

## 7432-S の基礎的、臨床的検討

藤田享宣・東郷利人・福井俊夫・奥井津二・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院 内科\*

7432-S の基礎的・臨床的検討を行ない以下の知見を得た。

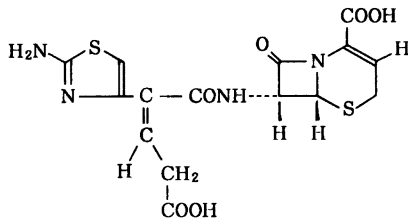
基礎的検討での本剤の抗菌力はグラム陰性菌の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, そして *Haemophilus influenzae* に対しては他対照薬より優れた成績であった。一方グラム陽性菌の *Streptococcus pyogenes* については ofloxacin (OFLX), minocycline (MINO) よりは優るものの cefaclor (CCL) あるいは他の New oral cephem 剤に比して1管ほど劣る成績であった。

臨床的検討では合計8例の呼吸器感染症, 尿路感染症に本剤を投与し1例の判定不能例を除き有効5例, やや有効1例, 無効1例の71.4%の有効率であった。

副作用および臨床検査値異常は検討した症例中1例も認められなかった。

Key words : 7432-S, New oral cephem, 抗菌力と臨床

7432-S は塩野義製薬株式会社研究所で開発された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 New oral cephem 剤である<sup>1)</sup>。その構造式は Fig. 1 に示すように7位例鎖に aminothiazol 基, 4位には carboxy 基を有している。



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-animothiazol-4-yl)-4-carboxy-2-butenylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4, 2, 0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

本剤は *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. *Proteus* spp. *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* に極めて強い抗菌力を有し, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas cepacia*, *Branchaemella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* に対する抗菌力も強いとされ

ている<sup>1)</sup>。また本剤は経口投与後, すみやかに腸管より吸収され, 他の New oral cephem 剤に比してかなり良好な体内動態を示す吸収のよい薬剤であるともされている<sup>2, 3)</sup>。

今回我々は, 本剤の基礎的, 臨床的検討を行い, 若干の知見を得たので報告する。

## I. 抗菌力

## 1. 測定方法

当院における過去1年間の臨床分離保存株(9種類: 135株)を使用して7432-Sおよび対照薬剤(ceftazidime: CCL, T-2525: ceftazidime pivoxil, cefixime: CFIX, ampicillin: AMPC, imipenem: IPM, ofloxacin: OFLX, minocycline: MINO)につき, 日本化学療法学会標準法により感受性測定を行い, その抗菌力を比較検討した。

## II. 臨床的検討

## 1) 対象

昭和61年6月から11月までに当院内科を受診した呼吸器感染症を中心とした8例を対象とした。その内訳は, 肺炎1例, 気管支炎3例, 気管支拡張症の感染例, その他呼吸器感染症の各1例, 及び尿路感染症2例であった。

男女比は男性4例, 女性4例であり, 年齢は31歳から81歳にわたっていた。

\*〒300 茨城県土浦市下高津2-7-14

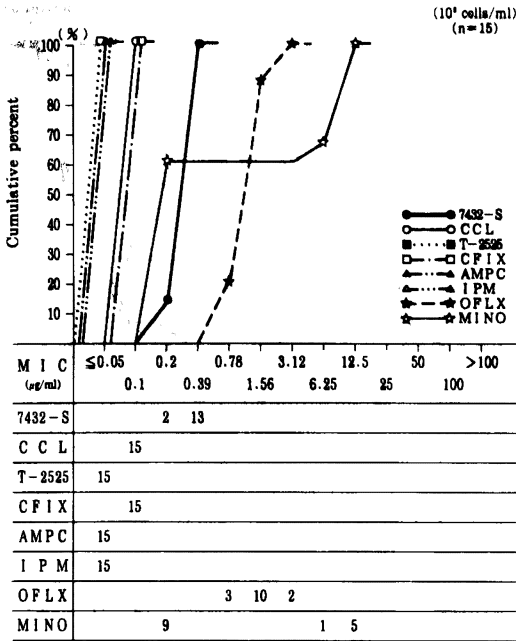


Fig. 2. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Streptococcus pyogenes* to 7432-S, cefactor, T-2525, cefixime, amoxicillin, imipenem, ofloxacin and minocycline.

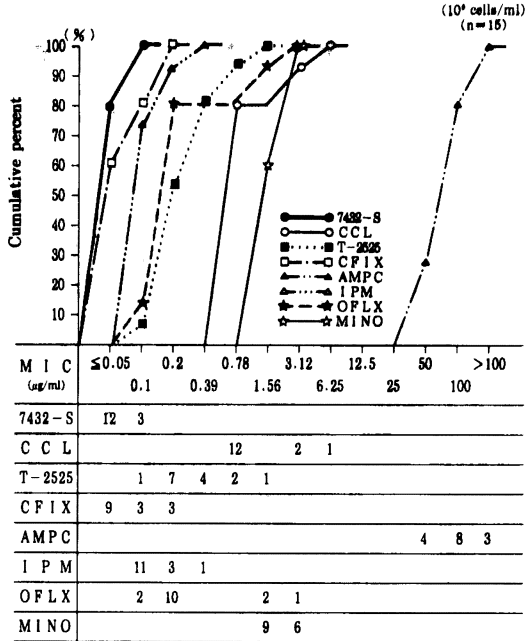


Fig. 4. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Klebsiella pneumoniae* to 7432-S, cefactor, T-2525, cefixime, amoxicillin, imipenem, ofloxacin and minocycline.

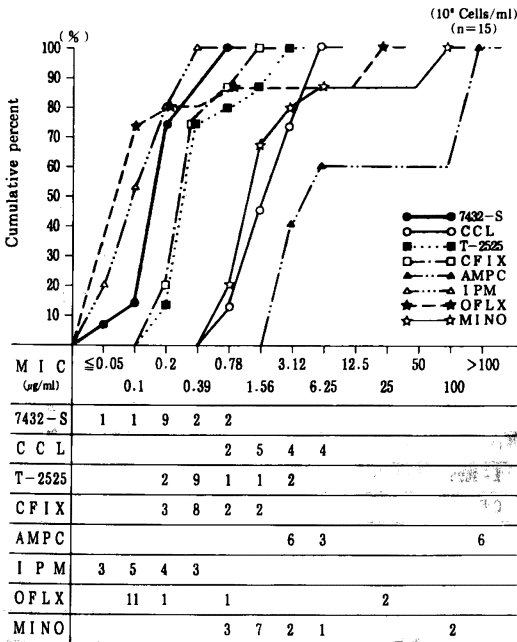


Fig. 3. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Escherichia coli* to 7432-S, cefactor, T-2525, cefixime, amoxicillin, imipenem, ofloxacin and minocycline.

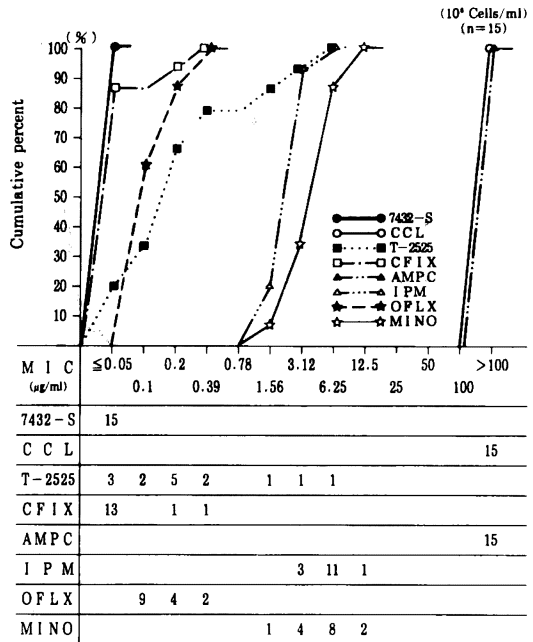


Fig. 5. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Proteus vulgaris* to 7432-S, cefactor, T-2525, cefixime, amoxicillin, imipenem, ofloxacin and minocycline.

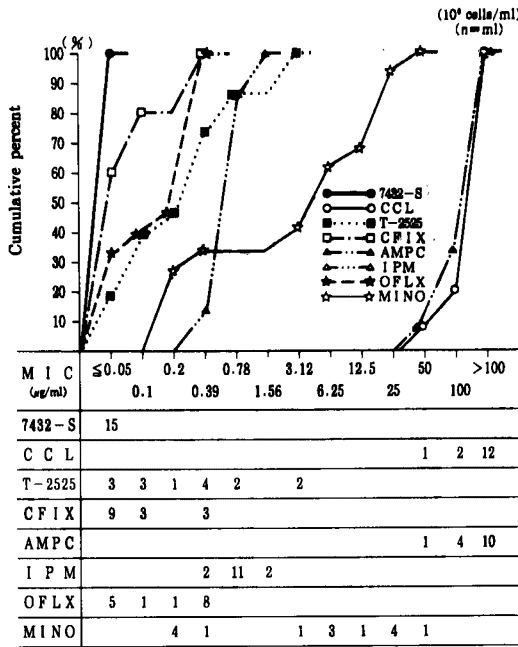


Fig. 6. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Providencia rettgeri* to 7432-S, cefaclor, T-2525, cefixime, amoxicillin, imipenem, ofloxacin and minocycline.

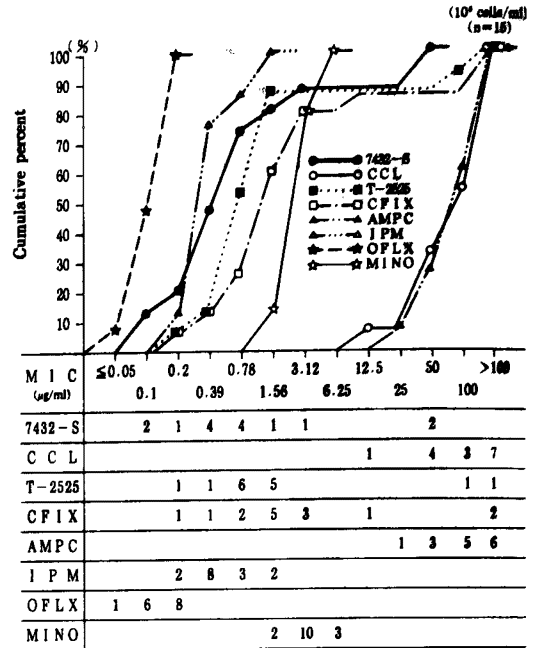


Fig. 8. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Enterobacter cloacae* to 7432-S, cefaclor, T-2525, cefixime, amoxicillin, imipenem, ofloxacin and minocycline.

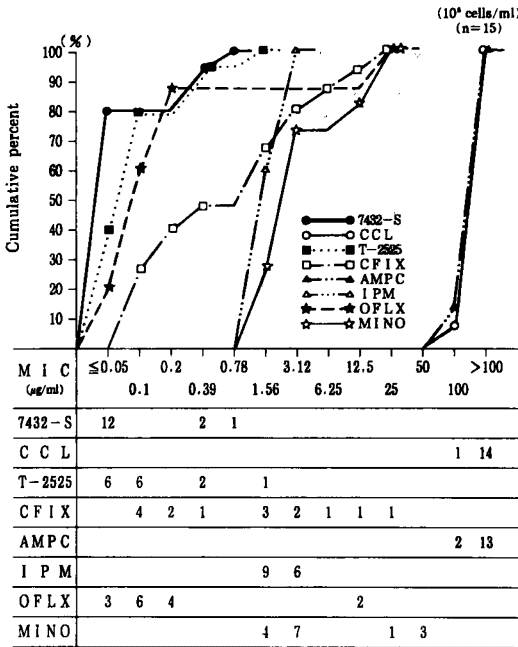


Fig. 7. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Morganella morganii* to 7432-S, cefaclor, T-2525, cefixime, amoxicillin, imipenem, ofloxacin and minocycline.

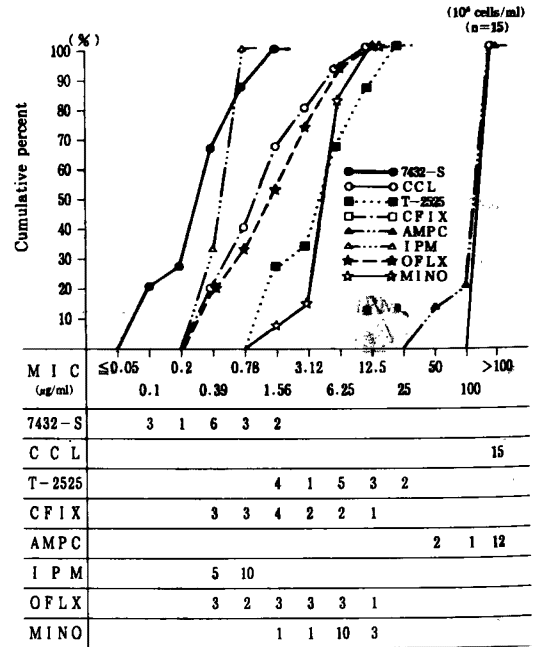


Fig. 9. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Serratia marcescens* to 7432-S, cefaclor, T-2525, cefixime, amoxicillin, imipenem, ofloxacin and minocycline.

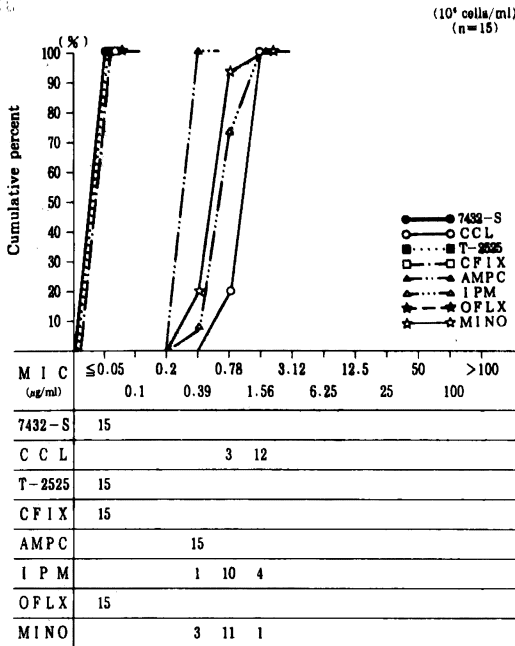


Fig.10. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Haemophilus influenzae* to 7432-S, cefaclor, T-2525, cefixime, amoxicillin, imipenem, ofloxacin and minocycline.

2) 方法

本剤の投与方法は原則として1日300mgから400mgの2~3回の分割にて食後投与とした。投与期間は7日より15日間と2週間以内投与がほとんどであった。

3) 効果判定基準

臨床症状、起炎菌の推移に加えて、呼吸器感染症では、胸部レ線、喀痰症状、検査所見により、尿路感染症では尿所見により総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効の4段階にて判定した。

副作用については、アレルギー症状、消化器症状などに留意するとともに、肝機能、末梢血液像、腎機能などの諸検査を本剤投与前投与中、投与後に実施し、異常値がみられた場合は可能な限り追跡しその推移を検討した。

III. 結 果

1) 抗菌力

グラム陽性菌の *S. pyogenes* (15株) に対するMIC分布および累積カーブを対照薬と共に Fig. 2 に示した。同系統他セフェム剤、CCL, T-2525, CFIX, およびAMPC, IPM に比して1~2管劣るもの全株0.39µg/

ml以下で発育阻止され、良好な感受性を示した。一方本菌に対するMIC分布の中でOFLX, MINOの成績はいずれも本剤に比較して2~5管も劣り、本剤及び本系統の有用性がうかがわれた。

一方、グラム陰性菌に対する本剤の成績は *E. coli* (15株) に (Fig. 3) に示されるようにIPMより多少劣るもののCCLよりはるかに良好で他New oral cephem 剤T-2525およびCFIXよりもピーク値、MIC<sub>50</sub>も1管優れたMIC分布であった。*K. pneumoniae* (15株) に対する本剤のMICは対照薬剤中最もすぐれ全株0.1µg/ml以下で発育阻止された。この成績はCCLより4管、CFIX, T-2525より2管、IPM, CFIXよりも1管優ると言うものであった (Fig. 4)。

*Proteus vulgaris* (15株) に対しては、*K. pneumoniae* 同様本剤は非常に優れており全株<0.05µg/mlのMICで次いでCFIX, T-2525もNew oral cephem 中最も低濃度のMIC値であった (Fig. 5)。

*Providencia rettgeri* (15株), *Morganella morganii* (15株) いずれも対照薬を含めて本剤が最も感受性が高くMICの最頻値<0.05µg/mlの成績であった。*P. rettgeri*, *M. morganii* に対してはCCL, AMPCは抗菌力がなく本剤が最も良好な成績を示した (Fig. 6, 7)。

一方、*E. cloacae* 15株に対しては、MIC<sub>50</sub>µg/mlの耐性株2株が存在したが、MIC<sub>50</sub>は1.56µg/mlとIPMより1管劣るもののT-2525, CFIXとはほぼ同等の抗菌力を示した (Fig. 8)。

*S. marcescens* (15株) に対する本剤のMICは0.1~1.56µg/mlに分布したが、本剤と同系のT-2525, CFIXの0.39~25µg/mlの分布に比して2~4管ほどすぐれたものであった。また注目すべきはIPM, OFLXに比してかなり良好な成績と言うことであった (Fig. 9)。最後に、*H. influenzae* 15株に対して本剤はT-2525, CFIX, OFLXと同様総て≤0.05µg/mlの成績を示し、AMPC, IPMより2管以上良い成績を示した (Fig. 10)。

2) 臨床成績

Table 1 に示したように8例中1例の効果判定不明例を除き、有効5例、やや有効1例、無効1例の有効率71.4%であった。疾患別では、呼吸器感染症6例の中、肺炎1例は本剤1日300mg分3投与14日間にて体温および咳嗽の正常化で有効と判定した症例であり、他の有効剤は52才男子の軽症急性気管支炎の症例であり本剤100mg×2/day7日間投与で、血沈、CRP、咳嗽、咽頭痛等すべて正常化した例であった。残り2例は急性の

Table 1. Clinical effects of 7432-S

Case No.	Name	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Treatment			Isolated organism		Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
				Underlying disease	Daily dose (mg × /day)	Days	Total dose(g)	Before	After			
1	B.H.	31 F	53	Pneumonia (-)	100 × 3	14	4.2	Unknown	Unknown	Good	Unknown	(-)
2	T.N.	82 M	54	Bronchitis Fibrosis of Lungs	200 × 2	14	5.6	N.F.	Unknown	Unknown	Unknown	(-)
3	Y.S.	75 M	38	Bronchitis Old tuberculosis	100 × 3	7	2.1	<i>S.marcescens</i> (+)	<i>S.pyogenes</i> (+)	Good	Unknown	(-)
4	T.T.	52 M	-	Bronchitis (-)	100 × 2	7	1.4	<i>S.agalactiae</i> (+)	<i>Candida</i> (+) N.F. (+)	Good	Eradicated	(-)
5	N.M.	61 M	36	Bronchiectasis (-)	100 × 3	15	4.5	N.F.	N.F.	Fair	Unknown	(-)
6	K.S.	57 F	51	Upper respiratory tract infection Bronchial asthma	100 × 3	7	2.1	N.F.	Unknown	Good	Unknown	(-)
7	Y.N.	52 F	43	Pyelonephritis (-)	200 × 2	7	2.8	<i>S.agalactiae</i> 10 <sup>6</sup>	(-)	Good	Eradicated	(-)
8	T.Y.	56 F	-	Urinary tract infection Liver cirrhosis	100 × 3	14	4.2	<i>E.faecalis</i> 10 <sup>7</sup>	<i>E.faecalis</i> 10 <sup>9</sup>	Poor	Increased	(-)

N.F.=normal flora

気管支炎及び上気道感染症であり本剤 1 日 300 mg 7 日間投薬をいずれも実施したところ、多少 CRP の改善が遅れた症例もあったが白血球数の正常化及び諸症状の消失にて有効と判定した。尿路感染症 2 例のうち有効を示した 1 例は 52 才女子の急性の腎盂腎炎であり本剤 1 日 400 mg の分 2 投与にて 1 週間投与したところ、熱の正常化 (38.5°C → 36.2°C)、尿中分離菌 *S. agalactiae* 10<sup>6</sup>/ml も陰性化した症例であった。他 1 例は 56 才女子で肝硬変を合併症に有する症例で、しかも敗血症が疑われての尿路感染症で尿中より *E. faecalis* 10<sup>7</sup>/ml が確認され本剤 300 mg 分 3 投与で 14 日間投与したが、*E. faecalis* が 10<sup>9</sup>/ml に増加し無効と判定した症例であった。

細菌学的には明らかに起炎菌と考えられたものは 3 例あり *S. agalactiae* 2 例と、*E. faecalis* 1 例であった。その内 *S. agalactiae* はいずれも本剤投与にて消失したが、*E. faecalis* は逆に本剤投与にて菌量が増加した。

## 3) 副作用

今回我々が検討した 8 例においては、消化器症状などの副作用および臨床検査値異常は 1 例も認められなかった。

## IV. 考 察

7432-S は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いわゆる New oral cephem 剤の 1 つである<sup>1)</sup>。今回の我々の臨床分離菌に対する検討でも従来の報告通りグラム陽性菌に対する抗菌力は、他の New oral cephem を含む他剤に同等あるいはそれ以上のかなり良好な成績であった。特に *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *M. morgani* に対しては IPM よりもすぐれた結果であった点は、本剤の多いに有用なところではないかと思われた。本剤は他の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対しても同様 CCL よりかはるかに、T-2525 よりは数倍優れた成績であった。一方、*S. pyogenes* などのグラム陽性菌には、対照薬に

比して、逆に数管劣りこの方面の問題は、多少残り今後の検討に期待したいところである。

臨床的には、今回検討した8例中、1例の判定不能例を除き有効率は71.4%であった。この成績は、新薬シンポジウムでの全体有効率72.1%に比較しても<sup>4)</sup>ほぼ同等の成績であった。

細菌学的には、起炎菌と思われる菌は、3例より、*S. agalactiae* 2株、*E. faecalis* 1株が検出されたが、*S. agalactiae* は2株とも本剤投与後消失したが、*E. faecalis* は逆に本剤投与にて菌量増加すると言う本剤の*in vitro*の成績が十分反映したものであった。

以上より本剤はグラム陽性菌は全体的には抗菌力は劣るが、グラム陰性菌には非常に良好な薬剤の1つとして期待出来るものと思われた。今回我々の検討では、本剤の特長とされるグラム陰性菌の臨床例を経験出来なかったが、グラム陰性菌が起炎菌と考えられる感染症には十分なる効果が期待出来るものと思われた。又本剤は副作用は非常に少ないとも思われるので、新しい経口用セフェム系抗生物質として有用であり、注目すべき薬剤と考えられ今後の検討に期待したい。

## 文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; Y. HAMASHIMA, S. MATSURA, Y. KOMATSU, & S. KUWAHARA : 7432-S, a new oral cephem ; antibacterial activity. 26th ICAAC, Sept. 29, 1986 (New Orleans)
- 2) HIRANO, K. ; T. YOSHIDA, T. MATSUBARA, K. MIZOJIRI, F. KOBAYASHI, & S. KUWAHARA : 7432-S, a new oral cephem ; animal pharmacology. 26 th ICAAC, Sept. 29, 1986 (New Orleans)
- 3) NAKASHIMA, M. ; M. IIDA, T. YOSHIDA, T. KITAGAWA, T. OGUMA, & H. ISHII : Pharmacokinetics and safety of 7432-S in healthy volunteers. 26 th ICAAC, Sept. 29, 1986 (New Orleans)
- 4) 第35回日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポジウム, 7432-S. 鹿児島, 1987

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON 7432-S

TAKANORI FUJUTA, TOSHIHITO TOGO, TOSHIO FUKUI,  
SHINJI OKUI and MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital  
2-7-14, Shimotakatsu, Tsuchiura, Ibaragi 300, Japan

Basic and clinical studeis on 7432-S, a new oral cephem antibiotic, were carried out and the following results obtained.

The *in vitro* antibacterial activity of 7432-S was tested against 135 clinical isolates of 9 species and compared with that of cefaclor, T-2525, cefixime, ampicillin, imipenam, ofloxacin and minocycline. 7432-S was more effective against Gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Haemophilus influenzae*) than any other antibiotic tested, but less active against Gram-positive cocci (*Streptococcus pyogenes*).

We administered 7432-S to 6 patients with respiratory and 2 with urinary tract infection at a dose of 300~400 mg daily in 2 or 3 divided doses for 7~15 days.

The clinical efficacy rate was 71.4% in all 7 cases except one, which was unknown.

The organisms isolated from 3 cases, 2 strains of *Streptococcus agalactiae* and 1 of *Enterococcus faecalis*, were eradicated except *E. faecalis*.

There were no side effects or abnormal laboratory findings.