

7432-Sの呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討

二木芳人・沖本次郎・田坂佳千・築山邦規
日野二郎・渡辺正俊・矢木 晋・副島林造
川崎医科大学 呼吸器内科*

新しい経口セフェム系抗生物質 7432-S について、細菌学および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 7432-S の *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力は 100~200 $\mu\text{g/ml}$ 以上に MIC のピークを認め、cephalexin (CEX), cefpodoxim proxetil (CS-807, R-3746), ampicillin (ABPC) に劣るものであった。*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Serratia marcescens* および *Proteus* 属に対しては、本剤の MIC のピークは 0.025~0.18 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、いずれも CS-807 に勝る成績であった。*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter calcoaceticus* については、7432-S の MIC は高値を示した。

2) 呼吸器感染症 10 例を対象に、7432-S 1 日 300 mg 分 3 もしくは 400 mg 分 2 で 4~7 日間使用した結果、臨床的有效率は有効 8 例、やや有効 1 例、判定不能 1 例の 88.9% であった。副作用は 1 例に下痢および腹痛を、また臨床検査値では 1 例に LDH の軽度上昇を認めた。

Key words : 7432-S, 抗菌力, 呼吸器感染症

7432-S は塩野義製薬研究所で新しく開発された経口セフェム系抗生物質で、Fig. 1 のごとき構造式を有する。

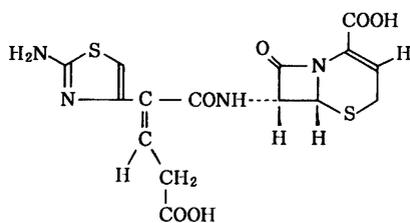


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

本剤は、グラム陽性、陰性菌に幅広く強い抗菌活性を示し、各種細菌の産生する β -lactamase にも高い安定性を示すが *Staphylococci*, *Enterococci* およびブドウ糖非発酵グラム陰性菌群などには抗菌力は弱いとされている¹⁾。

また、7432-S は服用後、良好な吸収性と高い血中濃度を示し、健康成人男子、空腹時、200 mg 投与時の平均血中濃度は 8.4 $\mu\text{g/ml}$ でその半減期は 1.3 時間と報告されている¹⁾。

今回我々は、この 7432-S について各種臨床分離株に対する MIC を測定し、併せて呼吸器感染症 10 例に本剤を使用して、その有効性ならびに安全性を検討し以

下の成績を得た。

I. 研究方法

1) 抗菌力

使用菌株は標準菌 *Staphylococcus aureus* 209P JC-1 株, *S. aureus* Terajima 株, *Escherichia coli* NIHJ JC-2 株, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736 株および教室保存の臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* 各 50 株, *Proteus vulgaris* 17 株, *Morganella morganii* 8 株, *Pseudomonas aeruginosa* 49 株, *Pseudomonas cepacia* 30 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 40 株である。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法で行い、接種菌量は 10^6 cells/ml とした。同時に cephalexin (CEX), cefpodoxim proxetil (CS-807, R-3746 として), ampicillin (ABPC) の MIC を測定し、比較検討した。

2) 臨床的検討

対象は 1986 年 4 月から 1987 年 4 月までに当川崎医科大学呼吸器内科外来を受診した呼吸器感染症患者 10 例で、男性 6 例、女性 4 例、年齢は 52 歳から 87 歳、平均 67 歳であった。

患者の内訳は急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎 4 例、

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to 7432-S and related antibiotics

Organisms	Drugs	No. of strains tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	
<i>S. aureus</i>	7432-S	50					1	1		2	2	2	6	10	13	13	
	CS-807								27	17	3	3					
	CEX ABPC		4	5	1	3	12	8	7	28	12	1			1		
<i>E. coli</i>	7432-S	50	2	4	17	19	5	2	1								
	CS-807			2	3	19	18	7			1						
	CEX ABPC									6	32	8	3			1	
<i>Klebsiella sp.</i>	7432-S	50	35	6	9												
	CS-807		1		22	15	8	3	1								
	CEX ABPC									1	41	6	2				
<i>S. marcescens</i>	7432-S	50		2	12	16	11	7		1		1					
	CS-807					2	8	10	18	10					2		
	CEX ABPC									1	3	1	4	3	1	1	36
<i>P. mirabilis</i>	7432-S	50	14	34	1							1					
	CS-807		1	24	24	1											
	CEX ABPC							1	3	32	10	2	28	19	1		3
<i>P. vulgaris</i>	7432-S	17	14	3													
	CS-807			1	6	4	4	2									
	CEX ABPC									3		3	1	2	5	6	13
<i>M. morgani</i>	7432-S	8	2	2	1	1						1	1				
	CS-807				1		1	2	3						1		
	CEX ABPC														1	2	8
<i>P. aeruginosa</i>	7432-S	49									1		2	5	17	24	
	CS-807											1		1	1	46	
	CEX ABPC																49
<i>P. cepacia</i>	7432-S	30							1	5	4		1	1	7	11	
	CS-807						1	2	3	6	7	4	2	4	1		
	CEX ABPC					2	3	8				1		1	5	10	12
<i>A. calcoaceticus</i>	7432-S	40								1	2	3	5	4	6	19	
	CS-807					1		1	1	6	5	4	8	10	4		
	CEX ABPC			5	5				9	2			1	1	1	1	26
										1	2	1	3		23		

CS-807 : cefpodoxime proxetil (R-3746)

CEX : cephalixin

ABPC : ampicillin

下気道感染を伴った喘息、肺炎腫の感染増悪、気管支拡張症、陳旧性肺結核の混合下気道感染各1例である。

これらに対し、7432-Sを1回100 mg、1日3回もしくは1回200 mg、1日2回で4~7日間使用し、臨床的有用性を検討した。

臨床効果は咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床病状、胸

部X線所見、赤沈値、CRP値、白血球数の正常化ないし改善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消失の有無により、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)および無効(Poor)の4段階に判定した。

さらに本剤投与中の自他覚症状、投与前後の臨床検査成績についても検討し、安全性を評価した。

Table 2. Clinical efficacy of 7432-S

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated Organisms	Daily dose and Duration	Evaluation		Side effects
						Bacteriological	Clinical	
1. S.O.	54 F	Acute bronchitis	none	N.D.	100mg×3×7	Unknown	Good	diarrhea, abdomen pain
2. G.S.	87 M	Acute bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	N.F.	100mg×3×7	Unknown	Good	-
3. T.M.	67 M	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>H.influenzae</i>	100mg×3×4	Eradicated	Good	-
4. Y. I.	67 F	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	<i>S.aureus</i> <i>S.pneumoniae</i>	200mg×2×6	→ <i>S.aureus</i>	Good	-
5. K.O.	72 M	Chronic bronchitis	Chronic sinusitis	<i>S.pneumoniae</i>	200mg×2×6	→ <i>B.catarrhalis</i>	Good	-
6. K.Y.	60 M	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>H.influenzae</i>	200mg×2×7	Eradicated	Good	-
7. T.K.	65 M	Bronchial asthma with infection	Pneumoconiosis	N.F.	100mg×3×6	Unknown	Unevaluable	-
8. H.H.	74 F	Pulmonary emphysema	none	<i>E.coli</i>	200mg×2×6	Eradicated	Good	-
9. S.B.	52 F	Bronchiectasis	none	N.D.	100mg×3×7	Unknown	Good	LDH ↑
10. T.T.	67 M	Old pulmonary tuberculosis with infection	none	N.F.	200mg×2×7	Unknown	Fair	-

N. D. : Not Done

N. F. : Normal Flora

II. 成 績

1) 抗菌力

標準菌株 *S. aureus* 209P JC-1 株, *S. aureus* Terajima 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, *K. pneumoniae* ATCC 27736 株に対する 7432-S の MIC 値は各々 50, 100, 0.05, 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であった。

各種臨床分離菌の MIC 分布を Table 1 に示した。*S. aureus* では本剤の MIC は 0.39~200 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布を示し, MIC のピークは 100~200 $\mu\text{g/ml}$ 以上に認められ, 他剤に劣る成績であった。

E. coli, *Klebsiella sp.*, *S. marcescens* では, 本剤の MIC のピークは 0.025~0.18 $\mu\text{g/ml}$ にみられ, いずれも CS-807 に 1~3 段階, 他剤にはそれ以上勝る

良好な感受性が示された。

Proteus spp. についても 7432-S の MIC のピークは 0.025~0.05 $\mu\text{g/ml}$ で, 被験薬中最も強い抗菌力を示した。

ブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌群の *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *A. calcoaceticus* については, やはり本剤の MIC は高値を示し, そのピークはいずれも 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上に認められた。

2) 臨床的検討

7432-S 投与症例の年齢, 性, 診断名, 喀痰分離菌, 投与量, 投与日数ならびに細菌学的効果, 臨床的效果を Table 2 にまとめて示した。

急性気管支炎の 2 例は, いずれも起炎菌を明らかにす

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

Case No.	Ht %		Hb g/dl		RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$		WBC / mm^3		Eosino %		S-GPT i.u.		S-GOT i.u.		Al-pase i.u.		BUN mg/dl		Creatinine mg/dl	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1.S.O.	39.2	37.9	13.2	12.8	441	431	5,800	5,700	6	3	20	16	17	15	57	55	14	16	0.8	0.8
2.G.S.	38.2	40.5	13.0	13.9	409	431	6,300	6,400	7	3	8	11	18	17	49	56	17	18	1.2	1.2
3.T.M.	36.8	38.5	12.4	12.9	388	405	12,400	7,400	5	4	24	18	21	15	67		22	32	1.1	1.0
4.Y.I.	36.2	37.0	11.3	11.8	394	405	4,500	4,100	1	5	9	9	12	13	76	78	13	14	0.7	0.9
5.K.O.	44.1	41.1	15.5	15.5	459	463	5,000	5,100	2	2	20	24	25	22	39	41	18	17	1.1	1.1
6.K.Y.	37.6		13.2		400		7,500		3		17		12		50		13		0.9	
7.T.K.	44.7		14.8		463		4,400		1		13		14							
8.H.H.	43.6	43.5	14.9	14.7	459	456	9,600	10,000	0	1	10	11	12	13	43	40	11	14	0.7	0.9
9.S.B.	38.2	37.3	12.5	12.3	429	420	5,400	4,700	1	2	9	10	13	15	62	62	15	19	0.8	0.9
10.T.T.	41.6	39.9	13.6	13.0	457	439	7,000	6,900	0	3	9	6	10	9	74	71	15	16	0.9	1.0

ることはできなかったが、7432-S 1回100 mg、1日3回の7日間の投与で、共に膿性痰、咳嗽などの臨床症状の改善、胸部聴診上のラ音消失などが得られ有効であった。

慢性気管支炎の症例3～6の4例では、1例(症例3)で1回100 mg、1日3回、他は1回200 mg、1日2回の投与量で4～7日間本剤を使用した。臨床的には全例有効の評価であった。しかし細菌学的には *Haemophilus influenzae* が起炎菌であった2例はいずれも除菌されたが、*S. aureus*、*Streptococcus pneumoniae* の混合感染例の症例4では、本剤投与後も *S. aureus* は存続し、また症例5では、*S. pneumoniae* から *Branhamella catarrhalis* への菌交代が認められた。

症例7の感染を伴った気管支喘息の65歳男性は、本剤投与により膿性痰などの改善傾向は得られたが、むしろ喘息症状は悪化し、最終的にsteroid投与を必要としたため、効果判定からは除外した。

症例8の肺気腫、症例9の気管支拡張症の各感染増悪例は、7432-S 1日300～400 mg投与でいずれも有効であり、症例8では起炎菌の *E. coli* も消失した。

症例10の陈旧肺結核の混合下気道感染例は、本剤投与で咳嗽、膿性痰は減少したが不十分で、倦怠感や胸部圧迫感の自覚症状は改善せず、やや有効とした。

以上10例での総合臨床成績は有効8例、やや有効1例、判定不能1例で有効率88.9%であった。

副作用は症例1で投与7日目(最終日)に下痢、軽度の腹痛の訴えがあったが、投与終了翌日にはすべて消失した。

本剤投与前後の臨床検査成績はTable 3に示したが、症例9でLDH値が軽度の上昇(治療前114 IU/L、治療後138 IU/L)を示した以外、本剤によると思われる異常変動は認められなかった。

III 考 察

7432-Sは、*S. aureus*、*P. aeruginosa* を、除く *S. pneumoniae*、*K. pneumoniae*、*H. influenzae* などの呼吸器感染症の主要病原菌に対して強い抗菌活性を示し、*H. influenzae* などの産生する β -lactamaseにも高い安定性を示すとされている¹⁾。この点は先に開発された cefixime (CFIX)²⁾、ceftoram pivoxil (CFTM-PI)³⁾あるいはCS-807⁴⁾などの新しい経口セフェム系抗生剤と同様の特性であり、この抗菌活性は既存の cefaclor (CCL) などをはるかに凌ぐものである。

この優れた抗菌力に加え、7432-SはCFIXやCFTM-PIに比し良好な吸収性と高い血中濃度を示すことも特長の1つであり、200 mg 空腹時1回投与時の

最高血中濃度 $8.4 \mu\text{g/ml}$ は CFIX の約 4 倍高いものである^{1, 2)}。

これらの特性から、呼吸器感染症に対して本剤 1 回 100 mg の 1 日 3 回もしくは 1 回 200 mg の 1 日 2 回投与では十分な効果が期待されると考えられ、今回の臨床的検討を行った。その結果、検討症例は 10 例とわずかであるが、88.9% の良好な有効率が得られ、*H. influenzae* や *E. coli* のグラム陰性菌が起炎菌であった例では菌消失も確実であった。しかし、*S. aureus* はやはり除菌し得ず、また *S. pneumoniae* から *B. catarrhalis* への菌交代も 1 例にみられた。

全国集計成績¹⁾ の内科領域の菌消失率をみると、同じく *H. influenzae* や *E. coli* あるいは *Klebsiella* sp. などでは高い除菌率が示されているが、*S. aureus* 46.2%、*S. pneumoniae* 33.3% などグラム陽性菌群では平均 48.1% の低い除菌率で、*B. catarrhalis* も 1/2 が存続の結果である。*S. aureus*、*B. catarrhalis* は近年呼吸器感染症領域でも話題の菌であり、また *S. pneumoniae* は外来治療においては最も頻度の高い起炎菌であり、これらの菌種にやや弱い点は、本剤を呼吸器感染症に使用する場合若干の問題となる。

全国集計成績¹⁾ での肺炎に対する有効率は 66.7% と低率であり、また *S. pneumoniae* に対する本剤の MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、その分布も $0.05 \mu\text{g/}$

ml 以下から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上までと広く、全体としても CCL や CEX にやや劣るものと報告されている。

したがって、本剤は *S. pneumoniae* や *S. aureus* を主な起炎菌とする急性肺炎ではやや確実性が低く、むしろグラム陰性桿菌群を起炎性の主体とする慢性下気道感染症で、安全性の面からも十分な有用性が期待し得ると考えられる。

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) 二木芳人、角 優、守屋修、中川義久、日野二郎、岸本寿男、渡辺正俊、副島林造：Cefixime (CFIX) に関する臨床的研究。Chemotherapy 33 (S-6) : 408-417, 1985
- 3) 副島林造、川根博司、二木芳人、矢木 晋、梅木茂宣、中浜 力、渡辺正俊、日野二郎、中川義久：T-2588 に関する研究。Chemotherapy 34 (S-2) : 477-482, 1986
- 4) 二木芳人、田坂佳千、角 優、守屋 修、梅木茂宣、日野二郎、渡辺正俊、矢木晋、川根博司、副島林造：CS-807 に関する研究。Chemotherapy 36 (S-1) : 529-534, 1988

CLINICAL STUDY OF 7432-S
ON RESPIRATORY TRACT INFECTION

YOSHIHITO NIKI, NIRO OKIMOTO, YOSHIKAZU TASAKA, KUNINORI TSUKIYAMA,
JIRO HINO, MASATOSHI WATANABE, SUSUMU YAGI and RINZO SOEJIMA
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School
577, Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

We performed bacteriological and clinical studies on 7432-S, a new oral cephem antibiotic, in respiratory tract infections and obtained the following results.

1) The peak MIC of 7432-S against *Staphylococcus aureus* was $100\sim 200 < \mu\text{g/ml}$, which was inferior to those of cephalexin, CS-807 (R-3746) and ampicillin. 7432-S showed excellent antibacterial activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Serratia marcescens* and *Proteus* spp., the peak MICs of these strains being $0.25\sim 0.18 \mu\text{g/ml}$. MICs of 7432-S for *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* and *Acinetobacter calcoaceticus* were high, the peak values being more than $200 \mu\text{g/ml}$.

2) 7432-S was administered to 10 patients with respiratory tract infection at daily doses of 300 mg t. i. d. or 400 mg b. i. d.. The clinical effect was "good" in 8, "fair" in 1, and unevaluable in 1, the efficacy rate being 88.9%.

As a side effect, diarrhea with abdominal pain was observed in one case and slight elevation of LDH in another.