

AC-1370に関する研究

国井乙彦・小松 喬・西谷 肇・斧 康雄・横田 淳
 滝沢剛則・三輪史朗
 東京大学医科学研究所内科
 深谷一太
 横浜通信病院内科

要 旨

新しいcephem系抗生剤AC-1370について検討した。本剤は臨床材料より分離した*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*等に対しCEZと同等かやや劣るMICを示すが*Pseudomonas aeruginosa*に対してはCPZよりやや劣るもLMOX, CMZより優れた抗菌力を示した。臨床的には、肺炎、慢性膀胱炎と肺炎の合併例、急性腎盂腎炎の各1例と、胆道感染症2例の計5例に対してはすべて有効であった。*In vitro*の成績に比べ*in vivo*でより有効な成績を得た。副作用は認められなかった。

序 文

AC-1370は我国で開発された新しいcephem系抗生物質でFig. 1のごとく7β位にD-(−)-α-(4(5)-carboximidazole-5(4)-carboxamido)-phenylacetamido基, 3位に4-β-sulfoethylpyridiniummethyl基を有するものである。β-lactamaseに対し安定で,*E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*等を含むグラム陰性桿菌感染症に有効であるといわれる¹⁻³⁾。

この新抗生物質について基礎的および臨床的検討を行つて若干の知見を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床材料から分離した*E. coli* 23株, *K. pneumoniae* 16株, *K. oxytoca* 2株, *P. aeruginosa* 25株, *Acinetobacter* 1株, *Citrobacter* 4株, *P. mirabilis* 8株, *P. vulgaris* 5株に対するAC-1370の最小発育阻止濃度(MIC)を, 日本化学療法学会標準法に準じて(100倍希釈法)平板希釈

法で測定した。また同時に, cefazolin(CEZ), cefoperazone (CPZ), cefmetazole (CMZ), およびlatamoxef (LMOX)のMICをあわせて測定し本剤の抗菌力と比較した。HI ブイヨン(栄研)1夜培養原液の100倍希釈液をマイクロプランター(佐久間)によりHI寒天平板(栄研)に接種したのち37℃に1夜培養して判定した。

2. 成績

E. coli 23株について, 100倍希釈液(10⁶/ml)接種時のAC-1370, CEZ, CPZ, CMZ, およびLMOXのMICの分布をFig. 2に示しそのCEZおよびCPZとの感受性相関をFig. 3に示す。*K. pneumoniae* 14株および*K. oxytoca* 2株について10⁶/ml接種時の感受性(MIC)分布をFig. 4に示しそのCEZとCPZとの感受性相関をFig. 5に示す。*P. aeruginosa* 25株について同様の感受性分布をFig. 6に示しCEZおよびCPZとの感受性相関をFig. 7に示す。その他のグラム陰性桿菌のMIC分布をTable 1に示す。

100倍希釈菌液接種時についての本剤のMIC分布をCEZ, CPZ, CMZおよびLMOXと比較してみると,*E. coli*では1.6μg/mlから200μg/ml以上の範囲に分布しピークは3.2μg/mlでCEZ, CPZ, CMZ, LMOXに比べ高い方に分布した(Fig. 2)。*Klebsiella*では1.6μg/mlから200μg/ml以上の範囲に分布しピークは6.3μg/mlにあり全体としてCEZ, CPZ, CMZ, LMOXに比べ高い方に分布した(Fig. 4)。しかし*P. aeruginosa*では3.2μg/mlから100μg/mlの範囲に分布しCPZより劣るがCMZ, LMOXよりやや優れたMICを示した(Fig. 6)。*Proteus*

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

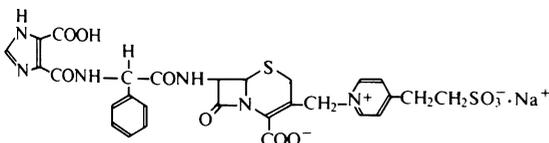


Fig. 2 MICs of AC-1370, CEZ, CPZ, CMZ and LMOX against *E. coli* (23 strains), 10⁶ cells/ml

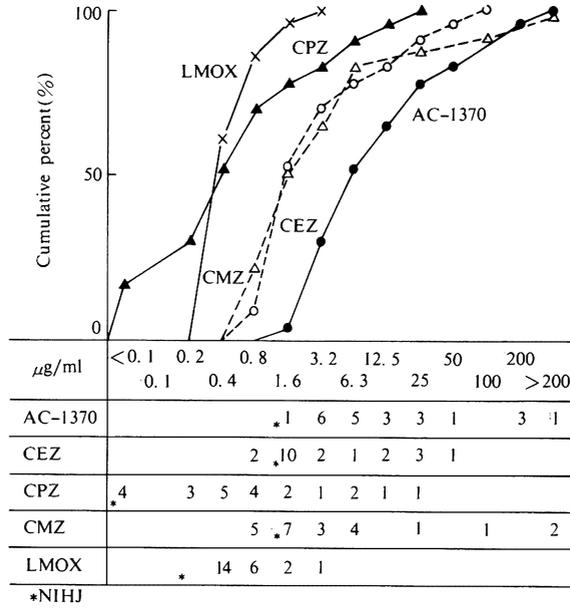
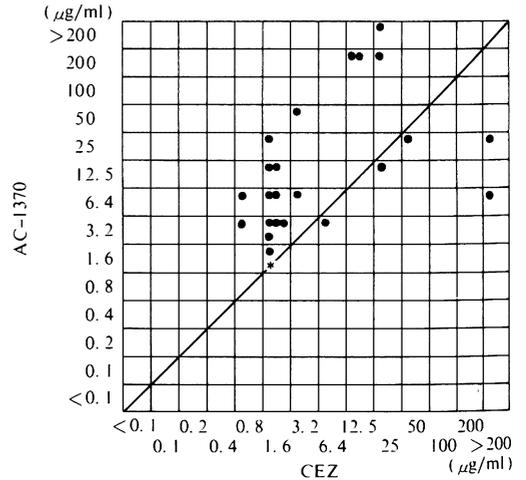
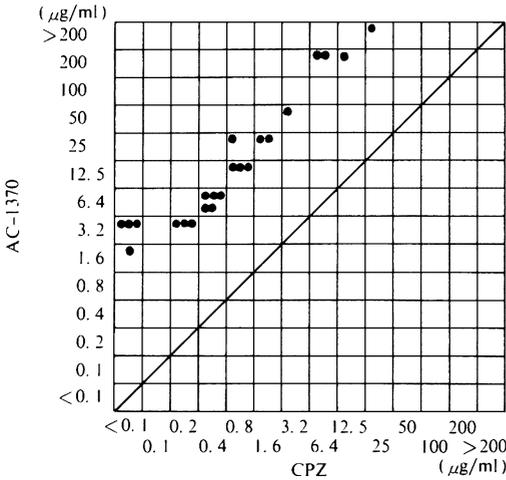


Fig. 3 Correllogram between MICs of AC-1370 and CPZ, CEZ against *E. coli* (23 strains), 10⁶ cells/ml



* : *E. coli* NIHJ JC-2

Fig. 4 MICs of AC-1370, CEZ, CPZ, CMZ and LMOX against *K. pneumoniae* (14 strains) + *K. oxytoca* (2 strains), 10⁶ cells/ml

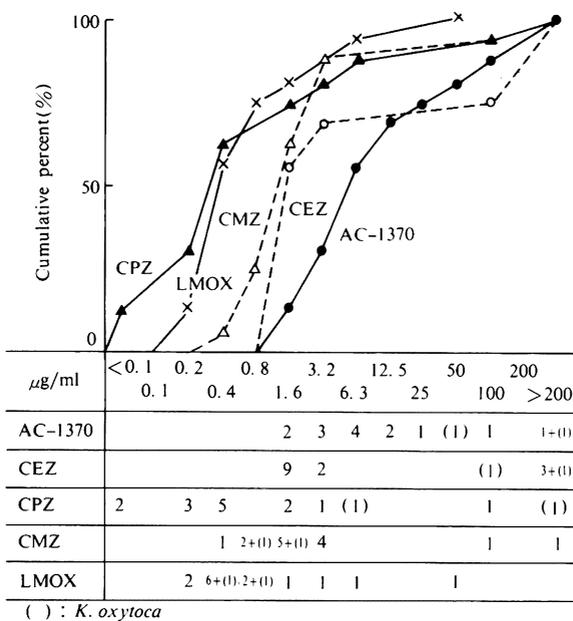


Fig. 5 Correllogram between MICs of AC-1370 and CPZ, CEZ against *K. pneumoniae* (14 strains) + *K. oxytoca* (2 strains), 10⁶ cells/ml

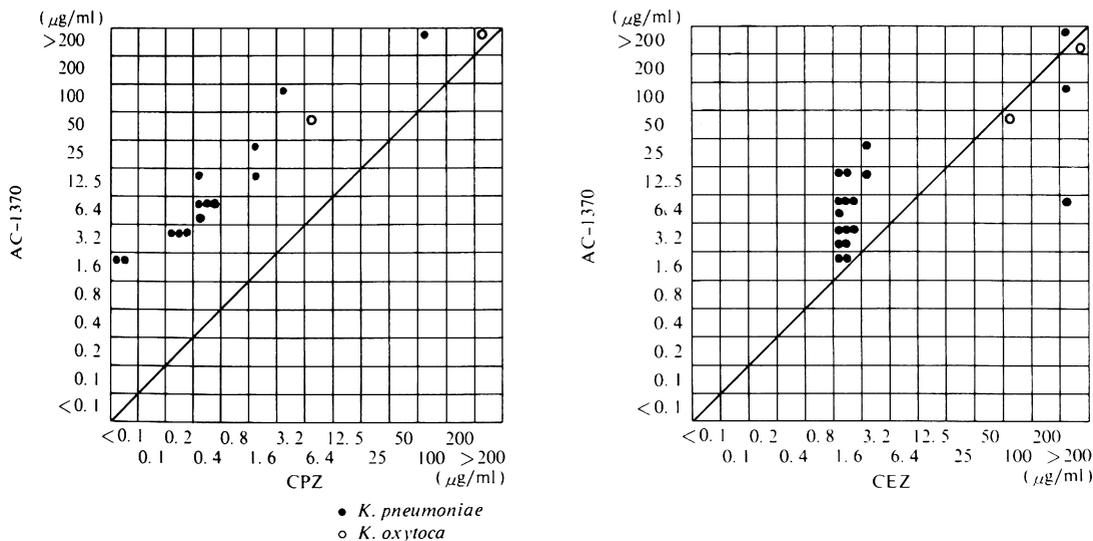


Fig. 6 MICs of AC-1370, CEZ, CPZ, CMZ and LMOX against *P. aeruginosa*(25 strains), 10⁶ cells/ml

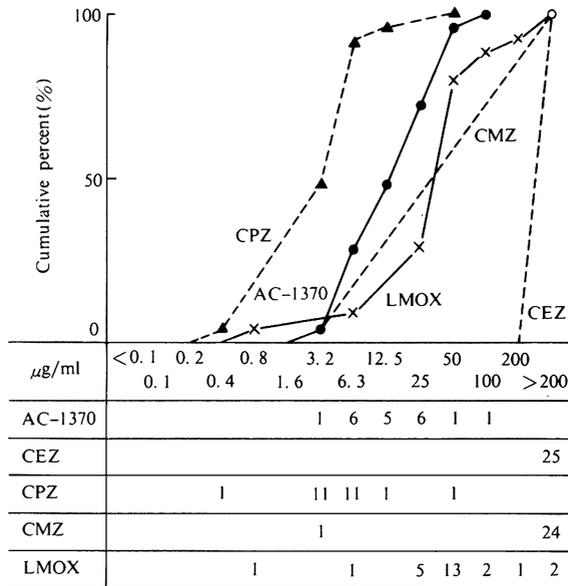


Fig. 7 Correllogram between MICs of AC-1370 and CPZ, CEZ against *P. aeruginosa*(25 strains), 10⁶ cells/ml

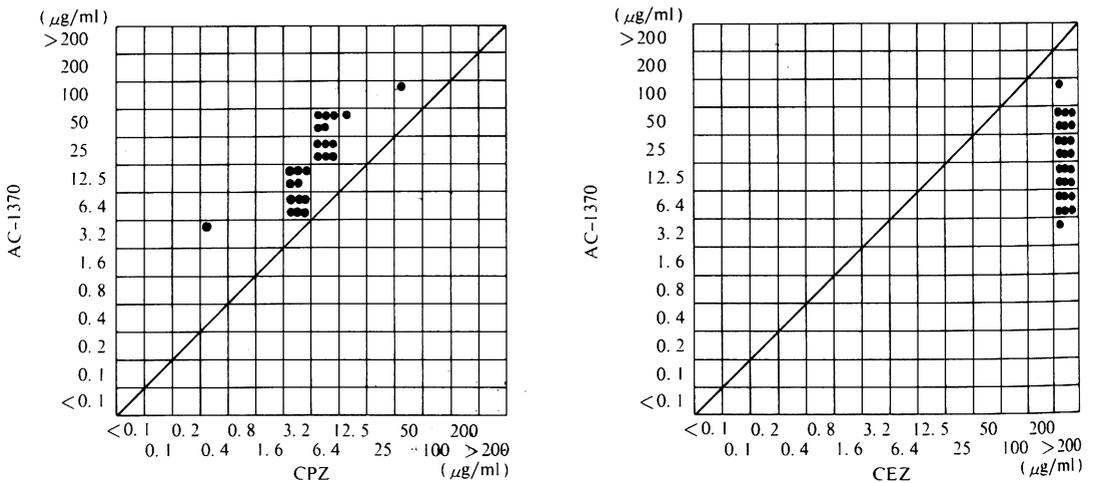


Table 1

1) MICs of AC-1370, CEZ, CPZ, CMZ and LMOX against *P. vulgaris* (5 strains) and *P. mirabilis* (8 strains), 10^6 cells/ml

		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	200	>200
<i>P. vulgaris</i>	AC-1370								1			2	3	1	
	CEZ														3
	CPZ							2	3						
	CMZ								2	2					
	LMOX				3	1									
<i>P. mirabilis</i>	AC-1370						1	1	1			3	2		
	CEZ								2	1	3	1			1
	CPZ					2	4	2							
	CMZ						1	3	2	1	1				1
	LMOX			1	6			1							

2) MICs of AC-1370, CEZ, CPZ, CMZ and LMOX against *Citrobacter* (4 strains) and *Acinetobacter* (1 strain), 10^6 cells/ml

		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	200	>200
<i>Citrobacter</i>	AC-1370						1				1				2
	CEZ					1	1							1	1
	CPZ			1			1			2					
	CMZ					1		1						1	1
	LMOX	1				1						1	1		
<i>Acinetobacter</i>	AC-1370								1						
	CEZ						1								
	CPZ					1									
	CMZ					1									
	LMOX				1										

では本剤はCPZ, CMZ, LMOXより高い方に分布しCEZとほぼ同様の抗菌力を示した (Table 1)。

本剤とCEZおよびCPZとの感受性相関をみると *E. coli*, *Klebsiella* では本剤よりもCPZの方が数段階MICが小さい値を示す株が多く、CEZとの間ではCEZと同等か、わずかに小さいMICを示す株が多かった (Fig. 3, 5)。 *P. aeruginosa* ではCPZの方が1~2段階MICが小さい値を示す株が多いが、CEZよりは本剤の方がはるかに優れていた (Fig. 7)。

II. 臨床成績

臨床的には肺炎1例、慢性膀胱炎と肺炎合併1例、胆道感染症2例、急性腎盂腎炎1例の計5例に使用し5例

とも有効であった。全症例の概略一覧を Table 2 に示した。

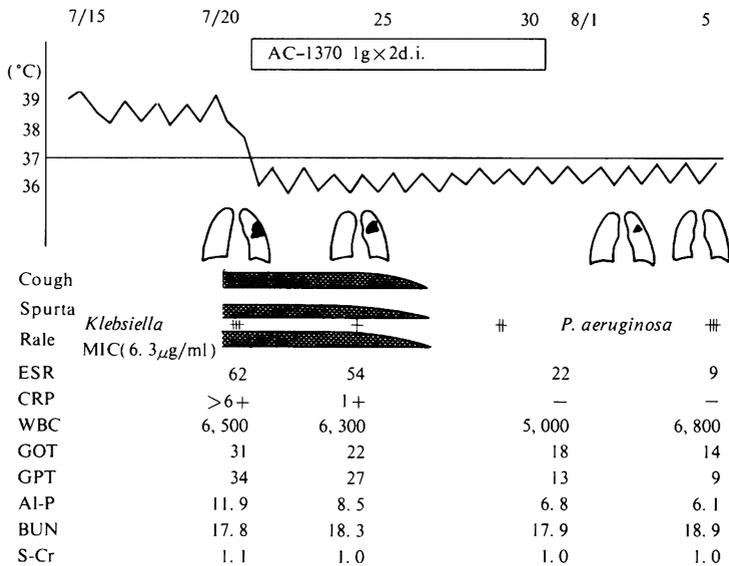
症例1: Y. H., 62歳, 男, 肺炎 (Fig. 8)。

基礎疾患として痛風があり悪寒、発熱を主訴として入院。胸部レ線陰影より肺炎と診断し本剤1g, 1日2回の点滴を開始した。投与1日後から解熱し、5日目からは咳、痰、肺ラ音の症状も消失した。治療前の喀痰から *Klebsiella* が検出され、本剤のMICは $6.3\mu\text{g/ml}$ を示した。本剤を10日間投与したが *Klebsiella* は除菌されず、投与中止後 *P. aeruginosa* の出現をみた。しかし胸部レ線陰影の消失、CRPの陰性化、臨床症状の消失をみたため、臨床的には有効と判定された。なお、この症例において本剤1gをone shot 静注した時の血中濃度、尿中回収率

Table 2 Clinical results of AC-1370

Case	Age Sex	Disease	Underlying disease and complication	Causative organism	Dose (g)	Days	Clinical effect	Colonization	Side effect
1. Y.H.	62 M	Pneumonia	Gout	<i>Klebsiella</i> (++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (++)	1.0 × 2 d.i.v.	10	Good		None
2. S.O.	68 M	U.T.I. Pneumonia		<i>P. vulgaris</i> >10 ⁷ /ml ↓ (-)	1.0 × 2	11	Good	Eradicated	None
3. S.K.	74 F	Cholecystitis			1.0 × 2	9	Good		None
4. T.I.	59 M	Biliary tract infection	Gallstone		1.0 × 2	7	Good		None
5. Y.S.	53 M	Acute pyelonephritis			1.0 × 1 1.0 × 2	1 9	Good		None

Fig. 8 Clinical course of case 1
Y.H., 62y, M, Pneumonia



を HPLC を用いて測定した成績を Fig. 9 に示す。β 相の半減期(T_{1/2}(β))は1.93hr であり、6 時間までの尿中回収率は98.6%であった。

症例 2 : S. O., 68歳, 男, 慢性膀胱炎+肺炎例。

食欲不振, やせ, 全身衰弱, 痴呆があり入院中であり, 留置尿道カテーテルからの尿培養で *Proteus vulgaris* を 10⁷/ml 以上検出した。この時, 発熱, 咳を認め, 胸部レ線で肺炎の合併を認めた。本剤 1 g, 1 日 2 回の点滴を 11

日間使用したところ肺炎の治癒，尿培養の陰性化がみられ，白血球増加の消失，CRP 2+→±への改善がみられ臨床的に有効と判定した。AI-Pが使用前より軽度上昇していたが(11.0)，使用后14.6とやや増加がみられ，投与終了後に正常化した。

以下の3症例は，起因菌は同定されなかったが臨床的に有効と判定された。

症例3：S. K., 74歳，女，胆嚢炎。

発熱，右季肋部痛にて外来受診。DL8280を1日300mg 4日間投与したが解熱せず，白血球増加がみられたので入院し，本剤1gを1日2回，9日間使用した。投与4日

目には症状の消失，解熱，白血球数の正常化がみられ，続いてCRP 6+→+と改善を認め，臨床的に有効と判定した。

症例4：T. T., 59歳，男，胆道感染症。

胆石を基礎疾患としてもち，発熱，右季肋部痛にて入院した。本剤1g，1日2回を7日間投与したところ解熱

Fig. 9 Serum level and urinary recovery rate of AC-1370 in the case 1 patient
Y.H., 62y, M, Pneumonia, 1g i.v.

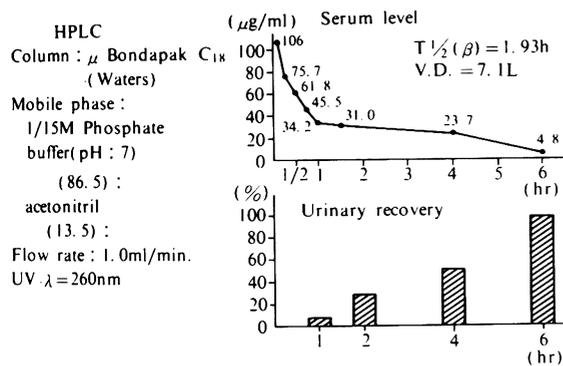


Fig. 10 Clinical course of case 5
Y.S., 53y, M, Acute pyelonephritis

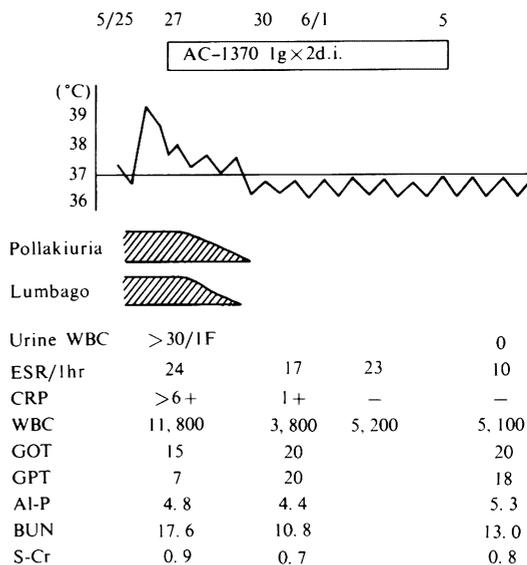


Table 3 Laboratory findings
(Before and after AC-1370 administration)

Case	RBC (10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eos (%)	Plt (10 ⁴)	CRP	ESR (1 hr)	GOT	GPT	AI-P
1. Y.H.	448	14.8	42	6,500	1.5	25.2	>6+	62	31	34	11.9
	441	14.4	42	6,800	1.0		-	9	14	9	6.1
2. S.O.	268	10.3	30	9,200	9.0	27.8	2+	55	36	19	11.0
	225	8.6	26	5,500	9.0	25.2	±		25	18	14.6
3. S.K.	391	12.6	39	15,100	0	22.0	6+	45	24	9	7.9
	393	12.8	38	5,900	4.0	35.0	+	81	19	7	7.6
4. T.I.	457	14.3	46	11,800	0	37.8	±	4	17	14	5.9
	430	13.9	40	5,700	5	38.2	2+		14	15	5.7
5. Y.S.	434	13.4	39	11,800	1.0	21.4	>6+	24	15	7	4.8
	462	14.5	40	5,100	8.0	36.7	-	10	20	18	5.3

Table 3 (Continued)

Case	LDH	γ-GTP	TP (g/dl)	BUN	Cr	Urinalysis				
						Pr	Glu	Sediments		
								R	W	Cylinder
1. Y.H.	403	71	6.6	17.8	1.1	+1	-	-	-	-
	225	14	6.3	18.9	1.0					
2. S.O.	342	35	5.5	18.6	1.5	±	-	1 ~ 5/1	>30/1	-
	382	42	5.1	12.9	1.3			1 ~ 5/1	20/1	
3. S.K.	414	27	6.7	17.1	1.1	-	-	0/1	<1/1	-
	404	26	6.8	10.7	0.9			<1/1	1 ~ 5/1	
4. T.I.	248	18	7.5	9.2	0.9	-	-	-	-	-
	186	25	6.3	8.1	0.9			-	1 ~ 5/1	
5. Y.S.	291	26	6.8	17.6	0.9	±	-	3/1	>30/1	-
	294	12	6.9	13.0	0.8			0/1	0/1	

Before
After

し症状の消失を認めた。白血球増加の消失をみたがCRPは±→+と増悪した。しかし全身症状は明らかに軽快したので臨床的に有効と判定した。

症例5：Y. S., 53歳, 男, 急性腎盂腎炎 (Fig. 10)。

悪寒, 発熱, 尿意頻数, 腰痛を主訴として入院。本剤1g, 1日2回投与したところ, 4日目より解熱, 症状の消失がみられ以後CRP 6+以上→-, 白血球増加の消失がみられ臨床的に有効と判定した。

以上の症例で副作用はみられなかった。なお, 本剤使用前後の臨床検査成績を一覧表に示した (Table 3)。

III. 考 案

本剤は臨床材料より分離された *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 等の大部分の菌株に対し *in vitro* で CEZ と同等あるいはやや劣る抗菌力を示した。ただし *P. aeruginosa* に対しては CPZ より劣るも CMZ, LMOX よりすぐれた抗菌力を示した。また本剤1g 静注時の HPLC による体内動態では, 血中半減期は1.93hr と CPZ に近値し, 尿中回収率は6時間までで98.6%であり, 尿排泄型の薬剤と思われた。

臨床例では, 1日2gの投与量で臨床的には全例に有効であった。*In vitro* の抗菌力に比べると, *in vivo* の効果がよいのが本剤の特徴といわれるが⁴⁻⁶⁾, 確かに MIC で予想される以上に臨床的な効果はみられた。我々の症例は軽症~中等症例であったことを考えると, 本剤

は少なくとも軽症~中等症の感染症に対し有効な薬剤といえると思われた。副作用は特に認められなかった。

文 献

- MURATA, T.; N. YASUDA, Y. HIROSE, M. INOUE & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AC-1370, a new parenterally active cephalosporin. The 20th ICAAC: Abst. No. 150, 1980
- MURATA, T.; N. KATO, N. YASUDA, Y. SASAKI, S. YAMANAKA, Y. YUGARI, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Mode of action of AC-1370, a potent antipseudomonas cephalosporin. Affinity to penicillin binding proteins and morphological changes of *P. aeruginosa* and *E. coli*. The 21st ICAAC: Abst. No. 54, 1981
- KATO, N.; Y. SASAKI, Y. YUGARI, H. KOSUZUME, H. INABA, H. ONISHI, T. MURATA, M. INOUE & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AC-1370, a new third generation cephalosporin. The 22nd ICAAC: Abst. No. 205, 1982
- ZURENKO, G. E.; G. P. LI, R. J. YANLEY, M. L. KINNEY K. F. STERN & C. W. FORD: Antibacterial evaluation of U-63, 196E (AC-1370), a new cephalosporin analog. The 22nd ICAAC: Abst. No. 206, 1982
- 大西治夫, 小雀浩司, 稲場 均, 鈴木泰雄: β-lactam 系抗生物質 AC-1370 の食細胞機能におよぼす影響。第30回日本化学療法学会総会, 要旨194, 1982
- 天野正道, 山本省一, 齊藤典章, 鈴木 学, 田中啓幹: AC-1370 の人白血球貪食能と殺菌能への影響について。第31回日本化学療法学会総会, 要旨234, 1983

STUDIES ON AC-1370

OTOHIKO KUNII, TAKASHI KOMATSU, HAJIME NISHIYA, YASUO ONO, JUN YOKOTA,
TAKENORI TAKIZAWA and SHIRO MIWA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital

AC-1370, a new broad spectrum cephalosporin antibiotic, was evaluated *in vitro* against a variety of human pathogens.

The activity of AC-1370 was equivalent to that of cefazolin against *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus*. Against *P. aeruginosa* it was more effective than latamoxef and cefmetazole and less effective than cefoperazone.

AC-1370 was administered to five patients 2 g per day for 7 to 11 days. They have been suffered from pneumonia, cholecystitis, pyelonephritis, or biliary tract infection. Their clinical course showed that AC-1370 was effective to all their diseases.

Neither clinical side effect nor abnormal laboratory finding was found.