

AC-1370の基礎的・臨床的研究 ——臨床効果と組織内濃度について——

沢田康夫・橋本伊久雄・中村 孝・三上二郎

天使病院外科

戸次英一・斎藤美知子

天使病院内科

辻崎正幸

札幌医科大学第一内科

吉本正典・西代博之・中西昌美・葛西洋一

北海道大学医学部第一外科

要 旨

In vitro よりも *in vivo* において優れた効果を示す新しい cephalosporin 系抗生剤 AC-1370の有用性を検討するために、胆道系感染症5例、各種の原因による急性腹膜炎11例、肛門周囲膿瘍2例、外来における急性虫垂炎2例の計20例に、外来例は1日1回1gの静注を4日間、入院例は1日2回1gの点滴静注を4～8日間(1例のみ1回2g, 4日間)施行した。臨床効果は著効5例、有効14例、やや有効1例の成績を得た。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。起炎菌は11例より20株を得たが、*E. coli* は11株をしめていた。AC-1370のMICは1.56～25.0 $\mu\text{g/ml}$ (10⁶cells/ml)を示した。

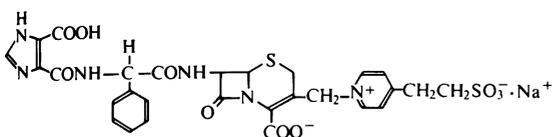
症例のうち、胆道系感染症5例、急性虫垂炎7例、上行結腸癌による腸閉塞、胃癌、十二指腸潰瘍各1例、計15例の手術に際して、術前にAC-1370 1gを静注し、術中に採取した各種体液、組織内のAC-1370濃度を *K. pneumoniae* IFO3317を検定菌とする bioassay 法にて測定した。総胆管胆汁濃度は5.4～76.0 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢内胆汁は胆嚢管閉塞例で3.0～13.0 $\mu\text{g/ml}$ 、開存例で36.0～115.0 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度は39.1～88.6 $\mu\text{g/g}$ であった。虫垂壁内濃度は11.2～82.6 $\mu\text{g/g}$ 、膿性腹水も19.0～45.0 $\mu\text{g/ml}$ の移行を認めた。胃壁および大腸壁は16.3～48.2 $\mu\text{g/g}$ を認めAC-1370は炎症組織移行の良好な薬剤といえる。これらの濃度は大部分の起炎菌のMICを上まわっており、本剤の有用性を認めた。

結 言

本邦の近年における高齢人口の増加は著しいものがあり、同時に感染症における起炎菌の様相も大きく変化してきている。特に腹膜炎などの腹部一般外科で対象とすることの多い感染症における起炎菌は、ブドウ球菌などのグラム陽性球菌群は減少し、大腸菌、肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌群が増加し、さらに高齢者および免疫能の減じた患者では、常在菌ないし弱毒菌とよばれるセラチア属、プロテウス属、緑膿菌などの細菌群による感染も指摘され、しかも単一の菌ではなく、これらの混在した複数菌の感染が増加しているといわれている。さらに今日主として使用されている penicillin 系ならびに ce-

phem 系抗生剤に耐性を有する起炎菌による感染症が増加し、臨床上の大きな問題となってきている。この耐性は、耐性菌の産生する penicillinase および cephalosporinase として知られている β -lactamase が原因であり、現在の抗菌化学療法剤の開発は β -lactamase に抵抗性を有し、グラム陰性桿菌群に有効な薬剤に開発の主力がおかれている。特に cephem 系抗生剤の進歩は目ざましく、cephalothin (CET), cephaloridine (CER), cephalixin (CEX), cefazolin (CEZ) などの第一世代とよばれる cephem 剤に続いて、抗菌力を高めて耐性菌にも有効性を有する cefamandole (CMD), cefotiam (CTM), cefuroxime (CXM) などと、cephamycin として β -lactamase に抵抗性を有する ceftioxin (CFX), cefmetazole (CMZ) などの第

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370



Chemical name : 1-[(6 R, 7 R)-2-carboxy-7-[(R)-[2-(5-carboxy-1H-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

Molecular formula : C₂₈H₂₅N₆O₁₀S₂Na

Molecular weight : 692.66

二世とよばれる cephem 剤が開発されてきた。さらにこの両者の抗 β -lactamase 性と強い抗菌力を兼ねそなえ、有効性をより多くの菌種に広げた第三世代とよばれる cefotaxime (CTX), cefoperazone (CPZ), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX), cefmenoxime (CMX), cefotetan (CTT), cefpiramide (CPM), ceftazidime (CAZ), ceftriaxone (CTRX) などが開発され、その一部は既に市販されて一般に使用されるに至っている³⁾。

AC-1370は新しく開発された第三世代に属する cephalosporin 系抗生剤であるが、*in vitro*におけるMICよりも *in vivo*において優れた抗菌作用を示す cephalosporin 剤である¹²⁾。著者らはAC-1370を用いて、胆嚢炎、腹膜炎などを主とする腹部感染性疾患に対する治療を試みるとともに、一部の患者で手術に際してAC-1370を投与して、各種体液、組織内のAC-1370濃度を測定する機会を得た。これらの検索結果を検討して、AC-1370の有効性に関して若干の結果を得たので報告する。

I. 対象と検索方法

1. 使用薬剤

AC-1370は味の素(株)中央研究所で創製され、同社と持田製薬(株)で共同開発された注射用 cephalosporin 剤で、その構造式は Fig. 1のごとくである。

AC-1370は白色ないし微黄白色の粉末で、水に溶けやすく、メタノールにきわめて溶けにくく、エタノール、アセトン、エーテル、ヘキサンにはほとんど溶けない。製剤水溶液のpHは4.5~6.0 (100mg (力価)/ml)である。

AC-1370は β -lactamase に抵抗性を有するとともに、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペク

トラムを有するが、特に *Pseudomonas* 属を含むグラム陰性桿菌に対して良好な抗菌力を示す。本剤の特徴として、マウスの感染防禦試験において *in vitro* の抗菌活性を上まわる効果が認められている。静注および点滴静注により高い血中濃度に達し、血中半減期は100分前後である。主たる排泄は腎より行われ、尿中回収率は8時間で80~90%に達する。安定性は高く、尿中に生物学的活性代謝産物は証明されない。一般薬理、一般毒性、腎毒性、生殖毒性、抗原性などで安全性が確認されている¹²⁾。

AC-1370は1gのvial剤で提供され、静注には20mlの生理食塩液に溶解して使用し、5%ブドウ糖または lactate ringer 液500mlに溶解して点滴静注に使用した。

2. 対象症例

症例は1982年3月より11月までの9ヵ月間に天使病院外科および内科にて治療を行った症例20例を対象とした。うち外来患者は2例、入院患者は18例である。年齢は10歳より75歳、男性8例、女性12例であった。

疾患別では、急性、亜急性の胆嚢炎5例、急性虫垂炎に合併せる限局性腹膜炎8例、十二指腸潰瘍穿孔、胃癌による胃切除後に合併せる急性限局性腹膜炎各1例、上行結腸癌による結腸右半側切除後の汎発性腹膜炎1例、肛門周囲膿瘍2例、外来における手術を施行しなかった急性虫垂炎2例の計20例である。

AC-1370の投与は、外来の虫垂炎は1日1回1gの静注で4日間投与、入院例は1日2回1gの点滴静注を原則としたが、結腸癌の1例のみは1回2gを使用した。投与期間は4~8日間であった。

これらのAC-1370による感染症の治療を行った症例のうち、胆石を合併せる胆道系感染症5例、急性虫垂炎7例、上行結腸癌による腸閉塞、胃癌、十二指腸潰瘍穿孔各1例の計15例において、AC-1370 1g 静注後に手術を施行し、術中に採取した各種体液、組織内濃度の検索を行った。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自覚、他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の4区分とし、おのおの次の基準によった。

著効 (excellent) : 投与3日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (good) : 4~5日以内に症状の半数以上が消褪または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失、または減少著明のもの。

やや有効 (fair) : 6~7日以内に症状の一部が消褪または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (poor) : 7日以上経過しても症状が改善しない

Table 1 Clinical effect of AC-1370 after intravenous drip infusion on biliary tract infection

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks	AC-1370			Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml), bacteriological, clinical and adverse effect	
		Daily dose, method	Duration (days)	Total doses		
1. RK, 51, F, 45 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, before AC-1370 treatment was CMZ 2 g (2 × 1) i.v.d. for 6 days, effect was recurred	2 g, 1 × 2, i.v.d.	6	12 g	No growth, Good,	Unknown, None
2. FH, 61, F, 50 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, before AC-1370 treatment was CEZ 2 g (2 × 1) i.v.d. for 18 days, effect was recurred	2 g, 1 × 2, i.v.d.	7	14 g	<i>Escherichia coli</i> 6.25, 3.13 (++) → (-) <i>Streptococcus faecalis</i> 100.0, 100.0 (-) → (++) Good,	None
3. SN, 75, F, 40 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, before AC-1370 treatment was CEZ 4 g (2 × 2) i.v.d. for 2 days, effect was poor	2 g, 1 × 2, i.v.d.	6	12 g	<i>Escherichia coli</i> 12.5, 3.13 (++) → (-) <i>Serratia marcescens</i> 50.0, 6.25 (-) → (++) Good,	None
4. MH, 46, M, 60 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	2 g, 1 × 2, i.v.d.	8	16 g	No growth, Good,	Unknown, None
5. KT, 61, F, 47 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, before AC-1370 treatment were CEX 500 mg × 3, orally, CBPC 5 g × 1 i.v.d. and CTZ 2 g × 1 i.v.d. for 21 days, effect was recurred	2 g, 1 × 2, i.v.d.	8	16 g	No growth, Good,	Unknown, None

か悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

起炎菌の検査は、病巣より分離された菌のうち、常在菌と考えられ、かつ菌数の少ないものを除外して起炎菌とし、日本化学療法学会標準法により AC-1370 の MIC を測定した⁴⁾。一部の病巣よりの試料は、嫌気ポーターに採取し、東京総合臨床検査センターに送付し、菌の分離同定、若干の抗生剤との MIC の比較検討を行った。

4. 体液、組織内濃度試料の採取、測定法

AC-1370 の血液、膿性腹水、胆汁、組織などの濃度測定試料は次のように採取した。全例 AC-1370 1 g を 20 ml の生理食塩水に溶解し、術前または術中に 3 分間かけて静注し、術中に試料を採取した。術前に抗生剤を投与されていた患者では十分な排泄時間を置いたことを確かめて実施した。AC-1370 静注終了後より、試料採取時の時間または臓器の血行遮断時の時間をチェックし、またなるべくこの時間に末梢血を採血して血中濃度と対比せしめた。総胆管胆汁、胆嚢内胆汁はなるべく経時的に採取することを心掛けた。切除した胆嚢、虫垂等は、内腔を開き、表面に附着した血液、胆汁、膿汁等をぬぐい去

り、生理食塩水にて軽く洗浄して、なるべく速やかに -20℃ にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま持田製薬(株)富士中央研究所に送付して測定に供した。

測定方法は次のごとくである。試料はゆっくり融解後、血清、胆汁、膿汁等はそのまま測定に供した。組織は秤量後、その重量の 2 倍量の 1/15M phosphate buffer solution (PB, pH 7.0) を加え、polytron homogenizer (スイス、Kinematica 社製)にて homogenate を作製、3,000 rpm 30 分間、遠心沈澱後、その上清を測定に供した。

濃度測定は、測定用培地に栄研製の感受性ディスク培地を使用、*Klebsiella pneumoniae* IFO3317 を検定菌とし、菌量を 10⁶ cells/ml とした薄層ディスク bioassay 法により測定した。標準液として、血中濃度に保存血清(コンセーラ、日水製薬)により作製した標準液系列を用い、胆汁および組織内濃度には 1/15M phosphate buffer solution (pH 7.0) にて作製した標準液系列を使用した。

Table 2 Clinical effect of AC-1370 after intravenous drip infusion on localized peritonitis

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks	AC-1370			Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml), bacteriological, clinical and adverse effect
		Daily dose, method	Duration (days)	Total doses	
6. KY, 17, F, 44.5 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 × 2, i.v.d.	4	8 g	No growth, Unknown, Excellent, None
7. FA, 10, F, 39 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 × 2, i.v.d.	4	8g	<i>Escherichia coli</i> 25.0, 6.25 (+++) → (-) <i>Bacteroides fragilis</i> 50.0, 12.5 (++) → (-) <i>Streptococcus faecalis</i> 100.0, 100.0 (++) → (-) Good, None
8. HY, 16, M, 50 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 × 2, i.v.d.	4	8 g	No growth, Unknown, Good, None
9. CT, 13, F, 41 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 × 2, i.v.d.	5	10 g	<i>Escherichia coli</i> 6.25, 3.13 (+++) → (-) <i>Bacteroides fragilis</i> 50.0, 12.5 (+) → (-) Excellent, None
10. MS, 31, F, 57 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis	2 g 1 × 2, i.v.d.	4	8 g	<i>Escherichia coli</i> 100.0, 25.0 (++) → (-) <i>Bacteroid. melaninogenicus</i> 0.39, 0.39 (++) → (-) <i>Fusobacterium sp.</i> 6.25, 3.13 (+) → (-) <i>Peptococcus prevotii</i> 3.13, 1.56 (+) → (-) Excellent, None
11. MM, 20, M, 58 kg	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 × 2, i.v.d.	6	12 g	<i>Escherichia coli</i> 1.56, 1.56 (++) → (-) <i>Peptococcus anaerobius</i> 1.56, 1.56 (++) → (-) Good, None
12. MK, 33, F, 57 kg	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 × 2, i.v.d.	5	10 g	<i>Escherichia coli</i> 12.5, 3.13 (+++) → (-) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 100.0, 25.0 (++) → (-) <i>Bacteroides fragilis</i> 50.0, 12.5 (++) → (-) Excellent, None
13. HN, 30, M, 81 kg	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 × 2, i.v.d.	5	10 g	<i>Escherichia coli</i> 3.13, 3.13 (+++) → (-) Good, None

II. 検 討 成 績

AC-1370の検討成績を Table 1 から Table 11 に示し

た。胆道系感染症の臨床効果を Table 1 に示し、急性虫垂炎に合併せる限局性腹膜炎症例を Table 2 に、その他の原因による腹膜炎を Table 3 に、肛門周囲膿瘍および

Table 3 Clinical effect of AC-1370 after intravenous drip infusion on acute peritonitis

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks	AC-1370			Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml), bacteriological, clinical and adverse effect	
		Daily dose, method	Duration (days)	Total doses		
14. KS, 74, F, 46.5 kg	Acute panperitonitis after right hemicolectomy due to ascending colon cancer, before AC-1370 treatment was CTM 4 g (2 × 2) i.v.d. for 4 days, effect was poor	4 g, 2 × 2, i.v.d.	4	16 g	No growth, Fair,	Unknown, None
15. KH, 47, M, 73 kg	Acute localized peritonitis after gastrectomy due to gastric cancer, before AC-1370 treatment was CET 4 g (2 × 2) i.v.d. for 6 days, effect was poor	2 g, 1 × 2, i.v.d.	8	16 g	No growth, Good,	Unknown, None
16. KA, 31, M, 50 kg	Acute localized peritonitis due to perforative duodenal ulcer, gastrectomy	2 g, 1 × 2, i.v.d.	6	12 g	<i>Escherichia coli</i> 3.13, 3.13 Excellent,	(+++) → (-) None

Table 4 Clinical effect of AC-1370 after intravenous administration on other diseases

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks	AC-1370			Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml), bacteriological, clinical and adverse effect	
		Daily dose, method	Duration (days)	Total doses		
17. TS, 30, M, 58 kg	Periproctal abscess, incision with drainage	2 g, 1 × 2, i.v.d.	6	12 g	<i>Escherichia coli</i> 25.0, 6.25 Good,	(+++) → (-) None
18. SF, 45, M, 56 kg	Periproctal abscess, incision with drainage	2 g, 1 × 2, i.v.d.	5	10 g	<i>Escherichia coli</i> 3.13, 1.56 Good,	(+++) → (-) None
19. YT, 26, F, 50 kg	Acute appendicitis, outpatient, not operated	1 g, 1 × 1, i.v.	4	4 g	Unknown, Good,	Unknown, None
20. MK, 13, F, 60 kg	Acute appendicitis, outpatient, not operated	1 g, 1 × 1, i.v.	4	4 g	Unknown, Good,	Unknown, None

外来における手術を施行しなかった急性虫垂炎症例に対する治療成績を Table 4 に示した。Table 5 には Table 1 における胆道系感染症の手術時に検索した胆汁および胆嚢壁内濃度を示し、また Table 6 には Table 2 のうち 7 例の手術時に検索した組織等の濃度を、Table 7 には Table 3 の症例の組織内濃度の検索値を示した。Table 8 は症例のまとめ、Table 9 は一日投与量との関連、Table 10 は分離された細菌の細菌学的効果と臨床効果の関連を示し、Table 11 は AC-1370 投与前後の臨床検査値の成

績を示した。

以下、疾患別に検索成績について述べることとする。

1. 胆道系感染症

急性胆嚢炎 2 例、亜急性胆嚢炎 3 例、計 5 例の胆道系感染症に対して、AC-1370 の治療を試みた。全例、胆嚢内に胆石を有していた。亜急性胆嚢炎の 1 例を除いて、各種の抗生剤による治療を AC-1370 の使用前に 2~21 日間受けているが、一時軽快後再発、または効果は無効であった。

Table 5 AC-1370 concentration in serum, common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall from patients with biliary tract infection during operation after intravenous bolus administration of 1 g of AC-1370

Case No., age (yr), sex and body weight (kg)	Diagnosis, remarks, isolated organism, MIC 10 ⁸ , 10 ⁵ cells/ml, (μg/ml)	AC-1370 concentration at indicated time after i.v.				Laboratory findings before operation
		Serum (μg/ml)	Bile in common duct (μg/ml)	Bile in gall bladder (μg/ml)	Wall of gall bladder (μg/g)	
1. RK, 51, F, 45 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, organism no growth, cholecystectomy		15.5 at 66' 19.0 at 69'	36.0 at 81'	77.3 at 81' (+++)**	RBC 431 Hb 13.7 Ht 40.0 WBC 5,800 S-GOT 19 S-GPT 16 Al-P 6.8 BUN 14.7
2. FH, 61, F, 50 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, <i>Escherichia coli</i> 6.25, 3.13 (++) → (-) <i>Streptococcus faecalis</i> 100.0, 100.0(-) → (++) organism changed, cholecystectomy		36.0 at 68' 44.0 at 71'	6.0 at 70' (punctured)** 13.0 at 84'	88.6 at 84' (+++)**	RBC 376 Hb 12.2 Ht 37.5 WBC 5,800 S-GOT 16 S-GPT 6 Al-P 6.7 BUN 10.1
3. SN, 75, F, 40 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, <i>Escherichia coli</i> 12.5, 3.13 (++) → (-) <i>Serratia marcescens</i> 50.0, 6.25 (-) → (++) organism changed, cholecystectomy	49.0 at 159'	37.0 at 124' 76.0 at 127' 47.0 at 130' 40.0 at 137'	94.0 at 126' (punctured)** 100.0 at 142'	39.1 at 142' (+)**	RBC 353 Hb 11.7 Ht 34.5 WBC 4,300 S-GOT 25 S-GPT 22 Al-P 12.8 BUN 37.8
4. MH, 46, M, 60 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, organism no growth, cholecystectomy	49.0 at 160'	5.9 at 128' 7.4 at 131' 5.4 at 133' 6.1 at 149'	3.0 at 137' (punctured)** 4.4 at 157'	44.4 at 157' (+)**	RBC 431 Hb 14.7 Ht 44.0 WBC 6,000 S-GOT 19 S-GPT 24 Al-P 9.6 BUN 13.2
5. KT, 61, F, 47 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, organism no growth, cholecystectomy	20.5 at 182'	37.0 at 158' 54.0 at 160'	68.0 at 164' (punctured)** 115.0 at 171'	41.2 at 171' (++)**	RBC 417 Hb 13.4 Ht 40.0 WBC 4,500 S-GOT 21 S-GPT 24 Al-P 4.5 BUN 19.0

** Punctured gall bladder bile during operation

*** Inflammatory degree of gall bladder wall

In cases 2 and 4, the cystic duct was obstructed

Table 6 AC-1370 concentration in various body fluids and tissues from patients with acute appendicitis after intravenous bolus administration of 1 g of AC-1370

Case No., age (yr), sex and body weight (kg)	Diagnosis, remarks, isolated organism, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml, (μ g/ml)	AC-1370 concentration at indicated time after i.v.				Laboratory findings before operation
		Serum (μ g/ml)	Ascites with pus (μ g/ml)	Wall of appendix (μ g/g)	Pus in appendix (μ g/ml)	
6. KY, 17, F, 44.5 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, appendectomy, organism no growth	56.0 at 15'		11.2 at 3'		WBC 10,500 S-GOT 18 S-GPT 15 Al-P 7.8 BUN 10.5
7. FA, 10, F, 39 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 25.0, 6.25 (+++) <i>B. fragilis</i> 50.0, 12.5 (++) <i>S. faecalis</i> 100.0, 100.0 (++) appendectomy			82.6 at 3'	0.6 at 3'	WBC 7,800 S-GOT 20 S-GPT 18 Al-P 8.7 BUN 9.8
8. HY, 16, M, 50 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, organism no growth, appendectomy	31.0 at 30'		33.8 at 29'		WBC 10,500 S-GOT 30 S-GPT 25 Al-P 7.8 BUN 15.0
9. CT, 13, F, 41 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 6.25, 3.13 (+++) <i>B. fragilis</i> 50.0, 12.5 (+) appendectomy	62.0 at 30'		68.3 at 30'	40.0 at 30'	WBC 15,600 S-GOT 18 S-GPT 15 Al-P 5.4 BUN 10.3
10. MS, 31, F 57 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 100.0, 25.0 (+++) <i>B. melaninogenicus</i> 0.39, 0.39 (++) <i>Fusobacterium</i> sp. 6.25, 3.13 (+) appendectomy			24.6 at 60'	7.1 at 60'	WBC 15,700 S-GOT 30 S-GPT 20 Al-P 8.7 BUN 15.0
11. MM, 20, M, 58 kg	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 1.56, 1.56 (+++) <i>P. anaerobius</i> 1.56, 1.56 (++) appendectomy with drainage	31.0 at 35'	45.0 at 30'	31.1 at 25'	1.3 at 25'	WBC 20,500 S-GOT 25 S-GPT 20 Al-P 7.3 BUN 13.1
12. MK, 33, F, 57 kg	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 12.5, 3.13 (+++) <i>P. aeruginosa</i> 100.0, 25.0 (++) <i>B. fragilis</i> 50.0, 12.5 (++) appendectomy with drainage	22.0 at 96'	19.0 at 82'	15.9 at 84'	0.6 at 84'	WBC 15,600 S-GOT 15 S-GPT 14 Al-P 7.5 BUN 10.1

Table 7 AC-1370 concentration in various body fluids and tissues from patients with abdominal infectious and other diseases after intravenous bolus injection of 1 g of AC-1370

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks, isolated organism, MIC 10^8 , 10^6 cells/ml, ($\mu\text{g/ml}$)	AC-1370 concentration at indicated time after i.v.		Laboratory findings before operation	
		Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tissues ($\mu\text{g/g}$)		
14. KS, 74, F, 46.5 kg	Acute panperitonitis with intestinal obstruction due to ascending colon cancer, right hemicolectomy, organism no growth		23.4 at 30' 27.0 at 30' 16.3 at 30' 4.1 at 30' 17.7 at 30'	Colon cancer Oral colon Anal colon Omentum Appendix wall	RBC 407 Hb 11.6 Ht 36.0 WBC 6,000 S-GOT 13 S-GPT 11 Al-P 6.6 BUN 9.1
15. KH, 47, M, 73 kg	Gastric cancer, gastrectomy, Billroth IIa		32.4 at 50' 24.3 at 50' 4.7 at 50'	Gastric wall Duodenal wall Omentum	RBC 445 Hb 13.6 Ht 43.0 WBC 5,500 S-GOT 25 S-GPT 20 Al-P 5.6 BUN 11.5
16. KA, 31, M, 50 kg	Acute localized peritonitis due to perforative duodenal ulcer, gastrectomy, Billroth IIa, <i>Escherichia coli</i> 3.13, 3.13 (+++)	30.0 at 90'	48.2 at 60' 27.4 at 60'	Gastric wall Duodenal wall	RBC 485 Hb 14.3 Ht 42.0 WBC 15,500 S-GOT 20 S-GPT 25 Al-P 7.3 BUN 14.3

Table 8 Summary of clinical effects after AC-1370 administration

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Biliary tract infection	5	0	5	0	0	100.0
Localized peritonitis (with appendicitis)	8	4	4	0	0	100.0
Localized or diffuse peritonitis (with others)	3	1	1	1	0	66.6
Periproctal abscess	2	0	2	0	0	100.0
Acute appendicitis (outpatients)	2	0	2	0	0	100.0
Total	20	5	14	1	0	95.0

Table 9 Correlation of clinical effects and AC-1370 daily dose

Daily dose	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
1 g (1 × 1) i.v.	2	0	2	0	0
2 g (1 × 2) i.v.d.	17	5	12	0	0
4 g (2 × 2) i.v.d.	1	0	0	1	0
Total	20	5	14	1	0

AC-1370の投与は、全例1回1g、1日2回の点滴静注により6～8日間施行した。起炎菌の判明した症例は2例で、AC-1370の投与前の十二指腸液検索により *E. coli* を得た。そのAC-1370に対するMICは 10^8 cells/mlにて $3.13\mu\text{g/ml}$ を示したが、AC-1370治療後、手術施行時には胆嚢胆汁の培養にて *S. faecalis* および *Serratia marcescens* に菌交代を認めた。そのMICは 10^6 cells/mlにて *S. faecalis* が $100.0\mu\text{g/ml}$ を示し、*S. marcescens* は $6.25\mu\text{g/ml}$ であった。*E. coli* は2例とも消失していた。

臨床効果は全例において有効と認められ、副作用も認められず、AC-1370投与前に肝機能軽度低下例にも安全に使用可能であった。

以下症例について略記する。

症例1： 51歳、女性、体重45kg

2日前より右上腹部痛があり、57年9月10日入院、超音波診断にて胆石を指摘され、筋性防禦著明のため急性胆嚢炎としてCMZ 1g、1日2回点滴静注にて治療し、一時軽快せるも再発し、AC-1370に変更した。1回1g、1日2回の点滴静注にて3日後症状は軽快し有効と判定した。9月22日、胆嚢摘出術を施行したが、術前AC-1370 1gを静注し、胆汁、胆嚢内濃度を検索した。静注後66分の総胆管胆汁内濃度は $15.5\mu\text{g/ml}$ を得た。3分後には $19.0\mu\text{g/ml}$ と上昇し、静注後81分の胆嚢胆汁内濃度は、 $36.0\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度は $77.3\mu\text{g/g}$ であった。胆嚢壁の炎症性変化は、肥厚充血が強く高度であり、胆嚢管は開存を認めた。胆汁の培養は陰性で起炎菌は不明であった。

症例2： 61歳、女性、体重50kg

57年8月初旬より右上腹部痛があり、胆石を指摘されている。57年8月26日、内科入院亜急性胆嚢炎として8月30日よりCEZ 1g、1日2回点滴静注を18日間受け、一時軽快せるも再発し、9月17日よりAC-1370に変更した。4日後症状軽快し有効と判定した。8月30日十二指

腸液より中等量の *E. coli* を認めたが、MICは 10^8 、 10^6 cells/mlにて 6.25 、 $3.13\mu\text{g/ml}$ であった。9月24日、胆嚢摘出術を施行したが、胆汁培養にて *E. coli* は消失したが *S. faecalis* に菌交代を示し、そのMICは $100.0\mu\text{g/ml}$ であった。術前AC-1370 1g静注後68分の総胆管胆汁内濃度は $36.0\mu\text{g/ml}$ を示し、その3分後には $44.0\mu\text{g/ml}$ に上昇を認めた。静注後70分に穿刺により得た胆嚢胆汁内濃度は $6.0\mu\text{g/ml}$ であったが胆嚢摘出時の静注後84分には $13.0\mu\text{g/ml}$ を認め、胆嚢壁内濃度は $88.6\mu\text{g/g}$ を示した。胆嚢壁の変化は高度で胆嚢管は閉塞を認めた。

症例3： 75歳、女性、体重40kg

前日より右上腹部痛があり、超音波診断にて胆石を発見され、急性胆嚢炎としてCEZ 2g 1日2回の点滴静注を2日間受けるも無効にて、4月2日、AC-1370 1g、1日2回に変更する。4日にて症状消失、有効と判定する。4月5日の十二指腸液にて *E. coli* が中等量認められたが、そのMICは 10^8 、 10^6 cells/mlにて 12.5 、 $3.13\mu\text{g/ml}$ であった。4月8日、胆嚢摘出術を施したが、胆汁の培養により *E. coli* の消失を認め、*S. marcescens* に菌交代を認めた。MICは 50.0 、 $6.25\mu\text{g/ml}$ であった。AC-1370 1g静注後124分の総胆管胆汁内濃度は $37.0\mu\text{g/ml}$ であったが、静注後127分 76.0 、130分 47.0 、137分には $40.0\mu\text{g/ml}$ を示した。静注後126分に穿刺により得た胆嚢内胆汁濃度は $94.0\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢摘出時の142分後には $100.0\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度 $39.1\mu\text{g/g}$ を得た。静注後159分の血中濃度は $49.0\mu\text{g/ml}$ であった。胆嚢壁の変化は軽度で、胆嚢管の開存を認めた。

症例4： 46歳、男性、体重60kg

4ヵ月前より時折、右上腹部痛があり胆石を発見されていた。57年4月12日入院し、亜急性胆嚢炎としてAC-1370の治療を8日間施行した。4日にて症状軽快し有効と判定した。この患者は3月30日の検索にてGOT88U、GPT125U、Al-P 12.5U、総ビリルビン 1.2mg/dl と肝機能の低下を認めた。4月20日、手術を施行した。総胆管胆汁内AC-1370濃度は、静注後128分 5.9 、131分 7.4 、133分 5.4 、149分には $6.1\mu\text{g/ml}$ を認めた。静注後137分の穿刺による胆嚢胆汁内濃度は 3.0 、157分の胆嚢摘出時 $4.4\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度は $44.4\mu\text{g/g}$ 、160分の血中濃度 $49.0\mu\text{g/ml}$ であった。胆嚢壁の炎症性変化は軽度で、胆嚢管は閉塞を認めた。胆汁の培養は陰性で起炎菌は不明であった。

症例5： 61歳、女性、体重47kg

以前より時折右上腹部痛があり、胆石を発見されていた。57年3月15日、内科入院し、経口にてCEX1.5g、carbenicillin(CBPC) 5g、ceftazole(CTZ) 2g点滴静注を21日間受けていた。4月5日、外科に転科AC-1370に変更した。4日にて軽快し有効と判定した。4月13日胆

Table 10 Correlation of clinical effects and isolated organisms

Isolated organisms	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>Escherichia coli</i> (Eradicated)	4	1	3	0	0
<i>Escherichia coli</i> (Eradicated)					
<i>Streptococcus faecalis</i> (appearing after AC-1370 treatment)	1	0	1	0	0
<i>Escherichia coli</i> (Eradicated)					
<i>Serratia marcescens</i> (appearing after AC-1370 treatment)	1	0	1	0	0
<i>E. coli</i> + <i>Bacteroides fragilis</i> (Eradicated)	1	1	0	0	0
<i>E. coli</i> + <i>Peptococcus anaerobius</i> (Eradicated)	1	0	1	0	0
<i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Eradicated)	1	1	0	0	0
<i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i> + <i>S. faecalis</i> (Eradicated)	1	0	1	0	0
<i>E. coli</i> + <i>Bacteroides melaninogenicus</i> + <i>Fusobacterium sp.</i> + <i>Peptococcus prevotii</i> (Eradicated)	1	1	0	0	0
No growth or unknown	9	1	7	1	0
Total	20	5	14	1	0

囊摘術を施行した。総胆管胆汁内濃度は静注後158分で37.0 μ g/ml, 160分で54.0 μ g/mlであった。静注後164分に穿刺より得た胆嚢胆汁内濃度は68.0 μ g/ml, 静注後171分の胆嚢摘出時には115.0 μ g/mlを示し、胆嚢壁内濃度は41.2 μ g/g, 182分後の血中濃度は20.5 μ g/mlであった。胆嚢壁の変化は中等度で、胆嚢管は開存していた。胆汁の培養は陰性で起炎菌は不明であった。

2. 急性腹膜炎

急性虫垂炎に合併せる限局性腹膜炎8例(症例6~13)、上行結腸癌による汎発性腹膜炎、腸閉塞症にて、右結腸半側切除術後に合併した汎発性腹膜炎(症例14)、胃癌による胃切除術後の限局性腹膜炎(症例15)、十二指腸潰瘍穿孔による限局性腹膜炎(症例16、胃切除施行)合計11例に対してAC-1370による治療を試みた。症例14, 15の2例は手術後腹膜炎の治療および感染防止にCTM 4gまたはCET 4gを4および6日間使用したが、臨床効果は無効でAC-1370に変更した。

AC-1370の投与は、症例14のみ1回2g, 他は1gを1日2回点滴静注により施行した。投与期間は4~8日間であった。起炎菌の分離されたものは7例で、そのうち2例が*E. coli*単独感染で、2例が2種, 2例が3種, 1例が4種の複数菌感染であった。*E. coli*は7株で、そのMICは10⁸cells/mlで1.56~100.0 μ g/ml, 10⁶cells/mlで1.56~25.0 μ g/mlを示した。

臨床効果は、著効5例, 有効5例, やや有効1例であったが、副作用は認められなかった。また本剤によると思われる臨床検査値の異常も認められなかった。

症例13を除く10例の手術時に術前AC-1370 1gを投与し、各種体液、組織内の濃度測定を行った。

若干の症例について略記する。

症例9: 13歳, 女性, 体重41kg

前夜より腹痛嘔吐があり、57年5月4日、入院、手術を行った。虫垂の炎症性変化は中等度で膿腫状を呈し、限局性腹膜炎を合併していた。虫垂切除後一次的に閉腹したが膿汁より起炎菌として*E. coli*と*B. fragilis*を得た。そのMICは10⁸, 10⁶cells/mlにて6.25, 3.13および50.0, 12.5 μ g/mlであった。術前AC-1370 1g静注後30分の虫垂壁内濃度68.3 μ g/g, 虫垂内膿汁濃度40.0 μ g/ml, 血中濃度62.0 μ g/mlであった。術後AC-1370 1g 1日2回点滴静注により限局性腹膜炎の治療を施行、3日にて症状消失し著効と判定された。

症例11: 20歳, 男性, 体重58kg

前夜より腹痛があり、CEX1.5g内服せるも無効で57年5月6日入院、手術を施行した。虫垂は先端にて穿孔し、膿性腹水が多量にあり、腹水吸引、虫垂切除、ペンローズ・ドレーンによるドレナージを施行した。静注後25分の虫垂壁, 虫垂内膿汁AC-1370濃度は31.1 μ g/g, 1.3 μ g/mlであり、30分の腹水内濃度45.0 μ g/ml, 35分の血中濃

Table 11 Laboratory findings before and after AC-1370 treatment on infectious diseases

Case No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1.	51	F	425	450	13.5	13.8	39.5	39.0	9,500	4,600	25	15	20	10	7.1	5.6	10.8	12.3
2.	61	F	380	385	12.3	12.4	38.0	38.5	7,600	4,800	25	15	20	10	7.5	5.8	9.8	7.6
3.	75	F	375	368	11.3	12.1	37.0	35.0	9,800	5,000	45	30	35	20	13.1	10.9	40.0	25.0
4.	46	M	445	405	14.6	13.6	42.0	39.5	8,700	5,000	45	20	55	15	10.2	8.5	18.5	15.0
5.	61	F	395	385	13.1	12.9	39.5	38.5	7,600	5,500	25	15	20	10	7.6	5.6	15.1	10.1
6.	17	F	450	443	13.1	13.3	42.0	39.0	10,500	4,000	18	20	15	15	7.8	8.6	10.5	13.0
7.	10	F	472	456	13.1	13.1	39.5	38.5	7,800	5,000	20	15	18	10	8.7	7.4	9.8	10.1
8.	16	M	475	495	14.1	13.9	39.5	38.0	10,500	5,500	30	18	25	15	7.8	5.3	15.0	18.0
9.	13	F	480	450	13.5	13.6	42.0	38.5	15,600	4,500	18	20	15	18	5.4	4.8	10.3	15.0
10.	31	F	478	465	13.6	13.7	40.0	38.5	15,700	5,000	30	18	20	15	8.7	5.5	15.0	14.3
11.	20	M	485	500	14.4	14.7	42.0	39.5	20,500	4,500	25	25	20	25	7.3	6.5	13.1	15.3
12.	33	F	408	415	12.3	12.4	39.5	38.5	15,600	5,000	15	11	14	10	7.5	6.8	10.1	15.0
13.	30	M	485	500	13.7	13.9	41.5	39.5	13,500	5,000	25	18	20	10	6.5	5.8	9.6	11.3
14.	74	F	407	385	11.6	10.8	36.0	38.5	6,000	9,500	13	35	11	30	6.6	7.8	9.1	19.5
15.	47	M	425	450	13.6	13.7	42.5	39.5	9,800	4,800	35	20	28	15	8.1	4.8	19.5	9.5
16.	31	M	485	470	14.3	13.9	42.0	38.0	15,500	5,000	20	18	25	15	7.3	7.5	14.3	18.0
17.	30	M	505	495	14.5	14.4	40.5	39.5	10,500	5,000	30	15	25	10	7.1	5.8	9.8	10.1
18.	45	M	485	500	14.3	14.6	39.5	39.0	9,500	4,300	25	15	20	10	7.3	6.5	15.1	11.3
19.	26	F	435	450	13.6	14.1	39.5	38.5	13,500	5,000		15		10		8.1	10.7	9.5
20.	13	F	430	445	13.2	13.5	39.5	38.0	9,800	5,000		15		10		7.3	15.1	10.3

B: before, A: after treatment of AC-1370

度 $31.0\mu\text{g}/\text{ml}$ を得た。起炎菌として *E. coli* と *P. anaerobius* を得たが、MIC $1.56\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。術後 AC-1370治療を6日間施行, 4日で症状軽快し有効と判定された。

症例12: 33歳, 女性, 体重57kg

前日夕より腹痛があり, 57年4月13日入院, 手術を施行した。虫垂は中央部にて穿孔し, 骨盤内に膿汁があり限局性腹膜炎を合併していた。虫垂切除, ドレナージを施行したが, 起炎菌として *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* の3株を得た。MICは 10^8 , 10^6 cells/mlにて12.5, 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 100.0, 25.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および50.0, 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。術後 AC-1370治療を5日間施行, 3日で菌消失, 症状軽快し著効と判定した。

症例14: 74歳, 女性, 体重46.5kg

3年前心筋梗塞にて治療を受け, 57年6月頃より右下腹部に腫瘍を触知していた。57年7月1日入院, 10日頃より腸閉塞症状が現れ, 7月13日手術を施行した。上行結腸癌による腸閉塞を起し, 大量の腹水は混濁し, 汎発

性腹膜炎を合併していた。腹水を除去し, 右結腸半側切除, 端々吻合, ドレナージを施行した。術前 CTM を投与していたが, 腹水の培養は陰性で起炎菌は不明であった。手術直前 AC-1370 1g を静注後30分に右結腸切除を施行したが, AC-1370組織内濃度は, 結腸癌23.4, 口側結腸27.0, 肛門側結腸16.3, 大網膜4.1, 虫垂17.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ を得た。術後 CTM 2g, 1日2回の点滴静注を4日間施行していたが, 解熱せず, 排膿も減少しないので無効と考えて AC-1370 2g 1日2回点滴静注に変更した。翌日より解熱, 排膿もやや減少し, やや有効としたが, 7月20日, 心筋梗塞の発作が現れ, 心不全を合併, 7月21日死亡するに至った。

症例15: 47歳, 男性, 体重73kg

57年9月14日, 胃体部癌にて, 胃切除を BIIa 法にて施行した。術前投与した AC-1370の組織内濃度は, 静注後50分にて, 胃壁32.4, 十二指腸壁24.3, 大網膜4.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ を得た。術後感染防止の目的にて CET 2g 1日2回の点滴静注を施行していたが, 9月19日よりドレーンの分泌物

大量となり限局性腹膜炎の合併と考えて AC-1370 1g 1日2回に変更し8日間施行した。3日にて排膿著明に減少し有効と判定した。起炎菌は培養陰性にて不明であった。

症例16: 31歳, 男性, 体重50kg

3年前より胃潰瘍にて治療を受けていた。57年4月14日, 上腹部激痛ありて入院, X-Pにて右横隔膜下にガス像あり, 十二指腸潰瘍穿孔として手術した。十二指腸起始部に穿孔があり, 限局性腹膜炎を合併していた。膿の培養により MIC が $3.13\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* を得た。胃切除およびドレナージを施行したが, 胃壁内および十二指腸壁内 AC-1370濃度は, 静注後60分で $48.2, 27.4\mu\text{g/g}$ を得た。静注後90分の血中濃度は $30.0\mu\text{g/ml}$ であった。術後 AC-1370による治療を行ったが, 3日にて排膿は著明に減少し著効と判定した。

3. その他の疾患

Table 4に肛門周囲膿瘍2例, 外来患者にて手術を施行しなかった急性虫垂炎2例の成績を示した。肛門周囲膿瘍は起炎菌として *E. coli* が分離され, 切開およびドレナージを併用したが AC-1370 1日量2gにて有効と判定された。急性虫垂炎の2例は, 比較的軽症と考えられ, 本人の都合で1g, 1日1回の静注を外来にて施行し, 経過を観察した。2例とも手術を施行せず治癒し, 有効と判定された。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常を認めなかった。

4. 症例のまとめ

Table 8に疾患別の臨床効果をまとめて示した。また Table 9に投与量別の関係を示した。1日投与量は大部分が2gであり, 4gの症例は, 高齢の結腸癌手術後の心不全を合併した重症例であるために, 特に投与量による差異は認め難かったが, 中等症以上では投与量の増量により効果の向上が期待できると考えられる。20例中, やや有効が1例で有効以上95%の好成績であった。

Table 10に分離された起炎菌と臨床効果の関連を示した。複数菌が5例あり, 起炎菌の MIC を検討するとかなり MIC の高値の株も認められ, また2例において菌交代と思われる症例もあるが, MIC の高値の例でも菌の消失が認められ, 臨床効果は有効以上を認めた。本剤は *in vitro* よりも *in vivo* における効果が優れているとされており, この結果も *in vivo* 効果の良好な点が原因とも考えられる。

5. 副作用について

20例全例において, AC-1370の皮内テストにおいて陽性例はなく, 使用後もアレルギー, 循環系, 呼吸器系, 消化器系, 泌尿器系等の異常所見は認められなかった。症例14は術前より心電図の異常があり, 心筋梗塞の既往

もあるために, 心不全は本剤とは無関係と考えられる。

Table 11に AC-1370投与前後の臨床検査値を表にして示したが, 投与前肝機能の低下例, 腎機能の低下例も若干認められるが, AC-1370の投与により悪化した例はなく, 肝機能, 腎機能の低下例でも安全に使用し得ることが認められたといえる。

また投与中の血管痛などの訴えもなく, 出血傾向等の異常所見を認めた症例はなかった。

III. 考 按

抗生剤の臨床効果を検討するに当たって, 対象患者における起炎菌の分離同定, その薬剤に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の検索をするとともに, 患者に投与して臨床効果の検討を行うのが通例であるが, この際その患者における吸収排泄の動態, 特に目的とする病巣における薬剤動態を検索できれば, きわめて有意義であることは論を待たない。化学療法施行時の人体内における吸収, 排泄の動態は, 血中濃度の推移, 尿よりの排泄動態について検索されているのが一般であるが, 抗生剤が感染症の治療を目的としている以上, 目標とする感染病巣内濃度, とくにその動態が重要な意義を要するといえる。しかしこれを人体内において検索することはほとんど不可能で, 投与後の一時点での濃度検索値の多数の集積によって検討する他はなく, これらの研究のひとつひとつが, 病巣内動態の検討をする上で有意義であるといえよう⁵⁻²⁹⁾。

今日まで, 多くの研究者によって, 各種の化学療法剤の人体内における各種体液, 組織内濃度の検索が行われているが, 血液, 尿を除いて経時的な検索はきわめて少なく¹³⁻²¹⁾, 今回の研究でも胆汁の一部にとどまった。胆汁への抗生剤移行は, 通常経皮肝内胆管造影時, あるいは T-tube による総胆管ドレナージの際の排泄胆汁によって施行されている⁵⁻⁹⁾。しかし, これらの胆汁瘻時の胆汁排泄動態は, 胆管内圧等を考えても生理的ではなく, 手術時の検索は, 麻酔による影響はあるにせよ, 炎症の存在している人体の病態生理像をそのまま有しているといえ, 総胆管内胆汁へ移行した抗生剤の動態は, 手術時に採取した胆汁で検討するのが望ましいといえる。また胆嚢内胆汁への移行は, 手術時以外には不可能で, 胆嚢炎に対してはより直接的な意義があるといえよう。また組織内濃度でも, 炎症の存在する組織を採取する機会は限られており, 今回の検索は有意義であるといえる。

AC-1370は1978年味の素(株)中央研究所にて合成開発され, 1981年より同社と持田製薬(株)で開発された第三世代に属する cephem 系注射用抗生剤で, β -lactamase に安定性を有し, グラム陽性菌からグラム陰性菌に対し幅広

いスペクトラムをもち、特に緑膿菌属を含むグラム陰性桿菌に対して抗菌力を有している。本剤の抗菌力は *in vitro* において他の第三世代の抗生剤に比して、やや劣っているが、動物の感染防禦試験において、*in vitro* よりも優れた効果が認められている。

In vivo 効果は血清の添加試験でも認められており、好中性白血球の機能を高めることにより *in vivo* 効果が高められると考えられ、特に免疫能低下患者に使用して有用であろうと期待されている薬剤である。

薬動力学的にも他の第三世代セフェム剤と遜色がなく、高い血中濃度と優れた曲線下面積を有し、血中半減期は100分前後であり、主たる排泄臓器は腎で、尿中回収率は8時間までに80~90%に達する。安定性はきわめて高く、尿中に生物学的活性代謝産物は証明されない。本剤の分子量は692.66、ヒト血清蛋白との結合率は50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にて14.3%と低い^{1,2)}。

今回検索した AC-1370の成績のうち、特に組織内濃度に関して若干の考察を加えて検討することにする。

AC-1370の総胆管胆汁への移行は5例で1g静注後66分より160分に亘り検索し、5.4~76.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の成績を得た。症例4では静注後128分から149分に亘り検索して5.4~7.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の成績であった。この症例は、入院前に中等度以上の肝機能の低下があり、AC-1370投与時にはかなり改善していたが、このような症例では、閉塞性黄疸を有する症例と同様に抗生剤の胆汁への移行は不良であるためと考えられる。他の症例では肝機能の軽度低下例でも、比較的良好な胆汁へのAC-1370移行を認めた。Cephem系抗生剤の胆汁移行に関して、1980年米国Eli Lilly社、研究所のWright⁹⁾らは、薬剤の分子量に着目し、分子量の大なるもの、特に600以上の薬剤は移行が良好であると報告している。これはラットの実験の結果であるが、AC-1370は分子量692.66であり、胆汁への移行はもっと良好なはずであるが、人においては、分子量の他に、蛋白結合率、血中濃度持続時間も関係があり、分子量の点だけから考えるとAC-1370は例外的な薬剤であるといえよう。

胆嚢内胆汁への移行に関しては、胆嚢管の閉塞の有無によって濃度に大差があり、症例2、4では3.0~13.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の低濃度であったが、胆嚢開存の他の例では36.0~115.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高濃度の移行を認めた。胆嚢管閉塞例においては、術中穿刺により得た胆汁内濃度よりも、胆嚢摘出時の濃度が高濃度であり、これは、胆嚢壁内濃度の高いこととともに胆嚢内胆汁への抗生剤移行が、胆嚢壁を通して行われることの証拠であるといえる。胆嚢管開存例で興味あることは、総胆管胆汁よりも高濃度を認めるとともに、胆嚢摘出時が高濃度を示すことである。

これは胆嚢壁よりの水分吸収によるものと考えられ、胆嚢炎の治療にとって有意義であると考えられる。

胆嚢壁内濃度は胆嚢壁の充血および肥厚の炎症状態に比例して高濃度を認めたが、全般に高濃度であり、本剤の炎症組織への良好な移行を示唆していた。静注後81分より171分までで39.1~88.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ の高濃度を認めた。

急性虫垂炎の虫垂壁内への移行は静注後3分より84分までで11.2~82.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度を示した。虫垂内胆汁への移行は、ばらつきがあるが虫垂壁より低く、0.6~40.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。炎症程度の強い穿孔性の虫垂への移行は15.9および31.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ で比較的低濃度であったが、これは局所の循環が不良となり、ピーク値に達するまでにかなりの時間を要するので、上昇途中であったためであろうと考えている。膿性腹水への移行は30分および82分で45.0および19.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の移行を認めた。

Table 7に示した胃、腸壁への移行は静注後30分から60分で24.3~48.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度を示した。比較的高濃度な移行と考えられ、本剤の組織移行への良好なことを示唆する結果であったと考えられる。

起炎菌として分離同定されたものは、11例より20株であったが、*E. coli*は11株で半数以上をしめた。AC-1370に対するMICをみると、10⁶cells/mlにて6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上が4株認められ、また他菌種でも高濃度のMICを示すものも多く、*in vitro* 効果では不十分な効果を示す危険があろうと考えられた症例でも、除菌され消失した例が多く、わずか2例で菌交代を認めたが、他の全例で判明した起炎菌の消失を認めた。このことは臨床に使用した際に *in vitro* よりも *in vivo* 効果が優れているという本剤の特長を現したものと見える。

AC-1370の使用量に関しては、1回1g 1日2回の点滴静注が大部分であり、臨床効果も95%の有効率を認めたが、本剤の安全性より考えて、重症例では増量が可能であると考えられ、1回2g 1日2回の使用が必要となると思われる。

副作用に関して、アレルギーその他の副作用もなく、また本剤によると思われる臨床検査値の異常も認めなかった。

以上の結果より本剤は胆道系感染症、急性腹膜炎等の腹部炎症性疾患に使用して有用な抗生剤であるといえる。

本論文の要旨は第30回、日本化学療法学会東日本支部総会（昭和58年11月、東京都）において発表した。

謝 辞

稿を終えるに当り、体液、組織内濃度、起炎菌の一部

の分離同定, MIC の測定に御協力をいただいた持田製薬
 株式会社中央研究所の諸氏および東京総合臨床検査セン
 ター研究部, 出口浩一博士に深謝する。

文 献

- 1) 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, 1982
- 2) AC-1370の概要。味の素株式会社, 持田製薬株式会社
- 3) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎編： β -ラクタム系抗生物質の化学療法。メディカル・ジャーナル社, 東京, 1982
- 4) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23(8)：1~2, 1975
- 5) RAM, M. D. & S. WATANATITTEN：Cephalothin levels in human bile. Arch. Surg. 108：187~189, 1974
- 6) RAM, M. D. & M. A. GHARAVI：Biliary infections and the choice of antibiotics. Amer. J. Gastroenterol. 62：134~138, 1974
- 7) RATZAN K. R. ; C. RUIZ & G. L. IRVIN III. : Biliary tract excretion of cefazolin, cephalothin and cephaloridine in the presence of biliary tract disease. Antimicrob. Agents & Chemoth. 6：426~431, 1974
- 8) RATZAN K. R. ; H. B. BAKER & I. LAUREDO: Excretion of cefamandole, cefazolin and cephalothin into T-tube bile. Antimicrob. Agents & Chemoth. 13：985~987, 1978
- 9) WRIGHT W. E. & V. D. LINE：Biliary excretion of cephalosporins in rats：influence of molecular weight. Antimicrob. Agents & Chemoth. 17：842~846, 1980
- 10) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫：Doxycycline 静注液の組織内濃度について。Jap. J. Antibiot. 28：775~777, 1975
- 11) NAKAMURA T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI：Dibekacin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 26：377~378, 1978
- 12) NAKAMURA T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI：Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27(S-4)：202~205, 1979
- 13) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村孝, 三上二郎, 佐橋佳郎：Cefmetazole の組織内濃度について, とくに炎症組織内濃度の経時的変化について。Chemotherapy 27：275~282, 1979
- 14) NAKAMURA T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI：Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. Current Chemoth. Inf. Dis., Proc. 11th ICC and 19th ICAAC, Amer. Soc. Microb., Vol. 1：236~238, 1979 (Boston)
- 15) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄：Cefamandole の組織内濃度について。特に炎症組織内動態について。Chemotherapy 27(S-5)：348~353, 1979
- 16) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 安井一弘, 重栖幹夫, 藤本和巳：Cefotaxime の人組織内濃度について, 特に炎症組織内動態について。Chemotherapy 28(S-1)：81~88, 1979
- 17) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄：6059-S の人組織内濃度について。特に筋注による組織内動態。Chemotherapy 28(S-7)：263~273, 1980
- 18) NAKAMURA T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE：Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. Antimicrob. Agents & Chemoth. 18：980~982, 1980
- 19) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄：Cefoperazone の人組織内濃度について (特に組織内動態について)。Chemotherapy 29：637~645, 1981.
- 20) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘：Cefmenoxime (SCE-1365)の炎症組織内濃度について。Chemotherapy 29(S-1)：225~239, 1981
- 21) HASHIMOTO I. ; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI：Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. Current Chemoth. & Immunoth. Proc., 12th ICC, Amer. Soc. Microb. Vol. 1 358~360, 1981 (Florence)
- 22) NAKAMURA T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI：Dibekacin concentration in infected tissues from patients after intramuscular injection and intravenous drip infusion. Current Chemoth. & Immunoth. Proc. 12th ICC, Amer. Soc. Microb. Vol. 2：815~817, 1981 (Florence)
- 23) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美：Dibekacin の臨床的研究, 人体各種組織内濃度および点滴静注による治療。Jap. J. Antibiot. 34：890~903, 1981
- 24) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美, 加藤 博, 松田繁雄：Tobramycin 点滴静注投与における臨床的研究。Jap. J. Antibiot. 34：1158~1172, 1981
- 25) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斉藤美知子, 八反田薫, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一：Amikacin 点滴静注の臨床的研究。Jap. J. Antibiot. 35：897~908, 1982
- 26) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 八反田薫, 斉藤美知子, 加藤 博, 松田繁雄：外科重症感染症に対する Latamoxef の検討。最新医学37：1991~2001, 1982
- 27) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斉藤

- 美知子, 八反田薫, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 出口浩一: Gentamicin 点滴静注の臨床的研究. Jap. J. Antibiot. 36 : 55~70, 1983
- 28) 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 奥田隆夫: Cefpiramide (SM-1652)の人組織内濃度について. Chemotherapy 31(S-1): 169~179, 1983
- 29) SAWADA Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. Kasai : Clinical pharmacokinetics of sulbactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration. Abstract in 13th ICC, 1983 (Vienna)

AC-1370 CONCENTRATION IN VARIOUS BODY FLUIDS AND TISSUES FROM PATIENTS FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION AND CLINICAL EFFECT ON SEVERAL INFECTIOUS DISEASES

YASUO SAWADA, IKUO HASHIMOTO, TAKASHI NAKAMURA and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

(St. Franciscan Missionaries of Mary)

EIICHI BEKKI and MICHIKO SAITOH

Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital

(St. Franciscan Missionaries of Mary)

MASAYUKI TSUJISAKI

Department of First Internal Medicine, Sapporo Medical College

MASANORI YOSHIMOTO, HIROYUKI NISHINDAI, YOSHIMI NAKANISHI and YOICHI KASAI

First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University

A new antibiotic semisynthesized drug of cephalosporin group, AC-1370 for parenteral use, having marked resistance to β -lactamase, and a broad spectrum of antibacterial activity against various bacterial species, including *Pseudomonas aeruginosa*. AC-1370 has higher activity *in vivo* than *in vitro*. AC-1370 was administered intravenously before or during operation in a dose of 1 g to 5 cases with biliary tract infection, 7 cases with acute localized peritonitis and 3 cases with others, and tissue specimens and body fluid samples were taken during the operation. The AC-1370 concentrations were determined by bioassay using *Klebsiella pneumoniae* IFO 3317 as the test organism.

The AC-1370 concentration in the common duct bile ranged from 5.4 to 76.0 $\mu\text{g/ml}$ at 66 to 160 minutes after intravenous bolus injection. The level in the gall bladder bile ranged from 3.0 to 115.0 $\mu\text{g/ml}$, and that in the gall bladder wall showed 39.1 to 88.6 $\mu\text{g/g}$. AC-1370 concentration in the infected appendix wall ranged from 11.2 to 82.6 $\mu\text{g/g}$ at 3 to 84 minutes after injection. These level in purulent ascites ranged from 19.0 to 45.0 $\mu\text{g/ml}$ at 30 to 82 minutes after administration. These values were superior to the MICs of almost all of the organisms which were isolated from these cases.

For therapeutic purposes, AC-1370 was given in a daily dose of 1 g (1 \times 1) to 2 cases of acute appendicitis (outpatient, not operated), 2 g (1 \times 2) to 17 cases (5 of biliary tract infection and 10 of acute localized peritonitis and 2 of periproctal abscess), and 4 g (2 \times 2) to 1 case of panperitonitis, for 4 to 8 days. The clinical response was rated excellent in 5 cases, good in 14 cases and fair in one case. No adverse effect was observed.

Therefore, AC-1370 appears to be a very useful drug when used for chemotherapy of acute peritonitis, biliary tract infection and other abdominal infectious diseases.