

外科領域における AC-1370 の臨床的検討

塚原 康生・田口 鐵男
 大阪大学微生物病研究所外科
 奥村 堯
 市立芦屋病院外科
 河原 勉・沼田 憲男
 国立大阪病院外科
 桑田 圭司・飛田 忠之
 兵庫医科大学第一外科
 中谷 勝紀
 奈良県立医科大学第一外科
 富田 和義
 新千里病院外科
 山口 晃
 星ヶ丘厚生年金病院外科
 木村 正治
 市立豊中病院外科

要 旨

新セファロスポリン系抗生剤 AC-1370 は β -lactamase に対し安定な抗生剤であり、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌による感染症に有効である。我々は、様々な外科的感染症30例に対し治験を行った。その臨床的效果は著効5例、有効12例、やや有効6例、無効5例、不明2例であった。有効率は61% (17/28) であった。1例に薬疹、1例にアナフィラキシー様ショックを認めるも大事にいたらなかった。また肝および腎に対する副作用は全例に認められなかった。

以上より AC-1370 は十分に臨床的效果を、しかも安全に期待できるものと考えられる。

AC-1370 は味の素㈱中央研究所で創製され、同社と持田製薬㈱で開発された新しいセファロスポリン系抗生剤である。本剤は *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌による感染症に有効で、 β -lactamase に対して安定な β -lactamase 剤の開発を目的として多数のセファロスポリン合成誘導体から選択されたもので、Fig. 1 に示されているとおり、

骨格の 7 β 位に D-(−)- α -(4(5)-carboxyimidazole 5(4)-carboxamido)-phenylacetamido 基を、さらに 3 位に 4- β -sulfoethyl pyridinium methyl 基を有するものである。本剤は他の新開発のセファロスポリン系抗生物質とその抗菌力においてほぼ類似の広い抗菌スペクトルを持ち、特に *Pseudomonas* などに対してさらに強い抗菌力を示し、また *in vitro* よりも *in vivo* における効果の方が強いという基礎的なデータもある¹⁾。また本剤は、 β -lactamase に対して安定である。

我々は、この AC-1370 を30例の外科領域における感染症に対して臨床的応用に用いて、その臨床的效果と分離菌の推移を調べると共に、副作用についても検索を行ったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

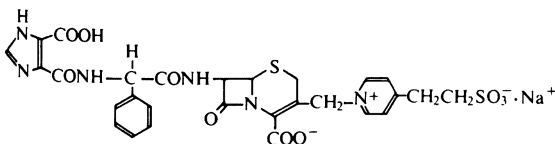


Table 1 Clinical response to AC-1370

Case No.	Name	Age Sex	Disease	Doses /day (g)	Duration (days)	Total (g)	Organism	Surgical treatment	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
1	H.Y.	54 F	Panperitonitis (Small intestine perforation)	2	17	34	<i>S. faecalis</i>	Resection & Drainage	Unknown	Good	None
2	Y.H.	58 F	Localized peritonitis (Minor leakage?)	2	9	18	<i>S. epidermidis</i>	Laparotomy	Eradicated	Good	None
3	T.N.	39 F	Phlegmon Back	2	6	12	<i>S. aureus</i>	Incision & Drainage	Eradicated	Excellent	None
4	K.N.	67 F	Phlegmon Back of the foot	2	6	12	<i>S. aureus</i>	Incision & Drainage	Eradicated	Excellent	None
5	S.S.	69 F	Carbuncle Back	2 1	1 1	3	Gram (+) bacteria <i>P. mirabilis</i>	Incision & Drainage	Eradicated	Unknown	Anaphylactic shock
6	T.F.	6 M	Stitch abscess	2	3	6	<i>S. faecalis</i>	Excision	Eradicated	Good	None
7	T.Y.	10 M	Localized peritonitis (Perforated appendicitis)	2	5	10	<i>E. coli</i>	Appendectomy & Drainage	Eradicated	Good	None
8	M.T.	78 M	Localized peritonitis (Perforated appendicitis)	2	6	12	<i>E. coli</i>	Appendectomy & Drainage	Eradicated	Good	None
9	M.M.	27 M	Localized peritonitis (Perforated appendicitis)	2	5	10	<i>St. millieri</i> ↓ <i>S. epidermidis</i>	Appendectomy & Drainage	Replaced	Fair	None
10	I.H.	62 M	Abscess r-Chest wall	2	8	16	<i>S. epidermidis</i>	Incision & Drainage	Decreased	Fair	None
11	M.K.	46 F	Phlegmon Neck	2	3	6	<i>P. mirabilis</i>	Incision & Drainage	Eradicated	Excellent	None
12	T.M.	40 M	Osteomyelitis r-Small finger	2	6	12	<i>S. aureus</i>	Incision & Drainage	Decreased	Fair	None
13	I.F.	75 F	Wound infection Perineum	2	8	16	<i>P. aeruginosa, S. faecalis</i> ↓ <i>S. faecalis</i>	—	Decreased	Good	None
14	S.K.	62 M	Wound infection Abdominal wall	4	6	24	<i>E. cloacae, S. epidermidis, S. faecalis</i>	Drainage	Unchanged	Poor	None
15	S.M.	63 F	Grafted skin infection Abdominal wall	2	5	10	<i>S. epidermidis</i>	—	Eradicated	Good	None

Table 1 (Continued)

Case No.	Name	Age Sex	Disease	Doses /day (g)	Duration (days)	Total (g)	Organism	Surgical treatment	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
16	T.T.	57 M	Wound infection Neck	4	7	28	<i>P. aeruginosa</i>	Drainage	Unchanged	Poor	None
17	S.K.	76 M	Wound infection Abdominal wall	2	6	12	<i>S. epidermidis</i>	Drainage	Eradicated	Good	None
18	T.K.	51 M	Carbuncle Back	1	12	12	<i>S. aureus</i>	Incision & Drainage	Unchanged	Good	None
19	M.N.	50 M	Periproctal abscess	1	3	3	Gram (+) bacteria <i>E. coli</i>	Incision & Drainage	Unknown	Good	None
20	T.M.	51 M	Infected fistula Abdominal wall	2	2	4	<i>S. epidermidis</i>	Fistulectomy	Unknown	Unknown	Drug eruption
21	I.T.	49 M	Abscess r-Lower leg	4 2 1	5 5 3	33	<i>S. aureus</i>	Incision & Drainage	Eradicated	Good	None
22	C.N.	66 F	Subphrenic abscess	2	7	14	Unclear	Drainage from drain tube	Unknown	Poor	None
23	S.K.	54 M	Liver abscess	4	8	32	<i>S. faecalis</i>	Drainage from drain tube	Unknown	Fair	None
24	K.K.	78 M	Subphrenic abscess	2	10	20	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. faecalis</i>	Drainage from drain tube	Unknown	Fair	None
25	H.M.	59 F	Localized peritonitis (Leakage)	2	8	16	<i>P. aeruginosa</i>	Drainage	Unchanged	Poor	None
26	Y.Y.	78 F	Periproctal abscess	2	6	12	<i>P. aeruginosa</i>	-	Decreased	Poor	None
27	T.K.	56 F	Abscess Abdominal cavity (Leakage)	2	5	10	<i>E. cloacae</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. faecalis</i> , <i>S. marcescens</i>	-	Eradicated	Excellent	None
28	Y.M.	16 F	Localized peritonitis (Perforated appendicitis)	1 2	1 3	7	<i>E. coli</i>	-	Eradicated	Good	None
29	H.Y.	43 M	Furuncle Hip	2	9	18	<i>S. aureus</i>	Incision & Drainage	Eradicated	Excellent	None
30	N.N.	54 M	Wound infection Abdominal wall	2	12	24	<i>P. aeruginosa</i>	Puncture Drainage	Decreased	Fair	None

Table 2 Laboratory findings before and after administration of AC-1370

Case No.	Before or after administration	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (KU)	GPT (KU)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	429	12.5	5,200	9.3	41	15	6.7	57.0	2.6
	A	418	12.1	3,400	9.4	92	61		48.0	16
2	B	302	9.4	8,300	9.4	14	11	4.9	13.0	
	A	267	8.1	4,800	19.2	17	76	6.8		
3	B	484	15.0	14,400	28.4	27	16	2.9	18.9	0.9
	A	414	14.2	7,600	25.4	14	7	2.1	14.2	1.0
4	B	432	12.8	10,600	22.7	21	8	1.5	13.2	0.9
	A	500	14.0	5,700	28.9	24	12	1.9	23.4	0.8
5	B	415	11.7	9,800	21.5	14	16	174.0	22.8	0.9
	A	404	11.6	6,100	20.9	17	18	164.0	13.0	0.8
6	B	410	14.7	9,000	21.4					
	A	418	14.8	6,900	23.0					
7	B	414	15.0	19,000	21.4	14	7	123.0	10.0	0.9
	A	408	14.8	6,000	23.4	14	10	114.0	11.2	0.8
8	B	408	13.1	15,600	19.3	20	12	147.0	23.6	
	A	378	13.0	7,200	20.4	17	12	162.0	17.4	
9	B	486	14.7	15,000		38	57	134.0	15.1	
	A	497	14.2	12,400						
10	B	462	15.4	6,900	15.6	23	14	184.0	16.7	
	A	455	15.2	4,900	15.4	27	27	161.0	18.3	
11	B	346	11.7	10,700	21.0	17	10	164.0	10.4	1.0
	A	368	12.0	5,900						
12	B	418	13.7	8,700	33.7	30	10	156.0	11.1	
	A	410	14.0	6,400	24.7	34	18	167.0	15.5	
13	B	319	10.1	6,200	13.0	59	69	57.0	16.0	0.9
	A	297	9.5	5,200	37.9	19	20	70.0	9.0	0.7
14	B	389	12.3	4,500	8.5	143	65	156.0	18.0	0.7
	A	329	9.8	5,500					70.0	
15	B	352	11.5	4,600	42.1	18	16	78.0	14.0	0.8
	A	350	11.4	3,900	24.2	22	17	72.0	13.0	0.8

Table 2 (Continued)

Case No.	Before or after administration	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Platlet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (KU)	GPT (KU)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
16	B	388	11.6	12,200	16.9	57	26	66.0	35.0	0.8
	A	377	11.4	12,500	55.1	52	105	173.0	16.0	0.9
17	B	459	13.4	7,500	31.4	25	14	43.0	14.0	1.0
	A	378	11.1	5,500	40.0	35	34	110.0	9.0	0.9
20	B	444	13.6	7,800	36.4	40	44	10.5	11.7	0.8
	A	419	12.6	12,400	35.5					
21	B	344	11.2	5,400	20.5	89	129	33.9	10.9	0.4
	A	264	8.8	5,400	17.2	115	105	19.5	7.7	0.5
22	B	364	11.3	19,900	12.3	32	20		19.0	
	A	379	11.5	7,800	16.1	23	11		17.0	
23	B	320	11.1	3,100	7.4	66	91	3.7	11.3	
	A	319	11.1	3,300	6.9	41	50	3.9	11.0	
24	B	367	11.5	6,900	42.2	23	36		10.0	
	A	449	13.9	5,500	14.6	32	24		16.0	
25	B	378	11.5	5,000	24.0	12	5	6.0	20.0	
	A	364	10.8	6,200	9.9	8	7	14.1	16.0	
26	B	275	9.1	16,200	28.0	10	7	12.8	20.0	
	A	313	10.1	17,400	84.0	14	11	10.5	22.0	
27	B	447	13.3	6,000	31.0	47	30	15.7	15.0	
	A	440	13.3	5,100	25.0	132	83	23.7		
28	B	431	12.3	21,700	29.2					
	A	429	11.9	4,600	35.6					
29	B	446	14.0		22.7		18	6.8		
	A									
30	B	430	14.4	7,700	24.7	19	25	168.0	12.0	1.0
	A	391	12.9	6,100	25.7	20	26	166.0	9.0	0.9

I. 対 象

対象は、外科的感染症を有する30症例である(Table 1)。年齢は6～78歳(平均53.1歳)で、性別は男性17例、女性13例である。症例の内訳は、腹膜炎7例(汎発性1例、限局性6例)、手術創感染5例、蜂窩織炎3例(足背・背部・頸部に各々1例ずつ)、膿瘍3例(胸壁・腹腔内・下肢に各々1例ずつ)、癰2例(背部・腰部に各々1例ずつ)、肛門周囲膿瘍2例、横隔膜下膿瘍2例、癰・縫合糸膿瘍・骨髄炎・植皮感染・瘻孔感染・肝膿瘍が各々1例ずつである。

II. 方 法

対象症例に対し1日1gまたは2g,あるいは4gを分2にて点滴静注あるいはワンショット静注した。投与前と、投与中または投与後の検体を提出し、分離菌の検索およびその経過を追った。臨床症状、各種検査所見の改善の程度、起炎菌の消失の有無により主治医判断にて臨床効果の判定を行った。判定は、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)、の4段階で判定し、途中で投与を中止した2例に関しては不明(unknown)とした。

III. 成 績

本剤投与による治療成績を Table 1 に示した。30例中著効5例、有効12例、やや有効6例、無効5例、不明2例であった。著効例プラス有効例が17例であり、有効率は61% (17/28) であった。不明の2例の内訳は、1例はアナフィラキシー様ショックがあったため投与を中止したものであり、他の1例は薬疹が生じたために投与を中止したものである。なお、アナフィラキシー様ショックをおこした症例について、過去に薬剤アレルギーはなく、また本剤による皮内反応は陰性であった。本剤は1日1g分2で、点滴静注投与を行っていた。その3回目の投与時全量の2分の1位投与の終わったところでショック様症状をおこしたため即刻投与を中止した。症状の程度は、それほど重症度の強いものではなかった。中止後、経過を観察し、まもなく症状は消失して事無きを得た。全例において、AC-1370投与によると思われる肝機能障害や腎機能障害は認められなかった (Table 2)。症例に

より GOT, GPT, あるいは ALP の上昇をみたものもあったが、輸血, 原病 etc によるものと判断している。細菌学的効果について、単一菌種による感染は23例あり、菌の消失したものは12例、減少4例、不変3例、菌種の変化をみたものが1例、不明3例であった。混合感染は6例あり、菌の消失したものは2例、減少1例、不変1例、不明3例であった。

IV. 考 察

AC-1370 は *in vitro* では他のセファロスポリン系抗生剤とほぼ同様の抗菌スペクトルを持っており、また *in vivo* における効果の増強があるのではないかとされている。実際に我々は30例の様々な外科的感染症に対して投与を行った。細菌学的に菌の消失をみたものが47%であり、減少が17%であった。これに臨床症状なども加味した臨床効果判定では有効率61%であった。細菌学的には *E. coli*, *S. epidermidis*, *S. aureus* に対して強い効果を示していた。特に肝機能に障害は認められなかった。また腎機能に関しても特に問題はみられなかった。2例に副作用と考えられるものがあった。1例は薬疹であるが、投与を中止し特に大事にいたっていない。また他の1例はアナフィラキシー様ショックであったが、薬剤投与を直ちに停止し、大事にはいたらなかった。

以上のように AC-1370 は臨床的に十分に効果を期待できるものであり、肝臓および腎臓に対する副作用も今回の治験では認められなかった。薬疹やアナフィラキシー様ショックを認めたが、重症にはならず、厳重な監視の下で投与すれば、安全に十分に効果を期待することができる抗生剤と考えることができた。また基礎的データより *P. aeruginosa* に対しては元来のセファロスポリン系抗生剤と同等あるいはそれ以上の抗菌力をもっており¹⁾、また *in vivo* 効果も有するのではないかということから、比較的遷延する外科的感染症に対して抗生剤の多剤併用による治療を行う場合の抗生剤の1つとして用いるのに最適ではないかと考えられる。

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, 1983

CLINICAL STUDIES OF AC-1370 IN THE SURGICAL FIELD

YASUO TSUKAHARA and TETSUO TAGUCHI

Department of Surgery, the Institute of Microbial Disease, Osaka University

TAKASHI OKUMURA

Department of Surgery, Ashiya Hospital

TSUTOMU KAWAHARA and NORIO NUMATA

Department of Surgery, National Osaka Hospital

KEIJI KUWATA and TADASHI HIDA

Department of First Surgery, Hyogo Medical College

KATSUNORI NAKATANI

Department of First Surgery, Nara Medical College

KAZUYOSHI TOMITA

Department of Surgery, Shin-senri Hospital

AKIRA YAMAGUCHI

Department of Surgery, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

MASAHARU KIMURA

Department of Surgery, Toyonaka City Hospital

The new antibacterial agent, AC-1370, was studied clinically. The results were as follows:

1) AC-1370 was administered by intravenous one shot or drip infusion to 30 patients with infection in the field of surgery, such as 7 cases of peritonitis, 5 cases of postoperative wound infection, 3 cases of phlegmon, 3 cases of abscess, 2 cases of carbuncle, 2 cases of periproctal abscess, 2 cases of subphrenic abscess and 6 cases of other infections. The results obtained were excellent in 5, good in 12, fair in 6, poor in 5 and unknown in 2 cases, then total efficacy rate was 61%.

2) Side effects were noted in two cases. One was drug eruption and the other was anaphylactic shock. Drug administration was stopped when these side effects were appeared. These cases did not become to severe diseases. These patients become good when drug was stopped.

3) There were no liver disturbance nor renal disturbance.