

AC-1370 による複雑性尿路感染症の治療経験

北田真一郎・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科

(主任：百瀬俊郎教授)

要 旨

1982年4月より1982年9月までの間、九州大学医学部附属病院泌尿器科において、複雑性尿路感染症と診断された入院患者11例に AC-1370 を1日1～2g、2回に分割し、5日間静注にて投与した。

臨床効果は脱落2例を除いた9例中、著効3例、有効2例、無効4例で有効率は56%であった。

細菌学的には12株中消失8株(66%)、存続4株(44%)で、投与後出現菌は4株を認めた。

副作用に関しては自他覚的異常を認めた例はなく、臨床検査値においても本剤との関係がある異常値を呈した例はなかった。

は じ め に

AC-1370 は味の素(株)中央研究所で製造され、同社と持田製薬(株)で開発が進められている新しい cephalosporin 製剤であり、Fig. 1 に示す化学構造式を有している。

本剤は、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対し広い抗菌スペクトラムを有し、かつ、本剤の最も大きい特徴として、マウス感染防禦試験において優れた治療効果を認め、*in vitro* に比較すると、*in vivo* において、より効果が大きいと報告されている¹⁾。また、本剤の吸収、分布、排泄においても、静注においては速やかに高い血中濃度が得られ、尿中排泄率も非常に高く、また、毒性に関する動物実験にて一般毒性、特殊毒性ともに少ないと報告されている¹⁾。

われわれも本剤の提供を受け、複雑性尿路感染症に対する臨床効果および安全性を検討したのでその成績を報告する。

I. 投与対象と投与方法

投与対象は尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症として九州大学泌尿器科に1982年4月より1982

年9月までの間に入院した16歳以上の症例である。性別は男性7例、女性4例で年齢は32歳から75歳で平均56歳である。投与方法は0.5g 朝夕静注4例、1g 朝夕静注6例、1g 朝夕点滴静注1例で投与期間はすべて5日間である。

II. 臨床効果判定基準

本剤投与開始日と投与終了翌日に臨床検査と臨床症状の観察を行った。尿所見として尿中白血球数、尿中細菌の菌種同定と菌数測定を行い、分離菌に対する AC-1370 の MIC 測定を施行した。臨床効果は、UTI 薬効評価基準(第2版)およびその補遺²⁾に準じて判定した。副作用についてはアレルギー反応など自他覚的症状を検討し、投与前後の臨床検査として末梢血の RBC、WBC、GOT、GPT、BUN、creatinine を測定した。

III. 成 績

検討した11例の詳細は Table 1 に示すとおりであり、総括すると Table 2 のごとく著効3例、有効2例、無効4例、脱落2例で、9例中有効以上5例と有効率56%であった。膿尿に対する効果は正常化3例(33%)、改善2例(22%)、不変4例(44%)であり、細菌尿に対する効果は陰性化3例(33%)、菌交代2例(22%)、不変4例(44%)であった。

UTI 薬効評価基準の群別分類にしたがって検討すると、Table 3 に示すごとく第1群の有効率33%、第2群は対象症例なく、第3群は50%、第4群も50%の有効率であり、複数菌感染群の第5群は対象症例なく、第6群は100%の有効率であった。

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

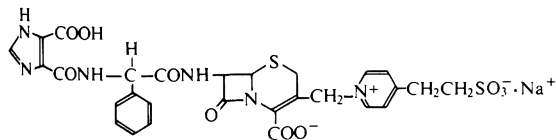


Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AC-1370

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment			Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effect	Re- marks
					Dose (g/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	70	M	C.C.C. Catheter indwelt	G-1	1	I.V.	5	+++ +++	C. freundii C. freundii	10 ⁷ 10 ⁶	>800 >800	Poor	Poor	(-)	
2	55	F	C.C.C. Vesico vaginal fistula	G-4	1	I.V.	5	++ ±	P. aeruginosa Flavobacterium lib.	10 ⁶ 10 ⁹	12.5 >800	Moderate	Moderate	(-)	
3	33	F	C.C.P. Hydronephrosis	G-3	2	D.V.	5	++ ++	E. aerogenes E. aerogenes S. faecalis	10 ⁴ 10 ⁷ 10 ⁴	>800 >800 >800	Poor	Poor	(-)	
4	58	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	1	I.V.	5	++ ++	(-) (-)			Drop out	Unknown	(-)	
5	52	F	C.C.C. Vesical fistula	G-6	2	I.V.	5	++ -	E. cloacae P. aeruginosa C. freundii (-)	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁴ (-)	100 50 200 (-)	Excellent	Excellent	(-)	
6	32	F	C.C.P. Renal stone	G-3	1	I.V.	5	+++ +	E. coli S. faecalis	10 ⁷ 10 ³	1.56 >800	Moderate	Moderate	(-)	
7	42	M	C.C.P Rt. renal stone	G-6	2	I.V.	5	++ -	C. freundii Streptococcus sp. (-)	>10 ⁷ 10 ⁵ (-)	200 100 (-)	Excellent	Excellent	(-)	
8	75	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	2	I.V.	5	+++ +++	C. freundii C. freundii	>10 ⁷ 10 ⁶	>800 >800	Poor	Poor	(-)	
9	68	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	2	I.V.	5	+ +	(-) (-)			Drop out	Unknown	(-)	
10	61	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	2	I.V.	5	+ -	GNB (-)	10 ⁴ (-)		Excellent	Excellent	(-)	
11	70	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	2	I.V.	5	++ ++	Ps. cepacia Ps. cepacia C. freundii	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁴	800 800 >800	Poor	Poor	(-)	

細菌学的効果を検討すると Table 4 に示すごとく、尿中分離株12株中 8 株消失(66%)、4 株存続であった。菌種別では *C. freundii* 4 株中 2 株消失、*P. aeruginosa* 2 株全て消失、*P. cepacia*, *E. aerogenes* 1 株は存続、*E. cloacae*, *E. coli*, *Streptococcus*, GNB の 1 株は消失した。投与後出現菌は *S. faecalis* 2 株、*C. freundii*, *Flavobacterium* 各 1 株が認められた (Table 5)。分離菌のうち測定できた菌株に対する本剤の MIC を Table 6 に示した。*C. freundii* は 7 株中 2 株は 200 μ g/ml、5 株は 800 μ g/ml 以上であった。*P. aeruginosa* の 2 株はそれぞれ 12.5, 50 μ g/

ml であった。*E. aerogenes*, *S. faecalis* はすべて 800 μ g/ml 以上であった。*E. coli* の 1 株は 1.56 μ g/ml と最も MIC 値が低かった。

自他覚的副作用、臨床検査値の本剤と関係ありと思われる異常は 11 例全例において認められなかった (Fig. 2)。

IV. 考 案

われわれ臨床医が最も治療に困惑している尿路感染症は尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症であり、これの中には既存の薬剤に耐性の菌が多く、 β -lacta-

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

Bacteriuria Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3			3 (33%)
Decreased				(%)
Replaced		2		2 (22%)
Unchanged			4	4 (44%)
Efficacy on pyuria	3 (33%)	2 (22%)	4 (44%)	Case total 9
Excellent	3 (33%)		Overall effectiveness rate 5/9 (56%)	
Moderate	2			
Poor (or Failed)	4			

Table 3 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)	3 (33%)	1		2	33%
	2nd group (Post prostatectomy)	0				
	3rd group (Upper UTI)	2 (22%)		1	1	50%
	4th group (Lower UTI)	2 (22%)		1	1	50%
	Sub total	7 (77%)	1	2	4	43%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0				
	6th group (No catheter indwelt)	2	2			100%
	Sub total	2 (22%)	2			100%
Total		9 (100%)	3	2	4	56%

mase 産生菌が大きい位置を占めていると言われている³⁾。AC-1370 は *P. aeruginosa* をはじめとしてグラム陰性桿菌に対して抗菌力がすぐれ、 β -lactamase に対する安定性が高いとされている¹⁾。今回われわれは AC-1370 を複

雑性尿路感染症11例に投与して有効性を検討した。総合臨床効果は著効33%，有効22%，無効44%であり有効率は56%であったが、複雑性尿路感染症に対する成績としてはかなり良い成績であろう。

UTI 群別に検討すると 6 群が100%, 3, 4 群が50%の有効率であったが, カテーテル留置症例である 1 群は33%とあまり良くない成績であった。

細菌学的効果を検討すると *C. freundii* 4 株中 2 株の消失 (50%) であったが, 基礎的検討で期待された *P. aeruginosa* の 2 株はすべて消失, *E. cloacae*, *E. coli*, *Streptococcus* 各 1 株も消失した。 *P. cepacia*, *E. aerogenes* 各 1 株は存続した。投与後出現菌に *S. faecalis* 2 株を認めたが, この 2 株の MIC は800 μ g/ml 以上であり, 本剤はややこの種のグラム陽性菌に難点があるのかもしれない。

MIC と臨床効果を検討できたのは 8 例, 菌株にして19

株であった。12.5 μ g/ml 以下の低い MIC の菌株は *E. coli* 1 株と *P. aeruginosa* の 1 株で100 μ g/ml 以上が16 株と臨床効果のわりに, 高いMICの菌株が多かったのが印象的である。本剤投与による除菌率は66%であったことと比較しても MIC が高い感じを受ける。この結果は AC-1370 の尿中排泄率の成績がきわめて良いことと本剤の特徴の一つに *in vitro* より *in vivo* で効果がより強くなると言われ, 本剤が白血球の食菌能を高め, 感染防禦機能を高めるという今までの抗生剤にない作用を有することに起因するのかもしれない。

自他覚的副作用は全投与例中 1 例のみず, 臨床検査値を検討しても本剤と関係のある異常値を呈した症例は認めなかった。

以上の検討成績から考案すると AC-1370 は複雑性尿路感染症の治療薬として有用かつ安全性の高い薬剤と考える。

Table 4 Bacteriological response to AC-1370 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>C. freundii</i>	4	2 (50%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)	
<i>P. cepacia</i>	1	(0%)	1
<i>E. aerogenes</i>	1	(0%)	1
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	
<i>Streptococcus</i>	1	1 (100%)	
GNB	1	1 (100%)	
Total	12	8 (66%)	4

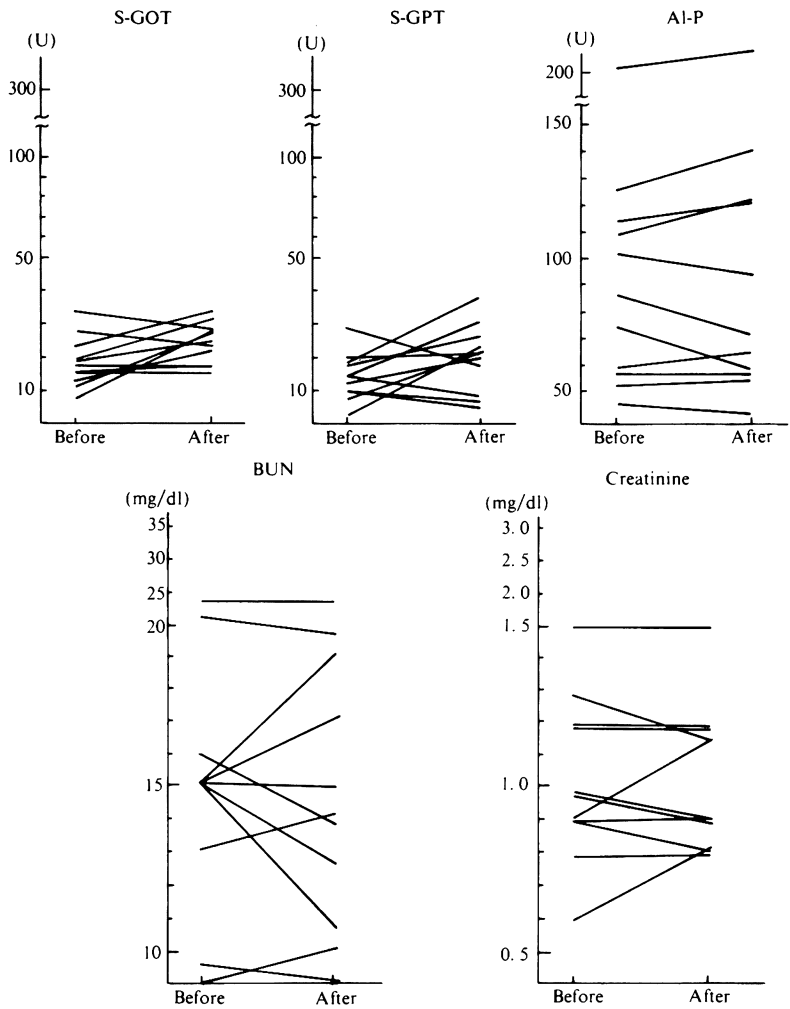
Table 5 Strains appearing after AC-1370 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>S. faecalis</i>	2
<i>C. freundii</i>	1
<i>Flavobacterium</i>	1
Total	4

Table 6 MIC distribution of AC-1370 against clinical isolates

MIC Isolates	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
<i>C. freundii</i>								2			5	7
<i>P. aeruginosa</i>				1		1						2
<i>P. cepacia</i>										2		2
<i>E. aerogenes</i>											2	2
<i>E. cloacae</i>							1					1
<i>E. coli</i>	1											1
<i>S. faecalis</i>										2		2
<i>Streptococcus</i>							1					1
<i>Flavobacterium</i>											1	1
Total	1			1		1	2	2		2	10	19

Fig. 2 Laboratory findings before and after AC-1370 administration



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, 1983

2) UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28 : 321
~341, 1980

3) 熊沢 浄一, 木下 徳雄, 中牟田 誠一, 百瀬 俊郎, 他 :
Cefotaxime による複雑性尿路感染症の治療経験。
Chemotherapy 28 (S-1) : 802~815, 1980

CLINICAL EXPERIENCE OF AC-1370 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHINICHIRO KITADA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

(Director: Prof. SHUNRO MOMOSE)

Eleven inpatients diagnosed as complicated urinary tract infections at the Department of Urology in the Kyushu University from April to September in 1982 were treated with AC-1370 at a daily dose of 1 or 2 g intravenously for 5 consecutive days.

The clinical effects were excellent in 3 cases, good in 2 cases and poor in 4 cases out of 9 cases except for 2 cases of dropout, the efficacy rate being 56%.

Bacteriologically, out of 12 strains of bacteria isolated 8 (66%) disappeared, 4 (44%) persisted. Four strains newly appeared after AC-1370 treatment.

Side effects did not occur in any cases and any abnormalities attributable to AC-1370 in laboratory tests were not recognized.