

AC-1370 の臨床的研究

鈴木康稔・山作房之輔

水原郷病院内科

要 旨

新しい cephalosporin 剤である AC-1370 を水原郷病院入院の患者10名に用い、臨床効果を検討した。

症例の内訳は呼吸器感染症 4 例、胆道感染症 4 例、尿路感染症 2 例で、そのうちの 8 例には何らかの基礎疾患を有していた。

結果は呼吸器感染症 4 例はいずれも起炎菌不明であるが、本剤 1 回 1g 1 日 2 回を 3～22 日の静注ないしは点滴静注で使用し、有効 2 例、無効 2 例の成績であった。胆道感染症 4 例についても起炎菌不明であるが、本剤 1 回 1g 1 日 2 回を 7～11 日の静注ないしは点滴静注で使用し、著効 2 例、有効 2 例の成績であった。尿路感染症 2 例のうち 1 例は *E. coli*、他の 1 例は *Kleb. pneumoniae* を起炎菌とするが、本剤 1 回 1g 1 日 2 回を 15～36 日の静注で使用し、いずれも菌の消失をみて有効であった。本剤に対する菌の MIC は他剤に比していずれも高かった。

以上 10 例を総合すると著効 2 例、有効 6 例、無効 2 例で有効率は 80% であった。

副作用については 1 例に本剤によると思われる発疹を認めた。また検査値の異常については 1 例に GOT, GPT の上昇を認めた。しかしいずれも症状は軽く、本剤の投与を中止することにより軽快した。その他の症例には検査した範囲内で血液、肝、腎ともに異常を認めたものはなかった。

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、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。また本剤の際立った特徴としては、マウスの感染防禦試験において *in vitro* の抗菌活性を上まわる効果が認められている。今回私どもは AC-1370 を使用する機会を得たので、その臨床成績を報告する。

I. 対 象

対象患者は、昭和 57 年 6 月から昭和 58 年 4 月にかけて当院に入院した 10 症例で、男性 6 例、女性 4 例、年齢は 45 歳から 79 歳にわたる。

内訳は呼吸器感染症 4 例 (気管支拡張症 1 例、肺炎 3 例)、胆道感染症 4 例、尿路感染症 2 例で、呼吸器感染症 4 例のうち 3 例、胆道感染症 4 例のうち 3 例、尿路感染症 2 例には何らかの基礎疾患を有していた。

原因菌は、呼吸器感染症および胆道感染症は全例不明であったが、尿路感染症では *E. coli* と *Kleb. pneumoniae* が各 1 例ずつ証明された。

II. 投与量・投与方法・投与期間

投与量はすべて 1 回量 1g を 1 日 2 回ずつ投与した。

投与方法は各症例ごとで異なり、静注および点滴静注が各 5 例ずつあった。

投与期間は最短で 3 日から最長で 36 日までで、総投与量は 6g から 72g におよんだが、最も多かったのは期間が 6 日から 11 日、総投与量が 14g から 22g であった。

III. 効果判定基準

原因菌の判明している症例についてはその消長を加味し、臨床症状、検査成績から excellent (著効)、good (有効)、fair (やや有効)、poor (無効) に分類した。

IV. 副 作 用

薬剤投与前後の末梢血液所見、肝機能、BUN、血清クレアチニン値を比較し、また投与時の悪心、嘔吐、発疹、発熱などの臨床症状にも留意した。

V. 結 果

1. 臨床効果 (Table 1, 3)

III の基準によって判定した結果、全体として著効 2 例、有効 6 例、無効 2 例であった。疾患別でみると呼吸器感染症は 4 例中 2 例が有効で、2 例は無効であった。胆道感染症と尿路感染症はすべて著効、有効で無効例はな

Table 1 Clinical results of AC-1370

Case	Sex & Age	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Dose			Results	Remarks
					Daily	Days	Total		
1. S.K.	F 57	RTI	Bronchiectasis		1 g × 2 IV	7	13	Poor	
2. I.Y.	M 45	Pneumonia			1 g × 2 IV	22	44	Good	
3. T.Y.	M 53	Pneumonia	Lung cancer		1 g × 2 DI	3	6	Poor	
4. E.K.	M 76	Pneumonia	Gastric ulcer		1 g × 2 DI	11	22	Good	Rash
5. M.N.	M 50	Cholecystitis	Cholelithiasis		1 g × 2 DI	9	18	Good	
6. T.K.	M 65	Cholecystitis	Cholelithiasis		1 g × 2 IV	11	21	Good	
7. K.A.	F 76	Cholecystitis	Cholelithiasis		1 g × 2 DI	11	22	Excellent	
8. S.S.	M 56	Cholecystitis			1 g × 2 DI	7	14	Excellent	
9. M.S.	F 66	Chr. pyelonephritis	Apoplexia	<i>E. coli</i>	1 g × 2 IV	15	30	Good	
10. S.I.	F 79	Pyelonephritis Sepsis	DM	<i>Kleb. pneumoniae</i>	1 g × 2 IV	36	72	Good	

かった。

細菌学的には尿路感染症の2例にだけ原因菌と思われる菌を分離できたが、そのうちの1例からは少し性質の異なる2種類の *E. coli* が分離され、他の1例からは *Kleb. pneumoniae* が分離された。いずれの菌も MIC で比較すると他の cephem 系薬剤に比しかなり高い MIC 値を示したが、治療には2例とも菌の消失をみた。

次に各症例について経過の概要を述べる。

症例1：気管支拡張症を基礎に持つが、急な左前胸部痛を訴えて入院。入院時より発熱もあり胸部レ線左上下肺野に陰影を認めたことから二次性の呼吸器感染を合併したと考えて本剤を用いたが、下熱せず、CRP などの検査成績も改善しなかったため無効とした。

症例2：左胸部痛で発症し、某医にて治療を受けていたが、咳も出現し、左胸部痛も増強したので紹介されて入院となる。胸部レ線左上側にわずかな陰影と胸水を認

めた。本剤1日2gを22日間投与したところ、胸部レ線線改善がみられ有効であった。

症例3：基礎疾患として肺癌を持つため、咳嗽・呼吸困難・胸痛は以前から見られた。入院中突然発熱があり、胸部レ線で肺炎も合併したと考えられたので本剤1日2gを使用した。しかし発熱は持続し、3日後の胸部レ線像で陰影の悪化が認められたため無効とした。

症例4：軽い咳嗽があり某医にて治療を受けていたが、しだいに食欲もなくなりさらに呼吸困難、動悸も出現してきたために紹介入院となる。胸部レ線像で両側下肺野に肺炎陰影を認めた。本剤1日2gを使用したところ、3日目には下熱し、また胸部レ線像も陰影の改善がみられ有効であったが、投与12日目の朝に全身の発疹が見られた。本剤による薬疹と考えてただちに投与を中止したところ、2日目には発疹が完全に消失した。

症例5：心窩部痛があり来院したが、来院時には黄疸

Table 2 Laboratory findings before and after treatment of AC-1370

Case	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Eosin. (%)		Thr. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. S.K.	442	407	13.3	11.9	8,500	7,500	2	2	23.2	
2. I.Y.	474	467	14.7	14.3	8,900	5,800	1	4	31.7	20.3
3. T.Y.	361	312	10.9	9.0	6,300	4,800	2	0	39.1	31.5
4. E.K.	485	384	14.9	11.5	20,700	12,600	0	2	36.2	
5. M.N.	521	492	17.2	15.7	11,700	7,400	0	4	15.1	
6. T.K.	454	425	14.7	14.0	19,200	6,900	0	1	31.4	29.0
7. K.A.	355	355	10.8	11.1	5,600	4,300	0	4	23.6	32.0
8. S.S.	442	425	12.0	12.6	15,600	10,700	1	0	55.9	
9. M.S.	330	325	11.3	10.9	6,500	4,800	0	3	23.8	47.9
10. S.I.	461	445	14.4	14.2	20,800	7,600	0	2		19.4

Table 2 (Continued)

Case	S-GOT		S-GPT		Al-p		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. S.K.	90	64	85	79	13.1	14.5				
2. I.Y.	17	21	12	28	7.7	7.7	13	17	1.4	1.7
3. T.Y.	38	46	47	44	11.4	13.2	18	20	1.1	1.1
4. E.K.	51	20	39	17	7.8	5.3	29	16	1.5	1.3
5. M.N.	1,551	52	563	107	17.1	15.0	11	13	1.0	1.2
6. T.K.	669	83	529	117	24.9	26.5				
7. K.A.	42	18	23	8	14.7	8.7	15	11	1.0	1.0
8. S.S.	38	45	47	95	15.2	12.7	22	15	1.4	1.4
9. M.S.	18	35	5	20	4.6	4.9	16	10	1.5	1.5
10. S.I.	43	14	12	3	6.5	5.2	55	22	3.4	1.5

B : Before therapy; A : After therapy

があり発熱もみられたので入院。本剤1日2gを使用したところ3日目には下熱し、心窩部痛も消失し有効であった。その後の検査で総胆管結石を合併していることが判明した。

症例6 : エコー検査で胆石症と判明していた症例であるが、急激に右季肋部痛と嘔吐が出現し、また胆のう部に圧痛も認められたので胆のう炎と考え本剤を使用した。本剤1日2gを11日間使用したところ、右季肋部痛、圧痛がともに消失し有効であった。

症例7 : 心窩部痛を訴えて来院。諸検査を施行して総胆管結石と判明したが、検査終了後から発熱と黄疸が出現し入院した。本剤1日2gを使用したところ、2日目に

は下熱し、黄疸も消失し著効とした。

症例8 : 腹痛と発熱を主訴に入院したが、胆のう部の圧痛を認め胆のう炎とした。本剤1日2gを使用したところ、2日目には下熱し、3日目には圧痛も消失し著効とした。その後に胆のう、胆道の検査を行ったが、合併症は認められなかった。

症例9 : 多発性脳梗塞を基礎疾患に持ち、食欲不振が出現したために入院となる。入院中特に発熱を認めなかったが、CRPが5(+)でかつ検尿にて尿沈渣に白血球多数あり、カテーテル尿培養により *E. coli* $10^7/\text{ml}$ を検出した。本剤1日2gを15日間使用したところ、菌は消失し、CRPも陰性となり有効であった。

Table 3 Isolated organism from patients in Table 1

Case	Isolated organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Bacteriological response
			$10^8/\text{ml}^{*3}$	$10^6/\text{ml}^{*3}$	
9. M.S.	<i>E. coli</i> ^{*1}	AC-1370	100	25	Eradicated
		CPZ	12.5	3.13	
		LMOX	0.2	0.1	
		CTM	0.39	0.2	
		CEZ	3.13	3.13	
	<i>E. coli</i> ^{*2}	AC-1370	50	25	
		CPZ	3.13	0.78	
		LMOX	0.2	0.2	
		CTM	0.2	0.1	
		CEZ	3.13	1.56	
10. S.I.	<i>Kleb. pneumoniae</i>	AC-1370	50	12.5	Eradicated
		CPZ	3.13	0.78	
		LMOX	0.78	0.39	
		CTM	0.78	0.2	
		CEZ	6.25	3.13 ³	

*1 Lactose decomposition (-), Lysine decarboxylase (+)

*2 Lactose decomposition (+), Lysine decarboxylase (-)

*3 Inoculum size

症例10：基礎疾患に糖尿病を持つが、controlは不良であった。急に頭がぼけたようになり、食欲不振や嘔吐が出現し、発熱も認められたので入院となる。入院時のカテーテル尿培養ならびに静脈血培養から *Kleb. pneumoniae* を検出した。本剤を1日2gずつ使用したが、なかなか下熱しなかったため、結果的に36日間もの長期使用をするに至った。最終的には37℃台の微熱が続いたが、尿中細菌が消失し、CRP、白血球数とも改善し有効とした。

2. 副作用

臨床的には症例4に投与12日目に本剤によると思われる発疹を認めたが、ただちに投薬を中止したところ2日目には発疹が消失した。

薬剤投与前後における臨床検査成績をTable 2に示す。

症例3で貧血の出現およびAl-pの上昇が見られるが、いずれも本剤とは無関係であり、基礎疾患の肺癌によるものとする。症例4でも貧血が出現しているが、食欲不振をきたして来院していることから本剤によるものではなく、脱水状態の改善によるものとする。症例8ではGOT、GPTの上昇がみられるが、本症例は基礎

疾患を持っておらず、しかも投与中止4日後の検査値がGOT 20、GPT 55と下がってきていることから本剤による影響と考えた。

白血球数の異常減少、好酸球増多、血小板減少は1例もみられなかった。またBUN、creatinineについても上昇した例はみられなかった。

VI. 考 按

AC-1370は特に *Pseudomonas* 属を含むグラム陰性桿菌に対し良好な抗菌力を示す薬剤であるが、さらにマウスの感染防禦試験において *in vitro* の抗菌活性を上まわる効果が認められている。今回の成績では尿路感染症の2例だけにしか原因菌をとらえることができなかったが、それらの菌のMIC値はTable 3で示すごとく、他のcephem系薬剤に比しかなり劣る値であった。それにもかかわらず2例とも菌が消失してかつ良好な臨床効果を得たことは、マウスの感染防禦試験成績を裏付けるものであり、人体においても *in vitro* の抗菌活性を上まわる *in vivo* 効果を示したと言えるものとする。

AC-1370の薬動力学定数から本剤のT_{1/2}(β)は2時間弱である。日本ではいろいろな要因による制約から、

抗生剤の投与回数は1日2回が圧倒的に多く、3回以上の投与はほとんど行われていないのが現状である。本薬剤についてはT_{1/2}(β)から考えると重症例に対しては1日3回投与の方が望ましいと言える。今回使用した10例はすべて1日2回投与としてしまったが、その中で症例3の肺癌に合併した肺炎例は1日3回投与すればもう少し効いたかもしれないし、症例10の糖尿病に合併した腎盂腎炎、敗血症例についても1日3回投与すればもっと短期間で効果が出た可能性が考えられる。

VII. 結 語 文 献

以上私どもはAC-1370について臨床的に検討を加え、下記の結果を得た。

1) 呼吸器感染症4例、胆道感染症4例、尿路感染症2例に使用し、著効2例、有効6例、無効2例の成績を得た。

2) 原因菌の判明した2例はいずれも菌のMIC値が他剤よりも高かったが、臨床的には有効であり、本剤の優れた *in vivo* 効果によるものと示唆された。

3) 副作用としては、1例に発疹がみられ、1例にGOT, GPTの上昇を認めたが、重篤なものは認められなかった。

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

YASUTOSHI SUZUKI and FUSANOSUKE YAMASAKU
Internal Medicine, Suibarago Hospital

AC-1370 was used in 10 cases (bronchiectasis 1 case, pneumonia 3 cases, cholecystitis 4 cases, chronic pyelonephritis 1 case and acute pyelonephritis with sepsis in 1 case). Efficacy was evaluated to be excellent in 2 cases, good in 6 cases and poor in 2 cases. AC-1370 was effective in 8 out of 10 cases in total for a rate of effectiveness of 80%. Adverse reaction to AC-1370 consisted of 1 case of skin rash and 1 case of slightly elevated GOT and GPT.