

呼吸器感染症における AC-1370 の使用経験

小田切繁樹・池田大忠・鈴木周雄・室橋光宇・金子 保

神奈川県立長浜病院呼吸器科

要 旨

味の素(株)中央研究所によって創製された新しいセフェム系抗生物質AC-1370を、呼吸器感染症23例に投与した。投与量は1日2gを2回に分割し、4~14日間使用した。

対象となった疾患の内訳は、急性肺炎実質感染13例(肺炎12, 肺化膿症1), 慢性気道感染10例(慢性気管支炎6, 気管支拡張症4)であった。

臨床効果は、23例中著効7, 有効10で著効率35.0%, 有効率85.0%と良好であった。

原因菌は8例に判明し、球菌では *Streptococcus pneumoniae* 1株, 桿菌では *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas maltophilia* 各1株, *Pseudomonas aeruginosa* 4株であった。本剤投与後, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* は消失したが, *Pseudomonas aeruginosa* は消失と存続に分かれ, *Klebsiella pneumoniae* と *Pseudomonas maltophilia* は存続した。

本剤の副作用は臨床観察および臨床検査成績でも全く認められなかった。

以上より, 本剤は難治性呼吸器感染症の first choice の一つとして, 安心して使用できる薬剤である。

緒 言

味の素(株)中央研究所によって創製された新セフェム系抗生物質AC-1370はグラム陽性菌からグラム陰性菌に対し、幅広いスペクトルを持つが、特に緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対し良好な抗菌力を示す。また本剤の特徴として、マウスの感染防御試験において *in vitro* の抗菌活性を上まわる効果が示されている¹⁾。

我々は、今回当院入院中の呼吸器感染症患者23名に本剤を投与し、その有効性および安全性を検討したので報告する。

I. 対象および投与方法

対象患者は昭和57年6月9日から11月30日の間に当科に入院した呼吸器感染症患者23名で、疾患の内訳は、急性肺炎実質感染13名(肺炎12名, 肺化膿症1名), 慢性気道感染10名(慢性気管支炎6名, 気管支拡張症4名)であった (Table 1)。

投与方法は、本剤1回1gを1日2回200mlのソリタT3号に溶解し、60分間点滴静注を行った。投与日数は4~14日、総使用量は8~28gであった。

臨床効果判定基準は、体温、白血球数・白血球分類、赤

沈、CRP、胸部X線像、咳嗽、喀痰の量・性状、分離菌の消長、呼吸困難の有無等を参考として、著効、有効、無効、不明の4段階に判定し、細菌学的効果については、分離菌の消長により消失、存続、交代、不明とした。

臨床検査値への影響については、本剤投与前・中・後において、可能な限り末梢血、血液生化学的検査、尿検査等を実施して検討した。

II. 臨床成績

各症例毎の臨床成績の一覧表を Table 1, 疾患別臨床効果を Table 2, 原因菌別細菌学的効果を Table 3 に示した。

1. 臨床効果

投与症例全体の臨床効果は著効7例, 有効10例, 無効3例, 不明3例で、著効率35.0%, 有効率85.0%であり、これを疾患別にみると、肺炎12例では著効5, 有効2, 無効2, 不明3で著効率55.6%, 有効率77.8%, 同様に、肺化膿症1例では著効1で著効率100.0%, 慢性気管支炎6例では著効1, 有効4, 無効1で著効率16.7%, 有効率83.3%, 気管支拡張症4例では有効4で著効率0%, 有効率100.0%であった。

Table 1 Clinical results of AC-1370

Case No.	Case Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease or complication)	Severity of illness	Doses /Day (g)	Duration (days)	Total (g)	Organism	Course			Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
									WBC	ESR (mm/h)	CRP			
1	S.Y.	70 F.	Chronic bronchitis	Moderate	2	14	28	Unknown	6,900 ↓ 6,500	8 ↓ 8	- ↓ -	Unknown	Good	None
2	Y.Y.	36 M.	Pneumonia	Moderate	2	14	28	Unknown	4,800 ↓ 7,000	33 ↓ 4	4+ ↓ -	Unknown	Excellent	None
3	M.I.	76 M.	Pneumonia (Stomach cancer)	Moderate	2	12.5	25	<i>Str. pneumoniae</i>	8,600 ↓ 7,800	108 ↓ 18	>6+ ↓ 2+	Eradicated	Good	None
4	H.N.	69 M.	Bronchiectasis	Severe	2	14	28	<i>H. influenzae</i>	15,000 ↓ 5,900	68 ↓ 61	2+ ↓ 1+	Eradicated	Good	None
5	F.H.	65 F.	Pneumonia (Hypertension)	Moderate	2	4	8	Unknown	8,100 ↓ 8,900	40 ↓ 44	5+ ↓ 5+	Unknown	Poor	None
6	U.K.	49 M.	Suppurative pleuritis	Moderate	2	13	26	Unknown	16,700 ↓ 4,800	50 ↓ 39	5+ ↓ 2+	Unknown	Poor	None
7	I.H.	73 M.	Chronic bronchitis (Cor. pulmonale)	Severe	2	14	28	<i>Kelb. pneumoniae</i>	10,600 ↓ 5,700	56 ↓ 26	>6+ ↓ ±	Unchanged	Good	None
8	H.S.	69 F.	Chronic bronchitis (Hypertension)	Moderate	2	14	28	Unknown	8,300 ↓ 5,100	23 ↓ 12	3+ ↓ -	Unknown	Good	None
9	T.N.	44 F.	Pneumonia	Moderate	2	14	28	Unknown	10,100 ↓	-	4+ ↓ ±	Unknown	Good	None
10	S.N.	15 F.	Pneumonia	Mild	2	14	28	Unknown	11,200 ↓ 6,000	-	3+ ↓ -	Unknown	Excellent	None
11	S.Y.	65 M.	Chronic bronchitis	Moderate	2	14	28	Unknown	5,400 ↓ 5,700	-	± ↓ +	Unknown	Good	None
12	Y.O.	47 M.	Pulmonary suppuration	Severe	2	14	28	Unknown	13,500 ↓ 6,000	-	4+ ↓ -	Unknown	Excellent	None

Table 1 (Continued)

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease or complication)	Severity of illness	Doses /Day (g)	Duration (days)	Total (g)	Organism	Course			Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
									WBC	ESR (mm/h)	CRP			
13	C.I.	69 F	Bronchiectasis	Moderate	2	14	28	<i>Ps. aeruginosa</i>	12,800 ↓ 4,100	111 ↓ 31	>6+ ↓ ±	Eradicated	Good	None
14	T.I.	61 M	Chronic bronchitis	Severe	2	14	28	<i>Ps. aeruginosa</i>	11,800 ↓ 7,900	32 ↓ 14	>6+ ↓ 1+	Eradicated	Excellent	None
15	R.I.	79 F	Chronic bronchitis	Severe	2	7	14	<i>Ps. aeruginosa</i>	12,300 ↓ 6,200	—	+ ↓ 2+	Unchanged	Poor	None
16	K.I.	59 M	Pneumonia (Pleuritis)	Mild	2	14	28	Unknown	10,700 ↓ 8,800	—	5+ ↓ —	Unknown	Excellent	None
17	T.N.	55 M	Pneumonia	Moderate	2	14	28	Unknown	9,000 ↓ 5,700	—	>6+ ↓ —	Unknown	Excellent	None
18	S.K.	28 F	Pneumonia	Severe	2	14	28	Unknown	14,900 ↓ 5,000	118 ↓ 21	>6+ ↓ —	Unknown	Excellent	None
19	K.K.	71 F	Pneumonia	Moderate	2	14	28	<i>P. maltophilia</i>	3,700 ↓ 6,400	46 ↓ 50	1+ ↓ —	Unchanged	Good	None
20	T.Y.	82 M	Pneumonia	Moderate	2	14	28	<i>Ps. aeruginosa</i>	9,200 ↓ 5,000	75 ↓ 53	5+ ↓ 1+	Decreased	Good	None
21	K.K.	38 M	Bronchiolopneumonia	Severe	2	14	28	<i>Mycoplasma</i>	8,200 ↓ 6,100	—	4+ ↓ 1+	Unknown	Un-evaluated	None
22	Y.S.	80 M	Pneumonia (Susp. tuberculosis)	Moderate	2	14	28	Unknown	8,900 ↓ 8,100	31 ↓ 36	3+ ↓ 3+	Unknown	Un-evaluated	None
23	T.U.	75 M	Susp. pneumonia (Lung cancer)	Moderate	2	14	28	Unknown	6,100 ↓ 7,500	—	1+ ↓ 3+	Unknown	Un-evaluated	None

Table 2 Therapeutic effect of AC-1370 (Summary)

Diagnosis		Effectiveness				Total	Excellent (%)	Efficacy (%)
		Excellent	Good	Poor	Unevaluated			
Acute pulmonary parenchymatous infection	Pneumonia	5	2	2	3	12	55.6	77.8
	Pulmonary suppuration	1				1	100.0	100.0
Chronic airway infection	Chronic bronchitis	1	4	1		6	16.7	83.3
	Bronchiectasis		4			4	0	100.0
Total		7	10	3	3	23	35.0	85.0

Table 3 Bacteriological response of AC-1370 (Summary)

Isolated bacteria		Strain	Bacteriological response			Eradication rate (%)
			Eradicated	Unchanged	Unknown	
Coccus	<i>S. pneumoniae</i>	1	1			100
Bacillus	<i>H. influenzae</i>	1	1			100
	<i>K. pneumoniae</i>	1		1		0
	<i>P. maltophilia</i>	1		1		0
	<i>P. aeruginosa</i>	4	2	2		50
Total		8	4	4		50

2. 原因菌の変化

原因菌は口腔を経て喀出された喀痰を用いたが、8例に判明し (Table 3), 内訳は *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas maltophilia* 各1例, *Pseudomonas aeruginosa* 4例であった。治療後の効果判定では *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* は陰性化, *Pseudomonas aeruginosa* は4例中2例消失, 2例存続, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas maltophilia* は共に存続した。

3. 症例呈示

症例3: M. I., 76歳, ♂, Pneumonia

昭和57年4月頃より食欲不振, 時に悪心・嘔吐あり。衰弱(卍)。6月10日発熱(39.4℃)出現, 近医を受診し, 感冒と診断され投薬をうけるも咳嗽・喀痰持続す。6月

14日胸部X線写真で異常影を認め当院を紹介され入院した。入院時発熱はなかったが, 咳嗽(+), 喀痰(+). WBC8,600なるも血液像ではN92, L7.5と著明な好中球増多, リンパ球減少あり。胸部は理学的に右・下で湿性ラ音(+). 胸X-Pでは, 右下肺野に浸潤影を認め気管支肺炎と診断し, 本剤の投与を開始した。経過はFig. 1のごとく順調であった。本剤の原因菌は *Streptococcus pneumoniae* で, これは完全に消失した。副作用はなく, 臨床検査値でも異常は認めなかった。

なお, 入院後間もなく嘔吐あり, 精査により幽門部狭窄を伴う胃癌を確診し, 肺炎の治療後, ただちに胃空腸吻合術を施行した。

症例4: H. N., 70歳, ♂, Bronchiectasis

約20年来, 咳嗽・喀痰あり, 時に病態増悪す。今回は昭和57年6月, 咳嗽・喀痰増強し, 息切れあり。横浜南

Fig. 1 Case 3 : M.I., 76yo, Male, Pneumonia
(Gastric cancer)

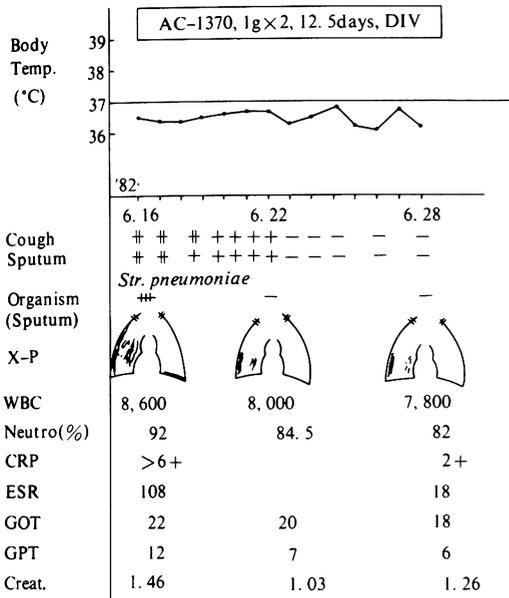
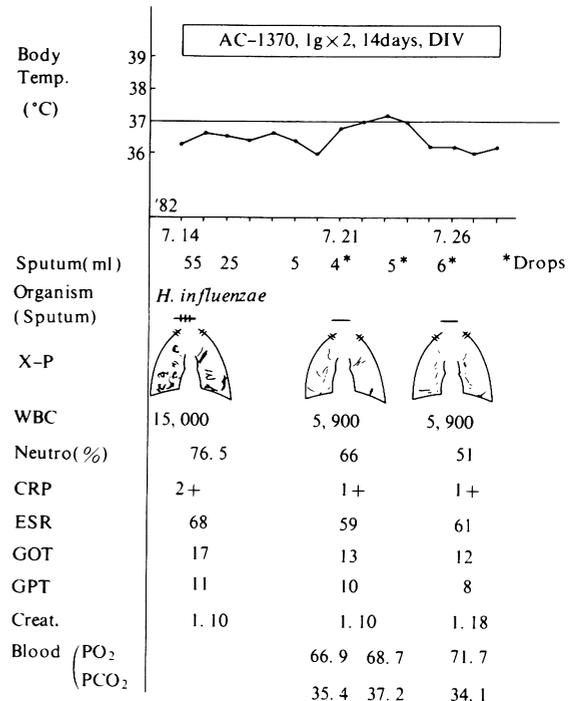


Fig. 2 Case 4 : H.N., 70yo, Male, Bronchiectasis



共済病院を受診し、当科を紹介され7月12日入院す。入院時体温36.8℃、咳嗽・喀痰あり。胸部は理学的に両、中・下部で湿性ラ音(卅)、乾性ラ音(±)。WBC 15,000、胸部写真では、全肺野に軽度線維像あり、両、中・下肺野では多発性区域性の拡がりを示す粒状～斑状～浸潤性陰影を認めた。気管支拡張症の急性増悪と診断し、本剤による化療を開始した。経過は Fig. 2 に示すごとくで病態軽快した。本例の原因菌は *Haemophilus influenzae* で、これは化療により消失した。副作用はなく、臨床検査値でも異常は認めなかった。

症例12 : Y. O., 47歳, ♂, Lung suppuration

昭和57年9月下旬、胸背痛出現し、近医を受診した。投薬をうけるも症状改善せず、悪臭ある喀痰(+)、発熱出現した。その後、胸部写真にて異常を指摘され、10月5日当院に入院した。入院時体温37.5℃、胸部は理学的に湿性ラ音(卅)、WBC13,500、胸部X線写真では右下肺野には空洞を伴った著明な浸潤影を、左下肺野にも軽度区域性浸潤影を認めた。以上より肺化膿症と診断し、ただちに AC-1370 の投与を開始した。その後は Fig. 3 にみるごとく、極めて良好な経過であった。

本症の原因菌は判別せず、副作用はなく、臨床検査値でも本剤投与によると思われる異常値は認めなかった。

症例13 : C. I., 69歳, ♀, Bronchiectasis

十数年前より咳嗽・喀痰あり、気管支拡張症の確診を

うけており、これまでにしばしば急性増悪病態を繰り返してきた。今回は、昭和57年11月5日頃より発熱、喀痰増量し、内服薬にて症状軽減するも、下痢発症した。このため自ら服薬中止したが、数日後に高熱・喀痰増量したため当院に入院となった。入院時体温38.4℃、喀痰(卅)、胸部では両・前後・下で水泡性ラ音(卅) (1>r)、WBC12,800、胸部X線写真では、両側下肺野に収束を伴った、区域性の拡がりを有する粒状～斑状影を認めた。気管支拡張症の急性増悪と診断し、ただちに AC-1370 の化療を開始した。その後は Fig. 4 にみるごとく良好な経過であった。

本症例の原因菌は *Pseudomonas aeruginosa* で、これは化療により消失した。副作用は認められず、臨床検査値でも本剤投与によると思われる異常値は認めなかった。

症例14 : T. I., 61歳, ♂, Chronic bronchitis

十数年来、慢性気管支炎にて当科外来に通院し、しばしば急性増悪病態となり入・退院を繰り返してきた。今回は昭和57年11月11日、喀血出現し、翌日入院した。入院後対症療法を行い止血するも数日後より発熱出現した。呼吸困難あり。胸部は理学的に両、中・下部で湿性ラ音(卅)、乾性ラ音(±)。WBC11,800。慢性気管支炎の急

Fig. 3 Case 12 : Y.O., 47yo, Male, Pulmonary suppuration

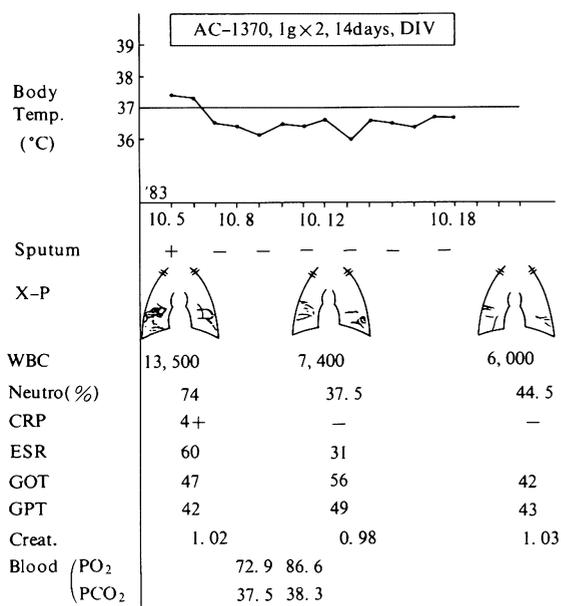
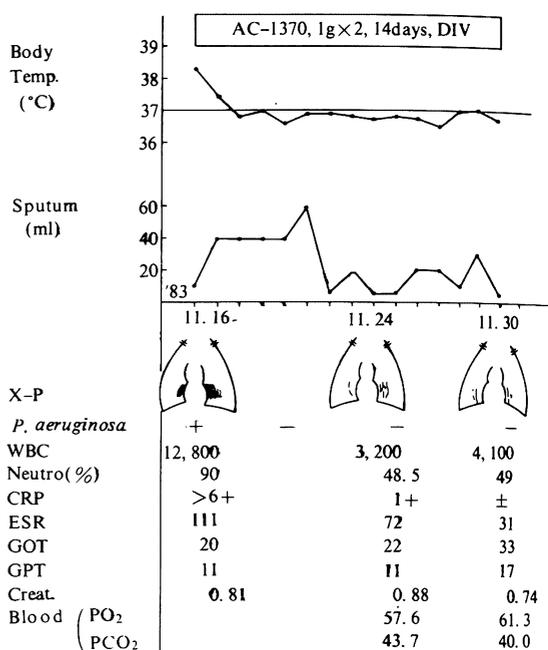


Fig. 4 Case 13 : C.I., 69yo, Female, Bronchiectasis



性増悪と診断し、本剤の投与を開始した。化療後の経過はFig. 5に示すごとく良好であった。本剤の原因菌は*Pseudomonas aeruginosa*で、本剤使用により消失した。副作用はなく、臨床検査値でも特に異常はみられなかった。

症例18 : S. K., 28歳, ♀, Pneumonia

昭和57年10月22日頃より咳嗽あり、数日後に発熱(38.0°C)出現す。某医を受診し、胸部レ線に異常影を認め肺炎と診断された。投薬をうけ一時下熱するも再び体温上昇し、胸部陰影も悪化したため11月9日当科を受診し、即日入院した。入院時、体温37.8°C。咳嗽・喀痰あり、胸部は理学的に右・下で湿性ラ音(+)、WBC 14,900、胸部X線写真では右下肺野に著明な浸潤影を認め急性肺炎と確診し、ただちに本剤の投与を開始した。その後の経過はFig. 6に示すごとく、極めて良好であった。本剤は原因菌が判明せず、副作用は特にみられず、臨床検査値でも異常は認めなかった。

4. 副作用

本剤投与中および投与後において、本剤に起因すると思われる自覚症状、他覚所見はみられなかった。また、検査値上も特に異常はみられなかった。

III. 考 察

味の素(株)中央研究所によって開発された新しいセフェム系抗生物質 AC-1370は、血清存在下で抗菌力が大幅に

増強されるため、*in vitro* 抗菌力に比して *in vivo* 抗菌力が強い薬剤であるとされている。そこで、本剤が実際の臨床にどう反映されるかは興味を持たれるところであり、特に、第3世代セフェム剤の多くは緑膿菌に対し抗菌力を有しないので、緑膿菌感染例の治療に期待が持たれた²⁾。

我々は既往のごとく呼吸器感染症23例に本剤を使用した。これを感染部位別にみると、肺実質の感染12例(細胞壁阻害剤の全く作用しないマイコプラズマ肺炎1例を除く)、気道の感染10例である。前者では原因菌の判明した症例はわずか1例(*Streptococcus pneumoniae*)のみで、残り11例の原因菌は不明であるため本剤の抗菌力については議論のできないところであるが、その治療成績の著効率55.6%、有効率77.8%は良好であるといえよう。後者では、10例中7例に原因菌が判明し、*Haemophilus influenzae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas maltophilia*各1例、*Pseudomonas aeruginosa* 4例と*Pseudomonas aeruginosa*が半数以上を占めた。また、患者は全例60代以上と高齢であったが、その治療成績は著効率10.0%、有効率90.0%と良好であり、菌消失率は42.9%であった。一般に、慢性気道感染においては、気道の形態学的変化が必発であり、特に、陳旧例においては、反

Fig. 5 Case 14 : T.I., 61yo, Male, Chronic bronchitis

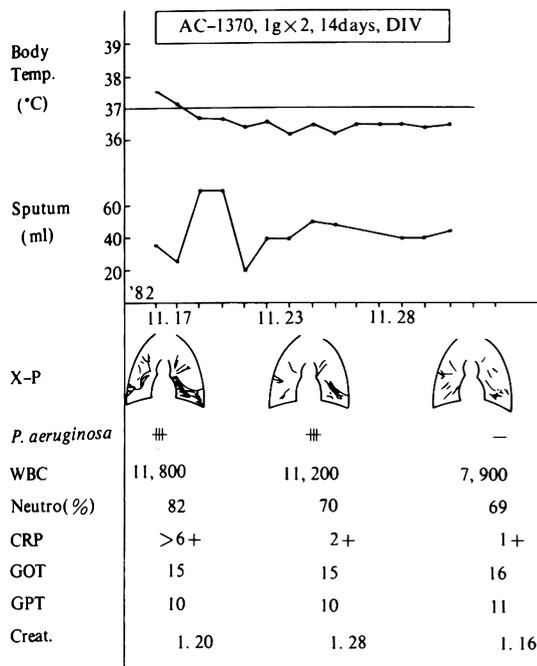
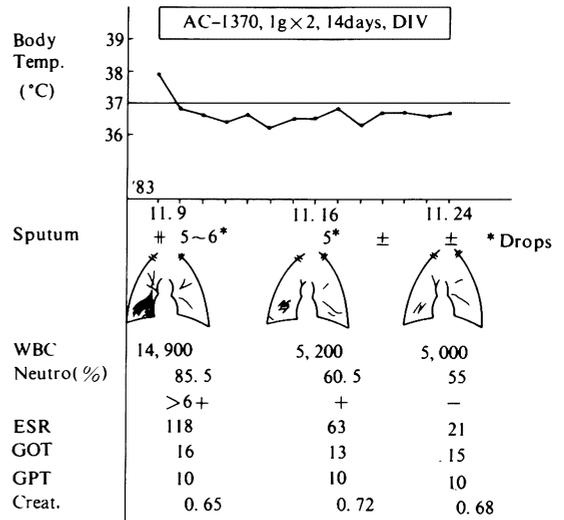


Fig. 6 Case 18 : S.K., 28yo, Female, Pneumonia



復する感染により病巣およびその周囲組織の線維化が進展し、全身投与方法では投与量に比し病巣濃度が上昇し難しいという疾患側の背景がある。上記の90.0%という高い有効率に比し、著効率が10.0%と低いのは、この疾患側の背景因子によると考えられよう。また、陳旧例では *Pseudomonas* の感染がしばしばおこるが、上述のごとく、陳旧例においては病巣およびその周囲組織の線維化のため、投与薬剤の十分な病巣濃度がえられず、これが、本菌の消失率が他菌に比し、低いことの大きな要因となっていると思われる。

しかしながら、かかる背景因子がある中で、その治療成績は良好であり、本剤の *in vitro* 抗菌力が強くない点を考慮すれば、やはり、血清存在下でその抗菌力が大幅に増強された結果と考えることもできよう。

もとより、慢性気管支炎、気管支拡張症等の所謂慢性気道感染は irreversible な疾患であり、このためしばしば感染を繰り返し、やがて緑膿菌感染に進展することが多い。本症は呼吸器感染症の中で重要な地位を占めるが、

本剤が緑膿菌に対しても、かなりの *in vivo* 効果を有することより、本菌感染の可能性がある症例においても安心して使用できる点は、我々臨床家にとっても非常に使いやすい薬剤といえよう。

なお、副作用は臨床的にも、検査成績でも全く認められず、安全な薬剤であることも確認された。

以上より、本剤は難治性呼吸器感染症の first choice の一つとして、安心して使用できる薬剤であると考えられた。

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, 1983
- 2) MURATA, T. ; N. KATO, N. YASUDA, Y. SASAKI, S. YAMANAKA, Y. YUGARI, M. INOUE & S. MITSUHASHI : Mode of Action of AC-1370, a potent Anti-*Pseudomonas* Cephalosporin. Affinity to penicillin in Binding Proteins and Morphological changes of *P. aeruginosa* and *E. coli*. 21st ICAAC, 1981, p. 54
- 3) KATO, N. ; Y. SASAKI, Y. YUGARI et al. ; *In vivo* and *in vitro* antibacterial activity of AC-1370. 22nd ICAAC, 1982, p. 102

CLINICAL STUDIES ON AC-1370 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SHIGEKI ODAGIRI, HIROTADA IKEDA, KANEO SUZUKI,
KOOU MUROHASHI and TAMOTSU KANEKO

Department of the chest, Kanagawa prefectural Nagahama Hospital

AC-1370, a new cephalosporin antibiotic, was used in the treatment of respiratory tract infections: 12 cases of pneumonia, 1 case of pulmonary suppuration, 6 cases of chronic bronchitis and 4 cases of bronchiectasis. The drug was administered by intravenous drip infusion at a daily dose of 2 g twice a day for the periods of 4 to 14 days.

In eight out of 23 cases, causative bacteria were isolated from sputum.

The clinical efficacy was excellent in 7 cases, good in 9 cases, poor in 3 cases and unevaluable in 3 cases. The rate of efficacy was 85.0%.

Neither side effect nor abnormal laboratory findings attributable to this drug were observed.

The above results suggested that AC-1370 is a useful drug for severe respiratory tract infections.