AC-1370の臨床的検討

渡辺一功・浜本恒男・日比野順子・椎名和彦
泉　昭・森　健・池本秀雄
順天堂大学医学部内科

要　旨

味の素㈱中央研究所で創製され，同社と持田製薬㈱で開発された注射用セファロスポリン剤であるAC-1370を呼吸器感染症10症例に投与し，その臨床効果と副作用について検討したので，その成績を報告した。

対象症例は男子2例，女子8例，年齢分布は35歳より79歳（平均年齢61.7歳）におよび，疾患の内訳は肺炎5例，慢性気管支炎3例，びまん性汎細気管支炎，急性気管支炎各1例の計10症例である。投与方法は4例で本剤1gを1日2回静注，6例は100～250mlの電解質液などに溶解し，1～2時間の点滴静注にて投与した。1回投与量は1例で1回1g，1日2回の点滴静注4日後に1回2g，1日2回に増量した以外は全例1回1g，1日2回投与であり，投与期間は4～21日（平均10.9日），総投与量は8～76g（平均24.7g）である。

臨床効果は効果判定から除外した1例を除いた9例中，著効1例，有効4例，やや有効2例，無効2例で，疾患別では肺炎5例中，有効3例，無効1例，効果判定不能1例，慢性気管支炎3例中，有効1例，やや有効1例，無効1例，急性気管支炎の1例は著効，びまん性汎細気管支炎の1例はやや有効であった。

細菌学的検討では3例のインフルエンザ菌は除菌可能であったが，1例の緑膿菌は除菌不能であった。副作用については特記すべきものは認めなかった。本剤2g点滴静注後の喀痰内濃度のピーク値は0.8μg/mlであった。

はじめに

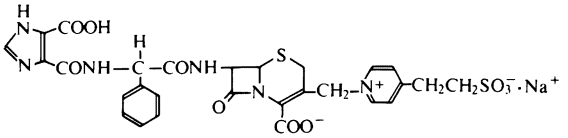
AC-1370は1975年に味の素㈱中央研究所が合成した注射用セファロスポリン製剤であり，1981年より，同社と持田製薬㈱により共同開発が進められている抗生剤である。

その化学構造はFig. 1に示すごとくで，骨格の7β位にD-(-)-α-(4(5)-carboxyimidazole-5(4)-carboxamido)-phenylacetamido基を，さらに3位に4-β-sulfoethyl pyridinium methyl基を有するものである。

本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルをもち，特に*Pseudomonas*属を含むグラム陰性桿菌に対して良好な抗菌力を示すが，全般的にみればセフェム系の抗生剤のなかでは中等度の抗菌力を示すという。しかし，本剤のユニークな点は試験管内よりも生体内のほうが抗菌力に優れ，感染防御能を高めるような効果が推定されていることである[1]。

今回，著者らは本剤を呼吸器感染症の10例に使用する機会をえたので，その臨床成績について報告する。

Fig. 1　Chemical structure of AC-1370



I. 対象ならびに方法

対象症例は順天堂大学医学部内科および関連病院に入院した10症例であり，男女比は男子2例，女子8例で，年齢分布は35歳より79歳で，平均年齢は61.7歳である。対象疾患の内訳は肺炎5例，慢性気管支炎3例，びまん性汎細気管支炎，急性気管支炎各1例（Table 1）である。

II. 投与方法および効果判定

投与方法はTable 1に示すごとく，症例2，4，5，9の4例では本剤1gを1日2回，5分以上かけてone

Table 1 Clinical results of AC-1370

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration of AC-1370				Causative organism Before ↓ After	Effects		Side effects
					Route	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical	
1	T.O.	42	F	D.P.B.	DIV	1 × 2 2 × 2	4 17	76	*P. aeruginosa* (M) ↓ *P. aeruginosa* (M)	Persisted	Fair	(–)
2	T.N.	68	F	Acute bronchitis	IV	1 × 2	8	16	N.D. ↓ N.D.	Unknown	Excellent	(–)
3	R.K.	66	F	Chronic bronchitis	DIV	1 × 2	11	20	N.F. ↓ N.F.	Unknown	Poor	(–)
4	M.I.	35	F	Pneumonia	IV	1 × 2	15	28	N.F. ↓ N.F.	Unknown	Good	(–)
5	K.K.	70	F	Pneumonia (Pulmonary ca.)	IV	1 × 2	4	8	N.D. ↓ N.D.	Unknown	Poor	(–)
6	M.U.	74	F	Pneumonia (Bronchial asthma)	DIV	1 × 2	10	20	N.F. ↓ N.F.	Unknown	Good	(–)
7	F.M.	79	F	Pneumonia (Chr. nephritis)	DIV	1 × 2	5	10	*S. aureus* ↓ *S. aureus*	Persisted	N.D.*	(–)
8	N.I.	53	F	Pneumonia (Diabetes mellitus) (Bronchial asthma)	DIV	1 × 2	18	36	*H. influenzae* ↓ N.F.	Eradicated	Good	(–)
9	G.I.	78	M	Chronic bronchitis	IV	1 × 2	10	19	*H. influenzae* ↓ N.F.	Eradicated	Good	(–)
10	M.N.	52	M	Chronic bronchitis	DIV	1 × 2	7	14	*H. influenzae* ↓ N.F.	Eradicated	Fair	(–)

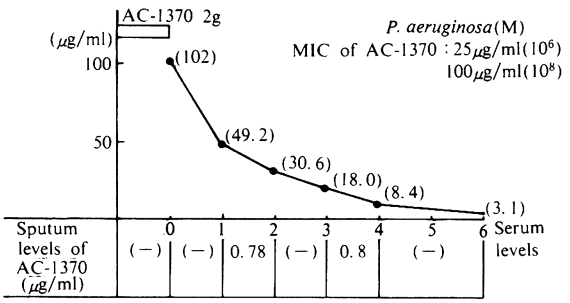
D.P.B. : Diffuse panbronchiolitis, N.D. : Not done, N.F. : Normal flora, N.D.* : Not determined

Table 2 Summary of clinical trials of AC-1370

Diagnosis	Total case No.	Clinical effects				
		Excellent	Good	Fair	Poor	N.D.*
Pneumonia	5		3		1	1
Chronic bronchitis	3		1	1	1	
D.P.B.	1			1		
Acute bronchitis	1	1				
Total	10	1	4	2	2	1

D.P.B. : Diffuse panbronchiolitis, N.D.* : Not determined

Fig. 2 Sputum and serum levels of AC-1370 after intravenous drip infusion(2g, DIV)



shot 静注法で投与した。症例1，3，6，7，8，10の6例では，100～250mlの電解質液などに本剤を溶解し，1～2時間かけ，1日2回，点滴静注法で投与した。1回投与量は症例1で1回1g，1日2回の点滴静注4日後に1回2g，1日2回に増量した以外は全例1回1g，1日2回投与である。投与日数は4日から21日（平均10.9日）であり，総投与量は8gから76g（平均24.7g）である。

臨床効果の判定は自覚症状のほか，白血球数，CRP，赤沈値，胸部レ線像などの諸検査成績，起炎菌の推移をも考慮し総合的に判断している。本剤投与後3日以内に臨床的に自・他覚症状の改善を認め，次いで検査成績も改善したものを著効（Excellent），自・他覚症状が7日以内に改善し，検査成績も改善したものを有効（Good），自・他覚症状はある程度まで改善したが，治癒にはいたらず，検査成績もやや改善し無効といえないものをやや有効（Fair），自・他覚症状，検査成績ともに不変または増悪したものを無効（Poor）とした。また基礎疾患が重篤で他剤を併用したもの，また本剤の対象外疾患は効果判定不能（N. D. : Not determined）として効果判定からは除外した。

III. 成　　績

Table 1に示すごとく呼吸器疾患の10症例にAC-1370を投与したが，効果判定が可能であった症例は9症例である。症例7の肺炎症例は，起炎菌が多剤耐性の黄色ブドウ球菌であり，本剤の対象外菌種であるため効果判定から除外した。

臨床効果は著効1例，有効4例，やや有効2例，無効2例，効果判定不能1例で，有効率は9例中5例，55.6%である。

疾患別ではTable 2に示すごとくで，肺炎では5例中，有効3例，無効1例，効果判定不能1例，慢性気管支炎3例中，有効1例，やや有効1例，無効1例，びまん性汎細気管支炎の1例はやや有効，急性気管支炎の1例は著効であった。

細菌学的検討ではTable 1に示すごとく，10例中5例に起炎菌を決定することができた。症例8，9，10ではインフルエンザ菌が分離され，本剤の投与により全例除菌可能であった。症例1ではムコイド型緑膿菌を分離したが，本剤の1回1g，1日2回4日間，1回2g，1日2回17日間，計76gの投与にもかかわらず除菌不能であった。症例7からはクロキサシリンをはじめ多剤に耐性の黄色ブドウ球菌が分離されたが除菌不能であった。

症例1（42歳，女性，体重43kg）のびまん性汎細気管支炎症例に，AC-1370 2.0gを1時間で点滴静注した場合の血中濃度と喀痰内移行濃度を測定した（Fig. 2）。喀痰内薬剤移行濃度の測定は，1時間ごとの喀痰を全量採取した。また血中濃度は点滴静注終了時および終了後1，2，3，4，6時間と採血し，*K. pneumoniae* IFO No. 3317を試験菌としたdisc methodで測定した（検出感度0.63μg/ml）。

Table 3 Laboratory data before (B) and after (A) the administration of AC-1370 - (1)

Case No.	Name	Age	Sex	GOT (U)		GPT (U)		Al-P (K-A)		Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	T.O.	42	F	15	16	3	7	6.8	6.3	0.6	1.0	12	16
2	T.N.	68	F		14		13		7.3		0.9		
3	R.K.	66	F	14	36	9	26	11.6	14.8	0.9	0.8	13.8	
4	M.I.	35	F	73	22	114	33	14.2	8.6	0.9	0.9		
5	K.K.	70	F	32	30	21	23	13.2	16.2	1.0	0.6		
6	M.U.	74	F	25	10	18	3	6.2	6.6	0.9	0.9		7.1
7	F.M.	79	F	15	14	5	4	6.6	4.9	3.2	4.6	61	
8	N.I.	53	F	14	16	14	15	10.4	9.4	1.0	0.9		
9	G.I.	78	M	24	28	11	16	6.2	6.9	1.0	0.8	20	22
10	M.N.	52	M	13	20	8	15	6.6	6.3	1.3	1.3	13	10

Table 4 Laboratory data before (B) and after (A) the administration of AC-1370 - (2)

Case No.	Name	Age	Sex	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Pl ($\times 10^4$)		Eo (%)	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	T.O.	42	F	418	429	13.3	13.6	39.3	40.1	27.6	25.2	2	1
2	T.N.	68	F	399	369	12.8	11.5	39.4	36.1			0	0
3	R.K.	66	F	439	377	13.3	11.4	41.9	36.6			5	1
4	M.I.	35	F	477	451	13.9	13.7	42.4	41.7		29.8	0	1
5	K.K.	70	F	360	386	11.0	11.2	34.9	37.4	10.2	50.2	3	2
6	M.U.	74	F	481	472	13.9	14.6	44.6	46.0		14.6	5	5
7	F.M.	79	F	281	218	9.2	7.3	26.6	20.4	22.7	17.7		
8	N.I.	53	F	472	420	13.7	12.8	45.9	38.6	42.5	16.0	2	1
9	G.I.	78	M	396	424	12.5	13.4	37.1	40.1	24.3	21.7	0	0.5
10	M.N.	52	M	451	450	13.2	13.2	38.2	38.2	25.9	20.2	0	0

最高血中濃度は Fig. 2に示すごとく点滴終了時の102μg/ml であり，以後漸減している。

喀痰内移行濃度は点滴終了後1～2時間で0.78μg/ml，3～4時間で再上昇して0.8μg/ml を示した。ちなみに本症例の喀痰より分離されたムコイド型緑膿菌のMIC は 10^8cells/ml で100μg/ml，10^6cells/ml で25μg/ml であり，除菌不能であり，臨床効果もやや有効にとどまった。

IV. 副　作　用

本剤投与前にペニシリン系，セフェム系に対する薬剤アレルギーの既往歴を慎重に問診し，既往歴のないもの，また，本剤皮内テスト陰性者に投与した。この結果，本剤投与による発疹，発熱，悪寒，悪心，嘔吐，下痢，注射時の血管痛などの自覚症状は認めなかった。なお，本剤の皮内テストが陽性を示し投薬を中止した症例はない。

本剤投与前後における血液生化学的検査は Table 3に示すが，症例4は本剤投与前よりトランスアミナーゼ，アルカリフォスファターゼが上昇しており，本剤の投与にても上昇傾向はなく，投与後は正常範囲内に復している。症例3のアルカリフォスファターゼの増加の原因は不明である。症例5のアルカリフォスファターゼの上昇については本症例の基礎疾患は肺癌であり，骨転移があるための上昇と考えられ，本剤の投与とは無関係である。

症例7のクレアチニンおよび尿素窒素の上昇は，本症例の基礎疾患が慢性腎炎，関節リュウマチであり，常時この程度の検査異常値がみられるため本剤による副作用とは考えにくい。

末梢血液検査所見はTable 4に示すが，症例7の貧血は79歳と高齢者であり，以前より腎性貧血を認めており，本剤との関係はないものと考える。以上のごとく本剤投与前後における臨床検査値にもほとんど異常を認めていない。また5例に本剤投与前後のクームステストを調べたが，ともに陰性であった。

V. 考　　按

AC-1370は味の素㈱中央研究所で創製され，同社と持田製薬㈱で開発された注射用セファロスポリン剤であり，グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力スペクトルをもつが，セフェム系抗生剤のなかでは中等度の抗菌力をもち，他のセフェム系抗生剤との比較ではグラム陽性菌に対してはやや低く，エンテロバクター，プロテウスなどに対しては中間に位置し，緑膿菌に対してはセフォペラゾンなみで，比較的強い抗菌活性を示すという。

AC-1370のユニークな点は試験管内よりも生体内の方が抗菌力に優れ，感染防御能を高めるような効果が推定されていることである。この理由の一つとして本剤は新鮮血清（補体）の添加により殺菌効果が高まる，また好中球の貪食能を高めるなどが考えられており，またマウスの感染防御実験でも試験管内抗菌力を上回る効果がえられている。

今回，著者らは10症例の呼吸器感染症に対して本剤を投与し，効果判定可能であった9例中，5例に有効以上の成績をえたが，今後増加するであろう免疫不全者における感染症の治療に本剤は期待されるであろう。

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-1370，1983

CLINICAL STUDIES ON AC-1370

KAZUYOSHI WATANABE, TSUNEO HAMAMOTO, JUNKO HIBINO, KAZUHIKO SHIINA, AKIRA IZUMI, TAKESHI MORI and HIDEO IKEMOTO
Department of Internal Medicine,
Juntendo University School of Medicine

AC-1370 is a new cephalosporin antibiotics against a broad spectrum of gram-positive and gram-negative microorganisms especially *Pseudomonas* sp..

AC-1370 was used in the treatment of 10 cases of respiratory infectious diseases, 5 cases of pneumonia, 3 cases of chronic bronchitis, one case of diffuse panbronchiolitis and one case of acute bronchitis, AC-1370 was administered intravenously at a dose of 1.0 ~ 2.0 g twice daily for 4 to 21 days and results obtained were excellent in one case, good in 4 cases, fair in 2 cases, poor in 2 cases and not determined in one case.

Adverse reaction such as drug eruption, fever, nausea, diarrhea and vascular pain were not observed. Abnormal laboratory findings were not observed.

From the above clinical studies, AC-1370 would be a clinically useful antibiotics against the respiratory infectious disease.