

## AC-1370 の産婦人科領域における基礎的、臨床的検討

松田 静治・柏倉 高・清田 明憲・国保健太郎  
野島美知夫・伊藤 哲  
順天堂大学医学部産婦人科  
江東病院産婦人科

## 要 旨

本邦で開発された新注射用抗生剤AC-1370の産婦人科領域における基礎的、臨床的検討を試みた。抗菌力試験では、分離菌に対する強い抗菌作用を認めることができなかったが、*P. mirabilis*などにおけるAC-1370のMICはcefoperazone (CPZ) とほぼ同程度で、*Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力も認められた。本剤の経胎盤移行や婦人性器組織内移行は良好で、1.0g 静注後、臍帯血清中濃度は母体血清中濃度の36.8~203%の移行を示し、羊水中への移行も投与2時間30分後迄経時的に増加する傾向が認められた。さらに、1時間以降の本剤の性器組織内濃度(卵巣、卵管、子宮筋層、子宮内膜、膣部)も高い。

本剤の臨床応用として、骨盤内感染症(子宮内膜炎、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎、子宮旁結合織炎、子宮付属器溜膿腫)および尿路感染症(腎盂腎炎)など計12例に1日2.0gを静注または点滴静注し、有効11例(有効率91.7%)の成績を取めた。副作用には特記すべきものを認めなかった。

## 結 言

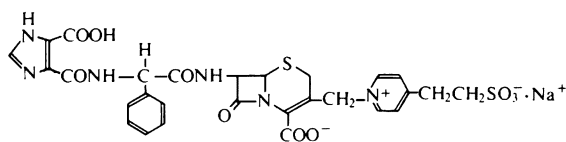
近年 cephalosporin 系抗生剤の開発には目覚ましいものがあるが、AC-1370は持田製薬(株)および味の素(株)で共同開発された注射用 cephalosporin 剤で、Fig. 1に示すような特異な構造を有する。

本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性桿菌に対しては比較的広い抗菌力を有し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などに抗菌力が強く、さらに *P. aeruginosa* に対しても感受性を示すと言われている。本剤の最大の特

長としては、マウス感染防御実験などにて *in vitro* 抗菌力を上回る *in vivo* 効果が得られている点である<sup>1)</sup>。一方、本剤は組織移行性が良く、経胎盤移行性も良好であるほか婦人性器組織内濃度が高い。さらに、本剤は体内で代謝されることなく、尿中へ投与8時間後までに約70~80%が排泄され、かつ低毒性である点があげられている<sup>2)</sup>。

今回我々はAC-1370の臨床的有用性を検討する目的で、本剤の臨床分離菌に対する抗菌力試験、経胎盤移行と婦人性器組織内濃度などの基礎的検討を行うほか、産婦人科領域における臨床的応用を行ったので以下にその成績を報告する。

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

## I. 基礎的検討

## 1. 抗菌力試験

性器感染症および尿路感染症患者由来のグラム陰性桿菌のうち *E. coli* 25株, *K. pneumoniae* 18株, *S. marcescens* 12株, *P. aeruginosa* 12株と性器感染症、創感染および乳腺膿瘍患者由来の *Staphylococcus aureus* 22株を用い、AC-1370の抗菌力試験を日本化学療法学会標準法で実施し、MICをcefoperazone (CPZ) およびcefazolin (CEZ) と比較した。成績はTable 1のとおりで接種菌量は100倍希釈 (10<sup>6</sup>cells/ml) にて行った。

Table 1 Activity of AC-1370 and cepheids against clinically isolated organisms

Isolates	MIC Drug	≤0.1	0.39		1.56		6.25		25		≥100	Total
		0.2	0.78	3.12	12.5	50						
<i>S. aureus</i>	AC-1370					2	6	8	4	2		22
	CPZ			11	7	2	1	1				
	CEZ	2	11	7	1	1						
<i>E. coli</i>	AC-1370			2	4	9	6	1	2		1	25
	CPZ	5	7	4	3	2	2	1	1			
	CEZ			2	7	10	4	1	1			
<i>K. pneumoniae</i>	AC-1370			3	2	7	4	1		1		18
	CPZ	3	7	4	2	1		1				
	CEZ			1	10	5	1		1			
<i>P. mirabilis</i>	AC-1370			5	6	3	1					15
	CPZ		1	7	5	2						
	CEZ					1	9	4		1		
<i>S. marcescens</i>	AC-1370					1	4	2	3		2	12
	CPZ			2	5	2	1			1	1	
	CEZ										12	
<i>P. aeruginosa</i>	AC-1370						4	4	2	1	1	12
	CPZ					2	5	3	2			
	CEZ										12	

分離菌のうち *E. coli* および *K. pneumoniae* で 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , *P. mirabilis* では 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に MIC のピークがあり, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* では 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC の株が多く認められた。前 2 者では CPZ には劣るが CEZ とほぼ同程度で, 後 3 者は *S. marcescens* を除き CPZ とほぼ類似し, CEZ より優れていた。一方, *S. aureus* では 12.5~25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC の株が多くみられ, CPZ および CEZ より MIC が鈍な成績が得られた。

以上の結果よりグラム陰性桿菌に対する AC-1370 の抗菌力は期待できるものと思われる。

## 2. 移行性の検討

AC-1370 の経胎盤移行性および婦人性器組織内濃度を検討する目的で各々 11 例に本剤 1.0g を 1 回静注 (3 分間) した。

濃度測定は *K. pneumoniae* IFO 3317 株を検定菌とする薄層ディスク法により行い, リン酸緩衝液を希釈液として使用した。

### 1) 経胎盤移行

産婦に本剤分娩前に投与し, 胎児娩出時の臍帯血およ

び羊水を母体血と併せて採取した。成績は Table 2, Fig. 2 のとおりで, 投与 40 分~2 時間 30 分迄の臍帯血清濃度は最高, 最低値を除き, ほぼ 20~40  $\mu\text{g/ml}$  の高い濃度を維持し, 母体血清中濃度を上回る値を示すものが約半数にみられた。羊水へも投与 50 分以後移行がみられ, 最高 29.5  $\mu\text{g/ml}$  (2 時間 30 分) の濃度移行がみられた (Table 2, Fig. 2)。

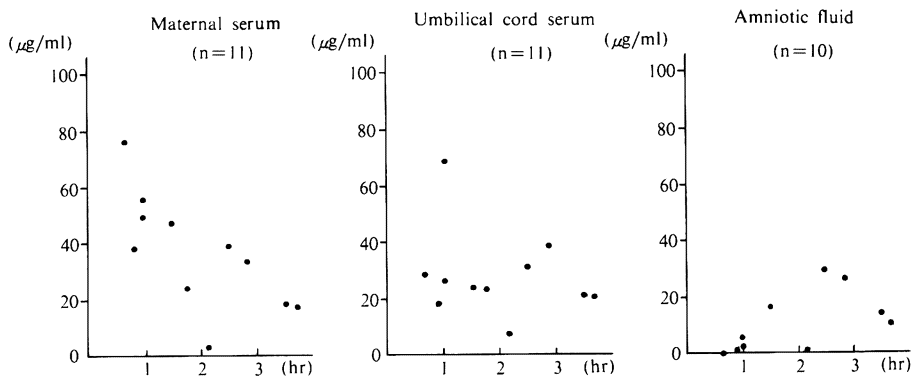
### 2) 婦人性器組織内濃度

婦人に本剤を摘出術前に投与し, 各性器を肘静脈血と併せて採取した。投与後 55 分から 3 時間 10 分迄の摘出材料で検討すると, 本剤はかなり高い組織移行性を示しており, 卵管, 卵巣, 子宮内膜, 子宮筋層, 頸部および膣部の最高濃度はそれぞれ 51.1 (1 時間 10 分), 64.8 (1 時間 25 分), 43.3 (1 時間 10 分), 53.9 (1 時間 25 分), 64.6 (1 時間 25 分) および 72.1  $\mu\text{g/g}$  (1 時間 10 分) であった。また, 固体差および各組織によりばらつきはみられるものの, 本剤の組織移行率 (対肘静脈血清比) は投与 1 時間 10 分後で 72.5~138.7%, 2 時間 20 分後では 69.4~208.3% ときわめて高い移行性を示した (Table 3, Fig. 3)。

Table 2 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after I.V. administration of AC-1370 1.0 g

Case No.	Time (After administration)	Maternal serum (M) ( $\mu\text{g/ml}$ )	Umbilical cord serum (U) ( $\mu\text{g/ml}$ )	Amniotic fluid (A) ( $\mu\text{g/ml}$ )	U/M (%)
1	40 min	76.0	28.0	—	36.8
2	50 min	39.0	18.0	0.97	46.2
3	1 hour	50.0	26.0	1.25	52.0
4	1 hour	56.0	69.0	5.3	123
5	1 hour 30 min	47.0	24.0	16.0	51.1
6	1 hour 45 min	24.0	23.0		95.8
7	2 hour 10 min	3.70	7.50	1.40	203
8	2 hour 30 min	40.0	31.0	29.5	77.5
9	2 hour 50 min	34.0	38.0	26.0	112
10	3 hour 20 min	19.5	21.0	18.0	108
11	3 hour 30 min	19.0	21.0	14.5	111

Fig. 2 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid (1.0g, iv)



## II. 臨床応用

AC-1370 を産婦人科領域における骨盤内感染症、尿路感染症など12例に使用した。投与方法別では点滴静注9例、静注2例である。

1日投与量は全例2.0gを2回に分けて4～6日間投与した。点滴静注は5%ブドウ糖500mlに1.0gを溶解し、1時間かけて朝夕2回行い、one shot 静注の場合は1.0gを蒸留水ないし生理食塩水20mlに溶解し、3～5分間で静注した。

治療効果の判定は、骨盤内感染症では主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効(++)、

主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向った場合を有効(+), 3日経過しても自他覚所見に改善のみられないものを無効(-)とした。さらに、尿路感染症では尿中細菌の消長、自他覚症状の改善および尿沈渣所見(膿球)をもとに判定を下した。

以上の成績の一覧を示すとTable 4, 5のとおりである。

### 1. 骨盤内感染症

子宮内膜炎、産褥熱、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎、子宮旁結合織炎および子宮付属器溜膿腫の計9例に点滴静注ないし静注を4～6日間投与した。

成績は有効8例、無効1例の結果を得た (Table 4)。次に主なる症例につき略述する。

Table 3 Concentration of AC-1370 in serum and tissue after I.V. administration of 1.0 g

Case No.	Time (After administration)	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )		Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )					
		Antecubital vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix	Portio vaginalis
1	55 min	92.0	92.0				26.3	31.4	
2	1 hour 10 min	52.0	53.0	51.1	45.7	43.3	37.7		72.1
3	1 hour 25 min	58.0	74.0	34.6	64.8		53.9	35.7	71.5
4	1 hour 30 min	48.0		39.3	35.8	33.6	30.6	46.1	39.0
5	1 hour 40 min	28.0	26.0	55.8	16.0		13.8	64.6	32.6
6	2 hour 10 min	27.5		31.5	6.75	39.8	31.0	46.3	
7	2 hour 20 min	18.0	20.0	17.3	27.5	28.9	12.5	26.1	37.5
8	2 hour 45 min	25.0		13.9	25.7	14.4	17.1		22.6
9	2 hour 50 min	27.5		43.4	23.8		20.4		37.4
10	3 hour	7.70		5.41	6.82		12.0		
11	3 hour 10 min	1.95		34.0	39.9				

#### 症例 1 : 骨盤腹膜炎, 20歳

発熱, 下腹痛と右子宮付属器およびダグラス窩に圧痛, 抵抗を認め, ダグラス窩穿刺より *S. aureus* (+), *S. faecalis* (+), および *B. fragilis* (+) を分離した。本剤投与後は2日後解熱, 自他覚所見の著明な改善を認め, 6日後の細菌培養では菌陰性であった。

#### 症例 5 : 子宮付属器炎, 子宮内膜炎, 44歳

発熱, 下腹痛, 子宮体部に圧痛と左子宮付属器に圧痛, 抵抗を認め, 子宮内より *E. coli*, *Streptococcus* sp. を分離した。本剤投与2日目に解熱, 自他覚所見の著明な改善をみたので, 本剤有効と判定し, その後子宮付属器摘除を施行した。なお, 手術時子宮付属器の細菌培養は陰性であった。

#### 症例 8 : 左子宮付属器炎, 26歳

発熱, 下腹痛があり, 左子宮付属器の圧痛, 抵抗と子宮体部の圧痛を認め, 子宮内より *S. epidermidis* (+),  $\beta$ -*Streptococcus* (+) が検出された。本剤投与後は2日目に解熱し, 自他覚所見の改善が認められた。

その他, 症例4の産褥熱, 付属器腹痛例では本剤4日の投与後も発熱, 局所所見の改善をみず無効と判定, ダグラス窩切開の後付属器摘除を行っている(ダグラス窩より *Citrobacter*, *B. fragilis* 検出)。

#### 2. 尿路感染症

腎盂腎炎3例に1日 AC-1370 2.0g の点滴静注を行った。投与日数は4~6日間である。腎盂腎炎はいずれも急性症で発熱, 混濁尿があり, 尿培養で全例 *E. coli* ( $> 10^5/\text{ml}$ ) が分離された。

成績は Table 5 に示すとおり有効3例で, いずれの症

例も発熱など自覚症状消失し尿沈渣所見の改善と起炎菌の陰性化(3日目)をみた。

#### 3. 臨床成績のまとめ

以上を総括すると骨盤内感染症では9例中8例有効(有効率88.9%), 尿路感染症(腎盂腎炎)は3例共有効(有効率100%)の成績を得, 結局12例中11例(有効率91.7%)が本剤有効であった。

また, 菌の分離された症例における細菌学的効果(消失率)は単独菌感染で100%(4例), 複数菌感染で100%(4例)に本例の効果がみられ, 菌種別には分離頻度の高い *E. coli* に対する効果が目立った。

#### 4. 副作用

AC-1370 の投与を行った12例における注射時の副作用は認められず, ほかに特記すべき副作用も認めていない。さらに, 本剤投与前後の肝機能(GOT, GPT), 腎機能(BUN, 尿蛋白など)を検討したが, 特に異常所見は認められなかった。

### III. 考 按

近年, 合成 cephalosporin 剤の開発には目覚ましいものがあり, 抗菌力, 分解酵素に対する安定性の面で特色ある数多くの新薬が登場している。ここに報告する AC-1370 は既存抗生物質とはやや趣を異にした注射用の新 cephalosporin 剤で *in vitro* 抗菌力を上回る *in vivo* 効果が期待できることが報告されている<sup>1,2)</sup>。本剤の抗菌スペクトラムはそれ自体幅が広いが, グラム陽性菌に対する抗菌作用はそれほどでもない。一方, グラム陰性桿菌に対しては抗菌作用が比較的強く, *P. aeruginosa* では

Fig. 3 Concentration of AC-1370 in serum and tissue

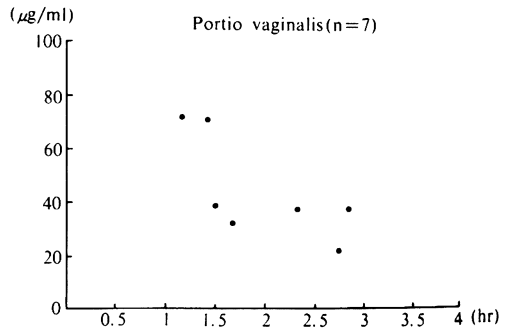
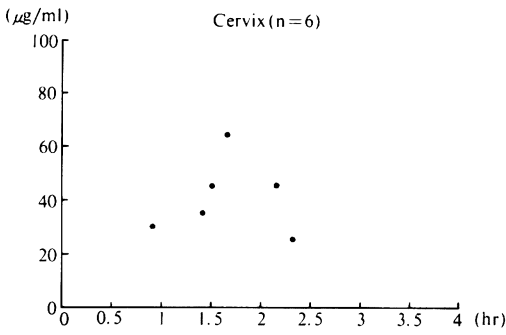
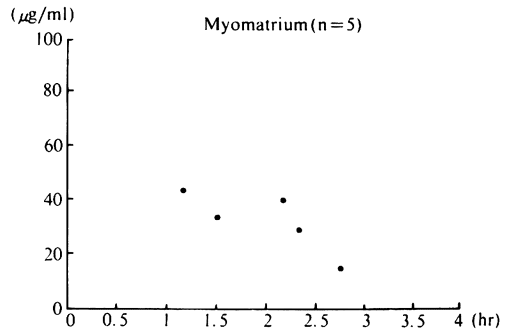
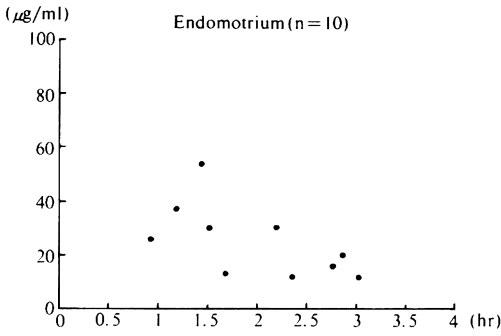
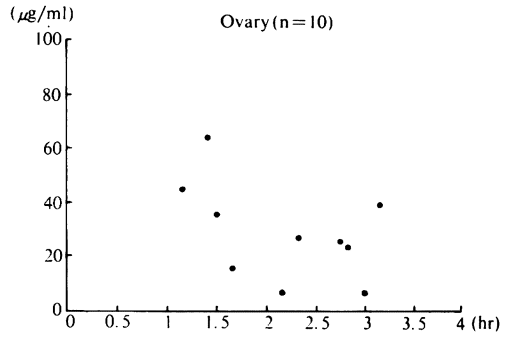
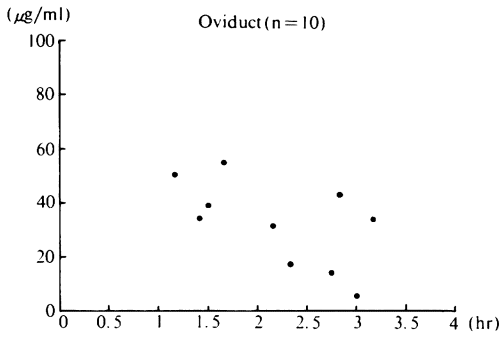
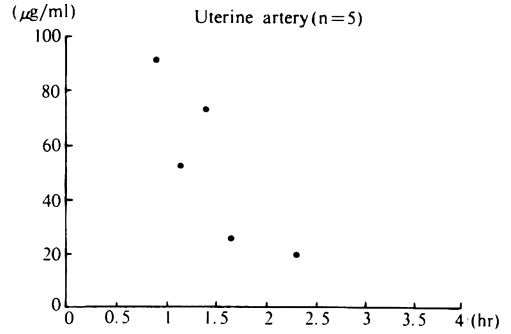
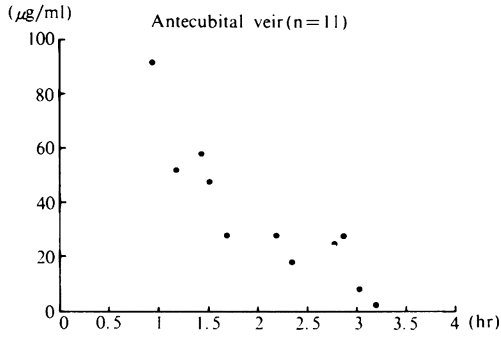


Table 4 Clinical effect of AC-1370 in genital female infection

No.	Name	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Dose		Organism		Note (Clinical response)	Effect	Side effect	
				Daily (g)	Day	Before	After				
1	K.T.	20	Pelvic peritonitis	2.0 (di)	6	12.0 (g)	Douglas' pouch: <i>S. aureus</i> (+) <i>S. faecalis</i> (+) <i>B. fragilis</i> (+)	(-)	Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Oppressive pain and resistance of right adnexa and Douglas' pouch ↓	+	-
2	S.T.	37	Endometritis (Post abortion)	2.0 (di)	5	10.0 (g)	Uterus: <i>E. coli</i>	<i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i>	Low abdominal pain ↓ Oppressive pain and resistance of uterus WBC 9,800 → 6,300	+	-
3	T.F.	33	Endometritis (Post abortion)	2.0 (di)	5	10.0 (g)			Slight fever ↓ Oppressive pain and resistance of uterus WBC 16,300 → 7,400	+	-
4	T.A.	23	Puerperal fever Adnexa abscess	2.0 (di)	4	8.0 (g)	Douglas' pouch: <i>Citrobacter</i> (+) <i>B. fragilis</i> (+)		Fever → Status presens localis → Douglas' incision → OP (MIC: <i>Citrobacter</i> > 100)	- (OP)	-
5	K.Y.	44	Adnexitis Endometritis	2.0 (di)	5	10.0 (g)	Uterus: <i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i>	Adnexa: (-) (OP)	Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Oppressive pain of uterus Oppressive pain and resistance of left adnexa WBC 9,400 → 5,200	+	-
6	K.O.	20	Left adnexitis Endometritis	2.0 (iv)	4	8.0 (g)	Uterus: <i>E. coli</i> (++) <i>Peptococcus</i> (++) <i>Corynebact.</i> (+)		Slight fever ↓ Low abdominal pain ↓ Oppressive pain and resistance of uterus and left adnexa ↓ WBC 13,500 → 6,800	+	-
7	H.S.	25	Right adnexitis	2.0 (di)	5	10.0 (g)			Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Oppressive pain and resistance of adnexa ↓ WBC 8,500 → 5,300	+	-
8	K.O.	26	Left adnexitis	2.0 (iv)	5	10.0 (g)	Uterus: <i>S. epidermidis</i> (+) <i>β-Streptococcus</i> (+)		Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Oppressive pain and resistance of left adnexa ↓ WBC 13,200 → 5,600	+	-
9	T.K.	41	Parametritis (Uterine myoma)	2.0 (di)	6	12.0 (g)	OP: (Left hydrosalpinx) (-)		Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Oppressive pain and resistance of uterus and adnexa ↓ WBC 13,400 → 7,500	+	- (OP)

Table 5 Clinical effect of AC-1370 in UTI

No.	Name	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Dose			Organism		Note (Clinical response)	Effect	Side effect
				Daily (g)	Day	Total (g)	Before	After			
1	K.S.	32	Pyelonephritis	2.0 (di)	4	8.0	Urine: <i>E. coli</i> > 10 <sup>5</sup> /ml	(-) 3rd day after administration	Fever ↓ Urinary sediment ↓ WBC 11,000 → 5,500	+	-
2	E.Y.	24	Pyelonephritis	2.0 (di)	5	10.0	Urine: <i>E. coli</i> > 10 <sup>5</sup> /ml	(-) 3rd day after administration	Fever ↓ Urinary sediment ↓	+	-
3	K.Y.	24	Pyelonephritis	2.0 (di)	6	12.0	Urine: <i>E. coli</i> > 10 <sup>5</sup> /ml	(-) 3rd day after administration	Fever ↓ Lumbago ↓ Urinary sediment ↓ WBC 12,700 → 8,000	+	-

CPZ とほぼ同程度の抗菌力を有しているほか、 $\beta$ -lactamase にも安定であることが指摘されている<sup>1)</sup>。

我々も *in vitro* の抗菌力試験のうえで産婦人科領域の臨床分離株 (6 菌種) に対する本剤の抗菌力を立証することができた。このうち検査株数は少ないが分離頻度の高い *E. coli*, *K. pneumoniae* の MIC のピーク値は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  と比較的低い MIC を有し、*P. mirabilis* に対しては CPZ とほぼ同程度の効果が認められた。また、本剤は代謝されることなく、尿中へほとんど排泄 (排泄率 70~80%) される<sup>1)</sup>。さらに、本剤の経胎盤による臍帯血中および羊水中への移行はきわめて良く、1.0g 静注後の臍帯血清中へは母体血清中の 36.8~203% の濃度移行がみられた。しかし、この成績から他のセフェム剤 (セファロsporin 剤, セファマイシン 剤) との優劣を比較することは早計で今後さらに検討を要する。本剤の婦人性器組織内濃度をみると、投与 1 時間 10 分後で肘静脈血清中濃度に対して 72.5~138.7%、2 時間 20 分後でも 69.4~208.3% ときわめて高い移行性を示した。したがって、基礎的検討から本剤が *P. aeruginosa* に至る幅広い抗菌スペクトラムを有することは、各種の骨盤内感染症、尿路感染症および羊水感染症の主たる起炎菌がグラム陰性桿菌であること、本剤の各組織への移行がよいことならびに *in vivo* 効果が期待できることを考え併せると臨床上的有用性を予測させるものである。

次に臨床成績であるが、一般に骨盤内感染症は起炎菌の分離が困難なことが多く<sup>3)</sup>、また分離できても起炎菌に色々なパターンがみられることから、本剤のような広領域抗生剤の意義は高いものである。実際に今回、我々が臨床応用を試みた骨盤内感染症 (子宮内膜炎, 子宮付属器炎, 骨盤腹膜炎, 子宮付属器溜膿腫など) 9 例と尿路感染症 (腎盂腎炎) 3 例計 12 例の臨床効果をみると有効 11 例 91.7% の有効率が得られ、疾患別の有効率では骨盤内感染症 88.9%、尿路感染症 100% の成績を取めた。ちなみに本剤のシンポジウムにおける産婦人科別疾患の有効率は 89% (34/38) と報告されている<sup>1)</sup>。本剤の投与方法としては静注または点滴静注の使用頻度が高く、1 日 2.0g 投与は中等度感染症以下の場合、一般的な用量と考えてよい。細菌学的効果は単独菌感染症 (4 例) および複数菌感染 (4 例) 共に 100% の菌消失率で分離頻度の高い *E. coli* に対する効果が目立った。

以上のことから、婦人性器組織内濃度が高濃度であること、またグラム陰性桿菌に対する効果の面から骨盤内感染症が尿路感染症と共に本剤の主たる適応症と考えられる。

副作用については注射時の異常を含めて肝、腎障害など特に問題となる点は認められていない。

## 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抄録集，1983  
 2) OHNISHI, H. et al. Effects of AC-1370, a New

Semisynthetic Cephalosporin, on Phagocyte Functions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 ( 6 ) : 874~880, 1983

- 3) 松田静治：感染症に対する抗生剤の選択。産婦人科の世界 30 : 555, 1978

## PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES OF AC-1370 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA, AKINORI KIYOTA, KENTARO KUNIIYASU,  
MICHIO NOJIMA and SATORU ITOH

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine  
and

Department of Obstetrics and Gynecology, Kohtoh Hospital

We made preclinical and clinical studies of a new injectable antibiotic developed in Japan, AC-1370, in obstetrics and gynecology.

In its antibacterial activity tests, the MICs of AC-1370 for *P. mirabilis* were similar to those of cefoperazone (CPZ), and it also proved active against *Pseudomonas aeruginosa*. The drug was efficiently transferred through the placenta and also into female genital tissues. In other words, the intravenous injection of 1 g of the drug was followed by its transfer into the umbilical cord serum to a level corresponding to 36.8 to 203% of the level in the mother serum, and its transfer into the amniotic fluid tended to increase with time until 2 hours 30 minutes after the injection. Its levels in female genital tissues (ovary, oviduct, myometrium, endometrium and portio vaginalis) were also high from one hour after the injection onward.

We clinically administered 2.0 g daily of AC-1370 to a total of 12 patients with pelvic infections (endometritis adnexitis, pelvic peritonitis, parametritis and adnexa abscess) and urinary tract infection (pyelonephritis) by one-shot intravenous injection or intravenous drip, and evaluated as effective in 11 of them (with a response rate of 91.7%). No side effects calling for attention in particular were observed.