

耳鼻咽喉科領域における AC-1370 の 基礎的ならびに臨床的検討

木下 治二・馬場 駿吉・森 慶人

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科教室

丸尾 猛

愛知県厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

要 旨

耳鼻咽喉科領域における AC-1370 の基礎的ならびに臨床的検討を行った。

臨床分離株に対する抗菌力は、*S. aureus* では CEZ より、*P. mirabilis* では CZX より劣っていた。

P. aeruginosa に対する MIC 値は 6.25~100 μ g/ml と幅広い分布を示した。

本剤 1.0g 静注、1 時間後の口蓋扁桃組織内濃度は、平均 10.4 μ g/g とかなり良好であった。

耳鼻咽喉科領域の感染症患者 22 例について臨床的検討を試み、著効 18 例、有効 2 例、無効 2 例で有効率 90.9% と良好な成績が得られた。

副作用は 2 例に発疹、1 例に食欲不振が見られ、他に GOT、GPT の上昇が 2 例に認められた。

AC-1370 は味の素㈱と持田製薬㈱の両社で共同開発された新しいセフェム系抗生物質注射剤である (Fig. 1)。本剤は *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対して有効で、既存の第 3 世代セフェム系抗生物質と同様に、 β -lactamase に安定な薬剤と言われている。

今回、我々は耳鼻咽喉科領域感染症における AC-1370 の基礎的ならびに臨床的検討を行い、若干の成績を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

標準菌株 7 株と臨床分離の *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* について、日本化学療法学会標準法に準じ、本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、合わせて、ceftizoxime (CZX), cefazolin (CEZ) と比較検討した。

標準菌株に対する MIC を Table 1 に示した。*S. aureus* Terajima, *S. aureus* FDA 209P の MIC はそれぞれ 6.25, 3.13 μ g/ml で CZX と同様に中等度の抗菌力であり、

CEZ の両菌株に対する MIC 0.39 μ g/ml に比し、はるかに劣っていた。*E. coli* NIH JC2, *P. mirabilis* ATCC 21100, *P. vulgaris* MB 838 では CZX より数段抗菌力は劣り、中等度の抗菌活性を示した。臨床分離の *S. aureus* 14 株では、12.5~100 μ g/ml に幅広い分布を示し、CZX よりやや劣り、CEZ には、はるかに劣る抗菌力であった (Fig. 2)。*P. mirabilis* 15 株では 0.78~6.25 μ g/ml に分布し、そのピークは 3.13 μ g/ml にあり、CZX より 4 管ほど劣っていた (Fig. 3)。*P. aeruginosa* 14 株では、6.25~100

Table 1 Antibacterial spectrum of AC-1370, CZX & CEZ against standard strain

Test organism	MIC (μ g/ml)		
	10 ⁶ cells/ml		
	AC-1370	CZX	CEZ
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.13	0.78	0.39
<i>B. subtilis</i> PCI-219	6.25	0.39	0.20
<i>S. aureus</i> Terajima	6.25	6.25	0.39
<i>S. aureus</i> FDA 209P	3.13	3.13	0.39
<i>E. coli</i> NIH JC2	3.13	≤ 0.10	6.25
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	1.56	0.20	6.25
<i>P. vulgaris</i> MB 838	1.56	0.78	6.25

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

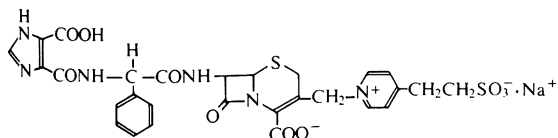
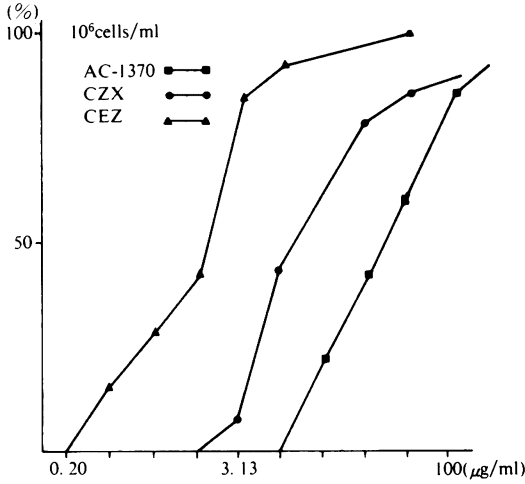
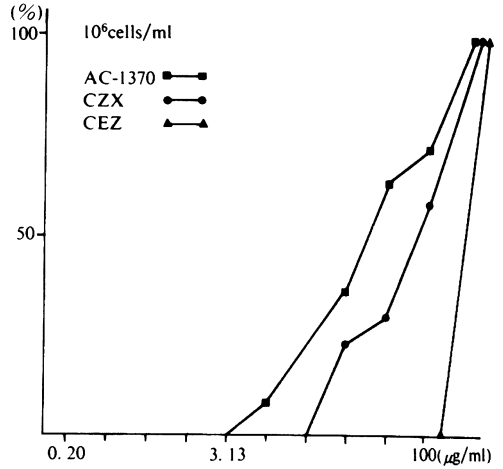


Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. aureus* to AC-1370, CZX and CEZ(14 strains)



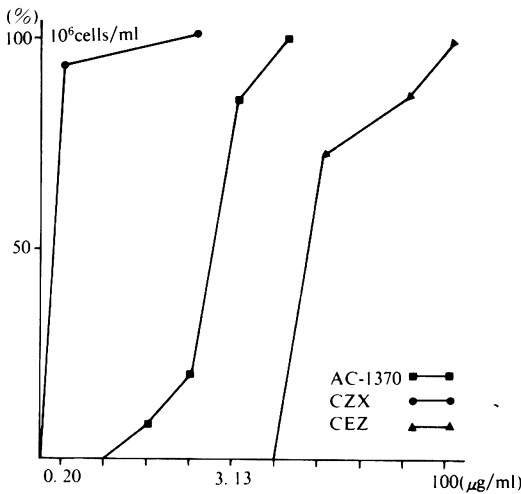
Drug	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AC-1370							3	3	3	3	2
CZX					1	5	5	1			2
CEZ	2	2	2	6	1			1			

Fig. 4 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* to AC-1370, CZX and CEZ(14 strains)



Drug	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AC-1370					1			4	4	1	4
CZX								3	1	4	6
CEZ											14

Fig. 3 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* to AC-1370, CZX and CEZ(15 strains)



Drug	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AC-1370			1	2	10	2					
CZX	14			1							
CEZ							11		2	2	

Table 2 Concentration of AC-1370 in serum and tonsil after intravenous injection (1 g)

Name	Age	Sex	B.W.	Concentration	
				Serum (μg/ml)	Tonsil (μg/g)
A. I.	24	M	68	21.4	10.4
S. I.	47	F	67	26.3	8.2
Y. Y.	18	M	63	32.8	12.6
Mean				26.8	10.4

μg/mlに幅広く分布し、CZXよりやや優る抗菌力を示した (Fig. 4)。

II. 血清ならびに口蓋扁桃組織内移行

口蓋扁桃摘出を目的として入院した成人3名に対し、本剤1gを5%TZ 20mlに溶解、one shot 静注し、約1時間後の口蓋扁桃組織内および血清中濃度を測定した。摘出した扁桃は-80℃に凍結したのちメスにてスライスし、1/15M PBS pH7.4を加え、強力超音波発生装置(久

Table 3 Clinical studies of AC-1370

Case No.	Name Sex Age	Diagnosis	Organism	MIC (10 ⁶)	Method of administration			Symptoms and progress	Response	Side effect
					Daily dose (g X times) Route	Dura-tion (days)	Total dose (g)			
1	Y. S. M 35	Acute lacunar tonsillitis	N.F.	/	/	/	/	Sore throat Pus (+++) (+++)	/	Nausea Eruption
2	G. M. F 40	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> (+++)	1.56	1 X 2 I.V.	5	10	Sore throat Pus (++) (+) → (—)	Excellent	(—)
3	E. A. M 23	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> (++)	3.13 3.13	1 X 2 I.V.	2	4	Sore throat Pus (++) → (—)	Excellent	(—)
4	M. W. M 40	Acute lacunar tonsillitis	N.F.	/	1 X 2 D.I.	5	10	Sore throat Pus (+++) (++) → (—)	Excellent	(—)
5	S. H. M 38	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> (++)	1.56	1 X 2 I.V.	3	6	Sore throat Pus (++) → (—)	Excellent	(—)
6	T. M. M 32	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> (++)	3.13	1 X 2 D.I.	6	12	Sore throat Pus (++) → (—)	Excellent	GPT ↑
7	Y. K. M 31	Acute lacunar tonsillitis	<i>Branhamella catarrhalis</i> (++)	3.13	1 X 2 I.V.	3	6	Sore throat Redness (++) → (—)	Excellent	(—)
8	S. S. M 54	Acute lacunar tonsillitis	N.F.	/	1 X 2 I.V.	2	4	Sore throat Pus (++) → (—)	Excellent	(—)
9	K. Y. M 58	Acute lacunar tonsillitis	N.F.	/	1 X 2 I.V.	4	8	Sore throat Pus (++) → (—)	Excellent	(—)
10	T. I. F 18	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> (++)	12.5	1 X 2 I.V.	3	6	Sore throat Pus (++) → (—)	Excellent	(—)
11	H. Y. F 36	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pneumoniae</i> (++)	1.56	1 X 2 I.V.	4	8	Sore throat Pus (++) → (—)	Excellent	(—)
12	K. G. M 32	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. anginosus</i> (++)	1.56	1 X 2 D.I.	6	10	Sore throat Pus (++) → (—)	Excellent	GOT ↑ GPT ↑

Table 3 (Continued)

Case No.	Name Sex Age	Diagnosis	Organism	MIC (10 ⁶)	Method of administration			Symptoms and progress	Response	Side effect
					Daily dose (g x times)	Duration (days)	Total dose (g)			
13	E. S. F 43	Acute catarrhal tonsillitis	Not performed	/	1 x 2 I.V.	2	4	Sore throat Redness 3 days → (-) (+) → (-)	Excellent	(-)
14	M. H. M 42	Acute catarrhal tonsillitis	<i>S. aureus</i> (+)	/	1 x 2 I.V.	3	6	Sore throat Redness 3 days → (-) (++) → (-)	Excellent	(-)
15	G. K. M 39	Acute lingual tonsillitis	<i>S. sanguis</i> (++) <i>P. intermedius</i> (++)	3.13 6.25	1 x 1 1 x 2 D.I.	1 3	7	Sore throat Pus 3 days → (-) (+) → (-)	Excellent	(-)
16	Y. A. M 30	L) peritonsillar abscess	<i>S. agalactiae</i> (+++)	12.5	1 x 2 D.I.	4	8	Sore throat Swelling Pus 3 days → (-) (++) → (-) (++) → (-)	Excellent	(-)
17	Y. Y. M 32	L) peritonsillar abscess	<i>S. pneumoniae</i> (+)	3.13	1 x 2 D.I.	7	14	Sore throat Swelling Pus 5 days → (-) (++) → (-) (++) → (-)	Excellent	Eruption
18	N. Y. M 24	L) peritonsillar abscess	No growth	/	1 x 2 D.I.	5	10	Sore throat Swelling Pus 3 days → (-) (++) → (-) (+) → (-)	Excellent	(-)
19	H.F. F 35	L) peritonsillar abscess	<i>S. pyogenes</i> (++) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (++)	1.56 0.78	1 x 2 D.I.	6	12	Sore throat Pus Swelling 5 days → (-) (++) → (-) (++) → (-)	Good	(-)
20	K. U. M 26	L) abscess of auricle lobulus	<i>S. epidermidis</i> <i>Branhamella-catarhalis</i> (+)	3.13 3.13	1 x 2 I.V.	4	8	Pus 3 days → (-) (++) → (-)	Excellent	(-)
21	Y.S. M 75	L) abscess of external ear canal	<i>P. aeruginosa</i> (++) → <i>P. aeruginosa</i> (++)	6.25 6.25	1 x 2 I.V.	9	18	Pus 9 days → (++) (++) → (++)	Poor	(-)
22	M. N. F 52	L) acute exacerbation of chronic suppurative otitis media	<i>S. epidermidis</i> (+)	3.13	1 x 2 I.V.	5	10	Otorrhea (+) 5 days → (-) (+) → (-)	Good	Anorexia
23	Y. M. M 81	R) auricle perichondritis	Not performed	/	1 x 2 I.V.	4	8	Otalgia Redness 4 days → (++) (++) → (++)	Poor	(-)

N.F. : Normal flora

保田 Insonator Model 200M) にて出力200W, 2~2.3 Aで20分間homogenizeし, 10,000回転10分間の冷却遠沈後, その上清を検体とした。検定菌には *P. mirabilis* 4 を用い, micro-pore 法の bioassay にて測定した。標準曲線作成には, 血清用として Monitrol I を, 扁桃用として 1/15M PBS pH7.4 を使用した。

その成績を Table 2 に示した。本剤 1g を one shot 静注, 約 1 時間後の血清中濃度は 3 例平均 26.8 μ g/ml, 口蓋扁桃組織内濃度は 3 例平均 10.4 μ g/g であった。

III. 臨床成績

急性扁桃炎 15 例, 扁桃周囲膿瘍 4 例, 耳介部膿瘍, 外耳道膿瘍, 耳介軟骨膜炎, 慢性中耳炎急性増悪の各々 1 例ずつの合計 23 例について, 臨床的検討を行い, その概要を Table 3 に示した。投与対象の年齢は 18~81 歳の成人で男 17 例, 女 6 例であり, 投与量および投与方法は 1 日 1g \times 2, 静注または点滴静注で, 投与期間は 2~9 日間であった。効果判定については, おおむね Table 4 に示す基準に従って判定した。これらの臨床成績は Table

Table 4 Criteria for clinical evaluation

Excellent	The principal symptoms disappeared and clinical findings remarkably subsided within 3 days after onset of the treatment.
Good	The principal symptoms disappeared and clinical findings subsided within 6 days after onset of the treatment.
Fair	Any of the symptoms disappeared and clinical findings subsided 7 days later.
Poor	None of the symptoms disappeared and clinical findings remained or worsened after administration of the drug.

5 に示すごとく, 著効 18 例, 有効 2 例, 無効 2 例であり, 有効率は 90.9% (20/22) と良好な成績であった。特に急性扁桃炎, 扁桃周囲膿瘍に対しては全症例有効以上で良好な成績であった。

副作用は 5 例において認められた。症例 1 では, 皮内反応陰性にもかかわらず, 1g 静注後 1 時間に全身に紅斑が出現した。この紅斑は無処置のまま 4 時間後に消失した。症例 17 では投与 6 日目に発疹が出現し投与中止し, 処置なしで翌日には消失した。症例 6 では GPT 23 \rightarrow 57 と症例 12 では GOT 25 \rightarrow 40, GPT 62 \rightarrow 96 と軽度の上昇を認めた。症例 22 では投与 2 日目より食欲不振が出現したが投与を継続した。以上副作用に関しては 23 例中 5 例 (21.7%) と発現頻度が高いように思われた。

IV. 考 按

AC-1370 について耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行った。抗菌力については, 標準菌株と臨床分離の *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* に対し, CZX および CEX と比較検討した。*S. aureus* に対しては, 中等度以上の耐性を示す株がそのほとんどであった。また, グラム陰性桿菌の *E. coli*, *Proteus* sp. においても, 既存の第 3 世代セフェム系抗生物質に比し, 数段劣る印象を受けた²⁻⁵⁾。*P. aeruginosa* に対しては 6.25~100 μ g/ml と幅広い分布を示した。口蓋扁桃組織内移行について, 本剤 1g を one shot 静注し, 検討した。1g one shot 静注 1 時間後の扁桃組織内移行濃度は平均 10.4 μ g/g, その時の血清中濃度は平均 26.8 μ g/ml であり, 血清中濃度に比し, 口蓋扁桃への移行はかなり良好と思われた。臨床成績では Table 5 に示すように急性扁桃炎および扁桃周囲膿瘍の合計 18 例に対し, 著効 17 例, 有効 1 例と良好な成績が得られた。検出菌は *S. pyogenes* 4 株, *S. pneumoniae* 2 株, *Streptococcus* sp. 4 株, *S.*

Table 5 Clinical results of AC-1370

	Clinical effect				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute lacunar tonsillitis	14				14
Peritonsillar abscess	3	1			4
Abscess of auricle of lobulus	1				1
Abscess of external ear canal				1	1
Acute exacerbation of chronic suppurative otitis media		1			1
Auricle perichondritis				1	1
Total	18	2	0	2	22

aureus 2株などであり、本剤のMICは、ほぼ1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml)にあった。抗菌力の面では必ずしも優れるとは言いがたいが前述した良好な扁桃移行が、臨床効果に反映したものと考えられた。しかしながら、グラム陽性球菌群に対する本剤の抗菌力はそれほど強いとは言えず¹⁾、重症の扁桃炎および扁桃周囲膿瘍に対しては使用しがたい薬剤と思われた。また、慢性化膿性中耳炎に対しては、1例のみしか臨床的検討を行っておらず、その有用性を論じることはできない。しかし、一般に慢性化膿性中耳炎においては、依然として、*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Proteus* sp.の検出率が高く、本剤の抗菌力のみより判断すれば、慢性化膿性中耳炎に対しては、多くの期待は寄せられないように思われた。

また、副作用は23例中5例に認め、発現頻度は21.7%

と高く、十分注意をはらうべきであろう。

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
- 2) 波多野努, 他：耳鼻咽喉科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 29(S-1): 985~991, 1981
- 3) 本堂 潤, 他：6059-S の耳鼻咽喉科における検討。Chemotherapy 28(S-7): 996~1001, 1980
- 4) 和田健二, 他：耳鼻咽喉科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 28(S-6): 883~890, 1980
- 5) 波多野努, 他：耳鼻咽喉科領域における Cefotaxime の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-1): 866~870, 1980

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AC-1370 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

HARUJI KINOSHITA, SHUNKICHI BABA and YOSHITO MORI

Department of Otorhinolaryngology, Medical School, Nagoya City University

TAKESHI MARUO

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

From the laboratory and clinical studies on AC-1370, the following results were obtained.

1) Antibacterial activity; The antibacterial activity of AC-1370 was compared with those of cefazolin and ceftizoxime against clinical isolates. It was very inferior to cefazolin against *S. aureus* and very inferior to ceftizoxime against *P. mirabilis*. Against *P. aeruginosa*, the MIC level was from 6.25 $\mu\text{g/ml}$ to 100 $\mu\text{g/ml}$.

2) Tissue concentration; The concentration of palatine tonsil was 10.4 $\mu\text{g/g}$ at 1 hr after 1 g intravenous injection.

3) Clinical results; AC-1370 was used clinically in 22 cases of various infections in otorhinolaryngological field. The results were excellent in 18 cases, effective in 2 cases and poor effective in 2 cases. Its effectiveness rate was 90.9%.

4) Adverse reaction; Adverse reactions noted were eruption in 2 cases, increase of GOT and GPT in 2 cases and anorexia in 1 case.