

AC-1370 の臨床的検討

武田 元・岩永守登・和田光一・森本隆夫・荒川正昭

新潟大学医学部内科学第二教室

高頭正長・樋口英嗣

厚生連中央総合病院内科

川島士郎

新潟県立津川病院内科

蒲沢知子

こばり病院内科

要 旨

新しい注射用セファロスポリン系抗生物質であるAC-1370は、グラム陽性菌からグラム陰性菌までの幅広い抗菌スペクトラムを有し、薬動力学的には、血中半減期は100分前後で、主に腎臓より排泄され、尿中回収率は投与後8時間までに80~90%に達する。

私どもは、尿路感染症3例、気道感染症11例、その他1例にAC-1370を使用した。細菌学的効果では、起因菌の明らかな4例 (*S. epidermidis* と *Str. faecalis* 1例, *E. coli* と *K. pneumoniae* 1例, *Ps. aeruginosa* 2例)のうち、2例に消失、1例に減少を認め、残りの1例は不変であった。自他覚所見よりみた臨床的效果では、有効12例、やや有効1例、無効1例、判定不能1例であった。副作用として、発疹が1例、発熱と発疹が1例にみられたが、AC-1370 によると思われる検査値の異常は全例に認められなかった。

緒 言

I. 症例および方法

AC-1370 は味の素株式会社と持田製薬株式会社で共同開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生物質で、その構造式は Fig. 1 のとおりである。

本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌までの幅広い抗菌スペクトラムを有し、薬動力学的には、血中半減期は100分前後で、主に腎臓より排泄され、尿中回収率は投与後8時間までに80~90%に達する。

私どもはAC-1370を臨床的に使用する機会を得たので、その成績を報告する。

昭和57年2月から58年1月までの1年間における新潟大学医学部附属病院および関連病院の入院患者のなかで、細菌感染症と診断されたり、それを疑われた15症例を対象にAC-1370を静注し、その効果および副作用について検討し、慢性細気管支炎(び慢性汎細気管支炎)の1症例で、血中濃度推移と喀痰中濃度を調べた。

症例は28歳から77歳までの男性5人と24歳から86歳までの女性10人で、疾患の内訳は肺炎8例、慢性細気管支炎1例、慢性気管支炎1例、急性扁桃炎1例、急性腎盂腎炎1例、急性膀胱炎2例、不明熱1例であった。AC-1370の投与法は13例で点滴静注、2例で静注された。1日投与量は、0.5g×2、1g×1、1g×2、2g×2の4通りで、投与期間は3~38日間であった。

効果の判定は、起因菌の明らかな症例では、細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と自他覚所見の改善度をみた臨床的效果の2面から実施し、起因菌不明の症例では、自他覚所見の改善度のみをみて行った。臨床的效果については主治医の意見を採用し、著効、有効、やや有効、

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

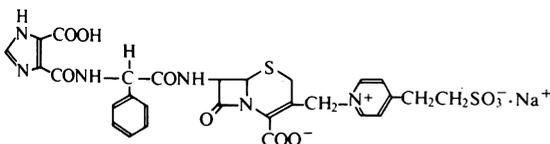


Table 1 Results of clinical trials with AC-1370

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Daily dosage	Route	Duration (days)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	S.S.	77	M	Pneumonia	Lung cancer	Unknown	1g X 2 2g X 2	d.i. d.i.	8 7	Unknown	Fair	None
2	T.B.	69	F	Pneumonia		Unknown	1g X 2	d.i.	38	Unknown	Good	None
3	S.Y.	58	F	Pneumonia	Hypertension	Unknown	1g X 2	d.i.	15	Unknown	Good	None
4	T.H.	86	F	Chronic bronchiolitis		Unknown	1g X 2	d.i.	15	Unknown	Good	None
5	S.S.	34	M	Pneumonia	Chronic bronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	2g X 2	d.i.	12	Decreased	Good	None
6	F.K.	40	F	Pneumonia	Acute promyelocytic leukemia	Unknown	2g X 2	d.i.	4	Unknown	Unknown	Rash
7	S.S.	28	M	Pneumonia		Unknown	1g X 2	d.i.	14	Unknown	Good	None
8	E.H.	28	M	Pneumonia		Unknown	1g X 2	d.i.	9	Unknown	Good	Rash, Fever
9	I.T.	24	F	Acute cystitis		Unknown	0.5g X 2	d.i.	7	Unknown	Good	None
10	K.M.	57	M	Pneumonia	Lung cancer	Unknown	2g X 2	d.i.	31	Unknown	Good	None
11	K.O.	28	F	Acute pyelonephritis	Chronic renal failure	<i>S. epidermidis</i> <i>Strept. faecalis</i>	1g X 1	i.v.	3	Eradicated	Good	None
12	K.H.	61	F	Chronic bronchitis	Interstitial pneumonia	<i>Ps. aeruginosa</i>	2g X 2	d.i.	12	Unchanged	Poor	None
13	M.K.	61	F	Fever of unknown origin	Lung cancer	Unknown	2g X 2	d.i.	4	Unknown	Good	None
14	M.K.	61	F	Acute cystitis	Lung cancer	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	1g X 2	d.i.	6	Eradicated	Good	None
15	M.Y.	27	F	Acute tonsillitis	Acute glomerulonephritis	Unknown	1g X 2	i.v.	7	Unknown	Good	None

Table 2 Clinical effects of AC-1370 classified by diagnosis

Diagnosis		Number	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
U.T.I.	Acute cystitis	2	0	2	0	0	0
	Acute pyelonephritis	1	0	1	0	0	0
R.T.I.	Acute tonsillitis	1	0	1	0	0	0
	Chronic bronchitis	1	0	0	0	1	0
	Chronic bronchiolitis	1	0	1	0	0	0
	Pneumonia	8	0	6	1	0	1
Other	Fever of unknown origin	1	0	1	0	0	0
Total		15	0	12	1	1	1

無効の4段階に分けて判定した。副作用については、AC-1370の投与中、連日アレルギー反応などの有無を観察し、AC-1370治療開始前より治療終了後まで、できるだけ定期的に検尿、検血、生化学的検査などを行い、AC-1370によると思われる異常値の発見に努めた。

II. 成 績

各症例についての概要はTable 1に示した。個々の症例についての詳細な検討は省略するが、疾患別に臨床効果をまとめるとTable 2のようになる。尿路感染症では、急性膀胱炎の2例、急性腎盂腎炎の1例の計3例はいずれも有効であった。気道感染症では、急性扁桃炎の1例と慢性細気管支炎(び慢性汎細気管支炎)の1例は有効、慢性気管支炎の1例は無効で、肺炎の8例については、有効6例、やや有効1例、判定不能1例であった。判定不能であったのは、AC-1370投与中に発疹が出現し、4日間で投与を中止したためである。尿路および気道感染症以外の疾患で、肺癌で発熱を認め、感染症が発見できなかった不明熱症例が1例あったが、AC-1370の投与により解熱し、臨床効果を有効とした。全症例を合わせると、15例のうち著効0例、有効12例、やや有効1例、無効1例、判定不能1例で、有効以上の症例は14例中12例、すなわち有効率86%と高率であった。

分離菌の消長をみると、尿路感染症において分離された *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* の各1株はいずれもAC-1370の投与で尿中より消失した。急性膀胱炎の1例はAC-1370投与前に他の抗生剤が投与されていたため起因菌は不明であったが、AC-1370の投与により排尿痛、残尿感が消失し、血尿もみられなくなった。気道感染症では、*Pseudomonas aeruginosa* が喀痰中より2例に分離されていたが、1例は減少し、1例は不変であった。他の9例の気道感染症の喀痰培養では常在菌のみが

分離された。

副作用については、Table 1右端に示したごとくで、1例(症例6)にAC-1370投与2日目より全身に発疹を認めた。また、他の1例(症例8)に投与8日目より全身に発赤、浮腫、発熱をみたが、他の13例には副作用は全くみられなかった。

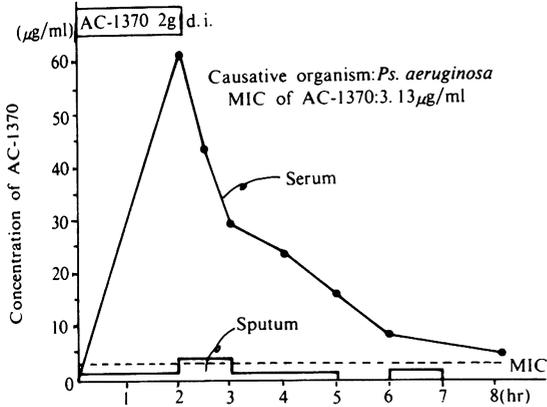
AC-1370投与開始前と終了後に行った検査値(末梢赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板、GOT、GPT、Al-P、血清総ビリルビン、血清クレアチニン)について、Table 3に示した。症例14を除けば、AC-1370による治療前後に上記の検査をほとんど行ったが、AC-1370によると思われる異常は発見できなかった。症例7でGOT、GPTの軽度の上昇を認めたが、これはAC-1370中止翌日より全身に輪状紅斑が出現し、それに伴ってGOT、GPTが上昇したもので、AC-1370とは無関係と考えた。また、症例10では好中球減少、血小板減少、GOT、GPTの軽度の上昇を認めたが、基礎疾患である肺癌に対する治療薬の影響と考えられた。

なお、症例5の慢性細気管支炎に肺炎を併発した例で、AC-1370 2g点滴静注後の血中濃度推移と喀痰中濃度を調べた。2gのAC-1370を2時間費して点滴静注し、点滴終了時、30分後、1、2、3、4、6時間後に採血し、ただちに血清を分離し、また、点滴開始時より終了時までと終了後1時間毎に蓄痰し、その血清と喀痰を-20℃に凍結保存した。AC-1370の濃度測定方法は *Klebsiella pneumoniae* IFO No. 3317を検定菌とするディスク法を用いて行った。血中濃度推移と喀痰中濃度はFig. 2のごとくである。まず、血中濃度は点滴終了時に最高値となり、62.0 μ g/mlの値を示し、その後、急激に下降し、43.0、29.0、24.5、16.0、8.5、5.2 μ g/mlとなった。喀痰中濃度は点滴終了後より1時間間で最高で4.1 μ g/ml、あとは0.82~1.95 μ g/mlであった。この患者の喀痰

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with AC-1370

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Eosino. (%)	Baso (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AI-P (IU/L)	S-Bilirubin (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
1	Before	543	14.7	48	16.0	9	1	63	26	1	31.2	31	24	83	0.3	1.4
	After	489	12.8	44	17.2	0	1	87	11	1	42.0	11	18	114		1.2
2	Before	412	11.1	35.0	7.1	0	1	72	24	3	27.6	34	13	22	0.4	2.0
	After	417	10.9	35.1	3.2	4	0	47	47	2	20.9	40	20	37	0.2	
3	Before	446	11.9	36.3	11.3	0	0	72	24	4	29.8	25	15	17	0.3	0.7
	After	416	12.0	36.0	5.5	0	0	58	38	4	21.0	33	25	15	0.3	0.6
4	Before	303	10.2	31	16.6	0	0	79	19	2	37.2	13	10	6.8 (K.K.)	0.5	0.7
	After	361	11.3	36	5.8	4	2	40	47	7	17.3	23	15	7.7	0.5	0.5
5	Before	474	12.5	38.9	17.3	0	0	77	13	10	53.7	27	15	197	0.6	0.7
	After	432	11.4	35.2	7.6	0	0	86	11	3	47.2	10	6	133	0.4	0.7
6	Before	229	7.3	21.8	0.9	3	0	24	25	4	1.1	49	55	112	0.9	0.9
	After	215	6.9	20.0	0.8	0	0	28	70	0	4.6	61	21	82	0.6	0.8
7	Before	429	13.8	39.0	10.8	0	0	77	21	2		18	10	3.4 (K.K.)	0.8	0.9
	After	427	13.8	39.0	7.1	3	1	63	28	5		59	60	4.6	0.5	1.0
8	Before	427	14.9	42.5	18.7	2	0	78	18	2	16.2	11	8	4.1 (K.K.)	1.5	0.9
	After	474	15.8	44.0	9.8	1	0	87	8	4	15.5	13	8	3.4	0.4	1.1
9	Before	437	13.6	39.0	4.1	2	2	31	60	5	20.8	10	8	5.6 (K.K.)	0.4	0.8
	After	432	13.4	40.5	3.5	0	0	45	51	4	20.6	13	14			0.8
10	Before	281	9.8	28.9	4.6	0	0	97	2	1	34.0	19	21	149	0.4	
	After	237	8.1	24.0	1.1	0	0	3	96	1	2.6	89	61	191	0.4	0.9
11	Before	216	5.8	16.9	3.1	4	2	62	23	9	21.0	7	8	150	0.8	14.1
	After	251	6.6	19.5	3.2	2	3	73	13	9	18.5	12	8	136	0.6	13.3
12	Before	409	12.2	36.6	9.2						30.2	21	8	203	0.6	0.7
	After	435	13.0	38.3	8.1						31.8	19	7	206	0.5	0.7
13	Before	331	10.7	31.4	0.7	0	0	67	33	0	8.5	14	30	206	0.4	0.7
	After	338	11.1	31.8	2.6	0	0	91	5	4	12.1	23	32	267	0.4	0.7
14	Before	287	9.9	28.3	14.3						17.3	50	75	226	0.7	0.7
	After															
15	Before	374	11.2	32.2	4.4						16.7	19	9	76	0.5	0.9
	After	360	10.5	30.9	5.5						27.3	12	9	81	0.8	0.8

Fig. 2 Concentrations in serum and sputum of AC-1370 administered for a patient with pneumonia and chronic bronchiolitis (Case 5)



中より多数分離されていた *Pseudomonas aeruginosa* の MIC は $3.13\mu\text{g/ml}$ (10^6 CFU/ml)であったので、MIC 以上の濃度となったのは点滴終了後からの 1 時間のみであった。

III. 考 察

3 人の尿路感染症患者、11 人の気道感染症患者および 1 人の不明熱患者に対して AC-1370 による治療を行い、その効果と副作用および AC-1370 によると思われる検査値の異常の有無について検討した。

尿路感染症（急性膀胱炎 2 例、急性腎盂腎炎 1 例）では良好な臨床効果が得られ、3 例とも有効で有効率は 100%であった。尿路感染症の起因为菌として、1 例に *S. epidermidis* と *Str. faecalis*、他の 1 例に *E. coli* と *K.*

pneumoniae を分離したが、これらの細菌はすべて AC-1370 の投与により消失し、他の 1 例は AC-1370 投与前に他の抗菌剤が投与されていたために、有意の細菌を分離できなかった。

また、気道感染症（急性扁桃炎 1 例、慢性気管支炎 1 例、慢性細気管支炎 1 例、肺炎 8 例）では、臨床効果は有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例、判定不能 1 例で、有効率は 80%であった。感染の原因と思われる喀痰からの分離菌は *Ps. aeruginosa* 2 株で、そのうち 1 株は AC-1370 の投与により減少したが、1 株は不変であった。他の 9 例では喀痰から口腔内常在菌が分離されたのみであった。

肺癌患者の不明熱の 1 例は AC-1370 の投与により解熱し、臨床効果は有効とした。

この私どもの成績は全国的規模で行われた AC-1370 の臨床成績とほぼ一致し、全国の内科領域の有効率は 77.1%であった¹⁾。

副作用の発現率は、私どもの成績では 15 例中 2 例 (13.3%) で、いずれも AC-1370 の投与中止により消失した。しかし、全国的な規模の臨床成績の集計¹⁾では、副作用の発現率は 3.8%に過ぎなかった。また、AC-1370 によると思われる検査値の異常は、私どもの症例では 1 例にもみられず、全国集計¹⁾でもそれぞれの異常値の発現率は 0.1~2.1%に過ぎなかった。

以上の成績を考え合わせると、臨床的に使用して、十分に効果が期待でき、安全性の高い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、大阪、1983

CLINICAL STUDIES ON AC-1370

HAJIMU TAKEDA, MORITO IWANAGA, KOUICHI WADA,
TAKAO MORIMOTO and MASAOKI ARAKAWA

Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

MASANAGA TAKATO and HIDETSUGU HIGUCHI

Department of Internal Medicine, Kouseiren Central Hospital

SHIRO KAWASHIMA

Department of Internal Medicine, Niigata Tsugawa Hospital

TOMOKO KABASAWA

Department of Internal Medicine, Kobari Hospital

AC-1370 is a new parenteral cephalosporin antibiotic. The antibiotic was intravenously administered to two patients with acute cystitis, each one patient with acute pyelonephritis, acute tonsillitis, chronic bronchitis, chronic bronchiolitis and fever of unknown origin, and eight patients with pneumonia. These patients received the drug for 3 to 38 days in doses of 1 to 4 g/day. Twelve of these patients responded well in the therapy. Rash with and without fever were recognized as adverse effect in two patients.