

泌尿器科領域における 7432-S の基礎的・臨床的検討

磯松幸成・鈴木裕志・清水保夫・河田幸道

福井医科大学泌尿器科学教室*

(主任 河田幸道教授**)

**現 岐阜大学医学部泌尿器科教授

新しく合成された経口セフェム系抗生物質 7432-S に関して基礎的・臨床的検討を加え次の結果を得た。

1. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* などのグラム陰性桿菌に対しては CEX, CCL に比較し極めて強い抗菌力を有するが, グラム陽性球菌に対しては他の二剤に比べても弱い抗菌力しか有しなかった。

2. 経口投与後の血中濃度は 2~3 時間後にピークを有し, また尿中濃度は 2~4 時間尿にピークを有した。投与後 10 時間までの尿中回収率は 48.3% であった。

3. 複雑性尿路感染症 16 名において, 著効 6 例, 有効 2 例で総合臨床効果は 50% であった。

Key words : 7432-S, 尿路感染症, 抗菌力, 吸収排泄, 臨床成績

7432-S は塩野義製薬研究所で新しく合成された経口用セフェム系抗生物質で, グラム陽性球菌及び *Pseudomonas aeruginosa* には抗菌力が弱いものの, グラム陰性桿菌に対してはきわめて優れた抗菌力を有するという特性をもつ。今回, 我々は臨床分離株に対する抗菌力, および健康者における経時的血中濃度及び尿中排泄を測定するとともに, 複雑性尿路感染症患者に本剤を投与し臨床効果について, 検討を加えたので報告する。

I. 基礎的検討

1) 抗菌力

(方法) 臨床分離株の *Escherichia coli* 30 株, *Klebsiella pneumoniae* 29 株, *Serratia marcescens* 20 株, *Proteus mirabilis* 20 株, *Enterococcus faecalis* 18 株に対する MIC を cefaclor (CCL), cephalixin (CEX) を対照薬として, 化学療法学会標準法¹⁾に準じ測定した。

(結果) *E. coli* に関しては 30 株中 25 株が MIC が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で CEX, CCL に比べ 4 管以上優れたものであり, *K. pneumoniae* についても 29 株中 28 株が, *P. mirabilis* についても 20 株中 17 株が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下と優れたものであった。*S. marcescens* に関しては CEX, CCL の MIC がすべて $100 \mu\text{g/ml}$ 以上と耐性を示しているにもかかわらず, 本剤では 50% の株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止された。これに対し,

E. faecalis に関しては CCL, CEX にも劣る抗菌力を示し, 18 株中 16 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった (Fig. 1~Fig. 5)。

2) 吸収・排泄

(方法) 健康男性成人 4 人に本剤 100 mg を食後 30 分後に経口投与し, 投与後 1 時間毎に 10 時間後まで血中濃度を, 又投与後 2 時間毎の尿中濃度を 10 時間後まで測定した。濃度の測定は, *E. coli* 7437 を検定菌とした Agar well method で行なった。

(結果) 本剤投与後の平均血中濃度は 2 時間後に $4.20 \mu\text{g/ml}$, 3 時間後に $4.46 \mu\text{g/ml}$ とピークを示し, 10 時間後には $0.44 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 6)。

平均尿中濃度は 2~4 時間尿で $230 \mu\text{g/ml}$ とピークを示し, 投与後 10 時間の尿中回収率は 48.3% であった (Fig. 7)。

II. 臨床的検討

(方法) 福井医科大学附属病院泌尿器科を受診した外来患者で複雑性尿路感染症を有する 16 例に対し本剤 100 mg 3 カプセルを分 3 で食後に投与し, その臨床効果ならびに副作用につき検討した。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準²⁾に準じておこなった。原則として投与期間は 5 日間としたが, 一部の症例では 14 日間に及ぶものもみられた。16 例の内訳は, 慢性複雑性腎盂腎炎 1 例, 慢性複雑性膀胱炎 15 例であった (Table 1)。

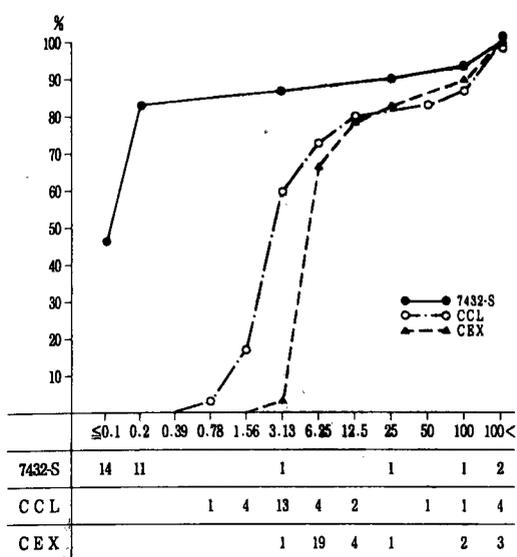


Fig. 1. Cumulative sensitivity distribution of 7432-S against *Escherichia coli* (30 strains).

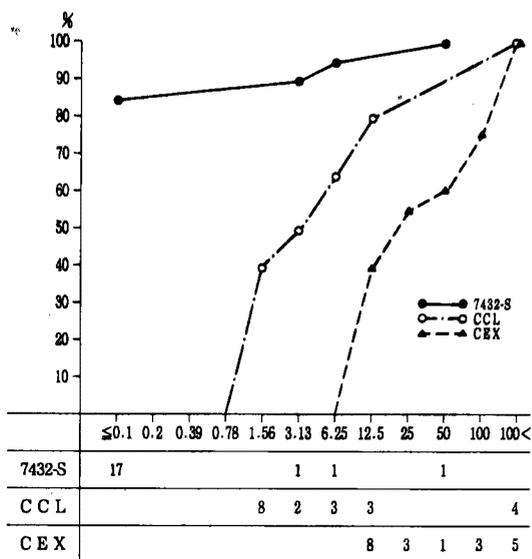


Fig. 3. Cumulative sensitivity distribution of 7432-S against *Proteus mirabilis* (20 strains).

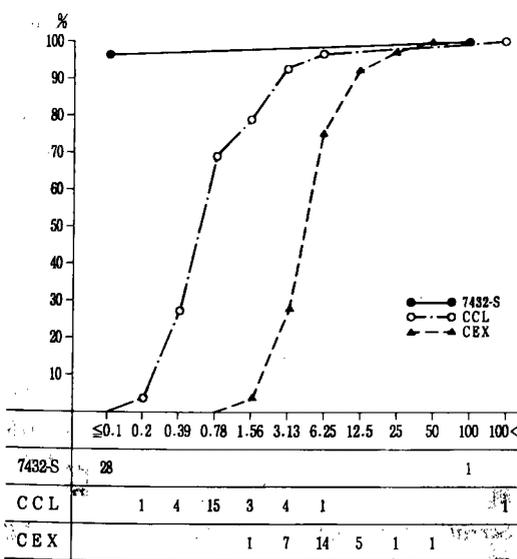


Fig. 2. Cumulative sensitivity distribution of 7432-S against *Klebsiella pneumoniae* (29 strains).

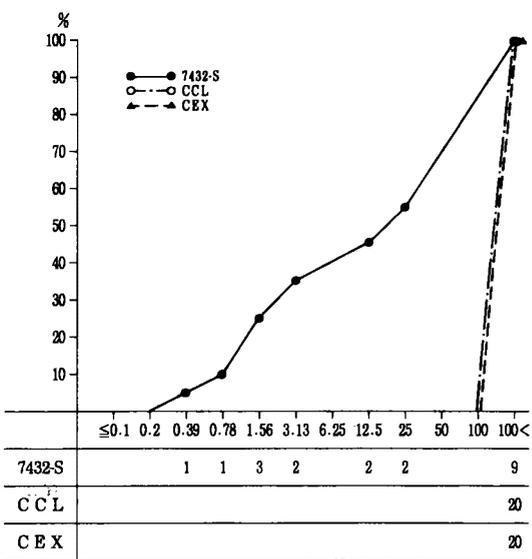


Fig. 4. Cumulative sensitivity distribution of 7432-S against *Serratia marcescens* (20 strains).

(結果) 細菌尿に対する効果は陰性化6例(38%), 菌交代4例(25%), 不変6例(38%)であり, 膿尿に対する効果は正常化10例(63%), 不変6例(38%)で

あった (Table 2). 疾患病態群別にみると, 第1群で2例中1例有効, 第2群で2例中2例著効, 第3群で1例著効, 第4群では11例中著効3例, 有効1例であり

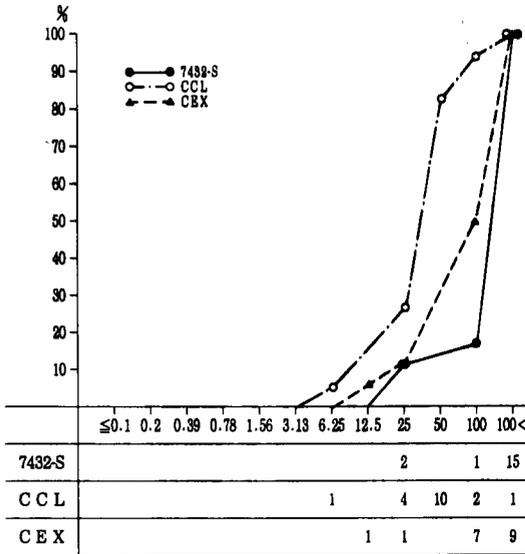


Fig. 5. Cumulative sensitivity distribution of 7432-S against *Enterococcus faecalis* (18 strains).

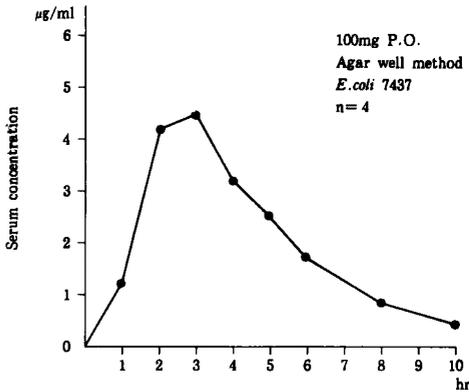


Fig. 6. Serum level of 7432-S in healthy volunteer.

複数菌感染症例は今回の検討では含まれなかった (Table 3)。疾患病態群にかたよりはみられたものの、総合臨床効果では著効6例、有効2例で総合有効率は50%であった。複雑性尿路感染症16例から分離された菌株は16株で、本剤投与後10株が消失した。*E. coli* *K. pneumoniae* の各3株はすべて消失したが、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*,

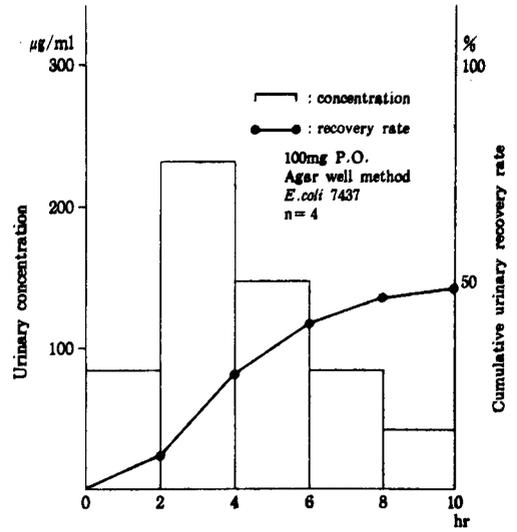


Fig. 7. Urinary excretion of 7432-S in healthy volunteer.

Pseudomonas aeruginosa はほとんど残存した (Table 4)。投与後出現菌は6種8株であり、グラム陽性球菌が5株 (63%) を占めていた (Table 5)。本剤を投与した16例において自覚的副作用は認められず、14日間の長期投与した3例では投与前後で臨床検査成績の異常は認められなかった。

III. 考 案

本剤は尿路感染症の原因菌として頻度の高いグラム陰性桿菌、特に *E. coli*, *Klebsiella* にきわめて強い抗菌力を有するといわれており、今回我々の行った抗菌力測定においても *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* に対し、CEX, CCL に比較し非常に優れた結果であり充分満足できるものであった。血中濃度推移では投与後2~3時間後に4.46 µg/ml とピークを示し、この値は CEX, CCL と同様もしくは高く、また cefixime (CFIX) に比べれば非常に高いものであった。尿中濃度・尿中回収率の検討では尿中濃度のピークは2~4時間尿にありピーク値は230 µg/ml であり、10時間後における尿中回収率は48.3%で、従来報告されている CEX³⁾, CCL⁴⁾ に比べれば低値を示すものの本剤と

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment Dose Route Duration	Symptoms	Pyuria	Bacteriuria*		MIC	UTI	Evaluation**	Side effects
									Species	Count				
1	73	M	C. C. C. Bladder cancer	-	IV	100mg x 3 P.O. 5	-	+	<i>E. cloacae</i>	≥10 ⁵	-	Poor	Good	-
2	64	M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	IV	100mg x 3 P.O. 5	-	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	-	Poor	Poor	-
3	86	M	C. C. C. Post-prostatectomy	-	II	100mg x 3 P.O. 5	-	#	<i>K. pneumoniae</i>	≥10 ⁵	0.2	Excellent	Excellent	-
4	27	F	C. C. C. Neurogenic bladder	-	IV	100mg x 3 P.O. 7	-	+	<i>E. coli</i>	≥10 ⁵	<0.1	Moderate	Good	-
5	54	M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	IV	100mg x 3 P.O. 5	-	#	<i>S. epidermidis</i> <i>a-streptococcus</i> <i>E. aerogenes</i>	4 x 10 ⁴ 3 x 10 ⁴ ≥10 ⁵	>100	Excellent	Excellent	-
6	77	M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	IV	100mg x 3 P.O. 7	-	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	-	Poor	Good	-
7	70	M	C. C. C. Post-prostatectomy	-	II	100mg x 3 P.O. 5	-	#	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> <i>K. pneumoniae</i> (-)	4 x 10 ⁴ 8 x 10 ⁴ 10 ⁵ -	25	Excellent	Excellent	-
8	55	F	C. C. C. Neurogenic bladder	-	IV	100mg x 3 P.O. 5	-	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	>100	Poor	Good	-
9	82	F	C. C. C. Contracted bladder	-	IV	100mg x 3 P.O. 14	-	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	>100	Poor	Poor	-
10	28	M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	IV	100mg x 3 P.O. 5	-	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁵ 10 ⁵	-	Excellent	Excellent	-
11	56	M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	IV	100mg x 3 P.O. 7	-	#	<i>S. aureus</i>	≥10 ⁵	>100	Poor	Poor	-
12	53	F	R-hydronephrosis	-	III	100mg x 3 P.O. 7	+	#	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> (-)	≥10 ⁵ ≥10 ⁵ -	<0.1	Excellent	Excellent	-
13	82	M	C. C. C. Contracted bladder (urethra)	+	I	100mg x 3 P.O. 7	-	+	<i>A. calcoaceticus</i> NF GNR	10 ⁵ 10 ⁵	-	Moderate	Good	-
14	71	F	C. C. C. Neurogenic bladder	-	IV	100mg x 3 P.O. 14	-	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵	0.20	Excellent	Excellent	-
15	64	M	C. C. C. B. P. H.	+	I	100mg x 3 P.O. 14	-	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	25 >100	Poor	Good	-
16	54	M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	IV	100mg x 3 P.O. 14	-	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	>100 >100	Poor	Poor	-

* before treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee

Dr : Dr's evaluation

after treatment

Table 2. Overall clinical efficacy of 7432-S in complicated UTI
100 mg×5-day treatment

Pyuria Bacteriuria				Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	8			8 (38%)
Decreased				(%)
Replaced	2		2	4 (25%)
Unchanged	2		4	6 (38%)
Effect on pyuria	10 (63%)	0 (%)	6 (38%)	Patient total 16
	Excellent	6 (38%)		Overall effectiveness rate 8/16 (50%)
	Moderate	2		
	Poor (including Failure)	8		

Table 3. 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)	2 (13%)		1	1	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (13%)	2			100%
	3rd group (Upper UTI)	1 (6%)	1			100%
	4th group (Lower UTI)	11 (68%)	3	1	7	36%
	Sub total	16 (100%)	6	2	8	50%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	(%)				%
	6th group (Catheter not indwelt)	(%)				%
	Sub total	(%)				%
Total		16 (100%)	6	2	8	50%

同系統のCFIX⁶⁾や ceferam pivoxil (CFTM-PI)⁶⁾に比較すれば高値を示しており、経口・食後投与の抗生物質としては十分な回収率といえよう。

臨床効果については、複雑性尿路感染症 16 例における総合有効率は 50% で、ニューキノロン系抗菌剤に比べれば効果が劣ることは否めない。しかしながら同系統のセフェム系抗生物質 CFIX, CFTM-PI の総合有効率がそれぞれ 61.7%⁷⁾, 63.4%⁸⁾ であり、今回の我々の検討症例 16 例中 7 例における原因菌が、本剤の適応外

の菌種であったことを考え併せれば、満足できる結果であろう。ちなみに適応菌種である症例の 9 株では、1 例の *E. coli* を除き 8 株 (89%) が除菌されており、*in vitro* の結果が反映しているものと思われた。副作用に関しては自覚的なものはいっさい認められず、また 14 日間投与の 3 例においても投与による臨床検査値の変動はなく安全性についても問題はみられなかった。

以上の成績より 7432-S は本剤に感受性を有する原因菌による複雑性尿路感染症に対しては有用な薬剤であ

Table 4. Bacteriological response to 7432-S in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	4	1 (25%)	3
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100%)	
		(%)	
Total	16	10 (63%)	6

* regardless of bacterial count

Table 5. Strains* appearing after 7432-S treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	2 (25 %)
<i>E. faecalis</i>	2 (25 %)
α -streptococcus	1 (12.5%)
<i>Corynebacterium</i>	1 (12.5%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (12.5%)
NF-GNR	1 (12.5%)
Total No. of strains	8 (100 %)
No. of patients	4

* regardless of bacterial count

ると考えられた。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 : 1~2, 1975
- 2) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34 : 408~442, 1986
- 3) R. L. PERKINS, et al: Am. J. Med. Sci, 256 (2) : 122, 1968
- 4) 神木照雄：Cefaclor の臨床第一相試験。Chemo-

therapy 27 : 158~173, 1979

- 5) 第31回日本化学療法学会 東日本支部総会, 新薬シンポジウム, FK 207. 横浜, 1984
- 6) 嶋田甚五郎：第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588. 吸収・分布・代謝・排泄。東京, 1985
- 7) 荒川創一, 他：複雑性尿路感染症に対する Cefixime と Cephalexin 複粒の二重盲検法による比較試験。西日泌尿 48 : 645~674, 1986
- 8) 河田幸道, 他：複雑性尿路感染症に対する T-

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON 7432-S IN THE FIELD OF UROLOGY

YUKISHIGE ISOMATSU, HIROSHI SUZUKI, YASUO SHIMIZU
and YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School, Fukui
23-28, Shimoaitsuiki, Matsuokacho, Yoshida-gun, Fukui 910-11, Japan

We performed experimental and clinical studies on 7432-S, a new cephem antibiotic for oral use.

1) 7432-S had potent antibacterial activity compared with cephalexin(CEX) and cefaclor(CCL) against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteu mirabilis* and other Gram-negative bacilli.

7432-S was less active, however, than CEX and CCL against Gram-positive cocci.

2) 7432-S was administered orally to healthy volunteers. The drug was given in a single dose of 100 mg with food.

A maximal mean blood level of $4.20 \mu\text{g/ml}$ was achieved 2 h after administration and a maximal urine level was detected 2-4 h after administration.

The recovery rate in urine after 10 h was 48.3%.

3) Sixteen patients with complicated urinary tract infection were evaluated by the criteria of the Japanese UTI Committee.

The results were excellent in 6 cases and moderate in 2, and the overall clinical efficacy rate was 50%.