

## AC-1370に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄

多根病院内科

高松健次

和泉市立病院内科

## 要 旨

味の素株式会社中央研究所で合成された新セフェム系抗生物質 AC-1370 について検討を行い、以下の成績を得た。

臨床分離菌の AC-1370 に対する感受性分布のピークは、*S. aureus* では12.5 $\mu$ g/mlに、*E. coli* では3.13 $\mu$ g/mlに、*K. pneumoniae* では100 $\mu$ g/mlに、*P. mirabilis* では1.56 $\mu$ g/mlと100 $\mu$ g/ml以上に、*P. vulgaris* では100 $\mu$ g/mlに、*P. aeruginosa* では100 $\mu$ g/mlに認められた。

細菌性肺炎7例、慢性気管支炎1例、慢性膀胱炎1例、計9例に AC-1370 を1日1～4g、2～15日間、1日量を2回に分けて点滴静注し、肺炎7例中著効1例、有効2例、無効4例、慢性気管支炎、慢性膀胱炎はともに有効の成績を取めた。副作用は認められなかった。

味の素株式会社中央研究所で合成された新しいセフェム系抗生物質AC-1370、1-[(6R, 7R)-2-carboxy-7-[(R)-2-(5-carboxy-1 H-imidazole-4-carboxamido)-2-phenyl]acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl)methyl-4-(2-sulfoethyl)pyridinium hydroxide, inner salt, monosodium salt は *Pseudomonas* 属を含めて広い抗菌スペクトラムを示し、マウス感染防禦試験において、*in vitro* 抗菌力に比較してすぐれた *in vivo* 効果を示すことが一つの特徴とされている<sup>1)</sup>。

このAC-1370について、臨床分離菌の感受性を測定するとともに、呼吸器感染症を主とした内科系感染症に対する治療効果と副作用の有無について臨床的検討を加えたので、その成績を報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の臨床材料より分離した *S. aureus* 39株、*E. coli* 36株、*K. pneumoniae* 24株、*P. mirabilis* 28株、*P. vulgaris* 12株、*P. aeruginosa* 40株の AC-1370 に対する感受性を測定した。同時に、標準菌株として、*S. aureus* 209 PJC と *E. coli* NIHJJC-2 に対する AC-1370 の MIC を測定した。感受性測定は日本化学療法学会標準法に則り、Müller-Hinton agar (栄研) を用いた寒天平板稀釈法により行い、Müller-Hinton broth (Difco) 一夜培養菌液を100倍に稀釈して接種した。

## 2. 成績

標準菌株である *S. aureus* 209PJC および *E. coli* NIHJJC-2 に対する AC-1370 の MIC は、いずれも6.25 $\mu$ g/ml を示した。

臨床分離菌の AC-1370 に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりである。

*S. aureus* の AC-1370 に対する感受性分布のピークは12.5 $\mu$ g/ml に存在するが、100 $\mu$ g/ml またはそれ以上の MIC を示す菌株が7株認められた。

*E. coli* 36株中17株は12.5 $\mu$ g/ml 以下の AC-1370 で発育が阻止されるが、16株は100 $\mu$ g/ml またはそれ以上の低感受性を示した。

*K. pneumoniae* も24株中20株が100 $\mu$ g/ml またはそれ以上の低感受性菌であった。

*P. mirabilis* 28株中18株は6.25 $\mu$ g/ml 以下の AC-1370 により発育阻止が認められたが、8株は100 $\mu$ g/ml またはそれ以上の低感受性を示した。

*P. vulgaris* 12株中9株は100 $\mu$ g/ml またはそれ以上の低感受性を示した。

*P. aeruginosa* 40株のうち100 $\mu$ g/ml またはそれ以上の低感受性菌株が19株存在したが、17株は25 $\mu$ g/ml 以下の AC-1370 により発育阻止が認められた。

以上の臨床分離菌株の AC-1370 に対する感受性分布を、すでに報告してきた他のセフェム系抗生物質に対する感受性分布と比較すると Fig. 1 に示すとおりで、*P.*

Table 1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to AC-1370

Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>							5	17	5	5	6	1
<i>E. coli</i>				1	2	8	3	3		3	14	2
<i>K. pneumoniae</i>					1		1			2	19	1
<i>P. mirabilis</i>				6	9	2	1			2	3	5
<i>P. vulgaris</i>							1			2	8	1
<i>P. aeruginosa</i>							4	8	5	4	16	3

*aeruginosa* に対する AC-1370 の抗菌力が CEZ, CTM よりすぐれ、*P. mirabilis* と *P. vulgaris* に対する AC-1370 の抗菌力が CEZ よりややすぐれている以外、検査した菌種に対する AC-1370 の *in vitro* 抗菌力は、比較した他のセフェム系抗生物質の *in vitro* 抗菌力より劣ることが認められた。

## II. 臨床成績

### 1. 研究対象ならびに研究方法

昭和57年7月より昭和58年1月の間に多根病院内科および泉市立病院内科に入院した肺炎7例、慢性気管支炎の急性増悪1例、慢性膀胱炎1例、計9例に AC-1370 を投与し、治療効果と安全性についての検討を行った。Table 2 に AC-1370 の投与対象、基礎疾患・合併症、原因菌、AC-1370 投与量を一括表示した。

AC-1370 の投与は、いずれも1回量を200~300ml の糖液または電解質液に溶解し、60~120分を費して点滴静注した。AC-1370 投与に先立って皮内反応試験を実施したが、皮内反応陽性のために AC-1370 投与が行えなかった患者は存在しなかった。

治療効果の判定に際して、AC-1370 投与開始後速やかに症状の改善を認め、AC-1370 投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効、AC-1370 投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、AC-1370 投与開始後症状の改善傾向を認めた場合、あるいは AC-1370 投与によって症状の改善を認めても AC-1370 投与中止後ただちに症状の再燃を認めた場合をやや有効、AC-1370 投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。

臨床効果の判定と平行して、AC-1370 投与前後の原因菌の消長を基として細菌学的効果を判定した。

一方、AC-1370 の副作用有無の検討を目的として、自己覚症状の観察を行うとともに AC-1370 投与前後の末

梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を実施した。

### 2. 成績

AC-1370 を投与した9例の治療成績は、Table 2 に示したとおり、臨床的には著効1例、有効4例、無効4例、細菌学的には、原因菌消失2例、菌交代1例、不明6例である。

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例1：74歳、男、肺炎

喉頭癌に対してコバルト照射療法を受けていた患者である。39~40℃弛張熱、咳嗽を訴え、胸部レ線像で右下野に肺炎陰影を認めた。AC-1370 1回1g ずつ1日2回投与により翌日より解熱、咳嗽も軽快、3日後には胸部レ線陰影もかなり改善したが、7日後のレ線陰影が再びやや増強したため、CZX 投与に変更した。臨床効果は有効と判定した。AC-1370 投与前、喀痰より *K. pneumoniae* を分離したが AC-1370 投与により消失した。

症例2：80歳、男、肺炎

約10日前より咳嗽、微熱、食欲不振持続し、近医治療を受けていたが、全身状態悪化し、意識障害をきたして入院した。入院時38℃の発熱、脱水症状著明、胸部レ線像で左下野に肺炎陰影を認めた。AC-1370 1回1g ずつ1日2回の投与により解熱、全身状態の改善、胸部レ線陰影の消失を認め、有効と判定した。

なお、喀痰より明らかな原因菌を分離し得ず、細菌学的効果は不明に終わった。

症例3：41歳、男、肺炎、随伴性胸膜炎

約10日前より38℃内外の弛張熱が持続し、1週間前より左背部痛を訴えるようになった。胸部レ線像にて、左下野に肺炎陰影と左胸水貯留を認めた。AC-1370 1回1g ずつ1日2回の点滴静注を3日間実施したが発熱持続し、胸部レ線所見も悪化したため無効と判定し、AC-1370 投与を中止した。AC-1370 中止後、CZX 1回1g ずつ1日2回投与に変更し、解熱、臨床諸症状の速やかな改善

Fig. 1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to CEZ, CTM, CZX, CTX, CPZ, CMX, CAZ, LMOX and AC-1370

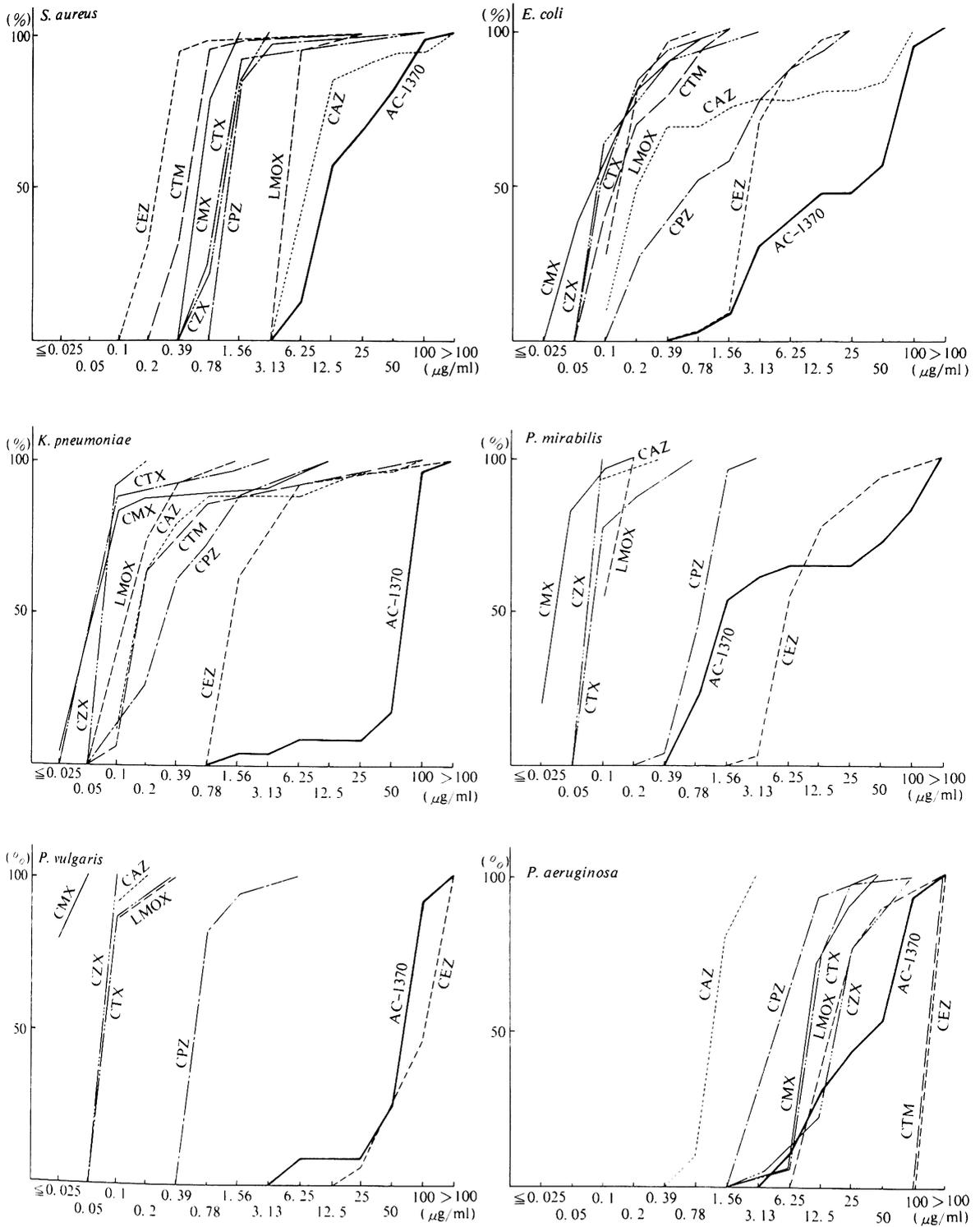


Table 2 Clinical results with AC-1370 therapy

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease and/or complication	Causative organism	Medication	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	74	M	Pneumonia	Laryngeal cancer	<i>K. pneumoniae</i>	1g × 2 8 days	Good	Eradicated	-
2	80	M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	?	1g × 2 15 days	Good	?	-
3	41	M	Pneumonia with pleurisy	-	?	1g × 2 3 days	Poor	?	-
4	86	M	Pneumonia	Colon cancer metastatic liver ca.	?	1g × 2 8 days	Poor	?	-
5	80	F	Pneumonia	-	?	1g × 2 6 days	Poor	?	-
6	32	M	Pneumonia	-	<i>S. pneumoniae</i>	2g × 2 8 days	Excellent	Eradicated	-
7	68	M	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis	<i>S. aureus</i>	1g × 2 2g × 2 2 days	Poor	?	-
8	80	F	Chr. bronchitis (Acute exacerbation)	-	?	1g × 2 9 days	Good	?	-
9	77	F	Chr. cystitis	Diabetes mellitus Parkinson disease	<i>E. coli</i>	0.5g × 2 11 days	Good	Super infection ( <i>S. faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> )	-

を認めた。本例も、喀痰より明らかな原因菌を分離し得なかった。

症例4：86歳，男，肺炎

結腸癌とその肝転移にて入院，高カロリー輸液中の患者が発熱，咳嗽，喀痰を訴え，胸部レ線像にて左下肺野に浸潤影を認め肺炎の合併と考えられた。AC-1370 1回1gずつ1日2回投与を8日間行ったが症状の改善が認められず無効と判定した。原因菌を確認し得なかった。

症例5：80歳，女，肺炎

約2週間前より38～39℃の発熱持続，前胸部痛，咳嗽，喀痰を伴うようになり近医に肺炎と診断され，入院した。AC-1370投与後も発熱持続し，胸部レ線所見も改善せず，無効と判定し，6日間でAC-1370の投与を中止した。本症例も原因菌を把握し得なかった。

症例6：32歳，男，肺炎

約1週間前より38.5℃内外の発熱，咳嗽，喀痰が持続し，次第に喀痰が茶褐色となったため受診した。胸部レ線像で右下肺野に浸潤影を認め肺炎と診断した。AC-1370 1回1gずつ1日2回投与翌日より体温正常化し，レ線陰影も5日後にはほぼ消失したので著効と判定

した。AC-1370投与前，喀痰より *S. pneumoniae* を原因菌として分離したが，AC-1370投与翌日より喀痰消失し，細菌学的にも菌消失と判定した。

症例7：68歳，男，肺炎

3日前突然39℃の発熱，咳嗽が出現し，呼吸困難も加わったため受診した。胸部レ線像で，両側肺野に陳旧性肺結核を認めるとともに，両側下肺野に肺炎陰影を認めた。AC-1370 1回1gずつ1日2回の投与を開始したが発熱持続するため，1回投与量を2gに増量したが依然として発熱持続し，胸部レ線陰影も著明に悪化したのでAC-1370無効と判断し，TIPCとLMOXの併用に変更し，症状は改善した。本症例も原因菌不明に終わった。

症例8：80歳，女，慢性気管支炎急性増悪

約10年前より咳嗽，喀痰が出発，次第に呼吸困難を伴うようになってきた。約1週間前より膿性痰の増加，呼吸困難増強したため入院した。37.5℃内外の発熱を認め，1日100ml内外の膿性痰を喀出し，喀出痰より *P. aeruginosa* を分離した。AC-1370投与により発熱は消失し喀痰性状も改善，胸部レ線像で両肺野にびまん性に認められていた浸潤影も軽快し，有効と判定した。なお，喀痰

Table 3 Laboratory findings before and after administration of AC-1370

Case No.	Before or After	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	WBC	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (K-A)	BUN (mg/ml)	Creatinine (mg/ml)
1	Before	298	10.8	9,000	21	18	14.9	20	1.5
	After	281	10.2	3,300	41	46	9.6	7	1.0
2	Before	502	15.2	13,000	17	5	6.7	21.7	0.9
	After	356	11.0	5,600	21	11	4.6	9.2	0.5
3	Before	506	16.2	12,500	33	42	15.0	13.3	0.5
	After	513	16.2	16,300	26	48	14.3	9.3	0.5
4	Before	366	11.1	10,800	41	44	4.6	19.9	0.5
	After	390	11.8	15,800	38	28	7.1	21.2	0.6
5	Before	356	11.2	11,000	41	17	10	20.7	1.8
	After	321	10.1	8,800	24	5	7.7	8.5	0.6
6	Before	465	15.9	7,200	16	15	4.9	11	0.9
	After	467	15.4	8,200	32	30	6.8	11	0.7
7	Before	356	11.5	9,100	22	5	5.0	14.1	0.7
	After	383	12.0	16,400	60	10	8.3	20.9	0.7
8	Before	421	13.9	6,100	20	10	8.1	12.4	0.3
	After	364	12.1	4,400	15	9	7.1	15.9	0.4
9	Before	416	12.8	11,100	7	8	6.8	33.3	0.4
	After	393	11.9	7,700	9	7	5.9	22.2	0.4

中の *P. aeruginosa* は AC-1370 投与後も残存した。

症例 9 : 77 歳, 女, 慢性膀胱炎

糖尿病, パーキンソン病で入院, バルーンカテーテル留置により尿路感染を反覆している患者である。37.5°C 内外の発熱, 膿尿が出現したため AC-1370 の投与を開始した。AC-1370 投与により解熱, 尿所見, 血沈, CRP の改善を認め, 臨床的には有効と判定したが, 尿中の *E. coli* は消失, 代って *S. faecalis* と *P. aeruginosa* が  $10^6$ /ml 以上に出現した。

以上 9 例について, AC-1370 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 3 に示したとおりである。症例 2 において AC-1370 投与後赤血球数, 血色素量の低下が認められているが, これは AC-1370 投与前に存在した著明な脱水症状に伴う血液濃縮が改善したためと考えられ, いずれの症例においても, AC-1370 投与による臨床検査値の異常化は認められなかった。また, すべての症例において, 自他覚的な副作用は全く認められなかった。

### III. 総括ならびに考按

AC-1370 は, *in vitro* 抗菌力に比して *in vivo* における感染治療効果が大きいことが特徴とされているが<sup>1-4)</sup>, 今

回検討した臨床分離菌に対する AC-1370 の *in vitro* 抗菌力をもみても, 対象とした 139 株中, 12.5  $\mu$ g/ml 以下の MIC を示した感性株は 72 株にすぎず, 他の既存のセフェム系抗生物質の *in vitro* 抗菌力と比較して, AC-1370 の *in vitro* 抗菌力はかなり劣ることが認められた。

AC-1370 を投与した呼吸器感染症 8 例の臨床効果は著効 1 例, 有効 3 例, 無効 4 例と, 有効率 50% にとどまった。これら 8 例中 4 例は 70 歳以上の高齢者であり, 悪性腫瘍を基礎疾患にもつ症例も 2 例存在していたが, 無効症例の中には他の抗生物質に変更後急速に症状の改善した例も存在し, AC-1370 の治療効果は必ずしも満足すべきものとは考えられない成績であった。尿路感染症の 1 例はカテーテル留置例であるためか, 臨床的には有効と判断されたが *S. faecalis* と *P. aeruginosa* に菌交代が認められた。

なお, 9 例の AC-1370 投与例において, AC-1370 投与に伴う異常反応は全く認められなかった。

### 文 献

- 1) Murata, T.; N. YASUDA, Y. HIROSE, M. INOUE & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activi-

- ties of AC-1370, a new parenterally active cephalosporin. 20th ICCAC, Abst. No. 150, 1980
- 2) KATO, N.; Y. SASAKI, Y. YUGARI, H. KOSUZUME, H. INABA, H. OHNISHI, T. MURATA, M. INOUE & S. MITSUHASHI : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AC-1370 a new third generation cephalosporin. 22nd ICCAC, Abst. No. 205, 1982
- 3) 加藤伸朗, 村田定三, 馬場利恵子, 村上真理子, 弓狩康三, 三橋進, 上田泰 : 新セフェム系抗生物質 AC-1370 抗菌力の血清による増強効果。第30回日本化学療法学会西日本総会, 抄録第82号, 1982
- 4) OHNISHI, H.; H. KOSUZUME, H. INABA, M. OKURA, H. MOCHIZUKI, Y. SUZUKI & R. FUJII : Effects of AC-1370, a new semisynthetic cephalosporin, on phagocyte functions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 23 (6) : 874~880, 1983

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AC-1370

FUMIO MIKI

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

KENJI TAKAMATSU

Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

AC-1370, a new cephem antibiotic, was studied bacteriologically and clinically and the following results were obtained:

MICs of AC-1370 was determined against clinical isolates of various species. The peak of MIC distribution curve was observed at 12.5  $\mu\text{g/ml}$  for *S. aureus*, at 3.13  $\mu\text{g/ml}$  for *E. coli*, at 100  $\mu\text{g/ml}$  for *K. pneumoniae*, at 1.56 and not less than 100  $\mu\text{g/ml}$  for *P. mirabilis*, at 100  $\mu\text{g/ml}$  for *P. vulgaris*, and at 100  $\mu\text{g/ml}$  for *P. aeruginosa*.

AC-1370 was administered to 9 patients including 7 cases of bacterial pneumonia, 1 case of chronic bronchitis and 1 case of chronic cystitis at a daily dose of 1 to 4 grams twice a day for 2 to 15 days by intravenous drip infusion. The clinical response was excellent in 1 case, good in 2 cases and poor in 4 cases for 7 cases of pneumonia, and good in each case of chronic bronchitis and cystitis.

Neither side effect nor abnormal laboratory findings were observed.