

新セフェム系抗生物質 AC-1370に関する基礎的研究ならびに 呼吸器感染症における評価

那須 勝・後藤 純・田代 隆良・末綱 純一・糸賀 敬

大分医科大学第二内科

山崎 力・野村 邦雄

大分県立病院第三内科

要　　旨

第三世代セフェム系抗生物質 AC-1370について基礎的研究を行い、呼吸器感染症患者へ投与して、つきの結果を得た。

1. 抗菌力：最近の臨床材料から分離した *S. aureus*, coagulase (-) *staphylococci*, *S. faecalis*, *E. coli*, *C. diversus*, *K. pneumoniae* (biovar *aerogenes*), *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morganii*, *P. rettgeri*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. maltophilia*, *P. putida*, *A. calcoaceticus*, *Flavobacterium* sp., *B. fragilis* group の計650株について、日本化学療法学会規定の方法により、AC-1370, CEZ, CMZ, CTM, CZX の最小発育阻止濃度を測定し比較した。供試した薬剤のうち、AC-1370は中程度の抗菌力を示し、*P. aeruginosa* には最も強い抗菌力を示した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度：呼吸器感染症患者4名（体重42～64kg, 年齢54～64歳）に本剤1gを1時間かけて点滴静注した場合の血中濃度は、点滴終了時にピーク値平均64.5μg/mlに達し、以後漸減し6時間目には7.2μg/mlであった。Half lifeは1.6～2.1時間であった。喀痰内濃度は、3例に測定し、点滴終了後2～4時間目の喀痰にピーク値1.6～3.1μg/mlが得られた。

3. 呼吸器感染症への治療：慢性気道感染症8例、気管支肺炎と肺炎6例、肺化膿症1例の計15例に1日量2gを2回分割投与し、7～19日間使用した。有効9例、やや有効4例、無効1例、判定不能1例であった。

4. 副作用：15例の患者のうち、発疹・瘙痒感1例、恶心、嘔吐1例、GOT, GPT軽度上昇1例にみられた。いずれも本剤投与中止後軽快した。

は　じ　め　に

AC-1370は、我国で新しく開発されたセフェム系抗生物質である。いわゆる第三世代セフェム剤とされ、Fig. 1に示す化学構造式を有している。

本剤は、注射剤として用いられ、生体内では代謝を受けずに主として腎から排泄される。抗菌力は、広域抗菌スペクトラムを示し、*Pseudomonas aeruginosa* をはじめ主にグラム陰性桿菌に強い活性をもち、一般毒性実験では、従来のセフェム系抗生物質の成績と変わらない成績が得られている¹⁾。

今回私達は、本剤入手する機会を得たので、臨床分離菌に対する本剤の抗菌力を既存のセフェム系薬剤のそれと比較した。また、ヒトに投与した場合の血中濃度の

推移、呼吸器感染症患者における喀痰内移行濃度とその推移を検討し、呼吸器感染症の患者に投与した場合の臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

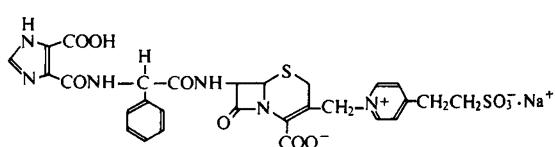
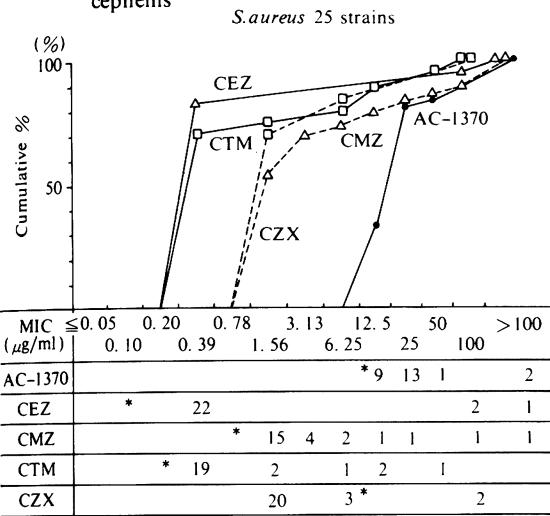


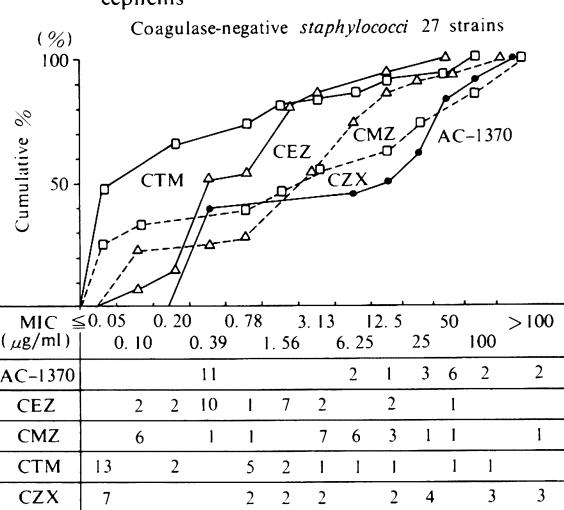
Fig. 2 MIC distribution of AC-1370 and other cephalosporins



(Inoculum size: $10^6 \text{ cfu}/\text{ml}$)

*MIC against *Staphylococcus aureus* 209 P

Fig. 3 MIC distribution of AC-1370 and other cephalosporins



I. 実験方法ならびに実験成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

1) 実験方法

最近の臨床材料から分離された650株について、日本化療法学会規定の方法²⁾に従って最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

測定用平板培地は、Mueller-Hinton 寒天培地(BBL)を使用し、含有薬剤の濃度系列は100μg/mlから2倍希釈した12系列を作成して用いた。接種菌量は $10^6 \text{ cfu}/\text{ml}$ とし、ミクロプランター(佐久間製作所)で接種した。なお測定コントロール株は、*Staphylococcus aureus* PCI209P株を用いた。

測定した薬剤および菌株は、以下のとくである。

測定薬剤：

AC-1370

Cefazolin (CEZ)

Cefmetazole (CMZ)

Cefotiam (CTM)

Ceftizoxime (CZX)

測定菌株：

グラム陽性球菌

Staphylococcus aureus

<i>Escherichia coli</i>	27株
<i>Citrobacter diversus</i>	22株
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (biovar aerogenes)	27株
<i>Enterobacter aerogenes</i>	24株
<i>Enterobacter cloacae</i>	26株
<i>Serratia marcescens</i>	49株
<i>Proteus mirabilis</i>	33株
<i>Proteus vulgaris</i>	27株
<i>Morganella morganii</i>	31株
<i>Providencia rettgeri</i>	20株
糖非発酵グラム陰性桿菌	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35株
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	23株
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	35株
<i>Pseudomonas putida</i>	22株
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	64株
<i>Flavobacterium</i> sp.	27株
嫌気性菌	
<i>Bacteroides fragilis</i> group	79株

2) 実験成績

実験成績は、Fig. 2~21に示した。

S. aureus と coagulase-negative *staphylococci*に対しては、供試した薬剤のなかでは CEZ または CTM がもっとも強い抗菌力を示し、本剤は MIC 値が大きい位置に分布した。*S. faecalis*に対しては、CZX がもっとも強い抗菌活性を示し、本剤はほかのセフェム剤と同様に弱い抗

<i>Staphylococcus aureus</i>	25株
Coagulase-negative <i>staphylococci</i>	27株
<i>Streptococcus faecalis</i>	27株
グラム陰性桿菌(腸内細菌)	

Fig. 4 MIC distribution of AC-1370 and other cephems

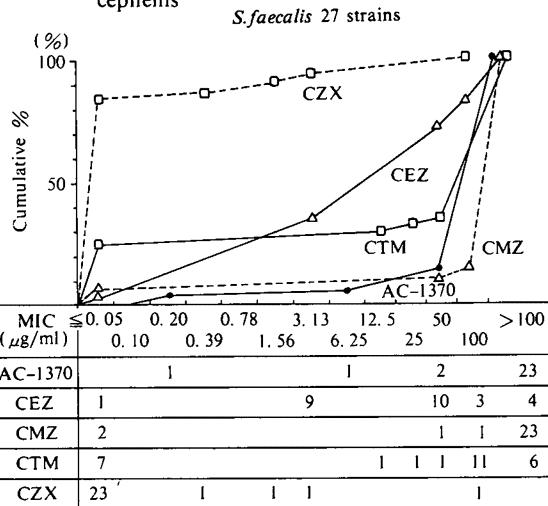


Fig. 6 MIC distribution of AC-1370 and other cephems

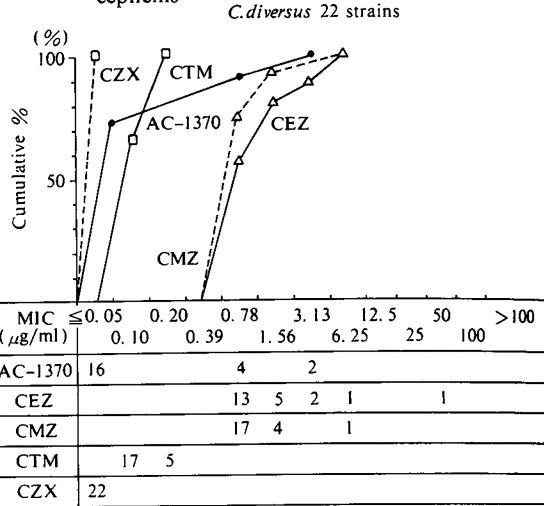


Fig. 5 MIC distribution of AC-1370 and other cephems

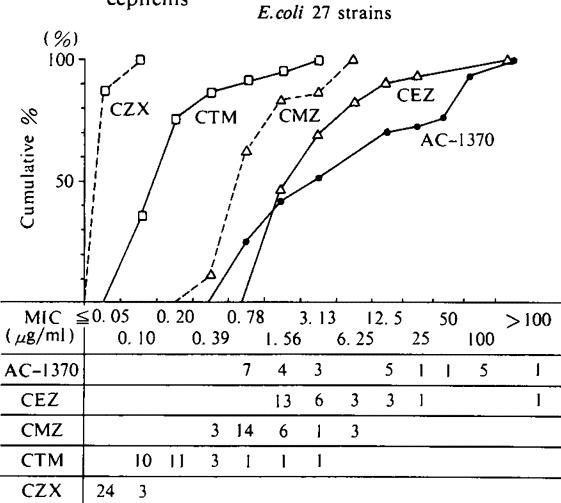
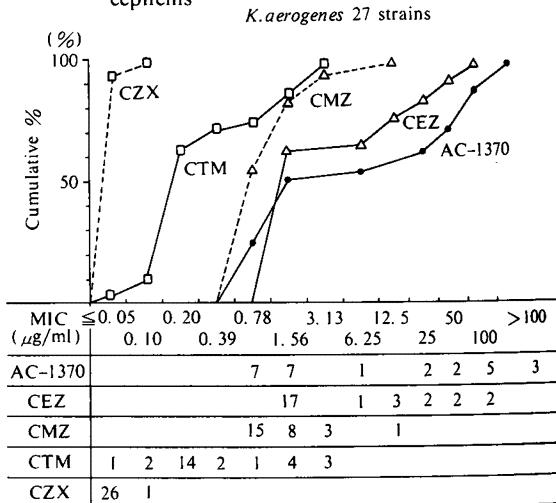


Fig. 7 MIC distribution of AC-1370 and other cephems



菌力を示した。

グラム陰性桿菌のうち腸内細菌群に対しては、全般に CZX がもっとも強い抗菌力を示した。ついで CTM または CMZ が強い活性を示し、本剤は供試した 5 薬剤のうちでは、全般にやや劣る位置にあった。

いわゆる第三世代セフューム剤の抗菌力の面での特徴とされる *S. marcescens*, *Enterobacter*, インドール陽性

Proteus 群に対する抗菌活性は、CTM, CMZ とはほぼ同等の抗菌力を示し、第一世代のセフューム剤 CEZ よりもかなり強い抗菌活性を示した。その MIC 値の分布は、 $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ と $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の二峰性であった。

糖非発酵グラム陰性桿菌群については、本剤は *P. aeruginosa* に対してもっとも強い抗菌力を示し、そのピーク MIC 値の分布は $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ (46%), $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$

Fig. 8 MIC distribution of AC-1370 and other cephalosporins
E. aerogenes 24 strains

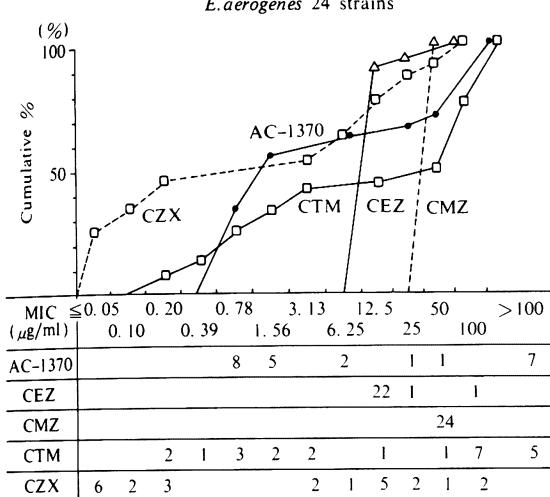


Fig. 10 MIC distribution of AC-1370 and other cephalosporins
S. marcescens 49 strains

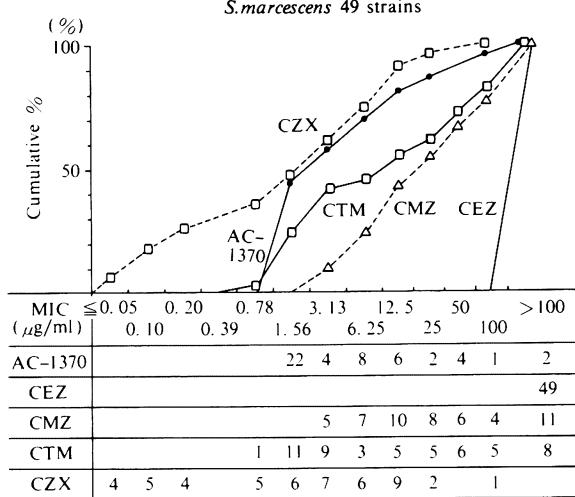


Fig. 9 MIC distribution of AC-1370 and other cephalosporins
E. cloacae 26 strains

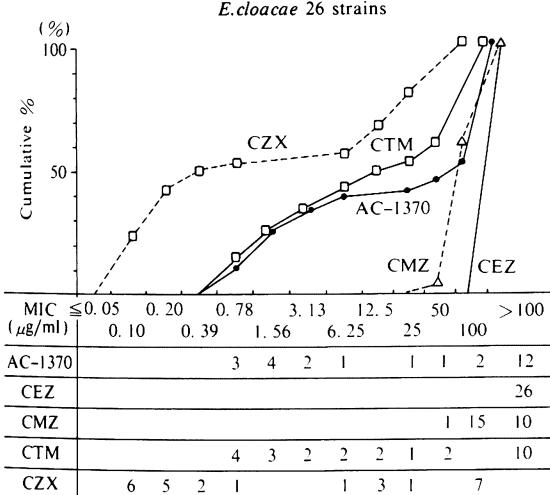
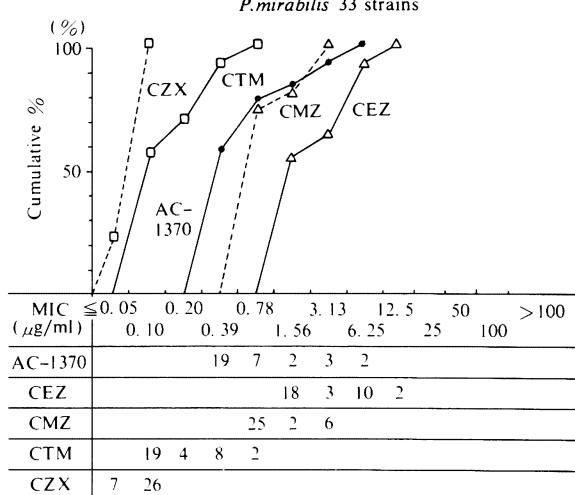


Fig. 11 MIC distribution of AC-1370 and other cephalosporins
P. mirabilis 33 strains



(31%)の二峰性分布であった。そのほかの糖非発酵グラム陰性桿菌群に対しては、ほかのセフェム剤と同じく $50\sim100\mu\text{g}/\text{ml}$ にピーク分布がみられた。

偏性嫌気性菌 *B. fragilis* グループ79株に対しては、本剤は $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ にピーク分布がみられ、CZX, CMZにつく抗菌力を示した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

1) 実験方法

血中濃度は、体重 $42\sim64\text{kg}$ 、年齢 $54\sim64$ 歳の腎機能に著変をみないびまん性汎細気管支炎2例(症例1, 7)、気管支肺炎1例(症例4)、慢性気管支炎1例(症例6)の4例について測定した。

薬剤の投与方法、測定法は、AC-1370 1gをソリタT

Fig. 12 MIC distribution of AC-1370 and other cephalosporins
P. vulgaris 27 strains

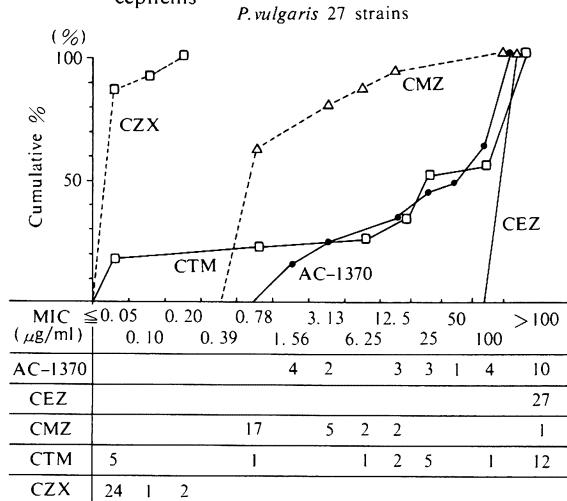


Fig. 14 MIC distribution of AC-1370 and other cephalosporins
P. rettgeri 20 strains

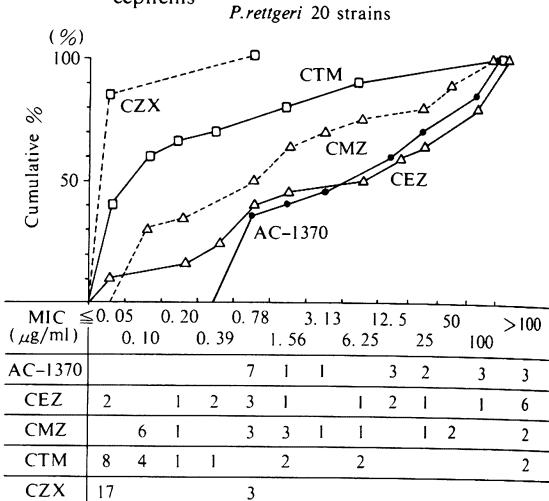


Fig. 13 MIC distribution of AC-1370 and other cephalosporins
M. morganii 31 strains

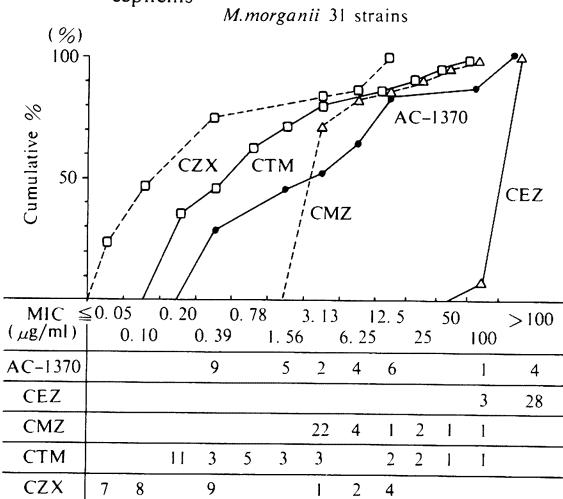
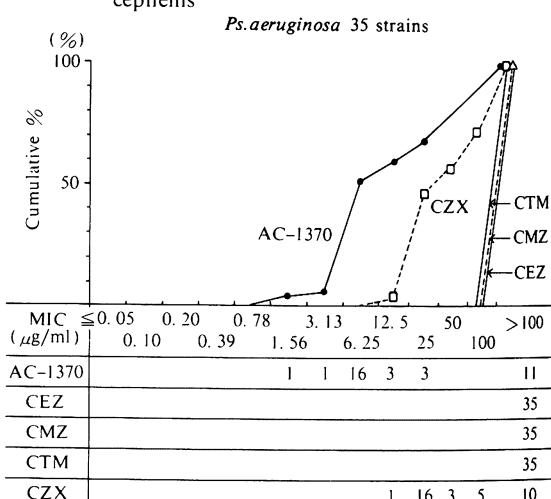


Fig. 15 MIC distribution of AC-1370 and other cephalosporins
P. aeruginosa 35 strains



3号200mlに溶解して1時間かけて点滴静注し、投与後30分、1, 2, 4, 6時間目にそれぞれ採血し、*Proteus mirabilis* 4を検定菌としたカップ法で測定した。

喀痰内移行濃度は、膿性痰を喀出したびまん性汎気管支炎の2例(症例1, 7), 慢性気管支炎の1例(症例6)の3例について、カップ法で測定した。薬剤投与後の喀痰は、1時間毎に蓄痰させて回収した。

なお、血中濃度のコントロール曲線は、血中濃度はブーリヒト血清を、喀痰移行濃度についてはpH7.2, 1/15Mリン酸緩衝液を標準液とした。

2) 実験成績

血中濃度の測定値とその推移はTable 1, Fig. 22に、喀痰内移行濃度はFig. 23~25に図示した。

血中濃度は、点滴終了時にピーク値があって、58~74

Fig. 16 MIC distribution of AC-1370 and other cephems

Ps. fluorescens 23 strains

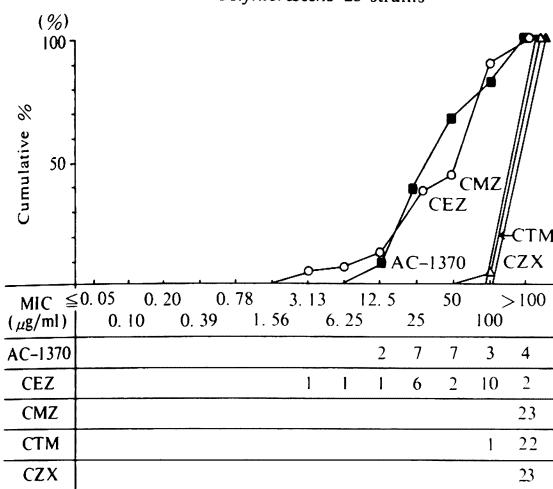


Fig. 18 MIC distribution of AC-1370 and other cephems

Ps. putida 22 strains

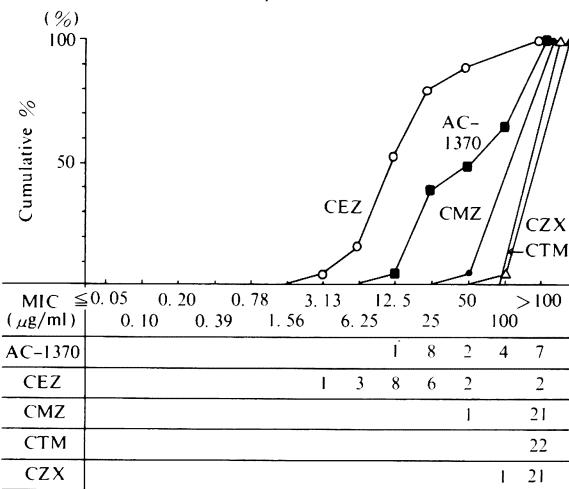


Fig. 17 MIC distribution of AC-1370 and other cephems

Ps. maltophilia 35 strains

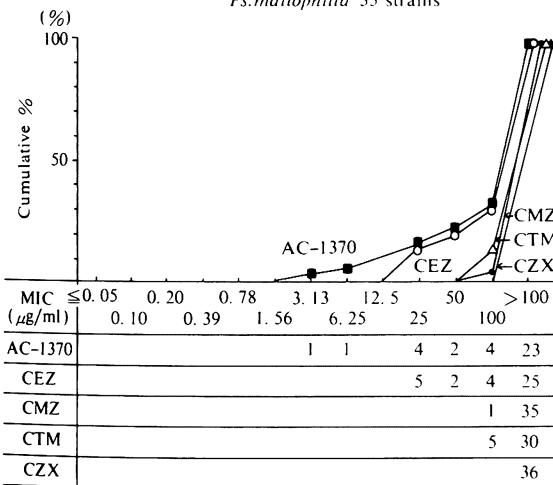
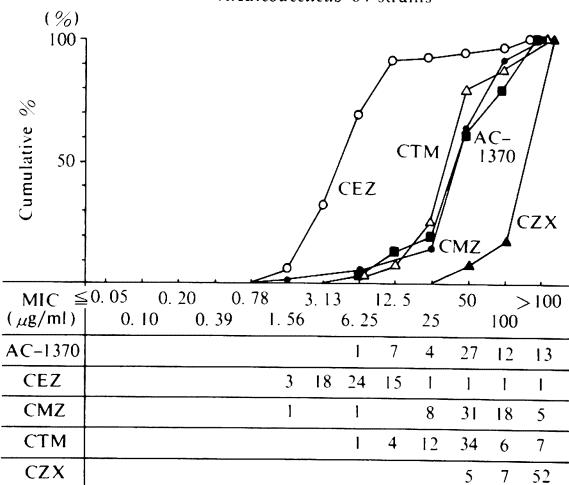


Fig. 19 MIC distribution of AC-1370 and other cephems

A. calcoaceticus 64 strains



$\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、平均 $64.5\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。その後下降し、点滴終了後 6 時間目には $6.3\sim 8.6\mu\text{g}/\text{ml}$ 、平均 $7.2\mu\text{g}/\text{ml}$ の血中濃度値が得られた。半減期は $1.6\sim 2.1$ 時間であった。

喀痰内移行濃度は、症例 1 は点滴終了後 2~4 時間目の喀痰に $2.0\mu\text{g}/\text{ml}$ (最高血中濃度の 3.0%)、症例 6 は点滴終了後 1~4 時間目の喀痰に $3.1\mu\text{g}/\text{ml}$ (最高血中濃度

の 5.2%), 症例 7 は点滴終了後 2~4 時間目の喀痰に $1.6\mu\text{g}/\text{ml}$ (最高血中濃度の 2.2%) であった。

3. 呼吸器感染症への応用

本剤を呼吸器感染症の患者へ投与した場合の臨床効果を検討した。

1) 方法

i) 対象症例

Fig. 20 MIC distribution of AC-1370 and other cephalosporins

Flavobacterium sp. 27 strains

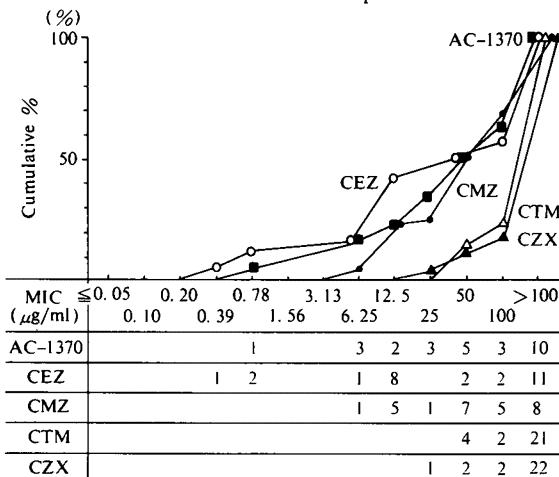
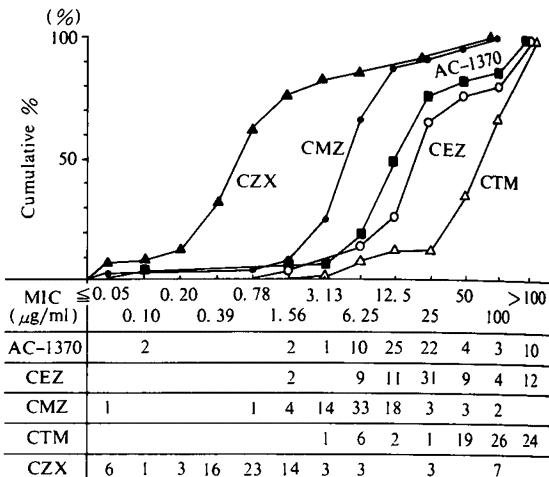


Fig. 21 MIC distribution of AC-1370 and other cephalosporins

B. fragilis group 79 strains



対象症例は、大分医科大学第2内科および関連施設において、昭和57年3月から58年4月までに入院中の症例である。

疾患の内訳は、慢性気管支炎4例、びまん性汎細気管支炎2例、気管支拡張症2例、気管支肺炎ないし肺炎6例、肺化膿症1例の計15例であった。男性9例、女性6例、年齢は40歳から75歳であった。

ii) 投与量、投与法、投与期間

1日投与量は2gとし、これを朝、夕2回に分けて適当な溶媒に溶かして点滴静注した。なお、本剤投与前には必ず皮内テストを施行し、陰性であることを確かめて投与した。

投与期間は、副作用のため中止した1例を除いて、全例7日から19日、総投与量は14gから38gであった。

iii) 効果判定

本剤の臨床効果の判定は、主治医が行った。その規準は、喀痰量と性状の推移、咳嗽、胸痛などの呼吸器疾患にもとづく自覚症状、胸部レ線所見、体温の推移、白血球(好中球の%)、血沈値、CRPなどの炎症所見、喀痰中の起炎菌の消失の有無から、総合的に著効(++)、有効(+)、やや有効(+)、無効(-)の4段階に判定した。

iv) 副作用

本剤投与前後の自覚症状の変化、臨床検査値の変動を検討した。

2) 臨床成績

i) 臨床効果

本剤を投与した15例の一覧をTable 2、本剤使用前後

の主な臨床検査値をTable 3に示した。

1例(症例2)に本剤による発疹が現れたので、これの効果判定は除外し、14例について臨床効果を判定した。有効(++)9例、やや有効(+)4例、無効(-)1例であった。(++)以上有効とした有効率は、14例中9例、64.3%であった。

ii) 副作用

自覚的には、2例に副作用がみられた。1例(症例2)は、本剤投与後2日目に軀幹、顔面を中心に瘙痒感とともに発疹が現れ、抗ヒスタミン剤を投与したが軽快せず、3日目に本剤の投与を中止した。その後速やかに軽快し、中止後7日目には発疹は消失した。ほかの1例(症例12)は、本剤投与後8日目の点滴静注終了後2時間目に、一過性の恶心、嘔吐が1回みられた。翌日にも投与し、このような症状はみられなかったが、本剤との関連が考えられたので、投与を中止した。

臨床検査値の異常は1例(症例11)にみられた。GOT、GPTの軽度上昇(GOT20→53, GPT11→54)がみられたが、そのまま継続され、投与終了後は速やかに正常に復した。

ここに2症例を示す。

症例3:I.A., 55歳、男性、自由業(Fig. 26)

臨床診断：気管支肺炎(中葉症候群)

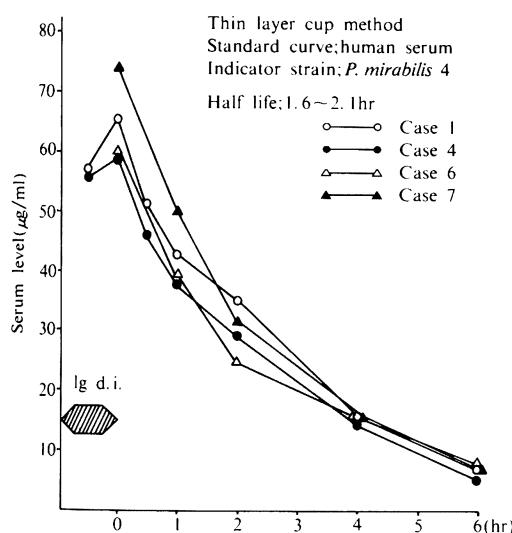
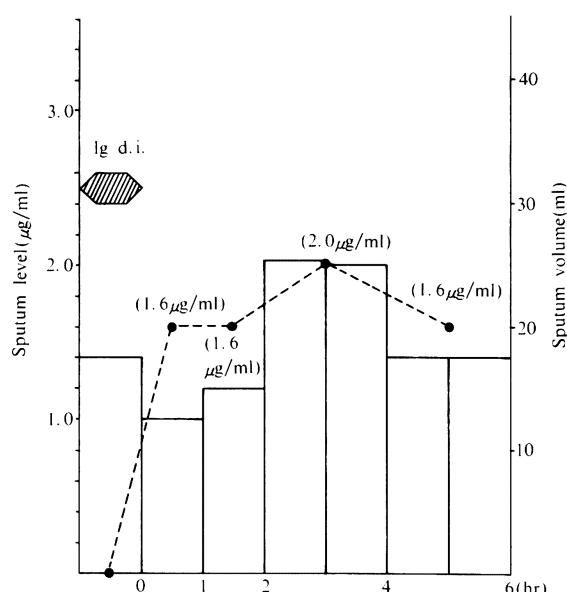
昭和45年頃から、とくに冬期に膿性痰をともなう咳が続いているが放置していた。昭和57年4月15日、突然コップ1杯の喀血があり、4月19日大分医科大学第2内科に入院した。

Table 1 Serum levels of AC-1370 after intravenous drip infusion for one hour

(μg/ml)

No.	Name	Case		Dosis (g)	Drip infusion		After drip infusion (hr)				
		Age	Sex		1/2	1	1/2	1	2	4	6
1	S.A.	54y.	F	42 kg	1	57	66	51	43	35	16.2
4	T.F.	60y.	F	56 kg	1	56	58	46	38	29	15
6	Y.S.	62y.	M	64 kg	1	—	60	—	39	25	16
7	T.M.	64y.	F	44 kg	1	—	74	—	50	32	16
Mean				1	57	64.5	48.5	42.5	30.3	15.8	7.2

Fig. 22 Serum levels of AC-1370 after intravenous drip infusion for one hour

Fig. 23 Sputum levels of AC-1370 after intravenous drip infusion
Case 1: S.A., 54y.o., F, 42kg; panbronchiolitis

胸部レ線像は、右中葉に一致した浸潤影が認められ、気管支ファイバー検査にて γ B₁からの出血が確認された。胸部聴診上、右中肺野に湿性ラ音を聴取した。検査所見では、CRP (+)，白血球7,200，血沈値72/1時間と炎症所見があった。喀痰細菌検査では、*S. pneumoniae* (++)を認めたため、4月24日よりAC-1370 2g 2×朝・夕点滴静注を行い、速やかに解熱し、一般炎症所見も改善し、有効と判断した。10日間で投与を中止し、その後外来で経過を観察している。

症例6：Y.S., 62歳、男性、農業 (Fig. 27)

臨床診断：慢性気管支炎（肺気腫合併）

昭和40年頃から冬期に咳、痰が出現するようになった

が放置していた。昭和56年頃より労作時の呼吸困難が増強し、上記の診断で入・退院をくり返していた。今回は、昭和57年4月中旬より膿性痰、呼吸困難が増悪したためAMPCの投与を受けたが軽快せず、6月21日当内科へ入院した。

胸部レ線像は、肺気腫様の含気の多い像のなかに右中・下肺野に淡い浸潤影が認められた。CRP (+)，血沈値27/1時間、白血球数7,100で、喀痰細菌検査では、*H. influenzae* (++)、*S. pneumoniae* (++)が検出されたので、本剤2gを朝・夕2回に分割して点滴静注した。

Fig. 24 Sputum levels of AC-1370 after intravenous drip infusion
Case 6: Y.S., 62y.o., M, 64kg; chronic bronchitis

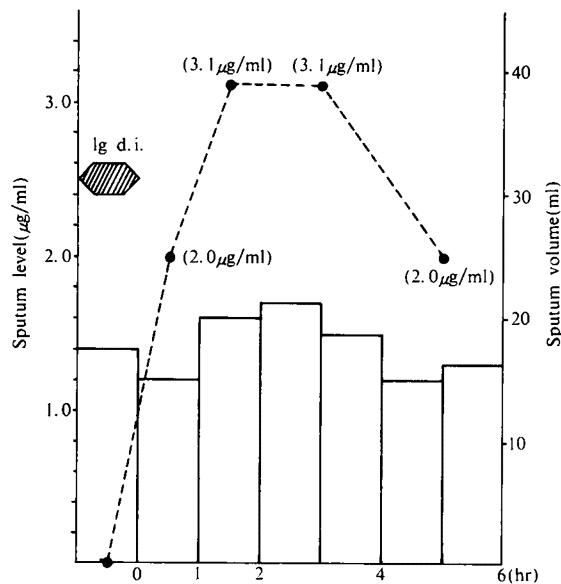
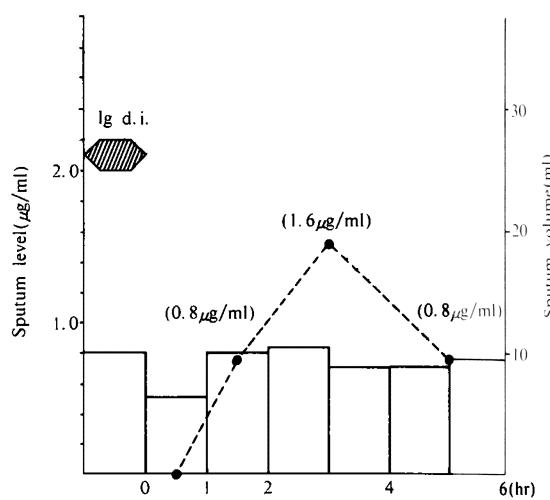


Fig. 25 Sputum levels of AC-1370 after intravenous drip infusion
Case 7: T.M., 64y.o., F, 44kg; panbronchiolitis



その後速やかに炎症所見は軽快し、喀痰細菌も常在菌のみとなり、本剤の臨床効果は十分に認められ有効と判断されたので、10日間で中止した。その後経過観察中である。

II. 考 察

AC-1370は、味の素(株)中央研究所で創製された抗生物質で、同社と持田製薬(株)によって研究開発がすすめられた新しい第三世代セフェム剤である。

本剤は、セファロスボリン母核の7 β 位に D-($-$)- α -(4(5)-carboxyimidazole-5(4)-carboxamido)-phenylacetamido 基、3 位に 4 - β - sulfoethyl pyridinium methyl 基をもつ化学構造を有し、グラム陽性菌からグラム陰性菌にまで幅広く抗菌活性をもち、 β -ラクタマーゼにもきわめて安定であり、とくに *P. aeruginosa* に強い抗菌力を示すことが特徴とされる^{1,2}。

また、本剤のもう一つの特徴として、*in vivo* での感染防禦効果が *in vitro* での成績にくらべて優れていることが報告されている^{1,3}。

今回私達が行った各種の臨床分離菌に対する抗菌力の成績は、本剤はグラム陽性球菌については他のセフェム剤と同等かやや劣る位置にあり、CEZ, CTM が全般に強い抗菌力を示した。

グラム陰性桿菌に対する抗菌活性は、菌種によって多少の差はあったが、CZX, CTM, CMZ と同等かやや劣り、CEZ よりもやや優れた成績であった。この成績は、本剤が β -ラクタマーゼに安定であることの一つの裏付けを意味するものと解釈された。

P. aeruginosa に対する抗菌力は、本剤の MIC 分布は 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークがあり、抗緑膿菌作用をもつ第三世代セフェム剤 cefoperazone とのそれとほぼ同じ成績であった⁴。

嫌気性菌感染症において、もっとも頻度の高い起炎菌となる *B. fragilis* グループに対する抗菌力は、CMZ にくらべるとやや劣ったが、この傾向は從来の第三世代セフェム剤の抗菌力の成績と同じ傾向であった⁵。

以上の抗菌力の面から総合的に考察すると、本剤はいわゆる第三世代セフェム剤のなかでは *P. aeruginosa* に対して強い抗菌力をもつことが特徴であるといえるであろう。

本剤の血中濃度は、ほかのセフェム剤とほぼ同様な濃度が得られた。血中濃度の半減期は約 2 時間であり、点滴終了後 6 時間目には平均 7.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度であったので、治療には 1 日 2ないし 3 回の投与法が適当であろうと思われた。

喀痰内濃度は、1 g 点滴静注により 1.6~3.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に達し、最高血中濃度の 2.2% ないし 5.2% の濃度であり、 β -ラクタム剤の移行濃度とほぼ同様な成績であつ

Table 2 Effect of AC-1370 in respiratory infections

Case No.	Name Age Sex	Clinical diagnosis	Dosis (g)			Bacteria in sputum	Lab. data			Chest X-ray	Response	Side effect
			Daily dosis	Days	Total dosis		WBC	CRP	ESR			
1	S.A. 54y. F	Panbronchiolitis	2	8	16	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ <i>α-St., Neisseria</i>	6,900 ↓ 6,000	3 (+) ↓ (+)	95 ↓ 21	Slightly improved	(++)	(-)
2	T.Y. 40y. F	Bronchiectasis	2	3	6	<i>P. aeruginosa</i> (+++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+++)	7,300 ↓ 5,200	(+) ↓ (-)	15 ↓ 12	Unchanged	(?)	Eruption, Itching
3	I.A. 55y. M	Broncho-pneumonia	2	10	20	<i>S. pneumoniae</i> (+++) ↓ <i>E. cloacae</i> (++)	7,200 ↓ 4,900	2 (+) ↓ (-)	72 ↓ 25	Nearly improved	(++)	(-)
4	T.F. 60y. F	Broncho-pneumonia	2	10	20	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ <i>α-Strept.</i>	8,500 ↓ 6,700	(-) ↓ (-)	25 ↓ 6	Slightly improved	(++)	(-)
5	M.N. 59y. M	Lung abscess (with lung ca.)	2	7	14	<i>K. aerogenes</i> (+++) ↓ <i>α-St., Neisseria</i>	4,000 ↓ 8,900	3 (+) ↓ 2 (+)	58 ↓ 24	Unchanged	(++)	(-)
6	Y.S. 62y. M	Chronic bronchitis	2	10	20	<i>S. pneumoniae</i> (+++) <i>H. influenzae</i> (+++) ↓ (-)	7,100 ↓ 4,800	(+) ↓ (-)	27 ↓ 19	Slightly improved	(++)	(-)
7	T.M. 64y. F	Panbronchiolitis	2	7	14	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ (-)	6,100 ↓ 4,500	3 (+) ↓ (-)	39 ↓ 21	Slightly improved	(++)	(-)
8	K.A. 59y. M	Chronic bronchitis	2	10	20	<i>K. aerogenes</i> (+++) ↓ (-)	9,400 ↓ 6,300	3 (+) ↓ (+)	60 ↓ 70	Slightly improved	(+)	(-)
9	Y.I. 60y. M	Broncho-pneumonia	2	8	16	<i>α-St., Neisseria</i> ↓ <i>α-St., Neisseria</i>	5,800 ↓ 5,700	(-) ↓ (-)	16 ↓ 33	Nearly improved	(++)	(-)
10	Y.S. 75y. M	Pneumonia (with lung ca.)	2	14	28	<i>α-St., Neisseria,</i> <i>Candida</i> ↓ <i>α-St., Neisseria,</i> <i>Candida</i>	5,500 ↓ 6,700	2 (+) ↓ (-)	85 ↓ 46	Unchanged	(+)	(-)
11	T.A. 50y. F	Pneumonia (with bronchiectasis)	2	16	30	<i>P. aeruginosa</i> (+++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (++)	6,400 ↓ 4,600	2 (+) ↓ (-)		Slightly improved	(++)	GOT ↑ GPT ↑
12	S.M. 51y. F	Bronchiectasis	2	9	18	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> ↓ Not tested	4,600 ↓ 3,900	(±) ↓ (-)	60 ↓ 68	Not changed	(+)	Nausea, Vomiting
13	S.M. 63y. M	Chronic bronchitis	2	19	38	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ (-)	6,100 ↓ 6,700	2 (+) ↓ (+)	90 ↓ 32	Slightly improved	(++)	(-)
14	S.M. 65y. M	Chronic bronchitis	2	14	28	<i>P. aeruginosa</i> (+++) ↓ <i>P. aeruginosa</i>	10,300 ↓ 6,200	5 (+) ↓ 5 (+)	167 ↓ 150	Unchanged	(-)	(-)
15	Y.O. 74y. M	Acute pneumonia (with postoperation of stomach cancer)	2	13	26	Not tested	11,900 ↓ Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	(+)	(-)

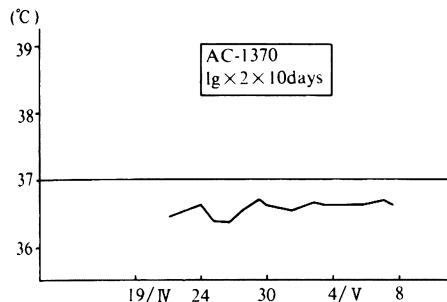
Table 3 Laboratory findings before and after administration of AC-1370

Case No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Pl (10 ⁴ /mm ³)	Eosin (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	AL-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)	LAP	γ -GTP
1	Before	457	13.7	48.1	0	11	8	154	9	0.7	63	23
	After	428	11.9	21.4	0	16	11	149	9	0.8	48	15
2	Before	437	13.8	32.7	0	17	9	141	14	0.7	51	14
	After	414	12.8	27.9	0	15	4	149	8	0.7	49	7
3	Before	409	13.1	25.9	0	22	7	97	18	1.1	44	18
	After	403	12.8	26.2	3	33	25	83	13	1.1	35	12
4	Before	475	15.2		0	16	5	228	19	0.9	54	14
	After	462	14.7		0	20	17	180	11	0.9	58	14
5	Before	360		20.6	1	18	11	162	9	1.0	61	11
	After	384		23.4	0	8	7	172	12	1.0	39	8
6	Before	405	13.8	24.3	2	13	3	135	22	1.2	41	16
	After	396	13.0	30.3	0	18	8	94	19	1.1	43	15
7	Before	473	12.5	31.3	1	25	15	192	25	0.9	60	40
	After	441	11.8	29.2	3	26	8	158	16	0.8	50	20
8	Before	421	11.7	31.6	1	16	9	152	12	1.0	39	11
	After	447	12.5	48.7	1	20	9	182	15	1.2	42	10
9	Before	448	15.0	46.3	9	18	9	135	17	1.1	57	42
	After	477	15.2	22.2	6	16	7	126	18	1.1	56	28
10	Before	464	13.5	34.8	4	12	7	146	20.8	1.2	30	10
	After	463	13.3	33.9	1	23	26	130	16.5	1.0	28	18
11	Before	446	11.7	28.7	0	20	11	234			27	11
	After	442	13.7	(29.6)	(2)	53	54		10.1	1.5	34	21
12	Before	436	11.7	16.7	1	37	27	170	14.1	0.9	39	21
	After	438	12.0	9.5	1	28	13	160	7.8	1.0	36	18
13	Before	464	14.0	24.6	2	14	6	138	12.9	1.3	38	12
	After	417	12.1	27.0	5	21	11	134	14.8	1.1	(41)	(12)
14	Before	216	4.7	23.6	3	23	10	97	23.7	1.3	30	7
	After	296	7.4	51.0	4	19	6	96	18.9	1.8	31	10
15	Before	309	9.6			14	11	43.2			282	276
	After	(398)	(12.4)			(12)	(5)	(42.1)			(322)	(291)

(): Data during administration of AC-1370

Fig. 26 Case 3 : I. A., 55y. o., M

Clinical diagnosis: Bronchopneumonia
(Middle lobe syndrome)



Sputum culture	<i>S. pneumoniae</i> (++)	<i>E. cloacae</i> (+)
WBC (/mm ³)	7,200	4,700
ESR (lh)	72	28
CRP	2+	-
Chest X-P		

た⁶⁾。

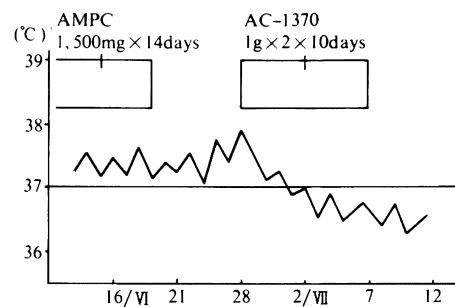
このような特徴をもつ本剤を1日2g投与した場合の呼吸器感染症の臨床効果は、64.3%であった。臨床効果は、起炎菌の種類、基礎疾患などの宿主の条件によって左右されるので、呼吸器感染症の治療には、投与量は重症度に応じて増加すべきであろう。

副作用は、1例に発疹がみられたが、本剤中止後1週間目には消失した。GOT、GPT軽度上昇の1例、恶心、嘔吐がみられた1例があったが、いずれも速やかに正常に復した。

本剤の体内動態、臨床効果、副作用は、ほかの腎排泄型セフェム剤とほぼ同様な傾向にあり、また *in vitro* における食細胞機能、白血球遊走能の亢進、superoxide産生能の亢進など感染防禦能の増強、免疫賦活化などの報告もあることから³⁾、呼吸器感染症には従来の第三世代セフェム剤と同様な考え方で投与されるべき薬剤であろうと思われる。

Fig. 27 Case 6 : Y.S., 62y. o., M

Clinical diagnosis: Chronic bronchitis
(With chronic emphysema)



Sputum culture	<i>S. pneumoniae</i> (++)	<i>H. influenzae</i> (++)	α -St. <i>Neisseria</i>
WBC (/mm ³)	7,100	5,800	4,800
ESR (lh)	27	14	19
CRP	+	-	-
Chest X-P			

本論文の要旨は、第31回日本化学療法学会総会（於大阪、昭和58年6月）にて発表した。

文 献

- 1) AC-1370の概要、味の素㈱、持田製薬㈱資料
- 2) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968年制定、1974年改訂)。Chemotherapy 29(1) : 76~79, 1981
- 3) 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
- 4) 中富昌夫、那須勝、斎藤厚、他：Cefoperazone(T-1551)に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-6) : 527~544, 1980
- 5) NASU, M. ; M. NAKATOMI, A. SAITO & K. HARA : Susceptibility of the species of genus *Bacteroides* recently isolated from clinical specimens to 20 antimicrobial agents. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 31(1) : 764~770, 1981
- 6) SMITH, B. R. & J. L. LEFRICK : Bronchial tree penetration of antibiotics. Chest 83(6) : 904~908, 1983

A LABORATORY STUDY OF A NEW CEPHEM ANTIBIOTIC, AC-1370 AND ITS EVALUATION IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS

MASARU NASU, JUN GOTOH, TAKAYOSHI TASHIRO,
JUNICHI SUETSUNA and TAKASHI ITOGA

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

TSUTOMU YAMASAKI and KUNIO NOMURA

Third Department of Internal Medicine, Oita Prefectural Hospital

A laboratory and clinical study on a third generation cephem antibiotic, AC-1370, was carried out, and the results obtained were as follows:

1. Antibacterial activity: The minimum inhibitory concentrations of AC-1370, CEZ, CMZ, CTM and CZX against a total of 650 isolates from recent clinical materials, i.e., *S. aureus*, coagulase-negative *staphylococci*, *S. faecalis*, *E. coli*, *C. diversus*, *K. pneumoniae* (biovar *aerogenes*), *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morganii*, *P. rettgeri*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. maltophilia*, *P. putida*, *A. calcoaceticus*, *Flavobacterium* sp. and *B. fragilis*, were measured by the method according to the Japan Society of Chemotherapy, and compared with each other.

The antibacterial activity of AC-1370 was ranked at about the middle of all antibiotics tested, and it was shown that this drug was the most active against *P. aeruginosa*.

2. Concentrations in the serum and penetration into bronchial tree: Four patients with respiratory infections (weighting 42 to 64 kg, and aged 54 to 64) were administered with 1 g of AC-1370 by intravenous drip infusion for one hour. The serum concentration of AC-1370 reached a peak of 64.5 µg/ml on an average at the end of the drip, and then decreased steadily. It reached 7.2 µg/ml 6 hours after the drip, with a half-life of 1.6 to 2.1 hours. The sputum concentration was measured in three of the patients. It reached a peak level of 1.6 to 3.1 µg/ml two to four hours after the end of the drip.

3. Treatment of respiratory infections with AC-1370: A total of 15 patients, consisting of eight patients with chronic respiratory tract infections, 6 with bronchopneumonia and pneumonia, and one with lung abscess, were treated with 2 g daily, divided into two equal parts, every day, for 7 to 19 days. The efficacy of the treatment was evaluated as good in nine, fair in four and poor in one, and it was not evaluable in one patient because of adverse reaction.

4. Side effects: Out of the 15 patients, one complained of rashes and itching; one complained of nausea and vomiting; and slight elevation of GOT and GPT was found in one patient. These adverse reactions were quickly improved after discontinuance of the drug.