

## AC-1370 に関する基礎的臨床的検討

大井 聖至・熊田 徹平・戸塚 恭一

東京女子医科大学内科

## 要 旨

新しく開発された cephalosporin 系抗生物質である AC-1370 について内科領域での基礎的、臨床的検討を行った。

臨床分離株に対する本剤の最小発育阻止濃度は *E. coli* では 1.6~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の範囲に分布し、ピークは 3.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。*Klebsiella* では 1.6~3.2  $\mu\text{g/ml}$  にピークを、*Enterobacter* では 1.6~3.2  $\mu\text{g/ml}$  と 100  $\mu\text{g/ml}$  以上とに二峰性のピークを示した。*Serratia* では 3.2  $\mu\text{g/ml}$  以上に広く分布した。*P. aeruginosa* では 1.6~25  $\mu\text{g/ml}$  の範囲に分布し、ピークは 6.3~12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

本剤 1g を健康成人男子 2 名に静注した際の血中濃度は 5 分後で 96, 122  $\mu\text{g/ml}$ , 30分で 42, 52  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間で 27, 33  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間で 3.5, 5.3  $\mu\text{g/ml}$  を示した。血中濃度半減期は 1.88, 2.25 時間であった。尿中回収率は 6 時間までの値が 91.5%, 88.6% であった。

臨床的検討は入院症例 5 例につき行った。疾患別では尿路感染症 4 例 (急性腎盂腎炎 1 例, 慢性腎盂腎炎 3 例), 急性胆嚢炎 1 例であった。原因菌は *E. coli*, *P.morganii*, *P. aeruginosa* および *S. faecalis* と *Serratia*, *E. coli* と *Klebsiella* の複数菌感染であった。投与方法は尿路感染症では 1 回 1g を 1 日 2 回, 胆嚢炎例は 1 回 2g を 1 日 2 回点滴静注した。臨床成績は尿路感染症では著効 1 例, 有効 3 例であり, 胆嚢炎例は有効であった。

副作用および臨床検査値の異常は特に認めなかった。

## はじめに

AC-1370 は新しく開発された cephalosporin 系抗生剤で, 抗菌スペクトラムは *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌を主体とした広い範囲にわたり,  $\beta$ -lactamase に対する安定性も高く, さらに免疫との関連で *in vitro* より *in vivo* での抗菌作用が期待される薬剤といわれている。

この薬剤について基礎的, 臨床的検討を行ったので, その成績を報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 実験方法および材料

臨床分離株に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法により, 寒天平板法にて測定した。

菌株は *E. coli* 30株, *Klebsiella* 26株, *Enterobacter* 30株, *Serratia* 30株, *P. aeruginosa* 28株であり, 対照抗生剤は cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX) であり, 株により cefmetazole (CMZ), cefazolin (CEZ) を追加し, 同時に測定した。接種菌量は 18 時間培養液の 100 倍希釈液を用いた。

## 2. 成績

測定成績は Table 1~5 に示すごとくである。*E. coli* 30株に対しては 1.6~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の範囲に分布し, ピークは 3.2  $\mu\text{g/ml}$  であり, CTX, CPZ より劣り, CEZ と比べても劣る成績であった。特に本剤に対して 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の株が 5 株認められた。*Klebsiella* 26株では 1.6~3.2  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり, ほとんどの株が 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。CTX, CPZ には 3 段階, CMZ, CEZ にも 1 段階劣る成績であった。

*Enterobacter* 30株では 1.6~3.2  $\mu\text{g/ml}$  と 100  $\mu\text{g/ml}$  とに二峰性のピークを示した。やはり二峰性のピークを示した CTX, CPZ に比べて 3 段階程度劣る成績であったが, 0.8  $\mu\text{g/ml}$  以下の感性株が本剤ではみられなかった。

*Serratia* 30株では 3.2  $\mu\text{g/ml}$  以上に広く分布し, 100  $\mu\text{g/ml}$  以上が 11 株認められた。0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下の株が 11 株みられた CTX より劣り, CPZ と比べても 2~3 段階劣る成績であった。

*P. aeruginosa* 28株では 1.6~25  $\mu\text{g/ml}$  の範囲に分布し, ピークは 6.3~12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあり, CTX よりもすぐれた成績を示し, CPZ より 1 段階程度劣る成績であった。

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to AC-1370, CPZ, CTX & CEZ

(30 strains)

	$\leq 0.2$	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	$\geq 100$
AC-1370	1			5	15	2	2			5
CPZ	13	9	1	1	1	4		1		
CTX	30									
CEZ	9	5	8	3	2	2		1		

Table 2 Susceptibility of *Klebsiella* to AC-1370, CPZ, CMZ & CEZ

(26 strains)

	$\leq 0.2$	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	$\geq 100$
AC-1370		1	2	6	8	2	4	1	1	1
CPZ	11	5	2	7						1
CMZ		4	9	7	2				3	1
CEZ		3	11	4	1	3				4

Table 3 Susceptibility of *Enterobacter* to AC-1370, CPZ, CTX & CEZ

(30 strains)

	$\leq 0.2$	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	$\geq 100$
AC-1370			2	5	7			1	2	13
CPZ	6	4	7		1		5	2	1	4
CTX	15	1		2			1	4	3	4
CEZ								1	2	27

Table 4 Susceptibility of *Serratia* to AC-1370, CPZ & CTX

(30 strains)

	$\leq 0.2$	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	$\geq 100$
AC-1370				1	4	4	1	5	4	11
CPZ		1	2	6	8	3	4	1	1	4
CTX	11		3	7	1	5		2		1

Table 5 Susceptibility of *P. aeruginosa* to AC-1370, CPZ & CTX

(28 strains)

	$\leq 0.2$	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	$\geq 100$
AC-1370				2	4	8	8	5		1
CPZ			2	1	15	4	4	1		1
CTX	1				5	6	4	2	5	5

## II. 吸収・排泄

## 1. 実験方法

AC-1370を投与した際の血中濃度および尿中回収率を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により測定した。

被験対象は健康成人男子2例(23歳76kg, 23歳56kg)。本剤1gを5%ブドウ糖液20mlに溶解し、約4分で静注を行い、血中濃度については静注後5分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間の値を測定した。尿中濃度については0~2時間、2~4時間、4~6時間の検体について測定し、6時間までの尿中回収率を計算した。

## 2. HPLCによる測定

使用した機器はポンプが6000A型(Water社)、測定機がUV450型(Water社, 254nm)であり、カラムはLichrosorb R-18(ガスクロマト工業製, 4mm×150mm)であった。

移動相はCH<sub>3</sub>CN 300ml, tetra-n-amylammonium bromide 3.8g, NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 8.0gにpure waterを加え、全体を1,000mlとした。

送液速度は0.8 ml/minであった。

血清検体は0.5 mlにメタノール1mlを加えて振盪後、3,000 rpm 5分で遠沈し、上清を5 $\mu$ l(低濃度は6 $\mu$ l)用いた。検量線はコンセラ血清を用い、200  $\mu$ g/ml, 100, 50, 20の4点、20と10の2点の2本を作製した。測定下限は4~3  $\mu$ g/mlであった。

尿中検体はリン酸緩衝液にて20倍に希釈したものを5 $\mu$ l用いた。検量線は250  $\mu$ g/ml, 100, 50, 20の4点で作製した。尿中回収率は濃度より尿中薬剤総量を計算し、投与量に対する回収率を求めた。

## 3. 成績

測定結果はTable 6, 7, Fig. 1に示すごとくであった。

血中濃度は静注後5分で96, 122  $\mu$ g/mlであったが、30分値では42, 52  $\mu$ g/ml, 1時間値では27, 33  $\mu$ g/mlと比較的速く低下したが、6時間後でも3.5, 5.3  $\mu$ g/mlを示した。

尿中回収率は6時間までの値が91.5%, 88.6%であり、ほとんどが尿中に排泄された。しかし、このうち2時間までに70%, 67%が排泄されていた。

半減期は1.88, 2.25時間間で両者ともほぼ同じパターンを示していた。

## III. 臨床成績

## 1. 対象・投与方法

対象患者は入院症例の男性1名, 女性4名である。年齢は34~82歳である。検討症例は総計5例であり、疾患

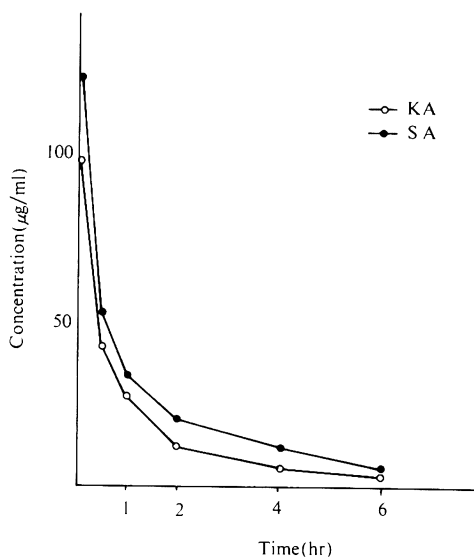
Table 6 Serum concentration of AC-1370 (1 g, iv)

Time (hr)		1/12	1/2	1	2	4	6	T <sub>1/2</sub>
Concentration ( $\mu$ g/ml)	KA	96.2	41.8	26.9	12.6	5.7	3.5	1.88
	SA	121.5	51.5	32.7	20.2	11.6	5.3	2.55

Table 7 Urinary recovery rate of AC-1370 (1 g, iv)

Time (hr)		0~2	2~4	4~6	0~6
Recovery (mg)	KA	698.6	158.4	57.9	914.9
	SA	669.6	141.1	75.3	886.0
Rate (%)	KA	69.9	15.8	5.8	91.5
	SA	67.0	14.1	7.5	88.6

Fig. 1 Serum concentration of AC-1370 (1g, iv.)



別では尿路感染症4例(急性腎盂腎炎1例, 慢性腎盂腎炎3例), 急性胆嚢炎1例である。

原因菌は尿路感染症では *P. morgani*, *E. coli*, *P. aeruginosa* および *S. faecalis* と *Serratia* の混合感染であり、胆嚢炎例は *E. coli* と *Klebsiella* であった。

投与方法は全例5%ブドウ糖液100mlに溶解し30分~1時間かけて点滴静注した。投与量は1回1~2gで1

Table 8 Clinical results of AC-1370 therapy

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dose Days	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	34 F	Acute pyelonephritis	1 g × 2 7	<i>P. morgani</i> (++) . . . . . (-)	(++)	(-)
2	80 F	Chronic pyelonephritis	1 g × 2 6	<i>E. coli</i> (++) . . . . . (-)	(+)	(-)
3	74 F	Chronic pyelonephritis	1 g × 2 13	<i>S. faecalis</i> (++) . . . . . (-) <i>Serratia</i> (+) . . . . . (++)	(+)	(-)
4	82 F	Chronic pyelonephritis	1 g × 2 7	<i>Ps. aeruginosa</i> (++) . . . . . (+)	(+)	(-)
5	65 M	Acute cholecystitis	2 g × 2 13	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> (+) . . . . . Not examined	(+)	(-)

日2回投与し、投与日数は6～13日、総投与量は12～52gであった。

## 2. 成績

症例の概要はTable 8に示すごとくであり、効果判定は臨床症状、検査成績の改善の有無および細菌学的効果を観察し、著効(卍)、有効(+), やや有効(±)、無効(-)と判定した。

症例1は急性腎盂腎炎の症例で、基礎疾患として神経ペーチュット病があり、膀胱カテーテルを留置していた。発熱、白血球増多、尿混濁を認め、尿培養にて*P. morgani* 10<sup>5</sup>/mlを検出した。本剤1g 1日2回投与にて4日目より解熱し、膿尿、細菌尿も消失し著効と判定した。

症例2は慢性腎盂腎炎の増悪例で、発熱、膿尿、白血球増多、CRP 6 (+)を認め、尿培養にて*E. coli*を検出した。本剤を1回1gで1日2回点滴静注し、投与6日間で解熱と膿尿の改善を認め、菌は消失した。臨床的、細菌学的に有効と判断した。

症例3の慢性腎盂腎炎例は基礎疾患に脳梗塞があり、長期臥床中で尿路感染症をくり返している。発熱、白血球増多、膿尿を認め、尿より*S. faecalis*と*Serratia*を検出した。本剤1回1gを1日2回使用し、熱および膿尿、白血球数、CRPの改善を認めた。細菌学的には*S. faecalis*は消失したが、*Serratia*は存続した。臨床効果は有効と判定した。

症例4の慢性腎盂腎炎例では中等度の発熱および膿尿を認め、尿培養にて*P. aeruginosa*を検出した。本剤1回1gを1日2回投与し、3日目より解熱、膿尿の改善をみ

た。細菌学的には本剤を7日間使用後(卍)から(+)に菌の減少を認めた。効果判定は有効とした。

症例5は急性胆嚢炎の症例で、右季肋部痛、発熱、嘔気、嘔吐にて来院し、胆嚢を触知し、圧痛を認めた。Cefotiam 1日3gを4日間投与するも効果なく、本剤に変更した。白血球13,300, CRP 6 (+)であった。胆汁培養にて*E. coli*と*Klebsiella*を検出。本剤1回2gを1日2回点滴静注した。投与後4日目で解熱し、疼痛の改善をみた。効果判定では有効とした。

## IV. 副作用

皮内テストは全例陰性で、皮内テスト陽性による中止例はなかった。また本剤による副作用も全例で認めなかった。

本剤投与前および投与終了時における臨床検査値はTable 9に示すごとく異常は認められなかった。

## V. 考 按

AC-1370はcephalosporin系抗生剤であり、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性桿菌を主体とした広い抗菌スペクトルをもつことが知られている。

第31回日本化学療法学会総会において、本剤に関するシンポジウムが行われ、全国研究機関の集計成績が示された<sup>1)</sup>。

われわれの本剤についての抗菌力の検討ではシンポジウムの成績とほぼ同様の成績が得られた。*E. coli*では1.6～3.2 μg/mlのMICを示すものが多いが100 μg/ml以上の

Table 9 Laboratory data before and after AC-1370 therapy

	1		2		3		4		5	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
RBC	434	434	430	437	349	336	400	420	384	393
Hb	12.3	12.9	13.1	13.2	9.6	9.4	11.9	12.3	12.8	13.1
Ht	38.2	39.3	40.0	41.0	31.0	28.4	36.3	35.7	40.0	39.0
WBC	11,600	7,600	12,100	6,500	11,500	6,200	7,400	5,500	13,300	8,200
GOT	11	12	16	15	19	17	15	17	34	15
GPT	6	13	12	16	13	12	6	4	45	16
Al-P	7.7	7.5	7.2	5.3	3.9	4.1	8.2	7.6	18.2	13.4
BUN	10.1	8.7	26.2	16.9	34.5	29.9	17.3	14.1	13.4	12.0
Cr.	0.8	0.8	1.0	0.9	0.6	1.2	1.0	0.9	1.2	0.9

B : Before therapy

A : After therapy

MICを示すものが5株みられ、一般的にCPZ, CTXに比べやや劣る成績であった。*P. aeruginosa*に対してはCPZとほぼ同等の成績であった。

吸収、排泄に関しては2例について測定したが、その成績は血中濃度、尿中回収率など全国集計の成績とほぼ同様であった。

臨床成績については尿路感染症4例について検討を行った。*E. coli*, *P. aeruginosa*, *P.morganii*が原因菌であった症例では良好な成績が得られたが、*S. faecalis*と*Serratia*の症例では*Serratia*は存続した。投与量は1回1g 1日2回投与で尿路感染症ではよい成績が得られた。

胆道感染症については1例であったが、*E. coli*と*Klebsiella*の複数菌症例に対して有効であった。以上の

臨床成績は全国集計の臨床成績においてもほぼ同様の傾向が報告されている。しかし今回の検討では症例数が少なかったため今後さらに症例を増加する予定である。

副作用および臨床検査値異常については全例において認められなかった。

以上、本剤は抗菌スペクトラムが広く、抗菌力も比較的すぐれており、適応症を正しく選択すれば有用な薬剤として使用できるものと思われる。

#### 文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム。AC-1370, 1983

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AC-1370

SATOSHI OHI, TEPPEI KUMADA and KYOICHI TOTSUKA  
Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

We made preclinical and clinical studies of AC-1370, a lately developed cephalosporin antibiotic, in internal medicine.

The MICs of AC-1370 against clinical isolates were such that the MICs against *E. coli* were in the range from 1.6 to 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , with a peak at 3.2  $\mu\text{g/ml}$ ; the peak MICs against *Klebsiella*, at 1.6 to 3.2  $\mu\text{g/ml}$ , and the MICs against *Enterobacter* were bimodal, with peaks at 1.6 to 3.2  $\mu\text{g/ml}$  and not less than 100  $\mu\text{g/ml}$ . The MICs against *Serratia* were distributed widely in the range of 3.2  $\mu\text{g/ml}$  or more; and those against *P. aeruginosa*, in the range from 1.6 to 25  $\mu\text{g/ml}$ , with a peak at 6.3 to 12.5  $\mu\text{g/ml}$ .

Two healthy adult men were injected intravenously with 1 g of AC-1370, respectively; and the levels of the agent in the blood were 96 and 122  $\mu\text{g/ml}$  in 5 minutes, 42 and 52  $\mu\text{g/ml}$  in 30 minutes, 27 and 33  $\mu\text{g/ml}$  in 1 hour, and 3.5 and 5.3  $\mu\text{g/ml}$  in 6 hours. In other words, the half-lives of the agent in the blood of these subjects were 1.88 and 2.25 hours. The rates of recovery from the urine were 91.5 and 88.6% during the first 6 hours.

Five inpatients, comprising 4 with urinary tract infections (1 with acute pyelonephritis and 3 with chronic pyelonephritis) and the other with acute cholecystitis, were treated with AC-1370 to evaluate its efficacy. *E. coli*, *P. morganii* and *P. aeruginosa* were the pathogens of 3 of the patients; another had polymicrobial infection with *S. faecalis* and *Serratia*, and the other also had polymicrobial infection with *E. coli* and *Klebsiella*. The patients with urinary tract infections were given 1 g of AC-1370 by intravenous drip, twice daily, and the patient with cholecystitis, 2 g by intravenous drip, twice daily. One of the patients with urinary tract infections showed an "excellent," and the other 3, a "good" response, and the patient with cholecystitis, a "good" response to the treatment.

Neither any side effects of the agent were observed nor any abnormalities were found by laboratory studies.