

慢性複雑性尿路感染症に対する AC-1370 の治験

三橋 慎一・日景 高志
東京厚生年金病院泌尿器科

要 旨

AC-1370 を慢性複雑性尿路感染症に対して使用した。症例は10例で、全例1日2回5日間の点滴投与によったが、2例が1回0.5g、8例は1回1gであり、その総合臨床効果は有効率40%、全15株に対する除菌率は46.7%、そして *P. aeruginosa* は2株とも存続したごとく、効果は芳しいとはいえなかった。これは検出菌の MIC の高いものが多かったことによる。上述10例については副作用はなかったが、他に1例初回投与時ショックに陥り、救命し得たことは注意を要する。

は じ め に II. 成 績

AC-1370 は味の素中央研究所で作られた新しいCEPs系抗生物質で、下記のごとき構造式を有し、 $C_{28}H_{25}N_6O_{10}S_2Na$ の分子式で水に易溶性の粉末である。かつβ-lactamase に対して安定であり、*in vitro* より *in vivo* の方が効果がまさるという。われわれは今回この薬剤を使用する機会を得たので、ここにその成績を報告する。

I. 対象および方法

1982年6月以降1982年12月までに当科に入院した複雑性尿路感染症例のうち、膀胱炎8例、腎盂腎炎2例、合計10例に、朝晩2回5日間、計10回点滴投与した。症例は男子8例、女子2例、そして28歳男子の慢性複雑性腎盂腎炎例を除くと、他はすべて68以上の高齢者で、投与量は症例1と2の2例が1回0.5g、その他は1回1.0gとし、いずれも生理的食塩水100mlに溶解して使用した。そして投与開始直前と、投与終了翌朝、血液および尿を採取、血液は所定の検査をなし、尿は一般検尿の他、標準平板法で培養して菌数を算定し、また一方Dip Slide法により、輸送した菌株を、東京総合臨床検査センターで治療標準法によりMICを測定した。薬剤の効果判定はUTI薬効評価判定規準第2版に従って行った。

Table 1に全症例の概要を示した。前述のごとく、症例1と2が1回0.5g投与であり、また症例3のみがカテーテル留置例（両側尿管皮膚瘻にRob Nelカテーテル）である。そして症例1と3が慢性腎盂腎炎の急性増悪、他はすべて慢性下部尿路感染症である。UTI群別ではG-2が3例、G-3が1例、G-4が3例、G-5が1例、G-6が2例であった。なお、症例1、4、9、10は腎機能軽度低下例である。

これら症例の投与前検出菌はTable 2のごとく、*E. coli* 3、*S. faecalis*、*E. cloacae*、*P. aeruginosa* および *S. marcescens* 各2、*K. pneumoniae*、*P. pseudoalcaligenes*、*Flavobacterium*、*S. epidermidis* 各1、合計15株であり、このうち *E. coli*、*K. pneumoniae*、*S. epidermidis* はすべて除菌されたが、逆に *E. cloacae*、*P. aeruginosa*、*P. pseudoalcaligenes*、*Flavobacterium* は100%残存、*S. marcescens* と *S. faecalis* は50%の除菌であった。結局全体としては15株中7株46.7%の除菌を示した。そして1回0.5g投与の症例1の *S. marcescens* は存続、症例2の2種のグラム陽性球菌は菌交代を示した。一方投与後出現菌については、Table 3のごとくグラム陽性球菌、酵母様菌そして同定不能株、計5株であった。

全例で10例という少数例であったが、一応UTI群別に有効性を判定すると、Table 4に見るように、第2、第3、第5群は全例無効、第4群が全3例とも有効、そして第6群が半数有効となり、効果は40%ということになった。そして1回0.5g投与の2例については1例が有効、1回1.0g投与の8例については3例が有効となった。結局単独感染7例中3例、混合感染では3例中1例に有効例を見た。

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

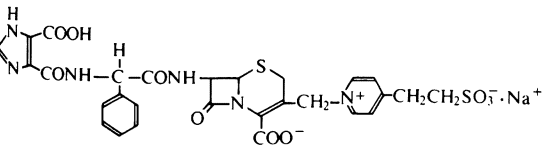


Table 5 に UTI 基準による総合判定を表示するが、細菌尿の消失は 2 例、菌交代 2 例、存続 6 例、膿尿の正常例 2 例、改善 1 例、不変 7 例であって、著効 0、有効 4、無効 6、合計して 40%の有効率と算定された。

Table 6 に菌別 MIC と本剤投与による影響を示した
が、*E. coli* の 3 株はすべて MIC は低く、その除菌率の高さも当然と思われたが、*K. pneumoniae* の除菌はむしろ好運であったというべきであり、*P. aeruginosa* はむしろ不幸にして高い MIC となって存続。また *S. faecalis* の 1 株が同定不能の菌と交代したことも意外な結果であった。しかし概観して、除菌されるべきものは除菌され、一方存続すべきものは MIC を増して存続した傾向が見られた。

Table 2 Bacteriological response to AC-1370 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	3	3 (100.0%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100.0%)	
<i>E. cloacae</i>	2	(%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	2	(%)	2
<i>P. pseudoalcaligenes</i>	1	(%)	1
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>Flavobacterium</i>	1	(%)	1
<i>S. faecalis</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100.0%)	
Total	15	7 (46.7%)	8

III. 考 按

最近数年間の抗生物質の開発は夥しいものがある。そ

Table 3 Strains appearing after AC-1370 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. faecalis</i>	1 (20.0%)
<i>S. epidermidis</i>	2 (40.0%)
YLO	1 (20.0%)
U.C.	1 (20.0%)
Total	5 (100.0%)

U.C. : Uncharacterizable

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

Group		No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group	(%)				%
	2nd group	3 (30%)			3	0%
	3rd group	1 (10%)			1	0%
	4th group	3 (30%)		3		100%
	Subtotal	7 (70%)		3	4	42.9%
Mixed infecton	5th group	1 (10%)			1	0%
	6th group	2 (20%)		1	1	50%
	Subtotal	3 (30%)		1	2	33.3%
Total		10 (100%)		4	6	40%

Table 5 Overall clinical efficacy of AC-1370 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated			1	1	2 (20.0%)
Decreased					0 (0 %)
Replaced		2			2 (20.0%)
Unchanged				6	6 (60.0%)
Efficacy on pyuria		2 (20.0%)	1 (10.0%)	7 (70.0%)	Case total 10
	Excellent	0 (0 %)			Overall effectiveness rate 4/10 (40.0%)
	Moderate	4 (40.0%)			
	Poor	6 (60.0%)			

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in AC-1370 treatment

Isolates	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ cells/ml													Eradicat./before	Total
	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	Not done	
<i>E. coli</i>							3/3								3/3
<i>K. pneumoniae</i>									1/1						1/1
<i>E. cloacae</i>													0/2		0/2
<i>P. aeruginosa</i>								0/2							0/2
<i>P. pseudoalcaligenes</i>												0/1			0/1
<i>S. marcescens</i>										0/1			1/1		1/2
<i>Flavobacterium</i>													0/1		0/1
<i>S. faecalis</i>													1/2		1/2
<i>S. epidermidis</i>													1/1		1/1
Total	/ (%)	/ (%)	/ (%)	/ (%)	/ (%)	/ (%)	3/3 (100%)	0/2 (0%)	1/1 (100%)	/ (%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	3/7 (43%)	/ (%)	7/15 (46.7%)

してこれらは第3世代抗生物質として総称され、いずれもグラム陰性桿菌に対する抗菌力を増し、一方β-lactamaseに対する安定性の強化が特徴である。今回使用したAC-1370もその一つであって、構造式上3位のpyridine基はCFSと類似の構造となるところから*P. aeruginosa*に対する抗菌性が期待される。AC-1370の第1回研

究会での成績では、接種菌量10⁵~10⁶個/mlのもと、群馬大学微生物学教室の用いた*P. aeruginosa*菌株のMICは0.78~3.13μg/ml¹⁾、一方京都薬科大学微生物学教室の用いた*P. aeruginosa*菌株では1.56~12.5μg/ml²⁾とやや差がある。しかしその他のグラム陰性桿菌、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、indole陽性*Proteus*、*E. cloa-*

Table 7 Clinical laboratory tests

Case No.	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate (× 10 ⁴ /mm ³)	Eos. (%)	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)
1	<div>516 500</div>	<div>14.3 13.4</div>	<div>45.9 43.0</div>	<div>15,000 14,200</div>	<div>13.6 13.0</div>	<div>0 0</div>	<div>28 19</div>	<div>13 23</div>
2	<div>424 443</div>	<div>12.9 13.0</div>	<div>41.5 40.3</div>	<div>4,200 3,900</div>	<div>28.3 21.2</div>	<div>0 5</div>	<div>23 28</div>	<div>20 21</div>
3	<div>480 420</div>	<div>12.5 11.4</div>	<div>39.9 34.7</div>	<div>4,900 4,700</div>	<div>17.7 28.3</div>	<div>2 3</div>	<div>25 20</div>	<div>16 3</div>
4	<div>443 486</div>	<div>13.0 13.6</div>	<div>39.9 43.0</div>	<div>8,300 7,400</div>	<div>44.8 42.3</div>	<div>5 2</div>	<div>17 19</div>	<div>10 6</div>
5	<div>410 450</div>	<div>12.1 12.7</div>	<div>38.0 40.3</div>	<div>6,000 5,200</div>	<div>34.3 31.6</div>	<div>7 8</div>	<div>11 14</div>	<div>4 4</div>
6	<div>409 389</div>	<div>12.0 12.0</div>	<div>38.7 35.2</div>	<div>7,400 3,600</div>	<div>19.5 15.1</div>	<div>4 3</div>	<div>35 37</div>	<div>31 32</div>
7	<div>392 376</div>	<div>10.7 10.4</div>	<div>34.2 32.6</div>	<div>4,700 4,700</div>	<div>32.0 29.6</div>	<div>1 2</div>	<div>15 18</div>	<div>3 5</div>
8	<div>501 467</div>	<div>12.0 12.5</div>	<div>36.6 40.9</div>	<div>6,100 6,100</div>	<div>65.1 42.3</div>	<div>7 4</div>	<div>11 20</div>	<div>14 8</div>
9	<div>439 412</div>	<div>11.9 12.0</div>	<div>35.8 39.8</div>	<div>5,700 5,000</div>	<div>32.1 24.6</div>	<div>12 15</div>	<div>28 29</div>	<div>27 15</div>
10	<div>441 398</div>	<div>10.5 10.3</div>	<div>34.0 32.4</div>	<div>4,800 6,600</div>	<div>32.3 35.0</div>	<div>3 3</div>	<div>14 20</div>	<div>4 6</div>

Before
After

cae などに対しては優れた効果が予想される。しかし他の第3世代の薬剤と同じく、グラム陽性球菌に対する効力は芳しくなく、UTIで屢々問題となる*S. epidermidis*や*S. faecalis*に対しては無効であろうと推測される。ただ、三橋³⁾の集計による臨床分離株についてのMIC分布頻度から見ると、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P.morganii*, *P. rettgeri*, *S. marcescens* に対しての抗菌力はあまり優れているとはいえず、また*P. aeruginosa*に対しても LMOX, CTX などとの差は少なく、CPZ に比べると劣るようである。

さて、自験成績はわずか10例の解析であるから、これだけから断定をすることは不可能であるが、慢性複雑性のUTIに対して著効0%, 有効40%の成績はやはり不満足である。これが原因として考えられる第1は、たまたま投与開始時の菌のMICが著しく高いものが主であったことであろう。すなわち、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 以外のものでは当然無効と推定されるMICであり、また比較的低いMICを示した症例3の*P. aeruginosa*も投与後は著しく高いMICの同種菌となって存

続してしまった。しかしこの間に症例7のごとくMICが著しく高い*S. marcescens*株が投与後*S. faecalis*に交代し、しかも膿尿の正常化に救われて有効例となり、また10⁸個接種でのMICが50μg/mlを示した*K. pneumoniae*が除菌されたなどの僥倖もあり、一概に不運とばかりはいえまい。要するに自験成績からは、その分離株のMICは概して高く、したがってその除菌の%も不良なもの止むを得まい。なぜ当科での分離株のMICが全国の臨床分離菌に比して抵抗性であったかの推測は困難であろう。この他の不成績の原因として薬剤の投与量が考えられる。西浦⁴⁾がまとめた泌尿器科の全国集計のUTI判定規準による成績を見ると、1回0.5g 1日2回の群での有効率は50.0%, 同じく1g 1日2回で59.9%, 2g 1日2回で65%の数値となっているが、この3群間には推計学的に有意差はない。ただし0.5g群と2g群は例数がかなり少ないので断定はできないが一応は投与量は無関係と見ざるを得ず、そうなると、自験例の不成績も薬剤と菌との関係に求めざるを得なくなる。

Table 7 (Continued)

Case No.	Al-P (K.A.U.)	D. Bilir. (mg/dl)	Ind. Bilir. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	$\frac{5.4}{8.6}$	$\frac{0.4}{0.3}$	$\frac{0.4}{0.2}$	$\frac{35}{18}$	$\frac{3.14}{1.02}$	$\frac{144}{145}$	$\frac{4.4}{4.2}$	$\frac{103}{100}$
2	$\frac{5.9}{5.6}$	$\frac{0.5}{0.3}$	$\frac{0.1}{0.2}$	$\frac{13}{16}$	$\frac{1.06}{0.97}$	$\frac{145}{146}$	$\frac{4.0}{4.4}$	$\frac{107}{104}$
3	$\frac{6.6}{7.9}$	$\frac{0.3}{0.3}$	$\frac{0.3}{0.1}$	$\frac{13}{10}$	$\frac{0.90}{0.76}$	$\frac{139}{146}$	$\frac{3.7}{4.4}$	$\frac{103}{107}$
4	$\frac{5.1}{5.9}$	$\frac{0.3}{0.4}$	$\frac{0.1}{0.1}$	$\frac{15}{9}$	$\frac{0.99}{1.35}$	$\frac{140}{143}$	$\frac{4.3}{4.0}$	$\frac{102}{104}$
5	$\frac{6.7}{6.4}$	$\frac{0.3}{0.3}$	$\frac{0.1}{0.1}$	$\frac{9}{8}$	$\frac{1.07}{1.27}$	$\frac{140}{143}$	$\frac{4.2}{4.3}$	$\frac{102}{104}$
6	$\frac{9.5}{11.6}$	$\frac{0.6}{0.3}$	$\frac{0.3}{0.1}$	$\frac{22}{17}$	$\frac{1.08}{0.97}$	$\frac{145}{146}$	$\frac{3.2}{3.1}$	$\frac{105}{106}$
7	$\frac{4.6}{4.8}$	$\frac{0.3}{0.3}$	$\frac{0.1}{0.1}$	$\frac{14}{15}$	$\frac{0.78}{0.70}$	$\frac{145}{146}$	$\frac{3.8}{3.9}$	$\frac{105}{106}$
8	$\frac{5.8}{5.7}$	$\frac{0.4}{0.4}$	$\frac{0.2}{0.1}$	$\frac{13}{15}$	$\frac{1.23}{1.17}$	$\frac{143}{144}$	$\frac{4.6}{4.7}$	$\frac{106}{109}$
9	$\frac{7.5}{6.9}$	$\frac{0.4}{0.4}$	$\frac{0.2}{0.3}$	$\frac{13}{15}$	$\frac{1.41}{1.33}$	$\frac{144}{143}$	$\frac{4.6}{4.2}$	$\frac{107}{109}$
10	$\frac{7.0}{7.2}$	$\frac{0.2}{0.3}$	$\frac{0.1}{0.2}$	$\frac{35}{30}$	$\frac{3.06}{2.99}$	$\frac{141}{140}$	$\frac{4.6}{3.7}$	$\frac{110}{110}$

Before
After

さて、とにかく全10例の投与前の15株の菌についての除菌率は46.7%で、複雑性尿路感染症における除菌率集計⁴⁾の62.9%に比して低値であるものの、推計学的には有意の差ではない。そして自験例で100%除菌された *E. coli* は、上記西浦⁴⁾の複雑性 UTI における除菌率83%であり、期待された *P. aeruginosa* では自験は0%、泌尿器科慢性 UTI 集計でも63%であって、必ずしも満足のいく成績ではない。ただ臨床分離株の MIC から見て期待できなかった *S. faecalis* が上述集計で70%、自験例で50%の除菌はむしろ意外であった。ただこれには *S. faecalis* の病原性についても考慮する必要を感じている。

UTI 群別に見た総合臨床効果は、自験少数例では有効例が第4群の3例と第6群の1例のみであり、相互の比較は不可能であるが、前述西浦⁴⁾の慢性複雑性 UTI における集計で見ると単独感染群（総合有効率63.0%）と混合感染群（同じく47.9%）では $p<0.01$ の有意差があり、また単独感染の中では第3群（同じく82%）、第4群（同じく74%）が、第1群（同じく44%）、第2群（同じく57%）に比し有効率が大きいようであるが、第1群と第3群およ

び第2群と第4群の比較では有意差がなく、第1群と第4群は $p<0.005$ 、第2群と第3群では $p<0.01$ の差を認めた。いずれにせよ、今この時期の第3世代のものとしては第2群に対してもう少し有効率が高くあって然るべきと考えられ、複雑性 UTI に対する総合有効率が58.2%という成績はやはり不満を残すといわざるを得ない。

文 献

1) 三橋 進 (司会) : AC-1370 第1回研究会の記録。1982, p. 21
2) 三橋 進 (司会) : AC-1370 第1回研究会の記録。1982, p. 33
3) 三橋 進 : 第31回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム, AC-1370, 1983
4) 西浦常雄 : 第31回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム, AC-1370, 1983
5) 大越正秋 : UTI 研究会薬効評価基準の改訂について。Chemotherapy 27 : 448~449, 1979
6) 大越正秋 : UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28 : 324~341, 1980

CLINICAL STUDY OF AC-1370 ON CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SHIN-ICHI MITSUHASHI and TAKASHI HIKAGE

Urological Clinic, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

AC-1370, a new cephem analogue, was administered to 10 cases diagnosed as chronic complicated urinary tract infections. All cases except two $0.5 \text{ g} \times 2/\text{day}$ received drip infusion of $1 \text{ g} \times 2/\text{day}$ for 5 days. Overall clinical efficacies were good in 4 (40%) and poor in 6 patients (60%). Eradication rate was 46.7% and yet all of two rods of *P. aeruginosa* persisted. These poor results were caused mainly high MIC levels of bacteria.

In above mentioned 10 cases, serious side effects were not observed. However, we have experienced a shock in another case in his first administration.