

## 7432-Sの尿路感染症分離菌に対する抗菌力と 複雑性尿路感染症に対する臨床的検討

大村清隆・熊本悦明・広瀬崇興

吉岡 琢・西島紀子

札幌医科大学 泌尿器科\*

宮本慎一・田宮高宏・高塚慶次

砂川市立病院 泌尿器科

門野雅夫・岡山 悟

済生会小樽北生病院 泌尿器科

恒川琢司・斎藤誠一・横尾彰文

釧路赤十字病院 泌尿器科

新経口セフェム剤である7432-Sの有用性を基礎的、臨床的に検討した。

基礎的検討として、尿路感染症の尿分離菌に対する7432-S, cefpodoxime proxetil (CS-807), cefixime (CFIX), cefaclor (CCL)のMICの比較を行った。7432-SのMIC<sub>90</sub>値は*Escherichia coli* 0.20 µg/ml, *Proteus mirabilis* 0.025 µg/ml, indol陽性*Proteus* sp. 0.39 µg/ml, *Serratia marcescens* 25 µg/mlと、これらの細菌に対しては4剤中最も優れており、*Klebsiella pneumoniae*では0.10 µg/mlとCFIXに次ぐ抗菌力を示し、これら細菌による尿路感染症に対する臨床効果が期待された。しかし、*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*等の球菌のMIC<sub>90</sub>値は、いずれも100 µg/mlを越え、これらによる感染症に対しては臨床効果は少ないものと考えられた。

臨床的検討は複雑性尿路感染症25例を対象として行った。本剤100 mgを朝昼夕食後3回、原則として14日間投与し、投与5日目と投与10日目を以降の終了時にUTI薬効評価基準(第3版)による薬効評価を行った。5日目で評価可能な20例では著効9例、有効4例で総合有効率は65%であった。また10日間以上の長期投与した13例では著効5例、有効4例、総合有効率69%で、同一症例の5日目判定と比較すると7%の向上が認められた。細菌学的には5日目で27株中25株(93%)が消失し、投与後出現菌として10例に12株認められた。長期投与例では13例20株中13株(85%)が消失したが、投与後出現菌として4例に5株認められた。

副作用として、自覚的に問題になるものは認められなかった。

以上より本剤はcefiximeと同程度かそれ以上の抗菌力を有し、経口薬剤として複雑性尿路感染症の治療に対し、高い有用性を有しているものと考えられた。

**Key words** : 7432-S, 抗菌力, 複雑性尿路感染症, 臨床成績

化学療法剤の進歩に伴い、感染症の変貌が指摘され、臨床医学において問題とされてきている。その細菌側の最も大きな要因は薬剤耐性菌の出現であり、特にβ-lactamase産生細菌によるβ-lactam系抗生剤での治療に抵抗する感染症が注目されてきた。この対策として、

主にβ-lactamaseで分解されない抗生剤の開発と、β-lactamase阻害との合剤による既存の抗生剤の抗菌力強化の方法が行われてきている。

7432-Sはこのようなβ-lactamase産生細菌対策として塩野義製薬研究所で開発された新経口cephem系

\*〒060 札幌市中央区南1条西16丁目

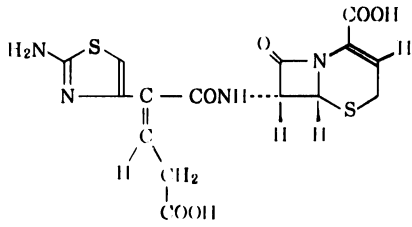


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

抗生物質であり、Fig. 1 に示した化学構造式を有している<sup>1)</sup>。本剤は、各種β-lactamase に対して安定で、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ラムを有し、マウス実験感染症で *in vitro* 抗菌力を反映した抗感染力が認められている<sup>1)</sup>。

今回我々は、上記のような特徴を持つ本剤に対し、基礎的、臨床的検討を行う機会を得たのでその結果を以下に報告する。

I. 対象ならびに方法

1. 基礎的検討

尿路感染症患者の尿より分離した当教室保存菌株に対する最小発育阻止濃度（以下 MIC）の測定を行

なった。対象とした菌種並びに株数は、*Escherichia coli* 50 株、*Klebsiella pneumoniae* 50 株、*Proteus mirabilis* 50 株、indole 陽性 *Proteus* sp. 50 株、*Enterobacter* sp. 50 株、*Serratia marcescens* 50 株、*Pseudomonas aeruginosa* 50 株、*Staphylococcus aureus* 44 株、*Staphylococcus epidermidis* 39 株、*Enterococcus faecalis* 50 株、*Enterococcus faecium* 36 株である。

MIC の測定はダイナテック社 MIC-2000 system により、接種菌量  $10^6$  CFU/ml にて行なった。また同時に cefpodoxime proxetil (CS-807)、cefixime (CFIX)、ceftaclor (CCL) の MIC を測定し、抗菌力の比較検討を行った。

2. 臨床的検討

対象は 1987 年 1 月より 1987 年 5 月までの期間の、札幌医科大学附属病院泌尿器科ならびに砂川市立病院、小樽北生病院、釧路赤十字病院の各泌尿器科の外来または入院症例で、尿路に基礎的疾患を有する慢性複雑性膀胱炎症例 25 例であり、性別は男子 16 例、女子 9 例、年齢は 51 才~81 才である。

薬剤の投与方法は本剤 100 mg を経口的に朝昼夕食後に 1 日 3 回、原則として 14 日間の投与を行った。

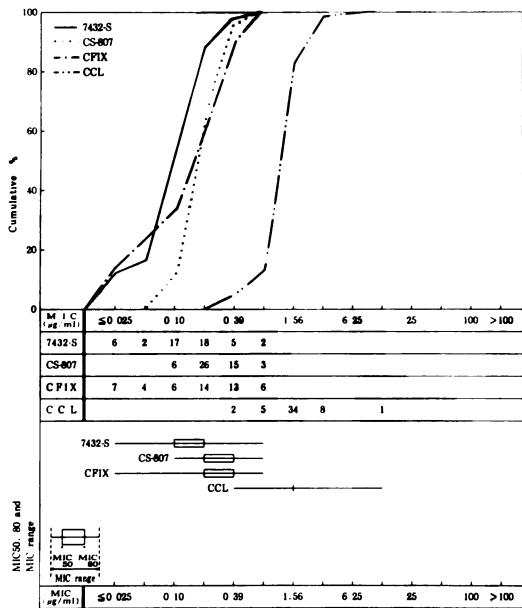


Fig. 2. Antibacterial activity of 7432-S and other agents against *Escherichia coli* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

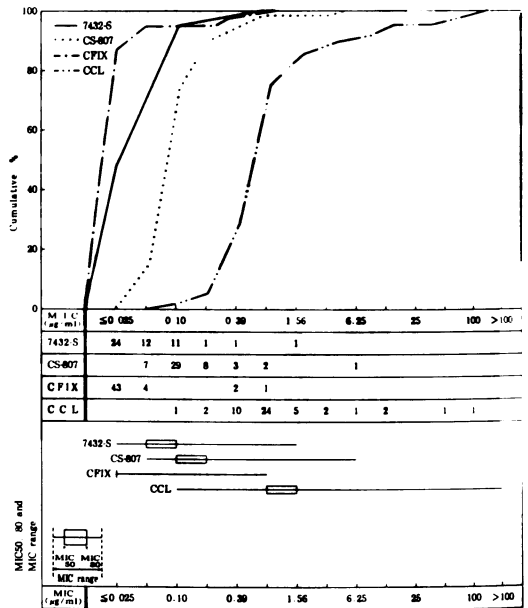


Fig. 3. Antibacterial activity of 7432-S and other agents against *Klebsiella pneumoniae* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

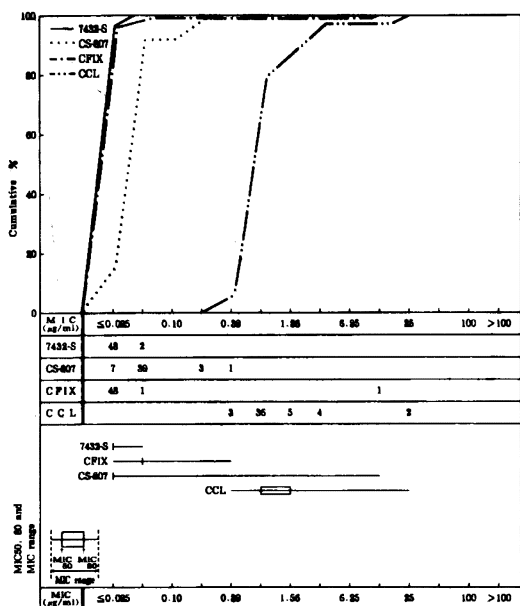


Fig. 4. Antibacterial activity of 7432-S and other agents against *Proteus mirabilis* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

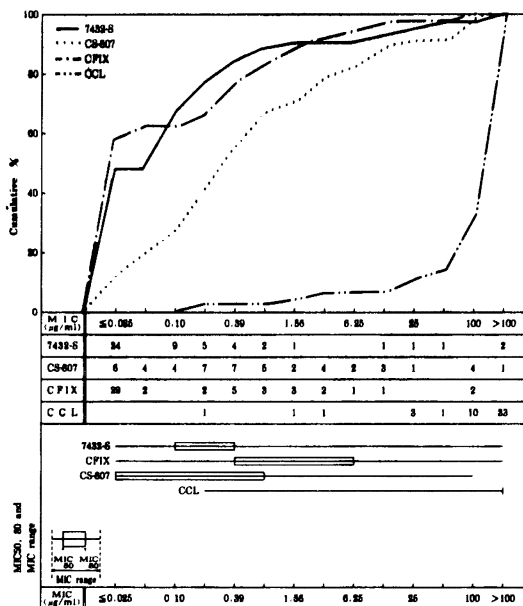


Fig. 5. Antibacterial activity of 7432-S and other agents against indole positive *Proteus sp.* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

臨床効果の判定は投与5日目にUTI薬効評価基準(第3版)<sup>2)</sup>に従って行なった。また10日間以上の投与例(以下長期投与例)では投与終了後にも同基準に準じて、薬効評価を行なった。なお、今回の臨床的検討で対象より分離された細菌のMIC測定は、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>によった。

副作用に関しては、投与終了後に自覚的副作用の有無を調査し、さらに本剤投与前後の血液、生化学所見を検討した。

## II. 結 果

### 1. 基礎的検討成績(抗菌力)

#### 1) *E. coli*

*E. coli* 50株に対するMIC分布をFig. 2に示す。7432-SのMIC値は48株(96%)が0.39 μg/ml以下に分布し、2株(4%)が0.78 μg/mlに分布した。ピーク値はCS-807, CFIXと同様に0.20 μg/mlに認められたが、他の2剤よりも低い値に分布が偏っていた。累積曲線では7432-SはCS-807とCFIXに近似していたが、それらよりも1段階ほど左方により、それらよりも優れた抗菌力を示した。

#### 2) *K. pneumoniae*

*K. pneumoniae* 50株に対するMIC分布をFig. 3に示す。7432-SのMIC分布のピーク値は、CFIXと同様に0.025 μg/ml以下と極めて低い値であった。累積曲線では7432-SはCFIXには劣るものの、CS-807やCCLよりも優れた抗菌力を示した。

#### 3) *P. mirabilis*

*P. mirabilis* 50株に対するMIC分布をFig. 4に示す。7432-SのMIC値は0.05 μg/ml以下に全株が分布し、しかも48株(96%)が0.025 μg/ml以下にあった。また、その累積曲線はCFIXと類似し、CS-807やCCLよりも優れた非常に強い抗菌力を示した。

#### 4) Indole陽性 *Proteus sp.*

Indole陽性 *Proteus sp.* 50株に対するMIC分布をFig. 5に示す。7432-SとCFIXでは100 μg/ml以上の高度耐性を示した2株(4%)を除き、≤0.025~50 μg/mlの間に広く分布するが、そのピーク値は≤0.025 μg/mlにあった。累積曲線では7432-SはCFIXと同様であり、CS-807やCCLよりも強い抗菌力を示した。

#### 5) *Enterobacter sp.*

*Enterobacter sp.* 50株に対するMIC分布をFig. 6に示す。7432-SのMIC値は≤0.025~>100 μg/mlの

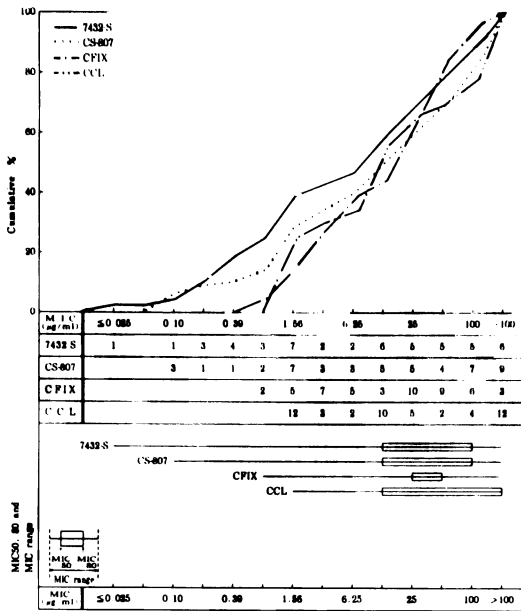


Fig. 6. Antibacterial activity of 7432-S and other agents against *Enterobacter* sp. (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

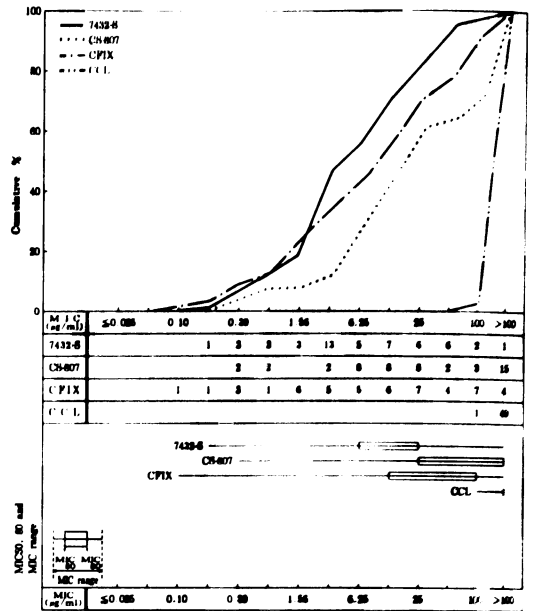


Fig. 7. Antibacterial activity of 7432-S and other agents against *Serratia marcescens* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

間に幅広く分布し、特にピークを認めないものの7株(14%)が1.56 μg/ml に分布した。100 μg/ml 以上のMIC値を示す高度耐性株が7432-Sで11株(22%)、CS-807で16株(32%)、CPIXで9株(18%)、CCLで16株(32%)認められた。累積曲線では4剤とも同様な曲線であったが、7432-Sは他剤よりもいくぶん優れた抗菌力を示した。

6) *S. marcescens*

*S. marcescens* 50株に対するMIC分布をFig. 7に示す。7432-SではMIC値が100 μg/ml以上の高度耐性を示した3株(6%)を除き、0.20~50 μg/mlの間にMIC値は広く分布し、そのピークは3.13 μg/mlにあった。CS-807とCPIXも7432-Sとはほぼ同様の傾向を示したが、100 μg/ml以上の高度耐性株はCS-807で18株(36%)、CPIXで11株(22%)を認めた。CCLでは全株のMIC値が100 μg/ml以上の高度耐性を示し、抗菌力を認めなかった。累積曲線では7432-Sは他の3剤と比較して、最も良好な抗菌力を示した。

7) *P. aeruginosa*

*P. aeruginosa* 50株に対するMIC分布をFig. 8に示す。7432-Sでは1株(2%)が25 μg/mlに、6株(12%)が50 μg/mlに分布し、残る43株(86%)は

100 μg/ml以上に分布した。CPIXでは5株(10%)が25 μg/mlに、23株(46%)が50 μg/mlに分布し、残る22株(44%)は100 μg/ml以上に分布した。CS-807とCCLでは全株のMIC値が100 μg/mlを越え、高度耐性を示した。これら4薬剤の抗菌力はいずれも弱いものであった。

8) *S. aureus*

*S. aureus* 44株に対するMIC分布をFig. 9に示す。7432-Sでは1株(2.3%)が3.13 μg/mlに、4株(9.1%)が12.5 μg/mlに、6株(13.6%)が50 μg/mlに分布し、残る33株(75%)は100 μg/ml以上に分布した。CS-807では100 μg/ml以上の高度耐性を示した6株(13.6%)を除くと、0.39~6.25 μg/mlに38株(86.4%)が分布した。CPIXでは3.13~50 μg/mlに30株(68.2%)が、残る14株(31.8%)は100 μg/ml以上分布した。CCLでは1.56~50 μg/mlに33株(75%)が、11株(25%)が100 μg/ml以上に分布した。これら4薬剤の累積曲線みるとCS-807、CCL、CPIX、7432-Sの順で、7432-Sの抗菌力は弱かった。

9) *S. epidermidis*

*S. epidermidis* 39株に対するMIC分布をFig. 10に示す。7432-Sの抗菌力は*S. aureus*の場合と同様4

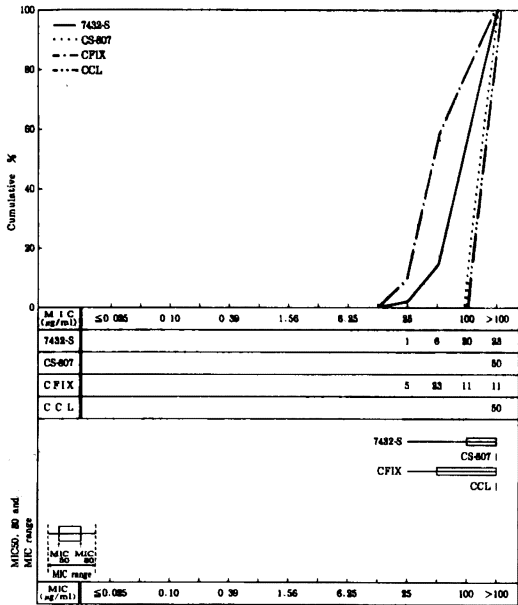


Fig. 8. Antibacterial activity of 7432-S and other agents against *Pseudomonas aeruginosa* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

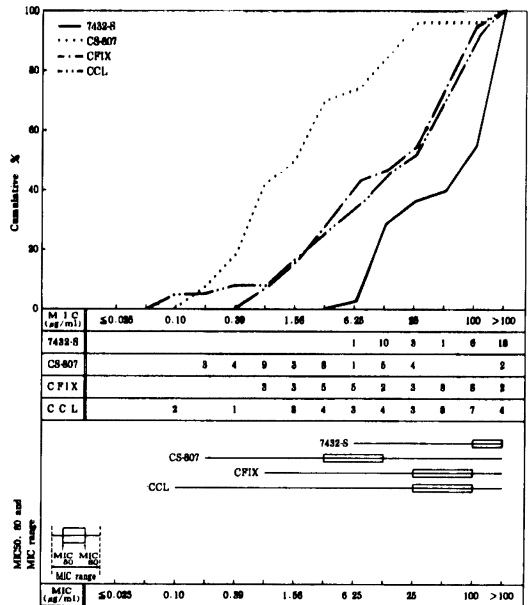


Fig. 10. Antibacterial activity of 7432-S and other agents against *Staphylococcus epidermidis* (39 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

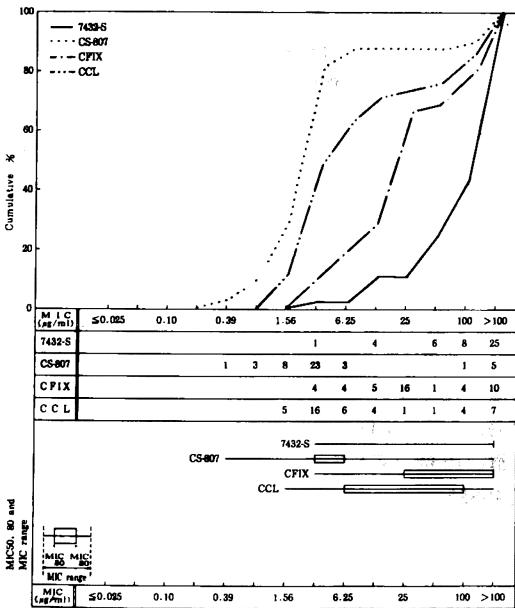


Fig. 9. Antibacterial activity of 7432-S and other agents against *Staphylococcus aureus* (44 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

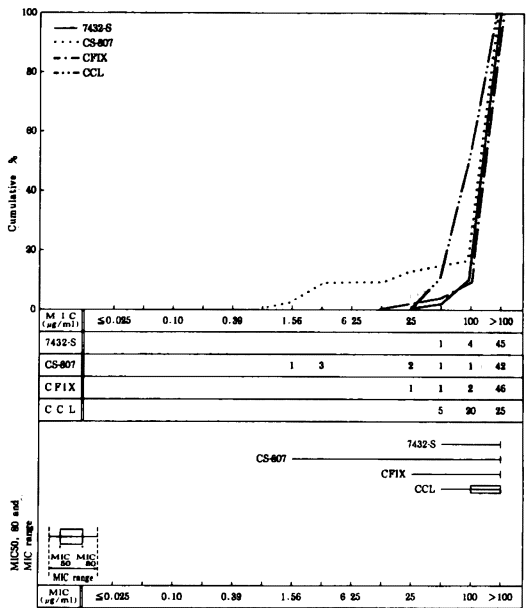


Fig. 11. Antibacterial activity of 7432-S and other agents against *Enterococcus faecalis* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

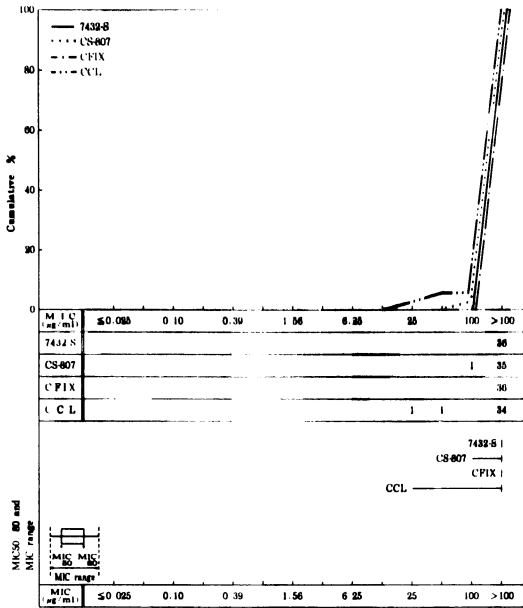


Fig.12. Antibacterial activity of 7432-S and other agents against *Enterococcus faecium* (36 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

薬剤中最も弱く、6.25~50 μg/ml に 15 株 (38.5%) が、100 μg/ml 以上に 24 株 (61.5%) が分布した。CS-807 の抗菌力は 4 薬剤中では最も優れ、100 μg/ml 以上の高度耐性を示した 2 株 (5.1%) を除くと、0.20~25 μg/ml に 37 株 (94.9%) が分布した。CFIX では 0.78~50 μg/ml に 29 株 (74.4%) が、残る 10 株 (2.6%) が 100 μg/ml 以上に分布した。CCL では 0.10~50 μg/ml に 28 株 (71.8%) が、11 株 (28.2%) が 100 μg/ml 以上に分布した。

10) *E. faecalis*

*E. faecalis* 50 株に対する MIC 分布を Fig.11 に示す。いずれの薬剤も MIC 分布のピーク値は 100 μg/ml を越えており、4 薬剤の抗菌力は認められなかった。

11) *E. faecium*

*E. faecium* 36 株に対する MIC 分布を Fig.12 に示す。*E. faecalis* 同様に、いずれの薬剤も抗菌力は認められなかった。

12) MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>での抗菌力比較

以上の MIC 測定の結果をあらためて MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> で比較してみると (Table 1), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対しては、7432-S は CS-807 や CFIX とほぼ同等かそれよりも低い MIC<sub>50</sub> 値, MIC<sub>90</sub> 値を示

し、優れた臨床効果が期待される。

いわゆる弱毒菌群に対しては、7432-S の MIC<sub>50</sub> 値と MIC<sub>90</sub> 値は、indole 陽性 *Proteus sp.* で 0.10 μg/ml, 0.39 μg/ml, また *S. marcescens* で 6.25 μg/ml, 25 μg/ml であり、抗菌力を認めたが、*Enterobacter sp.* と *P. aeruginosa* に対しては 100 μg/ml 以上の高い MIC<sub>50</sub> 値を示し、他の 3 剤と同様。この 2 菌種に対する 7432-S の抗菌力は弱いものであった。

球菌群に対しては、7432-S の MIC<sub>50</sub> 値, MIC<sub>90</sub> 値はいずれも 100 μg/ml 以上で抗菌力は弱く、臨床効果は期待しがたい。他の 3 剤の中では、CS-807 の *S. aureus* と *S. epidermidis* に対する MIC<sub>50</sub> 値がそれぞれ 6.25 μg/ml, 12.5 μg/ml で、MIC<sub>90</sub> 値がともに 3.13 μg/ml であって、CS-807 は比較的良好な抗菌力を示した。*E. faecalis*, *E. faecium* に対する他の 3 剤の MIC<sub>50</sub> 値と MIC<sub>90</sub> 値は、7432-S と同様にいずれも 100 μg/ml 以上を示し、抗菌力は弱いものであった。

2. 臨床的検討成績

各症例の詳細ならびに臨床成績を Table 2 に示した。7432-S を投与した 25 例中、UTI 薬効評価基準による薬効評価の可能な症例は症例 1 から 20 までの 20 例で、症例 21 以下の 5 例は除外例である。UTI 研究会の病態群別<sup>2)</sup>では 1 群 (カテーテル留置症例) : 1 例, 2 群 (前立腺術後感染症) : 1 例, 4 群 (その他の下部尿路感染症) 12 例, 5 群 (カテーテル留置症例) : 2 例, 6 群 (カテーテル非留置症例) : 4 例である。

薬効評価は UTI 薬効評価基準に基づいた 5 日間投与後の判定に加え、10~14 日間の長期投与後にも同基準に準じた効果判定を行なった。副作用の検討は除外例を含めた 25 例につき行なった。

1) 5 日間投与での薬効評価

まず 5 日間投与についての総合臨床効果を Table 3 に示す。評価可能な 20 症例では著効 9 例, 有効 4 例, 無効 7 例で、総合有効率 65% であった。疾患病態群別では Table 4 に示したように、1 群の 1 例に対しては無効、2 群の 1 例に対しては著効で総合有効率 100%、4 群の 12 例で著効 7 例, 有効 3 例, 無効 2 例, 総合有効率 83% であった。従って単独菌感染例での総合有効率は 79% であった。複数菌感染である 5 群の 2 例ではいずれも無効、6 群の 4 例では著効 1 例, 有効 1 例, 無効 2 例で総合有効率 50% であった。従って複数菌感染例での総合有効率は 33% であった。また、カテーテル留置の有無で検討すると、カテーテル非留置例で 76% (13/17)、留置例で 0% (0/3) の総合有効率であった。

分離された 14 菌種 27 株の起因菌に対する細菌学的効

Table 1. MIC50 and MIC80 of 7432-S, cefpodoxime proxetil (CS-807), cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL) ( $\mu\text{g/ml}$ )

Isolate	Drug	7432-S	CS-807	CFIX	CCL
<i>E. coli</i>	MIC50	0.10	0.20	0.20	1.56
	MIC80	0.20	0.39	0.39	1.56
<i>K. pneumoniae</i>	MIC50	0.05	0.10	0.025	0.78
	MIC80	0.10	0.20	0.025	1.56
<i>P. mirabilis</i>	MIC50	0.025	0.05	0.025	0.78
	MIC80	0.025	0.05	0.025	1.56
Indole-positive <i>Proteus spp.</i>	MIC50	0.10	0.39	0.025	>100
	MIC80	0.39	6.25	0.78	>100
<i>Enterobacter spp.</i>	MIC50	12.5	12.5	25	12.5
	MIC80	100	100	50	>100
<i>S. marcescens</i>	MIC50	6.25	25	12.5	>100
	MIC80	25	>100	100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	MIC50	100	>100	50	>100
	MIC80	>100	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i>	MIC50	>100	3.13	25	6.25
	MIC80	>100	6.25	>100	100
<i>S. epidermidis</i>	MIC50	100	3.13	25	25
	MIC80	>100	12.5	100	100
<i>E. faecalis</i>	MIC50	>100	>100	>100	100
	MIC80	>100	>100	>100	>100
<i>E. faecium</i>	MIC50	>100	>100	>100	>100
	MIC80	>100	>100	>100	>100

果を Table 5 に示した。*E. coli* の 8 株、*E. faecalis* の 3 株、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、NF-GNR の各 2 株、*K. oxytoca*、*S. marcescens*、*S. liquefaciens*、*P. cepacia*、*F. meningosepticum*、*Flavobacterium sp.*、*S. epidermidis* の各 1 株では全て消失した。*Citrobacter freundii* では 2 株中 1 株が消失し、*Staphylococcus hominis* では 1 株中 1 株が残存した。まとめると合計 27 株中 25 株が消失し、消失率は 93% であった。

7432-S 5 日間、投与後の出現菌は、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*Pseudomonas putida*、*Flavobacterium sp.*、*Alcaligenes faecalis*、*S. aureus*、*S. hominis*、*E. faecalis*、*Enterococcus sp.* が各 1 株と Yeast が 3

株の計 12 株で 10 例に認められた。従って残存した 2 例を含めると、5 日間投与後には 20 例中 12 例 (60%) に菌が残存または新たに出現したことになる (Table 5)。

複雑性尿路感染症症例起因菌の MIC と菌消失率との関係を Table 6 に示した。27 株中 16 株の MIC は 25  $\mu\text{g/ml}$  以下であり、残る 11 株の MIC は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で、これらは高度耐性株であった。MIC 値との関係でその細菌学的効果を検討すると、MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  以下の株では 100% (16/16)、100  $\mu\text{g/ml}$  以上の株でも 82% (9/11) の菌消失率であった。残存した 2 株の菌の MIC はいずれも 200  $\mu\text{g/ml}$  を越えていた。

## 2) 長期投与での薬効評価

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with 7432-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment			Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	
						Dose (mg x/day)	Route	Duration (day)	Pyuria*	Species	Count	MIC	UTI**		Dr
1	71	M	Chronic cystitis BPH	+	G-1	100x3	P.O.	10	+	<i>K. oxytoca</i> Yeast	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	0.05	Poor	Fair	-
2	80	M	Chronic cystitis BPH	-	G-2	100x3	P.O.	14	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Excellent Excellent	Excellent	-
3	71	M	Chronic cystitis Bladder cancer	-	G-4	100x3	P.O.	14	+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	>200	Excellent Poor	Good	-
4	77	F	Chronic cystitis Bladder leukoplakia	-	G-4	100x3	P.O.	5	+	NF-GNR	10 <sup>7</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-
5	73	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	-	G-4	100x3	P.O.	12	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.05	Excellent Good	Good	-
6	77	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	-	G-4	100x3	P.O.	6	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	Excellent	Excellent	-
7	51	M	Chronic cystitis BPH	-	G-4	100x3	P.O.	6	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.2	Excellent	Excellent	-

BPH: Benign prostatic hypertrophy

UTI: Criteria by the committee of UTI

Dr: Doctor's evaluation

Before

\* 5 days

\*\* 5 days

10~14 days

10~14 days



Table 2-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with 7432-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
						Dose (mg x/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI**	Dr	
8	68	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	-	G-4	100 x 3	P.O.	7	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1	Good	Excellent	-
										Yeast	10 <sup>4</sup>				
9	66	F	Chronic cystitis Ureteral stone	-	G-4	100 x 3	P.O.	5	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.05	Good	Good	-
										-	-				
10	71	M	Chronic cystitis BPH	-	G-4	100 x 3	P.O.	14	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1	Excellent	Excellent	-
										<i>Enterococcus</i> sp.	<10 <sup>3</sup>				
11	70	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	-	G-4	100 x 3	P.O.	14	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	12.5	Excellent	Excellent	-
										-	-				
12	77	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	-	G-4	100 x 3	P.O.	14	±	<i>C. freundii</i>	10 <sup>6</sup>	>200	Good	Good	-
										<i>S. hominis</i>	10 <sup>4</sup>				
										<i>E. faecium</i> <i>E. avium</i>	10 <sup>6</sup>				
13	58	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	-	G-4	100 x 3	P.O.	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1	Poor	Fair	-
										<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup>				
14	70	M	Chronic cystitis Bladder cancer	-	G-4	100 x 3	P.O.	14	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	>200	Poor	Good	-
										<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>				
										<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>				

BPH: Benign prostatic hypertrophy

UTI: Criteria by the committee of UTI

Dr: Doctor's evaluation

Before

\* 5 days

\*\* 5 days

10~14 days

10~14 days

Table 2-3. Clinical summary of complicated UTI cases treated with 7432-S

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects						
					Dose (mg x/day)	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC	UTI**		Dr					
15	80 F	Chronic cystitis Bladder cancer	+	G-5	100 x 3	P.O.	14	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>Flavobacterium</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	>200 25 200	Poor	Good	-					
															+	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	>200 >200	Poor
17	81 F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	-	G-6	100 x 3	P.O.	10	+	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	10 <sup>7</sup> <10 <sup>3</sup>	0.2 0.05 >200	Excellent Excellent	-						
														-	<i>S. ligufaciens</i> <i>F. meningoseptium</i> <i>P. putida</i> <i>Flavobacterium</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>7</sup>	0.78 100 100	Good Excellent	
																			-
19	73 M	Chronic cystitis BPH	-	G-6	100 x 3	P.O.	14	+	<i>C. freundii</i> NF-GNR <i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	>200 25 200 200	Poor Poor Poor	Fair Poor	-					
															-	<i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup>	200	Poor
20	78 M	Chronic cystitis Urethral stricture	-	G-6	100 x 3	P.O.	14	+	<i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup>	200	Poor	Poor	-					

BPH: Benign prostatic hypertrophy

UTI: Criteria by the committee of UTI

Dr: Doctor's evaluation

Before  
5 days  
10~14 days

\*  
5 days  
10~14 days

\*\*  
5 days  
10~14 days

Table 2-4. Clinical summary of complicated UTI cases treated with 7432-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment			Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	
						Dose (mg x/day)	Route	Duration (day)	Pyuria*	Species	Count	MIC	UTI**		Dr
21	78	M	Chronic cystitis	-		100x3	P.O.	14	-	<i>C. freundii</i>	<10 <sup>3</sup>	>200		Fair	-
			BPH						-						
22	64	M	Chronic cystitis	-		100x3	P.O.	10	+					Good	-
			BPH						-						
23	80	M	Chronic cystitis	+		100x3	P.O.	14	-	<i>X. maltophilia</i> <i>A. faecalis</i> NF-GNR	10 <sup>6</sup>	>200 25 25		Fair	-
			BPH						+						
24	81	M	Chronic cystitis	-		100x3	P.O.	14	+	<i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 <sup>9</sup>	0.1 3.13 >200		Poor	-
			BPH						-						
25	79	M	Chronic cystitis	-		100x3	P.O.	14	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>3</sup>	>200 >200		Poor	-
			Bladder cancer						+						
									#	<i>E. faecalis</i>	<10 <sup>3</sup>	>200			

BPH: Benign prostatic hypertrophy  
 UTI : Criteria by the committee of UTI  
 Dr : Doctor's evaluation

Before 5 days  
 \* 5 days  
 \*\* 10~14 days  
 10~14 days

Table 3. Overall clinical efficacy after 5-day treatment of 7432-S in complicated UTI (100 mg × 3/day)

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	9		1	10 (50%)
	Decreased				0 (0%)
	Replaced	3		3	6 (30%)
	Unchanged			4	4 (20%)
Efficacy on pyuria		12 (60%)	0 (0%)	8 (40%)	Case total 20
Excellent		9 (45%)		Overall effectiveness rate 13/20 (65%)	
Good		4 (20%)			
Poor		7 (35%)			

Table 4. Overall clinical efficacy after 5-day treatment of 7432-S classified by type of infection

No catheter indwelt	17 (85%)	9	4	4	76%
Catheter indwelt	3 (15%)			3	0%

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G-1	1 (5%)			1	0%
	G-2	1 (5%)	1			100%
	G-3	0 (0%)				
	G-4	12 (60%)	7	3	2	83%
	Sub total	14 (70%)	8	3	3	79%
Mixed infection	G-5	2 (10%)			2	0%
	G-6	4 (20%)	1	1	2	50%
	Sub total	6 (30%)	1	1	4	33%
Total		20 (100%)	9	4	7	65%

次に複雑性尿路感染症における抗菌剤の長期投与の臨床効果を検討するために、7432-Sの5日間投与後さらに投与を継続し、10~14日間投与された13例について

投与終了後の薬効を検討した。Table 7はその総合臨床効果である。著効5例、有効4例、無効4例で、総合有効率は69%であった。同一症例での5日間投与後の

Table 5. Bacteriological response to 5-day treatment of 7432-S in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	8	8 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)		
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)		1
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)		
<i>C. freundii</i>	2	1 (50%)	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)		1
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100%)		
<i>P. putida</i>				1
<i>F. meningosepticum</i>	1	1 (100%)		
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1 (100%)		1
<i>A. faecalis</i>				1
NF-GNR	2	2 (100%)		
<i>S. aureus</i>				1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)		
<i>S. hominis</i>	1	0 (0%)	1	1
<i>E. faecalis</i>	3	3 (100%)		1
<i>Enterococcus</i> sp.				1
Yeast				3
Total	27	25 (93%)	2 (7%)	12
			10% (2/20cases)	50% (10/20cases)
Percentage of persistently infected cases even after treatment			60% (12/20cases)	

総合有効率 62%と比較して 7%の向上がみられた。

Table 8 はその疾患病態群別の成績である。2 群の 1 例では著効を示し総合有効率 100%，4 群の 6 例では著効 2 例，有効 2 例，無効 2 例で総合有効率 67%であった。従って単独菌感染例での総合有効率は 71%であった。複数菌感染である 5 群の 2 例では有効 1 例，無効 1 例，総合有効率 50%で，6 群の 4 例では著効 2 例，有効 1 例，無効 1 例で総合有効率 75%であった。従って複数菌感染例での総合有効率は 67%であった。また，カテーテル留置の有無で検討すると，カテーテル非留置例で 73% (8/11)，留置例で 50% (1/2) の総合有効率であった。

長期間投与例で起因菌として分離された 13 菌種 20 株に対する細菌学的効果を Table 9 に示した。*E. coli* の 4 株，*E. faecalis* の 3 株，*K. pneumoniae*，*Serratia liquefaciens*，*Pseudomonas cepacia*，*Flavobacterium meningosepticum*，*Flavobacterium* sp.，other NF-GNR，*S. epidermidis*，*S. hominis* の各 1 株では全株が消失した。また，*P. aeruginosa*，*C. freundii* では 2 株中 1 株が消失し，*S. marcescens* では 1 株中 1 株が残存した。まとめると合計 20 株中 17 株が消失し，菌消失率は 85%であった。一方，投与後出現菌をみると *E. faecium* の 2 株，*A. faecalis*，*E. faecalis*，*Enterococcus avium* 各 1 株ずつの計 5 株が，13 例中

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to 5-day treatment of 7432-S in complicated UTI

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^6$ cells/ml														Total
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.58	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	200<	
<i>E.coli</i>	2/2	3/3	2/2				1/1								8/8
<i>Klebsiella sp.</i>	2/2				1/1										3/3
<i>Serratia sp.</i>					1/1									1/1	2/2
<i>P.aeruginosa</i>													2/2		2/2
<i>P.cepacia</i>												1/1			1/1
<i>C.freundii</i>														1/2	1/2
Other GNB	1/1									2/2		1/1			4/4
<i>S.epidermidis</i>								1/1							1/1
<i>S.hominis</i>														0/1	0/1
<i>E.faecalis</i>												1/1	2/2		3/3
Total	5/5 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)		2/2 (100%)		1/1 (100%)		1/1 (100%)	2/2 (100%)		1/1 (100%)	2/2 (100%)	6/8 (75%)	25/27 (93%)

Table 7. Overall clinical efficacy after 10-day or longer treatment of 7432-S in complicated UTI (100 mg  $\times$  3/day)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria	Case total 13	results on the 5th day in the same cases
	Eliminated	5		1		
Decreased				0 (0%)		
Replaced	3		1	4 (31%)		
Unchanged	1		2	3 (23%)		
Efficacy on pyuria	9 (69%)	0 (0%)	4 (31%)			
Excellent	5 (38%)		Overall effectiveness rate 9/13 (69%)	Excellent	6/13 (46%)	Overall effectiveness rate 8/13 (62%)
Good	4 (31%)			Good	2/13 (16%)	
Poor	4 (31%)			Poor	5/13 (38%)	

Table 8. Overall clinical efficacy after 10-day or longer treatment of 7432-S classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
No catheter indwelt		11 (85%)	5	3	3	73%
Catheter indwelt		2 (15%)		1	1	50%
Single infection	G-1	0 ( 0%)				
	G-2	1 ( 8%)	1			100%
	G-3	0 ( 0%)				
	G-4	6 ( 46%)	2	2	2	67%
	Sub total	7 ( 54%)	3	2	2	71%
Mixed infection	G-5	2 ( 15%)		1	1	50%
	G-6	4 ( 31%)	2	1	1	75%
	Sub total	6 ( 46%)	2	2	2	67%
Total		13 (100%)	5	4	4	69%

4例(31%)にみられた。5日間投与後に出現した11株(9例)の菌の中で、10~14日目では9株(7例)が消失していたが、2株(2例)が残存し、新たに4株(3例)の球菌が出現した。従って10~14日間投与後には13例中7例(54%)に菌が残存または新たに出現したことになる(Table 9)。

MIC値と菌消失率の関係を見たのがTable 10である。20株中17株が消失し、残存した3株のMIC値はすべて200 $\mu$ g/mlを越えていた。

### 3) 副作用

副作用に関しては、7432-Sの投与を受けた25例のなかで、本剤の投与によると考えられるものは全く認めなかった。本剤投与前後の血液、生化学所見をTable 11に示したが、本剤によると思われる異常は認められなかった。

## Ⅲ. 考 案

感染症に対する化学療法剤として、penicillin系およびcephem系の $\beta$ -lactam系抗生剤は、その広範囲の抗菌スペクトラム、強い抗菌力および質的選択毒性の高さから、また薬物アレルギー以外の副作用をほとんど持っていないことから、臨床面で現在も広く使用されて

いる。一方、これら抗生剤の使用増加に伴い、耐性菌の出現と、それによる難治性感染症が問題となり、これら耐性菌に対する対策が必要とされてきた。

$\beta$ -lactam剤に対する主要な耐性機序は、これを加水分解する $\beta$ -lactamaseを細菌が産生することによる。従って、 $\beta$ -lactamase産生菌による難治性感染症の対策としては、 $\beta$ -lactamaseで分解されない $\beta$ -lactam剤の開発と、 $\beta$ -lactamase阻害剤の併用による従来の $\beta$ -lactam剤の抗菌力維持の試みがなされてきた。

$\beta$ -lactamaseに安定な $\beta$ -lactam系抗生剤の開発は、cephem系抗生剤を中心に進んできた。最近開発されたcephamycin系抗生剤やいわゆる第3世代cephemの多くが $\beta$ -lactamaseで分解されない構造を有し、現在日常臨床に広く使用されている。

7432-Sは $\beta$ -lactamaseに安定な経口用cephem系抗生剤の1つで、Fig. 1に示すような構造をもつ。本剤は*B. fragilis*の産生する $\beta$ -lactamaseを除き、各種の $\beta$ -lactamaseに対し極めて安定であることがその特徴とされている。従って、本剤はグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を有するとともに一部のグラム陽性球菌に

Table 9. Bacteriological response to 10-day or longer treatment of 7432-S in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated( %)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	1	0 ( 0%)	1	
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)		
<i>C. freundii</i>	2	1 ( 50%)	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 ( 50%)	1	
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100%)		
<i>F. meningosepticum</i>	1	1 (100%)		
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1 (100%)		
<i>A. faecalis</i>				1
NF-GNR	1	1 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)		
<i>S. hominis</i>	1	1 (100%)		
<i>E. faecalis</i>	3	3 (100%)		1
<i>E. faecium</i>				2
<i>E. avium</i>				1
Total	20	17 ( 85%)	3 (15%)	5
			23% ( 3/13 cases)	31% ( 4/13 cases)
Percentage of persistently infected cases even after treatment			54% ( 7/13 cases)	

対しても抗菌スペクトラムを有するという。さらに全身感染マウスに対する治療効果をみると、*in vitro* の抗菌力 (MIC) を反映した *in vivo* の実験成績が報告されている<sup>1)</sup>。

今回我々は本剤に対し若干の基礎的、臨床的検討を行ったので、その結果について考察を加えたい。

#### 1. 基礎的検討

教室保存の尿路感染症分離の各種細菌を用いて 7432-S の抗菌力を検討した。その抗菌力を MIC<sub>50</sub> 値でみた場合、*E. coli* 0. 20 μg/ml, *P. mirabilis* 0. 025 μg/ml,

indol 陽性 *Proteus* sp. 0. 39 μg/ml, *S. marcescens* 25 μg/ml と本剤は CS-807, CFIX, CCL と比較して 4 剤中最も優れており、*K. pneumoniae* では 0. 10 μg/ml と CFIX に次ぐ成績で、これらの細菌に対しては優れた臨床効果が期待された。しかしながら、*P. aeruginosa* や、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium* 等の球菌での MIC<sub>50</sub> 値はいずれも 100 μg/ml を越え、抗菌力は弱いものであった。したがって、これらの細菌による感染症では治療効果はあまり期待できないものと考えられる。



Table 10. Relation between MIC and bacteriological response to 10-day or longer treatment of 7432-S in complicated UTI

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^6$ cells/ml														Total
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	200<	
<i>E. coli</i>	1/1	1/1	1/1				1/1								4/4
<i>Klebsiella</i> sp.	1/1														1/1
<i>Serratia</i> sp.					1/1									0/1	1/2
<i>P. aeruginosa</i>														1/2	1/2
<i>P. cepacia</i>													1/1		1/1
<i>C. freundii</i>														1/2	1/2
Other GNB										2/2		1/1			3/3
<i>S. epidermidis</i>								1/1							1/1
<i>S. hominis</i>														1/1	1/1
<i>E. faecalis</i>													1/1	2/2	3/3
Total	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)		1/1 (100%)		1/1 (100%)	2/2 (100%)		1/1 (100%)	2/2 (100%)	5/8 (63%)	17/20 (85%)

以上の結果は、第35回日本化学療法学会西日本支部総会における本剤の新薬シンポジウム<sup>1)</sup>で報告された結果と同様であった。

## 2. 臨床的検討

今回の臨床的な検討では、複雑性尿路感染症を対象として、本剤の薬効評価をUTI薬効評価基準に基づいた5日間投与に加え、10~14日間の投与後にも同基準に準じて行なった。その目的は、日常の臨床においては投与期間が5日間以上に及ぶ場合も多いことから、5日間投与と10~14日間の長期投与の薬効の比較を行い、長期投与に対する本剤の有用性を検討することにある。

### 1) 5日間投与での薬効

まず、7432-S 5日間投与後の総合臨床効果を検討すると、総合有効率は65%という結果であった。疾患病態群別では、1群の1例に対しては無効、2群の1例に対しては著効、4群の12例では総合有効率83%で、単独菌感染例全体での総合有効率は79%であった。一方、複数菌感染である5群の2例ではいずれも無効、6群の

4例では総合有効率50%、複数菌感染例での総合有効率は33%であった。これは複数菌感染例では、MICが200 $\mu\text{g/ml}$ を越える本剤の抗菌力の及ばない細菌が多かったためと考えられた。

### 2) 長期投与での効果

次に5日間投与と長期投与の臨床効果を比較検討すると、今回10~14日間投与した13例についてはTable 12に示したように、5日間投与後の有効例の中で長期投与後に1例が著効、また無効例の中で2例が有効となった。逆に5日間投与で著効であった例が長期投与後に有効あるいは無効となった例も1例ずつあり、これらの症例では菌交代あるいは薬剤投与前の菌の再感染が生じていた。結果として総合有効率では7%の改善がみられたが有意差はない。

細菌学的には、10~14日間投与後に5株の菌が出現した。5日間投与後から出現している1株を除き、4株(80%)はいずれもグラム陽性球菌で、新たな出現菌であった。従って、本剤の長期投与による明らかな利点は

Table 11. Laboratory findings before and after 7432-S treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		Eosino (%)		Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (K.A)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)		
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
1	563	519	18.1	16.6	53.8	48.3	11.8	5.3			24.8	31.5	29	32	19	42	5.3	4.8	16.4	12.2	1.1	0.9	
2	363	367	12.3	12.5	37.7	38.3	5.6	4.5			12.1	10.0	38	46	19	16			19.7	15.9	1.2	1.1	
3	432	458	13.5	14.1	39.4	41.7	6.4	7.4	3	2	21.6	23.0	16	23	9	9	218	174	14.8	15.9	1.1	1.0	
4	421		12.5		36.9		6.2				26.9		34		25		4.7		12.6		0.8		
5	394	373	11.9	11.2	35.6	33.7	4.0	4.3			25.4	26.6	12	17	8	7	7.9	7.4	13.1	16.7	0.6	0.7	
6	514		15.0		47.0		11.2				25.5		19		11		9.9		7.8		0.5		
7																							
8	502	447	14.9	12.7	41.8	37.1	5.9	5.3	1	5	18.7		23	19	28	21	155	131	17.9	11.7	1.2	0.7	
9	476	446	13.8	13.3	41.5	38.0	10.2	6.1			26.6	27.8	76	21	51	17	5.8	4.7	23.6	16.5	1.4	1.0	
10	525	515	16.0	15.7	49.1	46.6	14.7	6.4			19.3	20.9	20	18	18	16	7.2	6.8	18.6	12.9	1.7	1.4	
11	377	411	12.4	13.1	36.8	38.8	3.6	3.4	1	1	15.4		28	20	15	12	127	134	10.8	10.4	1.2	1.2	
12	379	357	11.7	11.2	35.9	34.2	10.1	14.6			25.8	25.3	25	12	28	12	4.4	4.7	37.0	31.0	1.5	1.5	
13	372	376	12.0	11.9	36.0	36.8	7.1	7.8	0	2	23.5		25	24	18	16	157	165	48.0	40.0	2.9	3.0	
14	383	383	12.6	12.5	39.1	36.8	5.1	5.8	6	4	13.0	17.6	13	15	13	16	108	120	11.8	11.7	0.9	0.9	
15	378	354	11.5	11.1	37.2	35.3	7.8	6.1			30.1	18.7	14	13	9	11	5.0	4.4	13.2	15.0	0.9	1.0	
16	335	413	10.9	13.0	31.7	38.7	5.1	4.9			24.5	16.2	16	23	4	4	5.8	6.1	23.9	19.4	0.8	0.9	
17	452	409	10.8	9.9	35.2	31.4	7.7	7.4	4	1	33.5	33.6	33	28	43	27	140	118	15.8	20.0	1.4	1.2	
18	423	404	13.1	12.5	39.5	37.4	3.1	3.2			15.9	14.0	26	25	9	11	7.1	6.6	12.5	8.4	0.8	0.9	
19	500	483	13.9	13.6	43.6	41.6	5.4	6.1			26.6	25.7	46	40	20	16	9.2	8.6	8.0	15.2	1.0	0.8	
20	431	378	12.2	11.6	39.2	35.3	8.5	7.4			13.6	15.7	14	16	10	12	8.3	6.3	8.8	17.7	0.7	0.9	
21	388	357	12.8	12.4	38.1	37.2	8.0	4.3			14.5	17.3	20	31	12	23	4.8	6.6	19.4	13.8	1.3	1.2	
22																							
23	360	376	11.2	11.2	34.5	35.7	5.1	14.1			16.7	13.8	16	25	9	14	3.6	5.2	14.3	18.8	1.1	1.4	
24	443	450	13.6	14.1	41.2	41.4	5.8	5.1			9.0	9.2	22	15	16	12	10.7	9.9	16.3	17.0	0.9	0.8	
25	428	369	13.4	11.5	39.6	32.9	7.7	4.2			23.7	27.8	20	17	16	20			44.8	47.8	1.7	1.8	

Table 12. Relationship between clinical efficacy after 5-day treatment and that after 10-day or longer treatment

10~14days 5 days	Excellent	Good	Poor	Total (%)
Excellent	4	1	1	6 ( 46)
Good	1	1		2 ( 16)
Poor		2	3	5 ( 38)
Total (%)	5 (38)	4 (31)	4 (31)	13 (100)

(69)

見出すことができなかった。

新薬シンポジウム<sup>1)</sup>で報告された全国規模の集計では、複雑性尿路感染症に対する5日間投与後の出現菌の67%がグラム陽性菌であったとされる。従って、本剤のように抗菌スペクトラムの比較的限定された薬剤を長期間にわたって投与した場合、逆に菌交代を助長する可能性が高いと考えられる。このような薬剤の使用にあたっては適応症例の選択と投与方法には慎重を要するものと思われる。

結論として7432-Sは、主にグラム陰性桿菌を起因菌とする複雑性尿路感染症に対しては有効であり、また安全性も高いと考えられる。しかし、本剤の長期間投与

に際しては、グラム陽性球菌の出現に十分留意する必要があると考えられた。

#### 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) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準(第3版), *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について, *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981

## 7432-S IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

KIYOTAKA OHMURA, YOSHIKAKI KUMAMOTO, TAKAOKI HIROSE, MIGAKU YOSHIOKA  
and NORIKO NISHIJIMA

Department of Urology, Sapporo Medical College, Sapporo, Hokkaido  
(Director: Prof. Y. Kumamoto)

Nishi 16-chome, Minami 1-jo, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

SHINICHI MIYAMOTO, TAKAHIRO TAMIYA and KEIJI TAKATSUKA  
Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital, Sunagawa, Hokkaido

MASAO KADONO and SATORU OKAYAMA  
Department of Urology, Saiseikai Otaru Hokusei Hospital, Otaru, Hokkaido

TAKUJI TSUNEKAWA, SEIICHI SAITOH and AKIFUMI YOKOO  
Department of Urology, Kushiro Red Cross Hospital, Kushiro, Hokkaido

The antibacterial activity of the oral cephem antibiotic 7432-S was investigated basically and clinically.

In the basic study, minimal inhibitory concentrations (MICs) of 7432-S, cefpodoxime proxetil (CS-807), cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL) against clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, indole-positive *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* were determined at an inoculum size of  $10^5$  CFU/ml by Dynatec MIC-2000 System.

The MIC<sub>50</sub>s of 7432-S against clinical isolates were: 0.20  $\mu$ g/ml for *E. coli*, 0.025  $\mu$ g/ml for *Proteus mirabilis*, 0.39  $\mu$ g/ml for indole-positive *Proteus* spp. and 25  $\mu$ g/ml for *S. marcescens*. The MIC<sub>50</sub>s of 7432-S against Gram-negative bacilli were superior to those of the other three antibiotics. Against *K. pneumoniae*, the MIC<sub>50</sub> of 7432-S was 0.20  $\mu$ g/ml, which was next to that of CFIX. The MIC<sub>50</sub> of 7432-S against *Enterobacter* spp. was 100  $\mu$ g/ml and those against *P. aeruginosa* and four Gram-positive cocci were more than 100  $\mu$ g/ml. These organisms were not responsive to this antibiotic.

In the clinical study, 25 patients with complicated urinary tract infection (UTI) were treated with 7432-S orally at a dose of 300 mg t. i. d. for 14 days as a rule.

Clinical efficacy and side effects were evaluated on 5th day of treatment according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee (3rd ed.). A similar evaluation was also made on the 10th day or 14th days.

Twenty of the 25 patients were evaluable for drug efficacy on the 5th day. The overall clinical results after 5-day treatment were excellent in 9 cases, good in 4 and poor in 7, the overall efficacy rate being 65%.

In 13 patients, after completion of 10-day or longer treatment, the overall efficacy rate increased by 7% to 69% as compared with the results on the 5th day.

Bacteriologically, 25 of 27 (93%) strains of causative organisms were eradicated and 12 new strains appeared in 10 patients after 5-day treatment. Thirteen of 20 (85%) strains of causative organisms were eradicated and 5 new strains appeared in 4 patients after a 10-day or longer treatment.

No subjective side effects or remarkable abnormal laboratory findings were observed in any of the patients after treatment.

We believe that 7432-S is a highly useful oral antibiotic in treating complicated UTI.