

眼科領域における AC-1370の基礎的・臨床的検討

大石正夫・永井重夫

新潟大学医学部眼科

西塚憲次

水原郷病院眼科

要 旨

新しいセファロsporin剤である、AC-1370の眼科臨床応用のために、基礎的・臨床的検討を行った。本剤の抗菌力はグラム陽性菌および陰性菌に広い抗菌スペクトルを示した。CEZと比較してグラム陽性菌には弱く、陰性菌に強い抗菌力を示した。*S. aureus*の感受性は1.56~25 μ g/mlに分布し、6.25 μ g/mlに分布の山がみられた。*P. aeruginosa*は12.5~50 μ g/mlにあり、25 μ g/mlに分布の山を示した。白色成熟家兎に50mg/kg 1回静注して、前房水内に1時間後7.1 μ g/mlのpeak値の移行濃度がえられ、6時間後は測定不能であった。房血比は15.4%であった。注射して1/2時間後に測定した眼組織内濃度は、外眼部組織で10~60 μ g/gの高い移行濃度を示し、眼内部で4~20 μ g/gであった。臨床的には、眼瞼膿瘍、急性涙囊炎、角膜潰瘍、強膜膿瘍、化膿性虹彩毛様体炎、眼窩感染の各症例、全11症例に対して、本剤を1回1.0g、2.0g 1日1ないし2回点滴静注した。著効4、有効6、やや有効1の臨床効果がえられた。副作用としてアレルギー反応はなく、血液、肝、腎機能検査で異常値を示したものはなかった。

はじめに

AC-1370は新しい注射用cephalosporin系抗生剤で、本邦、味の素(株)中央研究所と持田製薬(株)とで開発された。

本剤は、グラム陽性菌から*Pseudomonas*属を含むグラム陰性桿菌に広い抗菌スペクトルを有し、とくに*in vitro*の抗菌活性を上まわる*in vivo*効果が認められている。

眼科臨床応用のために、2~3の基礎的ならびに臨床的検討を行ったので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の眼感染症の主なる起炎菌、8菌種に対する本剤の抗菌力(MIC)を、日本化学療法学会標準法により検査した。接種菌量はtryptosoy brothに一夜培養の原液を用いた。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離した*Staphylococcus aureus* 20株および*Pseudomonas aeruginosa* 20株の感受性を、前記同様により検査した。

3. 眼内移行

白色成熟家兎(体重2.5~3.0kg)を用いて、本剤の眼内移行の動態を検討した。50mg/kgを1回静注して経時的に前房水を採取して、前房水内濃度を測定した。また前房水内濃度のpeak時に眼球を摘出して、眼組織内濃度を測定した。濃度測定は、*Proteus mirabilis* 4を検定菌とする薄層平板カップ法により、標準曲線ならびに検体の希釈には1/15M phosphate buffer solution(pH7.4)を用いた。

4. 臨床治験

症例は眼瞼膿瘍1例、急性涙囊炎2例、角膜潰瘍5例、強膜膿瘍、化膿性虹彩毛様体炎、眼窩感染各1例の計11例である。これらに対して本剤1.0gまたは2.0gを1日1~2回点滴静注して、臨床効果を検討した。なお、角膜疾患には、本剤の0.5%水溶液の点眼を併用した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

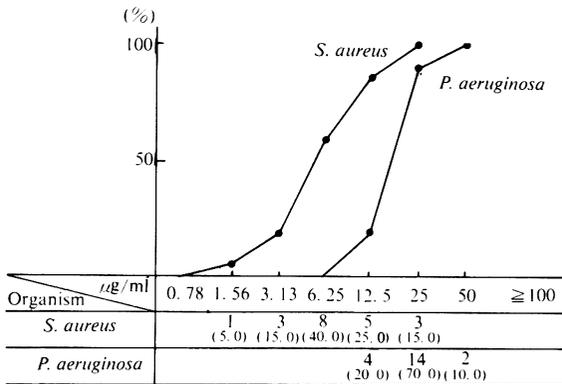
Table 1に示すごとくである。

Haemophilus aegyptius (Koch-Weeks 菌) 6.25 μ g/ml, *Moraxella lacunata* (Morax-Axenfeld 菌) < 0.19 μ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* 12.5~50 μ g/ml, *Coryne-*

Table 1 Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	($\mu\text{g/ml}$)		
		AC-1370	CPZ	CEZ
<i>Haemophilus aegyptius</i> (K-W)	4	6.25	0.39 ~ 0.78	20 ~ 50
<i>Moraxella lacunata</i> (M-A)	7	<0.19	0.78	0.1
<i>Str. pneumoniae</i>	8	12.5 ~ 50	1.56 ~ 25	0.1 ~ 1.56
<i>C. diphtheriae</i>	4	3.13 ~ 25	1.56	0.2 ~ 0.39
<i>Str. hemolyticus</i>	2	0.78	0.19	0.1
<i>Str. viridans</i>	2	6.25, 50	25, 50	12.5, 50
<i>Staph. aureus</i>	4	3.13 ~ 12.5	0.39 ~ 1.56	0.1 ~ 0.78
<i>P. aeruginosa</i>	2	12.5, 25	6.25, 25	>100
<i>Staph. aureus</i> 209P	1	3.13	0.78	0.1

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates AC-1370



bacterium diphtheriae 3.13 ~ 25 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus hemolyticus* 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus viridans* 6.25, 50 $\mu\text{g/ml}$, *Staphylococcus aureus* 3.13 ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* 12.5, 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。 *S. aureus* 209P は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

これは並記の cefoperazone (CPZ)¹⁾ および cefazolin (CEZ)²⁾ の抗菌スペクトルに類似している。グラム陽性菌にはやや劣るが、グラム陰性菌には CEZ より強い抗菌力を表わした。

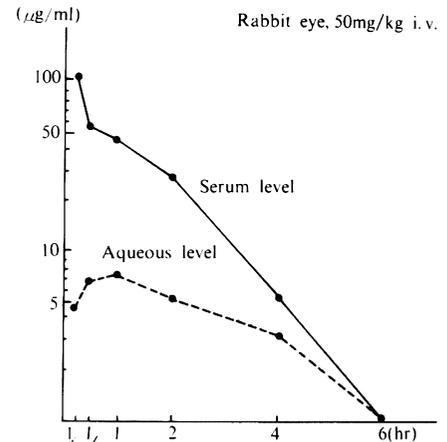
2. 臨床分離菌株に対する感受性

1) *S. aureus* 感受性

Fig. 1 に示すごとくである。1.56 ~ 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、分布の山は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあって 8 株、40% を占めた。

2) *P. aeruginosa* 感受性

Fig. 2 Aqueous humor and serum level of AC-1370



Tissue	hr	1/4	1/2	1	2	4	6
Aqueous humor		4.7	6.8	7.1	5.2	2.2	0
Serum		108	52.7	46.0	27.5	5.4	0
Aqueous/Serum ratio (%)		4.4	12.9	15.4	18.9	40.7	-

12.5 ~ 50 $\mu\text{g/ml}$ にあり、25 $\mu\text{g/ml}$ に 14 株、70.0% があって分布の山をなした (Fig. 1)。

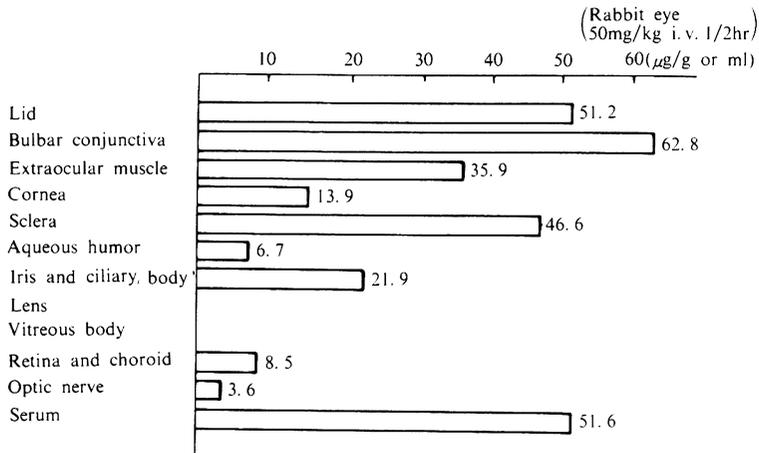
3. 眼内移行

成績はすべて 2 眼の平均値で表わした。

1) 前房水内移行

注射して 1/4 時間後に 4.7 $\mu\text{g/ml}$ がえられて、1 時間後 7.1 $\mu\text{g/ml}$ で peak 値に達した。以後は漸減して 4 時間で

Fig. 3 Ocular tissue concentration of AC-1370



2.2μg/mlを示したが、6時間後は測定不能であった。同時に測定した血中濃度は1/4時間後にpeak値108μg/mlを示し、以後は急減して6時間後には測定不能であった。房血比は1時間値で15.4%であった (Fig. 2)。

2) 眼組織内濃度

注射して1/2時間後の眼組織内濃度を Fig. 3に示した。外眼部組織へは10~60μg/gの高濃度が移行して認められ、球結膜>眼瞼>強膜>外眼筋>角膜の順であった。眼球内部では4~20μg/gの濃度を認め、虹彩毛様体>網脈絡膜>前房水>視神経の順であった。水晶体、硝子体には移行濃度は認められなかった。血中濃度は51.6μg/mlであった。

4. 臨床成績

臨床成績は Table 2に示すごとくである。

症例1は眼瞼膿瘍で、右眼瞼皮膚に高度の発赤、腫脹があり疼痛が強い。本剤2.0gを1日1回点滴静注するに、5日までに自覚症状は速やかに減退、消失して著効を示した。分泌物からは、*S. aureus*が検出された。

症例2, 3は急性涙囊炎で、ともに涙囊部皮膚の発赤、腫脹と膿性分泌物を認めた。症例2は*H. influenzae*, *Str. viridans*, *S. epidermidis*の複数菌が、症例3は*S. epidermidis*, 嫌気性gram positive rod (GPR)がそれぞれ検出された。本剤2.0gまたは1.0gを1日1回注射して、5~6日までに炎症症状は減少、消褪して有効に作用した。

症例4~8は角膜潰瘍である。潰瘍部の擦過物の培養から、*S. aureus*, *S. epidermidis*, GNR, 非発酵菌などが検出された。全例に本剤の0.5%水溶液を1日4~6回点滴併用した。症例4, 7は1回1.0g, 1日2回点滴静注して、角膜潰瘍は7日までに消失、前房渾濁も著しく

消褪して著効を示した。その他の症例には2.0g 1日1回点滴静注し、7~8日間に14.0~16.0gを投与して潰瘍の縮小が認められた。

症例9は強膜膿瘍である。約1ヵ月前から左眼充血と疼痛あり、ステロイド点眼で治療中であった。10日前より充血が増強して、左上方強膜に黄白色の膿点が現われ、眼痛が強くなった。膿点を穿刺、排膿して本剤の0.5%水溶液を点眼、1.0g 1日1回点滴静注を行った。膿の培養では嫌気性GPRが証明された。7日間に7.0gを投与して充血は次第に軽減して眼痛も消褪し、有効に作用した。

症例10は化膿性虹彩毛様体炎で、左眼痛を伴い充血と前房水は膜様滲出物で渾濁していた。3%atropine点眼に本剤0.5%水溶液を1日6回点眼を併用、1日2.0gを点滴静注するに、3日までに前房水渾濁は著しく減少し、8日までには消失、炎症症状も速やかに軽減して視力は注射開始前0.08から0.4に改善された著効例である。分泌物から嫌気性GPRが検出された。

症例11は左眼窩感染で、2週間前より左眼窩上部に疼痛あり、眼瞼皮膚の発赤、腫脹と圧痛を認めた。分泌物の培養で*S. epidermidis*, *Str. viridans*が証明された。本剤を1.0g 1日2回点滴静注して7日までに症状軽減をみた。本例には副鼻腔炎があり、8日目に耳鼻科に転科して軽快している。鼻性眼窩感染症で、やや有効の結果であった。

以上の臨床成績を一括表示するに Table 3のようである。全11症例中、著効4、有効6、やや有効1で、著効、有効併せて10例、有効率90.9%であった。

副作用は1例にも認められず、アレルギー反応もなかった。また、血液、肝・腎機能検査値で異常値を示し

Table 2 Clinical results of AC-1370

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (g)	Days of administration	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	64 ♀	Lidabscess	OD	<i>S. aureus</i>	2.0 × 1 d.i.	5	10.0	++	-
2	68 ♀	Acute dacryocystitis	OD	<i>H. influenzae</i> <i>Str. viridans</i> <i>S. epidermidis</i>	2.0 × 1 d.i.	5	10.0	+	-
3	66 ♀	Acute dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i> <i>Anaerobic GPR</i>	1.0 × 1 d.i.	6	6.0	+	-
4	56 ♂	Corneal ulcer	OS	GNR	1.0 × 2 d.i.	5	10.0	++	-
5	64 ♀	Corneal ulcer	OS	Non fermentative GNR	2.0 × 1 d.i.	7	14.0	+	-
6	65 ♀	Corneal ulcer	OS	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	2.0 × 1 d.i.	7	14.0	+	-
7	58 ♂	Corneal ulcer	OD	<i>S. epidermidis</i>	1.0 × 2 d.i.	6	12.0	++	-
8	70 ♂	Corneal ulcer	OS	(-)	2.0 × 1 d.i.	8	16.0	+	-
9	63 ♂	Scleral abscess	OS	<i>Anaerobic GPR</i>	1.0 × 1 d.i.	7	7.0	+	-
10	63 ♂	Iridocyclitis purulenta	OS	<i>Anaerobic GPR</i>	2.0 × 1 d.i.	8	16.0	++	-
11	75 ♀	Orbital infection	OS	<i>S. epidermidis</i> <i>Str. viridans</i>	1.0 × 2 d.i.	5	10.0	±	-

Table 3 Clinical results of AC-1370

Diagnosis	No.	Clinical effect			
		++	+	±	-
Lidabscess	1	1			
Acute dacryocystitis	2		2		
Corneal ulcer	5	2	3		
Scleral abscess	1		1		
Iridocyclitis purulenta	1	1			
Orbital infection	1			1	
Total	11	4	6	1	

たものはなかった。

III. 考 按

以上、AC-1370の基礎的・臨床的検討を行ってえられた成績を、私どもがこれまでに報告したセファロsporin系薬剤の諸剤と比較してみたい。

本剤の抗菌スペクトルは、CPZ¹⁾に類似して広域性であり、グラム陽性球菌に対してはCEZ²⁾にやや劣る抗菌力を示した。これは第31回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムII³⁾におけるAC-1370の成績に類似するものであった。

臨床分離の*S. aureus*は1.56~25 μ g/mlに感受性分布を示し、6.25 μ g/mlに分布の山がみられた。先に私どもが報告したCPZ¹⁾では、*S. aureus*は0.39~3.13 μ g/mlにあり、0.78 μ g/mlに分布の山があり、latamoxef(LMOX)⁴⁾では1.56~12.5 μ g/mlにあり、6.25 μ g/mlに分布の山がみられた。したがって、AC-1370の*S. aureus*感受性は、

LMOXにはほぼ類似しており、CPZより低感受性に分布することが知られた。*P. aeruginosa*についてみるに、AC-1370は12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、25 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山を示した。CPZ¹⁾では3.13~>100 $\mu\text{g/ml}$ にあり12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山があり、LMOX⁴⁾は25~100 $\mu\text{g/ml}$ 、分布の山は50 $\mu\text{g/ml}$ にあることから、本剤の*Ps. aeruginosa*感受性の分布は、CPZとLMOXの間にあるといえる。

以上の感受性分布は、新薬シンポジウムII³⁾における全国集計の成績に類似するものであった。

本剤の眼内移行についての報告はまだない。

私どもの検討したところによれば、家兎に50mg/kg静注して1時間後に前房水内に7.1 $\mu\text{g/ml}$ の最高移行濃度がえられて、房血比は15.4%であった。先に私どもが報告したCPZ¹⁾では、1/2時間に3.2 $\mu\text{g/ml}$ のCPZ peak値がえられ、房血比は6.57%であった。またLMOX⁴⁾では同様1/2時間後に6.07 $\mu\text{g/ml}$ のpeak値で、20.2%の房血比がえられた。したがって、AC-1370の前房水内移行は、CPZ、LMOXより高濃度のpeak値がえられて、房血比は両剤の中間にあったものである。眼組織内濃度については、CPZ¹⁾1/2時間値で外眼部組織に5~70 $\mu\text{g/g}$ 、眼球内部組織では4~35 $\mu\text{g/g}$ であった。LMOX⁴⁾1/2時間値では外眼部で16~107 $\mu\text{g/g}$ 、眼球内部では5~50 $\mu\text{g/g}$ であった。AC-1370では外眼部組織へ10~60 $\mu\text{g/g}$ 、眼球内部へは4~20 $\mu\text{g/g}$ の移行濃度を示しているから、本剤はLMOXより低値でCPZにほぼ類似の眼組織濃度を示すことになる。

以上の基礎的検討から、AC-1370は従来のセファロスポリン剤と同様に広い抗菌スペクトルを有し、グラム陽性球菌にはやや低感受性であるがグラム陰性菌に強い抗菌力を現わすことが知られた。眼内移行は比較的良好であることから、眼感染症に臨床応用して効果が期待できることが予想された。

臨床的には、本剤を1.0gまたは2.0gを1日1~2回

点滴静注して、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. viridans*, *H. influenzae*, GNR, 嫌気性GPRが検出された眼瞼膿瘍、急性涙囊炎、角膜潰瘍、強膜膿瘍、化膿性虹彩毛様体炎、眼窩感染症にそれぞれ有効に作用した。

今回、私どもの治療実験で、*S. aureus*, *S. epidermidis*のグラム陽性球菌感染症に著効ないし有効な症例がみられたことは、本剤の大きな特徴として*in vivo*において感染防禦能に好影響を与えて、抗菌活性を上まわる効果が認められるということに起因するのかも知れない。いづれにしても、グラム陰性桿菌のみならずグラム陽性球菌による眼感染症に対しても、本剤の良好な眼内移行と相まって十分な効果が期待できるものと考えられた。

副作用については、私どもの治験症例では1例にも認められず、注射前後に行われた血液、肝・腎機能検査で異常値を示したものはなかった。新薬シンポジウムII³⁾では、全国集計の1,353症例中51例、3.8%に副作用がみられて、発疹が18例、1.3%で、その他胃腸障害、貧血などが0.1~0.2%に認められている。検査値の異常ではGOT、GPTで2.1%に異常がみられていた。

以上の成績から、本剤はグラム陰性、陽性菌による眼感染症に対して有用性の高い注射用セファロスポリン剤であると考ええる。

文 献

- 1) 大石正夫、西塚憲次、本山まり子、小川 武、永井重夫：眼科領域におけるCefoperazone (T-1551)の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 28(S-6)：897~903, 1980
- 2) 三国政吉、大石正夫、岡田茂雄、今井正雄、高橋寛子、滝沢 元：Cefazolinの眼科的応用—基礎的並びに臨床的検討—。Chemotherapy 18：805~811, 1970
- 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) 大石正夫、西塚憲次、本山まり子、小川 武、永井重夫：6059-Sの眼科的応用のための基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7)：972~976, 1980

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES OF AC-1370 IN OPHTHALMOLOGY

MASAO OHISHI and SHIGEO NAGAI

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

KENJI NISHIZUKA

Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

We made preclinical and clinical studies of a new cephalosporin antibiotic, AC-1370, for application in ophthalmology.

The agent proved to have a broad antibacterial spectrum including not only gram-positive but also gram-negative organisms. The antibacterial activity of the agent was found to be weak against gram-positive microbes, but potent against gram-negative microbes compared with that of CEZ. *S. aureus* was susceptible to 1.56 to 25 $\mu\text{g/ml}$ of AC-1370, with a peak of MIC at 6.25 $\mu\text{g/ml}$. *Pseudomonas aeruginosa* was susceptible to 12.5 to 50 $\mu\text{g/ml}$, with a peak at 25 $\mu\text{g/ml}$. When white mature rabbits were injected intravenously with 50 mg/kg of AC-1370 once only, the level of the agent in the aqueous in the anterior chamber reached a peak of 7.1 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after the injection, but was no longer measurable 6 hours after the injection. The aqueous: blood ratio of AC-1370 was 15.4%. Half an hour after the intravenous injection, the agent was transferred into the external eye tissues at as high as 10 to 60 $\mu\text{g/g}$, and in the internal eye tissues at 4 to 20 $\mu\text{g/g}$. A total of 11 patients with lidabscess, acute dacryocystitis, corneal ulcer, scleral abscess, purulent iridocyclitis, and orbital infection were treated with 1.0 or 2.0 g of AC-1370, once or twice daily, by intravenous drip, respectively. The efficacy of the treatment was evaluated as excellent in 4, good in 6 and fair in the other patient. No allergic reaction was observed as a side effect of the treatment, nor any abnormalities were found on hematology, hepatic and renal function test.