

呼吸器感染症に対する AC-1370 の臨床的検討

押谷 浩・武田博明・二瓶倫子・河合 伸・小林宏行

杏林大学医学部第一内科呼吸器

要 旨

呼吸器感染症 9 例（慢性気管支炎 6 例，肺炎 2 例，下気道感染症 1 例）に対して AC-1370，1 回 1g，1 日 2 回の点滴静注による臨床効果を検討した。慢性気管支炎 6 例中 3 例は，すでに前投与抗菌剤が無効例であり，下気道感染症は末期肺癌に合併したものであった。

その結果，慢性気管支炎 6 例中有効 4 例，無効 2 例，肺炎 2 例はともに有効，下気道感染症 1 例は無効であった。全体の有効率は有効 9 例中 6 例，67%であった。

副作用として 1 例において BUN, creatinine の上昇がみられたがその程度は軽度であり，かつ一過性であった。

以上より，本剤は，一般呼吸器感染症に対して，その有用性が示唆され，今後さらに臨床的検討を重ねるに十分価値ある薬剤と考えられた。

AC-1370 は，新しく開発されたセフェム系抗生物質であり，グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し，特に *P. aeruginosa* に対する強い抗菌活性を特徴とする。また，本剤は感染実験において，*in vitro* の抗菌性から予測される以上の感染防禦効果を有するとされている¹⁻³⁾。

今回，著者らは本剤を臨床的に使用する機会を得たのでその成績について報告する。

I. 対象と方法

成人の慢性気管支炎急性増悪例 6 例，肺炎 2 例，および肺癌に下気道感染症の合併例 1 例を対象に，本剤 1 回 1g，1 日 2 回をおのおの約 1～2 時間かけて点滴静注を行った。原則として，本剤使用前後における喀痰中細菌検査，胸部レ線像，末梢血所見および臨床症状を観察し，成績の判定は本剤投与終了後に行った。

II. 成 績

1. 症例の背景分析 (Table 1)

慢性気管支炎 6 例中 3 例および肺癌部位に下気道感染症が合併した 1 例の計 4 例は，すでに他の抗菌剤が前投与され，無効であった例である。すなわち，ここで対象とした 9 例中 4 例は，比較的難治性背景を有する例といふことができよう。

2. 起炎菌の変化 (Table 1)

喀痰中比較的多量に検出されたものを推定起炎菌とすると，*H. influenzae* 2 株，*K. pneumoniae* 2 株，*P.*

aeruginosa 1 株，*S. pneumoniae* 1 株であった。これらに対する細菌学的効果において，*H. influenzae* は 2 例とも消失，*K. pneumoniae* の 1 株，*S. pneumoniae* の 1 株もそれぞれ消失がみられた。*P. aeruginosa* の 1 株，*K. pneumoniae* の 1 株はともに不変であった。また 1 例において投与前有意菌がみられなかったが，投与後 *P. aeruginosa* が検出され，菌交代が考えられた。

3. 臨床症状，所見の変化 (Table 1)

体温，喀痰量とその性状，血沈値，CRP，PaO₂，また，肺炎では，胸部レ線像の変化を観察し効果判定の根拠とした。

喀痰量は，1 日 50ml 以上をⅢ，50～10ml をⅡ，10ml 以下をⅠとして記した。また胸部レ線像は，本剤使用前の異常陰影の拡がりに比べ，「Ⅰ」がその 90% 以上が消失，「Ⅱ」を有意改善がみられるが「Ⅰ」に満たないもの，「Ⅲ」を有意変化がみられないもの，「Ⅳ」を悪化したもの。なお，慢性気道感染症の胸部レ線所見は，いわゆる慢性気管支炎に特徴的な像である下肺野の小粒状，小斑状および tram line など，むしろ器質化された陰影が主体となり，すでに消退は望めないものであったが，これらはすべて有所見としてとりあげた。また呼吸機能検査および Fletcher の基準からすでに慢性気管支炎と診断されている例については，これら陰影がなくともレ線上「0」としてこれを取り扱った。

1) 有効例についての検討

症例 1：従来より慢性気管支炎にて，入退院をくりかえしていた例。今回，発熱，喘鳴高度のため，入院した。

Table 1 Clinical results of AC-1370 after intravenous drip infusion

| Case No. | Name | Age | Sex | Disease | Premedication | Dose duration (g × time × day) | Organisms | Body temperature | Sputum |
|----------|------|-----|-----|-------------------------|---------------|--------------------------------|--|------------------|--------------|
| 1 | G.M. | 70 | F | Chronic bronchitis | (-) | 1.0 × 2 × 10 | <i>H. influenzae</i> (+++) (-) | 37.7 36.4 | PM++ M + |
| 2 | A.H. | 64 | M | Pneumonia | (-) | 1.0 × 2 × 10 | N.f. (-) | 37.9 35.6 | M + (-) |
| 3 | Y.K. | 51 | M | Pneumonia | (-) | 1.0 × 2 × 11.5 | <i>S. pneumoniae</i> (+++) (-) | 37.7 36.4 | PM++ (-) |
| 4 | M.T. | 54 | M | Chronic bronchitis | (-) | 1.0 × 2 × 10 | N.f. (-) | 36.8 36.8 | PM++ M + |
| 5 | I.T. | 71 | F | Chronic bronchitis | ABPC | 1.0 × 2 × 8 | [<i>K. pneumoniae</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+)] <i>P. aeruginosa</i> (++) | 37.0 37.2 | PM++ PM++ |
| 6 | W.T. | 64 | F | Chronic bronchitis | ABPC | 1.0 × 2 × 14 | <i>K. pneumoniae</i> (++) (-) | 37.3 36.8 | PM++ M + |
| 7 | S.K. | 74 | M | Chronic bronchitis | SBPC | 1.0 × 2 × 13 | <i>P. aeruginosa</i> (+++) <i>P. aeruginosa</i> (+++) | 36.6 36.4 | PM++ PM++ |
| 8 | W.T. | 59 | F | Chronic bronchitis | (-) | 1.0 × 2 × 7.5 | <i>H. influenzae</i> (+++) (-) | 37.7 36.4 | PM++ (-) |
| 9 | S.Y. | 71 | M | Lung cancer + Infection | PIPC | 1.0 × 2 × 8 | <i>K. pneumoniae</i> (++) <i>K. pneumoniae</i> (+++) | 36.8 37.0 | PM+ PM+ |

Table 1 (Continued)

| Case No. | X-ray | WBC | ESR | CRP | GOT | GPT | Al-p | BUN | S-Cr. | Side effect | Clinical effect |
|----------|-------|------------------|----------|------------|----------|----------|--------------|--------------|------------|------------------|-----------------|
| 1 | II | 14,800 6,300 | 54 14 | 6 + (-) | 24 19 | 14 13 | 7.4 6.3 | 11.0 15.4 | 0.9 0.7 | (-) | (+) |
| 2 | I | 9,400 5,300 | 31 10 | 3 + (-) | 24 14 | 19 13 | 7.4 6.3 | 12.3 14.4 | 0.9 0.7 | (-) | (+) |
| 3 | I | 20,300 7,700 | 36 18 | 5 + (±) | 19 18 | 16 14 | 7.4 6.3 | 24.3 16.6 | 1.0 0.9 | (-) | (+) |
| 4 | III | 7,800 7,300 | 44 19 | 3 + (-) | 14 13 | 16 11 | 6.4 6.5 | 14.4 17.7 | 0.9 1.1 | (-) | (+) |
| 5 | III | 8,100 9,300 | 28 34 | 2 + 3 + | 24 20 | 17 19 | 6.5 10.3 | 19.3 44.3 | 1.0 1.5 | BUN ↑ Creat ↑ | (-) |
| 6 | III | 9,700 4,100 | 51 24 | 4 + 1 + | 16 16 | 11 9 | 8.4 6.9 | 13.4 15.9 | 1.0 0.9 | (-) | (+) |
| 7 | III | 7,700 6,900 | 19 26 | 2 + 3 + | 24 19 | 19 17 | 10.1 11.4 | 16.8 17.0 | 0.6 0.6 | (-) | (-) |
| 8 | II | 11,300 5,500 | 24 9 | 5 + (-) | 15 11 | 9 7 | 6.6 5.9 | 14.5 14.0 | 0.9 0.7 | (-) | (+) |
| 9 | III | 11,600 11,300 | 83 90 | 5 + 4 + | 18 23 | 12 17 | 7.2 7.5 | 22.1 15.1 | 1.0 0.9 | (-) | (-) |

入院時喀痰中より、*H. influenzae* を認め、本剤使用 5 日後に喀痰量は減少し、膿性痰も消失した。7 日後、CRP、白血球数の正常化をみ、有効と判定された。

症例 2：急性肺炎例である。本剤使用 6 日後には、平熱化、喀痰消失し、10 日後肺炎陰影はほぼ消失、白血球正常化、CRP 陰性化を認め、有効と判定された。起炎菌は、不明であった。

症例 3：急性肺炎例である。入院時喀痰中より、*S. pneumoniae* が検出された。本剤投与 5 日後、平熱化、喀痰量減少がみられ、11 日後肺炎陰影は、ほぼ消失、諸検査値は正常化し有効と判定された。

症例 4：5 年来、慢性気管支炎にて外来通院中の症例。今回、発熱、膿性痰出現し入院した。本剤使用 6 日後、膿性痰減少、平熱化がみられ、7 日後白血球数正常化、CRP 陰性化し、有効と判定され、喀痰中有意菌はみられなかった。

症例 5：慢性気管支炎例で、膿性痰増加し、ABPC が内服されたが症状好転せず入院。本剤 7 日間投与を行ったが、解熱傾向みられず、膿性痰も中等量持続、検査値も改善みられず、無効と判定された。入院時喀痰中、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* が少量検出されたが、本剤投与終了の検査では、*P. aeruginosa* が、多数検出され、菌交代と判定された。

症例 6：慢性気管支炎症例で、発熱、膿性痰出現し、外来にて ABPC が内服投与されたが、症状改善がみられず入院。本剤投与 8 日後、膿性痰減少、平熱化がみられた。以後粘性痰、咳嗽等が軽度持続するも、白血球正常化、CRP 値改善がみられ、有効と判定された。入院時喀痰中に *K. pneumoniae* が多数検出されたが、投与 7 日後には消失した。

症例 7：慢性気管支炎にて、治療中、膿性痰出現し、入院。喀痰中より多数の *H. influenzae* が検出され、SBPC が使用された。しかしながら SBPC 投与にもかかわらず、*P. aeruginosa* は多数検出され、かつ臨床像の増悪がみられたため、本剤が試みられた。本剤は 12 日間用いられたが、症状および喀痰中 *P. aeruginosa* も不変であり、無効と判定された。

症例 8：慢性気管支炎例で、発熱、咳嗽、喀痰を有し、喘鳴高度で呼吸困難を伴って入院した。本剤投与 3 日後平熱化、5 日後喀痰消失、7 日間投与終了時、白血球数正常化、CRP 陰性化がみられ、有効と判定された。なお、*H. influenzae* が起炎菌とみられ、本剤投与後消失した。

症例 9：基礎疾患に肺癌があり、その部を中心に下気道感染症が合併した症例。喀痰中より、*K. pneumoniae* 検出され、PIPC が使用されたが、発熱、膿性痰等改善せず、本剤に変更された。本剤 8 日間投与されたが、*K.*

Table 2 Clinical effect of AC-1370

| Effectiveness Diagnosis | Good | Fair | Poor | Efficacy rate (%) |
|--------------------------------------|-------------------------------|------|------|-------------------|
| | Chronic bronchitis 6 cases | 4 | 0 | |
| Pneumonia 2 cases | 2 | 0 | 0 | 100 |
| Lung cancer + Infection 1 case | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Total | 6 | 0 | 3 | 67 |

pneumoniae 不変であり、症状改善せず、無効と判定された。

4. 総合臨床効果 (Table 2)

以上の各症例をまとめてみると、慢性気管支炎感染性再燃に対し、6 例中有効 4 例、無効 2 例で有効率 67%、肺炎 2 例はともに有効、肺癌に下気道感染症を合併した 1 例は、無効であった。すなわち、かかる背景をもつ下気道感染症 9 例に対して有効 6 例で有効率は 67% であった。また無効例においても本剤投与中、症状増悪をみた例はなかった。

5. 副作用

症例 5 で、BUN, creatinine の上昇がみられた。本例は、本剤投与 7 日後の中止時点でこれら値の軽度上昇がみられたもので、引き続き CFS が継続投与されたが、これら値はともに短期間に正常化した。その他臨床症状、所見で認めるべき副作用はみられなかった。

III. 考 按

AC-1370 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、とくに *in vitro* で *P. aeruginosa* に対する強い抗菌活性を有することが特徴とされている注射用セフェム剤である。また、本剤は *in vitro* の抗菌力から予想される以上の感染防禦効果を有するとされ、呼吸器感染症に対してもその有用性が期待できることが考えられていた¹⁻³⁾。

かかる基礎的成績から、今回の治験が試みられたわけであるが、対象 9 例中 6 例に有効と判定され、内訳は慢性気管支炎の再燃 4 例、肺炎 2 例であり、いずれも起炎菌は緑膿菌以外の菌が推定されたものである。

一方、緑膿菌排菌 1 例は無効であり、1 例は本剤投与

にて、緑膿菌に菌交代を認め、さらに肺炎桿菌1例に無効であったことは本剤の基礎的成績からすれば不一致と言わざるをえまい。このことは、かかる例の分析から、これら対象例はすでに広範な肺胞気道系の器質的変化が存在されており、現在の抗菌剤の通常投与による方法では、効果が十分期待できない例といえ、むしろ個体側の難治性にその原因を求めるべきであろう。むしろこのような例では、通常投与のほかに個々の症例にもとづいた集約的治療が試みられるべきと考えられよう。

一方、本治験で重篤な副作用はみられず、これらのことを勘案すると、本剤は通常の呼吸器感染症に対し、ある程度の有用性が期待され、今後さらに検討を重ねるに

価値ある抗菌剤と考えられよう。

文 献

- 1) 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. 20th ICAAC, Abst. No. 150, 1980
- 2) KATO, N. ; Y. SASAKI, Y. YUGARI, H. KOSUZUME, H. INABA, N. ONISHI, T. MURATA, M. INOUE & S. MITSUHASHI : In vitro and in vivo antibacterial activities of AC-1370, a new third generation cephalosporin. 22nd ICAAC, Abst. No. 205, 1982
- 3) 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 EVALUATION OF AC-1370 IN THE FIELD OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROSHI OSHITANI, HIROAKI TAKEDA, TOMOKO NIHEI,
SHIN KAWAI and HIROYUKI KOBAYASHI

Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

The effect of AC-1370 were clinically evaluated in 9 cases with respiratory tract infections (6 cases of chronic bronchitis, 2 cases of pneumonia and one of lower respiratory tract infection with lung cancer). AC-1370 was administered 1 g twice a day with drip infusion. Three cases among 6 with chronic bronchitis were those which were not effective on previously administered anti-bacterial agent. The case with lower respiratory tract infection was combined with lung cancer in terminal stage.

The results of clinical response were good in 4 cases and poor in 2 cases among 6 patients with chronic bronchitis, good in all 2 cases with pneumonia and poor in one case with lower respiratory tract infection. The effective rate in total was 67%.

As to the side effect, the slight and transient elevation of serum BUN and creatinine was observed in one case, but there is no other abnormality in patient's symptom and laboratory findings.

From the results, it was considered that AC-1370 would be expected to be useful for the treatment of patients with common lower respiratory tract infections.