

## AC-1370 のヒト前立腺液移行と尿路感染症に対する 治療成績と安全性の検討

鈴木 恵三・玉井 秀亀

平塚市民病院泌尿器科

置塩 則彦・石黒 幸一

静岡赤十字病院泌尿器科

名出 頼男・藤田 民夫・小川 忠・柳岡 正範

名古屋保健衛生大学泌尿器科学教室

### ま と め

新しい注射用 cephem 系抗生物質 AC-1370 のヒト前立腺液移行測定と尿路感染症35例の治療に用いて、以下の結果を得た。

1) 1g one shot 静注後の前立腺液には平均  $0.88\mu\text{g/ml}$  ( $n=3$ ) の濃度移行を示し、血清濃度の1.4%であった。

2) 急性単純性腎盂腎炎7例には、1日1~2g, 5日間投与で全例に有効, 100%の有効率であった。

3) 複雑性尿路感染症28例では、主として1日2g, 5日間の治療を行った。UTI 薬効評価基準での判定では、28例中著効6例, 有効10例, 無効12例で、有効率57.1%であった。

4) AC-1370は複雑性尿路感染症のうち腎盂腎炎の治療には有効率が高く、膀胱炎では低かった。特に複数菌感染症や、カテーテル留置症例では効果が劣った。

5) 安全性に関する検討では、自覚的副作用は点滴投与中に一過性に嘔気を認めた1例のみであった。検査値異常では GOT 上昇1例, GOT, GPT 上昇1例と白血球減少1例を認めたが、いずれも変動幅が小さく、既存の同系剤と比較して安全性に問題はなかった。

6) 本剤は適用菌種による腎盂腎炎に対する治療に有効率が高い薬剤であると考えられた。

### は じ め に

AC-1370 は最近味の素株式会社で開発された新しい注射用 cephem 系抗生物質である。その化学構造式は Fig. 1 に示した。本剤の特徴は、既存のいわゆる第3世代抗生物質に比較して、*in vitro* の抗菌力は若干劣るものの、*in vivo* 効果が優れること、薬剤投与により白血球機能が亢進することがメリットとしてあげられている<sup>1-4)</sup>。われわれ

は本剤のヒト前立腺液移行を計測し、また、尿路感染症 (UTI) の治療に用い、その有効性と安全性を加味した有用性について検討したので報告する。

### I. 材料と方法

#### 1. 前立腺液への移行

慢性前立腺炎患者の鎮静期の患者3名に本剤1gを one shot 静注し、1時間後に前立腺マッサージを行い前立腺液 (prostatic fluid, PF) を採取した。同時に血清を採り、PF と共に bioassay により濃度測定を行った。Assay は検定菌に *K. pneumoniae* IFO 3317 によるカップ法にて行った。

#### 2. 臨床

##### 1) 対象

昭和57年4月から58年1月までの10ヵ月間に、平塚市民病院泌尿器科、静岡赤十字病院泌尿器科の外来または

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

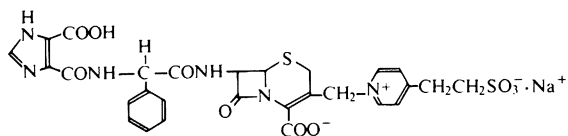


Table 1 Background of the patients treated with AC-1370

Age (y.o.)	Patients (%)	Sex	
		Male	Female
20 ~ 29	4 (11)		4
30 ~ 39	6 (17)		6
40 ~ 49	4 (11)	1	3
50 ~ 59	3 (9)		3
60 ~ 69	7 (20)	3	4
70 ~ 79	7 (20)	3	4
80 ~ 90	4 (11)	3	1
Total	35	10	25

Max. Age: 89 y.o., Min. Age: 20 y.o.

Table 2 Administration of AC-1370, route, daily dose

Route	Daily dose (g × time/day)	No. of cases (%)	
I.V.	1 × 1	4 (11)	5 (14)
	2 × 1	1 (3)	
D.I.	0.5 × 2	1 (3)	30 (86)
	1 × 1	3 (9)	
	2 × 1	13 (37)	
	1 × 2	13 (37)	
Total		35	

Administration duration of each case was 5 days

入院患者で、UTIを有する患者を治療対象とした。その内容は急性単純性腎盂腎炎 (acute simple pyelonephritis, 以下ASP) 7例と尿路系に基礎疾患をもつ慢性複雑性尿路感染症 (chronic complicated UTI, 以下C-C-UTI) 28例で合計35例である。

患者の背景因子はTable 1に示した。年齢分布は最少20歳から最高89歳までにわたって、ほぼ一様に分布しているが、30歳代と、60~79歳までのところに小さなピークがある。これは、30歳代では女性の単純性腎盂腎炎、60歳以上の高齢者には、基礎疾患を有するUTIを対象として多く選んだことによる。性比は男性10例、女性25例で、1:2.5であった。

2) 投与方法、量、期間

Table 2は投与方法、1日投与量別に症例をみたちの

Table 3 Diffusion into human prostatic fluids of AC-1370

Case Sample	Concentrations (μg/ml)			1 g I.V. 1 hr
	1	2	3	Range
				Average
Prostatic fluid (PF)	0.23	1.81	0.59	0.23 ~ 1.81 0.88
Serum (S)	52.5	62.0	62.0	52.5 ~ 62.0 58.8
PF/S	0.004	0.029	0.009	0.004 ~ 0.029 0.014

である。One shot 静注 (生食20mlに溶解し、2~3分かけて投与、以下I.V.) した例は5例、14%、点滴内溶液500mlに溶解し、1~2時間かけて混注点滴 (以下D.I.) した例は30例、86%であった。1日投与量と回数は、Table 2に示したように、0.5g × 2、1g × 1、2g × 1、1g × 2等様々な回数、量を試みたが、もっとも多く用いたものは、1日2gで、1回または2回に分けた方法であった。1日1回投与例は主として外来症例である。2回投与例は、全て入院症例である。投与期間はUTI薬効評価基準型に合致させる目的で、全例5日間に統一した。

### 3) 薬効評価

ASPは、7例のうち主治医判定とUTI薬効評価基準により評価し得たものが5例で、2例は主治医判定のみであった。

C-C-UTIは全てUTI薬効評価基準で評価し得た。この他全例主治医の判定により効果を評価した。

これらの患者は治療開始前に問診により、cephem系とpenicillin系の薬剤についてアレルギー歴の有無を確認した。これにより否定し得たもの、さらに本剤の皮内テストにより陰性と診断したもののみを対象とした。本剤による治療中は他の抗菌性薬剤および抗菌剤の評価に影響を及ぼすと思われる薬剤の併用は行っていない。また、本剤治療前に化学療法が行われた例が含まれているが、いずれも前投薬が無効と認められ、2日以前に投与を中止している。

## II. 成績

### 1. PFへの移行

PFへの濃度と血清の濃度はTable 3に示した。PFへの濃度範囲は0.23~1.81μg/mlで平均0.88μg/ml (n=3)であった。血中濃度平均は58.8μg/mlで対血清濃度比は0.014 (1.4%)であった。

Table 4 Clinical summary of acute simple pyelonephritis treated with AC-1370

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (g x /day)	Route	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC ( $\mu$ g /ml)	UTI	Dr		
1	20	♀	ASP <sup>1)</sup>	(-)	B	1 x 2	D.I.	5	+++ -	++ ±	GPC <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup>	ND	Moderate	Good	(-)	
2	20	♀	ASP	(-)	B	2 x 1	D.I.	5	++ -	+++ ±	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.8	Moderate	Good	(-)	
3	55	♀	ASP	(-)	B	1 x 1	D.I.	5	++ -	++ -	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	6.25	Excellent	Excellent	(-)	
4	33	♀	ASP	(-)	B	1 x 1	I.V.	5	- -	+++ -	<i>E. cloacae</i> <i>E. coli</i> <i>S. saprophyticus</i>	10 <sup>3</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>	0.8 50 800	NE	Excellent	(-)	
5	26	♀	ASP	(-)	B	2 x 1	D.I.	5	- -	+++ -	<i>E. coli</i>	>10 <sup>7</sup>	6.25	NE	Excellent	Nausea	
6	53	♀	ASP	(-)	B	2 x 1	D.I.	5	++ -	+++ -	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	>800	Excellent	Excellent	(-)	
7	26	♀	ASP	(-)	B	2 x 1	D.I.	5	++ -	+ -	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	ND	Excellent	Excellent	(-)	

\* Before treatment \*\* UTI : Criteria by the committee of UTI

After treatment Dr : Dr's evaluation

1) Acute simple pyelonephritis

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AC-1370

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (g x /day)	Route	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml)	UTI	Dr		
8	81	♀	CCC <sup>1)</sup> Neurogenic bladder	(+) Urethra	I	1 x 2	D.I.	5	+	<i>E. coli</i> GNB GNB	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	>200	Poor	Poor	(-)	
9	66	♀	CCC Neurogenic bladder	(+) Urethra	I	2 x 1	I.V.	5	+++ +	<i>Klebsiella sp.</i> -	10 <sup>7</sup>	0.8	Moderate	Good	(-)	GOT 25.3→56.2
10	37	♀	CPP <sup>2)</sup> Hydronephrosis	(-)	III	1 x 2	D.I.	5	++ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup>	3.13	Excellent	Excellent	(-)	
11	68	♂	CCP BPH <sup>3)</sup>	(-)	III	2 x 1	D.I.	5	+++ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup>	0.8	Excellent	Excellent	(-)	
12	45	♀	CCP Ureteral stone	(-)	III	2 x 1	D.I.	5	+++ ±	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup>	0.4	Moderate	Good	(-)	
13	35	♀	CCP Neurogenic bladder	(-)	III	1 x 1	D.I.	5	+++ ++	<i>E. coli</i> -	10 <sup>9</sup>	6.25	Moderate	Good	(-)	
14	32	♀	CCP VUR	(-)	III	2 x 1	D.I.	5	+ -	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	100 100 800	Poor	Poor	(-)	
15	37	♀	CCP Nephrolithiasis	(-)	III	1 x 2	D.I.	5	+++ ±	<i>E. coli</i> -	>10 <sup>7</sup>	1.6	Moderate	Excellent	(-)	
16	70	♂	CCP BPH	(-)	III	2 x 1	D.I.	5	+++ -	<i>E. cloacae</i> -	10 <sup>5</sup>	1.6	Excellent	Excellent	(-)	
17	64	♀	CCP Nephrolithiasis	(-)	III	1 x 2	D.I.	5	++ +	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> <10 <sup>3</sup>	ND	Moderate	Good	(-)	
18	31	♀	CCP VUR	(-)	III	2 x 1	D.I.	5	+++ ±	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 <sup>7</sup> <10 <sup>3</sup>	ND	Moderate	Good	(-)	WBC 7,400→ 3,100
19	41	♀	CCP Nephrolithiasis	(-)	III	1 x 2	D.I.	5	++ ±	<i>P. mirabilis</i> -	10 <sup>5</sup>	ND	Moderate	Good	(-)	

1) Chronic complicated cystitis, 2) Chronic complicated pyelonephritis, 3) Benign prostatic hyperplasia

Table 5 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (g x /day)	Route	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC (µg /ml)	UTI	Dr		
20	77	♂	CCC BPH	(-)	IV	2 x 1	D.I.	5	+++ +++	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup>	50 50	Poor	Poor	(-)	
21	64	♂	CCC Bladder tumor	(-)	IV	2 x 1	D.I.	5	+++ ±	<i>P. mirabilis</i> -	10 <sup>7</sup>	<0.8	Moderate	Good	(-)	
22	69	♂	CCC BPH	(-)	IV	2 x 1	D.I.	5	+++ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup>	0.8	Excellent	Excellent	(-)	
23	71	♂	CCC BPH	(-)	IV	2 x 1	D.I.	5	+++ -	<i>E. coli</i> -	>10 <sup>7</sup>	6.25	Excellent	Excellent	(-)	
24	58	♀	CCC Neurogenic bladder	(+) Urethra	V	1 x 2	D.I.	5	+++ +++	<i>Morganella</i> sp. <i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>7</sup>	>200 >200 800 >200 800 12.5	Poor	Poor	(-)	
25	40	♂	CCC Ureteral stricture	(+) Bladder	V	1 x 1	D.I.	5	+ +	<i>S. faecalis</i> <i>A. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> <i>A. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>C. albicans</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup>	800 25 800 25 6.25	Poor	Poor	(-)	
26	81	♂	CCC BPH	(+) Bladder	V	1 x 2	D.I.	5	+++ +++	<i>Klebsiella</i> sp. <i>Morganella</i> sp. <i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Morganella</i> sp. <i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>A. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup>	>200 >200 >200 800 >200 >200 >200 800 200	Poor	Poor	(-)	

Table 5 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (gX/day)	Route	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml)	UTI	Dr		
27	89	♂	CCC BPH	(+) Bladder	V	1 × 2	D.I.	5	+++ +++	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	>200 0.8 800 >200 800	Poor		(-)	
28	74	♀	CCP Neurogenic bladder	(+)	V	1 × 2	D.I.	5	++ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>S. faecalis</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>S. faecalis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	ND ND	Poor		(-)	
29	20	♀	CCC Ureteral stricture	(-)	VI	1 × 1	I.V.	5	++ +	GNB GPC <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>6</sup>	ND 25	Poor		(-)	
30	64	♀	CCP Hydronephrosis	(-)	VI	0.5 × 2	D.I.	5	++ ±	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	6.25 0.8 100 >200 800	Poor		(-)	
31	41	♀	CCP Ureter stone	(-)	VI	1 × 2	D.I.	5	+++ +	<i>Klebsiella</i> sp. <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	0.2 3.13 800	Moderate		(-)	
32	70	♀	CCC Ureteral stricture	(-)	VI	1 × 1	I.V.	5	++ ±	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> <10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup>	0.8 25 25	Moderate		(-)	
33	72	♀	CCP Neurogenic bladder	(-)	VI	1 × 1	I.V.	5	++ ++	<i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Citrobacter</i> sp. <i>S. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	0.8 12.5 800 >200 12.5 800	Poor		(-)	GOT 47 → 64 GPT 33 → 62

Table 5 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (gX/day)	Route	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml)	UTI	Dr		
34	88	♂	CCP Bladder tumor	(-)	VI	1 X 2	D.I.	5	++ +	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>4</sup>	3.13 800 >200	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup>	3.13 800 400	Poor	(-)	
35	61	♀	CCP Hydronephrosis	(-)	VI	1 X 2	5	+ -	10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup>	ND	Excellent	Excellent	(-)			

\* Before treatment  
\* After treatment  
\*\* UTI : Criteria by the committee of UTI  
Dr : Dr's evaluation

## 2. 臨床

### 1) ASP (Table 4)

対象7例のうち4例が *E. coli* 単独による感染で、1例は *E. coli*, *E. cloacae*, *S. saprophyticus* の複数菌による感染であった。他の2例は、*S. epidermidis* の単独菌が1例と、GPC (未同定) と *C. albicans* との複数菌感染であった。

5日間の治療成績は、UTI判定で5例中著効3例、有効2例という結果であった。主治医判定では、著効5例、有効2例の結果で、いずれの判定でも有効率は100%であった。著効と有効との差は膿尿に対する効果の点のみで、消失か減少によるものである。細菌学的には全て治療前の細菌は除菌された(1例の *C. albicans* は除く)。5例についてMICを測定したが、*E. coli* 4株については、0.8 $\mu$ g/ml, 6.25 $\mu$ g/ml 2株, 50 $\mu$ g/ml とややばらけた感受性分布であった。*S. saprophyticus* と *S. epidermidis* それぞれ1株は、800または>800 $\mu$ g/mlの耐性を示したが、いずれも除菌された。発熱、背部痛等の症状に対する効果は優れており、症状を認めた5例全てが治療終了時には消失した。

### 2) C-C-UTI (Table 5)

Table 5はC-C-UTIの28症例の治療の概要を一覧表としてまとめたものである。症例8~23までの16例は単独菌感染例、症例24~35までの12例は複数菌感染例である。単独菌感染例16例では、13例について、複数菌感染12例では9例でそれぞれ治療前の分離菌のMICを測定した。Table 6はC-C-UTI 28症例をUTI評価基準に従い、細菌尿と膿尿に対する効果により、総合的臨床効果をみたものである。細菌尿に対する効果は消失(eliminated) 14例, 50%, 減少(decreased) 2例, 7.1%, 菌交代(replaced) 2例, 7.1%, 不変(unchanged) 10例, 35.7%であった。総合では著効6例, 21.4%, 有効10例, 35.7%, 無効12例で、総合有効率は28例中16例有効となり、有効率は57.1%であった。

なお主治医判定では、著効7例、有効9例、やや有効1例、無効11例で、有効率は57.1%であった。

Table 7は病態群別有効率を示したものである。単独菌感染例は16例、複数菌感染例は12例とほぼ同数に分かれた。単独菌感染のうちG-2は症例がなく、G-3が10例ともっとも多く、次いでG-4、4例、G-1、2例であった。複数菌感染ではG-5、5例、G-6、7例である。まず総合的にみると単独菌感染例では16例中、著効5例、有効8例、無効3例で、有効率81.3%であった。これに対して、複数菌感染では12例中著効1例、有効2例、無効9例で、有効率25%であった。この結果から本剤は単独菌感染には優れた有効性を認めたが、複数菌感

Table 6 Overall clinical efficacy of AC-1370 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	7	1	14 (50.0%)
Decreased		1	1	2 (7.1%)
Replaced			2	2 (7.1%)
Unchanged	1	3	6	10 (35.8%)
Efficacy on pyuria	7 (25.0%)	11 (39.3%)	10 (35.7%)	Case total 28
Excellent		6 (21.4%)		Overall effectiveness rate 16/28 (57.1%)
Moderate		10		
Poor (or Failed)		12		

Table 7 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)	2 (7.1%)		1	1	50
	2nd group (Post prostatectomy)	( )				
	3rd group (Upper UTI)	10 (35.7%)	3	6	1	90.0
	4th group (Lower UTI)	4 (14.3%)	2	1	1	75
	Sub total	16 (57.1%)	5	8	3	81.3
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	5 (17.9%)			5	0
	6th group (No catheter indwelt)	7 (25.0%)	1	2	4	43
	Sub total	12 (42.9%)	1	2	9	25.0
	Total	28 (100%)	6	10	12	57.1

染では効果が劣った。単独菌感染の中でも、有効率が高かったのはG-3で10例中9例が有効で、90%の有効率を得た。無効例が特に顕著であったのは複数菌感染のうち、G-5で5例全てが無効で、この群での効果が劣ることを示した。

Table 8は全症例から治療前に尿中から分離した細菌と、治療後の効果を示したものである。GNBは8種(1

株の未同定を含む)36株、GPCは3種(1株の未同定を含む)12株それぞれ分離され、合計48株であった。

GNB36株に対する効果は、23株が消失、13株が存続し、消失率は63.9%であった。菌種別では *E. coli* 16株中12株、75%、*Klebsiella* 5株中4株、80%、*Enterobacter* 4株中2株、50%、*P. mirabilis* 5株中2株、40%等が主な成績である。*Klebsiella*、*Enterobacter*には良い成績で



あったが、*E. coli*, *P. mirabilis* に対しては、期待したより低値であった。*P. aeruginosa* は2株しかなく、1株が消失し、50%の消失率であった。GPCでは *S. faecalis* が

8株ともっとも多く検出されたが、わずかに1株消失したのみで、効果は劣った。

Table 9は臨床分離株のうちMICを測定したものと消失効果の相関を示したものである。概してMICが  $50 \leq \mu\text{g/ml}$  のものは、消失をみず効果が劣った。

Table 10は投与後出現菌を示したものである。9種 (GNB 2株未同定を含む) 12株が検出された。全体にはらついているので断定はできないが、傾向としては *S. faecalis* や *S. epidermidis* といった GPC が多い傾向を

Table 8 Bacteriological response on clinical isolates in complicated UTI

Isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
GNB	<i>E. coli</i>	16	12 (75.0)	4
	<i>Klebsiella</i>	5	4 (80)	1
	<i>Enterobacter</i>	4	2 (50)	2
	<i>P. mirabilis</i>	5	2 (40)	3
	<i>Morganella</i>	2	1 (50)	1
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50)	1
	<i>A. faecalis</i>	1	0 (0)	1
	Not identified	1	1 (100)	0
	Sub total	36	23 (63.9)	13
GPC	<i>S. epidermidis</i>	3	1 (33)	2
	<i>S. faecalis</i>	8	1 (13)	7
	Not identified	1	1 (100)	0
	Sub total	12	3 (25.0)	9
Total		48	26 (54.2)	21

\* Regardless of bacterial count

Table 10 Strains appearing after AC-1370 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains* (%)
<i>Citrobacter</i>	1 (8)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (8)
<i>Flavobacterium</i>	1 (8)
<i>A. faecalis</i>	1 (8)
GNB	2 (17)
<i>S. aureus</i>	1 (8)
<i>S. faecalis</i>	2 (17)
<i>S. epidermidis</i>	2 (17)
<i>Candida albicans</i>	1 (8)
Total	12 (100)

\* Regardless of bacterial count

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response in AC-1370 treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^6$ cells/ml										Total
	$\leq 0.39$	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>	1/1	2/2	1/1	2/2	2/3	1/1		0/1	0/1	1/2	10/14
<i>Klebsiella</i>	1/1	2/2								1/2	4/5
<i>Enterobacter</i>		1/2	1/1								2/3
<i>P. mirabilis</i>		1/2								0/2	1/4
<i>Morganella</i>										1/2	1/2
<i>P. aeruginosa</i>				0/1							0/1
<i>A. faecalis</i>							0/1				0/1
GNB Total	2/2	6/8	2/2	2/3	2/3	1/1	0/1	0/1	0/1	3/8	18/30
<i>S. epidermidis</i>							0/1				0/1
<i>S. faecalis</i>										1/7	1/7
GPC Total							0/1			1/7	1/8
Total	2/2	6/8	2/2	2/3	2/3	1/1	0/2	0/1	0/1	3/15	19/38

Table 11. Laboratory findings before and after administration of AC-1370

Case No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ( $\text{mm}^3$ )		Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		S-GOT (U)		S-GPT (kAU)		ALP (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	383	392	10.8	10.8	31.6	32.5	12,900	5,600	16.4	16.4	20.5	15.0	10.8	12.9	5.9	6.1	8.4	4.6	0.8	0.7
2	386	408	12.2	12.7	35.5	37.1	9,900	9,200	15.8	16.2	45.9	49.6	33.2	30.5	6.2	6.8	28.0	25.5	2.6	2.6
3	449	443	13.4	13.2	39.7	38.9	8,400	8,100	20.7	18.7	25.7	25.3	8.7	9.2	8.1	7.5	15.8	16.4	1.1	0.9
4	442	442	11.2	11.2	34.0	34.0	4,200	4,200	16.9	16.9	17.9	13.1	7.5	5.4	4.0	3.2	16.5	11.1	1.0	1.2
5	452	425	13.6	12.5	40.4	37.8	9,900	6,900	14.8	15.0	17.9	13.1	7.5	5.4	4.0	3.2	16.5	11.1	1.0	0.8
6	442	392	12.8	11.3	37.3	32.8	8,600	5,800	23.7	23.6	21.0	27.7	7.4	12.5	8.5	8.7	9.5	12.3	0.9	0.8
7	452	441	14.8	14.1	42.3	41.7	3,600	5,700	14.2	22.1	21.8	19.4	9.3	8.3	4.8	5.5	15.0	11.7	1.0	1.0
8	418	410	13.6	13.6	41.0	40.5	5,500	6,300	27.7	29.9	21.0	19.0	18.0	21.0	7.8	6.2	10.0	11.0	0.8	0.7
9	328	340	9.7	10.1	29.4	30.4	6,900	6,700	25.9	29.2	25.3	56.2	6.9	16.8	6.3	5.9	13.1	8.8	1.7	1.1
10	402	376	11.8	10.4	36.4	33.1	8,700	4,100	26.8	33.5	12.0	16.0	9.0	12.0	5.4	4.1	10.0	9.0	0.9	0.8
11	469	464	14.5	14.1	42.7	41.7	17,800	4,700	9.6	10.4	17.9	20.4	8.7	11.0	5.5	5.2	11.8	13.3	1.5	1.5
12	389	399	11.9	12.1	34.6	35.5	4,200	4,700	17.1	11.4	15.2	15.0	7.1	7.3	4.3	3.9	13.0	13.5	1.1	0.9
13	468	474	13.4	13.6	40.6	40.3	16,000	4,100	10.4	10.4	21.8	15.6	6.9	7.1	5.5	5.1	25.2	21.8	1.7	1.9
14	452	455	14.4	14.1	42.2	42.3	8,700	7,400	25.4	24.4	23.9	18.7	18.5	15.5	7.4	7.2	7.4	10.1	1.0	0.9
15	455	429	13.6	12.9	40.9	38.4	5,100	4,600	11.0	10.7	15.8	14.6	8.9	5.7	5.8	5.0	11.9	7.8	1.0	0.9
16	412	424	12.6	12.9	37.9	38.3	10,700	7,000	16.0	16.0	41.6	35.5	19.0	21.6	6.4	4.9	21.0	23.8	1.7	1.5
17	467	467	13.7	13.9	41.2	41.5	3,900	3,300	16.7	15.5	12.0	18.0	14.0	15.0	8.4	8.8	18.0	13.0	1.6	1.8
18	407	342	9.2	7.6	27.8	23.5	7,400	3,100	9.2	19.2	17.7	10.2	9.7	7.2	6.5	5.9	15.9	9.5	1.5	1.1
19	431	389	12.8	11.7	37.2	34.4	7,800	8,600	29.5	30.6	8.8	8.5	5.4	6.2	6.4	5.2	6.8	7.4	0.8	0.6
20	417	404	13.2	12.8	39.5	38.7	4,800	5,300	17.9	16.8	14.6	17.4	3.9	3.0	6.4	6.1	15.3	12.3	1.0	1.0
21	355	340	13.1	12.6	39.9	37.9	3,700	4,500	12.1	13.0	59.2	42.9	10.6	12.3	10.2	7.6	12.8	13.9	1.3	1.2
22	410	410	12.3	12.3	37.6	37.6	8,900	8,900	18.5	18.5	14.3	14.3	8.0	8.0	8.6	8.6	14.2	14.2	1.1	1.1
23	495	504	15.1	15.0	44.2	44.9	15,400	7,800	14.0	16.2	16.1	22.7	11.9	8.9	7.0	6.7	18.0	11.4	1.0	1.1
24	423	430	13.2	12.5	36.0	36.0	4,000	4,000	21.2	22.8	14.0	15.0	15.0	10.0	6.4	6.4	9.0	8.0	0.6	0.7
25	498	486	15.2	15.1	44.4	43.2	7,300	7,400	12.7	13.9	33.7	31.5	18.6	18.6	5.9	5.5	12.0	12.9	1.0	1.2
26	464	458	12.3	12.2	38.8	37.6	5,000	6,400	25.4	26.9	21.0	26.0	12.0	14.0	8.7	7.9	11.0	13.0	1.1	0.8
27	491	491	14.0	14.0	42.6	42.6	8,600	8,600	18.8	18.8	24.0	24.0	9.8	9.8	6.7	6.7	13.2	13.2	1.3	1.3
28	341	380	6.1	7.6	20.4	24.8	7,100	4,900	28.3	29.4	13.5	14.1	7.6	7.6	6.8	7.8	9.7	13.3	0.9	1.0
29	420	420	12.6	12.6	37.7	37.7	5,300	5,300	33.9	33.9	34.0	32.0	25.0	26.0	4.3	5.8	8.0	8.0	0.8	0.8
30	427	420	13.2	13.4	40.3	39.3	4,600	4,900	7.3	7.3	19.7	25.1	10.2	22.4	5.5	4.2	6.0	7.0	0.7	0.8
31	444	397	13.2	11.6	38.6	33.8	13,500	6,400	7.3	23.1	19.7	25.1	10.2	22.4	5.5	4.2	20.1	12.3	1.1	0.8
32	446	420	14.2	13.2	41.7	39.9	5,500	4,900	19.1	19.1	22.0	19.0	11.0	9.0	7.6	6.5	15.0	11.0	0.8	0.9
33	402	397	11.9	11.9	37.5	36.6	3,200	3,000	10.2	10.2	47.0	64.0	33.0	62.0	7.6	8.1	16.0	25.0	1.0	1.0
34	309	318	10.4	10.5	31.0	31.9	4,500	5,400	7.3	9.1	50.7	47.7	22.5	24.6	10.1	11.5	26.6	27.9	1.2	1.2
35	428	426	13.0	13.1	39.1	38.6	5,500	5,500	15.8	17.9	27.9	23.8	13.1	11.2	9.1	8.3	11.9	12.6	1.1	1.0

Table 12 Clinical abnormal values

Case No.	Item	Relation to the drug
9	GOT 25.3 → 56.2	Probable
18	WBC 7,400 → 3,100	Possible
33	GOT 47 → 64	Probable
	GPT 33 → 62	

Rate of incidence: 3/35 (8.6%)

認めた。

### III. 安 全 性

#### 1. 自他覚的副作用

1例(症例5)において2gを生食100mlに溶いて投与中に一過性の嘔気を認めたが、点滴スピードを落し以後異常なく投与可能であった。他の例では全て異常を認めなかった。

#### 2. 臨床検査値異常 (Table 11)

治療対象35例に対し、投与前後の末梢血、肝機能、腎機能検査を行った。このうち31例については、前後ともほぼ完全に検討し得たが、4例は不完全なものであった。

Table 12は異常値を示した例をまとめたものである。肝機能値に関する異常が2例(症例9, GOT 25.3→56.2)(症例33, GOT 47→64, GPT 33→62)、末梢血のうち白血球数の減少(症例18, 7,400→3,100)を認めたもの1例であった。因果関係について肝機能値は多分関係あり、白血球数減少は疑わしい、または可能性ありと認定した。変動幅はいずれも小さなものであった。症例に対する発現頻度は35例中3例で率は8.6%であった。

### IV. 考 察

AC-1370のヒト前立腺液への移行は、現在までわれわれが検討した同系の薬剤と比較して、中等度に位置するものと思われる<sup>6-9)</sup>。

本剤の *in vitro* の抗菌力とスペクトラムは既存のcephem系剤と比較するとcefoperazone (CPZ)に近いといわれているが、全般にCPZより1~2管程度抗菌力は劣る<sup>1,2)</sup>。

しかし抗菌力の弱点をカバーするメリットとして、好中球の機能を高めることや実験的感染症で *in vivo* 効果が優れていること等があげられている<sup>1,3,4)</sup>。

今回35例のUTIに対して本剤による治療を行った成績は、ASP 7例では全例有効で100%の有効率であったが、C-C-UTIでは28例中16例、57.1%の有効率であった。

ASPにおける優れた効果は、基礎疾患がないこと、適用菌種が多かったこと等から妥当な成績であると思われるが、*in vivo* 効果に示されているように本剤が臓器内感染に効果が優れていることを示す証左であるとも考えられる。C-C-UTIの57.1%の有効率が、優れたものか、劣ったものかは一概に評価はできない。基礎疾患の程度の差、起炎菌に対する適用性の是非、投与量等多くの要因を考慮した上で、判断しなければならぬからである。こうした点を考慮した上で、本剤のC-C-UTIに対する成績を総括的に考察すると、まず腎盂腎炎と膀胱炎とでは明らかに効果に差がみられたことである。これは腎盂腎炎が10例中9例の有効、90%と優れた結果であるのに対して、膀胱炎は、留置カテーテル例を含めて18例中5例に有効で有効率28%と効果が劣ったことからの対比で明らかである。もっとも後者の有効率が低かった要因の1つには、複数菌感染やカテーテル留置といった治療条件の悪さが影響していることも事実である。しかしもっとも大きな要因は分離菌種のMICと臨床効果の対応からも分かるように、感受性の低い菌には効果が劣ったという事実であると思われる。この結果をみるとUTIの治療では有効性に関する重要な条件は、感受性であることが改めて認識される。腎盂腎炎に対する有効率が高かった要因は、感受性菌による感染例が多かったことその他に、先に触れたように、本剤が *in vivo* 効果や、白血球機能の亢進作用等が大いに期待し得る臓器内感染であることが関与していると思われる、これに対して、膀胱炎は管腔内感染、つまり粘膜内感染であるから、AC-1370のもつ *in vivo* 効果の作用が弱く、尿中薬濃度と細菌のMICとの対決に帰してしまう結果、MICの劣る細菌には無効例が多かったということが考えられる。本剤のように *in vivo* 効果が優れているとされる薬剤の真の有効性を評価するには、優れた効果が期待される腎盂腎炎つまり実質臓器感染症に対し、5日以上更に5~7日追加投与し、炎症の治療過程の観察や治療後の再発に対する検査等を行ってゆくのが好ましいといえる。

AC-1370はUTI特に、C-C-UTIの治療にあたっては、対象疾患としてできるだけ非適用菌感染のカテーテル留置例や、混合感染例の膀胱炎を除き、腎盂腎炎といった実質臓器感染を主対象とすることが望ましい。対象菌種は、GNBのうち *E. coli*, *Klebsiella*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* 等が第1適応となろう。

*P. aeruginosa* に対しての効果は今回多くの症例がなく断定的なことはいえないが、MICが $\geq 50\mu\text{g/ml}$ 以上の菌種には優れた効果は望めないと思われる。*S. faecalis*, *S. epidermidis* といったGPCに対してはMICが高く、有効性は低いので除外すべきである。

本剤の抗菌力の1つの特徴としては、*E. coli*についてみると、MICが $0.4\mu\text{g/ml}$ ときわめて優れた感受性を示す群と $100\sim>200\mu\text{g/ml}$ の耐性域にあるものと、この中間に位置するものもあるといったように、新しいcephem系抗菌剤としては、比較的MICがばらけた展開を示していることである。他のGNBの各菌種についても同様の傾向がみられた。臨床的には、先述したように $\geq 50\mu\text{g/ml}$ のMICを示す菌株による感染には効果が劣る傾向を示す。従って治療にあたっては感受性を測定することが肝要である。

1日投与量は、成人では最低2g(できるだけ2回に分けて投与)を要する。症例によっては、4~6g成人程度まで増量する必要がある。特に*P. aeruginosa*の感染で、 $\leq 25\mu\text{g/ml}$ のMICを示すような例では本剤による治療を試みてもよく、この場合この程度の量を試みたい。

安全性に対しては、検査値で肝機能値の軽度上昇例2例と軽度の白血球減少1例の他は、特異すべき異常がなかった。

総体的にみてこの程度の変動と発現率(8.6%)は同系の薬剤に比べて、問題とはならないと考える。

#### 文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウムII。AC-1370, 大阪, 1983
- 2) MURATA, T.; N. YASUDA, Y. HIROSE, M. INOUE & S. MITSUHASHI: In vitro and In vivo Antibacterial Activities of AC-1370, a New Parenterally Active Cephalosporin. 22nd ICAAC, Abst. No. 150, 1980
- 3) 加藤伸朗, 村田定三, 馬場利恵子, 村上真理子, 弓狩康三, 三橋進, 上田泰: 新セフェム系抗生物質 AC-1370 抗菌力の血清による増強効果。第30回日本化学療法学会西日本総会, 要稿集第82, 1981
- 4) OHNISHI, H.; H. KOSUZUME, H. INABA, M. OKURA, H. MOCHIZUKI, Y. SUZUKI & R. FUJII: Effects of AC-1370, a New Semisynthetic Cephalosporin, on Phagocyte Functions., *Antimicrob. Agents Chemoth.* 23: 874~880, 1983
- 5) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 6) 鈴木恵三, 長久保一郎, 森口隆一郎, 三井久男, 名出頼男, 藤田民夫, 置塩則彦, 浅野晴好, 山越剛: 泌尿器科領域感染症における Cefotaxime の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 28(S-1): 734~755, 1980
- 7) 鈴木恵三, 名出頼男, 藤田民夫, 置塩則彦, 浅野晴好, 山越剛: 泌尿器領域の感染症に対する6059-Sの基礎と臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7): 783~798, 1980
- 8) 鈴木恵三, 長久保一郎, 三井久男, 小川忠, 玉井秀亀, 山本泰秀, 佐藤和夫, 海野良二, 名出頼男, 藤田民夫, 置塩則彦, 浅野晴好, 森口隆一郎, 柳岡正範: 複雑性尿路感染症に対する Cefpiramide (SM-1652) の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 31(S-1): 542~559, 1983
- 9) 鈴木恵三, 長久保一郎, 小川忠, 置塩則彦, 名出頼男, 藤田民夫, 浅野晴好, 松井基治: 複雑性尿路感染症に対する Cefprozidime (SN 401) の基礎的検討ならびに臨床評価。Chemotherapy 31(S-3): 551~524, 1983

## DIFFUSION INTO HUMAN PROSTATIC FLUIDS AND CLINICAL EVALUATION OF AC-1370 IN URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI and HIDEKI TAMAI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

NORHIKO OKISHIO and KOICHI ISHIGURO

Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA, TADASHI OGAWA and MASANORI YANAOKA

Department of Urology, Fujita Gakuen University, School of Medicine

Diffusion into human prostatic fluids and clinical evaluation of AC-1370, a new parenterally active cephalosporin antibiotic, were performed and the following results were obtained:

(1) The average diffusion into human prostatic fluid was  $0.88 \mu\text{g/ml}$  ( $n = 3$ ) at 1 hour after one shot I.V. administration of 1 g, the average ratio of the diffusion v.s. serum level being 1.4%.

(2) Seven patients with acute simple pyelonephritis were treated with AC-1370 at a daily dose of 1 to 2 g for 5 days. All the patients were responsive to the treatment with the effectiveness rate of 100%.

(3) Twenty eight patients with complicated urinary tract infections were treated with AC-1370 principally at a daily dose of 2 g for 5 days. The clinical efficacy was evaluated in accordance with the criteria of UTI committee, and was excellent in 6 cases, moderate in 10 cases and poor in 12 cases with the effectiveness rate of 57.1%.

(4) The AC-1370 was more effective for the treatment of pyelonephritis than cystitis in the field of complicated urinary tract infections, and its efficacy for cases with polymicrobial infection or catheter indwelt was rather poor.

(5) No remarkable side effects were observed except for transient nausea during drip infusion of AC-1370 in one case. As for abnormal laboratory findings, slight elevation of GOT in 1 case and of GOT and GPT in 1 case, and slight decrease of WBC in 1 case were noted.

(6) AC-1370 is considered to be effective for the treatment of pyelonephritis caused by bacteria sensitive thereto.