

AC-1370 に関する基礎的臨床的検討

加藤 政 仁・加藤 錠 一・吉 友 和 夫・南 条 邦 夫・武 内 俊 彦

名古屋市立大学第一内科

山 本 俊 幸・鈴 木 幹 三・岸 本 明 比 古

名古屋市厚生院附属病院内科

花 木 英 和・山 本 素 子・北 浦 三 郎

名古屋市立東市民病院内科

要 旨

AC-1370 について抗菌力ならびに臨床効果を検討し以下の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床材料から分離した *S. aureus* (25株) および *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus* 属, *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌172株について本剤の抗菌力を CPZ と比較した。本剤は CPZ より *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対し 3～4 段階劣り, *P. mirabilis* に対しては同等, *S. marcescens*, *P. morganii*, *P. aeruginosa* に対し 1～2 段階劣る抗菌力であった。

2) 臨床成績：本剤を肺炎10例, 肺化膿症1例, 急性気管支炎2例, 急性細気管支炎1例, び慢性汎細気管支炎1例, 胆道感染症1例の計16例に使用した。臨床効果は呼吸器感染症15例中著効2例, 有効9例, やや有効3例, 無効1例であり, 胆道感染症の1例はやや有効であった。全体で有効以上は68.8%であった。原因菌が推定できた症例は4例で, *S. pneumoniae* 1例, *E. agglomerans* 2例は除菌され臨床的に有効, *P. aeruginosa* 1例は *Acinetobacter* に菌交代し臨床的に無効であった。副作用として好酸球増多を伴う発疹が3例みられ, そのうち GOT・Al-P 上昇と GPT 上昇がそれぞれ1例ずつ伴っていた。他に GOT・GPT 上昇が1例, GPT 上昇が2例みられ肝機能検査値異常は合計5例みられた。その他白血球数減少・赤血球数減少1例, クームテスト陽性化1例みられ, 16例中8例に副作用が認められた。

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)で開発された新しい注射用 cephalosporin 剤であり, 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もち, 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。本剤の際立った特徴として, 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認められている。薬動力学的には, 静注, 点滴静注により高い血中濃度が得られ, その半減期は100分前後である¹⁾。

このような特徴を有する本剤を臨床的に用いる機会を得, 臨床分離菌に対する試験管内抗菌力とともに, 臨床的検討を行ったのでこれらの成績について報告する。

I. 研 究 方 法

1. 試験管内抗菌力

臨床分離菌 *S. aureus* 25株, *E. coli* 25株, *K. pneumoniae* 25株, *S. marcescens* 36株, *P. mirabilis* 11株, *P.*

morganii 22株, *P. vulgaris* 3株, *P. aeruginosa* 25株について日本化学療法学会標準法により本剤の MIC を測定し CPZ の成績と比較した。接種菌量は 10^6 cells/ml である。

2. 臨床的検討

各種感染症患者16名に本剤を投与し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討した。臨床効果判定は, 自・他覚症状および検査所見より著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定した。

II. 研 究 成 績

1. 試験管内抗菌力 (Table 1)

1) *S. aureus*

本剤の MIC は $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布しそのピークは $12.5 \mu\text{g/ml}$ にあり, CPZ に比し 3～4 段階劣る成績である。

2) *E. coli*

本剤の MIC は $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ と広く分布し, CPZ に

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates to AC-1370 and CPZ

Strains	Antibiotics	No. of strains inhibited at concentration (μg/ml)												
		≤0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>S. aureus</i> (25 strains)	AC-1370 CPZ				3	15	2	2	8 1	11	1	1	2	3
<i>E. coli</i> (25 strains)	AC-1370 CPZ		3	7	4	3	1 3	4 3	4	4 2	5	2	2	
<i>K. pneumoniae</i> (25 strains)	AC-1370 CPZ	1	4	13	6	5	9	8	2	1				
<i>S. marcescens</i> (36 strains)	AC-1370 CPZ			1	1	2	5 1	7	1 3	3 1	2 2	2 1	2 4	21 14
<i>P. mirabilis</i> (11 strains)	AC-1370 CPZ			1	1 2	8 6	2 2							
<i>P.morganii</i> (22 strains) () <i>P. vulgaris</i>	AC-1370 CPZ			1 1	1 (1) 1 (1)	1 (2) 5 (2)	6 3	1 2	2		1 2	5	1 3	9
<i>P. aeruginosa</i> (25 strains)	AC-1370 CPZ				1	1 2	1 2	3 8	8 10	9 1	2 1		1	

Inoculum size : 10⁶ cells/ml

比し 3～4 段階劣る成績である。

3) *K. pneumoniae*

本剤の MIC は0.78～12.5μg/ml に分布し、そのピークは1.56～3.13μg/ml にあり、CPZ に比し 3～4 段階劣る成績である。

4) *S. marcescens*

本剤の MIC は1.56～100μg/ml 以上に分布し、25μg/ml 以上は全体の75%を占め、CPZ より劣る成績である。

5) *P. mirabilis*

本剤の MIC ピークは0.78μg/ml にあり CPZ と同程度の抗菌力である。

6) *P.morganii*, *P. vulgaris*

P.morganii に対し本剤の MIC は0.39～100μg/ml 以上に広く分布し CPZ に比し 1～2 段階劣る成績である。
P. vulgaris は 3 株と少ないが、本剤は CPZ と同程度の抗菌力である。

7) *P. aeruginosa*

本剤の MIC は0.78～100μg/ml に分布し、そのピークは6.25～12.5μg/ml にあり、CPZ に比し 1 段階劣る成績である。

2. 臨床成績 (Table 2)

1) 対象症例

肺炎10例、肺化膿症 1 例、急性気管支炎 2 例、急性細気管支炎 1 例、び慢性汎細気管支炎 1 例、胆道感染症 1 例の計16例に本剤を使用した。男性14例、女性 2 例で、年齢は19歳から87歳 (平均65.3歳) におよんでいる。

2) 投与方法

いずれも点滴静注であり、1 日投与量は 1g 7 例、2g 9 例で、朝・夕に分割投与した。1 回0.5g または 1g をブドウ糖液200～500ml に溶解し、40～120分かけて点滴静注した。投与日数は 3～18 日 (平均11.7日) であり総投与量は 5～36g (平均18.6g) である。

3) 効果判定基準

著効(excellent): 本剤投与後 7 日以内にすべての自・他覚症状の消失ないし著明な改善のみられたもの
有効(good): 7 日以内に明らかな改善のみられたもの
やや有効(fair): 7 日以内に軽度の改善のみられたもの

無効(poor): 7 日以内に改善のみられなかったもの

4) 臨床効果

呼吸器感染症15例では著効 2 例、有効 9 例、やや有効 3 例、無効 1 例であった。胆道感染症の 1 例はやや有効であった。全体では16例中有効以上は11例で有効率は 68.8%であった。

Table 2 Results of clinical trials with AC-1370

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Complication, Underlying disease	Isolated organism	Dose (g x times)	Duration (days)	Total dose (g)	Route	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	72	M	Pneumonia	Old TB	N.F.	1.0 x 2	14	28	d.i.	Good	Unknown	-
2	78	F	Pneumonia	-	N.F.	0.5 x 2	7	7	d.i.	Good	Unknown	-
3	84	M	Pneumonia	Cerebral infarction	N.D.	0.5 x 2	8.5	9	d.i.	Good	Unknown	-
4	74	M	Pneumonia	Cerebral infarction	N.F.	0.5 x 2	13.5	14	d.i.	Fair	Unknown	GPT ↑
5	19	M	Pneumonia	-	N.F.	1.0 x 2	3	5	d.i.	Excellent	Unknown	Eruption Eosino ↑
6	67	M	Pneumonia	-	N.F.	1.0 x 2	13	26	d.i.	Good	Unknown	Coombs test (+)
7	75	M	Pneumonia	Old cerebral hemorrhage	<i>Enterobacter agglomerans</i>	0.5 x 2	15	14	d.i.	Good	Eradicated	GPT ↑
8	81	M	Pneumonia	-	N.F.	0.5 x 2	9	8.5	d.i.	Good	Unknown	-
9	51	M	Pneumonia	Spastic paralysis of extremity	N.F.	0.5 x 2	12	12	d.i.	Fair	Unknown	Leukopenia Anemia
10	80	M	Pneumonia	-	N.D.	1.0 x 2	9	18	d.i.	Good	Unknown	-
11	32	M	Lung abscess	-	<i>S. pneumoniae</i>	1.0 x 2	16	32	d.i.	Good	Eradicated	GOT ↑ GPT ↑
12	30	F	Acute bronchitis	-	<i>Enterobacter agglomerans</i>	0.5 x 2	8	7.5	d.i.	Excellent	Eradicated	-
13	67	M	Acute bronchitis	Lung cancer	N.F.	1.0 x 2	14	28	d.i.	Fair	Unknown	Eruption GPT ↑ Eosino ↑
14	80	M	Acute bronchiolitis	Hypertension	N.F.	1.0 x 2	13	26	d.i.	Good	Unknown	Eruption Eosino ↑ GOT ↑
15	67	M	Diffuse panbronchiolitis	Old cerebral hemorrhage	<i>P. aeruginosa</i>	1.0 x 2	18	36	d.i.	Poor	Replaced	-
16	87	M	Biliary tract infection	Cholelithiasis	N.D.	1.0 x 2	14	27	d.i.	Fair	Unknown	-

5) 細菌学的効果

原因菌が推定できた症例は4例である。*S. pneumoniae*が検出されたCase 11, *E. agglomerans*が検出されたCase 7, 12は、本剤投与によりそれぞれ除菌され、臨床的にも有効以上であった。*P. aeruginosa*が検出されたCase 15, び慢性汎細気管支炎では本剤投与により *Acinetobacter* に菌交代し、臨床的にも無効であった。

6) 副作用

本剤の副作用と考えられる発疹が3例みられたので概略を説明する。

Case 5 : 19歳, 男性, 肺炎

本剤1g 1日2回投与3日目に全身に掻痒感のない麻疹様発疹が出現し、本剤投与中止す。中止後特に処置することなく3日目に改善した。発疹出現時好酸球は22% (1,936) に上昇した。

Case 13 : 67歳, 男性, 急性気管支炎

本剤1g 1日2回投与, 10日目頃より全身に掻痒感のない麻疹様発疹出現, 14日間投与後中止した。発疹は中止後特に処置を必要とせず3~4日で改善した。発疹出現時好酸球は8% (1,096) に上昇し, またGPTが32→45→27と一過性に上昇した。

Case 14 : 80歳, 男性, 急性細気管支炎

本剤1g 1日2回投与4日目頃より前胸部に掻痒感のない麻疹様発疹が出現, 継続投与したところ全身に広がり13日間投与で中止した。発疹に対し特に処置することなく本剤中止後約2週間の経過で改善した。発疹出現時好酸球は8% (648), 本剤投与中止12日目13% (832) と上昇がみられた。またGOTが23→42→23, Al-Pが79→110→98と一過性に上昇した。

なお皮内反応は全例行いすべて陰性であった。

7) 臨床検査値への影響 (Table 3)

本剤が原因と考えられる臨床検査値の異常は8例にみられた。前述したように発疹のみられた3例に好酸球が上昇し, GOT・Al-P上昇とGPT上昇がそれぞれ1例ずつ伴った。他にGOT・GPT上昇1例, GPT上昇2例みられ, 肝機能検査値異常を呈したものは合計で5例みられたがいずれも軽度で中止後速やかに改善した。またCase 9は本剤1回0.5g, 1日2回投与6日目に白血球数減少, 赤血球数減少がみられたが継続投与, 13日間投与後中止, 中止2日目には白血球数, 赤血球数の改善がみられた。

Case 6では本剤投与中に直接クームテストが一過性に陽性を呈した。

III. 考 案

近年, 抗生剤の開発が進み, 各種グラム陰性桿菌に対する抗菌力は飛躍的に増強している。しかしこの強い抗

菌力が臨床面にならずしも全ての症例で反映しているとは思われない。それに伴い最近単に試験管内抗菌力のみでなく, 感染実験を基にした *in vivo* での治療効果が重要視されるようになってきている。

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剤である。グラム陽性菌からグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを示すが, 他の第3世代セフェム剤と比較して試験管内抗菌力は劣っている。私どもが測定した本剤の臨床分離株に対するMIC値をCPZと比較すると, 本剤はCPZより *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対し3~4段階劣り, *P. mirabilis* に対しては同等, *S. marcescens*, *P.morganii*, *P. aeruginosa* に対し1~2段階劣る抗菌力であった。しかしマウスの感染防御試験においては *in vitro* の抗菌活性を上まわる効果が認められ, その理由の1つに, AC-1370が各種食細胞機能賦活作用を有すためと考えられている¹⁾。このような特徴ある本剤を各種呼吸器感染症15例, 胆道感染症1例の計16例に使用した。臨床効果は呼吸器感染症15例で著効2例, 有効9例, やや有効3例, 無効1例であり, 胆道感染症の1例はやや有効であった。全体で有効以上は68.8%であった。やや有効例について検討すると, Case 4, 74歳の男性, 脳梗塞にて長期入院中に肺炎に罹患, 本剤1日1g, 14日間投与によりCRP陰性となったが, レ線所見の改善が遅れ, やや有効とした。本剤中止後他剤を使用せず治癒している。Case 9, 51歳の男性, 頭部外傷後四肢痙性マヒのため寝たきりの状態に肺炎に罹患, 本剤1日1g投与を続け, 3~4日後に解熱, 以後レ線所見改善傾向を示した。しかし本剤中止後すぐに再発熱したためやや有効とした。Case 13, 67歳男性, 肺癌に併発した急性気管支炎, 本剤1日2g, 14日間投与により解熱, 喀痰の性状の改善がみられたが, 白血球数および桿状核球が増加したのでやや有効とした。本剤中止後他剤は使用していない。Case 16, 87歳男性, 胆石症に伴う胆道感染症, 本剤1日2g 14日間投与により解熱, 炎症所見の改善をみたが, 本剤中止後すぐにCRPの増悪および発熱をきたしたため, やや有効とした。無効例はCase 15, 67歳男性, び慢性汎細気管支炎, 喀痰量は1日約100mlで *P. aeruginosa* を検出, 本剤1日2g 14日間投与したが喀痰量変化せず, また *Acinetobacter* に菌交代したため本剤無効と判定した。その後はMT-141がやや有効であった。以上, やや有効および無効例はすべて基礎疾患を有した患者であり, 感染症治療における基礎疾患の重要性があらためて痛感された。副作用として発疹が3例みられ好酸球増多を伴い, GOT・Al-P上昇とGPT上昇がそれぞれ1例ずつ伴った。他にGOT・GPT上昇が1例, GPT上昇が2例みら

Table 3 Laboratory findings in patients before, during and after administration AC-1370

No.		RBC ($\times 10^4$)	WBC	Plate ($\times 10^4$)	Eosino (%)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (KA, IU*)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Urine	MP antibody
1	B	432	9,500	21.0	6	17	15	7.3	12.3		—	64
	D	464	5,400	29.0	6	21	17	8.8	11.5		—	
	A	437	4,500	23.0	3	20	15	8.7	13.4		—	64
2	B	397	6,100	57.6	1	17	16	7.6	13.0		—	32 ↓
	D	364	3,600	45.3	1	16	15	7.5	17.8		—	32 ↓
	A	370	3,400	28.9	1	16	14	7.6	19.0		—	32 ↓
3	B	320	3,100	31.6	2	20	12	5.9	17.5		—	
	D	318	4,700	28.0	6	31	15	6.1	22.5	1.1	—	4
	A	308	5,300	27.3	2	22	18	7.4	22.5	1.0	—	
4	B	339	6,600	20.5	0				12.5		+++	
	D	340	8,100	20.0	2	20	12	6.6				4
	A	355	5,100	24.0	0	17	65	7.1	12.5	0.8	—	
5	B	502	6,900	13.5	9	23	23	4.9	10.5	1.1	—	32
	A	469	8,800	22.9	22	23	29	4.4	11.1	0.8		32
	A	485	9,900	31.0	6							32
6	B	434	16,700	18.9	0	18	14	6.2	17	1.0	+	32 ↓
	D	396	8,000	16.4	1	21	24	8.8	15	0.8	—	
	A	395	5,200	25.0	3	19	13	6.4	17.6	0.8	—	32 ↓
7	B	471	15,900	9.9	0	33	25	4.8	37.5	1.2	—	4
	D	402	6,800	25.8	2				15	1.0		
	A	421	5,700	39.4	3	39	65	5.9	20	1.0	—	
8	B	442	11,200	17.4	2	20	11	12.5	15		—	16
	D	457	9,100	23.4	0							
	A	473	8,000		0	22	14	10.5	20		—	
9	B	339	8,000	11.2	1	25	19	6.2	12.5	0.7	—	4
	D	277	2,600	15.3	1	29	17	6.3				
	A	317	6,900	13.2	1	31	17	6.1	12.5	0.7	—	
10	B	394	5,500	25.9	3	15	14	9.1	12.5	1.0	—	4 ↓
	A	426	6,500	27.8	5	20	14	10.3	15	0.8	—	
11	B	444	11,900	29.9	1	24	26	7.9	12.4	0.8	—	32 ↓
	D	439	7,200	48.1	2	71	111	7.3	8.9	0.7	—	32
	A	444	6,400	24.8	7	42	72	7.8	11.9	0.8		32
12	B	464	6,700	11.8	0						—	
	D	431	5,300	17.1	0	20	17	5.5	11.3	1.0	±	32 ↓
	A	417	5,600	24.5	1	16	16	7.3	14.7	0.8	—	32
13	B	362	9,000	44.2	5	39	32	96 *	14	1.1	—	
	D	371	12,200	64.5	0	32	45	96 *	10	1.1	—	
	A	368	13,700	46.0	8	23	27	99 *	10	1.0	—	
14	B	468	8,700	13.6	0	23	20	79 *	25		—	
	D	441	8,100	13.7	8	33	25	110 *	14	1.1	—	
	A	435	9,000	13.2		42	23	98 *	17	1.0	—	
	A	406	6,400	13.5	13	23	10	83 *	16	1.0	—	
15	B	425	5,400	15.9	9	14	7	55 *	15	1.4	—	
	D	454	4,200	16.2	14	19	8	59 *	13	1.1	—	
	A	453	3,600	15.9	14	17	3	63 *	12	1.2	—	
16	B	402	11,500	21.1	0	128	138	410 *	17	1.1	—	
	D	380	5,600	31.2	6	102	120	491 *	11	1.0	—	
	A	381	9,900	21.2	0	247	179	648 *	9	1.1	—	

れ、肝機能検査値異常は合計5例みられた。その他白血球数減少・赤血球数減少1例、クームステスト陽性化1例みられ、16例中8例に何らかの副作用を認めた。しかしこれを全国レベルで集計すると副作用の発現頻度は他のcephem剤と同程度であり¹⁾、安全性は高いものと思われる。

以上本剤は各種内科感染症に対して充分有用性を期待できるものであると考えられる。

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウムII。AC-1370, 大阪, 1983
- 2) 日本化学療法学会, MIC測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定改定について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AC-1370

MASAHITO KATO, JOICHI KATO, KAZUO YOSHITOMO,
KUNIO NANJO and TOSHIHIKO TAKEUCHI

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine
TOSHIYUKI YAMAMOTO, KANZO SUZUKI and AKIHIKO KISHIMOTO
Nagoyashi Koseiin Geriatric Hospital

HIDEKAZU HANAKI, MOTOKO YAMAMOTO and SABURO KITaura
Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital

Laboratory and clinical studies on AC-1370 were performed and the following results were obtained.

1) Minimum inhibitory concentration (MIC) of AC-1370 were determined in 172 clinical isolates of *S. aureus* (25 strains) and Gram-negative bacilli (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus* and *P. aeruginosa*) compared with those of CPZ. Although the activity of AC-1370 was equal to that of CPZ against *P. mirabilis*, it was several grades inferior to CPZ against *S. aureus* and other Gram-negative bacilli.

2) Clinical trial of AC-1370 was performed in 16 patients, 10 with pneumonia, 1 with lung abscess, 2 with acute bronchitis, 1 with acute bronchiolitis, 1 with D.P.B. and 1 with biliary tract infection. Response of respiratory tract infections was excellent in 2, good in 9, fair in 3 and poor in 1, and that of biliary tract infection was fair. Effectiveness rate was 68.8%. Bacteriologically, organisms were eradicated in 3 cases (1 with *S. pneumoniae* and 2 with *E. agglomerans*), and replaced in 1 case (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*) out of 4 from whom causative organism was detected before therapy.

3) Side effect and adverse reactions were observed in 8 out of 16 cases including skin eruption with eosinophilia (3) (with elevation of GOT and ALP (1) and with that of GPT (1)), elevation of transaminase (3), decrease of WBC and RBC (1) and positive coombs test (1), respectively.