

呼吸器感染症における7432-Sの臨床的検討

小田切繁樹・千場 純・松永敬一郎

鈴木周雄・室橋光宇・高橋 宏

高橋健一・芦荻靖彦・綿貫裕司

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科*

新しいセフェム系抗生剤7432-Sを呼吸器感染症15症例に投与し、臨床的検討を行った。投与方法は300 mg・分3と400 mg・分2を食後に服薬し、4～17日間投与した。

臨床効果は、有効10例、やや有効2例、無効2例、不明1例で有効率は71.4%であった。原因菌は7例より8株が判明し、その内訳は球菌では *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* 各1株、桿菌では *Haemophilus influenzae* 3株, *Klebsiella pneumoniae* 2株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株であった。これら8株に対する本剤の細菌学的効果は、*H. influenzae* 2株は消失、*H. influenzae*・*K. pneumoniae* 各1株(複数菌感染例)は共に消失するも *S. aureus*・*S. pneumoniae* に夫々菌交代、*K. pneumoniae* 1株と *S. aureus* 1株は共に不明、*P. aeruginosa* 1株は不変であった。

副作用は2例に軽度の消化器症状を、臨検値異常は3例にGOT, GPT, LDH, 好酸球などの軽度一過性上昇を認めたが、臨床上、特に問題となるものはなかった。

Key words : 7432-S, New oral cephem, Cefitibuten (CETB)

7432-Sは塩野義製薬研究所で合成、スクリーニングされた経口用セフェム系抗生物質で、その構造式はFig. 1に示す通りである。

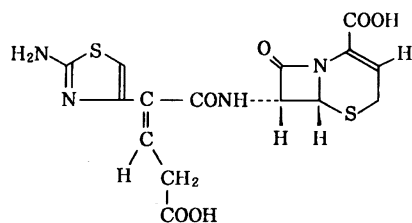


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

本剤は腸内細菌群を含む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。即ち、その抗菌力は *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 群, *Haemophilus influenzae* に極めて強く、*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Streptococcus pyogenes* にも強いが、*Enterococcus*, *Staphylococcus* には殆ど無効であり、*Pseudomonas aeruginosa* および偏性嫌気性菌には抗菌力は弱い。また、*Bacteroides fragilis* を除く各種細菌産生のβラクタマーゼに安定である。本剤の食後投与では、最高血中濃度に達する時間

が空腹時に比し、やや遅れるが、最高血中濃度・AUCは殆ど変わらず、主に尿中から排泄される。本剤の安全性については、各種毒性試験、生殖試験、一般薬理試験において高い安全性が確認されている¹⁾。

今回、我々は呼吸器感染症の臨床的有効性及び安全性について検討を行ったので報告する。

I. 投与対象及び投与方法

対象は昭和61年9月～62年1月までの5ヵ月間に当科を受診した15名の呼吸器感染症患者(外来14名、入院1名)である(Table 1)。疾患の内訳は慢性気道感染13例(気管支拡張症9、慢性気管支炎4)と感染を伴った慢性呼吸器疾患2例(肺線維症・気管支喘息各1)であり(Table 2)、これら15例の患者背景はTable 3の如くであった。

7432-Sの用量は300 mg・分3と400 mg・分2を食後、4～17日間服用、各症例の総量は1.0～6.8 gであったが、このうち、1日用量では400 mg、服用日数では7～14日がそれぞれ10例(2/3)を占めた(Table 4)。

臨床効果の判定は臨床症状および臨床検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善を認めたものを「著効」(Excellent)とし、速やかでないが、确实

Table 1. Summary of cases treated with 7432-S on respiratory tract infections

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Severity of infection	Underlying disease	Complication	Treatment		Causative organism	Effect		Side effects	
								Daily dose (mg X times)	Duration (days)		Total dose (g)	Clinical		Bacteriological
1	KA	61	M	Bronchiectasis	Moderate	-	-	200 X 2	4	1.3	<i>K. pneumoniae</i> (+) → N.D. ¹⁾	Unknown	Unknown	(-)
2	AK	55	F	Bronchiectasis	Moderate	-	-	200 X 2	7	2.8	<i>P. aeruginosa</i> (+) → (#)	Good	Persisted	(-)
3	TH	44	F	Bronchiectasis	Moderate	-	-	100 X 3	14	4.2	Unknown → <i>S. pneumoniae</i> (#)	Good	Changed	Alopecia Epigastralgia
4	TS	48	M	Bronchiectasis	Slight	-	-	200 X 2	9	3.6	<i>K. pneumoniae</i> (#) <i>S. pneumoniae</i> (#) <i>H. influenzae</i> (#) <i>S. aureus</i> (#)	Good	Changed	GOT · GPT. ↑
5	MIN	44	M	Bronchiectasis	Moderate	-	CRF ²⁾	100 X 3	4	1.0	<i>S. pneumoniae</i> (#) → (#)	Good	Persisted	Nausea, Vomiting
6	TU	39	F	Bronchiectasis	Moderate	-	CRF	200 X 2	7	2.8	Unknown → Unknown	Good	Unknown	(-)
7	KH	51	M	Bronchiectasis	Moderate	Pulmonary tuberculosis (V)	-	200 X 2	14	5.6	N.D. ¹⁾	Poor	Unknown	GOT · GPT · LDH. ↑
8	SK	69	M	Bronchiectasis	Moderate	-	-	200 X 2	4	1.4	<i>S. aureus</i> (#) → N.D. ¹⁾	Poor	Unknown	(-)
9	KK	50	M	Bronchiectasis	Slight	-	-	200 X 2	10	4.0	Unknown → Unknown	Fair	Unknown	(-)
10	TU	57	M	Chronic bronchitis	Slight	-	Bronchial asthma	100 X 3	6	1.8	Unknown → Unknown	Good	Unknown	(-)
11	NO	62	M	Chronic bronchitis	Moderate	-	-	200 X 2	11	4.4	<i>H. influenzae</i> (#) → (-)	Good	Eradicated	(-)
12	IC	75	M	Chronic bronchitis	Moderate	-	CRF	200 X 2	11	5.6	Unknown → Unknown	Good	Unknown	(-)
13	MI	44	F	Chronic bronchitis	Moderate	-	Bronchial asthma	200 X 2	17	6.8	Unknown → Unknown	Good	Unknown	Eo. ↑
14	RT	76	M	Pulmonary fibrosis + infection	Slight	Pulmonary fibrosis	-	100 X 3	7	2.1	Unknown → Unknown	Good	Unknown	(-)
15	HE	43	M	Bronchial asthma + infection	Slight	Bronchial asthma	-	100 X 3	14	4.2	<i>H. influenzae</i> (#) → (-)	Fair	Eradicated	(-)

1) N.D.=Not done

2) CRF=Chronic respiratory failure

Table 2. Cases classified by diagnosis

Diagnosis		No. of cases	Total	
Chronic airway infections	Bronchiectasis	9	13 (86.7%)	15
	Chronic bronchitis	4		
Chronic respiratory diseases +Secondary infections	Asthma bronchial	+	1	
	Pulmonary fibrosis		1	
			2	

Table 3. Background of patients

Item	Results	
No. of cases	15	
Out : In	14 : 1	
Age	30~<40	1
	40~<50	5
	50~<60	4
	60~<70	3
	70~<80	2
	Average	54.5
Sex	M 11 : F 4	
Underlying disease	Old pulmonary tuberculosis (v)	1
	Pulmonary fibrosis	1
	Asthma bronchial	1
Complication	Chronic respiratory failure	3
	Asthma bronchial	2

に改善を認めたものを「有効」(Good), やや改善を認めたものを「やや有効」(Fair), 全く改善を認めないものを「無効」(Poor), と判定した。

また, 本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長をもとにして細菌学的効果を「消失」(Eradicated), 「存続」(Persisted), 「交代」(Changed), 「不明」(Unknown) と判定した。

副作用および臨床検査値異常の有無は自他覚症状なら

びに末梢血, 尿, 血液生化学的肝・腎機能に関する検査を行ない判定した。

II. 成績

臨床効果の判定結果を Table 5 に示す。疾患別では, 気管支拡張症 9 例中, 有効 5 例, やや有効 1 例, 無効 2 例, 不明 1 例, 同様に慢性気管支 4 例は全て有効, 感染を伴った気管支喘息 1 例は有効, 感染を伴った肺線維症

Table 4. Distribution of treatment

Treatment			No. of cases	
Daily Dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)		
100 × 3	4	4.2	1	5
	6		1	
	7		1	
	14		2	
200 × 2	4	4.0	2	10
	7		2	
	9		1	
	10		1	
	11		1	
	14		2	
Total	4	1.2	15	
	7			
	17			6.8

Table 5. Clinical effect classified by diagnosis

Diagnosis		Clinical effect	Good	Fair	Poor	Unknown	Total	Efficacy rate(%)
Chronic airway infections	Bronchiectasis		5	1	2	1	9	
	Chronic bronchitis		4				4	
Chronic respiratory disease + Secondary infections	Asthma bronchial + Secondary infection		1				1	
	Pulmonary fibrosis + Secondary infection			1			1	
Total			10	2	2	1	15	71.4

1例はやや有効であった。15例全体では、有効10例、やや有効2例、無効2例、不明1例で有効率は71.4%であった。

原因菌は口腔を経て喀出された喀痰を用いて検索し、15例より8株を分離同定した。内訳は、球菌では、*S. pneumoniae* と *S. aureus* 各1株、桿菌では *H. influenzae* 3株、*K. pneumoniae* 2株、*P. aerugi-*

nosa 1株であった。これらの分離原因菌8株に対する本剤の細菌学的効果を Table 6 に示すが、*H. influenzae* 3株は全て消失したが、*K. pneumoniae* 2株は1株消失、1株不明、*S. aureus* 1株は不明、*S. pneumoniae*・*P. aeruginosa* 各1株は共に存続した。分離原因菌8株全体では消失4株、存続2株、不明2株で、その消失率は66.7%(4/6)であった。副作用は2例に発現(発

Table 6. Bacteriological effect on causative organisms

Case No.	Diagnosis	Clinical effect	Bacteria					Bacteriological effect
			Immediately before administration	Midway	Immediately after termination of administration	Afterwards	Further follow-up	
1	Bronchiectasis	Unknown	<i>K. pneumoniae</i> (+)		N. D.			Unknown
2	Bronchiectasis	Good	<i>P. aeruginosa</i> (+)		<i>P. aeruginosa</i> (#)			Persisted
3	Bronchiectasis	Good	Unknown		<i>S. pneumoniae</i> (#)	(-) (After 1 M)	(-) (Further after 1 M)	Changed
4	Bronchiectasis	Good	<i>K. pneumoniae</i> (+) <i>H. influenzae</i> (#)	(-)	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>S. aureus</i> (+)	<i>K. pneumoniae</i> (+) (After 2 M)	<i>K. pneumoniae</i> (+) (Further after 1 M)	Changed
5	Bronchiectasis	Good	<i>S. pneumoniae</i> (#)		<i>S. pneumoniae</i> (#)	<i>S. pneumoniae</i> (#) (After 3 W)	(-) (Further after 2 W)	Persisted
8	Bronchiectasis	Poor	<i>S. aureus</i> (#)		N. D.			Unknown
11	Chronic bronchitis	Good	<i>H. influenzae</i> (#)	(-)	(-)			Eradicated
15	Bronchial asthma + Secondary infections	Fair	<i>H. influenzae</i> (#)	(-)	(-)			Eradicated
	Total		<i>S. pneumoniae</i> 1 st. <i>S. aureus</i> 1 st. <i>H. influenzae</i> 3 st. <i>K. pneumoniae</i> 2 st. <i>P. aeruginosa</i> 1 st.		<i>S. pneumoniae</i> 1 st. persisted <i>S. aureus</i> 1 st. unknown <i>H. influenzae</i> 3 st. eradicated <i>K. pneumoniae</i> 2 st. 1 eradicated 1 unknown <i>P. aeruginosa</i> 1 st. persisted			Eradication rate (%) 66.6 (4/6)

Table 7. Summary of adverse reactions

No. of cases		Case with occurrence		Occurrence rate (%)	
15		2		13.3	

Case No.	Age Sex	Disease	Daily dose (mg x times)	Duration (days)	Total dose (g)	Symptom	Severity	Day of occurrence	Treatment		Result (in 7 days after occurrence)	Causal relation with 7432-S
									Continuance of 7432-S	Others		
3	44 F	Bronchiectasis	100 x 3	14	4.2	Gastric pain	Mild	3rd day	Yes	Stroccain Buscopan	Disappeared (several days)	Yes
						Alopecia	Mild	2nd day				
5	44 M	Bronchiectasis	100 x 3	4	1.2	Nausea Vomiting	Mild	4th day	No	No	Disappeared (1 day)	Yes

Regarding alopecia, inducibility of 7432-S is unknown but entered as the symptom was seen.

Table 8. Laboratory findings before and after administration of 7432-S

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential (%)				Plts. (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU)	S-CPT (IU)	AI-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)				
						Baso	Posino	Neutro	Lympho								Mono	Na ⁺	K ⁺	CL ⁻	
1	Before	418	12.1	42.2	10,900	0.5	8.0	60.0	29.0	2.5	30.4	15	9	175	0.63	15	0.9	136	3.9	103	
	After																				
2	Before	447	12.2	41.9	9,400	0.5	0.5	63.5	34.5	0.5	26.2	11	5	149	0.50	8	0.9				
	After	441	12.0	41.4	5,500	2.5	5.0	42.0	49.5	2.0	29.5	9	4	141	0.20	12	0.9				
3	Before	484	11.7	42.6	9,000	1.5	1.5	67.0	27.5	2.5	26.9	11	4	134	0.25	12	0.5				
	After	475	11.6	42.1	7,800	1.0	0.5	60.0	36.5	2.0	26.4	13	4	131	0.65	9	0.7				
4	Before	437	10.8	38.2	11,800	0	1.0	57.0	41.0	1.0	27.9	16	12		0.62	10	0.8				
	After	409	12.8	42.1	4,600	0.5	1.0	60.0	36.0	1.0	21.4	45	40		0.65	11	0.8				
5	Before	455	13.0	43.2	21,300	0	0	85.0	13.0	2.0	23.5	13	7	239	0.96	11	0.6	139	3.8	101	
	After	453	12.6	43.3	5,800	0	1.0	57.0	40.0	2.0	28.3	19	12	207	0.27	9	0.7	141	3.9	104	
6	Before	502	11.8	43.2	11,600	0.5	2.5	73.5	22.0	1.5	29.6	16	6	106	0.54		0.4	139	3.6	100	
	After	473	11.3	41.4	4,800	1.5	4.5	41.0	49.0	4.0	28.5	16	4	105	0.33	17	0.6				
7	Before	432	13.7	43.6	14,200	1.0		77.5	20.0	1.5	29.5	16	9	165	0.37	16	0.8	138	3.9	100	
	After	437	13.4	44.1	12,000	1.5	8.5	64.0	21.5	4.5	28.7	26	23	272	0.54	12	0.8	136	4.3	96	
8	Before	402	13.8	46.5	13,700	0	0	77.0	23.0	0	34.0	44	23	437	2.22	10	0.8	138	4.0	103	
	After	374	13.0	42.7	12,200	0	0.5	87.5	11.0	1.0	33.1										
9	Before	512	15.7	50.2	9,000	0.5	1.0	66.0	32.5		25.9	30	24	234	0.74	7	0.7	141	4.3	102	
	After	467	14.1	44.7	8,100	1.5	1.0	70.5	21.5	5.5	36.7	35	33	194	0.58	9	0.7				
10	Before	506	15.3	50.2	10,500	0	2.0	64.5	31.0	2.5	35.3	10	6	146	0.17	7	0.9				
	After	494	14.6	49.0	8,400	0	2.0	73.5	24.0	0.5	32.5	11	7	147	0.21	14	0.9				
11	Before	466	14.5	46.4	10,200	0.5	2.0	65.0	31.0	1.5	28.9	12	12	258	0.77	9	0.8				
	After	502	15.4	49.7	6,300	0	5.0	49.5	44.0	0.5	28.9	15	7	226	0.74	21	1.0				
12	Before	520	16.7	55.0	10,100	0	0	87.5	12.5	0	10.1	22	10	181	0.9	21	1.0	139	3.9	96	
	After	487	15.1	49.6	8,000	2.5	1.5	70.5	27.5	0	22.1	15	8	157	0.35	11	1.0	142	3.9	100	
13	Before	496	14.8	50.3	12,600	0	4.5	71.0	21.5	3.0	21.6	13	5	127	1.22	15	0.7	141	3.6	102	
	After	386	11.2	39.7	8,300	1.0	0	63.0	34.0	2.0	24.4	10	3	137	0.54	5	0.6	139	3.7	100	
14	Before	430	13.4	45.5	6,900	0.5	6.5	78.5	14.5	0	22.0	31	23	169	0.35	18	1.0				
	After	470	14.5	49.3	7,400	0.5	4.5	79.0	16.0	0	32.7	18	14	167	0.19	17	1.3				
15	Before	533	15.0	51.0	10,800	0	0.5	62.0	37.5		30.0	16	6	166	0.56	10	0.8	142	4.3	107	
	After	521	14.8	49.9	10,800	0	1.0	69.0	29.0	1.0	34.8	10	6	159	0.63	8	0.9	142	4.3	106	

Table 9. Summary of abnormal laboratory findings

No. of cases		Case with occurrence		Occurrence rate (%)							
15		3		20.0							
Case No.	Age Sex	Disease	Daily dose (mg x times)	Duration (days)	Total dose (g)	Item	Before	Midway	After	Follow-up	Causal relation with 7432-S
4	48 M	Bronchiectasis	200 x 2	9	3.6	GOT GPT	12 12		45 40	31 (after 4 W) 22	Yes
7	51 F	Bronchiectasis	200 x 2	14	5.6	GOT GPT LDH	16 9 315	48 34 417	26 23 307	19 15 (after 4 W) 354	Yes
13	44 F	Chronic bronchitis	200 x 2	17	6.8	Eo	4.5	19.0	0		Yes (?) (Ast. +)

It was judged that the possibility of bronchial asthma was high in No. 13 since eosinophilia disappeared after termination of 7432-S administration.

Table 10-1. Cases in group I (400 mg in 2 divided doses)

Case No.	Patients' background										Daily dose (mg x time)	Duration	Effect	
	Initial No.	Age	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Severity of infection	Underlying disease	Complication	Living condition during administration (Almost normal life to be at rest)	Estimated drug concentration at lesion (X-ray) ²⁾				Organic changes in airways (Fibrous, emphysematous, etc.)
1	K.A.	61	M	52	Bronchiectasis	Moderate	-	-	○	#	#	200 x 2	9	Unknown ¹⁾
2	A.K.	55	F	56	Bronchiectasis	Moderate	-	-	○	#	#	200 x 2	7	Good
4	T.S.	48	M	60	Bronchiectasis	Slight	-	-	○	#	#	200 x 2	9	Good
6	T.U.	39	F	36	Bronchiectasis	Moderate	-	CRF	○	#	#	200 x 2	7	Good
7	K.H.	51	M	48	Bronchiectasis	Moderate	Pulmonary tbc (v)	-	○	#	#	200 x 2	14	Poor
8	S.K.	69	M	57.5	Bronchiectasis	Moderate	-	-	○	#	#	200 x 2	4	Poor
9	K.K.	50	M	64	Bronchiectasis	Slight	-	-	○	+	+	200 x 2	10	Fair
11	N.O.	62	M	58	Chronic bronchitis	Moderate	-	-	○	+	+	200 x 2	11	Good
12	I.C.	75	M	56	Chronic bronchitis	Moderate	-	CRF	○	#	#	200 x 2	14	Good
13	M.I.	44	F	46.5	Chronic bronchitis	Moderate	-	Bronchial asthma	○	#	#	200 x 2	17	Good
Summary	Mean/M/F	55.4	7/3	53.4	Bronchiectasis 7 Chronic bronchitis 3			4	6	# 4 cases 12 marks + 4 + 2	# 4 cases 12 marks + 4 + 1		Mean 10.2	Efficacy rate (%) 66.7

Note : 1) In this case, the range of bronchiectasis was wide and of high severity. PIPIC was poor, but LMOX+TOB was excellent.

2) We judged this case as 'unknown' rather than 'poor' because it was outside the protocol for oral chemotherapeutic drugs. Cases with organic changes in the airways and those with fibrous and emphysematous lesions were defined as # and scored as 3 marks. The same applies to +.

Table 10-2. Cases in group I (400 mg in 2 divided doses)

Case No.	Initial	Effect				Adverse reaction				Laboratory findings				Remarks
		Bacteriological				Symptom	Causal relation with 7432-S	Item	Before	Midway	After	Follow-up	Causal relation with 7432-S	
		Immediately before chemotherapy	Immediately after chemotherapy	Subsequent follow-up	After									
1	K.A.	<i>K. pneumoniae</i> (+)	N.D.		(-)									Not indicated for oral administration. PIPC: Poor at hospitalization LMOX+TOB: Excellent
2	A.K.	<i>P. aeruginosa</i> (+)	<i>P. aeruginosa</i> (#)		(-)									
4	T.S.	<i>K. pneumoniae</i> (#) <i>H. influenzae</i> (#)	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>S. aureus</i> (+)	<i>K. pneumoniae</i> (#)	(-)		GOT GPT	16 12		45 40	31 22	Yes		
6	T.U.	Unknown			(-)									
7	K.H.	N.D.			(-)		GOT GPT LDH	16 9 315	48 34 417	26 23 307	19 15 354	Yes		
8	S.K.	<i>S. aureus</i> (#)	N.D.		(-)									
9	K.K.	Unknown			(-)									
11	N.O.	<i>H. influenzae</i> (#)	(-)		(-)									
12	I.C.	Unknown			(-)									
13	M.I.	Unknown			(-)		Eo	4.5	18.0	0		Yes (?)		Asthma+Eo t (?)
Summary		No. of organisms strain	Caused	Eradicated	Persisted	Unknown	Changed	Eradicated rate (%)	Occurrence rate of abnormal laboratory findings (%)				3/10=30.0	
		<i>S. aureus</i>	1			1			Occurrence rate of adverse reactions (%)				0	
		<i>H. influenzae</i>	2	2			1	75						
		<i>K. pneumoniae</i>	2	1		1	1							
		<i>P. aeruginosa</i>	1			1								

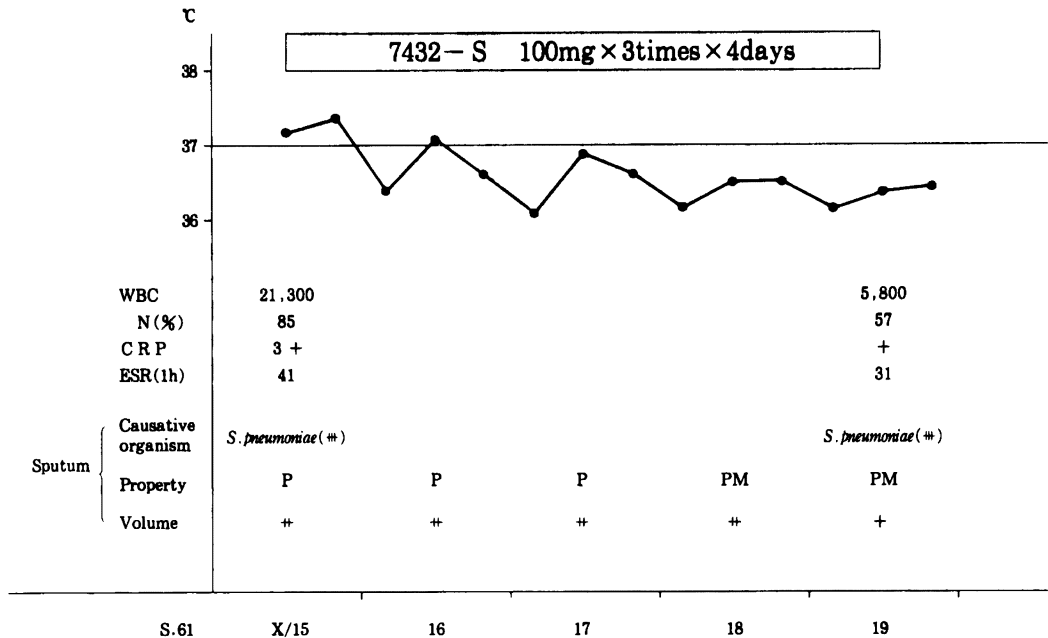


Fig. 2. Case 5: M. N. 44 y. o. ♂ Bronchiectasis.

現率 13.3%) した (Table 7)。いずれも消化器症状で、1例 (Case No. 3) は軽度胃痛、1例 (Case No. 5) は軽度悪心・嘔吐であった。前者 (Case No. 3) は本剤服用3日目に発現したが、鎮痛・鎮痙剤服用にてこれは数日後には消失し、本剤は中止することなく継続服用が可能であった。後者 (Case No. 5) は本剤服用4日目に軽度の悪心・嘔吐が発現し、本剤の服用中止のみにて、これは翌日には消失した。なお、前者 (Case No. 3) では本剤服用2日目に軽度の脱毛を認め、特に処置することなく、これは1~2週間後には改善したが、本剤の inducibility は不明であった。

臨床諸検査成績の一覧を Table 8 に示し、このうち、本剤投与に因ると思われる3例 (発現率 20.0%) を Table 9 に集約した。これら3例 (Case No. 4, 7, 13) のうち2例はトランスアミナーゼと LDH の軽度一過性上昇であり、1例は末血好酸球の一過性増多であった。いずれも臨床的に特に問題となるものはないが、末血好酸球増多の症例 (Case No. 13) は気管支喘息を合併しており、本剤投与終了時にはこれを認めていない点からみて、本剤の inducibility の可能性は小さく、むしろ合併する気管支喘息に因る可能性が大きいと考えられる。

III. 症 例

症例 5: M. N. 44 歳, ♂, 気管支拡張症 (Fig. 2)
 気管支拡張症にて約10年来当科外来に通院していた。今回は2日前から喀痰増量且つ黄色となり、昨日より熱発す。来院時体温 37.2°C, 胸部は理学的に両・下部で湿性ラ音 (+), WBC (至急) 21,300。気管支拡張症の感染病態と診断、本剤 300 mg・分3の投与開始す。服薬4日目に軽度の悪心・嘔吐出現したため、患者自身の判断で本剤を中止して来院したが、この時点ですでに下熱、喀痰の改善 (量: + → ++, 性状: P → PM), 白血球増多・好中球増多の消失, CRP の改善 (# → +) を確認し、本剤の投与を終了した。以上より、臨床効果は有効と判定したが、本例の原因菌 *S. pneumoniae* は本治療にても不変であった。

症例 11: N. O. 62 歳, ♂, 慢性気管支炎 (Fig. 3)。
 約3年来、当科外来で慢性気管支炎としてフォローしていた。昭和61年10月に入り喀痰増量し、黄色となり、微熱も加わって来院した。来院時、体温 38.0°C, 喀痰 P (+), 胸部は理学的に湿性ラ音聴取す。WBC (至急) 10,200。以上より、慢性気管支炎の急性増悪と診断し、本剤 400 mg・分2の投与を開始した。以後の経過は Fig. 3 にみる如く、下熱、喀痰の改善 (P → M, + → ±), 白血球増多の消失, CRP の陰性化などを確認した。細

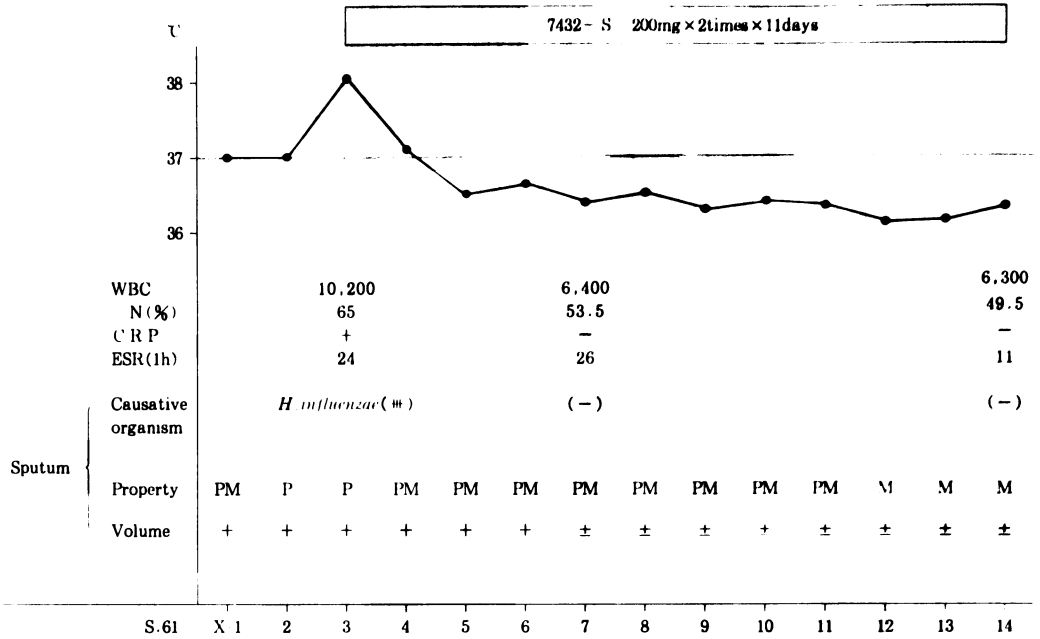


Fig. 3. Case 11 : N. O. 62 y. o. ♂ Chronic bronchitis.

菌学的にも本例の原因菌 *H. influenzae* は本化療にて消失した。以上より、本化療は有効と判定した。

V. 考 察

一般に慢性気道感染は、気道の器質的変化を基盤として感染が反復性に続発し、この修復による線維化の累積により全身的化療では薬剤の十分な病巣濃度が得られにくい疾患背景がある。従って、本治験の対象疾患の大部分が本感染であることを考慮するならば、既述の有効率71.4%はむしろ良好な成績といってよく、この理由として本感染の主要原因菌は *H. influenzae* を中心とするグラム陰性桿菌で、本剤はこれに対してすぐれた抗菌力を有することがあげられる。事実、15症例から分離特定した原因菌8株中、*H. influenzae* 3株、*K. pneumoniae* 2株の計5株は本剤が強い抗菌力を示し、*K. pneumoniae* 1株 (Case No. 1で本剤投与中止時に菌検索がなされなかったため、細菌学的効果は不明とした)を除いた4株は全て本化療にて除菌された。なお、このCase No. 1は、気道の器質的変化が広範かつ高度で、本化療は奏効しなかったが、本来は内服化療剤投与の適応外症例のため、臨床効果は不明とした (実際、本化療中止後、即入院下で parenteral general chemotherapy を行い、PIPC 無効、LMOX+TOB 有効であった)。

分離原因菌8株中の残りの3株についてみると、先ず、Case No. 2の *P. aeruginosa* に対しては本剤の抗菌力は弱く、本剤投与にて本菌量はむしろ増加したが、それにも拘らず、本例の臨床効果は有効であった。この理由の1つとして、本例は、検出できなかった本剤感性菌との *P. aeruginosa* の複数菌感染例で、両菌は共生関係にあり、本化療にて検出できなかった本剤感性菌が消失し、従って、共生も消失して有効なる臨床効果がえられたとも考えられよう。

次に、Case No. 5の *S. pneumoniae* に対しては、本剤の本菌に対する MIC₉₀は 3.13 μg/ml²⁾と Cephalexin とほぼ同等で、決して良好ではないが、それほど悪くもない。しかし、*in vivo*の本例 (Case No. 5)では本化療にて菌量は全く減少していない。更に Table 6にみる如く、Case No. 3では本化療終了時に本菌の出現を認め、Case No. 4では本化療終了時に原因菌 *K. pneumoniae* と *H. influenzae* は消失するも、本菌と *S. aureus* の出現を認めている。以上より、*in vivo*では本剤の *S. pneumoniae* に対する抗菌力はやや弱いと考えるべきであろう。

また、Case No. 8の *S. aureus* に対しては本剤は殆ど抗菌力を有しない。本例に対して本剤は全く無効であったが、これは *in vitro* の成績がそのまま *in vivo* に

Table 11-1. Cases in group II (300 mg in 3 divided doses)

Case No.	Initial	Patients' background										Daily dose (mg x time)	Duration	Effect		
		Age	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Severity of infection	Underlying	Complication	Living condition during administration		Estimated drug concentration at lesion (X-ray) 2)					
									Almost normal life	Endeavored to be at rest	Organic changes in airways				Fibrous, emphysematous, etc.	
3	T. H.	44	F	56	Bronchiectasis	Moderate	-	-	O		#	#	100 x 3	14	Good	
5	M. N.	44	M	37	Bronchiectasis	Moderate	-	CRF	O		#	#	100 x 3	4	Good	
10	T. U.	57	M	55	Chronic bronchitis	Slight	-	Bronchial asthma	O		+	+	100 x 3	6	Good	
14	R. T.	76	M	56	Pulmonary fibrosis + infection	Slight	-	Pulmonary fibrosis	O		#	#	100 x 3	7	Good	
15	H. E.	43	M	64	Asthma bronchial + infection	Slight	-	Bronchial asthma	O		#	#	100 x 3	14	Fair	
Summary		Mean	M/F	52.8	4/1	53.6			0	5	# 2 cases 6 marks # 2 4 + 1 + 1	# 3 cases 9 marks # 1 2 + 1 1		Mean	9	Efficacy rate (%) 80.0

Note : 2) Cases with organic changes in the airways and those with fibrous and emphysematous lesions were defined as # and scored as 3 marks. The same applies to +, O.

Table 11-2. Cases in group II (300 mg in 3 divided doses)

Case No.	Initial	Effect						Adverse reaction		Laboratory findings				Remarks
		Bacteriological			Subsequent follow-up	Symptom	Causal relation with 7432-S	Before	Midway	After	Follow-up	Causal relation with 7432-S		
		Immediately before chemotherapy	Immediately after chemotherapy	Unknown										
3	T.H.	Unknown	<i>S. pneumoniae</i> (#)	(-) (After 1 M)	Epigastralgia Alopecia	Yes ?								
5	M.N.	<i>S. pneumoniae</i> (#)	<i>S. pneumoniae</i> (#)	<i>S. pneumoniae</i> (#) (After 3 W)	Nausea Vomiting	Yes								
10	T.U.	Unknown			(-)	(-)								
14	R.T.	Unknown				(-)								
15	H.E.	<i>H. influenzae</i> (#)			(-)	(-)								
Summary		Causative Organisms	No. of strain	Eradicated	Persisted	Changed	Eradicated rate (%)	Occurrence rate of adverse reactions (%)		Occurrence rate of abnormal laboratory findings (%)				
		<i>S. pneumoniae</i>	1		1			2 / 5 = 40.0		0 / 5 = 0				
		<i>H. influenzae</i>	1		1		50.0							
		?				1								

反映された結果であろう。

副作用・臨床検査値異常はⅡ、成績の項でみた如く、発現率はやや高い（症例数が少ないので、rateで示すこと自体に問題があるが）が、その内容・程度は他の経口セフェム剤でよくみられるものであり、少なくとも臨床床、特に問題となるものではない。

最後に、本15症例に対するDaily Doseが400 mg・分2の10例と300 mg・分3の5例に2分されているので、どちらがより適法であるや否やについて検討を加えてみたい。

ここで、400 mg・分2の症例群をⅠ群、300 mg・分3の症例群をⅡ群とし、両群における主要データを総括・整理したものをTable 10（Ⅰ群）、Table 11（Ⅱ群）に示す。

まず、患者背景についてみると、年齢、体重では両群に差はなく、性別、基礎疾患・合併症も特に差異はないようである。また、かなり大ざっぱではあるが、本剤の病巣濃度を表すマーカーとして胸部レ線写真における気道の器質的変化、線維化、気腫化などをとりあげて、その程度を⊖～⊕で表現し、これをそのまま点数化した。例えば、胸部写真で気道の器質的変化が高度のものは⊕と表現し、これを3点と数える如くである。このようにして、両群の病巣濃度を推定するにⅠ群は22点、21点、Ⅱ群は22点、24点（症例数5例とⅠ群の半数なので、2倍して10症例に換算）と両群間に殆んど差は認めなかった。感染症重症度は——もとより本剤は内服薬であるので中等症以下の症例が対象となるわけであるが——Ⅰ群は中等症8例、軽症2例（中等症8割、軽症2割）であるのに対し、Ⅱ群は中等症2例、軽症3例（中等症4割、軽症6割）とこの点でもⅡ群が有利であった。本化療効果に直結する両群の原因菌は、Ⅰ群は不明5例（含、未施行1例）・GNB 4例（*H. influenzae*, *K. pneumoniae* 各1例、両菌の複数菌感染1例、*P. aeruginosa* 1例）・*S. aureus* 1例であるのに対し、Ⅱ群は不明3例と*H. influenzae*・*S. pneumoniae* 各1例であった。

即ち原因菌からみて本剤が奏効するであろうと考えられる症例数はⅠ群3割（GNB 4例中*P. aeruginosa*を

除く3例）、Ⅱ群2割（*H. influenzae*例）とわずかの差であり、更に原因菌不明例が両群共最多（Ⅰ群5割、Ⅱ群6割）であることを考慮するならば、原因菌からみた両群化療効果には明確な差はないと言うべきであろう。両群の投与日数にも大差はなかった。

以上の背景を包含した両群の臨床効果はⅠ群は10例中有効8、やや有効1、無効2、不明1で有効率66.7%であるのに対し、Ⅱ群は5例中有効4、やや有効1で有効率は80.0%と数字の上では優っていた。

これは、本剤の基礎データ、即ち、本剤は殺菌的に作用し、その血中濃度は用量依存性に上昇し、服薬3時間で最高に達し、半減期は1.5～2時間であること^{1,2)}などから予測される臨床効果“本剤1日用量は400 mg・分2は300 mg・分3に比し、より有効であろう”とは逆の結果であった。

この理由については、既述の如く、化療効果にかかわる感染重症度や服薬中の生活状況などの点でⅡ群が有利であったことがあげられるが、Ⅱ群の症例数がⅠ群の半数で且つ、両群の母集団が小さいことなどもあげねばなるまい。後者については、副作用発現のところでこれが如実に表現されている。即ち、副作用の発現はⅡ群が5例中2例に認めているのに対し、用量の多いⅠ群は10例中に1例たりともこれを認めていないが、極めて不自然であり、これは症例数の十分な増加により、真の差異が明確となるものと考えられる。

以上、両群について検討を加えたが、両群の有効率は大差ではなく、数値の劣るⅠ群とて慢性気道感染で有効率66.7%は決して不良ではなく、15症例全体の有効率71.4%は対象疾患としては良好である。

以上より、本剤はグラム陰性桿菌（緑膿菌除く）にすぐれた抗菌力を有するので、これが主要原因菌となる慢性気道感染に対してはすぐれた外来化療剤の一つとなえよう。

文 献

- 1) 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
- 2) 7432-Sの概要、塩野義製薬株式会社、1986

CLINICAL STUDY OF 7432-S IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SHIGEKI ODAGIRI, JUN CHIBA, KEIICHIRO MATSUNAGA,
KANEO SUZUKI, KOU MUROHASHI, HIROSHI TAKAHASHI,
KENICHI TAKAHASHI, YASUHIKO ASHIKARI and YUJI WATANUKI
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular
and Respiratory Center
6-16-1, Tomiokahigashi, Kanagawa-ku, Yokohama 236, Japan

We clinically assessed 7432-S, a new oral cephem antibiotic, by administering it to 15 patients with respiratory tract infections. The dose was 300 mg in 3 divided portions and 400 mg in 2 after meals for 4-17 days.

Clinical efficacy was good in 10 cases, fair 2, poor 2 and unknown 1, the efficacy rate being 71.4%. As causal bacteria, 8 strains were identified in 7 cases, namely, 1 strain each of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* (as cocci) and 3 strains of *Haemophilus influenzae*, 2 of *Klebsiella pneumoniae* and 1 of *Pseudomonas aeruginosa* (as bacilli). The bacteriological effect of the drug was 2 strains of *H. influenzae* eradicated; 1 each of *H. influenzae* and *K. pneumoniae* (cases of multiple bacterial infections) eradicated but changed to *S. aureus* and *S. pneumoniae*; 1 strain each of *K. pneumoniae* and *S. aureus*, unknown; and 1 strain of *P. aeruginosa*, unchanged.

As adverse reactions, mild epigastralgia was observed in 2 cases, and as abnormal clinical laboratory values, mild and transient increase in GOT, GPT, LDH and eosinophils in 3 cases. There was, however, no clinically problematic abnormality.