

## AC-1370 の呼吸器感染症における基礎的・臨床的研究 ならびにラット空気嚢炎症モデルを場とした *in vivo* 効果に関する検討

松本慶蔵・原田知行・大石和徳・永武 毅・渡辺貴和雄  
 長崎大学熱帯医学研究所内科

### 要 旨

新 cephalosporin 系抗生物質 AC-1370 の呼吸器感染症における基礎的・臨床的研究ならびにラット空気嚢型炎症モデルを場とした *in vivo* 効果、抗炎症作用に関する検討を行い、下記の結果を得た。

呼吸器病原性の明確な臨床分離株における本剤の MIC ピーク値 (10<sup>6</sup>cfu/ml 接種時) はインフルエンザ菌 0.39 $\mu$ g/ml, 肺炎球菌 0.78 $\mu$ g/ml, 緑膿菌 50 $\mu$ g/ml, 肺炎桿菌 1.56 $\mu$ g/ml, 黄色ブドウ球菌 >100 $\mu$ g/ml であり、呼吸器主要起炎菌に対し他の第 2, 第 3 世代抗生物質に比べ全般に *in vitro* 抗菌力がやや劣っていた。

臨床例における本剤 0.5g, 1g, 2g 1 時間点滴静注時の最高血中濃度はそれぞれ 59.9 $\mu$ g/ml, 107.9 $\mu$ g/ml, 196.4 $\mu$ g/ml と dose response を示し、血中半減期は約 120 分であった。喀痰中移行率は 0.93%, 局所痰移行率は 1.51% であった。ラット臓器内濃度 (20mg/kg 筋注) は腎, 血清, 肺, 肝の順であり、そのピーク値は投与 15 分後にあった。

Zymosan, 肺炎桿菌を起炎刺激としたラット空気嚢炎症モデルにおける解析では、本剤の白血球遊出・食食・殺菌能におよぼす影響や抗炎症作用の存在も示唆された。

呼吸器感染症 17 例に対する本剤の有効率は 82.4% と高率で、起炎菌別ではインフルエンザ菌 (8 例) が 100% 除菌され、*in vitro* 抗菌力に比し *in vivo* 効果の高いことが臨床的に確認された。副作用としては 1 例で発疹をみたが、他に重篤なものはなかった。

以上より AC-1370 は *in vivo* 効果の優れた臨床上有効性、有用性の高い薬剤と結論された。

### 結 言

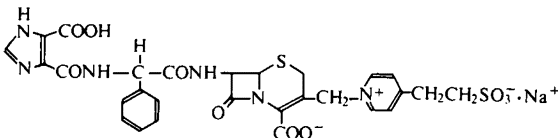
従来、抗生物質の評価は抗菌力を中心に論じられてきた感があり、いわゆる第 3 世代の cephem 剤<sup>1)</sup>に至ってはその抗菌力、 $\beta$ -lactamase 安定性に関し飛躍的な進歩が見られる。また、第 3 世代 cephem 剤の中でも cefoperazone (CPZ)<sup>2)</sup>, latamoxef (LMOX)<sup>3)</sup> では、緑膿菌に対してもある程度の臨床効果が期待でき、最近では cefpiramide (CPM)<sup>4)</sup>, ceftazidime (CAZ)<sup>5)</sup> など優れた抗緑膿菌作用を

も有する広域 cephalosporin 剤が登場するに至っている。

かかる趨勢にあつて味の素 (株) 中央研究所で創製された AC-1370 は、Fig.1 のように cephalosporin 母核の 7 $\beta$  位に D-( - )- $\alpha$ -(4 (5)-carboxy-imidazole-5 (4)-carboxamido)-phenylacetamido 基、3 位に 4- $\beta$ -sulfothylpyridinium methyl 基を有する注射用新 cephalosporin 剤であり、本剤は緑膿菌を含むグラム陰性菌、グラム陽性菌に対し広い抗菌スペクトルを持ち、その *in vitro* 抗菌力に比べ *in vivo* 効果の優れた抗生物質であるとされている<sup>12)</sup>。

そこで、呼吸器感染症における本剤の有効性、有用性を基礎的・臨床的に検討するとともに、本剤の特徴である *in vivo* 効果の作用機序および炎症学的観点からみた本剤の抗炎症作用の一端を解明することを目的に、ラット空気嚢炎症モデル<sup>13,14)</sup>を場として検討を行ったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370



## I. 材料と方法

### 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症患者より喀痰定量培養法で $10^7$ /ml以上に分離された呼吸器病原性の明確な臨床分離株のうち、インフルエンザ菌27株 (ampicillin: ABPC感受性菌22株,  $\beta$ -lactamase産生 ABPC耐性菌3株, 非 $\beta$ -lactamase産生 ABPC耐性菌2株), 肺炎球菌37株, 緑膿菌25株, 肺炎桿菌24株, 黄色ブドウ球菌27株, 大腸菌9株に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板稀釈法によって最小発育阻止濃度(MIC)を測定し, 他剤と比較検討した。

接種菌液はインフルエンザ菌で5%家兎消化血液加 Mueller Hinton broth (BBL) (Fildes broth), 肺炎球菌では5%馬脱線維素血液加 Mueller Hinton broth (BBL), 緑膿菌, 肺炎桿菌, 黄色ブドウ球菌, 大腸菌では Mueller Hinton broth (BBL) を用い, 37°C, 18時間培養後, 各々同一の液体培地により $10^6$ /mlに稀釈して作製した。感受性測定培地はインフルエンザ菌で5%家兎消化血液加 Mueller Hinton agar (BBL) (Fildes agar), 肺炎球菌では5%馬脱線維素血液加 Mueller Hinton agar (BBL), その他の菌には Mueller Hinton agar (BBL) を用い, タイピング・アパレーターD型 (武藤器械)にて被検菌液を接種し, 37°C, 18時間培養後 MIC を判定した。なお,  $\beta$ -lactamase産生インフルエンザ菌は iodometric法<sup>15)</sup>および acidometric法<sup>16)</sup> (BETA LAC-TAM「Marion Scientific」)で確認した。

### 2. 体内 (臨床例における血清, 喀痰, 気道内分泌物) および臓器内濃度

#### 1) 測定法

AC-1370の濃度測定は, *Proteus mirabilis* 4を検定菌とし, heart infusion agar (栄研)を検定培地とする薄層カップ法を用いた。標準液は1/15M PBS (pH 7.2), Moni-Trol I (DADE) または Consera (日水)で稀釈して作製し, 血液および臓器内濃度測定には Moni-Trol I または Consera 稀釈系列を, 喀痰および気管支局所採痰法により採取した気道内分泌物中濃度測定には PBS 稀釈系列を使用した。なお, 喀痰は20%N-acetylcystein を加えて homogenize し検体とした。

#### 2) 臨床例における血清中濃度, 喀痰中濃度, 気道内分泌物 (局所痰) 中濃度

臨床例3例において本剤0.5g, 1g, 2gの60分間点滴静注を行い経時的に採血し血清中濃度を測定した。血中濃度半減期は one compartment model として最小二乗法による exponential curve fitting により算出した。喀痰中濃度は1g 1日2回投与症例の投与1日目より7日

目までの喀痰を喀出痰毎に測定し, 喀痰中移行率 (血清中最高濃度に対する喀痰中最高濃度の百分率) を算出した。気道内分泌物は本剤2g点滴静注終了30分後に局所採痰法により採取し, 濃度測定を行った。

#### 3) ラット臓器内濃度

Wistar系ラット (雄, 体重140~170g) 大腿部に AC-1370 20mg/kg を筋注し, 15分, 30分, 1時間, 2時間30分と経時的に脱血屠殺後, 血液, 肺, 肝, 腎を採取した。血液は血清分離し, 他臓器は重量の2倍量の1/15M PBS (pH 7.2) を加えて universal homogenizer (日本精機) で乳化し検体とした。

### 3. ラット空気嚢炎モデルを場とした *in vivo* 効果の検討

鶴藤等の方法<sup>13,14)</sup>に従って, Wistar系雄ラット (体重140~170g) 背部皮下に空気8mlを注入して空気嚢を作製し, 24時間後に起炎刺激物質を空気嚢内に加え炎症を惹起した。起炎物質としては補体活性化作用を有する Zymosan および臨床分離株である肺炎桿菌を使用した。

#### 1) Zymosan 空気嚢炎症

滅菌 Zymosan-CMC (carboxymethyl cellulose) 溶液を鶴藤等の方法<sup>13,14)</sup>に準じて調整し, 空気嚢内注入と同時に AC-1370 50mg/kg 1回筋注後, 経時的に浸出液量, 浸出液中白血球数, albumin, prostaglandinE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 濃度を測定した。

#### 2) 肺炎桿菌空気嚢炎症

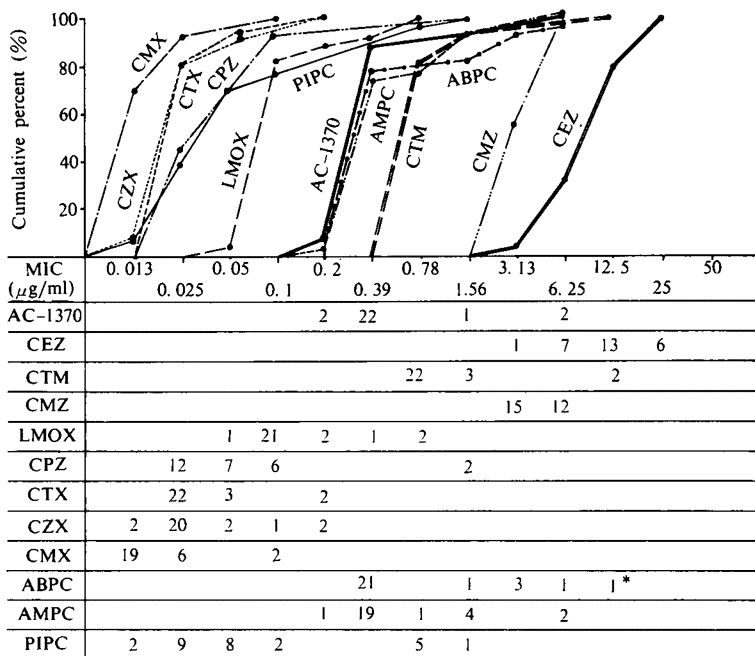
$10^8$ /mlに調整した肺炎桿菌 B-54株の菌液1mlを空気嚢内に注入し, AC-1370 20mg/kg および cefazolin (CEZ) 20mg/kg を1回筋注した。その後経時的に空気嚢内を滅菌生理食塩水4mlで洗浄し, その洗浄液中白血球数, 細菌数, 好中球貪食率 (グラム染色標本上, 好中球500個あたりの貪食百分率), albumin, PGE<sub>2</sub> を測定した。

また, 抗生物質の空気嚢内薬剤移行をみるために, Zymosan 空気嚢炎症モデルにおいて AC-1370, CEZ 各 20 mg/kg 筋注後の浸出液中濃度と血清中濃度を経時的に測定した。AC-1370は前項の方法により, CEZは *Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とする bioassay によった。なお, albuminは laser immunoassay, PGE<sub>2</sub>は RIAで測定し, 浸出液量, 白血球数, albumin, PGE<sub>2</sub>のそれぞれの相関についても解析を行った。

### 4. 臨床症例における検討

本剤の投与対象症例は, 肺炎4例, 慢性気管支炎6例, 慢性細気管支炎2例, 気管支拡張症2例, 肺気腫急性増悪1例, 続発性気管支炎1例, 慢性気管支炎・気管支拡張症合併症例1例の計17例であり, 投与量・投与法は原則として本剤1~2g 1日2回の点滴静注としたが, 外来

Fig. 2 MICs of AC-1370 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae* (27 strains, inoculum size  $10^6$  cfu/ml)



\* >12.5

Table 1 MICs of AC-1370 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against ABPC resistant *Haemophilus influenzae*

Strain No.	MIC (inoculum size $10^6$ cfu/ml)					
	AC-1370	ABPC	CEZ	CTM	CPZ	CMX
57-19*	0.39	3.13	6.25	0.78	0.1	0.013
57-164*	0.2	6.25	12.5	0.78	0.1	0.013
57-194*	0.39	>12.5	12.5	0.78	0.1	0.013
57-195**	6.25	3.13	12.5	12.5	1.56	0.1
57-73**	6.25	3.13	25	12.5	1.56	0.1

\* :  $\beta$ -lactamase producing ABPC resistant strain

\*\* :  $\beta$ -lactamase non-producing ABPC resistant strain

患者では1日1~1.5g 1回のみしか投与できない症例もあった。

臨床効果の判定は、自・他覚所見、臨床検査所見の改善および起炎菌の消長により、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の既報判定基準<sup>17)</sup>で判

定した。

副作用に関しても詳細な臨床症状の観察とともに、血液・生化学的検査、尿検査を実施し検討した。

## II. 成績

### 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

#### 1) インフルエンザ菌 (Fig. 2, Table 1)

ABPC感受性菌22株、 $\beta$ -lactamase産生ABPC耐性菌3株、非 $\beta$ -lactamase産生ABPC耐性菌2株の計27株に対するMICは、Fig. 2のように0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布しそのピークは0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤のMICピーク値は第1、第2世代cephem剤およびcephamycin系抗生物質に比し2~32倍優れていたが、いわゆる第3世代cephem剤に対し4~32倍劣っていた。 $\beta$ -lactamase産生および非 $\beta$ -lactamase産生ABPC耐性菌に対するMIC成績の一部をTable 1に掲げたが、本剤は $\beta$ -lactamase産生菌に安定であるものの非 $\beta$ -lactamase産生ABPC耐性菌に対する抗菌力はCEZ, CTM, CPZと同様低値であった。

#### 2) 肺炎球菌 (Fig. 3)

Fig. 3 MICs of AC-1370 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against respiratory pathogenic *Streptococcus pneumoniae* (37 strains, inoculum size  $10^6$  cfu/ml)

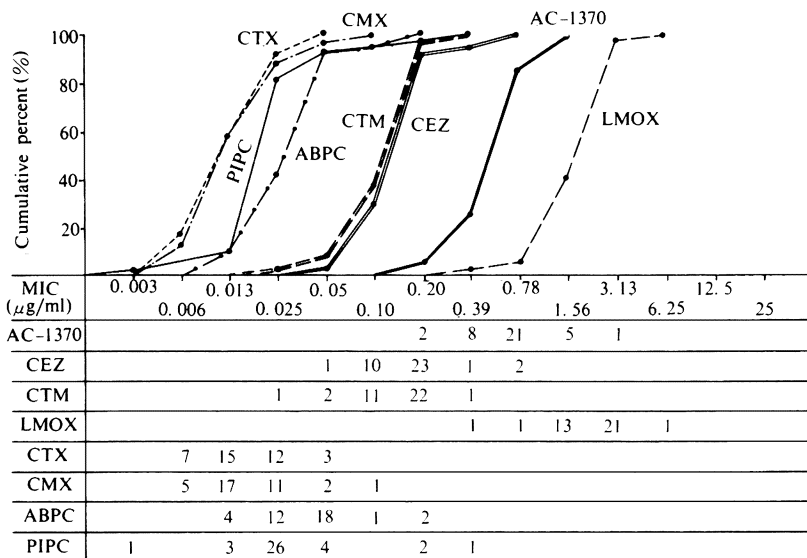
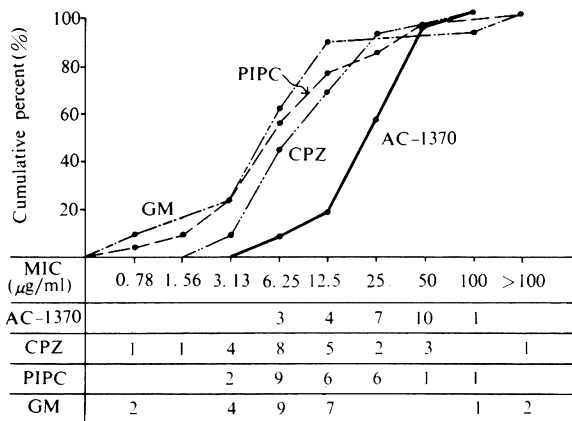


Fig. 4 MICs of AC-1370 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against respiratory pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* (25 strains, inoculum size  $10^6$  cfu/ml)



本剤のMICピーク値は $0.78\mu\text{g/ml}$ でその分布は $0.20\sim 3.13\mu\text{g/ml}$ にあり、LMOXを除く他剤に比し4~64倍劣っていた。

### 3) 緑膿菌 (Fig. 4)

AC-1370の感受性分布は $6.25\sim 100\mu\text{g/ml}$ であり、ピーク値は $50\mu\text{g/ml}$ と他剤 (CPZ, PIPC, GM)に比し8

倍劣っていた。

### 4) 肺炎桿菌 (Fig. 5)

本剤のMICは $0.78\sim 50\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布し、そのピーク値は $1.56\mu\text{g/ml}$ でCEZとほぼ同様であったが、CTM, CMZ, CPZ, CTX, CMXに比べて2~32倍MICピーク値が劣っていた。

Fig. 5 MICs of AC-1370 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against respiratory pathogenic *Klebsiella pneumoniae* (24 strains, inoculum size  $10^6$  cfu/ml)

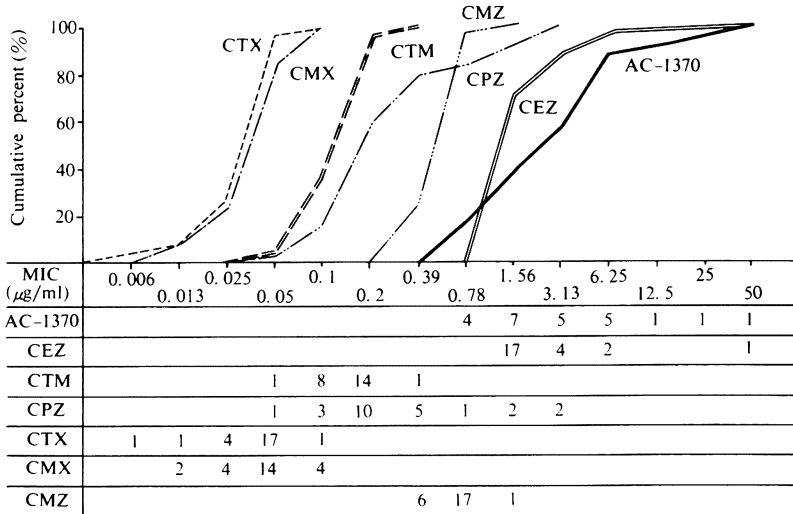


Table 2 MICs of AC-1370 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against *Staphylococcus aureus*

(27 strains, inoculum size  $10^6$  cfu/ml)

Antibiotics \ MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AC-1370							4	4	7	12
CEZ		7	1	1	5	1	5	1	1	5
CTM		10	2	3		1		2	5	4
CMZ			2	6	3	2	2	1		11
LMOX					1	6	5	2	4	9
CPZ				5	6	6	3	2		5
CTX				13	5				2	7
CZX				2	4	5	3	3		10
CMX			4	10	1	4	2	3		3
ABPC	1		1	3	2	6	3	7	1	3
MFIPC	5	2		1	2	7	5	2	1	2

Table 3 MICs of AC-1370 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against respiratory pathogenic *Escherichia coli*

(9 strains, inoculum size  $10^6$  cfu/ml)

Antibiotics \ MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
AC-1370				1	1		2	1	3	1	
CEZ					2		1	3	2	1	
CTM	3	4	1	1							
CPZ	1	2	1		1		2			1	1

## 5) 黄色ブドウ球菌 (Table 2)

本剤の MIC 分布は 25~>100 $\mu\text{g/ml}$  ですべて耐性を示し、ピーク値も >100 $\mu\text{g/ml}$  であった。

## 6) 大腸菌 (Table 3)

AC-1370は CEZ とほぼ同様の抗菌力を示し、0.78~50

$\mu\text{g/ml}$  とその分布幅も広くピーク値は 25 $\mu\text{g/ml}$  であった。

## 2. 体内および臓器内濃度

## 1) 臨床例における血清中濃度、喀痰中濃度、気道内分泌物 (局所痰) 中濃度

呼吸器感染症患者における血清中濃度 (Fig. 6), 喀痰中濃度 (Fig. 7) 推移および気道内分泌物中濃度 (Fig. 8) をそれぞれ図示した。

本剤 0.5g, 1g, 2g の 1 時間点滴静注時の血中濃度ピーク値はいずれも点滴終了直後であり、56.9, 107.9, 196.4  $\mu\text{g/ml}$  と dose response を示した (Fig. 6)。血中濃度半減期はそれぞれ 2.15, 2.11, 2.10 時間であった。喀痰中濃度は 1g 1 日 2 回点滴静注した Case 3 において投与 2 日および 3 日目で最高濃度 1.0 $\mu\text{g/ml}$  を得たが、臨床症状、検査成績の改善とともに喀痰中最高濃度は経時的に減少した (Fig. 7)。本例の起炎菌は喀痰グラム染色ならびに喀痰定量培養法によりインフルエンザ菌であることが確認され、喀痰中 AC-1370 の最高濃度は本起炎菌の MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$  を凌駕し本剤投与 3 日目で菌消失をみた。いわゆる喀痰中移行率は 0.93% であった。

気道内分泌物中濃度は同じく Case 3 の寛解時に 2g 点滴静注 (1 時間) 終了 30 分後で検討した。Fig. 8 のように局所痰中濃度は 2.96 $\mu\text{g/ml}$ , 1.73 $\mu\text{g/ml}$  であり、血清中最高濃度 196.4 $\mu\text{g/ml}$  に対する局所痰中最高濃度百分率

Fig. 6 Serum levels of AC-1370

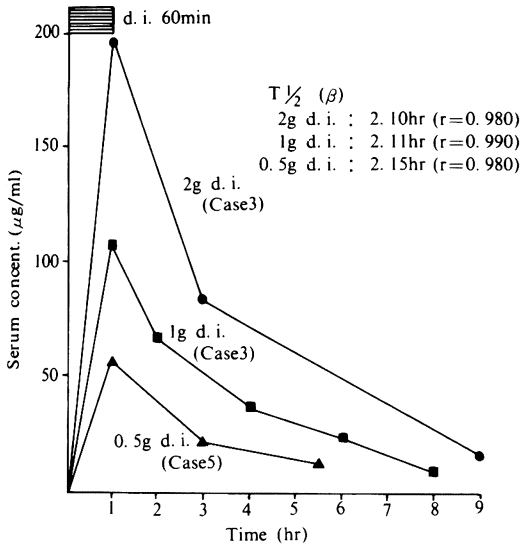


Fig. 7 Serum and sputum levels of AC-1370 (1g  $\times$  2d. i.)  
 Case 3 : S. F., 62y. o., F., Chronic bronchitis, Bronchiectasis

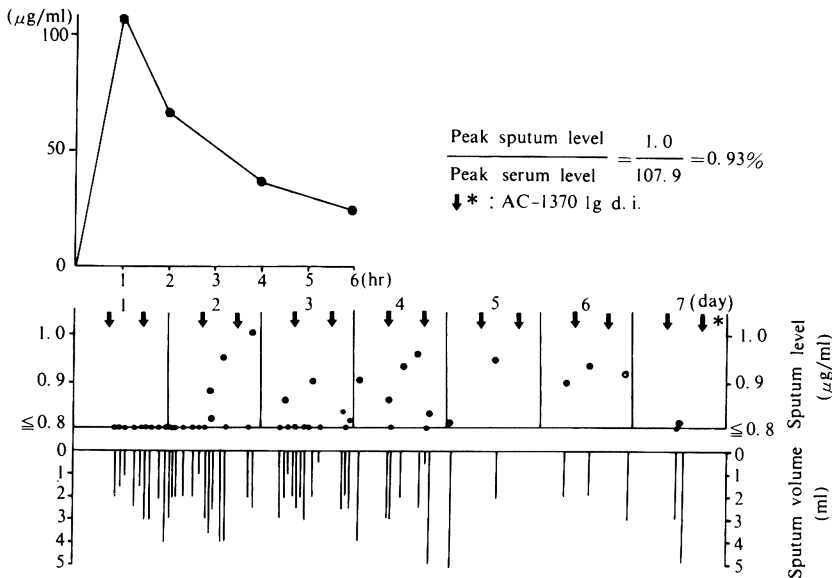


Fig. 8 Concentration of intrabronchiolar secrete (AC-1370 2g d. i. 60min)

Case 3: S. F., 62y. o., F.  
Chronic bronchitis,  
Bronchiectasis

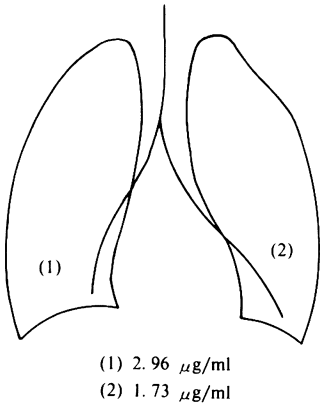


Fig. 9 AC-1370 concentrations in serum and tissues of rat (n=3) after intramuscular administration of 20mg/kg

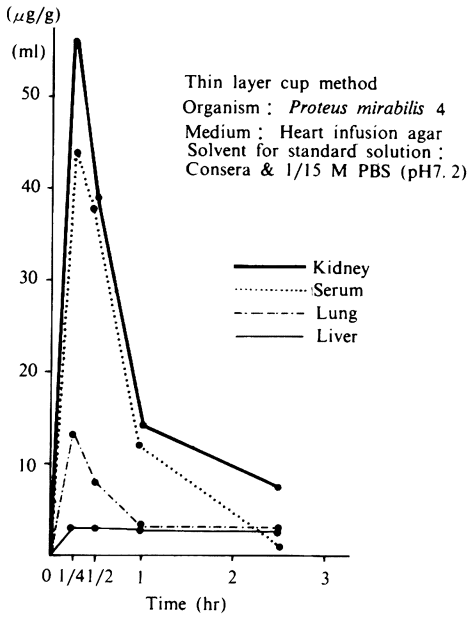


Fig. 10-1 Effects of AC-1370 in rat air-pouch inflammation (phlogistic stimuli; Zymosan)  
Animal: Wistar rat (n=3)

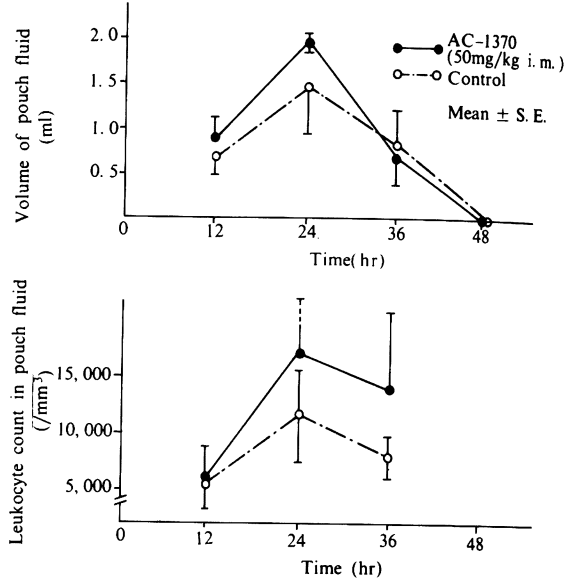


Fig. 10-2

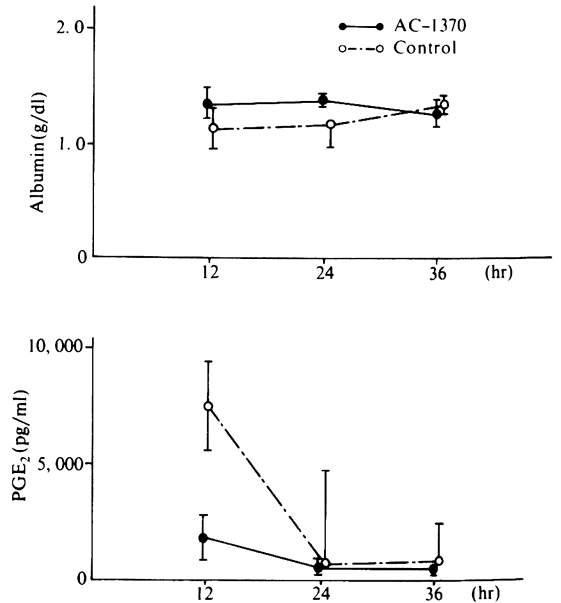


Fig. 11 Effects of AC-1370 and CEZ(20mg/kg i. m.) in rat air-pouch inflammation (Bacteria: *Klebsiella pneumoniae* B-54  $2 \times 10^8$  /ml)  
MIC of AC-1370: 1.56  $\mu$ g/ml  
MIC of CEZ: 1.56  $\mu$ g/ml

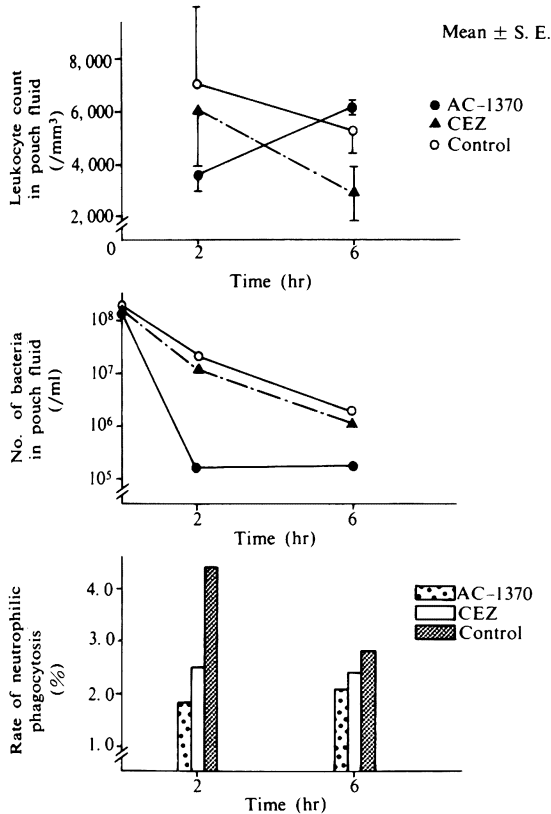
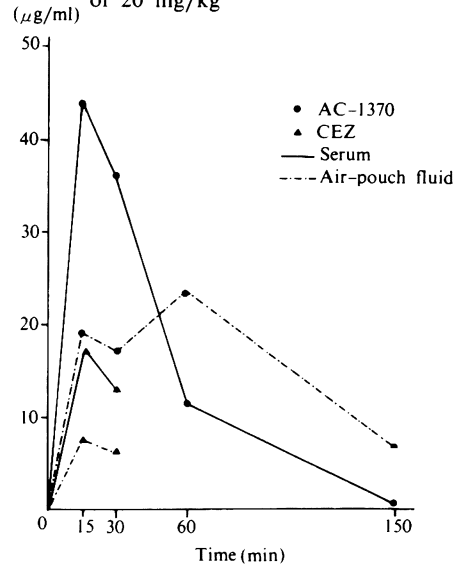


Fig. 12 Serum and air-pouch fluid levels of AC-1370 and CEZ in rat (n=3) after intramuscular administration of 20 mg/kg



~1.4g/dl 程度でありほとんど差を認めなかった。PGE<sub>2</sub> は Fig. 10-2 のように12時間で対照に比し AC-1370 群が低値を示したが、統計学的には有意ではなかった。

## 2) 肺炎桿菌空気嚢炎症 (Fig. 11)

本実験では空気嚢内液量が少量であったため、滅菌生食水 4ml による空気嚢内洗浄液を検体とした。肺炎桿菌 B-54 株に対する AC-1370 および CEZ の MIC は 1.56  $\mu$ g/ml と同一であった。AC-1370 投与群の白血球数は Fig. 11 のように CEZ 群、対照群とは逆に 2 時間から 6 時間にかけて増加傾向にあった。定量培養法により検索した細菌数は AC-1370 群で菌数減少が比較的速やかで 2 時間後に  $10^5$ /ml のオーダーまで減少し以後平衡状態となった。CEZ 投与群では対照群とほぼ同様の推移を示し、2 時間後  $10^7$ /ml、6 時間後  $10^6$ /ml であった。好中球貪食率は 2 時間後 AC-1370 群 1.8%、CEZ 群 2.5% と対照群 4.4% に比し低率であり、6 時間後では AC-1370 2.1%、CEZ 2.4%、対照 2.8% とほぼ同率となった。ただ細菌数と白血球数との比率を考慮した場合、CEZ、対照群で約 2~4 倍細菌数が多いのに対して AC-1370 群では約 1/17 と細菌数が少ない状態にあり換算すると AC-1370 投与で好中球貪食率がむしろ高い傾向にあるとも考えられた。紙面の関係上割愛したが albumin、PGE<sub>2</sub> 濃度は AC-1370、CEZ、対照群とも著しい差はないものの AC-1370 群で全般に低値を示した。

(局所痰中移行率) は約 1.51% を示した。

## 2) ラット臓器内濃度 (Fig. 9)

本剤筋注 15 分後で各臓器のピーク値が腎、血清、肺、肝の順で得られ、それぞれ 56.0  $\mu$ g/g、43.8  $\mu$ g/g、12.7  $\mu$ g/g、2.9  $\mu$ g/g であり、いずれの臓器からもその消失は比較的速やかであった。

## 3. ラット空気嚢炎症モデルを場とした *in vivo* 効果の検討

### 1) Zymosan 空気嚢炎症 (Fig. 10-1, 10-2)

浸出液量は AC-1370 群、対照群ともに Zymosan 注入 24 時間後にピークが認められたが、両群間に有意差はなかった。浸出液中白血球数は AC-1370 群で 24 時間以後やや多い傾向にあったが、albumin 濃度は両群とも 1.1



Table 4 Clinical results of AC-1370 for the treatment of respiratory infection

Case No.	Name Age	Sex B.W.	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Daily dose Route	Duration	Total dose	Clinical effect	Side effect
1	T.T. 69 y.o.	M 61 kg	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	7 × 10 <sup>8</sup> /ml 1 g × 2 d.i.	10.5 days	21 g	Excellent	(-)
2	M.O. 62 y.o.	M 45 kg	Bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	3 × 10 <sup>8</sup> /ml 1.5 g × 1 d.i.	5 days	7.5 g	Good	(-)
3	S.F. 62 y.o.	F 54 kg	Chronic bronchitis Bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	1 × 10 <sup>8</sup> /ml 1 g × 2 d.i.	7 days	14 g	Good	(-)
4	S.F. 56 y.o.	F 49 kg	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	1 × 10 <sup>8</sup> /ml 1 g × 2 d.i.	5 days	10 g	Good	(-)
5	C.M. 66 y.o.	F 50 kg	Bronchiectasis	Lung cancer DM	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	2 × 10 <sup>8</sup> /ml 0.5 g × 2 d.i.	5 days	5 g	Excellent	(-)
6	T.K. 78 y.o.	M 52 kg	Chronic bronchitis	Post operative cancer of maxillary sinus	<i>Ps. aeruginosa</i> ↓ (-)	8 × 10 <sup>7</sup> /ml 2 g × 2 d.i.	5 days	20 g	Good	(-)
7	R.H. 74 y.o.	M 47 kg	Chronic bronchio- litis	Chronic hepatitis	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	5 × 10 <sup>8</sup> /ml 1 g × 1 1 g × 2 d.i.	7 days	10 g	Excellent	(-)
8	Y.Y. 81 y.o.	M 45 kg	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> ↓ (-)	6 × 10 <sup>7</sup> /ml 5 × 10 <sup>7</sup> /ml 0.5 g × 2 1 g × 2 d.i.	7 days	10 g	Good	(-)
9	Y.K. 80 y.o.	M ?	Pneumonia	Cerebral hemorrhage	Unknown	1 g × 2 d.i.	11.5 days	23 g	Good	(-)

Table 4 (Continued)

Case No.	Name Age	Sex B.W.	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Daily dose Route	Duration	Total dose	Clinical effect	Side effect
10	Y.K. 87 y.o.	M ?	Pneumonia	Cerebral arteriosclerosis	Unknown	1 g × 2	2 days	4 g	Poor	(-)
11	T.M. 63 y.o.	F 55 kg	Pneumonia	(-)	Unknown	1 g × 2 d.i.	4.5 days	9 g	Poor	Skin eruption
12	K.K. 69 y.o.	M 51 kg	Secondary bronchitis	Aspergilloma RA	<i>Ps. malt.</i> ↓ (-)	2 g × 2 d.i.	14 days	56 g	Good	(-)
13	S.N. 71 y.o.	M 42 kg	Chronic bronchio- litis	(-)	<i>Ps. aerug.</i> ↓ <i>Ps. aerug.</i> 2 × 10 <sup>6</sup> /ml	2 g × 2 d.i.	6 days	24 g	Fair	(-)
14	S.I. 76 y.o.	F 53 kg	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>S. marces.</i> 1 × 10 <sup>6</sup> /ml ↓ <i>S. marces.</i> 1 × 10 <sup>5</sup> /ml	1 g × 2 d.i.	5 days	10 g	Good	(-)
15	K.M. 61 y.o.	M ?	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influ.</i> ↓ (-)	1 g × 2 d.i.	5 days	10 g	Good	(-)
16	I.M. 78 y.o.	M 50 kg	CEP (acute exacer.)	(-)	<i>H. influ.</i> ↓ (-)	1 g × 2 d.i.	7 days	14 g	Good	(-)
17	M.H. 70 y.o.	F ?	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	1 g × 2 d.i.	7 days	14 g	Good	(-)

Table 5 Laboratory findings before and after the administration of AC-1370

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		WBC		Eosin. (%)		ESR (mm/1 h)		CRP	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	519	468	15.1	14.0	19,800	6,100	0	7	36	32	6+	±
2	389	399	11.7	11.8	5,300	4,500	1	5	50	24	+	-
3	413	416	11.9	12.0	6,100	3,900	4	2	100	118	3+	+
4	454	453	13.5	13.4	6,200	7,100	0	1	50	25	3+	+
5	369	354	11.5	11.1	5,800	4,800	3	NT	38	20	+	-
6	441	459	14.8	15.5	4,800	4,800	3	6	13	20	+	+
7	377	372	11.7	11.7	9,800	4,600	0	0	30	27	3+	+
8	492	447	15.8	15.8	9,000	7,200	4	2	16	18	-	NT
9	425	351	13.8	12.0	12,800	5,900	0	4	60	45	4+	+
10	320	332	9.9	10.3	10,800	13,500	0	0	90	17	5+	6+
11	510	452	15.3	13.5	6,500	8,500	3	3	41	40	1+	4+
12	371	419	9.6	10.8	4,300	4,400	8	11	85	58	5+	2+
13	421	448	12.0	12.7	7,800	5,700	0	4	98	87	2+	2+
14	387	408	13.7	14.1	5,500	4,300	4	5	23	13	+	±
15	412	384	13.5	13.0	15,100	5,800	0	0	74	27	6+	3+
16	373	347	13.0	12.5	8,100	4,700	2	4	16	8	2+	+
17	421	433	12.7	12.8	5,700	5,400	4	4	90	NT	4+	±

Table 5 (Continued)

Case No.	M-P		GOT		GPT		Al-P (IU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	150	NT	24	15	16	6	316	8.3*	13	13	1.3	1.0
2	106	86	18	23	11	13	225	212	16	12	1.1	1.0
3	128	99	21	20	13	12	148	142	6	10	1.0	0.7
4	116	87	17	22	13	12	253	246	5	9	0.7	0.7
5	NT	NT	12	13	6	7	155	139	13	16	0.7	0.7
6	82	50	21	27	23	22	10.1*	10.3*	13	13	1.1	1.1
7	NT	NT	92	58	80	51	248	238	29	29	1.2	1.1
8	NT	NT	NT	21	NT	13	NT	6.0*	NT	21	NT	NT
9	169	163	20	11	11	6	5.6*	4.5*	15	10	1.0	0.9
10	109	169	21	26	4	10	6.8*	14.6*	13	30	0.9	1.5
11	NT	NT	24	30	16	14	6.1*	4.5*	20	12	1.1	0.8
12	198	130	15	21	3	4	184	221	16	22	0.9	1.0
13	105	69	20	23	11	11	177	202	9	10	0.6	0.6
14	NT	NT	14	16	5	7	5.7*	5.5*	14	13	1.1	0.9
15	NT	NT	17	13	14	7	8.8*	8.4*	16	8	1.4	1.4
16	NT	NT	28	18	21	9	4.3*	5.4*	13	12	1.3	1.0
17	NT	NT	NT	27	NT	16	NT	11.2*	NT	13	NT	1.1

B : before treatment, A : after treatment, NT : not tested, \* : KAU

Table 6 Clinical effect of AC-1370

	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pneumonia	4	1	1		2	50
Chronic bronchitis	6		6			100
Chronic bronchiolitis	2	1		1		50
CPE (acute exacerbation)	1		1			100
Bronchiectasis	2	1	1			100
Secondary bronchitis	1		1			100
Chr. bronchitis + Bronchiectasis	1		1			100
Total	17	3	11	1	2	82.4

Table 7 Correlation between causative organisms of respiratory infections and clinical or bacteriological effect of AC-1370

Causative organisms	No. of cases	Clinical effect				Bacteriological effect				
		Excell.	Good	Fair	Poor	Eradicat.	Part. eradicat.	Persist.	Superinf.	Unknown
<i>H. influenzae</i>	8	3	5			8				
<i>P. aeruginosa</i>	2		1	1		1	1			
<i>P. maltophilia</i>	1		1			1				
<i>S. marcescens</i>	1		1				1			
<i>S. aureus</i>	1		1			1				
<i>H. inf. + S. pneum.</i>	1		1			1				
Unknown	3		1		2					3
Total	17	3	11	1	2	12	2			3

### 3) 空気嚢内抗生物質移行 (Fig. 12)

肺炎桿菌空気嚢炎症で本剤投与により菌数減少が速やかであったことに関連し、Zyosan 刺激による空気嚢内浸出液中薬剤移行を検討した成績では、AC-1370 投与60分後で23.4 $\mu$ g/mlと最高値を示し移行率(血清中ピーク濃度に対する空気嚢内浸出液中ピーク濃度百分率)も53.4%と高率であった。CEZ 群では投与15分、30分後のみの検討しか行っていないが、Fig.12のようにAC-1370 群に比し低値を示した。

### 4. 臨床検討成績

本剤を投与した17症例の概要を Table 4 に、臨床検査成績を Table 5 に示した。

#### 1) 臨床効果

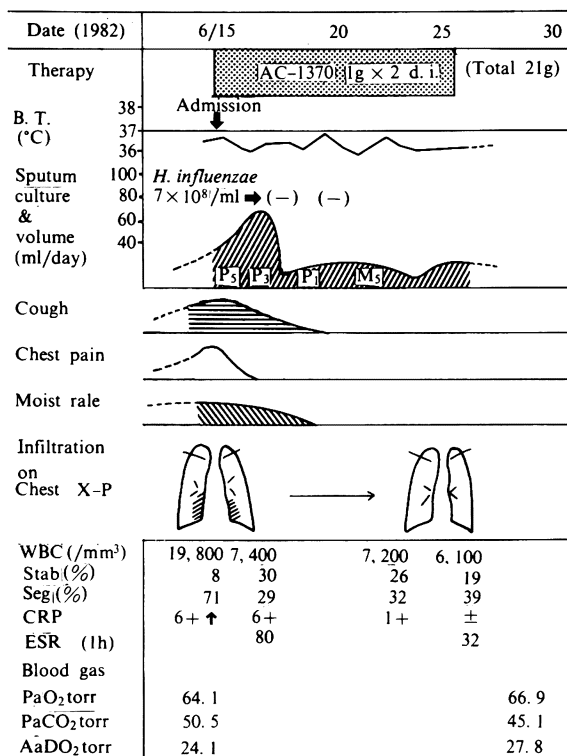
投与対象症例は Table 4,6 のように肺炎4例、慢性気管支炎6例、慢性細気管支炎2例、気管支拡張症2例、

肺気腫急性増悪1例、続発性気管支炎1例、慢性気管支炎・気管支拡張症合併例1例の計17症例であり、著効3例、有効11例、やや有効1例、無効2例で有効率82.4%であった。疾患別にみると肺炎、慢性細気管支炎で50%の有効率であったが、その他は症例数が少ないものの100%の有効率が得られた (Table 6)。

#### 2) 起炎菌別効果

細菌学的効果と臨床効果との関連を Table 7 に示した。投与17症例中3例の肺炎では喀出喀痰なく起炎菌が不明であったが、インフルエンザ菌で100%の菌消失をみた。インフルエンザ菌、*Pseudomonas maltophilia*および黄色ブドウ球菌がそれぞれ本剤投与前に喀痰より検出された3症例では、本剤投与後喀痰喀出がみられなくなり起炎菌の消長が不明であったが、臨床効果が有効であったことから除菌されたと解釈した。緑膿菌の2例のうち

Fig. 13 Case 1: T. T., 69y. o., Male, 61kg, Pneumonia, Chronic bronchitis



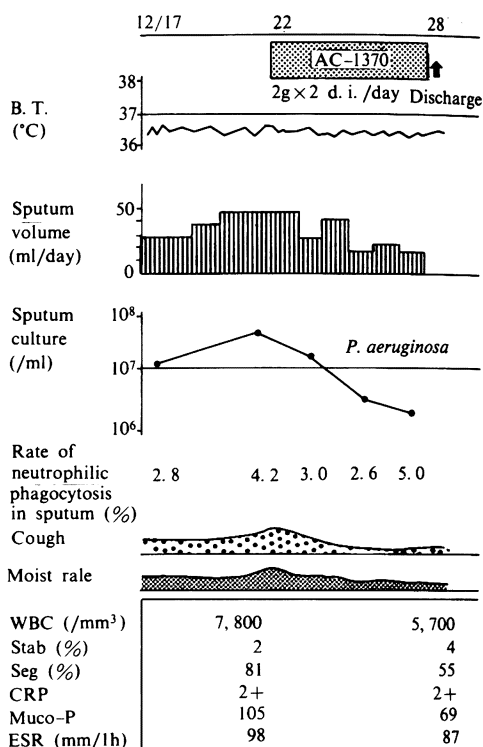
1例で菌消失したが、もう1例では10<sup>7</sup>/mlから10<sup>6</sup>/mlのオーダーまで減少したものの菌消失には至らなかった。また、*Serratia marcescens*の1例においても菌減少をみたのみであった。インフルエンザ菌と肺炎球菌のいわゆる複数菌感染例では両菌とも除菌された。起炎菌が確認された14症例における除菌率は87.5%であった。

### 3) 主要症例の検討

**Case 1:** T. T., 69歳, 男, 肺炎, 慢性気管支炎 (Fig. 13)

10数年来, 咳嗽, 喀痰が持続していたが, 昭和57年6月上旬より咳嗽増強し, 1時間毎に膿性痰が喀出されるようになり, 高度の胸痛も出現したため当科外来受診。聴診上, 湿性ラ音が聴取され, 胸部X-Pでも両側下肺野に浸潤影を認めた。喀痰グラム染色標本では多数のグラム陰性小桿菌がみられ, 好中球の反応も高度でその病原性も明確であったため, インフルエンザ菌性肺炎と診断し, H病院入院後本剤1g 1日2回の点滴静注を開始した。本剤投与後, 咳嗽, 膿性痰, 胸痛などの自覚症状および臨床検査所見も Fig. 13のように速やかに改善し, 喀痰定量培養法で確認されたインフルエンザ菌 (7 ×

Fig. 14 Case 13: S. N., 71y. o., Male, 42kg, Chronic bronchiolitis



10<sup>6</sup>/ml)も本剤投与開始翌日には消失した。本剤の起炎菌に対するMICは0.39μg/mlであり, 投与2日以内に臨床症状の改善傾向もみられ著効と判定した。

**Case 13:** S. N., 71歳, 男, 慢性細気管支炎 (Fig. 14)

64歳頃より, 咳嗽, 膿性痰がみられるようになり, 労作時呼吸困難も次第に増強。68歳の時, 当科にて慢性細気管支炎の診断を受け, 入退院を繰り返していた。昭和57年6月中旬よりインフルエンザ菌, 緑膿菌の複数菌感染を生じ当科入院。入院後も繰り返し感染をきたしそのつど諸抗生物質を投与していたところ, 昭和57年12月中旬から喀痰中に緑膿菌出現し, 膿性痰, 小湿性ラ音の増強傾向をみた。喀痰塗抹グラム染色標本でも mucoid typeを思わせる厚い莖膜を有したグラム陰性桿菌が存在し, 好中球貪食像も散見されたため, 12月22日より本剤2g・1日2回の点滴静注を開始した。投与後, Fig. 14のように喀痰量, 咳嗽, 小湿性ラ音が軽減し, CPR, 血沈を除く炎症所見も改善した。喀痰中緑膿菌は10<sup>6</sup>/mlのオーダーまで減少したが除菌できず, グラム染色上も緑膿菌の軽度の伸長化がみられるものの多くは intact で

あった。以上より、やや有効と判定した。また、喀痰塗抹標本において、本剤投与前後の好中球貪食率（好中球500個のうち緑膿菌の貪食像を示すものの百分率）を検したが、Fig. 14のようにほとんど不変であった。

#### 4) 副作用の検討

本剤投与17症例中16例では、自・他覚所見に何ら異常を認めなかったが、Case 11で、投与3日目に両側眼瞼部の軽度の発赤が出現し翌日全身に拡大したため中止した。本例では皮内反応が陰性で、薬剤アレルギーの既往もなかったが、本剤中止後に使用した piperacillin (PIPC) にても同様の薬疹が認められ $\beta$ -lactam剤の使用禁止を余儀なくされた。全般に臨床検査値異常はなく (Table 5)、全例で重篤な副作用も認められず本剤の安全性が確認された。

### III. 考 察

新 cephalosporin 系抗生物質 AC-1370 の特徴は、グラム陽性および緑膿菌をも含むグラム陰性菌に対し幅広いスペクトルを有し、 $\beta$ -lactamase に安定で、かつその *in vitro* 抗菌力を上まわる *in vivo* 効果が期待できるとされている<sup>12)</sup>。今回、本剤の *in vivo* 効果の良好な機序解明を主目的にラット空気嚢炎症モデルを用いて基礎的検討を加え、かつ呼吸器感染症における本剤の有効性、有用性に関して基礎的・臨床的研究を行った。

私どもの検討した呼吸器病原性の明確な臨床分離株のうち、呼吸器主要起炎菌に対する AC-1370 の抗菌力 ( $10^6$ /ml 接種 MIC ピーク値) はインフルエンザ菌  $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、肺炎球菌  $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌  $50 \mu\text{g/ml}$ 、肺炎桿菌  $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、黄色ブドウ球菌  $>100 \mu\text{g/ml}$  で決して良好とは言えず、第2世代 cephem 剤の cefotiam (CTM)<sup>18)</sup>と比較してもインフルエンザ菌で2倍優れているものの、肺炎球菌、肺炎桿菌で4~8倍劣っており、まして第3世代とは相当な抗菌力の開きがあった。緑膿菌に対しても期待したほどの *in vitro* 抗菌力は得られず、50% MIC で  $25 \mu\text{g/ml}$  を示した。また、最近増加傾向にある黄色ブドウ球菌についても半数近くが  $100 \mu\text{g/ml}$  以上で耐性であった。 $\beta$ -lactamase 安定性については、インフルエンザ菌で少数の検討しか行っていないが、今回得られた成績からは  $\beta$ -lactamase に対する抵抗性が強いことが確認された。インフルエンザ菌の産生する  $\beta$ -lactamase は penicillinase (PCase) type I (三橋分類) に属するとされ<sup>19,20)</sup>、他の PCase および cephalosporinase (CEPase) に対しても一部を除き本剤の安定性が報告されている<sup>12)</sup>。

薬力学的には、健常人において本剤  $1\text{g}$  点滴静注で最高血中濃度  $62.8 \pm 9.9 \mu\text{g/ml}$  ( $n=17$ )、血中半減期 ( $T_{1/2}$ )

( $\beta$ )  $2.05$  時間、主な排泄臓器は腎とされており<sup>12)</sup>、私どもの成績においてもほぼ同様の結果であった。喀痰中ピーク濃度 ( $1\text{g}$  点滴静注 1 日 2 回 7 日間連続投与時) は  $1.0 \mu\text{g/ml}$  で、その移行率は  $0.93\%$  であり、また、局所痰中ピーク濃度 ( $2\text{g}$  点滴静注 1 回投与時)  $2.96 \mu\text{g/ml}$ 、移行率  $1.51\%$  とこれまで報告してきた他剤に比較するとやや低率であったが、いずれも1例のみの成績であり、今後数多くの症例での解析が必要である。ラット臓器内濃度では、腎、血清、肺、肝の順で本剤  $20\text{mg/kg}$  筋注投与15分にピーク値がみられ、CPZ<sup>9)</sup>をのぞく他の cephalosporin 剤と同様の傾向であった。*In vitro* 抗菌力、薬動力学的には、特記すべき際立った特徴もない本剤ではあるが、私どもの臨床検討成績では、臨床効果  $82.4\%$  と高率でこれまでの第3世代と遜色なく、*in vitro* 抗菌力を上まわる予想以上の良好な結果が得られ、本剤の優れた *in vivo* 効果が証明された。かかる観点から、*in vivo* 効果の機序解明は重要であり、注目すべき点と考えられる。これまで、好中球の遊走能、貪食能、殺菌能をはじめとする種々の宿主感染防御能におよぼす本剤の影響が検討されており、良好な *in vivo* 効果を裏付ける成績も示されている<sup>12)</sup>。私どもも、炎症反応の機序や抗炎症薬の作用機序の生化学的解析に極めて好適な実験炎症であるとされるラット空気嚢炎症モデル<sup>14)</sup>において種々の起炎刺激下で本剤の *in vivo* 効果の解析ならびに抗炎症作用の有無を検討した。

空気嚢内白血球は AC-1370 投与により初期に増加傾向を示し、本剤の白血球遊出促進作用が推察された。肺炎桿菌空気嚢炎症で検討した白血球貪食能に関しては、白血球数と細菌数との比率が一定条件でなかったため判定困難であり、また臨床投与例 (Case 13, Fig. 14) の喀痰グラム染色標本での検討でも明確な亢進作用は認められなかった。殺菌能については、肺炎桿菌 B-54 株の減数パターンが対照薬とした CEZ より速やかであり本剤の *in vivo* 効果の良好な一因となっていることが示唆されたが、本剤の空気嚢内浸出液中薬剤濃度が CEZ より高い成績も得られたことから薬剤移行を考慮する必要もある。血管透過性の指標とした浸出液量、albumin 濃度は、対照群との明確な差がなく、本剤の血管透過性におよぼす影響はないものと思われる。近年 prostaglandins, leukotrienes を中心とするアラキドン酸代謝物が注目され、炎症、アレルギーにおけるかかわりあいも次第に解明されつつある。このような意味あいからも細菌感染症治療の主役である抗生物質とアラキドン酸代謝物との関連を追求することは意義があるものと考え、まず手初めとして cyclooxygenase products の一つであるから PGE<sub>2</sub> におよぼす本剤の影響を検討した。今回の Zymosan, 肺炎

桿菌を起炎刺激とした空気嚢炎症では、本剤投与によって炎症初期に低値を示したことから、非ステロイド系抗炎症薬と同じく cyclooxygenase pathway をブロックすることにより PG 生合成を抑制し、抗炎症作用を発揮している可能性もある。また carrageenin 空気嚢炎症<sup>14)</sup>では、PGE<sub>2</sub> と血管透過性とか極めて平行的に推移することが報告され、PGE<sub>2</sub> も albumin などと同じく血管透過性の指標になると解釈されるが、今回の空気嚢炎症では PGE<sub>2</sub> と浸出液量、albumin との間に有意の相関は認められなかった。

冒頭にも記したように従来の抗生物質の評価は、抗菌力を中心とした細菌への直接作用が重視され、いわゆる宿主感染防御機構と細菌との interaction に抗生物質がいかなる影響をおよぼすかについてはこれまで十分には解明されていない。すなわち宿主感染防御の主役をなす好中球の vascular adherence, chemotaxis, opsonization, phagocytosis, intracellular killing に対する抗生物質の関与など、マクロファージへの影響も含め今後検討されなければならない重要な課題と考えられる。

#### 文 献

- 1) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 井手政利, 永武 毅, 玉置公俊, 田口幹雄, 渡辺貴和雄, 土橋賢治: Cefotaxime に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28(S-1): 436~446, 1980
- 2) 松本慶蔵, 宍戸春美, 永武 毅, 宇塚良夫, 田口幹雄, 渡辺貴和雄: 新規半合成(syn) methoxyimino cephalosporin 剤 Ceftizoxime (FK 749) に関する基礎的・臨床的研究 —— インフルエンザ菌および肺炎球菌性呼吸器感染症を中心として ——。Chemotherapy 28(S-5): 447~462, 1980
- 3) 松本慶蔵, 宍戸春美, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 井手政利, 玉置公俊, 渡辺貴和雄, 林 雅人, 高杉良吉, 横山紘一, 木村久雄: 呼吸器感染症を中心とする Cefoperazone (T-1551) の臨床応用に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28(S-6): 545~568, 1980
- 4) MATSUMOTO, K.; T. NAGATAKE, Y. UZUKA, T. HARADA & N. RIKITOMI: Laboratory evaluation of cefmenoxime, a new cephalosporin: In vitro and in vivo antibacterial activities and pharmacokinetic properties. Chemotherapy (Basel) 29: 80~88, 1983
- 5) 松本慶蔵, 永井 毅, 宇塚良夫, 宍戸春美, 原田知行, 力富直人, 渡辺貴和雄, 他 (20施設): 呼吸器感染症を場とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的研究。Chemotherapy 29(S-1): 565~585, 1981
- 6) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永井 毅, 宍戸春美, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄: 新しい Oxacephem 系抗生物質, 6059-S の臨床応用に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28(S-7): 578~594, 1980
- 7) 松本慶蔵, 野口行雄, 田口幹雄, 吉田俊昭, 山本真志, 力富直人, 宍戸春美, 永井 毅, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄: Cefotetan (YM 09330) に関する基礎的・臨床的研究 —— 呼吸器感染症を中心に ——。Chemotherapy 30(S-1): 595~605, 1982
- 8) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 永武 毅, 力富直人, 吉田俊昭, 宇塚良夫, 野口行雄, 渡辺貴和雄, 貝田繁雄: 新規半合成 Cephalosporin 剤 Cefpiramide (SM-1652) に関する基礎的・臨床的研究 —— 呼吸器感染症を中心に ——。Chemotherapy 31(S-1): 453~469, 1983
- 9) 松本慶蔵, 野口行雄, 田口幹雄, 隆杉正和, 坂本 翔, 原田知行, 永武 毅, 宍戸春美, 高橋 淳, 渡辺貴和雄: Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32(S-7): 456~462, 1984
- 10) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 鈴木 寛, 永武 毅, 原田知行, 宍戸春美, 山本真志, 土橋賢治, 渡辺貴和雄, 林 雅人, 木村久男, 今岡 誠: 呼吸器感染症を場とする T-1982 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 30(S-3): 610~625, 1982
- 11) 松本慶蔵, 原田知行, 宍戸春美, 宇塚良夫, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 渡辺貴和雄: Ceftazidime の基礎的・臨床的研究 —— 難治性緑膿菌性呼吸器感染症を中心として ——。Chemotherapy, 投稿中
- 12) 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
- 13) 今野 聡, 鶴藤 丞: Zymosan-空気嚢炎症。炎症 2: 505~506, 1982
- 14) 鶴藤 丞: ラットの空気嚢型炎症。炎症 1: 381~386, 1981
- 15) CATLIN, B. W.: Iodometric detection of *Haemophilus influenzae* beta-lactamase: rapid presumptive test for ampicillin resistance. Antimicrob. Agents Chemother. 7: 265~270, 1975
- 16) SLACK, M. P. E.; D. W. WHELDON & D. C. TURK: A rapid test for beta-lactamase production by *Haemophilus influenzae*. Lancet ii: 906, 1977
- 17) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本多一陽: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究 —— インフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に ——。Chemotherapy 24: 1800~1807, 1976
- 18) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 井手政利, 渡辺貴和雄, 他 (14施設): 呼吸器感染症を対象とした Cefotiam (SCE-963) の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27(S-3): 373~392, 1979
- 19) MITSUHASHI, S. & M. INOUE: Mechanisms of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. pp. 41~56, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, Springer-Verlag, Berlin, 1981
- 20) NAKAE, M.; K. MATSUMOTO, K. SAITO & S. MITSUHASHI: Nonconjugative plasmid with ampicillin resistance isolated from *Haemophilus influenzae* in Japan. Microbiol. Immunol. 25: 609~611, 1981

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AC-1370 IN  
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, WITH EXPERIMENTAL  
ANALYSIS OF *IN VIVO* EFFECTS FOR RAT AIR-POUCH INFLAMMATION

KEIZO MATSUMOTO, TOMOYUKI HARADA, KAZUNORI OH-ISHI,  
TSUYOSHI NAGATAKE and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine Nagasaki University

The laboratory and clinical studies on AC-1370, a new broadspectrum cephalosporin antibiotics, were performed in the lower respiratory tract infections and examined *in vivo* effects for rat air-pouch inflammation.

The *in vitro* antibacterial activities of AC-1370 against respiratory pathogens were measured as the MICs values (inoculum size:  $10^6$  cfu/ml). The peak MICs of AC-1370 were 0.39  $\mu\text{g/ml}$  against *Haemophilus influenzae*, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  against *Streptococcus pneumoniae*, 50  $\mu\text{g/ml}$  against *Pseudomonas aeruginosa*, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  against *Klebsiella pneumoniae* and  $>100$   $\mu\text{g/ml}$  against *Staphylococcus aureus*. Generally, *in vitro* antibacterial activities of AC-1370 against main respiratory pathogens were less active than those of other new cephalosporins.

After intravenous instillation of 0.5 g, 1 g and 2 g AC-1370 over a one hour period, peak serum concentrations in patients with respiratory infections were 59.9  $\mu\text{g/ml}$ , 107.9  $\mu\text{g/ml}$  and 196.4  $\mu\text{g/ml}$ , respectively and showed good dose-response relationship. The serum half-life of AC-1370 in a patient was approximately two hours. The ratio of peak sputum level to peak serum level was 0.93% in a patient with chronic bronchitis and bronchiectasis. In the same case, the ratio of maximum intrabronchiolar secretion level to peak serum level was 1.51%. After intramuscular administration of AC-1370 20 mg/kg in rat, tissue concentrations reached peak value in 15 minutes. Tissue levels in order of concentrations were in kidney, serum, lung and liver.

An experiment on rat air-pouch inflammation under Zymosan and *Klebsiella pneumoniae* B-54 stimuli showed some influences to diapedésis, phagocytosis and killing of neutrophils, vascular permeability and anti-inflammatory action.

Seventeen patients with respiratory infections were treated with AC-1370. As the rate of clinical therapeutic efficacy was 82.4%, it was confirmed that AC-1370 had good *in vivo* effects compared with *in vitro* antibacterial activities. Although skin eruption was observed in one patient, there was no other side effect.

From the above results, it is concluded that AC-1370 is a useful antibiotics with good *in vivo* effects.