

## 泌尿器科領域における AC-1370 の臨床的検討

岸本幸一・小野寺昭一・鈴木博雄・清田 浩

町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

斉藤賢一

国立大蔵病院

## 要 旨

新しい cephem 系抗生剤である、AC-1370 を16例の複雑性尿路感染症患者に投与し、臨床効果と副作用について検討を行った。

対象とした疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎11例、慢性複雑性腎盂腎炎5例で、尿路感染症の基礎疾患としては、膀胱腫瘍が7例と多く、次いで腎結石が2例で、陰茎癌、前立腺癌、前立腺肥大症、膀胱結石、尿管結石、子宮癌による水腎症、乳び尿症がそれぞれ1例であった。

薬剤の投与法は、AC-1370 0.5～2 g を1日1～2回、one shot 静注、あるいは点滴静注で行い、投与期間は全例5日間であった。

効果判定は、UTI 薬効評価基準に従って行った。その臨床効果は、著効2例、有効7例、無効7例で総合臨床効果は56%であった。

分離起炎菌の細菌学的効果は、グラム陽性菌においては *S. faecalis* 5株中5株消失、*S. epidermidis* 3株中3株消失と高い除菌率であった。グラム陰性菌では、*E. coli* 3株中2株消失、*Klebsiella* 3株中2株消失、*P. aeruginosa* 1株中1株消失と除菌率は高かったが、*Serratia*, *Citrobacter*, *P. vulgaris* などは無効であった。

自他覚的副作用は全例に認められず、臨床検査値の異常も認められなかった。

## 緒 言

AC-1370 は、味の素中央研究所が開発した、cephem 系の注射用抗生物質で Fig. 1 に示す構造式を有している。従来の第3世代 cephem 系抗生剤と同様に広範囲な抗菌スペクトルを有するが、抗菌力の面では、グラム陽性菌、陰性菌とも cefoperazone (CPZ) にやや劣る程度とされている<sup>1)</sup>。しかし、*in vivo* における抗菌作用が、*in vitro* におけるそれよりも優れているといわれ、マウスの感染防禦試験における生体内効果は、CPZ に勝るものが

あるといわれている<sup>2,3)</sup>。今回、われわれは慢性複雑性尿路感染症患者に本剤を使用する機会を得たので、その臨床効果について報告する。

## I. 対象および方法

対象は昭和57年5月から12月までに慈恵医大泌尿器科および関連病院である国立大蔵病院泌尿器科に入院した、慢性複雑性尿路感染症16例で、疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎11例、慢性複雑性腎盂腎炎5例であった。尿路感染症の基礎疾患としては、膀胱腫瘍が7例ともっとも多く、次いで腎結石2例で、陰茎癌、前立腺癌、前立腺肥大症、膀胱結石、尿管結石、子宮癌による水腎症、乳び尿を伴ったフィラリア症がそれぞれ1例であった。

薬剤の投与法は、本剤0.5～2 g、1日1～2回の one shot 静注あるいは、点滴静注で行い、投与期間は5日間とした。

効果判定は、UTI 薬効評価基準(第2版)<sup>4)</sup>に従い、著効、有効、無効の3段階に分けて評価した。

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

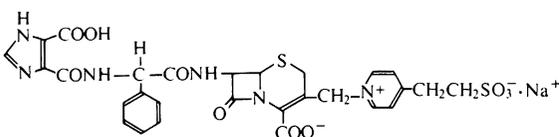


Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AC-1370

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria *	Bacteriuria *		Evaluation		Side effect
					Dose (gX/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr.	
1	56	F	C.C.P. Renal stone	G-1	1 X 2	I.V.	5	+	<i>S. faecalis</i> <i>Candida</i>	$\frac{10^5}{10^3}$	Moderate	Moderate	(-)
2	63	M	C.C.C. Bladder tumor	G-1	0.5 X 2	I.V.	5	++ +	<i>E. coli</i> (-)	$10^4$	Moderate	Moderate	(-)
3	55	F	C.C.P. Uterine cancer Hydronephrosis	G-1	2 X 1	D.I.	5	++ -	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>	$\frac{10^7}{10^6}$ $10^6$	Poor	Fair	(-)
4	56	M	C.C.P. Chyluria	G-3	1 X 2	I.V.	5	± -	<i>S. epidermidis</i> (-)	$10^4$	Moderate	Moderate	(-)
5	31	M	C.C.P. Ureteral stone	G-3	1 X 2	I.V.	5	± -	<i>S. epidermidis</i> (-)	$10^4$	Excellent	Excellent	(-)
6	67	M	C.C.P. Renal stone	G-3	1 X 2	I.V.	5	++ +++	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	$\frac{10^7}{10^4}$	Poor	Poor	(-)
7	66	F	C.C.C. Bladder stone Neurogenic bladder	G-4	1 X 2	I.V.	5	++ +	<i>Klebsiella</i> <i>Klebsiella</i>	$\frac{10^5}{10^2}$	Moderate	Moderate	(-)
8	38	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	0.5 X 2	I.V.	5	± -	Non <i>Pseudo. GNR</i> Non <i>Pseudo. GNR</i>	$\frac{10^5}{10^3}$	Poor	Fair	(-)
9	73	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	1 X 2	I.V.	5	± ++	<i>Enterobacter</i> <i>Enterobacter</i> <i>Str. nonhemolytic</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	Poor	Poor	(-)

\* Before treatment

After treatment

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect
					Dose (g×/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr.	
10	49	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	1 × 2	I.V.	5	++ —	<i>Klebsiella</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>2</sup>	Excellent	Moderate	(—)
11	68	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	1 × 2	I.V.	5	+ +	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>8</sup>	Moderate	Moderate	(—)
12	62	F	C.C.C. Bladder tumor Bladder stone	G-4	1 × 2	I.V.	5	+ +	<i>P. vulgaris</i> <i>P. vulgaris</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	Poor	Poor	(—)
13	83	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-5	2 × 2	D.I.	5	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup> — — 10 <sup>3</sup>	Poor	Fair	(—)
14	76	M	C.C.C. Tumor of penis	G-5	2 × 2	D.I.	5	++ —	<i>Klebsiella</i> <i>S. faecalis</i> GNR	10 <sup>6</sup> — 10 <sup>5</sup>	Moderate	Moderate	(—)
15	80	F	C.C.C. Bladder tumor	G-6	1 × 2	I.V.	5	± —	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> (—)	10 <sup>4</sup> 10 <sup>2</sup> —	Moderate	Excellent	(—)
16	61	F	C.C.C. Bladder tumor	G-6	0.5 × 2	I.V.	5	++ ++	<i>Enterobacter</i> <i>S. faecalis</i> <i>Enterobacter</i>	10 <sup>7</sup> — 10 <sup>7</sup>	Poor	Poor	(—)

\* Before treatment  
\* After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of AC-1370 in complicated UTI

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

Table 3 Overall clinical efficacy of AC-1370 classified by type of infection

Group		No. of cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (19%)		2	1	67%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	3rd group (Upper UTI)	3 (19%)	1	1	1	67%
	4th group (Lower UTI)	6 (38%)	1	2	3	50%
	Sub total	12 (76%)	2	5	5	58%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (12%)		1	1	50%
	6th group (No catheter indwelt)	2 (12%)		1	1	50%
	Sub total	4 (24%)		2	2	50%
Total		16 (100%)	2	7	7	56%

## II. 成績

### 1. 臨床効果

各症例に対する臨床成績は、Table 1に示した。膿尿

に対する効果は、16例中正常化6例(38%)、改善1例(6%)、不変9例(56%)であった。細菌尿に対しては、消失6例(38%)、減少1例(6%)、菌交代2例(13%)、不変7例(44%)であった。したがって以上をまとめた

Table 4 Bacteriological response to AC-1370

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. faecalis</i>	5	5 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100%)	0
<i>E. coli</i>	3	2 ( 67%)	1
<i>Serratia</i>	1	0 ( 0%)	1
<i>Klebsiella</i>	3	2 ( 67%)	1
<i>C. freundii</i>	1	0 ( 0%)	1
<i>Enterobacter</i>	2	0 ( 0%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	0 ( 0%)	1
Non Ps. GNR*	1	0 ( 0%)	1

\* Non Ps. GNR: Non *Pseudomonas* Gram negative rod

総合臨床効果は、16例中著効2例、有効7例で有効率は56%であった (Table 2)。

UTI 薬効評価基準の疾患病態群別に臨床効果を検討すると、その有効率は第1群67%、第3群67%、第4群50%で、単独感染群の総合有効率は58%であり、混合感染群では、第5群50%、第6群50%で50%の総合有効率であった (Table 3)。

投与量別に検討してみると、1日1g投与群は3例で、有効1例、無効2例で有効率33.3%、1日2g投与群は11例で、著効2例、有効5例、無効4例で有効率63.7%であった。1日4g投与群は2例で、有効1例、無効1例で有効率50%であった。

## 2. 細菌学的効果

今回分離された細菌は、グラム陽性球菌では、*S. faecalis* 5株、*S. epidermidis* 3株、グラム陰性菌では、*E. coli* 3株、*Klebsiella* 3株、*Enterobacter* 2株、*Serratia*、*P. aeruginosa*、*P. vulgaris*、*C. freundii*、同定不能のGNRがそれぞれ1株で、総計21株の細菌が分離された。*S. faecalis*、*S. epidermidis* はすべて除菌され、グラム陽性菌に対しては高い除菌率を示した。グラム陰性菌に対しては、*E. coli* 3株中2株 (67%)、*P. aeruginosa* 1株中1株 (100%)、*Klebsiella* 3株中2株 (67%) と高い除菌率であったが、*Serratia*、*P. vulgaris*、*C. freundii* は除菌されなかった (Table 4)。

## III. 副作用

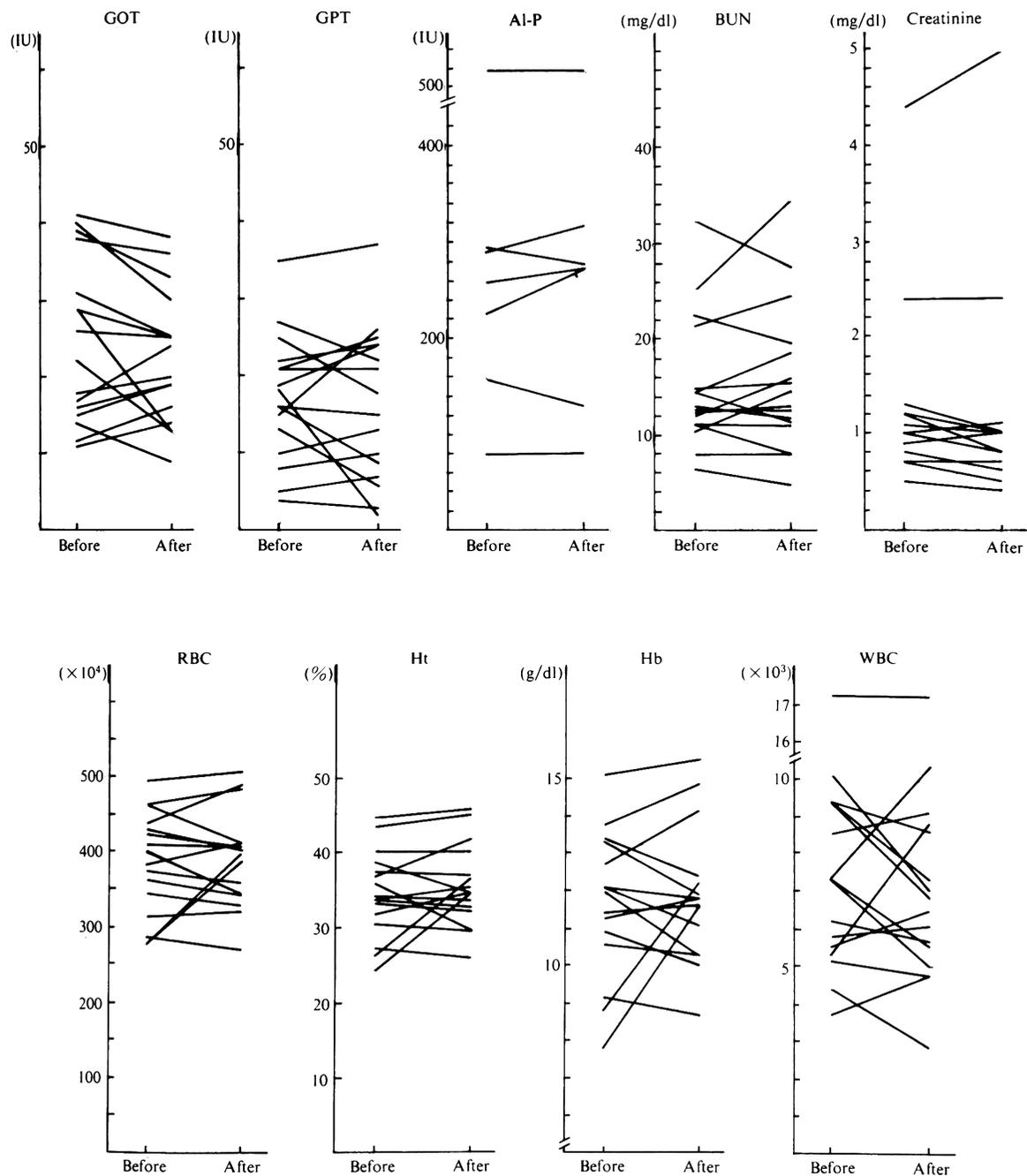
本剤の副作用を検討するために本剤投与前後に採血を行い、各種臨床検査値に対する影響を検討した。Fig. 2に示すように、肝機能(GOT, GPT, Al-P)、腎機能(BUN, Creat)、末梢血所見(WBC, RBC, Hb, Ht)において、

特に本剤の影響によると思われる臨床検査値の変動はみられなかった。また、自覚的に問題となる副作用は認められなかった。

## IV. 考察

新しい cephem 系抗生物質である、AC-1370 は各種細菌産生の  $\beta$ -lactamase に安定で、広範囲な抗菌スペクトルを有し、その抗菌力は、第3世代の抗生剤の中では中等度に位置する。本剤の抗菌活性の特色は、従来の cephem 系抗生剤と比して、*P. aeruginosa* や他の *Pseudomonas* 属に対して強い抗菌力をもつことである<sup>1)</sup>。また、AC-1370 の最も大きな特徴は、*in vitro* におけるよりも *in vivo* における抗菌作用が優れているといわれている点で、特に好中球の殺菌能を賦活化する作用を有するといわれている<sup>2,3)</sup>。こうした AC-1370 の特徴は、感染防禦能の低下したいわゆる compromised host が増加し、どんなに抗菌力の優れた抗生剤を使用しても、その治療に際し苦慮することが多い現在において、注目に値する薬剤と思われる。しかし、今回われわれの行った、慢性複雑性尿路感染症の臨床的有効性の検討では、有効率は56%と必ずしも満足すべき成績は得られなかった。その原因を追求するために本剤の効果が得られなかった症例について詳細に検討してみた。まず宿主要因として、症例8をのぞいた症例の平均年齢が67歳と比較的高く、7症例のうち6例が基礎疾患として悪性腫瘍を伴っており、また細菌側の要因として除菌されなかった菌種は、*Enterobacter*、*Serratia*、*C. freundii*、*P. vulgaris* 等で本剤の抗菌力の弱いとされている菌種であったことなどが、満足ゆく成績が得られなかった一因と思われる。過去において、われわれは、第3世代の cephem 系抗生剤である cefoperazone<sup>5)</sup>、latamoxef<sup>6)</sup>、cefbuperazone<sup>7)</sup>、cefpiramide<sup>8)</sup>、ceftazidime<sup>9)</sup> の臨床的検討を行う機会を得たが、今回の AC-1370 と対象症例の基礎疾患(悪性腫瘍)、カテーテル留置の有無について特に比較してみた。全治験症例の中で基礎疾患に悪性腫瘍をもった症例が31例(平均年齢63.4歳)で、このうちカテーテル留置例が21例(平均年齢50.1歳)であった。基礎疾患に悪性腫瘍をもった症例の薬剤の平均有効率が80.4%、また、カテーテル留置例の平均有効率が76.2%であった。一方 AC-1370 では、基礎疾患に悪性腫瘍をもった症例が10例(平均年齢64.0歳)で薬剤の有効率が40%、このうちカテーテル留置例が4例(平均年齢69.6歳)で薬剤の有効率が50%であった。Compromised host の定義が十分でなく、また、その免疫能に対する評価も必ずしも一定していない現在、臨床症例における生体内効果について判断することは困難であるが<sup>10)</sup>、前述した結果より、特に AC-1370 が他剤

Fig. 2 Laboratory findings(before and after AC-1370 treatment)



と比して優れているという結果は得られなかった。しかしながらこの点については、さらに種々の免疫能を評価する方法を用いて検討する必要がある。

投与量に関して、1日1g群と、1日2g群では、前者の有効率が33.3%、後者が63.7%と良好であった。また、AC-1370の新薬シンポジウムでも、1日2g分2が最も優れており、複雑性尿路感染症の治療に際しても1日2g分2の投与法が最も良いと思われる。

副作用は全例に特記すべきものはみられず、安全性に関しては、従来のcephalosporin剤と同程度であると考えられる。

#### 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) 前田真一, 他：白血球機能に及ぼす抗生剤の影響。感染症学雑誌 57: 890~896, 1983
- 3) OHNISHI. H. & H. KOSUZUME: Effects of AC-1370, a New Semisynthetic Cephalosporin, on Phagocyte Functions. Antimicrob. Agents Chemoth. 23: 874~880, 1983
- 4) 大越正秋, 河村信夫(UTI研究会代表): UTI薬効評価基準(第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 5) 小野寺昭一, 町田豊平, 寺元 完, 岡崎武二郎, 高坂 哲: 複雑性尿路感染症に対するCefoperazone(T-1551)の臨床的検討。Chemotherapy 28: 661~668, 1980
- 6) 小野寺昭一, 町田豊平, 吉良正士: 泌尿器科領域における6059-Sの臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7): 728~732, 1980
- 7) 鈴木博雄, 町田豊平, 小野寺昭一, 岸本幸一, 塩澤龍子: 泌尿器科領域におけるT-1982の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 30(S-3): 728~736, 1982
- 8) 小野寺昭一, 町田豊平, 岸本幸一, 鈴木博雄: 泌尿器科領域におけるCefpiramide(SM-1852)の臨床的検討。Chemotherapy 31(S-1): 483~487, 1983
- 9) 岸本幸一, 小野寺昭一, 鈴木博雄, 清田 浩, 町田豊平: 泌尿器科領域におけるCeftazidimeの臨床的検討。Chemotherapy 31(S-3): 485~490, 1983
- 10) 池本秀雄: 日和見感染症。臨床泌尿器科 34: 1129~1139, 1980

## CLINICAL EVALUATION OF AC-1370 IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

KOICHI KISHIMOTO, SHOICHI ONODERA, HIROO SUZUKI,  
HIROSHI KIYOTA and TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

KEN-ICHI SAITO

Department of Urology, National Okura Hospital

Clinical effects of AC-1370, a new cephalosporin antibiotic, were studied in 16 patients with chronic complicated urinary tract infections.

AC-1370 was administered at a daily dose of 1~4 g by one shot iv injection or drip infusion for 5 days.

The overall clinical efficacy was excellent in 2 cases, moderate in 7 cases, and poor in 7 cases. Thus overall effectiveness rate was 56%.

Bacteriologically, AC-1370 was active against all of 5 strains of *S. faecalis*, all of 3 strains of *S. epidermidis*, two of 3 strains of *E. coli*, two of 3 strains of *Klebsiella* and one of 1 strain of *P. aeruginosa*.

Organisms were all eradicated except for each one strain of *E. coli*, strain of *Klebsiella*, strain of *Serratia*, strain of *Citrobacter* and strain of *P. vulgaris*.

Overall bacteriological response rate was 62%.

No serious side effect was observed.