

## 泌尿器科における AC-1370 の臨床的検討

富永登志・金子裕憲・押 正也・岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

(主任：新島端夫教授)

石井泰憲・北原 研

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

斉藤 功

東京共済病院泌尿器科

仁藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

浅野美智雄

都立豊島病院泌尿器科

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

## 要 旨

急性単純性腎盂腎炎2例，慢性および急性複雑性腎盂腎炎20例，慢性複雑性膀胱炎15例の計37例に AC-1370 を使用した。慢性および急性複雑性尿路感染症35例中 UTI 薬効評価基準に合致した33例の総合有効率は著効3例，有効15例で55%であった。

急性単純性腎盂腎炎の2例は主治医判定で共に著効であった。

37例に投与して自・他覚的副作用は認めず，GOT，GPT の上昇，GPT の上昇，好酸球増多の各1例を認めた。

以上より，本剤は尿路感染症に対して有効であり，かつ安全性の高い有用な薬剤であると思われる。

## 緒 言

味の素中央研究所において創製され，同社と持田製薬にて開発された注射用 cephalosporin 剤である AC-1370 は Fig. 1 の構造式を有する。

グラム陰性桿菌のみならず，陽性菌に対し幅広いスペクトルを持ち，特にマウスの感染防禦試験において *in*

*vitro* の抗菌活性を上まわる効果が認められている<sup>1)</sup>。

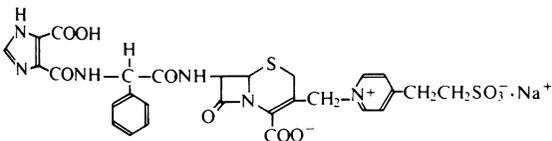
今回，我々は本剤の提供を受け，泌尿器科領域における臨床的検討を行い，若干の知見を得たので報告する。

## 1. 対象と方法

1982年3月より11月までに東京大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科において尿路感染症37例に対して本剤を使用した。その内訳は，急性単純性腎盂腎炎2例，慢性および急性複雑性腎盂腎炎20例，慢性複雑性膀胱炎15例であった。1日投与量は500mg 2回が8例，1g 2回が28例，2g 2回が1例であり，投与方法は点滴静注21例，静注16例であり，投与日数は1例を除いて5日間で最大投与量は20gであった。

効果判定は，急性単純性腎盂腎炎の2例は主治医判定，慢性および急性複雑性尿路感染症35例については UTI

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370



薬効評価基準<sup>2)</sup>に準じて行った。UTI 薬効評価基準に脱落した2例については主治医判定のみ行った。副作用の判定は37例について行い、投与開始から終了までの自・他覚的副作用の有無を観察し、投与前後の血液像、肝機能、腎機能の推移を検討した。

## II. 成績

急性単純性腎盂腎炎の2例を Table 1 に示した。膿尿消失、菌陰性化し2例とも主治医判定で著効であった。複雑性尿路感染症の35例の臨床成績を示したものが Table 2 である。慢性および急性複雑性腎盂腎炎20例、

Table 1 Clinical summary of acute simple pyelonephritis treated with AC-1370

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect	Remarks
					Dose (g×/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr.		
1	35	F	A.S.P. (-)	-	1 × 2	D.I.	5	(+++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup>	-	Excellent	(-)	
2	51	F	A.S.P. (-)	-	1 × 2	D.I.	5	(+++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>8</sup>	-	Excellent	(-)	GOT ↑ GPT ↑

\* Before treatment  
After treatment

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect	Remarks
					Dose (g × /day)	Route	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr.		
3	78	M	C.C.C. B.P.H.	G-6	1 × 2	D.I.	5	(+++) (+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> (-)	10 <sup>5</sup>	Moderate	Moderate	(-)	
4	67	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	1 × 2	D.I.	5	(++) (+)	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	Poor	Poor	(-)	
5	76	M	C.C.C. B.P.H.	G-6	1 × 2	D.I.	*5	(+) (±)	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	Poor	Slightly	(-)	
6	67	M	Pro. bed infection B.P.H.	G-2	1 × 2	D.I.	5	(+) (-)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup> <10 <sup>3</sup>	Moderate	Moderate	(-)	
7	70	M	C.C.C. B.P.H.	G-5	1 × 2	D.I.	5	(+) (+)	<i>S. agalactiae</i> <i>S. aureus</i> <i>A. calcoaceticus</i> YLO <i>P. maltophilia</i>	10 <sup>5</sup> <10 <sup>3</sup>	Moderate	Moderate	(-)	

A.C.P.: Acute complicated pyelonephritis  
C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis  
C.C.C.: Chronic complicated cystitis

\* Before treatment  
After treatment

Table 2 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect	Re- marks
			Underlying condition		Dose (g × /day)	Route	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr.		
8	55	F	C.C.P. Bladder tumor	G-5	0.5 × 2	I.V.	5	(+) (+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup>	Poor	Poor	(-)	
9	68	M	C.C.P. Ureteral stricture	G-1	0.5 × 2	I.V.	5	(+) (+)	<i>P. maltophilia</i> <i>P. maltophilia</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	Poor	(-)	
10	74	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-1	0.5 × 2	I.V.	5	(+++) (+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	Poor	Moderate	(-)	
11	67	M	C.C.P. Bladder tumor	G-1	0.5 × 2	D.I.	5	(++) (++)	<i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	Moderate	(-)	
12	42	M	A.C.P. Bladder stone. Neurogenic bladder	G-1	0.5 × 2	D.I.	5	(+++) (++)	<i>P. vulgaris</i> <i>P. vulgaris</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	Slightly	(-)	
13	38	M	A.C.P. Ureteral stone	G-5	1 × 2	D.I.	5	(++) (+)	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	Poor	Excellent	(-)	
14	55	M	C.C.C. Urethral stricture	G-1	1 × 2	D.I.	5	(+++) (+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	Moderate	Moderate	(-)	
15	27	F	A.C.P. Renal stone	G-3	0.5 × 2	D.I.	5	(++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>5</sup>	Excellent	Excellent	(-)	
16	52	M	C.C.P. Sarcoma of the prostate	G-5	1 × 2	I.V.	5	(+) (+++)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Trichosporon</i>	10 <sup>8</sup> 10 <sup>7</sup>	Poor	Moderate	(-)	Eosino- philia
17	62	F	A.C.P. Uterine cancer	G-3	1 × 1	I.V.	5	(+++) (+++)	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	Poor	Slightly	(-)	
18	74	F	C.C.P. Bladder tumor	G-5	1 × 1	D.I.	5	(+++) (+++)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	Poor	Slightly	(-)	
19	56	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-5	0.5 × 2	I.V.	5	(++) (++)	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	Poor	Slightly	(-)	
20	22	F	A.C.P. V.U.R.	G-3	1 × 2	I.V.	5	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup>	Excellent	Excellent	(-)	
21	65	M	Pro. bed infection B.P.H.	G-2	1 × 2	I.V.	5	(++) (+++)	<i>Citrobacter</i> (-)	10 <sup>4</sup>	Moderate	Slightly	(-)	
22	66	M	A.C.P. Bladder tumor	G-6	1 × 2	I.V.	5	(+) (-)	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	Moderate	Moderate	(-)	

A.C.P.: Acute complicated pyelonephritis  
 C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis  
 C.C.C.: Chronic complicated cystitis

\* Before treatment  
 After treatment

Table 2 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect	Re- marks
			Underlying condition		Dose (g × /day)	Route	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr.		
23	79	M	C.C.C. B.P.H. Pr. Ca.	G-2	1 × 2	I.V.	5	(+++) (++)	<i>E. cloacae</i>	>10 <sup>4</sup> (-)	Moderate	Moderate	(-)	GPT ↑
24	87	M	A.C.P. B.P.H.	G-3	1 × 2	D.I.	5	(+++) (-)	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>8</sup> 10 <sup>5</sup>	Moderate	Excellent	(-)	
25	55	F	C.C.P. Renal stone Ureteral stone	G-3	0.5 × 2	D.I.	5	(+++) (++)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup>	Moderate	Moderate	(-)	
26	79	M	C.C.C. B.P.H.	G-2	1 × 2	I.V.	5	(+++) (++)	Coagulase (-) <i>Staph.</i> (-)	10 <sup>4</sup>	Moderate	Moderate	(-)	
27	81	F	C.C.P. Neurogenic bladder	G-1	1 × 1	D.I.	5	(+++) (+++)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>	Poor	Poor	(-)	
28	26	F	A.C.P. Cystic kidney	G-3	1 × 2	D.I.	5	(+++) (+)	<i>Citrobacter</i> <i>Citrobacter</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup>	Poor	Fair	(-)	
29	28	F	A.C.P. Hydronephrosis Ureteral stone	G-3	1 × 2	D.I.	5	(+++) (+)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>4</sup>	Moderate	Moderate	(-)	
30	64	M	A.C.P. B.P.H.	G-1	2 × 2	D.I.	5	(+++) (+++)	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>5</sup>	Moderate	Moderate	(-)	
31	25	F	A.C.P. V.U.R.	G-3	1 × 2	D.I.	5	(+++) (+)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup>	Moderate	Moderate	(-)	
32	76	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	1 × 2	I.V.	5	(+) (-)	<i>Klebsiella</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	Moderate	Fair	(-)	
33	69	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	1 × 2	I.V.	5	(+) (±)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	Moderate	Moderate	(-)	
34	72	M	C.C.C. Pr. Ca. Urethral stricture	G-4	1 × 2	I.V.	5	(++) (-)	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 <sup>6</sup>	Excellent	Excellent	(-)	
35	74	M	C.C.C. B.P.H.	G-2	1 × 2	I.V.	5	(++) (-)	<i>S. liquefaciens</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>	Poor	Moderate	(-)	
36	60	M	A.C.P. Bladder tumor	G-1	1 × 2	D.I.	4	(+++) (+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>Trichosporon</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>		Excellent	(-)	
37	33	M	A.C.P. susp. Renal stone		1 × 2	I.V.	5	3 ~ 4 /h.p.f. (-)	(-) (-)			Moderate	(-)	

A.C.P.: Acute complicated pyelonephritis

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

\* Before treatment

After treatment

Table 3 Overall clinical efficacy of AC-1370 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	3	3	7	13 (39%)
Decreased	1			1 (3%)	
Replaced	3	1	2	6 (18%)	
Unchanged	1	2	10	13 (39%)	
Efficacy on pyuria	8 (24%)	6 (18%)	19 (58%)	Case total 33	
	Excellent	3 (9%)		Overall effectiveness rate 18/33 (55%)	
	Moderate	15			
	Poor (or Failed)	15			

Table 4 Overall clinical efficacy of AC-1370 in each group

Group		No. of (Percent cases of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	10 (30%)		4	6	40%
	2nd group (Post prostatectomy)	5 (15%)		4	1	80%
	3rd group (Upper UTI)	8 (24%)	2	4	2	75%
	4th group (Lower UTI)	1 (3%)	1			100%
	Sub total	24 (73%)	3	12	9	63%
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	6 (18%)		1	5	17%
	6th group (No indwelling catheter)	3 (9%)		2	1	67%
	Sub total	9 (27%)		3	6	33%
Total		33 (100%)	3	15	15	55%

慢性複雑性膀胱炎15例で、基礎疾患としては前立腺肥大症12例、膀胱腫瘍5例、前立腺癌5例、腎結石3例等が主なものである。UTI薬効評価基準に合致しない投与前菌陰性であった症例と、投与日数が4日間であった2例を除く33例のUTI薬効評価基準による総合臨床効果をまとめたものがTable 3である。膿尿に関しては正常化

8例(24%)、改善6例(18%)、不変19例(58%)であり、細菌尿に関しては陰性化13例(39%)、減少1例(3%)、菌交代6例(18%)、不変13例(39%)であり、著効3例(9%)、有効15例(45%)、無効15例(45%)であり、総合有効率は55%であった。

UTI薬効評価基準の病態群別に従って分類し、総合臨

Table 5 Overall clinical efficacy of AC-1370

(Complicated UTI cases)

Dose (g/day)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
1	1	1	9	2/11 (18%)
2	2	13	6	15/21 (71%)
4		1		1/1
Total	3	15	15	18/33 (55%)

Table 6 Bacteriological response to AC-1370

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. faecalis</i>	6	4 ( 67%)	2
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	1 ( 50%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	11	5 ( 45%)	6
<i>E. coli</i>	10	10 (100%)	0
<i>A. calcoaceticus</i>	2	0 ( 0%)	2
<i>Serratia</i>	3	0 ( 0%)	3
<i>Citrobacter</i>	3	2 ( 67%)	1
<i>Klebsiella</i>	2	2 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100%)	0
<i>P. maltophilia</i>	1	0 ( 0%)	1
<i>P. vulgaris</i>	1	0 ( 0%)	1
Coagulase (-) <i>Staph.</i>	1	1 (100%)	0
Total	46	29 ( 63%)	17

Table 7 Strains appeared after AC-1370 treatment

Isolates	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	3 ( 25%)
<i>S. aureus</i>	1 ( 8%)
<i>S. faecalis</i>	1 ( 8%)
<i>Enterobacter</i>	2 ( 17%)
<i>Serratia</i>	1 ( 8%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 ( 8%)
<i>P. maltophilia</i>	1 ( 8%)
YLO	2 ( 17%)
Total	12 (100%)

床効果をまとめたものが Table 4 である。

単独感染は24例であり、その内訳はカテーテル留置症例 (第1群) 10例、前立腺術後感染症 (第2群) 5例、その他の上部尿路感染症 (第3群) 8例、その他の下部尿路感染症 (第4群) 1例であった。混合感染は9例でカテーテル留置症例 (第5群) 6例、カテーテル非留置症例 (第6群) 3例であった。単独感染群では著効3例、有効12例、無効9例で、有効率63%とまずまずの成績であったが、混合感染群では、有効3例、無効6例で有効率33%とあまり良い成績ではなかった。特にカテーテル留置の第1群と第5群が40%、17%と、悪い成績であった。Table 5に投与量による総合臨床効果を示した。1日1g群 (500mg×2回) は有効率18%で9例が無効であり、2gまたは4g群と比して、明らかに悪い成績であり、慢性および急性複雑性尿路感染症に対しては本剤2g以上の投与が必要と思われる。2g以上投与した22例では、著効2例、有効14例でその有効率は73%であった。

菌種別に細菌学的効果を見たものが Table 6 である。*P. aeruginosa* 11株、*E. coli* 10株、*S. faecalis* 6株、*Serratia* 3株、*Citrobacter* 3株等が主なものであり、46株分離され29株 (63%) が除菌され、*P. aeruginosa* 6株、*Serratia* 3株、*S. faecalis* 2株、*A. calcoaceticus* 2株および *S. epidermidis*、*Citrobacter*、*P. maltophilia*、*P. vulgaris* 各1株が存続した。

投与後出現菌としては Table 7に示すように *S. epidermidis* 3株、*Enterobacter* 2株、YLO 2株および *S. aureus*、*S. faecalis*、*Serratia*、*P. aeruginosa*、*P. maltophilia* 各1株が認められた。

副作用は37例について検討した。自・他覚的副作用は全く認めなかった。血液生化学的検査において、症例2で GOT (19→43)、GPT (13→31)、症例16で好酸球 (4%→13%)、症例23で GPT (27→67) を認めた以外、特に検査値異常はみられなかった。

### III. 考 案

AC-1370はグラム陽性菌からグラム陰性菌に対し幅広いスペクトラムと強い抗菌力を有しており、さらに各種食細胞機能賦活作用を有し *in vivo* においても強い抗菌作用を示すと言われている<sup>1)</sup>。また高い血中濃度が得られ、血中半減期は100分前後であり、組織への移行も良好であり、尿中排泄も8時間以内に80%以上が未変化体として回収されることより、尿路感染症に適した薬剤と考えられる。急性単純性腎盂腎炎2例に対して2gを5日間使用し、主治医判定により、共に著効であり、慢性および急性複雑性尿路感染症に対して1~4gを5日間使用し、UTI薬効評価基準に合致した33例の成績は著効

3例、有効15例、無効15例で有効率は55%であった。病態群別に検討すると約半数を占めるカテーテル留置の第1群と第5群の有効率が低く、これが全体の有効率を低下させている。投与量別に有効率を比較すると500mg×2投与群は著効1例、有効1例、無効9例で有効率18%であるのに対して、1g×2または2g×2群は著効2例、有効14例、無効6例で有効率73%であり、dose responseがあるように思われた。

AC-1370の新薬シンポジウムにおける成績と我々の成績とを比較すると、慢性および急性複雑性尿路感染症の成績は、我々の成績がやや低い。これは500mg×2投与例が比較的多かったためと第1、5群のカテーテル留置例がほぼ半数を占めたためと思われる。

細菌学的効果を見ると *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*, *Serratia* の除菌率が悪く、投与後出現菌として *S. epidermidis* (3株), *Enterobacter* (2株) が認められた。

これは新薬シンポジウムの結果と比較的に良く似ていた。

副作用としては自・他覚的副作用は全く認めず、投与前後の血液一般検査、血液生化学的検査ではGPT、GOTの上昇、GPTの上昇、好酸球増多の各1例を認めたが、いずれも軽度であり、投与中止後正常に復した。

臨床検査値異常に関しては新薬シンポジウムでも肝機能低下例がみられており、今回の我々の検討とはほぼ同じ比率であった。

以上の成績よりAC-1370は、尿路感染症に対して有効であり、かつ安全性の高い有用な薬剤と思われる。

#### 文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム。AC-1370。大阪、1983
- 2) UTI研究会：UTI薬効評価基準（第2版）、Chemotherapy 28：321～341、1980

## CLINICAL EVALUATION OF AC-1370 IN THE FIELD OF UROLOGY

TAKASHI TOMINAGA, HIRONORI KANEKO, MASAYA OSHI,  
HIROICHI KISHI and TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo  
(Director: Prof. T. NIJIMA)

YASUNORI ISHII and KEN KITAHARA

Department of Urology, Saitama Central Hospital of Social Health Insurance  
ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital  
HIROSHI NITOH

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital  
MICHIO ASANO

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital  
YOUJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

A new cephalosporin agent, AC-1370, was evaluated in the urological field and the following results were obtained.

AC-1370 was administered intravenously to 2 cases with acute simple pyelonephritis and 35 cases with acute and chronic complicated urinary tract infections.

AC-1370 was effective in 2 cases with acute simple pyelonephritis.

Effectiveness rate for 33 patients with acute and chronic complicated urinary tract infections was 55%.

None of these patients recognized the side effect for AC-1370.

Slight transient elevation of laboratory findings in 3 cases (eosinophilia, GPT, GOT and GPT, respectively) were observed after the administration.