

## 外科領域における AC-1370 の臨床的検討

平山 隆・菊地 金男

国立仙台病院外科

## 要 旨

新しいcephalosporin系抗生物質であるAC-1370について、外科的感染症における臨床的検討を行ったので報告する。

対象は当科に入院した尿路感染症3例、腹腔内膿瘍2例、肛門周囲膿瘍1例、盲腸周囲膿瘍1例、胆管炎1例、創感染1例、急性腹膜炎1例の計10例である。年齢は19~73歳までで、男子6例、女子4例である。

投与方法は1回1g、1日2回、5日間点滴静注した。

細菌学的検討を行いえたのは9例で、主な検出菌は *E. coli* 2株、*P.morganii* 3株、*B. fragilis* 3株、*S. pyogenes* 2株などであった。このうち *E. coli* は2株中1株、*P.morganii* は3株中2株、*B. fragilis* は3株中2株、*S. pyogenes* は2株中1株に菌の消失をみた。

臨床成績についてみると、著効、有効、無効の3段階評価を行い、有効7例、無効3例で、70%の有効率であった。

副作用は自覚的なものは1例も認められなかった。また肝機能、腎機能、末梢血液像等に異常は認められなかった。

以上より本剤は外科的感染症に有用と思われた。

## 緒 言

新しい合成cephalosporin系抗生物質AC-1370はFig. 1のような化学構造をもち、その特長としてグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを示し、特にグラム陰性菌のうち、*Pseudomonas* 属を含むグラム陰性桿菌に対し良好な抗菌力を示すといわれる。また、本剤の際立った特徴として、マウスの感染防御試験において *in vitro* の抗菌活性を上まわる効果が認められている<sup>1)</sup>。本剤は、薬動学的にも他の第3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分前後である。主たる排泄臓器は腎で、尿中回収率は投与後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

証明されていない<sup>2)</sup>。

今回われわれは本剤を外科領域感染症に試用したので、その結果をここに報告する。

## I. 対象および方法

対象は当科に入院した外科領域感染症10例で年齢は19~73歳(平均51歳)、男子6例、女子4例である。

疾患別にみると尿路感染症3例、腹腔内膿瘍2例、肛門周囲膿瘍1例、盲腸周囲膿瘍1例、胆管炎1例、創感染1例、急性腹膜炎1例の計10例である。

AC-1370の投与方法は1回1g、1日2回、5日間、総投与量10gを点滴静注した。

## II. 効果判定基準

起炎菌の消長および発熱、疼痛、排膿等の自・他覚的所見の改善、さらに血液、尿等の検査値の改善を勘案して、総合的に著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けて判定した。

## III. 成 績

本剤投与による治療成績をTable 1に示した。

すなわち外科的感染症10例に対し有効7例、無効3例

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

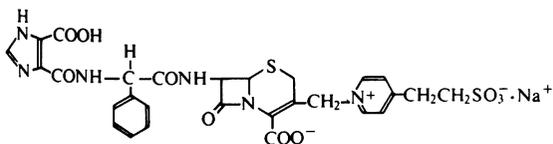


Table 1 Clinical effect of AC-1370

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Dose of AC-1370 (g X times X days)	Isolated organisms	Bacterial effect	Clinical effect	Side effect
1	31	F	Peritoneal abscess	Rupture of small intestine	1 X 2 X 5	<i>S. faecalis</i> <i>P. morganii</i> <i>Enterobacter</i>	Unchanged	Poor	(-)
2	19	M	Peritoneal abscess	Appendicitis perforative	1 X 2 X 5	<i>P. morganii</i> <i>B. fragilis</i>	Eradicated	Good	(-)
3	59	F	Periproctal abscess		1 X 2 X 5	<i>S. pyogenes</i> <i>B. fragilis</i>	Replaced → ( <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> )	Good	(-)
4	63	M	Perityphic abscess	Appendicitis perforative	1 X 2 X 5	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Eradicated	Good	(-)
5	59	F	Wound infection	Abdominal hernia D.M.	1 X 2 X 5	<i>S. epidermidis</i>	Eradicated	Good	(-)
6	60	F	U.T.I.	Recurrence of rectal ca.	1 X 2 X 5	<i>P. inconstans</i> <i>P. putida</i>	Unchanged	Poor	(-)
7	49	M	Acute peritonitis	Ulcus ventriculi perforative	1 X 2 X 5	<i>E. coli</i> <i>S. pyogenes</i>	Decreased	Good	(-)
8	51	M	Cholangitis	Gastric ca.	1 X 2 X 5	Unknown	Not decided	Good	(-)
9	73	M	U.T.I.	Recurrence of rectal ca.	1 X 2 X 5	<i>Serratia</i>	Unchanged	Poor	(-)
10	41	M	U.T.I.	Recurrence of rectal ca.	1 X 2 X 5	<i>P. morganii</i>	Eradicated	Good	(-)

Table 2 MIC of AC-1370 and other antibiotics

Case No.	Diagnosis	Isolated organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					Clinical effect
			AC-1370	CPZ	LMOX	CTM	CEZ	
1	Peritoneal abscess	<i>S. faecalis</i>	100	12.5	100	50	12.5	Poor
		<i>P. Morganii</i>	100	100	25	100	100	
		<i>Enterobacter</i>	25	3.13	1.56	12.5	100	
2	Peritoneal abscess	<i>P. Morganii</i>	3.13	1.56	0.2	0.78	100	Good
		<i>B. fragilis</i>	25	12.5	1.56	25	12.5	
3	Periproctal abscess	<i>S. pyogenes</i>	1.56	0.1	3.13	0.1	0.05	Good
		<i>B. fragilis</i>	100	25	1.56	100	100	
	Replaced	<i>E. coli</i>	100	12.5	0.1	0.39	12.5	
		<i>S. faecalis</i>	100	25	100	100	25	
4	Perityphlic abscess	<i>E. coli</i>	3.13	0.39	0.2	0.2	3.13	Good
		<i>B. fragilis</i>	50	6.25	0.39	100	25	
5	Wound infection	<i>S. epidermidis</i>	12.5	1.56	12.5	0.39	0.2	Good
6	U.T.I.	<i>P. putida</i>	800	25	900	900	800	Poor
		<i>P. inconstans</i>	25	3.13	0.39	0.78	50	
7	Acute peritonitis	<i>E. coli</i>	3.13	0.2	0.1	0.2	1.56	Good
		<i>S. pyogenes</i>	1.56	0.1	3.13	0.05	0.05	
9	U.T.I.	<i>Serratia</i>	800	800	25	800	800	Poor
10	U.T.I.	<i>P. Morganii</i>	25	3.13	0.1	3.13	100	Good

Table 3 Bacterial effect of AC-1370

Organisms	Number of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged	Rate of eradicates (%)
<i>P. Morganii</i>	3	2		1	2/3 ( 67%)
<i>E. coli</i>	2	1	1		1/2 ( 50%)
<i>Enterobacter</i>	1			1	0/1 ( 0%)
<i>P. putida</i>	1			1	0/1 ( 0%)
<i>Serratia</i>	1			1	0/1 ( 0%)
<i>P. inconstans</i>	1			1	0/1 ( 0%)
<i>S. faecalis</i>	1			1	0/1 ( 0%)
<i>S. pyogenes</i>	2	1	1		1/2 ( 50%)
<i>S. epidermidis</i>	1	1			1/1 (100%)
<i>B. fragilis</i>	3	3			3/3 (100%)

で、有効率は70%であった。

無効例のうち、症例1は他院にて、絞扼性イレウスのため小腸切除をうけ、術後縫合不全をきたし、これによる腹腔内膿瘍のため、当科へ転送された症例である。AC

-1370を1回1g, 1日2回, 5日間投与したが、下熱せず、感受性検査によりAC-1370は、検出菌の*S. faecalis*, *P. Morganii*, *Enterobacter*に対してほとんど抗菌力を示さなかった。膿量の減少もなく無効に終わった症例で

Table 4 Laboratory findings in patients before and after administration of AC-1370

Case No.		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	WBC	Platelet ( $\times 10^4$ )	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	ALP (mu/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B.	264	8.4	14,900	35.7	45	60	160	18	1.1
	A.	450	13.5	13,300	29.9	25	36	167	10	0.4
2	B.	516	16.4	10,800	49.8	46	33	67	16	1.1
	A.	462	14.5	6,300	45.0	24	23	67	11	1.1
3	B.	381	12.1	17,100	45.5	18	12	68	12	0.8
	A.	369	11.9	8,900	39.9	16	12	66	10	0.9
4	B.	475	16.4	8,900	21.1	26	20	82	20	1.4
	A.	370	12.8	5,100	19.7	35	31	93	20	1.4
5	B.	446	13.3	5,900	28.3	41	61	102	13	0.8
	A.	413	12.5	5,800	27.4	42	52	89	12	0.7
6	B.	335	11.2	7,200	29.4	20	5	101	10	0.9
	A.	402	13.0	6,900	15.9	22	4	103	12	0.9
7	B.	358	12.5	16,900	11.4	44	16	365	16	1.8
	A.	455	14.0	10,800	61.4	44	50	133	11	0.9
8	B.	288	9.2	6,800	35.8	90	14	203	18	0.9
	A.	411	12.7	7,900	27.2	98	16	201	15	0.9
9	B.	285	10.5	6,900	25.4	39	17	125	11	0.9
	A.	301	10.4	8,000	49.5	35	8	185	13	0.9
10	B.	287	10.6	6,300	21.3	29	4	328	20	0.6
	A.	261	8.9	9,100	49.8	40	11	323	19	0.7

ある。症例6は直腸癌再発による神経因性膀胱をきたし、urinary tract infection (U. T. I.) をくり返している症例である。一般状態がきわめて不良であったことに加え、尿よりの検出菌、*P. inconstans*, *P. putida* に対し AC-1370 は全く抗菌力はなく、AC-1370, 1回1g, 1日2回, 5日間の投与によっても下熱等の臨床症状の改善はみられず、無効に終わった。症例9も直腸癌再発による神経因性膀胱を有する症例で、U. T. I. をくり返していた。AC-1370, 1回1g, 1日2回, 5日間投与にて、下熱等の臨床症状の改善はみられなかった。本症例の尿中よりの検出菌は *Serratia* で、AC-1370 に対して全く感受性がなく、投与後の菌も不変で無効に終わった症例である。

#### IV. 細菌学的検討 (Table 2, 3)

9例について AC-1370 の細菌学的検討を行った。まず検出菌の最小発育阻止濃度 (MIC) を cefoperazone (CPZ),

latamoxef (LMOX), cefotiam (CTM), cefazolin (CEZ) と比較してみると *E. coli*, *P.morganii* などのグラム陰性桿菌では、他剤よりは、やや抗菌力は劣るものの比較的良好な成績であった。しかしながらグラム陽性菌のうち *S. faecalis* に対する抗菌力は弱く、また嫌気性菌 *B. fragilis* に対しても抗菌力はほとんど認められなかった。一方、除菌効果についてみると *P.morganii*, *S. epidermidis*, *B. fragilis* は良好であったが、その他の検出菌については不良であった。

#### V. 副作用 (Table 4)

AC-1370 は1日2g, 5日間, 10gの少量投与を行ったが、自・他覚的に所見を認めず、アレルギー、胃腸障害のほか、新開発の cephalosporin 剤の一部に時としてみられる、静注時の不快感、血管痛などもみられなかった。

血液検査所見では、肝機能検査の異常値を示した5例

は、いずれも本剤の投与前から GOT, ALP などに異常値がみられたもので、本剤との関連はないと思われる。また、本剤投与後貧血が2例にみられたが、いずれも高度進行癌症例であり、恐らく原疾患によるものであろう。

## VI. 考案ならびに結論

生体側の感染に対する抵抗力の低下、すなわち免疫機構の破綻は、術後感染症の主因子と考えられている。最近宿主の条件の悪化、すなわち各種重症基礎疾患、小児、高齢者に対して過大な手術侵襲が日常行われるようになり、また癌患者に対する抗癌剤の投与、放射線療法などの免疫抑制的な治療により、術後グラム陰性桿菌の感染が著しく増加し、術後感染症の病態が大きく変化していることは周知の事実である<sup>2,3)</sup>。

本剤は、マウスの感染防御試験において *in vitro* の抗菌活性を上まわる効果が認められているが<sup>1)</sup>、一方各種免疫機能検査において、好中球を含めた免疫機能賦活作用が認められている。感染症においては host-parasite-drug relationship ともいべき3つの要因の相互関係で治療の体系が成立しているが、宿主をターゲットとするこれら要因の組合せの中で、従来の化学療法は parasite-drug relationship が主体となっていたが、本剤のように宿主の免疫機能を賦活する薬剤が次々と開発されるな

らば、進行癌患者や、小児、高齢者などのいわゆる compromised host における感染症に対して有力な武器となり得ると思われる。自験例においても、末期癌患者を含む重症感染症10例中、有効7例、無効3例で、有効率70%と比較的良好な成績をおさめた。本剤の抗菌力を CPZ, LMOX, CTM, CEZ と比較してみると、*in vitro* の抗菌活性は、他剤と比較し、さほど優れているとはいえないが、70%という有効率を示したことは、本剤の *in vivo* における効果を間接的に証明し得たものと思われる。

本剤投与による自・他覚的な副作用は全く認められず、血液、尿等の臨床検査値の異常も直接薬剤と関係するものはなかった。

よって本剤は、外科的感染症に対し有用な薬剤の一つと考えられた。

## 文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム II。AC-1370 抄録集、大阪、1983
- 2) 品川長夫、竹内 寧、松垣啓司、花井拓美、石川 周、高岡哲郎、由良二郎：術後感染。外科 42：1264～1269、1980
- 3) 菊地金男、平山 隆、小島誠一、芳賀 隆：術後感染予防としての化学療法の再検討。医療 30：929～930、1976

## CLINICAL STUDIES ON AC-1370 TREATMENT FOR SURGICAL INFECTIONS

TAKASHI HIRAYAMA and KANEO KIKUCHI  
Department of Surgery, Sendai National Hospital

AC-1370 was studied in 10 cases with surgical infections (urinary tract infection 3, intraperitoneal abscess 2, periproctal abscess 1, perityphlic abscess 1, wound infection 1, cholangitis 1, acute peritonitis 1) and administered 1 g twice a day for 5 days.

The results were good in 7 cases, poor in 3 cases with effective rate 70%.

Bacterial effects with 16 strains in 10 species were as follows: 3 strains of *B. fragilis*, 2 strains of *P.morganii*, each one strain of *E. coli*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis* were eradicated and each one strain of *E. coli* and *S. pyogenes* decreased but each one strain of *P. morganii*, *Enterobacter*, *P. putida*, *Serratia*, *P. inconstans*, *S. faecalis* persisted.

No side effects were observed, and in laboratory findings, no abnormal elevations of transaminase, BUN and creatinine were found.