

AC-1370 の臨床的検討

美田 誠二・小林 芳夫・藤森 一平

川崎市立川崎病院内科

要 約

新しく開発された非経口 cephalosporin 剤である AC-1370 の治験成績につき報告する。肺炎 1 例、慢性気管支炎急性増悪（慢性腎盂腎炎合併）3 例の呼吸器感染症 4 例、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎急性増悪各 4 例の尿路感染症 8 例の計 12 症例を対象に、本剤 1 回 0.5～1 g を 1 日 2 回、5～9 日間 one shot 静注投与しその臨床効果を見た。肺炎例は有効、慢性気管支炎急性増悪例は、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、細菌学的効果は、*Pr. mirabilis*, *Enterobacter cloacae* 各 1 例（慢性気管支炎急性増悪例）は菌消失、他の 2 例は原因菌不明で除菌効果不明であった。尿路感染症 8 例の臨床効果は著効 2 例（急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎急性増悪各 1 例）、有効 4 例（急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎急性増悪各 2 例）、やや有効 2 例（急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎急性増悪各 1 例）で、細菌学的効果は（慢性腎盂腎炎合併例 3 例を含め）、*Pr. mirabilis*, *P. aeruginosa* 各 2 例、*Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae* 各 1 例の計 7 例で菌消失、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* 各 1 例は菌減少、*Citrobacter freundii* は *Serratia* sp. に、*S. aureus* は *P. aeruginosa* に菌交代した。12 症例での臨床効果は著効 2 例、有効 6 例、やや有効 3 例、無効 1 例で、有効以上の有効率は 67% であった。副作用はなく、臨床検査値異常は急性腎盂腎炎例 1 例で、血清 AI-P の上昇（119→266 I. U.）を本剤投与後 7 日目に認めたが、本剤投与中止 5 日後正常値（128 I. U.）に復した。

新しく開発された注射用 cephalosporin 剤である AC-1370 はグラム陽性菌からグラム陰性菌に幅広いスペクトラムを有し、特に *Pseudomonas* 属を含むグラム陰性桿菌に対し良好な抗菌力を示すことが知られている。今回我々は本剤を呼吸器感染症ならびに尿路感染症に投与し、その臨床的效果につき検討を加えたのでその治験成績を報告する。

1. 対象ならびに投与方法

対象は昭和 57 年 4 月から同年 11 月まで川崎市立川崎病院内科の入院患者 11 名に発症した肺炎 1 例、慢性気管支炎急性増悪（慢性腎盂腎炎合併）3 例の呼吸器感染症 4 例、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎急性増悪各 4 例の尿路感染症 8 例の計 12 症例である。投与症例は Table 1 に示した。性別は男 7 例、女 5 例、年齢は 30 歳台 1 例、40 歳台 1 例、50 歳台 2 例、60 歳台 4 例、70 歳台 4 例であった。1 例（症例 1）を除き基礎疾患を有し、その内訳は、脳血管障害 7 例、糖尿病 2 例、心不全、転移性肝癌各 1 例であった。また症例 2, 3 に気管カニューレが挿入され、症例 3, 4, 5, 7 に膀胱留置カテーテルが挿入されていた。

各症例の原因菌は、呼吸器感染症 4 例では、*Enterobacter cloacae*, *Pr. mirabilis* 各 1 例、原因菌不明 2 例であり、尿路感染症 8 例では、*P. aeruginosa* 2 例、*Pr. mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *S. marcescens* 各 1 例であった。なお、症例 2, 3, 4 の各尿培養からは *Pr. mirabilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* がそれぞれ検出された。

AC-1370 は原則として、1 回 0.5～1 g を 1 日 2 回 one shot 静注し、投与期間は最短 5 日、最長 9 日で、投与総量は 7～14g であった。

臨床効果の判定は以下のとおりに行った。

著効(Excellent)：本剤投与後速やかに原因菌の消失をみ、臨床的に自・他覚症状の著明な改善をみたもの。

有効(Good)：本剤投与により原因菌の消失ないし明らかな減少をみ、臨床的に自・他覚症状の改善をみたもの。原因菌不明の場合は、本剤投与後完全解熱を含め、明らかな臨床症状の改善をみたもの。

やや有効(Fair)：本剤投与により原因菌の消失ないし減少をみるも、臨床症状の改善が明らかでないもの、あるいは菌交代はあっても臨床症状の改善がみられるもの。

無効(Poor)：本剤投与により原因菌は消失せず、臨床

Table 1 Summary of cases treated with AC-1370

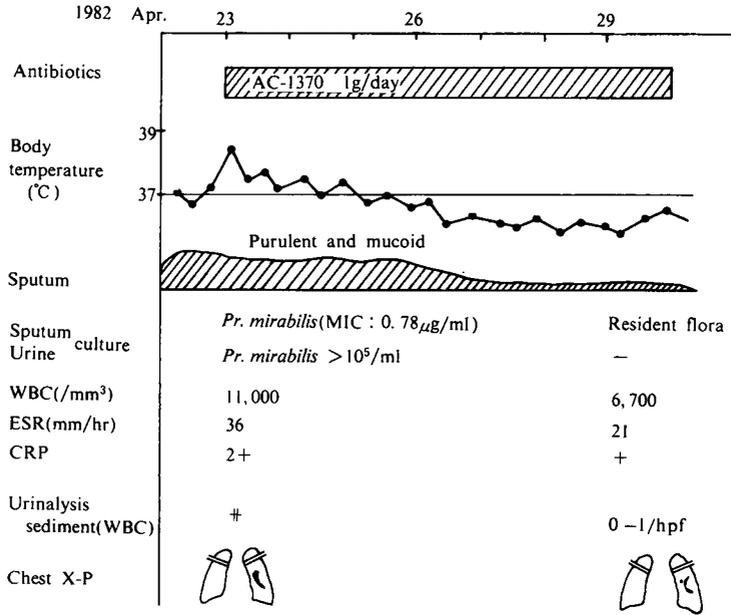
Case No.	Name	Age Sex	Infection	Primary disease	AC-1370				Specimen	Isolates		Effect			Side effect
					Dose (g X times /day)	Duration (day)	Total dose (g)	Administration route		Before treatment	After treatment	Bacteriological	Clinical	Total	
1	O.M.	36 F	Pneumonia	—	1.0 X 2	7	14	i.v.	Sputum	Resident flora	Resident flora	Unknown	Good	Good	—
2	H.M.	40 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis Chronic pyelo-nephritis	Cerebral bleeding	0.5 X 2	7	7	i.v.	Sputum Urine	<i>Pr. mirabilis</i> <i>Pr. mirabilis</i> >10 ⁵ /ml	— —	Eradicated Eradicated	Good	Good	—
3	H.S.	69 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis Chronic pyelo-nephritis	Cerebral infarction	0.5 X 2	8	7	i.v.	Sputum Urine	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>S. aureus</i> >10 ⁵ /ml	— <i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵ /ml	Eradicated Replaced	Fair	Fair	—
4	I.K.	71 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis Chronic pyelo-nephritis	Diabetes mellitus	0.5 X 2	9	8.5	i.v.	Sputum Urine	Resident flora <i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵ /ml	— <i>P. aeruginosa</i>	Unevalu-able Eradicated	Poor	Poor	—
5	M.T.	74 M	Acute pyelo-nephritis	Cerebral bleeding	0.5 X 2	9	9	i.v.	Urine	<i>Enterobacter aerogenes</i> >10 ⁵ /ml	—	Eradicated	Good	Good	—
6	A.T.	68 F	Acute pyelo-nephritis	Metastatic liver carcinoma	0.5 X 2	7	7	i.v.	Urine	<i>K. pneumoniae</i> >10 ⁵ /ml	<i>Enterococcus</i> 300/ml	Eradicated	Good	Good	—
7	S.N.	63 F	Acute pyelo-nephritis	Heart failure	1.0 X 2	5	10	i.v.	Urine	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	—	Eradicated	Excel-lent	Excel-lent	—
8	S.A.	66 F	Acute pyelo-nephritis	Cerebral infarction	1.0 X 2	7	14	i.v.	Urine	<i>Citrobacter freundii</i> >10 ⁵ /ml	<i>Serratia sp.</i> >10 ⁵ /ml	Replaced	Fair	Fair	—
9	M.M.	77 F	Acute exacerbation of chronic pyelo-nephritis	Cerebral infarction	1.0 X 2	5	10	i.v.	Urine	<i>Pr. mirabilis</i> >10 ⁵ /ml	—	Eradicated	Excel-lent	Excel-lent	—
10	O.T.	70 M	Acute exacerbation of chronic pyelo-nephritis	Diabetes mellitus	1.0 X 2	5	10	i.v.	Urine	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵ /ml	—	Eradicated	Good	Good	—
11	K.T.	58 M	Acute exacerbation of chronic pyelo-nephritis	Cerebral infarction	1.0 X 2	5	10	i.v.	Urine	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵ /ml	<i>P. aeruginosa</i> 2 X 10 ³ /ml	Decreased	Good	Good	—
12	K.T.	58 M	Acute exacerbation of chronic pyelo-nephritis	Cerebral infarction	1.0 X 2	6	12	i.v.	Urine	<i>S. marcescens</i> >10 ⁵ /ml	<i>Serratia sp.</i> 10 ³ /ml	Decreased	Fair	Fair	—

Table 2 Laboratory data

Case No.	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plts ($\times 10^4$ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosino-phil (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	Creatinine (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Urinalysis			
											Protein	Glucose	RBC (/hpf)	WBC (/hpf)
1	b	407	11.6	31.2	9,500	0	11	113	0.8	10.9	-	0-1	2-3	-
	a	429	12.2	30.3	5,900	0	13	108	0.7	11.4	-	-	-	-
2	b	542	12.9	34.5	11,000	0	16	110	0.8	9.9	-	-	++	-
	a	524	12.1	27.5	6,700	0	12	111	0.9	10.4	-	-	0-1	-
3	b	410	8.1	42.4	7,400	0	8	146	1.0	21.4	+	10-15	+++	-
	a	420	8.2	38.6	6,900	0	4	136	1.1	23.1	±	8-12	+++	-
4	b	351	8.7	23.2	10,500	0	15	167	0.6	8.2	±	+	+++	-
	a	289	7.0	25.3	15,200	0	11	160	0.6	9.2	±	++	1-2	-
5	b	432	14.6	42.1	9,900	0	23	83	1.0	10.5	+	10-15	+++	-
	a	401	13.7	37.9	4,400	0	27	103	1.0	10.5	-	2-3	+	-
6	b	415	13.4	29.7	6,900	0	22	124	1.0	14.3	+	1-2	+++	-
	a	406	12.9	23.8	5,200	0	12	113	0.9	12.8	-	-	1-2	-
7	b	433	11.0	20.2	8,600	0	28	135	0.8	22.1	+	15-20	+++	-
	a	414	10.6	23.3	5,900	0	26	128	0.9	25.1	-	-	1-2	-
8	b	350	8.9	32.3	9,900	0	17	119	0.9	11.4	+	4-5	+++	-
	a	369	9.5	34.6	6,100	0	20	266	1.0	12.3	+	1-2	++	-
9	b	383	11.7	14.0	5,500	1	13	181	0.8	17.6	+	2-3	++	Hyalin cast (+)
	a	385	11.7	15.4	3,900	0	16	158	0.8	15.3	-	1-2	-	-
10	b	337	10.8	17.4	6,900	0	15	135	0.6	8.0	+++	1-2	+++	-
	a	362	11.2	22.0	3,600	0	19	149	0.6	9.9	-	1-2	+	-
11	b	398	14.3	16.5	7,300	2	23	139	0.9	16.0	-	1-2	+	-
	a	390	14.1	17.2	5,500	0	24	125	0.8	15.5	-	-	10-15	-
12	b	427	14.5	21.9	7,700	0	20	154	0.9	18.3	+	0-1	+++	-
	a	398	13.9	19.6	5,700	0	20	134	0.8	16.4	-	0-1	0-1	-

b : before treatment a : after treatment

Fig. 1 Case 2 : H. M., 40y. /o., Male
Acute exacerbation of chronic
bronchitis & chronic pyelonephritis



症状の改善がみられないもの。

なお、慢性腎盂腎炎合併の慢性気管支炎急性増悪例については、臨床的に主たる感染症である後者を主体に臨床効果の判定を行った。

分離菌のMICを日本化学療法学会標準法に従い測定した。対照薬剤には cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX), cefotiam (CTM), および cefazolin (CEZ) を用いた。

II. 成績

1. 治療効果 (Table 1)

Table 1 に示したように、呼吸器感染症 4 例では、臨床効果は、有効 2 例 (肺炎, 慢性気管支炎急性増悪各 1 例)、やや有効 1 例 (慢性気管支炎急性増悪例)、無効 1 例 (慢性気管支炎急性増悪例) で、呼吸器感染症における本剤の有効以上の有効率は 50% であった。細菌学的効果は、*Pr. mirabilis*, *Enterobacter cloacae* 各 1 例は菌消失し、他の 2 例は原因菌不明で除菌効果は不明であった。尿路感染症 8 例では、臨床効果は、著効 2 例 (急性腎盂腎炎, 慢性腎盂腎炎急性増悪各 1 例)、有効 4 例 (急性腎盂腎炎, 慢性腎盂腎炎各 2 例)、やや有効 2 例 (急性腎盂腎炎, 慢性腎盂腎炎急性増悪各 1 例) であり、尿路感染症における本剤の有効以上の有効率は 75% であった。細

菌学的効果は (慢性腎盂腎炎例 3 例を含む)、*P. aeruginosa*, *Pr. mirabilis* 各 2 例, *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae* 各 1 例の計 7 例で菌消失し、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* 各 1 例は菌減少, *Citrobacter freundii* は *Serratia* sp. に, *S. aureus* は *P. aeruginosa* に菌交代を認めた。以上 12 例全体での総合効果判定は、著効 2 例、有効 6 例、やや有効 3 例、無効 1 例で、本剤の有効以上の有効率は 67% であった。

次に主な症例を呈示する。

症例 2 : H. M., 40 歳, 男, 慢性気管支炎急性増悪 (慢性腎盂腎炎) (Fig. 1)

昭和 53 年 1 月 20 日より脳出血のため川崎市立川崎病院に入院中で、気管カニューレ挿入例であるが、昭和 57 年 4 月 13 日より、発熱、膿性粘液性喀痰が出現持続し、尿混濁も認め、慢性気管支炎急性増悪 (慢性腎盂腎炎合併) と診断、同月 23 日より本剤 1 回 0.5g, 1 日 2 回静注投与を開始した。4 月 14 日、23 日の喀痰培養で、*Pr. mirabilis* (本剤の MIC : 0.78 μg/ml) が検出され、同じく 23 日の尿からも *Pr. mirabilis* が検出された。本剤投与後 3 日目には完全解熱し、喀痰は粘液性となり量は減少、尿混濁も消失し同月 29 日本剤投与を打ち切った。同月 30 日の喀痰・尿培養では *Pr. mirabilis* は消失していた。以上より本剤が有効な症例と判定した。

Fig. 2 Case 10 : O. T., 70y. /o., Male
Acute exacerbation of chronic pyelonephritis

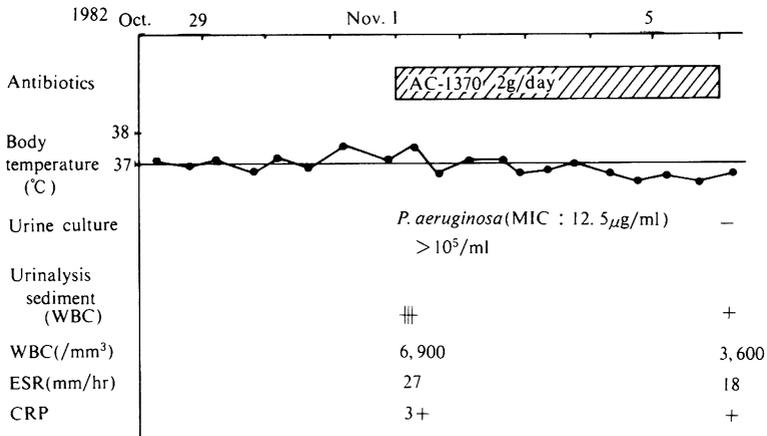


Table 3 Comparative activity of cephalosporins against clinical isolates

Case No.	Isolated day	Isolates (Specimen)	Inoculum size	MIC (μg/ml)				
				AC-1370	CPZ	LMOX	CTM	CEZ
2	4/14	<i>P. mirabilis</i> (Sputum)	10 ⁶	0.78	0.1	0.2	0.1	3.13
			10 ⁸	1.56	0.2	0.39	0.2	6.25
3	4/5	<i>Enterobacter cloacae</i> (Sputum)	10 ⁶	0.78	0.78	0.39	6.25	>100
			10 ⁸	3.13	0.78	1.56	>100	>100
	4/17	<i>S. aureus</i> (Urine)	10 ⁶	>100	50	25	6.25	50
			10 ⁸	>100	>100	100	50	>100
5	4/28	<i>Enterobacter aerogenes</i> (Urine)	10 ⁶	200	50	0.39	50	>800
			10 ⁸	>800	200	1.56	>800	>800
8	10/29	<i>Citrobacter freundii</i> (Urine)	10 ⁶	400	12.5	1.56	100	>800
			10 ⁸	>800	50	3.13	>800	>800
10	11/1	<i>P. aeruginosa</i> (Urine)	10 ⁶	12.5	3.13	12.5	>800	>800
			10 ⁸	50	12.5	12.5	>800	>800
12	9/28	<i>S. marcescens</i> (Urine)	10 ⁶	>800	>800	3.13	>800	>800
			10 ⁸	>800	>800	12.5	>800	>800

症例10 : O. T., 70歳, 男, 慢性腎盂腎炎急性増悪(Fig. 2)

昭和57年4月27日より糖尿病のため川崎市立川崎病院に入院中であつた。同年10月21日ごろより残尿感, 尿混濁, 発熱が出現, 同月29日より症状増強したため慢性腎盂腎炎急性増悪と診断, 11月1日より本剤1回1g, 1日

2回静注投与を開始した。11月1日の尿培養では, *P. aeruginosa* > 10⁵/ml (本剤の MIC : 12.5 μg/ml) が検出された。本剤投与後3日目には解熱, 尿混濁, 残尿感など諸症状の改善を認め, 同月5日本剤投与を終了した。同月6日の尿培養で, *P. aeruginosa* は消失し無菌尿であつた。以上より本例は本剤が有効な症例と判定した。

今回の7例の臨床分離菌について測定した本剤のMICをTable 3に示した。本剤は全般的に、グラム陰性桿菌に対してCEZ, CTMよりやや優れ、CPZ, LMOXよりやや劣るMICを示していた。

2. 副作用

今回検討した12症例で副作用は認めず、臨床検査値異常として、1例(症例8, 急性腎盂腎炎)に血清AI-Pの上昇(119→266 I.U.)を本剤投与後7日目に認めたが、本剤投与打ち切り後5日目、正常値(128 I.U.)に復し、本剤による異常とした。

III. 考 按

今回、我々が臨床効果判定の対象とした呼吸器感染症4例、尿路感染症8例の計12症例において、AC-1370の有効以上の有効率は、著効2例、有効6例で67%であった。呼吸器感染症4例では有効率50%であるが、3例が慢性気管支炎急性増悪例で基礎疾患を有し、高齢、気管カニューレ留置が各2例であった。尿路感染症8例では、

著効2例、有効4例と有効以上6例で、有効率75%であったが、全例基礎疾患を有し、大多数例が高齢者で膀胱留置カテーテルが2例に挿入されていた点などを考慮すると比較的良好な成績と思われた。

次に、AC-1370の原因菌別細菌学的効果を見ると、*Pr. mirabilis* 3例、*P. aeruginosa* 2例、*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*各1例の計9例で菌消失をみ、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性桿菌に対する除菌効果が優れていた。

副作用は特に認めず、臨床検査値異常を1例のみに一過性の血清AI-P上昇を本剤投与後7日目に認めたが、本剤投与終了後5日目速やかに改善し、重篤なものではなかった。

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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23: 1~2, 1975

CLINICAL STUDIES ON AC-1370

SEIJI MITA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

AC-1370, a new parenteral cephalosporin, was evaluated clinically for 12 patients (15 cases) aged 36~77 years with respiratory tract infection (4 cases) and with urinary tract infection (11 cases). A daily dose of AC-1370 was 1~2 g by intravenous injection twice a day and duration of AC-1370 therapy was for 5 to 9 days.

The results were as follows.

1. The clinical response to AC-1370 therapy of respiratory tract infection was good in 2 cases, fair in one case, and poor in one case, and that of urinary tract infection was excellent in 2 cases, good in 4 cases, and fair in 2 cases.

The efficacy rate was 67%.

2. In the laboratory data, abnormal elevation of serum AI-P, as a side effect, was observed in one case after the administration of AC-1370.