

## 感染性腸炎に対する 7432-S の臨床的研究

7432-S 感染性腸炎研究会

(世話人: 斎藤 誠・青木隆一)

斎藤 誠

昭和大学医学部

清水長世<sup>1)</sup>

東京都立荏原病院 感染症科

松原義雄<sup>2)</sup>・瀬尾威久・相楽裕子・上村 誠

東京都立豊島病院 感染症科

増田剛太・根岸昌功・楊 振典

東京都立駒込病院 感染症科

今川八束<sup>3)</sup>

東京都立墨東病院 感染症科

山口 剛・辻 正周・細谷純一郎

東京都立荏原病院 感染症科

藤森一平・小林芳夫

川崎市立川崎病院 内科

青木隆一・赤尾 満

大阪市立桃山病院 感染症センター

中谷林太郎・後藤延一<sup>4)</sup>・堀内三吉・檜垣 恵  
稲垣好雄・高野秀子・チャルアイーエカタクシン<sup>5)</sup>

東京医科歯科大学 医学部 微生物学教室

<sup>1)</sup> 東京都台東区下谷保健所<sup>2)</sup> 東京都小平保健所<sup>3)</sup> 東京都立荏原病院<sup>4)</sup> 昭和大学 歯学部 口腔細菌学教室<sup>5)</sup> 東京大学 医科学研究所 細菌感染研究部

感染性腸炎 23 例に対する経口用セフェム系抗生物質 7432-S の臨床評価を行った。同時に糞便中移行の検討(急性腸炎患者 6 名)を行った。また、臨床分離株に対する本剤の抗菌力は後藤ら<sup>1)</sup>により測定された。

I. 臨床治療: 投与方法は 1 日 400 mg 分 2 で 5 日間(サルモネラ腸炎には 7 日間)経口投与とした。その結果、有効性検討可能症例は 23 例中 16 例(そのうち細菌性赤痢-以下同じ- 5 例)であった。そのうち有症状例 4 例(2 例)の臨床効果(有効率)は 75% (50%)であったが、投与

<sup>1)</sup> 下 110 東京都台東区下谷

開始日に排菌のあった15例(5例)の細菌学的効果(有効率)は53.3%(60%)であった。これらの臨床効果および細菌学的効果を勘案して評価した16例(5例)の総合効果(有効率)は56.3%(60%)であった。副作用検討可能症例は23例中21例であり、全例に副作用は認められなかった。臨床検査値異常は10例中1例に血清アミラーゼの上昇が認められたが、肺炎を合併していたため本剤との関係は明らかではなかった。有用性検討可能症例は23例中17例であり、「満足」以上は9例(52.9%)、細菌性赤痢では5例中3例(60%)であった。

以上より、感染性腸炎に対する7432-Sの臨床効果は、ニューキノロン系抗菌剤の効果に比べ、劣る成績であった。

II. 糞便中移行試験：投与方法は400 mg分2で1日経口投与とした。その結果、初回投与後24時間の排便回数が10回と多かった2名では、排便回数が4回以下と少なかった4名に比べ、糞便中濃度は高く、逆に血清中および尿中濃度は低かった。

**Key words:** 7432-S, 感染性腸炎, 糞便中移行, 経口セフェム系抗生物質

7432-Sは塩野製薬(株)研究所で合成された経口用セフェム系抗生物質であり、その化学構造式はFig. 1に示した通りである。

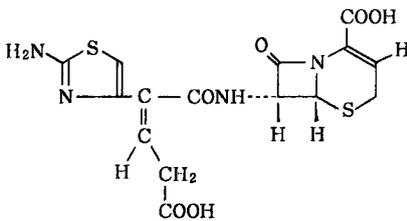


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

本剤の特長は、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ルを有し、Enterococci, Staphylococci, *Pseudomonas aeruginosa* および偏性嫌気性菌に対する抗菌力は弱いが、*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Haemophilus influenzae* には極めて強い抗菌力を有している<sup>2)</sup>。

また後藤ら<sup>1)</sup>の7432-S, セフィキシム(cefixime: CFI), エノキサシン(enoxacin: ENX), ナリジクス酸(nalidixic acid: NA)の4剤を用いた赤痢菌など腸管系病原菌の臨床分離保存株に対する抗菌力の検討においても、優れた抗菌力を示している。さらに、本剤は*Bacteroides fragilis* 産生の $\beta$ -lactamase に対してやや不安定ではあるが、その他のcephalosporinase型およびpenicillinase型の $\beta$ -lactamaseには極めて安定であるという<sup>2)</sup>。

従来の経口用セフェム系抗生物質を感染性腸炎に対して試用した臨床的見解では、その効果が優れていることを示唆する経験を持つ識者がなく、これまでセフェム系経口剤の投与は推奨されなかった。しかし、新たに開発

された7432-Sは他のセフェム系経口剤に比べ、最小発育阻止濃度(MIC)、 $\beta$ -lactamase に対する安定性などより推して、感染性腸炎に対する臨床的应用が可能と考えられた。

そこで、われわれは1986年7月より1987年4月まで、細菌性赤痢をはじめとする感染性腸炎23例に本剤を投与し、その臨床効果、細菌学的効果および総合効果(有効性)を検討した。また、この有効性および安全性を勘案して本剤の有用性を検討した。さらに、急性腸炎患者における糞便中移行の検討および臨床分離株に対する抗菌力を測定<sup>1)</sup>した。

## I. 臨床治療

### 1. 治療方法

#### 1) 対象

1986年7月から1987年4月までの間、研究会に参加の都市立6病院に来院した赤痢菌、サルモネラおよびカンピロバクターなどによる感染性腸炎患者および保菌者を対象とした。

薬剤投与症例は16才以上69才以下の男女23例で、その性別・年齢別分布はTable 1に示した。入院例と外来例はほぼ半数ずつであったが、外来例においては、可能な限り頻回来院させ症状の推移および細菌学的検索により排菌の有無を観察した。

#### 2) 投与方法

7432-Sの100 mgカプセルを1回2カプセル、1日2回(計400 mg)経口投与とした。投与日数は5日間(サルモネラ腸炎患者およびその保菌者は7日間)とした。

本剤投与に際して、他の抗菌剤の併用は禁止した。また、その他の薬剤も原則として併用しないこととしたが、やむを得ず併用した場合には、その薬剤名および投与量などを調査表に記入することとした。

Table 1. Background of cases

Age	Sex		Male		Female		Total	
	Cases*	%	Cases*	%	Cases*	%	Cases*	%
16~19		0	0 + 2	8.7	0 + 2	8.7		
20~29	3 + 1	17.4	0 + 2	8.7	3 + 3	26.1		
30~39	1 + 1	8.7	1 + 0	4.3	2 + 1	13.0		
40~49	1 + 2	13.0	1 + 1	8.7	2 + 3	21.7		
50~59	2 + 0	8.7	1 + 3	17.4	3 + 3	26.1		
60~69		0	0 + 1	4.3	0 + 1	4.3		
Total	7 + 4	47.8	3 + 9	52.2	10 + 13	100.0		
	11		12		23			

\* In-patient + Out-patient

## 3) 観察項目

## (1) 菌検索

## ① 入院患者

細菌性赤痢患者およびサルモネラ腸炎患者（いずれも保菌者を含む）などに対する菌検索は、原則として連日とし投与終了後7日間以上とした。なお、退院後も1回（1週間後）実施するように努めた。

## ② 外来患者

サルモネラ腸炎患者などに対する菌検索は、原則として投与前、投与中および投与後にそれぞれ少なくとも1回以上とした。なお、サルモネラ腸炎患者およびその保菌者に対する菌検索は、原則として投与終了後10日以上まで週2回以上とした。

なお、観察期間中初回に分離された菌株および再排菌株については、各機関でクロラムフェニコール (chloramphenicol: CP), テトラサイクリン (tetracycline: TC), カナマイシン (kanamycin: KM), アンピシリン (ampicillin: ABPC), NA の5剤について感受性検査を実施した。また、臨床分離保存菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の測定を7432-S, CFIX, ENX, NAについて東京医科歯科大学 微生物学教室で行なった<sup>1)</sup>。

## (2) 臨床症状および副作用症状の確認

発熱、便秘、排便回数および嘔吐、腹痛などの自他覚症状について可能な限り観察した。同時に、副作用と思われる随伴症状のすべてについては消失するまで追跡調査し、その種類、程度、発現日、消失日、処置、本剤との因果関係、転帰などを記録するとともに主治医のコメントを記載することとした。

## (3) 臨床検査

可能な限り7432-S投与開始前および投与終了後に下記の検査を実施することとし、本剤投与開始以降に異常値が認められた場合は、正常値または投与前値に復するまで追跡調査するとともに、本剤、併用薬剤、基礎疾患などとの関係についてコメントすることとした。

- ・血液：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、血小板数など
- ・肝機能：GOT, GPT, AL-P, ビリルビン（直接、総）、LDH など
- ・腎機能：BUN, 血清クレアチニンなど
- ・尿所見：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈査（赤血球、白血球、円柱）など
- ・その他：血清アミラーゼ、血清電解質、赤沈値、CRP など

## 4) 効果判定

## (1) 細菌学的効果

細菌学的効果はTable 2に示した判定基準に準じて判定した。

## (2) 臨床効果

臨床効果は主治医の判断により、著効、有効、無効の3段階に判定した。

## (3) 総合効果（有効性）

細菌学的効果および臨床効果を勘案し、著効、有効、無効の3段階に判定した。

## (4) 有用性

有効性および安全性を勘案して、本剤の有用性を①非常に満足 ②満足 ③まずまず（やや満足）④不満 ⑤非常に不満の5段階に判定した。

## 2. 治験成績

## 1) 症例構成

Table 2. Criteria for evaluation of effectiveness in bacterial elimination

## 1. Cases of in patient

	Description	Effectiveness
Effective	Culture negative on the 2nd day of administration ; no bacterial discharge observed thereafter (7432-S) ↔ ex) + + + - - - - - - - - - - (-)	Excellent
	Culture negative on the 3rd day to 6th day of administration ; no bacterial discharge observed thereafter ↔ ex) + + + + + - - - - - - - - - - (-)	Good
Ineffective	Bacterial discharge observed sporadically during and after administration ↔ ex) + + + + - - - - + - - - - - - -	Poor
Unknown	Culture negative during administration ; no bacterial discharge observed thereafter, but another drug administered (Other antibiotics) ↔ ↔ ex) + + + + + - - - - - - - - - -	Unknown
	Culture negative before administration ; no bacterial discharge observed thereafter ↔ ex) - - - - - - - - - - - - - - - - ex) + - - - - - - - - - - - - - - - -	

## 2. Cases of out patient

Before administration	During administration	After administration	Effectiveness
+	-	-	Excellent
+	+	-	Good
	No bacterial test		
+	+	+	Poor
	No bacterial test		

Table 3 に示したように、7432-S 投与症例 23 例中、有効性の検討は本剤投与開始日およびその後も病原菌の検出がなく、かつ何らかの症状も認められなかった 5 例、外来患者で服薬日数が不足であった 1 例および本剤投与終了後の来院がなく、有効性の判定ができなかった 1 例の計 7 例を集計から除き、16 例で行なった。

また、安全性の検討において、副作用の集計は本剤の

服薬日数が不足であった 1 例および本剤投与終了後の来院がなく副作用の有無を確認できなかった 1 例の計 2 例を集計から除き、21 例で行なった。臨床検査値の集計は本剤投与前後（投与終了日の検査実施は投与後実施されたものとした）に検査が実施されていた 9 例および投与中に異常値が認められた 1 例の計 10 例で行なった。

さらに、有用性の検討は、排菌がなくかつ症状もな

Table 3. Number of cases

Item	Efficacy	Side effects	Laboratory finding	Clinical value
Total cases	23	23	23	23
Evaluated cases	16	21	10	17
Excluded or drop-out cases	7	2	13	6
Organism negative and no symptoms	5			4
Duration of 7432-S administration too short	1	1		1
No consultation after 7432-S administration	1	1		1
Not tested			13	

Table 4. List of cases evaluated for clinical efficacy

Acute enteritis or carrier caused by	Patient	Carrier	Total
<i>Shigella</i> spp.	2	3	5
<i>Salmonella</i> spp.		8	8
<i>Campylobacter</i> spp.	1	1	2
Negative	1		1
Total	4	12	16

Table 5. Clinical effects of 7432-S

Acute enteritis or carrier caused by	No. of cases	Evaluation			Efficacy rate(%)	
		Excellent	Good	Poor	Excellent	Excellent + Good
<i>Shigella</i> spp.	2		1	1	0	50
<i>Salmonella</i> spp.	0					
<i>Campylobacter</i> spp.	1		1		0	100
Negative	1		1		0	100
Total	4	0	3	1	0	75

かったため、有効性検討から除いた 5 例中、臨床検査値に異常が発生した 1 例を有用性「不満」として採用し、有効性検討より 1 例多い 17 例で行なった。

なお、有効性の検討が可能であった 16 例の症例別分布は Table 4 に示したように、細菌性赤痢患者 2 例、その保菌者 3 例の計 5 例であった。サルモネラ腸炎では 8 例のすべてが保菌者であり、カンピロバクター腸炎では患者および保菌者がそれぞれ 1 例であった。合計で患者 4 例、保菌者 12 例と保菌者が多かった。

## 2) 疾患別臨床成績

### (1) 細菌性赤痢

症状が認められた症例はわずかに 2 例であったが、そ

の臨床効果は Table 5 に示したように、有効 1 例であり有効率(著効+有効)は 50%であった。主要症状個々の消失日数については、症例数が少なかつたために検討が不可能であった。細菌学的効果は Table 6 に示したように、5 例中著効 2 例、有効 1 例であり有効率は 60%であった。

以上より、臨床効果と細菌学的効果を勘案し評価した 5 例の総合効果は、Table 7 に示したように著効 2 例、有効 1 例であり有効率は 60%であった。

総合効果と安全性を勘案して評価した有用性についても、Table 8 に示したように 5 例中「非常に満足」が 2 例、「満足」が 1 例であり、「満足」以上の有用率は

Table 6. Bacteriological effects of 7432-S

Organism	No. of strains	Evaluation			Efficacy rate(%)	
		Excellent	Good	Poor	Excellent	Excellent + Good
<i>Shigella</i> spp.	5	2	1	2	40.0	60.0
<i>Salmonella</i> spp.	8	3	1	4	37.5	50.0
<i>Campylobacter</i> spp.	2		1	1	0	50.0
Total	15	5	3	7	33.3	53.3

Table 7. Global clinical efficacy of 7432-S

Acute enteritis or carrier caused by	No. of cases	Evaluation			Efficacy rate(%)	
		Excellent	Good	Poor	Excellent	Excellent + Good
<i>Shigella</i> spp.	5	2	1	2	40.0	60.0
<i>Salmonella</i> spp.	8	1	3	4	12.5	50.0
<i>Campylobacter</i> spp.	2		1	1	0	50.0
Negative	1		1		0	100.0
Total	16	3	6	7	18.8	56.3

Table 8. Clinical value of 7432-S

Acute enteritis or carrier caused by	No. of cases	Evaluation					Usefulness rate(%)	
		Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Very useless	Very useful	Very useful + Useful
<i>Shigella</i> spp.	5	2	1			2	40.0	60.0
<i>Salmonella</i> spp.	8	1	3		4		12.5	50.0
<i>Campylobacter</i> spp.	2		1		1		0	50.0
Negative	2		1		1		0	50.0
Total	17	3	6	0	6	2	17.6	52.9

60%であった。

#### (2) サルモネラ腸炎

全症例が保菌者であったため、細菌学的効果は8例中、著効3例、有効1例、無効4例で有効率は50%であった (Table 6)。その結果、総合効果は8例中、著効1例、有効3例であり有効率は50% (Table 7)、また8例の有用性の評価も有用率は50%と低かった (Table 8)。

#### (3) カンピロバクター腸炎

臨床効果の判定はわずか1例であり、有効であった (Table 5)。細菌学的効果は2例中、有効1例、無効1例で、有効率は50%に止まった (Table 6)。したがって、総合効果を判定し得た2例でも、有効1例、無効1

例で有効率は50%であり (Table 7)、有用性を評価し得た2例の有用率も50%であった (Table 8)。

#### (4) 菌陰性の感染性腸炎

菌陰性の腸炎1例の臨床効果 (Table 5) および総合効果 (Table 7) は有効であり、有用性の評価では菌陰性の腸炎において1例に臨床検査値異常が認められたため、その有用率は50%であった (Table 8)。

#### 3) 安全性の検討

副作用は21例について検討した結果、いずれの症例にも認められなかった。

臨床検査値異常は10例中1例(10%)に血清アミラーゼの上昇で認められたが、肺炎を合併していた患者で、本剤との関係は明らかではなかった。

Table 9. Absorption and excretion of 7432-S in infectious enteritis

No. Age Sex	Item*	Feces level						Total	Serum level	Urine level		
		0	6 hours	12 hours	24	Before	0~24 hours					
(1) 21 M	A	0:40 (0.3)	6:50 (48.4)	10:40 (1.8)	13:10 (14.9)	14:30 (54.5)	18:45 (109)	20:50 (2.2)	2:40 (5.50)	[84.7] 1500 (127.1)	[<0.03]	
	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
(2) 22 M	A	1:50 (0.85)	7:50 (39.1)	8:30 (7.70)	9:55 (60.6)	11:10 (128)	14:25 (70.7)	17:10 (18.2)	21:00 (3.75)	2:00 (4.20)	[103] 700 (72.1)	[<0.03]
	B	80	120	230	150	150	250	160	200	1710	[103]	[<0.03]
	C	70	300	300	150	150	250	160	200	1710	[103]	[<0.03]
	D	80	120	230	150	150	250	160	200	1710	[103]	[<0.03]
	E	70	300	300	150	150	250	160	200	1710	[103]	[<0.03]
	F	80	300	300	150	150	250	160	200	1710	[103]	[<0.03]
(3) 37 M	A	2:23 (0.052)	7:33	17:18 (0.007)	21:21 (0.009)	24:00 (0.1)	19:00	24:00 (0.1)	2:33 (7.26)	[152] 1100 (167.2)	[<0.03]	
	B	90	122	70	85	70	70	85	367	[152]	[<0.03]	
	C	90	122	70	85	70	70	85	367	[152]	[<0.03]	
	D	90	122	70	85	70	70	85	367	[152]	[<0.03]	
	E	90	122	70	85	70	70	85	367	[152]	[<0.03]	
	F	90	122	70	85	70	70	85	367	[152]	[<0.03]	
(4) 29 M	A	3:35 (0.004)	9:30 (0.003)	10:00	12:30 (0.007)	19:00	24:00 (0.013)	24:00 (0.020)	3:00 (8.19)	[293] 400 (117.2)	[<0.03]	
	B	44.7	29.4	29.4	71.9	71.9	71.9	263	[293]	[293]	[<0.03]	
	C	44.7	29.4	29.4	71.9	71.9	71.9	263	[293]	[293]	[<0.03]	
	D	44.7	29.4	29.4	71.9	71.9	71.9	263	[293]	[293]	[<0.03]	
	E	44.7	29.4	29.4	71.9	71.9	71.9	263	[293]	[293]	[<0.03]	
	F	44.7	29.4	29.4	71.9	71.9	71.9	263	[293]	[293]	[<0.03]	
(5) 22 M	A	0:25 (0.019)	10:00	10:00	12:30 (0.007)	19:00	24:00 (0.008)	26:30 (0.013)	3:00 (2.03)	[226] 520 (117.5)	[<0.03]	
	B	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	127	[226]	[226]	[<0.03]	
	C	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	127	[226]	[226]	[<0.03]	
	D	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	127	[226]	[226]	[<0.03]	
	E	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	127	[226]	[226]	[<0.03]	
	F	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	127	[226]	[226]	[<0.03]	
(6) 24 M	A	1:50 (0.005)	10:00	10:00	12:30 (0.007)	19:00	24:00 (0.008)	26:30 (0.013)	3:00 (6.72)	[120] 1400 (168.0)	[<0.03]	
	B	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	127	[120]	[120]	[<0.03]	
	C	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	127	[120]	[120]	[<0.03]	
	D	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	127	[120]	[120]	[<0.03]	
	E	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	127	[120]	[120]	[<0.03]	
	F	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	127	[120]	[120]	[<0.03]	

\*A : 7432-S administration (200 mg per os)  
 B : Hours after first administration (hours : minutes)  
 C : Levels of 7432-S (Feces level :  $\mu\text{g/g}$ , serum and urine level :  $\mu\text{g/ml}$ )  
 D : Volume (Feces : g, urine : ml)  
 E : Recovery of 7432-S (mg)  
 F : Recovery of 7432-S (%)

## II. 糞便中移行試験

### 1. 試験方法

#### 1) 対象

1986年10月から1987年7月までの間、研究会に参加の都立4病院に入院した患者のうち、赤痢などの法定伝染病でない、菌陰性を含む急性腸炎患者（成人男子）を対象とした。本剤の投与症例は21~37才の男子8名であった。

#### 2) 検討項目

糞便中濃度、糞便量およびその性状と、血清中濃度および尿中排泄

#### 3) 投与方法

7432-S 1回200 mg 1日2回（計400 mg）を経口投与とした。

#### 4) 検体採取スケジュール

検体採取は初回投与時より開始した。

- (1) 糞便：初回投与開始後24時間以内に排泄した1回毎の便をビニール袋に全量採取した。
- (2) 血液：初回投与開始後2~3時間後に3 ml採取し、血清分離した。
- (3) 尿：初回投与直前に排尿させその1 mlを採取し、また初回投与開始後24時間蓄尿し、尿量測定後1 mlを採取した。

#### 5) 検体処理

- (1) 糞便：ビニール袋には、排便順に①②③……の如く番号を記入し、採取後直ちに-70℃以下で凍結保存した。
- (2) 血液：凝固後（採血後1時間）遠沈し、血清を-70℃以下で凍結保存した。
- (3) 尿：投与前尿および投与後蓄尿分1 mlを-70℃以下で凍結保存した。

なお、3種類の検体とも、採取順に月日、時刻を試験記録表に明記した。

#### 6) 濃度測定法

塩野義製薬にてBioassay法で測定した。

### 2. 試験成績

急性腸炎患者6名の糞便中、血清中および尿中移行の成績をTable 9に示し、そのうち糞便中移行が大きかった2名の濃度をFig. 2に示した。

それらを要約し、初回投与後24時間の排便回数が10回（A群）と4回以下（B群）の2群に分けて比較すると、Table 10に示したように、本剤の最高糞便中濃度はA群の2名ではそれぞれ121および253  $\mu\text{g/g}$  と高く、B群の4名では1名が24.8  $\mu\text{g/g}$ 、他の3名は0.1

$\mu\text{g/g}$  未満と低かった。逆に、血清中濃度はA群ではそれぞれ初回投与から2時間40分後に5.50  $\mu\text{g/ml}$  および2時間後に4.20  $\mu\text{g/ml}$  であり、B群ではそれぞれ2時間30分~3時間後に7.26, 8.19, 2.03 および6.72  $\mu\text{g/ml}$  とA群よりB群が比較的高かった。また、初回投与後24時間蓄尿中の7432-S濃度も、A群ではそれぞれ84.7および103  $\mu\text{g/ml}$  であり、B群ではそれぞれ152, 293, 226 および120  $\mu\text{g/ml}$  とA群よりB群が高かった。

## III. 考 察

経口用セフェム系抗生物質である7432-Sが腸内細菌群を含む広範囲のグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有し<sup>1)2)</sup>、かつ $\beta$ -lactamaseにも極めて安定である<sup>3)</sup>という基礎的研究を根據に、細菌性赤痢を始めとする感染性腸炎に対して本剤の臨床的検討を行なった。あわせて、急性腸炎患者について糞便中移行試験を実施した。

臨床的評価は7432-Sを投与した23例中16例（赤痢では5例）について行われた。その結果、有症状4例（赤痢：2例）の臨床効果は有効率75%（赤痢：50%）であり、投与開始日以降に排菌のあった15例（赤痢：5例）の細菌学的効果は有効率53.3%（赤痢：60%）であった。安全性については問題となる症例を認めなかったが、有用性判定可能症例17例中、「満足」以上の症例は9例で有用率52.9%（赤痢：3/5=60%）で、わずかに半数を超える成績に終わった。これら本剤の成績を、われわれが以前に行なった感染性腸炎に対するENX<sup>2)</sup>、オフロキサシン（ofloxacin：OFLX）<sup>4)</sup>、ノルフロキサシン（norfloxacin：NFLX）<sup>5)</sup>などニューキノロン系抗菌剤の二重盲検試験の成績と比較すると、Table 11に示した通りである。すなわち、7432-Sについての評価対象例数は上記3剤に比べ遙かに少なく、また背景因子も多少異なるが、臨床効果、細菌学的効果、有用性の三者ともに本剤は見劣りのする成績と言わざるを得ない。

さて、ここで感染性腸炎に対して有効な薬剤の条件とは何か、について考えてみたい。他の細菌感染症同様、第1に起因菌に対して強い抗菌力を有すること。第2に感染病巣局所への移行性が良いこと、したがって腸管感染症では良好な血清中濃度とともに、ある程度の糞便中濃度を保つことが要求されるであろう。さらに欲をいえば、起因菌の種類によっては組織細胞内への薬剤の移行性も問題となろう。かつて感染性腸炎に汎用されたCP、TCが現在の薬剤ほどの抗菌力がないにも拘らず、ドラマチックな成績を挙げ得たのはそれらの血中濃度、

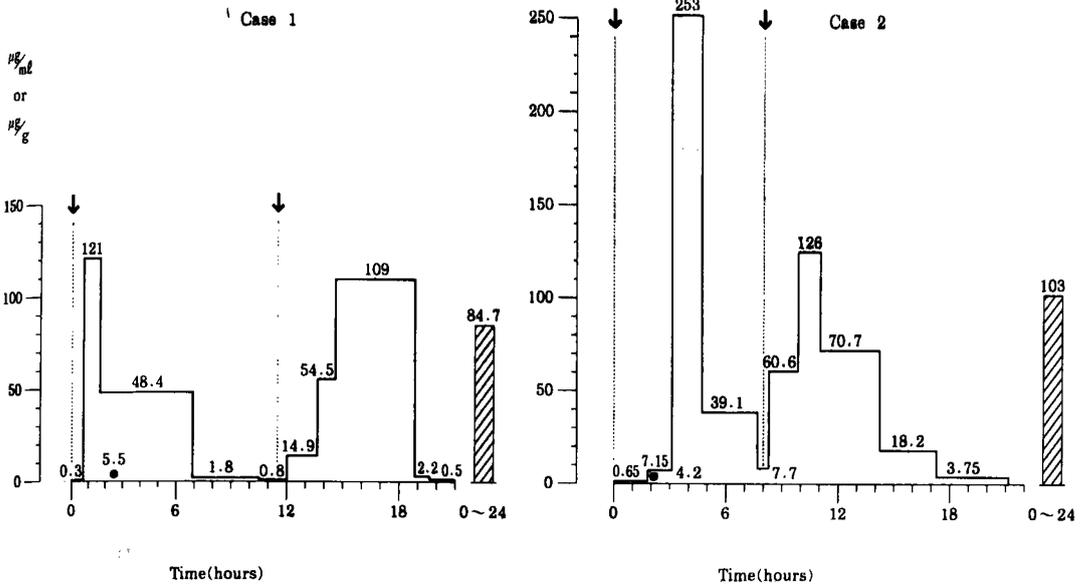


Fig. 2. Absorption and excretion of 7432-S in infectious enteritis.

- ↓ : 7432-S administration (200 mg per os)  
 • : Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )  
 ▨ : Urine level in accumulative urine during 24 hours ( $\mu\text{g/ml}$ )  
 □ : Feces level ( $\mu\text{g/g}$ )

Table 10. Absorption and excretion of 7432-S in infectious enteritis

Bowel movements during 24 hours (time)	Case No.	Feces level Peak ( $\mu\text{g/g}$ )	Serum level (h : m)* ( $\mu\text{g/ml}$ )	Urine level during 24 hours ( $\mu\text{g/ml}$ )
10 (Group A)	(1)	121	(2 : 40) 5.50	84.7
	(2)	253	(2 : 00) 4.20	103
$\leq 4$ (Group B)	(3)	24.8	(2 : 33) 7.26	152
	(4)	<0.1	(3 : 00) 8.19	293
	(5)	<0.1	(3 : 00) 2.03	226
	(6)	<0.1	(3 : 00) 6.72	120

administrative method : 7432-S 200 mg $\times$ 2/day per os

\* (h : m) : hours and minutes after first administration

糞便中濃度が極めて効果的に作用したためと思われる。(CP においては細胞内移行も良好である)。7432-S について、これらの条件を当てはめてみると、本剤は腸内病原菌に対して強い抗菌力を有すること、高い血清中濃度が得られることが示されているが、同時に健康成人を対象とした本剤の連続投与時の糞便中濃度測定成績<sup>9)</sup>で

は、被験者 6 例中 5 例が測定限界値以下 ( $<0.2 \mu\text{g/g}$ ) であり、またこれら 5 例の糞便中  $\beta$ -lactamase 活性が陽性であると報告されている。

そこで、7432-S が感染性腸炎に対し期待に反した成績に終わったのは、上述の点にあるのではなかろうかと考え、次に腸炎患者について本剤の糞便中濃度の検討を行

Table 11. Clinical value of 7432-S and new quinolone antibiotics in infectious enteritis

Drug *	Effectiveness				Usefulness	
	Clinical efficacy		Bacteriological efficacy			
	No. of cases	Rate(%)	No. of cases	Rate (%)	No. of cases	Rate (%)
7432-S	3 / 4	75.0	8 / 15	53.3	9 / 17	52.9
ENX	41 / 41	100	75 / 78	96.2	62 / 74	83.8
OFLX	42 / 43	97.7	78 / 78	100	69 / 78	88.5
NFLX	37 / 37	100	70 / 72	97.2	78 / 80	97.5

\* ENX : enoxacin  
 OFLX : ofloxacin  
 NFLX : norfloxacin

なった。

6名の患者に本剤を1回200mg 1日2回(計400mg)経口投与するとともに、初回投与後24時間以内に排泄した1回毎の糞便中濃度、初回投与開始2~3時間後の血清中濃度、初回投与開始後24時間の尿量および尿中濃度を測定した。その結果、初回投与後24時間の排便回数が10回と多かった2名(A群)では、排便回数が4回以下と少かった4名(B群)に比べ糞便中濃度は高かった(A群:ピークは121および253 $\mu\text{g/g}$ , B群:1名が24.8 $\mu\text{g/g}$ ,他の3名は0.1 $\mu\text{g/g}$ 未満)。逆に、血清中濃度(A群:5.50および4.20 $\mu\text{g/ml}$ , B群:平均24.2/4=6.05 $\mu\text{g/ml}$ )および尿中濃度(A群:84.7および103 $\mu\text{g/ml}$ , B群:平均791/4=197.8 $\mu\text{g/ml}$ )ではA群はB群に比べいづれも低かった。以上の成績から、A群では頻回の下痢のため本剤は腸管より吸収される暇なく、そのため何らかの原因で分解される率も少ないため糞便中に直接排泄される率が多くなり、B群では一旦血中に吸収されても腸管への分泌が悪いのではないか、あるいは何らかの原因で腸管内に停滞中に本剤の有効成分が分解されたものと考えられる。今回の実験では $\beta$ -lactamase産生菌を含む腸内細菌叢の変動については検討していないので、これらの問題については今後の検討を待たねばならない。

感染性腸炎患者に対して、これまでの経口用セフェム系抗生物質が有効に作用する症例と、全く無効な症例のあることは、われわれがかねてより経験している所である。本剤も残念ながら感染性腸炎に対しては期待に反した成績と言わざるを得ない。さらに、感染性腸炎に対する本治験および未発表の経口用セフェム系抗生物質の成績から、薬剤の糞便中濃度が臨床成績と密接な関係にあ

ることが改めて示唆された。また、起因菌に対する薬剤のMICのみを以て臨床的な有効性を判断することの危険性を指摘したい。

#### 文 献

- 1) 後藤延一, 堀内三吉, 稲垣好雄, チャルアイ・エカタクシン, 檜垣 恵, 高野秀子, 小川正之, 中谷林太郎: 新経口セフェム剤7432-Sの腸炎起因菌に対する試験管内抗菌力。Chemotherapy 37 (S-1): 72~77, 1989
- 2) 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
- 3) 橋本 博, 他(18施設): 感染性下痢症に対するEnoxacin(ENX, AT-2266)とPipemidic acid(PPA)の二重盲検法による有用性の比較検討。感染症学雑誌 58 (10): 1114~1134, 昭59
- 4) 斎藤 誠, 他(18施設): 感染性下痢症に対するオフロキサシン(OFLX: DL-8280)とピペミド酸(PPA)の二重盲検法による治療効果の検討。感染症学雑誌 58 (10): 965~981, 昭59
- 5) 青木隆一, 他(13施設): 感染性腸炎に対するNorfloxacin(NFLX)とPipemidic acid(PPA)の二重盲検法による治療効果の検討。感染症学雑誌 61 (7): 830~848, 昭62
- 6) 中島光好, 植松俊彦, 滝口祥令, 水野淳宏, 吉田正, 内田清久, 山田秀雄, 山本貞雄, 北川隆康, 尾熊隆嘉, 石井宏和: 新経口セフェム系抗生物質7432-Sの臨床第I相試験。Chemotherapy 37 (S-1): 78~109, 1989

CALINICAL STUDY OF 7432-S  
IN INFECTIOUS ENTERITIS

The Japanese 7432-S Research Committee,  
Research Group for Infectious Enteritis  
(Representative : MAKOTO SAITO and TAKAKAZU AOKI)

MAKOTO SAITO

First Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Showa University, Tokyo

NAGAYO SHIMIZU

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan  
Ebara Hospital, Tokyo

YOSHIO MATSUBARA, TAKEHISA SEO, HIROKO SAGARA  
and MAKOTO KAMIMURA

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan  
Toshima Hospital, Tokyo

GOHTA MASUDA, MASAYOSHI NEGISHI and CHENDEN YOUNG

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan  
Komagome Hospital, Tokyo

YATSUKA IMAGAWA

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan  
Bokuto Hospital, Tokyo

TSUYOSHI YAMAGUCHI, MASACHIKA TSUJI and JUN-ICHIRO HOSOYA

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan  
Ebara Hospital, Tokyo

IPPEI FUJIMORI and YOSHIO KOBAYASHI

Department of Internal Medicine Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki

TAKAKAZU AOKI and MITSURU AKAO

Infectious Disease Center Osaka Municipal Momoyama Hospital, Osaka

RINTARO NAKAYA, NOBUICHI GOTO, SANKICHI HORIUCHI,  
MEGUMU HIGAKI, YOSHIO INAGAKI, HIDEKO TAKANO  
and CHARUAY EKATAKIN

Department of Microbiology, School of Medicine, Tokyo Medical  
and Dental University, Tokyo

We evaluated the clinical efficacy, safety, clinical utility and absorption · excretion of a new cephem antibacterial agent, 7432-S, in patients with acute infectious enteritis (bacillary dysentery, *Campylobacter* enteritis and *Salmonella* enteritis) and the corresponding carriers (23 subjects in all).

7432-S was orally administered at a daily dose of 400 mg for 5 days, and to patients with acute *Salmonella* enteritis and to *Salmonella* carriers for 7 days.

Our results are summarized as follows :

#### I. Clinical study

##### 1. Efficacy rate of 7432-S

In 16 evaluable subjects, the overall efficacy rate of 7432-S was 56.3%, and for 5 with bacillary dysentery, the rate was 60%. In 15 subjects excreting causative organisms, the bacteriological rate was 53.3%. Five of these were *Shigella* spp., for which the rate was 60%.

##### 2. Safety of 7432-S

In 21 evaluable subjects, no side effects were observed. The rate of abnormal changes in laboratory findings was 10% (1/10 patients). This was serum amilase.

##### 3. Clinical utility of 7432-S

In 17 evaluable subjects, the overall clinical utility rate was 52.9%, and for 5 with bacillary dysentery it was 60%.

#### II. Absorption and excretion

7432-S was orally administered to 6 patients at a daily dose of 400 mg for 1 day.

In 2 patients of ten times on bowel movement during 24 hours, these feces peak levels were higher, and these serum levels, these urine levels during 24 hours were lower than each levels in 4 subjects under 4 times.