

AC-1370の基礎的・臨床的検討

大沼 菊夫・青沼 清一・渡辺 彰・佐々木 昌子
大泉 耕太郎・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

要 旨

患者喀痰より分離された各種細菌に対する AC-1370の MIC を、4 薬剤 (CMZ, CTM, CPZ および CZX) と比較しつつ測定するとともに、呼吸器感染症患者 7 例 (肺炎 4 例, 肺化膿症 1 例および慢性気道感染症 2 例) と肺癌に併発した胸壁膿瘍 1 例に本剤を投与し、臨床的検討を行った。

K. pneumoniae に対する本剤の MIC₅₀ は 3.13 μg/ml とすぐれていたが、*S. aureus*, *E. coli*, *E. cloacae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* に対しては、他剤に及ばないことが多かった。

在宅発症の呼吸器感染症 7 例のすべてに対して本剤は有効であった。3 例で *H. influenzae*, 1 例で *S. pneumoniae* が起炎菌と推定されたが、本剤によりいずれも消失した。院内発症の胸壁膿瘍に対しては無効であった。本剤投与中に発疹が 2 例に、好酸球増多が 1 例に、S-GPT 値の上昇が 1 例にそれぞれ認められたが、いずれも軽度であった。

緒 言

新しく開発された cephalosporin 系の抗生物質 AC-1370 は、連鎖球菌属の多く、*H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* などにすぐれた抗菌力を有すると報告されており、呼吸器感染症の治療薬としても期待できる。

今回私たちは、患者喀痰由来の種々の菌株に対する本剤の抗菌力を測定するとともに、呼吸器感染症患者に本剤を投与し、その臨床的効果および副作用について検討したので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 方法

東北大学抗酸菌病研究所および仙台厚生病院の患者の喀痰から得られた計 120 株 (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* 各 20 株ずつ) に対する AC-1370 の最小発育阻止濃度を、Dynatech MIC-2000 system を用いて測定した。比較のため、CMZ, CTM, CPZ および CZX についても同じ菌株に対して同様の測定を行った。

2. 成績 (Table 1)

S. aureus に対する本剤の抗菌力は (MIC₅₀ = 12.5 μg/ml, MIC₇₅ = 25 μg/ml, MIC₉₀ > 100 μg/ml) (以下略記する) であり、他の 4 薬剤と比べると劣っていた。*E. coli* および *K. pneumoniae* に対しても、本剤は他の 4 薬剤より劣

るが、*E. coli* では (12.5, >100, >100) と耐性株が多かったのに対し、*K. pneumoniae* では (3.13, 25, 50) と、本剤はまずまずの成績を示した。*E. cloacae* および *S. marcescens* に対しては、それぞれ (50, >100, >100), (12.5, 100, >100) であり、CMZ, CTM にはやや勝るものの、CPZ, CZX には及ばない成績であった。*P. aeruginosa* の被検株には多剤耐性株が多く含まれていたが、本剤の抗菌力は (25, >100, >100) であり、CPZ よりやや劣る程度であった。

II. 臨床成績 (Table 2, 3)

1. 対象と薬剤投与法

当科に入院した 7 例の呼吸器感染症患者 (内訳は肺炎 3 例, 胸膜炎を伴う肺炎 1 例, 肺化膿症 1 例, 気管支拡張症 1 例およびびまん性汎細気管支炎 1 例) と、肺癌に併発した胸壁膿瘍 1 例に、本剤を投与した。患者の年齢分布は 30, 40, 50, 60 および 70 歳台がそれぞれ 1, 1, 2, 1 および 3 例であった。体重は 43 kg から 58 kg にわたり、平均 51.3 kg であった。

症例 8 の例を除き、本剤 1 g を 100 ml の生理食塩水に溶解し、1 日につき 2 回、それぞれ 60 分かけて点滴静注した。症例 8 の例では、朝は 2 g を 2 時間で、夕は 1 g を 1 時間で点滴静注した。総投与量は 14~42 g, 平均 27.5 g であった。

Table 1 *In vitro* susceptibility: MIC ($\mu\text{g/ml}$)1) *S. aureus* 20 strains

	MIC ₅₀	MIC ₇₅	MIC ₉₀
AC-1370	12.5	25	>100
CMZ	3.13	3.13	12.5
CTM	1.56	1.56	3.13
CPZ	3.13	3.13	12.5
CZX	1.56	3.13	>100

4) *E. cloacae* 20 strains

	MIC ₅₀	MIC ₇₅	MIC ₉₀
AC-1370	50	>100	>100
CMZ	>100	>100	>100
CTM	>100	>100	>100
CPZ	1.56	12.5	100
CZX	0.78	12.5	50

2) *E. coli* 20 strains

	MIC ₅₀	MIC ₇₅	MIC ₉₀
AC-1370	12.5	>100	>100
CMZ	1.56	3.13	3.13
CTM	0.39	1.56	12.5
CPZ	0.78	25	>100
CZX	≤ 0.1	0.2	1.56

5) *S. marcescens* 20 strains

	MIC ₅₀	MIC ₇₅	MIC ₉₀
AC-1370	12.5	100	>100
CMZ	25	>100	>100
CTM	50	>100	>100
CPZ	1.56	6.25	>100
CZX	0.2	0.39	1.56

3) *K. pneumoniae* 20 strains

	MIC ₅₀	MIC ₇₅	MIC ₉₀
AC-1370	3.13	25	50
CMZ	1.56	3.13	100
CTM	0.39	0.39	100
CPZ	0.39	3.13	6.25
CZX	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1

6) *P. aeruginosa* 20 strains

	MIC ₅₀	MIC ₇₅	MIC ₉₀
AC-1370	25	>100	>100
CMZ	>100	>100	>100
CTM	>100	>100	>100
CPZ	12.5	>100	>100
CZX	50	>100	>100

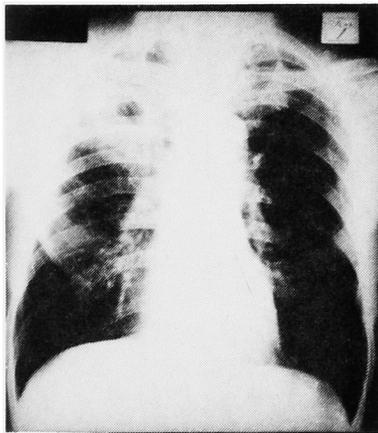
Table 2 Clinical results with AC-1370

Case No.	Age (yrs)	Sex	Diagnosis	Daily doses & Duration (days)	Isolated organisms	Clinical effect	Side effect
1	32	F	Pneumonia	1 g \times 2 14	<i>H. influenzae</i> → N.F.	Good	(-)
2	46	F	Pneumonia	1 g \times 2 11	Sputum (-) → <i>E. cloacae</i>	Good	Eruption Eosino. \uparrow
3	73	F	Pneumonia	1 g \times 2 14	<i>H. influenzae</i> → N.F.	Good	(-)
4	72	F	Pneumonia with pleuritis	1 g \times 2 14	<i>S. pneumoniae</i> → N.F.	Good	S-GPT \uparrow
5	70	M	Lung abscess	1 g \times 2 14	N.F. → <i>E. agglomerans</i>	Excellent	(-)
6	53	F	Bronchiectasis	1 g \times 2 7	<i>H. influenzae</i> → N.F.	Good	Eruption
7	65	F	Diffuse panbronchiolitis	1 g \times 2 16	N.F. → <i>S. marcescens</i>	Good	(-)
8	58	F	Abscess of the chest wall (Lung cancer)	2 g + 1 g 14	(-) → <i>A. faecalis</i>	Poor	(-)

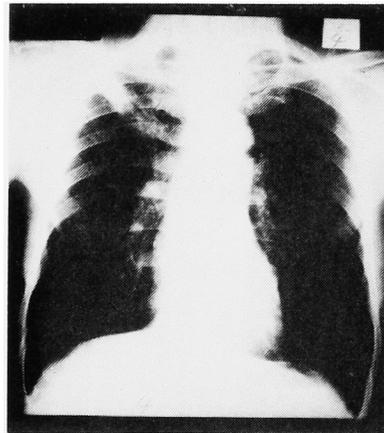
Table 3 Body temperature and laboratory findings before and after administration of AC-1370

Case No.	Time	B.T. (°C)	WBC	CRP	ESR 1° (mm)	RBC (× 10 ⁴)	Plt (× 10 ⁴)	Eosino. (%)	S-GPT	ALP (~ 210)	S-Cr (mg/dl)
1	B	37.1	9,900	1+	53	450	39.1	9.5	12	134	0.7
	A	<37	6,100	—	8	423	24.9	14	16	127	0.6
2	B	38.2	9,500	±	53	409	28.0	3	8	142	0.6
	A	<37	6,400	—	26	389	27.3	14	11	110	0.7
3	B	37.1	6,500	1+	55	384	23.5	0	5	151	0.6
	A	<37	4,400	±	26	404	21.2	0.5	11	146	0.6
4	B	37.1	6,000	2+	53	388	20.9	0.5	8	184	0.7
	A	<37	2,800	—	20	385	21.4	3	30	140	0.6
5	B	37.9	10,900	4+	88	380	36.0	2.5	66	259	0.8
	A	<37	6,700	±	N.T.	385	32.0	6	56	206	0.8
6	B	<37	6,500	—	30	366	35.1	2	9	189	0.5
	A	<37	4,900	—	47	396	35.4	2	10	166	0.6
7	B	37.5	10,700	5+	60	518	31.3	3.5	23	213	0.9
	A	<37	6,100	±	32	499	30.4	3.5	22	210	0.8
8	B	38.1	10,100	2+	13	322	65.5	2.5	9	162	0.4
	A	37.2	13,400	3+	2	471	27.1	2	11	168	0.4

Fig. 1 Chest X-ray findings before and after administration of AC-1370 in a case with lung abscess (Case 5)



① Before



② 14 days after

2. 臨床的効果の判定基準

臨床的効果については、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)および無効(poor)の4段階に分け、主治医の意見により決定したが、おおむね次の基準によっ

た。

著効：薬剤投与により急速に治癒に至ったもの。

有効：経過は速やかではないが治癒に至ったもの。

やや有効：症状または検査所見の一部に改善を認める

が治癒には至らなかったもの。

無効：症状および検査所見に有意な改善が認められないもの。

3. 臨床的効果

急性呼吸器感染症の5例（症例1～5）に対するAC-1370の臨床的効果の内訳は著効1例，有効4例であり，慢性気道感染症の2例（症例6，7）に対してはいずれにも有効であった。これらのうち3例では *H. influenzae* が，1例では *S. pneumoniae* が起炎菌であると推定されたが，本剤はこれらのすべてを消失させた。本剤使用後に3例で，喀痰中に *Enterobacter* 属または *S. marcescens* が出現したが，いずれも炎症をひきおこさなかった。症例5は，内径4.5cmの空洞を有する肺化膿症であったが，本剤の2週間投与により空洞は消失し（Fig. 1），他の検査所見および症状もほぼ正常化した。

症例8は，肺癌に併発した胸壁膿瘍であり，当初CPZが効果的であったが副作用のために中止した。本剤に変更したところ再び発熱などの症状が悪化したので，本剤は無効と判定した。本剤投与中に膿汁から *Alcaligenes faecalis* が検出された。

4. 副作用

本剤を投与した8例の患者のうち2例に発疹がみられた。1例では本剤投与開始時から7日目に，別の1例では10日目に出現したが，いずれも軽度であり，本剤の中止1日後には消失した。また好酸球増多およびS-GPT

値の上昇がそれぞれ1例ずつにみられたが，これらも軽度のものであり，本剤の中止により速やかに回復にむかった。

III. 考 按

肺炎や慢性気道感染症では，*S. pneumoniae* および *H. influenzae* が起炎菌となることが多い。AC-1370は，これらの菌に対して *in vitro* ですぐれた抗菌力を示すことが知られている¹⁾が，今回私たちは，*H. influenzae* による肺炎2例，慢性気道感染症1例および *S. pneumoniae* による肺炎1例に本剤を投与し，本剤がこれらの菌を消失せしめ，疾患の治癒または寛解をもたらすことを確認した。起炎菌不明例を加えた呼吸器感染症7例全部に対して本剤が著効または有効であった点，また重篤な副作用がみられなかった点は，本剤の有用性を強く支持すると考える。

しかし私たちの *in vitro* の実験成績では，本剤の黄色ブドウ菌，腸内細菌科，緑膿菌に対する抗菌力は，他の β -lactam 系薬剤よりも劣ることが多いので，院内感染例や菌交代症例には，本剤は第1選択とはなり難いかもしれない。

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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AC-1370

KIKUO ONUMA, SEIICHI AONUMA, AKIRA WATANABE, MASAKO SASAKI,
KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

The MICs of AC-1370 against 120 bacterial strains from patients' sputum were compared with those of cefmetazole, cefotiam, cefoperazone and ceftizoxime by Dynatech MIC-2000 system, and the efficacy of AC-1370 in the treatment of eight patients (four patients with pneumonia, one with lung abscess, two with acute exacerbation of chronic respiratory tract infection and one with abscess of the chest wall) was evaluated.

The results of *in vitro* tests revealed that AC-1370 was active against *Klebsiella pneumoniae* (MIC₅₀ = 3.13 µg/ml, 20 strains) but was not so active against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* as all or some of the above four other antibacterial agents.

Two or three grams of AC-1370 per day were given to the patients by intravenous drip infusion. Clinical response to the treatment with AC-1370 was good in all of seven community-acquired respiratory infections. Three strains of *Haemophilus influenzae* and one strain of *Streptococcus pneumoniae* were considered to be causative organisms in four patients and were all eradicated. This drug was not effective against a patient with chest wall abscess combined with lung cancer. As for side effects during the treatment, eruption occurred in two cases, elevation of S-GPT values in one and eosinophilia in one. But all of these abnormalities were slight and were normalized soon after cessation of the drug.