

産婦人科領域における AC-1370 の基礎的、臨床的検討

山 元 貴 雄・保 田 仁 介・金 尾 昌 明・岡 田 弘 二

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任：岡田弘二教授)

要 旨

新しく開発されたセファロsporin系抗生物質である AC-1370 に関する基礎的、臨床的検討を行い以下の結果を得た。

基礎的検討として AC-1370 1.0g one shot 静注時における血清中濃度、性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。その結果、本剤の血清中濃度は投与後15分で100.0 μ g/ml、投与後1時間で60.0 μ g/ml、投与後2時間35分で16.5 μ g/mlを示した。また性器組織への移行率は、投与後15分から4時間25分まで39.0～112.7%と良好であった。また骨盤死腔液への移行率も投与後30分で23.7%，1時間34.4%，2時間で80.3%，4時間で128.5%と良好であった。

臨床例に対する検討では、子宮内膜炎1例、子宮溜膿腫2例、骨盤腹膜炎2例、骨盤死腔炎1例および陰断端膿瘍1例、計7例の産婦人科感染症に本剤の投与を行った結果、著効3例、有効3例、無効1例となり、有効率は85.7%であった。

自己覚的な副作用および臨床検査値異常は全例に認められなかった。

以上の基礎的、臨床的検討から AC-1370 に産婦人科領域における感染症に対し、有効性があり、かつ安全性にも優れた薬剤であると考えられた。

は じ め に

AC-1370 は、我国で新しく開発された半合成セフェム系抗生物質である。本剤は Fig. 1 に示すように骨格の3位にピリジニウムエタンスルホン酸ナトリウムを有し、さらに7位にイミダゾールジカルボン酸フェニルグリシンを有している。

本剤はグラム陽性菌ならびに *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、さらに *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* などの嫌気性菌

に対しても抗菌力を備えているが、*Serratia* に対する抗菌活性は低い。

本剤をヒトに静脈内投与した時の β 相の血中半減期は約1.8時間であり、体内で代謝を受けることなく投与後8時間までに約80%が尿中に未変化体のまま排泄される¹⁾。

今回、われわれは産婦人科領域における本剤の基礎的検討ならびに臨床的有用性を検討する機会を得たので報告する。

I. 血清および各種移行性の検討

1. 方法

1) 血清、性器組織内濃度の測定法

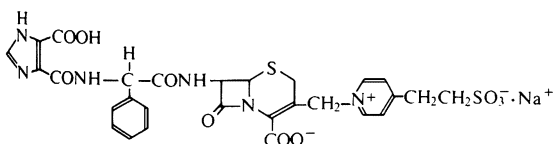
AC-1370 の血清中濃度ならびに性器組織への移行性を検討するため本剤の投与を行った。

投与方法は全例1.0g one shot 静注であり、AC-1370 1.0g を注射用蒸留水20ml に溶解し、末梢静脈より投与を行った。

投与対象は主として単純子宮全摘例であるが、その他の婦人科手術例も含まれている。

単純子宮全摘例では、術中子宮動脈結紮時に子宮動脈血を採取すると同時に末梢静脈血をも採取した。子宮摘

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 Concentration of AC-1370 in serum and tissue after intravenous administration of 1.0 g dose

No.	Name	Age	Body weight (kg)	Time (min)	Serum (μg/ml)		Tissue (μg/g)					
					Peripheral vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endo-metrium	Myo-metrium	Cervix	Portio vaginalis
1	S.Y.	42	45.0	15	100.0	93.0	65.0	39.0	73.6	68.7	65.4	69.7
2	C.M.	40	51.0	20	120.0	135.0			62.1	74.3	124.0	117.0
3	K.I.	70	63.0	20	130.0						53.3	69.3
4	A.K.	48	49.5	25	115.0	110.0	73.9	49.9	57.8	73.1	103.0	84.5
5	R.K.	44	55.0	35	86.0	81.0	45.0	35.7	47.3	53.2	37.6	87.2
6	Y.O.	52	51.0	40	97.0	110.0	66.1	39.5	54.5	59.6	73.7	70.5
7	F.M.	50	45.0	45	89.0	100.0			48.6	61.9	84.6	68.9
8	K.S.	39	47.0	45	79.0	89.0			34.5	39.7	44.9	52.2
9	M.I.	56	50.0	50	34.0	50.0	34.0	22.7	23.3	34.0	29.4	23.4
10	M.K.	38	56.5	55	52.0	50.0	31.0		35.5	38.3	70.2	51.9
11	H.H.	33	51.0	55	43.0	43.0	42.3		37.8		60.5	69.0
12	K.O.	43	54.5	55	64.0	65.0	54.0	52.9		73.6	38.9	65.7
13	H.Y.	43	59.0	60	60.0	63.0	33.0	36.9	33.2	37.3	24.8	26.8
14	T.I.	49	40.0	77	34.0	30.0	29.1	30.1	10.8	32.6	37.5	65.0
15	Y.M.	41	53.0	93	50.0	60.0	25.0	12.1	18.3	22.4	22.6	31.7
16	S.A.	47	52.5	110	59.0	51.0			20.4	17.4	19.1	18.3
17	H.S.	44	52.5	120	43.0	47.0	28.0	30.4	14.4	23.2	29.2	29.7
18	F.K.	56	56.5	150	25.0	23.5	11.5	25.6	6.2	26.7	17.2	19.0
19	H.Y.	43	47.0	155	16.5	20.0	13.0	13.3	9.8	12.2	13.4	18.6
20	S.N.	50	49.0	175	39.0	43.0			19.8	17.9	20.7	25.5
21	A.S.	31	48.0	245	17.0	16.5	8.3	12.0		5.0	12.8	10.3

出を伴わない症例では組織採取時を血流遮断時と解釈し、その時の末梢静脈血を採取した。なお、検体採取時間は本剤投与後15分から4時間5分までである。

採取した血液はただちに血清分離を行い、-30℃にて凍結保存後、濃度測定に供した。

卵管、卵巣、子宮内膜、体部筋層、子宮頸部および子宮腔部の各組織は、採取後生理食塩水にて洗浄し、-30℃にて凍結保存後測定に供した。

血清中ならびに性器組織内の AC-1370 の濃度測定は持田製薬研究所にて *K. pneumoniae* IFO 3317 を検定菌とする bioassay 法により行った。

2) 血清、骨盤死腔液中濃度の測定

広汎子宮全摘後、両側腸骨窩の死腔より経腔的にペーローズドレーンを留置した上で本剤1.0gをone shot 静注し、経時的に肘静脈血および骨盤死腔液を採取した。

検体採取時間は本剤投与後0.5、1、2、4、6時間を原則とした。

2. 結果

1) 血清および性器組織内濃度

本剤1.0g one shot 静注時における血清中および性器組織内濃度を Table 1 に示し、また肘静脈血清中濃度および子宮動脈血清中濃度を Fig. 2 に、性器組織内濃度を Fig. 3 に示した。

肘静脈血清中における AC-1370 濃度は、投与後15分で100.0μg/mlを示し、投与後1時間では60.0μg/ml、投与後2時間35分では16.5μg/mlとなった。一方、子宮動脈血清中における AC-1370 濃度は、投与後15分で93.0μg/ml、投与後1時間では63.0μg/ml、投与後2時間35分後では20.0μg/ml となり、肘静脈血清中濃度とはほぼ同じ値を示した。

性器組織内濃度は各組織によりかなりばらつきが認められるものの、投与後15分で39.0~73.6μg/g、投与後1時間では24.8~37.3μg/g、投与後2時間35分では9.80~18.6μg/gの値を示した。すなわち血清中から性器各組織への本剤の移行率(対肘静脈血清比)は、投与後15分で39.0~73.6%、投与後1時間では41.3~62.2%、投与後2時間35分後では59.4~112.7%と良好であった。

Fig. 2 Serum concentration of AC-1370 after intravenous administration of 1.0g dose

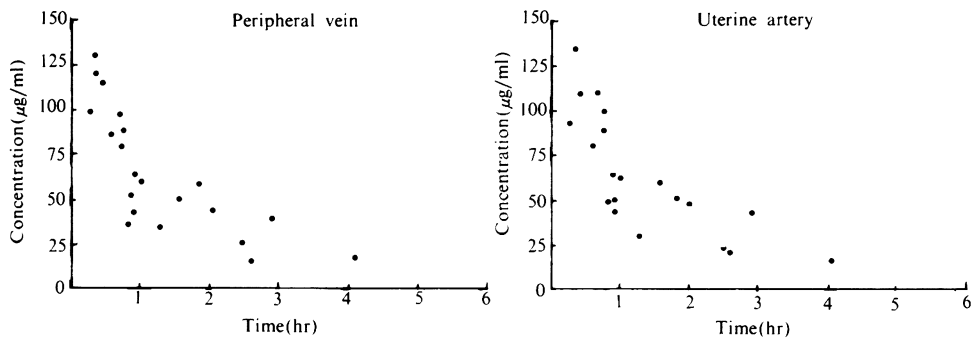


Fig. 3 Tissue concentration of AC-1370 after intravenous administration of 1.0g dose

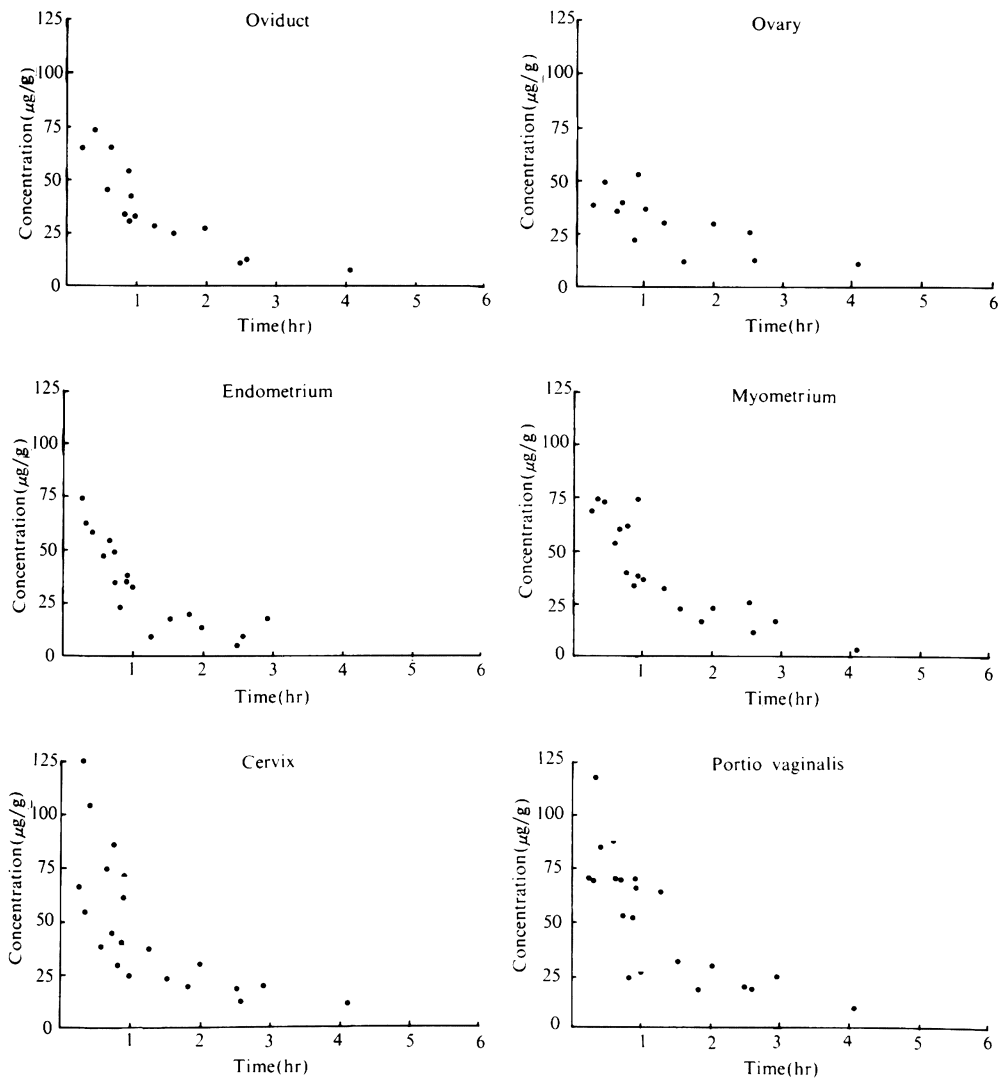
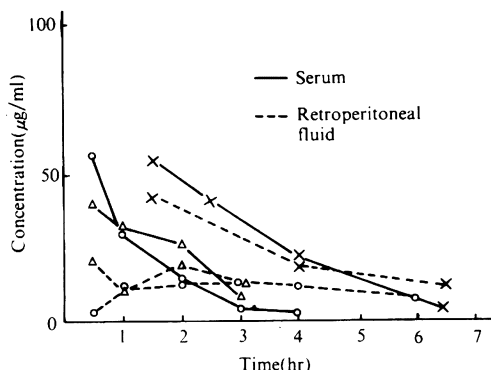


Fig. 4 Concentration of AC-1370 in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0 g/dose



2) 骨盤死腔液中濃度

血清中および骨盤死腔液中における AC-1370 濃度を Fig. 4 に示した。骨盤死腔液中の濃度は投与後30分で平均11.5μg/ml, 1時間で10.5μg/ml, 2時間で16.3μg/ml, 4時間で15.8μg/ml の値を示した。同時に採取した血清中濃度に対する比は, それぞれ23.7, 34.4, 80.3, 128.5%となり, 血清中から骨盤死腔液中への本剤の移行は良好であった。

II. 臨床例の検討

1. 投与対象および効果判定基準

産婦人科領域における感染症7例に本剤を投与し, その有効性および安全性の検討を行った。

Table 2 に投与対象の年齢, 体重, 診断名, 投与方法および投与量, 分離菌, 細菌学的効果, 臨床効果, 副作用の有無を示した。

症例は子宮内膜炎1例, 子宮溜膿腫2例, 骨盤腹膜炎2例, 骨盤死腔炎1例, 膣断端膿瘍1例である。

なお, 効果判定は以下の基準に従って行った。

著効: 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

有効: 主要自他覚症状が, 3日以内に改善の傾向を示し, その後治癒に至った場合

無効: 主要自他覚症状が, 3日経過しても改善されない場合

なお, 切開等の外科的処置を加えた場合は, 著効であっても有効と判定した。

副作用については留意して行い, また本剤投与前後に, 血液一般, 腎機能検査および肝機能検査を実施し, 臨床検査値異常の有無もあわせて検討した。

2. 成績

上記の効果判定基準により得られた結果は Table 2 に示すごとく, 著効3例, 有効3例, 無効1例となり, 有効率は85.7%と好成績であった。

以下各症例の概略を述べる。

症例1は子宮内膜炎である。発熱, 下腹痛を有し, 外子宮口に, 膿性分泌物の付着を認め, 分泌物の培養の結果 *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis* が検出された。本剤投与により, 症状が軽快し, 菌もすべて陰性化したため有効と判定した。

症例2, 3は子宮溜膿腫である。いずれも高度の発熱, 下腹痛, 子宮体部圧痛および悪臭を伴う膿性分泌物の増量が認められ, 子宮内分泌物より症例2では *P. inter-medius*, *B. fragilis* が, 症例3では *B. fragilis*, *S. pneumoniae* がそれぞれ検出された。症例2は本剤投与により自他覚症状および検査値の速やかな改善が認められ, また菌も陰性化したため著効と判定した。しかし症例3は本剤投与にもかかわらず, 自他覚症状の改善が全く認められないため無効と判定した。

症例4, 5は骨盤腹膜炎である。いずれも発熱, 下腹痛を認め, タグラス窩穿刺液より症例4では *E. coli* が検出されたが, 症例5では菌を証明することはできなかった。本剤投与の結果, 症例4は症状および検査値の速やかな改善, さらに菌の陰性化より著効と判定し, 症例5は症状および検査値の改善より有効と判定した。

症例6は骨盤死腔炎である。高熱, 著明な下腹痛を主訴とし, 後腹膜腔分泌物より *E. coli* が検出された。本剤投与により自他覚症状および検査値の改善, 菌の陰性化が認められ有効と判定した。

症例7は子宮全摘後の膣断端膿瘍である。発熱および膣断端部に圧痛を認め, 穿刺により得られた膿汁より *K. pneumoniae* が検出された。本剤投与の結果, 自他覚症状および検査値は改善し, 菌も陰性化したため有効と判定した。

3. 副作用ならびに臨床検査値異常

本剤投与を行った全例に自他覚的な副作用は認められなかった。

また, Table 3 に本剤投与前後の臨床検査値の変動を示したが, 全例に本剤投与に起因する検査値異常の発生は皆無であった。

III. 考 案

近年 β -lactam 系抗生物質, とりわけセフェム系抗生物質の開発は目覚しく, 特にグラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトラムの拡大, 抗菌力の強化がはかられている。

Table 2 Clinical effect of AC-1370

Case No.	Name	Age	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Administration			Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Route	Daily dose (g×time)	Total (g)				
1	H.M.	54	58	Endometritis (Uterine corpus cancer)	d.i.v.	2 × 2	30	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	Eradicated	Good	(-)
2	H.M.	54	58	Pyometra (Uterine corpus cancer)	d.i.v.	2 × 2	24	<i>Peptostreptococcus intermedius</i> <i>B. fragilis</i>	Eradicated	Excellent	(-)
3	M.I.	66	43	Pyometra (Uterine corpus cancer)	d.i.v.	1 × 2	10	<i>B. fragilis</i> <i>S. pneumoniae</i>	Unknown	Poor	(-)
4	K.K.	51	50	Pelvic peritonitis (Uterine cervical cancer)	d.i.v.	2 × 2	28	<i>E. coli</i>	Eradicated	Excellent	(-)
5	T.T.	51	50	Pelvic peritonitis (Uterine cervical cancer)	d.i.v.	2 × 2	28			Good	(-)
6	K.K.	49	52	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.v.	2 × 2	28	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	(-)
7	H.H.	28	41	Vaginal stump abscess (Displasia of uterine cervix)	d.i.v.	1 × 2	10	<i>K. pneumoniae</i>	Eradicated	Excellent	(-)

Table 3 Laboratory findings

Case No.	RBC (×10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Plts (×10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		BSR (mm/hr)		CRP		s-GOT (KU)		s-GPT (KU)		A-IP (KAU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	387	361	9,400	10,400	28.5	28.4	11.5	11.0	35.2	32.9	59*	96	3+*	1+	16	31	8	25	9.7	15.9	12	15	0.8	1.0
2	289	316	10,800	8,900	26.3	43.2	7.7	8.8	24.1	27.8	162	137*	6+	1+	10	20	8	11	18.1	12.1	12	11	1.0	0.9
3	275	311	24,900	14,300	41.6*	30.9	7.0	7.8	23.0	24.3	118	97	7+*	4+	19*	25	6*	11	8.9*	9.3	12*	11	0.8*	
4	404	398	3,700	6,500	22.3	27.1	12.7	12.7	38.2	38.3	26	66*	7+*	1+	220	47	420	54	16.1	10.4	8	9	0.7	0.8
5	360	340	7,400	4,900	31.0	40.1	11.2	10.8	33.7	32.0	26	26	2+	1+	16	19	6	9	4.0	4.1	8	10	0.7	0.6
6	513	455	2,300	2,300	14.2	16.2	13.5	13.6	46.5	41.4	24*	32	5+*	2+	56	36	67	38	11.0	10.8	6*	7	0.5*	0.6
7	389	391	8,200	5,800	20.8	23.5	12.0	11.9	36.8	36.7	40.5	13	2+	-	16	19	19	18	4.3	4.4	8	11	0.5	0.6

B : Before administration, A : After administration, * : During administration

今回検討を行った AC-1370 は、いわゆる第 3 世代のセフェム系抗生物質であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特に *Pseudomonas* 属を含むグラム陰性桿菌に対して良好な抗菌力を示す。

とりわけ本剤の際立った特徴として *in vitro* より *in vivo* の効果が認められていることがあげられている¹⁾。

本剤を静脈内投与した場合の血清中濃度は既存の同系統の薬剤と同程度であるが、組織中への移行は良好であると報告されている¹⁾。

今回、われわれが検討を行った結果、本剤 1.0g one shot 静注時における性器各組織への移行率は、投与後 15 分から 4 時間 25 分まで 39.0~112.7% と良好であった。また本剤の骨盤死腔液中への移行も良好であり、投与後 30 分で 23.7%、投与後 4 時間で 128.5% の値を示した。これらの値は、最近当教室で検討を行った同系統の薬剤とはほぼ同程度であった^{2,3)}。

臨床例に対する検討では、子宮内膜炎、子宮溜膿腫、

骨盤腹膜炎、骨盤死腔炎、膣断端膿瘍などの産婦人科感染症計 7 例に本剤の投与を行った結果、著効 3 例、有効 3 例、無効 1 例となり、有効率は 85.7% であった。

本剤投与に関する自他覚的な副作用ならびに臨床検査値異常は全例に認められなかった。

以上の基礎的、臨床的検討から、AC-1370 は産婦人科領域の感染症に対して有効性があり、また安全性の高い薬剤であると考えられた。

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) 山元貴雄、保田仁介、金尾昌明、岡田弘二：産婦人科領域における Ceftazidime (SN-401) の基礎的、臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 37 : 23~27, 1984
- 3) 山元貴雄、保田仁介、金尾昌明、岡田弘二：産婦人科領域における Cefpiramide (SM-1652) の基礎的、臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 37 : 141~151, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AC-1370 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA, MASAOKI KANAO and HIROJI OKADA
Department of Obstetrics and Gynecology Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. HIROJI OKADA)

Fundamental and clinical studies on AC-1370, a new cephalosporin antibiotic, were performed with the following results.

1. Concentration of AC-1370 was examined in serum, internal genital organs and retroperitoneal fluid after single intravenous administration of 1.0 g dose.

The transfer of AC-1370 to the internal genital organs was very good and its ratio to venous serum level was about 39.0 ~ 112.7%.

The transfer of AC-1370 to retroperitoneal fluid was also good and its ratio to venous serum level was about 23.7 ~ 128.5%.

2. In clinical trial, AC-1370 was given to 7 patient with obstetrical and gynecological infection.

Efficacy was excellent in 3 cases, good in 3 cases, poor in 1 case and efficacy rate was 85.7%.

Neither side effect nor abnormal laboratory findings was observed in any of the patients studied.