

## 7432-Sの基礎的、臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄  
石丸敏之・高木宏治・仁保喜之  
九州大学 第一内科、医療技術短大部\*

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質である7432-Sについて基礎的、臨床的検討を行った。

7432-Sの臨床分離菌に対する抗菌力をMIC<sub>50</sub>でみると、*Staphylococcus aureus* >100, *Enterococcus faecalis* >100, *Escherichia coli* 0.39, *Klebsiella* spp. 6.25, *Enterobacter* spp. 100, *Serratia marcescens* 3.13, *Proteus mirabilis* 0.05, *Proteus vulgaris* 0.10, *Citrobacter* spp. 100, *Pseudomonas aeruginosa* >100, *Acinetobacter* spp. 50, *Flavobacterium* spp. 50 µg/mlであった。これらをcefaclor (CCL), cephalexin (CEX)の抗菌力と比較すると、グラム陽性球菌では数段階劣るものの、グラム陰性桿菌でははるかに優れたものであった。

慢性気管支炎の急性増悪2例、慢性気管支炎7例、急性咽喉頭炎1例、膀胱炎+普通感冒1例の計11例に、7432-Sを1日0.3~0.4g、4~42日間使用したところ、著効2例、有効4例、やや有効3例、無効2例であり、有効率は54.6%であった。起炎菌の明らかにできなかった症例の有効率が低率であった。副作用として上腹部痛と嘔気が1例に認められた。臨床検査値異常は認められなかった。

**Key words:** 7432-S, 抗菌力, 臨床効果, 副作用

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質である7432-SはFig. 1に示すような構造のもので、7-aminocephalosporanic acid (7-ACA)の7位にaminothiazole基とcarboxy-butenoyl基が挿入され、3位には側鎖がない。その*in vitro*の抗菌力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非常に優れているといわれる。また、β-ラクタマーゼに対して安定である。しかし、*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*に対して抗菌力がないのが欠点とも云える<sup>1, 2)</sup>。本剤の内服により優れた血清中濃度が得られ、その半減時間も1.8時間と比較的長く、尿中排泄率は約75%と優れている<sup>1, 3)</sup>。

そこで、われわれも7432-Sの臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに、臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

## I. 材料および方法

## 1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主と

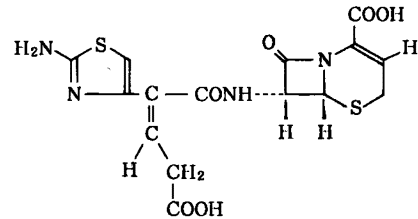


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

して昭和60年1月から昭和61年4月までの間に分離された*S. aureus* 30株, *E. faecalis* 26株, *Escherichia coli* 26株, *Klebsiella pneumoniae* 23株, *Klebsiella oxytoca* 1株, *Klebsiella ozanae* 2株, *Enterobacter cloacae* 18株, *Enterobacter aerogenes* 11株, *Serratia marcescens* 31株, *Proteus mirabilis* 19株, *Proteus vulgaris* 6株, *Proteus inconstans* 1株, *Morganella morganii* 1株, *Citrobacter* spp. 22株, *P. aeruginosa* 30株, *Acinetobacter* spp. 16株, *Flavobacterium* spp. 5株, *Aeromonas* spp. 2株の計270株について、日本化学療法学会標準法に準じて

\*〒812 福岡市東区馬出3-1-1

7432-Sの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また、同時に測定した cefaclor (CCL) および cephalixin (CEX) の MIC と比較検討した。なお、測定用培地として Müller-Hinton 寒天培地(BBL)を用い、接種菌液は感受性検査用ピジョン(日水)で一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液で100倍に希釈したもの(Inoculum size:  $10^8$  cells/mlと表示)を用いた。

## 2. 臨床効果と副作用の有無の観察

昭和61年4月から昭和62年8月までの間に九州大学第一内科で治療を受けた外来および入院患者のうち、本試験参加の同意の得られた慢性気管支炎の急性増悪2例、慢性気管支炎7例、咽喉頭炎1例、膀胱炎+普通感冒1例の計11例に7432-Sを投与し、その臨床効果と副作用の有無を観察した。

7432-Sの投与法は1回200mgを朝夕2回、1日量400mgの投与を原則とした。なお服薬時間はとくに指示しなかった。また、1回100mgを1日3回、1日量300mgの食後投与も行った。投与期間は4~42日間と比較的長期間使用した。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と起炎菌の消失、検査成績の正常化などによった。すなわち、自覚症状の改善とともに、起炎菌の消失、検査成績の正常化のみられたものを「有効」とし、とくに1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善がみられても検査成績の改善が不十分なときや、自覚症状の改善が十分でなかったとき「やや有効」とした。さらに、自覚症状の改善や検査成績の正常化がみられなかったものを「無効」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長を「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」と判定し、起炎菌を明らかにし得なかったときは「不明」とした。また、喀痰の喀出が止まり、菌検索のできなくなったときも「菌消失」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績の7432-S使用前後の変動を観察した。

## II. 成績

### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

最近われわれのところで分離された各種臨床分離株に対する7432-SとCCL, CEXのMICはつぎの通りであった。

*S. aureus* 30株では、Fig. 2のように、7432-Sは25  $\mu$ g/ml以下のものがなく、殆んどが100  $\mu$ g/mlな

いしそれ以上であり、非常に劣った抗菌力であった。CCL, CEXは多くが3.13~6.25  $\mu$ g/mlであり、100  $\mu$ g/mlないしそれ以上のものは4~5株で、全体の13~17%にすぎず、7432-Sはこれらに4~5段階劣っていた。

*E. faecalis* 26株では、Fig. 3のように、7432-Sは50  $\mu$ g/ml以下のものがなく、大部分が100  $\mu$ g/ml以上で、抗菌力の劣っているCCL, CEXよりさらに2~1段階近く劣っていた。

*E. coli* 26株では、Fig. 4のように、7432-Sはすべて12.5  $\mu$ g/ml以下であり、しかも0.39  $\mu$ g/ml以下が23株、88%で、その多くが0.10~0.20  $\mu$ g/mlと非常に優れた抗菌力であった。CCLは23株、88%が0.78~6.25  $\mu$ g/mlで、100  $\mu$ g/mlも2株8%があり、CEXは22株、85%が3.13~12.5  $\mu$ g/mlで、2株が100  $\mu$ g/ml以上であり、7432-SがCCLより4段階、CEXより6段階優れていた。

*Klebsiella* spp. 26株ではFig. 5のように、7432-Sは18株、69%が0.39  $\mu$ g/ml、5株の19%が6.25  $\mu$ g/mlで、残りの3株が100  $\mu$ g/mlないしそれ以上と、3群に大きくわかれた。CCLは21株、81%が0.39~3.13  $\mu$ g/mlで、残りは1株の25  $\mu$ g/mlと4株の100  $\mu$ g/mlないしそれ以上であり、CEXは21株が3.13~12.5  $\mu$ g/mlで、残りが100  $\mu$ g/ml以上であり、7432-Sが1~4段階優れていた。なお、*K. pneumoniae*以外の3株では7432-Sは0.39  $\mu$ g/mlと2株の6.25  $\mu$ g/mlであり、CCLは0.39~0.78, CEXは3.13~6.25  $\mu$ g/mlであった。

*Enterobacter* spp. の29株では、Fig. 6のように、7432-Sは20株、79%が6.25  $\mu$ g/ml以下であり、その多くは0.39~1.56  $\mu$ g/mlであった。しかし、100  $\mu$ g/mlないしそれ以上の耐性株が8株、27%に認められた。CCLは0.78  $\mu$ g/mlの1株以外に12.5  $\mu$ g/ml以下のものがなく、半数以上が100  $\mu$ g/ml以上であった。CEXは12.5  $\mu$ g/mlの1株のほかは50  $\mu$ g/mlないしそれ以上で、多くが100  $\mu$ g/ml以上であった。そこで、7432-SはCCL, CEXより7段階以上も優れた抗菌力であった。また、*E. cloacae*と*E. aerogenes*との間にはMIC分布の著明な差異は認められなかった。

*S. marcescens* 31株では、Fig. 7のように、7432-Sは29株、93%が3.13  $\mu$ g/ml以下で、その多くが0.39  $\mu$ g/mlであった。また、残りの2株も50  $\mu$ g/mlと100  $\mu$ g/mlであった。CCLは12.5  $\mu$ g/ml以下のものがなく、大部分が100  $\mu$ g/ml以上で、CEXも25  $\mu$ g/ml以下のものがなく、大部分が100  $\mu$ g/ml以上であ

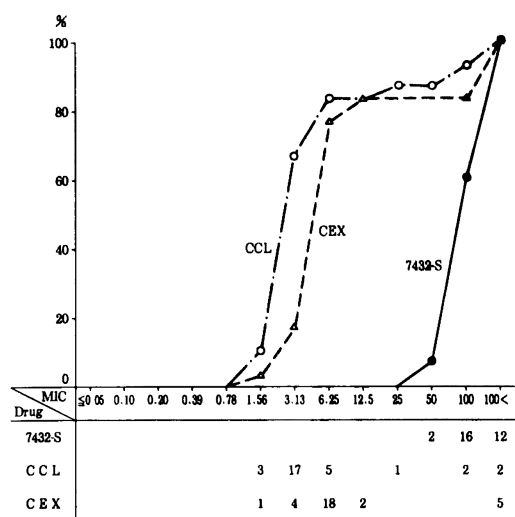


Fig. 2. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* (30 strains) to 7432-S, cefaclor(CCL) and cephalixin(CEX).

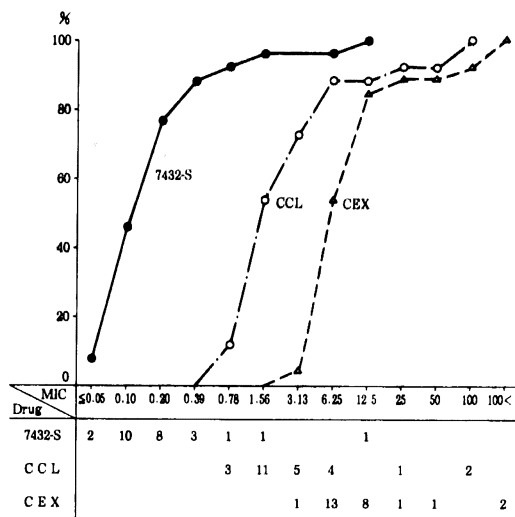


Fig. 4. Susceptibility of *Escherichia coli* (26 strains) to 7432-S, cefaclor(CCL) and cephalixin(CEX).

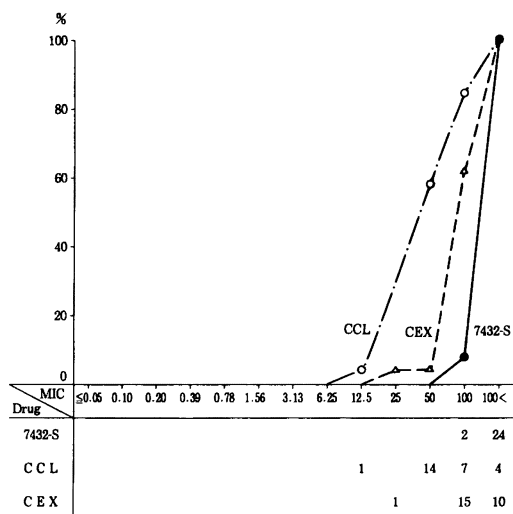


Fig. 3. Susceptibility of *Enterococcus faecalis* (26 strains) to 7432-S, cefaclor(CCL) and cephalixin(CEX).

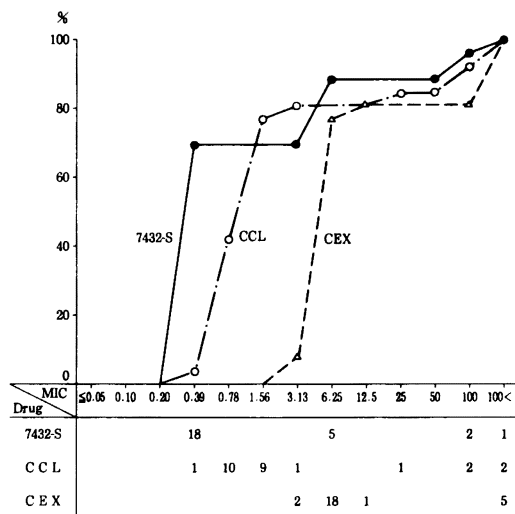


Fig. 5. Susceptibility of *Klebsiella* spp. (26 strains) to 7432-S, cefaclor(CCL) and cephalixin(CEX).

り、7432-Sが8段階近く優れた抗菌力であった。

*P. mirabilis* 19株では、Fig. 8のように、7432-Sは17株、89%が0.05 μg/ml以下で、しかもすべてが1.56 μg/ml以下と非常に優れた抗菌力であった。CCLは多くが1.56~3.13 μg/mlで、12.5 μg/ml以下が89%であり、CEXは15株、79%が12.5 μg/mlで、25 μg/ml以下が89%であり、これらには100 μg/ml以

上も1株ずつ認められた。そこで、7432-Sはこれらより5段階ないし8段階以上も優れていた。

*P. vulgaris* 6株では、7432-Sはすべて0.39 μg/ml以下であり、しかも67%は0.05 μg/ml以下であった。CCL、CEXはすべて100 μg/ml以上であり、7432-Sにはこれらにない優れた抗菌力があった。

*M. morganii* の1株では、7432-Sは0.39 μg/ml

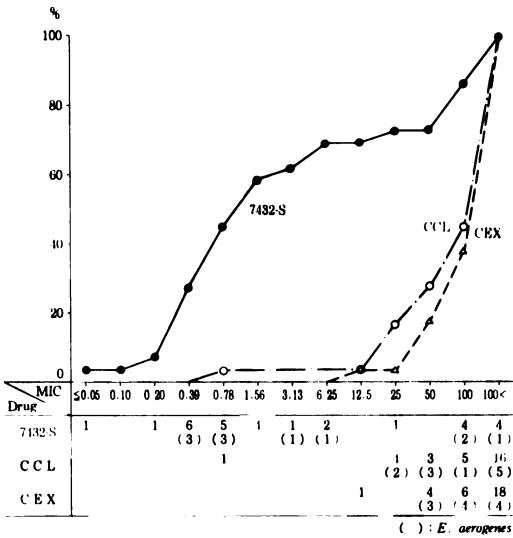


Fig. 6. Susceptibility of *Enterobacter* spp. (29 strains) to 7432-S, cefaclor(CCL) and cephalixin(CEX).

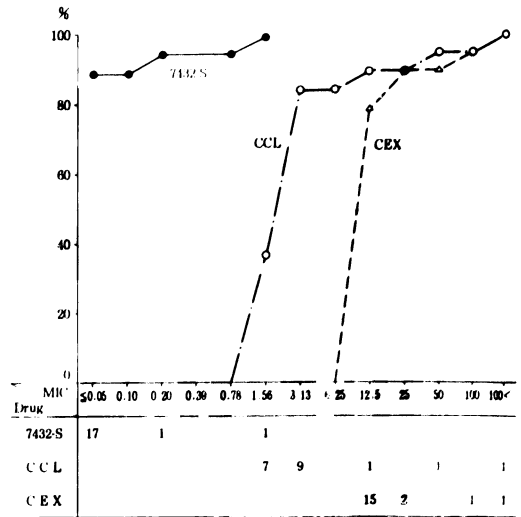


Fig. 8. Susceptibility of *Proteus mirabilis* (19 strains) to 7432-S, cefaclor(CCL) and cephalixin(CEX).

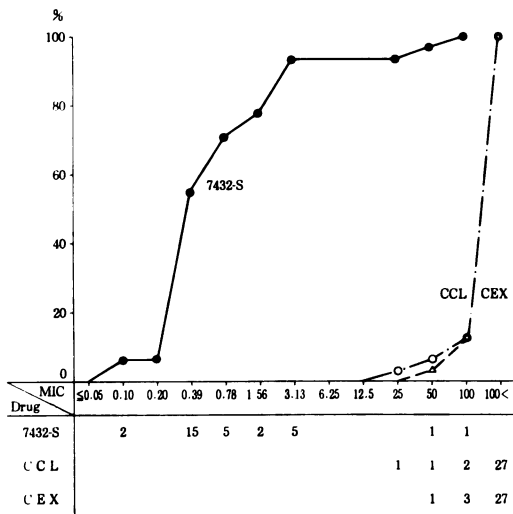


Fig. 7. Susceptibility of *Serratia marcescens* (31 strains) to 7432-S, cefaclor(CCL) and cephalixin(CEX).

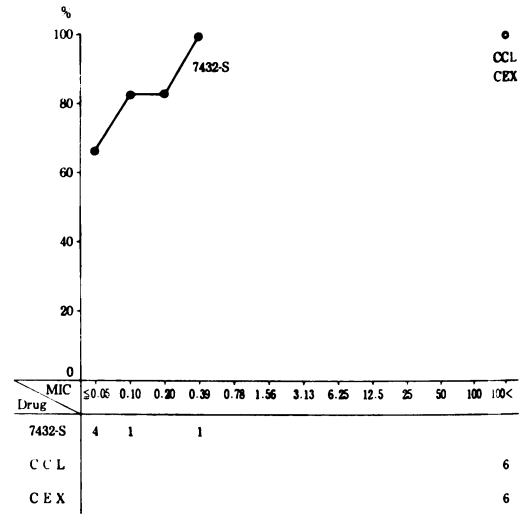


Fig. 9. Susceptibility of *Proteus vulgaris* (6 strains) to 7432-S, cefaclor(CCL) and cephalixin(CEX).

であり、CCL、CEXは100 µg/ml以上であった。また、*P. inconstans*の1株では、7432-Sは0.05 µg/ml以下で、CCLは1.56 µg/ml、CEXは12.5 µg/mlであった。

*Citrobacter* spp. 22株では、Fig. 10のように、7432-Sは16株、73%が0.39~12.5 µg/mlに幅広く

分布したが、とくに0.78 µg/mlと6.25 µg/mlが多かった。また、残りの6株は100 µg/mlないしそれ以上の耐性株であった。CCL、CEXはいずれも12.5 µg/ml以下のものはなく、100 µg/ml以上のものが多かった。そこで、7432-Sは5段階近くこれより優れていた。

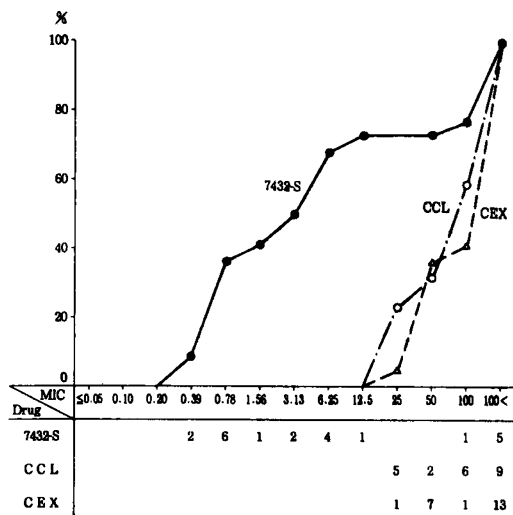


Fig. 10. Susceptibility of *Citrobacter* spp. (22 strains) to 7432-S, cefaclor(CCL) and cephalixin(CEX).

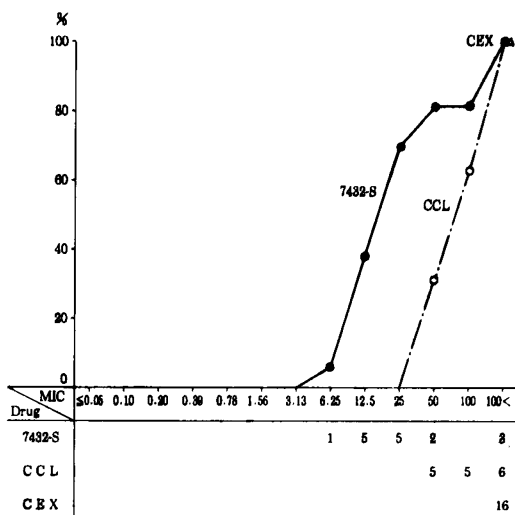


Fig. 12. Susceptibility of *Acinetobacter* spp. (16 strains) to 7432-S, cefaclor(CCL) and cephalixin(CEX).

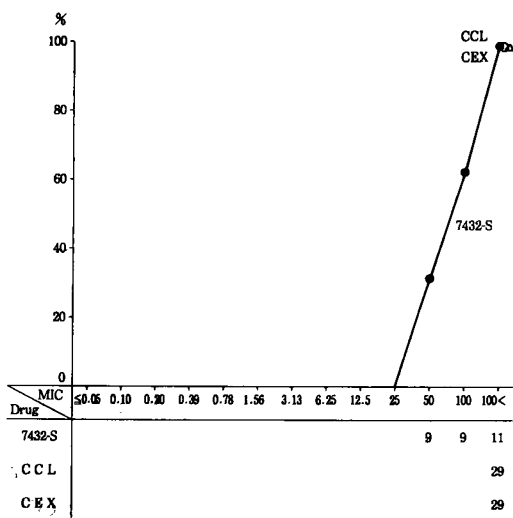


Fig. 11. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (29 strains) to 7432-S, cefaclor(CCL) and cephalixin(CEX).

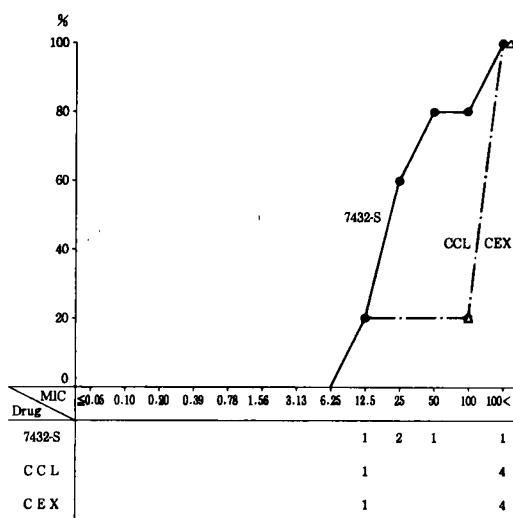


Fig. 13. Susceptibility of *Flavobacterium* spp. (5 strains) to 7432-S, cefaclor(CCL) and cephalixin(CEX).

*P. aeruginosa* 29株では、Fig. 11のように、7432-Sは25  $\mu\text{g/ml}$ 以下のものがなく、50  $\mu\text{g/ml}$ および100  $\mu\text{g/ml}$ に9株ずつと、すべて100  $\mu\text{g/ml}$ 以上のCCL、CEXと比べると、ごく僅かに抗菌力が認められた。

*Acinetobacter* spp. 16株では、Fig. 12のように、7432-Sは6.25~50  $\mu\text{g/ml}$ が13株、81%で、多くが12.5~25  $\mu\text{g/ml}$ であり、100  $\mu\text{g/ml}$ 以上は3株にすぎ

なかった。CCLは50~100  $\mu\text{g/ml}$ 以上に平均して分布し、CEXはすべて100  $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、7432-Sの方が2段階ないし4段階優れていた。

*Flavobacterium* spp. 5株では、Fig. 13のように、7432-Sは4株、80%が12.5~50  $\mu\text{g/ml}$ で、1株が100  $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CCL、CEXはいずれも12.5  $\mu\text{g/ml}$ の1株のほかは100  $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、

7432-S にやや優れた抗菌力が認められた。

*Aeromonas* spp. 2 株では、7432-S は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  と  $1.56 \mu\text{g/ml}$  であり、CCL は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  と  $25 \mu\text{g/ml}$  で、CEX は 2 株とも  $100 \mu\text{g/ml}$  であり、7432-S が 5 段階および 8 段階優れていた。

## 2. 臨床効果と副作用

九州大学第一内科で経験された慢性気管支炎の急性増悪 2 例、慢性気管支炎 7 例、急性咽喉頭炎 1 例、急性膀胱炎 + 普通感冒 1 例の計 11 例に 7432-S を使用した。

Table 1 に示すように、症例は 31 歳から 77 歳までの男子 7 例、女子 4 例で、高齢者が半数を占めていた。体重は 39 kg から 73 kg で、平均体重が 54 kg であった。基礎疾患として気管支喘息、気管支拡張症、肺葉切除後といった慢性呼吸器感染症の誘因となるものが大半の 8 例に存在し、これらには高血圧症、虚血性心臓病、慢性関節リウマチ、慢性肝炎、不眠症など他の疾患の合併もみられた。そのほかの症例では多発性筋炎、全身性エリテマトーデスといった膠原病が基礎疾患としてあり、急性咽喉頭炎の 1 例のみが明らかな基礎疾患のない症例であった。

起炎菌の明らかにできたものはごく少数例で、*Haemophilus influenzae* が 3 例、*Streptococcus pneumoniae* が 2 例、*S. aureus* が 1 例に検出されたにすぎず、多くは常在菌のみであった。なお 1 例は以前に *E. coli* が検出されていた症例であった。

7432-S の用法、用量は殆んどものが 1 回 200 mg、朝夕 2 回の投与で、1 日量 400 mg であった。服薬と食事との関係を明示したものは少なく、1 例のみが 100 mg を 1 日 3 回の食後投与であった。使用期間は 4~42 日間であったが、多くは 2 週間前後であった。化学療法剤の前投薬されていたものは 2 例にすぎず、1 例は ST 合剤の長期投与されていたもので、1 例は前医からの投薬で内容は不明であった。

臨床効果は呼吸器感染症の 10 例では著効 1 例、有効 4 例、やや有効 3 例、無効 2 例であり、有効率は 50% であった。慢性気管支炎急性増悪の 1 例では、1 週間後には有効であったが、2 週間後に菌交代症をひき起し、症状の悪化をみて無効であった。一方、急性膀胱炎の 1 例は著効であった。起炎菌別による臨床効果は *H. influenzae*、*S. pneumoniae* による 3 例は有効であり、*H. influenzae*、と *S. pneumoniae* が同時に検出された例は無効で、*S. aureus* によるものはやや有効であった。また、常在菌のみであった症例では、著効 1 例、有効 1 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率が 40% と低率であった。

細菌学的効果として、*H. influenzae* は消失ないし減少し、*S. pneumoniae*、*S. aureus* は残存した。また、*S. pneumoniae* が 7432-S 投与後に検出された例が 1 例あり、*Branhamella catarrhalis* と *S. aureus* が検出されるようになったものが 1 例あった。さらに、以前に検出されたことのある *E. coli* が検出されるようになったものが 1 例あった。

副作用として、1 例に上腹部痛、嘔気が認められ、出現率は 9% であった。なお、服薬中止により直ちに消失し、程度も軽症のものであった。7432-S 投与前後の臨床検査値の変動をみたのが Table 2 であるが、明らかな異常をきたしたものはなかった。

## III. 考 察

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質である 7432-S は Fig. 1 に示したように、7-ACA の 3 位の側鎖がなく、第 3 世代セファロsporin系に共通している 7 位の methoxyimino 基に代って carboxybutenoyl 基が挿入された新しいタイプのものといえる<sup>1, 2)</sup>。

この 7432-S の臨床分離菌に対する抗菌力と、臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討した。

7432-S の抗菌スペクトルは *S. aureus* や *E. faecalis* などのグラム陽性菌に対する抗菌力が殆んどないが、*P. aeruginosa* 以外のグラム陰性桿菌に対しては幅広い強力な抗菌力があるといわれている。そこで、われわれの教室の入院患者由来の最近の臨床分離株について、7432-S の抗菌力を測定し、日常多用されている CCL、CEX の抗菌力と比較した。

グラム陽性球菌に対する 7432-S の抗菌力は *S. aureus* と *E. faecalis* のみについて検討したが、いずれも殆んどが  $100 \mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上で、抗菌力はないと考えてよからう。とくに、*S. aureus* に対しては CCL、CEX が今なお十分な抗菌力を持っていることから、臨床応用にあたって注意が必要であろう。

他方、グラム陰性桿菌に対する 7432-S の抗菌力は CCL、CEX と比較して格段に優れたものとなっており、とくに *Proteus* spp. の  $\text{MIC}_{50}$  は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  ないし  $0.10 \mu\text{g/ml}$  であり、*E. coli* も  $0.39 \mu\text{g/ml}$  と優れていた。また、*Klebsiella* spp. の多くは  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であったが、 $\text{MIC}_{50}$  は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  とやや大きな数値であった。さらに、*Enterobacter* spp. *S. marcescens*、*Citrobacter* spp. といった CCL、CEX の殆んどが耐性である菌種にも抗菌力があり、 $\text{MIC}_{50}$  がそれぞれ

Table 1. Clinical results of cases treated with 7432-S

No.	Case	Age	Sex	B.W.	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organism	Antibiotic given before	Dose of 7432-S (g × days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effects
1	T.S.	67	M	39	Acute exacerbation of chr. bronchitis	Pulm. emphysema Bronchial asthma	Normal flora	-	0.3 × 12	Excellent	Unknown	-
2	Y.M.	32	M	57	Acute exacerbation of chr. bronchitis	Bronchial asthma	Normal flora	-	0.4 × 28	Poor	Superinfected ( <i>B. catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> ) Eradicated	-
3	M.T.	49	F	48	Chr. bronchitis	Polymyositis	<i>H. influenzae</i>	-	0.4 × 17	Good	Unknown	-
4	H.K.	67	M	64	Chr. bronchitis	Chr. hepatitis Bronchiectasis Hypertension	Normal flora	-	0.4 × 16	Good	Unknown	-
5	S.U.	68	F	39	Chr. bronchitis	Bronchial asthma Sleeplessness	<i>H. influenzae</i>	-	0.4 × 21	Good	Superinfected ( <i>S. pneumoniae</i> )	-
6	H.H.	56	M	62	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i>	? × 3	0.4 × 15 0.4 × 14	Good	(Persisted)	-
7	M.S.	77	F	39	Chr. bronchitis	Bronchial asthma RA	Normal flora	-	0.4 × 14	Fair	Unknown	-
8	N.H.	65	M	70	Chr. bronchitis	Bronchiectasis Sclerotic heart dis.	Normal flora ( <i>E. coli</i> )	ST4 T × 200	0.4 × 42	Fair	Superinfected ( <i>E. coli</i> )	-
9	T.F.	61	M	73	Chr. bronchitis	Postop. of Lung cancer, Hypertension	<sup>1)</sup> <i>H. influenzae</i> <sup>2)</sup> <i>S. pneumoniae</i>	-	0.4 × 14	Poor	<sup>1)</sup> Diminished <sup>2)</sup> Persisted	-
10	T.T.	36	M	56	Acute pharyngo laryngitis	-	<i>S. aureus</i>	-	0.4 × 7	Fair	Persisted	-
11	Y.O.	31	F	50	Acute cytitis Common cold	SLE Hypertension	N.D.	-	0.4 × 4	Excellent	Unknown	Nausea Epigastralgia

Table 2. Laboratory findings of cases treated with 7432-S

No.	Case	Age	Sex	Hemanalysis				CRP	ESR	CA-T	MphiA	Liver function				Renal function									
				Hb	RBC	Ht	WBC					N(%)	E(%)	Th.	GOT	GPT	ALP	LDH	T.Bil.	BUN	Cr.	Na	K	Cl	P
1	T.S.	67	M	12.6	413	36.1	9300	36	4	33.9	3+	52		68	46	27.2	337	0.6	7.7	0.8	120	3.9	89	-	-
2	Y.M.	32	M	10.6	344	31.6	6000	54	6	35.1	±	7	40>	31	17	16.7	273	0.2	6.5	0.7	124	3.5	93	-	-
3	M.T.	49	F	15.0	503	43.5	4300	72	4	22.3	1+	64	40>	22	16	76	196	0.5	14	0.9	141	3.6	101	-	-
4	H.K.	67	M	13.5	464	40.7	7000	82	0	26.3	5+	5		17	13	67	194	0.4	9	0.8	146	3.6	106	-	-
5	S.U.	68	F	14.2	440	43.4	8100	67	0	18.0	-	4		64	76	37	489	0.3	20	0.6	143	3.4	105	-	-
6	H.H.	56	M	14.7	462	45.3	6900	79	0	20.4	±	60	40	54	72	47	445	0.3	20	0.5	141	3.7	103	-	-
7	M.S.	77	F	11.5	361	35.0	6100	30	3		-	14	40>	53	55	69	322	0.4	11	1.1	137	4.3	98	-	-
8	N.H.	65	M	12.5	382	39.0	6500	52	4		-	9		30	10	60	235	0.3	16	1.2	149	4.8	107	-	-
9	T.F.	61	M	12.3	392	37.8	8300	72	2	27.2	±	9		21	13	70	195	0.3	19	0.9	142	4.2	108	-	-
10	T.T.	36	M	11.5	363	35.1	5700	60	2	25.9	-	9		19	14	69	225	0.4	13	0.8	141	3.5	101	-	-
11	Y.O.	31	F	15.5	520	45.1	5800	58	1	20.7	-	3		23	16	54	189	0.8	12	1.0	140	3.9	107	-	-
				14.9	517	45.1	6900	59	2	21.1	±	2		19	12	172	174	0.9	12	0.9	144	3.9	104	-	-
				12.2	474	39.5	8500	71	0	34.6	1+	32	40>	15	6	116	220	0.4	18	0.7	147	4.9	104	-	-
				11.6	457	38.7	7800	64	0	22.3	3+	27	8	17	11	98	206	0.5	16	0.7	144	4.9	106	-	-
				16.3	516	45.3	5100	55	4	21.4	-	7		43	78	63	284	0.8	17	1.3	140	4.8	95	-	-
				16.2	511	46.0	5200	65	2	20.5	2+	10	4	39	60	58	283	0.8	12	1.1	142	4.6	98	-	-
				16.8	530	47.3	9500	55	3	34.3	-	5	8	15	19	114	147	0.5	23	1.2	144	4.0	108	±	±
				15.2	528	47.2	9700	66	4	34.0	±	7		17	23	106	156	0.4	24	1.1	142	3.8	106	-	-
				14.0	452	41.2	11890	70	4	23.4	1+	8		17	16	97	260	0.6	12	0.9	147	3.6	105	-	-
				14.1	446	41.5	8300			24.8	-			14	14	79	191	0.8	13	0.9	146	3.5	103	-	-
				9.8	389	30.3	8000	81	0	15.9	-	35		19	14	68	341		18	0.9	139	3.9	103	-	-



1.56, 0.39, 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で、なお少数存在する耐性株のため、 $\text{MIC}_{50}$  は 100, 3.13, 100  $\mu\text{g/ml}$  以上と大きな数値であった。一方、*P. aeruginosa* に対しては殆んど抗菌力がなく、 $\text{MIC}_{50}$ 、 $\text{MIC}_{90}$  いずれも 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。ブドウ糖非発酵菌のうち *Acinetobacter* spp. や *Flavobacterium* spp. には抗菌力の改善があり、 $\text{MIC}_{50}$  が 25  $\mu\text{g/ml}$  で、 $\text{MIC}_{90}$  が 50  $\mu\text{g/ml}$  であった。

これらの成績は全国集計でみられた成績とほぼ近似したものであったが、全国集計では *K. pneumoniae* の  $\text{MIC}_{50}$  が 0.10  $\mu\text{g/ml}$  と非常に優れていた。また、われわれの検討できなかった菌種の  $\text{MIC}_{50}$  をみても、*H. influenzae* 0.10, *B. catarrhalis* 3.13, *S. pyogenes* 0.39, *S. pneumoniae* 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。最近あらたにグラム陰性桿菌に対して非常に優れた抗菌力のある cefixime や cefoteram pivoxil といった経口用セファロsporin系抗生物質が一般に使用できるようになっているが、これらの抗菌力と比較しても同等ないしやや優れたものである<sup>1)</sup>。

7432-Sの作用機序として、*E. coli*, *P. vulgaris* の PBP<sub>3</sub>との結合親和性が強く、細菌のフィラメント形成作用が強く、溶菌せしめる。また、 $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性はこれまでの新薬の中で最も安定といえる<sup>1)</sup>。

7432-Sの吸収、排泄については検討できなかったが、健康成人での成績をみると、7432-Sの200 mg 空腹時内服で3時間後に9.51  $\mu\text{g/ml}$ のピーク値が得られており、12時間後が0.43  $\mu\text{g/ml}$ で、 $T_{1/2}$ が1.8時間と報告されている。このときの12時間尿中排泄率は65%で、尿中排泄型といえる。また、食事の影響は吸収が遅れるものの、ピーク値にはそれ程の影響はないようである<sup>1, 3)</sup>。

7432-Sの臨床応用はその抗菌スペクトルの特長から慢性呼吸器感染症を中心に行った。31歳から77歳の10例の慢性気管支炎および急性咽喉頭炎患者に1日量300~400 mgの7432-Sを4~42日間使用し、著効1, 有効4, やや有効3, 無効2例の臨床効果が得られ、有効率は50%とやや低率であった。とくに起炎菌の明らかにできなかった症例で有効率が悪かった。これらには大部分の症例が何らかの基礎疾患を有しており、難治性要因となっているものが多かったことが関係していると思われる。起炎菌の明らかにできた症例は少なかったが、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*の検出された症例はいずれも有効で、両者が同時に検出された症例が無効であった。また、*S. aureus*が検出されている例に誤って7432-Sを投与したが、やや有効にとどまり、菌は残存

した。細菌学的効果では、*H. influenzae*は消失ないし減少したが、*S. pneumoniae*は消失もあるが菌交代として出現した例もあった。これらの事実は7432-Sの抗菌力をよく反映していると思われた。

尿路感染症は起炎菌の明らかでなかった1例にのみ使用したが、7432-Sは著効した。

全国集計での内科領域の有効率をみると、慢性気管支炎及び気管支疾患の二次感染では70.8%、肺炎66.7%で、われわれの成績より良好であった。これには基礎疾患のあるものが57%と少ないことが関係していると思われる。ちなみに、基礎疾患の有るものの有効率が66%に対し、無いものは80%となっている。分離菌別臨床効果をみると、*S. pyogenes* 100%, *S. pneumoniae* 78%, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *B. catarrhalis* はいずれも90%以上で、*Enterobacter* spp. 50%, *S. aureus* 40%, *P. aeruginosa* 25%と劣っているのが抗菌力を反映していて興味深い。細菌学的効果もほぼ同様の結果といえる<sup>1)</sup>。また、内科領域の尿路感染症に対する7432-Sの有効率は77.8%で、泌尿器科領域でもほぼ同等の成績が得られており、7432-Sの抗菌力、吸収・排泄様式からみても有用な薬剤といえる。

副作用として、われわれは上腹部痛、嘔気の1例を経験したが、臨床検査値異常は全く認められなかった。全国集計での副作用の出現頻度は2.8%と比較的少なく、消化器症状が主なもので、ごく稀に発疹、掻痒感などのアレルギー症状がみられている。臨床検査値異常として好酸球増加、トランスアミナーゼ値上昇などがみられているが、約3%と低頻度であった<sup>1)</sup>。

以上のように7432-Sは適応疾患をしぼって使用すれば、副作用も少なく有用な薬剤であるといえる。

## 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) YOSHIDA, T.; Y. HAMASHIMA, S. MATSUURA, Y. KOMATSU, and S. KUWAHARA : 7432-S, a new oral cephem ; antibacterial activity. 26th ICAAC, Sept. 29, 1986 (New Orleans)
- 3) NAKASHIMA, M ; M. IIDA, T. YOSHIDA, T. KITAGAWA, T. OGUMA, and H. ISHII : Pharmacokinetics and safety of 7432-S in healthy volunteers. 26th ICAAC, Sept. 29, 1986 (New Orleans)

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON 7432-S

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI,  
TOSHIYUKI ISHIMARU, KOJI TAKAKI and YOSHIYUKI NIHO  
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine  
and School of Health Sciences, Kyushu University  
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

We performed laboratory and clinical studies on 7432-S, a new oral cephalosporin antibiotic, with the following results.

1. Antimicrobial activity

MICs of 7432-S against various clinical isolates were determined with an inoculum size of  $10^4$  cells/ml. The  $MIC_{50}$  was  $>100 \mu\text{g/ml}$  for *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*, 0.39 for *Escherichia coli*, 6.25 for *Klebsiella* spp., 100 for *Enterobacter* spp., 3.13 for *Serratia marcescens*, 0.05 for *Proteus mirabilis*, 0.10 for *Proteus vulgaris*, 100 for *Pseudomonas aeruginosa* and *Citrobacter* spp., and 50 for *Acinetobacter* spp. and *Flavobacterium* spp. 7432-S was less active against Gram-positive cocci than cefaclor or cephalexin, but it was much more active against Gram-negative bacilli except *P. aeruginosa* than CCL and CEX.

2. Clinical efficacy

Two patients with acute exacerbation of chronic bronchitis, 7 with chronic bronchitis, 1 with acute pharyngolaryngitis and 1 with cystitis and common cold were treated with 7432-S at a daily dose of 0.3-0.4 g for 4-42 days. Clinical response was excellent in 2, good in 4, fair in 3, and poor in 2 patients. The clinical efficacy rate was 54.6%. The antimicrobial effect on patients with normal flora was low. Epigastralgia and nausea were observed in 1 patient. No abnormal laboratory finding was seen.