

AC-1370 に関する基礎的・臨床的研究

岡本 緩子・前原 敬悟・間瀬 勘史・米津 精文

吉岡 宗・安永幸二郎

関西医科大学第一内科

大久保 滉・上田 良弘

関西医科大学付属洛西ニュータウン病院内科

要 旨

新しく開発された cephem 系抗生剤の AC-1370 について、臨床分離菌の感受性、臨床投与例における血中濃度、尿中回収率および臨床効果を検討した。

1) 方法

抗菌力：臨床分離株に対する AC-1370 の MIC を化学療法学会標準法により測定し、CPZ, CTX ならびに CEZ と比較した。

血中濃度および標準曲線の検討：*Proteus mirabilis* 4 を検定菌とする帯培養法により測定した。

臨床的検討：18例の諸種疾患者に 1日 1~4g の AC-1370 を投与し、臨床効果ならびに副作用につきしらべた。

2) 結果

S. aureus；CEZが一番すぐれ、CTX, CPZ, 本剤の順であった。*E. coli*；CTXが最もすぐれ、本剤は CEZ に近い。*Klebsiella*；CTX, CPZ, CEZ ついで本剤、*Proteus mirabilis*；CPZ とほぼ同等、*P. aeruginosa*, *Enterobacter* では CPZ と同程度、*Serratia*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. morgani* に対しては本剤は CEZ にほぼ近い抗菌力を示した。

入院中の気管支喘息発作安定期の患者（腎機能正常）に本剤 1g 1回点滴静注したときの血中濃度は点滴終了時に 92 μ g/ml のピークに達し、以後漸減し 6時間後には 1.1 μ g/ml となった。点滴終了後 6時間までの尿中回収率は 88.3% であった。

標準曲線をヒト血清、ヒト非働化血清ならびに燐酸緩衝液を用いた場合につき比較した。非働化してないヒト血清の阻止帯が一番長く、非働化血清がもっとも短かった。

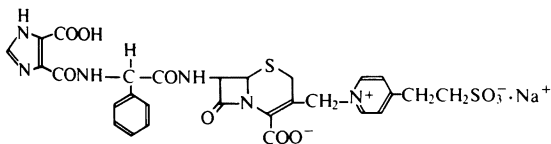
呼吸器感染症 12例、尿路感染症 3例、胆道感染症 2例、皮下蜂窩織炎 1例の計 18例に投与した結果、投与中、肺結核と判明し、中止した 2例を除き、著効 1例、有効 10例、やや有効 2例、無効 3例で、有効率 68.8% であった。投与後 2例に肝機能異常（うち 1例は好酸球増多を伴った）を認めた。

本剤は *in vitro* より *in vivo* 効果の増強が報告されており、臨床的に有用な抗生剤と考えられる。

はじめに

β -lactamase に安定な、グラム陰性菌に有効な抗生剤

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370



として味の素(株)中央研究所で創製され、持田製薬(株)で開発された AC-1370 は *in vivo* 効果がすぐれた抗生剤として注目されており、Fig. 1 のような構造式をもっている。

われわれは本剤につき、基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 方法

臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E.*

Table 1 MIC of standard strains

	AC-1370		CPZ		CTX		CEZ	
	10 ⁸ cfu/ml	10 ⁶ cfu/ml	10 ⁸ cfu/ml	10 ⁶ cfu/ml	10 ⁸ cfu/ml	10 ⁶ cfu/ml	10 ⁸ cfu/ml	10 ⁶ cfu/ml
<i>S. aureus</i> JC-1		3.1		0.8		1.6		0.2
MS		12.5		3.1		1.6		0.8
Terajima		6.2		1.6		1.6		0.2
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633		3.1		1.6		3.1		6.2
<i>K. pneumoniae</i> 6025	100	12.5	3.1	3.1	0.2	0.1	6.2	3.1
<i>E. coli</i> JC-2	1.6	1.6	0.4	0.4	0.05	0.05	3.1	1.6
K-12	3.1	3.1	0.8	0.8	0.05	0.05	6.2	3.1
<i>E. cloacae</i> 963	3.1	1.6	12.5	12.5	12.5	6.2	>100	>100
<i>E. aerogenes</i> 13048	3.1	1.6	0.4	0.4	0.4	0.4	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> 3849	3.1	0.8	0.8	0.8	0.025	0.025	25	6.2
<i>P. vulgaris</i> OX-19	>100	>100	0.2	0.2	0.05	0.025	>100	3.1
HX-19	>100	>100	>100	1.6	>100	0.1	>100	>100
<i>P. rettgeri</i> 3850	6.2	6.2	6.2	0.8	0.012	0.012	>100	0.8
<i>P. morganii</i> 38-8	0.8	0.8	0.4	0.4	0.012	0.012	>100	25
<i>P. aeruginosa</i> 10490	6.2	6.2	1.6	0.4	1.6	1.6		
3445	6.2	6.2	6.2	3.1	12.5	3.1		
PA01	12.5	6.2	6.2	6.2	12.5	6.2		

aerogenes および *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. morganii*, *P. rettgeri* および *P. vulgaris* に対する AC-1370 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法により測定した。AC-1370 の希釈系列は 100 μg/ml から 0.025 μg/ml までの 2 倍希釈とし、培地に pH7.2 の heart infusion 寒天培地を用いた。接種菌量は over night で培養した原液 (約 10⁸cfu/ml) ならびに、100 倍希釈 (約 10⁶cfu/ml) の 1 白金耳である。

なお、同時に cefazolin (CEZ), cefotaxime (CTX) および cefoperazone (CPZ) の MIC をも測定し、本剤のそれと比較した。

2. 成績

1) 教室保存の標準株に対する MIC の測定成績は Table 1 のごとくである。

すなわち 10⁶cfu/ml の菌液では *S. aureus* JC-1 および *B. subtilis* ATCC 6633 に対する AC-1370 の MIC は 3.1 μg/ml, *E. coli* JC-2 には 1.6 μg/ml, *K. pneumoniae* 6025 では 12.5 μg/ml, *P. mirabilis* 3849 では 0.8 μg/ml, *P. vulgaris* OX-19 では 100 μg/ml 以上、また *S. marcescens* 1184 には 6.25 μg/ml であった。

接種菌量が 10⁸cfu/ml では MIC が 10⁶cfu/ml のときよりも 1~3 段大きくなるものもある。

2) 臨床分離株

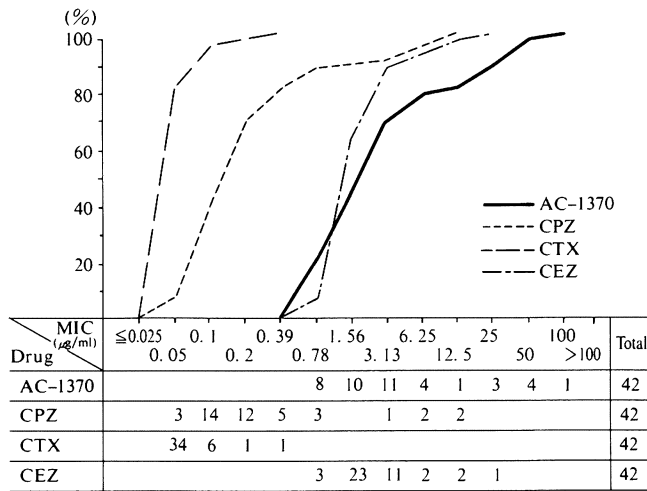
S. aureus 26 株に対する AC-1370 の MIC は 1.56~100 μg/ml 以上と幅広く分布し、それに対し、CPZ では 0.78~12.5 μg/ml, CTX で 1.56~3.13 μg/ml, CEZ では 0.2~3.13 μg/ml で、これら比較薬剤とくらべ AC-1370 の抗菌力は劣っている (Fig. 2)。Fig. 3 にこれらの相関図を示した。比較薬剤より AC-1370 の方が 1~3 段以上劣っている。

E. coli 42 株に対する AC-1370 の MIC は 10⁶cfu/ml の場合、0.78~100 μg/ml まで幅広く分布し、それに対し、CPZ は 0.05~12.5 μg/ml に、CEZ は 0.78~25 μg/ml、いずれも幅広い分布を示すのに対して CTX は 0.05~0.39 μg/ml、とくに 42 株中 34 株が 0.05 μg/ml に集中している (Fig. 4)。それに対して 10⁸cfu/ml では AC-1370, CPZ, CEZ のいずれについても MIC の分布は 10⁶cfu/ml のときとくらべ、幅広くなる傾向を示している (Fig. 5)。

これらを相関図で見ると AC-1370 の方が CEZ より MIC の優れている株が一部に認められる (Fig. 6)。

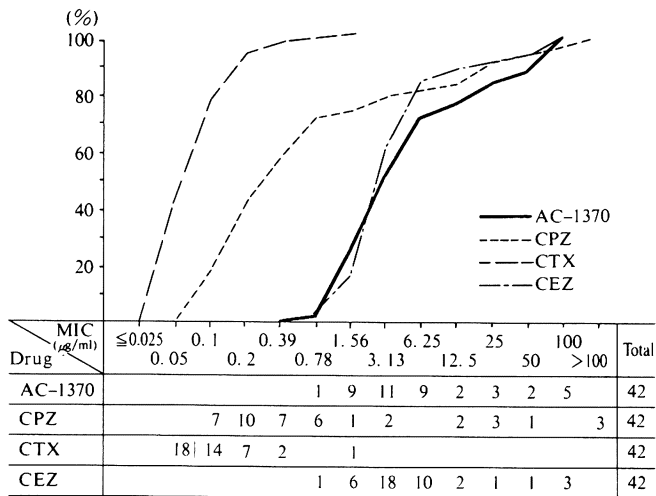
Klebsiella 属 26 株に対する AC-1370 の MIC は 10⁶cfu/ml では 1.56~12.5 μg/ml の群と 100 μg/ml 以上の群とにわかれ、CPZ では 0.2~>100 μg/ml, CTX では 0.05~1.56 μg/ml, また CEZ でも 1.56~>100 μg/ml と、いずれも幅広く分布し、AC-1370 は CEZ と似た MIC 分布を示している (Fig. 7)。10⁸cfu/ml では一般に

Fig. 4 *E. coli*(42 strains)
10⁸ cells/ml



(Kansai Med. Univ. Ist. Int. Med.)

Fig. 5 *E. coli*(42 strains)
10⁸ cells/ml



(Kansai Med. Univ. Ist. Int. Med.)

MICがやや大きくなる傾向がある (Fig. 8)。Fig. 9の相関図で見ると AC-1370は CEZに比し26株中8株が同じMICを示し、3株ではCEZより優れている。

Serratia 属30株に対する AC-1370のMICは 10⁶cfu/mlではCPZと同じく0.78~100µg/mlと幅広く、CTXも0.05~25µg/mlまで広い分布を示している。10⁸cfu/

mlでは1~2段MICが大きくなる。一方、CEZではすべての株が100µg/ml以上であった (Fig. 10, 11)。Fig. 12に相関を示した。AC-1370はCPZと比較的相関が高い。

E. cloacae 10株に対する AC-1370のMICは1.56~12.5µg/mlと100µg/ml以上との2群に分れ、CPZお

Fig. 6 Sensitivity correlogram (*E. coli* 42strains)

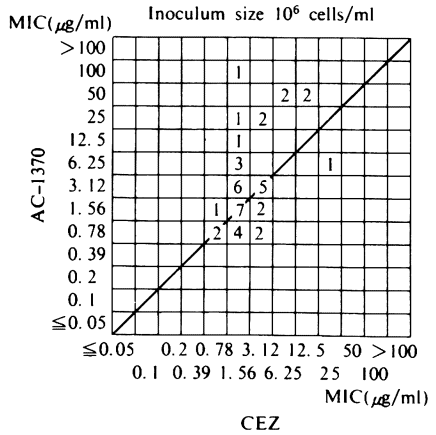
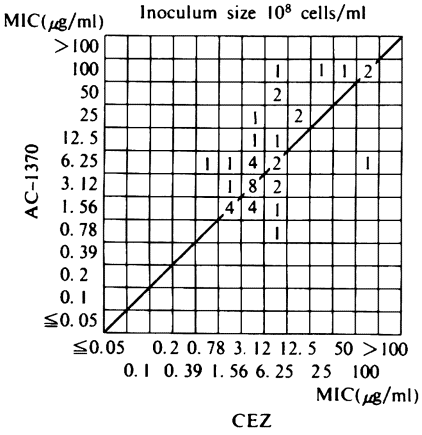
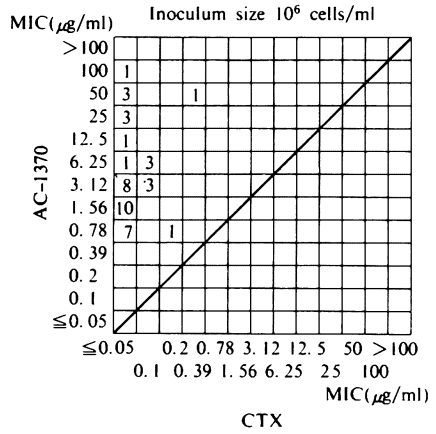
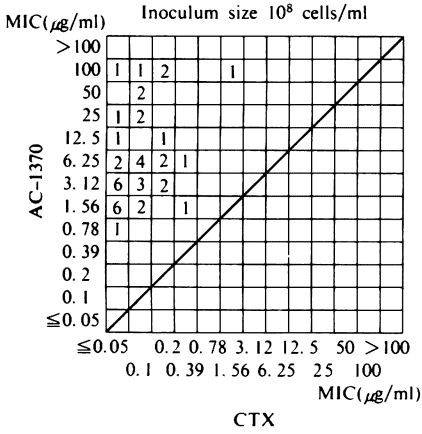
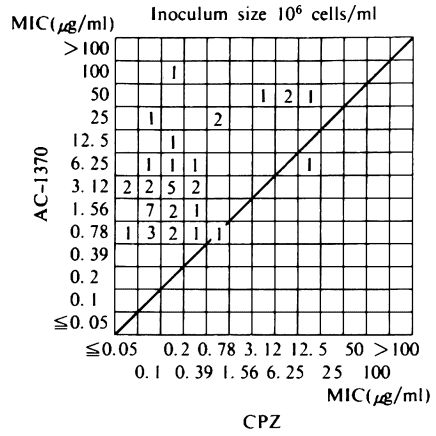
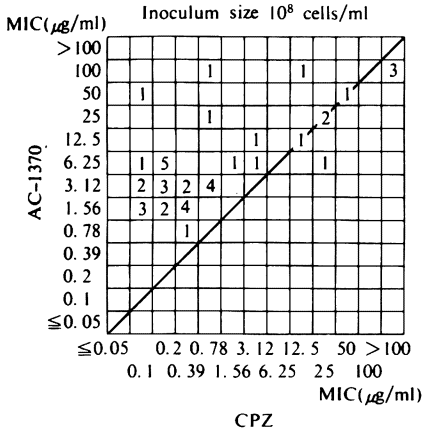
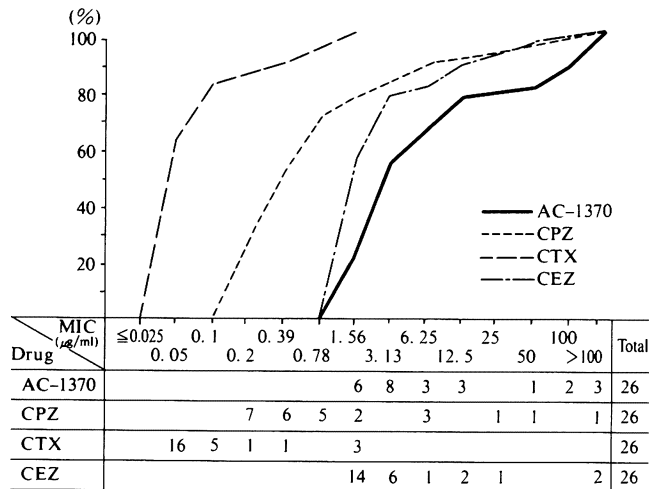
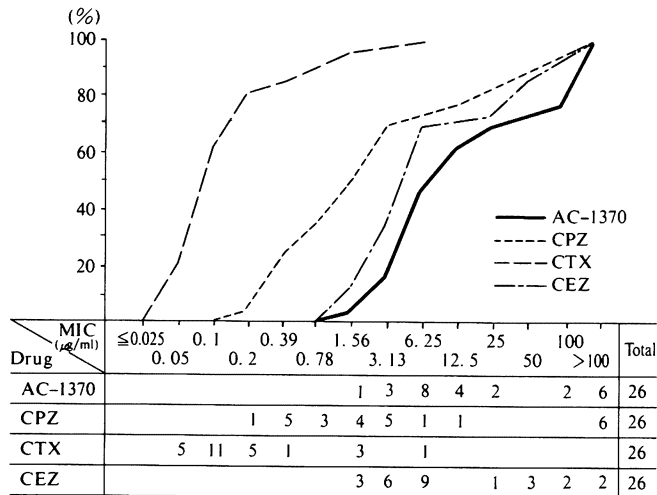


Fig. 7 *Klebsiella* sp.(26 strains)
10⁶ cells/ml



(Kansai Med. Univ. Ist. Int. Med.)

Fig. 8 *Klebsiella* sp.(26 strains)
10⁸ cells/ml



(Kansai Med. Univ. Ist. Int. Med.)

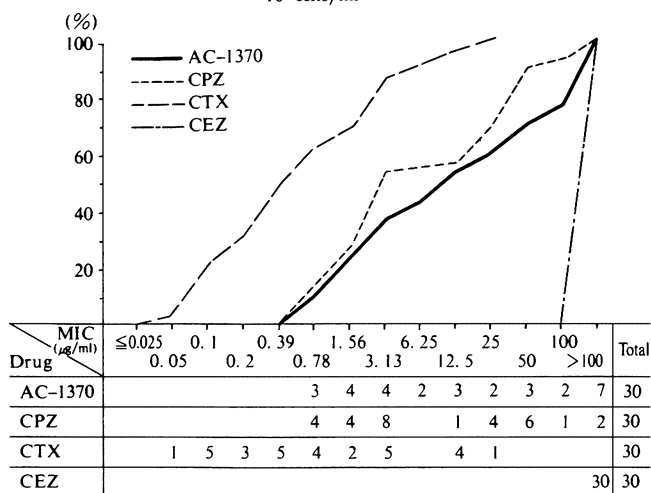
よび CTX でも同様の傾向が認められる (Fig. 13, 14)。感受性相関をみると、菌株は少ないが AC-1370 は CPZ および CTX とに相関する傾向がある (Fig. 15)。

P. aeruginosa 41株に対する AC-1370 の MIC はほぼ CPZ と同じで、0.1~25μg/ml にあり、うち半数以上が 3.13~25μg/ml にある。CTX は 0.39~100μg/ml で、うち 33 株が 6.25μg/ml 以上にある (Fig. 16)。10⁸cfu/ml で

は AC-1370, CPZ および CTX とともにほとんどすべての株が 1.56μg/ml 以上になる (Fig. 17)。Fig. 18 の相関図で見ると、AC-1370, CPZ および CTX に対し、ほぼ同等の株、あるいは優れ、あるいは劣る株など種々である。

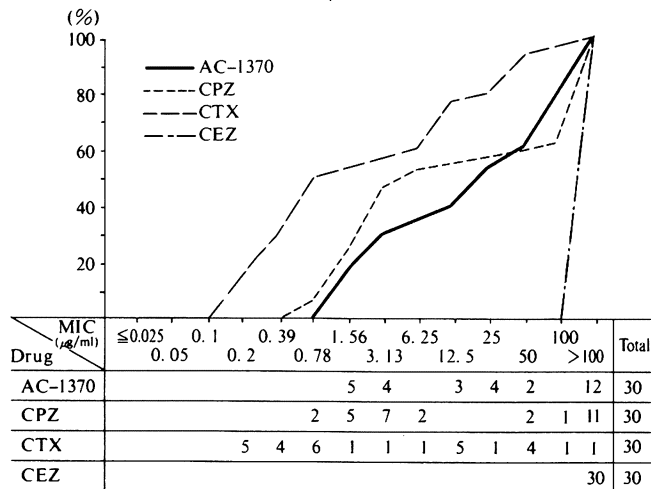
P. mirabilis 38株に対する AC-1370 の MIC は 10⁸cfu/ml の場合、0.39~6.25μg/ml (1 株は 50μg/ml) で、CPZ とほぼ同じ分布を示す。それに対して CTX はすべてが 0.2

Fig. 10 *Serratia* sp.(30 strains)
10⁸ cells/ml



(Kansai Med. Univ. Ist. Int. Med.)

Fig. 11 *Serratia* sp.(30 strains)
10⁸ cells/ml



(Kansai Med. Univ. Ist. Int. Med.)

μg/ml 以下と優れ、一方、CEZは3.13μg/ml以上と劣っている (Fig. 19)。10⁸cfu/ml (Fig. 20) ではMICは1段ほど大きくなる。また、Fig. 21の感受性相関で見るとCPZとはほぼ同等、CEZより優るが、CTXより劣る。

P. vulgaris には3.13μg/ml以上、*P. rettgeri* には6.25μg/ml以上、*P. morganii* には0.8~100μg/ml以上

までに分布し、CPZやCTXより劣るが、CEZと同等またはやや優れていた (Table 2~4)。

以上、*in vitro* 抗菌力の面では *P. aeruginosa* には25μg/ml以下(0.1μg/ml)で、*P. mirabilis* に0.38~6.25μg/mlとややよい成績であるが、一般には余り優れた抗菌力を持つものとはいい難い。

Fig. 12 Sensitivity correlogram (*Serratia* sp. 30 strains)

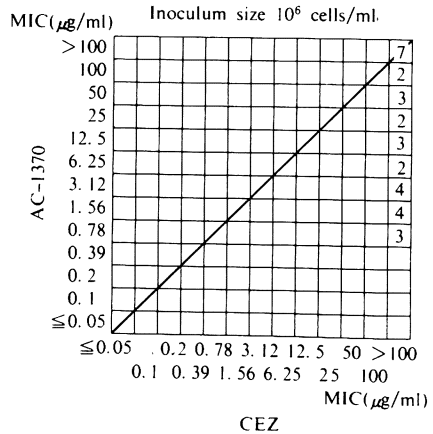
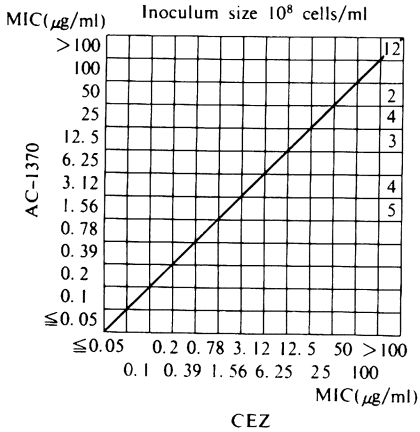
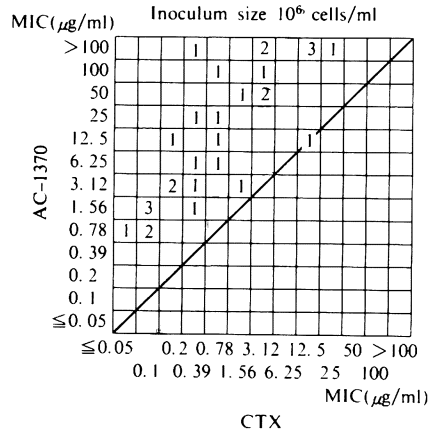
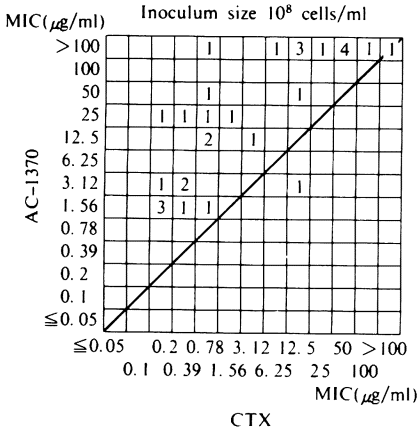
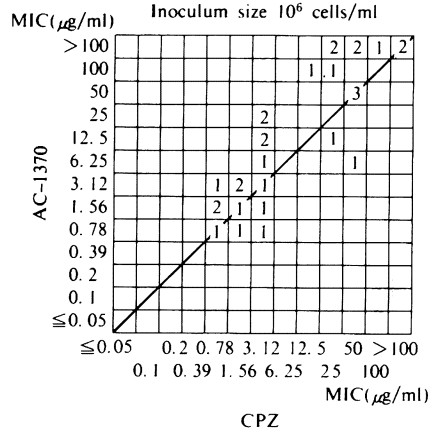
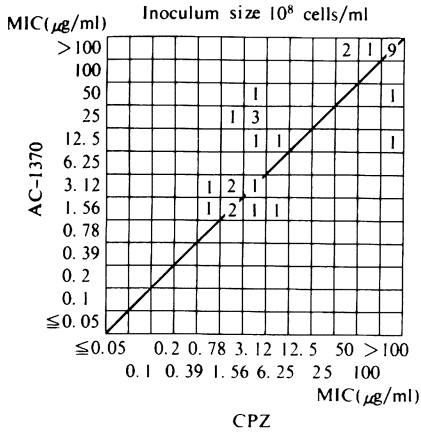
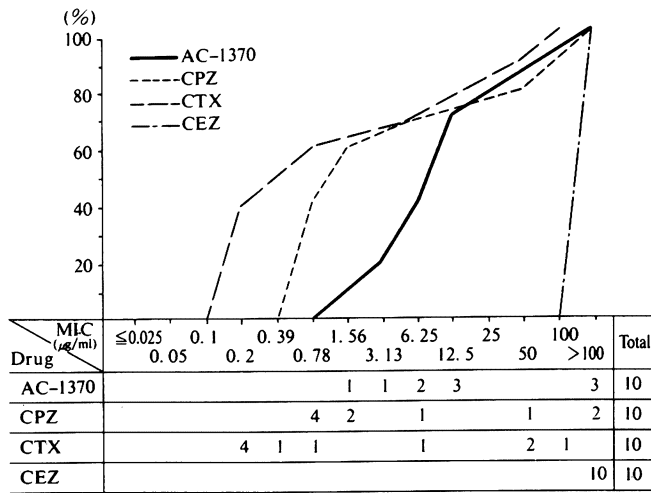
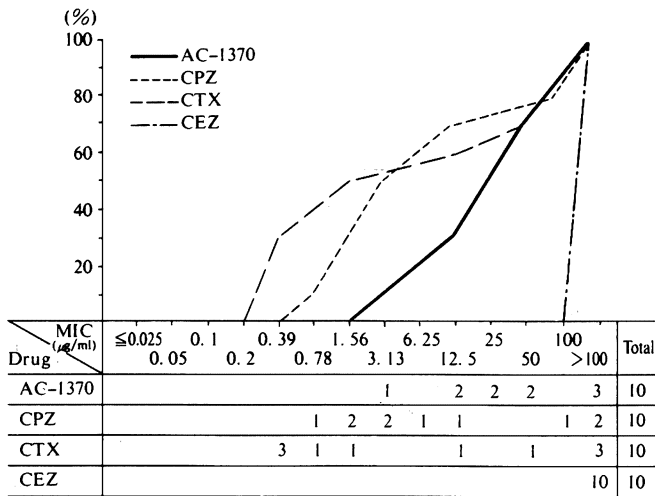


Fig. 13 *E. cloacae*(10 strains)
10⁶ cells/ml



(Kansai Med. Univ. Ist. Int. Med.)

Fig. 14 *E. cloacae* (10strains)
10⁸ cells/ml



(Kansai Med. Univ. Ist. Int. Med.)

II. 吸収・排泄

1. 方法

P. mirabilis 4 を検定菌とする帯培養法 (band culture method=BCM)¹⁾により heart infusion agar を用いて測定した。

1) まず standard curve を検討するため、AC-1370 をヒト新鮮血清、56℃に30分間孵置した非働化血清、モニター血清および pH7.2 の磷酸緩衝液で溶解し、倍数希釈液を作製し、それぞれの標準曲線を比較検討した。

2) 慢性気管支炎の38歳の男に本剤投与最終日に AC-1370 の血中残留のないことを確かめて、1回1gを100ml

Fig. 15 Sensitivity correlogram(*E. cloacae* 10 strains)

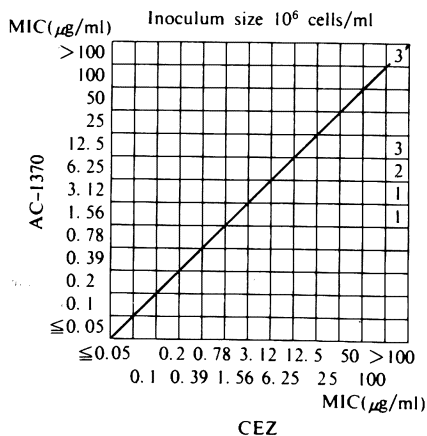
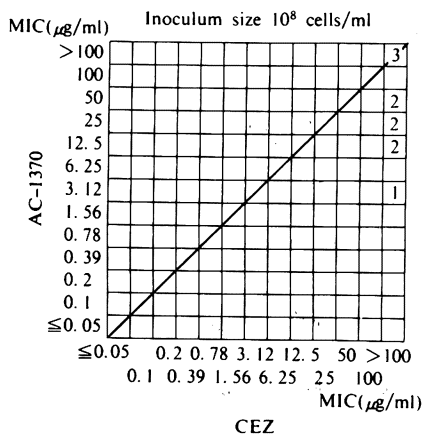
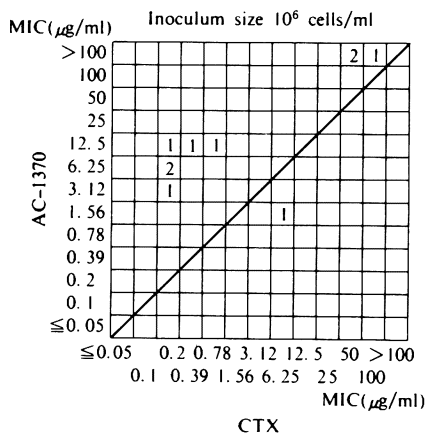
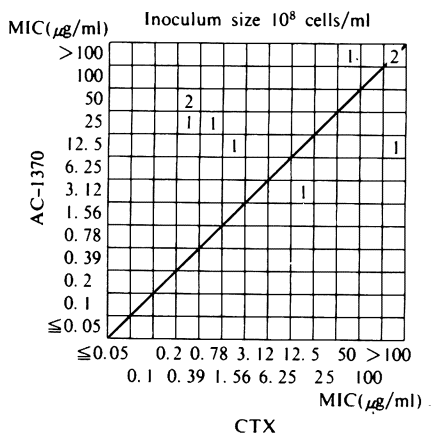
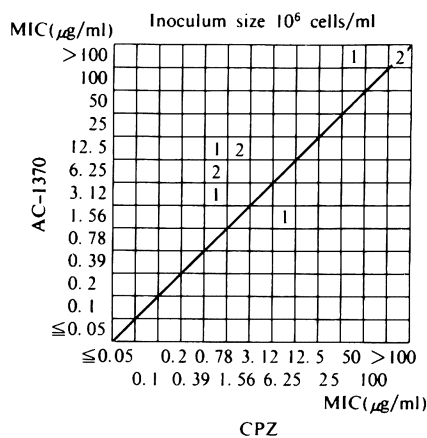
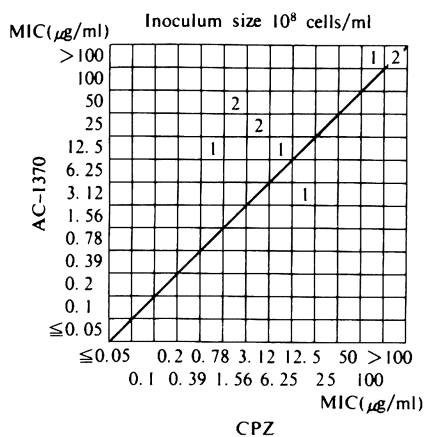


Fig. 16 *P. aeruginosa*(41 strains)
10⁶ cells/ml

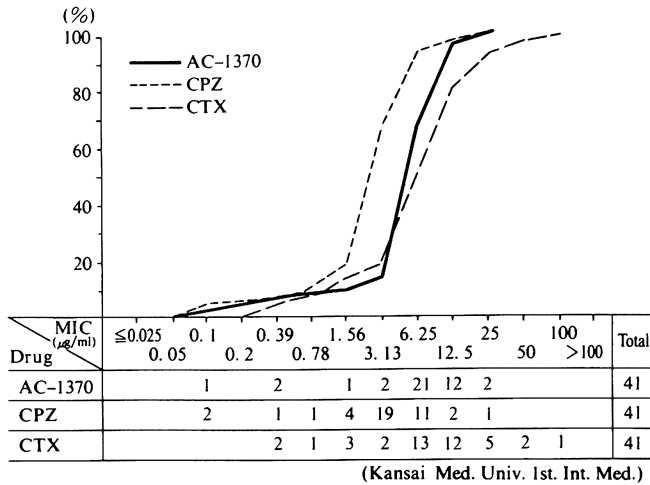
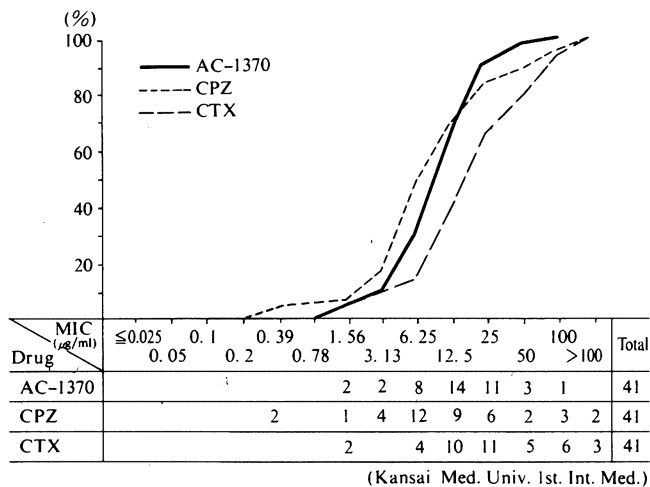


Fig. 17 *P. aeruginosa*(41 strains)
10⁸ cells/ml



の生理的食塩水で溶解して60分かけて点滴し、その終了直後より1時間、1時間30分、2時間、3時間、5時間、7時間後に採血し、血清を分離。一方、同時に採尿して尿量を測定した後、20倍希釈し、これらを試料とした。

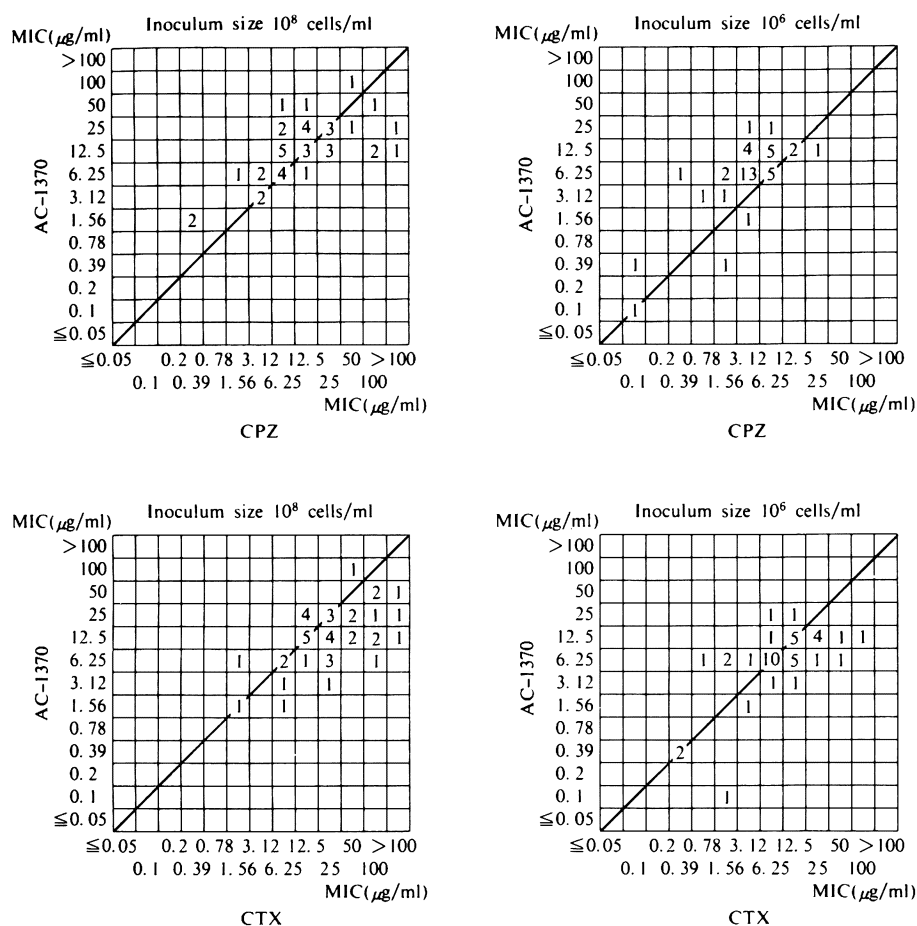
2. 結果

Fig. 22のごとく standard curve は新鮮血清で、もっとも長い阻止帯を示し、ついで、燐酸緩衝液、モニターロール血清、もっとも短いのが非働化血清であった。すなわ

ち、AC-1370は補体の量によって阻止帯に差が出る可能性が考えられる。

以下の測定 standard curve の作成には新鮮血清で希釈した標準液を用いた。

血中濃度は投与前0、1時間点滴終了時には92.0μg/mlのピークに達し、以後、2時間後に32.5μg/ml、3時間後10.7μg/ml、5時間後4.7μg/ml、7時間後にも1.1μg/mlと測定限界内にあった。

Fig. 18 Sensitivity correlogram (*P. aeruginosa* 41 strains)

尿中排泄は7時間後までに投与量の88.3%であった (Fig. 23)。

III. 臨床的検討

1. 方法

AC-1370の1回0.5~2g(0.5gが1例, 2gが1例, その他の例は1g)を1日2回点滴(ほぼ1時間かけて)静注した。投与期間は4~18日間である。

投与症例は呼吸器感染症12例(うち投与中に肺結核と判明し,投薬を中止,効果判定より除外した2例がある),胸壁蜂窩織炎1例,尿路感染症3例(急性1例,慢性2例),慢性胆道炎2例の計18例である (Table 5)。

したがって効果判定対象例16例,副作用検討例は18例となる。

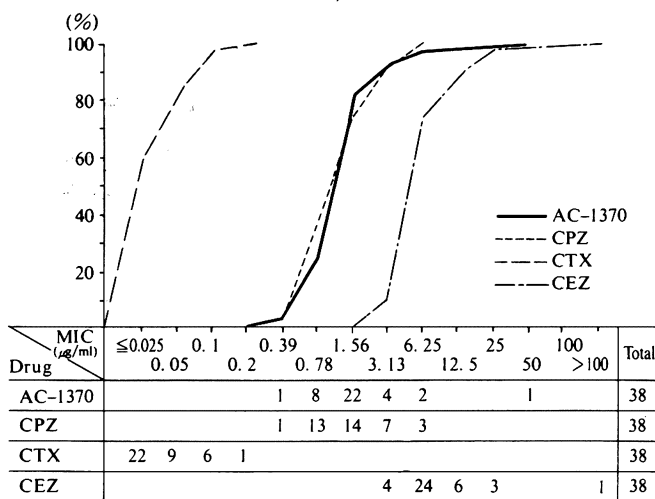
症例1は88歳の男で肝・腎障害を伴う患者で, *K. pneumoniae* が喀痰より検出され, AC-1370を投与し, 39℃台の発熱が一時37℃台となつて, CRPも6+より4+に, 血沈も1時間110mmより45mmとなり, 自覚症状も改善したが8日後の検痰で *K. pneumoniae* はなお残存し, さらに *S. aureus* や *P. aeruginosa* が混在するようになり本剤を中止, 判定は一応 poor とした。

本例は本剤投与前後において GOTが38I.U. から188I.U.に, GPTが14I.U. から93I.U.に上昇したが中止により元に復した。

症例2は慢性気管支炎の急性増悪で, 10日間投与で自・他覚的に改善し, 有効と判定した。

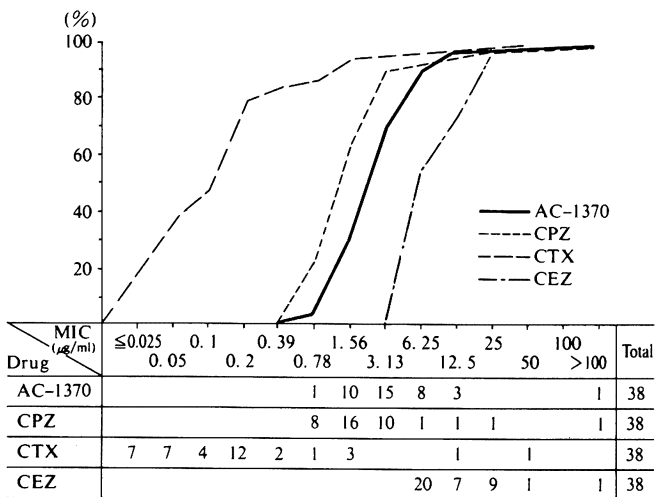
症例3は慢性肝炎および細網症に併発した *Acinetobacter anitratus* と *S. marcescens* との混合感染性肺炎

Fig. 19 *P. mirabilis* (38 strains)
10⁶ cells/ml



(Kansai Med. Univ. Ist. Int. Med.)

Fig. 20 *P. mirabilis* (38 strains)
10⁸ cells/ml



(Kansai Med. Univ. Ist. Int. Med.)

で、AC-1370の15日間投与により治癒せしめ得た。

症例4より症例10までは、慢性気管支炎の急性増悪で、うち症例8は、陳旧性肺結核を基礎に有しており、AC-1370を投与して発熱、咳嗽および喀痰など一時軽快したが、喀痰中の*K. pneumoniae*は残存し、中止後再燃したためfairと判定した。また、症例10の心房細動を伴う

72歳の男性も、本剤投与で一時解熱、CRPも5+より+となり、白血球数も14,300より4,200となったが再度発熱(はじめの*H. influenzae*は消失、*P. morganii*に菌交代し)、やや有効とした。他の4例の慢性気管支炎の急性増悪例は有効と判定された。

なお、症例9は本剤投与によりGOTが17I.U.から45

Fig. 21 Sensitivity correlogram(*P. mirabilis* 38 strains)

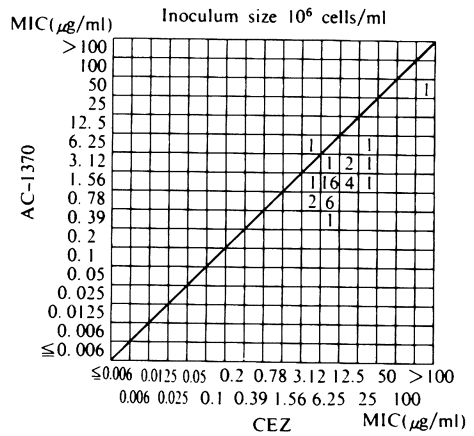
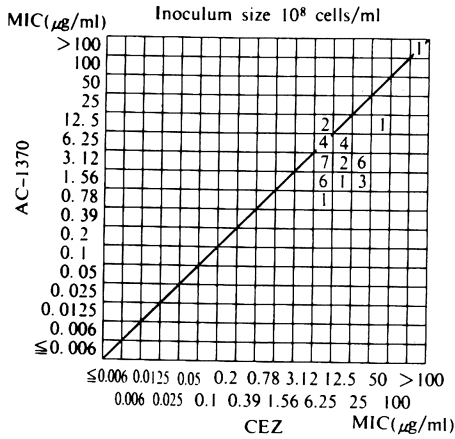
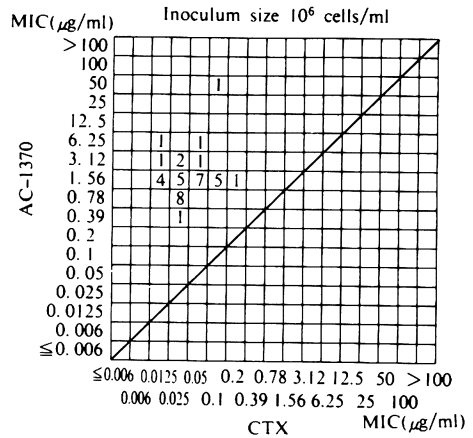
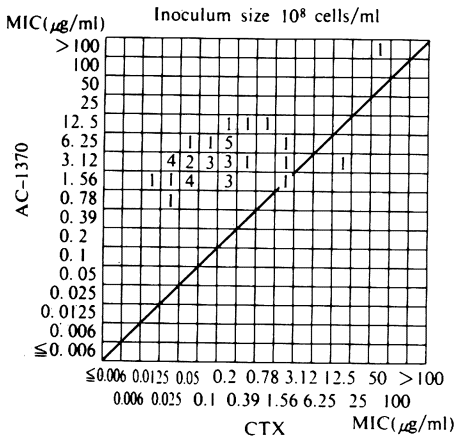
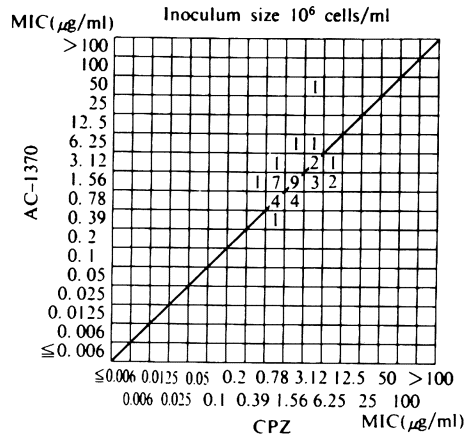
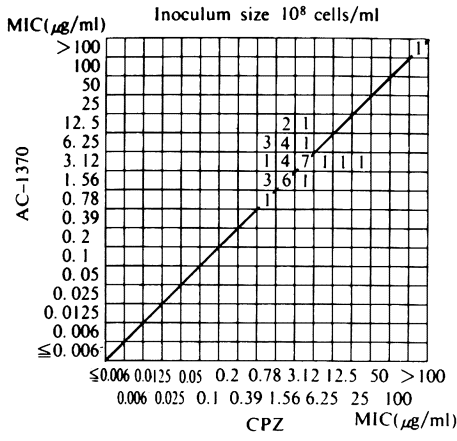


Table 2 Sensitivity distribution of *P. vulgaris*

Drug \ MIC ($\mu\text{g/ml}$)		MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total
		≥ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	
AC-1370	10^8									1	1			6	8
	10^6							2			1	1		4	8
CPZ	10^8			1		1	1	1		1				3	8
	10^6			2	2		3	1							8
CTX	10^8	1	1	1	2					1				2	8
	10^6	1	2	2	2		1								8
CEZ	10^8													8	8
	10^6							1						7	8

Table 3 Sensitivity distribution of *P. rettgeri*

Drug \ MIC ($\mu\text{g/ml}$)		MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total
		≥ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	
AC-1370	10^8								1	1	1			4	7
	10^6								2	1				4	7
CPZ	10^8									2		1	1	3	7
	10^6					1			1	1	2		2		7
CTX	10^8	1				3	2		1						7
	10^6	2		1	1	2	1								7
CEZ	10^8									2				5	7
	10^6					1	1	1					1	3	7

Table 4 Sensitivity distribution of *P.morganii*

Drug \ MIC ($\mu\text{g/ml}$)		MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total
		≥ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	
AC-1370	10^8					1				2	1			5	9
	10^6					1	1	1	1			1	1	3	9
CPZ	10^8				1			3		2			1	2	9
	10^6				2		1	2	1	1	1	1			9
CTX	10^8	1	1			1	2		1	3					9
	10^6	2	2	1	4										9
CEZ	10^8										1			8	9
	10^6										3		4	2	9

Fig. 22 Standard curves of AC-1370 *Proteus mirabilis*

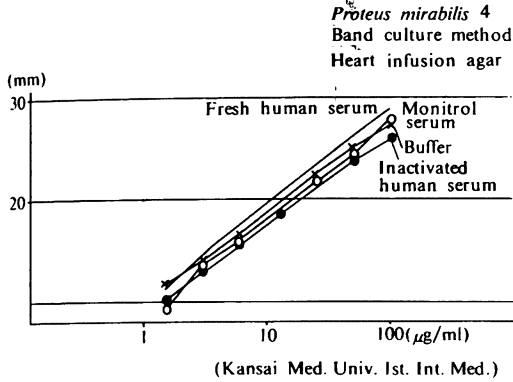
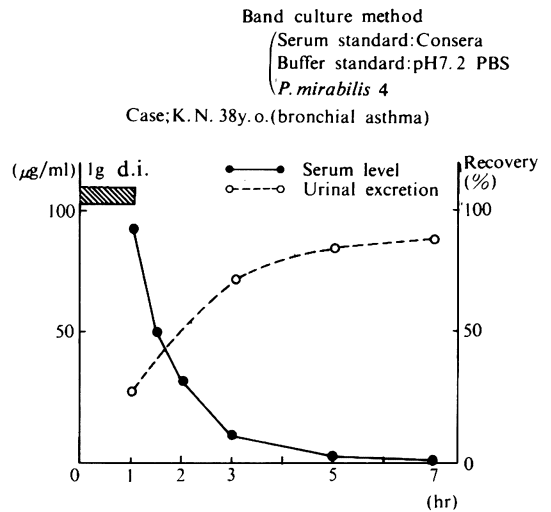


Fig. 23 Serum levels and urinal excretion of AC-1370 Ig d.i.



hr	0~1	1~3	3~5	5~7	Total
Level(μg/ml)	360	178	83	17.6	
Recovery(mg)	288	427	133	35	883
%	28.8	42.7	13.3	3.5	88.3

(Kansai Med. Univ. Ist. Int. Med.)

I.U. に、GPT が 5 I.U. から 73 I.U. に上昇したが、中止で正常化した。

症例11は右胸部の蜂窩織炎で、本剤 1日 2g の投与を 10日間で治癒せしめ得た。

症例12は左片麻痺の患者におこった *P. mirabilis* による尿路感染、症例13は嚢胞腎を有する症例 (*E. coli*) で、これら 2例は有効と判定した。

症例14は脳軟化症でバルーン・カテーテル使用中におこった *P. vulgaris* による尿路感染で AC-1370 を 5日間で投与したが *P. rettgeri* に菌交代し、諸症状も不変で poor と判定した。

症例15は諸種検査で脾腫瘍が基礎にあると考えられた胆道感染症で、AC-1370 の効果は無効であったが、症例16の胆石をもつ慢性胆嚢炎では本剤を 1日 2g、11日間の投与で炎症症状は消失、外科へ転科し、著効と判定した。

症例17および症例18は AC-1370 投与中結核と判明し、本剤使用適応外としたものである。

副作用ない本剤投与によると考えられた臨床検査値の異常としては GOT および GPT の上昇が 2例 (症例1と 9、これらは本剤中止により正常に復した) に認められ、うち 1例 (症例 9) には好酸球増多を伴っていた (Table 6)。

IV. 考按およびまとめ

味の素中央研究所で創製され、持田製薬株式会社で開発された新しい cephalosporin AC-1370 は骨格の 7β 位に carboxyimidazole 基をもち、3 位に sulfoethyl pyridinium methyl 基を有し、β-lactamase に安定な抗生剤とされ、しかも、その *in vitro* より *in vivo* 効果の優れていることが実証されている³⁻⁵⁾。

われわれは本剤につき、基礎的、臨床的検討を行った。

臨床分離の諸種菌株について AC-1370 の MIC を測定した結果、*S. aureus* では CEZ がもっとも優れ、CTX、CPZ ついで本剤の順であった。*E. coli* では CTX がもっとも優れ、本剤は CEZ に近い MIC であった。*Klebsiella* では CTX、CPZ、CEZ ついで本剤の順であり、*P. mirabilis* は CPZ と本剤が同様な MIC を示した。*P. aeruginosa* では CPZ と CTX との中間で、*Serratia*、*Enterobacter*、*P. vulgaris*、*P. rettgeri* および *P. morgani* に対しては AC-1370 は CPZ にほぼ近い抗菌力であった。

すなわち *in vitro* の抗菌力においては、対照薬とくらべて優れているとはいえなかった。

肝・腎機能正常の成人に AC-1370 を 1回 1g、1時間点滴静注を行い、その血中、尿中濃度を *P. mirabilis* 4 を検定菌とする帯培養法で経時的に測定した。点滴終了時には 92μg/ml に達し、点滴終了後 6時間においても 1.1μg/ml の血中濃度を示し、7時間までの尿中回収率も 88.3% と多かった。

一方、本剤の *in vivo* の有効性²³⁾の一助として補体の関与も考えられるとの想定があるが、われわれもヒト新鮮血清、非働化血清、モニトロール血清などで standard curve の検討を行ったところ、新鮮血清でもっとも長い

Table 5 Administration cases of AC-1370

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated bacteria	Daily dose	Duration	Effect		Side effect
							Clin.	Bac.	
1	T.I.	88 M	Pneumonia (Chr. hepatitis, renal)	<i>K. pneumoniae</i> → <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1g × 2	8	Poor	Changed	GOT ↑ GPT ↑
2	K.T.	74 M	Pneumonia (Chr. bronchitis)	<i>K. pneumoniae</i>	1g × 2	10	Good	Eradicated	-
3	C.H.	83 M	Pneumonia Reticulosis, Chr. hepatitis	<i>Serratia</i> , <i>Acinetobacter</i>	1g × 2	15	Good	Eradicated	-
4	M.S.	75 M	Acute bronchitis Met, liver cancer, apo	<i>E. coli</i>	1g × 2	9	Good	Changed	-
5	F.K.	61 M	Chr. bronchitis (γ-hemiplegia)	Normal flora	1g × 2	7	Good	Unassessable	-
6	S.T.	82 M	Chr. bronchitis (Asthma bronch.)	Normal flora	1g × 2	8	Good	Unassessable	-
7	K.N.	38 M	Chr. bronchitis (Bronchial asthma)	<i>S. pneumoniae</i>	1g × 2	6	Good	Eradicated	-
8	I.H.	65 M	Chr. bronchitis (Old tbc, lung fibrosis)	<i>K. pneumoniae</i>	1g × 2	10	Fair	Persisted	-
9	F.O.	51 F	Chr. bronchitis Old lung tbc	Normal flora	500mg × 2	18	Good	?	GOT, GPT ↑ Eosino. ↑
10	S.K.	72 M	Chr. bronchitis (Emphysema)	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>P. morganii</i>	1g × 2	7	Fair	Changed	-
11	M.K.	33 F	rt. chest phlegmone		1g × 2	12	Good	Unassessable	-
12	T.Y.	72 M	Acute pyelonephritis lt. hemiplegia	<i>P. mirabilis</i> ↓ <i>E. cloacae</i> , <i>S. aureus</i>	1g × 2	10	Good	Changed	-
13	S.T.	37 F	Chr. pyelonephritis (Polycystic kidney)	<i>E. coli</i>	1g × 2	14	Good	Eradicated	-
14	H.H.	69 F	Chr. pyelonephritis (Baloon catheter)	<i>P. vulgaris</i> ↓ <i>P. rettgeri</i>	1g × 2	5	Poor	Changed	-
15	Y.N.	56 F	Cholecystitis (Susp. of panc. cancer)		1g × 2	5	Poor		-
16	K.K.	86 M	Chr. cholecystitis with gallstone		2g × 2	11	Excellent		-
17	M.S.	80 M	Lung tbc	<i>Mycobacterium tbc</i>	1g × 2	4	Unassessable		-
18	K.N.	79 M	Lung tbc	<i>Mycobacterium tbc</i>	1g × 2	5	Unassessable		-

Table 6 Before and after administration of AC-1370 laboratory findings

Case No.	Name	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)
1	T.I.	Before	294	9.2	30.0	9,900	3	72	21
		After	292	8.7	28.1	15,900			
2	K.T.	Before	259	7.9	22.4	10,700	3	71	22
		After	366	11.0	32.2	7,600	3	58	33
3	C.H.	Before	326	8.6	26.2	6,200	4	85	5.5
		After	338	8.5	27.3	3,100	9	83	14.0
4	M.S.	Before	411	12.1	35.0	4,800	2	79	40
		After	408	12.1	36.5	4,200	4	64	48
5	F.K.	Before	392	12.5	37.8	5,000	9	42	43
		After	455	14.4	43.6	6,500	5	48	42
6	S.T.	Before	374	11.6	36.3	9,300	0	79	17
		After	336	10.9	32.9	9,400	2	64	27
7	K.N.	Before	465	12.5	45	9,600	2	72	22
		After	415	14.2	40	5,600	2	54	40
8	I.H.	Before	382	12.8	38.4	6,800	4	51	39
		After	431	13.7	41.2	10,800	1	73	23
9	F.O.	Before	504	15.0	44.4	8,400	2	73	18
		After	416	12.8	48.2	9,200	7	38	50
10	S.K.	Before	422	12.2	37.2	14,300	0	80.5	8
		After	418	12.5	37.2	4,200	3	59.0	25
11	M.K.	Before	411	11.7	35.7	14,700	1	83	11
		After	376	10.5	32.3	5,800	4	50	40
12	T.Y.	Before	386	10.0	29.6	17,400	4	68	23
		After	397	9.8	31.4	4,400	5	55	36
13	S.T.	Before	366	10.1	30.4	7,400	1	79	18
		After	393	11.1	32.8	5,000	0	66	26
14	H.H.	Before	366	10.0	30.4	7,400	1	63	34
		After	393	11.1	32.8	5,000	0	55	42
15	Y.N.	Before	406	12.0	36.0	18,500	0	86	11
		After	470	13.6	40.5	1,500	0	76	17
16	K.K.	Before	447	14.7		12,800	0	88	
		After	368	11.9		5,900	1	58	
17	M.S.	Before	414	13.5	40.0	12,000	0	92	6
		After	410	13.3	39.0	11,000	1	78	10
18	K.N.	Before	394	12.5	38.1	13,700	0	81	17
		After	380	12.2	36.4	13,600	0	80	19

Table 6 (Continued)

Case No.	Name	Before or after treatment	Mono. (%)	Plate. (10 ⁶ /mm ³)	S-GOT (I.U.)	S-GPT (I.U.)	Al-Pase (K.A.U.)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	T.I.	Before	4	21.6	38	14	3.4		31.0	17
		After			188	93	4.9		54.3	3.4
2	K.T.	Before	4	28.5	21	11	2.8	0.57	6.9	0.5
		After	6	28.3	27	26	3.4	0.63	6.3	0.8
3	C.H.	Before	2.0	2.8	61	17		0.6	23	1.6
		After	1.0	3.6	20	10		0.7	18	1.3
4	M.S.	Before	6	23.7	15	14	5.0	0.42	13.4	0.5
		After	5	30.7	22	22	5.9	0.53	11.7	0.7
5	F.K.	Before	6	12.5	37	52	67	0.5	11	0.7
		After	5	14.0	45	64	75	0.6	12	0.7
6	S.T.	Before	4	18.2	21	16	4.8	0.76	12.8	0.9
		After	6	27.4	12	12	4.6	0.98	11.1	0.8
7	K.N.	Before	4	24.0	18	12	5.2	0.55	15	1.4
		After	4	28.0	14	10	5.0	0.47	12	1.1
8	I.H.	Before	6	26.0	20	17	7.2	0.6	16	1.1
		After	3	20.4	23	18	8.3	0.51	10	1.1
9	F.O.	Before	6	2	17	5	202	0.6	15	0.8
		After	3	7	45	73	180	0.6	14	0.7
10	S.K.	Before	11.5	26.7	14	6	141	1.1	13	0.8
		After	10.5	33.7	18	6	129	0.7	12	0.9
11	M.K.	Before	5	26	34	26	3.3	0.61	19	1.0
		After	6	27	27	32	4.2	0.47	12	0.9
12	T.Y.	Before	5	25.2	15	10	99	0.53	6.0	0.7
		After	6	44.3	17	18	116	0.49	6.1	0.6
13	S.T.	Before	2	38.9	17	20	4.6	0.4	27.2	2.0
		After	5	30.3	19	24	4.6	0.6	21.1	1.5
14	H.H.	Before	2	32.6	15	17	99	0.3	6.0	
		After	1	37.8	10	15	116	0.3	6.0	0.6
15	Y.N.	Before	3	15.9	89	138	28.2	11.3	21	1.5
		After	7		86	65	24.4		23	1.7
16	K.K.	Before								
		After								
17	M.S.	Before	2	28.0	23	16	6.2	0.52	16	1.3
		After	2	27.4	25	18	6.2	0.50	17	1.3
18	K.N.	Before	4	32.0	65	44	8.9	0.4	24	1.6
		After	2	26.0	51	42	7.2	0.4		1.2

阻止帯を得、非働化血清でもっとも阻止帯は短く、やはり補体も抗菌作用に影響を及ぼしている可能性も考えられた。

呼吸器感染症10例、尿路感染症3例、胆道感染症2例、軟部組織感染症1例の計16例に本剤を1回0.5~2gを1日2回点滴静注し、その効果を判定した。他に投与中、肺結核と判明し、投与を中止した2例がある。

16例中、肝・腎障害を伴う88歳の肺炎例 (*K. pneumoniae* → *S. aureus* + *P. aeruginosa* に菌交代) と、バルーン・カテーテル留置の尿路感染症および基礎に脾腫瘍の疑いのある胆道感染症の計3例は無効と判定した。

肺線維症と陳旧性肺結核のある慢性気管支炎の急性増悪例 (*K. pneumoniae*) と肺気腫をもつ慢性気管支炎 (*H. influenzae* → *P. morgani* に菌交代) との2例にはやや有効であった。その他の症例では有効と判定され、したがって16例中11例は有効 (うち1例著効) で、有効率68.8%で、高齢者・基礎疾患のある症例が多かったことを考えると、かなりよい成績といえよう。

副作用ないし本剤によると思われる臨床検査値異常では GOT, GPT の上昇を2例に認めたにすぎない。

以上の結果から、本剤は臨床使用に供する価値があるものと考えられる。

文 献

- 1) 大久保滉, 岡本緩子: 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定——とくに帯培養法 Band Culture Method について——, 日本臨床 31(2): 441~447, 1973
- 2) 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
- 3) AC-1370概説, 味の素株式会社, 持田製薬株式会社
- 4) OHNISHI, H. et al.: Effects of AC-1370, a New Semisynthetic Cephalosporin, on Phagocyte Functions. *Antimicrobial Agent & Chemotherapy* 23: 874~880, 1983
- 5) OHNISHI, H. et al.: Mechanism of Action of AC-1370 on Phagocyte Functions. *Antimicrobial Agent & Chemotherapy* 25: 88~92, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AC-1370

YURUKO OKAMOTO, KEIGO MAEHARA, KANSHI MASE, SEIBUN YONEZU,
MUNETO YOSHIOKA and KOJIRO YASUNAGA
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
HIROSHI OKUBO and YOSHIHIRO UEDA
Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University

AC-1370, a new cephem invented by AJINOMOTO Co. and developed by MOCHIDA Pharmaceutical Co., was examined on its antibacterial activity *in vitro* as well as on its clinical effectiveness. The results obtained were as follows:

1) Antibacterial activity *in vitro*: Bacterial strains isolated from human infection foci were examined on their sensitivities against AC-1370 in comparison with those against cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX), and cefazolin (CEZ).

Strains of each species showed sensitivities against those antibiotics in the orders as follows:

<i>S. aureus</i> : CEZ > CTX > CPZ > AC-1370	<i>E. coli</i> : CTX > CPZ > CEZ \approx AC-1370
<i>Klebsiella</i> : CTX > CPZ > CEZ > AC-1370	<i>Serratia</i> : CTX > CPZ \approx AC-1370 \gg CEZ
<i>E. cloacae</i> : CTX > CPZ > AC-1370 \gg CEZ	<i>P. aeruginosa</i> : CPZ \approx AC-1370 > CTX
<i>P. mirabilis</i> : CTX \gg CPZ \approx AC-1370 > CEZ	Indole (+) <i>Proteus</i> : CTX > CPZ > AC-1370 \approx CEZ

2) Blood levels and urinary excretion: A 38y old male suffering from bronchial asthma with normal renal function was administered with i.v. drip infusion of 1 g AC-1370 for one hour. The blood level of the drug rose up to the peak of 92 μ g/ml at the end of the infusion, gradually descending down to 1.1 μ g/ml six hours thereafter. 88.3% of the dose was recovered from his urine in seven hours.

Taking this opportunity, the lengths of the inhibitory zones produced by AC-1370 on agar plates ("Band Culture Method" OKUBO) were compared among the drug solutions diluted with fresh human serum, inactivated human serum, "monitrol" serum, and phosphate buffer: The inhibitory zone was longest when the solution was made of fresh human serum.

3) Clinical trials: Eighteen patients (RTI 12, UTI 3, BTI 2, and subcutaneous phlegmon 1) were treated with AC-1370 0.5 ~ 2.0 g twice daily by d.i.. Two of the RTI cases were dropped out during the administration as they were diagnosed as pulmonary tuberculosis. Eleven of the remaining 16 cases (68.8%) well responded to the therapy, and two fairly. Neither clinical untoward reactions nor abnormal laboratory findings attributable to the drug administration were observed except for GOT and GPT elevation in two of the patients.

Considering the reported evidence that AC-1370 shows significant *in vivo* activity against experimental infections despite its relatively weak antibacterial activity *in vitro*, the drug should become one of the useful chemotherapeutics in the clinic.