

尿路感染症に対する AC-1370 の基礎的・臨床的検討

岡山 悟・大野 一典・酒井 茂・熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

(主任：熊本悦明教授)

要 旨

新 cephalosporin 系抗生物質 AC-1370 について基礎的・臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 抗菌力

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, 各 9 ~ 30 株の MIC を MIC 2000 System にて測定した。その結果 *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* には優れた抗菌力を示したが, *E. coli*, *K. pneumoniae*, Indole (+) *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *S. marcescens* に対してはかなり高い MIC 分布を示した。

2) 臨床的検討成績

複雑性尿路感染症 6 例について治療し, 有効 3 例, 無効 3 例で, 有効率 50% であった。

3) 副作用

本剤を投与した 8 例のいずれの症例にも認められなかった。

結 言

I. 対象および方法

AC-1370 は味の素(株)中央研究所で創製され, 同社と持田製薬(株)で開発された注射用 cephalosporin 剤で, Fig. 1 の構造式を有している。

本剤はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌に対し幅広いスペクトルをもつが, 特に, *Pseudomonas* 属を含むグラム陰性桿菌に対し良好な抗菌力を示す。また本剤の特徴として, マウス感染防御試験において *in vitro* の抗菌活性を上まわる効果が認められている¹⁾。

今回われわれは本剤の抗菌力および臨床的效果について検討したので報告する。

1. 抗菌力

尿路感染症を有する患者尿より分離した当教室保存株に対する AC-1370 の抗菌力を測定した。測定に供した菌種および菌株は, *Escherichia coli* (以下 *E. coli*) 30 株, *Klebsiella pneumoniae* (以下 *K. pneumoniae*) 22 株, *Proteus mirabilis* (以下 *P. mirabilis*) 28 株, Indole (+) *Proteus* species (以下 Indole (+) *Proteus* sp.) 27 株, *Enterobacter* species (以下 *Enterobacter* sp.) 15 株, *Citrobacter* species (以下 *Citrobacter* sp.) 9 株, *Serratia marcescens* (以下 *S. marcescens*) 30 株, および *Pseudomonas aeruginosa* (以下 *P. aeruginosa*) 30 株であった。

最小発育阻止濃度(以下 MIC)は, MIC2000 System により, 接種菌量 10^5 CFU/ml にて測定した。なお同時に, cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX), amikacin (AMK) に対する MIC を測定し, AC-1370 と比較検討した。

2. 臨床的検討

対象は, 慢性複雑性尿路感染症 6 例と性器感染症 2 例の計 8 例である。尿路感染症の内訳は, 慢性複雑性膀胱炎 4 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 2 例, 性器感染症例は, 急性前立腺炎 1 例, 急性副睾丸炎 1 例であり, UTI 研究会

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

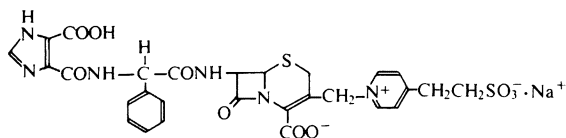


Fig. 2 *E. coli*(30strains)

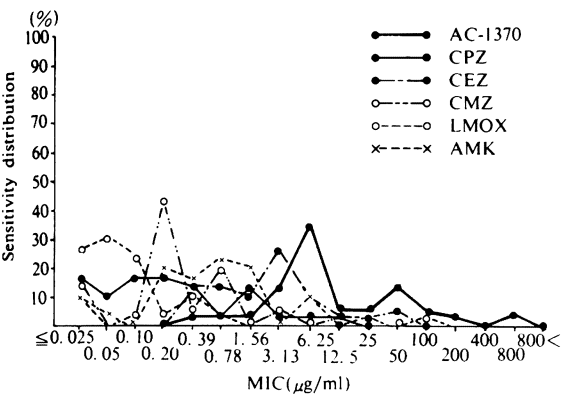


Fig. 3 *E. coli*(30strains)

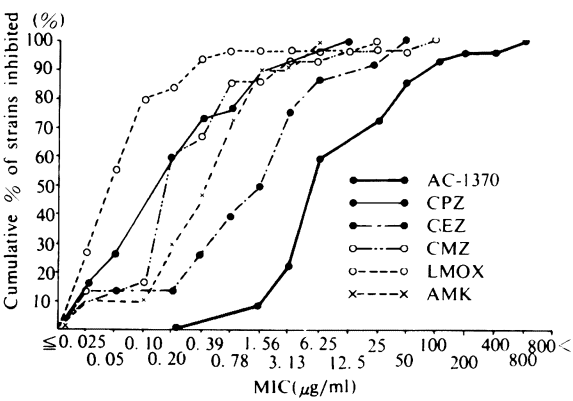


Fig. 4 *K. pneumoniae*(22strains)

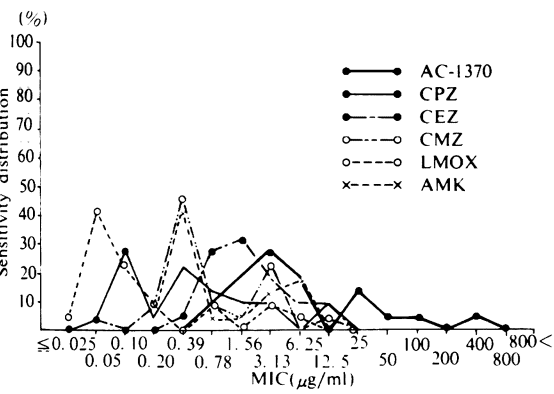
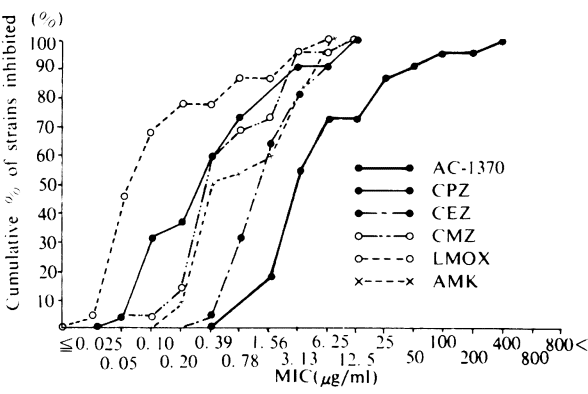


Fig. 5 *K. pneumoniae*(22strains)



の病態群に分類すると、group 1（カテーテル留置症例）が4例、group 3（その他の上部尿路感染症）が1例、group 4（その他の下部尿路感染症）が1例という内訳であった。投与方法は、AC-1370 1gを生食20mlに溶解し朝夕2回静注した例が4例、AC-1370 2gを同様に2回静注した例が4例であった。投与期間は5日間、臨床効果の判定は、尿路感染症については、UTI薬効評価基準（第2版）²⁾により行い、性器感染症は主治医判定した。

II. 結 果

1. 抗菌力（MIC）

*E. coli*では、Fig. 2, 3のようにMICのピークが6.25 µg/mlを示し、他のcephem系抗生剤より劣っていた。

*K. pneumoniae*についても、MICのピークが、3.13

µg/mlで他のcephem系抗生剤より劣る成績であった（Fig. 4, 5）。

*P. mirabilis*ではMICが0.78µg/ml以下のものは20株（71.4%）であり、MIC₅₀と比較するとCPZと同等、また他のcephem系抗生剤に比し、すぐれた抗菌力を示した（Fig. 6, 7, Table 1）。

Indole（+）*Proteus* sp.ではMICのピークが、6.25µg/mlにあり、MIC₅₀と比較してCEZよりすぐれた抗菌力を示したもののCMZ, CPZ, LMOX, AMKのいずれよりも劣る結果であった（Fig. 8, 9, Table 1）。

Enterobacter sp.では100µg/ml以上の耐性を示すものが9株（53%）であり、CPZ, LMOXよりもかなり劣る抗菌力であった（Fig. 10, 11）。

Citrobacter sp.ではMICのピークが50µg/mlで他の

Fig. 6 *Proteus mirabilis*(28strains)

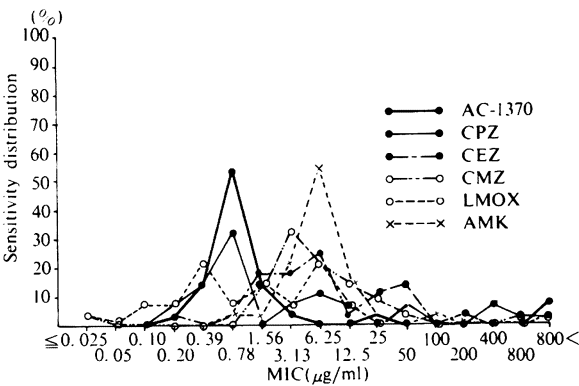


Fig. 7 *Proteus mirabilis*(28strains)

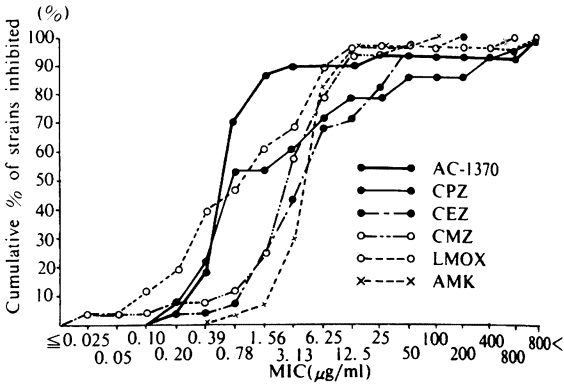


Table 1 MIC₅₀ of AC-1370, CEZ, CMZ, CPZ, LMOX and AMK

Antibiotics Organisms	(μg/ml)					
	AC-1370	CEZ	CMZ	CPZ	LMOX	AMK
<i>E. coli</i>	6.25	1.56	0.20	0.20	0.05	0.78
<i>K. pneumoniae</i>	3.13	1.56	0.39	0.39	0.10	0.39
<i>P. mirabilis</i>	0.78	6.25	3.13	0.78	1.56	6.25
Indole (+) <i>Proteus</i> sp.	50	100	6.25	12.5	0.39	3.13
<i>Enterobacter</i> sp.	400	800<	200	1.56	0.78	0.39
<i>Citrobacter</i> sp.	50	6.25	1.56	0.20	0.10	0.39
<i>S. marcescens</i>	800<	800<	100	200	6.25	6.25
<i>P. aeruginosa</i>	12.5	800	800<	12.5	100	1.56

cephem 系抗生剤に比較し、きわめて弱い抗菌力しか示していない (Fig. 12, 13)。

S. marcescens では、100μg/ml 以上の耐性株が26株 (87%)を示し、CEZ と同等の抗菌力を示すものの、他の cephem 系抗生剤に劣った (Fig. 14, 15)。

P. aeruginosa においては MIC のピークが12.5μg/ml を示し CPZ と同等な抗菌力を示し、LMOX, CMZ, CEZ よりすぐれた抗菌力を示した (Fig. 16, 17)。

2. 臨床成績

AC-1370を投与した8例について、その詳細を Table 2にまとめた。総合臨床効果は、尿路感染症では有効3例、無効3例で総合有効率は50%であった (Table 3)。

病態群別の臨床効果では group 1が25%, group 3, 4 ではいずれも症例はわずかであるが100%であった (Table 4)。

一方、感染菌は、*P. aeruginosa* が3例、*P. mirabilis* 1例、*S. marcescens* 1例、*S. arizonae* 1例が分離された (Table 5)。これに対する細菌学効果では、*P. aeruginosa* が3株中1株が消失、*P. mirabilis* 1株、*S. arizonae* 1株がそれぞれ消失、*S. marcescens* 1株は存続し、除菌率は50%であった。

性器感染症は、1例が前立腺炎、もう1例が副睾丸炎であり、この両者とも本剤使用により臨床症状の改善を認め主治医判定で有効であった。

3. 副作用

自・他覚症状では本剤の副作用は認めなかった。

また、AC-1370投与前後の赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、GOT、GPT、alkaliphosphatase、BUN、血清クレアチニン (S-Cr) について検討した。症例1で本剤投与後に白血球増加が認められたが、その原因について

Fig. 8 Indole(+)Proteus sp.(27strains)

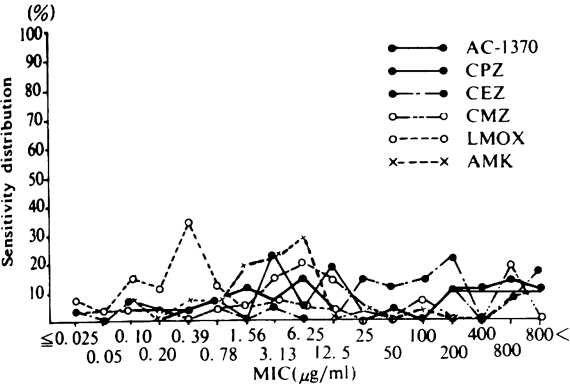


Fig. 9 Indole(+)Proteus sp.(27strains)

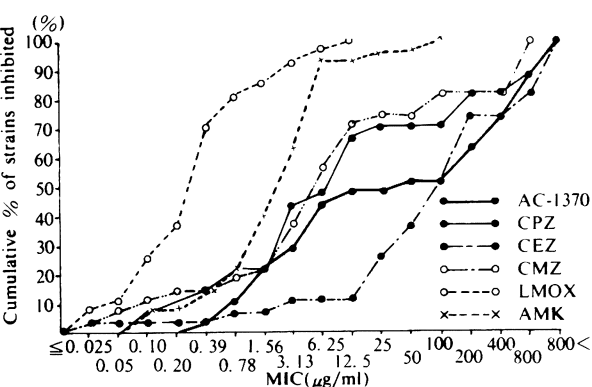


Fig. 10 Enterobacter sp.(15strains)

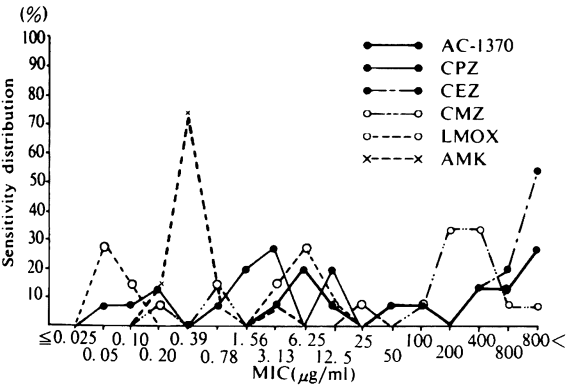


Fig. 11 Enterobacter sp.(15strains)

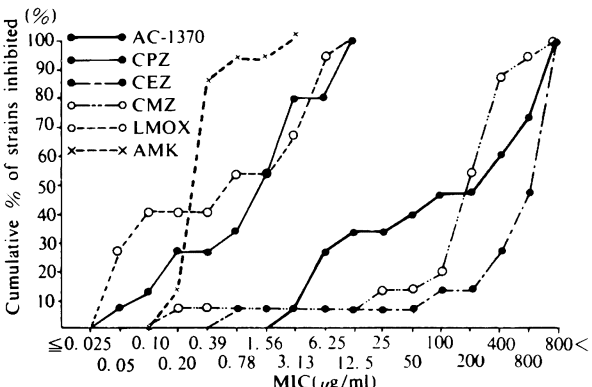


Fig. 12 Citrobacter sp.(9strains)

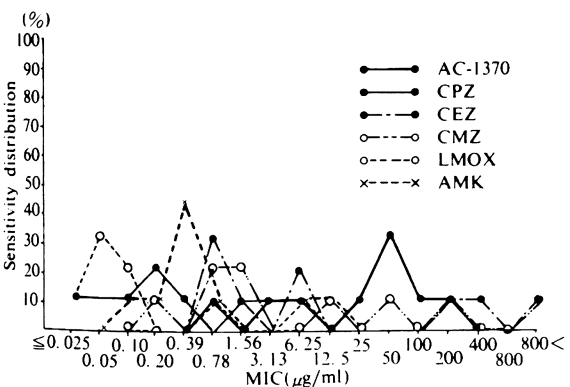


Fig. 13 Citrobacter sp.(9strains)

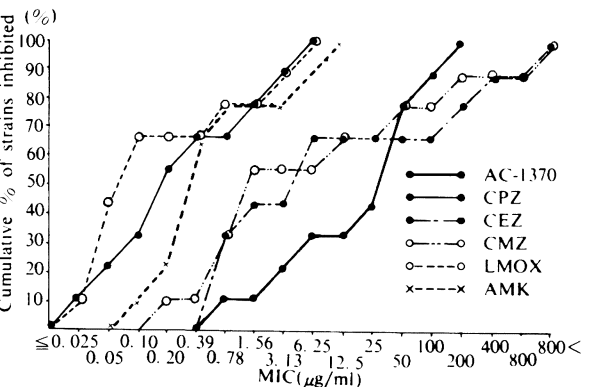
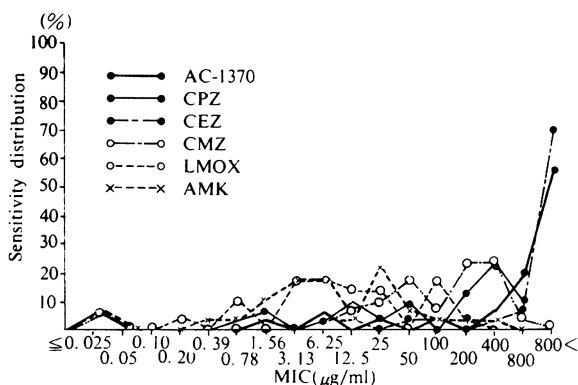
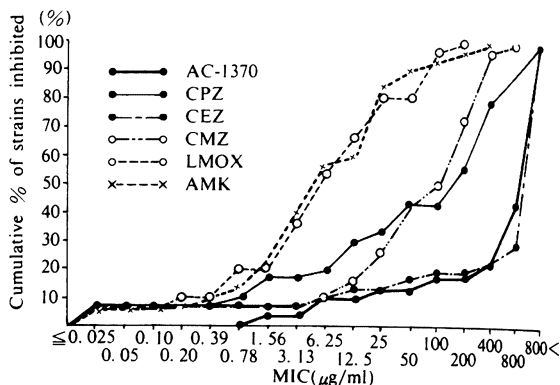
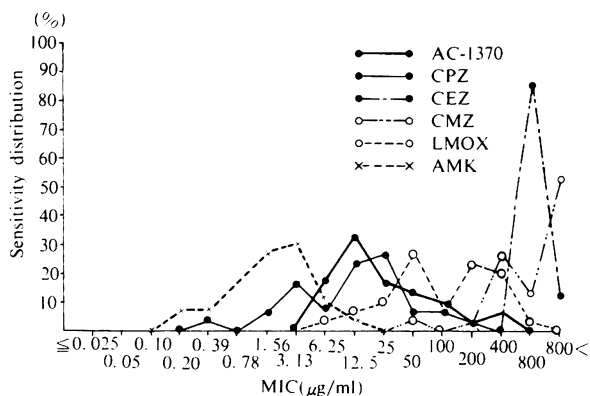
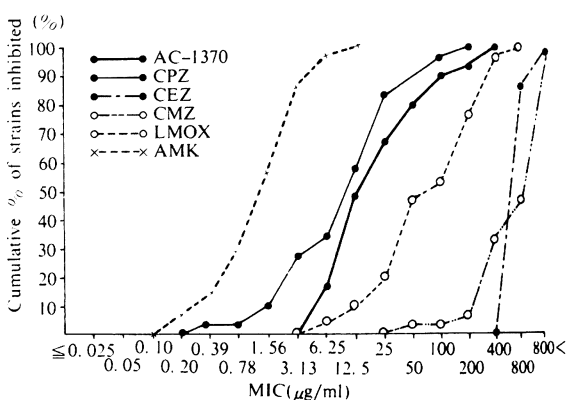


Fig. 14 *S. marcescens*(30strains)Fig. 15 *S. marcescens*(30strains)Fig. 16 *P. aeruginosa*(30strains)Fig. 17 *P. aeruginosa*(30strains)

不明であるが、臨床経過より、本剤によるものとは考えられなかった。また症例8においてGPTの上昇が認められたが、本剤投与前より高値を示し、本剤投与後の上昇は、むしろ基礎疾患によるものと考えられた。その他本剤投与によると思われる検査値の異常は認めなかった (Fig. 18)。

III. 考 案

1. 抗菌力

AC-1370はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌に対し、幅広いスペクトラムをもつが特に *Pseudomonas* 属を含むグラム陰性桿菌に対し良好な抗菌力を示すという。今回われわれはAC-1370およびCEZ, CMZ, CPZ, LMOX, AMKに対し、同一菌種を用いてMICを測定し

比較検討した。その抗菌力をMIC₅₀で検討すると、*P. mirabilis*ではMIC₅₀は0.78μg/mlとCPZと同程度であり、CEZ, CMZ, LMOXおよびAMKよりすぐれた抗菌力を示した。*P. aeruginosa*ではMIC₅₀は12.5μg/mlで従来のcephem系抗生剤が *P. aeruginosa*に無力であったのに比較し、著しい抗菌力の増強がみられ、*P. aeruginosa*に対する抗菌力が注目されるCPZと同程度の抗菌力を有している。しかしIndole(+) *Proteus* sp., *Citrobacter* sp.ではMIC₅₀が50μg/ml, *Enterobacter* sp.では400μg/ml, *S. marcescens*では800μg/ml以上というきわめて高いMIC₅₀値を示した。

以上の結果より、*P. mirabilis*および *P. aeruginosa*に関しては、他のcephem系抗生剤に比較し、すぐれた抗菌力を示し、臨床的にもその効果が期待できるものと思

Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AC-1370

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment			Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects	Remarks
				Dose (g X/day)	Route	Dura- tion (day)		Species	Count	UTI	Dr.		
1	73 M	Chr. cystitis Bladder tumor	G-1	1 X 2	i.v.	5	++ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. morganii</i>	10 ⁵ 10 ⁵	Moderate	Good	—	—
2	70 M	Chr. cystitis Urethral injury	G-1	1 X 2	i.v.	5	+ +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁵ 10 ⁴	Poor	Poor	—	—
3	59 M	Chr. cystitis Urethral injury	G-1	1 X 2	i.v.	5	+ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	Poor	Good	—	—
4	77 F	Chr. cystitis Vesio-vaginal fistula	G-4	2 X 2	i.v.	5	+ —	<i>S. arizonae</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	Moderate	Good	—	—
5	73 F	Chr. pyelonephritis Lt. renal stone	G-3	2 X 2	i.v.	5	++ ±	<i>P. mirabilis</i> (—)	10 ⁵	Moderate	Good	—	—
6	72 F	Chr. pyelonephritis Bladder tumor Nephrostomy	G-1	2 X 2	i.v.	5	++ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	Poor	Poor	—	—
7	59 M	Acute proctatitits B.P.H. Bilateral renal cyst		1 X 2	i.v.	5	+++ +	<i>S. faecalis</i> (—)	10 ⁵	—	Excellent	—	—
8	64 M	Acute epididymitis Bladder tumor		2 X 2	i.v.	5	+ ±	— —	— —	—	Good	—	—

Table 3 Overall clinical efficacy AC-1370 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy-on bacteriuria
Eliminated		1		1 (16.7%)
Decreased				0 (0 %)
Replaced	1	1		2 (33.3%)
Unchanged		1	2	3 (50.0%)
Efficacy on pyuria	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	Case total 6
Excellent	0 (0%)			Overall effectiveness rate 3/6 (50%)
Moderate	3			
Poor (or Failed)	3			

Table 4 Overall clinical efficacy of AC-1370 classified by type of infection

Group		No. of cases (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	4 (66.6%)		1	3	25%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	1 (16.7%)		1		100%
	4th group (Lower UTI)	1 (16.7%)		1		100%
Total		6		3	3	50%

Table 5 Bacteriological response to AC-1370 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33.3%)	2
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. arizonae</i>	1	1 (100%)	0
Total	6	3 (50%)	3

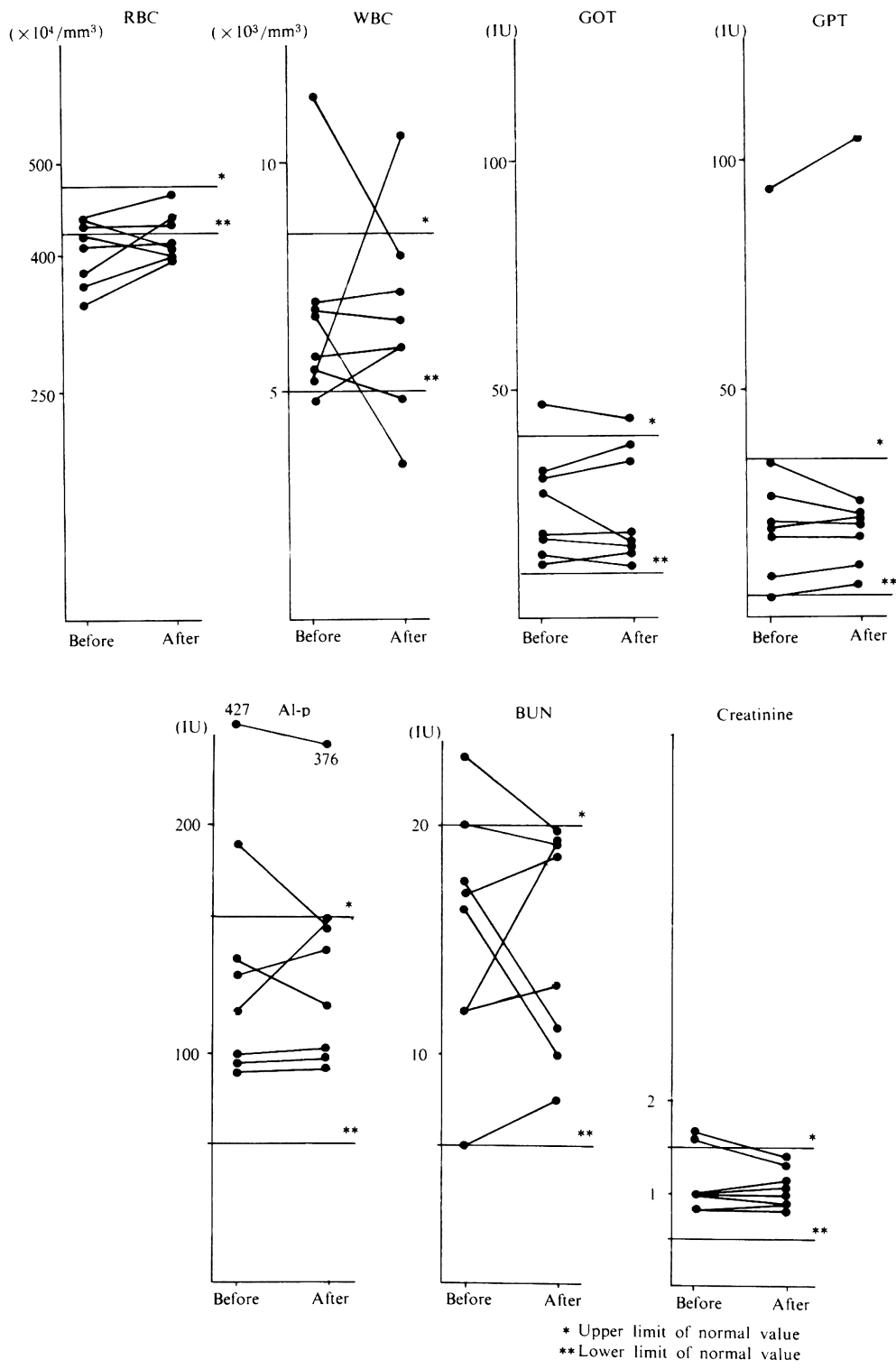
われた。

2. 臨床的検討

今回の総合臨床効果は、有効率50%であった。これは、第31回日本化学療法学会総会における本剤シンポジウムにおいて発表された全国集計の複雑性尿路感染症の単独感染症例の平均61.1%にやや劣った結果となった。これは本症例が、G-1 群が全症例 6 例中 4 例と多く、重症な複雑性尿路感染症例が多かったものと考えている。今回の尿路感染症に対する投与方法は 1 日 1 g 投与 3 例と 1 日 2 g 投与 3 例で検討したが、投与量により臨床効果に明らかな差を認めなかった。

細菌学的効果については、opportunity infection の 1

Fig. 18 Laboratory findings(before and after AC-1370 treatment)



つとしての *P. aeruginosa* については、3 例中 1 例消失、30%の有効率であったが、MIC においても、CPZ とほぼ同等の値を示し、今後効果が期待できると考えられる。さらに、*P. mirabilis* は 1 例であったが 100%という細菌学的効果を示した。また *S. arizonae* も 1 例であったが 100%の細菌学的効果を示した。急性前立腺炎患者の尿中より分離した *S. faecalis* 1 例も細菌学効果が得られた。

以上の検討結果より、AC-1370は、*P. aeruginosa* および *P. mirabilis* を起炎菌とする複雑性尿路感染症においては有効な薬剤と考えられた。

副作用に関しては、自・他覚症状で全く異常を認めず、臨床検査でも肝機能の異常を認めた 1 例は、GOT, GPT,

alkaliphosphatase共に投与前より高く、投与後GOT, alkaliphosphataseはむしろ低下した。また血中白血球数の投与後異常高値を示した 1 例は原因は不明であるが 2 日後に正常値になった。投与前 BUN, S-Cr の軽度上昇のみられた 2 例も投与後低下しており、安全に投与できる薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 原 耕平, 嶋田甚五郎, 三橋 進, 螺良英郎, 斎藤 玲, 西浦常雄, 那須 勝: 第31回日本化学療法学会総会シンポジウムII。AC-1370, 1983
- 2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AC-1370 IN URINARY TRACT INFECTION

SATORU OKAYAMA, KAZUNORI OHNO, SHIGERU SAKAI and YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Y. KUMAMOTO)

The new antibacterial agent, AC-1370 was studied experimentally and clinically.

The results were as followed:

1) Antibacterial activity

P. mirabilis and *P. aeruginosa* were sensitive but, *E. coli*, *K. pneumoniae*, Indole (+) *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp. and *S. marcescens* were resistant to AC-1370.

2) Clinical effects

Six patients with chronic complicated urinary tract infection were treated with AC-1370. Clinical response was good in 3, poor in 3, and therefore the efficacy rate was 50%.

3) Side effects

The peripheral blood test and liver and renal function test were performed before and after administration. These tests showed no objective side effects. No subjective side effect clearly due to this drug was observed.