

## AC-1370の内科領域における臨床的検討

澤田博義・田嶋政郎・和泉洋一郎・石倉浩人

望月敏弘・岡崎俊朗・内野治人

京都大学医学部第1内科

## 要 旨

造血器腫瘍患者に合併した9例、SLEに合併した1例の感染症にAC-1370を投与し、有効7例、無効2例、効果判定不能1例を得た。副作用は、臨床症状および臨床検査上見るべきものは経験しなかった。

本剤は造血器腫瘍に続発する感染症の治療に有用であろう。

## はじめに

AC-1370は味の素(株)および持田製薬(株)で開発中の新しいcephalosporin剤である。本剤は $\beta$ -lactamaseに安定で、主に*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌による感染症に対して有効といわれる。

我々は最近、持田製薬(株)より本剤の提供を受け、主に造血器疾患に続発する感染症に使用し、その臨床の有効性を検索する機会を得たのでその結果を報告する。

## I. 患者および投与方法

京都大学第1内科に入院し感染症と診断された10例の患者に本剤を投与した。男女比は男7例、女3例で年齢は23歳から79歳(平均49.9歳)であった。本剤の投与方法として、まず皮内反応陰性を確認したのち(全例陰性)本剤の1gまたは0.5gを生食あるいは5%ブドウ糖200mlに溶解、60分をかけて点滴静注あるいは同様の溶解液20mlに溶解、5分をかけて静注した。投与総量は10~20g(平均12.6g)である。

効果判定は副作用や患者の都合で投与を中止したものを効果判定不能(NE)、症状の消失、および菌の陰性化が得られたものを著効(excellent)、本剤の投与が細菌学的あるいは臨床的に症状の改善に寄与したと考えられるものをその程度に従って、有効(good)、やや有効(fair)、効果の認められないものを無効(poor)とし、主治医の判断に従って判定を下した。

## II. 臨床成績

投与患者の概要をTable 1に示す。各症例の感染巣は敗血症の疑い2例、気管支炎2例、腎盂炎1例、気管支拡張症1例、扁桃炎1例、急性白血病の化学療法施行中

の発熱3例である。

症例の概要を述べる。

症例1 : K. K., 33歳, M

本例は胆石症、脾腫にて入院、胆石症の手術を施行、同時に脾摘、肝生検を行い組織学的に悪性細網症と診断された症例で、VEMP療法等の多剤併用療法を繰り返していたところ発熱、悪寒を生じ、動脈血、静脈血の細菌培養は陰性であったが、症状より敗血症と診断した。CEX 1.5g/dayを経口投与するも解熱せず、本剤1g 1日2回投与を行ったところ、投与5日目より解熱したので有効とした。Fig. 1に本例の経過図を示した。

症例2 : T. Y., 65歳, F

多発性骨髄腫の患者の経過中、膿尿、発熱を生じ腎盂炎と診断した患者で尿中より*E. coli*  $10^5$ /mlを検出した。本剤0.5gを1日2回投与したところ、投与8日より解熱し、膿尿も消失したので有効とした。また、投与後尿中の*E. coli*は $10^3$ /mlに減少した。

症例3 : C. Y., 54歳, F

低形成性白血病(hypoplastic leukemia)の経過中に発熱を生じた患者で本剤投与前にCTM、ST合剤を使用するも無効で、本剤1gを1日2回、5日間投与するも発熱消失せず本剤は無効と判定した。なお、本剤は血液培養、尿、咽頭ぬぐい液のいずれよりも起炎菌と思われるものを検出しなかった。その後種々の抗生物質(LMOX、CZX、GM、PIPC)投与にもかかわらず、高熱持続し本剤投与中止1カ月後死亡した。剖検にて死因は脳出血と判明したが、肝膿瘍を認め、これが発熱の原因と考えられる。

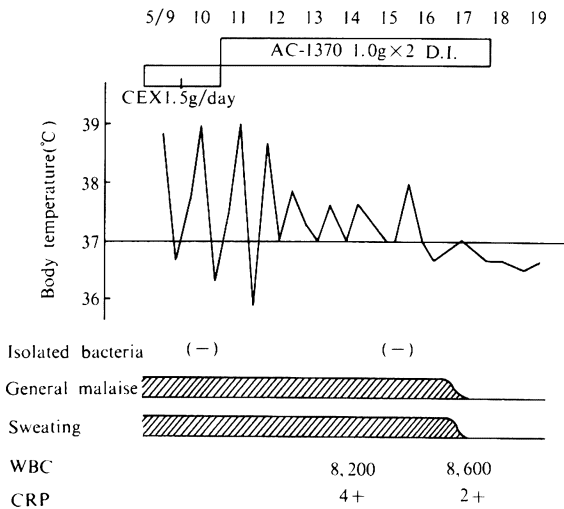
症例4 : S. T., 45歳, M

本例は悪性リンパ腫に対する化学療法(VEPA)施行後、発熱、咳嗽をきたした患者で胸部レ線では明確な肺

Table 1 Clinical results of AC-1370

Case	Diagnosis	Underlying disease	Isolated bacteria	Treatment			Evaluation		Side effect	
				Daily dose (g ×/day)	Route	Duration (day)	Bacterial	Clinical		
1	33 M	Septicemia ?	Malignant reticulosis	(-)	1.0 × 2	D.I.	7	N.D.	Good	(-)
2	65 F	Pyelitis	Multiple myeloma	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	0.5 × 2	D.I.	10	Decreased	Good	(-)
3	54 F	Fever	Hypoplastic leukemia	(-)	1.0 × 2	I.V.	5	N.D.	Poor	(-)
4	45 M	Bronchitis	Malignant lymphoma	<i>H. influenzae</i>	1.0 × 2	I.V.	5	Eradicated	Good	(-)
5	57 M	Fever	AMoL	(-)	1.0 × 2	I.V.	5	N.D.	Good	(-)
6	79 M	Fever	Hypoplastic leukemia	(-)	1.0 × 2	I.V.	6	N.D.	Poor	(-)
7	23 M	Tonsillitis	AML	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	1.0 × 2	I.V.	6	Eradicated	Good	(-)
8	48 M	Bronchitis	CML	(-)	1.0 × 2	I.V.	5	N.D.	Good	(-)
9	38 M	Septicemia ?	AMoL	(-)	1.0 × 2	I.V.	9	N.D.	N.E.	(-)
10	57 F	Bronchiectasia	SLE	<i>P. vulgaris</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	1.0 × 2	I.V.	10	Decreased	Good	(-)

Fig. 1 Case 1,33v.o., M, Septicemia ?



炎像を認めず気管支炎と診断した。本剤 1g 1日2回投与を5日間行ったところ、投与4日目より平熱となり咳嗽等も消失したので本剤を有効とした。細菌学的には本剤投与前、喀痰中に *H. influenzae* を認め、本剤投与後の検索で消失した。

なお、本例はST合剤4錠/dayを本剤と併用投与した。

症例5 : S. M., 57歳, M

本例は AMoL の完全寛解例で強化療法施行後末梢白血球数の減少とともに発熱を生じたもので1回1g, 1日2回5日間本剤を投与したところ投与4日目にて解熱したので有効とした。なお、起炎菌、感染臓器は不明であった。

症例6 : S. N., 79歳, M

本例は高齢者の低形成性白血病患者の経過中に感染臓器不明の発熱を生じたもので1回1g, 1日2回6日間本剤を投与したが解熱せず無効とした。

なお、本例はその後 LMOX および TOB の併用投与で解熱した。

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

Case		RBC ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	CRP	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	300	9.7	29.0	9,000	18.0	(+++)	30	52	91	13.0	0.7
	A	195	6.3	19.4	8,600	25.3	(++)	21	39	134	10.0	0.6
2	B	241	9.3	26.0	2,000	5.5	(++)	18	6	6.8*	23.3	0.7
	A	270	9.7	28.0	1,800	6.0	(±)	15	8	7.3*	13.9	0.5
3	B	162	5.1	15.5	600	0.3	(++)	17	32	20	15.0	—
	A	167	5.0	15.0	1,100	0.6	—	14	12	17	16.0	—
4	B	349	9.9	30.3	4,100	21.7	(+)	13	14	39	7.0	1.0
	A	281	8.1	23.1	1,400	21.1	(++)	9	13	37	12.0	1.1
5	B	338	11.2	32.7	2,200	20.3	—	16	18	51	11.0	0.8
	A	375	11.4	33.4	3,700	34.7	—	19	12	41	10.0	1.0
6	B	176	4.9	16.5	3,600	1.8	(+++)	13	10	33	16.0	1.0
	A	287	8.4	25.9	3,300	1.9	(+++)	22	21	39	13.0	1.0
7	B	397	12.2	35.4	1,100	16.0	(+++)	24	95	22	19.0	—
	A	412	13.0	36.7	4,500	21.7	(+)	14	22	22	14.0	—
8	B	277	9.0	29.0	40,800	9.0	(++)	84	141	115	18.0	0.8
	A	309	10.0	30.4	6,700	7.2	(+)	86	98	107	14.0	0.8
9	B	383	9.8	36.0	73,500	26.4	(+++)	34	20	29	18.0	1.0
	A	348	8.0	30.1	1,700	0.8	(+)	26	22	27	14.0	1.0
10	B	399	11.5	35.3	5,500	24.6	(+)	26	17	30	20.0	1.4
	A	462	12.8	38.7	6,200	24.7	(-)	26	23	36	16.0	—

B : Before A . After \* K.A. unit

## 症例7 : T. E., 23歳, M

AMLの経過中に発熱、咽頭痛をきたし、左扁桃の腫大、発赤があり扁桃炎と診断。本剤を1回1g、1日2回6日間投与した患者で、発熱、咽頭痛は投与4日目に消失、扁桃腫脹も改善したので本剤が有効と判定した。なお発病時、扁桃ぬぐい液より *S. aureus* および *E. coli* (少数) を検出、本剤投与後は消失した。

## 症例8 : K. W., 48歳, M

CMLの経過中、発熱、咳嗽、喀痰をきたした症例で気管支炎と診断。本剤を1回1g、1日2回5日間投与し、発熱、咳嗽、喀痰等の症状の消失をみたので本剤を有効とした。なお起炎菌は喀痰中より検出できなかった。

## 症例9 : M. A., 38歳, M

AMoLの経過中、化学療法(DCMP)施行後発熱、悪寒をきたし、動・静脈血より細菌を検出できなかったが、

症状より敗血症の疑いがもたれた。CTMを投与するも無効で本剤1回1g、1日2回、およびLCM600mgを併用したところ投与7日目で解熱したが、本剤とLCMの併用なので効果判定不能とした。

## 症例10 : C. I., 57歳, F

本例はSLE患者の肺炎後の気管支拡張症患者で微熱、咳嗽が続き、喀痰中より *P. vulgaris* ( $10^5$ /ml)、*S. aureus* ( $10^5$ /ml)、*E. coli* ( $10^4$ /ml) 等を検出したので入院、本剤を1回1g、1日2回10日間投与したところ喀痰量の減少、咳嗽の改善、胸部の湿性ラ音の改善、消失を認め、また喀痰中の菌の減少(*P. vulgaris* ( $10^3$ /ml)、*S. aureus* ( $10^3$ /ml))、消失(*E. coli*)など細菌学的改善を認め有効と判定した。なお、胸部レ線は投与前後で変化はなかった。

上記の結果を感染臓器別にまとめると、敗血症の疑い、

2例中1例有効, 1例効果判定不能, 呼吸器感染症3例はすべて有効, 扁桃炎1例有効, また造血器腫瘍の経過中に合併した発熱(感染臓器不明)3例は有効1例, 無効2例, 腎盂炎の1例には有効との結果を得た。病原菌別にみると *E. coli*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *P. vulgaris* 等が本剤投与により消失あるいは減少が得られた。また, 起炎菌不明の6例には有効3例, 無効2例, 効果判定不能1例であった。

Table 2に本剤の投与前後の臨床検査値を示したが, 本剤の投与前後に本剤によると思われる異常値を示したものはなく, また臨床症状からみても副作用と思えるものは経験しなかった。

### III. 考 察

本剤の特徴は, *in vitro*の抗菌活性は第3世代の抗生物質中, 中位に位置するが *in vivo*で強い抗菌活性を示すことである。このような抗生物質が造血器腫瘍患者に

特徴的である顆粒球減少時の感染症に効果を発揮するかどうかに興味をもたれる。我々の今回の使用例では, 症例数は少ないものの78%の有効率が得られ, 顆粒球の減少, 一般状態の悪化した造血器腫瘍患者にみられる感染症にも本剤は有効性を示した。また, 投与量が少量でよいこと, 副作用が認められなかったこと等から本剤は比較的安全な薬剤と考えられる。他の第3世代のセファロsporin剤との比較には多数例の検討が必要であるが, 本剤は造血器腫瘍に合併する重症感染症に有効であろう。

### 文 献

- 1) 前田真一, 小林克寿, 斎藤昭弘, 秋野裕信, 出口 隆, 西浦常雄: 白血球機能に及ぼす抗菌剤の影響。感染症学雑誌 57: 890~896, 1983
- 2) 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

## CLINICAL STUDIES ON AC-1370 IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

HIROYOSHI SAWADA, MASAROU TASHIMA, YOUICHIROU IZUMI,  
HIROTO ISHIKURA, TOSHIHIRO MOCHIZUKI, TOSHIROU OKAZAKI,  
and HARUTO UCHINO

The First Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
Kyoto University

AC-1370 was applied to 10 patients with various infections.

Nine patients had hematological malignancies, and a case had lupus erythematosus. Excellent or good results were obtained in a case of two cases with septicemia, all 3 cases with respiratory infections, a case with tonsillitis, a case of 3 cases with fever of unknown origin, secondary to intensive chemotherapy, a case of pyelitis. No side effect was obtained.

It is expected that this antibiotic may constitute an advance in the antibiotic treatment.