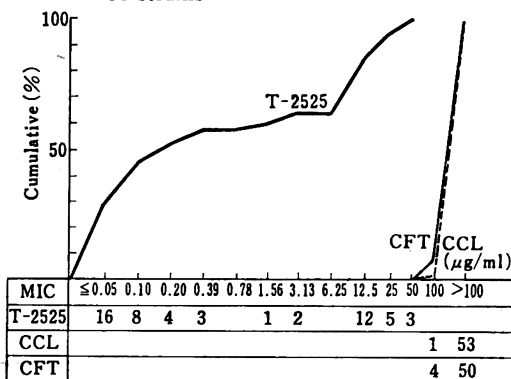


Fig. 27 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *M. morgani* 54 strains

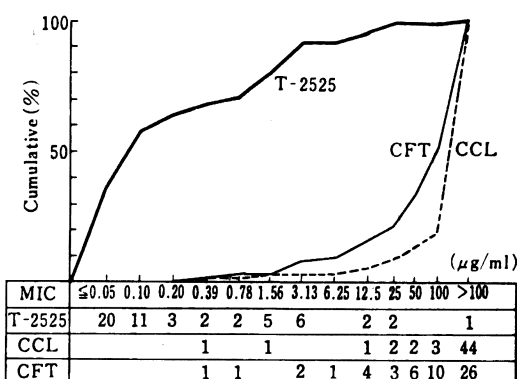


Fig. 25 Correlogram between MICs of T-2525 and CCL

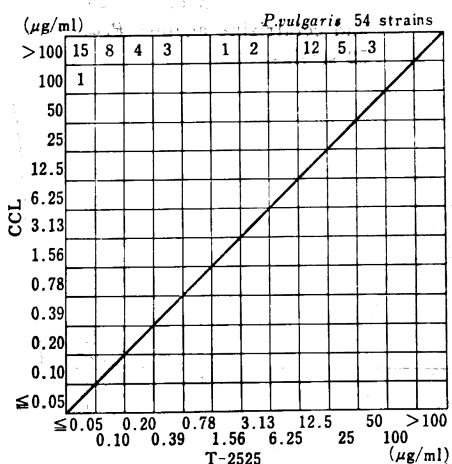


Fig. 28 Correlogram between MICs of T-2525 and CCL

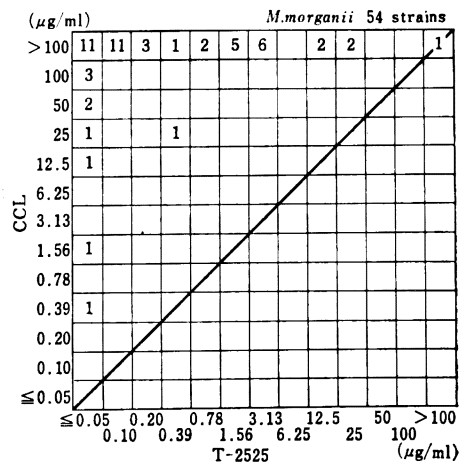




Fig. 35 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *P. fluorescens* 27 strains

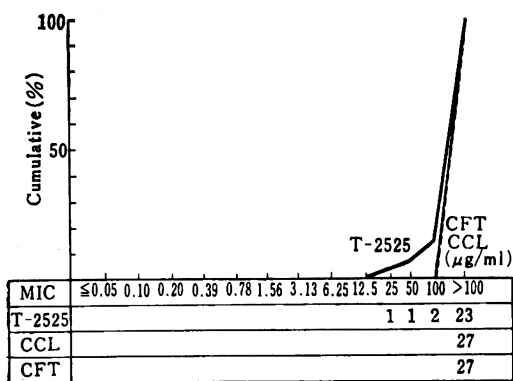


Fig. 36 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *P. maltophilia* 27 strains

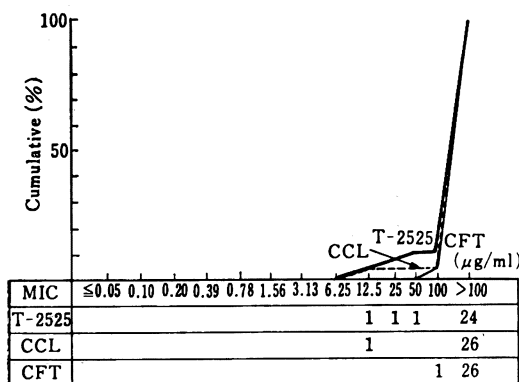


Fig. 37 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *P. putida* 26 strains

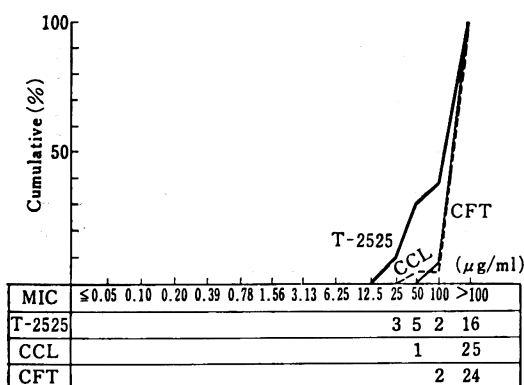


Fig. 38 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *A. calcoaceticus* 54 strains

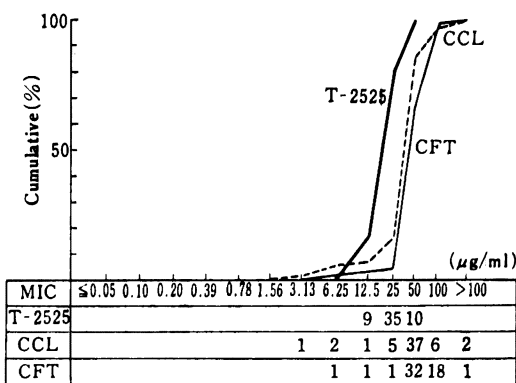


Fig. 39 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *Flavobacterium* spp. 27 strains

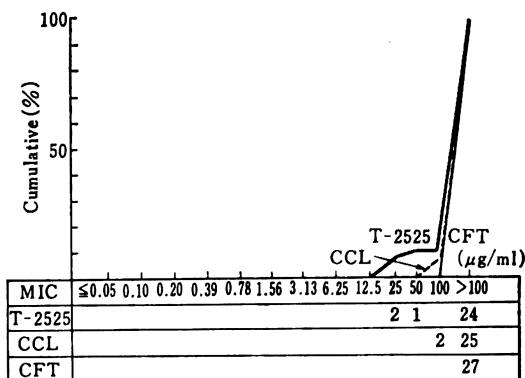


Fig. 40 MIC distribution of T-2525, cefaclor and cefatrizine against *B. fragilis* 48 strains

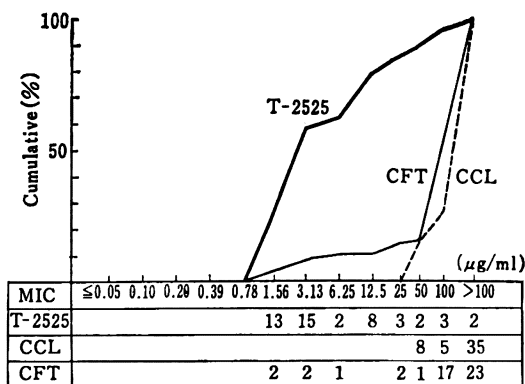




Table 1-1 Clinical effect of T-2588 on respiratory tract infection

No.	Name Age, Sex	Clinical diagnosis	Dosis		Bacteria in sputum	Laboratory data			Chest X-ray	Response	Side effect	
			Daily dosis (g)	Days		Total dosis (g)	WBC	CRP				ESR
1	F. K. 39 M	Bronchopneumonia	0.3	7	2.1	Normal flora ↓ Normal flora	10,920 8,010	1 (+) (-)	63 12	Improved	##	-
2	S. E. 46 F	Bronchopneumonia	0.3	14	4.2	↓ ↓	5,150 4,790	3 (+) (-)	62 16	Improved	#	-
3	T. M. 38 M	Cystic bronchiectasis	0.3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	8,400 7,070	2 (+) 1 (+)	36 32	Unchanged	+	-
4	K. T. 62 M	Chronic bronchitis	0.3	14	4.2	Normal flora ↓ ↓	6,700 4,270	1 (+) (-)	23 11	Unchanged	#	-
5	G. S. 70 F	Chronic bronchitis	0.3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	6,210 4,920	1 (+) (-)	42 20	Unchanged	#	-
6	K. K. 56 F	Pulmonary emphysema + infection	0.4	7	2.8	Normal flora ↓ ↓	6,600 5,390	1 (+) (-)	24 8	Unchanged	#	-
7	E. M. 60 M	Chronic bronchitis	0.3	14	4.2	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	5,830 6,200	3 (+) (-)	22 6	Improved	##	-
8	S. Y. 63 M	Pulmonary emphysema + infection	0.3	7	2.1	<i>E. coli</i> ↓ <i>E. coli</i>	5,560 5,190	2 (+) 1 (+)	21 16	Unchanged	+	-
9	T. Y. 62 F	Diffuse panbronchiolitis	0.3	14	4.2	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	9,910 7,190	3 (+) 1 (+)	62 20	Slightly improved	#	-
10	T. M. 38 M	Cystic bronchiectasis	0.3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	8,180 5,560	6 (+) 1 (+)	58 22	Unchanged	#	-
11	N. C. 46 F	Chronic bronchitis	0.3	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	4,920 4,640	2 (+) (-)	34 29	Unchanged	+	-

Table 1-2 Clinical effect of T-2588 on respiratory tract infection

No.	Name Age, Sex	Clinical diagnosis	Dosis		Bacteria in sputum	Laboratory data			Chest X-ray	Response	Side effect	
			Daily dosis (g)	Days		Total dosis (g)	WBC	CRP				ESR
12	O. H. 54 M	Cystic bronchiectasis	0.3	14	4.2	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	9,870 8,110	2 (+) (-)	22	Unchanged	#	-
13	K. K. 67 M	Chronic bronchitis	0.3	14	4.2	Normal flora ↓ Normal flora	9,540 8,460	5 (+) 3 (+)			+	-
14	I. K. 69 M	Chronic bronchitis	0.3 0.6	7 14	10.5	Normal flora ↓ Normal flora	10,350 7,420	2 (+) (-)	70 12	Improved	#	-
15	A. Y. 31 F	Bronchopneumonia	0.3	14	4.2	<i>S. aureus</i> ↓ Normal flora	8,960 6,040	4 (+) (-)	51 13	Improved	##	-
16	O. K. 61 F	Chronic bronchitis	0.6	7	4.2	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	5,640 5,530	2 (+) (-)	22 11	Slightly improved	#	-
17	S. Y. 63 M	Pulmonary emphysema + infection	0.6	7	4.2	Normal flora ↓ Normal flora	5,850 5,980	2 (+) 1 (+)	21 8	Unchanged	#	-
18	S. M. 69 M	Pulmonary emphysema + infection	0.6	7	4.2	Normal flora ↓ Normal flora	5,260 4,670	2 (+) (-)	21 3	Unchanged	#	-
19	Y. F. 64 F	Bronchiectasis	0.6	14	8.4	<i>S. aureus</i> ↓ Normal flora	7,130 4,900	3 (+) (-)	29 12	Slightly improved	##	-
20	H. K. 79 M	Bronchiectasis	0.3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	5,450 5,090	2 (+) (-)	18 8	Unchanged	#	-
21	N. Y. 29 F	Cystic bronchiectasis	0.3	2	0.3	<i>K. pneumoniae</i> ↓						Eruption



を示した。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌については、供試した3菌属、6菌種に対して、CCL, CFTの抗菌力と同様に低い活性を示した。ただし、*A. calcoaceticus*に対する抗菌力は、CCL, CFTよりもやや強く、そのMIC分布のピークは25 µg/mlにみられ、50 µg/ml以下の濃度で供試した54株すべての発育が阻止された。

嫌気性菌 *B. fragilis* に対する抗菌力は、1.56 µg/mlから>100 µg/mlの幅広い分布を示し、CFT, CCLよりもはるかに強い抗菌活性を示した。

## II. 呼吸器感染症における臨床成績

T-2588を呼吸器感染症の患者に投与した場合の臨床効果を検討した。

### 1. 症例

大分医科大学病院を訪れた主として外来患者を対象とした。疾患の内訳は、気管支肺炎3例、気管支拡張症6例、慢性気管支炎7例、びまん性汎細気管支炎1例、肺気腫の感染合併例4例の計21例であった。男性12例、女性9例、年齢は29歳から79歳であった。

### 2. 投与量、投与方法、投与期間

1日投与量と投与方法は、15例は300 mg分3毎食後投与、1例は400 mg分2朝食後および夕食後投与、4例は600 mg分3毎食後投与、他の1例は300 mg分3毎食後投与し、その後600 mgに増量した(症例14)。

投与期間は7ないし14日間、症例14は21日間投与し、総投与量2.1 gから10.5 gであった。1例は、本剤投与(1回投与量100 mg)2日目に発疹があらわれ、中止した。

### 3. 効果判定

本剤の呼吸器感染症に対する臨床効果判定は、主治医が行なった。その判定規準は、喀痰量、性状の推移、胸痛など呼吸器疾患に基づく自覚症状、胸部X線所見、体温、白血球(好中球%)、血沈値、CRPなどの炎症所見、喀痰中の起炎菌の推移などから、総合的に著効(卅)、有効(卍)、やや有効(+)、無効(-)の4段階に判定を行なった。

### 4. 副作用の判定

本剤投与前後の自覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

### 5. 臨床成績

本剤を投与した21例の一覧をTable 1に、本剤使用前後の主な臨床検査値をTable 2に示した。

#### 1) 臨床効果

臨床効果は、総合的に著効(卅)5例、有効(卍)11例、やや有効(+)4例、判定不能(症例21)1例であった。判定不能の1例を除外した20例について、有効

(卍)以上の例は16例、80%であった。

*H. influenzae*を喀痰より分離した8例は、本剤の投与によって全例陰性化し、臨床効果は1例を除き7例は有効ないし著効例と判定された。*S. aureus*を分離した2例(症例15, 症例19)はいずれも菌は消失し、著効と判定された。喀痰から*E. coli*を検出した症例(症例8)、*P. aeruginosa*を検出した症例(症例11)は、いずれも菌は存続して検出され、臨床効果はやや有効(+)と判定された。

本剤の7ないし14日(1例は21日間)の投与によって、投与後に菌交代を起こした症例はみられなかった。

#### 2) 副作用

自覚的な副作用として1例(症例21)に発疹が認められた。本剤を3回(1回100 mg)投与後、軀幹の軽い発疹に気づき、本剤の内服を直ちに中止した。中止後の2日目には、発疹は消褪した。

本剤投与前後における血液・生化学検査値の異常変動は、とくに認められなかった。

## III. 考 察

近年の抗生物質の開発はめざましいものがあり、とくにモノバクタム系、カルバペネム系抗生物質をふくむβ-ラクタム系抗生物質の進歩は顕著である<sup>1)</sup>。セフェム系抗生物質は、いわゆる第三世代セフェム剤として注射用のセフェム剤がつつぎに開発され、臨床の場に登場してきているが、経口用セフェム剤の新しい開発は少なかった。

今回検討したT-2588は、β-ラクタマーゼに安定で、かつエステル型の経口用セフェム系抗生物質である。経口投与した場合、空腹時よりも食後投与の血中濃度が高いとされ、T-2588 100 mg内服後2~3時間目に約1 µg/ml、200 mg内服後約1.6 µg/mlのピーク濃度に達する<sup>2)</sup>。血中濃度半減期は約1時間であり、尿中へ8時間までに約30%排泄され、抗菌活性を示さないT-2525 Aが少量排泄される<sup>3)</sup>。この薬動学的な面からみると、本剤は1日3回の投与方法がすぐれた臨床効果を得るには妥当であろうと思われる。

本剤の抗菌力について、CCL, CFTのそれと比較した成績では、*S. aureus*については全般に劣っていた。グラム陰性桿菌なかでも*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *Proteus* sp., *Providencia* sp.などの腸内細菌に対して、T-2525は強い活性を示し、MIC<sub>50</sub>は≤0.05 µg/mlから3.13 µg/mlにあり、MIC<sub>90</sub>は0.20 µg/mlから25 µg/mlであった。しかし、緑膿菌をはじめとする糖非発酵グラム陰性桿菌、腸球菌に対しては、他の経口用セフェム剤と同じく活性を

示さなかった。すなわち、本剤の抗菌力の特徴は、 $\beta$ -ラクタマーゼに安定であり、従来の経口用セフェム剤にくらべて、腸内細菌、*B. fragilis* にきわめて強いという点があげられよう。

呼吸器感染症の症例に投与した成績は、80%の有効率であった。*H. influenzae* を喀痰から分離した症例は全例除菌されたが、*E. coli*、*P. aeruginosa* 分離例は除菌されなかった。副作用のため中止した1例を除き、20例すべてに何らかの効果反応がみられ、無効例がなかった点は特記すべきことであろう。

副作用として、発疹例が1例にみられたが本剤の投与中止2日後には消褪した。

本剤は、グラム陰性桿菌に強い活性を示す特徴があ

り、かつ経口剤であるので、外来患者に投与しやすい利点があげられる。呼吸器感染症においては、とくに $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *H. influenzae* が関与する慢性気道感染症の急性増悪に対して、本剤は第一選択剤となるであろう。

#### 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, 1985
- 2) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29(1): 76~79, 1981
- 3) 上田 泰, 松本文夫: 臨床からみた抗菌薬の変遷。日本臨床 42(3): 502~506, 1984

## A LABORATORY STUDY AND A CLINICAL EVALUATION IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS ON A NEWLY DEVELOPED CEPHEM DERIVATIVE T-2588

MASARU NASU, JUN GOTO, YOICHIRO GOTO, TAKAYOSHI TASHIRO,  
YOSHINOBU KURODA, HITOSHI YAMAZAKI and TAKASHI ITOGA  
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

T-2588, a newly developed esterized cephem, is hydrolyzed by non-specific esterase in the intestine after the oral administration to form the depivaloyloxymethylized substance (T-2525) which shows antibacterial activity. In this study T-2588 was evaluated on its antibacterial activity against clinical isolates and clinical effect on respiratory tract infection. The following results were obtained.

1. Antibacterial activity: MICs of T-2525 were determined for 902 clinically isolated strains (104 strains of GPC, 537 of family *Enterobacteriaceae*, 213 of NF-GNR and 48 of *Bacteroides fragilis*) and was compared with those of cefaclor (CCL) and cefatrizine (CFT). Against *Staphylococcus aureus*, T-2525 was inferior to the other two antibiotics, while it showed higher antibacterial activity against family *Enterobacteriaceae* and *B. fragilis*. The antibacterial activity of T-2525 against *Enterococcus faecalis* and NF-GNR was not as potent as the other two drugs.

2. Clinical efficacy: In a total of 21 cases consisting of 3 of bronchopneumonia, 7 of chronic bronchitis, 6 of bronchiectasis with infection, 1 of diffuse panbronchiolitis and 3 of pulmonary emphysema with infection, T-2588 was administered at 300 to 600 mg/day in 2 to 3 divided doses for a period of 7 to 21 days. The clinical effect of T-2588 was excellent in 5, good in 11, fair in 4 cases. The administration was discontinued, due to eruption in one case, and the efficacy could not be judged. The eruption disappeared soon after discontinuation. No abnormal laboratory findings were observed.