

## 泌尿器科領域における 7432-S の臨床的検討

荒川創一・高木伸介・前田浩志

柯 昭仁・藤井 明・浜口毅樹・守殿貞夫

神戸大学医学部 泌尿器科学教室\*

梅津敬一・川端 岳・石神襄次

国立神戸病院 泌尿器科

山崎 浩

三木市立三木市民病院 泌尿器科

大島秀夫・永田 均・岩本孝弘

兵庫県立加古川病院 泌尿器科

片岡頌雄・松下全己・後藤紀洋彦

西脇市立西脇病院 泌尿器科

新経口用セフェム系抗生剤 7432-S の尿路感染症 67 例に対する臨床効果および安全性を検討し、以下の結果を得た。

(1)急性単純性膀胱炎(20例):20例に、1日200mg分2、3日間経口投与した。20例中、主治医判定による有効率は90%であった。UTI薬効評価基準合致の18例では、著効13例、有効5例、無効0例で、有効率100%であった。除菌率は100%(21/21)であり、投与後出現菌は12株認められた。

(2)複雑性尿路感染症(47例):47例に、1日200mg~600mgを分2~3、5日間経口投与した。主治医判定のおこなわれた45例中、有効率は53%であった。UTI薬効評価基準合致の38例では、著効14例、有効12例、無効12例で、有効率68%であった。除菌率は82%(42/45)であり、投与後出現菌は13株認められた。

(3)安全性(87例):自覚的副作用は1例も認められなかった。3例で臨床検査値の異常変動(好中球減少、GOT・GPT・ALP上昇、ALP・BUN上昇)が認められたが、いずれも軽度かつ一過性であった。

Key words: 7432-S, Oral cephem, Urinary tract infection

7432-S(化学構造式:Fig.1)は、塩野義製薬研究所において開発された新しい経口用セフェム系抗生物質であり、その抗菌スペクトラムはグラム陰性菌に巾広くかつ強いこと、グラム陽性菌にも一部抗菌活性を有することを特徴としている。本物質は、健康成人男子に経口投与された場合、腸管から速やかに吸収され、比較的高い血中濃度を示す。すなわち、その単回投与での最高血中濃度は、100mgでは、4.13 $\mu$ g/ml、200mgでは、8.48 $\mu$ g/mlであることが知られている<sup>1)</sup>。また、尿中へも高濃度で排泄されるので、尿路感染症に対する効果が期待されることから、今回著者らは、急性単純性膀胱

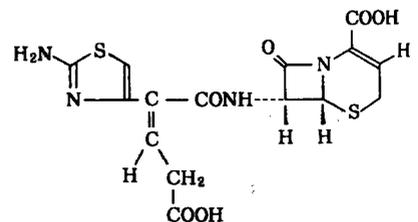


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

炎および複雑性尿路感染症に使用し、臨床効果および安全性につき検討したので、その成績を報告する。

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms *	Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation **		Side effects
			Dose (gx/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr	
1	67 F	AUC	0.1x2	3	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-
							<i>E. faecium</i>	10 <sup>3</sup>	8.25			
2	36 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	Excellent	Excellent	-
							-	-	-			
3	49 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Excellent	Good	-
							-	-	-			
4	38 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	Excellent	Excellent	-
							<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup>	12.5			
5	69 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	Excellent	Excellent	-
							<i>E. faecalis</i>	10 <sup>8</sup>	>200			
							<i>S. hominis</i>	10 <sup>8</sup>	>200			
							<i>E. avium</i>	10 <sup>8</sup>	50			
6	46 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-
							-	-	-			
7	33 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	Excellent	Excellent	-
							-	-	-			
8	31 F	AUC	0.1x2	4	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-
							-	-	-			
9	65 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	Excellent	Excellent	Neutro ↓
							-	-	-			
10	25 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	-	Excellent	Good	-
							-	-	-			
11	49 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	0.20	Excellent	Excellent	-
							<i>E. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	200			
12	63 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-
							<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>	12.5			
							<i>S. haemolyticus</i>	10 <sup>7</sup>	>200			
							-	-	-			
13	58 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	-	Excellent	Excellent	-
							-	-	-			
14	53 F	AUC	0.1x2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	-	Moderate	Fair	-
							<i>E. faecalis</i>	10 <sup>2</sup>	>200			
15	23 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	-	Moderate	Excellent	-
							<i>S. haemolyticus</i>	10 <sup>3</sup>	100			
							<i>S. capitis</i>	10 <sup>3</sup>	>200			
16	26 F	AUC	0.1x2	3	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	0.78	Moderate	Good	-
							-	-	-			
17	35 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.78	Moderate	Good	-
							<i>E. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	>200			
							<i>E. faecium</i>	10 <sup>4</sup>	-			
18	68 F	AUC	0.1x2	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.39	Moderate	Excellent	-
							<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup>	50			
							<i>S. haemolyticus</i>	10 <sup>3</sup>	>200			
19	61 F	AUC	0.1x2	3	+	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup>	1.56	/	Poor	-
							<i>S. haemolyticus</i>	10 <sup>4</sup>	>200			
							<i>E. avium</i>	10 <sup>4</sup>	200			
20	60 F	AUC	0.1x2	3	#	#	?	-	-	/	Excellent	-
							<i>S. aureus</i>	10 <sup>3</sup>	-			
							<i>E. faecium</i>	10 <sup>3</sup>	-			

AUC: Acute uncomplicated cystitis,

\* Before treatment  
After treatment

\*\* UTI: Criteria by the UTI Committee

Dr: Dr's evaluation

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

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	13		2							15 (83%)
	Decreased (Replaced)	2	1								3 (17%)
	Unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		18 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			Patient total 18
Effect on pyuria		15 (83%)			1 (6%)			2 (11%)			
<input checked="" type="checkbox"/>	Excellent	13 (72%)			Overall effectiveness rate 18/18 (100%)						
<input type="checkbox"/>	Moderate	5									
<input type="checkbox"/>	Poor	0									

Table 3. Bacteriological response to 7432-S in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>S.epidermidis</i>	1	1 (100)	0
<i>S.haemolyticus</i>	1	1 (100)	0
<i>E.faecalis</i>	1	1 (100)	0
<i>E.coli</i>	17	17 (100)	0
<i>P.mirabilis</i>	1	1 (100)	0
Total	21	21 (100)	0

\* regardless of bacterial count

## I. 対象および方法

(対象): 検討対象は、昭和61年3月より63年2月の間に表記施設泌尿器科で治療を受けた急性単純性膀胱炎20例および複雑性尿路感染症47例である。

(投与方法および効果判定)

## i) 急性単純性膀胱炎

1回100mgを1日2回3日間投与し、UTI薬効評価基準<sup>2)</sup>(以下UTI基準)および主治医による効果判定を行った。UTI基準による判定をおこない得たのは18例であった。

## ii) 複雑性尿路感染症

1回100mgまたは200mgを1日2または3回5日間投与し、急性単純性膀胱炎と同様にUTI基準と主治医による判定を行った。38例でUTI基準による判定が可能であった。

## II. 結 果

## I) 臨床効果

i) 急性単純性膀胱炎 (Table. 1)。

UTI基準による総合臨床効果 (Table. 2) は、18例

Table 4. Relation between MIC and bacteriological response to 7432-S treatment

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												Inoculum size $10^8$ CFU/ml	Not done	Total		
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100				200	200<
<i>S. epidermidis</i>									1/1								1/1
<i>S. haemolyticus</i>														1/1			1/1
<i>E. faecalis</i>														1/1			1/1
<i>E. coli</i>		4/4	5/5	2/2	2/2											4/4	17/17
<i>P. mirabilis</i>			1/1														1/1
Total		4/4	6/6	2/2	2/2				1/1					2/2	4/4	21/21	

Table 5. Strains appearing after 7432-S treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	2 (17%)
<i>S. hominis</i>	1 (8%)
<i>S. haemolyticus</i>	2 (17%)
<i>S. capitis</i>	1 (8%)
<i>E. faecalis</i>	3 (25%)
<i>E. faecium</i>	2 (17%)
<i>E. avium</i>	1 (8%)
Total	12 (100%)

\* regardless of bacterial count.

中著効 13 例, 有効 5 例, 無効 0 例で有効率 100%であった。細菌学的効果 (Table. 3) をみると, 全体で 21 株中全株が消失している。最も多く分離されたのは, *Escherichia coli* (17 株) であった。MIC との関係 (Table. 4) は *Sataphylococcus haemolyticus* と *Enterococcus faecalis* 各 1 株が, MIC 200  $\mu\text{g/ml}$  を超えていたが, 他は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布しており, グラム陰性菌はすべて 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。投与後出現菌 (Table. 5) は, *E. faecalis* など全部で 7 菌種 12 株認められた。

主治医判定では, 20 例中, 著効 14 例, 有効 4 例, やや有効 1 例, 無効 1 例で, 有効率 90%であった。

ii) 複雑性尿路感染症 (Table. 6)

UTI 基準で判定し得た 38 例中 (Table. 7), 著効 14 例, 有効 12 例, 無効 12 例で, 総合有効率は 68%で

あった。これを病態疾患群別にみると (Table. 8), 3, 4 および 6 群が多くを占めており, その有効率はそれぞれ 100%, 76% および 56% であった。細菌学的効果 (Table. 9, 10) は全体で 51 株中 42 株 (82%) が消失しており, 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下の 28 株はすべて除菌されている。一方, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上では, 18 株中除菌率は 61% と低くなっている。グラム陰性菌で存続したのは, *Pseudomonas aeruginosa* 3 株のみであり, グラム陰性菌全体の除菌率は 92% (35/36) であったのに対し, グラム陽性菌では 54% (7/13) とやや低く, 本剤の *in vitro* 抗菌活性を反映する成績となっている。投与後出現菌 (Table. 11) は, 全体で 13 株みられ, うち 9 株がグラム陽性菌であった。

主治医判定成績は, 判定のおこなわれた 45 例中, 著効 6 例, 有効 18 例, やや有効 6 例, 無効 15 例で有効率 53% であった。

II) 安全性

i) 副作用

総計で 67 例中, 自他覚的副作用は 1 例も認められなかった。

ii) 臨床検査値異常

67 例中, 1 例で好中球の減少, 1 例で GOT, GPT, ALP の上昇, 1 例で ALP, BUN の上昇が認められたが, 一過性のものであった。

### III. 考 察

近年の経口用抗菌薬開発には 2 つの流れがある。すなわち new quinolone と new oral cephem といわれるものがそれである。前者では, Norfloxacin (NFLX<sup>2)</sup>), Ofloxacin (OFLX<sup>4)</sup>), Enoxacin (ENX<sup>5)</sup>), Cipro-

Table 6 - 1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with 7432-S

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					Dose (gX/day)	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr	
21	77 M	C.C.C.	-	G-2	0.2x2	5	#	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup>	-	Poor	Poor	-
		B.P.H. post op						<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup>	-			
22	61 M	C.C.C.	-	G-2	0.1x2	5	#	<i>S. haemolyticus</i>	10 <sup>4</sup>	> 200	Poor	Poor	-
		B.P.H. post op						<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	> 200			
23	69 M	C.C.C.	-	G-2	0.1x2	5	#	<i>S. aureus</i>	10 <sup>4</sup>	> 200	Poor	Poor	-
		B.P.H. post op						<i>S. aureus</i>	10 <sup>5</sup>	> 200			
24	38 F	C.C.P.	-	G-3	0.2x3	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	0.20	Excellent	Good	-
		Rt-hydronephrosis						-	-	-			
25	56 F	C.C.P.	-	G-3	0.1x3	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	0.05	Excellent	Excellent	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑
		Lt-ureteral stone						<i>S. xylosum</i>	10 <sup>2</sup>	3.13			
26	72 F	C.C.P.	-	G-3	0.2x3	5	#	<i>S. agalactiae</i>	10 <sup>4</sup>	12.5	Excellent	Good	-
		Cystic kidney						-	-	-			
27	52 F	C.C.P.	-	G-3	0.2x2	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Excellent	Good	-
		V.U.R.						-	-	-			
28	61 F	C.C.P.	-	G-3	0.2x2	5	#	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>4</sup>	0.1	Excellent	Good	-
		Lt-renal bleeding						-	-	-			
29	43 F	C.C.P.	-	G-3	0.2x3	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.1	Moderate	Good	-
		Rt-hydronephrosis						-	-	-			
30	70 M	C.C.P.	-	G-3	0.1x3	5	#	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	0.03	Moderate	Excellent	-
		B.P.H.						<i>S. haemolyticus</i>	10 <sup>3</sup>	200			
31	55 M	C.C.P.	-	G-3	0.2x3	5	#	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Moderate	Good	-
		Renal stone						-	-	-			
32	74 M	C.C.C.	-	G-4	0.1x3	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Excellent	Good	-
		Penile cancer Urethral stricture						-	-	-			
33	51 M	C.C.C.	-	G-4	0.1x3	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.20	Excellent	Good	-
		B.P.H.						-	-	-			
34	66 F	C.C.C.	-	G-4	0.1x3	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Excellent	Good	-
		Neurogenic bladder						-	-	-			
35	56 F	C.C.C.	-	G-4	0.1x3	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	≤0.05	Excellent	Good	-
		Neurogenic bladder						-	-	-			
36	67 F	C.C.C.	-	G-4	0.1x3	5	+	<i>K. oxytoca</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Excellent	Good	-
		Neurogenic bladder Bladder tumor						-	-	-			
37	57 F	C.C.C.	-	G-4	0.1x2	5	+	<i>K. oxytoca</i>	10 <sup>7</sup>	0.03	Excellent	Excellent	-
		Lt-renal stone						-	-	-			
38	92 M	C.C.C.	-	G-4	0.2x3	5	#	<i>C. diversus</i>	10 <sup>6</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-
		Urethral stricture						-	-	-			
39	51 M	C.C.C.	-	G-4	0.2x3	5	#	<i>P. stuartii</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Excellent	Good	-
		Neurogenic bladder Bladder stone						-	-	-			
40	62 F	C.C.C.	-	G-4	0.2x3	5	+	<i>A. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	12.5	Moderate	Good	-
		Neurogenic bladder						-	-	-			

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

V.U.R. : Vesicoureteral reflux

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

Table 6-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with 7482-S

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					Dose (g/day)	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr	
41	72 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.2×2	5	+ -	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup>	0.05 > 800	Moderate	Good	-
42	80 F	C.C.C. Bladder neck papilloma	-	G-4	0.2×3	5	# +	<i>P. mirabilis</i> -	10 <sup>5</sup> -	0.05 -	Moderate	Good	-
43	87 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.2×3	5	# +	α-haemolytic <i>Streptococcus</i> -	10 <sup>6</sup> -	- -	Moderate	Good	-
44	69 F	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	0.1×2	5	+ ±	<i>C. freundii</i> <i>P. maltophilia</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>2</sup>	0.39 -	Moderate	Fair	-
45	70 M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.1×3	5	+ -	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	50 > 200	Poor	Fair	-
46	81 M	C.C.C. Prostatic cancer	-	G-4	0.1×2	5	# #	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	> 200 > 200	Poor	Fair	-
47	71 M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.2×3	5	# #	<i>P. alcaligenes</i> <i>P. cepacia</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	100 800	Poor	Poor	-
48	61 M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.2×3	5	+ +	<i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	800 800	Poor	Poor	-
49	70 F	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-5	0.1×2	5	# #	<i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	> 200 3.13 200	Poor	Poor	-
50	70 F	C.C.C. Bladder tumor post TUR BT	-	G-6	0.1×2	5	+ -	<i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> -	10 <sup>4</sup> -	> 200 ≤ 0.05	Excellent	Excellent	-
51	77 M	C.C.C. Prostatic cancer	-	G-6	0.1×3	5	+ -	<i>M. Morganii</i> <i>E. aerogenes</i> <i>S. aureus</i> <i>A. denitrificans</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> -	≤ 0.05 200 100 -	Moderate	Poor	-
52	71 F	C.C.C. Bladder tumor	-	G-6	0.1×3	5	+ -	<i>K. pneumoniae</i> NF-GNR <i>S. aureus</i> <i>A. calcoceticus</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	0.03 ≤ 0.05 - > 200	Moderate	Fair	-
53	70 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-6	0.1×2	5	± -	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus sp</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	> 200 200 -	Moderate	Poor	-
54	20 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-6	0.2×3	5	+ +	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> -	10 <sup>6</sup> -	0.05 800 -	Moderate	Good	-
55	74 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-6	0.2×3	5	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. aerium</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	6.25 0.20 6.25 > 200 -	Poor	Poor	-
56	58 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-6	0.2×3	5	+ -	<i>K. oxytoca</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	0.39 0.10 25 25 25	Poor	Good	-
57	54 F	C.C.C. Bladder tumor	-	G-6	0.1×3	5	+ +	<i>S. capitis</i> <i>E. aerium</i> <i>E. aerium</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	- 12.5 0.20	Poor	Poor	-
58	63 M	C.C.C. B.P.H. post op	-	G-6	0.1×2	5	+ #	<i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	> 200 ≤ 0.05 200	Poor	Poor	-
59	38 F	C.C.C. Bladder neck leukoplakia	-	/	0.2×2	5	+ -	<i>E. coli</i> YLO -	10 <sup>3</sup> -	0.10 -	/	Excellent	-
60	83 M	C.C.C. Urethral tumor	-	/	0.2×3	5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> YLO <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	1.56 6.25 > 200	/	Poor	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment

\* After treatment

\*\* UTI : Criteria by the UTI committee

\*\* Dr : Dr's evaluation

Table 6 - 3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with 7432-S

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Cath- eter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					Dose (g/day)	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr	
61	88 M	C.C.C.	-	/	0.1×3	5	#	?	-	-	/	Poor	-
		B.P.H.						-	-				
62	64 M	C.C.C.	/	/	0.2×2	5	#	YLO	-	-	/	Unknown	-
		B.P.H.						+	YLO				
63	71 M	C.C.C.	-	/	0.2×3	4	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>	100	/	Poor	-
		B.P.H. post op						#	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>			
64	44 F	C.C.C.	-	/	0.2×3	3	#	<i>C. freundii</i>	10 <sup>5</sup>	-	/	Poor	-
		Neurogenic bladder						#	<i>E. aerogenes</i>	10 <sup>5</sup>			
65	60 M	C.C.C.	-	/	0.2×3	5	-	<i>E. aerogenes</i>	10 <sup>3</sup>	-	/	Fair	AL.Paet BUN ↑
		B.P.H.						-	-	-			
66	77 M	C.C.C.	-	/	0.2×3	5	#	-	-	-	/	Fair	-
		B.P.H. Neurogenic bladder						-	-	-			
67	77 F	C.C.C.	-	/	0.2×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>3</sup>	-	/	Unknown	-
		Neurogenic bladder						±	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup>			

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment  
After treatment

\*\* UTI : Criteria by the UTI committee  
Dr : Dr's evaluation

Table 7. Overall clinical efficacy of 7432-S in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	14	2	5	21 (55%)
Decreased				( % )
Replaced	5		1	6 (16%)
Unchanged	2		9	11 (29%)
Efficacy on pyuria	21 (55%)	2 ( 5%)	15 (39%)	Patient total 38
Excellent	14 (37%)		Overall effectiveness rate 26 / 38 (68%)	
Moderate	12			
Poor	12			

floxacin (CPFX<sup>®</sup>), がすでに市販され、後者では Cefixime (CFIX<sup>®</sup>), Ceftoram pivoxil (CFTM-PI<sup>®</sup>) が上市に至っている。この両者は、ともに広範な抗菌活性を示し、そのスペクトラムの上で、弱毒グラム陰性菌すなわち従来の経口抗菌剤に耐性であったセラチア、シトロバクターなどにも適応が広がったことが画期

的な進歩といえる。これら二系統経口薬を比較した場合、緑膿菌と腸球菌に対する抗菌活性では、ニューキノロンがすぐれているが、安全性の面ではニューセフェムにおいて明らかに優位といえる。特に、小児や妊婦に使用し得る点などでは、セフェム剤での適応がより広いと考えられる。

Table 8. 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%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 ( 8%)			3	0%
	3rd group (Upper UTI)	8 ( 21%)	5	3		100%
	4th group (Lower UTI)	17 ( 45%)	8	5	4	76%
	Sub total	28 ( 74%)	13	8	7	75%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 ( 3%)			1	0%
	6th group (Catheter not indwelt)	9 ( 24%)	1	4	4	56%
	Sub total	10 ( 26%)	1	4	5	50%
Total		38 (100%)	14	12	12	68%

このような中において、7432-S も new oral cephem のひとつとして開発されている。本剤は、グラム陰性菌に対しては既存の経口セフェム (CFIX, CFTM-PI を含む) のいかなるものにも優るとも劣らず強く強い抗菌力を有しているが、緑膿菌に対しては臨床上的耐性の領域の MIC を示す<sup>1)</sup>。グラム陽性菌に対しては *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. faecalis* に感受性は低い。

本剤は内服後の腸管からの吸収は良好で、健康成人男子においては、単回投与 100 mg で 4.13  $\mu$ g/ml, 200 mg で 8.48  $\mu$ g/ml と同系統の中では高い血中濃度に達し、尿中回収率も 12 時間までに 65~71% と良好である<sup>1)</sup>。

以上の基礎的成績から、急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症に対する有用性が期待されたので、これらに対する本剤の臨床的有用性を検討した。

その結果、急性単純性膀胱炎に対しては、UTI 基準合致の 18 例中 100% の有効率を示し、起炎菌の全株が除菌された。複雑性尿路感染症では UTI 基準に合致した 38 例の有効率は 68% と、経口剤としては満足し得る成績であった。複雑性尿路感染症に対する成績を 1 日用量別にみると (Table. 12), 200 mg 分 2 (9 例) で 44%, 300 mg 分 3 (11 例) で 82%, 400 mg 分 2 (4 例) で 75%, 600 mg 分 3 (14 例) で 71% となる。本剤は、血中半減時間が 70~110 分と比較的長いことから、2 分割

投与の有用性も期待されるが、今回は、結果として 3 分割投与例が多かった。そこで、1 日用量 300 mg 分 3 と 600 mg 分 3 投与群の成績を UTI 群別における 3, 4 および 6 群をまとめて比較すると (Table. 13), 300 mg 分 3 で 82%, 600 mg 分 3 で 71% と前者で高いという結果であった。これは、600 mg 分 3 では 6 群に該当する症例のうち、*P. aeruginosa* の分離されたものが 2 例含まれていたことが一因と考えられる。これらのことから、*E. coli* が主体といえる急性単純性膀胱炎では 1 日 200 mg 分 2 投与で十分効果が期待し得るが、複雑性尿路感染症では症例により 300~600 mg の用量を適宜選択すべきものと考えられる。

投与後出現菌については、急性単純性膀胱炎でも 18 例中 7 例で計 12 株と比較的多く分離され、しかもそれら全てがグラム陽性菌であった。ただし、その菌数をみると、 $10^2$ /ml が 4 例、 $10^3$ /ml が 2 例、 $10^4$ /ml が 1 例と、少数菌のものが多く、また、これら出現時の膿尿は 0~4/hpf が 5 例、5~9/hpf が 2 例と大多数で正常化しており、投与後出現菌が病原性を発揮していることは考えにくく、臨床的には問題にならないものと思われた。

安全性に関しては、本剤投与による副作用は 1 例もみられず、臨床検査値上では軽度の GOT, GPT の上昇などが一部にみられたが、特別問題となるものではなかったことから、評価してよいと思われる。

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to 7432-S treatment

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^8$ cfu/ml													Not done	Total	
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200			200<
<i>S.aureus</i>														0/1	0/1	
<i>S.epidermidis</i>														0/1	0/1	
<i>S.capitis</i>														1/1	1/1	
<i>Staphylococcus</i> sp.													1/1		1/1	
<i>S.agalactiae</i>									1/1						1/1	
<i>S.haemolyticus</i>													1/1		1/1	
$\alpha$ -haemolytic <i>Streptococcus</i>														1/1	1/1	
<i>E.faecalis</i>														2/4	2/4	
<i>E.faecium</i>														0/1	0/1	
<i>E.avium</i>									0/1						0/1	
<i>E.coli</i>	4/4	1/1	2/2												7/7	
<i>K.pneumoniae</i>	4/4													1/1	5/5	
<i>K.oxytoca</i>	2/2			1/1											3/3	
<i>P.mirabilis</i>	4/4														4/4	
<i>P.vulgaris</i>	1/1	1/1	1/1												3/3	
<i>M.morganii</i>	1/1														1/1	
<i>P.stuartii</i>	1/1														1/1	
<i>E.cloacae</i>		1/1													1/1	
<i>E.aerogenes</i>														1/1	1/1	
<i>C.freundii</i>				1/1											1/1	
<i>C.diversus</i>	1/1														1/1	
<i>P.aeruginosa</i>								0/1		0/1	0/1		1/1		1/4	
<i>S.marcescens</i>							1/1								1/1	
<i>A.faecalis</i>									1/1	1/1					2/2	
<i>P.alcaligenes</i>												1/1			1/1	
NF-GNR	1/1														1/1	
<i>F.odoratum</i>													1/1		1/1	
Total	19/19 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)			1/1 (100%)	0/1 (0%)	2/3 (67%)	1/2 (50%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	5/9 (56%)	4/5 (80%)	42/51 (82%)

以上の結果から、7432-Sは、尿路感染症に対し有用な経口抗生剤と考えられた。

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

Isolate	No. of strains	Eradicate (%)	Persisted *
<i>S. aureus</i>	1	0 ( 0)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	0 ( 0)	1
<i>S. capitis</i>	1	1 (100)	0
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1 (100)	0
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100)	0
<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100)	0
<i>a</i> -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1 (100)	0
<i>E. faecalis</i>	4	2 ( 50)	2
<i>E. faecium</i>	1	0 ( 0)	1
<i>E. avium</i>	1	0 ( 0)	1
<i>E. coli</i>	7	7 (100)	0
<i>K. pneumoniae</i>	5	5 (100)	0
<i>K. oxytoca</i>	3	3 (100)	0
<i>P. mirabilis</i>	4	4 (100)	0
<i>P. vulgaris</i>	3	3 (100)	0
<i>M. morgani</i>	1	1 (100)	0
<i>P. stuartii</i>	1	1 (100)	0
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100)	0
<i>C. freundii</i>	1	1 (100)	0
<i>C. diversus</i>	1	1 (100)	0
<i>P. aeruginosa</i>	4	1 ( 25)	3
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100)	0
<i>A. faecalis</i>	2	2 (100)	0
<i>P. alcaligenes</i>	1	1 (100)	0
NF-GNR	1	1 (100)	0
<i>F. odoratum</i>	1	1 (100)	0
Total	51	42 ( 82)	9

\* regardless of bacterial count

Table 11. Strains\* appearing after 7432-S treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains ( %)
<i>S. aureus</i>	2 ( 15%)
<i>S. epidermidis</i>	1 ( 8%)
<i>S. xyloso</i>	1 ( 8%)
<i>S. haemolyticus</i>	1 ( 8%)
<i>E. faecalis</i>	1 ( 8%)
<i>E. avium</i>	1 ( 8%)
<i>E. faecium</i>	2 ( 15%)
<i>P. cepacia</i>	1 ( 8%)
<i>P. maltophilia</i>	1 ( 8%)
<i>A. calcoaceticus</i>	1 ( 8%)
<i>A. dentrificans</i>	1 ( 8%)
Total	13 (100%)

\* regardless of bacterial count

Table 12. Difference of overall clinical efficacy of 7432-S

Daily dose	Patient total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
100mg×2	9	2	2	5	44.4%
200mg×2	4	2	1	1	75.0%
100mg×3	11	6	3	2	81.8%
200mg×3	14	4	6	4	71.4%
Total	38	14	12	12	68.4%

Table 13. Difference of overall clinical efficacy of 7432-S (100mg×3/day : 200mg×3/day)

Daily dose	Group	Patient total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
100mg×3	3rd	2	1	1		100.0%
	4th	6	5		1	83.3%
	6th	3		2	1	66.7%
	Sub total	11	6	3	2	81.8%
200mg×3	3rd	4	2	2		100.0%
	4th	7	2	3	2	71.4%
	6th	3		1	2	33.3%
	Sub total	14	4	6	4	71.4%
Total		25	10	9	6	76.0%

## 文 献

- 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
- 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究回代表): UTI 薬効評価基準 (第二版).  
Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 富岡 収, 他: 泌尿器科領域における AM-715 の基礎と臨床.  
Chemotherapy 29 (S-4) : 546~565, 1981
- 原田益善, 他: 泌尿器科領域における DL-8280 の基礎と臨床.  
Chemotherapy 32 (S-1) : 687~697, 1984
- 荒川創一, 他: 泌尿器科領域における AT-2266 の基礎的および臨床的検討.  
Chemotherapy 32 (S-3) : 776~795, 1984
- 北野喜彦, 他: 泌尿器科領域における BAYo 9867 の基礎と臨床.  
Chemotherapy 33 (S-7) : 699~713, 1985
- 荒川創一, 他: 泌尿器科領域における Cefixime (CFIX) の基礎的および臨床的検討.  
Chemotherapy 33 (S-6) : 704~734, 1985
- 藤井 明, 他: 泌尿器科領域における T-2588 の基礎的および臨床的検討.  
Chemotherapy 34 (S-2) : 753~763, 1986

## CLINICAL STUDIES ON 7432-S IN THE UROLOGICAL FIELD

SOICHI ARAKAWA, SHINSUKE TAKAGI,  
HIROSHI MAEDA, SYOJIN KA, AKIRA FUJII,  
TAKEKI HAMAGUCHI and SADAOKAMIDONO  
Department of Urology, Kobe University School of Medicine  
7, Kusunoki-cho, chome, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

KEIICHI UMEZU, GAKU KAWABATA and JOJI ISHIGAMI  
Department of Urology, Kobe National Hospital, Kobe, Japan

HIROSHI YAMAZAKI  
Department of Urology, Miki City Hospital

HIDEO OSHIMA, HITOSHI NAGATA and TAKAHIRO IWAMOTO  
Department of Urology, Hyogo Prefectural, Kakogawa Hospital

NOBUO KATAOKA, YOSHIMI MATSUSHITA and KIYOHiko GOTO  
Department of Urology, Nishiwaki City Hospital

We studied the clinical efficacy and safety of a new orally administered cephem antibiotic, 7432-S, on 67 patients with urinary tract infections (UTI). The results were as follows:

(1) Acute uncomplicated cystitis (20 patients)

Twenty patients with acute uncomplicated cystitis were given 200 mg of 7432-S divided into two equal oral doses daily for 3 days. The drug was judged to be effective by the physicians in 90% of the cases. In 18 patients complying with the Japanese UTI Drug Effect Evaluation Standards, 13 showed "excellent", and "moderate" in 5. There was no case where the drug had no effect, showing 100% of overall effectiveness rate. The eradication rate was 100% (21/21) and 12 bacterial strains were observed after the treatment.

(2) Complicated urinary tract infections (47 patients)

Fourty-seven patients with complicated UTI were given 200-600 mg of 7432-S divided into two or three equal oral doses daily for five days. The physicians evaluated the response in 45 patients with an efficiency rate of 53%. Of 38 patients complying with the Japanese UTI criteria, 14 showed "excellent", "moderate" in 12 and "poor" in 12, an overall efficiency rate of 68%. The eradication rate was 82% (42/45) and 13 bacterial strains were observed after the treatment.

(3) Safety (67 patients)

No patients had subjective or objective adverse reactions. Abnormal laboratory findings (neutropenia, increased levels of GOT, GPT, ALP and ALP, BUN) were found in three patients, but these were mild and transient.