

泌尿器科領域における7432-Sの臨床的検討

川嶋敏文・田中元章・日原 徹・中島 登
宮北英司・勝岡洋治・岡田敬司・木下英親
松下一男・河村信夫・大越正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室*

経口用セフェム系抗生物質7432-Sを泌尿器科領域の感染症に投与し、臨床効果と安全性を検討した。7432-Sの投与法は1回100mg(力価)を1日3回毎食後服用とした。本剤の対象症例は急性単純性膀胱炎11例、複雑性尿路感染症4例、非淋菌性尿道炎1例の16例である。これらの総合臨床効果は、主治医判定では、急性単純性膀胱炎は著効4例、有効5例、やや有効2例で有効率80%、非淋菌性尿道炎は有効1例、複雑性尿路感染症は慢性前立腺床炎2例中無効2例、慢性複雑性腎盂腎炎2例中有効2例で有効率50%であった。UTI薬効評価基準では急性単純性膀胱炎8例中著効2例、有効6例で有効率100%であった。複雑性尿路感染症は3例中有効2例、無効1例で有効率66.7%であった。副作用は1例も認めなかった。また、臨床検査値の異常も初診時と投与終了時に実施した症例中1例も認めなかった。

Key words : 7432-S, 新薬臨床的検討, New oral cephem

7432-Sは経口用セフェム系抗生物質で *Bacteroides fragilis* を除く各種細菌産生の β -lactamase に安定なため、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ている。

7432-Sは吸収が良好で高い血中濃度が得られ、腸内残存活性が少ないので腸内細菌叢の変化が少ない。7432-Sは尿中に若干の異性化した7432-S transの生成を認めるが、大部分は7432-Sの未変化体の状態で排泄され、70%以上の回収率を示すと言う。

今回、我々は、泌尿器科領域における感染症に対し7432-Sを使用し、本剤の有効性、安全性について検討したので若干の考察を加えて報告する。

I. 対 象

昭和61年7月より昭和61年9月までの間に東海大学医学部泌尿器科外来を受診した急性単純性膀胱炎11例、慢性前立腺床炎2例、慢性複雑性腎盂腎炎2例、非淋菌性尿道炎1例の計の16例に本剤を投与し、UTI薬効評価基準¹⁾に適合する症例では、同基準に従い、それ以外の症例では主治医判定により臨床効果を判定した。

II. 方 法

1) 7432-Sをすべての症例に対して、1回100mg 1日3回毎食後服用することを原則とし、急性単純性膀胱

炎11例中9例に3日間、1例に4日間、1例に6日間投与した。複雑性尿路感染症には5日間、非淋菌性尿道炎には3日間投与した。

2) 細菌尿の菌数測定、細菌同定は当院中検細菌室および岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設で実施した。

III. 結 果

1) 女子急性単純性膀胱炎

11例の臨床効果成績はTable 1に示した。自覚症状に対する効果は消失10例(91%)、初期より著明な自覚症状のなかった症例1例(9%)であった。膿尿については正常化7例(64%)、改善2例(18%)、不変1例(9%)、1例は初診時より認めなかった。細菌尿については陰性化2例(18%)、減少1例(9%)、菌交代4例(36%)、不変1例(9%)、初診時より検出されなかったもの2例(18%)であった。主治医判定では著効4例、有効5例、やや有効2例であった。

UTI薬効評価基準に適合する8例の総合臨床効果判定はTable 2に示した。8例中著効2例(25%)、有効6例(75%)で100%の有効率であった。この際の細菌学的効果をTable 3に示した。*Escherichia coli* 6株と *Klebsiella*. SP 1株はすべて除菌できたが、 α -streptococcus 1株が残存し、over allの除菌率は87.5%であった。

*〒259-11 神奈川県伊勢原市望屋台

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria		Evaluation		Side effects
				Dose (mg x/day)	Route	Duration (days)			Species	Count	UTI	Dr.	
1	49	F	AUC	100 x 3	P.O.	3	+ —	# —	<i>Klebsiella sp.</i> <i>a-streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>a-streptococcus</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Moderate	Good	(-)
2	67	F	AUC	100 x 3	P.O.	5	- —	- —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁸	/	Good	(-)
3	20	F	AUC	100 x 3	P.O.	4	# —	# —	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus sp.</i>	10 ⁷ 10 ⁸	Excellent	Excellent	(-)
4	41	F	AUC	100 x 3	P.O.	3	+ —	+ +	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	Moderate	Fair	(-)
5	42	F	AUC	100 x 3	P.O.	3	+ —	+ —	(-) (-)		/	Good	(-)
6	50	F	AUC	100 x 3	P.O.	3	+ —	# +	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁸ 10 ⁸	Moderate	Good	(-)
7	67	F	AUC	100 x 3	P.O.	3	# —	# —	<i>E. coli</i> <i>S. hemolyticus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁸	Moderate	Excellent	(-)
8	89	F	AUC	100 x 3	P.O.	3	+ —	+ ±	(-) <i>E. faecalis</i>		/	Fair	(-)
9	26	F	AUC	100 x 3	P.O.	3	# —	± —	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus sp.</i>	10 ⁵ <10 ³	Moderate	Excellent	(-)
10	42	F	AUC	100 x 3	P.O.	3	+ —	# —	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	Excellent	Excellent	(-)
11	46	F	AUC	100 x 3	P.O.	3	+ —	# —	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁵ 10 ³	Moderate	Good	(-)

* Before treatment
 * After treatment

UTI : Criteria proposed by the UTI committee

Dr. : Dr's evaluation

AUC : acute uncomplicated cystitis

Table 2. Overall clinical efficacy of 7432-S in acute uncomplicated UTI

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	2									2 (25%)
	Decreased (Replaced)	3	1	2							6 (75%)
	Unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		8 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			Patient total
Effect on pyuria		5 (63%)			0 (0%)			0 (0%)			
<input type="checkbox"/> Excellent		2 (25%)			Overall effectiveness rate						
<input type="checkbox"/> Moderate		6									
<input type="checkbox"/> Poor		0									8 / 8 (100%)

Table 3. Bacteriological response to 7432-S in acute uncomplicated UTI and strains appearing after treatment

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	No. of strains after treatment
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	0	
<i>α-streptococcus</i>	1	0 (0%)	1	
<i>Klebsiella sp.</i>	1	1 (100%)	0	
<i>S. epidermidis</i>				2
<i>Enterococcus sp.</i>				2
<i>E. faecalis</i>				4
<i>S. hemolyticus</i>				1
Total	8	7 (87.5%)	1	9

* Persisted : regardless of bacterial count

2) 慢性複雑性尿路感染症と非淋菌性尿道炎

4例の慢性複雑性尿路感染症の臨床効果成績は Table 4 に示した。前立腺肥大症に対し経尿道的前立腺切除術

を施行し、残存前立腺組織に感染を伴った2例と腎結石を伴った慢性複雑性腎盂腎炎に対し本剤を投与した。投与前に自覚症状の存在したのは症例2の排尿痛のみで他

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route) group	UTI group	Treatment			Symptoms	Pyuria*	Bacteriuria		Evaluation		Side effects
						Dose mg x/day	Route	Duration (days)			Species*	Count	UTI	Dr.	
1	66	M	P.B.I.** B.P.H.	(-)	G-2	100 x 3 P.O.	5	- -	# -	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>Enterococcus</i> sp.	10 ² 10 ²	/	Poor	(-)	
2	68	M	P.B.I. B.P.H.	(-)	G-2	100 x 3 P.O.	5	+ -	# +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁶ 10 ³ 10 ⁴ 10 ⁴	Poor	Poor	(-)	
3	74	F	C.C.P. Renal stone	(-)	G-6	100 x 3 P.O.	5	- -	# -	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ⁵ 10 ²	Moderate	Good	(-)	
4	70	F	C.C.P. Renal stone	(-)	G-6	100 x 3 P.O.	5	- -	+ -	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁶ 10 ³ 10 ²	Moderate	Good	(-)	
5	19	M	Acute urethritis (-)	(-)	/	100 x 3 P.O.	3	+ +	# +	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Mycoplasma</i> <i>Ureaplasma</i> <i>S. epidermidis</i> <i>A. lwoffii</i>	10 ³ 10 ³ + + 10 ² 10 ²	/	Good	(-)	

** P.B.I. : Prostatic bed infection
 B.P.H. : Benign prostatic hyperplasia
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

Before treatment * After treatment
 U.T.I. : Criteria proposed by the UTI committee
 Dr. : Dr's evaluation

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

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	0	0	1
Decreased	0	0	0	0 (0%)
Replaced	1	0	0	1 (33.3%)
Unchanged	0	0	1	1 (33.3%)
Efficacy on pyuria	1 (33.3%)	(0%)	(66.7%)	Patient total 3
<input type="checkbox"/> Excellent	0 (0%)		Overall effectiveness rate 2 / 3 (66.7%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	2			
<input type="checkbox"/> Poor	1			

Table 6. Overall clinical efficacy of 7432-S classified by the type of infection

Group		No. of Patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	0 (0%)	0	0	0	0 (0%)
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (25%)	0	0	1	0 / 1 (0%)
	3rd group (Upper UTI)	0 (0%)	0	0	0	0 (0%)
	4th group (Lower UTI)	0 (0%)	0	0	0	0 (0%)
	Sub total	1 (25%)	0	0	1	0 / 1 (0%)
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)	0	0	0	0 (0%)
	6th group (Catheter not indwelt)	2 (75%)	0	2	0	2 / 2 (100.0%)
	Sub total	2 (75%)	0	2	0	2 / 2 (100.0%)
Total		3 (100%)	0	2	1	2 / 3 (66.7%)

3例はなかった。排尿痛は本剤投与後消失した。膿尿については、1例が正常化し1例が改善したが、2例は不変であった。細菌尿については、陰性化1例、菌交代2例、不変1例であった。主治医判定では、有効2例(50

%)、無効2例(50%)であった。

非淋菌性尿道炎は排尿痛、排膿を主訴として来院。淋菌培養、*Chlamydia trachomatis* は陰性であったが、*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* が定

Table 7. Bacteriological response to 7432-S in complicated UTI and strains appearing after treatment

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	No. of strains after treatment
<i>E. coli</i>	2	2 (100.0%)	0	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100.0%)	0	
<i>S. marcescens</i>	1		1	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100.0%)	0	2
<i>Enterococcus</i> sp.				2
Total	5	4 (80.0%)	1	4

* Persisted : regardless of bacterial count

性培養で陽性であった。一般培養では、*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* SP が 103 検出されたが、尿道常在菌でもあり、菌数も 103 であったため、*M. hominis*, *U. urealyticum* 感染による非淋菌性尿道炎と診断し、本剤を 4 日間投与した。自覚症状は改善し、膿尿も改善した。細菌学的検査では *M. hominis*, *U. urealyticum* は陰性化したため主治医判定で有効とした。

慢性複雑性尿路感染症 4 例のうち UTI 薬効評価基準に合致する 3 例の総合臨床効果判定を Table 5 に示した。有効 2 例、無効 1 例で有効率 66.7% であった。

IV. 考 察

本剤は経口用セフェム系抗生物質で *B. fragilis* を除く各種細菌産生の β -lactamase に安定なため、腸内細菌群を含む広範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ている。その体内動態に関しては、1986 年 T. YOSHIDA¹⁾, K. HIRANO²⁾, M. NAKAJIMA³⁾ らが報告しているように、吸収が良好で高い血中濃度が得られ腸内残存が少ないので、腸内細菌叢の変化が少なく、ほとんどが未変化体のまま尿中に排泄され、80% 近くの尿中回収率を示す。このため、本剤は尿路感染症の治療に対して期待が持たれた。UTI 薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎 8 例の有効率は 100% と卓越した成績を示した。複雑性尿路感染症は 3 例と症例は少ないが、有効率は 66.7% でかなり良好な成績を示し、Cefuroxime axetil などの経口セフェム

剤と同等あるいはそれ以上の有効率を示している⁴⁾。

複雑性尿路感染症を UTI 薬効評価基準の群別に分けると、Table 6 に示したように、G-2 が 1 例、G-6 が 2 例で、G-6 の複数菌感染 2 例は有効、G-2 の単独感染 1 例が無効という結果となった。細菌学的効果は Table 8 に示した。複数菌感染から検出された *E. coli* 2 株と *Proteus mirabilis* 1 株は消失し、単独感染の *Serratia marcescens* は 106 から 103 と残存しているが、菌数は減少している。このように複雑性尿路感染症においてもグラム陰性菌にたいしてはかなり高い臨床的効果を持つと考えられた。しかし、Table 3 や Table 7 に示したように、*S. epidermidis*, *Enterococcus* sp を始めとするグラム陽性菌が交代菌として多く出現しており、実験室レベルの結果と一致した。

1 例であったが *M. hominis*, *U. urealyticum* によると考えられる非淋菌性尿道炎に対しても有効な結果が得られた。

また本剤使用前後の臨床検査値および自覚症状において副反応と思われる所見は 1 例も認められなかった。

以上のことから本剤は、尿路感染症の内、軽症から中等症の経口剤として治療可能な疾患には、有効で安全な薬剤の 1 つと考えられる。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 3 版) Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 2) T. YOSHIDA, Y. HAMASHIMA, S. MASTU-

- URA and S. KURAHARA : 7432-S, a new oral cephem ; antibacterial activity. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1986
- 3) K. HIRANO, T. YOSHIDA, T. MASTUBARA, K. MIZOJIRI, F. KOBAYASHI and S. KUWAHARA : 7432-S, a new oral cephem ; animal pharmacology. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1986
- 4) M. NAKAJIMA, M. IIDA, T. YOSHIDA, T. KITAGAWA, T. OGUMA and H. ISHII : Pharmacokinetics and safety of 7432-S in healthy volunteers. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1986
- 5) 岡田敬司, 他 : 泌尿器科領域における Cefuroxime axetil (CXM) の臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-5) : 707~716, 1986

CLINICAL STUDIES ON 7432-S IN THE UROLOGY

TOSHIFUMI KAWASHIMA, MOTOAKI TANAKA, TOHRU HIIHARA, HIDESHI MIYAKITA,
YOJI KATSUOKA, KEISHI OKADA, HIDECHIKA KINOSHITA, KAZUO MATSUSHITA,
NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University, Isehara.
Boseidai, Isehara, Kanagawa 259-11, Japan

Clinical studies were carried out on 7432-S, a new cephem antibiotic, and the following results were obtained.

7432-S was administered orally to a total 16 patients (acute uncomplicated cystitis 11 cases, chronic complicated urinary tract infection 4, and non-gonococcal urethritis 1) for 3~6 days at a dose of 100 mg.

The clinical efficacy of 7432-S was assessed according to the Japanese UTI Committee Criteria, and by the attendant physician in the cases unevaluable by the criteria.

Clinical effect according to the UTI criteria was excellent in 2 and good in 6 of 8 cases of acute uncomplicated cystitis, with an efficacy rate of 100%, and good in 2 of 3 cases of chronic complicated UTI, with an efficacy rate of 66.7%.

No side effects or abnormal laboratory findings were observed.