

尿路感染症に対する 7432-S の臨床的検討

森山浩之・岩佐嗣夫・西本憲治

瀬尾一史・中野 博・碓井 亞

広島大学 医学部 泌尿器科学教室*

北野太路

中国電力(株) 中電病院 泌尿器科

新しく開発された経口用セフェム系抗生物質である 7432-S を尿路感染症 25 例に対して使用し、その有用性を評価するための臨床的検討を行った。症例は急性単純性膀胱炎 1 例、慢性複雑性尿路感染症 24 例であり、投与方法は 1 回 100 mg 内服、1 日 2～3 回、5 日間投与した。

1) 急性単純性膀胱炎は 1 例のみであったが、著効であり、有効率 100% であった。

2) 慢性複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果は著効 2 例、有効 7 例、無効 7 例であり、有効率 56% であった。

3) 細菌学的効果は起炎菌 21 株中 16 株が消失し、細菌消失率は 76% であった。

4) 副作用は全例において認められず、臨床検査値異常は 1 例に GOT、GPT の軽度上昇を、他の 1 例において血清 K の低下を認めた。

Key words: 尿路感染症, 7432-S

7432-S は塩野義製薬研究所で開発された新しい経口用セフェム系抗生物質である。その化学構造を Fig. 1 に示す。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ラムを有し、*Bacteroides fragilis* を除く各種細菌産生の β -lactamase に安定であるとされている¹⁾。今回著者らは本剤を 1 例の急性単純性膀胱炎、24 例の慢性複雑性尿路感染症に投与し、臨床的検討を行ったので報告する。

性複雑性腎盂腎炎 6 例、慢性複雑性膀胱炎 18 例であり、年齢、性別、尿路基礎疾患については Table 1 に示した。

投与方法は 7432-S を 1 回 100 mg、1 日 2～3 回、5 日間経口投与した。本剤の薬効評価に影響を及ぼすと

Table 1. Background of patients treated with 7432-S

1. Acute uncomplicated cystitis (1 patient)
Age : 20 years.
Sex : female
2. Chronic complicated UTI (24 patients)
 - ① Pyelonephritis (6 patients)
Age : 17~73 years.
Sex : male 2, female 4
Underlying condition : Renal stone 3, Renal tumor 1
Polycystic kidney 1, Ureteral stone 1
 - ② Cystitis (18 patients)
Age : 52~89 years.
Sex : male 18
Underlying condition : BPH post op. 9,
Prostatic cancer 4, BPH 3,
Bladder cancer 1
Neurogenic bladder 1

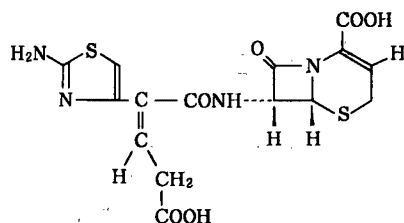


Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with 7432-S

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria [*]			Evaluation ^{**}		Side effects
					Dose (g x/day)	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr	
1	70 M	C.C.C. B.P.H. post ope.	-	G-2	0.1 x 3	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.05	Excellent	Good	-
							-	<i>E. faecium</i>	10 ²	>200			
2	71 M	C.C.C. B.P.H. post ope.	-	G-2	0.1 x 3	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	-	Moderate	Excellent	-
							-	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	-			
3	66 M	C.C.C. B.P.H. post ope.	-	G-2	0.1 x 3	5	+	<i>P. cepacia</i>	10 ⁶	25	Poor	Good	-
							#	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁴	-			
4	85 M	C.C.C. B.P.H. post ope.	-	G-2	0.1 x 3	5	#	<i>S. hominis</i>	10 ⁷	>200	Poor	Good	-
							#	<i>Corynebacterium</i>	10 ³	-			
5	42 M	C.C.P. Renal stone	-	G-3	0.1 x 3	5	#	<i>α-streptococcus</i>	10 ⁶	-	Moderate	Excellent	-
							+	-	-	-			
6	73 M	C.C.P. Renal cancer	-	G-3	0.1 x 3	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.10	Moderate	Excellent	-
							±	-	-	-			
7	64 F	C.C.P. Renal stone	-	G-3	0.1 x 3	5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ³	0.10	Moderate	Good	-
							+	<i>E. faecalis</i>	10 ¹	>200			

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Cath-eter	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria			Evaluation**		Side effects
					Dose (g×/day)	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr	
8	42 M	C.C.P. Polycystic kidney	-	G-3	0.1×3	5	#	<i>K.pneumoniae</i>	10 ⁴	0.78	Poor	Good	-
								<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁵	3.13			
9	17 F	C.C.P. Renal stone	-	G-3	0.1×3	5	#	<i>P.mirabilis</i>	10 ⁵	0.20	Poor	Good	-
								<i>S.epidermidis</i> <i>E.faecalis</i>	10 ³	12.5 >200			
10	60 F	C.C.P. Ureteral stone	-	G-3	0.1×2	5	#	<i>E.coli</i>	10 ⁵	0.78	Excellent	Excellent	-
								<i>S.epidermidis</i>	10 ¹	-			
11	79 M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.1×3	5	#	<i>E.coli</i>	10 ⁵	0.78	Moderate	Fair	-
								<i>E.coli</i> <i>A.xyloxydans</i>	10 ²	0.78 >200			
12	77 M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.1×4	5	#	<i>E.coli</i>	10 ⁵	0.78	Moderate	Excellent	-
								-	-	-			
13	74 M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.1×3	5	#	<i>K.pneumoniae</i>	10 ⁵	≤0.05	Moderate	Fair	-
								<i>P.aeruginosa</i> <i>E.faecalis</i>	10 ⁵	>200 >200			
14	82 M	C.C.C. Prostatic cancer	-	G-6	0.1×3	5	+	<i>E.coli</i> <i>E.faecalis</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>E.faecalis</i>	10 ⁵ 10 ³	0.20 >200 6.25 >200	Poor	Good	-

C.C.P.:Chronic complicated pyelonephritis
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 2-3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with 7432-S

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
					Dose (g x /day)	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr	
15	75 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-6	0.1 x 3	5	+	<i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	>200 >200	Poor	Poor	-
16	72 M	C.C.C. B.P.H post ope.	-	G-6	0.1 x 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>P. maltophilia</i> <i>E. faecalis</i> YLO	10 ⁵ 10 ³	200 25 >200 >200 -	Poor	Excellent	-
17	72 M	C.C.C. B.P.H post ope.	-	/	0.1 x 3	5	-	-	-	-	/	Poor	-
18	60 M	C.C.C. B.P.H post ope.	-	/	0.1 x 3	5	+	<i>S. saprophyticus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ³ -	- -	/	Excellent	-
19	54 M	C.C.C. Prostatic cancer	-	/	0.1 x 3	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	-	/	Good	-
20	89 M	C.C.C. Bladder cancer B.P.H.	-	/	0.1 x 3	5	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁴	-	/	Good	-
21	76 M	C.C.C. Prostatic cancer	-	/	0.1 x 3	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ³	-	/	Good	-

C.C.P: Chronic complicated pyelonephritis

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 2-4. Clinical summary of complicated UTI patients treated with 7432-S

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					Dose (g×/day)	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr	
22	60 M	C.C.C.	-		0.1×3	5	#	<i>S.epidermidis</i>	10 ³	-		Good	
		Prostatic cancer					+	<i>Enterococcus</i>	10 ³	-			
23	73 M	C.C.C.	-		0.1×3	5	#	-	-	-		Unknown	
		B.P.H post ope. Bladder stone					+	-	-	-			
24	63 M	C.C.C.	-		0.1×3	5	+	<i>E.faecalis</i> YLO	10 ³	-		Poor	
		B.P.H post ope.					+	<i>S.aureus</i> <i>E.faecalis</i>	10 ⁶	>200 >200			

C.C.P:Chronic complicated pyelonephritis

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 3. Overall clinical efficacy of 7432-S in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		2		5	6 (38%)
Decreased				1	1 (6%)
Replaced		1		3	7 (44%)
Unchanged		1			2 (13%)
Efficacy on pyuria		4 (25%)	3 (19%)	9 (56%)	Patient total 16
	Excellent	2 (13%)		Overall effectiveness rate 9 /16 (56%)	
	Moderate	7			
	Poor	7			

Table 4. 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 (%)				%
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (25%)	1	1	2	50%
	3rd group (Upper UTI)	6 (46%)	1	3	2	67%
	4th group (Lower UTI)	3 (23%)		3		100%
	Sub total	13 (81%)	2	7	4	69%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (%)				%
	6th group (Catheter not indwelt)	3 (19%)			3	0%
	Sub total	3 (19%)			3	0%
Total		16 (100%)	2	7	7	56%

考えられる抗菌剤や消炎剤などの併用は行わなかった。

尿検査および細菌学的検査の試料として男性では中間尿を、女性ではカテーテル尿を投与前後に採取した。臨床効果の判定はUTI研究会の薬効評価基準(第3版)²⁾にて行った。また尿中分離菌のMICを日本化学療法学会標準法³⁾に従って測定し、臨床効果との関連を検討した。

副作用については、本剤に基づくと考えられるアレルギー症状に注意し、さらに投与前後の末梢血液像、肝機能および腎機能などの検査値の変動を検討した。

II. 成 績

急性単純性膀胱炎は1例のみであったが、この症例では膿尿は正常化し、細菌尿は陰性化したことより総合臨

Table 5. Bacteriological response to 7432-S in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>E. coli</i>	5	4 (80)	1
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100)	
<i>E. faecalis</i>	2	0 (0)	2
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100)	
<i>S. hominis</i>	1	1 (100)	
<i>α-streptococcus</i>	1	1 (100)	
<i>C. freundii</i>	1	0 (0)	1
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100)	
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100)	
<i>P. maltophilia</i>	1	0 (0)	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100)	
Total	20	15 (75)	5

* Persisted : regardless of bacterial count

床効果は著効であった。

慢性複雑性尿路感染症 24 例の臨床所見の概略を Table 2 に示した。24 例中 UTI 薬効評価基準に合致した 16 例に対する臨床効果は、膿尿では正常化 4 例 (25%)、改善 3 例 (19%)、不変 9 例 (56%) であり、細菌尿では陰性化 6 例 (38%)、減少 1 例 (6%)、菌交代 7 例 (44%)、不変 2 例 (13%) であった。この両者を指標とする総合臨床効果をみると、著効 2 例 (12%)、有効 7 例 (44%) 無効 7 例 (44%) で、有効率 (著効+有効) は 56% であった (Table 3)。疾患病態群別の治療効果を Table 4 に示した。単独菌感染 13 例では著効 2 例、有効 7 例、無効 4 例で有効率 69% であった。複数菌感染は 3 例あったが、いずれの症例も無効であった。細菌学的効果を Table 5 に示した。7432-S 投与前の分離菌は 12 菌種 20 株で、投与後には 15 株が消失し菌消失率は 75% であった。菌種別の消失率は、*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus hominis*, *α-streptococcus*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Alcaligenes calcoaceticus* などは全菌株消失し 100%, *Escherichia coli* 80% (4/5), *Enterococcus faecalis* 0% (0/2), *Citrobacter freundii* 0% (0/1),

Pseudomonas maltophilia 0% (0/1) であった。尿中分離菌に対する本剤の MIC と細菌学的効果との関係を Table 6 に、本剤投与後に新たに出現した菌は Table 7 に示した。4 菌種 5 株が本剤投与後に出現し、そのうちわけは *E. faecalis* 2 株, *E. coli*, *C. freundii*, *P. maltophilia* が各 1 株であった。

安全性については本剤を投与した 25 例について検討した。副作用は全例において認められず、臨床検査値異常は 2 例において認められ、その内訳は GOT, GPT の軽度上昇および血清 K の低下であった。

Ⅲ. 考 察

7432-S は塩野義製薬研究所で開発された経口用セフェム系抗生物質であり、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。その効果は殺菌的である。また *B. fragilis* を除く各種細菌産生の β-lactamase に安定である。吸収も良好で腸内残存活性が少ないため、腸内細菌叢の変動も少ない。さらに高い血中濃度と高い尿中回収率 (70~80%) が得られることより、尿路感染症に有効な薬剤であると考えられる。そこで著者らは尿路感染症に対する本剤の有効性について検討を行った。今回の

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to 7432-S treatment

Isolate	MIC (μ g/ml) Inoculum size 10 ⁶ cfu/ml														Not done	Total
	≤ 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.hominis</i>														1/1*		1/1
<i>a -streptococcus</i>															1/1	1/1
<i>E.faecalis</i>														0/2		0/2
<i>E.coli</i>		1/1	1/1		2/3											4/5
<i>K.pneumoniae</i>	2/2				1/1											3/3
<i>P.mirabilis</i>		1/1	1/1													2/2
<i>C.freundii</i>														0/1		0/1
<i>S.marcescens</i>															1/1	1/1
<i>P.aeruginosa</i>												1/1				1/1
<i>P.cepacia</i>									1/1							1/1
<i>P.maltophilia</i>														0/1		0/1
<i>A.calcoaceticus</i>									1/1							1/1
Total (%)	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)		3/4 (75)				2/2 (100)				1/1 (100)	1/5 (20)	2/2 (100)	15/20 (75)

* No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 7. Strains* appearing after 7432-S treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>E. faecalis</i>	2 (40)
<i>E. coli</i>	1 (20)
<i>C. freundii</i>	1 (20)
<i>P. maltophilia</i>	1 (20)
Total	5 (100)

* regardless of bacterial count

Table 8. Clinical efficacy of 7432-S Doctor's evaluation

Diagnosis	No. of Patients	Efficacy					Efficacy rate(%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
AUC*	1	1					100
CCP**	6	3	3				100
CCC***	18	4	8	2	3	1	72
Total	25	8	11	2	3	1	79

* : Acute uncomplicated cystitis

** : Chronic complicated pyelonephritis

*** : Chronic complicated cystitis

治験において UTI 薬効評価基準（第 3 版）に合致した尿路感染症 17 例についてみると、総合臨床効果は急性単純性膀胱炎は 1 例のみであったが 100%，慢性複雑性尿路感染症 16 例では 56%の有効率が得られた。細菌学的効果をみると、急性単純性膀胱炎では 1 株のみであったが消失、慢性複雑性尿路感染症では 20 株中 15 株（75%）が消失し、合計 21 株中 16 株（76%）の消失と高い除菌率であった。しかし、*E. faecalis* の 2 株は投与後も存続しており、グラム陽性菌に対する本剤の効力の弱さを示すものである。

副作用は全例において認められず、臨床検査値異常としては 1 例において GOT、GPT の軽度上昇を、他の 1 例において血清 K の低下を認めたが重篤なものではなく、本剤は安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上より 7432-S は尿路感染症に有用かつ安全な薬剤であることが確認できた。

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) UTI 研究会（代表：大越正秋）：UTI 薬効評価基準（第 3 版）。Chemotherapy 34 : 408~441, 1986
- 3) MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度（MIC）測定再改定について、Chemotherapy 29 : 76~79, 1981

CLINICAL STUDIES ON 7432-S IN URINARY TRACT INFECTIONS

HIROYUKI MORIYAMA, TSUGUO IWASA, KENJI NISHIMOTO,
KAZUSHI SEO, HIROSHI NAKANO and TSUGURU USUI
Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
1 - 2 - 3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 743, Japan

TAIJI KITANO
Department of Urology, Chuden Hospital

We performed clinical studies on 7432-S, a new oral antibiotic agent, with the following results.

7432-S was administered orally in daily doses of 200~300 mg for 5 days to one patient with acute uncomplicated cystitis and 24 patients with chronic complicated urinary tract infections.

1) The clinical result in the case of acute uncomplicated cystitis was excellent, an overall efficacy rate of 100%.

2) Clinical results in chronic complicated urinary tract infections were excellent in 2 cases, moderate in 7, and poor in 7, an overall efficacy rate of 56%.

3) As to bacteriological response, organisms were eradicated in 16 (76%) and persisted in 5 (24%) of 21 strains.

4) No side effects were observed.

Laboratory abnormalities, however, were observed in 2 cases of slightly elevated GOT, GPT and decreased serum kalium.