

尿路感染症に対する AC-PC の応用 —基礎的および臨床的研究—

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室（主任：大越正秋教授）

大 越 正 秋
名 出 頼 男
川 村 猛
川 上 隆
鈴 木 恵 三
長 久 保 一 朗

STUDY ON AC-PC AGAINST URINARY TRACT INFECTION —FUNDAMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION—

Masaaki OHKOSHI, Yorio NAIDE, Takeshi KAWAMURA,
Takashi KAWAKAMI, Keizo SUZUKI and Ichirō NAGAKUBO

*From the Department of Urology, Keio University School of Medicine
(Chairman: Prof. M. Ohkoshi, M. D.)*

Evaluation of AC-PC or 6-(aminocyclohexane carboxamide) penicillanic acid has been done in the laboratory and clinically. By oral administration of single dose of 250 mg, peak blood level of 10 γ /ml was attained at 30 minutes after administration which showed rapid absorption of the drug in the alimentary tract. About 40 % of the amount taken was excreted in urine within 2 hours with peak level of 2,000 γ /ml. Minimal inhibitory concentration of AC-PC was much higher against Gram-negative rod bacteria than that of ampicillin or carbenicillin. However, AC-PC has been effective in the treatment of primary acute infections of the urinary tract. The pathogens were mostly *E. coli* strains. The effectiveness of this drug in the treatment of simple urinary infections might be due to high drug level in urine which exceeds minimal inhibitory concentration against the pathogens.

合成ペニシリンの一種である 6(1-aminocyclohexane carboxamide) penicillanic acid (AC-PC) について若干の基礎的研究および臨床成績をえたので報告する。

基 礎 的 実 験

1) 感受性

尿路感染症患者より分離した菌株の一部を使用し、AC-PC, AB-PC, CB-PC, CER の MIC を測定し比較検討した。Table 1 のごとく AC-PC の MIC は AB-PC, CB-PC, CER に比べて一般に高く、特に *E. coli*, *Proteus mirabilis* においては 10~20 倍高い値

を示している。次に実際に AC-PC を投与した患者より分離した菌株 (*E. coli* 6 例) につき AC-PC, AB-PC, CER の MIC を測定し比較したところ、Table 2 に示すごとく、ほぼ Table 1 の *E. coli* についてと同様の結果をえた。なお、薬剤含有寒天平板を普通寒天培地および、合成培地 (Davis の minimal medium)¹⁾ を用いて作製し、前者を用いたときの MIC 値が後者のそれより高ければ、普通寒天培地（同時におそらくは他の種類のものにも）中に AC-PC の抗菌作用を阻害する物質が含まれることになるが、両者を用いた MIC 値に差は見られなかった (Table 2)。

2) 血中濃度、尿中濃度 および 尿中回収率 AC-PC

Table 1 AC-PC の保存株 MIC

Organism	Strain No.	MIC γ /ml			
		AC-PC	AB-PC	CB-PC	CER
E. coli	1	5	1	<0.5	2.5
	5	100	2.5	5	2.5
	10	25	2.5	2.5	2.5
	14	100	10	5	5
	24	100	2.5	1	2.5
	37	100	5	5	2.5
	61	50	2.5	2.5	2.5
	79	100	2.5	2.5	5
	101	50	2.5	5	5
	104	50	2.5	2.5	5
Citrobacter	205	100	2.5	2.5	100
Klebsiella	76	>500	>500	>500	50
	313	>500	50	—	—
	343	>500	>500	50	>500
Cloaca	402	250	100	2.5	500
	403	250	50	25	—
Proteus mirabilis	503	25	2.5	<0.5	2.5
	516	25	<0.5	<0.5	2.5
Morganela	617	100	100	2.5	250
	618	100	2.5	1	—
Rettgerella	743	>500	500	500	5
Pseudomonas	1007	>500	500	2.5	>500
	1015	>500	>500	250	>500
	1031	>500	>500	100	>500
K-12 R306		10	1	1	2.5
R743		>500	>500	>500	50
PM-1 R743		>500	>500	>500	500

Table 2 MIC の合成培地上および普通寒天培地上での比較

	AC-PC		AB-PC	CER
	minimal medium	普通寒天培地		
1. E. coli	50	50	3 $\geq$	3 $\sim$ 15
2. E. coli	50	50	3 $\geq$	3 $\sim$ 15
3. E. coli	50	50	3 $\geq$	3 $\geq$
4. E. coli	100	50	3 $\sim$ 15	3 $\sim$ 15
5. E. coli	100	50	3 $\geq$	3 $\sim$ 15
6. E. coli	100	100	3 $\geq$	3 $\sim$ 15

250mg を 1 回経口投与し、検定菌として Streptococcus hemolyticus の Cook 株を使用し重層法により測定した。Table 3, 4 は成人男子 4 名の平均である。

血中濃度は Fig. 1 に示すごとく 30 分で peak になり 2 時間で急激に減少し 4 時間で測定不能となった。

尿中濃度および尿中回収率は Fig. 2 に示すごとくで、尿中濃度は、1 時間で peak になり、そのとき 2000 γ /ml 近い高い値を示している。その後、しだいに減少し 4 時間で 100 γ /ml、6 時間でほぼ 0 となった。尿中回収率は 6 時間で約 50% で、その 80% は 2 時間以内に回収されている。

3) AC-PC の β -lactamase による分解 (Table 3)
 β -lactamase は penicillinase, cephalosporinase の

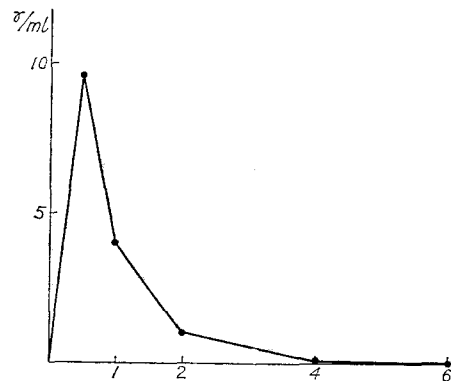


Fig. 1 AC-PCの血中濃度 (250mg 1回投与, 成人男子4名の平均)

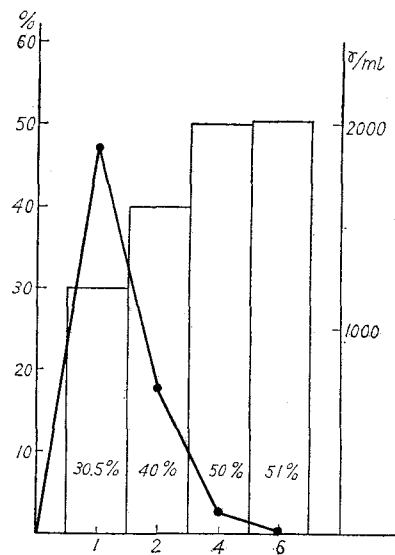


Fig. 2 AC-PC 250mg 1回経口投与時の尿中濃度および尿中回収率

総称ともいえるが、その substrate profile や、各 substrate に対する 結合能や分解能は、産生株によって異なる。またグラム陰性菌の β -lactamase は cephalosporinase としての性質をもったものが多い。penicillinase としての性質の強いものの代表は penicillinase 耐性マーカーをもつ R 因子の感染した菌の産生する酵素で、今回はこれを用い検討した。

Novick の micro-iodometric assay²⁾ に準じた方法で、菌浮遊液の sonicate の 20,000×g 遠沈上清を粗酵素とした。AC-PC は、酵素に対する affinity は、AB-PC よりは低い、CER よりは高く、この面では、一見 AB-PC より有利のようであるが、分解の、maximal velocity は三者中最高であった。した

Table 3 Susceptibility of AC-PC to penicillinase from *E. coli* K-12 & Rpc-743

Substrate	V _{max}	K _m
AC-PC	557	4×10^{-4}
Ampicillin	75	4×10^{-5}
Cephaloridine	145	1.4×10^{-3}

Enzyme activity : measured at 20° & pH 7.0 by micro-iodometric assay.

V_{max} : expressed as μ moles hydrolysed/mg protein/min

K_m : expressed as M.

Table 4

診 断 名	投 与 前			投与量 (g)	投 与 後			効果	副作用
	尿 所 見		尿 培 養		尿 所 見		尿 培 養		
	蛋白	白血球			蛋白	白血球			
1. 急性膀胱炎	卅	多 数	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×2	+	5~6/	陰 性	有効	なし
2. 急性膀胱炎	+	多 数	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×3	+	3~4/	陰 性	有効	なし
3. 急性膀胱炎	+	多 数	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×3	+	3~4/	陰 性	有効	なし
4. 急性膀胱炎	+	多 数	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×4	±	3~4/全	陰 性	有効	なし
5. 急性膀胱炎	卅	50~60/	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×4	—	1/3~4	陰 性	有効	なし
6. 急性膀胱炎	卅	100/	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×4	—	1/10~12	陰 性	有効	なし
7. 急性膀胱炎	卅	10/	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×4	—	—	陰 性	有効	なし
8. 急性膀胱炎	卅	多 数	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×4	—	2~3/	陰 性	有効	なし
9. 急性膀胱炎	+	20~30/	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×5	—	—	陰 性	有効	なし
10. 急性膀胱炎	+	多 数	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×7	—	—	陰 性	有効	なし
11. 急性膀胱炎	+	多 数	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×7	—	—	陰 性	有効	なし
12. 急性膀胱炎	+	多 数	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×7	—	3~4/全	陰 性	有効	なし
13. 急性膀胱炎	+	2~3/	E. coli 10 ⁵ /ml<	1.0×7	+	1/5~6	E. coli 180/ml	有効 やや	なし
14. 急性膀胱炎	+	5~10/	E. coli 10 ⁵ /ml<	0.5×7	±	1/3~4	陰 性	有効	なし
15. 急性膀胱炎	—	20/	Proteus 10 ⁵ /ml<	1.0×4	—	2~3/	陰 性	有効	なし
16. 急性膀胱炎	+	30~50/	Staph. epi. 10 ⁵ /ml<	1.0×7	—	—	陰 性	有効	なし
17. 急性膀胱炎	—	多 数	Staph. epi. 10 ⁵ /ml<	1.0×7	—	—	陰 性	有効	なし

Table 5 尿道炎における尿道分泌液所見

診 断 名	投 与 前		投与量 (g)	投 与 後		効 果	副 作 用
	淋 菌	白血球		淋 菌	白血球		
1. 淋菌性尿道炎	卅	卅	1.0×2	—	—	有 効	な し
2. 淋菌性尿道炎	卅	卅	1.0×2	—	—	有 効	な し
3. 淋菌性尿道炎	+	卅	1.0×2	—	卅	やや有効	な し
4. 淋菌性尿道炎	卅	卅	1.0×2	—	+	やや有効	な し
5. 単純性尿道炎	rods + cocci +	卅	1.0×3	—	—	有 効	な し

がって菌体内の薬剤濃度分布がよくわかっていない現在、AB-PC とどちらが有利かは速断できない成績といえよう。(なお、standard の方法では 30°C で反応させるが、このときは、機械の都合で 20°C で実験を行なった。standard 条件では Km 値は約 1/10, maximum velocity は約 3 倍となる)。なお、Pollock³⁾ などのいう、physiological efficiency は AC-PC が 16, AB-PC は 20 とほぼ等しい。しかし、CER のみ 1 と小さく、低濃度で酵素分解を受けにくい薬剤といえるし、現に、この酵素を産生する菌に対する MIC も AB-PC や AC-PC より低い。

臨床成績

対象とした疾患は MIC の高いことから慢性尿路感染症は除外し、急性症のみについて用いてみた。すなわち急性膀胱炎 17 例、急性淋菌性尿道炎 4 例、単純性尿道炎 1 例、計 22 例である。投与量は小児の 1 例を除き全例 1 日 1.0 g である。投与期間は 2～7 日である。

Table 4 に示すごとく、急性膀胱炎については、1 例を除き、2～3 日で全例菌の陰性化および尿所見の改善を認めている。菌の陰性化を認めない症例についても著明な菌の減少をみている。

起炎菌は、E. coli 14 例、Proteus 1 例、Staph. epi. 2 例であった。再発については検討していない。

淋菌性尿道炎および単純性尿道炎については Table 5 に示すごとく投与期間は 2～3 日であるが、全例において、尿道分泌液中の菌の陰性化が認められる。なお 1, 2 の症例については、尿道分泌液中の菌の消失が 12 時間、白血球消失が 48 時間であった。3, 4 の症例では菌の消失が 24 時間、白血球は 48 時間ではまだ認めている。単純性尿道炎については、時間的経過をみていなかった。

副作用

われわれは過去 PC ショックの既応のあることを知らず AC-PC 投与後に呼吸困難をきたした症例を経験した。その症例について述べると来院 2 日前より排

尿終末時不快感を認めた。尿所見蛋白(±), RBC 1～2/GF, WBC 2～3/GF, 上皮(+), rods (++)、急性膀胱炎と診断 AC-PC を投与した。AC-PC 250mg 内服後 30～40 分して全身の urticaria を認めた。ネオレスタミン 1 A 筋注するも 10 分後悪感戦慄、呼吸困難も認めた。そのとき血圧 170/80 脈搏 80 整、緊張良好なるも、呼吸困難は増強の傾向を認めたので、酸素吸入開始、ソルコーテフ 40mg 筋注した。20～30 分後より urticaria および呼吸困難は消失した。

他の症例については全く副作用を認めなかった。

考 察

以上総括するとわれわれの対象とした疾患は、急性症のみであるが 22 例中有効 19 例、やや有効 3 例と全例に効果が認められた。AB-PC, CB-PC, CER と比較して AC-PC の MIC が高い値をとるにもかかわらず、良い結果がえられたことは、AC-PC の血中への移行が良いこと、および高い尿中濃度がえられることによるものと思われる。

なお、慢性感染症に対しては、適当な症例つまり、感受性ある菌による感染例があった場合に選択投与して見る必要があるが、実際には、慢性感染症症例の大部分が penicillin-cephalosporin 系薬剤に対し高度耐性を有する細菌によるものゆえ、適応症例を見いだすことはかなり困難と思える。

文 献

- 1) Davis, B. D. & Mingioli, E. S.: J. Bacteriol., 60: 17, 1950.
- 3) Novick, R. P.: Biochem. J., 83: 236, 1962.
- 3) Pollock, M. R.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1964: 292.

(1969年8月11日特別掲載受付)