

高齢者感染症に対する AC-1370 の臨床的検討

稲松 孝思・島田 馨・浦山 京子
東京都養育院附属病院感染科

要 旨

高齢者特有の種々の基礎疾患を背景とする難治感染症 8 症例 10 エピソードに対し、AC-1370 による治療を行った。有効以上の成績を示したものは、肺炎 2 例中 1 例、慢性腎盂腎炎 2 例中 1 例、慢性膀胱炎 6 例中 3 例であり、有効率は 50% であった。緑膿菌検出例 4 例中 2 例で除菌できた。本剤投与に伴う副作用、検査値異常は認められなかった。

はじめに

AC-1370 は味の素(株)中央研究所で創製され、同社と持田製薬により共同開発された新しい cephalosporin 系抗生剤であり、Fig. 1 のごとき構造式を有する。本剤は *in vitro* の抗菌力試験において、幅広い抗菌スペクトルを有し、緑膿菌に対しても良好な抗菌力を示すといわれる¹⁾。また、マウスの感染防御試験において、*in vitro* の抗菌活性から予測される効果を上まわる効果のみられることが示されている²⁾。本剤を、難治化傾向の強い高齢者感染症に対して使用する機会を得たので、その臨床成績などについて検討した成績を報告する。

I. 対象・方法

東京都養育院附属病院入院中の 65~86 歳の老年患者 8 症例、10 感染エピソードに対し、AC-1370 による治療を試みた。対象感染症は、肺炎 2 例、慢性腎盂腎炎 2 例、慢性膀胱炎 6 例で、いずれも高齢者特有の種々の基礎疾患を有する症例である。AC-1370 は、1 回 0.5~1g、1 日 2 回、5~35 日間の投与を行った。投与経路は、静注、点滴静注、または筋注である。

臨床効果の判定は従来の基準に従って²⁾、excellent (著効)、good (有効)、fair (やや有効)、poor (無効) の 4 段階に判定した。すなわち、有熱例については、薬剤投

与 3 日以内に解熱傾向があらわれ、1 週以内に完全に解熱し、投薬中止時には炎症症状のほぼ消失したものを excellent とし、これより解熱に日数を要した例や、速やかに解熱したものの膿尿や胸部 X 線陰影の改善が遅れた例を good、高熱はなくなったが 1 週間後も平熱化せず、またほかの検査所見にも著明な改善が得られなかったものを fair、X 線、尿、血液所見などから感染所見の改善の得られなかったものを poor とした。また、無熱性の慢性膀胱炎については、膿尿、細菌尿とも完全に正常化した例を excellent、膿尿・細菌尿とも著しい改善がみられるが正常化には至らない例を good、膿尿、細菌尿になんらかの改善はみられるが軽度の変化にとどまる例を fair、全く改善のみられない例を poor とした。

また、臨床的観察や本剤投与前後の臨床検査成績から副作用の有無を検討した。

II. 成績

各々の症例の概略を Table 1 に、本剤投与前後の臨床検査成績を Table 2 に示す。総合臨床効果をまとめると、肺炎 2 例中、有効 1 例、やや有効 1 例、慢性腎盂腎炎 2 例中、有効 1 例、やや有効 1 例、慢性膀胱炎 6 例中、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。全体を総合すると有効 5 例、やや有効 3 例、無効 2 例であり、有効以上の成績を示した例は、10 例中 5 例であり、有効率は 50% であった。

本剤投与前後の細菌学的検討成績を比較すると、*Staphylococcus aureus* 3 例中 1 例のみ除菌、*Pseudomonas aeruginosa* 4 例中 2 例で除菌、*Enterococcus* 3 例中 2 例で除菌、*Morganella morganii*、*Acinetobacter* 各 1 例で除菌できた。本剤投与後の細菌検査結果をみると、除菌できなかったのは *Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus* 各 2 例、*Enterococcus*、*Citrobacter* 各 1 例であった。

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

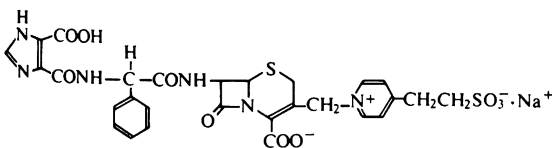


Table 1 Clinical results of AC-1370

Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Bacteriology (before → after)	Dosage (g × time × days)	Effect	Adverse effect
1. S.K.	86	M	Pneumonia (Liver cirrhosis)	Normal flora → N.T.	1 × 2 × 35	Good	(-)
2. T.Y.	65	F	Pneumonia Chr. cystitis (Spinocerebellar degen.)	N.T. → <i>Acinetobacter</i> <i>Staph. aureus</i> → <i>Pseud. aeruginosa</i>	0.5 × 2 × 19	Fair Fair	(-)
3 S.H.	67	F	Chr. pyelonephritis (Uterus cancer)	<i>Pseud. aeruginosa</i> → <i>Serratia</i>	1 × 2 × 9.5	Good	(-)
4. S.H.	67	F	Chr. pyelonephritis (Uterus cancer)	<i>Pseud. aeruginosa</i> , <i>M. morgani</i> → <i>Pseud. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i>	0.5 × 2 × 5	Fair	(-)
5. K.N.	83	F	Chr. cystitis (Myeloma)	<i>E. coli</i> → decreased	0.5 × 2 × 7	Good	(-)
6. Y.N.	80	F	Chr. cystitis (Pseudogout)	N.T.	0.5 × 2 × 5	Good	(-)
7. Y.F.	71	M	Chr. cystitis (Spinal injury)	<i>Staph. aureus</i> , <i>Enterococcus</i> → same	1 × 2 × 5	Poor	(-)
8. T.O.	73	M	Chr. cystitis (Multiple sclerosis)	<i>Pseud. aeruginosa</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Enterococcus</i> → <i>Citrobacter</i> , <i>Pseud. aeruginosa</i>	1 × 2 × 5	Poor	(-)
9. T.O.	77	M	Chr. cystitis (Parkinsonism)	<i>Pseud. aeruginosa</i> , <i>Staph. aureus</i> , <i>Enterococcus</i> → <i>Staph. aureus</i>	1 × 2 × 5	Good	(-)

N.T. : Not tested

また、本剤投与後に新たに出現した交代菌は、*Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Enterococcus* 各 1 例であった。

本剤投与に伴う副作用を認めた例はなかった。症例 2～5 で本剤投与経過中に、BUN, creatinine の上昇、蛋白尿の増強、貧血の促進をみたが、いずれも本剤投与の影響よりも原疾患の影響と考えられるものであった。

以下に各々の症例について述べる。

症例 1 は肝硬変に合併した肺炎の症例である。本剤投与前 37.5℃ 前後の発熱、呼吸困難、胸部ラ音があり、レ線上下肺野に気管支肺炎像を認めた。痰喀出不能のため、気管穿刺による採痰を行ったが、 α -hemolytic *Streptococcus*, *Staphylococcus epidermidis* が検出された。これらの菌種の病原的意義は不明であるが、少なくとも、口腔内容の気道への誤嚥があったものと思われる。AC-1370, 1 g, 1 日 2 回の筋注投与により 4 日目にはいったん平熱となったが、11 日目に再び微熱を認め、本剤をさらに継続した。レ線像の改善は遅く、時々微熱を認め、

結局 35 日間、計 70 g の本剤投与を行い、治癒、退院し、本剤は有効と判定した。経過中、尿蛋白は \pm → $++$ となり、BUN は 24 → 29 mg/dl と軽度の上昇がみられたが、creatinine は 1.7 → 1.4 mg/dl と逆に低下した。尿沈渣では経過中膿尿が出現しており、蛋白尿の出現は経過中に合併した無症候性の慢性膀胱炎増悪によるものと思われるが、その後の経過は観察されておらず、詳細は不明である。また、血小板減少は、基礎にある肝硬変によるものと思われる。

症例 2 は脊髄小脳変性症の症例であり、嚥下障害、神経因性膀胱を伴っている。口腔内容の誤嚥、尿流障害、尿道カテーテル留置に伴い、気道感染、尿路感染を繰返し、本剤投与前には Rocephin, PIPC などの投与により寛解、増悪を繰返していた。誤嚥性肺炎、慢性膀胱炎に対し本剤 0.5 g 1 日 2 回の静注投与を行った。本剤投与後、解熱、レ線像の改善が得られていたが、投与 17 日目に再び 38℃ 台の発熱、白血球増多を認めたため、本剤の投与を中止した。肺炎に対する本剤の効果は、やや有効と判

Table 2 Laboratory data

Case No.	RBC ($\times 10^4$ /cmm)		WBC (/cmm)		Eos. (%)		Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	
	B	A	B	A	B	A	B	A
1	283	283	5,300	6,500	2	0	4.4	2.4
2	347	295	7,600	11,500	0	0	19.9	17.4
3	328	295	11,300	9,700	1	4	49.7	34.5
4	261	213	11,500	11,600	2	1	42.1	38.3
5	246	217	3,000	3,400	0	0	18.4	22.5
6	403	353	14,500	14,500	0	0	45.8	32.7
7	423	423	6,400	7,400	12	11	27.3	26.7
8	300	295	8,500	8,200	2	2	34.4	32.0
9	431	434	8,100	8,900	2	2	29.0	26.2

Table 2 (Continued)

Case No.	GOT (IU)		GPT (IU)		A1-P (IU)		BUN (mg/dl)		Cr (mg/dl)		U-Prot.	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	18	22	7	11	47	43	24	29	1.7	1.4	±	++
2	11	19	6	12	42	63	9	10	0.7	0.3	-	±
3	9	6	1	1	63	44	47	59	2.6	4.5	+	++
4	7	-	1	-	43	-	68	87	4.7	4.7	+	+
5	14	12	7	7	31	30	30	26	1.8	1.5	+	-
6	11	8	13	6	14	12	50	22	2.0	1.4	++	±
7	11	8	12	13	37	32	11	10	0.6	0.6	-	-
8	27	18	32	24	24	21	20	22	1.6	1.6	-	-
9	11	15	3	7	47	43	17	22	0.7	0.8	-	-

B : before A : after

定した。本剤投与前の尿培養では、*Staphylococcus aureus* が 10^5 /ml以上検出され、本剤中止時には *Pseudomonas aeruginosa*への菌交代がみられ、膿尿の改善も不十分であった。したがって慢性膀胱炎に対する本剤の効果は、やや有効と判定した。本剤投与経過中、貧血、低蛋白血症の増悪がみられたが、この間本症例はほとんど摂食できず、輸液のみに頼っており、原疾患による検査値異常と判断した。

症例3, 4は同一症例で、子宮癌の尿管浸潤、水腎症に慢性腎盂腎炎を合併した症例である。既に各種抗菌剤の投与を受けており、第1回目の本剤投与時には尿中に *Pseudomonas aeruginosa*が検出されていた。本剤1g1日2

回静注投与により、解熱、腰痛の消失、膿尿の改善が得られ有効と判定した。本剤投与終了時の尿培養では *Serratia*が検出された。本剤投与経過中BUNは47→59 mg/dl, creatinine 2.6→4.5 mg/dl, 尿蛋白+→++と腎機能悪化の徴候がみられたが、水腎症の増悪によるものと判断した。本例は、その後も尿路感染症を繰り返し、各種抗生剤の投与が行われたが、第1回目のAC-1370投与5ヵ月後の腎盂腎炎再燃に対し、再び本剤の投与を試みた(症例4)。本剤投与前の尿培養で、*Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*が検出されていた。本剤投与後解熱したが、膿尿は改善せず、本剤投与後の尿培養では、*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*が検出され、臨床

効果はやや有効と判定した。本剤投与経過中、貧血増強、BUN上昇がみられたが、基礎疾患である子宮癌およびその転移、水腎症によるものと判断した。

症例5は骨髄腫の患者にみられた慢性膀胱炎例であり、本剤0.5g 1日2回の静注投与により膿尿の消失、細菌尿の改善を認め、有効と判定した。経過中貧血の増悪がみられたが原疾患によるものと判断した。

症例6は発熱、関節痛を主訴に入院、膿尿がみられたため腎盂腎炎を疑い、AC-1370 0.5g, 1日2回の筋注投与を行った。しかし、本剤投与開始後、さらに高熱となり、足関節部の発赤、疼痛増強し、諸検査より偽性痛風と診断し、消炎鎮痛剤投与を行ったところ、速やかに解熱、関節痛は消失した。結局本例の尿路感染は、無症候性の慢性膀胱炎として扱いAC-1370の効果を判定したが、本剤投与後膿尿は消失し、有効と判定した。本剤による副作用はみられなかった。

症例7, 8, 9は脊髄損傷、多発性硬化症、パーキンソン氏病による神経因性膀胱に合併した慢性膀胱炎であり、いずれも尿道カテーテル留置例である。症例7, 8では、膿尿の改善がみられず、尿中細菌もほとんど変化がみられず、無効と判定した。症例9では、本剤投与前、*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*の3菌種が検出されていたが、本剤投与後、*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*は除菌され、 10^5 /ml以上の*Staphylococcus aureus*のみが残った。完全な除菌はできなかったが、膿尿の消失、2菌種の除菌が得られ

たため、有効と判定した。

III. 考 按

今回の検討対象例はいずれも、老年者に特有の種々の基礎疾患を背景とする難治感染例であった。すなわち、肺炎例は仮性球麻痺などによる口腔内容誤嚥に伴う症例であり、老年者肺炎の中でも難治化傾向の強い症例である。また、尿路感染例8例中、慢性腎盂腎炎の2例は、子宮癌の尿管浸潤に伴う水腎症に合併した症例であり、慢性膀胱炎例も6例中4例は神経因性膀胱例、このうち3例は尿道カテーテル留置例であり、本剤の臨床効果が不十分に終わったのも止むを得ない結果と考えられる。

AC-1370は*Pseudomonas aeruginosa*の過半数の株に対しては $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示し¹⁾、*Pseudomonas aeruginosa*に対する効果の期待される薬剤の1つである。*Pseudomonas aeruginosa*検出例4例に本剤を使用し、2例で除菌に成功した点、他の菌への菌交代がみられたとはいえ、それなりに評価できる成績と言えよう。

また、本剤投与に伴う副作用は1例も認められなかった。本剤の利点の1つとしてあげることができよう。

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、大阪、1983
- 2) 島田 馨、稲松孝思、浦山京子、安達桂子：Cefotetan (YM-09330)の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 30(S-1)：442-446, 1982

CLINICAL EVALUATION OF AC-1370 IN AGED PATIENTS

TAKASHI INAMATSU, KAORU SHIMADA and KYOKO URAYAMA
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

New cephalosporin, AC-1370 was given for 10 cases of infection, seen in 8 aged patients with various underlying diseases. Satisfactory results were obtained, in one of 2 pneumonia, one of 2 pyelonephritis, 3 of 6 chr. cystitis.

No adverse effect was noted in these cases.