

新しい経口セフェム系抗生物質, 7432-S の 泌尿器科領域感染症に対する臨床的検討

鈴木恵三・堀場優樹・長田恵弘

平塚市民病院 泌尿器科*

名出頼男・篠田正幸・柳岡正範・高梨勝男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科学教室

新しい経口セフェム剤 7432-S を尿路, 性器感染症に投与して以下の成績を得た。

1. ヒト前立腺液 (PF) への移行濃度。200 mg 投与 1 時間後の 6 検体の PF 内濃度は 3 検体で平均 $0.06 \mu\text{g/ml}$, 3 検体で $<0.03 \mu\text{g/ml}$ であった。

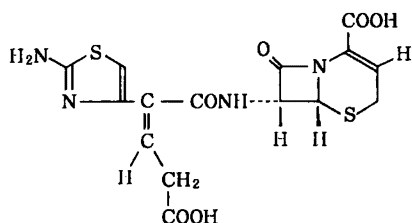
2. 臨床的検討。1) 尿路感染症 (UTI)。急性単純性膀胱炎 (ASC) 7 例には, 1 日 200 mg, 3 日間で全例有効以上 (著効 6, 有効 1) であった。慢性複雑性尿路感染症 (C-CUTI) では, 1 日 200~600 mg で 15 例中 9 例が有効以上で 60% の有効率であった。特にカテーテル留置症例では効果が劣った。2) 前立腺炎。慢性細菌性前立腺炎 10 例に 1 日 600 mg, 7~20 日間投与した。除菌効果は 40%, 臨床的有效率は 30% であった。

3. 安全性。自覚的副作用として 1 例に軽い口唇・口内炎をみた。臨床検査値では 1 例 GOT, GPT の上昇をみた。総体的に既存の類縁剤と比べて特筆すべき異常がなかった。

4. 有用性。7432-S は ASC と C-CUTI のうち, *Pseudomonas aeruginosa* やグラム陽性球菌 (GPC) による感染を除き, かつカテーテル非留置症例には有用性が高い。慢性細菌性前立腺炎には 30% と有効率は低い, *Escherichia coli* をはじめとするグラム陰性桿菌 (GNR) には有用性が高いものと思われた。

Key words: 7432-S (UTI), New oral cephem, 前立腺炎

7432-S (Fig. 1) は近年塩野義製薬(株)研究所で新しく開発された経口セフェム系抗生物質である。



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4-carboxy-2-butenoylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid

Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

7432-S の特長は *Pseudomonas aeruginosa* を除くほとんどのグラム陰性桿菌 (GNR) に対して強い抗菌

活性を示すことである。これに対し, グラム陽性球菌 (GPC) や嫌気性菌には一部の細菌を除いて抗菌活性は弱い。

われわれは 7432-S の臨床的有用性を検討する目的で, 尿路感染症 (UTI), 性器感染症の治療に投与した。また前立腺炎の基礎的資料を得る目的で, ヒト前立腺液 (PF) への移行を測定した。

I. 材料と方法

1) ヒト前立腺液 (human prostatic fluid: PF) への移行濃度。慢性前立腺炎で鎮静期にある患者に, 7432-S を 200 mg 内服させた。1 時間後に前立腺マッサージを行い, 前立腺圧出液 (EPS) を採取し, これを PF の一部とみなして濃度測定を血清と共にを行った。測定方法は, 検定菌を *E. coli* 7437 とした bioassay 法で, 測定限界値は $<0.03 \mu\text{g/ml}$ である。

2) 臨床的検討。症例は合計 33 例である。いずれも

Table 1. Sex and age distribution

Age (years)	Sex		Total
	M	F	
≤20			
21~30		3	3
31~40		4	4
41~50	1	2	3
51~60		3	3
61~70	3	2	5
71~80	3	2	5
81~			
Total	7	16	33

(M : Male
F : Female)

Table 2. Human prostatic fluids (PF) of 7432-S at 1 hour after 200 mg administration

Case Sample	1	2	3	4	5	6	Range Average
PF	0.09	<0.03	<0.03	0.07	<0.03	0.03	0.03~0.09 0.06
Serum	1.5	0.5	1.6	1.9	1.1	2.6	0.5~2.6 1.53
PF/Serum	0.06	—	—	0.04	—	0.01	0.04

尿路系、性器系に感染症があると診断された患者である。全て外来患者で、治療期間は昭和 61 年 4 月から昭和 63 年 2 月の間である。患者背景は (Table 1) に示した。性比は男性 2 対女性 8 である。年齢構成は 23 歳~77 歳までである。このうち 65 歳以上の高齢者は 27 例で、全体の 77% を占めた。なお治療は全て患者の承諾を得た上でセフェム系にアレルギーを認めない症例を選択した。効果判定は全ての症例を主治医によって行った。この他に UTI のうち UTI 薬効評価基準 (以下 UTI 評価) に合致する例は、これに基づいての評価をも併せて行っ

た。安全性については、再診時の問診による自・他覚的副作用と、末梢血、肝、腎機能検査を目的とした臨床検査値の変動を検討し、本剤による影響の有無をみた。この成績と臨床効果とを勘案し有用性の判定を総合的に行った。

①尿路感染症 (UTI)

i) 急性単純性膀胱炎 (acute simple cystitis : ASC)。7 症例に対して、7432-S を 1 日 200 mg を 3 日間投与した。起炎菌は *E. coli* 5 株をはじめとする 5 種 9 株である。このうち単独菌感染は 6 例で、複数菌感

Table 3. Clinical summary of acute simple cystitis patients treated with 7432-S

Case No.	Age Sex	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
		Dose (mg×/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	40 F	100×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2	Excellent	Excellent	(-)	(-)
				-	-	(-)						
2	35 F	100×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	(-)	(-)
				-	-	(-)						
3	48 F	100×2	3	+	+	<i>E. allomerans</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	(-)	(-)
				-	-	(-)						
4	29 F	100×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴		Moderate	Good	(-)	(-)
				-	-	<i>S. epidermidis</i> GPC	10 ⁴					
5	26 F	100×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁴		Excellent	Excellent	(-)	(-)
				-	-	Coaguerase(-) <i>staphylococcus</i>	<10 ³					
6	55 F	100×2	3	+	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁴		Excellent	Excellent	(-)	(-)
				-	-	<i>S. epidermidis</i>	<10 ³					
7	58 F	100×2	3	+	+	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> Coagulase(-) <i>staphylococcus</i>	10 ⁵		Excellent	Good	(-)	(-)
				-	-	GPC	<10 ³					

* Before treatment
After 3 days treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr. : Doctor's evaluation

染は1例であった。

ii) 慢性複雑性 UTI (chronic complicated UTI : C-CUTI) UTI 薬効評価基準合致症例は15例である。1日投与量は200~600 mgで、投与期間は5~19日間である。疾患の内容は腎盂腎炎6例、膀胱炎9例である。カテーテル留置例は、4例で、総症例の27%を占めた。菌構成別では単独菌感染は7例、複数菌感染は8例であった。分離菌は可能な限り感受性を測定した。

②前立腺炎 (prostatitis)

前立腺炎の症例は10例で、いずれも慢性細菌性 (chronic bacterial) と考えられたものである。EPSの細菌学的検討はシードスワブ2号を用いて、細菌の定量培養と感受性検査を行った。この他にEPS中の白血球、症状の推移を観察した。1日投与量はいずれも600 mg

で、期間は7~20日間である。除菌効果は、治療前にEPSから細菌が $\geq 10^4$ /ml検出した群と、 10^3 /ml検出した各5例ずつに分けて検討した。

II. 成績

1. PFへの移行濃度。

PF内の7432-Sの濃度は6検体中測定限界値以下(0.03 μ g/ml)が3検体で、他の3検体は0.03~0.09 μ g/ml (平均0.06 μ g/ml)であった。血清濃度は0.5~2.6 μ g/ml (平均1.53 μ g/ml)で、EPSの濃度を測定し得た症例でのPFと血清濃度比 (PF/serum) は0.04、即ち4%の移行を示した (Table 2)。

2. 臨床的検討。

1) UTI。

Table 4. Overall clinical efficacy of 7432-S in acute uncomplicated cystitis
100 mg×2/day, 3 day treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
	Eliminated	6									6/7 (85.7%)
Bacteriuria	Decreased (Replaced)	1									1/7 (14.3%)
	Unchanged										0 (0 %)
Effect on pain on micturition		7 / 7 (100 %)			(0 %)			(0 %)			Patient total
Effect on pyuria		7 / 7 (100 %)			(0 %)			(0 %)			7
Excellent					6 / 7 (85.7 %)			Overall effectiveness rate			7 / 7 (100 %)
Moderate					1 / 7						
Poor											

Table 5. Bacteriological response to 7432-S in acute simple cystitis
and strains appearing after treatment

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*	No. of strains after treatment
<i>E. coli</i>	5	5 (100.0%)	0	
<i>E. allomerans</i>	1	1 (100.0%)	0	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100.0%)	0	
<i>S. epidermidis</i>				2
Coagulase(-) <i>staphylococcus</i>	1	1 (100.0%)	0	1
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100.0%)	0	
GPC				2
Total	9	9 (100.0%)	0	5

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 6-1. 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 (mg×/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr		
8	36	F	C.C.P. renal stone	(-)	G-6	100×2	5	-	+	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴ — 10 ⁵ —	>200 >200 >200 >200	Poor	Fair	(-)	
9	66	F	C.C.P. ureter stone	(+)	G-5	100×2	5	-	#	<i>M. morganii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>A. lwoffii</i> , <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>S. agalactiae</i>	10 ⁶ — — —	<i>P. vulgaris</i> 0.2 <i>E. faecalis</i> 12.5	Poor	Fair	(-)	
10	49	F	C.C.P. hydronephrosis	(+)	G-1	100×2	10	-	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁵ 10 ⁶	100 100	Poor	Poor	(-)	
11	66	F	C.C.P. hydronephrosis	(-)	G-3	100×2	5	#	#	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁴	0.05 >200	Moderate	Good	(-)	
12	67	M	C.C.P. colon and bladder tumor	(-)	G-6	200×2	5	+	±	<i>E. aerogenes</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁴ — —	6.25 400	Excellent	Excellent	(-)	
13	23	F	C.C.P. nephrocirrhosis	(-)	G-6	200×3	5	+	+	<i>K. oxytoca</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ — <10 ⁵	0.2	Moderate	Good	GOT ↑ 34→43 GPT ↑ 54→73	
14	59	F	C.C.P. nephrocirrhosis	(-)	G-3	200×2	5	+	±	<i>E. coli</i> —	<10 ⁵ —	—		Unknown	(-)	
15	75	F	C.C.C. neurogenic bladder	(-)	G-4	100×2	5	+	#	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁷ — 10 ⁴	0.39 >200	Moderate	Good	(-)	

UTI: Criteria by the committee of UTI

• Before treatment

• After treatment

** Dr: Doctor's evaluation

Table 6-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with 7432-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg x/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr	
16	70	M	C.C.C. urethra, prostatic stone, bladder stricture	(-)	G-4	100 x 2	5	+ + +	+ - ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	— 3.13	Poor Fair	(-)	
17	77	M	C.C.C. neurogenic bladder	(+)	G-5	200 x 2	14	+ - -	# - -	<i>E. coli</i> <i>P. putida</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	0.05 1.56	Poor Good	(-)	
18	45	M	C.C.C. neurogenic bladder	(+)	G-5	200 x 2	19	+ - +	# - -	<i>S. agalactiae</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>200 100	Poor Moderate	(-)	
19	73	M	C.C.C. urethra stricture	(-)	G-4	200 x 3	5	- - -	# ± -	<i>E. cloacae</i> (-)	10 ⁷	0.1	Good	(-)	
20	64	M	C.C.C. Prostatic cancer	(-)	G-4	200 x 3	5	- - -	# - -	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	0.05	Excellent Excellent	(-)	
21	74	M	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-4	200 x 3	5	+ - -	+ - -	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 ⁴	—	Excellent Excellent	(-)	
22	38	F	C.C.C. neurogenic bladder	(-)	G-6	200 x 2	5	+ - -	± - -	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> (-)	10 ⁴	0.1 800	Excellent Excellent	(-)	
23	76	F	C.C.C. neurogenic bladder	(-)	G-6	200 x 2	5	- - -	# ± -	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ <10 ³	— 400	Moderate Good	Stom- atitis	

• Before treatment • UTI : Criteria by the committees of UTI
• After treatment •• Dr : Doctor's evaluation

Table 7. Overall clinical efficacy of 7432-S in complicated UTI
100~200 mg × 2 ~ 3 /day, 5 day treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	1		5 / 15 (33.3%)
Decreased		1	1	2 / 15 (13.3%)
Replaced	1	1		2 / 15 (13.3%)
Unchanged	2		4	6 / 15 (40.0%)
Efficacy on pyuria	7 / 15 (46.7%)	3 / 15 (20.0%)	5 / 15 (33.3%)	Case total 15
Excellent	4 (26.7%)		9 / 15 (60.0%)	
Moderate	5			
Poor	6			

Table 8. Overall clinical efficacy of 7432-S classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
* Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (6.7%)			1	0/1 (0 %)
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0 %)				(%)
	3rd group (Upper U.T.I)	1 (6.7%)		1		1/1 (100 %)
	4th group (Lower U.T.I)	5 (33.3%)	2	2	1	4/5 (80.0%)
	Sub total	7 (46.7%)	2	3	2	5/7 (71.4%)
** Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (20.0%)			3	0/3 (0 %)
	6th group (No Catheter indwelt)	5 (33.3%)	2	2	1	4/5 (80.0%)
	Sub total	8 (53.3%)	2	2	4	4/8 (50.0%)
Total		15 (100 %)	4	5	6	9/15 (60.0%)

* Single : monomicrobial infection

** Mixed : polymicrobial infection

① ASC. UTI 評価では 7 例全てが有効以上 (著効 6 例, 有効 1 例) の成績を得た (Table 3, 4)。細菌学的効果は, 5 種 9 株全てが除菌された。投与後出現菌は

3 種 5 株が検出された。内容は, *Staphylococcus epidermidis* 2 株, コアグラゼ陰性ブ菌 (C. N. S) 1 株と GPC, 2 株であった (Table 5)。

Table 9. Bacteriological response to 7432-S in complicated UTI (GMR)

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *	No. of strains after treatment
<i>E. coli</i>	6	6 (100 %)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100 %)		
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100 %)		
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100 %)		
<i>M. morganii</i>	1	1 (100 %)		
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33.3 %)	2	1
<i>P. putida</i>	1	1 (100 %)		
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0 %)	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100 %)		
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100 %)		
<i>C. freundii</i>		(%)		1
<i>A. baumannii</i>	1	1 (100 %)		
Total	18	15 (83.3 %)	3	2

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 10. Bacteriological response to 7432-S in complicated UTI (GPC)

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *	No. of strains after treatment
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50.0 %)	1	1
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100 %)		1
<i>E. faecalis</i>	6	1 (16.7 %)	5	1
<i>E. faecium</i>	1	1 (100 %)		2
Total	10	4 (40.0 %)	6	5

* Persisted : regardless of bacterial count

②C-CUTI. UTI 評価による判定では、15 例中 9 例が有効以上（著効 4 例，有効 5 例）で、総合有効率は 60%であった（Table 6-1，6-2，7）。病態群別では、単独菌感染群に対し 7 例中有効以上 5 例で、有効率 71.4%，複数菌感染群では 8 例中有効以上 4 例で有効率

50.0%であった。カテーテル留置症例（I 群と 5 群）は 4 例全てが無効であった（Table 8）。細菌学的効果は、治療前 15 種 28 株が分離され、19 株が除菌された。GMR では、*E. coli*，*Enterobacter cloacae*，*Morganella morganii*，*Proteus vulgaris* 等が全て除菌されたが、

Table 11-1. Clinical features of chronic bacterial prostatitis treated with 7432-S
(Bacterial count of EPS, $\geq 10^4$ /ml)

Case No.	Age wt(kg)	Daily dose × (g) days	Total dosage (g)	Days	Isolates in EPS	Count (ml)	MIC (μ g/ml)	WBC in EPS	Sym- ptoms	Bacteriological response	Clinical efficacy
24		200×3	8.4	0	<i>E. coli</i>	10^6	0.2	#	+	Eradicated	Good
36				8	(-)			##	-		
68	14			14	<i>Staphylococcus</i> spp.	10^3	>100	##	-		
25		200×3	6.0	0	<i>E. faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> spp.	10^5 10^4	100 N.D.	##	+	Persisted	Poor
24				4	<i>Staphylococcus</i> spp.		N.D.	##	+		
54	10			10	<i>Staphylococcus</i> spp.		N.D.	##	+		
26		200×3	8.4	0	<i>E. coli</i>	10^7	0.1	##	+	Eradicated	Good
51				8	(-)			#	-		
52	14			15	N.D.			#	-		
27		200×2 3	8.4	0	<i>Staphylococcus</i> spp.	10^5	N.D.	##	-	Persisted	Fair
56		200×3 12		3	<i>Staphylococcus</i> spp.	10^3	N.D.	##	-		
53				15	N.D.			##	-		
28		200×3	4.2	0	<i>E. faecalis</i> <i>X. maltophilia</i>	10^3 10^4	100 100	+	-	Persisted	Poor
39				7	<i>E. faecalis</i> <i>X. maltophilia</i>	10^3 10^4	100 100	+	-		
73	7										

P. aeruginosa *Serratia marcescens* 等の菌種には効果が劣った。GPC では総じて効果が劣り、除菌率は 40.0% と低率であった。投与後出現菌は 6 種 7 株認められ、ほとんどが、*Enterococcus faecalis* をはじめとする GPC であった (Table 9, 10)。

②前立腺炎。EPS から治療前に $\geq 10^4$ /ml 検出された前立腺炎 5 例では、2 例が除菌され、除菌率 40% であった。 10^3 /ml の 5 症例では細菌学的反応は全く同率で、除菌率が 40% であった。従って総合では 10 例中 4 例、40% の除菌率を得た (Table 11, 12)。ESP 中の白血球には、全例反応を認めなかった。主治医による臨床効果判定では、有効 3 例、やや有効 2 例、無効 5 例で、有効率 30% であった。細菌学的効果は、GPC 9 株中 3 株で除菌率は 33.3% と低かったが、GNR では 4 株中 3 株、75% と高く総合では 13 株中 6 株、46.2% の除菌率を得

た (Table 13)。

③主治医による効果判定。Table 14 にて全症例の主治医による判定を示した。有効以上の成績は 33 例中 20 例で、総合有効率は 63% であった。

Ⅲ. 安 全 性

1) 自覚的副作用。1 例本剤によると思われる副作用を認めた。76 才女性 (症例 23) で、1 日 600 mg 投与開始から 4 日目から口唇と口内が荒れる症状が出現した。この例は 5 日目まで投与し、以後の投与を中止した。軽い症状なので、無処置で経過をみて、3~4 日後に正常に復した。他の、全ての症例では異常をみなかった。

2) 臨床検査値異常。7432-S を 5 日間以上投与した症例を中心にして、投与前後の臨床検査値をみた 24 例の成績では、GOT, GPT の軽度上昇 (GOT 34→43,

Table 11-2. Clinical features of chronic bacterial prostatitis treated with 7432-S
(Bacterial count of EPS, 10^3 /ml)

Case No. Age wt(kg)	Daily dose ×(g) days	Total dosage (g)	Days	Isolates in EPS	Count (1ml)	MIC (μ g/ml)	WBC in EPS	Sym- ptoms	Bacteriological response	Clinical efficacy
29	200×3	8.4	0	<i>S. milleri</i>	10^3	12.5	-	-	Eradicated	Good
31			7	<i>Streptococcus</i> spp.	10^3	100	+	-		
56	14		13	(-)			+	-		
30	200×3	5.8	0	<i>Staphylococcus</i> spp.	10^3	100	+	+	Persisted	Poor
48			10	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>E. faecalis</i>	10^3 10^3	100 100	+	+		
60	10									
31	200×3	4.2	0	GPC	10^3		+	+	Persisted	Poor
23			7	GPC	10^3		+	+		
60	7									
32	200×3	12.0	0	<i>X. maltophilia</i> <i>Staphylococcus</i> spp.	10^3 10^3	100	+	+	Persisted	Poor
36			10	<i>Staphylococcus</i> spp.	10^4	100	+	-		
70	20		20	N.D.			+	-		
33	200×3	8.4	0	<i>S. sanguis</i>	10^3	6.25	+	-	Eradicated	Fair
59			6	(-)			+	-		
60	14		13	N.D.			+	-		

Table 12. Summary of bacteriological response to 7432-S in chronic bacterial prostatitis

Bacterial count of EPS	Response (cases)	Efficacy rate
$\geq 10^4$ /ml	Eradicated : 2 Persisted : 3	2 / 5 40%
10^3 /ml	Eradicated : 2 Persisted : 3	2 / 5 40%
Total	Eradicated : 4 Persisted : 6	4 / 10 40%

GPT 54→73) をみた 1 例のみである。他の症例で、本剤に基づく異常値をみなかった (Table 15)。

IV. 考 察

ヒト前立腺液 (PF) への 7432-S への移行は、200 mg、投与 1 時間で測定したが、6 検体中 3 例は <0.03

Table 13. Bacteriological response to 7432-S in chronic bacterial prostatitis and strains appearing after treatment

Isolates of EPS		No. of strains	Eradicated(%)	Persisted	No. of strains after treatment
G P C	<i>Staphylococcus</i> spp.	4		4	1
	<i>E. faecalis</i>	2	1 (50.0)	1	1
	<i>S. sanguis</i>	1	1 (100)		
	<i>S. milleri</i>	1	1 (100)		
	GPC*	1		1	
Sub total		9	3 (33.3)	6	2
G N R	<i>E. coli</i>	2	2 (100)		
	<i>X. maltophilia</i>	2	1 (50.0)	1	
	Sub total	4	3 (75.0)	1	
Total		13	6 (46.2)	7	2

* Not identified

Table 14. Overall clinical summary of evaluation after 7432-S treatment

Diagnosis	No. of Cases	Evaluation					Efficacy rate(%)	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Excellent	Excellent + Good
Acute simple UTI	7	6	1				86	100
Chronic complicated UTI	16	4	6	3	2	1	27	67
Bacterial prostatitis	10		3	1	6		0	30
Total	33	10	10	4	8	1	31	63

μg/ml, 他の3例が平均 0.06 μg/ml であった。本剤の組織や EPS への移行が, 血中濃度に平行するとすれば, 本剤の T_{max} が 1.5~2 時間程度なので^{2, 3)}, むしろ 2 時間後の EPS 値を参考とした方がよいように思われる。しかし 1 時間値の凡その比較では, 他の類縁の経口セフェム剤 cefixime, ceftram pivoxil, cefpodoxime proxetil とほとんど差がない。セフェム系剤一般の移行の態度は血中レベルの数パーセントであるから³⁾, 本剤もその例外ではない。この程度の濃度が臨床的に有効性を裏付ける資料となるには, 臨床的検討が必要である。

急性単純性膀胱炎 (ASC) の 7 例では, 1 日 200 mg, 投与 3 日間で 7 例全てが有効以上 (著効 6 例, 有効 1 例)

で, 極めて切れ味の良い成績を示した。この背景には, 起炎菌のほとんどが本剤に優れた感受性を示す *E. coli* を主とする GNR であること, 尿中に治療に充分な薬剤濃度が排泄されていること等があげられる。この他に単純性感染症なので宿主条件に問題のないこともある。この成績から 7432-S は, この種の対象には, もっとも優れた抗菌剤の 1 つであると言える。

これに対して慢性複雑性尿路感染症 (C-CUTI) は ASC に比べて, 治療の反応が全く異なる。15 例中 9 例が UTI 評価で有効と判定したが, いずれもカテーテルの無い症例である。無効の 6 例についてみると, カテーテル留置例 4 例, *P. aeruginosa* と *S. marcescens* によ

Table 15. Laboratory findings of the treatment with 7432-S

Item Case	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		Ht (%)		Hb (g/dl)		Plts. ($\times 10^4$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-p. (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
8	483	491	57	64	41.2	43.1	13.7	13.7	14.5	15.1	16	16	10	4	6.0	6.1	11	11	0.8	0.8
9	441	456	57	56	38.8	40.5	13.1	13.6	19.2	18.7	14	17	6	5	7.7	8.0	18	14	0.8	0.9
10	378	386	63	66	35.8	36.8	12.0	11.9	13.5	20.9	85	106	111	132	13.6	13.5	28*	29*	1.6*	1.6*
11	419	402	121*	50	38.3	36.2	12.9	12.2	12.9	18.2	18	17	14	8	4.8	4.4	23	22	0.9	0.9
12	419	436	99	91	41.2	43.1	13.4	14.3	14.3	16.7	16	18	9	13	152	134	26*	21	1.2	1.2
13	405	385	59	51	36.7	35.0	12.4	12.0	19.6	19.3	34*	43*	54*	73*	156	150	13	13	0.6	0.6
14	450	429	68	52	39.3	38.2	13.3	12.6	31.6	28.0	15	16	8	8	283	265	17	19	0.6	0.5
15	375	366	88	55	36.8	35.7	11.9	11.6	18.7	17.1	43*	37*	54*	43*	6.3	6.3	17	19	0.8	0.8
16	429	406	47	47	38.1	35.8	12.5	12.0	10.6	11.0	17	15	12	7	7.8	7.4	22	21	1.5	1.5
17		365		66		33.8		11.6		19.8		18		15		46		13		0.9
19	439	428	63	43	41.8	39.9	13.9	13.6	12.3	14.9	22	29	14	21	178	162	23	24	0.9	0.9
20	367		100		40.1		13.6		21.5		21		7		108		19		0.8	
21	399	376	49	49	39.6	36.8	13.5	12.1	26.7	26.7	23	24	9	11	78	77	16	14	0.8	0.8
23	457	426	61	59	41.5	38.4	13.1	12.4	15.2	17.5	40	26	29	12	195	189	22	18	0.8	0.7
24	463	446	75	76	41.6	40.1	13.8	13.6	20.5	18.2	21	37	28	39	7.7	6.6	14	14	0.9	0.9
25	523	529	96	78	46.4	46.4	15.7	15.8	19.4	20.0	13	17	8	13	9.2	8.8	11	13	0.8	0.8
26	462	431	93	70	44.6	42.1	15.2	15.3	33.2	31.4	22	17	16	11	11.2	10.9	15	14	0.9	0.9
27	452	465	65	65	42.3	43.6	14.2	14.6	22.0	20.8	19	28	16	30	7.3	6.8	15	13	0.9	0.9
28	530	514	48	42	46.3	44.2	16.0	15.6	23.5	22.3	15	16	11	16	6.5	6.4	13	17	1.0	0.8
29	523	525	57	64	46.8	46.7	16.0	16.3	15.8	15.6	27	27	36	31	10.0	10.5	8	12	0.8	0.8
30	414	450	87	81	39.0	41.2	12.8	13.6	35.5	37.2	14	17	11	12	7.3	7.4	10	9	0.8	0.8
31	518	493	59	60	47.2	45.4	16.0	15.6	25.1	25.7	16	24	14	10	6.0	5.7	10	13	0.9	0.9
32	486	513	44	58	44.6	45.3	15.4	15.4	17.9	14.8	23	19	48	30	9.0	8.8	23	16	0.7	0.9
33	420	415	46	41	40.1	39.4	13.6	13.4	19.3	23.8	37	37	36	34	5.5	6.5	16	15	0.8	0.9

(B : Before)
(A : After)

る感染例がそれぞれ1例ずつであった。更にこれ等の症例は、7432-Sの1日投与量が200 mgと少なかったことが無効の要因としてあげられる。これ等の症例について7例について1日400~600 mgで、カテーテル非留置症例で検討を行ったところ、全例が有効以上の成績であった。従って、本剤の適応症例は原則として、カテーテル非留置症例で、*P. aeruginosa*とGPCを除く感染症であると考えられる。こうした症例でGMRとGPCの複数菌感染では、治療後にGPCが存続する可能性が多いが、一般に下部尿路感染症でのGPCは病原性が弱いので、投与の適応となる。しかし上部尿路感染症では、症例をよく検討した上で、有効性を見極めて投与する必要がある。全般には*in vitro*の抗菌活性がよく反映された臨床成績であったといえる。

最近ではセフェム系抗菌剤やニューキノロン系抗菌剤がUTIに対して常用される結果、起炎菌の構成が大きく変貌しつつある。その主な内容は、C-CUTIから分離されるGMRの頻度が、徐々に減少し、GPCの頻度が増してきたことである。このことは、GMRに抗菌活性が強く、GPCに弱い7432-Sにとっては不利な環境の変化といえる。一方でニューキノロン剤に対する耐性菌も*P. aeruginosa*、*Serratia*を中心に急速に増加している。この菌種の他に*E. coli*や*Klebsiella*にも耐性を示すものもみられる。こうした菌種に経口セフェム剤はニューキノロン剤と交叉耐性を示さずに、強い抗菌活性を示すものがあり⁷⁾、今後注目すべき現象であると思われる。

慢性細菌性前立腺炎の多くは、今回の10症例の検討にみるように、GPCが分離される頻度が多い。こうした症例に7432-Sは抗菌活性が劣り、かつ濃度移行も低いから、有効性も低い。しかし*E. coli*を主とするGMRによる感染症には、除菌効果が認められ、有効性も高いと考えられる。しかしニューキノロン剤と比較すると、抗菌活性、移行性、除菌率等いずれも劣るので^{8, 9)}、こうした対象には、2次選択剤であると考ええる。

安全性については、1例軽い消化器症状としての口唇、口内炎があったのみで、総体的に既存の類縁剤の副作用の内容、発現頻度、いずれも問題がなかった。臨床検査値についても同様で、1例の軽度のGOT、GPTの上昇のみで、特記すべき問題がなかった。

以上の諸点を考慮すると、本剤は少量で極めて切れ味のよい効果を示す急性単純性膀胱炎、カテーテル非留置例での*P. aeruginosa*やGPCを含まない慢性複雑性尿路感染症、GMRによる慢性前立腺炎等に特に有用性

の高い経口セフェム系抗生物質であるといえる。

文 献

- 1) YOSHIDA, T.; Y. HAMASHIMA, S. MATSUURA, Y. KOMATSU, & S. KUWAHARA : 7432-S, a new oral cephem ; antibacterial activity. 26th ICAAC. Sept. 29, 1986 (New Orleans)
- 2) HIRANO, K. ; T. YOSHIDA, T. MATSUBARA, K. MIZOJIRI, F. KOBAYASHI, & S. KUWAHARA : 7432-S, a new oral cephem ; animal pharmacology. 26th ICAAC, Sept. 29, 1986 (New Orleans)
- 3) NAKASHIMA, M. ; M. IIDA, T. YOSHIDA, T. KITAGAWA, T. OGUMA, & H. ISHII : Pharmacokinetics and safety of 7432-S in healthy volunteers. 26th ICAAC, Sept. 29, 1986 (New Orleans)
- 4) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男, 藤田民夫, 小川忠, 柳岡正範 : 新しい経口 Cephem 系抗生物質 Cefixime (CFIX) の尿路感染症に対する基礎と臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-6) : 606~636, 1985
- 5) 鈴木恵三, 高梨勝男, 名出頼男, 小川忠, 玉井秀亀, 柳岡正範, 置塩則彦, 花井俊典 : 新しいセフェム系抗生物質 T-2588 の吸収と排泄ならびに尿路感染症に対する有用性の検討。Chemotherapy 34 (S-2), 656~675, 1986
- 6) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男 : 細菌性前立腺炎に対する Ceftazidime の有効性と安全性に関する検討 Chemotherapy 32 : 870~811, 1984
- 7) 鈴木恵三, 堀場優樹, 名出頼男 : 緑膿菌に対する Quinolone 系薬剤の MIC と除菌率。緑膿菌研究会プログラム, 5~, 1988, 2 (名古屋)
- 8) 鈴木恵三 : 細菌性前立腺炎に対する Ofloxacin の基礎的, 臨床的評価。泌尿紀要 : 1505~1518, 1984
- 9) 名出頼男, 藤田民夫, 置塩則彦, 浅野晴好, 玉井秀亀, 柳岡正範, 鈴木恵三, 長久保一郎, 森口隆一郎, 三井久男, 小川忠, 池田直昭, 織田孝英, 橋本達也, 川上隆, 清水清一 : AM-715 の泌尿器科感染症における有用性判定のための基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-4) : 475~498, 1981

CLINICAL STUDIES ON 7432-S, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC, IN UROLOGICAL INFECTIONS

KEIZO SUZUKI, MASAKI HORIBA and YOSHIHIRO NAGATA

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

1-19-1, Minamihara, Hiratsuka, Kanagawa 254, Japan

YORIO NAIDE, MASAYUKI SHINODA, MASANORI YANAOKA and KATSUO TAKANASHI

Department of Urology, Fujita Gakuen University, School of Medicine

We carried out laboratory and clinical studies on a new oral cephem antibiotic, 7432-S, and obtained the following results.

1) Diffusion into human prostatic fluid (PF): the mean drug concentration in PF was $0.06 \mu\text{g/ml}$ at 1 h after administration of 200 mg in 3 specimens, but in 3 other specimens no drug concentrations was detected.

2) Clinical results: 33 patients with urological infection were treated with 200~600 mg of 7432-S per day for 3~20 days.

Acute simple UTI: Of all 7 cases evaluable by the Japanese UTI Committee's criteria, results were judged as excellent in 6 and moderate in 1 after 200 mg/day administration of the drug for 3 days.

Chronic complicated UTI: Of 15 cases evaluable by the criteria, results were judged as excellent or moderate in 9 cases after 200~600 mg daily administration.

The overall efficacy rate was 60%. The drug was poor against infections with catheter indwelt.

Genital infection: Of 10 cases of bacterial prostatitis, results were good in 3, fair in 2 and poor in 5 after 600 mg/day administration for 7~20 days.

The bacteriological eradication rate was 40% and the clinical efficacy rate 30%.

3) Safety: As to side-effects, stomatitis occurred transiently after 400 mg/day administration in 1 case.

In laboratory tests, slight elevation of GOT, GPT was observed in 1 case.

No side-effects were encountered in the other cases.

All side-effect and abnormal values were slight and transient, and returned to normal after discontinuance of the drug.

4) Conclusions: 7432-S was more potent in acute simple cystitis and chronic complicated UTI (no-catheter indwelt), except in cases infected by *Pseudomonas aeruginosa* or GPC. The drug was effective against bacterial prostatitis caused by *Escherichia coli* but poor in cases infected by GPC.

We therefore conclude that 7432-S is a useful and safe antibiotic against urological infections caused by GNR at a daily dose of 400~600 mg/day.