

AC-1370の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価

中里 博子・長沢 正夫・古賀 宏延・福田 義昭・渡辺 講一
 富田 弘志・藤田 紀代・重野 芳輝・鈴山 洋司・山口 恵三
 齊藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

菅原 和行・松瀬 真寿美・賀来 満夫・餅田 親子・臼井 敏明
 長崎大学医学部附属病院検査部

池部 璋・中野 正心・岩崎 博圓・堤 恒雄・小森 宗敬
 伊藤 直美・大塚 健作・籠手田 恒敏・石崎 驍・岡 三喜男
 蔡 正夫・大曲 春次・小江 俊行・谷川 博美・大江 宣春
 長崎大学医学部第二内科関連施設

要 旨

新しく開発されたセファロスポリン系抗生剤 AC-1370 について、基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床分離11菌種341株を対象として、本剤と CEZ, CMZ および CPZ の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。本剤の抗菌力は、*S. aureus* と *S. faecalis*, *E. coli*, *K. aerogenes* では CEZ, CMZ, CPZ より劣っていたが、*P. aeruginosa* と *H. influenzae* においては CEZ, CMZ より優れ、CPZ につぐ成績であった。その他の5菌種では、CEZ より優れ、CMZ と同様に劣る抗菌力を示した。

2) 体内動態：慢性気道感染症患者4名に、本剤1.0g および2.0g を1時間かけて点滴静注した際の最高血中濃度は、点滴静注終了時にピークに達し、1.0g 投与で $58.0 \pm 2.31 \mu\text{g/ml}$ 、2.0g では $92.0 \mu\text{g/ml}$ であった。喀痰内移行濃度の最高値は、点滴静注終了後2～4時間目にあつて、 $1.85 \sim 4.6 \mu\text{g/ml}$ と高値を示した。1.0g 点滴静注した際の終了後6時間目までの尿中回収率は $65.8 \sim 75.0\%$ ($71.1 \pm 8.43\%$) であった。

3) 呼吸器感染症に対する臨床成績：呼吸器感染症59例に対する本剤の総合臨床効果は、著効15例、有効33例、やや有効5例、無効4例、判定不能2例で、有効率は84.2%であった。細菌学的には、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* は全株除菌され、*P. aeruginosa* でも優れた除菌率を示した。副作用としては、発疹3例、好酸球増多1例、GOTの上昇2例、GPTの上昇2例、GOT, GPT, Al-P, γ -GTPの上昇1例、Al-P, γ -GTPの上昇1例、BUN, クレアチニンの上昇2例であった。

はじめに

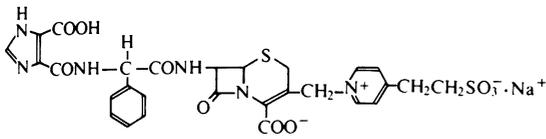
AC-1370 は、味の素中央研究所と持田製薬で共同開発された新しい注射用セファロスポリン剤である。その構造式は Fig. 1 に示したとおり、セフェム骨格の7 β 位に D-($-$)- α -(4(5)-carboximidazole-5(4)-carboxamido)-phenylacetamido 基を、さらに3位に4- β -sulfoethyl pyridinium methyl 基を有するものである¹⁾。

本剤は β -lactamase に対し安定で、幅広い抗菌スペク

トルを有しており、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とされている。さらに、*in vitro* の抗菌活性に比し、マウスの感染防御試験において優れた効果が認められることが、大きな特徴として挙げられている。

今回私達は、本剤の各種標準株と臨床分離株に対する抗菌力を、CEZ, CMZ, CPZ のそれと比較するとともに、慢性気道感染症患者を対象として本剤を投与し、経時的に本剤の血中、喀痰中および尿中への移行濃度を測定し

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370



た。さらに呼吸器感染症59例を対象として、本剤投与時の臨床的有用性についても検討を加えた。

I. 基礎的検討

1. 対象と方法

1) 抗菌力

長崎大学附属病院検査部細菌室保存の標準菌株30株と、当検査部における各種臨床材料から最近分離されたグラム陽性球菌60株 (*Staphylococcus aureus*30株, *Streptococcus faecalis*30株), およびグラム陰性桿菌281株 (*Haemophilus influenzae*43株, *Escherichia coli*29株, *Enterobacter cloacae*29株, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter anitratus* のそれぞれ30株) の計11菌種341株について、本剤と CEZ, CMZ および CPZ の4者の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

MICの測定はMIC2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイオン希釈法を採用し、菌の最終接種量は、*H. influenzae* の 10^4 CFU/mlを除いて、すべての菌種で 10^5 CFU/mlとなるように調製した。*H. influenzae* の測定に際しては、schaedler's broth 1,000ml に対して、不活化馬溶血液 (10ml), vitamine K₁ (0.5 μ l), NAD (50mg), Fildes enrichment (15ml), Mg⁺ (25mg), Ca⁺ (50mg) を添加したものを基礎培地として使用した。その他の菌種に対しては、Müller-Hinton broth (Difco) 1,000ml にMg⁺およびCa⁺をそれぞれ25mgと50mg添加し、さらにブドウ糖 (終濃度1%) と指示薬としてのフェノールレッド (終濃度0.01%) を加えたものを基礎培地として使用した²⁾。

2) 血中濃度および喀痰内移行濃度の測定

当科入院中の慢性気道感染症患者4名を対象として、本剤1.0gあるいは2.0gを1時間かけて点滴静注法を行った。血液については投与前および投与後1, 2, 4, 6時間目に採血したのものについて、また喀痰については投与前のものと投与後各1時間毎に蓄痰されたものについて本剤の濃度を測定した。なお4名中1名については

cross overにて1.0gと2.0gの投与を行った。

検体中の濃度測定は、*Proteus mirabilis* 4を検定菌とする bioassay 法で行った。検量線の作製にあたっては、血中濃度測定の場合にはヒト血清を、喀痰内移行濃度測定の場合には0.1Mリン酸緩衝液 (pH7.0) を用いた。なお喀痰内移行濃度測定に際しては、経時的に得られた検体の重量を計測した後、等量の0.1Mリン酸緩衝液 (pH7.0) を加え、ホモジナイザーにて充分懸濁化したのち、これを15,000rpm, 20分間遠心して、その上清を測定に供した。

3) 尿中移行濃度の測定

本剤1.0gを投与し、血中および喀痰内移行濃度を測定した4名のうち3名については、同時に経時的に尿中排泄濃度を測定した。測定方法は、血中および喀痰内濃度の測定法に準じた。

2. 成績

1) 抗菌力

教室保存の標準菌株30株に対する本剤のMICを、Table 1に示した。*Staphylococcus* 群に対しては12.5~25 μ g/mlであり、CEZ, CMZ, CPZの3薬剤に比べ高値であった。*Micrococcus luteus* に対しても6.25 μ g/ml以下でその発育を阻止し、他の3薬剤より高値であった。一方、グラム陰性桿菌に対しては、比較的良好な抗菌活性を示し、特に*P. vulgaris* および*Pseudomonas* 属に対してMICは低値であった。*P. vulgaris* に対するMICは0.10 μ g/ml, 0.20 μ g/mlとCPZのそれより1~2管高かったが、CEZ, CMZより低く、*Pseudomonas* 属に対するMICは12.5 μ g/ml以下でCPZよりは高かったが、CEZ, CMZの100 μ g/ml以上よりはるかに低値を示した。

臨床材料分離株11菌種341株に対する本剤とCEZ, CMZ およびCPZの抗菌活性の成績を、MIC分布ならびに累積曲線でFig. 2~12に示した。

S. aureus に対する本剤のMICピークは25 μ g/mlにみられ、CMZとCPZより3~4管、CEZよりは6管高値を示していた (Fig. 2)。

S. faecalis に対する本剤のMICは、30株のうち29株で100 μ g/ml以上であり、4剤中最も高値であった (Fig. 3)。

E. coli と*K. aerogenes* に対するMICは0.78~100 μ g/ml以上と幅広く分布していた。それぞれのMIC₅₀を比較すると、*E. coli* においては、他の3薬剤より3~5管高く12.5 μ g/ml, *K. aerogenes* においては、CPZより2管、CMZより1管高かったが、CEZと同様1.56 μ g/mlであった (Fig. 4, 5)。

H. influenzae に対しては、本剤のMICピークは0.39 μ g/mlで、CPZより3管高かったが、CEZ, CMZより

Table 1 Antibacterial activity of AC-1370 and other drugs against standard strains

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	AC-1370	CPZ	CMZ	CEZ
1. <i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	12.5	1.56	1.56	0.39
2. <i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	25	3.13	1.56	0.78
3. <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	12.5	1.56	0.78	0.39
4. <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	12.5	1.56	1.56	0.39
5. <i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	3.13	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39
6. <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	6.25	0.39	0.39	0.78
7. <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	6.25	0.78	0.78	0.2
8. <i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3.13	0.2	1.56	1.56
9. <i>Escherichia coli</i> BHN	0.39	≤ 0.05	0.39	1.56
10. <i>Escherichia coli</i> KP	0.78	≤ 0.05	0.39	0.78
11. <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	3.13	0.2	0.78	1.56
12. <i>Shigella dysenteriae</i> EW3	0.39	≤ 0.05	0.78	1.56
13. <i>Shigella flexneri</i> 2a EW10	1.56	≤ 0.05	0.78	1.56
14. <i>Shigella flexneri</i> 3a EW14	0.78	≤ 0.05	0.39	1.56
15. <i>Shigella boydii</i> EW29	0.39	0.1	0.39	0.78
16. <i>Shigella sonnei</i> EW35	0.39	≤ 0.05	0.39	0.78
17. <i>Salmonella typhi</i> H901	12.5	0.39	0.39	1.56
18. <i>Salmonella typhi</i> ATCC 14028	1.56	0.39	0.39	1.56
19. <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	3.13	0.1	0.2	0.78
20. <i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	0.20	≤ 0.05	0.39	1.56
21. <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	1.56	0.39	0.78	1.56
22. <i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	12.5	0.39	25	12.5
23. <i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	100	6.25	25	>100
24. <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 2100-1	0.20	≤ 0.05	1.56	3.13
25. <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	0.10	≤ 0.05	0.78	100
26. <i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	0.10	0.1	0.39	25
27. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	12.5	6.25	>100	>100
28. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	3.13	0.78	>100	>100
29. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	12.5	3.13	>100	>100
30. <i>Pseudomonas stutzeri</i>	0.78	0.39	3.13	6.25

は4~5管低かった (Fig. 6)。

E. cloacae に対する MIC は 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と幅広く分布していたが、29株中19株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 7)。

S. marcescens においても *E. coli* と同じ傾向を示し、CEZ を除く他の 2 剤に劣る成績であった (Fig. 8)。

P. mirabilis に対する本剤の MIC のピークは、CMZ と同様 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、CPZ より 1 管高かったが、CEZ より 2 管低かった (Fig. 9)。

P. vulgaris および *A. anitratus* では、そのピーク値は

100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、CPZ、CMZ より高値であった (Fig. 10, 11)。

P. aeruginosa 30 株に対する本剤の MIC は 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、MIC₅₀ は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、CPZ より 1 管高かった (Fig. 12)。

2) 血中および喀痰内移行濃度

慢性気道感染症 4 名を対象とし (Table 2)、本剤 1.0g を 4 名 (症例 1、2、3、4)、2.0g を 1 名 (症例 4) の延べ 5 名に投与し、その際の血中移行濃度を測定したが、その成績を Table 3、Fig. 13 に示した。1.0g 投与時の本

Fig. 2 MICs distribution of AC-1370 and other drugs to 30 strains of clinically isolated *S. aureus*

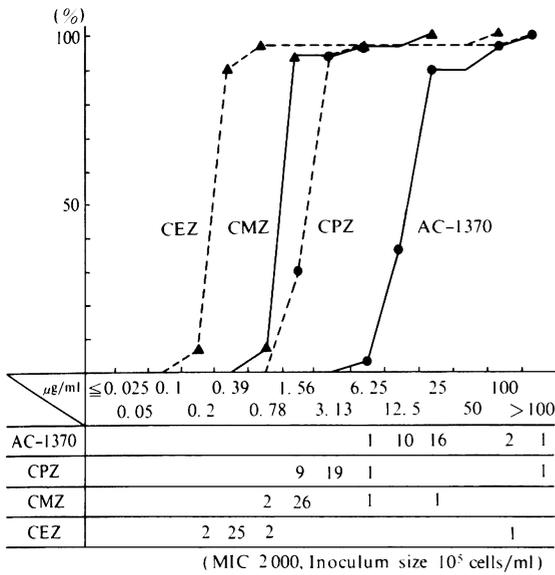


Fig. 4 MICs distribution of AC-1370 and other drugs to 30 strains of clinically isolated *E. coli*

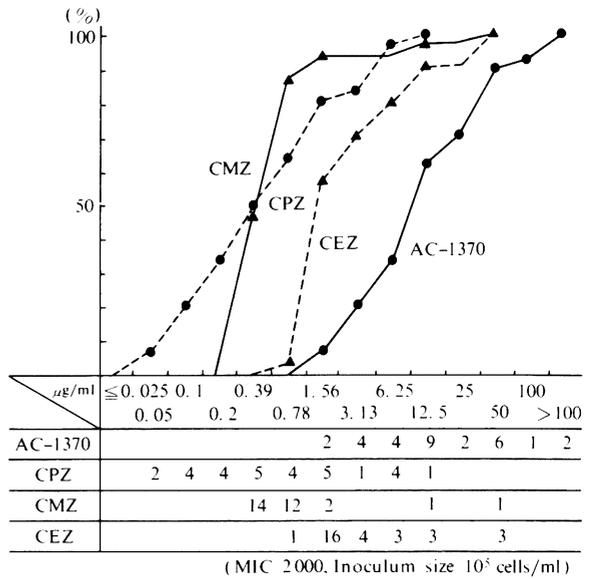


Fig. 3 MICs distribution of AC-1370 and other drugs to 30 strains of clinically isolated *S. faecalis*

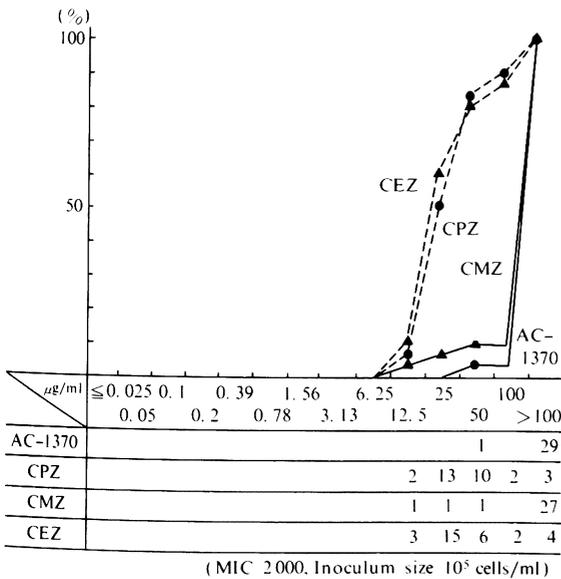


Fig. 5 MICs distribution of AC-1370 and other drugs to 30 strains of clinically isolated *K. aerogenes*

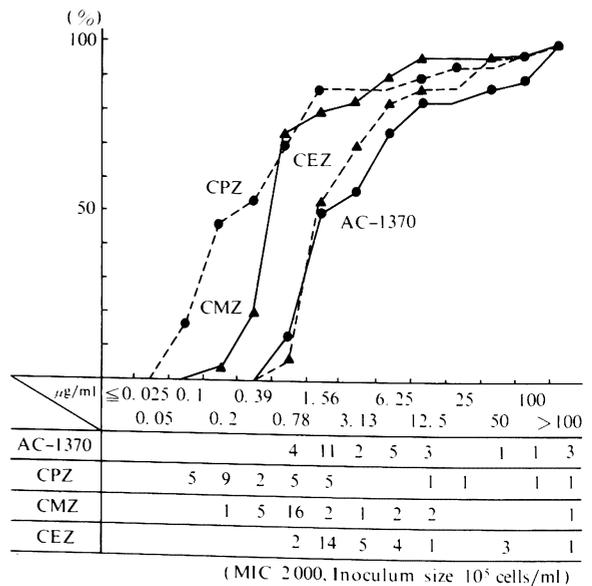


Fig. 6 MICs distribution of AC-1370 and other drugs to 43 strains of clinically isolated *H. influenzae*

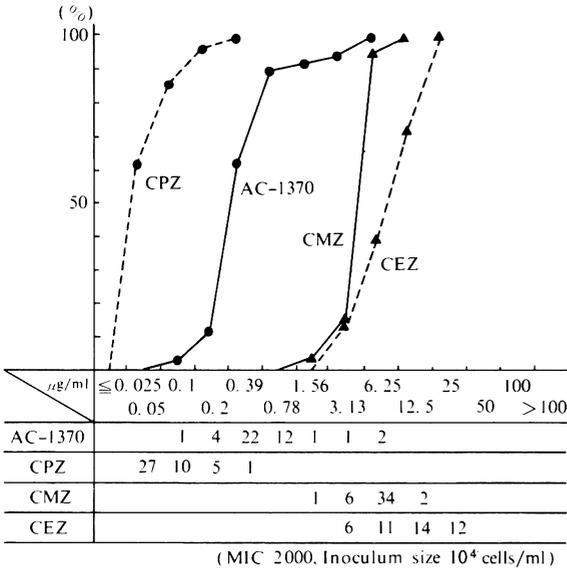


Fig. 8 MICs distribution of AC-1370 and other drugs to 30 strains of clinically isolated *S. marcescens*

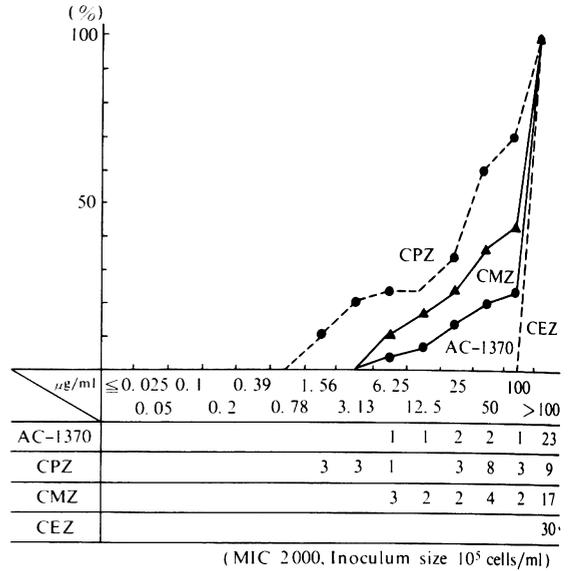


Fig. 7 MICs distribution of AC-1370 and other drugs to 29 strains of clinically isolated *E. cloacae*

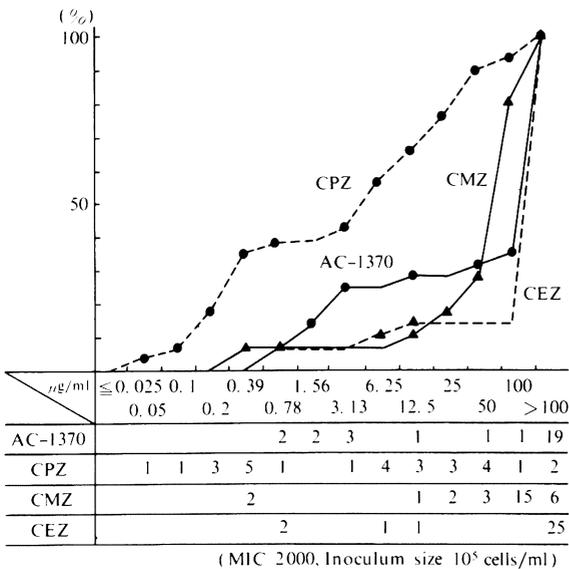


Fig. 9 MICs distribution of AC-1370 and other drugs to 30 strains of clinically isolated *P. mirabilis*

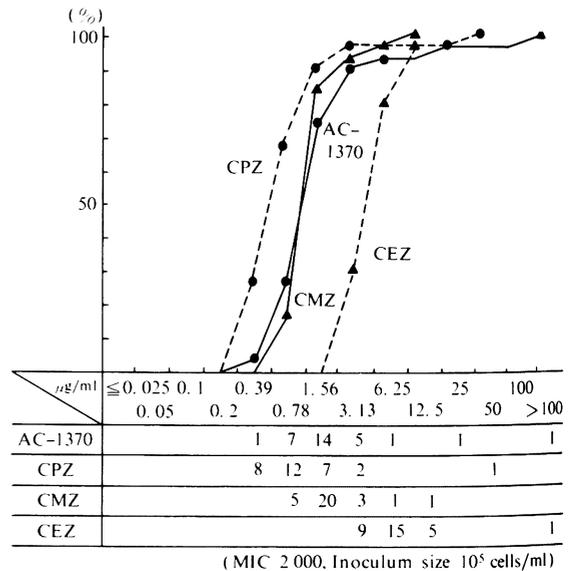


Fig. 10 MICs distribution of AC-1370 and other drugs to 30 strains of clinically isolated *P. vulgaris*

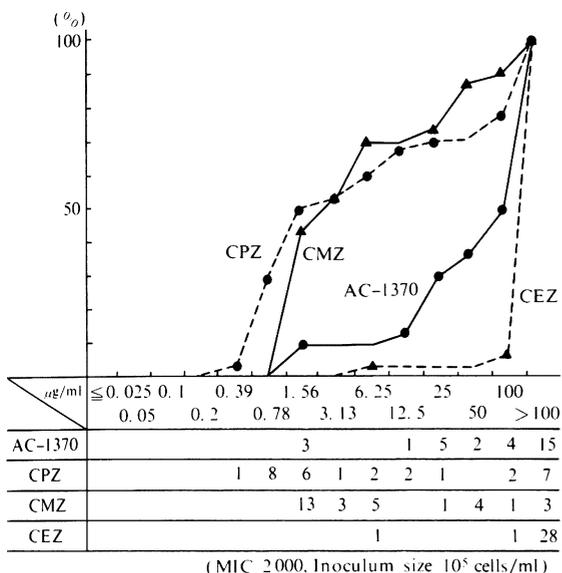


Fig. 12 MICs distribution of AC-1370 and other drugs to 30 strains of clinically isolated *P. aeruginosa*

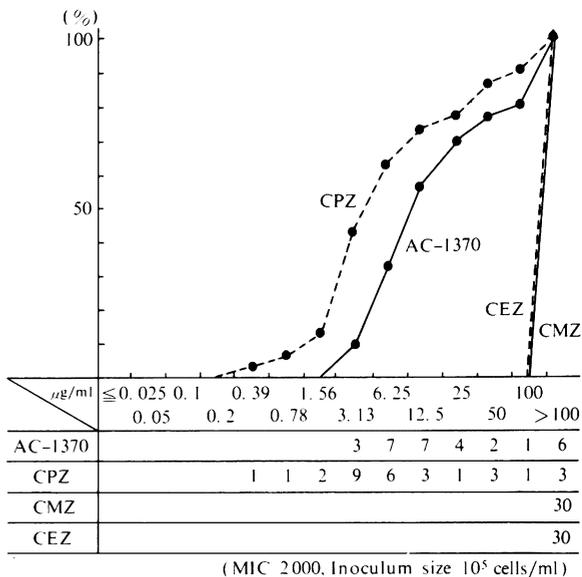


Fig. 11 MICs distribution of AC-1370 and other drugs to 30 strains of clinically isolated *A. anitratus*

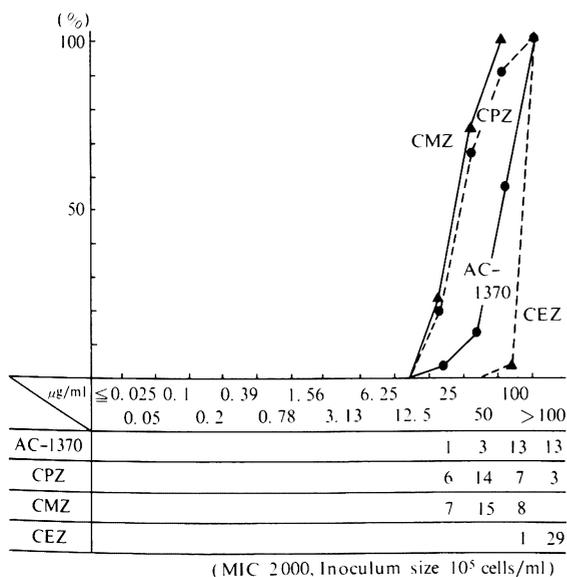


Table 2 Cases studied for serum and sputum concentration after administration of AC-1370 by drip infusion

Case No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis
1	S.M.	M	22	49	Chronic bronchitis
2	H.S.	F	63	43	Chronic bronchitis
3	C.T.	F	72	42	Chronic bronchitis
4	K.E.	M	59	56	Chronic bronchitis

剤の血中濃度のピークは点滴終了直後にあり、その値は $56 \sim 60 \mu\text{g/ml}$ ($58.0 \pm 2.31 \mu\text{g/ml}$) で、血中半減期は1.46時間であった。2.0g 投与時でのピークは点滴終了直後で、その値は $92 \mu\text{g/ml}$ であった。

喀痰内移行濃度の成績は、Table 4 および Fig. 13 に示した。1.0g 投与時の本剤の喀痰濃度のピークは、症例1では2時間目にあつて $1.85 \mu\text{g/ml}$ 、症例2では3時間目にあつて $4.6 \mu\text{g/ml}$ を示した。症例3、4では、その値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 未満の測定限界値以下であった。最高血中濃度に対する最高喀痰移行濃度の比率は、症例1、2における

Table 3 Concentrations in serum after administration of AC-1370 by drip infusion

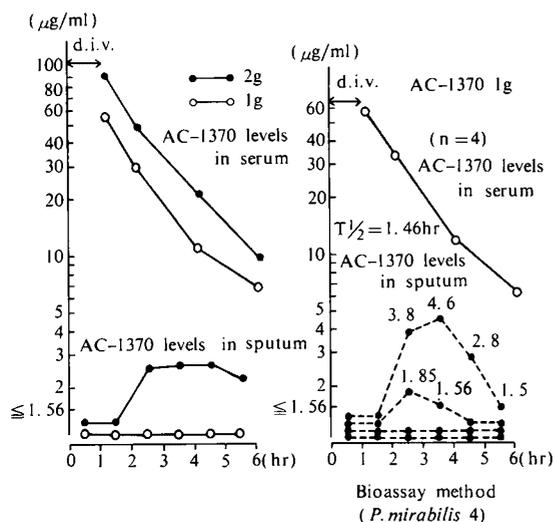
Case No.	Dose	Concentrations in serum ($\mu\text{g/ml}$)			
		1 hr	2 hr	4 hr	6 hr
1	1g	56	34	12.5	5.8
2	1g	60	40	11	8.1
3	1g	60	36	12.5	4.6
4	1g	56	25	11	6.8
Mean		58.0	33.75	11.75	6.33
S.D. (n=4)		± 2.31	± 6.34	± 0.87	± 1.49
4	2g	92	48	21	9.6

Table 4 Concentrations in sputum after administration of AC-1370 by drip infusion

Case No.	Dose	Concentrations in sputum ($\mu\text{g/ml}$)					
		0~1 hr	1~2 hr	2~3 hr	3~4 hr	4~5 hr	5~6 hr
1	1g	+	+	1.85	1.56	+	+
		(6.8)	(3.8)	(7.2)	(5.1)	(4.3)	(2.4)
2	1g	+	+	3.8	4.6	2.8	1.5
		(9.1)	(3.7)	(9.5)	(14.6)	(6.4)	(7.5)
3	1g	+	+	+	+	+	+
4	1g	+	+	+	+	+	+
	2g	+	+	2.5	2.6	2.6	2.2

() Volume of sputum : ml
Bioassay method (*P. mirabilis* 4)

Fig. 13 Concentration levels in serum and sputum after administration of AC-1370 by drip infusion



1.0g 投与時には3.3%と7.67%, 症例4における2.0g 投与時には2.83%であった。

3) 尿中移行濃度

慢性気道感染症3名を対象とし、本剤1.0gを投与した際の尿中移行濃度を、Table 5およびFig. 14に示した。本剤の尿中濃度ピークは、症例1では点滴終了直後にあって240.8mg/dl、症例2では3時間目にあって345mg/dlを示し、症例3では3時間目にあって360mg/dlであった。3例ともに、点滴静注終了6時間目までの

尿中移行は良好で、尿中回収率は65.8~75.0% (71.1 \pm 8.43%)であった。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1) 対象症例、投与方法および投与量

昭和57年2月から昭和58年1月までの、長崎大学医学部第二内科および関連施設(長崎市民病院, 長崎市立病院成人病センター, 国立療養所長崎病院, 佐世保市立総合病院, 五島中央病院, 国立嬉野病院, 国立療養所東佐賀病院, 北九州市立八幡病院)における入院患者で、呼吸器感染症患者59名を対象とした。

投与方法は全例点滴静注法で、1回投与量1.0~2.0g, 1日投与回数1~2回, 投与期間は1~2週間, 総投与量は14~28gを原則とした。

2) 効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与前後の臨床症状、胸部レントゲン所見および細菌学的効果、血液炎症所見などを総合的に検討し、判定を行った。臨床的には、発熱、咳嗽、喀痰(性状、量)、胸部ラ音などの臨床症状と胸部レントゲン所見、また検査値では、血沈、末梢白血球数、CRP、ムコ蛋白、 α_1 、 α_2 -グロブリンについての改善度を参考にした。さらに喀痰の起炎菌検査を行い、その推移に注目した。総合的效果判定は、以上のことを十分検討した上で、著効、有効、やや有効、無効の4段階で表示した。

3) 副作用の検討

本剤を投与した59症例について、投与後の自覚的所見(発疹、発熱など)、および検査値(赤血球数、ヘモグ

Table 5 Urinary excretion of AC-1370 after administration by drip infusion with a dose of 1g

Case No.	Concentrations and recovery of urine					
	0~1 hr	1~2 hr	2~3 hr	3~4 hr	4~5 hr	5~6 hr
1	240.8mg/dl	169	136	72.2	65.8	42.2
	24.1%	41	54.6	61.8	68.7	72.6
	(430)	(65)	(170)	(38)	(70)	(68)
2	42mg/dl	68.8	345	146.3	33	23
	4.2%	11.1	45.6	60.2	63.5	65.8
	(75)	(80)	(75)	(75)	(75)	(100)
3	11.5mg/dl	144	360	98.6	71.4	63.8
	1.2%	15.6	51.6	61.5	68.6	75
	(25)	(36)	(30)	(34)	(42)	(58)

() Volume of urine: ml
Bioassay method (*P. mirabilis* 4)

Fig. 14 Urinary excretion of AC-1370 after administration by drip infusion with a dose 1g

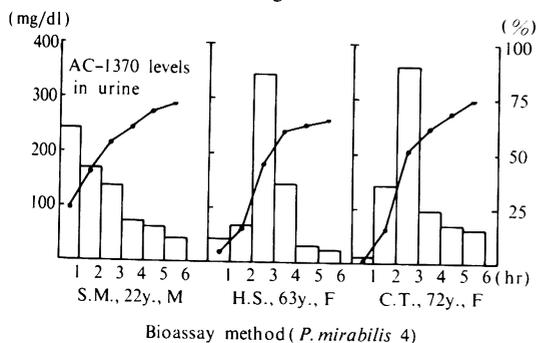


Table 6 Age and sex distribution in 59 cases with respiratory tract infections treated with AC-1370

Age	<20	20~30	31~40	41~50	51~60	61~70	71<	Total
Male	0	3	1	2	2	12	12	32
Female	0	2	1	0	5	9	10	27
Total	0	5	2	2	7	21	22	59

た。対象とした呼吸器感染症の内訳をみると、肺炎が最も多く32例で、ついで慢性気管支炎15例、気管支拡張症6例であった。その他肺化膿症3例、びまん性汎細気管支炎1例、肺癌1例、肺結核1例が含まれていた。

投与法は、1回1g、1日2回が最も多く53例、ついで1回2g、1日2回が3例であった。投与日数は54例が7~14日間投与であったが、その他3例が6日間、1例が5日間、残り1例が22日間投与であった。5日間、6日間投与のそれぞれ1例ずつは、途中で無効との主治医の判断で中止したものであった。総投与量は5~88gであった。

本剤の各種呼吸器感染症に対する総合効果は、肺炎では32例中、著効8例、有効20例、やや有効2例、無効2例、慢性気管支炎15例では、著効6例、有効6例、やや有効1例、無効2例、気管支拡張症では6例中、有効5例、やや有効1例、肺化膿症では3例中、著効1例、有効2例であった。びまん性汎細気管支炎1例に対してはやや有効であった。その他肺癌と肺結核の2例については、本剤投与前の臨床診断は肺化膿症であったが、経過中にそれぞれ肺癌と肺結核と診断されたもので判定不能とした。疾患別有効率は、肺炎において87.5%、肺化膿症で100%、慢性気管支炎では80.0%、気管支拡張症では83.3%と、いずれも高率であった。

ロビン値、血小板数、白血球数とその分類、総ビリルビン量、GOT、GPT、 γ -GTP、Al-P、LDHなどの肝機能、さらにBUN、クレアチニン、尿蛋白などの異常値出現の有無を検討した。

2. 成績

1) 治験成績

呼吸器感染症患者59例を対象として本剤を投与したが、その年齢、性別分布をみると、50歳以上が過半数を占めており、男女比は男性32名に対し女性27名で1.2:1の比率であった (Table 6)。各症例の総合的臨床成績をTable 7の右側に示し、そのまとめをTable 8に示し

細菌学的効果をTable 9に示した。本剤投与前の喀痰から分離された菌種は、*K. aerogenes*が8株と最も多く、*P. aeruginosa*と*S. pneumoniae*はそれぞれ7株だったが、*K. aerogenes*では8株中6株が消失、1株が減少、1株が存続し、消失率は75%、*P. aeruginosa*では7株中4株が消失、2株が減少、1株が存続し、消失率は57.1%、*S. pneumoniae*では7株全株が消失し、消失率100%であった。*H. influenzae*でも4株中すべてが消失した。全体的には、37株中31株が除菌され、除菌率は83.8%であった。

Table 7 Clinical and bacteriological effects of AC-1370

No.	Name Age, Sex B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	*Ef- fect	Side effect remarks
1	H.T. 74, F 48	Chr. bronchitis	1g × 2 (9) 18g	<i>H. influenzae</i> (+++) <i>K. pneumoniae</i> , a few ↓ Normal flora		8,000 ↓ 5,000	6 (+) ↓ (+)	127 ↓ 26	Moder- ately improved	(+++)	(-)
2	S.M. 22, M 49	Chr. bronchitis	1g × 2 (7) 13g	<i>P. aeruginosa</i> (+++) <i>K. aerogenes</i> , a few ↓ <i>P. aeruginosa</i> (++)		11,700 ↓ 9,000	3 (+) ↓ (+)	18 ↓ 25	Not changed	(++)	(-)
3	H.S. 62, F 43	Chr. bronchitis	1g × 2 (7) 14g	<i>P. aeruginosa</i> (+++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> , a few		10,000 ↓ 7,000	2 (+) ↓ 2 (+)	120 ↓ 114	Not changed	(+)	(-)
4	K.I. 21, F 50	Pneumonia	1g × 2 (7) 13g	Normal flora ↓ Normal flora		7,500 ↓ 6,200	4 (+) ↓ (-)	60 ↓ 10	Remark- ably improved	(+++)	(-)
5	K.M. 45, M 64	Chr. bronchitis	1g × 2 (7) 14g	<i>S. aureus</i> , a few <i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> (++)		9,000 ↓ 3,500	4 (+) ↓ (±)	41 ↓ 21	Remark- ably improved	(+++)	(-)
6	I.N. 58, F 48	Lung abscess	1g × 2 (10) 20g	Normal flora ↓ Normal flora		14,400 ↓ 5,100	4 (+) ↓ (+)	78 ↓ 47	Moder- ately improved	(++)	(-)
7	K.K. 84, F 58	Pneumonia	0.5g × 2 (5) 5g	<i>E. cloacae</i> (++) <i>A. anitratus</i> (+) <i>K. pneumoniae</i> (+) ↓ Normal flora	38.0 ↓ 37.0	13,400 ↓ 8,500	4 (+) ↓ 3 (+)	84 ↓ 62	Not changed	(+)	BUN Cr GOT 29 1.1 27 ↓ ↓ ↓ 62 2.1 52
8	F.M. 69, F 34	Chr. bronchitis	1g × 1 (6) 6g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	37.8 ↓ 37.0	5,500 ↓ 3,800	2 (+) ↓ (-)	68 ↓ 35	Moder- ately improved	(++)	(-)
9	C.N. 26, F 37	Pneumonia	1g × 2 (10) 20g	Normal flora	37.1 ↓ 36.6	10,200 ↓ 6,000	2 (+) ↓ (-)	72 ↓ 18	Remark- ably improved	(++)	(-)
10	F.H. 67, F 51	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	<i>H. influenzae</i> , a few ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.8	6,900 ↓ 4,000	5 (+) ↓ (+)	90 ↓ 23	Remark- ably improved	(++)	(-)
11	Y.I. 51, F 54	Chr. bronchitis	2g × 1 (6) 12g	<i>K. ozaenae</i> (+++) ↓ <i>K. ozaenae</i> (+)	37.5 ↓ 36.5	8,600 ↓ 6,700	(+) ↓ (-)	46 ↓ 21	Not changed	(++)	(-)
12	Y.N. 51, M 53	DPB	1g × 2 (14) 28g	<i>P. aeruginosa</i> , a few ↓ Normal flora	38.0 ↓ 37.0	7,100 ↓ 8,900	4 (+) ↓ 2 (+)	78 ↓ 56	Not changed	(+)	(-)

* (++) Excellent, (++) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 7 (Continued)

No.	Name Age, Sex B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	*Ef- fect	Side effect remarks
13	U.M. 53, F 34	Chr. bronchitis	1g × 2 (7) 13g	<i>K. aerogenes</i> , a few ↓ <i>K. aerogenes</i> , a few	38.0 ↓ 37.1	9,900 ↓ 5,200	5 (+) ↓ (+)	129 ↓ 56	Moder- ately improved	(++)	(-)
14	K.I. 74, F 41	Lung abscess	1g × 2 (14) 28g	<i>E. cloacae</i> (++) ↓ Normal flora	37.1 ↓ 36.3	4,000 ↓ 4,100	(+) ↓ (-)	90 ↓ 35	Remark- ably improved	(+++)	(-)
15	S.I. 30, M 62	Pneumonia	1g × 2 (7) 14g	Normal flora	37.0 ↓ 36.6	4,500 ↓ 5,200	2 (+) ↓ (-)	26 ↓ 17	Remark- ably improved	(++)	GPT 19 ↑ 61
16	H.O. 37, F 33	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	39.6 ↓ 36.2	23,600 ↓ 4,500	6 (+) ↓ (-)	115 ↓ 22	Remark- ably improved	(+++)	(-)
17	N.K. 62, M 57	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	37.3 ↓ 35.7	17,900 ↓ 7,100	6 (+) ↓ (-)	138 ↓ 16	Remark- ably improved	(+++)	(-)
18	H.F. 75, F 61	Pneumonia (Liver cirrhosis)	1g × 2 (6) 10g	<i>A. anitratus</i> , a few ↓ Normal flora	39.0 ↓ 37.8	11,000 ↓ 8,300	3 (+) ↓ 4 (+)	56 ↓ 44	Not changed	(-)	GPT 17 ↑ 77
19	H.T. 67, M 50	Chr. bronchitis	1g × 2 (14) 28g	<i>S. pneumoniae</i> (+++) ↓ Normal flora	39.0 ↓ 36.4	9,700 ↓ 5,800	6 (+) ↓ (-)	88 ↓ 88	Moder- ately improved	(+++)	(-)
20	S.N. 62, F 54	Chr. bronchitis	1g × 2 (14) 28g	<i>K. pneumoniae</i> (++) ↓ Normal flora	38.8 ↓ 36.4	4,700 ↓ 4,300	3 (+) ↓ (±)	70 ↓ 125	Not changed	(+++)	(-)
21	T.S. 75, M 49	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	<i>K. pneumoniae</i> , a few ↓ <i>P. aeruginosa</i> , a few	37.4 ↓ 36.4	8,000 ↓ 8,300	3 (+) ↓ (+)	55 ↓ 27	Remark- ably improved	(+++)	GOT BUN 33 17.9 ↓ ↓ 47 24.5
22	T.N. 81, F 38	Pneumonia	1g × 2 (8) 14g	No sputum	37.9 ↓ 36.7	15,500 ↓ 4,900	4 (+) ↓ (+)	42 ↓ 37	Moder- ately improved	(++)	(-)
23	H.Y. 73, M 56	Pneumonia	1g × 2 (7) 14g	Normal flora	36.7 ↓ 36.4	3,200 ↓ 4,100	5 (+) ↓ (-)	98 ↓ 18	Remark- ably improved	(++)	(-)
24	I.K. 74, M 43	Pneumonia	1g × 2 (15) 28g	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ <i>E. agglomerans</i> (+)	38.7 ↓ 36.6	24,900 ↓ 6,700	5 (+) ↓ (-)	46 ↓	Remark- ably improved	(+++)	(-)
25	K.H. 67, F 37	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	38.0 ↓ 36.7	6,900 ↓ 4,900	3 (+) ↓ (±)	94 ↓ 53	Remark- ably improved	(++)	(-)

* (+++) Excellent, (++) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 7 (Continued)

No.	Name Age, Sex B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	*Ef- fect	Side effect remarks
26	T.O. 49, M 49	Lung abscess	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	38.6 ↓ 36.5	11,600 ↓ 6,600	6 (+) ↓ (+)	82 ↓ 15	Remark- ably improved	(++)	(-)
27	T.O. 84, M 40	Pneumonia	1g × 2 (7) 14g	Normal flora	38.0 ↓ 36.7	12,600 ↓ 5,000	5 (+) ↓ (+)	43 ↓ 21	Moder- ately improved	(++)	(-)
28	M.I. 78, M 41	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	<i>K. oxytoca</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ Normal flora	36.8 ↓ 36.5	11,600 ↓ 5,300	2 (+) ↓ 2 (+)	70 ↓ 25	Remark- ably improved	(++)	BUN Cr. 23 1.5 ↓ ↓ 68 1.7
29	S.S. 72, M 35	Chr. bronchitis	1g × 2 (10) 20g	Normal flora ↓ <i>E. cloacae</i> (+++)	37.2 ↓ 38.4	6,900 ↓ 6,600	2 (+) ↓ 2 (+)	132 ↓ 125	Not changed	(-)	(-)
30	S.T. 80, F 40	Bronchiectasis	1g × 2 (10) 20g	Normal flora	37.0 ↓ 36.6	7,300 ↓ 7,200	(+) ↓ (-)	62 ↓ 32	Moder- ately improved	(++)	(-)
31	T.F. 69, M 49	Pneumonia	1g × 2 (7) 14g	Normal flora	37.4 ↓ 36.2	5,500 ↓ 9,600	5 (+) ↓ (+)	120 ↓ 35	Remark- ably improved	(++)	(-)
32	T.M. 74, M 58	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	36.8 ↓ 36.4	2,400 ↓ 3,300	5 (+) ↓ (-)	90 ↓ 8	Moder- ately improved	(++)	(-)
33	K.N. 66, M 42	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	38.2 ↓ 36.7	18,300 ↓ 7,900	6 (+) ↓ 3 (+)	127 ↓ 103	Remark- ably improved	(++)	(-)
34	M.T. 66, F 51	Pneumonia	1g × 2 (11) 21g	<i>C. freundii</i> ↓ Normal flora	38.0 ↓ 36.9	4,700 ↓ 4,700	4 (+) ↓ (-)	97 ↓ 26	Moder- ately improved	(++)	Eruption (+) 10th day
35	O.I. 72, M 41	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	38.0 ↓ 36.5	11,100 ↓ 4,700	6 (+) ↓ (-)	62 ↓ 43	Moder- ately improved	(++)	(-)
36	S.M. 76, F 34	Chr. bronchitis	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	37.1 ↓ 36.3	6,500 ↓ 4,900	2 (+) ↓ (±)	60 ↓ 28	Slightly improved	(++)	(-)
37	M.O. 72, M 62	Pneumonia	1g × 2 (11) 22g	<i>S. pneumoniae</i> (++) ↓ Normal flora	38.7 ↓ 36.0	9,400 ↓ 7,100	6 (+) ↓ (±)	88 ↓ 85	Remark- ably improved	(++)	GOT GPT 16 4 ↓ ↓ 843 462
38	S.W. 61, M 54	Pneumonia	1g × 2 (9) 18g	Normal flora	39.8 ↓ 36.5	5,700 ↓ 6,400	6 (+) ↓ 2 (+)	80 ↓ 70	Moder- ately improved	(+)	Eruption (+) 9th day

* (+++) Excellent, (++) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 7 (Continued)

No.	Name Age, Sex B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	*Ef- fect	Side effect remarks
39	T.U. 64, M 55	Bronchiectasis	1g × 2 (8) 16g	<i>K. aerogenes</i> (++) ↓ <i>K. aerogenes</i> (+) <i>S. pneumoniae</i> (++)	38.9 ↓ 37.0	14,500 ↓ 6,500	6 (+) ↓ (+)	5 ↓ 15	Not changed	(++)	GPT 22 ↑ 51
40	K.Y. 37, M 57	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ Normal flora	36.9 ↓ 36.7	11,000 ↓ 7,000	3 (+) ↓ (-)	23 ↓ 4	Remark- ably improved	(+++)	(-)
41	T.M. 70, M 54	Chr. bronchitis	1g × 2 (7) 14g	<i>S. pneumoniae</i> (+++) ↓ Normal flora	38.0 ↓ 36.7	9,600 ↓ 5,300	5 (+) ↓ (-)	38 ↓ 14	Not changed	(+++)	(-)
42	S.H. 73, M 42	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	38.4 ↓ 36.4	6,200 ↓ 4,300	5 (+) ↓ (+)	120 ↓ 60	Moder- ately improved	(++)	(-)
43	S.M. 82, F 34	Bronchiectasis	1g × 2 (14) 28g	<i>S. marcescens</i> (+) ↓ <i>E. coli</i> (+)	37.8 ↓ 37.0	6,200 ↓ 5,100	2 (+) ↓ (+)	60 ↓ 30	Moder- ately improved	(+)	(-)
44	M.K. 70, F 33	Bronchiectasis	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	37.6 ↓ 36.5	6,700 ↓ 3,900	6 (+) ↓ (-)	75 ↓ 24	Moder- ately improved	(++)	(-)
45	S.I. 77, F 35	Chr. bronchitis	1g × 2 (14) 28g	<i>S. pneumoniae</i> , a few <i>K. pneumoniae</i> , a few ↓ Normal flora	38.8 ↓ 36.6	8,200 ↓ 4,400	5 (+) ↓ (±)	136 ↓ 78	Not changed	(+++)	(-)
46	I.M. 65, M 41	Pneumonia	1g × 2 (9) 18g	Normal flora	38.5 ↓ 36.2	8,500 ↓ 5,500	4 (+) ↓ (+)	55 ↓ 60	Not changed	(-)	(-)
47	S.T. 73, M	Pneumonia	1g × 2 (10) 20g	Normal flora	39.8 ↓ 36.6	14,500 ↓ 5,800	6 (+) ↓ 2 (+)	136 ↓ 92	Moder- ately improved	(++)	Eruption (+) 10th day
48	G.S. 67, M	Chr. bronchitis	1g × 2 (10) 19g	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ Normal flora	38.2 ↓ 35.8	5,800 ↓ 3,000	3 (+) ↓ (±)	55 ↓ 48	Not changed	(++)	(-)
49	T.K. 21, M 55	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	37.4 ↓ 36.2	16,500 ↓ 5,400	6 (+) ↓ (-)	74 ↓ 12	Remark- ably improved	(++)	(-)
50	T.S. 70, F 36	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	No sputum	38.8 ↓ 36.7	20,600 ↓ 5,300	6 (+) ↓ (-)	20 ↓ 20	Moder- ately improved	(+++)	γ-GTP Al-P 29 245 ↓ ↓ 70 456
51	T.M. 68, F 49	Bronchiectasis	1g × 2 (14) 28g	<i>K. oxytoca</i> ↓ Normal flora	37.0 ↓ 36.4	6,700 ↓ 5,600	4 (+) ↓ (-)	100 ↓ 73	Moder- ately improved	(++)	(-)

* (+++) Excellent, (++) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 7 (Continued)

No.	Name Age, Sex B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	*Ef- fect	Side effect remarks
52	Y.S. 76, F 34	Bronchiectasis	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	37.3 ↓ 36.6	12,600 ↓ 6,500	(++) ↓ (-)	92 ↓ 60	Moder- ately improved	(++)	(-)
53	K.N. 61, M 79	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	Normal flora	37.7 ↓ 36.8	11,700 ↓ 6,300	6 (+) ↓ (-)	71 ↓ 33	Remark- ably improved	(++)	EO. 2% ↑ 9%
54	H.I. 55, F 37	Pneumonia (Uterin cancer Banti synd.)	2g × 2 (22) 88g	<i>S. aureus</i> (+++) ↓ Normal flora	38.4 ↓ 36.3	7,200 ↓ 3,600	5 (+) ↓ (+)	77 ↓ 55	Remark- ably improved	(++)	(-)
55	E.M. 60, F 45	Pneumonia	1g × 2 (11) 21g	No growth ↓ Normal flora	38.5 ↓ 36.6	12,900 ↓ 4,700	6 (+) ↓ (-)	85 ↓ 21	Remark- ably improved	(+++)	(-)
56	Z.H. 61, M	Pneumonia	2g × 2 (7) 28g	<i>P. aeruginosa</i> , a few ↓ Normal flora	36.8 ↓ 36.4	6,100 ↓ 8,500	4 (+) ↓ 2 (+)	34 ↓ 26	Not changed	(++)	(-)
57	S.K. 51, M 60	Chr. bronchitis	2g × 2 (7) 28g	<i>P. aeruginosa</i> (++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (++)	36.5 ↓ 36.4	7,000 ↓ 6,300	(+) ↓ (+)	11 ↓ 10	Not changed	(-)	(-)
58	S.K. 76, M 46	Pulmonary tuberculosis	1g × 2 (14) 28g								(-)
59	E.A. 66, M 38.5	Lung cancer	1g × 2 (12) 24g								(-)

* (++) Excellent, (++) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 8 Clinical response with AC-1370 in respiratory tract infections

Clinical diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pneumonia	32	8	20	2	2	28/32 (87.5)
Lung abscess	3	1	2			3/3 (100)
Chronic bronchitis	15	6	6	1	2	12/15 (80.0)
Bronchiectasis	6		5	1		5/6 (83.3)
Diffuse panbronchiolitis	1			1		0/1 (0)
Pulmonary tuberculosis	1					
Lung cancer	1					
Total	59	15/57 (26.3)	33/57 (57.9)	5/57 (8.8)	4/57 (7.0)	48/57 (84.2)

() : %

Table 9 Bacteriological effect of AC-1370 regarding to various isolates

Isolates	Total	Eliminated	De-creased	Per-sisted	Elimination rate
<i>S. aureus</i>	2	2			100
<i>S. pneumoniae</i>	7	7			100
<i>C. freundii</i>	1	1			100
<i>H. influenzae</i>	4	4			100
<i>K. aerogenes</i>	8	6	1	1	75
<i>K. ozaenae</i>	1		1		0
<i>K. oxytoca</i>	2	2			100
<i>E. cloacae</i>	2	2			100
<i>S. marcescens</i>	1	1			100
<i>P. aeruginosa</i>	7	4	2	1	57.1
<i>A. anitratus</i>	2	2			100
Total	37	31	4	2	83.8

2) 症例

症例17: N. K., 62歳, 男性

4~5年前より糖尿病と高血圧のため近医に通院中であつた。昭和57年3月中旬より主に夜間に咳嗽が出現するようになった。4月上旬より37°C台の発熱と膿性痰を認めるようになったため、当科を受診し、入院となった。喀痰からは *H. influenzae* (卅) が検出され、また胸部レントゲン上左中下肺野に淡い均等な浸潤影を認め、肺炎と診断した。本剤 2.0g を 1日2回、2週間に亘って点滴静注した。その結果、投与開始後、2日目には解熱し、咳嗽、喀痰も消失、5日目には胸部ラ音が消失、2週間目には胸部浸潤影も消失した。血液検査でも、投与前6(+)を示したCRPは陰性化し、血沈は1時間値138mmから16mm、白血球数17,900から7,100と改善した。著効と判定した (Fig. 15)。

症例6: I. N., 58歳, 女性

発熱、咳嗽、胸痛を主訴として来院、胸部レントゲンでは左肺門部より上外方に向う、濃厚均等性の陰影を認めた。肺化膿症と診断し、ABPC、CEZを投与するも改善せず、本剤 1.0g を 1日2回、10日間投与した。投与開始後3日目には解熱傾向を認め、咳嗽、胸痛も消失した。喀痰中細菌は、投与前より常在菌で細菌学的効果は不明であったが、CRPは4(+)から(+), 血沈1時間値は78mmから47mm、白血球数は14,400から5,100と改善し、胸部異常陰影も12日目にはほぼ消失したため、有効と判定した (Fig. 16)。

3) 副作用

自他覚的には、発疹3例(症例34, 38, 47)が認められた。いずれも本剤投与後9~10日目に出現し、投与を中止した。このうち症例47の症例では、既往歴に気管支喘息や薬剤アレルギーがあり、アレルギー素因をもっていると考えられた。

Fig. 17に本剤投与前後における血液生化学的検査値の推移を示した。軽度の好酸球増多(500/ μ l以上)が症例53にみられ、肝機能検査では、GOTの上昇を症例7, 21, 37に、GPTの上昇を症例15, 18, 37, 39にそれぞれ認めた。そのうち症例37では、投与前すべて正常であった肝機能において、GOTが843, GPTが462と上昇したほか、 γ -GTPが239, Al-Pが425, LDH1,831と胆道系酵素も上昇していた。投与中止後約2週間目にはすべて正常化した。既往歴には特に肝機能異常を指摘されたことはなく、本剤との関連性が考えられた。症例50では、投与開始3日目に γ -GTPが29から70, Al-Pが245から456と胆道系酵素の上昇を認めた。胆のう造影にて胆道系に異常を認めず、副作用と判定した。腎機能では、症例7のBUNが29mg/dlから62mg/dl, クレアチニンが1.1mg/dlから2.1mg/dl, 症例28ではBUNが23mg/dlから68mg/dl, クレアチニンが1.5mg/dlから1.7mg/dlと上昇した。

III. 考 察

今回新しく開発された注射用セファロsporin系抗生剤 AC-1370 は、 β -lactamase に対し安定で、従来のセファロsporin系抗生剤と同様幅広い抗菌スペクトルを有している。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とされている。

本剤の抗菌活性については、教室保存の標準菌株と臨床材料分離株11菌種を対象として、*in vitro* でのMICの成績を検討した。その結果、本剤はグラム陽性球菌に対しては劣っていたが、グラム陰性桿菌に対しては良好な抗菌活性を示した。特に慢性呼吸器感染症の起炎菌として重要な *H. influenzae* や *P. aeruginosa* に対する抗菌力は、CPZよりは2~3管劣ったが、CEZ, CMZよりはるかに優れていた。*E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris* および *A. anitratus* においても、CPZ, CMZより高かったが、CEZよりは低いMICを示した。

慢性気道感染症患者4名を対象とし、本剤を点滴静注した場合の血中濃度および喀痰内移行濃度を測定した。最高血中濃度はいずれも点滴終了直後にみられ、1.0g投与では56~60 μ g/ml (58 \pm 2.31 μ g/ml)、2.0g投与では92 μ g/mlとdose responseを示した。また喀痰内濃度の最高値は、点滴終了直後より2~3時間目にあり、1.0g

Fig. 15 Case 17 : N.K., 62y., M, Pneumonia

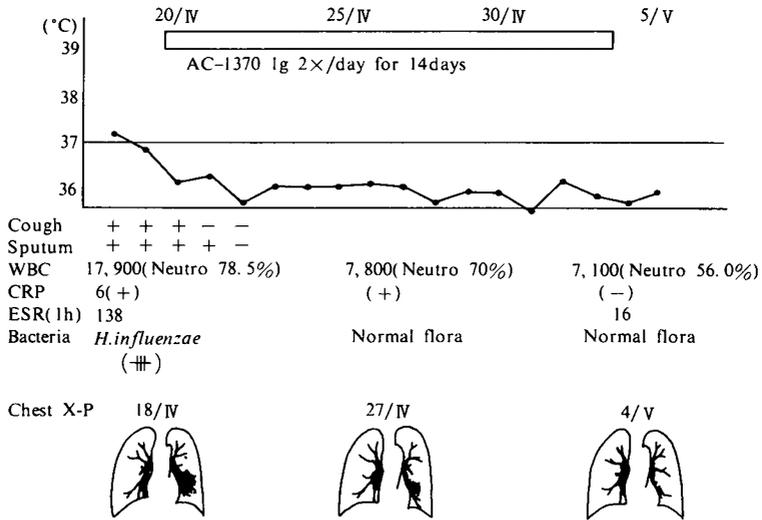
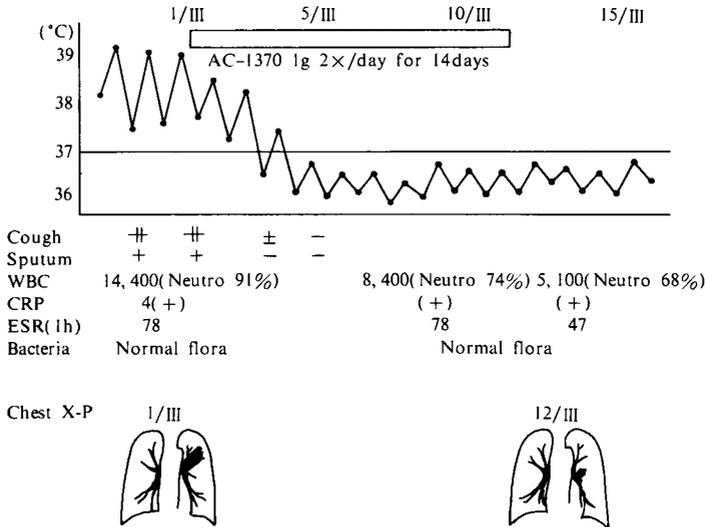


Fig. 16 Case 6 : I.N., 58y., F, Lung abscess

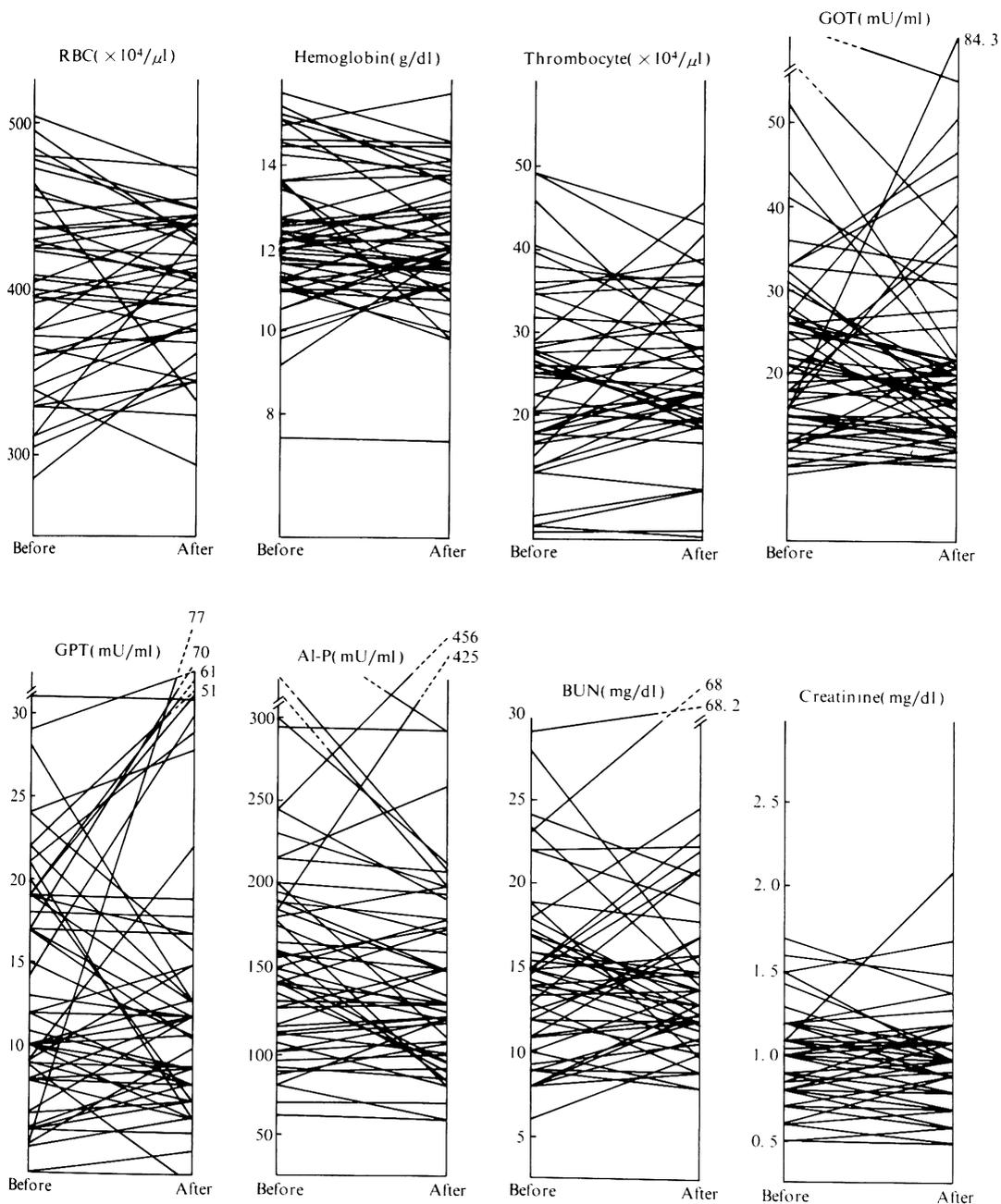


投与では4.6 μ g/mlと1.85 μ g/ml, 2.0g投与では2.6 μ g/mlであった。最高喀痰濃度の最高血中濃度に対する比率は, 1.0g投与では3.3%と7.67%, 2.0g投与では2.83%であった³⁾。セフェム系抗生剤の喀痰内移行に関しては, 気道粘膜の炎症の程度や喀痰の性状などにより左

右されるものと考えられるが, 本剤はかなり良好な移行を示したと思われる。

慢性気道感染症3名における尿中移行についてみると, その最高値は, 1例では点滴終了直後に, 他の2例では点滴終了直後より2~3時間目にみられ, その6時

Fig. 17 Laboratory data before and after administration of AC-1370



間目までの尿中回収率は65.8~75.0% (71.1 \pm 8.43%)を示した。

呼吸器感染症59例に本剤を1回1.0~2.0g, 1日2回の形で投与して, その臨床効果を検討したところ, 優れた臨床効果と細菌学的効果が得られた。肺炎では有効率87.5%, 慢性気管支炎では80.0%, 気管支拡張症では83.3%, 肺化膿症では100%と, 優れた効果が得られ, 細菌学的には, *H. influenzae* において100%, *P. aeruginosa*

た臨床効果と細菌学的効果が得られた。肺炎では有効率87.5%, 慢性気管支炎では80.0%, 気管支拡張症では83.3%, 肺化膿症では100%と, 優れた効果が得られ, 細菌学的には, *H. influenzae* において100%, *P. aeruginosa*

において57.1%、その他グラム陽性球菌群についても *S. aureus* と *S. pneumoniae* では全株が除菌された。

副作用としては、3例に発疹、9例に臨床検査値の異常を認めたが、重篤と思われるものはなかった。

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム、AC-1370。1983
- 2) 山口恵三：マイクロイオン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy 30：1515～1516, 1982
- 3) 重野芳輝, 他：T-1982に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 30：596～609, 1982

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AC-1370 TO THE PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROKO NAKAZATO, MASAO NAGASAWA, HIRONOBU KOGA,
YOSHIAKI FUKUDA, KOICHI WATANABE, HIROSHI TOMITA,
KIYO FUJITA, YOSHITERU SHIGENO, YOJI SUZUYAMA,
KEIZO YAMAGUCHI, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

KAZUYUKI SUGAWARA, MASUMI MATSUSE, MITSUO KAKU,
CHIKAKO MOCHIDA and TOSHIKI USUI

Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

AKIRA IKEBE, MASAMOTO NAKANO, HIROMARU IWASAKI,
TSUNEO TSUTSUMI, MUNETAKA KOMORI, NAOMI ITO,
KENSAKU OHTSUKA, TSUNETOSHI KOTEDA, TAKESHI ISHIZAKI,
MIKIO OKA, MASAO SAI, HARUTSUGU OHMAGARI,
TOSHIYUKI OYE, HIROMI TANIGAWA and SADAHARU OHE

The Related Hospitals of the Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

Laboratory and clinical studies on AC-1370, a newly developed cephalosporin antibiotic, were carried out with the following results.

1) Antibacterial activity: The minimum inhibitory concentrations (MICs) of AC-1370 was determined against 341 clinical isolates consisted of 11 different species and compared with those of cefmetazole (CMZ), cefazolin (CEZ) and cefoperazone (CPZ). Antibacterial activity of AC-1370 against *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli* and *K. aerogenes* were less potent than those of CEZ, CMZ and CPZ, but that against *P. aeruginosa* and *H. influenzae* was superior to those of CEZ and CMZ and ranked next to CPZ.

2) Absorption and excretion: AC-1370 was administered to four patients with chronic respiratory tract infections at a dose of 1 gram or 2 gram by intravenous drip infusion for one hour. The peak serum levels were $58.0 \pm 2.31 \mu\text{g/ml}$ with the dose of 1 gram and $92.0 \mu\text{g/ml}$ with the dose of 2 gram at the termination of infusion. The peak sputum levels were $1.85 \sim 4.6 \mu\text{g/ml}$ at two or four hours after. Urinary recovery rates at six hours after at a dose of 1 gram were $65.8 \sim 75\%$ ($71.1 \pm 8.43\%$).

3) Clinical results: AC-1370 was given to 59 patients with various respiratory tract infections. That clinical results were excellent in 15, good in 33, fair in 5 and poor in 4 patients. The over all clinical efficacy rate was 84.2%. Bacteriologically, all strains of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* were eliminated and the elimination rate of *P. aeruginosa* was good. The over all bacteriological efficacy rate was 83.8%.

Total 12 patients showed the following adverse reactions; eruption in 3, eosinophilia in 1, liver dysfunction in 6, mild elevation of BUN, and Creatinine in 2 patients.