

AC-1370の基礎的・臨床的検討

和志田裕人・津ヶ谷正行・平尾憲昭・蜂須賀祐介

安城更生病院泌尿器科

竹内賢次・犬塚和久

安城更生病院中央検査科微生物

要 旨

AC-1370について基礎的検討として尿中細菌の形態変化、臨床的検討として急性単純性尿路感染症と複雑性尿路感染症に使用し、以下の結果を得た。

1. 基礎的検討

1) 尿中 *E. coli* は AC-1370 投与後短時間のうちに spheroplast, ovoid cell, filamentous cell の溶菌に至る種々の形態変化が観察された。

2) 尿中 *S. marcescens* は filamentous cell の出現がほとんどであった。

2. 臨床的検討

1) 急性単純性尿路感染症には100%の有効率であった。

2) 複雑性尿路感染症では50%の有効率であった。

AC-1370は味の素中央研究所で創製された新しい cephalosporin 剤である。本剤の特長は *Pseudomonas* 属を含むグラム陰性桿菌に対し良好な抗菌力を示し、さらにマウスの感染防御試験において *in vitro* の抗菌活性を上まわる効果が認められ *in vivo* 効果が期待される薬剤である^{1,2)}。

本剤の構造式は Fig. 1 に示した。

今回、AC-1370について基礎的・臨床的検討を加えたのでその成績を報告する。

I. 基礎的検討

In vivo における AC-1370の抗菌機序を本剤投与後の尿中細菌の形態変化より検討した。

1. 対象および方法

対象は女性急性膀胱炎 5 例、複雑性膀胱炎 3 例である。急性膀胱炎症例 4 例には AC-1370 0.5g を生食水20ml

に溶解し one shot 静注し、残り 1 例には 1.0g を同様に静注した。採尿は投与直前に経尿道的にカテーテルを留置し、この時得られた尿を対照とし、静注後 5, 15, 30 分毎に採尿した。複雑性膀胱炎には AC-1370 2.0g を生食水20ml に溶解し、one shot 静注した。投与直前に経尿道的にカテーテルを留置し、投与前尿を対照とし、静注後 1, 3, 5, 7, 9, 11, 12 時間毎に採尿した。

尿は 1,000 回転/分にて 10 分の遠心後、上清は濃度測定に供し、沈渣の白金耳をあらかじめスライドガラス上に準備した薄層 TSA に塗抹し、カバーガラスをかけ、周囲を流動パラフィンにて固定後、透過型微分干渉位相差顕微鏡 (ニコン) にて観察、撮影した。

MIC は日本化学療法学会標準法³⁾により、また尿中濃度は *P. mirabilis* 4 を検定菌とする薄層カップ法により測定した。

2. 成績

1) 急性膀胱炎症例について

AC-1370の尿中排泄は良好であり、静注 5 分後で 29.5~9,300 μ g/ml、30分後で 845~14,000 μ g/ml であった。尿中生菌数は経時的に減少する傾向にあったが、30 分までに細菌が消失したのは 1 例だけであった。全例において膿尿は正常化しなかった。起炎菌は *E. coli* であり、MIC (10⁶cells/ml) は 1.56 μ g/ml ; 1 株, 3.13 μ g/ml ; 3 株, 12.5 μ g/ml ; 1 株であった (Table 1)。

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

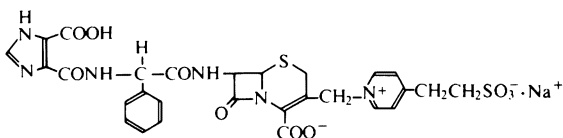


Table 1 The relationship among urinary levels, colony counts and WBCs in urine after intravenous administration of AC-1370

Case No.	Name	Pathogens MIC* (10 ⁸) (10 ⁶)	Dosage (g)	Time (min.)	Urinary levels (μg/ml)	CFU (cells/ml)	WBC
1	S.A.	<i>E. coli</i> (12.5) (3.13)	0.5	Before	0	6.4 × 10 ⁸	+++
				5	29.5	2.9 × 10 ⁷	+++
				15	242.0	1.7 × 10 ⁷	+++
				30	1,380.0	5.4 × 10 ⁶	+
2	Y.S.	<i>E. coli</i> (3.13) (3.13)	1.0	Before	0	5.0 × 10 ⁸	+++
				5	320.0	3.0 × 10 ⁵	+++
				15	11,300.0	—	+
				30	14,000.0	—	+
3	Y.O.	<i>E. coli</i> (1.56) (1.56)	0.5	Before	0	7.8 × 10 ⁸	+
				5	450.0	4.8 × 10 ⁴	+
				15	1,305.0	1.4 × 10 ⁴	+
				30	2,175.0	4.5 × 10 ³	+
4	T.T.	<i>E. coli</i> (50) (12.5)	0.5	Before	0	1.4 × 10 ⁸	+++
				5	9,300.0	1.4 × 10 ⁶	+++
				15	10,000.0	3.1 × 10 ⁴	++
				30	13,700.0	4.6 × 10 ⁵	++
5	R.H.	<i>E. coli</i> — (3.13) (3.13)	0.5	Before	0	6.7 × 10 ⁸	+++
				5	360.0	2.8 × 10 ⁶	+++
				15	730.0	9.4 × 10 ⁵	+++
				30	845.0	2.2 × 10 ⁴	+++

*MIC : μg/ml

AC-1370による尿中 *E. coli* の形態変化は、

- (1) Filament 形成 (Photo. 1B)
- (2) Spherical form や菌体の顆粒化 (Photo. 2B)
- (3) 円形細胞化 (Photo. 3B)

などの溶菌にいたる種々の過程が観察された。

2) 複雑性膀胱炎症例について

3例の起病菌はいずれも *S. marcescens* の単独感染症で、そのMIC (10⁶cells/ml) はいずれも800μg/ml以上であった。投与後の尿中濃度の変化、12時間までの尿中回収率、尿中生菌数の変化の詳細は Table 2 に示した。尿中生菌数は症例 6、7 の 2 例にわずかな減少傾向がみられたが、2g one shot 静注後 12 時間までの観察では除菌されたものは 1 例もなかった。

尿中細菌の形態は、Photo. 4, 5 に示したように filament 形成が主体を占めた。しかし、投与後 7 時間以降ではほぼ投与前の形態に回復する傾向があった。

II. 臨床的検討

1. 対象および効果判定

昭和57年9月から昭和57年12月までに当院受診または

入院中の急性単純性尿路感染症 7 例と複雑性尿路感染症 8 例を対象とし、効果判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版 および追加暫定案) によった。

2. 成績

1) 急性単純性尿路感染症 (Table 3, 4)

急性単純性膀胱炎 6 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例を対象とし、1 回 0.25~2g を 1 日 1~2 回、3 日間静注した。

総合臨床効果は 1 例の有効例を除き全例著効であり、100%の有効率であった。本剤投与前の尿細菌培養より 5 例に *E. coli* が、2 例より *S. epidermidis* が分離され、いずれも投与後消失した。

2) 複雑性尿路感染症 (Table 5, 6)

複雑性尿路感染症 8 例の基礎疾患としては、前立腺肥大症 6 例、膀胱癌 1 例および尿管損傷 1 例であった。また、疾患病態群は、G-1 群 2 例、G-4 群 1 例、G-5 群 3 例、G-6 群 2 例であった。

これら 8 例に対し、1 回 1.0~2.0g、1 日 2~3 回、5 日間投与した。総合臨床効果は著効 1 例、有効 3 例、無効 4 例で 50%の有効率であった。

本剤投与前に分離された菌株は 14 株であり、このうち

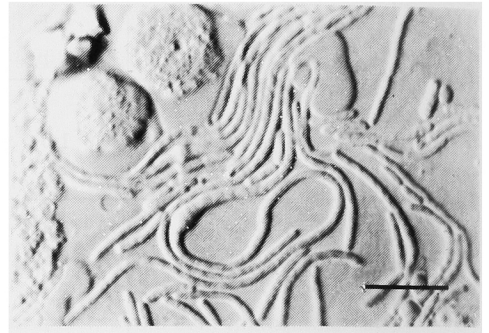
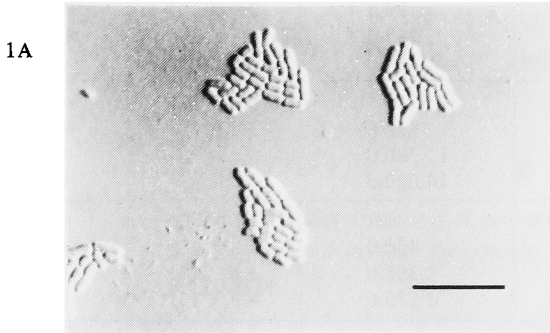
Photo. 1 ~ 5

Morphological changes of *E. coli* and *S. marcescens* in urine after intravenous administration of AC-1370. The data of each case are shown in Table 1, 2.

The black lines in each photo. mean 10 μ m.

The changes of *E. coli* or *S. marcescens* are presented respectively from Photo. 1 to 3 and Photo. 4 and 5.

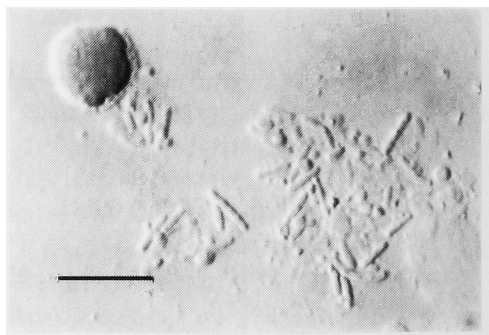
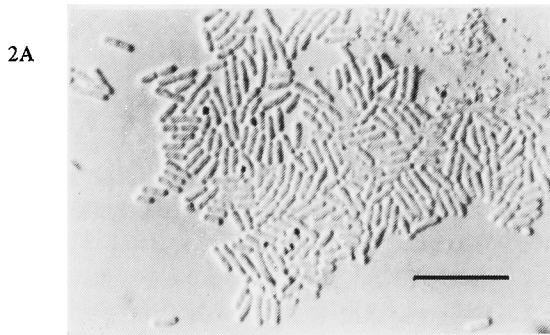
Photo. 1 : Case 1



Filamentous changes of cells of *E. coli* are noticed.

A : before, B : 5 min.

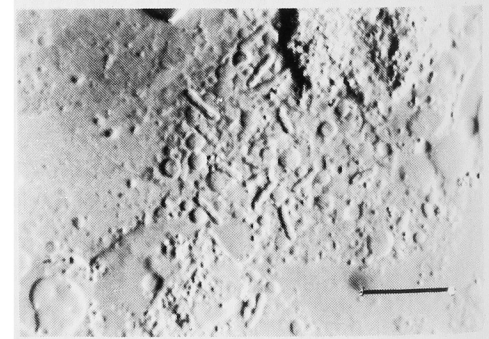
Photo. 2 : Case 3



Spheroplast and bulge forming are observed.

A : before, B : 15 min.

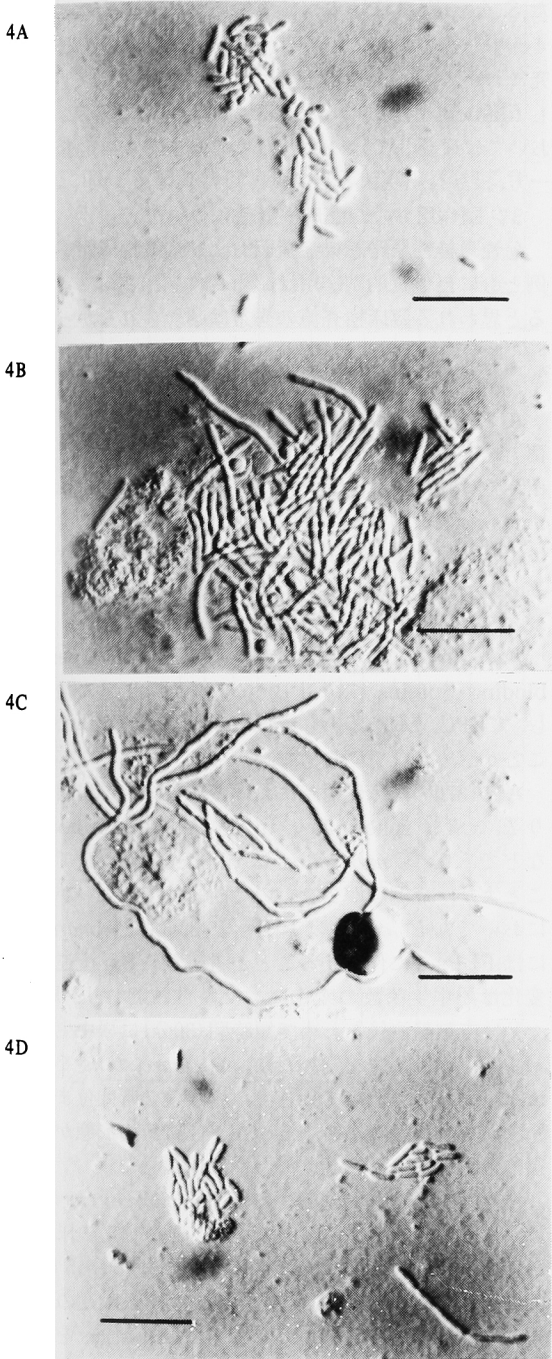
Photo. 3 : Case 4



Forming ovoid cell by AC-1370 is noticed.

A : before, B : 5 min.

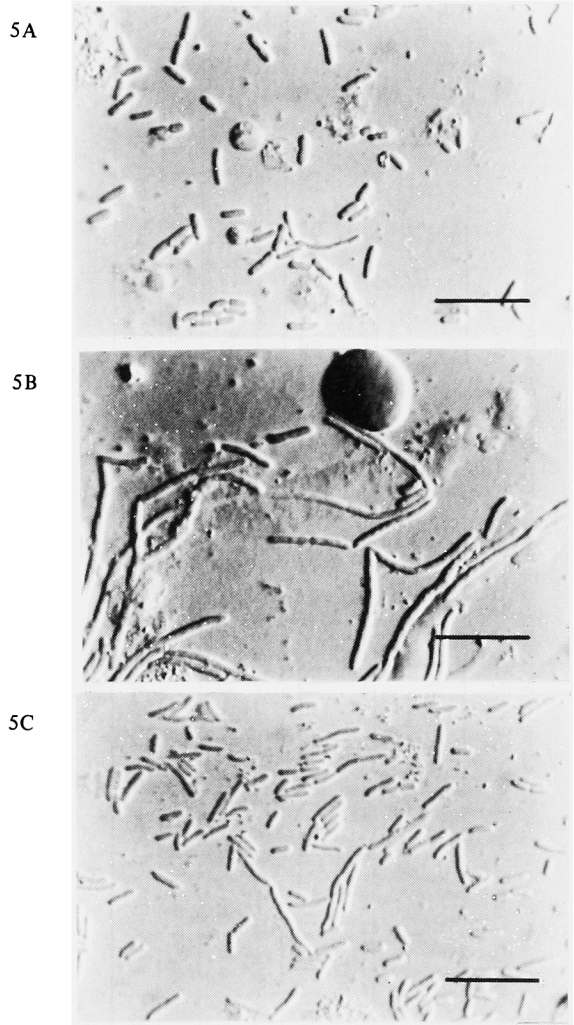
Photo. 4 : Case 7



A : before, B : 3 hr., C : 7 hr., D : 11 hr.

Short filamentous cells are noticed at 3 hours and long filamentous cells at 7 hours, but the shape of *S. marcescens* is completely recovered at 11 hours after the administration.

Photo. 5 : Case 8



A : before, B : 5 hr., C : 9 hr.

Filamentous cells at 5 hours are observed but at 9 hours the form of cells is the same before administration.

Table 2 The relationship between urinary levels and colony counts in urine from patients with complicated cystitis after intravenous administration of AC-1370

Case No.	Case Name	Pathogens (MIC (10 ⁶))	Time (hr.)	0	1	3	5	7	9	10	11	12	Recovery rate (%)
6	S.K.	<i>S. marcescens</i> (>800)	UL* CFU**	9.3 × 10 ⁸	1.1 × 10 ⁶	1.9 × 10 ⁶	3.3 × 10 ⁵	215	180	97	81	25	52.2
7	S.K.	<i>S. marcescens</i> (>800)	UL CFU	2.8 × 10 ⁸	6.0 × 10 ⁷	4.4 × 10 ⁸	3.3 × 10 ⁷	365	130	115	44.5	50.5	51.3
8	S.H.	<i>S. marcescens</i> (>800)	UL CFU	4.2 × 10 ⁸	1.9 × 10 ⁸	2.850	1,480	690	155	295	660	710	80.2

* UL : Urinary levels

** CFU : Colony forming units

9株(64.3%)が消失した(Table 7)。分離頻度の高かった *S. faecalis* 3株はすべて消失したが、*S. marcescens* は4株中1株の消失に止った。*S. marcescens*は、基礎的研究において filament 化を全例に認めているので、この例も filament 化しつつ消失したと考えられるが、この例においては確認してはいないのであくまでも推定である。一方、投与後出現菌としては酵母様真菌を1例に認めた。

3. 副作用および臨床検査値について

急性単純性尿路感染症例および複雑性尿路感染症例ともに自他覚的副作用は認められず、さらに本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

III. 考 案

AC-1370はグラム陽性球菌、陰性桿菌に対して広く抗菌力を有するが、cephem系抗生物質のなかではその抗菌活性は中間位に位置するとされている。本剤は *Pseudomonas* 属にすぐれた抗菌活性を示し、新鮮血清の添加により殺菌効果が高まり、また本剤は好中球の貪喰能を高め、*in vitro*の抗菌力に比較して、*in vivo*の抗菌活性がすぐれていることが示唆されている^{1,2)}。

AC-1370は *in vitro*においては *E. coli*の penicillin binding proteins (以下 PBPs) の1A, 1Bに強く作用し、CBPC, CPZよりも spheroplast formatinnが強いことが認められている^{1,2,4)}。

AC-1370の臨床使用時における尿中細菌の形態変化より *E. coli*は spheroplast, ovoid cell, filamentous cell などであり、*S. marcescens*は filamentous cell であったことより、症例数が少ないので断言はできないが、尿中においても *E. coli*には PBPs 1, 2, 3に *S. marcescens*には PBPs 3に作用することが考えられる。上述の形態変化は尿中生菌数の変化にも反映されており、尿中 *E. coli*は本剤静注後きわめて短時間(30分)に尿中生菌数の減少あるいは消失を認めたが、*S. marcescens*では filamentous cell を認めている間(投与後7時間位まで)はわずかな生菌数の減少を認めたが、細菌の形態が元に回復するに伴い、生菌数も投与前に回復した。

今回検討した3例においては、*S. marcescens*の MIC はいずれも800μg/ml以上であり、AC-1370の尿中濃度は投与後1時間で1,200~7,100μg/ml、3~5時間で240~1,480μg/mlであったことより MIC 附近の濃度に短時間接触したにすぎないので *S. marcescens*を溶菌せしめるには至らなかったと考えられる。

細菌形態変化と臨床効果について、filament 化する濃度幅の広い薬剤は臨床効果が期待されない可能性が指摘されており⁵⁾、本剤は *S. marcescens*には MIC の点からだけでなく尿中細菌形態変化よりもその臨床効果はあま

Table 3 Simple UTI

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects	Remarks
				Dose (g X/day)	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC	UTI		
1	22	F	ASC	0.5 X 1	iv	3	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	E	E	-	-
2	37	F	ASC	0.5 X 1	iv	3	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁸	12.5	E	E	-	-
3	62	F	ASC	0.5 X 1	iv	3	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	E	E	-	-
4	47	F	ASC	0.5 X 1	iv	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	E	E	-	-
5	23	F	ASC	0.5 X 1	iv	3	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	-	E	E	-	-
6	54	F	ASC	0.25 X 1	iv	3	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	200	E	E	-	-
7	48	F	ASP	2 X 2	iv	3	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	M	G	-	-

Table 4 Simple UTI

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Pyuria										
Bacteriuria	Eliminated	6								7 (100%)
	Decreased (Replaced)									
	Unchanged									
Efficacy on pain on urination, or temperature		6 (86%)		1						Case total 7
Efficacy on pyuria		7 (100%)								
Excellent										Overall effectiveness rate 7/7 (100%)
Moderate										
Poor (or Failed)										

Table 5 Complicated UTI

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects	Re- marks
						Dose (gX/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr		
8	82	M	C.C.C. C.A.B.	+ (Urethra)	5	2 X 2	iv	5	++ —	<i>S. epidermidis</i> <i>α-Streptococcus</i> —	10 ⁵ —	100 —	E E	(-)		
9	70	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	5	2 X 2	iv	5	++ —	<i>S. faecalis</i> <i>A. anitratus</i> YLO	10 ⁷ 10 ⁹	400 200	M F	(-)		
10	82	M	C.C.C. B.P.H.	-	6	2 X 2	iv	5	+++ +++	<i>S. faecalis</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁵	800 3.13 >800	P P	(-)		
11	63	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	5	2 X 2	iv	5	++ +++	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁷ >10 ⁷ 10 ⁴	25 >800	P P	(-)		
12	75	M	C.C.C. C.A.B.	+ (Urethra)	1	2 X 2	iv	5	+++ +++	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷ 10 ⁷	400	P P	(-)		
13	66	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	1	1 X 3	iv	5	+ +++	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	1.56	M E	(-)		
14	54	M	C.C.C. Urethral injury	-	4	1 X 3	iv	5	+++ ±	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁷ —	>800	M M	(-)		
15	70	M	C.C.C. B.P.H.	-	6	1 X 3	iv	5	+++ +++	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>800	P P	(-)		

E: Excellent, M: Moderate, F: Fair, P: Poor

B.P.H. : Benign Prostatic Hyperplasia
C.A.B. : Carcinoma of the Bladder

Table 6 Complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1	1	1	3 (38%)
Decreased					
Replaced		1			1 (12%)
Unchanged				4	4 (50%)
Efficacy on pyuria		2 (25%)	1 (13%)	5 (62%)	Case total 8
	Excellent	1 (13%)		Overall effectiveness rate 4/8 (50%)	
	Moderate	3			
	Poor (or Failed)	4			

Table 7 Bacteriological response to AC-1370 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1	0
<i>S. faecalis</i>	3	3	0
α - <i>Streptococcus</i>	1	1	0
γ - <i>Streptococcus</i>	1	1	0
<i>E. coli</i>	1	1	0
<i>C. freundii</i>	1	0	1
<i>S. marcescens</i>	4	1	3
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1
<i>A. anitratus</i>	1	1	0
Total	14	9 (64.3)	5

* Persisted : regardless of bacterial count

り期待できないと思われる。

臨床的検討では、急性単純性尿路感染症には100%の有効率であり有用性があると考えられた。複雑性尿路感染症では有効率50%であった。この成績は、今回検討した8例中7例までがUTI群別のG-1、G-5、G-6群の難治例であったことを考慮に入れるとまずまずと考えられる。さらに、この8例中4例の原因菌が*S. marcescens*

であり、基礎的検討のところで述べた事項が臨床へ反映された結果とも考えられる。しかし1日1g3回投与例では、有効であったこと、さらには*in vivo*における効果が期待される薬剤であるので投与量、および投与方法を工夫すると有効率がよくなる可能性が示唆された。この点については今後さらに検討を要すると思われる。

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウムII。AC-1370、大阪、1983
- 2) KATO, N.; Y. SASAKI, Y. YUGARI, H. KOSUZUME, H. INABA, H. ONISHI, T. MURATA, M. INOUE & S. MITSUHASHI: In vitro and in vivo antibacterial activities of AC-1370, a new third generation cephalosporin. 22nd Interscience Conference on Antimicrob. Agents and Chemother. 1982
- 3) MIC測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) MURATA, T.; N. KATO, N. YASUDA, Y. SASAKI, S. YAMANAKA, Y. YUGARI, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Mode of action of AC-1370 a potent anti *Pseudomonas cephalosporin* Affinity to penicillin binding proteins and morphological changes of *P. aeruginosa* and *E. coli*. 21st Interscience Conference on Antimicrob. Agents and Chemother. 1981
- 5) 紺野昌俊：抗菌剤の評価のあり方。医薬品研究 9: 1~35, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF AC-1370

HIROTO WASHIDA, MASAYUKI TSUGAYA, NORIAKI HIRAO and YUSUKE HACHISUKA

Department of Urology, Anjo Kosei Hospital

KENJI TAKEUCHI and KAZUHISA INUZUKA

Clinical Laboratory, Anjo Kosei Hospital

The morphological changes in urinary microbes as well as the clinical evaluation were investigated after intravenous administration of a new cephalosporin antibiotic, AC-1370. The following results were obtained.

1. It was observed that *E. coli* in the urine is changed morphologically to spheroplast, ovoid cells and filament, which are known on the way to lysis. In *S. marcescens*, the formation of filamentous cells was induced by the antibiotic.

2. Clinical evaluation

The effective rates were 100% for simple UTI and 50% for complicated UTI cases.