

7432-Sに関する基礎的・臨床的研究 慢性呼吸器感染症を中心に

隆杉止和・松本慶蔵・穴戸春美・永武 毅
力富直人・高橋 淳・宇都宮嘉明・渡辺貴和雄
長崎大学熱帯医学研究所内科*

新経口用セフェム系抗生物質 7432-S の基礎的・臨床的研究を主として慢性呼吸器感染症を対象として行なった。

7432-S の MIC 値は, *Haemophilus influenzae* 43 株はすべて 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *Klebsiella pneumoniae* 8 株はすべて 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *Escherichia coli* 6 株中 5 株は 0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布, 1 株のみ 50 $\mu\text{g/ml}$ の耐性菌であった。*Branhamella catarrhalis* 48 株は 0.05~100 $\mu\text{g/ml}$ まで広範囲に分布, ピーク値は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあった。*Streptococcus pneumoniae* 47 株は 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布, ピーク値は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあった。*Staphylococcus aureus* 42 株はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

本剤 200 mg 投与後の血清中濃度は 4 例で測定し, そのピーク値はすべて投与 2 時間後で 7.14~12.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。そのうち 2 例で喀痰中濃度を測定し, ピーク値は 0.73 $\mu\text{g/ml}$, 0.26 $\mu\text{g/ml}$ であり, 対血中濃度ピーク比 (喀痰中移行率) はそれぞれ 6.0%, 3.3% であった。

7432-S は経口的に 1 日主に 400 mg を 2 分割で投与し, 呼吸器感染症 28 例でその評価を行った。本剤の有効以上は 22 例で有効率は 78.6% であった。

起炎菌は 28 例中 21 例に 22 株が決定され, *H. influenzae* は 13 株中 12 株, *S. pneumoniae* 3 株中 1 株, *B. catarrhalis* 2 株中 1 株, *K. pneumoniae* 1 株中 1 株に除菌効果が認められたが, 黄色ブドウ球菌 1 株は除菌されなかった。

副作用は全例に認められず, 本剤の安全性は高かった。

Key words : 7432-S, 慢性呼吸器感染症

近年, 新しい経口セフェム系抗生物質が相次いで開発されてきており, そのいずれもが第三世代セフェム剤と同様の骨格を有し, β -ラクタマーゼに安定で, グラム陰性桿菌を中心とした病原菌に強い抗菌力を有することが特徴であり, 従来の経口セフェム剤¹⁻³⁾と一線を画している。

本剤も Fig. 1 に示すように 7 位側鎖にアミノチア

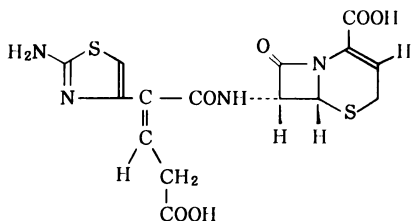


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

ゾール基を有し, それに加えカルボキシブテノイル基を含む構造が特異的で, 優れた経口吸収性とグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を有することが特徴であり, 第三世代セフェム系に類するものである。

これらの特徴を明確にするため呼吸器感染症患者由来の病原細菌に対する本剤の抗菌力を測定し, また, 実際に慢性呼吸器感染症患者を中心に使用し, その有用性を検討した。

また, 本剤投与中の血中, 喀痰中濃度も測定し体内動態の解析も行なった。

I. 方法および実験材料

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

当科呼吸器感染症患者由来の病原性明確な起炎菌を用いて日本化学療法学会標準法に準じて MIC を測定した。菌株は 1984 から 1986 年分離の *Haemophilus*

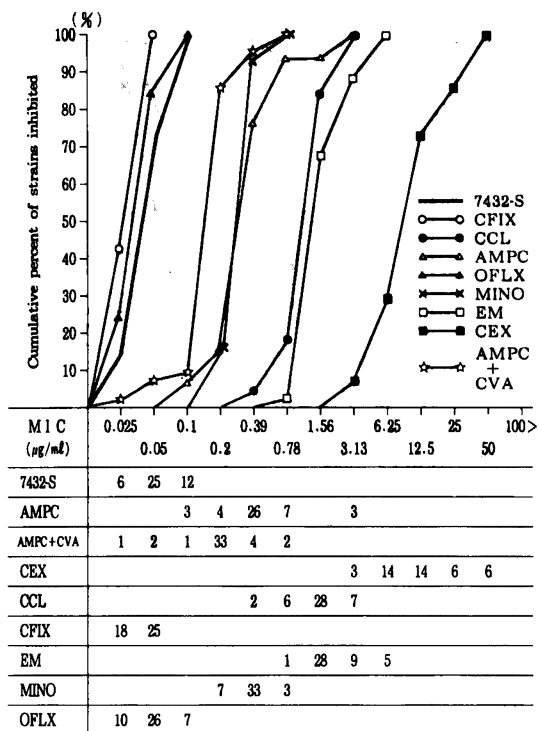


Fig. 2. MICs of 7432-S and other antibacterial drugs against respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae* 43 strains, inoculum size 10⁸ CFU/ml.

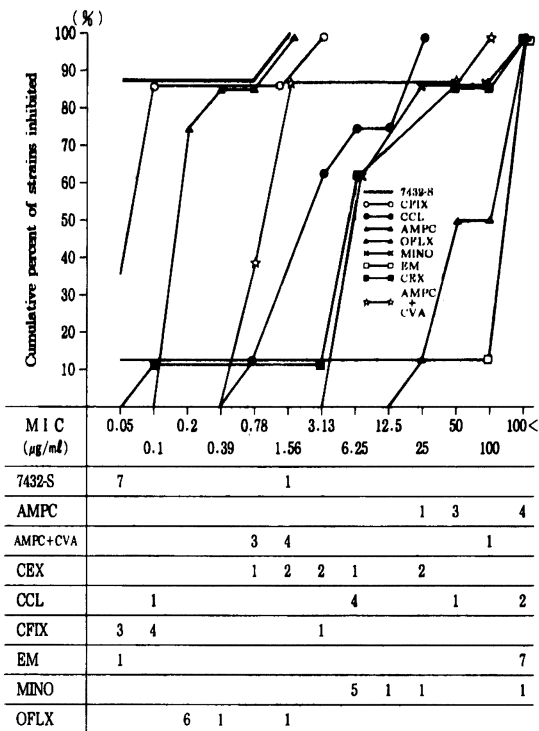


Fig. 3. MICs of 7432-S and other antibacterial drugs against respiratory pathogenic *Klebsiella pneumoniae* 8 strains, inoculum size 10⁸ CFU/ml.

influenzae 菌 43 株, *Staphylococcus aureus* 42 株, 1985 年から 1986 年の分離の *Branhamella catarrhalis* 48 株, *Klebsiella pneumoniae* 8 株, *Escherichia coli* 6 株, *Serratia marcescens* 9 株, 1985 年分離の *Streptococcus pneumoniae* 47 株を使用した。

接種菌液は, *S. pneumoniae* および *B. catarrhalis* は 5% 馬脱線維素血液加 Mueller Hinton Broth (BBL), *H. influenzae* は 5% 家兔消化血液加 Brain Heart Infusion Broth (BBL) [Fildes Broth] を用い, その他の菌種は Mueller Hinton Broth (BBL) を用い, 37°C 18 時間後, 各々同一の液体培地にて 10⁸ CFU/ml に希釈して作成した。感受性測定培地は, 先に述べた培地の agar を用いタイピング・アパラーツD 型改良型 (武藤器械) にて被験菌液を 10⁸ CFU/ml に調整し接種した後, 37°C 18 時間培養にて MIC を測定した。

2. 血中および喀痰中濃度測定

E. coli 7437 を検定菌とする薄層カップ法による bioassay を行なった。検定用培地は, トリプトソイ寒天培地 (栄研 pH 7.3) を用い, 継代培養後の検定菌を生食水に懸濁して OD₆₄₀ = 0.3 に調整した菌懸濁液 (約 2.5 × 10⁸ CFU/ml) を 10⁶ ml になるよう培地に混釈し, シャーレに 10 ml ずつ分注した。この上に検定プレート (日本医科器械) を載せ, 1 孔当たり 200 µl の検体を注入し, 37°C 18 時間培養後, 阻止円形を測定した。標準液は 7432-S をコンセーラ (日水) で希釈して作成し, これを血清, 喀痰中濃度測定の標準曲線とした。

7432-S を含む検体は, 本剤が極めて不安定なため採取後直ちに測定した。

4 名の慢性呼吸器疾患患者 4 名の非感染時における 7432-S 200 mg 投与後 8~12 時間までの血中濃度を測定し, そのうち 2 名 (慢性気管支炎, 気管支拡張症各 1 例) の喀痰中濃度を測定した。

3. 臨床的検討

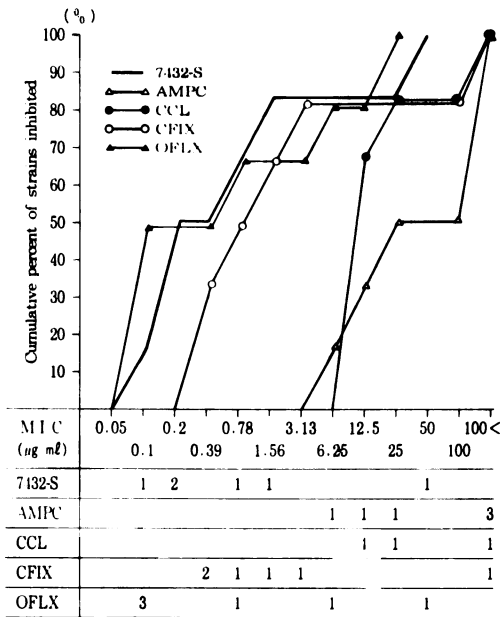


Fig. 4. MICs of 7432-S and other antibacterial drugs against respiratory pathogenic *Escherichia coli* 6 strains, inoculum size 10⁶ CFU/ml.

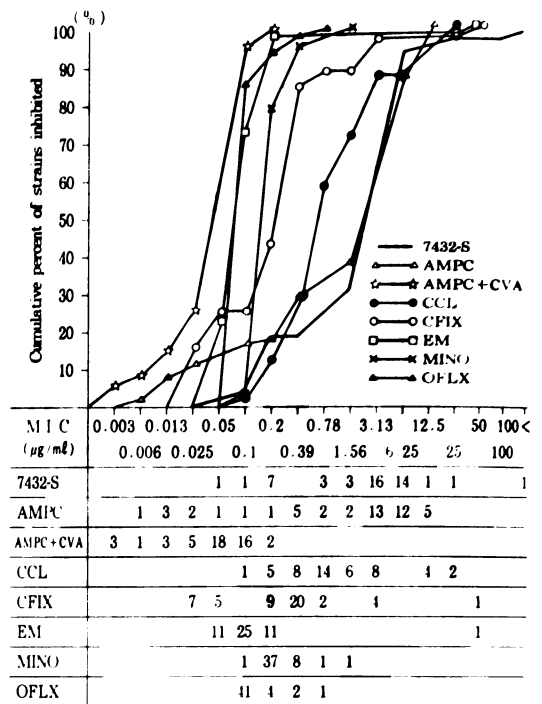


Fig. 6. MICs of 7432-S and other antibacterial drugs against respiratory pathogenic *Branhamella catarrhalis* 48 strains, inoculum size 10⁶ CFU/ml.

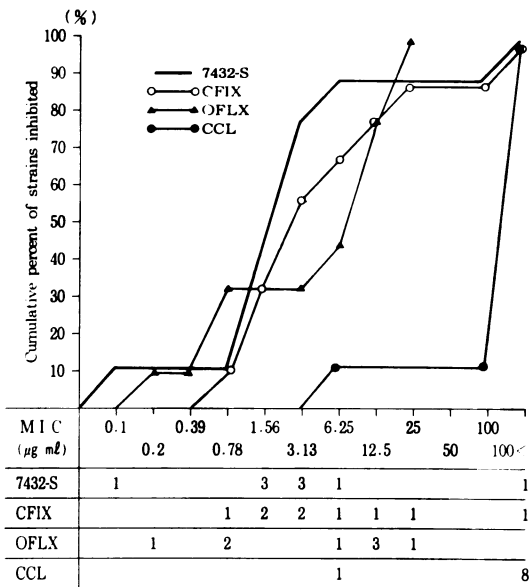


Fig. 5. MICs of 7432-S and other antibacterial drugs against respiratory pathogenic *Serratia marcescens* 9 strains, inoculum size 10⁶ CFU/ml.

昭和61年5月から昭和62年1月までに当科を受診した外来患者の中で治療の同意の得られた28症例を対象とした。疾患の内訳は、急性化膿性扁桃炎1例、急性気管支炎3例、慢性気管支炎13例、慢性肺気腫1例、気管支拡張症10例であった。投与量は食後1回200mg 1日2回投与(朝、夕)を原則としたが、1例に1回100mg 3回投与(朝、昼、夕)、2例に1回100mg 2回投与(朝、夕)を行なった。投与日数は3~7日間で、大部分(20例)は7日間投与だった。

臨床効果の判定は投与前、中、後の臨床症状、起炎菌の動向や臨床検査所見の変動より私どもの判定基準により著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した。また、自他覚的所見や血液生化学検査成績から副作用の検討も合わせて行なった。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する本剤の抗菌力

1) *H. influenzae* (Fig. 2)

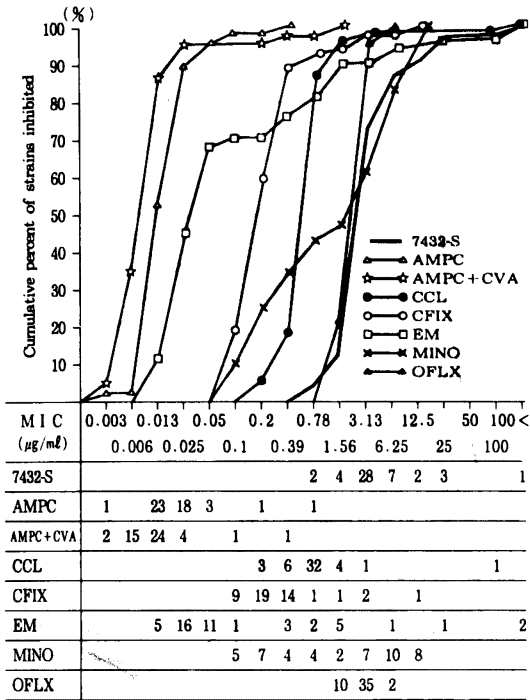


Fig. 7. MICs of 7432-S and other antibacterial drugs against respiratory pathogenic *Streptococcus pneumoniae* 47 strains, inoculum size 10⁶ CFU/ml.

43株すべて0.1 μg/ml以下の高い感受性を示しており耐性株は認められず、0.05 μg/mlにピークを示した。cefixime (CFIX), ofloxacin (OFLX)とはほぼ同等の抗菌力を示し、その他の経口抗菌剤よりも優れた成績であった。

2) *K. pneumoniae* (Fig. 3)

8株中7株は0.05 μg/ml以下で、1株のみ1.56 μg/mlにあり、CFIX, OFLXと比較しても優れた成績であった。同じ経口セフェム剤 cefaclor (CCL)はすべて0.78 μg/ml以上、cephalexin (CEX)は6.25 μg/ml以上に分布し、これらより本剤は著明に優れた感受性成績であった。

3) *E. coli* (Fig. 4)

本剤に対し6株中5株は1.56 μg/ml以下に分布し、OFLXとほぼ同等の成績でCFIXより1~2管優れた感受性を示した。これに対し ampicillin (AMPC)は6.25 μg/ml以上、CCLは12.5 μg/ml以上に分布していた。

4) *S. marcescens* (Fig. 5)

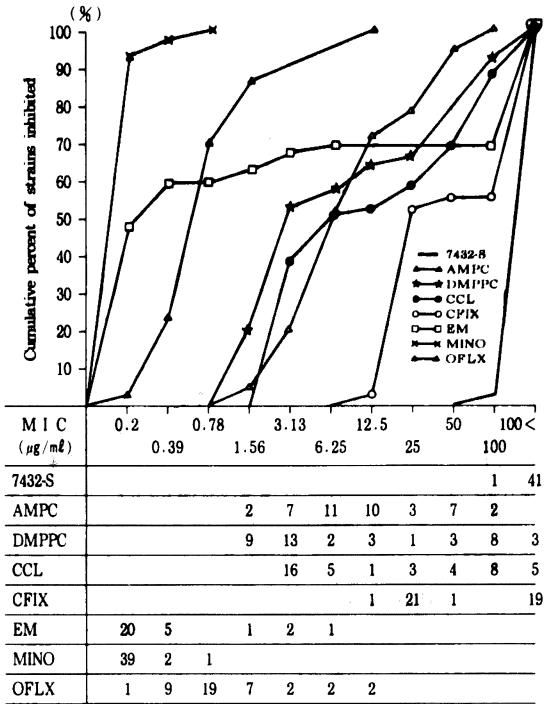


Fig. 8. MICs of 7432-S and other antibacterial drugs against respiratory pathogenic *Staphylococcus aureus* 42 strains, inoculum size 10⁶ CFU/ml.

9株中8株は6.25 μg/ml以下に分布し、1株のみ100 μg/ml<の耐性株であった。

CFIX, OFLXは12.5 μg/ml以上はそれぞれ3株、4株に認められ、また、CCLは100 μg/mlを超えるものが8株あり、これら薬剤より優れた感受性成績を示した。

5) *B. catarrhalis* (Fig. 6)

48株の *B. catarrhalis* の感受性は2峰性を示し0.05 μg/ml~0.2 μg/mlに9株(18.8%), 3.13 μg/ml~6.25 μg/mlをピークとする0.78 μg/ml~25 μg/mlの38株(79.2%)の2群に分かれ、100 μg/mlを超える高度耐性株は1株のみ存在した。この成績はAMPCとほぼ近似していたが、他の経口セフェム剤CFIX, CCLより劣り、また、erythromycin(EM), minocycline(MINO), OFLX, AMPCとclavulanic acid(CVA)の合剤と比べるとかなり劣る感受性成績であるといわざるをえない。

6) *S. pneumoniae* (Fig. 7)

S. pneumoniae 47株に対しての本剤の抗菌力はすべ

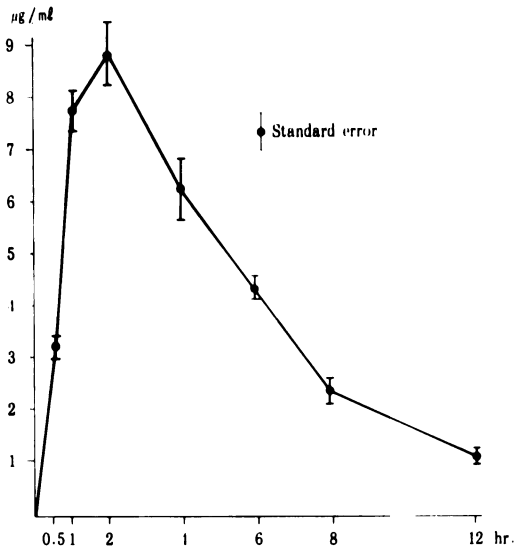


Fig. 9. Mean serum concentration after the first oral administration of 7432-S (200 mg).

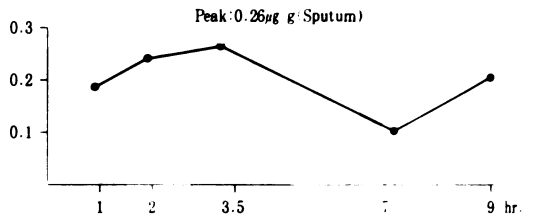
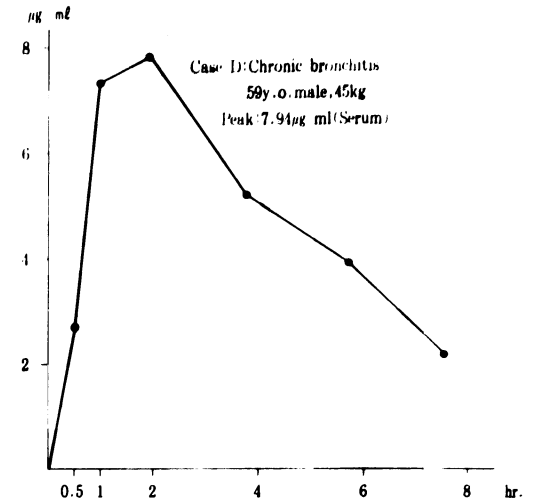


Fig. 11. Serum and sputum levels after the first administration of 7432-S (200 mg).

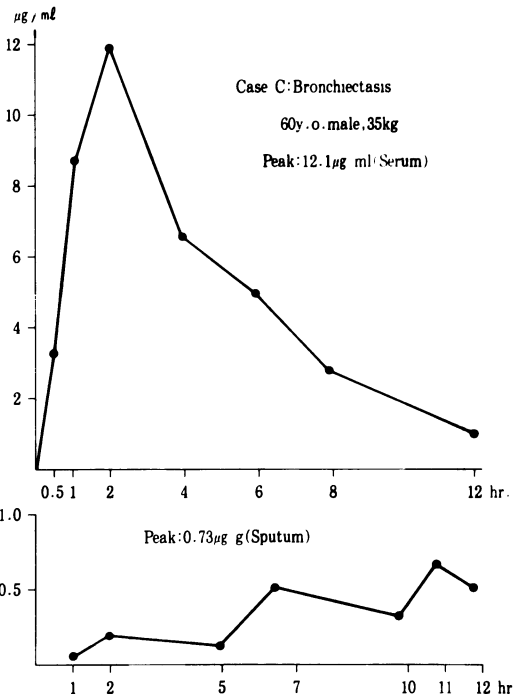


Fig. 10. Serum and sputum levels after the first administration of 7432-S (200 mg).

て 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高い MIC 値をもつ耐性菌が 13 株存在した。この成績は、今回検討した他の経口抗菌剤のいずれと比べても劣る成績であった。

7) *S. aureus* (Fig. 8)

S. aureus 42 株すべてが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌であり、いずれの経口抗菌剤に対しても劣った感受性成績であった。

2. 血中および喀痰中濃度

今回の治験症例ではないが、慢性的に喀痰が喀出される慢性呼吸器疾患患者（男性、45~78 歳）4 名の非感染時における 7432-S 200 mg 経口投与後の 12 時間までの血中濃度と各時間における平均血中濃度、標準誤差を Table 1 に示した。2 時間後にいずれも最高血中濃度 7.14~12.1 $\mu\text{g/ml}$ が得られ、その平均は 8.96 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間後に最高血中濃度の約半分の 4.43 $\mu\text{g/ml}$ (平均値) が得られた。4 名の平均血中濃度の推移を Fig. 9 に示すように十分な AUC が得られている。このうち Case C, D の 2 名の血中濃度と喀痰中濃

Table 1. Serum concentration after the first oral administration of 7432-S (200 mg)

	0.5	1	2	4	6	8	12hr.
Case A	3.80	7.14	8.66	7.97	4.36	3.31	1.45
Case B	3.31	N.D.	7.14	5.43	4.36	1.91	1.04
Case C	3.31	8.66	12.10	6.58	5.00	2.73	1.04
Case D	2.78	7.48	7.94	5.21	3.98	2.12	N.D.
Mean	3.30	7.76	8.96	6.30	4.43	2.52	1.12
S.E.	0.18	0.38	0.59	0.55	0.18	0.24	0.12

N.D. : Not detected

($\mu\text{g/ml}$)

度の経時的推移を Fig. 10, 11 に示した。Case C は 60 歳の気管支拡張症, Case D は 59 歳の慢性気管支炎の患者である。各々の喀痰中濃度のピーク値は $0.73 \mu\text{g/ml}$, $0.26 \mu\text{g/ml}$ であり, 最高血中濃度に対する比(移行率)は, 6.0%, 3.3%であった。

3. 臨床検討成績

本剤で治療を行なった 28 症例について, 年齢, 体重, 性別, 疾患名, 基礎疾患名, 起炎菌とその経過, 投与量, 臨床的効果, 副作用を Table 2 に, 投与前後の臨床検査成績を Table 3 に示した。

1) 臨床効果

疾患別臨床効果を Table 4 に示した。急性化膿性扁桃炎 1 例は *H. influenzae* 菌が起炎菌で著効, この症例は後で経過について示す。急性気管支炎は 3 例中 2 例有効, 慢性気管支炎は 13 例中 11 例有効で, 有効率は 84.6%, 慢性肺気腫 1 例は有効, 気管支拡張症 10 例中 7 例の 70%が有効であり, 全体としての有効率は 78.6%であった。

2) 起炎菌別効果 (Table 5)

全症例 28 例中起炎菌の推定できなかった 7 例を除く 21 例の起炎菌 22 株の菌種別細菌学的効果を Table 5 に示した。21 例中 20 例は単一菌感染で, 1 例のみ *S. aureus* と *Proteus mirabilis* による複数菌感染であった。菌種別にみると *H. influenzae* が 13 株と最も多く分離され, 気管支拡張症の 1 例 1 株を除き全て除菌され, 除菌率は 92.3%であった。*S. pneumoniae* は 3 株中 1 株, *B. catarrhalis* 2 株中 1 株が除菌された。*S. aureus* 1 株は除菌されなかった。*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Acinetobacter calcoaceticus* 各々 1 株はすべて除菌された。菌交代は 5 例 6 株に認められ, そのうち 5 株は *S. pneumoniae* でその 2 株は MIC が測定され, それ

ぞれ $1.56, 3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, ABPC ($0.013, 0.013 \mu\text{g/ml}$), CCL ($0.2, 0.2 \mu\text{g/ml}$) に比し劣っていた。他の 1 株は *B. catarrhalis* であり, これらの結果は MIC の成績を反映していた。

3) 症例呈示

① Case No. 4 : M. O. 25 歳, 女性 : 急性化膿性扁桃炎 (Fig. 12)

昭和 61 年 11 月 18 日頃より発熱, 強い咽頭痛がみられ, 扁桃に多数の化膿した白苔がみられ, 咽頭培養にて *H. influenzae* が純培養された。20 日より 5 日間, 本剤を 1 回 200 g 1 日朝, 夕の 2 回投与した。すみやかに下熱し, 症状の寛解がみられた。炎症反応も CRP4+ から (-), WBC 11400 から 3600 と著明に改善し, 著効と判定した。

② Case No. 18 : K. O., 58 歳, 女性 : 慢性肺気腫 (Fig. 13)

昭和 61 年 11 月 17 日頃より発熱, 膿性痰の増加がみられ, 喀痰培養にて *B. catarrhalis* が $4 \times 10^8 \text{ml}$ 培養された。本剤を 200 mg 1 日 2 回, 7 日間投与した。本菌の MIC は $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり, 初回受診 7 日後の外來受診時の喀痰培養では陰性となっており, また, すみやかな下熱, 喀痰量, 膿性度の低下, 炎症反応の改善がみられ, 著効と判定した。

4) 副作用

今回の 7432-S 投与の全症例 28 例においては自他覚的副作用は全く認められず, また, 本剤に起因すると思われる臨床検査値異常も認められず, 本剤の安全性は高いものと判定された。

III. 考 察

近年, 第三世代セフェム剤類似の側鎖を有する新経口

Table 2 - 1. Clinical response to 7432-S treatment for respiratory tract infection

Case No.	Name Age, Sex Body weight	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of			7432-S Administration		Clinical effect	Side effects	
					7432-S	ABPC	CCL	Daily dose	Duration days			Total dose
1	T.K 24y.o. F 49kg	Acute bronchitis	(-)	Unknown				100mg \times 3	7	2,000mg	good	(-)
2	T.K 32y.o. F 57kg	Acute bronchitis	(-)	Normal flora ↓ <i>S.pneumoniae</i> 4×10^7 /ml	N.T.	N.T.	N.T.	200mg \times 2	5	2,000mg	good	(-)
3	S.N 62y.o. F 45kg	Acute bronchitis	DM	<i>H.influenzae</i> 10^6 /ml ↓ <i>S.pneumoniae</i> 10^7 /ml <i>B.catarrhalis</i> 10^7 /ml	0.1	0.39	3.13	200mg \times 2	7	2,800mg	fair	(-)
4	M.O 25y.o. F 45kg	Acute suppurative tonsillitis	(-)	<i>H.influenzae</i> (#) ↓ (-)	N.T.	N.T.	N.T.	200mg \times 2	6	2,200mg	excellent	(-)
5	T.T 84y.o. F 44kg	Chronic bronchitis	(-)	<i>H.influenzae</i> 8×10^7 /ml ↓ (-)	N.T.	N.T.	N.T.	200mg \times 2	5	2,000mg	good	(-)
6	M.I 35y.o. F 52kg	Chronic bronchitis	(-)	<i>H.influenzae</i> 2×10^7 /ml ↓ (-)	N.T.	N.T.	N.T.	200mg \times 2	7	2,800mg	good	(-)
7	M.S 59y.o. M 45kg	Chronic bronchitis	Old TB	<i>H.influenzae</i> 1×10^7 /ml ↓ (-)	N.T.	N.T.	N.T.	200mg \times 2	7	2,800mg	good	(-)
8	M.O 71y.o. M 60kg	Chronic bronchitis	C.P.E	<i>H.influenzae</i> 3×10^7 /ml ↓ <i>S.pneumoniae</i> 4×10^7 /ml	0.05	0.1	0.013	200mg \times 2	7	2,800mg	fair	(-)

N.T. Not tested

Table 2 - 2. Clinical response to 7432-S treatment for respiratory tract infection

Case No.	Name Age, Sex Body weight	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	MIC (μ g/ml) of		7432-S Administration		Clinical effect	Side effects		
					7432-S	ABPC	Daily dose	Duration days			Total dose	
9	H.K 79y.o. M 50kg	Chronic bronchitis	Chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	3 × 10 ⁸ /ml	0.05	0.1	200mg × 2	7	2,800mg	good	(-)
10	M.M 79y.o. F 28kg	Chronic bronchitis	Hydro- nephrosis	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	2 × 10 ⁸ /ml	N.T.	N.T.	100mg × 2	7	1,400mg	good	(-)
11	K.M 60y.o. M 54kg	Chronic bronchitis	Lung cancer	Unknown				200mg × 2	7	2,800mg	good	(-)
12	N.H 47y.o. F 50kg	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. aureus</i> ↓ <i>P. mirabilis</i> ↓ (-)	1 × 10 ⁷ /ml ↓ 3 × 10 ⁸ /ml 2 × 10 ⁷ /ml	N.T.	N.T.	200mg × 2	7	2,800mg	fair	(-)
13	U.U 60y.o. F 43kg	Chronic bronchitis	Chronic hepatitis	<i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	1 × 10 ⁵ /ml	N.T.	N.T.	100mg × 2	7	1,400mg	good	(-)
14	H.I 68y.o. M 55kg	Chronic bronchitis	Lung cancer	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	3 × 10 ⁷ /ml 3 × 10 ⁸ /ml	0.05	0.2	200mg × 2	7	2,800mg	good	(-)
15	T.O 35y.o. M 62kg	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	1 × 10 ⁸ /ml	N.T.	N.T.	200mg × 2	5	2,000mg	good	(-)
16	T.H 57y.o. M 63kg	Chronic bronchitis	Pneumococcal pneumo- coniosis	Unknown				200mg × 2	7	2,800mg	good	(-)

N.T. : Not tested

Table 2 - 3. Clinical response to 7432-S treatment for respiratory tract infection

Case No.	Name Age, Sex Body weight	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of		7432-S Administration		Clinical effect	Side effects	
					7432-S ABPC	CCL	Daily dose	Duration days			Total dose
17	S.Y 50y.o. F 49kg	Chronic bronchitis	Chronic hepatitis	Unknown			200mg \times 2	7	2,800mg	good	(-)
18	K.O 58y.o. M 60kg	Chronic pulmonary emphysema	Liver dysfunction	<i>B. catarrhalis</i> ↓ (-)	0.2	0.39	200mg \times 2	7	2,800mg	excellent	(-)
19	H.M 47y.o. M 48kg	Bronchiectasis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> ↓ <i>B. catarrhalis</i> 1 $\times 10^7$ /ml	1.56	6.25	200mg \times 2	7	2,800mg	fair	(-)
20	A.M 65y.o. F 42kg	Bronchiectasis	(-)	Unknown			200mg \times 2	5	2,000mg	good	(-)
21	Y.S 57y.o. F 64kg	Bronchiectasis	(-)	<i>A. calcoaceticus</i> 2 $\times 10^8$ /ml ↓ (-)	50	25	200mg \times 2	7	2,800mg	good	(-)
22	K.T 53y.o. M 58kg	Bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i> 5 $\times 10^8$ /ml	0.1	0.025	200mg \times 2	7	2,800mg	poor	(-)
23	M.O 68y.o. M 50kg	Bronchiectasis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i> 1 $\times 10^8$ /ml	N.T.	N.T.	200mg \times 2	7	2,800mg	good	(-)
24	H.I 57y.o. F 37kg	Bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	N.T.	N.T.	200mg \times 2	7	2,800mg	good	(-)

N.T. : Not tested

Table 2 - 4. Clinical response to 7432-S treatment for respiratory tract infection

Case No.	Name Age, Sex Body weight	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of			7432-S Administration			Clinical effect	Side effects
					7432-S	ABPC	CCL	Daily dose	Duration days	Total dose		
25	K.I 37y.o. F 45kg	Bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i> 4×10^8 /ml ↓ <i>S. pneumoniae</i> 4×10^5 /ml	0.1	0.1	0.05	200mg \times 2	3	1,200mg	good	(-)
26	E.H 28y.o. F 51kg	Bronchiectasis	(-)	Unknown				200mg \times 2	7	2,800mg	good	(-)
27	K.O 73y.o. F 44kg	Bronchiectasis	Chronic renal failure	<i>S. pneumoniae</i> 1×10^8 /ml ↓ (-)	N.T.	N.T.	N.T.	200mg \times 2	5	2,000mg	good	(-)
28	K.O 73y.o. F 44kg	Bronchiectasis	Chronic renal failure	<i>S. pneumoniae</i> 5×10^8 /ml ↓ <i>S. pneumoniae</i> 3×10^8 /ml	N.T.	N.T.	N.T.	200mg \times 2	7	2,800mg	fair	(-)

N.T. : Not tested

Table 3. Laboratory findings before and after the treatment with 7432-S (1)

Case No.	Before After	RBC ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm^3)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)		Lymph (%)	Mono (%)	Plate. ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	ALP (K.A or U)	Bil Direct	Bil Total	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP	ESR (1h)
								st	seg															
1	B	423	14.3	38.1	5600	0	1	0	64	32	3	17.2	11	7	4.8	0.1	0.4	10.6	0.91	139	4.0	104	-	7
	A	420	13.6	36.6	5500	1	4	2	47	45	2	18.9	16	12	6.0	0.1	0.3	13.5	0.76	136	3.9	102	-	8
2	B	425	12.5	38.4	6200	0	0	7	65	24	4	19.1	11	10	5.0	0.1	0.3	10.1	0.67	139	3.5	102	-	15
	A	395	12.0	35.2	3800	0	0	0	61	34	5	17.3	14	15	4.7	0.1	0.2	5.1	0.75	140	3.6	104	-	14
3	B	449	13.7	38.3	6400	0	0	6	62	22	3	19.4	29	20	7.2	0.1	0.5	14.6	1.1	144	4.2	100	-	39
	A	490	14.4	40.0	5800	0	0	5	63	30	2	21.3	31	21	6.4	0.2	0.6	16.5	1.2	145	4.8	104	-	12
4	B	434	13.7	40.1	11400	0	0	9	79	11	1	21.3	12	5	102	N.T.	0.5	12.0	0.7	N.T.	N.T.	N.T.	4+	35
	A	424	12.4	38.9	3600	3	6	9	22	55	5	25.5	9	9	100	N.T.	0.5	10.0	0.8	N.T.	N.T.	N.T.	-	18
5	B	448	10.2	35.2	6000	0	3	0	60	33	4	20.6	27	14	8.1	0.1	0.4	14.5	0.79	139	4.5	105	-	33
	A	427	10.3	33.2	5800	0	2	0	76	19	3	24.8	26	15	8.3	0.2	0.6	11.3	0.71	140	4.2	104	-	13
6	B	400	12.3	34.8	7000	0	2	4	55	37	2	19.3	14	7	3.9	0.2	0.4	6.9	0.68	142	3.9	105	1-	33
	A	396	12.0	34.9	5700	0	2	2	45	46	5	22.0	22	11	4.0	0.2	0.4	6.0	0.69	140	3.5	104	-	32
7	B	412	13.4	38.7	5000	0	2	3	58	30	7	30.4	22	13	9.5	0.2	0.3	16.9	0.82	141	4.2	105	1+	39
	A	375	13.0	36.2	4900	0	1	2	56	32	9	17.4	19	12	8.7	0.2	0.6	15.6	0.81	139	3.8	105	-	N.T.
8	B	370	11.4	33.1	8000	0	2	5	68	17	8	28.3	20	14	5.1	0.2	0.3	20.2	1.9	N.T.	N.T.	N.T.	-	46
	A	374	11.3	33.1	6100	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	18.4	21	12	6.0	0.2	0.3	17.7	1.8	143	4.2	101	1-	29
9	B	452	15.5	42.6	4800	5	6	2	32	55	0	15.6	38	35	N.T.	0.3	1.2	14.0	1.4	144	4.1	102	-	3
	A	442	15.4	42.3	6400	0	4	2	45	41	8	15.3	37	34	N.T.	0.6	1.7	16.0	1.6	141	4.0	101	-	2
10	B	351	12.2	32.8	3100	0	0	1	76	20	3	21.3	12	3	5.5	0.1	0.6	10.1	0.58	139	3.3	102	-	34
	A	339	11.9	31.7	3100	0	0	2	80	14	4	20.7	13	5	5.1	0.1	0.6	12.6	0.66	141	3.8	105	-	27
11	B	418	12.6	36.8	9800	0	2	0	90	2	6	24.2	11	9	203	0.1	0.4	11.0	0.8	143	3.6	107	6+	58
	A	443	13.5	39.1	9700	0	0	1	84	7	8	31.4	13	8	217	0.0	0.2	14.0	0.8	143	4.2	105	3+	73
12	B	406	13.0	35.4	7600	0	4	9	43	31	13	44.2	15	9	4.8	0.1	0.3	10.2	0.73	139	4.2	107	-	14
	A	435	13.7	39.0	7000	0	3	3	53	33	8	41.0	15	8	4.8	0.1	0.3	10.5	0.87	138	4.3	105	-	14
13	B	402	12.1	37.2	4400	0	8	1	52	32	7	25.5	28	14	6.6	0.2	0.6	11.1	0.74	141	4.0	99	-	22
	A	407	12.7	37.3	4100	0	6	1	57	30	6	21.4	53	34	5.9	0.3	0.7	13.0	0.97	141	3.5	103	-	13
14	B	386	12.3	35.9	7900	0	2	5	61	22	10	25.4	24	22	7.9	0.2	0.6	18.2	1.6	140	4.2	100	5+	63
	A	339	12.7	38.6	6300	2	4	3	43	43	5	28.7	40	37	N.T.	0.2	0.6	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1+	36
15	B	431	13.7	40.1	4900	0	0	3	61	27	9	22.2	19	12	5.3	0.2	0.4	11.0	1.03	142	4.0	103	-	2
	A	436	14.1	40.4	4800	0	3	9	48	33	7	19.2	18	13	5.1	0.2	0.5	10.8	0.87	140	4.2	102	-	3

N.T. Not tested

Table 3. Laboratory findings before and after the treatment with 7432-S (2)

Case No.	Before After	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)		Lymph (%)	Mono (%)	Plate. (10 ⁶ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	ALP (K.A. or U)	BiI (mg/dl)		BUN-S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP	ESR	
								st	seg							Direct	Total							
16	B	560	15.5	45.9	9200	0	1	11	65	23	0	16.8	30	33	5.7	0.1	0.3	13.4	0.98	142	4.4	98	-	10
	A	492	14.2	40.2	7500	0	2	6	54	30	8	18.2	34	31	5.3	0.1	0.5	13.9	1.11	143	4.7	99	-	15
17	B	431	14.5	39.7	4500	0	3	2	52	36	7	12.1	39	33	4.3	0.2	0.6	12.9	0.71	142	4.0	107	-	9
	A	449	14.7	41.3	4200	0	8	6	47	34	5	11.7	41	39	4.3	0.2	0.6	13.8	0.78	139	4.2	105	-	8
18	B	491	14.8	42.8	10300	1	3	12	64	13	7	18.0	66	91	199	0.6	1.4	14.0	0.7	138	3.7	99	3+	43
	A	438	13.2	38.1	4600	2	3	1	52	35	7	19.3	80	92	158	0.6	0.9	17.0	0.7	141	4.0	104	-	15
19	B	451	15.2	43.9	10400	0	0	4	72	24	0	16.0	13	12	143	0.1	0.3	6.0	0.6	141	3.3	103	1+	16
	A	424	15.0	41.1	6800	0	1	4	69	26	0	N.T.	20	14	144	0.1	0.2	11.0	0.6	141	3.8	102	1+	9
20	B	402	12.0	36.0	5900	0	1	2	61	36	0	N.T.	20	13	119	0.2	0.6	17.0	0.8	144	4.5	107	1+	37
	A	537	12.3	47.9	6100	0	1	1	44	46	8	20.2	19	10	113	0.2	0.6	16.0	1.0	140	4.1	111	-	43
21	B	443	13.4	39.2	11700	0	1	1	71	23	4	37.8	20	16	5.0	N.T.	0.9	14.7	0.79	N.T.	N.T.	N.T.	1+	10
	A	411	12.3	36.5	4900	0	2	1	50	37	7	33.8	17	12	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1+	17
22	B	429	13.6	37.8	5200	2	0	2	33	57	6	26.4	26	20	6.6	0.2	0.6	16.1	1.2	145	4.0	103	-	3
	A	446	13.8	40.1	4600	0	5	3	30	54	8	24.2	26	18	8.1	0.3	0.8	16.5	1.4	144	3.9	103	-	4
23	B	382	11.1	33.8	6000	0	1	0	51	38	10	32.7	18	12	171	0.1	0.3	12.0	1.1	142	4.0	101	3+	117
	A	384	10.9	33.6	5400	1	1	0	35	57	6	36.0	15	9	175	0.2	0.4	15.0	1.1	143	4.2	104	1+	58
24	B	378	11.8	36.8	5000	0	2	1	68	25	4	21.0	12	4	6.9	0.2	0.6	10.0	0.52	143	3.6	105	-	22
	A	403	12.4	39.3	5200	0	1	11	61	26	1	18.6	21	10	7.4	0.1	0.3	13.9	0.59	143	3.6	102	-	22
25	B	399	8.7	28.1	6700	1	0	3	72	19	5	21.4	11	8	130	0.2	0.4	9.0	0.7	141	4.0	109	1+	N.T.
	A	382	8.3	26.8	3500	0	3	0	46	43	8	21.9	12	5	114	0.1	0.3	13.0	0.7	138	4.2	105	-	N.T.
26	B	396	12.9	36.4	8700	0	6	2	69	18	5	19.2	10	2	5.2	0.2	0.4	9.9	0.65	139	3.6	101	-	32
	A	388	12.0	35.1	7200	0	5	1	66	20	8	18.2	12	4	4.6	0.1	0.3	10.3	0.72	141	3.5	103	-	23
27	B	390	12.3	35.4	7200	0	2	1	62	29	5	27.3	14	5	7.2	0.2	0.3	29.8	1.97	142	4.2	107	1+	30
	A	348	11.4	31.8	7000	0	3	3	67	19	8	30.9	16	8	6.9	0.2	0.4	21.0	1.91	142	4.1	105	-	6
28	B	379	11.8	34.4	6200	0	6	2	60	30	2	26.5	14	5	6.6	0.2	0.3	36.3	2.15	141	4.8	105	-	27
	A	333	10.9	30.5	5400	0	5	2	58	30	5	22.7	15	5	6.4	0.1	0.3	36.4	1.99	141	4.4	107	-	19

N.T. : Not tested

Table 4. Clinical results of treatment with 7432-S in 28 patients

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute suppurative tonsilitis	1	1			
Acute bronchitis	3		2	1	
Chronic bronchitis	13		11	2	
Chronic pulmonary emphysema	1	1			
Bronchiectasis	10		7	2	1
Total	28	2	20	5	1
		22 (78.6%)			

Table 5. Bacteriological results of treatment with 7432-S

Organism (MIC)	No. of strains	Bacteriological effect			
		Eradicated	Decreased	Persisted	Superinfected
<i>H. influenzae</i> (0.05~0.1)	13	12		1	
<i>S. pneumoniae</i> (1.56~3.13)	3	1	1	1	5
<i>B. catarrhalis</i> (1.56)	2	1		1	1
<i>S. aureus</i>	1			1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			
<i>P. mirabilis</i>	1	1			
<i>A. calcoaceticus</i> (50)	1				
Total	22	16 (72.7%)	1	4	6

セフェム剤が次々と開発され、すでにそのいくつかは実際臨床の場で用いられはじめている⁴⁻⁶⁾。これらはいずれも国産であり、7432-Sも塩野義製薬の研究所で開発された同系統の薬剤である。本剤の特異性は7位側鎖にカルボキシペンチル基を含む構造のため経口吸収性に極めて優れていることであり、他の同系統の薬剤と比較してもほぼ同量の投与でも際だって高い血中濃度、大きいAUCが得られている⁶⁾。また、抗菌活性については、*H. influenzae*をはじめ*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus sp.*などのグラム陰性桿菌に優れており、従来の経口セフェム剤とは一線を画するものである。しかしながらグラム陽性球菌に対する抗菌力は弱く、殊に、*S. aureus*に対しては全く感受性がなく、*S. pneumoniae*に対してもやや弱い。従って本剤は今回の臨床試験実施にあたって呼吸器感染症においては慢性の気道感染症を対象としている。

今回の研究においては、かかる特性を有する本剤が呼吸器病原細菌に対し*in vitro*でどの程度の抗菌力を発揮するか、また、その体内動態、臨床上的有用性について検討する目的で行なった。

*H. influenzae*は慢性呼吸器感染症の起炎菌のうち最も頻度が高く重要であることは今も変わらないが⁷⁾、本剤のこの菌に対する抗菌力をみると43株すべて0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、そのピークは0.05 $\mu\text{g/ml}$ にあり、極めて高い感受性を示した。また、AMPC耐性株にも十分感受性を保持していた。この*in vitro*の成績は臨床結果にも反映され、本菌13株中12株が除菌され、除菌率は92.3%と高率であった。除菌できなかった症例はCase 22の気管支拡張症で、MICは0.1 $\mu\text{g/ml}$ と良好であったにもかかわらず除菌できなかったのは、薬剤の病巣移行性が十分でなかった可能性がある。

*S. pneumoniae*は*H. influenzae*ほど高率ではないものの、慢性気道感染症においても比較的よくみられる起炎菌であり、当施設においても20%弱は分離されている⁷⁾。今回の研究では3症例に分離され、1例は除菌され有効、1例は $1 \times 10^8/\text{ml}$ から $1 \times 10^6/\text{ml}$ まで減少し臨床的には有効、他の1例は除菌できず無効であった。これに加え5例において本菌が交代菌として認められており、そのうち2例は臨床的にもやや有効にとどまり、本菌感染が7432-Sの弱点となっている。MIC成

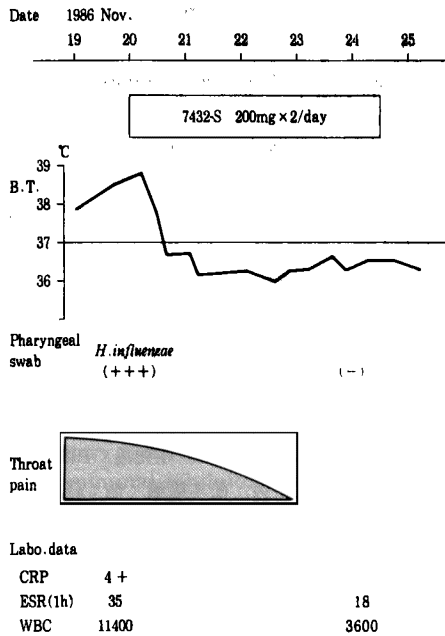


Fig. 12. Case No. 4 : Acute suppurative tonsillitis, 25 y.o. female.

績でみると本菌 47 株に対する抗菌力は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり, $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の高い値をもつ耐性菌が 13 株も存在し, *H. influenzae* 同様本菌も *in vitro* の成績が臨床成績とよく相関する形となった。

B. catarrhalis に対する MIC 成績も十分とはいえず, 他の経口抗菌剤と比較しても最も悪い結果であり, そのピークは $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に 48 株中 30 株存在した。

本菌感染症は 2 例に認められ, 1 例は有効でこの MIC は $0.2 \mu\text{g/ml}$ と良好であったが, 他の 1 例は $1.56 \mu\text{g/ml}$ とやや高く無効であった。また, 本菌が 1 例において交代菌として認められており, *S. pneumoniae* と同じく臨床的有用性が懸念される結果となった。

S. aureus 42 株に対する本剤の MIC 成績は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であり, 臨床的には無効と考えられ, 本菌感染の 1 例も除菌できず無効であった。

K. pneumoniae, *E. coli* に対する抗菌力は, 他の経口抗菌剤と比べてもはるかに強く, 殊に, *K. pneumoniae* に対しては 8 株中 7 株が $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, 臨床的にも本菌感染の 1 例は有効であった。

以上述べた様にグラム陰性桿菌に対しては, 予想通り他の経口抗菌剤に比して, 更に強い抗菌力を有しており,

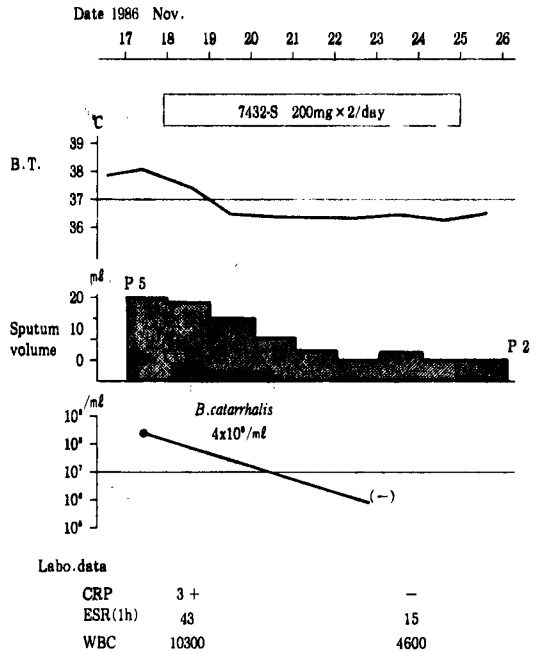


Fig. 13. Case No. 18 : Chronic pulmonary emphysema, 58 y.o. male.

今回の研究でも *H. influenzae* を中心に臨床面でそのことが十分反映されたといえる。しかしながらグラム陽性球菌の *S. pneumoniae* に対してはやや抗菌力が劣り, *S. aureus* に至っては全く無効である。*B. catarrhalis* に対してもやや弱い。

さて, 体内動態に関しては, 今回, 慢性呼吸器疾患患者 4 名に対して 7432-S 200 mg 1 回の単独投与を行い, その後の血中濃度の推移をみたが 2 時間後に最高血中濃度に達し, その平均は $8.96 \mu\text{g/ml}$ であった。この成績は同じ第三世代経口セフェム剤で既に発売されている CFIX⁴⁾, cefteram pivoxil (CFTM-PI)⁵⁾ に比べ極めて高く優れた経口吸収性を実証した。4 例中 2 例の喀痰中濃度を測定し, ピーク値は $0.73 \mu\text{g/ml}$, $0.26 \mu\text{g/ml}$, であり, β -ラクタム剤としては比較的高く, また, Fig. 10, 11 に示すように長時間にわたり, ある程度の濃度が保たれていることが特徴的である。また, 対ピーク血中濃度比 (ピーク喀痰中濃度 / ピーク血中濃度 $\times 100$), つまり喀痰中移行率は, それぞれ 6.0%, 3.3% であり, β -ラクタム剤の喀痰中移行率は約 0.1~8% であることから考えて⁸⁾ 比較的高いと考えられる。また, ここで断わっておかねばならないことは, この 2 例は非感染時に得られた喀痰中濃度を測定していることで細

菌感染による急性増悪期には Blood-Bronchus-Barrier の破綻にともない、更に喀痰中濃度が上昇する可能性が考えられる¹¹⁾。

以上より本剤の特徴として、①グラム陰性桿菌に対する抗菌力が強く、殊に、*H. influenzae* に対しては、最近問題となっている ABPC 耐性菌¹⁰⁾ も含め強力な抗菌力を有し、また、臨床上の有用性も高かった。②しかしながら *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* に対しては抗菌力はやや劣り、慢性気道感染症の起炎菌として頻度の比較的高い両菌に対する対応が問題点として残った。また、*S. aureus* に対しては全く抗菌力を示さない。③経口吸収性に関して極めて優れ、200 mg の少量投与でも十分な血中濃度が得られ、また、喀痰中濃度からみた病巣移行も良好と考えられた。④本剤使用の 28 症例においては全く副作用、臨床検査値の異常は認められず、安全性の面で高い評価が得られた。

今回の研究では、*H. influenzae* が起炎菌であった症例が多く、そのため本剤の有効率は 78.6% と高い結果であったが、*B. catarrhalis*, *S. pneumoniae* が起炎菌の場合、今回の標準投与量 1 回 200 mg, 1 日 2 回投与は優秀な体内動態の成績をもってしても十分とはいえず、両菌感染時の対策が本剤使用の課題となると思われる。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 他: Cephalexin の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 1800: 878~883, 1970
- 2) 松本慶蔵, 野口行雄, 他: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 24: 1800~1807, 1976
- 3) 松本慶蔵, 井手政利, 他: Cefaclor に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 24: 334~343, 1979
- 4) 山本真志, 吉田俊昭, 松本慶蔵, 他: 新経口セファロsporin 剤 Cefixime (CFIX) の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 33 (S-6): 459~469, 1985
- 5) 力富直人, 宇塚良夫, 松本慶蔵, 他: T-2588 に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 34 (S-2): 535~545, 1986
- 6) 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
- 7) 穴戸春美, 永武 毅, 松本慶蔵, 他: 経口抗生物質その適応決定と中止時期 - 慢性呼吸器感染症。化学療法の領域 2: 1215~1228, 1986
- 8) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症治療時における抗生物質の体内濃度の意義 β ラクタム剤について。Chemotherapy 34: 250~261, 1986
- 9) 松本慶蔵, 荒井澄夫: 慢性呼吸器感染症における起炎菌の動態と細胞学的知見及び喀痰中抗生物質の動態新知見 (付気道感染図)。日本胸部臨床 30 (1): 17~25, 1971
- 10) 松本慶蔵, 永武 毅, 隆杉正和, 力富直人: 抗生物質の開発と新しい耐性菌。代謝 23: 825~834, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON 7432-S, A NEW ORAL CEPHEM

MASAKAZU TAKASUGI, KEIZOU MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO,
TSUYOSHI NAGATAKE, NAOTO RIKITOMI, ATSUSHI TAKAHASHI,
YOSHIAKI UTSUNOMIYA and KIWAO WATANABE
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,
Nagasaki University
12-4, Sakamotocho, Nagasaki 852, Japan

We performed basic and clinical studies on 7432-S, a new oral cephem, in most cases, chronic respiratory tract infection.

The minimal inhibitory concentrations (MICs) of 7432-S at 10^8 CFU/ml were all $\leq 0.01 \mu\text{g/ml}$ against 43 strains of *Haemophilus influenzae*, $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ against 8 strains of *Klebsiella pneumoniae*, $0.1\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ against 5 of 6 strains of *Escherichia coli*, $0.05\sim 100 < \mu\text{g/ml}$ against 48 strains of *Branhamella catarrhalis*, with a peak of MIC was $3.13 \mu\text{g/ml}$, $0.78\sim 100 < \mu\text{g/ml}$ against 42 strains of *Streptococcus pneumoniae* with a peak of MIC of $3.13 \mu\text{g/ml}$, and $100 \leq \mu\text{g/ml}$ against 42 strains of *Staphylococcus aureus*.

The serum concentrations of 7432-S were measured in 4 patients after a single dose of 200 mg, and all the peak concentrations were obtained 2 hours after administrations and ranged from $8\sim 12 \mu\text{g/ml}$. In 2 of 4 cases, the sputum concentrations were measured and the peak levels were 0.26 and $0.73 \mu\text{g/ml}$. The ratios of peak sputum to peak serum level ranged from 3.3~6.0%.

Twentyeight patients with respiratory tract infection were treated with 7432-S in daily doses of 400 mg in most cases. Of these, 22 were effective or excellent and the clinical efficacy was 78.6%.

Sixteen of 22 causative organisms (12/13 *H. influenzae*, 1/3 *S. pneumoniae*, 1/2 *B. catarrhalis*, 1/1 *K. pneumoniae*, 0/1 *S. aureus*) were eradicated.

No adverse effect was observed.

From these results, we conclude that 7432-S is an effective and useful antibiotic, particularly for infections due to *H. influenzae*.