

尿路感染症に対する 7432-S の基礎的・臨床的検討

高見澤重教・町田豊平・小野寺昭一・清田 浩

後藤博一・三谷比呂志・川原 元

東京慈恵会医科大学 泌尿器科*

新経口セフェム剤 7432-S の泌尿器科領域における有用性と安全性について、基礎的・臨床的検討を行なった。

1) 基礎的検討；臨床分離株 176 株 (*Staphylococcus epidermidis* 23 株, *Enterococcus faecalis* 40 株, *Escherichia coli* 54 株, *Serratia marcescens* 22 株, *Citrobacter freundii* 10 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株) に対する本剤の MIC を、cefaclor (CCL), cephalexin (CEX), T-2525 を対照薬として測定した。*E. coli*, *C. freundii* に対しては、7432-S の抗菌力は T-2525 とほぼ同等で、CCL, CEX より優れていた。

また *S. marcescens* に対しては MIC_{50} が $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、本剤が最も良い抗菌力を示した。しかし *S. epidermidis*, *E. faecalis* の球菌および *P. aeruginosa* に対してはいずれも MIC_{50} が $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、他剤と同等ないしは劣り、その抗菌力は弱いものであった。

2) 臨床的検討；対象とした疾患は急性単純性膀胱炎 6 例、慢性複雑性膀胱炎 11 例、慢性複雑性腎孟腎炎 3 例の計 20 症例であった。

投与方法は 1 回 100 mg を 1 日 3 回経口投与し、投与期間は原則として急性単純性膀胱炎では 3 日間、複雑性尿路感染症では 5 日間とした。UTI 薬効評価基準にしたがって、薬効評価可能であったのは 20 例中急性単純性膀胱炎 4 例、複雑性尿路感染症 9 例の 13 例であった。急性単純性膀胱炎では著効 3 例、無効 1 例で有効率 75% であった。複雑性尿路感染症に対しては著効 1 例、有効 3 例、無効 5 例で有効率 44.4% であった。副作用は自覚的にも他覚的にも認められなかった。

Key words : 7432-S, 尿路感染症

7432-S は塩野義製薬株式会社で開発された新しい経口セフェム剤でその構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤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抗菌スペクトルを有し、また体内動態については尿中回収率が高いという特徴を有するとされている。

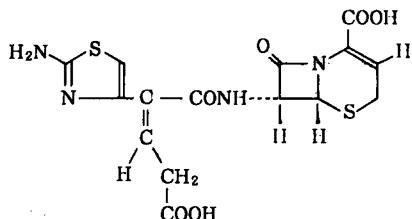


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

今回われわれは、7432-S について基礎的検討として、入院患者の尿より分離された臨床分離株に対する本剤の

最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、臨床的検討として本剤を泌尿器科領域の感染症に投与し、その臨床効果および副作用について検討を行なった。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

細菌学的検討として、1986 年 7 月から 12 月までに、東京慈恵会医科大学泌尿器科に入院した患者の尿より分離された臨床分離株 176 株 (*Staphylococcus epidermidis* 23 株, *Enterococcus faecalis* 40 株, *Escherichia coli* 54 株, *Serratia marcescens* 22 株, *Citrobacter freundii* 10 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株) の MIC を、cefaclor (CCL), cephalexine (CEX), T-2525 を対照薬として測定した。

MIC の測定は、日本化学療法学会標準法¹⁾に準じ、各薬剤の倍数希釈系列を mueller hinton 培地を用いて作成し、接種菌量は $10^6 \text{ cells}/\text{ml}$ とした。

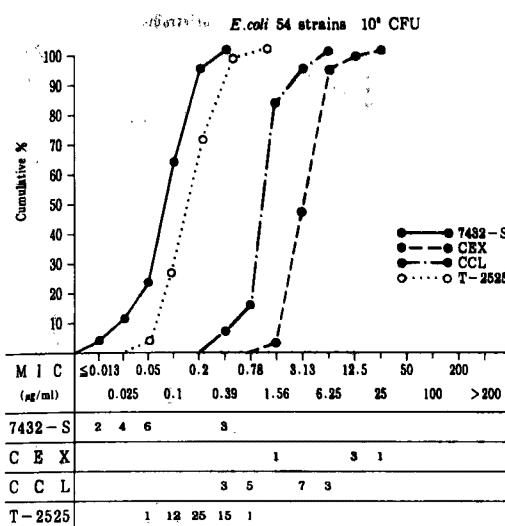


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli*, 54 strains, 10^6 CFU.

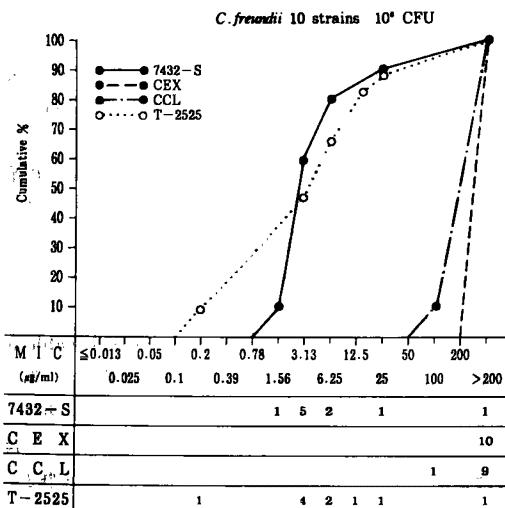


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates *Citrobacter freundii*, 10 strains, 10^6 CFU.

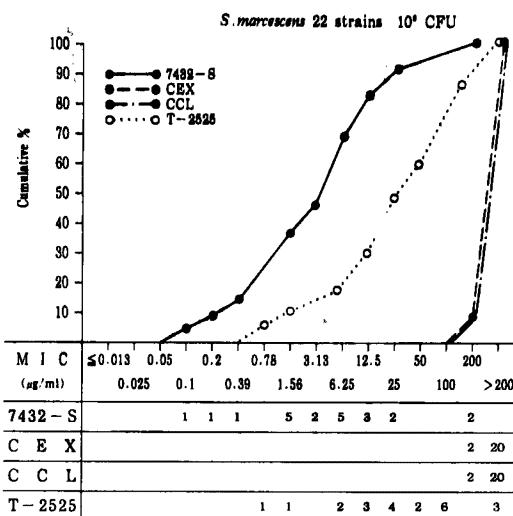


Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens*, 22 strains, 10^6 CFU.

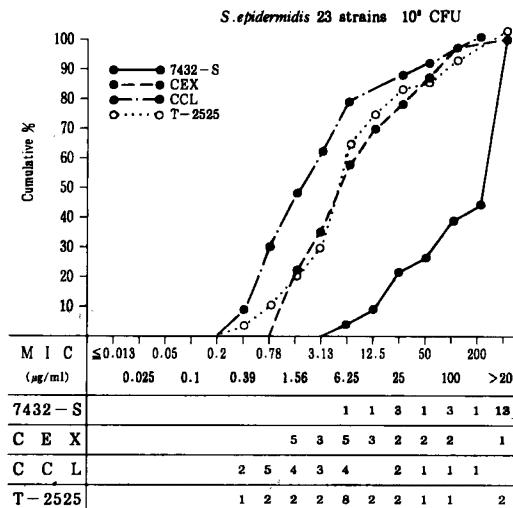


Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus epidermidis*, 23 strains, 10^6 CFU.

2. 臨床的検討

1) 対象

対象症例は、1986年7月より同年12月まで東京慈恵会医科大学泌尿器科に入院または外来を受診した20例の尿路感染症患者である。その内訳は、急性単純性膀胱炎6例、慢性複雑性膀胱炎11例、慢性複雑性腎孟腎炎3例の計20例である。

2) 投与方法

投与方法は、本剤1回100mgを1日3回食後経口投与し、投与期間は原則として、急性単純性膀胱炎では3日間、複雑性尿路感染症では5日間とした。

3) 効果判定

尿路感染症に対する効果の判定は、UTI薬効評価基準第3版²²に準じて行い、あわせて主治医判定もおこなった。

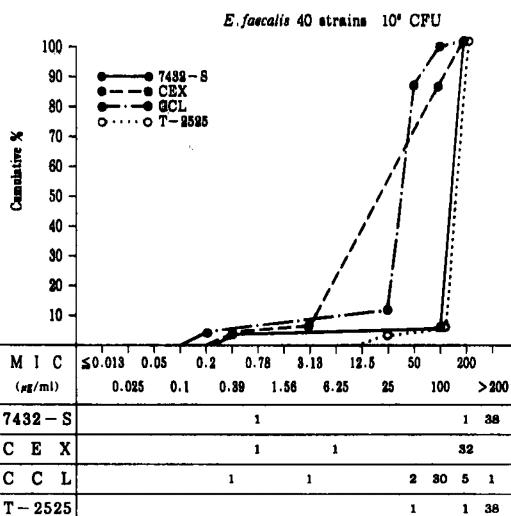


Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterococcus faecalis*, 40 strains, 10^6 CFU.

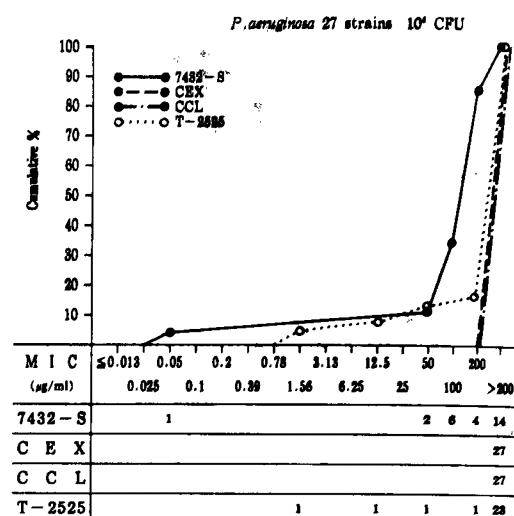


Fig. 7. Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa*, 27 strains, 10^6 CFU.

II. 成 績

1. 基礎的検討

E. coli 54 株に対する CEX, CCL, 7432-S, T-2525 の MIC 累積分布を Fig. 2 に示す。各薬剤毎の MIC のピークは、7432-S が $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$, T-2525 が $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$, CCL が $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$, CEX が $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、7432-S が最もすぐれ、ついで T-2525, CCL, CEX の順であった。

C. freundii 10 株に対する MIC 累積分布を Fig. 3 に示す。7432-S, T-2525 の MIC のピークはともに $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ にありほぼ同等の MIC 累積分布を示した。CCL, CEX の抗菌力は弱いものであった。

S. marcescens 23 株に対する MIC 分布を Fig. 4 に示す。7432-S の MIC のピークは $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ で他剤よりも優れており、T-2525 がこれにつき、CCL, CEX の抗菌力は弱いものであった。

S. epidermidis 23 株に対する MIC 累積分布を Fig. 5 に示す。7432-S はほとんど感受性を示さず、CEX, CCL, T-2525 に比べその抗菌力は劣っていた。

E. faecalis 40 株、*P. aeruginosa* 27 株に対する MIC 累積分布をそれぞれ Fig. 6, Fig. 7 に示す。4 剤とも MIC のピークは $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、その抗菌力は弱いものであった。

2) 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 6 例に対する臨床効果を Table 1 に、複雑性尿路感染症 14 例に対する臨床効果を Table

2 に示す。このうち投与前の菌数不足の症例、投与後の細菌の検索を行い得なかった症例については、UTI 薬効評価基準による判定不能のため主治医判定のみ行なった。

急性単純性膀胱炎 4 例の総合臨床効果を Table 3 に示す。著効 3 例、無効 1 例で総合有効率は 75% であった。

UTI 薬効評価可能な複雑性尿路感染症 9 例の総合臨床効果を Table 4 に示す。著効 1 例、有効 3 例、無効 5 例で総合有効率は 44.4% であった。

複雑性尿路感染症 9 例の病態群別臨床効果を Table 5 に示す。単独菌感染は 5 例で、その内訳は第 1 群 1 例、第 3 群 2 例、第 4 群 2 例である。単独菌感染では著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例で有効率は 80% であった。複数菌感染は 4 例で、その内訳は第 5 群 1 例、第 6 群 3 例である。複数菌感染では 4 例とも無効であった。

細菌学的効果として急性単純性膀胱炎の起炎菌に対しては、*E. coli* 3 株は消失し、*S. epidermidis* 1 株は存続した。

複雑性尿路感染症より分離された起炎菌に対する細菌学的効果を Table 6 に示す。分離起炎菌は、*S. aureus* 2 株、*E. faecalis* 2 株、*Enterococcus* sp. 1 株、*S. epidermidis* 1 株、*Serratia* sp. 4 株、*E. coli* 2 株、*P. aeruginosa* 1 株、*Pseudomonas* sp. 2 株、*P. mirabilis* 1 株の計 16 株であった。*E. coli*, *P. mirabilis* は消失し、*Serratia* sp. は 4 株中 3 株、*S. aureus*, *Pseudomonas* sp. はそれぞれ 2 株中 1 株が消失した。

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose g×/day	Route	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	49	F	A.U.C.	100×3	P.O.	9	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	Ex	Ex	—	
2	23	F	A.U.C.	100×3	P.O.	7	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	Ex	Ex	—	
3	37	F	A.U.C.	100×3	P.O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	Ex	Ex		
4	20	F	A.U.C.	100×3	P.O.	3	+	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	—	Poor	Poor	—	
5	26	F	A.U.C.	100×3	P.O.	3	+	+	—	—	—	—	Good	—	
6	44	F	A.U.C.	100×3	P.O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ³	—	—	Poor	—	

A.U.C. Acute uncomplicated cystitis

Before treatment
* After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI

** Dr : Dr's evaluation

Ex : Excellent

存続したのは *Enterococcus* sp., *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* がそれぞれ 1 株, *E. faecalis* が 2 株であった。合計では 16 株中 8 株が消失し、細菌学的效果は 50% であった。

3. 副作用

今回対象となった 20 例の尿路感染症患者では自他覚的な副作用ならびに臨床検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

新経口用セフェム系抗生物質 7432-S は、各種細菌産生の β -lactamase (*B. fragilis* を除く) に安定で、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するといわれている。

抗菌力は *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 群, *H. influenzae* にきわめて強く、*Enterobacter*, *Citrobacter*,

S. marcescens, *S. pyogenes* にも強い。しかし *E. faecalis*, *S. epidermidis* などの球菌群にはほとんど無効であり、*P. aeruginosa* および偏性嫌気性菌に対しても抗菌力は弱いといわれる³⁾。今回基礎的検討として MIC を測定し、7432-S の対照薬として新経口セフェム剤 T-2525、従来型経口セフェム剤 CCL, CEX との比較を行ったが、7432-S は T-2525 と同様に *E. coli* に対して低い濃度でも発育を阻止し、また *S. marcescens* に対しても優れた抗菌力を示したが、球菌や *P. aeruginosa* に対しては比較的その抗菌力は弱かった。臨床例での細菌学的效果では、急性単純膀胱炎患者より分離された *E. coli* 3 株は消失し、*S. epidermidis* 1 株は残存した。また慢性複雑性尿路感染症の患者より分離された菌に関しては、*E. coli* 2 株、*P. mirabilis* 1 株、*S. marcescens* 3 株、*S. aureus* 2 株中 1 株、*Pseudomonas* sp. 2 株中 1 株は除去されたが、*E. faecalis*

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Symptoms	* Pyuria	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks	
						Dose g x/day	Route			Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	73	M	Urethral Stricture	C.C.C.	+	G-1	100x3	P.O.	5	-	+	Serratia sp.	10^7	—	Excellent	-
2	68	M	Neurogenic Bladder Renal Cell ca.	C.C.C.	+	G-5	100x3	P.O.	5	-	-	E. faecalis P. aeruginosa Serratia sp.	10^6	—	Poor	-
3	54	F	Renal stone	C.C.P.	-	G-3	100x3	P.O.	14	-	+	P. mirabilis	10^4	—	Moderate	Good
4	84	M	Prostatic ca.	C.C.C.	-	G-6	100x3	P.O.	14	-	+	E. faecalis Pseudomonas sp.	10^7	—	Poor	Good
5	82	M	Urethral Stricture	C.C.C.	-	G-4	100x3	P.O.	14	+	+	E. faecalis Enterococcus	10^3	—	Poor	-
6	60	M	Bt	C.C.C.	-	G-6	100x3	P.O.	14	+	+	Pseudomonas sp.	10^7	—	Poor	-
7	75	M	Neurogenic Bladder Urethral Stricture	C.C.C.	-	G-6	100x3	P.O.	14	-	+	Serratia sp. S. aureus	10^7	—	Poor	-
												E. faecalis S. aureus	10^3	—	Poor	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

Bt : Bladder tumor

B.P.H. : Benign prostatic hyperplasia

UTI : Criteria by the committee of UTI

** Dr's evaluation

* Before treatment

** After treatment

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Duration (days)	Symptoms	* Pyuria	Bacteruria		Evaluation **	Side effects	Remarks	
							Dose g/day	Route				Species	Count	MIC	UTI	Dr	
8	62	M	C.C.C.	—	G-4	100×3	P.O.	—	14	+	#+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	—	Good	—
			Neurogenic Bladder B.P.H.							—	—	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	—	—	—	—
9	71	M	C.C.P.	—	G-3	100×3	P.O.	—	14	—	#+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	—	—	Moderate	Good
			Hydronephrosis							—	+	—	—	—	—	—	—
10	81	M	C.C.C.	—	100×3	P.O.	—	4	—	—	#+	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	—	—	Poor	—
			Bladder Diverticula B.P.H.							—	—	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	—	—	—	—
11	59	M	C.C.C.	—	100×3	P.O.	—	14	—	—	#+	<i>S. aureus</i>	10 ³	—	—	Poor	—
			B.P.H.							—	—	<i>S. aureus</i>	10 ³	—	—	—	—
12	69	M	C.C.P.	—	100×3	P.O.	—	14	—	—	#+	<i>S. aureus</i>	10 ³	—	—	Good	—
			Bladder rupture							—	—	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	—	—	—	—
13	77	M	C.C.C.	—	100×3	P.O.	—	7	—	—	#+	<i>E. faecalis</i>	—	—	—	Unknown	—
			Bt							—	—	<i>N. D.</i>	—	—	—	—	—
14	61	M	C.C.P.	—	100×3	P.O.	—	14	—	—	+	<i>Flavobacterium</i> sp.	10 ³	—	—	Poor	—
			Renal stone							—	—	<i>F. slateri</i>	10 ³	—	—	—	—

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

Bt : Bladder tumor

B.P.H. : Benign prostatic hyperplasia

* Before treatment
** After treatment
* UTI : Criteria by the committee of UTI
** Dr : Dr's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of 7432-S in acute uncomplicated UTI
100 mg × 3/day, 3 day treatment

Symptoms		Resolved			Persisted			Efficacy on bacteriuria				
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged					
Bacteriuria	Eliminated	3						3 (75%)				
	Decreased							0 (0%)				
	Replaced							0 (0%)				
	Unchanged						1	1 (25%)				
Efficacy on symptom		3 (75%)			1 (25%)			Case total 4				
Efficacy on pyuria		3 (75%)			1 (25%)							
<input type="checkbox"/> Excellent			3 (75%)			Overall effectiveness rate 3 / 4 (75%)						
<input type="checkbox"/> Moderate			0 (0%)									
<input type="checkbox"/> Poor(or Failed)			1 (25%)									

Table 4. Overall clinical efficacy of 7432-S in complicated UTI
100 mg × 3/day, 5 day treatment

Bacteriuria Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	1	1	3 (33.3%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	1			1 (11.1%)
Unchanged		1	4	5 (55.6%)
Efficacy on pyuria	2 (22.2%)	2 (22.2%)	5 (55.6%)	Case total 9
<input type="checkbox"/> Excellent			1 (11.1%)	
<input type="checkbox"/> Moderate			3 (33.3%)	
<input type="checkbox"/> Poor(or Failed)			5 (55.6%)	
Overall effectiveness rate 4 / 9 (44.4%)				

2 株, *Enterococcus* sp. 1 株, *S. epidermidis* 1 株,
P. aeruginosa 1 株は残存し, 今回われわれが行なった本剤の抗菌力に関する基礎的検討を裏付ける成績で

あった。

複雑性尿路感染症 9 例の病態群別臨床効果では, 単一菌感染 5 例においても著効 1 例, 有効 3 例, 無効 1 例,

Table 5. Overall clinical efficacy of 7432-S treatment in complicated UTI

UTI group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (11.1%)	1			100%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0 %)				
	3rd group (Upper UTI)	2 (22.2%)		2		100%
	4th group (Lower UTI)	2 (22.2%)		1	1	50%
	Sub total	5 (55.6%)	1	3	1	80%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (11.1%)			1	0%
	6th group (No catheter indwelt)	3 (33.3%)			3	0%
	Sub total	4 (44.4%)			4	0%
Total		9 (100 %)	1	3	5	44.4%

Table 6. Bacteriological results (16 strains)

Organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Effective rate
<i>S. aureus</i>	2	1		1	1 / 2
<i>E. faecalis</i>	2		1	1	0 / 2
<i>Enterococcus</i> sp.	1			1	0 / 1
<i>S. epidermidis</i>	1		1		0 / 1
<i>S. marcescens</i>	3	3			3 / 3
<i>Serratia</i> sp.	1			1	3 / 4
<i>E. coli</i>	2	2			2 / 2
<i>P. aeruginosa</i>	1			1	0 / 1
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	1		1	1 / 2
<i>P. mirabilis</i>	1	1			1 / 1
Total	16	8 (50%)	2 (12.5%)	6 (37.5%)	8 / 16

有効率 80% と高い有効率を示したが、複数菌感染 4 例ではすべて無効であった。複数菌感染の場合、球菌が共存することが多く、そのため有効率が低くなったものと思われた。

複雑性尿路感染症に対する有効率 44.4% は必ずしも満足すべき成績とはいえないが、これまでわれわれが行った経口セフェム剤の CXM-AX が有効率 25%⁴⁾。

T-2525 が 50%⁵⁾ であったことを考えれば、ほぼ同程度の有効性を有するものと思われる。

安全性に関しては、自他覚的に問題となるものではなく従来の経口セフェム剤と同程度と考えられた。

文 献

1) 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 (1) :
76~79, 1981
- 2) 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
 - 3) 大越正秋他 UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第
3版)。Chemotherapy 34 : 408~441, 1986
 - 4) 小野寺昭一, 町田豊平, 清田 浩, 後藤博一: 尿
路・性器感染症に対する Cefuroxime axetil
(CXM-AX) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-5) : 669~677, 1988
 - 5) 後藤博一, 小野寺昭一, 岸本幸一, 鈴木博雄, 清
田 浩, 町田豊平: 複雑性尿路感染症に対する T-
2588 の臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-2) :
620~626, 1988

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON 7432-S IN URINARY TRACT INFECTION

SHIGENORI TAKAMIZAWA, TOYOHEI MACHIDA, SHOICHI ONODERA,
HIROSHI KIYOTA, HIROKAZU GOTO, HIROSHI MITANI
and MOTOSHI KAWAHARA

Department of Urology, Jikei University school of medicine.
3-19-18, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

We carried out basic and clinical studies on 7432-S, a new oral cephem antibiotic in urinary tract infection (UTI). The results were as follows.

1) Antibacterial activity (MIC) : The MICs of 7432-S, T-2525, cefaclor (CCL) and cephalexin (CEX) were determined for six species of bacteria (*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* and *Pseudomonas aeruginosa*), isolated in our department. Against *E. coli*, the MIC distributions of 7432-S were less than 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for all strains and its activity was the highest of these 4 antibiotics. Against *C. freundii*, the MIC_{50} of 7432-S was 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and against *S. marcescens*, it was 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, namely the biological effect of 7432-S was the same as T-2525, and stronger than those CCL and CEX. Against *S. epidermidis*, *E. faecalis* and *P. aeruginosa*, the activity of 7432-S was weak or there was resistance.

2) Clinical results : Four patients diagnosed as having acute uncomplicated cystitis, were given 7432-S or 3 days at a daily dose of 300 mg, and the efficacy rate was 75%. Nine patients diagnosed as having complicated urinary tract infection, were given the drug for 5 days at a daily dose of 300 mg, and the efficacy rate was 44.4%.

No side effects were found in any of the 20 patients.