

呼吸器感染症に対する AC-1370 の使用経験

林 泉・阿部 達也

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

要 旨

第3世代 cephem とされる AC-1370 を RTI 13症例に使用し、薬効と安全性および有用性について検討した。

対象は肺炎10例、肺炎と膿胸合併1例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎の急性増悪1例である。

1回1gを1日2回点滴静注し5日間(9回)の投与で中止した1例を除き10日間投与1例、14日間10例、17日間1例であった。

本剤投与前に喀痰から起炎菌が分離されたものは4株あり、 β -*Streptococcus*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* がそれぞれ1株ずつであったが、すべてが除菌された(除菌率100%)。また、臨床効果は、13症例中著効6例、有効6例、やや有効1例であった(有効率92.3%)。

副作用は1例にみられた。Drug feverであった。また GOT, GPT の一過性軽度上昇2例と好酸球増多が1例みられた。

以上から本剤は第3世代 cephem 剤として有効かつ有用なものであると評価する。

はじめに

AC-1370 は味の素中央研究所と持田製薬で開発された cephalosporin 剤である。Fig. 1 に示すような構造を有し、第3世代 cephem 系に属し、*Pseudomonas* を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。 β -lactamase に安定であるが *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter* に対し他の第3 cephem より抗菌力においてやや劣る。しかし AC-1370 投与により phagocytosis 能が2倍程度上昇するなど、*in vivo* における治療効果が他のものよりよいとされる。

呼吸器感染症の四大起炎菌とされる *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* にも抗菌力が強い。我々は RTI に対し本剤を使用し、臨床効果を検討したので報告する。

I. 研究方法ならびに材料

1. 目的

AC-1370 の性質を考慮に入れ、緑膿菌を含むグラム陰性菌および RTI には多くみられるグラム陽性菌による感染症に対し、その薬効を検討し、同時に副作用についても検討し、その有用性をみる。

2. 対象

32歳から72歳までの成人で、男性5例、女性8例、計13例で、肺炎10例、肺炎に膿胸を併発したもの1例、急

性気管支炎1例、慢性気管支炎の急性増悪1例である。基礎疾患を有しない単純な細菌性肺炎9例で、基礎疾患を有するものは肺気腫、気管支喘息、中葉症候群、カルタゲナ症候群がそれぞれ1例ずつ、計4例である(Table 1)。

3. 投与方法、投与量および期間

AC-1370 1g を5% glucose 250ml に溶解し、1日2回60分間で点滴静注した。投与期間は5日間(9回)で中止したもの1例、10日間1例、14日間10例、17日間1例である。

4. 効果判定基準

臨床症状、細菌学的およびその他の臨床検査成績の推移を考慮して下記の基準にもとづいて判定した。

著効：3日以内に臨床症状の消失と臨床検査成績の改善を認め、かつ7日以内に菌の消失を認めたもの。

有効：7日以内に臨床症状の消失と臨床検査の改善傾向を認め、7日以内に起炎菌の消失を認めたもの。

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

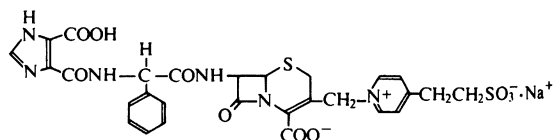


Table 1 Clinical response of AC-1370 to RTI

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism isolated		Clinical effect	Side effect	Remarks
							Before	After			
1	S.T.	67	F	Pneumonia	Asthma bronch	g 1 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Good	(-)	Eosinophilia
2	M.T.	70	F	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 14	<i>β-Streptococcus</i>	(-)	Excell	(-)	
3	H.Y.	72	M	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Good	(-)	GOT ↑
4	H.S.	66	M	Pneumonia	Old tbc C.P.E. Asthma bronch	1 × 2 × 14	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	Good	(-)	
5	M.T.	32	M	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 10	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Excell	(-)	GOT ↑ GOT ↑
6	N.U.	34	M	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Excell	(-)	
7	K.K.	41	F	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 14	<i>H. influenzae</i>	(-)	Excell	(-)	
8	T.S.	36	F	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Excell	(-)	
9	S.S.	69	F	Pneumonia	Middle lobe syndrome	1 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Good	(-)	
10	Y.O.	46	F	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 5 (9 times)	N.F.	N.F.	Fair	(+)	Drug fever
11	M.T.	34	F	Pneumonia Pyothorax	(-)	1 × 2 × 17	N.F.	N.F.	Good	(-)	
12	K.Y.	39	M	Acute bronchitis	(-)	1 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Excell	(-)	
13	M.S.	50	F	Exacerbation of chr. bronchitis	Kartagener's syndrome	1 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Good	(-)	

Table 2 Laboratory findings of AC-1370 to RTI

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC	Hb	Eo (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (60 min)	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN	Cr
1	408	6,800	13.6	8	25.1	35	+3	21	18	6.6	15.8	0.8
	367	9,300	12.2	25	27.0	48	($\pm$)	17	15	5.0	13.4	0.6
2	385	5,800	12.9	2	27.3	80	+3	14	15	6.8	9.4	0.7
	396	5,600	13.1	1	17.0	23	(-)	17	11	6.7	10.4	0.7
3	473	5,000	14.7	2	22.1	23	+3	21	9	8.6	5.0	1.0
	472	5,400	14.6	2	24.9	4	(-)	82 38	31 22	8.5	6.6	0.7
4	544	11,000	14.1	1	22.9	53	+6	23	25	24.6	31.7	1.4
	512	9,700	13.2	0	35.1	26	+1	23	21	13.4	28.6	1.3
5	493	9,600	14.7	3	17.3	21	+3	14	8	6.6	17.2	1.1
	468	9,500	13.8	3	17.9	6	(-)	43 73	55 108	5.3	18.3	0.9
6	501	5,200	15.0	6	25.7	11	+1	14	20	3.6	12.5	1.0
	514	5,500	15.3	1	22.9	23	(-)	19	49	6.0	10.5	0.8
7	374	4,000	10.9	1	32.5	32	+2	16	7	5.5	13.1	0.7
	367	3,100	10.3	2	22.0	21	(-)	18	8	5.1	14.6	0.5
8	441	9,400	13.9	4	32.3	28	+2	9	14	3.8	10.2	0.7
	415	3,600	12.6	5	39.9	34	(-)	30	28	4.2	7.8	0.6
9	374	7,300	11.8	2	30.3	11	+2	15	9	5.1	20.1	0.9
	366	5,600	12.0	1	23.0	11	(-)	17	8	5.2	21.1	1.2
10	468	6,300	13.1	4	11.2	65	+5	51	52	9.2	27.1	1.0
	465	9,400	11.5	0	34.8	126	+6	33	44	11.1	13.8	0.8
11	370	8,000	9.5	0	25.3	101	+5	10	8	7.8	10.0	0.6
	344	3,000	8.9	5	41.6	45	+4	10	10	12.7	11.8	0.7
12	536	13,300	16.7	0	27.4	21	+2	15	13	5.4	10.3	0.9
	498	8,500	15.4	6	25.7	3	(-)	18	14	4.7	6.9	0.8
13	576	5,800	15.3	0	33.6	54	+2	14	8	5.8	13.2	0.5
	479	6,300	12.7	0	45.3	98	+1	15	6	6.6	7.4	0.5

before
after

やや有効：細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善に7日以上を要したもの。または細菌学的効果がなくとも7日以内に臨床症状の改善が認められたもの。

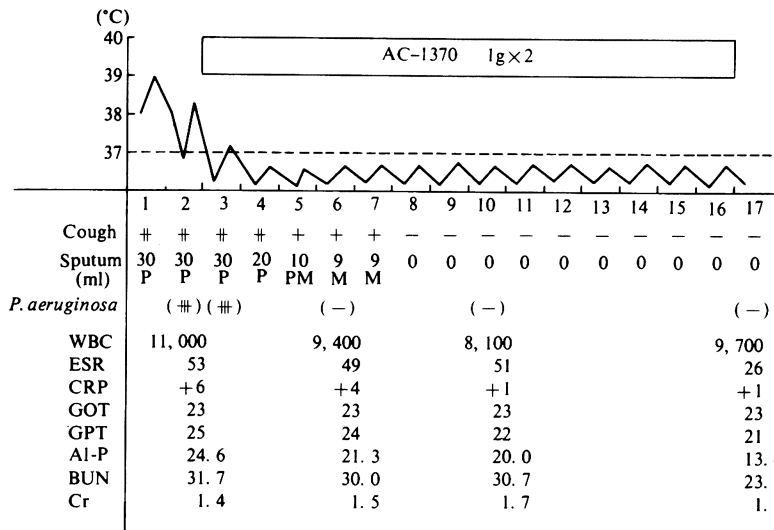
無効：臨床症状と臨床検査成績の改善が7日後にも全く認められなかったものまたは悪化したもの。

II. 成績

1. 細菌学的効果

本剤投与前に確認された起炎菌は4株あり、 β -Streptococcus, P. aeruginosa, S. pneumoniae, H. influenzae

Fig. 2 Case No. 4 H. S. 66 y. o. Male pneumonia
(old tbc, C. P. E., Asthma bronch.)



が各1株ずつである。いずれも本剤使用後には消失した (除菌率100%) (Table 1, 2)。

2. 臨床効果

著効6例, 有効6例, やや有効1例で, 有効率92.3%を示した (Table 1, 2)。

III. 副作用

Drug feverが1例にみられた。肺炎に AC-1370 を使用し, 解熱し炎症の改善もみられていたが4日目に再発熱, 5日目には40℃に達したもので, 本剤を投与中止することにより下熱した。しかしその後炎症が再燃したため他剤に変更し改善した。

他に臨床検査値の異常をきたしたものが3例あった。すなわちGOT(73), GPT(108)上昇, GOT(82)上昇, 好酸球増多(実数2,325)である。いずれも一過性であり, 本剤は継続投与され, 終了後に正常に戻った (Table 1, 2)。

IV. 症例

症例4: H. S., 66歳, 男性, 肺炎
基礎に陳旧性肺結核, 肺気腫, 慢性気道感染症を有する。
昭和57年6月22日から風邪症状が出現し, 咳, 痰が増加し, 次第に発熱を伴い, 呼吸困難を伴い急患室を訪れた。右肺に広範囲の肺炎像がみられ, 重症であった。起炎菌は *P. aeruginosa* であった。

本剤を 1g, 5% glucose 250ml に溶解し, 60分で1日2回14日間点滴静注した。

2日目には平熱化し, 咳, 膿性痰, 呼吸困難等の症状も速やかに改善した。*P. aeruginosa* は3日後に消失し, 副作用もなく, 著効と判定した (Fig. 2)。

V. 考察¹⁾

本剤は β -lactamase に安定であり, グラム陽性菌からグラム陰性菌にまで幅広いスペクトラムを持つが, 特に *Pseudomonas* にも強いことから本来の第3世代の定義に合致し, 薬動学的にも他の第3世代 cephem 剤と遜色がない。

感染防禦試験において *in vivo* の抗菌活性を上まわる効果が認められており, 本剤の特徴とされる。

血中濃度も高く, 1g 1時間点滴静注で最高63 μ g/mlを示し, 血中半減期は100分前後である。優れた曲線下面積を有し, 安定性もきわめて高い。

本剤の喀痰移行も今までの第3世代のものと同等か, それ以上であり, 血中最高濃度の2~4%程度と考えられ, 高いものでは3~4 μ g/mlに達するため, 慢性気道感染症にも十分使い得る薬剤であると思われる。

406例の呼吸器感染症の臨床効果をみると, 肺実質感染症79.8% (178/223), 慢性気道感染症70.8% (97/137), 急性気管支炎80% (15/17) とよい成績である。特に気管支拡張症では92% (24/26) とよい成績を上げていること

は、本剤が気道内へよく移行するであろうことを物語っているものと考えられる。

細菌学的効果を見ると、我々の経験では *Pseudomonas* を含む全菌株が eradicate され、除菌率100%であった。新薬シンポジウムの報告によると、*S. pneumoniae* 100% (19/19), *E. coli* 86% (24/28), *K. pneumoniae* 79% (19/24), *H. influenzae* 95% (40/42) と高率に除菌されているが、*Pseudomonas* は58% (19/33) と期待するほどの結果は得られておらず、*Pseudomonas* 特有の抗菌剤抵抗性をもう一つつき破ることができなかったと考えられ、今後の検討を要する。

また、*S. aureus* の強い感染にも十分とは言えない点のあることも推測され、本剤の問題点であろう。

副作用については1,353例で解析されているが、重篤なものがないこと、発現率も3.8%と従来の cephem 系より低いことが判明している。しかし、発疹をきたしたものが29例あり注目を要する。我々は本剤による drug fever を1例経験したが、本剤による drug fever は1,353例中3例と、他の第3世代 cephem よりかなり少ない。

我々の経験で GOT, GPT の上昇が2例、好酸球増多が1例認められたが、全国的調査でも transaminase の上昇は軽い一過性のもも含め72例に経験されている。従来 β -lactam 剤はこの程度の上昇率を示すため、特に異常とは言えないが、抗生剤を用いるものにとっては注意しつつ使用すべきものとする。我々は抗生剤の使用前、3日後、7日後、14日後に検査し、臨床効果ならびに副作用、臨床検査値異常をチェックすることにしていくが、必要なことであろう。

また、好酸球増多が全国調査で13例にみられているが、本剤のアレルギー反応の有無を host との関連において注意しつつ用いる必要があるが、頻度としては特に多いというわけではない。

総合して本剤は第3世代 cephem 剤として他のものと同等の位置づけを得たものとする。

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

CLINICAL STUDIES ON AC-1370 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

IZUMI HAYASHI and TATSUYA ABE

Department of Pneumology, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Clinical investigations were performed on AC-1370, a new cephalosporin.

AC-1370 was administered to a total of 13 patients with respiratory tract infections including 10 cases of pneumonia and each one case of pneumonia and pyothorax, acute bronchitis, acute exacerbation of chronic bronchitis.

The drug was administered at a daily dose of 2 g for five days in one case, 10 days in one case, 14 days in 10 cases and 17 days in one case.

The drug was discontinued after five days' therapy in one case because of drug fever.

The following four potential pathogens were recovered from the sputum at a start of the treatment with AC-1370, one strain each of β -*Streptococcus*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. All of them were eradicated during the treatment with AC-1370.

The clinical response to the treatment with AC-1370 was excellent in six cases, good in six cases and fair in one case.

A drug fever was observed in one case of pneumonia.

A slight elevation of serum transaminase was observed in two cases and eosinophilia in one case.

From the above results, it is concluded that AC-1370 is one of effective and useful the third generation cepheems against RTIs.