

AC-1370 の臨床的検討

井口厚司・熊沢浄一

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

(主任：熊沢浄一)

永田進一

佐賀県立病院好生館泌尿器科

中村恒雄

水ヶ江クリニック泌尿器科

要 旨

慢性複雑性尿路感染症14例, 急性単純性尿路感染症1例の計15例にAC-1370を使用し, 次のような臨床結果が得られた。

- 1) 総合臨床効果は, 8例中著効2例, 有効5例, 無効1例で88%の有効率であった。
- 2) 疾患病態群別では8例中4群が3例と最も多かった。1群, 5群のカテーテル留置症例には使用されなかった。
- 3) 細菌学的効果は, 10株中9株が消失し, 消失率は90%であった。
- 4) 臨床検査値異常は認められず, 自覚的副作用として15例中1例に軽度の食不振が見られた。

緒 言

AC-1370は新しく開発されたcephalosporin系抗生物質で, Fig. 1のような化学構造式を有する。本剤は, *P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌による感染症に有効で, β -lactamaseに対し安定な β -lactam剤の開発を目的として, 味の素(株)と持田製薬(株)が共同開発中の薬剤である。今回, われわれはAC-1370を複雑性および単純性尿路感染症に使用し, その臨床効果について検討した。

I. 対象, 投与方法および判定基準

昭和57年1月より7月までに, 佐賀医科大学附属病院泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に入院した患者のうちで, 尿路に基礎疾患を有する尿路感染症14例, およ

び急性単純性尿路感染症1例を対象とした。年齢は28歳から84歳であった。性別は男13例, 女2例であり, 感染症は慢性複雑性膀胱炎9例, 慢性複雑性腎盂腎炎5例, 急性単純性腎盂腎炎1例であった。

投与方法はAC-1370 1回1gを1日朝夕の2回静注または点滴静注した。投与期間は全例とも連続5日間とした。原則として, 開始日と投与終了翌日に臨床症状の観察と検査を行った。臨床効果は, UTI薬効評価基準(第2版)¹⁾およびその補遺²⁾に準じ, 尿中白血球数, 細菌によって判定し, 著効, 有効, 無効とした。別に, 主治医による効果判定を行った。

副作用については, アレルギー反応などの自覚的症候と臨床検査値(末梢血, 肝機能, 腎機能)に及ぼす影響を検討した。

II. 成績

投与15例の詳細はTable 1に示した。UTI薬効評価基準で臨床効果の判定ができた症例は8例で, 除外の主な理由は, 投与前の尿中細菌数の不足であった。

複雑性尿路感染症8例の総合臨床効果は, 著効2例(25%), 有効5例, 無効1例で有効率は88%であった(Table 2)。

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

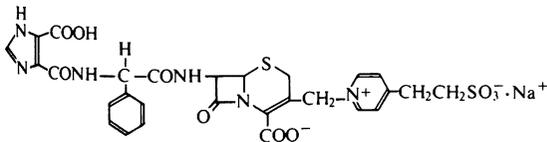


Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AC-1370

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	UTI group	Treatment (g X /d), Days	Pyuria*	Isolated organisms*	Evaluation**		Side effect
									UTI	Dr.	
1	71	M	C.C.C.	BPH		1 X 2 5	++ +	<i>P. pseudoaeruginosa</i> 10 ³ (-)	-	Fair	(-)
2	73	M	C.C.C.	Bladder tumor		1 X 2 5	+++ -	<i>P. aeruginosa</i> 10 ² (-)	-	Excellent	(-)
3	48	M	C.C.P.	rt. ureteral stone		1 X 2 5	- ±	(-) (-)	-	Moderate	(-)
4	28	M	C.C.P.	lt. hydronephrosis		1 X 2 5	+ +	(-) (-)	-	Moderate	(-)
5	72	M	C.C.C.	BPH Bladder tumor		1 X 2 5	++ ++	Y.L.O. 10 ⁶ <i>S. faecium</i> 10 ⁷	-	Poor	Anorexia
6	55	M	C.C.C.	BPH		1 X 2 5	+++ Not done	<i>P. morganii</i> 10 ⁶ Not done	-	Excellent	(-)
7	62	M	C.C.C.	BPH	G-4	1 X 2 5	+++ ±	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ (-)	Moderate	Excellent	(-)
8	73	M	C.C.C.	Bladder tumor	G-6	1 X 2 5	+++ +	<i>S. faecalis</i> 10 ⁷ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁶ (-)	Moderate	Fair	(-)
9	70	M	C.C.P.	BPH	G-3	1 X 2 5	+++ +	<i>E. coli</i> 10 ⁷ (-)	Moderate	Fair	(-)
10	71	M	C.C.P.	Neurogenic bladder	G-3	1 X 2 5	+++ ±	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ (-)	Moderate	Fair	(-)
11	84	M	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-4	1 X 2 5	+++ -	<i>S. faecalis</i> 10 ⁷ (-)	Excellent	Unknown	(-)
12	76	M	C.C.C.	Bladder neck contracture	G-4	1 X 2 5	+++ +	<i>P. maltophilia</i> 10 ⁷ (-)	Moderate	Fair	(-)
13	38	F	C.C.P.	rt. renal stone	G-6	1 X 2 5	+ -	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ <i>P. maltophilia</i> 10 ³ <i>S. faecalis</i> <10 ³	Excellent	Moderate	(-)
14	66	M	C.C.C.	BPH	G-2	1 X 2 5	++ ++	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵ <i>S. faecalis</i> 10 ⁵	Poor	Poor	(-)
15	28	F	A.S.P.			1 X 2 5	+++ Not done	<i>E. coli</i> 10 ⁴ (-)	-	Moderate	(-)

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

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

		1 g X 2/day, 5 days treatment			
Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated		2	5	
Decreased					0 (0%)
Replaced					0 (0%)
Unchanged				1	1 (12%)
Efficacy on pyuria		2 (25%)	5 (63%)	1 (12%)	Case total 8
Excellent		2 (25%)		Overall effectiveness rate 7/8 (88%)	
Moderate		5			
Poor		1			

Table 3 Bacteriological response to AC-1370 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. faecalis</i>	3	2	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1	0
<i>E. coli</i>	1	1	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	0
<i>P. maltophilia</i>	2	2	0
<i>S. marcescens</i>	2	2	0
Total	10	9 (90%)	1

また、主治医による臨床効果の判定では、15例中著効3例、有効4例、やや有効5例、無効2例、不明1例であった。

疾患病態群別では、8例中4群が3例と最も多く、以下6群、3群各2例、2群1例であり、1群、5群のカテーテル留置症例には使用されなかった。

細菌学的効果は、Table 3に示すように起炎菌10株中9株消失し、消失率は90%であった。投与後も残存した

菌種は、*S. faecalis* 3株中の1株のみであった。検討症例は少ないながら、*P. aeruginosa* 1株、*S. marcescens* 2株とも消失したことが注目された。

自他覚的副作用は15例中1例に、投与3日目頃よりの軽度の食思不振がみられたが、消化剤の内服のみで投与終了後2、3日で軽快した。臨床検査値は投与後本剤と関連ありと主治医が判断した変動は認められなかった (Table 4)。

III. 考 察

近年、ペニシリンやセファロスポリンなどの β -lactam系抗生物質の開発と臨床での頻用は目覚ましいものがあるが、これに伴って、 β -lactam系抗生物質に対する耐性菌も増加しつつある。この耐性菌対策として、 β -lactamaseに対し安定な β -lactam剤の開発が、臨床上重要となってきており、次々にいわゆる第3世代セフェム剤が開発されつつある。

AC-1370は、新しく開発された注射用 cephalosporin 剤であるが、薬動力学的にも他の第3世代セフェム剤と遜色がないとされ³⁾、特に本剤が *in vitro* 抗菌力よりも *in vivo* 作用が優れているという特徴が注目されている⁴⁾。すなわち、基礎的研究でもマウスの感染防禦試験において *in vitro* での抗菌活性を上まわる効果が認められ

Table 4 Laboratory findings before and after the therapy with AC-1370

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	
	B	A	B	A	B	A	B	A
1	497	495	15.0	15.1	10,500	5,200	13.3	16.1
2	346	362	12.0	11.8	4,400	4,800	12.5	14.0
3	581	567	18.9	18.1	13,400	6,200	24.7	N.D.
4	438	450	13.8	14.3	5,200	4,700	N.D.	N.D.
5	428	418	14.6	14.2	5,800	5,400	14.2	13.6
6	514	528	16.0	16.9	7,000	6,200	18.2	18.9
7	474	446	14.4	14.2	7,300	6,800	15.9	14.6
8	346	338	11.2	10.8	5,200	4,800	12.8	13.2
9	358	403	10.5	12.3	10,600	5,100	13.8	22.9
10	406	398	14.0	13.8	6,200	6,000	16.2	15.4
11	389	396	13.6	13.8	5,200	5,000	16.2	16.0
12	383	392	13.0	13.4	6,300	5,800	16.0	16.8
13	411	387	12.2	11.2	5,500	5,900	24.2	32.1
14	514	504	13.8	13.5	7,500	8,200	33.9	27.0
15	485	431	14.0	12.6	12,100	5,200	21.0	19.2

Table 4 (Continued)

Case No.	S-GOT (U)		S-GPT (U)		AL-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	27	13	9	5	7.7	6.4	11.8	10.0	1.2	1.1
2	140	152	110	112	11.5	10.0	16.8	18.0	1.0	1.2
3	19	21	16	33	153	173	N.D.	N.D.	11.1	N.D.
4	16	18	38	39	137	124	15.4	11.3	1.0	1.0
5	104	98	112	106	10.0	14.0	16.8	14.2	1.7	1.6
6	42	45	30	34	6.0	6.6	12.0	10.8	1.2	1.2
7	27	32	11	14	7.0	6.0	24.0	18.0	1.4	1.2
8	116	104	108	100	12.0	10.4	21.0	20.0	1.6	1.6
9	18	26	12	18	4.5	7.6	30	24.3	1.8	1.5
10	22	28	18	22	9.0	8.0	20.0	18.0	1.6	1.4
11	32	34	26	24	9.0	10.0	22.0	21.0	1.8	1.8
12	27	30	10	18	9.5	9.0	13.5	16.0	0.9	1.1
13	15	16	3	5	79	81	10.5	14.3	0.7	0.7
14	19	21	12	10	143	140	17.7	12.9	1.1	1.0
15	24	20	20	18	8.0	7.0	8.9	10.0	1.0	1.2

B : Before, A : After, N.D. : Not done

た³⁾。このような特徴的効果は本剤が特に好中球を介しての免疫増強作用を有しているからではないかとの観点より研究が進められているが、いまだ明確な結論は得られていない。しかし、いずれにしろこのような効果が臨床的に証明されれば、非常に興味深い新しい抗生剤として評価されると思われる。

実際、われわれが使用した症例数は少なく、結論は得られなかったが、臨床効果は1日2g投与で総合有効率88%（8例中7例が著効または有効）という結果が得られた。疾患病態群別には全例ともカテーテル非留置症例ではあるが、起炎菌別にみても *P. aeruginosa* 1株、*S. marcescens* 2株とも消失し、菌消失率90%という効果が得られ、症例は少ないながら *in vivo* での本剤の優れた抗菌力を示しているものと思われた。自他覚的副作用として1例に軽度の食思不振を認めたが、本剤投与終了後

数日で軽快している。また、本剤使用による臨床検査値異常は全例認めておらず、今後の複雑性尿路感染症に対する治療薬剤として本剤は有望視できると思われた。

文 献

- 1) 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究会代表) : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 2) 大越正秋 (UTI 研究会代表) : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28 : 1351~1358, 1980
- 3) 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) 福見秀雄編 : 微生物学読本, これからの抗生物質 (松本慶蔵)。日本評論社, 1982, p. 55~59

CLINICAL STUDIES ON AC-1370

ATSUSHI IGUCHI and JOICHI KUMAZAWA

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

(Director: Prof. JOICHI KUMAZAWA)

SHINICHI NAGATA

Department of Urology, Saga Prefectural Hospital

TSUNEO NAKAMURA

Department of Urology, Mizugae Clinic

We administered AC-1370 to a total of 15 patients, consisting of 14 with chronic complicated urinary tract infections and the other with acute simple urinary tract infection, and achieved the following results:

- 1) The global clinical efficacy of the drug was evaluable in 8 of them: excellent in 2, good in 5 and poor in the other, with a response rate of 88%.
- 2) The disease classification of the 8 patients indicated that group 4, comprising 3 patients, accounted for the greatest part of the subjects. The drug was not administered to patients with indwelling catheterization of groups 1 and 5.
- 3) Bacteriological study revealed that 9 out of 10 isolates were eradicated, with an eradication rate of 90%.
- 4) No abnormalities were found in any laboratory parameters, while one of the 15 patients complained of mild anorexia as a subjective side effect of the drug.