

## 尿路感染症における AC-1370 の基礎的・臨床的検討

川原元司・後藤俊弘・川島尚志・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

永田進一・八木静男

佐賀県立病院好生館泌尿器科

阿世知節夫・坂本日朗

鹿児島市立病院泌尿器科

小島道夫・島田剛

国立都城病院泌尿器科

### 要 旨

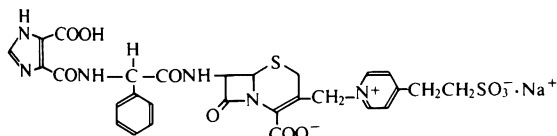
尿路感染症患者から分離した *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 各25株計250株に対する AC-1370 の MIC を cefoperazone (CPZ), cefmetazole (CMZ) と比較検討した結果, *P. aeruginosa* に対して本剤の抗菌力が CPZ より 3 ~ 4 段階すぐれていたが, 他の菌種に対しては CPZ, CMZ と同等あるいはやや劣る成績であった。また, 一部の菌株で CPZ との間に交叉耐性が認められた。慢性複雑性尿路感染症37例中, UTI 薬効評価基準に合致する31例に本剤 1 日量 1 ~ 2 g を 5 日間投与した総合有効率は 67.7% であり, 疾患病態群別には第 3, 4 群の臨床成績が良好であった。細菌学的効果では 35 株中 22 株 (62.9%) が除菌された。1 例に発疹を認め, この症例でトランスアミンナーゼの上昇を認めた。

### はじめに

抗生剤の開発には抗菌力の増強, 抗菌スペクトルの拡大, 副作用の改善が目的とされ, 次々と新しい誘導体が半合成されている。中でも  $\beta$ -lactam 剤はすぐれた質的選択毒性をもち, 耐性菌対策が最も進んだ抗生剤であり, 現在広く慣用されている。 $\beta$ -lactam 剤の抗菌力は薬剤の外膜通過性の良否 (グラム陰性桿菌),  $\beta$ -lactamase

に対する安定性および作用点であるムレイン架橋酵素群への阻害力の強さという 3 つの因子に左右されるが, いわゆる第 3 世代のセフェム剤においては既存の薬剤の構造上の特性を生かし, 側鎖にこれら 3 つの因子に対する改良が次々と加えられて強い基本的抗菌力と  $\beta$ -lactamase に対する安定性を備え, かつ, 広い抗菌スペクトルを得るようになった。一方, 抗生剤の進歩により宿主側の要因に基づく, いくつかの問題点が指摘されるようになってきた。複数菌感染, 菌交代さらに真菌の感染など感染防御能が障害され容易に感染をくり返す compromised host における化学療法は大きな難関である。病原微生物だけを選択的に抑え, 宿主の感染防御能を高め, さらに維持し得る理想的な化学療法剤の出現は将来のことと思われる。今回, 新しいセフェム系薬剤である AC-1370 の評価にあたり, 本剤の *in vivo* の抗菌活性が *in vitro* の抗菌力に比べ, すぐれているという従来のセフェム剤では認められなかったユニークな点が指摘されており, 本剤が既に医療に供されている CEPs に比較してどのような抗菌力をもつものかを検討するために尿路感染症患者から分離した細菌に対する抗菌力を測定した。また, 尿

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370



1-[(6 R, 7 R)-2-carboxy-7-[(R)-[2-(5-carboxy-1H-imidazole-4-carboxamido)-2-phenyl]acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl-4-(2-sulfoethyl)pyridinium hydroxide, inner salt, monosodium salt

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

No. Case	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	UTI group	Dosage (g ×/day)	Duration (days)	Bacteria isolated		Pyuria (Before/After)	Overall clinical efficacy (UTI criteria)	Side effect
			Underlying condition				(Before/After)				
1 H.T.	70 M	55	C.C.P.	G-1	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	++	Moderate	-
			U-C. stomy				-	±			
2 H.H.	78 M	45	C.C.C.	G-1	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	++	Moderate	-
			B.T.				<i>S. faecalis</i>	10 <sup>2</sup>	+		
3 Y.M.	32 M	49	C.C.C.	G-1	1 × 2	5	<i>Enterobacter</i> sp.	10 <sup>6</sup>	+++	Moderate	-
			Urethral steno.				-	+++			
4 M.I.	50 F	38	C.C.P.	G-3	0.5 × 2	5	<i>E. coli</i>	>10 <sup>6</sup>	+++	Moderate	-
			Renal stone				-	+			
5 I.K.	57 M	50	C.C.P.	G-3	1 × 2	5	<i>S. aureus</i>	>10 <sup>4</sup>	+	Moderate	-
			Renal stone				-	±			
6 S.N.	61 F	44	C.C.C.	G-1	1 × 2	5	<i>P. mirabilis</i>	>10 <sup>5</sup>	+++	Poor	-
			B.T.				<i>P. mirabilis</i>	>10 <sup>5</sup>	+++		
							<i>S. faecalis</i>	10 <sup>2</sup>			
7 H.M.	37 F	59	C.C.P.	G-3	1 × 2	5	<i>P. mirabilis</i>	>10 <sup>5</sup>	+++	Moderate	-
			Renal stone				<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>2</sup>	+		
8 T.S.	67 F	58	C.C.P.	G-3	1 × 2	5	<i>E. coli</i>	>10 <sup>4</sup>	++	Moderate	-
			Renal stone				GNF-GNR	<10 <sup>3</sup>	+		
							<i>S. faecalis</i>	<10 <sup>3</sup>			
9 T.A.	63 M	64	C.C.C.	G-6	1 × 2	5	<i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup>	+	Excellent	-
			B.T.				GNF-GNR	>10 <sup>4</sup>	-		
							-	-			
10 J.T.	40 M	59	C.C.C.	G-4	1 × 2	5	GNR	10 <sup>4</sup>	++	Excellent	-
			Foreign body				-	-			
11 M.M.	54 M	60	C.C.C.	G-4	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	++	Excellent	-
			B.T.				-	-			
12 K.H.	75 M	55	C.C.C.	G-4	1 × 2	5	<i>S. epidermidis</i>	>10 <sup>5</sup>	++	Moderate	-
			B.T.				-	±			
13 K.N.	76 F	49	C.C.C.	G-1	1 × 2	5	GNF-GNR	>10 <sup>7</sup>	++	Poor	-
			Cystostomy				GNF-GNR	10 <sup>5</sup>	+		
14 N.T.	66 M	54	C.C.C.	G-4	1 × 2	5	<i>C. freundii</i>	>10 <sup>7</sup>	+++	Moderate	-
			B.P.H.				-	++			
15 G.T.	76 M	56	C.C.P.	G-3	1 × 2	5	<i>P. inconstance</i>	>10 <sup>7</sup>	++	Moderate	-
			Renal stone				<i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	±		
16 T.K.	45 F	52	C.C.C.	G-4	1 × 2	5	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	++	Poor	-
			B.T.				<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	+		
							<i>S. faecalis</i>	10 <sup>2</sup>			
17 T.N.	84 F	44	C.C.C.	G-5	1 × 2	5	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	+++	Moderate	-
			Neurogenic bladder				<i>S. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup>			
							YLO	10 <sup>4</sup>	±		
18 Y.N.	70 F	45	C.C.C.	G-4	1 × 2	5	<i>Enterobacter</i> sp.	>10 <sup>7</sup>	++	Excellent	-
			B.T.				-	-			

Table 1 (Continued)

No. Case	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis		UTI group	Dosage (g X/day)	Duration (days)	Bacteria isolated		Pyuria (Before/After)	Overall clinical efficacy (UTI criteria)	Side effect
			Underlying condition					(Before/After)				
19 K.T.	72 M	47	C.C.C.	Urethral stenosis	G-4	1 x 2	5	<i>E. coli</i>	$>10^5$	+++	Moderate	-
								<i>E. coli</i>	$10^2$	+		
20 T.W.	81 F	38	C.C.P.	Renal tumor	G-3	1 x 2	5	<i>K. ozaenae</i>	$10^7$	+++	Moderate	-
								-		+		
21 H.S.	28 F	52	C.C.C.	Bladder stone	G-4	1 x 2	5	<i>E. coli</i>	$>10^7$	+++	Moderate	-
								<i>C. freundii</i>	$<10^3$	+		
22 F.M.	68 M	74	C.C.C.	B.P.H.	G-1	1 x 2	5	<i>E. coli</i>	$10^6$	+++	Poor	-
								<i>S. marcescens</i>	$10^6$	++		
23 S.F.	69 F	73	C.C.C.	B.T.	G-5	1 x 2	5	<i>P. aeruginosa</i>	$10^7$	±	Poor	-
								<i>P. morganii</i>	$10^5$			
24 Y.A.	72 M	57	C.C.C.	B.P.H.	G-1	1 x 2	5	<i>Citrobacter sp.</i>	$10^7$	+++	Poor	-
								<i>Citrobacter sp.</i>	$10^4$	++		
25 K.O.	79 M	57	C.C.C.	B.P.H.	G-1	1 x 2	5	<i>S. marcescens</i>	$10^7$	++	Moderate	-
								<i>S. marcescens</i>	$<10^3$	±		
26 M.Y.	82 M	45	C.C.C.	B.P.H.	G-2	1 x 2	5	<i>S. marcescens</i>	$10^6$	+++	Moderate	-
								<i>S. marcescens</i>	$<10^3$	+		
27 K.U.	61 M	42	C.C.C.	Urethral stenosis	G-6	1 x 2	5	<i>P. aeruginosa</i>	$10^7$	+++	Poor	-
								<i>S. marcescens</i>	$10^5$			
28 K.N.	70 F	40	C.C.C.	Cystostomy	G-1	1 x 2	5	<i>F. odoratum</i>	$10^4$	++	Poor	-
								<i>F. odoratum</i>	$10^7$	-		
29 K.N.	74 M	58	C.C.C.	B.P.H.	G-1	1 x 2	5	<i>E. aerogenes</i>	$10^6$	+++	Poor	-
								<i>E. aerogenes</i>	$10^7$	+++		
30 Y.K.	65 M	65	C.C.C.	B.T.	G-1	1 x 2	5	<i>S. epidermidis</i>	$10^6$	++	Poor	-
								<i>S. epidermidis</i>	$10^5$	+++		
31 K.S.	62 F	39	C.C.P.	U.C. stomy	G-1	1 x 2	5	<i>Pseudomonas sp.</i>	$10^4$	++	Moderate	-
								<i>Pseudomonas sp.</i>	$<10^3$	++		
32 K.T.	80 M	54	C.C.C.	P.C.	G-4	1 x 2	5	-		+	Drop out	-
								-		+		
33 I.F.	69 M	60	C.C.C.	B.P.H.	G-2	1 x 2	1	<i>P. aeruginosa</i>	$>10^7$	+++	Drop out	Eruption GOT ↑ GPT ↑
								?		?		

Table 1 (Continued)

No. Case	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis		UTI group	Dosage (g ×/day)	Duration (days)	Bacteria isolated		Pyuria (Before/After)	Overall clinical efficacy (UTI criteria)	Side effect
			Underlying condition					(Before/After)	(Before/After)			
34 T.S.	48 F	45	C.C.P.	Renal stone	G-3	1 × 2	5	-	10 <sup>5</sup>	++	Drop out	-
									-			
35 K.K.	64 F	59	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-4	1 × 2	5	-	10 <sup>5</sup>	+++	Drop out	-
									-			
36 T.M.	76 M	48	C.C.C.	B.P.H.	G-1	1 × 2	5	YLO	10 <sup>5</sup>	++	Drop out	-
									YLO	10 <sup>2</sup>		
37 H.T.	76 M	53	C.C.C.	B.P.H.	G-1	1 × 2	5	-	10 <sup>5</sup>	-	Drop out	-
									-			

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

B.T. : Bladder tumor

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 2 Clinical summary of simple UTI case treated with AC-1370

No. Case	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	UTI group	Treatment		Symptoms (Fever)	Pyuria (Before/After)	Bacteria isolated		Evaluation		Side effect
					Dosage (g×/day)	Duration (days)			(Before/After)	(Before/After)	UTI criteria	Dr.	
1 K.Y.	45 F	55	A.S.P.	B	1 × 2	5	++	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	Moderate	Mode.	-
							-	±	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>			

A.S.P. : Acute simple pyelonephritis

路感染症患者に本剤を投与した臨床成績について報告する。本剤の構造式を Fig. 1 に示した。

## I. 研究方法ならびに材料

### 1. 基礎的検討, 抗菌力

尿路感染症患者から分離し教室に保存してある *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 10 菌種各 25 株, 計 250 株に対する AC-1370, cefoperazone (CPZ) および cefmetazole (CMZ) の MIC を日本化学療法学会標準法にしたがい, 10<sup>6</sup>/ml および 10<sup>8</sup>/ml 接種で測定した。感受性測定用培地としては heart infusion agar (栄研, pH7.0) を使用し, 佐久間製作所製ブランターで接種し 18 時間後に判定した。

### 2. 臨床的検討

尿路に何らかの基礎疾患をもつ慢性複雑性尿路感染症

患者 37 例と急性単純性腎盂腎炎 1 例の計 38 例に本剤を 1 日量 1 ないし 2 g として 5 日間静注投与し臨床効果ならびに副作用について UTI 薬効評価基準第 2 版<sup>1)</sup> および追加暫定案<sup>2)</sup> に基づいて検討した (Table 1, 2)。慢性複雑性尿路感染症患者 37 症例の性別は男子 22 名, 女子 15 名, 平均年齢 64.7 歳で 70 歳以上の高齢者は 17 名 (45.9%) であった。1 日投与量は 1 g 分 2 が 1 例 (2.7%), 2 g 分 2 が 36 例 (97.3%) であり, 中止した 1 例を除く 36 例に 5 日間投与し得た (Table 1)。急性単純性腎盂腎炎の 1 例には 1 日投与量 2 g 分 2 で 5 日間投与した。

## II. 成績

### 1. 基礎的検討, 抗菌力

*S. epidermidis* 25 株の本剤に対する感受性のピークは 10<sup>6</sup>/ml 接種で 100 μg/ml, 10<sup>8</sup>/ml 接種で 100 μg/ml より耐性であり, CPZ, CMZ より 5 段階以上劣る成績であった (Fig. 2, 3, 22)。

Fig. 2 Susceptibility of *S. epidermidis* to AC-1370, CPZ and CMZ

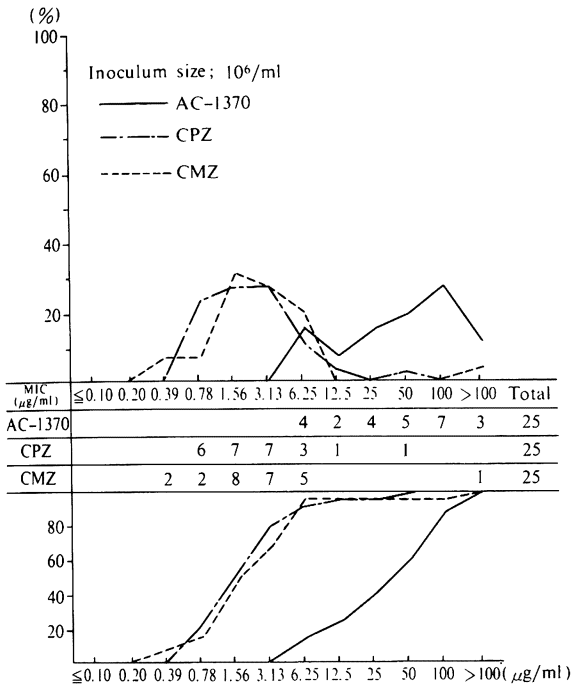


Fig. 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to AC-1370, CPZ and CMZ

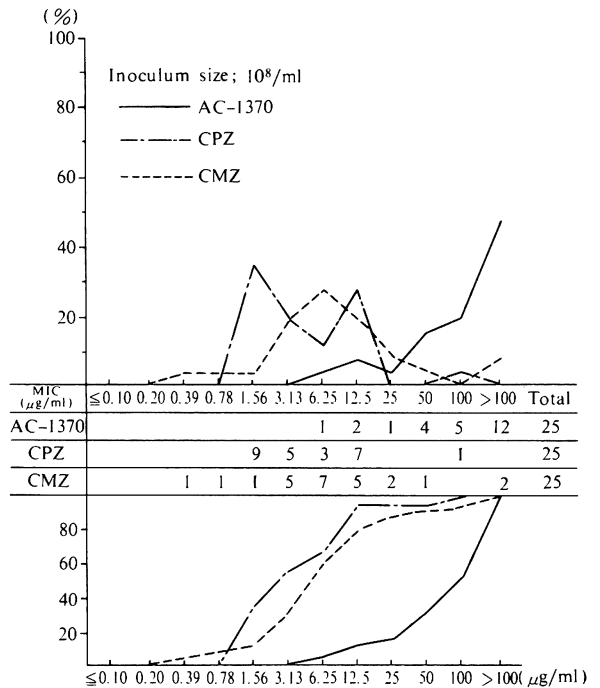


Fig. 4 Susceptibility of *S. faecalis* to AC-1370, CPZ and CMZ

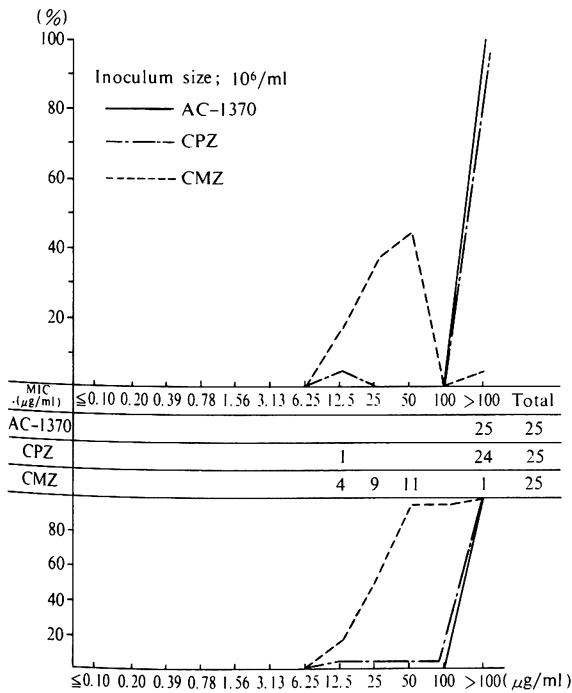


Fig. 5 Susceptibility of *S. faecalis* to AC-1370, CPZ and CMZ

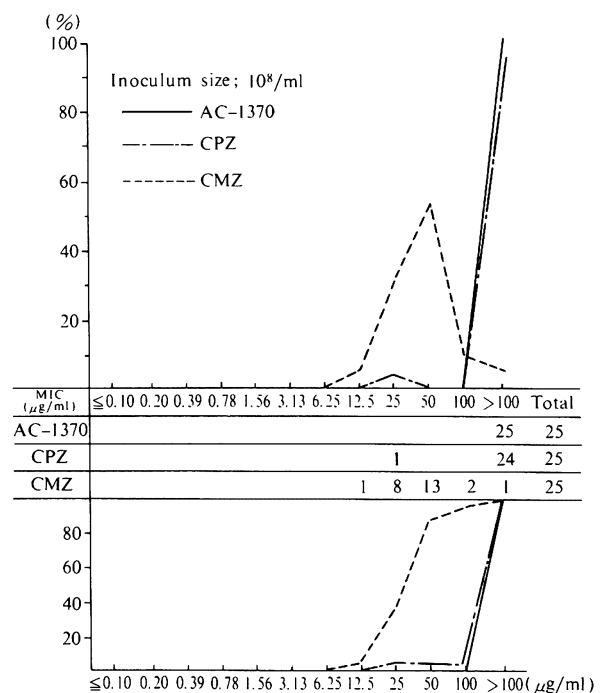
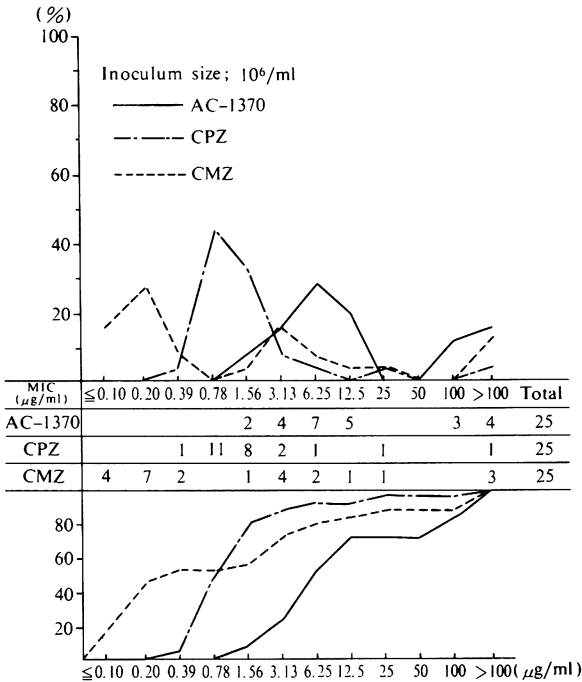
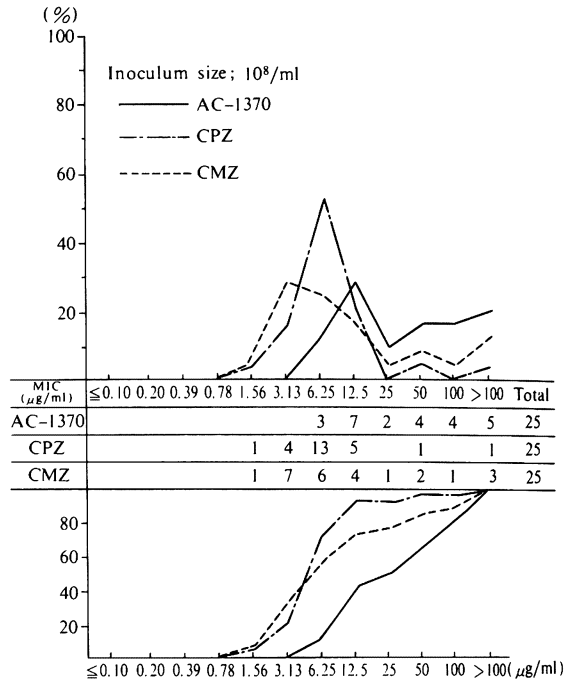


Fig. 6 Susceptibility of *E. coli* to AC-1370, CPZ and CMZFig. 7 Susceptibility of *E. coli* to AC-1370, CPZ and CMZ

*S. faecalis* 25株の本剤に対するMICは両接種群ともに全株100μg/mlをこえる値であり、CPZと同じくCMZに劣る成績であった。25株中24株(96.0%)がCPZと高度交叉耐性を示した(Fig. 4, 5, 23)。

*E. coli* 25株の本剤に対する感受性のピークは10<sup>6</sup>/ml接種で6.25μg/ml, 10<sup>8</sup>/ml接種で12.5μg/mlにあり、CPZ, CMZに劣る成績であったが他の2剤に比べ接種菌量の影響は小さい傾向を認めた(Fig. 6, 7)。また、10<sup>6</sup>/ml接種で1株, 10<sup>8</sup>/ml接種で4株が交叉耐性を示した以外、他の菌株ではすべてCPZの方がすぐれた抗菌力を示した(Fig. 24)。

本剤の*K. pneumoniae* 25株に対するMICは両接種群ともに感受性株から高度耐性株まで幅広い分布を示し、100μg/ml以上の耐性株が10<sup>6</sup>/ml接種で11株(44%), 10<sup>8</sup>/ml接種で14株(56%)を占めた。10<sup>6</sup>/ml接種のMIC<sub>50</sub>値は本剤25μg/ml, CPZ 1.56μg/ml, CMZ 0.78μg/mlであり、本剤はCPZ, CMZより4~5段階劣る成績であった(Fig. 8, 9)。

*C. freundii* 25株に対する抗菌力も*K. pneumoniae*に対するそれと同様の傾向を示し、10<sup>6</sup>/ml接種で12株(48%), 10<sup>8</sup>/ml接種で21株(84%)が100μg/ml以上の耐

性株であった(Fig. 10, 11)。

*E. cloacae* 25株の本剤に対する感受性パターンも同様に両接種群とも100μg/ml以上の耐性株を10<sup>6</sup>/ml接種で15株(60%), 10<sup>8</sup>/ml接種で17株(68%)認めた(Fig. 12, 13)。

*S. marcescens* 25株の本剤に対する感受性分布は10<sup>6</sup>/ml接種で25μg/ml以下のMIC値を示す株は3株(12%)と少なく、100μg/ml以上の耐性株を20株(80%)認めた。同様にCPZで17株(68%), CMZで16株(64%)の高度耐性株を認め、交叉耐性を示した(Fig. 14, 15, 28)。

*P. mirabilis* 25株の本剤に対する感受性分布は10<sup>6</sup>/ml接種で1.56μg/mlと100μg/ml以上にピークをもつ2峰性分布を示し、12.5μg/ml以下のMICを示す株は12株(48%)であった。10<sup>6</sup>/ml接種のMIC<sub>50</sub>値は本剤25μg/ml, CPZ 3.13μg/ml, CMZ 12.5μg/mlであり、本剤は*P. mirabilis*に対してCMZとほぼ同等の抗菌力を示し、CPZに比べ3段階劣る成績であった(Fig. 16, 17)。

本剤の*P. vulgaris* 25株に対するMICは両接種群とも100μg/ml以上の株が多く、10<sup>6</sup>/ml接種で19株(76%), 10<sup>8</sup>/ml接種で23株(92%)を占めた。10<sup>6</sup>/ml接種ではCMZとの差を認めなかったが、10<sup>8</sup>/ml接種ではCPZ,

Fig. 8 Susceptibility of *K. pneumoniae* to AC-1370, CPZ and CMZ

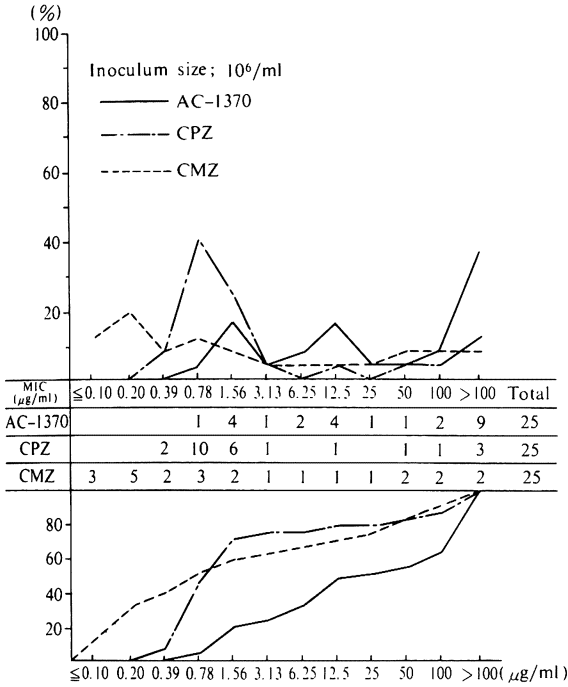


Fig. 9 Susceptibility of *K. pneumoniae* to AC-1370, CPZ and CMZ

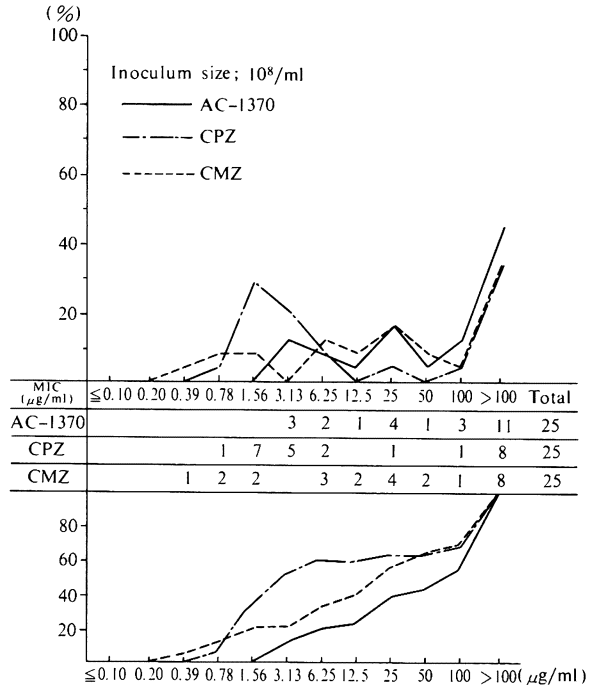


Fig. 10 Susceptibility of *C. freundii* to AC-1370, CPZ and CMZ

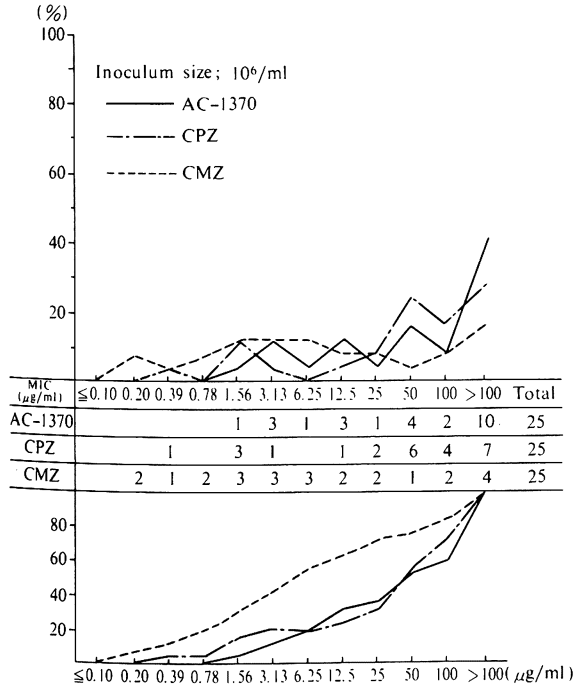


Fig. 11 Susceptibility of *C. freundii* to AC-1370, CPZ and CMZ

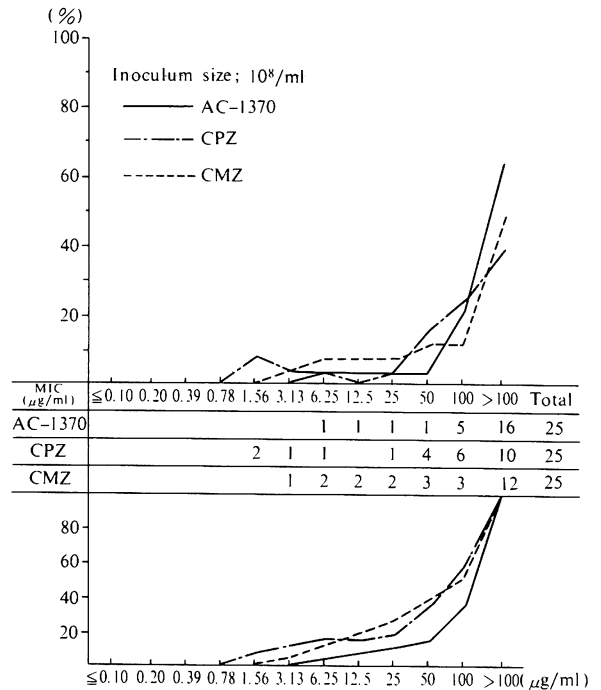


Fig. 12 Susceptibility of *E. cloacae* to AC-1370, CPZ and CMZ

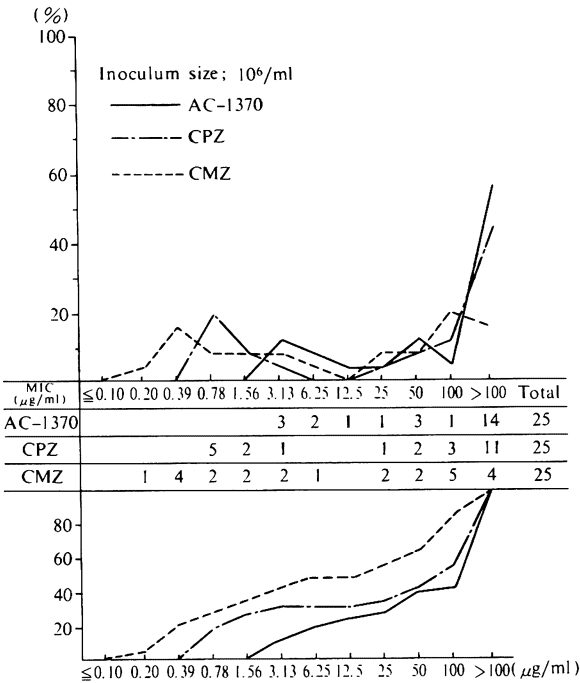


Fig. 13 Susceptibility of *E. cloacae* to AC-1370, CPZ and CMZ

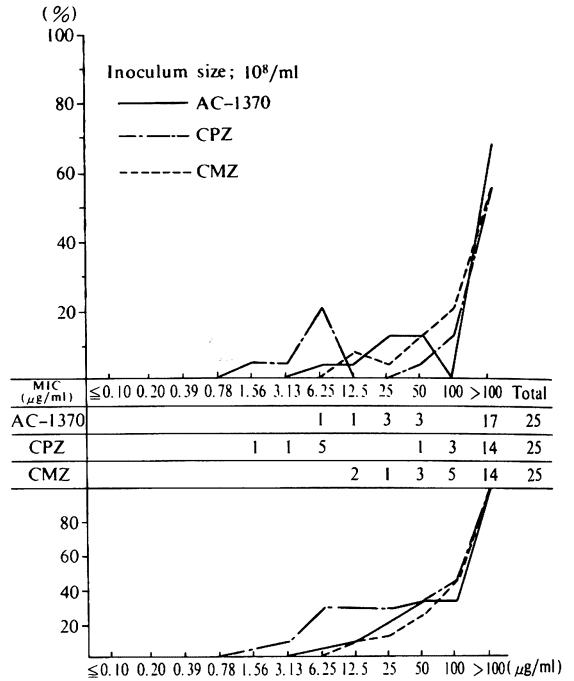


Fig. 14 Susceptibility of *S. marcescens* to AC-1370, CPZ and CMZ

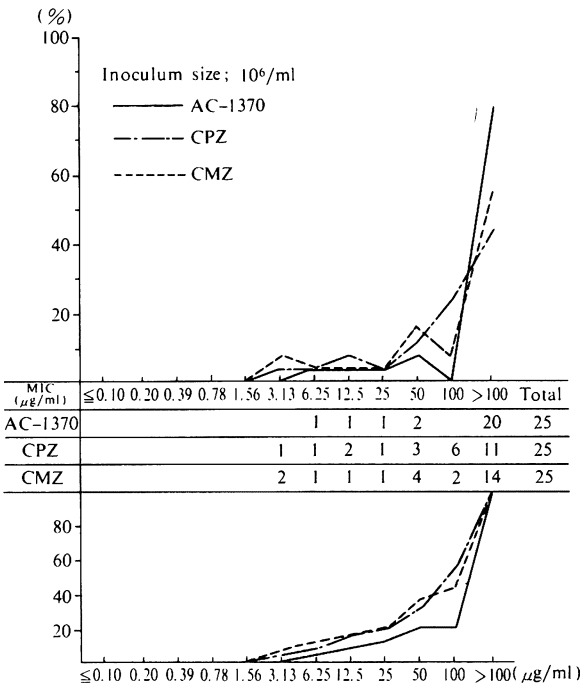


Fig. 15 Susceptibility of *S. marcescens* to AC-1370, CPZ and CMZ

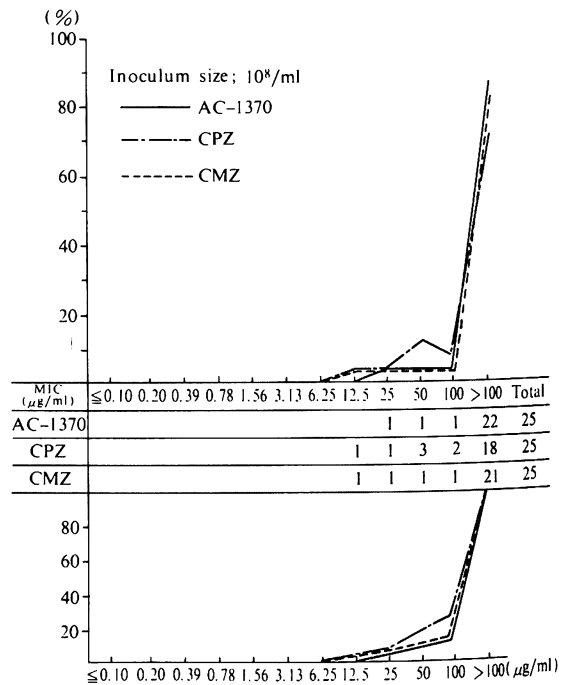




Fig. 16 Susceptibility of *P. mirabilis* to AC-1370, CPZ and CMZ

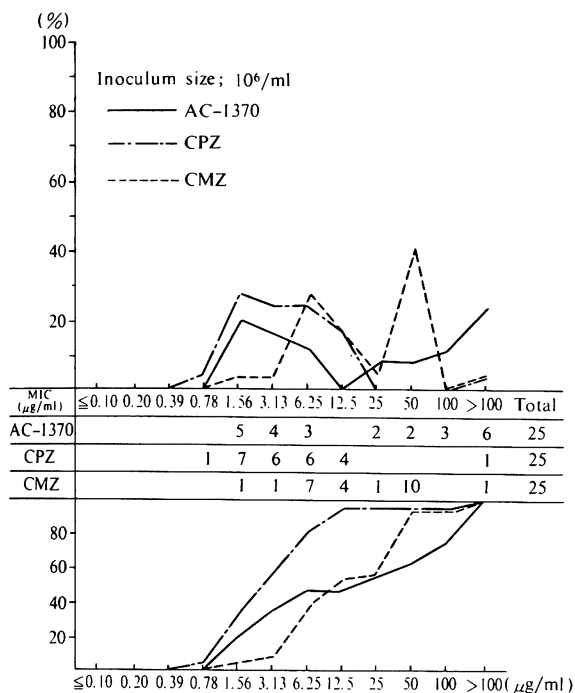


Fig. 17 Susceptibility of *P. mirabilis* to AC-1370, CPZ and CMZ

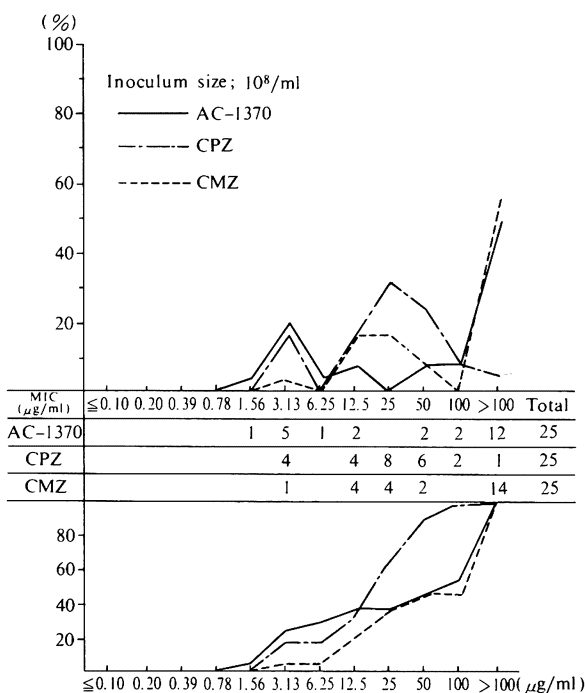


Fig. 18 Susceptibility of *P. vulgaris* to AC-1370, CPZ and CMZ

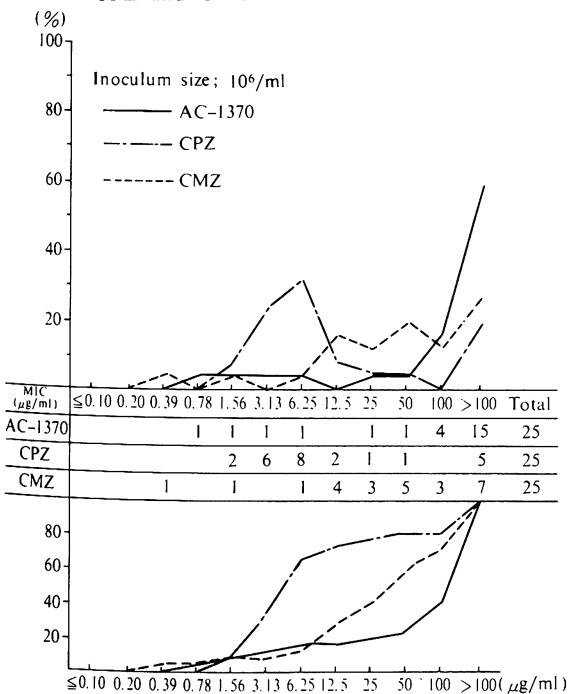


Fig. 19 Susceptibility of *P. vulgaris* to AC-1370, CPZ and CMZ

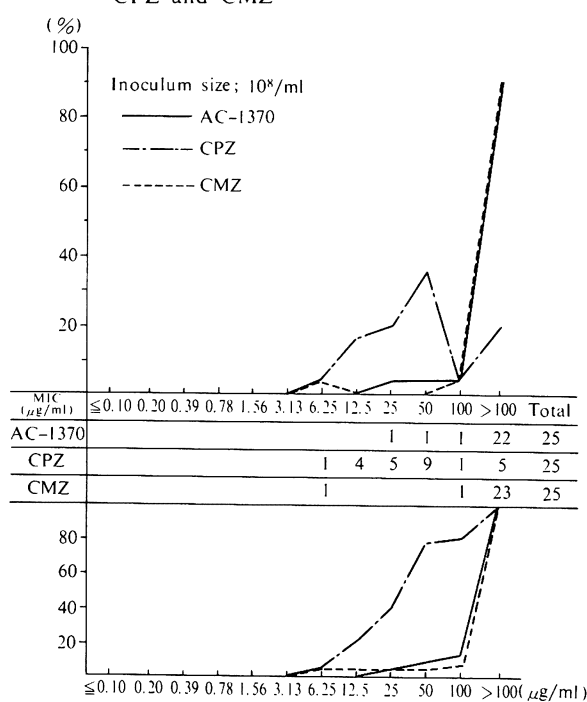


Fig. 20 Susceptibility of *P. aeruginosa* to AC-1370, CPZ and CMZ

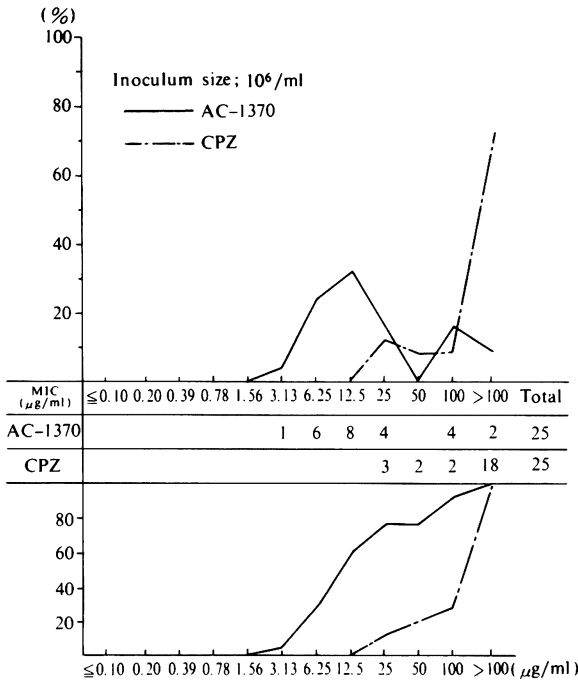


Fig. 21 Susceptibility of *P. aeruginosa* to AC-1370, CPZ and CMZ

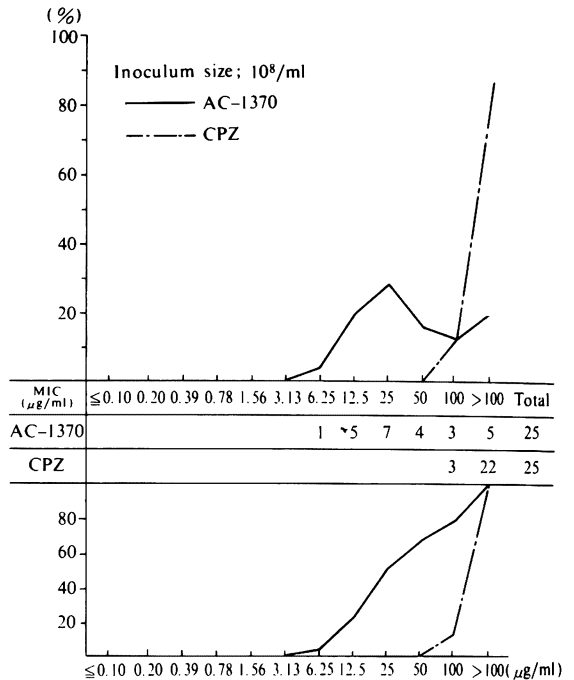
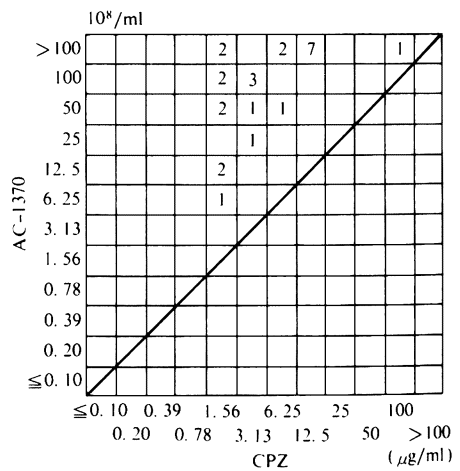
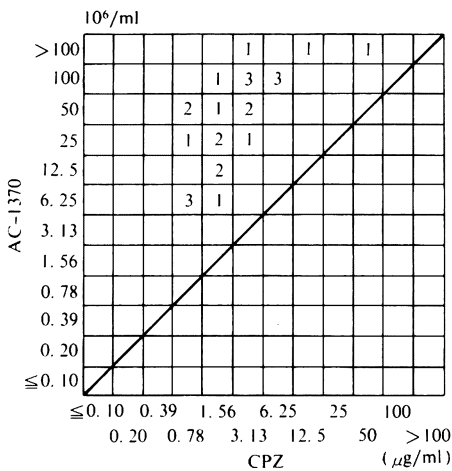


Fig. 22 Correlogram of MIC *S. epidermidis* (25 strains)



CMZに劣る成績であった (Fig. 18, 19)。

*P. aeruginosa* 25株の本剤に対する感受性分布は $10^6$ /ml接種で $12.5\mu\text{g/ml}$ にピークをもち、 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下

に15株 (60%) が分布した。一方、CPZに対しては全株 $25\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示し $100\mu\text{g/ml}$ 以上の株を20株 (80%) 認めた。 $10^8$ /ml接種では本剤に対する感受性分布

Fig. 23 Correlogram of MIC

*S. faecalis*(25 strains)

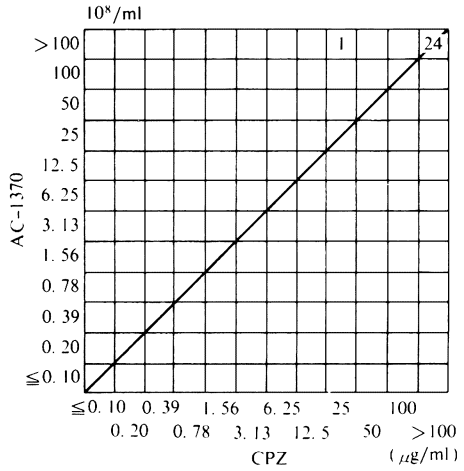
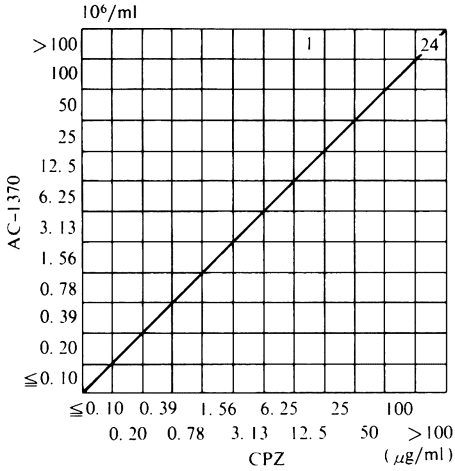
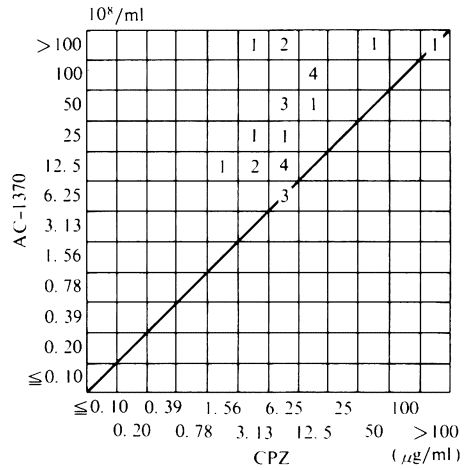
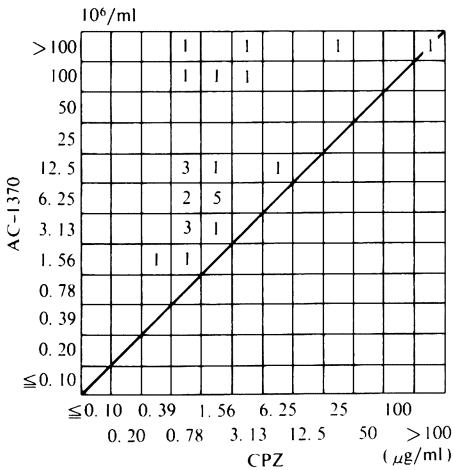


Fig. 24 Correlogram of MIC

*E. coli*(25 strains)



は1段階ほど上昇したが良好であった。CPZに対しては全株100μg/ml以上の耐性を示し、本剤は3~4段階CPZよりすぐれた抗菌力を示した (Fig. 20, 21)。

各菌種ごとに本剤とCPZとの感受性相関を検討した (Fig. 22~31)。球菌のうち、*S. epidermidis*では全株CPZの方が1~7段階すぐれた抗菌力を示し (Fig. 22)、*S. faecalis*では1株をのぞき、すべて両剤に高度耐性かつ交叉耐性を示した (Fig. 23)。

*E. coli*に対する本剤とCPZの感受性相関は Fig. 24

のごとくであり、10<sup>6</sup>/ml接種では1株(4%)が両剤に100μg/ml以上の交叉耐性を示したが、他の24株ではすべてCPZが1~7段階すぐれていた。10<sup>8</sup>/ml接種でも同様の傾向であった (Fig. 24)。

*K. pneumoniae*に対して10<sup>6</sup>/ml接種で全く感受性が相関したものは4株(16%)で2株(8%)が100μg/ml以上の交叉耐性を示した。本剤がよりすぐれた感受性を示した菌株は2株(8%)のみで、他の菌株ではすべてCPZが1~7段階すぐれていた。10<sup>8</sup>/ml接種でも同様の

Fig. 25 Correllogram of MIC

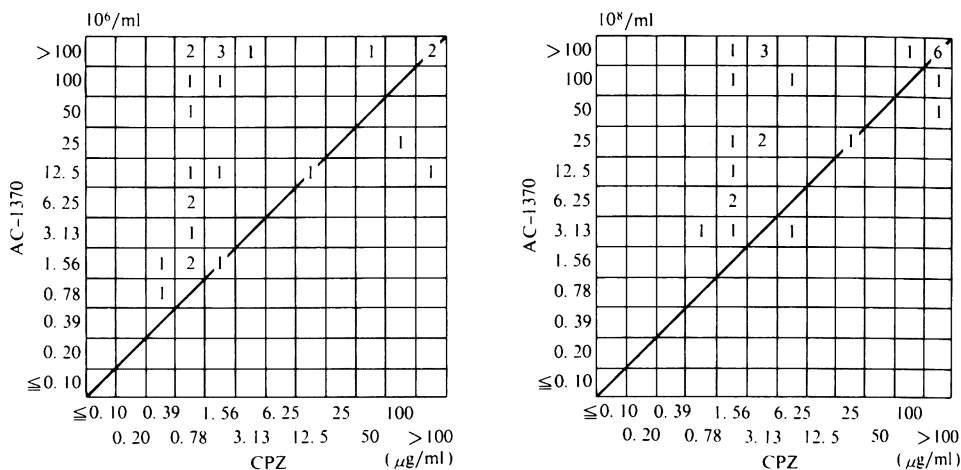
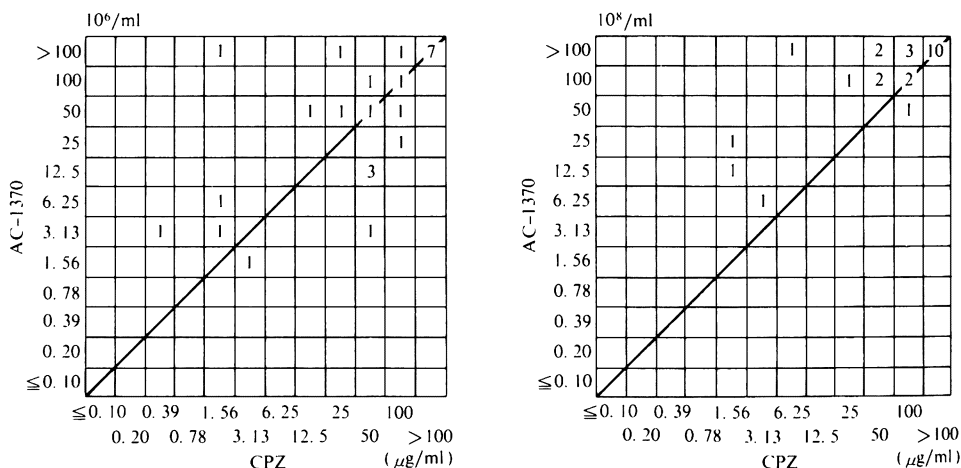
*K. pneumoniae*(25 strains)

Fig. 26 Correllogram of MIC

*C. freundii*(25 strains)

傾向であったが、両剤に対して $100\mu g/ml$ 以上の耐性株が8株(32%)認められ、そのうち6株は完全に交叉耐性であった (Fig. 25)。

*C. freundii* に対しては $10^6/ml$ 接種で全く感受性が関連したものは9株(36%)であり、そのうち8株(32%)が $100\mu g/ml$ 以上の高度交叉耐性を示した。本剤がよりすぐれた感受性を示した菌株は7株(28%)であり、CPZの方が1~7段階すぐれた感受性を示した菌株は9株(36%)であった。 $10^8/ml$ 接種でも同様の傾向であり、

全く感受性の関連した菌株は12株(48%)であったが、すべて $100\mu g/ml$ 以上の交叉耐性を示した (Fig. 26)。

*E. cloacae* では両接種群とも両剤に $100\mu g/ml$ 以上の耐性を示す菌株が、それぞれ $10^6/ml$ 接種で10株(40%)、 $10^8/ml$ 接種で13株(52%)と多く認められ、 $10^6/ml$ 接種では11株(44%)が $100\mu g/ml$ をこえる高度交叉耐性を示した (Fig. 27)。

*S. marcescens* では両接種群とも本剤がよりすぐれた感受性を示す菌株は認められず、両剤に $100\mu g/ml$ 以上

Fig. 27 Correlogram of MIC

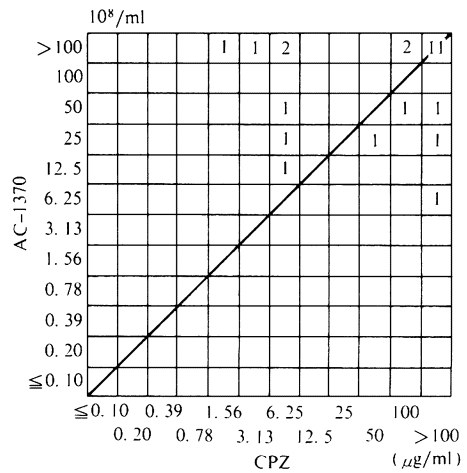
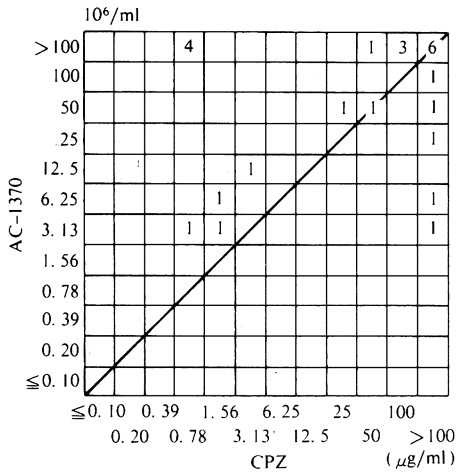
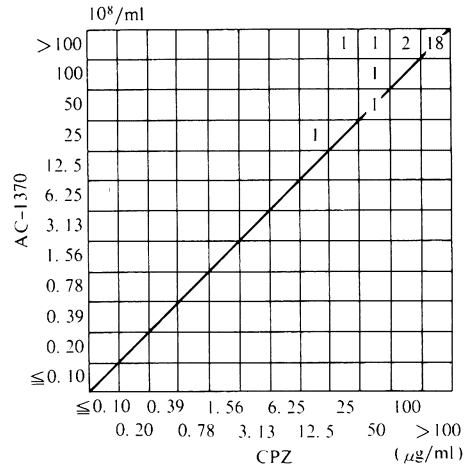
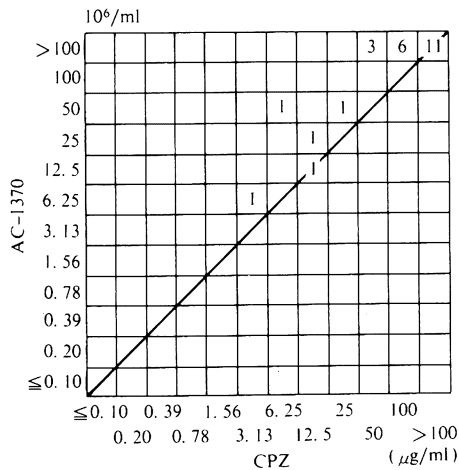
*E. cloacae* (25 strains)

Fig. 28 Correlogram of MIC

*S. marcescens* (25 strains)

の交叉耐性を示す菌株が $10^6$ /ml接種で17株(68%),  $10^8$ /ml接種で20株(80%)と多く認められた(Fig. 28)。

*P. mirabilis* に対して本剤がよりすぐれた感受性を示した菌株は $10^6$ /ml接種で3株(12%),  $10^8$ /ml接種で7株(28%)で、一方、CPZの方がすぐれた感受性を示した菌株は、それぞれ16株(64%)認めた。また、両接種群で $100\mu\text{g/ml}$ 以上の完全な交叉耐性を示した菌株が1株認められた(Fig. 29)。

*P. vulgaris* に対して本剤がよりすぐれた感受性を示

した菌株は両接種群で、それぞれ3株(12%)、2株(8%)のみで、1~2段階すぐれていた。一方、CPZがよりすぐれた感受性を示した菌株は、 $10^6$ /ml接種で16株(64%)、 $10^8$ /ml接種で18株(72%)に及んだ(Fig. 30)。

*P. aeruginosa* に対して本剤の感受性がCPZより1~5段階すぐれていた菌株は、 $10^6$ /ml接種で23株(92%)、 $10^8$ /ml接種で20株(80%)に達し、CPZがよりすぐれた感受性を示した菌株はなかった。 $10^6$ /ml接種で2株(8%)が実測値で $100\mu\text{g/ml}$ をこえる交叉耐性を

Fig. 29 Correlogram of MIC  
*P. mirabilis*(25 strains)

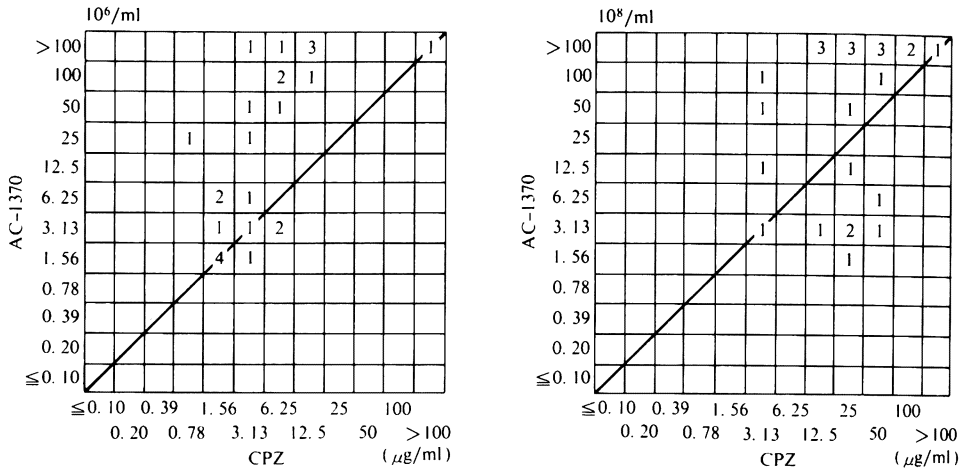
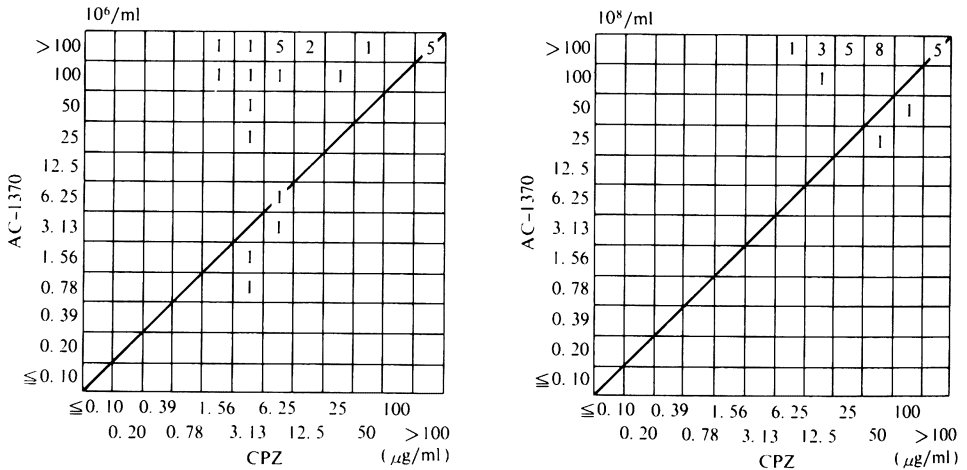


Fig. 30 Correlogram of MIC  
*P. vulgaris*(25 strains)



示したが、 $10^8/ml$ 接種で5株(20%)が $100\mu g/ml$ をこえる交叉耐性を示していることから、この5株は両剤に高度耐性でかつ交叉耐性を有すると判断された (Fig. 31)。

## 2. 臨床成績

急性単純性腎盂腎炎の1例では5日間投与後の判定で<sup>2)</sup>、*S. epidermidis*へ菌交代していたが、自覚症状の消失、膿尿の改善が認められ有効と判定した (Table 2)。

本剤を投与した慢性複雑性尿路感染症患者37例のうち、UTI薬効評価基準第2版による総合臨床効果の判定

が可能であったものは31例であった。31例中著効4例(12.9%)、有効17例(54.8%)、無効10例(32.3%)であり、総合有効率は67.7%であった。尿中細菌は31例中17例(54.9%)で消失または減少し、膿尿は31例中5例(16.1%)が消失し、12例(38.7%)に改善をみた (Table 3)。

疾患病態群別構成は単独感染が31例中27例(87.1%)とほとんどを占め、混合感染群は4例(12.9%)であった。カテーテル留置症例は第1群と第5群がそれぞれ12

Fig. 31 Correlogram of MIC  
*P. aeruginosa*(25 strains)

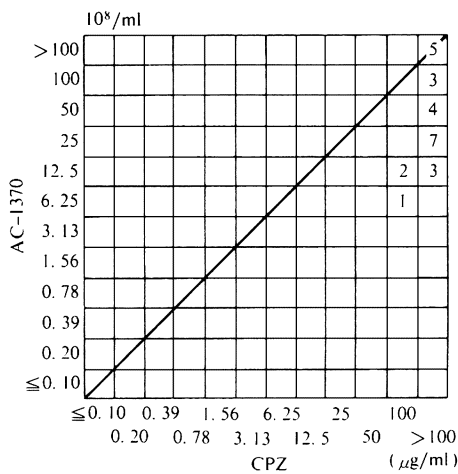
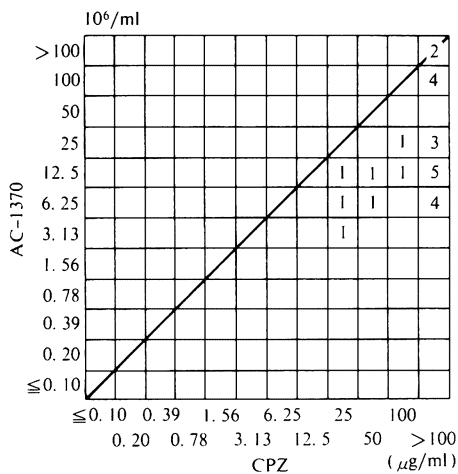


Table 3 Overall clinical efficacy of AC-1370 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	5	2	11 (35.5%)
Decreased		3	3	6 (19.4%)
Replaced		4	1	5 (16.1%)
Unchanged	1		8	9 (29.0%)
Efficacy on pyuria	5 (16.1%)	12 (38.7%)	14 (45.2%)	Case total 31
Excellent		4 (12.9%)	Overall effectiveness rate 21/31 (67.7%)	
Moderate		17 (54.8%)		
Poor (or Failed)		10 (32.3%)		

例と2例計14例 (45.2%) で全体の半数近くを占めた。群別有効率は第1群41.7%, 第5群50.0%とカテーテル留置群では有効率が低く, 第3群, 第4群がそれぞれ100%, 87.5%と良好な成績を示した (Table 4)。

細菌学的効果では本剤投与前に分離された35株中22株 (62.9%) が除菌された。菌種別には *Klebsiella* 1株, *P.*

*morganii* 1株, *P. inconstance* 1株, *S. aureus* 1株がすべて除菌された。*E. coli*は6株中5株 (83.3%), *Citrobacter*は2株中1株, *Enterobacter*は3株中2株, *P. mirabilis* 2株中1株, *S. epidermidis* 2株中1株, *S. faecalis* 2株中1株が消失した。*P. aeruginosa*は5株中4株 (80.0%) が消失したが, *S. marcescens*は4株中1

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

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	12	38.7%		5	7	41.7%
	2nd group (Post prostatectomy)	1	3.2%		1		100%
	3rd group (Upper UTI)	6	19.4%		6		100%
	4th group (Lower UTI)	8	25.8%	3	4	1	87.5%
	Sub total	27	87.1%	3	16	8	70.4%
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	2	6.5%		1	1	50.0%
	6th group (No catheter indwelt)	2	6.5%	1		1	50.0%
	Sub total	4	12.9%	1	1	2	50.0%
Total		31	100%	4	17	10	67.7%

Table 5 Bacteriological response to AC-1370 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	6	5 (83.3%)	1
<i>Citrobacter</i> sp.	2	1 (50.0%)	1
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>Enterobacter</i> sp.	3	2 (66.7%)	1
<i>S. marcescens</i>	4	1 (25.0%)	3
<i>P. mirabilis</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>P. morgani</i>	1	1 (100%)	
<i>P. inconstans</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	5	4 (80.0%)	1
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	0	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	0	1
GNF-GNR	2	1 (50.0%)	1
GNR	1	1 (100%)	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>S. faecalis</i>	2	1 (50.0%)	1
Total	35	22 (62.9%)	13

株 (25.0%) のみ消失し 3 株は存続した (Table 5)。本剤投与後の出現菌は *S. faecalis* 6 株, *S. epidermidis*, *Citrobacter* 各 3 株が主なものであったが, グラム陽性球菌が 9 株 (45.0%) と半数近くを占めた (Table 6)。

副作用の検討では 1 例に本剤投与 1 日目に発疹を認め

Table 6 No. of strains appeared after treatment

Isolated	No. of strains
<i>Citrobacter</i> sp.	3 (15.0%)
<i>E. cloacae</i>	1 ( 5.0%)
<i>S. marcescens</i>	1 ( 5.0%)
<i>A. faecalis</i>	1 ( 5.0%)
<i>P. maltophilia</i>	1 ( 5.0%)
GNF-GNR	1 ( 5.0%)
<i>S. epidermidis</i>	3 (15.0%)
<i>S. faecalis</i>	6 (30.0%)
YLO	3 (15.0%)
Total	20 (100%)

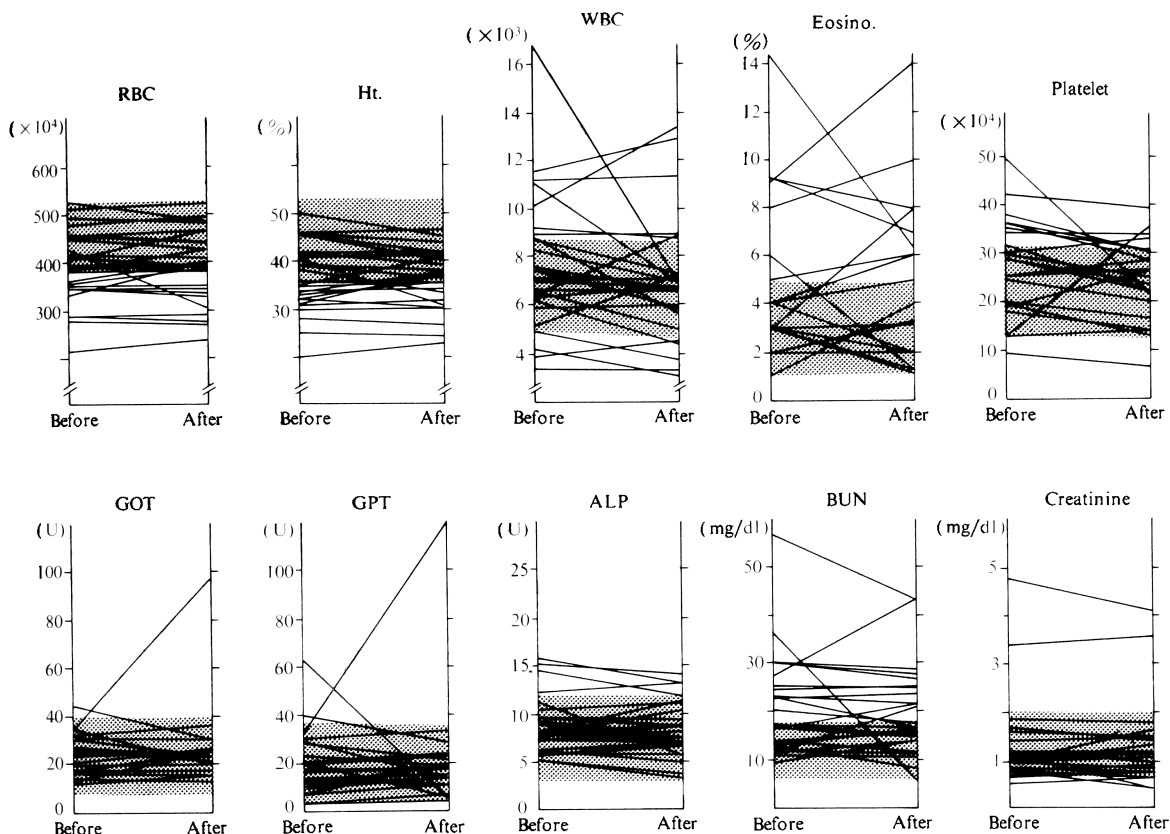
投与を中止した。抗アレルギー剤および肝庇護剤の投与により発疹は数日で消失した。他に自他覚的異常を認めたものはなかった。本剤投与前後に行った末梢血, 肝および腎の血液生化学検査では, 発疹により投与を中止した症例でトランスアミナーゼ (GOT, GPT) の一過性の上昇を認めた。他の 1 例で好酸球数比の増加 (3%→8%) を認め, これらは本剤投与によるものと考えられた (Fig. 32)。

## II. 考 察

最近の抗生剤, とりわけセファロスポリン系 (CEPs) 薬剤の開発は目覚しく, 基本母核の 3 位, 7 位側鎖に種々の活性基を修飾することにより抗菌力の増強, 広い抗菌



Fig. 32 Laboratory test before and after treatment with AC-1370



スペクトルおよび  $\beta$ -lactamase に対する安定性を得た薬剤が次々と開発されている。母核 7- $\alpha$  位にメトキシ基をもつセファマイシン系薬剤として現在 CFX, CMZ が臨床の場で使用されるようになったが、この両剤はいわゆる第 1 世代の CEPs に比べ  $\beta$ -lactamase に比較的安定であり、*S. marcescens* や *P. vulgaris* などにもかなりの抗菌力を有することが知られている。教室における検討成績<sup>3,4)</sup>ではグラム陰性桿菌に対する抗菌力は CMZ の方が CFX よりやや強いので、今回 AC-1370 の比較薬剤の一つとして CMZ を選んだ。また、CPZ は緑膿菌に対して抗菌活性をもつ、いわゆる第 3 世代のセフェム剤であり、本剤の抗緑膿菌活性を比較する目的で CPZ を比較薬剤として選んだ<sup>5)</sup>。

その結果、尿路感染症患者から分離した *E. coli* 25 株の本剤に対する感受性分布は  $10^6$ /ml 接種で  $6.25\mu\text{g/ml}$  に、 $10^8$ /ml 接種で  $12.5\mu\text{g/ml}$  にピークをもち良好な成績であったが、 $100\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株も多く、CPZ, CMZ

に劣る成績であった。同様に、*S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Proteus* sp. に対しても 2~3 段階程劣る成績であった。CPZ との抗菌力の比較では、*S. faecalis*, *C. freundii*, *S. marcescens* に対しては差がなく、交叉耐性株が多かった。しかし、*P. aeruginosa* に対しては本剤が CPZ より 3~4 段階すぐれ、高度の交叉耐性株 5 株を除く 20 株では本剤の抗菌力が CPZ に比べすぐれていた。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は CFS にはやや劣るか<sup>6)</sup>、第 3 世代の CEPs である CTX および LMOX の本菌に対する抗菌力とほぼ同等のものであった<sup>7,8)</sup>。*S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* および *Proteus* sp. に対する抗菌力は第 2 世代の CEPs と大差ないものであり、グラム陽性球菌に対する抗菌力も他の CEPs に比べ劣る成績であった。

今回は吸収・排泄に関する検討を行っていないが、本剤の 0.5g および 1g 静注後の尿中排泄率は 8 時間までに約 80%、24 時間までに 80~85% で、投与 2 時間までの

尿中濃度は0.5g 静注で約2,000 $\mu$ g/ml以上, 1g 静注では約5,000 $\mu$ g/mlと高濃度であったと報告されている<sup>9)</sup>。したがって1日2回, 1回0.5~1gの投与で尿路感染症治療に際しては十分な臨床効果が期待されると思われた。

尿路感染症38例に本剤を1日量1gまたは2g分2で投与し, 薬効評価可能であった急性単純性腎盂腎炎の1例は5日目判定で有効, 慢性複雑性尿路感染症31例では総合有効率67.7%を得た。細菌学的には *P. aeruginosa* 5株中4株, *E. coli* 6株中5株, *Enterobacter* 3株中2株が除菌され, *in vitro* の抗菌力から予測された成績より良い結果が得られた。しかし, *S. marcescens*, *Citrobacter*, さらに投与後出現菌として多く認められたグラム陽性球菌に対する本剤の抗菌力は弱く, *in vivo* 効果も不十分であった。本剤は *in vitro* より *in vivo* 効果がすぐれていると言われるか<sup>9)</sup>, 本剤に感受性を示さない菌種による感染症では今一つ十分な臨床効果が得られなかった。細菌感染症の治療効果は薬剤の抗菌力, 免疫グロブリン・補体によるオプソニン効果, 白血球, マクロファージの食菌能の総括として考えられるので, 体内の感染防禦機構の十分な作動とともに薬剤のすぐれた抗菌力が要求されるのは当然と考えられる。Phagocytosisに抵抗性を示す緑膿菌感染症に対する効果がすぐれている点为本剤の1つの特徴といえよう。

副作用の検討で, 発疹とトランスアミナーゼ値の上昇を認めた症例は前立腺術後感染症で, 術後に大量輸血を受けており, トランスアミナーゼ値は投与前正常値域であったが, 好酸球数比は14%と異常高値であった。トランスアミナーゼ値の上昇は投与中止後約10日間認められ, 以後正常化した。

セフェム系抗生剤の開発には目まぐるしいものがあり, ややもすれば一般臨床医には新しい薬剤の特徴が十分には認識されず, 必ずしも正しい使い方がなされていない懸念がある。尿路感染症においても起炎菌として, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *E. coli* に次いで *Staphylococci*, *S. faecalis* の分離頻度も高い<sup>10)</sup>。尿路感染症のうち慢性複雑性尿路感染症では複数菌感染例も多いが, 果してすべての細菌を除菌しなければいけないかという問題, 化学療法に由来する菌交代の問題は古くて新しい命題である。各患者の詳細な尿中細菌の追跡と臨床効果の検討がなされてこそ臨床的治療の問題は解決されるであろう。

第3世代セフェム系抗生物質が医療界で多用されている今日, 新たな菌交代は薬剤の抗菌力の及ばない菌種によりもたらされている。本剤を含め新しいセフェム系抗生物質が球菌群に抗菌力が弱いことは致命的であり, この点を十分に考慮した化学療法が望まれる。

## おわりに

本邦で開発された新しいセフェム系抗生剤である AC-1370 について抗菌力測定と臨床的検討を行った結果, 本剤は *Serratia*, *S. faecalis* を除く尿路感染症, 特に *P. aeruginosa* 感染に対して有用性が期待できる薬剤と思われた。

## 文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準(追加暫定案)
- 3) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoxitin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-1): 592~599, 1978
- 4) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における CS-1170 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5): 542~549, 1978
- 5) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoperazone の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6): 768~778, 1980
- 6) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 白浜 勉, 陣内謙一, 阿世知節夫, 坂本日朗, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefsulodin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-2): 393~399, 1979
- 7) 小島道夫, 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎, 坂本日朗, 阿世知節夫, 前山泰典, 陣内謙一: 泌尿器感染症における Cefotaxime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-1): 829~838, 1980
- 8) 後藤俊弘, 大井好忠, 川島尚志, 小島道夫, 柿木敏明, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症における 6059-S の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7): 871~882, 1980
- 9) 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
- 10) 清水喜八郎・嶋田甚五郎編:  $\beta$ -ラクタム抗生物質の化学療法,  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の複雑性尿路感染症の治療(大井好忠)。メディカル・ジャーナル社, 1982, pp. 104~106

## ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF AC-1370 AND CLINICAL USE IN URINARY TRACT INFECTION

MOTOSHI KAWAHARA, TOSHIHIRO GOTO, TAKASHI KAWABATA and YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

(Director: Prof. Y. OHI, MD)

SHINICHI NAGATA and SHIZUO YAGI

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

SETSUO ASECHI and NICHIRO SAKAMOTO

Division of Urology, Kagoshima City Hospital

MICHIO OBATA and TAKESHI SHIMADA

Division of Urology, Miyakonojo National Hospital

AC-1370 is a new semi-synthesized cephalosporin derivative developed in Japan.

Minimum inhibitory concentration of AC-1370, CPZ and CMZ against 250 bacterial strains isolated from patients with urinary tract infection in our hospital and affiliated hospitals were measured by agar dilution method. AC-1370 revealed two or three folds weaker antibacterial activities against *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* and *Proteus* than other two drugs. Antibacterial activity of the drug against *S. faecalis*, *C. freundii* and *S. marcescens* seemed to be as same as that of CPZ. Many cross resistant strains seemed to exist. However, the drug revealed three or four folds stronger antibacterial activity against *P. aeruginosa* than that of CPZ. Sensitivity peak of the drug against *P. aeruginosa* distributed 12.5  $\mu\text{g/ml}$  with inoculum size of  $10^6/\text{ml}$  and 25  $\mu\text{g/ml}$  with  $10^8/\text{ml}$ .

One patient with acute simple pyelonephritis and 37 cases with chronic complicated UTI were given daily dose of 1 to 2 g of AC-1370 for 5 days. Clinical effectiveness was evaluated by a criterion recommended by Japanese UTI committee. A case of acute simple pyelonephritis was judged to be moderate despite of bacterial replacement. In cases with chronic complicated UTI overall clinical efficacy was evaluated to be 67.7%; excellent in 4 cases, moderate in 17 cases and poor in 10 cases. Bacteriological response of the drug to *P. aeruginosa* was excellent, while response to *S. marcescens* was poor.

One patient suffered from drug eruption on the first administration day. Rising of GOT and GPT values were found in this case for about ten days. Transient eosinophilia was recognized in other case. No other abnormal laboratory findings were noticed.