

AC-1370 の臨床検討と体内動態

薄田芳丸・関根 理・青木信樹
信楽園病院

要 旨

AC-1370 を16例に使用した。呼吸器感染症10例、尿路感染症3例、胆道感染症2例、術後感染予防1例であった。投与法は0.5～2g/回を1～2回/日の静注か点滴静注で行った。効果判定は術後感染予防投与の1例を除いた15例について行い、著効3例（呼吸器感染症2例、尿路感染症1例）、有効9例（呼吸器感染症5例、尿路感染症2例、胆道感染症2例）、やや有効1例（呼吸器感染症）、無効2例（呼吸器感染症）であった。基礎疾患を有する難治症例の多かったことを考慮すれば悪い成績ではない。本剤によると考えられる重大な副作用はなかった。

血中や尿中の薬剤濃度は4例でしらべた。AC-1370の大部分は尿中に排泄され、高い尿中濃度が得られた。腎機能が低下すると尿中排泄が減少し、血中濃度低下が遅延した。腎機能低下が比較的軽度であると、反復投与による血中濃度上昇に伴って高い尿中濃度が持続した。腎機能低下が高度になると、高い血中濃度が持続しても尿中濃度はあまり高くならなかったが、臨床的には充分と考えられる濃度が長時間持続した。

腎機能別の AC-1370 投与法を検討した。

序 文

AC-1370 は味の素(株)中央研究所で創製され、同社と持田製薬(株)で開発された注射用 cephalosporin 剤で、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広いスペクトルをもつが、特にグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示すといわれている。動物実験で *in vitro* の抗菌活性を上まわる *in vivo* の効果が認められている¹⁾。

主として基礎疾患を有する難治性の感染症例に使用し、臨床効果、副作用などを検討するとともに、本剤による治療中の症例で血中・尿中濃度を測定し、本剤の病態に応じた使用法を検討した。

I. 対象と方法

1. 症例と使用方法 (Table 1)

昭和57年4月より58年1月の間に当院に入院しており、細菌感染症と診断して治療した15例と慢性血液透析を行うために内シャント術を施行した1例に AC-1370 を使用した。男性8例、女性8例、年齢は18～84歳（平均65.4歳）、体重は28～59kg（平均45.1kg）であった。使用法は1回0.5～2.0gを1日1回（24時間ごと朝のみ）か2回（12時間ごと朝夕）を数分～60分で静注し、使用期間は5～24日（平均13.7日）、使用総量は5～90g（平均

28.4g）であった。

2. 臨床検査 (Table 2, 3)

症例の経過、副作用などをみるために、経時的に血液、尿などの諸検査も行った。当院における正常値は BUN（血清尿素窒素）8～20mg/dl, CR（血清クレアチニン）0.7～1.7mg/dl, Ccr（内因性クレアチニン・クリアランス）70～130ml/min, S-GOT（血清 glutamine-oxaloacetic transaminase）40 Karmen 単位 (K. U.) 以下, S-GPT（血清 glutamic pyruvic transaminase）35 Karmen 単位 (K. U.) 以下, ALP（血清 alkaline phosphatase）3～13 King-Armstrong 単位 (K. A. U.), T. B.（血清総ビリルビン）0.2～1.0mg/dl, T. P.（血清総蛋白）6.0～8.0g/dl, γ -GTP（ γ -glutamyl transpeptidase）0～40mU/ml, ChE（血清コリンエステラーゼ）0.75～1.14pH。

3. 臨床効果の判定基準 (Table 1)

著効(excellent): (1)原因菌が明らかな場合は原因菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの。(2)原因菌不明であっても、臨床症状の急速な改善をみたもの。(3)他の抗菌剤治療が無効で AC-1370 に変更してから急速に改善したもの。

有効(good): 原因菌消失か臨床症状改善のいずれかがみられたもの。

Table 1 Clinical results of AC-1370 therapy

Case No.	Age (y) Sex	Weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organism			Dose		Clinical effect	Adverse reaction
				Specimen	Before	After	* Daily (g) × days	Total (g)		
1	70 M	59	Chronic bronchitis (Old pulmonary tuberculosis) (Pulmonary insufficiency)	Sputum	<i>Neisseria Streptococcus</i> (α)	<i>Neisseria Streptococcus</i> (α) <i>P. maltophilia</i>	1 g IV q 12 h × 17	34	Fair	None
2	81 M	57	Chronic bronchitis (Pulmonary insufficiency)	Sputum	<i>K. pneumoniae Streptococcus</i> (α)	<i>K. pneumoniae Streptococcus</i> (α)	1 g IV q 12 h × 14	28	Poor	None
3	81 F	40	Bronchiectasis	Sputum	<i>S. pneumoniae Neisseria Streptococcus</i> (α)	<i>Neisseria Streptococcus</i> (α)	1 g DI q 12 h × 14	28	Good	None
4	59 M	56	Pneumonia (Olivopontocerebellar atrophy)	Sputum	<i>K. pneumoniae Candida</i>	<i>K. pneumoniae Neisseria</i>	1 g DI q 12 h × 3 2 g DI q 12 h × 21	90	Good	None
5	84 M	28	Pneumonia (Pulmonary fibrosis)	Blood Sputum	(-)	<i>K. pneumoniae S. epidermidis</i>	1 g DI q 12 h × 22	44	Excellent	None
6	82 F	33	Pneumonia (Kyphosis, Senile dementia)	Sputum	<i>S. pneumoniae P. mirabilis E. coli</i>	<i>E. coli S. aureus Neisseria</i>	1 g IV q 12 h × 10	20	Good	None
7	63 M	40	Pneumonia (Subarachnoid hemorrhage)	Sputum	<i>S. marcescens P. aeruginosa Enterococcus</i>		1 g IV q 12 h × 12	24	Good	None
8	62 M	40	Pneumonia (Olivopontocerebellar atrophy)	Sputum		<i>Neisseria Streptococcus</i> (α) <i>A. calcoaceticus var anitratus</i>	1 g DI q 12 h × 15	30	Good	None

Table 1 (Continued)

Case No.	Age (y) Sex	Weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organism			Dose		Clinical effect	Adverse reaction
				Specimen	Before	After	* Daily (g) × days	Total (g)		
9	72 F	32	Pleural empyema (Old pulmonary tuberculosis)	Pleural fluid	<i>H. influenzae</i> (?)		1 g IV q 12 h × 9	18	Poor	None
10	55 M	58	Lung abscess (Carrier state of Hepatitis B virus)	Sputum	<i>Neisseria Streptococcus</i> (α) <i>H. influenzae</i> <i>Bacteroides</i> <i>Yeillonella</i>	<i>Neisseria Streptococcus</i> (α) <i>Fusobacterium</i> <i>Yeillonella</i>	1 g DI q 12 h × 20	40	Excellent	None
11	71 F	34	Urinary tract infection (Depressive state)	Urine	<i>E. coli</i>	(-)	0.5 g IV q 12 h × 12	12	Excellent	None
12	52 M	53	Urinary tract infection (Polycystic kidney → Chronic renal failure)	Urine	<i>S. epidermidis</i>		1 g IV q 24 h × 7	7	Good	None
13	18 F	48	Urinary tract infection (Left vesicoureteral reflux)	Urine	<i>Enterococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	1 g IV q 12 h × 11	22	Good	None
14	50 F	42	Cholecystitis (Cholelithiasis)	Blood	(-)		1 g DI q 12 h × 14	27	Good	None
15	81 F	48	Biliary tract infection (Cholelithiasis)				1 g IV q 12 h × 13	26	Good	None
16	35 F	54	Prophylactic chemotherapy of arteriovenous fistulas (Chronic glomerulonephritis → Chronic renal failure)				1 g IV q 24 h × 5	5		None

* IV, intravenous injection over 3 ~ 5 minutes; DI, intravenous injection over 30 ~ 60 minutes; q 12 h, Every 12 hours; q 24 h, Every 24 hours

Table 2 Laboratory findings before and after AC-1370 therapy

Case No.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	CR (mg/dl)	S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	ALP (K.A.U.)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)
1	34	Before	14	0.9	21	13	5.5	447	43.5	8,800	17.4
		After	19	0.8	20	16	5.3	464	42.5	7,600	19.1
2	28	Before	16	1.0	9	4	7.4				
		After	14	0.9	24	21	9.8	471	44.5	9,900	23.6
3	28	Before	25	1.2	13	3	9.1	420	38.0	9,800	17.6
		After	11	0.7	29	12	8.1	385	35.0	5,900	31.9
4	90	Before	13	0.4	30	31	5.8	508	43.5	4,900	43.1
		After	9	0.3	17	21	5.1	519	44.0	9,800	35.9
5	44	Before	70	2.2	61	32		483	43.0	18,800	28.1
		After	12	0.5	37	24	6.3	303	29.5	5,100	22.4
6	20	Before	28	0.7	55	17	7.7	447	44.0	11,500	17.6
		After	15	0.4	11	3	4.8	419	42.0	6,000	29.0
7	24	Before	10	0.3	12	8	5.1	350	35.0	24,100	25.2
		After	14	0.1	4	12	3.5	303	28.0	7,100	16.2
8	30	Before	12	0.4	18	14	9.6	403	41.5	12,000	21.8
		After	15	0.4	41	51	7.5	410	40.0	6,200	24.2
9	18	Before	12	0.5	26	14	4.6	314	33.0	11,300	14.6
		After	18	0.7	24	12	8.0	246	26.5	12,900	18.6
10	40	Before	15	0.8	40	14	5.1	360	39.0	11,300	24.6
		After	15	0.7	32	25	4.6	370	37.5	5,000	18.1
11	12	Before	15	0.6	18	13	3.6	348	36.0	8,000	17.8
		After	21	0.7	15	10	3.6	369	35.0	4,100	22.1
12	7	Before	88	7.3	46	57	9.2	214	22.5	7,300	35.7
		After	121	7.6	30	33	6.3	140	14.0	8,400	
13	22	Before	12	0.6	19	10	4.7	410	39.0	9,100	11.3
		After	10	0.6	12	7	5.2	390	37.0	4,900	19.0
14	27	Before	6	0.4	24	20	9.8	333	34.5	14,900	14.9
		After	7	0.4	46	41	8.4	348	32.0	4,000	38.6
15	26	Before	11	0.7	148	184	36.9	406	37.0	5,200	32.6
		After	9	0.6	35	39	23.1	366	36.0	4,300	29.4
16	5	Before	75	11.2	7	3	6.0	209	19.0	4,200	7.9
		After	84	11.7	14	6	6.5	236	22.5	5,000	10.5

Laboratory reference range value:

BUN (urea nitrogen in serum) 8 ~ 20

CR (creatinine in serum) 0.7 ~ 1.7

GOT (glutamine-oxaloacetic transaminase in serum) <40

GPT (glutamic-pyruvic transaminase in serum) <35

ALP (alkaline phosphatase in serum) 3 ~ 13

RBC (erythrocyte) 350 ~ 590

WBC (leucocyte) 4,500 ~ 11,000

Platelet 15 ~ 40

Table 3 Serum and urine levels of AC-1370 in patients treated with AC-1370, and laboratory findings of the patients

Case No.	* Dosage	Date of therapy	Serum level ($\mu\text{g/ml}$) at time after dosing							Serum half-life (h)	Urine level ($\mu\text{g/ml}$), urine volume (ml), and urinary excretion (mg) at time after dosing						
			0	1	3	5	7	24	48 (hr)			~ 0	~ 2	~ 4	~ 6	~ 8	0 ~ 8 (hr)
6	1 g IV (3min): q12h \times 10 days	8th day	14.0	110.0	76.0	43.0	31.0			3.2	($\mu\text{g/ml}$) (ml) (mg)	1,620 75	4,200 50 210	9,130 60 548	6,800 40 272	2,620 32 84	1,114
10	1 g DI (30 min): q12h \times 20 days	5th day	0	73.0	32.0	14.5	8.1			1.9	($\mu\text{g/ml}$) (ml) (mg)	97.0 30	4,330 158 684	1,230 171 210	660 184 121	352 151 53	1,068
11	0.5 g IV (5min): q12h \times 12 days	12th day	1.2	32.0	23.5	17.0	7.30			2.9	($\mu\text{g/ml}$) (ml) (mg)		2,105 109 234	1,148 93 107	727 77 56	452 83 38	435
16	1 g IV (3min): q24h \times 5 days	5th day	95.0	150.0	140.0	135.0	130	92.0	47.0	28	($\mu\text{g/ml}$) (ml) (mg)	200	600 83 50	845 86 73	687 136 93	587 115 68	284

* IV, intravenous injection over 3 ~ 5 minutes
 DI, intravenous injection over 30 ~ 60 minutes
 q12h, Every 12 hours
 q24h, Every 24 hours

Case No.		** Laboratory findings									
		BUN (mg/dl)	CR (mg/dl)	Ccr (ml/min)	S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	ALP (K.A.U.)	T.B. (mg/dl)	T.P. (g/dl)	γ -GTP (mU/ml)	ChE (Δ pH)
6	B	28	0.7	74.9	55	17	7.7	2.4	6.2	10	0.44
	D	12	0.4		11	3	4.8	1.0	5.8		
	A	15	0.3		10	3	4.8	1.2	5.6	5	0.29
10	B	15	0.8		40	14	5.1	0.7	5.7	29	0.34
	D	14	0.5	163.7	48	36	5.4	0.3			
	A	15	0.7	97.3	32	25	4.6	0.4	5.6	29	0.43
11	B	15	1.0		27	15	3.6	0.3	5.8	13	0.47
	D	21	0.6	82.2	17	10	3.6	0.2	5.6	17	0.52
	A	21	0.7		15	10	3.6	0.4	5.9	25	0.56
16	B	75	11.2		7	3	6.0	0.6	5.7	9	0.45
	D	84	11.7	4.6							
	A	105	12.6		14	6	6.5	0.7	6.5		

** Laboratory reference range value:

BUN 8 ~ 20
 CR 0.7 ~ 1.7
 Ccr (endogenous creatinine clearance) 70 ~ 130
 GOT < 40
 GPT < 35
 ALP 3 ~ 13
 T.B. (total bilirubin in serum) 0.2 ~ 1.0
 T.P. (serum total protein) 6.0 ~ 8.3
 γ -GTP (γ -glutamyl transpeptidase) 0 ~ 40
 ChE (cholinesterase) 0.75 ~ 1.1

やや有効(fair): 臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの。

無効(poor): 原因菌の消失をみず, 臨床症状の不変あるいは悪化をみたもの。

4. 血中・尿中濃度の測定(Table 3)

AC-1370による治療中, 朝の注射前, 注射後1, 3, 5, 7, 24, 48時間の採血と~0, 0~2, 2~4, 4~6, 6~8時間後の採尿を全部あるいは一部分を4症例で行い, 採取した血清と尿は測定時まで-70°Cで保存した。

濃度測定は持田製薬(株)富士中央研究所にて薄層ディスク法によるbioassayで行った。検定菌は*K. pneumoniae* IFO 3317, 測定培地は感受性ディスク培地(栄研), 標準液は, 血清中濃度には保存血清(コンセーラ), 尿中濃度には1/15 Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を用いて作製した。

II. 結果および考案

結果は Table および Fig. に示した。Table 1 は臨床成績のまとめ, Table 2 は治療前後の主な検査成績, Table 3 は血中濃度や尿中濃度をしらべた症例の薬剤投与方法(IV は3~5分間の静注, DIは30分~60分間の点滴静注, q12h, q24h は12時間ごと, 24時間ごとの投与), 濃度測定日(本剤による治療何日目にあたるかを示し, 朝の投与時に検体を採取した), 血中濃度, 半減期, 尿中濃度, 尿量, 尿中排泄量, 検査成績(AC-1370の血中, 尿中濃度に影響をおよぼしていると考えられるか, およぼすかもしれない検査成績の主なものを示した。上段より順に経過を追っている。)を示した。Fig. 1 は1回1g投与例の血中濃度推移が腎機能(Ccrで代表)により差のあることを示している。Fig. 2 は Fig. 1 に示した症例の尿中濃度と尿中排泄量を示している。Table 4 は腎機能別の投与方法を示した。

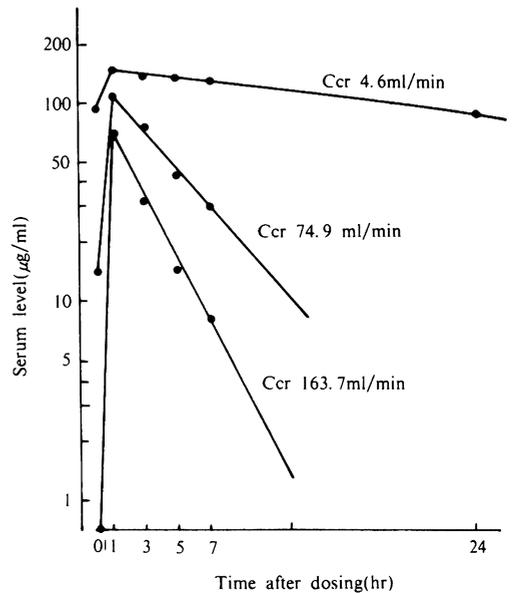
1. 症例の経過(Table 1~3)

症例1: 昭和30年に肺結核の治療をうけた。41年頃より喘息様の呼吸困難, 咳嗽, 喀痰が続き時々入院治療もうけていた。57年4月4日37.8°Cの発熱, 呼吸困難増強して入院。喀痰も膿性で, AC-1370使用したところ下熱し, 痰の性状も改善したが, 呼吸困難は難治性であった。

症例2: 昭和51年頃より咳嗽, 喀痰が持続しており, 体動時息切れがあった。57年3月より咳嗽, 喀痰が増強したので入院とした。AC-1370を使用したが改善せず, 他剤に変更したがやはり改善をみなかったことより, 抗生剤効果のみでは改善しない病態と考えられた。

症例3: 昭和50年より気管支拡張症といわれ治療していた。57年5月23日より発熱, 喀痰増強, 咳嗽が頻発し

Fig. 1 Serum levels of AC-1370 before and after intravenous injection of Ig in patients of various degrees of renal function treated with AC-1370 Ig every 12 hours or every 24 hours



ため25日入院した。AC-1370使用で急速に改善した。

症例4: 昭和52年 olivopontocerebellar atrophy (OPCA)発症, 神経因性膀胱の状態あり, 55年より嚥下障害あり, 57年5月6日より肺炎に罹患し cefazolin, linc-mycin, gentamicin を使用したが改善せず, 5月25日より AC-1370 を投与したところ改善した。投与中一時再悪化したが続行していたら治癒した。

症例5: 4年前に肺線維症といわれた。57年6月1日より発熱, 咳嗽, 全身倦怠感あり, 6月7日より増悪した。頻脈, 呼吸困難, 脱水状態などもあり重症であった。両上肺野に陰影あり, AC-1370投与で急速に改善した。

症例6: 若い時より脊柱後弯症あり, 数年前より老人痴呆の状態にあった。57年9月2日より食欲不振となり, 元気がなくなり寝たきりとなった。9月5日入院し, レントゲン写真で右肺全体と左肺の一部に陰影あり, PaO₂の低下, 脱水状態もあった。AC-1370投与で改善し, 投与8日目に血中や尿中の薬剤濃度をしらべた。

症例7: 昭和55年5月くも膜下出血のため寝たきりとなった。57年9月18日より発熱, 血圧低下をきたし9月23日入院した。Cefazolin使用したが改善せず, AC-1370で改善した。

Fig. 2 Urine levels and cumulative urinary excretion of AC-1370 before and after intravenous injection of Ig in patients of various degrees of renal function treated with AC-1370 Ig every 12 hours or every 24 hours

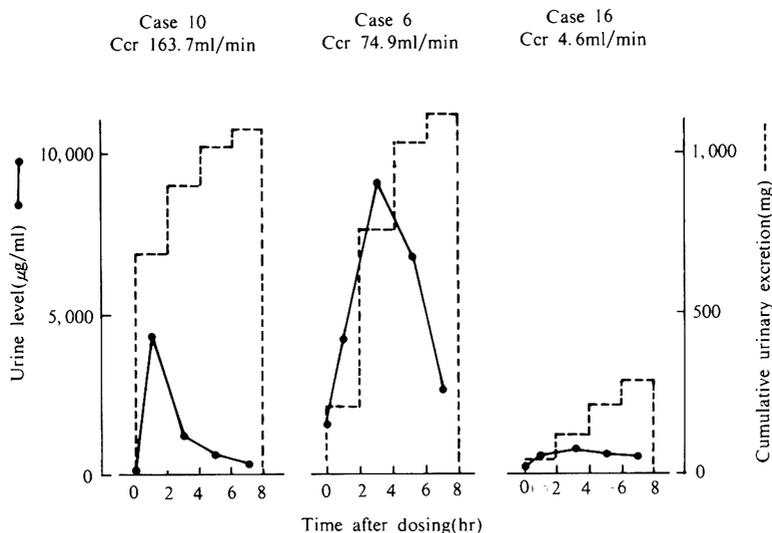


Table 4 Dosage change with renal dysfunction

Degree of renal function (Cr, ml/min/1.48 m ²)	* Dosage	
Cr > 60	0.5 ~ 2.0 (g)	q 6 ~ 12 (hr)
60 > Cr > 30	0.5 ~ 2.0 (g)	q 8 ~ 24 (hr)
30 > Cr > 10	0.5 ~ 1.0 (g)	q12 ~ 48 (hr)
10 > Cr	0.3 ~ 1.0 (g)	q24 ~ 72 (hr)

* q6 ~ 12 (h), Every 6 ~ 12 hours

症例 8：昭和53年より olivopontocerebellar atrophy (OPCA)で歩行障害、言語障害、嚥下障害があった。57年9月23日呼吸困難で入院した。PaO₂低下、左下肺野に陰影あったので AC-1370 を投与したら改善した。

症例 9：昭和35年肺結核のため左上葉切除、56年12月肺炎と胸膜炎で治療した。57年5月30日より背部痛あり、増強したので入院。左膿性胸水貯留を認めた。AC-1370 使用したが全く改善せず、他の抗菌剤に変更しても改善しなかった。持続排膿を併用し軽快した。AC-1370 使用中も十分な排膿を併用すれば軽快した可能性もあった。

症例10：昭和57年9月17日発熱、易疲労感、悪寒が出現、次いで悪臭を伴った茶褐色の痰を喀出した。9月20日入院し、AC-1370 を投与したら軽快した。20日間投与で終了とした時は空洞残存していたが、その後も順調に

縮小した。AC-1370 投与5日目の朝に血中・尿中濃度をしらべた。AC-1370 投与10日目に S-GOT の軽度上昇があったが、その後も引きつづき10日間使用し、中止後3日目の S-GOT は正常であった。

症例11：昭和52年頃より不眠、食欲不振、頭痛あり精神科で治療をうけていた。57年4月13日睡眠薬自殺を計った後に入院した。入院10日目に発熱、頻尿、排尿痛が出現、AC-1370 使用し改善した。投与12日目の朝に0.5 g 投与時の血中・尿中濃度をしらべた。

症例12：昭和54年に嚢胞腎の診断をうけ、時々尿路感染を起していた。57年10月16日より右腎部痛、血尿、発熱あり、amoxycillin 1.0g/日×14日間投与したが充分には改善せず、右腎部痛、微熱が続いた。AC-1370 投与により速やかに改善した。BUN 88→121, CR 7.3→7.6, Ht 22.5→14.0 と悪化しているが、薬剤の影響によるものよりは腎不全に感染が加わった経過と考えられる。なお AC-1370 投与前の尿中に *S. epidermidis* 少量しか検出されなかったのは前投薬の amoxycillin の影響と考えられ、原因菌の可能性は少ない。

症例13：昭和57年7月より腎盂腎炎と考えられる症状を繰返していた。再発防止のため sulfamethoxazole-trimethoprim を服用していた9月17日に発疹・発熱、白血球減少を起したことがあったが改善した。57年12月7日より発熱、左腰痛あり cephalixin 2.0g/日内服したが改善せず、AC-1370 投与により急速に改善した。細菌学的

検査では前投薬の影響のためか *Enterococcus* 少量しか検出されておらず、原因菌の可能性は少ない。膀胱造形で左側の膀胱尿管逆流現象のあることが判明した。

症例14：知能低下、胆石の診断をうけていた。昭和57年8月13日より発熱、lincomycin 1.0g/日を2日間内服したが無効。右季肋部痛は明らかでなかったが、胆嚢炎が考えられた。AC-1370 使用して急速に改善した。10日目に S-GOT, S-GPT が軽度上昇したが、14日間使用し終了後4日目には正常となっていた。

症例15：10年前に胆嚢および総胆管結石を指摘されていた。昭和57年12月14日四肢脱力の精査のため入院した。微熱、S-GOT, S-GPT 軽度上昇はあったが、腹痛はなかった。58年1月24日より高熱、右上腹部痛出現、慢性胆道感染の急性増悪と考えた。高齢者でもあり、重症化する危険を考え AC-1370 を使用したところ急速に改善した。

症例16：10年前に慢性腎炎といわれた。昭和57年7月より嘔気、食欲不振あり血液透析必要な状態になったので9月3日動静脈瘻（内シャント）を作製した。術後感染予防のため AC-1370 1g/日を5日間使用した。副作用なく、所期の目的を達した。投与最終日（5日目）に血中・尿中濃度をしらべた。

2. 臨床効果 (Table 1)

16例のうち症例16は予防投薬であったので効果判定より除外した。15例のうち著効3例、有効9例、やや有効1例、無効2例であった。疾患別では呼吸器感染症10例中2例著効、5例有効、1例やや有効、2例無効であった。無効とやや有効の3例は以前より呼吸器障害が続いており、化学療法のみでは軽快させることが困難な症例であった。尿路感染症3例中1例は著効、2例は有効であった。胆道感染症2例とも有効であった。

他剤無効例、重症例、難治例が多かった割合には有効症例が少なくなかったと考える。

3. 副作用 (Table 1, 2)

臨床症状からは特に副作用と考えられるものはなかった。すなわち、抗菌剤投与で比較的良好にみられる下痢、発疹などもなく、出血傾向もなかった。

血液、尿などの検査では基礎疾患や感染症に伴う異常値はみられたが、AC-1370 によると考えられる重大な異常はなかった。

4. 血中濃度、尿中濃度 (Table 3, Fig. 1, 2)

1) 血中濃度

腎機能低下により血中濃度低下が遅延し、半減期が延長した。腎機能は大体正常範囲内であっても高齢者では半減期の延長傾向がみられた。腎機能以外の検査成績と血中濃度推移の変化は一定の関係はみられなかった。

2) 尿中濃度

AC-1370 の大部分が尿中に排泄されるので高い尿中濃度が得られた。軽度の腎機能障害では、反復投与による血中濃度持続のため高い尿中濃度が持続した。高度の腎機能障害では、非常に高い血中濃度が持続しても非常に高い尿中濃度は得られなかったが、AC-1370 適応の尿路感染症には十分な効果が期待される濃度が持続した。

5. 投与法の検討 (Table 4)

抗菌剤の使用量、使用法は感染の部位、重症度、原因菌の薬剤感受性、生体側の状態などを考慮して決めるべきであるが、薬剤感受性が判明するまで待つことができない場合も多く、症状経過から原因菌を想定して適当と考えられる抗菌剤を開始することが多い。AC-1370 に対する感受性は、同一菌種でも菌株によって差のあることもあるので、病態に応じた、比較的安全な最大量までの適量を投与する方法が実際的である。

AC-1370 の体内動態は腎機能と最も強い関係があるので、腎機能別の比較的安全な投与法を検討しておけば、病態に応じた投与法を決める参考になる。Ccr 4.8ml/min の腎機能高度障害者に AC-1370 1g を24時間ごとに投与すると100 μ g/ml 以上の高い血中濃度が長時間持続したが、5日間の投与では特に副作用はみられなかった。これに匹敵する血中濃度を得るには腎機能正常者では約10倍量の投与が必要で、それ以下の投与量では副作用の出現は少ないだろうと考えられる。このような血中・尿中濃度の検討と臨床使用経験より、腎機能に応じた AC-1370 の使用法を Table 4 に示した。Cephalosporin 剤使用時の副作用出現は個人差がかなりあるし²⁾、AC-1370 の毒害性は動物実験で cephaloridine より弱いが cephalothin より強いといわれていることより¹⁾、Table 4 に示した上限に近い量を使う場合は副作用発現に充分注意する必要がある。

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム。AC-1370, 大阪, 1983
- 2) 薄田芳丸, 関根 理, 平沢由平：Cefoxitin の腎機能に応じた使用法。Jap. J. Antibiot. 33 : 720~723, 1980

CLINICAL TRIALS AND PHARMACOKINETICS OF AC-1370

YOSHIMARU USUDA, OSAMU SEKINE and NOBUKI AOKI
Shinrakuen Hospital

AC-1370 was administered to 16 cases (respiratory tract infections 10 cases; urinary tract infections 3 cases; biliary tract infections 2 cases). They received 0.5 ~ 2.0 g of AC-1370 by intravenous injection over a period of 3 ~ 5 minutes or 30 ~ 60 minutes once or twice daily. One case was excluded from the evaluation of clinical effect (Case 16 was prophylactic chemotherapy). Clinical effects of 15 cases were excellent in 3 cases (2 cases of respiratory tract infections, one case of urinary tract infection), good in 9 cases (5 cases of respiratory tract infections, 2 cases of urinary tract infections, 2 cases of biliary tract infections), fair in one case of respiratory tract infection, and poor in 2 cases of respiratory tract infections. Among 16 cases treated with AC-1370, serious adverse reactions were not observed.

Serum and urine levels of AC-1370 were studied in 4 cases during the therapy with AC-1370. Elevation of serum levels and prolongation of serum half-life of AC-1370 correlated with the degree of renal dysfunction. Urinary excretion of AC-1370 decreased in parallel with the degree of renal dysfunction. Dosage modification of AC-1370 is necessary in patients with renal dysfunction.