

泌尿器科領域における AC-1370の基礎的および臨床的検討

荒川 創一・藤井 明・小川 隆義・原田 益善・羽間 稔
片岡 陳正・守殿 貞夫・石神 襄次
神戸大学医学部泌尿器科学教室

要 旨

新セフェム系抗生剤 AC-1370につき、基礎的および臨床的検討を行い、以下の知見を得た。

1) 抗菌力：臨床分離のグラム陰性桿菌 8 種につき、本剤の MIC 分布を CPZ, LMOX, CTX, CTM および CEZ のそれと比較した。本剤は CEZ には優り、CTX には *P. aeruginosa* では優ったが、他菌種では同等ないしは劣った。CPZ, LMOX, CTX には全般的に劣った。

2) 体内動態：健常人 3 名に、本剤 2 g one shot 静注し検討した。5 分後血中濃度は、303.3 μg/ml で、T_{1/2} は約 2 時間であり、尿中濃度は 0 ~ 2 時間で 15,400 μg/ml、8 時間尿中回収率は、91.7% であった。前立腺腺腫内濃度 (1 g 静注 30 分後) は、48.2 および 66.6 μg/g、陰のう水腫液内濃度 (同 90 分後) は、8.7 μg/g であった。

3) 臨床成績：複雑性尿路感染症 30 例に使用し、著効 6 例、有効 11 例で有効率は 57% で、除菌率は 70% であった。自他覚的副作用は 1 例もなかったが、臨床検査値上、1 例で一過性の GOT, GPT, ALP の上昇を認めた。

緒 言

AC-1370 は、味の素(株)中央研究所において開発された新セファロsporin 系注射用抗生剤で、その構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤は、グラム陽性および陰性菌に対し感受性を有するが、特にグラム陰性桿菌に良好な感受性を示し、緑膿菌にも比較的強い感受性を持つとされている¹⁾。今回著者らは本剤の基礎的検討を行うとともに複雑性尿路感染症患者に対する有用性を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 方法

尿路感染症患者尿中より分離された教室保存のグラム

陰性桿菌のうち 8 菌種各 54 株につき、本剤、CPZ, LMOX, CTX, CTM および CEZ の MIC 分布を比較検討した。接種菌量は 10⁶ cells/ml で、MIC 測定は日本化学療法学会標準法に従った。

菌種は *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus indole* (-), *Proteus indole* (+) および *Pseudomonas aeruginosa* である。

2) 結果

E. coli では、本剤の MIC は二峰性に分布し、耐性菌を認め、他剤に劣る成績であった (Fig. 2)。

C. freundii では CEZ と同様にほとんどが耐性菌で、他剤に劣った (Fig. 3)。

K. pneumoniae でも 6.25 μg/ml および > 100 μg/ml にピークを認め、二峰性に分布し、CEZ と同様に他剤には劣った (Fig. 4)。

E. cloacae については検討薬剤の多くが耐性傾向にあったが、その中で CPZ および LMOX が他に比し優っていた (Fig. 5)。

S. marcescens でも耐性のものが多く、CPZ, LMOX, CTX に比し劣った (Fig. 6)。

Proteus indole (-) では、MIC のピークは 1.56 μg/ml にあり、CEZ に 3 管優ったが他の薬剤には 2 ~ 3 管劣つ

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

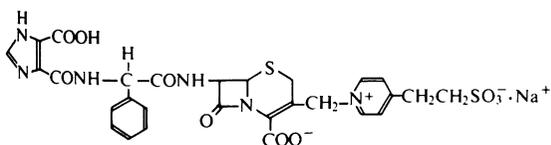
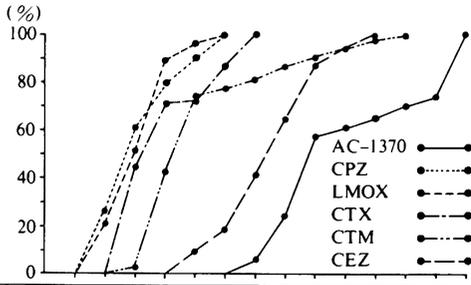
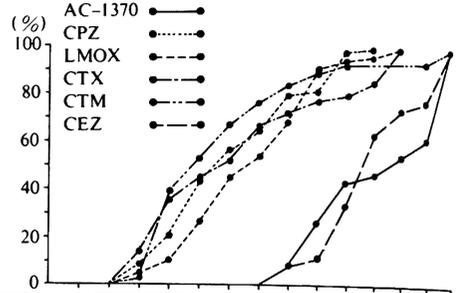


Fig. 2 *E. coli*(10⁶ cells/ml)



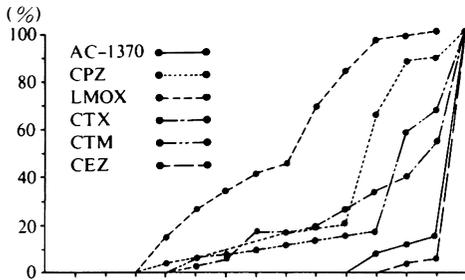
	Total	≤0.025	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>100			
		0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50					
AC-1370	54				3	10	18	2	2	3	2	14
CPZ	54		14	19	10	6	5					
LMOX	54		11	17	20	4	2					
CTX	54		24	14	1	8	7					
CTM	54		1	22	17	2	2	3	2	2	2	1
CEZ	54			5	5	12	13	12	4	3		

Fig. 4 *K. pneumoniae*(10⁶ cells/ml)



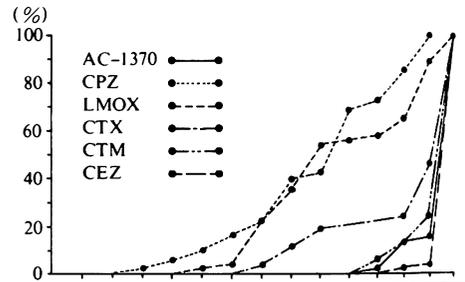
	Total	≤0.025	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>100				
		0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50						
AC-1370	54					4	10	9	2	4	4	21	
CPZ	54		4	7	12	7	5	8	1	9	1		
LMOX	54		2	3	9	10	5	8	12	2	1	2	
CTX	54		7	12	5	4	8	3	3	1	3	8	
CTM	54		1	20	7	8	5	4	3	2		1	3
CEZ	54						4	2	12	16	6	2	12

Fig. 3 *C. freundii*(10⁶ cells/ml)



	Total	≤0.025	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>100				
		0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50						
AC-1370	54						4	2	2	46			
CPZ	54			2	1	6	1	24	12	1	6		
LMOX	54		8	6	4	4	2	13	8	7	1	1	
CTX	54			1	2	6	1	4	4	3	8	25	
CTM	54			3	1	1	1	1	1	1	22	5	18
CEZ	54							2	1				51

Fig. 5 *E. cloacae*(10⁶ cells/ml)



	Total	≤0.025	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	>100						
		0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50								
AC-1370	54							1	6	1	46				
CPZ	54			1	2	2	4	3	9	2	14	2	7	8	
LMOX	54				1	1	10	7	10	1	1	4	13	6	
CTX	54					2	4	4				3	12	29	
CTM	54											3	4	6	41
CEZ	54												1	1	52

ていた (Fig. 7)。

Proteus indole(+)でも、耐性のものが多いがCEZには1~2管優る成績で、他剤には劣っていた (Fig. 8)。

P. aeruginosa ではCTXと同等で、25µg/mlと>100µg/mlにピークを有する二峰性のMIC分布を示し、CPZおよびLMOXには劣っていた (Fig. 9)。

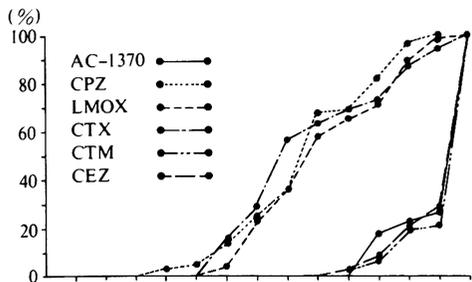
2. 体内動態

1) 方法

(1) 健康成人男子3名に本剤2gをone shot静注し、血中および尿中濃度を経時的に測定して、血中濃度推移および尿中回収率を検討した。

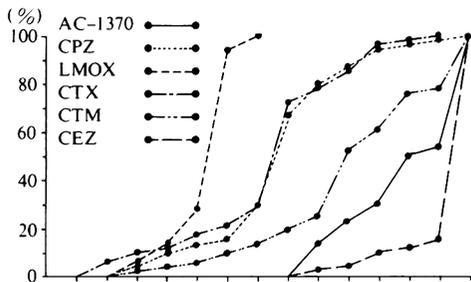
(2) 前立腺肥大症患者2名を対象に、被膜下前立腺摘除

Fig. 6 *S. marcescens* (10⁶ cells/ml)



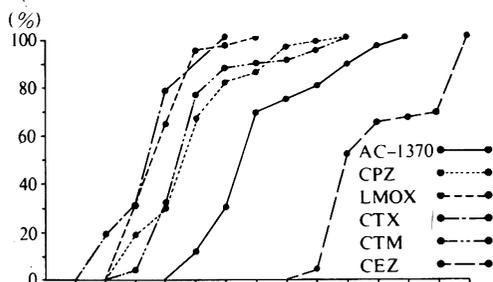
	≤0.025	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	Total
	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	
AC-1370	54						9 3 2 40	
CPZ	54	1 1 5 6 6 17 1 7 8 2						
LMOX	54		2 10 7 12 4 3 10 5 1					
CTX	54		8 7 15 4 3 2 8 4 3					
CTM	54				1 2 7 1 43			
CEZ	54				1 3 7 4 39			

Fig. 8 *Proteus indole* (+) (10⁶ cells/ml)



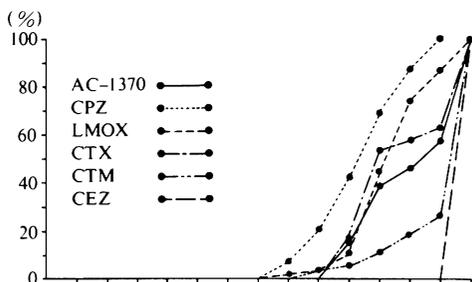
	≤0.025	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	Total
	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	
AC-1370	54						7 5 4 11 2 25	
CPZ	54	2 3 2 1 8 20 7 4 4 1 1 1						
LMOX	54	3 4 8 36 3						
CTX	54	3 2 1 3 2 5 23 3 4 6 1 1						
CTM	54		1 1 1 2 2 3 3 15 5 8 1 12					
CEZ	54					1 1 3 1 2 46		

Fig. 7 *Proteus indole* (-) (10⁶ cells/ml)



	≤0.025	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	Total
	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	
AC-1370	54		6 10 21 3 3 5 4 2					
CPZ	54	10 6 20 8 2 6 1 1						
LMOX	54	17 18 16 1 2						
CTX	54	10 7 25 12						
CTM	54	2 15 24 6 1 1 2 3						
CEZ	54				2 26 7 1 1 17			

Fig. 9 *P. aeruginosa* (10⁶ cells/ml)



	≤0.025	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100	Total
	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	>100	
AC-1370	54						8 13 4 6 23	
CPZ	54			4 7 12 14 10 7				
LMOX	54		1 1 4 18 16 7 7					
CTX	54				9 20 2 3 20			
CTM	54				2 1 3 4 4 40			
CEZ	54						54	

術前30分に本剤1gをone shot 静注し、抽出前立腺組織内濃度を測定した。また、陰のう水腫患者に本剤1gをone shot 静注90分後に陰のう水腫液を採取し、本剤の濃度を測定した。

なお測定は bioassay 法によった。すなわち薄層カップ法で検定菌は *K. pneumoniae* IFO3317とし、血清の希釈

はコンセーラ、尿希釈は1/100M PBS(pH7.4)で行った。

2) 結果

(1) Fig. 10に示すように静注後5分で平均血中濃度は303.3μg/mlを示し、以後漸減し12時間後では平均1.1μg/mlとなり、24時間後には測定限界以下となった。β相での血中半減期は119分であった。Fig. 11のように

Fig. 10 Serum levels of AC-1370
2g, IV (average, n=3)

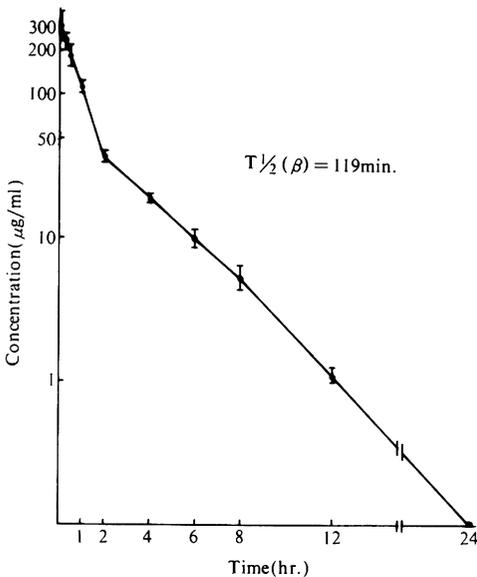


Fig. 11 Urinary levels and excretion of
AC-1370 2g, IV (average, n=3)

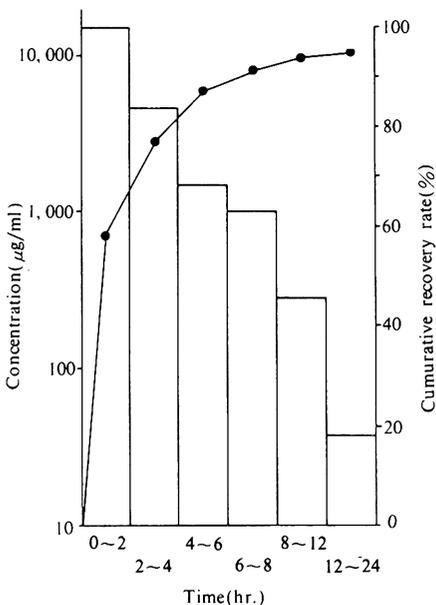


Table 1 Concentration of AC-1370 in prostatic tissue
and effusion of hydrocele (1g, IV)

Case No.	Specimen	Time (hr.)	Level (µg/ml or µg/g)
1	Prostatic tissue	0.5	48.2
2	Prostatic tissue	0.5	66.6
3	Effusion of hydrocele	1.5	8.7

尿中濃度は0～2時間で最高を示し、平均15,400µg/mlであり、8時間尿中回収率は平均91.7%であった。

(2) 2例の摘出前立腺組織内濃度は48.2および66.6 µg/gであり、陰の水腫液内濃度は8.7µg/mlであった (Table 1)。

II. 臨床的検討

1) 方法

当料に入院中の複雑性尿路感染症患者30例に本剤1日1～4 g one shot または点滴静注5日間投与を行い、その有用性を検討した。薬効判定は、UTI薬効評価基準(第2版)²⁾および同補遺によった。また、副作用の有無および投薬前後の臨床検査値により安全性の検討を行った。

2) 結果

30例の要約を Table 2 に示す。これらの成績をまとめると (Table 3)、著効6例、有効11例で、総合有効率は57%である。

病態疾患群別にみると (Table 4)、1および4群が9例ずつと多くを占め、その有効率はそれぞれ33および56%であり、2および3群は10および83%と良好な成績であった。これらの投薬前尿中分離菌に対する細菌学的効果を見ると (Table 5)、全体では33株中23株70%の除菌率であり、*P. aeruginosa* が4株すべて消失し、*S. faecalis* は83%、*E. coli* は78%の消失率であった。細菌学的効果と MIC との関係を見ると (Table 6)、MIC 6.25 µg/ml 以下では全株が除菌されているが、25 µg/ml の3株では33%と低い除菌率で、逆に100 µg/ml を越える16株中8株50%が消失している。

投与後出現菌 (Table 7) は各菌種1株ずつ計9株であった。自他覚的副作用は1例も認めなかった。臨床検査値上、症例3でGOT, GPT, ALPの上昇を認めた (Table 2)。

本例では、投与前よりこれら3者が中等度の異常高値を示していたが、投与後一過性に増悪しており、本剤との因果関係が示唆されたものである。

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks	
						Dose (g×/day)	Route		Dura- tion (day)	Species	Count	MIC	UTI			Dr.
1	73	M	C.C.C. B.P.H.	+	G-1	0.5 × 2	IV	5	$++$ $-$	<i>P. aeruginosa</i>	10^7	25	Excel- lent	Excel- lent	-	
2	64	F	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	0.5 × 2	IV	5	$++$ $++$	<i>S. faecalis</i> α - <i>Streptococcus</i> YLO	10^6 10^6	1.56	Poor	Poor	-	
3	45	F	C.C.P. Vesico-vaginal fistula	+	G-1	0.5 × 2	DIV	5	$++$ \pm	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10^7 10^6	200 100	Poor	Fair	-	GOT139→537 GPT159→644 ALP116→307
4	31	M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-6	0.5 × 2	IV	5	$+$ \pm	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>S. faecalis</i>	10^4	>400 1.56	Moder- ate	Good	-	
5	30	M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	0.5 × 2	DIV	5	$++$ $-$	<i>A. calcoaceticus</i>	10^4	100	Excel- lent	Excel- lent	-	
6	43	F	C.C.P. l-Renal stone	-	G-6	1 × 2	DIV	5	$++$ \pm	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10^6 10^4	25 1.56 25 400	Poor	Fair	-	
7	57	M	C.C.C. Bladder diverticulum	-	G-4	1 × 2	DIV	5	$+$ \pm	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10^5 10^3	>400 >400	Poor	Poor	-	
8	72	F	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	1 × 2	DIV	5	$+$ $+$	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10^6 10^3	>400 >400	Poor	Poor	-	
9	61	F	C.C.C. l-Ureter tumor	-	G-4	1 × 2	DIV	5	$++$ $+++$	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10^7 10^6	>400 >400	Poor	Poor	-	
10	48	F	C.C.P. r-Renal stone	-	G-3	1 × 2	DIV	5	$+$ $+$	<i>E. coli</i>	10^5	-	Moder- ate	Good	-	

UTI : Criteria by the UTI committee

** Dr. : Dr's evaluation

* Before treatment

* After treatment

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 2 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (gX/day)	Route	Dura- tion (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
11	72	F	C.C.P. Bladder tumor	+ (Ureter)	G-1	1 x 2	DIV	5	+	<i>E. aerogenes</i> <i>E. aerogenes</i> <i>S. marcescens</i> <i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	>400	Poor	Poor	-	
12	72	F	C.C.P. r-Hydronephrosis	-	G-3	1 x 2	DIV	5	+++ +++	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁵	400 12.5	Poor	Poor	-	
13	87	M	C.C.C. Prostatic cancer	-	G-6	0.5 x 2	IV	5	+	<i>C. freundii</i> <i>P. vulgaris</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁶ 10 ³	>400 >400 >400	Poor	Fair	-	
14	80	M	C.C.C. Bladder tumor	+ (Urethra)	G-1	1 x 2	DIV	5	+++ -	<i>E. aerogenes</i> Mold	10 ⁷ 10 ⁷	>400	Moder- ate	Fair	-	
15	61	F	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-1	2 x 2	DIV	5	++ +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ 10 ⁵	>400 >400	Poor	Poor	-	
16	62	M	P.P.I. B.P.H.	-	G-2	2 x 2	DIV	5	+++ +++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	>400	Moder- ate	Good	-	
17	70	M	C.C.P. B.P.H.	-	G-3	1 x 2	DIV	5	++ -	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	6.25	Excel- lent	Excel- lent	-	
18	80	M	C.C.P. B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	1 x 2	DIV	5	++ -	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ⁶	25 >400	Poor	Good	-	
19	64	F	C.C.P. Vesico-ureteral fistula	-	G-3	1 x 2	DIV	5	+++ +	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.12	Moder- ate	Excel- lent	-	
20	65	M	P.P.I. B.P.H.	-	G-2	1 x 2	DIV	5	+++ +	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁷	400	Moder- ate	Good	-	

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

* Before treatment

* After treatment

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

P.P.I. : Post prostatectomy infection

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

** UTI : Criteria by the UTI committee

** Dr. : Dr's evaluation

Table 2 (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	MIC	UTI	Dr.			
21	75	M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	0.5 X 2	DIV	5	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	100	Excellent	Good	-		
22	63	M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-3	0.5 X 2	DIV	5	+++ +	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.12	Moderate	Good	-		
23	28	M	C.C.P. r-Renal stone	+ (Urethra Ureter)	G-1	1 X 2	DIV	5	+ +	<i>S. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>400 >400	Poor	Poor	-		
24	60	F	C.C.P. l-Renal stone	-	G-3	1 X 2	DIV	5	++ ++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.12	Moderate	Fair	-		
25	69	M	C.C.C. l-Renal pelvic tumor	-	G-4	2 X 2	DIV	5	± ±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	-	Moderate	Good	-		
26	71	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	1 X 2	DIV	5	+++ -	<i>A. calcoaceticus</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷ 10 ⁴	>400 >400	Poor	Excellent	-		
27	73	M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	1 X 2	DIV	5	+ -	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	>400	Excellent	Good	-		
28	79	M	P.P.I. B.P.H.	-	G-2	1 X 2	DIV	5	+++ ++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	Moderate	Good	-		
29	63	F	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-1	1 X 2	DIV	5	++ +	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78	Moderate	Moderate	Excellent	-	
30	85	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	1 X 2	DIV	5	+++ -	<i>E. coli</i>	10 ⁵	-	Excellent	Excellent	-		

UTI : Criteria by the UTI committee

** Dr. : Dr's evaluation

* Before treatment

* After treatment

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

P.P.I. : Post prostatectomy infection

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

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

		0.5 ~ 2.0 g × 2/day, 5-day treatment			
Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated		6	3	7
Decreased					0 (0%)
Replaced		1		3	4 (13%)
Unchanged		3	2	5	10 (33%)
Effect on pyuria		10 (33%)	5 (17%)	15 (50%)	Patient total 30
	Excellent	6 (20%)		Overall effectiveness rate 17/30 (57%)	
	Moderate	11			
	Poor (including Failure)	13			

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

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective- ness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	9 (30%)	1	2	6	33%
	2 nd group (Post prostatectomy)	3 (10%)		3		100%
	3 rd group (Upper UTI)	6 (20%)	1	4	1	83%
	4 th group (Lower UTI)	9 (30%)	4	1	4	56%
	Sub total	27 (90%)	6	10	11	59%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	0 (0%)				%
	6 th group (Catheter not indwelt)	3 (10%)		1	2	33%
	Sub total	3 (10%)		1	2	33%
Total		30 (100%)	6	11	13	57%

III. 考 察

Table 5 Bacteriological response to AC-1370 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. faecalis</i>	6	5 (83%)	1
<i>E. coli</i>	9	7 (78%)	2
<i>C. freundii</i>	2	0 (0%)	2
<i>E. cloacae</i>	2	1 (50%)	1
<i>E. aerogenes</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	4	4 (100%)	0
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1 (100%)	0
<i>A. calcoaceticus</i>	2	1 (50%)	1
Total	33	23 (70%)	10

* Regardless of bacterial count

AC-1370は新セファロスポリン抗生剤で、その抗菌活性は広く、特にグラム陰性菌には優れた感受性を示すとされている。しかし今回の被検菌となったグラム陰性桿菌8種に対する検討では、各菌種は本剤に比較的強い耐性傾向を示し、*Proteus indole* (-)を除いては、新薬シンポジウムでの全国集計のMIC分布成績¹⁾に比し、その抗菌力が下回る成績であった。

本剤2 g one shot 静注時の血中濃度推移は、同系薬剤の中では中間的な態度を示し、比較的速やかに血中より消失し、12時間後に約1 µg/mlとなった。β相血中半減期は約2時間であった。尿中には比較的高濃度に排泄され、90%を越える回収率を示すことから、尿路感染症に対する本剤1日2回投与の妥当性が示唆された。前立腺組織への移行を検索した2例の成績では、1 g one shot 静注30分後で48.2および66.6 µg/gが移行し、後者では同時の血中濃度が140 µg/mlであり、対血清比が47.6%と高かった。このように他剤³⁻⁶⁾に比し前立腺組織内移行は良好であり、自験臨床症例中、前立腺術後感染(UTI第2群)3例ですべて有効であったことも、この移行の良さが反映しているとも考えられた。陰のう水腫液中にも

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

Isolate	MIC (µg/ml) Inoculum size 10 ⁶ cells/ml										Not done	Total
	≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. epidermidis</i>										0/1		0/1
<i>S. faecalis</i>			2/2							3/4		5/6
<i>E. coli</i>		1/1	1/1	3/3			0/1			0/1	2/2	7/9
<i>C. freundii</i>										0/2		0/2
<i>E. cloacae</i>							0/1		1/1			1/2
<i>E. aerogenes</i>										1/2		1/2
<i>S. marcescens</i>										0/1		0/1
<i>S. liquefaciens</i>										1/1		1/1
<i>P. mirabilis</i>			1/1									1/1
<i>P. vulgaris</i>										1/1		1/1
<i>P. aeruginosa</i>					1/1		1/1			1/1	1/1	4/4
<i>Pseudomonas</i> sp.										1/1		1/1
<i>A. calcoaceticus</i>									1/1	0/1		1/2
Total		1/1 (100%)	4/4 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)		1/3 (33%)		2/2 (100%)	8/16 (50%)	3/3 (100%)	23/33 (70%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 7 Strains* appearing after AC-1370 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>α-Streptococcus</i>	1 (11%)
<i>S. faecalis</i>	1 (11%)
<i>E. coli</i>	1 (11%)
<i>C. freundii</i>	1 (11%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (11%)
<i>E. cloacae</i>	1 (11%)
<i>S. marcescens</i>	1 (11%)
YLO	1 (11%)
Mold	1 (11%)
Total	9 (100%)

* Regardless of bacterial count

比較的⁷⁾良好な移行を示した。

複雑性尿路感染症30例中57%の有効率は、評価するに足るものであり、特に *P. aeruginosa* が4株すべて除菌されたことは特筆すべきである。しかし、*C. freundii* および *S. marcescens* 等の除菌効果はこれらに対する *in vitro* の抗菌力の乏しさを反映する成績で、不良であった。投与前分離菌の MIC は、30株中16株(53%)が >100 μg/ml であり、耐性のものが多かったが、これら16株中50%が本剤投与により消失しており、本剤の効果が *in vivo* で優れるという動物実験成績での報告¹⁾がみられる

が、ヒトでもその可能性が考えられた。

全体的にみて除菌率70%という成績は、セフェム剤中では中等度に位置するものであり、本剤は軽症ないし中等症の複雑性尿路感染症に適応かと考えられた。

安全性については、先述のごとく特に問題となるようなものは認められなかった。

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) 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究会代表) : UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 3) 土田正義, 宮川征男, 西沢 理, 石田晃二, 渋谷昌良 : Cefazolin (CEZ) と Cephalothin (CET) の前立腺組織内移行について。診療と新薬 16 : 1761~1763, 1980
- 4) 高本 均, 鎌田日出男, 平野 学, 近藤捷嘉, 荒木徹, 大森弘之 : 慢性複雑性尿路感染症に対する Cefsulodin (SLE-129) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27(S-2) : 352~361, 1979
- 5) 宮田和豊, 荒木 徹, 松村陽右, 石戸則孝, 棚橋豊子, 高本 均, 平野 学, 大森弘之, 近藤 淳, 難波克一, 片山泰弘 : Cefoperazone の前立腺組織内移行に関する検討。西日泌尿 43 : 413~418, 1981
- 6) 藤村宣夫, 湯浅 誠, 湯浅健司, 田中敏博, 黒川一男 : 泌尿器科領域における Cefotetan (YM09330) の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 30(S-1) : 733~740, 1982
- 7) 河村信夫, 鮫島正継, 村上泰秀, 大越正秋 : CS-1170 の泌尿器科領域における検討。Chemotherapy 26(S-5) : 457~461, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF AC-1370 IN URINARY TRACT INFECTION

SOICHI ARAKAWA, AKIRA FUJII, TAKAYOSHI OGAWA, MASUYOSHI HARADA,
MINORU HAZAMA, NOBUMASA KATAOKA, SADA0 KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Preclinical and clinical studies of a new cephem antibiotic, AC-1370, were made; and the following were found:

1) *In vitro* antibacterial activity: the MICs of AC-1370 against 8 clinical isolates of gram-negative rods were measured in comparison with those of CPZ, LMOX, CTX, CTM and CEZ. The *in vitro* antibacterial activity of AC-1370 was superior to that of CEZ, and it was more potent against *P. aeruginosa* but less potent against the other isolates than that of CTM. Its *in vitro* antibacterial activity was generally inferior to those of CPZ, LMOX and CTX.

2) Pharmacokinetics: Three normal subjects were treated with 2 g of AC-1370 by intravenous one-shot injection, respectively. The AC-1370 level in the blood reached 303.3 $\mu\text{g/ml}$ in 5 minutes, with a $T_{1/2}$ of about 2 hours. Its excretion in the 0 ~ 2 hour urine amounted to 15,400 $\mu\text{g/ml}$, with 91.7% of the injected dose recovered from the urine in 8 hours. The level of AC-1370 in prostatic adenoma was 48.2 and 66.6 $\mu\text{g/g}$ (30 minutes after intravenous one-shot injection of 1 g), and its level in the effusion of hydrocele was 8.7 $\mu\text{g/g}$ (90 minutes after intravenous one-shot injection of 1 g).

3) Clinical findings: Thirty patients with complicated urinary tract infections were treated with AC-1370; and the treatment was evaluated as having exerted an "excellent" effect on 6, and "good" effect on 11 of the patients, with a response rate of 57%, and a (pathogen) eradication rate of 70%. Neither subjective nor objective side effects were noted in any of the patients; however, laboratory studies revealed that GOT, GPT and ALP were transiently elevated in one of the patients.