

AC-1370 の眼科領域における検討

葉田野博・馬場安彦

いわき市立常磐病院眼科

大西人実

いわき市立常磐病院中央検査室細菌

要 旨

1) *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae* の4種の菌, それぞれ20株に対する AC-1370 の MIC 分布から, AC-1370 の抗菌力は, 4種の菌の中では *K. pneumoniae* に強く, ついで *S. epidermidis* で, *S. aureus*, *E. cloacae* には耐性菌も認められた。

2) 家兎に50mg/kg を one shot にて静注投与し, その後の血清内および房水内移行をみると, 血清内濃度のピークは投与後30分, 房水内濃度のピークは投与後1時間に認められた。投与後6時間にも血清内濃度は1.0 μ g/ml を示したが, 房水内濃度は4時間で1.2 μ g/ml であったが6時間では測定不能であった。

3) 家兎に50mg/kg 静注投与後の涙液内移行をみると投与後2時間までしか認められなかったが移行濃度は房水内濃度より高く, この点角膜感染症に有利と思われた。

4) 10mg/0.1ml の結膜下注射後の家兎房水内濃度は50mg/kg 静注後の房水内濃度より高く, AC-1370 の局所投与の有用性が知られた。

5) 眼瞼蜂窩織炎, 匐行性角膜潰瘍の2例に対し, AC-1370 を1~2g 1日1回点滴し, 3~5日間の投与にて効果が認められた。また副作用は認められなかった。

はじめに

AC-1370 は, 味の素(株)中央研究所で創製され, 持田製薬(株)と共同で開発された新しい cephalosporin 剤である。その特長として, *Ps. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性菌による感染症に有効とされている。

本原薬は分子量692.66, 白色~微黄白色の粉末で水に溶け易く, 密栓, 遮光, 室温条件下で8カ月以上安定といわれ, また AC-1370 製剤は室温保存下で1年間以上は安定とされ, きわめて安定性の高い薬剤で, 静注剤として開発されたものである。本剤の眼科領域における応用に関して検討したのでその成績を報告する。

I. 実験方法

1. 眼病巣より分離した菌に対する感受性

昭和58年度に眼病巣より分離した菌種のうち分離頻度の高い4種の菌, すなわち *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, それぞれ20株に対する AC-1370 の感受性を検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い, 寒天平板希釈法を用いた²⁾。

2. 家兎の血清および房水, 涙液内濃度

3 kg 前後の白色成熟家兎を用い, AC-1370 を生理的食塩水に溶解し, one shot にて50mg/kg/ml を静注し, その後一定時間毎に血液および房水を採取した。なお房水は1時点につき, 1家兎, 1眼のみから採取し, 血液は1家兎につき2時点, 2回心臓穿刺にて採血し, AC-1370 の移行濃度を測定した。測定方法は *P. mirabilis* 4 を指示菌とする薄層カップ法を用いた。また涙液は採取時間1分前に前房採取前の眼側の結膜嚢に直径6 mm の円形の濾紙(東洋濾紙 No. 6)を挿入し, 涙液を吸収させた。これを用いて *P. mirabilis* 4 を指示菌とする薄層ペーパーディスク法により涙液内濃度を測定した。また標準曲線の作成には0.01M 磷酸緩衝液 pH7.4 を用いた。

3. AC-1370 結膜下注射後の家兎房水内濃度

白色成熟家兎を用い, 家兎眼の片眼の12時方向にて上直筋の附着部に相当する結膜下に10mg/0.1ml と1 mg/0.1ml を, それぞれ個体の異なる家兎眼に注射し, 房水内移行を検討した。房水採取は投与後30分, 1, 2, 3時間の4時点にわたり, 1時点, 1家兎1眼にて施行した。測定方法は血液, 房水の場合と同様である。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolate organism(20 strains)

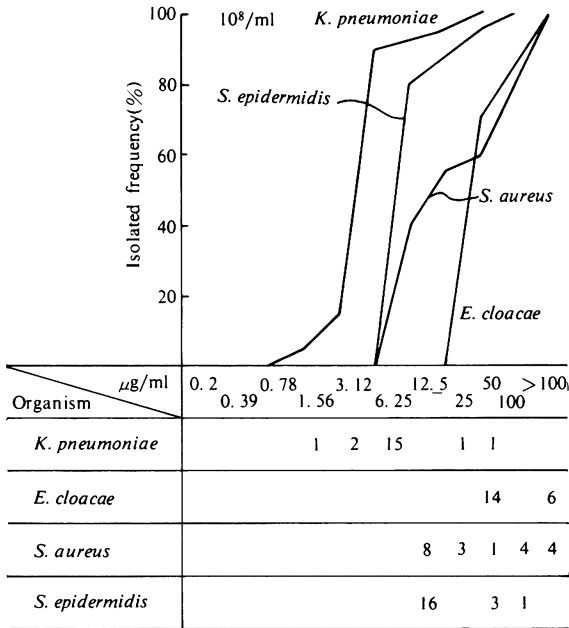


Fig. 2 Concentration of AC-1370 in serum, aqueous humor and tear after i.v. administration of 50mg/kg in rabbits

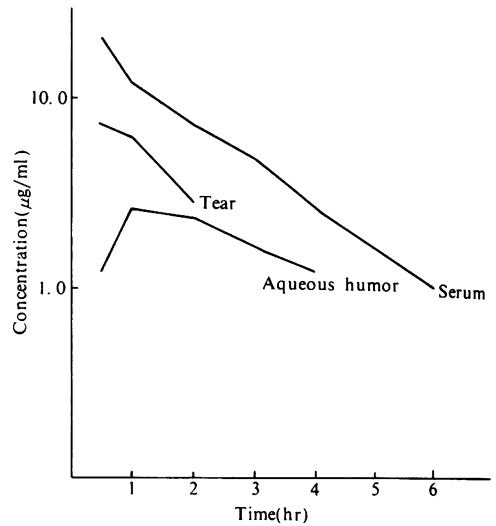


Fig. 3 Aqueous humor concentration after subconjunctival injection of AC-1370 to rabbits

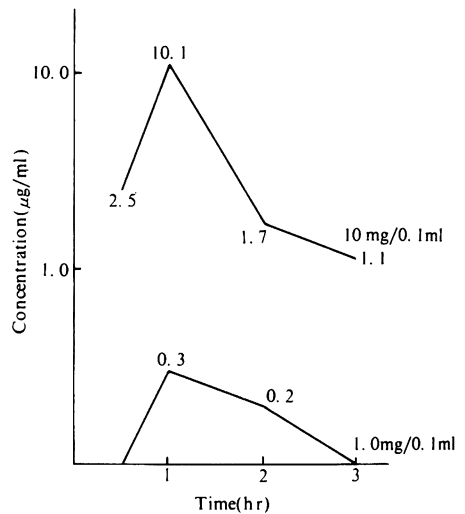


Table 1 Concentration of AC-1370 in serum, aqueous humor and tear after i.v. administration of 50 mg/kg in rabbits

| Time (hr) | Serum (µg/ml) | Aqueous humor (µg/ml) | Tear (µg/ml) | Aqueous humor-serum ratio | Tear-serum ratio |
|-----------|---------------|-----------------------|--------------|---------------------------|------------------|
| 0.5 h | 21.0 | 1.2 | 7.3 | 0.057 | 0.347 |
| 1 | 12.0 | 2.6 | 6.2 | 0.216 | 0.516 |
| 2 | 7.1 | 2.3 | 2.8 | 0.323 | 0.394 |
| 3 | 4.8 | 1.6 | — | 0.333 | — |
| 4 | 2.6 | 1.2 | — | 0.461 | — |
| 6 | 1.0 | — | — | — | — |

4. 臨床成績

本剤を使用した症例は2例である。いずれの症例も5% glucose 250mlに本剤を1~2g溶解し、1時間にて点滴静注した例である。

II. 成績

1) 眼病巣より分離した菌、特に分離頻度の多い*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*に

対する AC-1370の感受性の成績は Fig. 1とおりである。すなわち AC-1370の MIC 分布をみると、*K. pneumoniae* に対する MIC は1.56~50µg/ml にありピークは6.25µg/ml にあった。*E. cloacae* に対する MIC 分布は

Table 2 Clinical results of AC-1370

| Case No. | Name | Sex | Age | B.W. (kg) | Clinical diagnosis | Daily dose (g) | Duration (days) | Total dose (g) | Isolated bacteria | Clinical effect | Side effect |
|----------|------|-----|-----|-----------|-----------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------|-----------------|-------------|
| 1 | T.O. | F | 59 | 52 | Lid phlegmone | 1 ~ 2 | 3 | 5 | <i>S. epidermidis</i> | Effective | None |
| 2 | T.H. | F | 46 | 60 | Ulcus serpens corneae | 1 | 5 | 5 | <i>E. cloacae</i> | Effective | None |

50~>100 μ g/mlにてピークは50 μ g/mlであった。また *S. aureus* に対する MIC 分布は12.5~>100 μ g/ml にありピークは12.5 μ g/ml であった。一方 *S. epidermidis* に対しては12.5~100 μ g/ml にありピークは12.5 μ g/ml であった。

2) 家兎に50mg/kg one shotにて静注した後の血清内濃度、涙液内濃度の成績は Table 1, Fig. 2 のとおりである。すなわち血清内濃度は投与後30分にてピークとなり21.0 μ g/ml を示し 6時間にて1.0 μ g/ml であった。一方房水内濃度をみるとピークは投与後2時間にて2.6 μ g/ml を示し、4時間まで測定可能で1.2 μ g/ml を示した。また涙液内濃度をみると、投与後30分にて7.3 μ g/ml とピークとなり房水内濃度より高値を示したが、2時間までしか測定できず、その時の濃度は2.8 μ g/ml であった。

3) 家兎に AC-1370を10mg/0.1ml, 1 mg/0.1ml を結膜下注射した時の房水内濃度の成績は Fig. 3 のとおりである。

10mg/0.1ml 投与による家兎の房水内濃度は投与後30分にて2.5 μ g/ml, 1時間にて10.1 μ g/ml, 3時間にて1.1 μ g/ml を示した。一方1mg/0.1ml 投与による家兎の房水内濃度は1時間にて0.3 μ g/ml, 2時間にて0.2 μ g/ml, 3時間では0.1 μ g/ml を示した。

4) AC-1370の臨床成績は Table 2 のとおりである。眼瞼蜂窩膜炎1例、匍行性角膜潰瘍1例の2例に対し、1日1~2 g, 3~5日間の点滴静注にて2例とも有効であった。

III. 考 按

1. 分離菌に対する抗菌力

当眼科外来で眼病巣より分離される菌の中で、分離頻度の多い4種の菌、すなわち、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* それぞれ20株に対する AC-1370の抗菌力を検討した。*K. pneumoniae* に対して MIC 6.25 μ g/ml 以下で菌の90%が感受性を示したが、*E. cloacae* に対しては MIC 50 μ g/ml で70%の菌が感受

性を示し、100 μ g/ml 以上の耐性菌も30%認められ、*K. pneumoniae* より感受性が低かった。一方眼感染症の起炎菌として重要である *S. aureus* に対しては MIC 25 μ g/ml 以下で55%の菌に感受性が認められたが50 μ g/ml 以下になると、その感受性は60%となり、100 μ g/ml 以上の耐性菌も20%認められ、AC-1370の *S. aureus* に対する抗菌力はさほど強いものではなかった。また *S. epidermidis* に対しては MIC 12.5 μ g/ml に80%の菌が感受性を示し、耐性菌も認められず *S. aureus* より感受性は高かった。

これらの4種の菌に対する AC-1370の抗菌力は *K. pneumoniae* に対し、抗菌力が強く、ついで *S. epidermidis* に強く、*S. aureus*, *E. cloacae* に対してはさほど抗菌力は強くなかった。

2. 家兎の血清内および房水、涙液内濃度

家兎に AC-1370を50mg/kg を one shotにて静注し、その後30分、1、2、3、4、6時間に血液および房水を採取し、また涙液は1分間、ペーパーディスクに吸収せしめ、血清、房水、涙液内の AC-1370の移行濃度を測定した。

血清内濃度は投与後30分にてピークとなり21 μ g/ml を示し、6時間後にもなお1.0 μ g/ml を示し、持続の良好なることが知られた。

また房水内移行をみると、ピークは血清内移行よりややおくれ投与後1時間にあり、2.6 μ g/ml を示し、4時間にて1.2 μ g/ml を示したが6時間では測定不能で血清内移行にくらべて持続の短いことが知られた。一方涙液内移行をみると房水内濃度より高く、投与後30分にて7.3 μ g/ml とピークとなり2時間後には2.8 μ g/ml を示したが3時間では測定不能であった。しかし涙液内移行濃度の高いことは角膜感染症に対し有利な点と思われる。

3. 結膜下注射による家兎の房水内濃度

眼科領域において、眼感染症に対する治療法として抗生剤の局所投与法が奏効することが多い。1 mg/0.1ml の結膜下注射による房水内濃度をみると投与後1時間で0.3 μ g/ml, 2時間で0.2 μ g/ml, 3時間では測定不能で

あった。

この投与量では角膜感染症に対し何等のメリットもないと思われるが、投与量を10倍の10mg/0.1mlとすると、その房水内濃度は投与後30分にて2.5 μ g/ml、1時間でピークとなり10.1 μ g/mlを示し、3時間では1.1 μ g/mlを示し、この房水内濃度は50mg/kg 静注時のその4倍弱（ピーク時）であり、結膜下注射による局所投与の有用性を示したものと考えられる。

4. 臨床成績

対象症例が2例のため眼科領域における感染症に対する評価は明言できないがまず症例1をみると、眼瞼蜂窩織炎に対し、5%グルコース250mlにAC-1370 1gを溶解し60分で1日1回点滴静注したが、翌日の状態をみるに、全く炎症症状は緩解されず無効と思われた。そこで投与量を2gとし、2日目より増量投与した結果、効果が認められ3日目には炎症症状をわずかに残り治癒した。したがって、中等度以上の感染症に対して本剤は2gを要するものと思われた。

症例2は匍行性角膜潰瘍であるが、やはり症例1と同様点滴にて1日1回、1gを投与し、5日間の投与にて浸潤巣が消失し、効果が認められた。

いずれも満足すべき効果が得られ、投与前皮内反応が陰性であることを確かめた故か、特に忌むべき副作用も自覚的に認められなかった。

病巣からの分離菌は症例1が *S. epidermidis*、症例2が *E. cloacae* であった。AC-1370のこれら菌に対するMICの測定はしなかったが投与後、菌の消失がいずれも認められたことからAC-1370はこれら菌に対し感受性があったものと思われる。

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
- 2) MIC測定法改定委員会：最小発育濃度（MIC）測定法改訂について。Chemotherapy 29：76～79, 1981

STUDIES ON AC-1370 IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO, YASUHIKO BABA and HITOMI ONISHI
Department of Ophthalmology, Iwaki Municipal Joban Hospital

Fundamental and clinical studies on AC-1370, a new antibiotic, were carried out in the field of ophthalmology and the following results were obtained.

1. The MIC of AC-1370 against *Staphylococcus aureus* isolated from infectious eye diseases ranged from 12.5 ~ 100 μ g/ml, and MIC of AC-1370 against *Klebsiella pneumoniae* ranged from 1.56 ~ 50 μ g/ml.
2. Aqueous humor concentration of AC-1370 reached maximum (2.6 μ g/ml) at 1 hour after an i.v. administration of 50 mg/kg in rabbits, and the maximum serum concentration (21.0 μ g/ml) was obtained at 30 minutes after the injection.
3. High concentration in tear and low concentration in aqueous humor were measured after i.v. administration of 50 mg/kg AC-1370 in rabbits.
4. Aqueous humor concentration of AC-1370 in rabbits reached peak at 11 hour after subconjunctival injection 10 mg/0.1 ml and the peak aqueous humor level was 10.1 μ g/ml.
5. Two patients with ocular suppurative diseases were successfully treated at a daily dose of 1,000 ~ 2,000 mg AC-1370.
6. No side effect were observed.