

慢性呼吸器感染症に対する 7432-S の使用経験

林 泉・大沼菊夫・蓮池美樹

いわき市立総合磐城共立病院 呼吸器科*

7432-S の呼吸器感染症における有効性・安全性の検討を行った。

対象は慢性下気道感染症 14 例で、男性 6 例、女性 8 例の成人である。7432-S の 1 日投与量は 300 mg 分 3 11 例、400 mg 分 2 3 例で、投与期間は 4 日から 28 日であったが、7 日から 14 日間が 9 例と多かった。

本剤投与前、喀痰から分離された起炎菌は 12 株あり、治療により 9 株が消失、3 株が減少した。投与後出現菌として *Haemophilus influenzae* が 1 株あった。除菌率は $9/12=75.0\%$ であった。

臨床効果は、著効 4 例、有効 9 例、やや有効 1 例（有効率 $13/14=92.9\%$ ）であった。

副作用は 2 例に見られた。嘔気を訴えた 1 例は 5 日間で中止した。他の 1 例はかゆみを訴えたもので、発疹は伴わなかった。又、臨床検査値異常を示したものは 1 例あり、GOT・GPT の軽度上昇であった。

Key words : 7432-S, 慢性呼吸器感染症

種々の慢性呼吸器疾患を基礎とし、時々あるいは持続的に感染性急性増悪をきたす広義の慢性下気道感染症は、*H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* などによって急性増悪を来すことが多い。塩野義製薬研究所で開発された 7432-S は、Fig. 1 の如き化学構造式を有する経口セフェム剤で、広範囲のグラム陰性菌および一部のグラム陽性菌に対して抗菌スペクトルを有する。しかし、*Enterococci*, *Staphylococci*, *Pseudomonas*

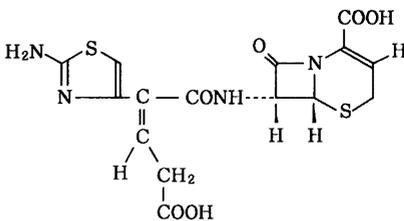


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

aeruginosa, 嫌気性菌に対する抗菌力は弱い。

本剤 200 mg を空腹時に経口投与したときの血漿中 C_{max} は $8.4 \mu\text{g/ml}$ であり、 β 相 $T_{1/2}$ は 1.3 時間である。排泄は尿路系を通して行われ、尿中回収率は 24 時間で 67.6~74.1% と良好である。

以上の性質をふまえて 7432-S の薬効評価を行ったので報告する。

1. 対象

対象は昭和 61 年 5 月から昭和 61 年 10 月までの間にいわき市立総合磐城共立病院呼吸器科外来を受診した 31 歳から 85 歳までの慢性下気道感染症患者 14 例（男性 6 例、女性 8 例）で、慢性下気道感染症の急性増悪 13 例、びまん性汎細気管支炎の急性増悪 1 例である。基礎疾患のあるものは 13 例あり、気管支喘息 4 例、気管支拡張症 3 例、肺気腫、陳旧性肺結核、舌葉・中葉症候群、びまん性汎細気管支炎各 1 例、気管支喘息と肺結核の合併 1 例、気管支拡張症と肺気腫の合併 1 例である。基礎疾患がない狭義の慢性気管支炎は 1 例であった。

2. 投与方法・量・期間

7432-S の 1 日投与量 300 mg 分 3 が 11 例、400 mg 分 2 が 3 例であり、いずれも食後に経口投与した。投与期間は 4 日間 1 例、5 日間 2 例、7 日間 4 例、11 日間 1 例、14 日間 4 例、17 日間 1 例、28 日間 1 例であった。

3. 臨床効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を以下の基準にもとづき本剤投与前、3 日後、7 日後、14 日後に判定した。投与が 14 日間に満たないものは投与終了時に行った。

著効：起炎菌が 3 日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が 3 日以内に著明改善し、CRP, WBC, ESR などの臨床検査値が 3 日以内に改善したもの。

有効：起炎菌が 7 日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が 7 日以内に改善するか、14 日以内に正常に戻ったもの。

*〒973 いわき市内郷御殿町久世原 16

Table 1. Therapeutic effect of 7432-S to respiratory tract infection

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Isolated organism		Clinical effect	Side effects
					Before	After		
1	N.Y. 42 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	mg days 100×3×7	<i>H. influenzae</i> (#)	(-)	Excellent	(-)
2	S.T. 53 F	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis	100×3×7	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
3	N.O. 55 M	Chr. bronchitis	(-)	100×3×5	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
4	S.S. 69 M	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis Lung tbc.	100×3×7	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>B. catarrhalis</i> (#)	(-) (-)	Good	(-)
5	F.O. 72 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	100×3×14	<i>H. influenzae</i> (#) <i>S. pneumoniae</i> (#) <i>B. catarrhalis</i> (#)	(-) (-) <i>B. catarrhalis</i> (+)	Good	(-)
6	Y.A. 38 M	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	100×3×14	<i>H. influenzae</i> (#)	<i>H. influenzae</i> →(+)->(#)	Good	GOT↑ GPT↑
7	T.O. 56 M	Chr. bronchitis	Bronchiectasis C.P.E.	100×3×11	<i>S. pneumoniae</i> (#)	<i>S. pneumoniae</i> (#)	Good	(-)
8	K.E. 52 F	D.P.B. (acute exacerbation)	D.P.B.	100×3×28	<i>B. catarrhalis</i> (#)	<i>H. influenzae</i> (#)	Good	(-)
9	Y.T. 85 M	Chr. bronchitis	C.P.E.	100×3×17	<i>E. coli</i> (#)	(-)	Good	(-)
10	T.O. 48 F	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis	100×3×5	<i>S. epidermidis</i> (+)	(-)	Good	Nausea
11	Y.S. 71 F	Chr. bronchitis	Middle lobe syndrome	100×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
12	T.C. 41 F	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis	200×2×4	N.F.	N.F.	Excellent	Itching (Rash(-))
13	N.O. 31 F	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis	200×2×14	<i>S. pyogenes</i> (#)	(-)	Good	(-)
14	K.K. 62 M	Chr. bronchitis	Old pulm. tbc.	200×2×14	N.F.	N.F.	Fair	(-)

N.F. : Normal flora

C.P.E. : Chronic pulmonary emphysema

D.P.B. : Diffuse panbronchiolitis

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14日たっても消失せず、14日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来たしたものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないもの或は悪化したもの。

Table 2. Bacteriological effect of 7432-S

Isolated organisms	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced
<i>H. influenzae</i>	2	1		
<i>S. pneumoniae</i>	2	1		
<i>B. catarrhalis</i>	1	1		1
<i>S. epidermidis</i>	1			
<i>S. pyogenes</i>	1			
<i>E. coli</i>	1			
Total	8	3	0	1

Eradication rate=75.0% (9/12)

4. 成績

1) 細菌学的効果

7432-S 投与前に喀痰から分離された起炎菌は12株あった。そのうちわけは *H. influenzae* 3株, *S. pneumoniae* 3株, *B. catarrhalis* 3株, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* が各1株であった。本剤投与後 *H. influenzae* 2株, *S. pneumoniae* 2株, *B. catarrhalis* 2株, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *E. coli* の各1株, 合計9株が消失し, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* の各1株, 合計3株は菌量が減少したにとどまった (除菌率 9/12=75.0%)。投与後出現菌として *B. catarrhalis* が除菌されたあと *H. influenzae* が1株認められた (Table 1, 2)。

2) 臨床効果

本剤投与により著効4例, 有効9例が得られ, やや有効にとどまったものが1例あった (有効率 13/14=92.9%)。やや有効の1例は62才男性の陳旧性肺結核に続発した慢性下気道感染で, 本剤 200 mg 1日2回, 14日間投与にても効果が不十分であったものである (Table 1, 2)。

5. 安全性

副作用は2例に見られた。1例は嘔気を呈したもので, 5日間の投与で中止したが, 中止後何らの処置を施さずに改善した。他の1例はかゆみを覚えたもので, 4日間の投与で中止した。発疹は伴わなかった。この症例は臨床的には著効を示した症例であった。

臨床検査値異常を示したものが1例あった。GOT (28→66→45→21)・GPT (29→62→43→18)の異常であり, この症例は臨床的には有効のものであった (Table 3)。

6. 考察

Ceftibuten (7432-S), Ceftoram pivoxil (CFTM-PI, T-2588), Cefpodoxime proxetil (CPDX-PR, CS-807), Cefixime (CFIX) など new oral cephem と呼ばれるものは, 注射用 cephem で言えば抗菌力は第Ⅲ世代 cephem に近いと言える。中にはグラム陽性菌にも或る程度の抗菌力を持つものもあるが, おおむね緑膿菌を除くグラム陰性菌に適していると言える。

呼吸器感染症の中でも慢性下気道感染症はグラム陰性菌によって感染性急性増悪を来たす頻度が高い。*H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* などはその代表であるが, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa* 等も高頻度に関与する。

7432-S は *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* には極めて強い抗菌力を示すため, これらの菌種による感染症と推定又は決定されたものに対しては, 効果が期待できる。また, *S. pneumoniae* による感染症には或る程度の効果は期待して良いが, ampicillin (ABPC) には及ばない。

B. catarrhalis は最近 β -lactamase 産生株が増加 (昭和62年, 当院臨床分離株で70%) しているが, 7432-S は β -lactamase に安定なためこの菌による急性増悪には効果が期待できる。ただし, *P. aeruginosa* には他の new oral cephem 同様効果は期待できない。また, *Mycoplasma* は細胞壁を有しないため β -lactam 剤全般が無効である。

我々の14例は, いずれも慢性下気道感染症の感染性急性増悪であるが, 7432-S の守備範囲のものが多かった。本剤は *H. influenzae* には強い抗菌力を有するが, 3株のうち1株は菌量減少にとどまり, 7432-S 投与後出現菌として *H. influenzae* が1株分離されている。Cephem 剤は注射剤・経口剤を問わず喀痰内移行率は

Table 3. Laboratory findings of before and after administration of 7432-S

	RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$	WBC	Hb	Co. %	Platelets $\times 10^4/\text{mm}^3$	ESR 60min	CRP	GOT (8~30)	GPT (3~30)	AI-p (67~172)	BUN	Cr
1	443	6900	11.8	0	31.3	7	+1	13	5	75	10.3	0.7
	442	6900	11.8	1	30.7	8	-	13	7	73	9.6	0.7
2	481	8600	13.7	2	26.1	29	+2	28	19	114	18.4	0.8
	480	4600	13.6	1	24.4	4	-	24	16	111	14.4	0.7
3	556	9700	16.2	0	10.6	15	+1	25	20	129	17.0	1.1
	540	5500	16.0	0	13.3	6	-	23	15	137	11.2	1.1
4	380	4100	12.8	4	24.7	12	+4	16	6	251	17.9	0.7
	448	4400	13.5	5	23.0	8	-	21	11	292	11.4	0.7
5	393	4400	13.1	2	24.7	45	+2	47	38	106	8.9	0.5
	415	4400	13.7	0	22.3	25	-	61	41	122	13.7	0.6
6	513	7100	15.4	1	33.3	8	+1	28	29	192	8.0	0.7
	524	5300	15.6	0	22.9	5	-	66	62	189	10.4	0.7
7	507	16600	15.0	1	41.3	23	+5	19	14	98	16.7	0.7
	481	9200	14.1	0	37.4	9	-	15	11	88	14.7	0.8
8	494	9100	12.9	2	32.6	10	+1	20	15	146	10.8	0.5
	462	9100	12.4	1	28.4	22	+1	21	15	130	13.8	0.4
9	397	7200	12.3	4	27.4	77	+3	21	10	175	19.1	0.7
	418	6300	13.0	7	22.3	30	-	17	6	156	21.5	0.7
10	480	6600	14.4	19	31.8	10	-	18	12	93	11.4	0.7
	528	7000	15.3	7	36.2	5	-	16	11	90	7.1	0.8
11	452	5800	13.8	0	16.8	13	+1	24	11	230	15.3	0.6
	454	6100	14.3	0	15.7	7	-	18	9	220	16.2	0.6
12	433	7600	13.5	2	29.9	5	+2	11	7	57	7.7	0.6
	414	5600	11.8	3	25.2	8	-	14	7	58	11.1	0.8
13	478	9300	13.5	3	22.1	16	+2	15	11	95	7.8	0.5
	493	5300	14.2	5	18.4	10	-	8	6	95	6.0	0.6
14	387	10300	10.2	1	35.0	40	+5	18	7	88	11.2	0.7
	445	10200	10.9	1	37.5	130	+4	15	7	105	11.0	0.6

Before
After

血中濃度の1~2%¹⁾と考えられる。7432-Sを200 mg単回投与したとき喀痰内濃度は0.73 µg/mlとの報告²⁾もあり、喀痰内移行率はやや良好と思われるものの下気道感染症に有効な濃度を得るためには1回投与量をやや多くする必要があると考えられる。我々の投与量は1回100又は200 mgであったが、除菌率は75%とまずまずの成績であると言える。しかし、1回200 mg投与でもやや有効と判定されたものもあり、症例によっては1回投与量を増やす必要があることも考慮しておくが良い。

7432-Sのβ相における半減期は1.3時間とcephem剤としては短時間であるが、β-lactam剤は気道内には長時間滞留することから1日2~3回の投与で臨床上是問題ない。

ただし、本剤の蛋白結合率はヒトで67%とCCLの33%、CEXの16%に比し高値であるため遊離の7432-Sがやや少ないことを考慮に入れて血中濃度を或る程度高めてやる必要があろう。

7432-Sはグラム陽性菌には弱いとされるが、扁桃炎の起炎菌として多くみられる*S. pyogenes*には有効である。我々は*S. pyogenes*が関与した症例を1例経験

したが、7432-Sによって除菌されており、この分野に本剤は期待できると思われる。

本剤によらず他のnew oral cephemや他の経口抗菌剤は多少消化器症状が認められることは周知の通りで、我々の14例の中でも1例に嘔気が認められている。他に発疹を伴わないかゆみを訴えたものが1例あったが、いずれも重篤なものではなかった。また、GOT・GPTの軽度上昇が1例に認められているが、症状出現には至っていない。

New oral cephemの一つである7432-Sは、有効性・安全性の点から慢性下気道感染症の感染性急性増悪にも使用し得る薬剤である。

文 献

- 1) 林 泉：気道感染症におけるCefoperazoneの体内動態と臨床。Today's therapy, 29: 1~3, 1983
- 2) 第35回日本化学療法学会 西日本支部總會, 新薬シンポジウム, 7432-S。鹿児島, 1987

CLINICAL EXAMINATION OF 7432-S ON CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTION

IZUMI HAYASHI, KIKUO OHNUMA, MIKI HASUIKE
Department of Respiratory Disease ; Iwaki Kyoritsu General Hospital
16, Kuzehara, Uchigomiumayacho, Iwaki 973, Japan

We clinically evaluated 7432-S in 14 patients, six males and eight females from 31 to 85 years old, with chronic respiratory tract infection.

7432-S was given orally in daily doses of 300 or 400 mg in two or three divided portions for 4 to 28 days.

A total of 12 strains comprising 3 of *Haemophilus influenzae*, 3 of *Streptococcus pneumoniae*, 3 of *Branhamella catarrhalis* and one strain each of *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* and *Escherichia coli* were identified from sputum before administration. Two strains each of *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and *B. catarrhalis* and one strain each of *S. epidermidis*, *S. pyogenes* and *E. coli* were eradicated ; but one strain each of *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and *B. catarrhalis* were diminished, and one strain of *H. influenzae* appeared after the treatment (erradication ratio=75%).

The clinical efficacy rate was 92.9% : excellent in 4 cases, good in 9 and fair in 1 case.

There were two incidences of side effect : one of nausea and the other itching, but neither was severe.

One patient showed slight elevation of GOT · GPT values.

From the above results, we concluded that 7432-S is an effective, safe and useful new oral cephem in chronic respiratory tract infections.