

呼吸器感染症に対する AC-1370 の効果

高木 健三・山木 健市・鈴木隆二郎・山川 育夫
 原 通広・佐竹 辰夫
 名古屋大学医学部第二内科
 横山 繁樹・近藤 泰三
 陶生病院内科
 田野 正夫
 刈谷総合病院内科

ま と め

入院中の呼吸器感染症の患者20例に対して AC-1370 を使用し、以下の臨床成績を得た。患者の内訳は、肺炎8例、気管支炎9例、気管支拡張症3例で、基礎疾患として塵肺などを有するものが7例であった。本剤は1回1～2g、1日2回を点滴静注にて投与した。最大投薬日数は15日で、最大投薬量は40gであった。

臨床効果は、著効3例、有効11例、やや有効4例、無効2例であり、有効率は70.0%であった。副作用は、軽度のGOT, GPT上昇を2例に認めたのみであった。塵肺などの基礎疾患を有する患者を含むことを考慮すれば、満足すべき効果であった。

緒 論

味の素(株)中央研究所にて開発された AC-1370 は、注射用 cephalosporin 系抗生物質で、下記の構造式を有する (Fig. 1)。

本剤は、他の cephalosporin 系抗生物質と同様、その作用は殺菌的で広域抗菌スペクトラムを有するが、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。今回、私達は、内科領域における呼吸器感染症の治療に AC-1370 を用い、その薬物動態および臨床効果と副作用等を検討したので報告する。

I. 対 象

名古屋大学医学部附属病院、および他の2病院に、昭和57年5月から昭和57年11月までに入院した20例を投与

対象とした。その内訳は、肺炎8例、気管支炎9例、気管支拡張症3例であった。

II. 方 法

AC-1370 は、症状の程度、体重等を考慮して1回1～2g、1日2回を原則として点滴静注法で投与した。200～500ml の電解質液で溶解し、1～2時間かけて注射するのを一応の基準とした。使用日数は6～15日間で、総投与量は12～40gであった。また、全例 AC-1370 の単独投与とし、他の抗生物質との併用例はなかった。なお、AC-1370 の血中濃度測定は *Proteus mirabilis* 4 を検定菌とする薄層カップ法を用いる微生物学定量と HPLC 法によった (味の素株式会社中央研究所)。

III. 効果判定基準

臨床効果は自覚症状をもとにした美濃ら¹⁾の基準に、白血球数、CRP、赤沈値、胸部X線像などの検査成績の推移を合わせて総合的に判定した。すなわち、

著効：自覚症状が1～2日でほとんど消失し、検査成績も投与中あるいは投与後に著しく改善したもの。

有効：自覚症状が3～4日でほとんど消失するか、または1～2日の間に明らかに軽減したもので、検査成績も投与中あるいは投与後にかなり改善したもの。

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

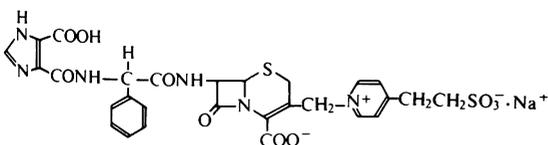


Table 1 Effect of AC-1370 in patients with respiratory tract infection

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organism detected in sputum	Route of administration and dose	Total dosage	Efficacy	Side effect
1	H.K.	38	♂	Bronchopneumonia (Bronchiectasia)	<i>E. coli</i>	1 g × 2/day D.I.	28 g	+++	-
2	S.M.	46	♀	Pneumonia		1 g × 2/day D.I.	28	++	-
3	K.S.	50	♀	Pneumonia	<i>S. faecalis</i>	1 g × 2/day D.I.	28	+++	-
4	F.K.	61	♂	Pneumonia	N.F.*	1 g × 2/day D.I.	28	++	-
5	M.K.	19	♂	Pneumonia	N.F.	1 g × 2/day D.I.	28	++	+
6	F.N.	69	♀	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	<i>H. influenzae</i>	1 g × 2/day D.I.	28	+++	-
7	K.A.	51	♂	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	<i>P. aeruginosa</i> <i>H. parainfluenzae</i>	1 g × 2/day D.I.	20	-	-
8	T.S.	55	♂	Pneumonia (Bronchial asthma)	N.F.	1 g × 2/day D.I.	12	+	-
9	I.I.	51	♂	Bronchiectasia	<i>H. influenzae</i>	1 g × 2/day D.I.	26	++	-
10	F.M.	65	♀	Bronchiectasia	<i>H. influenzae</i>	1 g × 2/day D.I.	20	++	-
11	S.T.	70	♀	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i>	1 g × 2/day D.I.	28	+	-
12	T.F.	77	♂	Acute bronchitis	N.F.	1 g × 2/day D.I.	14	++	-
13	T.M.	78	♂	Bronchopneumonia	N.F.	1 g × 2/day D.I.	27	++	-
14	M.O.	32	♂	Bronchopneumonia	N.F.	1 g × 2/day D.I.	15	++	+
15	K.S.	43	♀	Acute bronchitis (Interstitial pneumonitis)	N.F.	1 g × 2/day D.I.	30	+	-
16	M.N.	57	♂	Chronic bronchitis	N.F.	1 g × 2/day D.I.	28	+	-
17	K.Y.	67	♂	Chronic bronchitis (Chr. pulmonary emphysema)	<i>St. pneumoniae</i>	1 g × 2/day D.I.	16	++	-
18	K.Y.	67	♀	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> <i>Proteus vulgaris</i>	1 ~ 2 g × 2/day D.I.	30	++	-
19	F.M.	68	♀	Bronchiectasia	N.F.	1 g × 2/day D.I.	15	-	-
20	K.A.	51	♂	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	<i>H. influenzae</i>	2 g × 2/day D.I.	40	++	-

* N.F. : Normal flora

Table 2 Laboratory data before and after administration of AC-1370

Case No.	S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	14	12	10	6	5.1	4.5	19	12	435	381	13.0	11.5
2	10	13	8	10	5.1	6.0	17	13	371	385	11.4	11.6
3	11	24	3	11	5.6	6.9	16	11	464	443	12.7	12.0
4	22	29	21	27	9.5	6.7	12	15	414	396	13.1	12.5
5	10	66	6	123	5.6	7.1	13	10	477	516	12.9	14.0
6	4		9		59		11.5	15.9	308	405	9.0	12.4
7	14	23	11	14	104	107	12	12	540	513	15.0	14.5
8	48	11	69	23	188	99	12	8	437	445	13.6	13.8
9	25	26	15	12	85	76	14	20	594	608	15.4	15.8
10	18	26	11	14	114	74	15	19	423	431	12.6	13.0
11	25	25	16	12	73	70	14	16	428	379	12.7	12.8
12	10	12	7	9	53	99	28.1	15.1	466	475	14.4	14.7
13	15	15	7	7	62	57	20.3	15.4	305	316	7.7	7.8
14	10	21	13	37	34	39	11.1	11.8	424	471	13.0	14.7
15	19	20	13	19	9.2	9.2	21	20	505	476	14.2	13.8
16	13	22	12	23	5.5	4.6	14	15	495	450	14.7	13.7
17	14	19	10	33	89	79	17	20	478	436	15.0	14.1
18	27	39	20	35	164	162	13	10	485	445	14.2	13.3
19	10	18		13	76	71	13	16	424	393	13.1	12.5
20	24	30	31	44	85	80	7	13	526	496	14.7	14.4

Table 2 (Continued)

Case No.	WBC ($/\text{mm}^3$)		Thrombocyte ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		ESR (h)		CRP		Urine protein	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	6,500	5,100	29.0	27.4	60	20	3+	+	-	-
2	5,300	5,300	29.8	35.3	58	23	-	-	-	-
3	5,400	5,700	36.1	46.4	50	30	+	-	-	-
4	6,300	6,200	41.1	21.5	37	9	-	-	-	-
5	6,300	5,500	12.5	23.7	18	3	2+	-	-	-
6	3,010	3,900	39.5	29.4				1	-	-
7	6,300	6,400	28.9	15.9			0.4	0.4	-	-
8	14,000	9,400	30.1	54.6	92	104		9.8	-	-
9	6,300	3,800	30.4	19.8	5	8	2.3	0.4	-	-
10	6,700	5,000	31.8	32.0	100	13	7.5	0.4	+	-
11	8,400	5,800	32.5	35.4	50	56	0.4	0.4	-	-
12	13,400	6,900	11.3	13.6			5.5	1.5	+	-
13	10,200	5,300	20.4	37.3	54	78	5.5	1.5	±	-
14	7,500	5,800	35.2	41.8	70	10	2.5	0.5	±	-
15	6,800	5,500	47.6		50	24	-	-	-	-
16	6,700	5,900	26.0	20.3	10	6			-	-
17	10,900	7,700	23.8	16.7	7	12	0.4	0.4	-	-
18	11,900	9,000	37.8	31.8	56	14	2.8	0.4	-	-
19	14,100	5,100	24.1	32.2			15.2	0.4	±	-
20	5,600	4,900	47.7	37.1	49	7	2.2	0.4	-	-

Table 3 Clinical effect of AC-1370

	Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia	2	5	1	
Bronchitis	1	4	3	1
Bronchiectasia	0	2		1
Total	14 (70.0%)		4	2

14/20 = 70.0%

やや有効：自覚症状がある程度まで緩解したが治癒には至らなかったもので、検査成績も改善を認め無効とは言えないもの。

無効：自覚症状が不変、または増悪し、検査成績も不変、または増悪を認めたもの。

一方、基礎疾患による症状がすでにあった場合は、急性期の症状の改善を判定の基準とした。

なお、有意菌が検出された10症例については、細菌学の効果判定も加えて臨床効果判定を行った。

IV. 臨床効果ならびに副作用

臨床所見および検査成績は一括して Table 1, 2 に示した。効果判定は著効卍、有効卍、やや有効十、無効一で表わした。以下、20症例につきその臨床経過、検査成績からの効果判定と副作用を検討し、下記の4症例のみ概略を示した。

各症例における経過

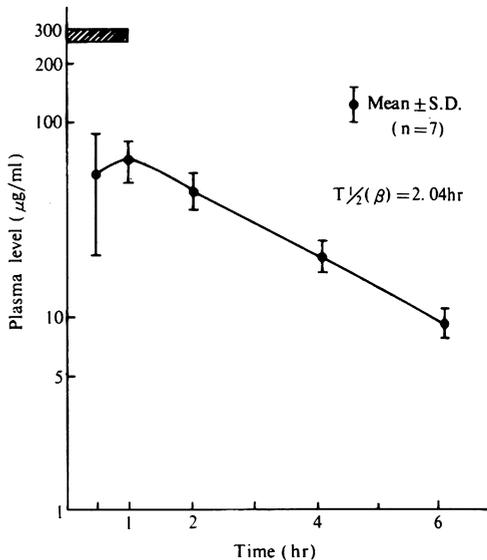
症例 1

昭和50年に気管支拡張症と診断されている。昭和57年6月より発熱を訴える。6月11日、胸部X線写真上の異常影から肺炎と診断され、同日入院。AC-1370投与後、炎症所見の改善、胸部X線上の異常影消失から著効例と判定した。副作用は認めなかった。

症例 7

10年来、咳嗽・喀痰の症状があり、昭和53年3月名大病院受診し、塵肺、慢性気管支炎と診断された。慢性気管支炎の急性増悪がしばしば認められ、今回、57年5月より症状増悪のため入院、感染症合併が疑われたのでAC-1370を投与した。治療前の喀痰から *P. aeruginosa*, *H. parainfluenzae* が検出されたが、治療中、治療後の喀痰から *H. parainfluenzae* のみ消失した。自覚症状の改善が認められないため、無効例と判定した。副作用は認めなかった。

Fig. 2 Plasma level of AC-1370 after AC-1370 1g drip infusion for 1hour



症例 9

10年来、気管支拡張症のため、咳嗽、喀痰の症状があり、時々入院することがあった。昭和57年5月より、咳嗽、喀痰および呼吸困難が増強したため、5月12日入院、感染症合併が強く疑われたのでAC-1370を投与した。治療前の喀痰から *H. influenzae* が検出されたが、治療中、治療後の喀痰から消失した。副作用もなく、自覚症状も改善したので有効例とした。

症例 11

昭和50年頃より咳嗽、喀痰があった。57年1月頃より症状増悪し、5月4日入院。胸部X線上、びまん性散布陰影が認められ、喀痰検査にて *P. aeruginosa* が検出されたので、AC-1370を投与した。治療中、治療後の喀痰から *P. aeruginosa* が消失しないものの減少したので、自覚症状の軽度改善も考えあわせて、やや有効例とした。副作用は認めなかった。

呼吸器感染症20例に対してAC-1370を投与した結果、臨床効果は著効3例、有効11例、やや有効4例、無効2例となった。すなわち、その有効率は有効以上が20例中14例(70.0%)であった(Table 3)。

副作用は、軽度のGOT, GPT上昇を症例5, 14の2例に認めた。

Table 4 Plasma level of AC-1370 in patients with respiratory tract infection after AC-1370 1 g drip infusion for 1 hour

Case No.	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Plasma level of AC-1370 ($\mu\text{g/ml}$)				
				Time (hr)				
				$\frac{1}{2}$	1	2	4	6
7	51	58	Chronic bronchitis	23.9	56.0	38.9	13.0	7.5
8	55	52	Pneumonia	53.0	47.0	29.5	14.0	8.8
9	51	54	Bronchiectasia	122.0	58.0	41.5	23.0	12.0
10	65	38	Bronchiectasia	41.8	73.0	33.0	16.7	8.3
11	70	34	Chronic bronchitis	78.0	69.0	43.0	18.9	10.2
17	67	54	Chronic bronchitis	36.0	58.0	55.0	30.1	19.5
18	67	58	Chronic bronchitis	26.5	81.0	40.0	23.2	9.8

Table 5 Antibacterial activity of AC-1370, CPZ, LMOX against organisms isolated from sputa

Case No.	Organism detected in sputum	Inoculum (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
			AC-1370	CPZ	LMOX	CEZ
7	<i>P. aeruginosa</i>	10^8	12.5	6.25	25	>100
		10^6	6.25	3.13	12.5	>100
9	<i>H. influenzae</i>	10^8	0.39	0.2	0.39	25
		10^6	0.39	0.2	0.39	12.5
11	<i>P. aeruginosa</i>	10^8	6.25	6.25	12.5	>100
		10^6	3.13	3.13	6.25	>100
17	<i>St. pneumoniae</i>	10^8	1.56	0.2	6.25	0.1
		10^6	0.78	0.1	6.25	0.05
18	<i>P. aeruginosa</i>	10^8	25	6.25	25	>100
		10^6	6.25	3.13	12.5	>100
	<i>P. vulgaris</i>	10^8	>100	3.13	0.39	>100
		10^6	25	0.78	0.2	>100

V. 点滴静注時における AC-1370 血中濃度 (Fig. 2, Table 4)

AC-1370の血漿中濃度は、投与終了時 $63.1 \pm 11.7 \mu\text{g/ml}$ 、終了後1時間で 40.1 ± 8.1 、4時間 19.8 ± 6.0 、そして6時間で $10.9 \pm 4.1 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。T $\frac{1}{2}$ (β) は2.04時間で、健常人17例²⁾の2.05時間と同程度であった。

VI. 臨床分離菌株の最小発育阻止濃度(MIC) 測定成績

今回 MIC を測定し得た 5 症例 6 株を一括して Table 5 に示した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法により、接種菌量は 10^8 と 10^6 である。症例 7 の *P. aeruginosa* は 10^8 菌接種において、MIC が AC-1370 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、CPZ $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、LMOX $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、CEZ $>100 \mu\text{g/ml}$ と抗菌力では、CPZ > AC-1370 > LMOX \gg CEZ であっ

た。症例11, 18でもほぼ同様であった。症例9の *H. influenzae* は 10^6 菌接種において、MICがAC-1370 0.39 μ g/ml, CPZ 0.2 μ g/ml, LMOX 0.39 μ g/ml, CEZ 12.5 μ g/mlと抗菌力ではCPZ>AC-1370=LMOX>CEZであった。

VII. 考 案

呼吸器感染症20例のAC-1370使用成績での有効率は、臨床効果判定で、著効3例、有効11例、やや有効4例、無効2例となり、有効率は70.0%であった。

本剤の内科領域549例³⁾での副作用発症例は5.3%である。私どもの20例では、2例に、GOT, GPT異常が認められたがいずれも軽度であり、副作用は少ないと推定される。

本剤は、*in vitro*の抗菌力に比し、*in vivo*の抗菌活性がすぐれていることが示されている。抗菌力の比較で、*P. aeruginosa*ではAC-1370は、CPZに1段階劣っていたが、今回の20症例の有効率70.0%は、基礎疾患の存在

を考慮すれば、本剤の有用性を示すものと考えられた。

(本論文の要旨は第32回日本化学療法学会総会において発表した)

謝 辞

なお、本治験を行うに際し御協力をいただいた名古屋大学医学部附属病院中央検査部細菌検査室、陶生病院、刈谷総合病院に感謝致します。

文 献

- 1) 美濃 真, 他: 小児科領域における懸濁用アイロソンの使用成績について。臨床内科小児科 16(3): 323~326, 1961
- 2) 斎藤 玲: 新薬シンポジウムII, AC-1370, V. 吸収・分布・代謝・排泄。第31回日本化学療法学会総会, 大阪, 1983
- 3) 那須 勝: 新薬シンポジウムII, AC-1370, IV. 臨床3. 副作用。第31回日本化学療法学会総会, 大阪, 1983

AC-1370 TREATMENT OF PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT INFECTION

KENZO TAKAGI, KENICHI YAMAKI, RYUJIRO SUZUKI, IKUO YAMAKAWA,
MICHIMIRO HARA and TATSUO SATAKE

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

SHIGEKI YOKOYAMA and TAIZO KONDO

Department of Internal Medicine, Tosei Hospital

MASAO TANO

Department of Internal Medicine, Kariya General Hospital

AC-1370 was administered to 20 patients with respiratory tract infection. The drug was administered by D.I. injection twice a day with the dosis of 1 to 2 g and total dosis ranged from 12 to 40 g.

The following results were obtained.

1) Clinical response to the therapy was excellent in 3 cases, good in 11 cases, fair in 4 cases and poor in 2 cases. Effective rate was 70.0%.

2) As for side effects, the elevation of GOT and GPT was found in 2 cases, but it was transient.