

7432-S に関する基礎的、臨床的研究

井上祐一・増山泰治・道津安正・賀来満夫・須山尚文
林 敏明・河野 茂・山口恵三・広田正毅・原 耕平
長崎大学医学部 第二内科学教室*

能田一夫・餅田親子・菅原和行
長崎大学医学部付属病院 中央検査部

渡辺謙一・堤 恒雄
長崎市立病院成人病センター 内科

早田 宏・田中義人
公立みつき総合病院 内科

林田正文
伊万里市立病院 内科

経口セフェム剤 7432-S の基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力

標準菌株 29 株および臨床分離株 14 菌種 475 株について、cefixime (CFIX), cephalixin (CEX), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC), ofloxacin (OFLX) の 6 剤の最小発育阻止濃度を測定した。その結果、グラム陰性菌に対しては、他の薬剤よりも優れた抗菌力を示し、特に腸内細菌群に対し強い抗菌力を示した。グラム陽性菌に対しては抗菌力は弱く、特に *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* に対し、他剤に比べ劣っていた。

2. 臨床効果および副作用

呼吸器感染症 23 例（慢性気管支炎 16 例、肺炎 2 例、気管支拡張症 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、間質性肺炎+気道感染症 1 例、急性気管支炎 1 例、塵肺+気管支炎 1 例）に本剤を投与した時の有効率は 61.9%であった。いずれの症例も重篤な副作用はなかったが、トランスアミナーゼ (GOT, GPT) の軽度上昇を 2 例に、アルカリフォスファターゼ (ALP) の上昇を 1 例に、軽度の好酸球増多を 1 例に認めた。

Key words : 7432-S, 呼吸器感染症

7432-S は塩野義製薬研究所で開発された新しい経口用セフェム系抗生剤である (Fig. 1)。本剤は、*Pseudomonas aeruginosa* を除くグラム陰性菌に強い抗菌力があり、特に *Escherichia coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *Haemophilus influenzae* には極めて強い。しかし、グラム陽性菌には、*Staphylococcus aureus* を含め、その抗菌力は弱い。β-ラクタマーゼに対しては、従来の経口セフェム剤に比べ安定である。本剤は経口投与による吸収性が良好で、血中半減期は 1.5~1.9 時間である。大部分は未変化のまま尿中に排泄され、24 時間までの尿中排泄率は約 70%である¹⁾。

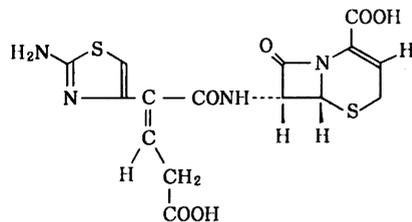


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

今回 私達は、基礎的研究として本剤の *in vitro* における抗菌力を、他の経口抗生剤である cefixime

Table 1. Antibacterial spectrum of 7432-S and other antibiotics against standard strains

	7432-S	CFIX	CEX	CCL	AMPC	OFLX
<i>S. aureus</i> SMITH	50	6.25	1.56	1.56	0.1	0.2
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	50	6.25	3.13	3.13	0.1	0.2
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	50	6.25	1.56	1.56	0.1	0.39
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	12.5	3.13	1.56	0.78	0.78	0.39
<i>M. luteus</i> PCI 1001	12.5	1.56	1.56	0.78	0.1	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	>100	100	0.78	0.2	≤0.05	0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤0.05	0.2	6.25	1.56	6.25	≤0.05
<i>E. coli</i> BHN	≤0.05	≤0.05	3.13	0.39	0.78	≤0.05
<i>E. coli</i> Kp	≤0.05	≤0.05	6.25	1.56	1.56	≤0.05
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.1	0.2	6.25	1.56	6.25	≤0.05
<i>S. dysenteriae</i> EW 3	≤0.05	≤0.05	3.13	0.39	0.39	≤0.05
<i>S. flexneri</i> 2a EW 10	0.1	0.1	3.13	0.78	3.13	≤0.05
<i>S. flexneri</i> 3a EW 14	≤0.05	≤0.05	3.13	0.39	1.56	≤0.05
<i>S. boydii</i> EW 29	≤0.05	≤0.05	1.56	0.39	0.78	≤0.05
<i>S. sonnei</i> EW 35	≤0.05	≤0.05	3.13	0.78	0.39	≤0.05
<i>S. typhi</i> H 901	≤0.05	≤0.05	3.13	0.78	0.39	≤0.05
<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	≤0.05	≤0.05	3.13	0.78	0.78	0.1
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤0.05	≤0.05	3.13	0.39	50	≤0.05
<i>K. pneumoniae</i> DENKEN	≤0.05	≤0.05	3.13	0.39	0.78	≤0.05
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	≤0.05	≤0.05	3.13	1.56	>100	0.1
<i>E. cloacae</i> ATCC 23355	12.5	50	12.5	3.13	25	≤0.05
<i>S. marcescens</i> ATCC 8100	0.78	6.25	>100	100	>100	0.39
<i>P. vulgaris</i> ATCC 21100-1	≤0.05	≤0.05	3.13	0.39	0.2	≤0.05
<i>P. vulgaris</i> ATCC 13315	≤0.05	≤0.05	12.5	6.25	12.5	≤0.05
<i>A. liquefaciens</i> Y-62	0.1	≤0.05	12.5	6.25	25	≤0.05
<i>P. aeruginosa</i> KOBAYASHI	>100	>100	>100	>100	>100	3.13
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5	12.5	100	100	100	0.39
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	6.25	6.25	>100	100	>100	0.78
<i>P. stutzeri</i>	1.56	0.78	1.56	0.78	0.39	≤0.05

MIC (μg/ml)

Medium : Mueller-Hinton Broth (Difco) supplemented with Mg²⁺ 25 μg/ml and Ca²⁺ 50 μg/ml

Method : MIC 2000

(CFIX), cephalixin (CEX), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC), ofloxacin (OFLX) のそれと比較検討するとともに、呼吸器感染症 23 例に投与して、その臨床効果と副作用について検討した。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

長崎大学医学部付属病院検査部細菌室において、標準菌株 29 株と各種臨床材料から最近分離された 14 菌種

473 株 (*S. aureus* 35 株, *Streptococcus pneumoniae* 28 株, *E. faecalis* 34 株, *Branhamella catarrhalis* 32 株, *H. influenzae* 35 株, *Klebsiella pneumoniae* 35 株, *E. coli* 34 株, *Proteus mirabilis* 34 株, *Proteus vulgaris* 35 株, *Morganella morganii* 35 株, *Citrobacter freundii* 34 株, *Enterobacter aerogenes* 34 株, *P. aeruginosa* 34 株, *Acinetobacter anitratus* 34 株) について、本剤と共に CFIX, CEX, CCL, AMPC, OFLX の 6 剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し比較した。MIC の測定は MIC 2000 (ダイナテック社)

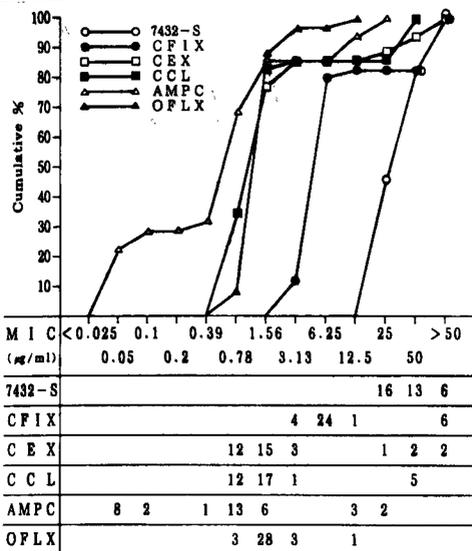


Fig. 2. Drug susceptibility of *Staphylococcus aureus* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

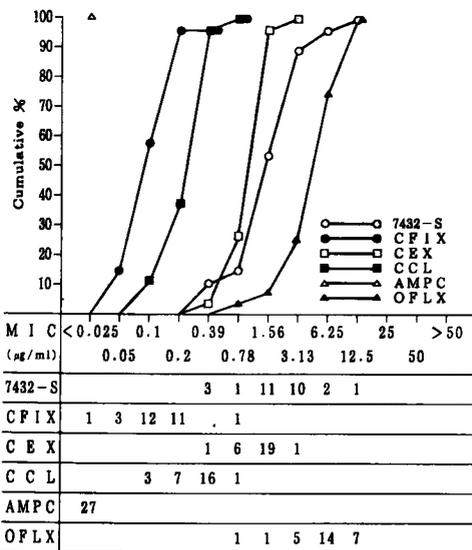


Fig. 3. Drug susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

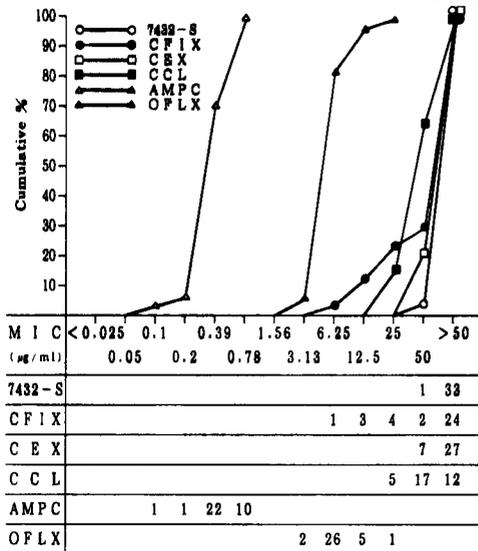


Fig. 4. Drug susceptibility of *Enterococcus faecalis* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

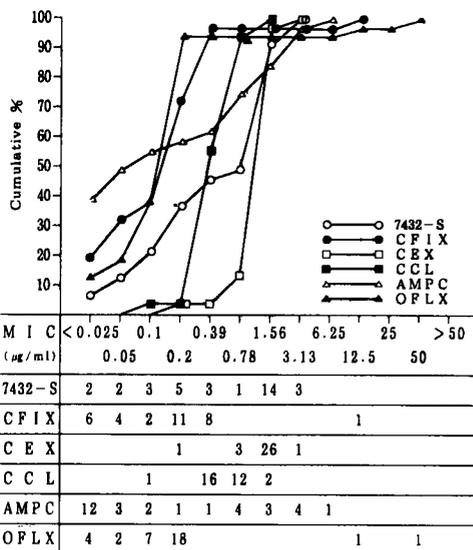


Fig. 5. Drug susceptibility of *Branhamella catarrhalis* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

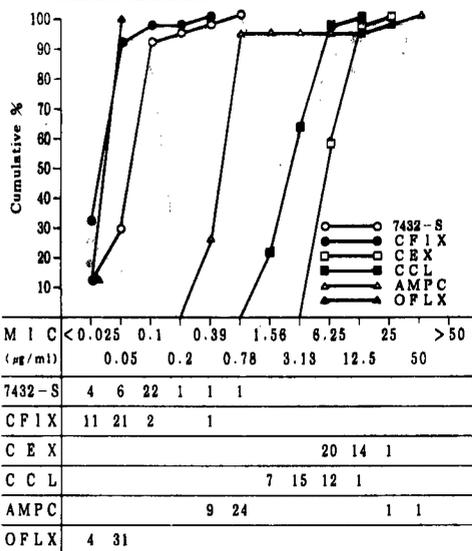


Fig. 6. Drug susceptibility of *Haemophilus influenzae* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

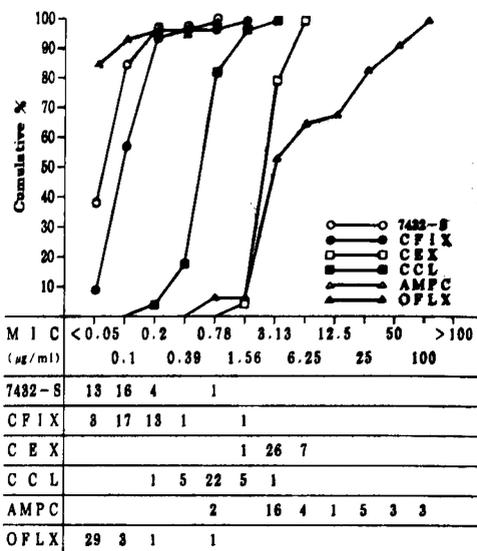


Fig. 8. Drug susceptibility of *Escherichia coli* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

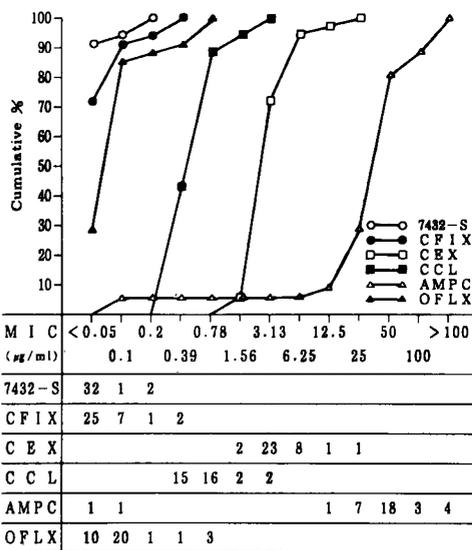


Fig. 7. Drug susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

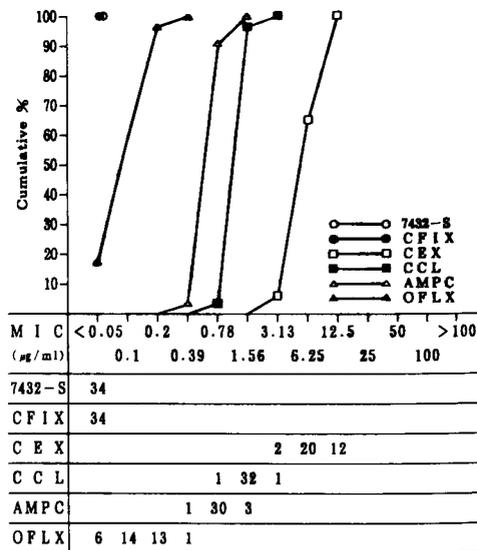


Fig. 9. Drug susceptibility of *Proteus mirabilis* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

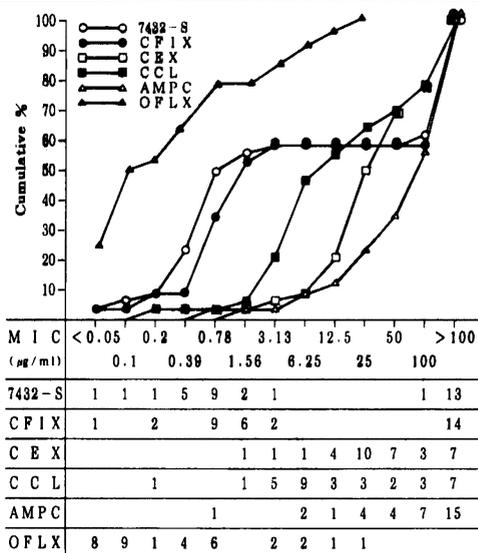
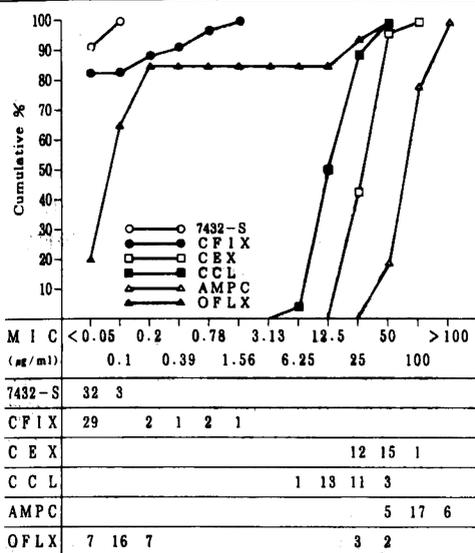


Fig. 10. Drug susceptibility of *Proteus vulgaris* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

Fig. 12. Drug susceptibility of *Citrobacter freundii* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

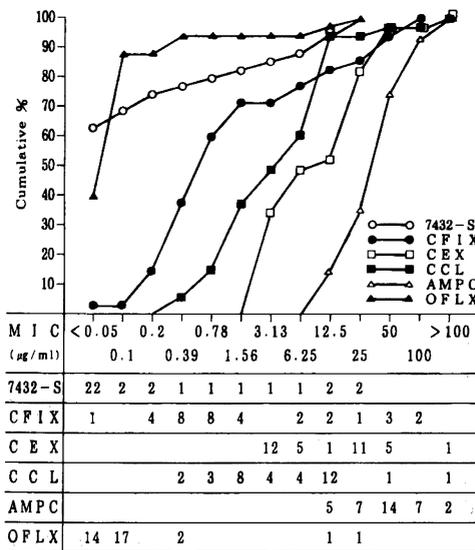


Fig. 11. Drug susceptibility of *Morganella morganii* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

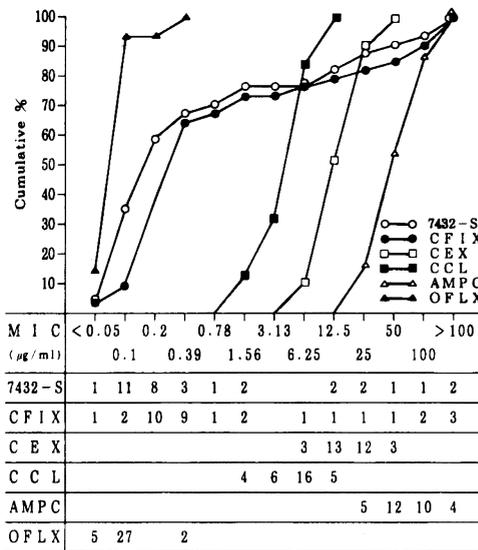


Fig. 13. Drug susceptibility of *Enterobacter aerogenes* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

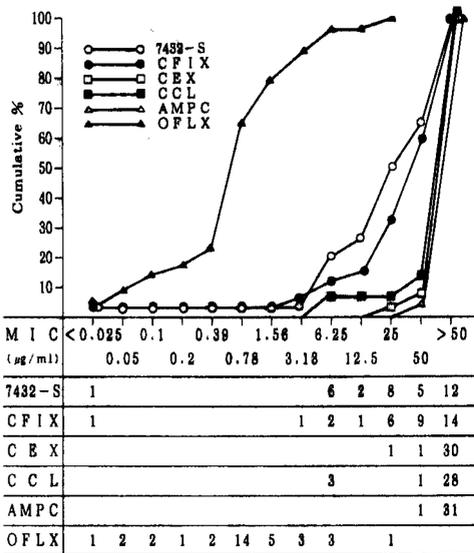


Fig. 14. Drug susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

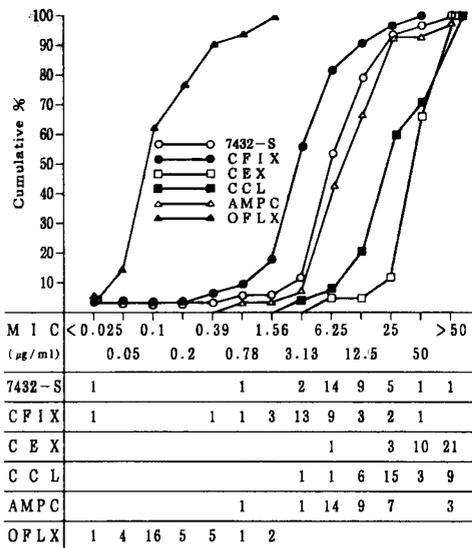


Fig. 15. Drug susceptibility of *Acinetobacter anitratus* to antimicrobial agents.

CFIX : cefixime
 CEX : cephalixin
 CCL : cefaclor
 AMPC: amoxicillin
 OFLX : ofloxacin

を用いたマイクロイオン希釈法にて行い、接種菌量は *H. influenzae* を除く菌種はすべて 10^6 cfu/ml を、*H. influenzae* のみは 10^4 cfu/ml となるように調整して行った。本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法による MIC 値の相関性については、すでに第 30 回日本化学療法学会総会において教室の山口²⁾ が報告したが、本法の成績は寒天平板希釈法の 10^6 cfu/ml 接種時のものと良好な相関性が認められている。

2) 実験成績

教室保存の標準菌株 29 株に対する本剤の MIC は、グラム陽性球菌における抗菌力は他の薬剤に比し明らかに劣っていたが、グラム陰性菌に対しては著明な抗菌力がみられ、*E. cloacae* と *P. aeruginosa* を除いたほとんどの菌株の発育を $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下で阻止し、グラム陰性菌に対しては、比較検討の対象となった 6 薬剤の中では、OFLX, CFIX とほぼ同等で優れた抗菌活性を示した。セラチアに対しても MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ と OFLX に次ぐ抗菌力を示した (Table 1)。

臨床材料分離株 14 菌種 473 株に対する本剤および他 5 薬剤の抗菌活性の成績を、MIC 分布ならびに累積曲線で Fig. 2 ~ Fig. 15 に示した。

S. aureus に対する本剤の MIC は、 $25 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、他剤に比較すると劣っていた (Fig. 2)。*S. pneumoniae* に対しては、MIC のピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、CEX とほぼ同じで、OFLX よりは優れていたが、CFIX, CCL に比べると劣っていた (Fig. 3)。*E. faecalis* に対しては、MIC のピークが $50 \mu\text{g/ml}$ 以上と、CEX と同様に、抗菌力は非常に弱いものであった (Fig. 4)。*B. catarrhalis* に対する MIC のピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にみられ、AMPC, CFIX, OFLX に次いで良く、CCL や CEX より優れていた (Fig. 5)。*H. influenzae* では、CFIX, OFLX とほぼ同様の優れた抗菌力を示し、MIC のピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 6)。

K. pneumoniae については、6 薬剤中最も抗菌力が優れ、MIC のピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、全株が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下であった (Fig. 7)。*E. coli* に対する MIC のピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ で、OFLX に次いで優れた抗菌力を示した (Fig. 8)。*P. mirabilis* に対しては、CFIX と同様に全株が MIC $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下と優れた抗菌力を示した (Fig. 9)。*P. vulgaris* も比較薬剤中最も優れ、MIC のピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であった (Fig. 10)。*M. morgani* についても、比較薬剤中最も優れ、MIC のピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下で OFLX がこれに次いでいた (Fig. 11)。*C. freundii* については、

Table 2 - 1. Clinical and bacteriological effect of 7432-S

Case No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Effect	Side effects Remarks
1	Y.NAKASHIMA 63, F., 46	Chronic bronchitis	200mg×2 (7) 2.8g	<i>H. influenzae</i> bio type 6(♯) <i>H. influenzae</i> bio type 5(♯) ↓ Normal flora	37.7 10,800 2(+) 112 ↓ ↓ ↓ ↓ 38.8 5,400 (-) 57	(♯)	(-)
2	Y.YAMASHITA 29, F., 33	Chronic bronchitis (Iron deficiency)	200mg×2 (7) 2.8g	<i>S. aureus</i> (+) <i>H. influenzae</i> (♯) ↓ <i>S. aureus</i> (+)	38.0 11,800 1(+) 72 ↓ ↓ ↓ ↓ 38.0 8,100 (-) 45	(♯)	(-)
3	I.KOIKE 69, M., 46	Chronic bronchitis	200mg×2 (7) 2.8g	<i>K. pneumoniae</i> (♯) <i>S. pneumoniae</i> (♯) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (+) <i>S. pneumoniae</i> (+)	38.8 6,400 2(+) 17 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.9 5,800 4(+) 37	(-)	(-)
4	F.TESHIMA 77, F., 31	Chronic bronchitis (DM)	100mg×3 (22) 6.6g	<i>A. denitrificans</i> (♯) ↓ <i>A. denitrificans</i> (+)	38.0 10,200 4(+) 61 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.4 7,400 1(+) 67	(♯)	(-)
5	H.NODA 71, M., 44	Chronic bronchitis (Chr. hepatitis)	100mg×3 (21) 6.3g	Normal flora ↓ Normal flora	38.3 6,900 6(+) 68 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.8 7,000 1(+) 50	(♯)	GOT 33→78 GPT 24→55
6	Y.YAMAMOTO 73, M., 54	Secondary chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	100mg×3 (7) 2.1g	Normal flora ↓ Normal flora	38.5 3,000 (-) 42 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.4 2,300 (-) 25	N.E.	(-)
7	A.M. 65, F., 58	Pneumoniae (Pulmonary tbc.? · DM)	200mg×2 (6) 2.4g	Normal flora ↓ N.T.	37.5 5,900 6(+) 118 ↓ ↓ ↓ ↓ 37.9 5,500 6(+) 140	N.E.	GOT 11→56 GPT 17→51 ALP 518→922
8	Y.NAKAMURA 56, M., 53	D.P.B.	200mg×2 (7) 2.8g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ Normal flora	36.7 9,300 1(+) 91 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.8 8,800 1(+) 81	(+)	(-)
9	T.SHINGO 70, M., 52	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	200mg×2 (7) 2.8g	<i>S. aureus</i> (+) ↓ <i>S. aureus</i> (+)	38.5 7,500 6(+) 150 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.6 5,400 1(+) 138	(♯)	(-)
10	S.MITARAI 75, F.,	Chronic bronchitis	200mg×2 (7) 2.8g	<i>E. coli</i> (+) ^{10⁸} ↓ <i>E. coli</i> (+)	36.8 9,500 2(+) 56 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 5,800 (±) 14	(♯)	(-)
11	S.KAWASHIMA 78, F., 34	Chronic bronchitis	200mg×2 (7) 2.8g	<i>B. catarrhalis</i> (♯) ^{10⁹} ↓ <i>B. catarrhalis</i> (♯) <i>P. aeruginosa</i> (♯)	38.0 5,200 5(+) 52 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 6,300 2(+) 52	(♯)	(-)
12	H.SASAKI 68, M., 42	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis (Pulmonary emphysema))	200mg×2 (7) 2.8g	Normal flora ↓ Normal flora	37.8 8,900 5(+) 62 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.6 12,200 2(+) 38	(+)	(-)
13	M.TAKUSHIMA 75, M., 44	Chronic bronchitis (Arrhythmia)	100mg×3 (14) 4.2g	Normal flora ↓ N.T.	37.6 12,000 (±) 113 ↓ ↓ ↓ ↓ 26.2 6,000 (-) 30	(♯)	(-)
14	K.HASEGAWA 68, M., 62	Chronic bronchitis	100mg×3 (14) 4.2g	N.T.	37.8 4,400 (±) 45 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.6 4,500 (-) 25	(♯)	(-)
15	H.FUJIHARA 73, M., 52	Chronic bronchitis	200mg×2 (7) 2.8g	<i>H. influenzae</i> (♯) ↓ <i>H. influenzae</i> (♯)	38.3 5,900 5(+) 41 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.0 5,700 (-) 16	(♯)	(-)

* : (♯) Excellent, (+) Good, (-) Poor, N.E. . Not evaluated

Table 2 - 2. Clinical and bacteriological effect of 7432-S

Case No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Effect	Side effects Remarks
16	T.TOMINAGA 67, F., 48	Bronchiectasis +infection (Liver cirrhosis)	100mg×3 (14) 4.2g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ N.T.	38.5 8,500 (+) 85 ↓ ↓ ↓ 36.5 3,200 (±) 65	(#)	(-)
17	M.NODA 54, F., 45	Pneumonia (D.M.)	100mg×3 (7) 2.1g	Normal flora ↓ N.T.	36.8 8,800 (±) ↓ ↓ ↓ 36.6 6,000 (-) 14	(+)	(-)
18	T.HARADA 59, F.,	Interstitial pneumonitis +infection (R.A.)	100mg×3 (14) 4.2g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (#)	37.0 5,900 >8(+) 10 ↓ ↓ ↓ 37.3 4,700 1(+) 14	(#)	(-)
19	T.FUJIOKA 40, M., 74	Acute bronchitis	200mg×2 (3) 1.2g	Normal flora ↓ Normal flora	35.9 8,500 (-) 1 ↓ ↓ ↓ 36.1 13,000 (+) 1	(-)	Abdominal pain
20	K.USHIRO 56, M., 67	Chronic bronchitis	200mg×2 (7) 2.8g	Normal flora ↓ Normal flora	36.6 6,800 (+) 5 ↓ ↓ ↓ 36.5 7,800 (+)	(-)	(-)
21	J.TEGUSU 59, M.,	Chronic bronchitis (Cerebral haemorrhage)	200mg×2 (7) 2.8g	Normal flora ↓ N.T.	36.9 9,500 2(+) 1 ↓ ↓ ↓ 36.3 7,800 (+)	(+)	Eo 7→16
22	C.SHIGEMATU 46, F., 30	Chronic bronchitis	100mg×3 (14) 4.2g	N.T.	37.4 8,200 2(+) 1 ↓ ↓ ↓ 36.5 8,100 2(+) 1	(-)	(-)
23	Y.O. 70, M., 49	Chronic bronchitis	100mg×3 (7) 2.1g	Normal flora ↓ N.T.	4,200 (+) 8 ↓ ↓ ↓ 4,300 (-) 4	(#)	(-)

* : (#) Excellent, (H) Good, (+) Fair, (-) Poor, N.E. : Not evaluated

Table 3. Clinical effect of 7432-S

	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate
Acute bronchitis				1		0 / 1
Chronic bronchitis	1	10	2	3	1	11 / 16(68.8%)
Bronchiectasis		1				1 / 1
DPB			1			0 / 1
Pneumonia			1		1	0 / 1
Interstitial pneumonia+infection	1					1 / 1
Total	2	11	4	4	2	13 / 21(61.9%)

MIC のピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ で、OFLX には劣ったが、CFIX とほぼ同様で、CEX や CCL よりは 3~5 管程良好な成績であった (Fig. 12)。

E. aerogenes については、OFLX に次いで良好な成績で、MIC のピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 13)。

P. aeruginosa に関しては、CFIX と同様抗菌力は劣っ

ており、MIC のピークは $50 \mu\text{g/ml}$ 以上と抗菌力はほとんど認められなかった。(Fig. 14)。*A. anitratus* についても CFIX とほぼ同様で、抗菌力は劣り、MIC のピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 15)。

II. 臨床的検討

Table 4. Bacteriological effect of 7432-S

	Eliminated	Decreased	Persisted	Unknown	Elimination rate
<i>S. aureus</i>		1	1		0 / 2
<i>S. pneumoniae</i>		1	1		0 / 2
<i>H. influenzae</i>	3		1		3 / 4 (75.0%)
<i>K. pneumoniae</i>		1			0 / 1
<i>E. coli</i>		1			0 / 1
<i>B. catarrhalis</i>			1		0 / 1
<i>P. aeruginosa</i>				1	
<i>A. denitrificans</i>		1			0 / 1
Total	3	5	4	1	3 / 12 (25.0%)

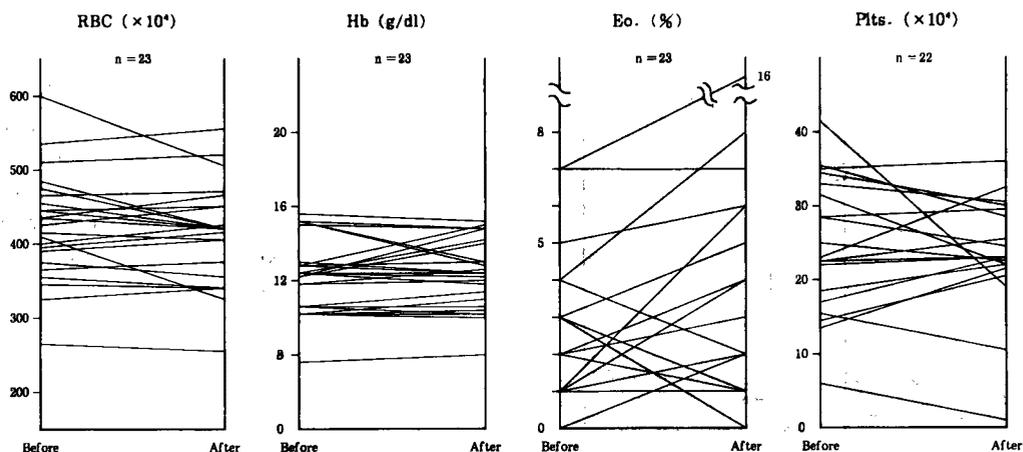


Fig. 16. Laboratory findings before and after administration of 7432-S.

1. 対象と方法

1) 症例と投与方法

使用症例は長崎大学医学部付属病院第2内科および関連病院に何らかの呼吸器感染症で入院または外来受診した23例(慢性気管支炎16例, 肺炎2例, 気管支拡張症1例, びまん性汎細気管支炎1例, 間質性肺炎+気道感染症1例, 急性気管支炎1例, 塵肺+気管支炎1例)で, 年齢は29~78才(平均63.5才), 男性13例, 女性9例であった。13例に対し200 mgの1日2回, 10例に対しては100 mgの1日3回の投与を行った。投与期間は8~14日間であった。

2) 効果の判定

検査所見では, 本剤投与前後における, 1) 喀痰内細菌の消長, 2) 白血球増多(これがみられない例では好中球の占める割合), 3) CRP, 4) 血沈, 5) 胸部X

線像(肺炎の場合)などの成績を参考にし, また臨床的には, 1) 体温, 2) 喀痰の性状および量, 3) その他の呼吸器症状(咳嗽, 胸痛, 呼吸困難など)の経過を注意深く観察して, 総合的に著効(##), 有効(#), やや有効(+), 無効(-)の4段階で判定を行った。

3) 副作用の検討

自覚的には, 食思不振, 悪心, 嘔吐, めまい, 発疹, 掻痒感などについて, 臨床検査値に関しては, 検血一般(RBC, WBC, thrombocyte, Hb, Ht.), 肝機能(GOT, GPT, ALP), 腎機能(BUN, Creatinine)を中心に本剤投与前後の変動について検討を加えた。

2. 成績

1) 臨床効果

Table 2に総合的臨床成績を中心として, 症例毎に投与量, 臨床検査成績の一部, 副作用などを一括して示

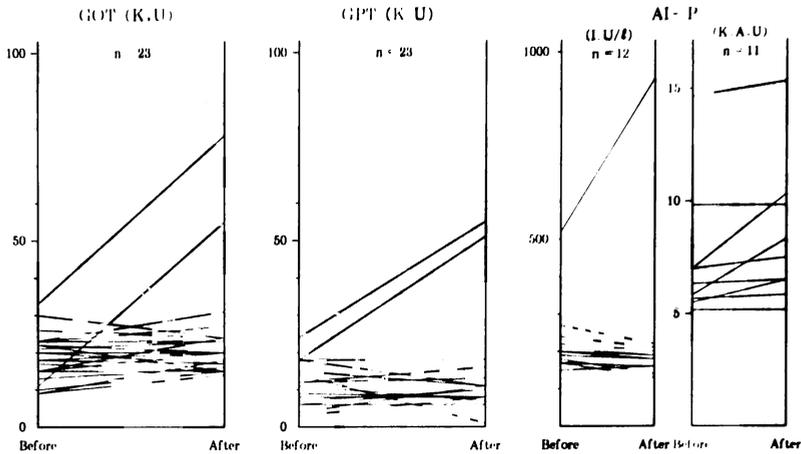


Fig. 17. Laboratory findings before and after administration of 7432-S.

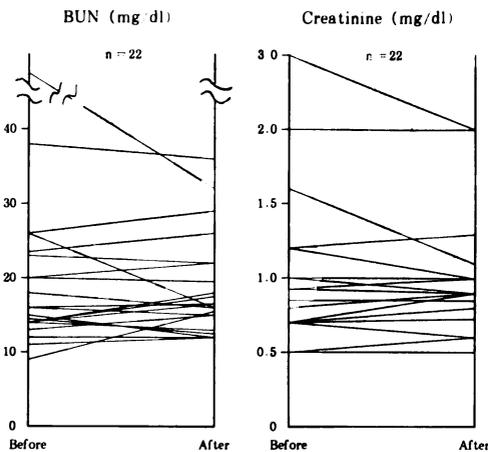


Fig. 18. Laboratory findings before and after administration of 7432-S.

し、さらに Table 3 には各疾患における臨床成績をまとめて示した。総合的には、著効 2 例、有効 11 例、やや有効 4 例、無効 4 例、判定不能 2 例で効果判定可能であった 21 例中有効以上は 13 例となり、有効率は 61.9% であった。対象とした症例の中では慢性気管支炎が最も多く、その有効率は 16 例中 11 例 68.8% であった。

2) 細菌学的効果

起炎菌が判明した 10 例における本剤投与前後における菌の推移を Table 2、細菌学的効果を Table 4 に示した。

本剤投与前に喀痰より分離された菌株は 12 株であり、そのうち除菌されたもの 3 株、菌量の減少したものが 5

株であった。菌が分離された症例の臨床効果は、10 例中 8 例で、80.0% であった。*H. influenzae* が 4 例中 3 例 (75%) に除菌されており、その他、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Alcaligenes denitrificans* が各 1 例ずつであるがいずれも菌の減少を認めた。*B. catarrhalis* に対しては、除菌効果は認められなかった。全体の除菌率は 25% であった。

3) 副作用

各症例の自覚的副作用を Table 2 に示し、血液検査 (RBC, Hb, Eo, 血小板) 肝機能 (GOT, GPT, ALP)、腎機能 (BUN, Creatinine) の変動を Fig. 16, 17, 18 に示した。自覚症状では症例 19 に上腹部痛がみられたが、一過性のものであった。臨床検査値では、トランスアミナーゼ (GOT, GPT) の軽度上昇が 2 例、ALP の上昇が 1 例、好酸球増加を 1 例に認めた。

4) 症例

次に Table 2 の中から比較的良好な経過をとった 2 症例を呈示する (Fig. 19, 20)。

症例 1, 中○ ユ○○, 63 歳, 女

臨床診断: 慢性気管支炎 (急性増悪)

昭和 61 年 4 月 26 日頃より、咳嗽、喀痰の増量、咽頭痛が出現した。5 月 8 日近医にて胸部異常陰影を指摘され、5 月 12 日当科外来を受診。胸部レントゲン写真では、両側下肺野に浸潤影を認めた。胸部ラ音は聴取せず。喀痰検査では、*H. influenzae* (10^8 /ml) が分離された。臨床検査では、CRP2+, 血沈 (1 時間値) 112 mm, 白血球数 10,800, 好中球 83% と中等度の炎症所見がみられ、慢性気管支炎の急性増悪と考え、本剤 1 回 200 mg, 1 日 2 回朝夕の経口投与を開始した。臨床経過は Fig.

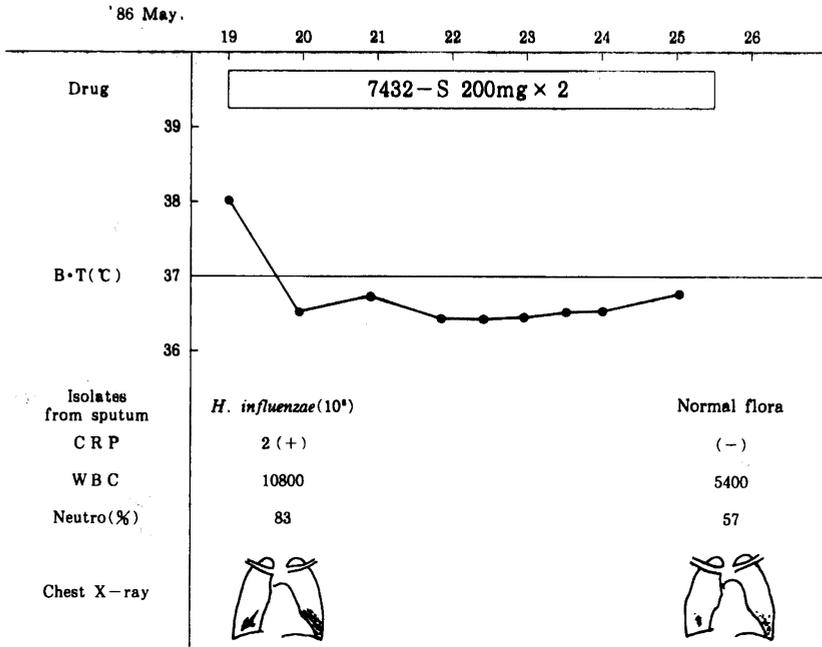


Fig. 19. Case 1, Y. N., 63 y. o., Clinical diagnosis : Chronic bronchitis.

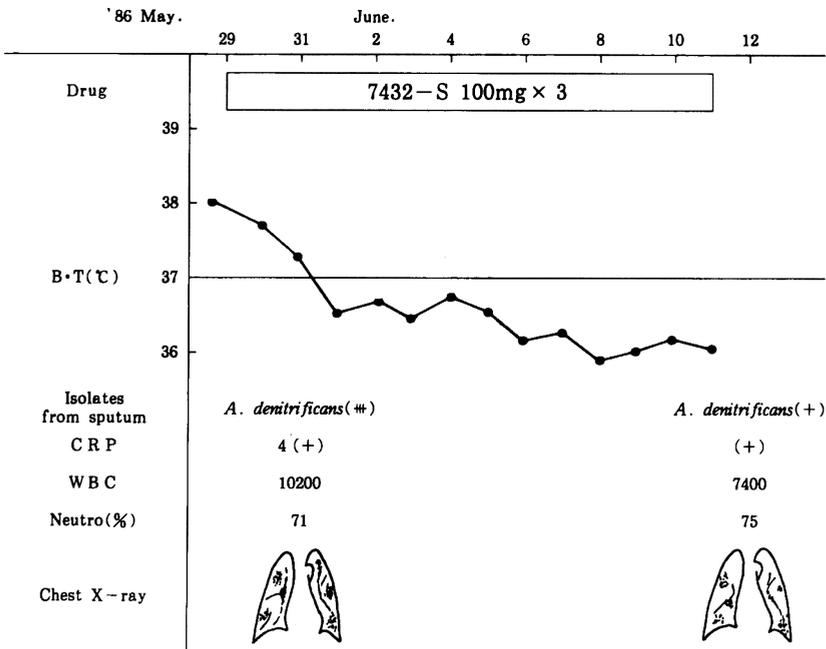


Fig. 20. Case 4, F. T., 77 y. o., Clinical diagnosis : Chronic bronchitis.

19に示したように、本剤投与後すみやかに臨床症状の軽快と胸部レントゲン上の浸潤影の減少を認め、炎症所見も改善し、起炎菌の消失をみたため、著効と判定した。

症例4, 手○ 文○ 77歳, 女

臨床診断: 慢性気管支炎(急性増悪)

昭和57年頃より慢性気管支炎にて当院へ通院していたが61年5月より咳嗽、喀痰の他に発熱を認め、胸部レントゲンでも陰影の増悪がみられたため入院となった。喀痰検査では、*A. denitrificans* (卍)が分離された。臨床検査では、CRP4+, 血沈(1時間値)61mm, 白血球数10, 200, 好中球71%と中等度の炎症所見がみられ、慢性気管支炎の急性増悪と考え、本剤1回100mg, 1日3回の経口投与を開始した。臨床経過はFig. 20に示したように、胸部レントゲン上浸潤影は減少し、自覚症状および炎症所見の改善を認め、有効と判定した。

III. 考 察

7432-Sは、塩野義製薬研究所で開発された新しい経口用セフェム系抗生物質である。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し、抗菌力は*E. coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *H. influenzae* にきわめて強く、*B. fragilis* を除く各種細菌産生の β -lactamaseに安定である¹⁾。私達の検討でも、*P. aeruginosa*を除くグラム陰性菌に対し、対象としたCFIX, CEX, CCL, AMPC, OFLXと比較して、優れた抗菌力を示した。しかし、グラム陽性球菌に対しては、抗菌力は弱く、特に*S. aureus*, *E. faecalis*に対しては他剤に比べ劣っていた。

慢性気管支炎16例、肺炎2例、気管支拡張症1例、びまん性汎細気管支炎1例、間質性肺炎+気道感染症1例、急性気管支炎1例、塵肺+気管支炎1例の合計23例の呼吸器感染症患者に、本剤を投与した場合の臨床効果について検討を加えた。1回量100~200mgを1日2~3回投与した。著効2例、有効11例、やや有効4例、無効4例、判定不能2例で有効率は61.9%であった。細菌学的効果では、*H. influenzae*が4例中3例(75%)で除菌されており、その他*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. denitrificans*

が各1例ずつであるがいずれも菌の減少を認めた。*B. catarrhalis*に対しては、除菌効果が全くなかった。慢性気道感染症では喀痰量が多く、喀痰培養による起炎菌の決定が容易であることが多い。起炎菌では*H. influenzae*が圧倒的に多く、*S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*がこれに次ぐ。*H. influenzae*に対しては、経口剤では、本来ampicillin(ABPC)が有効であるが、近年 β -ラクタマーゼ産生の*H. influenzae*が多く分離されていることから²⁾、このような場合の化学療法には、本剤が有効と思われる。副作用としては、1例に上腹部痛がみられ、臨床検査値異常としては、1例に好酸球の上昇、2例にGOT, GPTの軽度の上昇、1例にALPの上昇が認められた。好酸球上昇の症例は、投与前より軽度上好酸球が増加しており必ずしも本剤によるかどうかは疑わしかった。

以上の結果より、本剤は副作用も少なく、慢性気道感染症を中心としたグラム陰性菌感染症に対して、臨床効果が期待されるものと思われた。

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) 山口恵三・マイクロブイオン希釈法(MIC 2000)による細菌感受性試験. *chemotherapy* 30: 1515~1516, 1982
- 3) 三橋 進, 松本慶蔵, 穴戸春美, 井上松久, 中沢 久, 中林武仁, 長浜文雄, 西岡きよ, 滝島 任, 上原すず子, 中村 明, 黒崎知道, 小酒井望, 小栗豊子, 山本健市, 佐竹辰夫, 三木文雄, 塩田憲三, 西村忠史, 副島林造, 二木芳人, 中浜 力, 桑原正雄, 西本幸男, 原 耕平, 山口恵三, 賀来満夫, : 本邦におけるAmpicillin耐性インフルエンザ菌感染症の現況 *chemotherapy* 33: 673~681, 1985
- 4) 山口恵三, 草野展周, 石井良和: 臨床検査細菌室からみた耐性菌の趨勢, *病態生理* 5: 708~714, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON 7432-S

YUUCHI INOUE, YASUHARU MASUYAMA, YASUMASA DOTSU,
MITSUO KAKU, NAOFUMI SUYAMA, TOSIAKI HAYASHI,
SHIGERU KOHNO, KEIZO YAMAGUCHI, MASAKI HIROTA
and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine
7-1, Sakamotocho, Nagasaki 852, Japan

KAZUO NODA, CHIKAKO MOCHIDA and KAZUYUKI SUGAWARA
The Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

KOUCIHI WATANABE and TSUNEO TSUTSUMI
The Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Medical Center

HIROSHI SODA and YOSHITO TANAKA
Mitsugi General Hospital

MASAFUMI HAYASHIDA
Imari Municipal Hospital

We carried out laboratory and clinical studies on 7432-S, a newly developed oral cephem antibiotic.

The following results were obtained.

1) Antibacterial activity

The antibacterial activity of 7432-S was examined by the serial microbroth dilution method using the MIC-2000 system (Dynateck Co.). The minimum inhibitory concentration (MICs) of 7432-S against 29 standard strains and 473 clinical isolates of 14 different species were compared with those of cefixime (CFIX), cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC) and ofloxacin (OFLX). The antimicrobial activity of 7432-S against Gram-negative bacilli was excellent, particularly against enterobacteriaceae, but it was weak against Gram-positive cocci.

2) Clinical efficacy and adverse reactions.

Twenty-three patients with respiratory infection (chronic bronchitis 16, pneumonia 2, bronchiectasis 1, diffuse panbronchiolitis 1, pulmonary fibrosis with infection 1, acute bronchitis 1, pneumoconiosis with infection 1) were treated with 7432-S. The overall efficacy rate was 61.9% (excellent 2, good 11, fair 4, poor 4, unevaluable 2). No significant side effect was observed. One patient, however, showed epigastralgia. A transient increase in eosinophils, and elevation of GOT, GPT and ALP was noted in 3 patients.