

## 尿路ならびに性器感染症における AC-1370 の臨床的検討

新藤雅章・千葉隆一

福島労災病院泌尿器科

### 要 旨

新しいセフェム系薬剤である AC-1370 の尿路および性器感染症に対する臨床効果につき検討した。13例の尿路感染症および2例の性器感染症に対し、AC-1370 を原則として1日2g、分2にて、静注投与した。急性単純性腎盂腎炎2例のうち1例が効果判定可能で、UTI薬効評価基準ならびに主治医判定ともに著効であった。複雑性尿路感染症は、11例を対象としたが、そのうちUTI薬効評価基準合致例は6例であり、その臨床効果は、有効4例、無効2例で総合有効率は66.7%であった。主治医判定では、著効1例、有効4例、やや有効3例、無効2例、不明1例で有効率50.0%であった。男子の急性性器感染症2例の臨床効果は、有効2例で有効率100%であった。

副作用として発疹が2例に出現し本剤の投与を中止した。その他2例でGOT、GPTが上昇したが、いずれも肝機能障害のある症例で、本剤が直接原因ではないと考えられた。

### 緒 言

AC-1370 は味の素(株)中央研究所で開発された新しい非経口セフェム系抗生物質であり、Fig. 1のような構造を有する。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムをもち、 $\beta$ -lactamase に安定であり、投与後代謝されずに比較的すみやかに尿中に排泄され、殺菌的に作用する<sup>1)</sup>。

今回、我々はAC-1370を尿路および性器感染症に使用し、その臨床効果につき検討したので報告する。

### I. 方法および対象

#### 1. 投与対象症例

投与対象は昭和57年6月から12月までに福島労災病院泌尿器科に入院した患者のうち、尿路および性器感染症を有した15症例である。

対象患者の年齢は17歳から82歳で、男性7例、女性8例である。対象感染症は、慢性複雑性尿路感染症11例(膀

胱炎5例、腎盂腎炎6例)、急性単純性腎盂腎炎2例、急性副睾丸炎2例である。複雑性尿路感染症例での基礎疾患は、尿路悪性腫瘍3例、尿路結石症3例、神経因性膀胱2例、水腎症2例および前立腺肥大症1例である。本剤投与前に他の抗菌剤が投与されていたものは5例であり、セファロsporin系薬剤3例、合成ペニシリン系薬剤、ミノサイクリン各1例であり、いずれも無効であった。

#### 2. 投与方法

AC-1370 1回投与量1.0gを20mlの生理食塩液に溶解し、1日2回 one shot で静注投与し、原則として5日間連続投与した。2例では副作用発現のため1日目、4日目でそれぞれ投与を中止した。

#### 3. 効果判定

投与開始前および原則として投与終了翌日に検尿、尿培養を行い、尿路感染症については、膿尿と細菌尿を指標とするUTI薬効評価基準<sup>2)</sup>に準じて臨床効果の判定を行うとともに、性器感染症を含め主治医判定も合わせ行った。投与前後の血液生化学検査を行い本剤の臨床検査値に及ぼす影響も検討した。副作用の検討には効果判定脱落2症例も加えた。

### II. 成 績

#### 1. 有効性の検討

治療成績の詳細はTable 1に示した。急性単純性腎盂腎炎については1例のみ効果判定可能で、UTI薬効評価

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

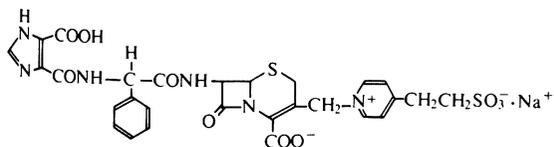


Table 1 Clinical summary of genitourinary tract infection cases treated with AC-1370

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (g X /day)	Route	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr		
1	30	F	A.S.P.	-	B	1 X 2	IV	5	++ -	<i>P. mirabilis</i> -	10 <sup>7</sup> -	Excellent	Excellent	(-)	Fever (++) → (-)
2	34	F	C.C.P. It-Hydronephrosis	(+)	G-1	1 X 2	IV	4	+ ±	<i>Serratia</i> sp. N.E.	10 <sup>7</sup> -	/	Unevaluable	Rash	
3	83	M	C.C.C. Prostate ca.	(+)	G-1	1 X 2	IV	5	+++ -	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>7</sup> >10 <sup>7</sup>	Poor	Fair	(-)	
4	46	F	C.C.C. It-Hydronephrosis	(+)	G-1	1 X 2	IV	5	++ ±	<i>Enterobacter</i> sp. <i>Enterobacter</i> sp.	10 <sup>5</sup> >10 <sup>7</sup>	/	Fair	(-)	
5	72	F	C.C.C. N.B.	(+)	G-1	1 X 2	IV	5	+++ ±	<i>Serratia</i> sp. <i>Serratia</i> sp.	>10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	/	Good	(-)	
6	75	M	C.C.C. B.P.H.	(+)	G-1	1 X 2	IV	5	++ +	<i>Serratia</i> sp. <i>Serratia</i> sp.	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	Poor	(-)	
7	54	F	C.C.P. rt-Ureteral stone	(-)	G-3	1 X 2	IV	5	+++ ±	<i>E. coli</i> -	10 <sup>5</sup> -	Moderate	Excellent	(-)	
8	23	M	C.C.P. It-Renal stone	(-)	G-3	1 X 2	IV	5	± ±	<i>S. epidermidis</i> -	10 <sup>5</sup> -	Moderate	Good	(-)	
9	70	F	C.C.C. Bladder ca.	(-)	G-4	1 X 2	IV	5	+++ +	<i>Enterobacter</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	Moderate	Good	(-)	
10	75	F	C.C.C. Bladder stone	(-)	G-4	1 X 2	IV	5	± -	<i>S. epidermidis</i> -	10 <sup>5</sup> -	Moderate	Good	(-)	
11	57	M	C.C.P. N.B.	(+)	G-5	1 X 2	IV	5	+++ ±	<i>Serratia</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i> sp. <i>P. vulgaris</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	/	Fair	(-)	
12	62	M	C.C.P. Bladder ca.	(+)	G-5	1 X 2	IV	5	+++ +++	<i>Enterobacter</i> sp. <i>Citrobacter</i> sp. <i>Enterobacter</i>	10 <sup>7</sup> >10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	/	Poor	(-)	
13	17	M	Acute epididymitis	(-)	-	1 X 2	IV	5	± -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>5</sup> -	/	Good	(-)	Fever (+++) → (-)
14	54	M	Acute epididymitis	(-)	-	1 X 2	IV	5	± ±	<i>S. epidermidis</i> -	10 <sup>7</sup> -	/	Good	(-)	Fever (++) → (-)
15	23	F	A.S.P. (Suspected)	(-)	B	1 X 1	IV	1	- N.E.	<i>E. coli</i> N.E.	10 <sup>7</sup> -	/	Unevaluable	Rash Vomit- ing	

B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

N.E.: Not examined

A.S.P.: Acute simple pyelonephritis

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

N.B.: Neurogenic bladder

Table 2 Overall clinical efficacy of AC-1370 in complicated UTI (by the criteria of UTI committee)

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated			1	2
Decreased					0 (0%)
Replaced			1		1 (16.7%)
Unchanged		1		1	2 (33.3%)
Efficacy on pyuria		1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	Case total 6
	Excellent	0 (0%)			Overall effectiveness rate 4/6 (66.7%)
	Moderate	4 (66.7%)			
	Poor	2 (33.3%)			

Table 3 Clinical results of AC-1370 judged by doctor's evaluation

Diagnosis	Dr's evaluation					Effective rate	
	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor		
Acute simple pyelonephritis	1	1				100 (%)	
Complicated UTI	G-1	4	1	2	1	25	
	G-2						
	G-3	2	1	1		100	
	G-4	2		2		100	
	G-5	2			1	1	0
	G-6						
Acute epididymitis	2		2			100	
Total	13	2	6	3	2	61.5	

Table 4 Bacteriological response to AC-1370

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)	No. of strains appeared after treatment
<i>S. aureus</i>				1
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100)		
<i>E. coli</i>	2	2 (100)		
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100)		
<i>Enterobacter</i>	3	1 (33)	2 (67)	
<i>Serratia</i>	3		3 (100)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)		1
<i>P. vulgaris</i>				
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50)	1 (50)	1
Total	15	9 (60)	6 (40)	3

改善 2 例 (33.3%)、不変 3 例 (50.0%) で改善率 50.0% であった。

細菌尿に対する効果は陰性化 3 例 (50.0%)、菌交代 1 例 (16.7%)、不変 2 例 (33.3%) であった。総合臨床効果は、有効 4 例、無効 2 例で総合有効率は 66.7% であった (Table 2)。また、複雑性尿路感染症の主治医判定では、

基準および主治医による判定とも著効を示した。一方、UTI 薬効評価基準に合致する複雑性尿路感染症 6 例において本剤の膿尿に対する効果は、正常化 1 例 (16.7%)、

Table 5 Laboratory data before and after administration of AC-1370

Case No.	WBC (/mm <sup>3</sup> )		RBC (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		Ht (%)		GOT (IU/L)		GPT (IU/L)		Al-p (K-AU)		BUN (mg/dl)		Cr (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	16,500	7,800	402	410	38.2	39.0	17	19	15	16	5.7	5.7	11.3	10.3	0.9	0.9
2	11,300	7,000	435	392	39.7	37.2	16	17	17	21	5.2	5.1	5.9	5.0	1.0	0.8
3	6,600	5,600	404	330	37.1	30.0	23	24	17	17	7.7	7.5	30.4	10.8	1.6	1.2
4	18,400	12,900	408	414	37.3	36.6	25	26	19	15	5.5	5.2	10.9	19.7	1.0	1.1
5	6,900	5,200	423	417	36.1	36.6	21	20	10	12	5.7	5.7	13.5	15.9	0.9	1.0
6	10,300	9,900	400	381	41.1	39.7	25	24	15	14	6.3	6.2	28.2	17.4	1.5	1.5
7	9,800	9,600	402	415	36.0	36.0	20	21	22	23	7.6	8.5	16.5	11.5	1.6	1.3
8	7,600	8,700	520	364	45.6	31.8	22	23	17	17	6.2	6.1	10.4	11.1	1.4	1.2
9	8,200	6,500	425	417	39.4	39.0	15	17	11	18	6.6	6.0	13.7	11.1	1.4	1.2
10	5,400	6,000	407	435	35.6	37.1	14	14	10	10	6.3	6.2	9.6	10.9	1.0	1.0
11	12,400	9,800	387	392	34.1	35.1	50	132	80	158	8.8	9.3	14.3	12.5	1.0	1.0
12	25,500	12,000	425	412	30.5	34.5	27	23	23	20	8.4	8.3	9.4	13.9	1.3	1.3
13	11,200	9,800	434	423	43.2	43.0	21	20	20	21	5.7	5.6	10.1	9.8	0.7	0.8
14	10,400	11,100	452	408	46.9	41.7	30	67	60	77	10.0	13.0	17.3	15.1	0.9	0.9

副作用により投与を4日目で中止した1例を除き、著効1例、有効4例、やや有効3例、無効2例で、有効率は50.0%となった。急性副睾丸炎の2例ではともに発熱、疼痛消失し、腫脹も改善し有効と判定した。尿路感染症と性器感染症を合わせた主治医による効果判定での有効率は61.5%であった (Table 3)。

細菌学的効果の面から検討すると、投与前尿中より分離された *E. coli* 2株、*P. mirabilis* 1株、*S. epidermidis* 3株、*Citrobacter* 1株はすべて消失し、*P. aeruginosa* 2株中1株、*Enterobacter* 3株中1株は消失したが、*Serratia* 3株はすべて存続し、菌消失率は60%であった。投与後出現菌として *P. aeruginosa*、*P. vulgaris* および *S. aureus* をそれぞれ1株ずつ認めた (Table 4)。

## 2. 副作用の検討

全例投与前の皮内反応は陰性であった。15例中投与直後に発疹、悪心および4日目に発疹が各1例出現した。これら2症例ともアレルギーの既往歴があり、1例はヨード剤、残り1例はペニシリン系薬剤に対してであった。2症例とも本剤投与を中止した後すみやかに症状は消失した。投与前後で血液、生化学検査の施行できた14症例中2例でGOT、GPTが上昇したが、2例とも投与前から軽度のGOT、GPTの上昇が認められていた (Table 5)。

## III. 考 察

複雑性尿路感染症では、既存のペニシリン系およびセファロスポリン系薬剤に耐性を示す *S. marcescens* および *P. aeruginosa* などのグラム陰性菌の分離頻度が増加している<sup>9)</sup>。*Serratia*、*P. aeruginosa* に対しアミノ配糖体系薬剤が有効であるが、複雑性尿路感染症ではその基礎疾患により腎機能の障害を有することも多く、腎毒性のあるアミノ配糖体の使用はかなり制限される。したがってこれらの菌種に対し抗菌力を持ち、毒性の少ない薬剤の開発がすすめられており、既に数種の第3世代セフェム系薬剤は臨床に用いられている。

AC-1370は体内で代謝されず、血中半減期は約1.8時間であり、主な排泄経路が腎であることから本剤1gを静注後2時間までの尿中濃度は約500μg/mlで8時間までの尿中排泄率が約80%と体内動態については尿路感染症の治療剤として良好な薬剤といえる<sup>1)</sup>。

本剤は幅広い抗菌スペクトラムを持っているが、他のセフェム系薬剤と本剤の抗菌力を比較すると、グラム陽性菌ではやや劣り、*Proteus* 属菌については、AC-1370のMICは *P. mirabilis* において60%が3.13μg/ml以下であるが、その他の菌種では他の第3世代セフェム系薬剤に比べ抗菌力は劣っている。これは本剤が *P. vulgaris* 由

来の cefuroximase にやや不安定であるためであり、他の cephalosporinase, penicillinase に対しては他の第3世代セフェム剤よりむしろ安定であるといわれている<sup>3)</sup>。しかし *C. freundii*, *S. marcescens*, *Enterobacter* に対する本剤の抗菌力は cefoperazone (CPZ), cefmetazole (CMZ) より劣っており、全般的にはセフェム系薬剤の中で中間ぐらいに位置する抗菌活性である<sup>3)</sup>。

*In vitro* での抗菌力をみる限り本剤は特に画期的な薬剤とはいえない。しかし *P. aeruginosa* に対する本剤抗菌力は cefsulodin (CFS), CPZ には及ばないものの、cefotaxime (CTX), latamoxef (LMOX) より優れており、マウス感染防禦実験では、*P. aeruginosa* に対し CPZ より MIC の劣る AC-1370 において有意に優れた防禦効果が得られている。AC-1370 には各種食細胞機能賦活作用があり、この効果は尿路においても認められ、*in vitro* より *in vivo* において強い抗菌作用を示すといわれている<sup>3)</sup>。AC-1370 の特徴は、*P. aeruginosa* に対する抗菌力と *in vivo* 効果にあると考えられる。今回の我々の検討では *P. aeruginosa* 分離症例は2例と症例数が少なく評価しかねるが、現在までにさらに4例の *P. aeruginosa* による複雑性尿路感染症に AC-1370 を使用しており、これらを含めると *P. aeruginosa* 6株中4株(66.7%)が消失している。CFSによる *P. aeruginosa* の除菌率が59%であり、CPZで60%である<sup>3)</sup>ことから、菌株数が6株と少ないが AC-1370 の *P. aeruginosa* に対する除菌率は66.7%であり、全国集計による複雑性尿路感染症での *P. aeruginosa* の除菌率が63%であったことを考えると、CFS および CPZ と比べ遜色のないものといえる。複雑性尿路感染症では *P. aeruginosa* は混合感染の

主要菌種としてあらわれることも多く、他の菌に対する抗菌力では CPZ に劣るものの、その体内動態がかなり異なることから適応を考慮すれば *P. aeruginosa* による複雑性尿路感染症の治療剤として第3世代セフェム系薬剤の中では CPZ とともに注目すべき薬剤といえよう。*Citrobacter* 1株, *Enterobacter* 3株中1株が消失したが、*Serratia* は3株とも存続していた。臨床例において本剤の *in vivo* 効果がどの程度得られるか評価することは、特に基礎疾患を有し宿主の条件の悪い複雑性尿路感染症では尿流障害因子などが強い影響を及ぼす可能性があり、相当困難といわざるを得ないだろう。

本剤による副作用として発疹を2例に認めたが、2例ともに薬剤に対するアレルギーの既往があり症例の選択を誤ったといえる。また、2例で GOT, GPT の一過性の上昇が観察されているが、1例では投与3日前まで cefaclor (CCL) を20日間にわたり投与しており、また、残る1例でも投与5日前まで8日間 minocycline (MINO) を投与しており、2例とも本剤投与前より GOT, GPT の軽度上昇があり、本剤の影響を完全に否定できないが CCL, MINO の影響が最も疑われた。

#### 文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム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
- 3) 藤村宣夫：尿分離 *Serratia marcescens* の意義——菌交代現象と菌交代症, 西日泌尿 40:693~698, 1978
- 4) 清水喜八郎, 他： $\beta$ -ラクタム系抗生物質の化学療法, 1982

## CLINICAL EVALUATION OF AC-1370 IN GENITOURINARY TRACT INFECTIONS

MASAAKI SHINDO and RYUICHI CHIBA

Department of Urology, Fukushima Rosai Hospital

Clinical evaluation of AC-1370, a new cephem antibiotic, was performed in genitourinary tract infections.

Thirteen patients with urinary tract infections and two with epididymitis were given AC-1370 at a daily dose of 2 g twice a day by intravenous bolus injection.

One of two cases with acute simple pyelonephritis was evaluable by the criteria of UTI committee and the response resulted in excellent. As for 11 cases with complicated urinary tract infections, 6 cases were evaluable by the criteria and the response was moderate in 4, and poor in 2 with effectiveness rate of 66.7%. Meanwhile, the response by doctors' evaluation were excellent in 1, good in 4, fair in 3 and poor in 2, the effectiveness rate being 50.0%. The response in 2 cases with epididymitis were good.

As for side effects, rash was observed in 2 cases and AC-1370 treatment was discontinued. The transient elevation of serum transaminases was noted in 2 cases, but the elevation was considered not to be due to the AC-1370 treatment.