

呼吸器感染症に対する AC-1370 の臨床的検討

中西通泰・桜井信男・村山尚子・前川暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科1

稲葉宣雄・小田芳郎・内平文章

大阪赤十字病院呼吸器内科

池田宣昭

国立療養所南京都病院

岩田猛邦

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

角田沖介・坂本広子

神戸玉津病院

石原享介

神戸中央市民病院呼吸器内科

要旨

AC-1370 を呼吸器感染症の14例に使用し、著効3例、有効4例、やや有効3例、無効1例、除外3例の成績を得た。副作用では発疹が1例に出現した。本剤によると思われる検査値の異常変動は、GOTに1例、GPTに1例、好酸球增多に1例があった。以上のことから、本剤は呼吸器感染症の治療に有用性が期待されるものと考えられた。

AC-1370 は味の素㈱中央研究所で創製され、同社と持田製薬㈱で開発された新しいcephalosporin 剤で、Fig. 1 の構造式を有する。

本剤は各種のグラム陽性菌および陰性菌に広範な抗菌スペクトラムを有するが、とくに緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し、強い抗菌力を有する。

今回、私共は本剤を呼吸器感染症に対して単独使用し、その臨床効果と副作用を検討する機会を得たので、ここにその成績を報告する。

I. 対象・方法

肺炎、気管支炎、肺癌や肺結核などの呼吸器疾患に二次的に伴った肺実質あるいは気道の急性感染、および慢

性気道感染を対象とし、各種のグラム陽性菌あるいは陰性菌が分離された症例、およびこれら細菌による感染と推定された症例に本剤を投与した。

対象はすべて成人の入院患者で、男13例、女1例である。重篤な肝、腎疾患有する患者、アレルギー体质の患者、その他主治医が本剤投与を不適当と認めた症例は対象から除外した。投与前に本剤による皮内反応を行ったが、これが陽性に出たため対象から除外した例はなかった。

投与は1回1gを5%ブドウ糖液、あるいは生食水250~500mlに溶解し、1日2回約1時間で点滴静注した。

投与期間は、原則として14日間としたが、臨床経過に応じて増減してもよいとした。

対象となった症例の感染症の種類は、肺炎6例、気管支肺炎2例、慢性気管支炎1例、プラの感染1例、不明熱1例、敗血症1例、びまん性汎細気管支炎1例、敗血症兼肺炎1例であった。

II. 成績

臨床効果の判定は、臨床症状の改善度、臨床検査値、X線所見の推移などを総合的に勘案して、著効、有効、

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

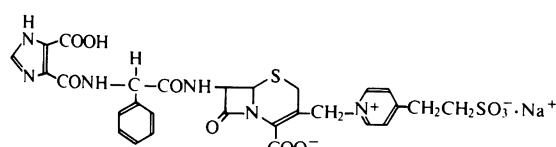


Table 1 Clinical summary

Case	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	AC-1370		Effect		Side effect
						Daily	Total	Clin.	Bact.	
1	47 M	49	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	1g × 2	17g	++	++	-
2	38 M	64	Pneumonia	-	-	1 × 2	20	++	?	-
3	28 F	44	Pneumonia	-	<i>H. influenzae</i>	1 × 2	26	++	++	-
4	68 M	55	Pneumonia	COPD	-	1 × 2	29	++	?	Eosino- philia
5	71 M	50	Pneumonia	Pulm. tuberculosis Aspergilloma	-	1 × 2	20	+	?	GOT↑
6	72 M	38	Pneumonia	Arteriosclerosis	-	1 × 2	16	+	?	Rash
7	43 M	42	Bronchopneumonia	DPB	<i>P. aeruginosa</i>	1 × 2	28	+	+	-
8	76 M	46	Bronchopneumonia	Hepatoma Lung metastasis	<i>α-Streptococcus</i> <i>Candida</i> sp.	1 × 2	10	-	Altered	-
9	58 M	46	Chronic bronchitis	Pulm. tuberculosis	-	1 × 2	28	++	?	-
10	24 M	54	Infected bulla	Pulm. tuberculosis	-	1 × 2	24	++	?	GPT↑
11	67 M	54	FUO	Lung cancer	<i>S. faecium</i>	1 × 2	25			-
12	72 M	45	Sepsis	Lung cancer	<i>K. pneumoniae</i>	1 × 2	7			-
13	69 M	50	DPB	-	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> <i>E. coli</i>	2 × 2	88	++	++	-
14	66 M	56	Pneumonia Sepsis	Lung cancer Radiation pneumonitis	<i>P. aeruginosa</i>	1 × 2	6			-

やや有効, 無効, 不明の 5 段階で主治医が判定し, Table 1 ではこれを, #, +, +, +, -, ? で示した。

治療開始前には原因菌の検出につとめ, 検出し得たものについては, その消長を追い, 細菌学的效果を, 消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明の 5 段階で判定し, Table 1 には#, +, +, +, altered, ? で示した。

また投与の前後に行った臨床検査値の主なものを Table 2 に示した。

症例の一覧を Table 1 に示した。1 日投与量は 1g × 2 が 13 例, 2g × 2 が 1 例で, 総投与量は 6g から 88g に及んだ。

臨床効果は 14 例中著効 3 例, 有効 4 例, やや有効 3 例, 無効 1 例, 除外 3 例となり, 有効率(有効以上)は 63.6% であった。

細菌学的効果は消失 3 例, 不明 6 例, 不変 1 例, 菌交代 1 例, 除外 3 例であった。

次に症例を略述する。

症例 1 : 47 歳, 男, 肺炎

気管支拡張症を有する患者が, 39°C の熱, 赤沈 1 時間 90mm, CRP 6+, 咳と膿性痰 100ml/日, 白血球增多, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音などを伴う肺炎を起こした。マイコプラズマ抗体, 寒冷凝集反応などは陰性。

Table 2 Laboratory findings before and after AC-1370 therapy

Case		RBC ($\times 10^4$ / mm 3)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plt ($\times 10^4$ / mm 3)	WBC ($\times 10^2$ / mm 3)	CRP	GOT	GPT	ALP	BUN (mg/dl)	S. Creati- nine (mg/dl)
1	b	526	15.5	44	21.7	96	++++	9	11	6.6	6.4	0.9
	a	531	15.9	45	32.4	55	-	16	16	6.9	9.2	0.9
2	b	432	15.8	44	22.2	60	+++	30	36	5.6	10.9	0.9
	a	453	16.0	44	22.5	55	-	32	61	6.1	15.0	0.9
3	b	430	12.1	36	14.2	142	++	13	8	1.4	7.5	0.8
	a	420	12.1	36	11.8	40	-	32	26	1.4	9.8	0.6
4	b	538	17.0	52	23.9	84	+++	19	17	6.8	13.7	1.1
	a	464	14.3	42	25.1	55	-	19	10	6.4	8.3	0.9
5	b	366	11.2	33	20.2	89	++	58	20	26	21	1.1
	a	335	9.9	29	20.2	68	-	86	26	29	15	0.9
6	b	362	10.1	30.5	21.5	50	++	19	17	4.2	10.1	0.8
	a	378	10.9	31.5	23.2	64	++	30	9	5.6	11.8	0.8
7	b	552	16.4	53	18.1	66	+	22	10	7.3	12.0	0.6
	a	500	14.5	47	18.9	113	±	23	23	3.9	13.7	0.6
8	b	523	16.6	48	13.9	81	+	35	23	9.2	15.3	1.0
	a						-					
9	b	463	14.6	44.7	39.9	105	++++	9	9	8.9	17	
	a	466	15.4	46.4	25.4	49	-	10	6	7.7	16	
10	b	467	13.7	42.5	27.7	66	-	22	21	6.7	21	
	a	466	14.2	43.5	26.6	60	-	31	47	6.3	15	
11	b	290	8.4	25	21.2	176	++	23	25	44	25	
	a	266	6.8	22	6.6	172	++	15	22	61	89	
12	b	369	11.2	32	15.6	44	-	38	26	56	20	
	a	331	10.3	29	8.4	47	-	70	64	210	13	
13	b	401	12.8	41.0		72	-	17	18	7.8	13	0.8
	a	418	13.7	42.0	30.1	76	-	19	13	6.9	13	0.9
14	b	366	11.6	37.5	3.5	141	+++	21	25	9.3	57	1.1
	a	336	10.9	36.0	1.9	154	+++	431	703	9.6	97	1.8
Normal range		No. 1 ~ 4, 6 ~ 10, 13, 14				0 ~ 40		0 ~ 35	2.7 ~ 10	8 ~ 22		
		No. 5, 11, 12				5 ~ 19		4 ~ 25	20 ~ 48	8 ~ 19		

投与開始後の経過は良好で、翌日から平熱となり、X線陰影は8日後に消失し、諸症状も消失した。喀痰は粘液性痰30ml/日まで減少し、喀痰中の *H. influenzae* も消失した。このため投与は8日間、17gで中止し、その後に退院した。副作用なく、臨床効果は著効と判定した。

症例2：38歳、男、肺炎

昭和57年8月10日頃から感冒にかかり、38°Cの熱と咽頭痛があったが、8月24日夜に右胸痛、咳、膿性痰をきたし救急外来に受診、胸部X線で右中肺野に肺炎像を認め、そのまま入院した。マイコプラズマ抗体、寒冷凝集

反応陰性。

本剤投与後の経過は良好で、5日目にはX線陰影は殆んど消失するとともに、10日目には咳も消失、喀痰は粘液性痰少量のみとなり、CRP陰性化、赤沈も正常化したので投与を中止した。原因菌不明、副作用なく、著効例と判定した。

症例3：28歳、女、肺炎

昭和57年9月2日から咳と痰があり、9月15日から発熱、20日に外来受診し、X線異常で入院した。入院時39°C、白血球数14,200/mm 3 、CRP(++)。

Fig. 1

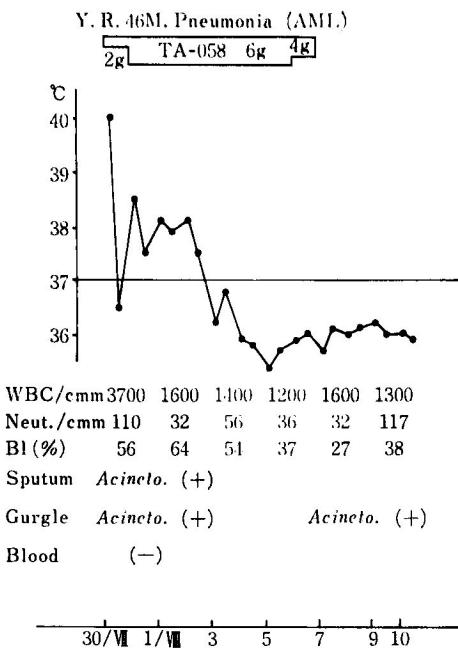
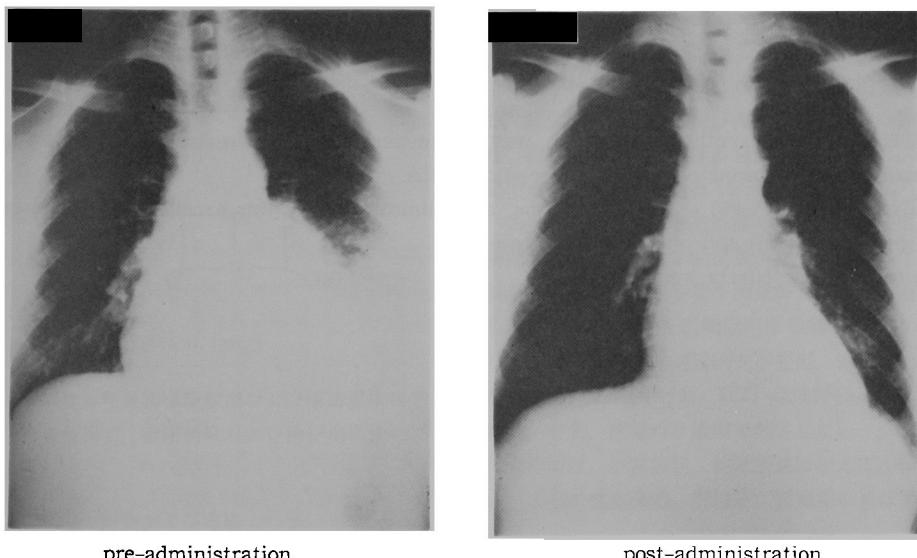


Photo 1 Roentgenogram of case 1



が、1週後には正常値に復した。臨床効果は有効と判定した。

症例11：67歳、男、不明熱

昭和57年5月、諸種の抗生素、抗結核薬を投与されたが下熱せず、かつ呼吸困難、胸痛、咳を伴うようになったので入院した。入院後の精査で右肺の陰影は類上皮癌によるものと診断、X線的に感染のための所見が明確ではなかったが、閉塞性肺炎による熱（白血球数、17,600/mm³）と考え本剤を投与した。

13日間25gの投与を行ったが、経過に変化が見られず、投与終了1週後に死亡した。本例は末期肺癌例であり、かつ1日目からprednisolone 30mg、4日目からはSTを併用していたので効果判定から除外した。

臨床検査値でALP、BUNの上昇がみられたが、本剤との関係は明らかでない。

症例12：72歳、男、肺炎

本例も小細胞癌患者で、38~39°Cの熱が持続、IVHを行なながら、MINO、STを投与したが無効で、本剤の投与も無効であった。投与の3日目にIVHのカテーテルを抜去したところ、ただちに下熱し、動脈血からは*Candida parakrusei*が証明された。本剤投与中STも継続投与されていたので、効果判定から除外した。

GOT、GPT、ALPが上昇したが、投与終了の3週後には正常に復した。

症例14：66歳、男、肺炎

既往に心筋梗塞、心不全、慢性肺炎がある。肺小細胞癌のため昭和57年5月から10月まで、化学療法と照射療法を行い、このため放射線肺炎を起こした。副腎皮質ホルモン投与で一時改善したが、再発のため再入院した。緑膿菌による敗血症を起こしたので、CFSと併用で本剤が投与された。投与の2日目に死亡、かつCFSが併用されたので効果判定から除外した。

III. 副作用、検査値異常

副作用では発疹の1例（症例6）があった。投与7日の出現で、投与を中止し、以後無処置で6日後消失した。

た。

検査値では、好酸球增多の1例（症例4）、GPT値上昇（症例10）、GOT値上昇（症例5）の各1例があつたが、いずれも投与中止後正常に復し問題はなかった。

症例11でBUN、ALPが、症例12においてGOT、GPT、ALPが上昇しているが、いずれも末期癌患者であり、かつSTが併用されていたので本剤との関係は明らかでない。

IV. 考 案

AC-1370に関する新薬シンポジウム¹⁾では、呼吸器感染症406例の成績が集計された。それによると、1日投与量は2gが殆んどであり、臨床効果は肺実質感染症で79.4%、慢性気道感染では70.8%の有効率であった。

私共の症例も投与量では14例中13例までが1日2gで、あと1例が1日4gであった。臨床成績では、投与対象の選択が不適当であり、かつ他の抗生素が併用されていたための除外が3例あったが、残り11例での有効率は63.6%となり、やや劣る成績であった。症例の多くが基礎疾患を有していたためと考えられる。

無効の1例は（症例8）癌性リンパ管症の患者で、主治医の判定は無効であったが、この例では感染の存在が明確でなく、かつ重症例であったので、投与対象として不適当であり、効果判定から除外すべきかと考える。

副作用については、シンポジウムでの集計は、内科系で発現率は5.3%で、副作用の種類としては発疹が最も多い。私共の症例にも発疹が1例出現したが、投与中止で6日目には消失している。

検査値異常では、GOT、GPT値が少数例で上昇したが、とくに問題はなかった。判定除外の2例でGOT、GPT、BUN、ALPなどが上昇したが、本剤との関係は不明であった。

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

CLINICAL STUDIES ON AC-1370 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MICHIASU NAKANISHI, NOBUO SAKURAI, TAKAKO MURAYAMA,
and NOBUO MAEKAWA

Chest Disease Research Institute, Kyoto University
NOBUO INABA, YOSHIRO ODA and FUMIAKI UCHIHARA
Osaka Red Cross Hospital
NOBUAKI IKEDA
Kokuritsuryoyojo Minamikyoto Hospital
TAKEKUNI IWATA
Tenri Hospital
OKISUKE TSUNODA and HIROKO SAKAMOTO
Kobe Tamatsu Hospital
RYOSUKE ISHIHARA
Kobe Central City Hospital

AC-1370, a new cephalosporin antibiotic, was applied for the treatment of 14 patients with respiratory tract infections.

The drug was administered intravenously, 2 ~ 4 g/day, divided into two doses, for the period of 3 to 22 days.

The results were as follows, excellent in three cases, good in four cases, slightly good in three cases, ineffective in one case.

Remaining three cases were excluded due to unsuitability for the trial. Effectiveness rate was 63.6%. Side effect was found in one case (rash), and abnormal laboratory data were found in three cases.