

産婦人科領域における AC-1370 の基礎的・臨床的研究

二宮敬宇・長谷川幸生
多治見市民病院産婦人科

要 旨

持田製薬(株)と味の素(株)で開発中の新しい cephalosporin 系抗生物質 AC-1370 について、産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行い次のような結果を得た。

産婦人科領域より分離された *Staphylococcus* 属, *E. coli*, *Klebsiella* 属, 嫌気性グラム陽性球菌に対する AC-1370 の MIC の peak は, 0.78~25 μ g/ml にあった。

Bacteroides 属の約1/3の菌株に対しては, 100 μ g/ml 以上の MIC を示した。

また, 産婦人科領域における, 性器・尿路感染症10例に AC-1370 を投与した結果, 9例(付属器炎, バルトリン腺膿瘍, 子宮内感染, 膀胱炎の各1例および急性乳腺炎の5例)に効果が認められた。

本剤投与期間中, 副作用および検査値の異常は認められなかった。

AC-1370 は味の素(株)中央研究所が創製, 同社と持田製薬(株)により開発された注射用 cephalosporin 剤である。本剤の抗菌スペクトラムは広く, その抗菌力も優れ, *Pseudomonas* 属に及ぶ。また *in vivo* 効果にみるべきものがあるといわれている¹⁾。この AC-1370 の産婦人科領域より分離された細菌に対する抗菌力, および本剤の各種産婦人科感染症に対する臨床効果を検討した。

I. 抗 菌 力

1. 菌株

産婦人科領域より分離された *Staphylococcus* 属107株, *E. coli* 54株, *Klebsiella* 属27株, *Peptococcus* 属106株, *Bacteroides* 属104株を用いた。好気性菌はドルセット卵培地(日水)に室温, 嫌気性菌は20%スキムミルク(雪印)に-40°Cの環境にてそれぞれ保育し, MIC 判定に供した。

2. 方法

好気性菌では日本化学療法学会標準法に準じた。Inoculum size は10⁶ CFU/ml (Muller Hinton Broth の一夜培養菌の100倍希釈)とした。嫌気性菌では *Bacteroides* 属の inoculum size を10⁶ CFU/ml, *Peptococcus* 属のそれを原液とした。嫌気培養には Glovebox 法 (CO₂ 5%, H₂ 5%, N₂ 90% ガス環境; アネロボックス, 平沢製作所)を用いた。培養時間は16~24時間とした。

3. 成績

Fig. 1 に AC-1370 の *Staphylococcus* 属に対する抗菌力を ceftazidime, ceftriaxone と比較して示した。本剤の *Staphylococcus* 属に対する MIC の peak は25~50

μ g/ml にあり MIC₈₀ は50 μ g/ml にあった。他の2剤に比し, 2~4倍弱い抗菌力であった。

Table 1 に *E. coli* に対する抗菌力を示す。本剤の *E. coli* に対する MIC₈₀ は25~50 μ g/ml にあり, 第三世代の cephem でかなり弱い。他の2剤に比し著しく弱く, SM-1652 (cefpiramide) とほぼ同等と考えられる。

Table 2 に AC-1370 の *Klebsiella* 属に対する抗菌力を示す。本剤は *Klebsiella* 属に対し, 比較的強い抗菌力を示したが, 他の2剤には及ばなかった。

Fig. 2 に AC-1370 の嫌気性グラム陽性球菌 (*Peptococcus* 属, *Peptostreptococcus* 属) に対する抗菌力を示す。本剤のこれらの菌属に対する MIC の peak は6.25~12.5 μ g/ml にあり, その MIC₅₀ は3.13~6.25, また MIC₈₀ は12.5~25 μ g/ml であった。とくに言及すべきは本剤の25 μ g/ml 以上に約27%の菌株が感受性を示さなかったことである。著者らが報告した成績では CEZ, CMZ の MIC₈₀ は0.78 μ g/ml, CTM, CPZ のそれは1.56 μ g/ml, また CTX, CZX, LMOX は3.13 μ g/ml であり, 本剤は嫌気性球菌群に対し既存する cephem 系抗生物質の中では弱いものの一つといえる。

Fig. 3 に AC-1370 の *Bacteroides* に対する抗菌力を示す。約1/3の菌株に対し本剤は \geq 100 μ g/ml の MIC を示した。Ceftazidime とほぼ同等の抗菌力を示したが, ceftriaxone に比し劣っていた。

II. 臨 床 的 検 討

多治見市民病院に来院した10名に対し, AC-1370 の臨床的效果を検討した。投与方法は AC-1370 1g を5%

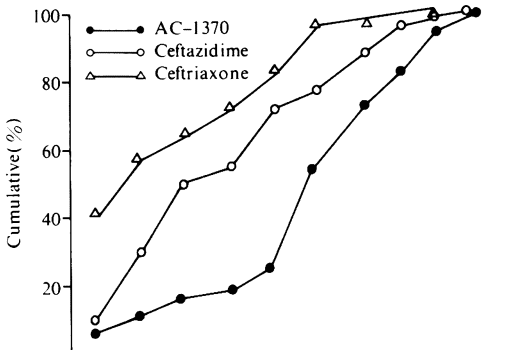
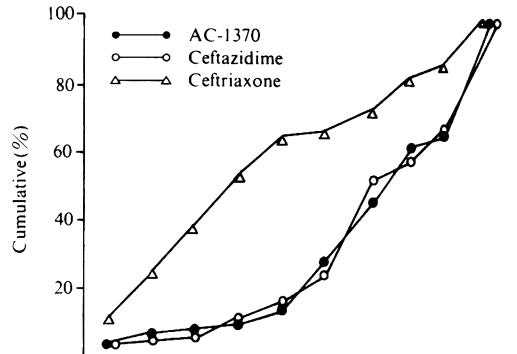
Fig. 2 Antibacterial activity of AC-1370 against Gram positive *Anaerobic cocci*Fig. 3 Antibacterial activity of AC-1370 against *Bacteroides*

Table 3 Clinical efficacy of AC-1370

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Daily dose (g × time)	Duration (day)	Total dose (g)	Remarks	Clinical efficacy	Side effect
1	K.T.	34	Adnexitis	1 × 2	6	12	Fever down WBC Low abdominal pain	Excellent	-
2	S.H.	50	Bartholin's abscess	1 × 2	5	10	Dolor Swelling	Good	-
3	M.A.	26	Wound infection	1 × 2	5	10	Dolor Swelling	Poor	-
4	K.A.	26	Mastitis	1 × 3 1 × 2	4 3	18	Dolor Swelling	Good	-
5	I.T.	28	Mastitis	1 × 2	5	10	Dolor Swelling	Good	-
6	S.F.	32	Mastitis	1 × 2	4	8	Dolor Swelling	Excellent	-
7	Y.K.	28	Mastitis	1 × 2	4	8	Dolor Swelling	Good	-
8	K.Y.	23	Mastitis	1 × 2	8	16	Dolor Swelling	Good	-
9	M.Y.	26	Intrauterine infection	2 × 1	5	10	Lower abdominal pain	Good	-
10	Y.Y.	31	Cystitis	1 × 2	5	10	Miction pain Pollakiuria	Good	-

膿消失せず、他剤に変更、膿消失。無効とした。細菌培養は3回行ったが、いずれも陰性であった。

症例4：乳腺炎，K. A.，26歳

産後15日目，左乳腫の腫脹，疼痛著明。39℃。白血球

数13,000，CRP 6+，入院。その後，発熱は40℃まで上昇，1日3回投与。第3日に解熱するも，疼痛，圧痛持続。その後，自他覚所見改善。有効とした。その臨床経過をFig. 5に示す。

Fig. 4 Adnexitis, K. T., 34 aged

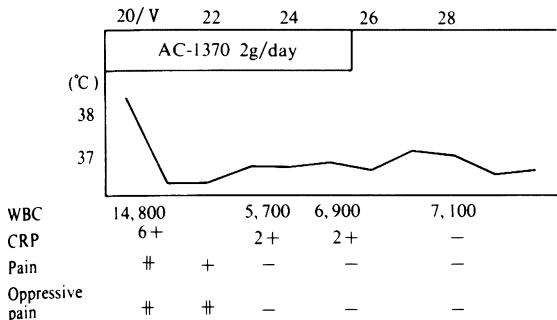
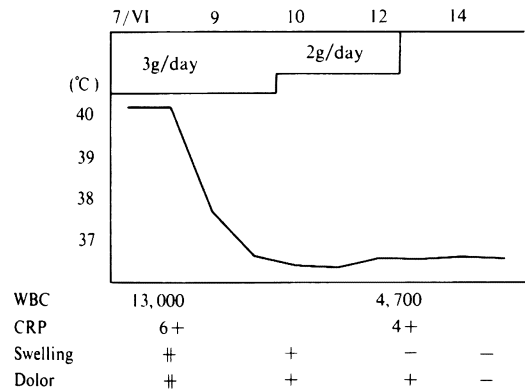


Fig. 5 Mastitis, K. A., 26 aged



症例5：乳腺炎, I. T., 28歳

産褥12日目, 左乳腺の疼痛, 腫脹。白血球数11,100, CRP 2+, 37.0°C発熱。5日間投与により自他覚所見改善。有効とした。

症例6：乳腺炎, S. F., 32歳

産褥13日目, 38°C発熱, 乳腺の疼痛, 腫脹。白血球数13,000, CRP 2+。翌日より解熱, 第2日には疼痛, 腫脹軽快。著効とした。

症例7：乳腺炎, Y. K., 28歳

産褥28日目, 左乳腺腫脹と軽度疼痛, 白血球数12,600, 発熱なし, CRP -。第2日に疼痛消失, 腫脹縮小, 圧痛なし。有効とした。

症例8：乳腺炎, K. Y., 23歳

産褥11日目, 左乳腺腫脹, 疼痛著明, 39°C発熱, 白血球数10,600, CRP > 6+。第3日に解熱。疼痛第8日に消失。有効とした。

症例9：産褥子宮内感染, M. Y., 26歳

産褥5日目より頭痛, 発熱軽度。経過観察するも症状軽快せず。10日目, 子宮内分泌物悪臭, 膿血性, 圧痛著明。CRP 4+。子宮内分泌物より *Peptococcus* を検出。第3日に自他覚症状消失。菌陰性化。有効とした。

症例10：膀胱炎, Y. Y., 31歳

頻尿, 排尿痛, 尿沈渣に WBC 著明。尿より *E. coli* を検出。5日間投与により自他覚所見改善。菌陰性化。有効とした。

10例に AC-1370 を投与し, 付属器炎, 乳腺炎 1例に著効, 乳腺炎 4例とバルトリン腺膿瘍, 産褥子宮内感染,

Table 4 Laboratory findings before and after administration of AC-1370 in clinical cases

Case No.	Name	RBC		Ht		WBC		S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN		Creatinine	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	K.T.	443	455	38.5	39.6	14,800	6,900	12	10	7	7	31	28	11.9	12.9	0.91	0.90
2	S.H.	416	422	37.5	38.6	5,200	4,000	12		6		47		10.2		1.03	
3	M.A.	358	396	33.3	36.8	12,200	4,500	7	9	8	6			21.1	14.6		
4	K.A.	519	463	40.7	35.8	13,000	4,700	10	9	8	15	69	62	19.1	9.1	1.28	0.95
5	I.T.	440	430	40.3	38.3	11,100	4,700	15	11	13	7	51	48				
6	S.F.	422	373	40.2	35.0	13,000	3,700	6	8	3	6	56	53	18.1	18.8	0.76	0.80
7	Y.K.	420	407	39.5	38.3	12,600	8,000	8	8	7	5	72	62	12.8	7.8	1.05	0.74
8	K.Y.	498	487	41.2	39.3	10,600	5,500	12	7	12	6	42	40	10.6	7.7	0.81	0.81
9	M.Y.	481	468	45.7	44.8	9,600	7,000	10	8	8	8	95	85	12.5	10.2	0.8	0.7
10	Y.Y.	459	416		37.0	8,700	2,900	10	10	5	5	34	31				

膀胱炎のそれぞれ1例に有効、帝切後の創感染1例に無効の成績が得られた。

これら10例においてAC-1370投与による副作用はみられなかった。また、本剤投与前後に検索可能であった血液生化学的検査値をTable 4に示す。本剤投与によると考えられる異常値はみられなかった。

III. ま と め

AC-1370は*E. coli*に対しcefpiramideとほぼ同等、*Klebsiella*にはceftazidime, ceftriaxoneより劣っていた。また、嫌気性グラム陽性球菌に対してもあまりよい

抗菌力を示さなかったが、*Bacteroides*にはceftazidimeとほぼ同等であった。

10例にAC-1370を投与し、著効2例、有効7例、無効1例の成績が得られた。

AC-1370投与によると考えられる副作用、血液生化学的異常値はみられなかった。

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) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会：セフェム系抗生物質の選択と適応。名古屋, 1982

ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND CLINICAL TRIAL OF AC-1370 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

KEIU NINOMIYA and YUKIO HASEGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tajimi Municipal Hospital

Antibacterial activity of AC-1370 was determined by agar plate methods against clinical isolates from obstetrical and gynecological infections including urinary tract infections. Against about 80 percents of *E. coli* used this chemotherapeutic agent showed less than 50 $\mu\text{g/ml}$ in MIC. This drug required 50 $\mu\text{g/ml}$ to inhibit 80% of 107 strains of genus *Staphylococcus*.

It also required 50 $\mu\text{g/ml}$ to inhibit 80% of 106 strains of anaerobic Gram positive cocci and *Bacteroides* of 62 strains (63.9%) was susceptible to this concentration of this drug.

Nine out of ten patients with obstetrical or gynecological infections (one case of adnexitis, Bartholine's abscess intrauterine infection and cystitis and 6 cases of acute mastitis) responded well to the administration of AC-1370. This new chemotherapeutic agent did not cause any noteworthy adverse reactions or laboratory data abnormalities throughout this clinical trials.