

## 口腔外科領域における AC-1370 の基礎的臨床的研究

森 鼻 健 史・坂 本 春 生・大 芦 義 恭

関 口 登 貴 子・佐 々 木 次 郎

東海大学医学部口腔外科

### 要 旨

AC-1370 を口腔外科領域に応用するために基礎的臨床的検討を行った。

家兎に本剤33mg/kg を2時間て点滴静注したときの血清および口腔組織への移行は、血清、顎下腺は、点滴終了時に peak があり、それぞれ76.35±6.017 $\mu$ g/ml, 6.69±0.607 $\mu$ g/g であり舌、歯肉、耳下腺、頸部リンパ節は2時間15分に peak があり、それぞれ16.24±0.668 $\mu$ g/g, 30.23±4.770 $\mu$ g/g, 13.52±1.476 $\mu$ g/g, 17.26±0.406 $\mu$ g/g であった。その peak 値の対血清比では歯肉>頸部リンパ節>舌>耳下腺>顎下腺の順であった。

口腔領域の化膿性炎症15例に本剤を使用した。1日投与量は1gから2gで投与期間は1～7日にわたり、臨床使用成績は有効率93%であった。

副作用は1例に頭痛、1例に発疹、悪心、血圧低下がみられたが、臨床検査値の変動はみられなかった。

新しく開発された注射用 cephalosporin 剤 AC-1370 はグラム陽性菌からグラム陰性菌に対し幅広いスペクトルをもつが、特に *Pseudomonas* 属を含むグラム陰性桿菌に対して良好な抗菌力を示す。さらに、本剤は *in vivo* において *in vitro* の抗菌活性を上まわる効果が期待されている<sup>1)</sup>。

今回、私たちは口腔外科領域での本剤の有用性を検討する目的で、基礎的臨床的検討を行ったので報告する。

### I. 基礎的検討

#### 1. 実験方法

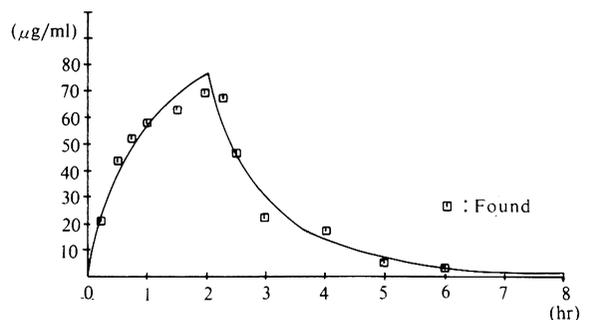
NZW 家兎21羽に AC-1370 33mg/kg を2時間かけて点滴静注し、経時的に血中および口腔組織内濃度(舌、歯肉、顎下腺、耳下腺および頸部リンパ節)を測定した。測定は、*K. pneumoniae* IFO 3317 を検定菌とする paper disk 法による bioassay にて行った。血中濃度は血清希釈の、また、組織内濃度は、1/100M リン酸緩衝液(pH7.4)にて AC-1370 標準曲線を作製し、測定用培地は HIA を用いた。

得られた血中濃度測定値より、NEC PC-8801 personal computer を使用し、two compartment open model にて本剤の血中濃度推移の薬動学的解析を行った。また、各組織内濃度は血中濃度と相関して移行すると仮定し、同じ model を用いて解析し simulation curve を描いた。

#### 2. 成績

AC-1370 33mg/kg を家兎に2時間かけて点滴静注したときの血中濃度は Fig. 1 に示すように、点滴終了時の2時間に peak 濃度76.35±6.017 $\mu$ g/ml を示し、以後漸次減少し、6時間で2.65±0.192 $\mu$ g/ml であった。薬動力

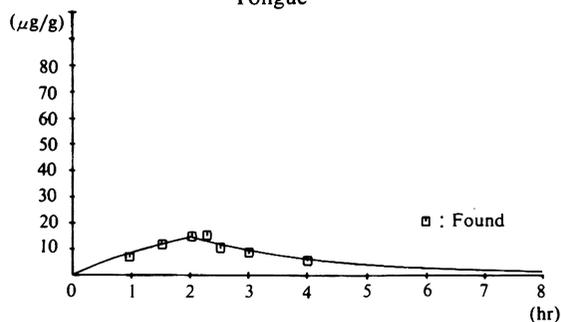
Fig. 1 Serum levels of AC-1370 in NZW rabbit (33mg/kg · 2hr, d. i.)



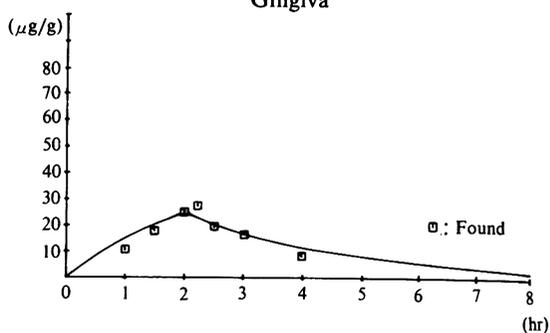
Time (hr)	0.25	0.75	1.5	2.25	3	5
Found (μg/ml)	26.22	57.88	68.82	74.06	24.07	5.30
SE	2.577	2.902	2.226	8.333	2.230	0.396
	2.819	4.894	6.017	9.792	1.113	0.192

Fig. 2 Concentration of AC-1370 in NZW rabbit (33mg/kg · 2hr, d. i.)

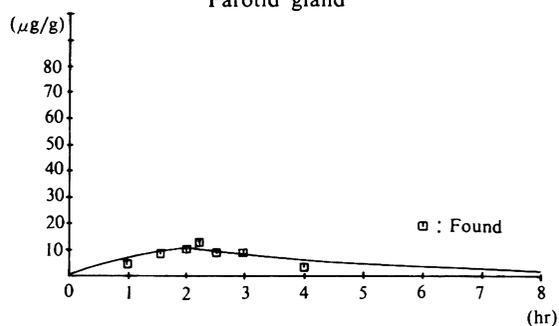
## Tongue



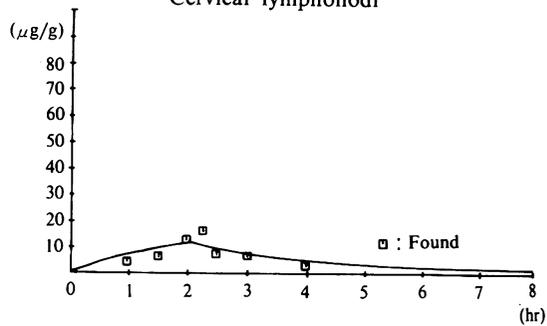
## Gingiva



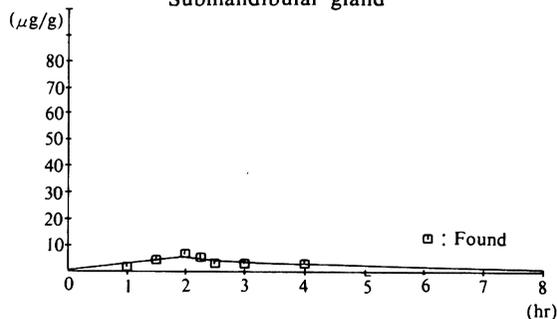
## Parotid gland



## Cervical lymphonodi



## Submandibular gland



学的解析では、 $K_1 : 0.55\text{hr}^{-1}$ ,  $K_2 : 1.69\text{hr}^{-1}$ ,  $K_e : 1.18$ ,  $V_c : 374.56$ ,  $V_c/\text{kg} : 0.41\text{L}$ ,  $\alpha : 2.67\text{hr}^{-1}$ ,  $\beta : 0.75\text{hr}^{-1}$  であり、simulation curve は実測値とよく fit していた。口腔組織への移行は舌、歯肉、耳下腺、頸部リンパは 2 時間 15 分に peak となりそれぞれ  $16.24 \pm 0.668\mu\text{g}/\text{g}$ ,  $30.23 \pm 4.770\mu\text{g}$ ,  $13.52 \pm 1.4076\mu\text{g}/\text{g}$ ,  $17.26 \pm 0.406\mu\text{g}/\text{g}$  であり、顎下腺は 2 時間で peak 値  $6.69 \pm 0.429$  を示した。また、simulation curve は実測値と visible fit していた (Fig. 2)。

## II. 臨床的検討

### 1. 投与対象

口腔領域の急性化膿性疾患患者で、中等症から重症の入院を要した 15 症例に使用した。年齢は 19~54 歳、男性 9 名、女性 6 名で、症例の内訳は、Table 1 に示すように、顎骨炎 8 例、蜂窩織炎 6 例、歯肉膿瘍 1 例である。

### 2. 投与方法

1 回 1 g を 1 日 1~2 回、2 時間点滴静注し投与期間は 1~7 日、総投与量 1~14 g である。

### 3. 効果の評価

本剤の評価判定は、口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準に従って行い<sup>2)</sup>、患者の自覚的・他覚的・客観的にかつ詳細に点数をもって評価した。投与開始時の合計点数で投与 3 日後の合計点数を除いて得られた改善率を用い、その基準は著効 (<0.3)、有効 (0.3 ≤ < 0.7)、無効 (≥0.7) とした。

### 4. 臨床分離菌の検討

11 症例に対し、本剤投与前に、切開、穿刺を行い、得られた検体を TCS ポーターに注入し、東京総合臨床検査センターへ送付、起炎菌の分離、同定、および本剤に対する MIC 測定を行った。

### 5. 臨床成績

各症例の使用成績は Table 1 に示したが、全症例での成績は、著効 3 例、有効 10 例、無効 1 例、不明 1 例で、有効率 93% であった。疾患別では、顎骨炎 87.5%、蜂窩織炎 100% であった。細菌検査の結果は 11 例中 9 例 15 株が検出され好気性菌 4 株、嫌気性菌 11 株、単独菌感染 5 例、複数菌感染 4 例 (2 菌種 2, 3 菌種 2) であった、本剤の MIC は 0.78~50 μg/ml まで多様であった (Table 1)。

### 6. 無効症例の検討

無効症例 Case 4 は、約 1 年前より右下顎智歯部の炎症をくり返していたが妊娠中にて特に処置せず放置した。今回、投与約 10 日前より再び症状の増悪を見、TAPC 1.0g/day の経口投与や、ABPC 2.0g/day の点滴静注を受けるも症状改善せず、本剤 2 g/day の点滴静注を開始したが、3 日目においても増悪はなかったが症状の改善

があまりみられず、ヴェノグロブリン、DL-8280 を併用し有効となった症例である。分離された菌は *Peptostreptococcus intermedius* で本剤の MIC は 6.25 μg/ml であった。

### 7. 副作用

本剤投与に際して、頭痛 1 例、発疹と悪心および血圧低下をきたした 1 例の計 2 例がみられた。前者は、投与続行可能であり、頭痛も自然消失した。しかし、後者は、皮内反応陰性にて本剤 1 g 点滴静注終了後約 10 分で四肢に発疹 (皮内反応部には膨疹) 著明で、悪心、急激な血圧低下がみられたため、ハイドロコチゾン 500mg 静注し、症状の改善を見、発疹も翌日には消失した。本剤の LST は 132% であった。

### 8. 臨床検査値の変動

投与前後に行った 13 例の末梢血液に関する検査成績では、投与後、特に著しい異常値を示した症例はなかった (Table 2)。

## III. 考案ならびに総括

近年、口腔領域においても、嫌気性菌の検出率が増加しており、また、口腔内常在菌の関与することも多い<sup>3)</sup>。そのため、起炎菌の同定には苦慮するところである。その上、重症感染症では、多剤耐性菌が関与したり、宿主の状態が悪い場合等の症例を経験する。初診時においては、直ちに起炎菌を知ることはできないので、broad spectrum で、生体内で effective な、かつ副作用の少ない薬剤が望まれる。

口腔外科領域に、AC-1370 を応用するため基礎的実験を行った結果、家兎における血中および、口腔組織内濃度では、本剤 33mg/kg の 2 時間点滴静注において、血中ピークは、点滴終了時で  $76.35 \pm 6.017\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6 時間後でも  $2.65 \pm 0.192\mu\text{g}/\text{ml}$  と山田ら<sup>4)</sup>の報告による同量同方法による cefbuperazone より血中ピークにおいて、やや良好な移行を示した。また、組織内移行に関しては、peak 値の対血清比で、舌 21%、歯肉 40%、顎下腺 9%、耳下腺 18%、頸部リンパ節 23% であり、特に、口腔領域で感染の多い歯肉への移行が良好であったことは歯原性感染時の有用性が期待されるものである。

臨床的検討において、今回の症例より分離された菌をみると、嫌気性のグラム陽性球菌が多く、その MIC は 1.56~50 μg/ml (10<sup>6</sup>CFU/ml) と一部耐性菌も含め、決してよい感受性とはいえない。しかし、臨床効果では 93% の有効率を示し、5 日目まで判定された症例をみると、著効は 3 例 → 6 例になり、増悪した症例はなく、本剤の *in vivo* での有効性を示唆させる結果であった。また、本剤は、マウス感染防御試験の優れた成績や、食細胞機能

Table 1 Clinical summary

Case No.	Age & B.W.	Sex	Diagnosis	Surgical procedure	Treatment		Isolated organisms*		Clinical effect			Side effect	Remarks	
					Daily dose (g)	Duration (days)	Species	MIC: 10 <sup>8</sup> CFU/ml (µg/ml)	3rd day 1st day	Ratio	5th day ratio			
1	36 56	M	Osteitis (Lower jaw)	Puncture	1.0 × 2	4.5	9	No growth		$\frac{9}{19}$	0.47		None	
2	45 51	F	Osteitis (Lower jaw)	Puncture	1.0 × 2	5	10	<i>Peptostrep. anaerobius</i>	25	$\frac{15}{23}$	0.65	0.39	None	
3	20 50	M	Osteitis (Lower jaw)	Not done	1.0 × 2	4.5	9			$\frac{14}{21}$	0.67	0.38	None	
4	31 50	F	Osteitis (Lower jaw)	Puncture	1.0 × 2	5	10	<i>Peptostrep. intermedium</i>	6.25	$\frac{16}{21}$	0.76		None	
5	31 59	M	Osteitis (Lower jaw)	Incision puncture	1.0 × 2	7	14	<i>Strep. constellatus</i>	50	$\frac{11}{25}$	0.44	0.36	None	
6	47 47	F	Osteitis (Maxilla)	Puncture	1.0 × 2	5	10	<i>α-Strept. Peptstrep. sp.</i>	0.78 1.56	$\frac{5}{25}$	0.20	0.20	None	Iron deficiency anemia
7	20 52	F	Osteitis (Maxilla)	Incision puncture	1.0 × 2	5	10	No growth		$\frac{3}{22}$	0.14	0.14	None	
8	54 76	M	Osteitis (Maxilla)	Puncture	1.0 × 2	5	10	<i>Peptococcus magnus</i> <i>Peptostrep. intermedium</i> <i>Fusobacterium sp.</i>	6.25 1.56 3.13	$\frac{13}{22}$	0.59	0.45	+	Headache
9	31 60	M	Cellulitis (Submandible)	Not done	1.0 × 2	4.5	9			$\frac{15}{27}$	0.56	0.51	None	
10	31 52	M	Cellulitis (Submandible)	Not done	1.0 × 2	5	10			$\frac{11}{26}$	0.42	0.21	None	
11	32 67	M	Cellulitis (Submandible)	Puncture	1.0 × 2	5	10	<i>α-Strept.</i> <i>Peptostrep. anaerobius</i> <i>Eubacterium sp.</i>	0.78 12.5 0.78	$\frac{12}{28}$	0.43	0.14	None	
12	22 50	F	Cellulitis (Buccal)	Puncture	1.0 × 2	5	10	<i>E. coli</i>	3.13	$\frac{7}{22}$	0.31	0.31	None	V.S.D.
13	41 53	M	Cellulitis (Buccal)	Puncture	1.0 × 2	5	10	<i>Corynebacterium sp.</i> <i>Peptococcus magnus</i>	1.56 6.25	$\frac{13}{28}$	0.46	0.14	None	
14	19 80	M	Cellulitis (Oral floor)	Puncture	1.0 × 2	5	10	<i>Peptstrep. intermedium</i>	3.13	$\frac{6}{28}$	0.21	0.11	None	
15	47 46	F	Multiple abscess (Gingiva)	Not done	1.0 × 1	1	1.0						Rush BP + nausea	LST 132%

Table 2. Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ( $10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ( $10^4/\text{mm}^3$ )	S-GOT (IU/L)	S-GPT (IU/L)	Al-Pase (IU/L)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	461	15.2	40.2	8,800	0	0	87	13	0	29.5	21	24	81	0.5	9	0.9
	After	488	14.3	43.2	5,300	2	2	47	40	6	62.0	19	33	62	0.5	12	0.8
2	Before	448	13.5	39.1	9,300	3	0	56	38	1	24.7	10	10			11	
	After	435	12.7	36.6	4,900	3	0	56	38	1	24.7	15	29		0.3	13	0.8
3	Before	464	14.2	42.4	7,900	6	2	48	38	6	30.9	10	16	93		10	
	After	437	13.9	40.0	5,700	6	2	48	38	6	40.1	10	16				
4	Before	365	10.6	32.7	10,200	1	1	72	24	2		20	15	78	0.8	17	0.6
	After	340	9.9	29.8	5,000	1	1	72	24	2		21	8		0.3	21	0.7
5	Before	457	13.7	42.4	12,100	0	0	83	10	7	33.6	37	60	131	0.8	12	0.7
	After	447	13.6	42.0	6,800	4	0	62	23	11	44.6	15	27	94	0.3	9	1.0
6	Before	382	7.8	27.9	7,600	1	0	65	30	4	50.5	10	10	78	0.3	16	0.8
	After	358	7.4	26.0	4,300	1	0	65	30	4	53.2	12	5	55	0.3	11	0.8
7	Before	485	12.1	36.2	10,600	0	0	76	20	4	43.5	14	3	69	0.5	17	0.9
	After	491	12.0	39.4	5,700	5	0	53	39	3	44.2	18	8	49	0.3	8	1.0
8	Before	527	15.9	48.9	8,700	0	0	72	21	7	17.5	25	33	97	1.3	8	1.3
	After																
9	Before	553	15.9	47.1	15,400							20	64			11	1.0
	After	519	15.5	46.7	5,800	3	0	64	24	9	47.5	19	57	68	0.4	8	1.0
10	Before	423	12.9	38.6	5,500	2	0	67	21	10	15.3	13	17	65	0.9	19	1.1
	After																
11	Before	493	15.6	48.5	11,900	0	0	78	6	16	27.2	15	14	94	0.7	12	1.1
	After	476	15.5	45.7	4,500	1	0	59	32	8	31.7	14	15	85	0.5	11	1.0
12	Before	378	11.3	35.2	7,400	0	0	51	42	7	30.6	9	4	55	0.5	8	0.9
	After	392	11.6	35.0	4,300	1	0	51	45	3	34.1	13	9	51	0.3	8	0.8
13	Before	462	15.3	44.6	14,100	0	1	84	7	8	20.1	11	12	187	1.2	9	1.0
	After	417	13.5	38.0	5,800	1	0	67	22	10	21.9	27	41	141	0.4	13	1.6
14	Before	501	14.5	43.8	19,400	0	0	85	12	3	33.6	14	10		1.0	13	1.2
	After	426	12.8	37.9	7,200	0	0	51	40	9	41.6	14	19		0.4	17	1.1
15	Before	386	12.2	37.4	6,500	3	0	83	15	2	34.1	23	26	91	0.5		
	After	434	13.1	41.2	8,700	1	1	66	28	4	35.2	10	18	79	0.4		

の直接増強作用をもつことなどが知られており<sup>1,5)</sup>、単に薬剤の抗菌力だけでなく、生体内でより優れた治療効果が期待できるものと思われる。

副作用は頭痛が1例と発疹、悪心、急激な血圧低下をきたし、ステロイドホルモン剤の使用にて改善した1例の計2例を認め、特に後者は、皮内反応陰性のうえ、本剤1g 2時間点滴静注後の発症であり、doseとの関連は不明であるが、十分注意が必要であると思われる。

以上の結果より、AC-1370は口腔外科領域の感染症の治療に有用な抗生物質であると評価できる。

## 文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会：新薬シンポジウムII。AC-1370抄録集，1983
- 2) 第1回歯科薬物療法研究会ワークショップ，歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。歯薬療法1 122～160, 1982
- 3) 佐々木次郎：口腔領域化膿性炎の起炎菌。歯科ジャーナル11：563～568, 1980
- 4) 山田善雄：T-1982の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 30 961～968, 1982
- 5) 前田真一：白血球機能に及ぼす抗生剤の影響。感染症学会誌57：890～896, 1983

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION ON AC-1370 IN ORAL SURGERY

TAKEFUMI MORIHANA, HARUO SAKAMOTO, YOSHIYUKI OASHI,  
TOKIKO SEKIGUCHI and JIRO SASAKI

Department of Oral Surgery, Tokai University, School of Medicine

In order to study oral surgical application of AC-1370, fundamental and clinical investigations were carried out and the following results were obtained.

1) Rabbits were intravenously injected with AC-1370 at a dose of 33 mg/kg over a period of 2 hours. The levels of serum and submandibular gland attained to maximum at the end of injection, showing  $76.35 \pm 6.017 \mu\text{g/ml}$  and  $6.69 \pm 0.607 \mu\text{g/g}$  respectively. The levels of tongue, gingiva, parotid gland, and cervical lymphonodi attained to maximum at 2 hours and 15 minutes from the beginning of injection, showing  $16.24 \pm 0.668 \mu\text{g/g}$ ,  $30.23 \pm 4.770 \mu\text{g/g}$ ,  $13.52 \pm 1.476 \mu\text{g/g}$  and  $17.26 \pm 0.406 \mu\text{g/g}$  respectively. The ratios of such peak levels vs. peak serum level were in the following order: gingiva > cervical lymphonodi > tongue > parotid gland > submandibular gland.

2) AC-1370 was intravenously administrated to 15 cases with infection in oral region at daily dose of 1 to 2 g for 1 to 7 days. The clinical effectiveness rate was 93%.

3) Side effects were observed in 2 cases, which consisted of headache in one case, and rash and nausea with decrease of blood pressure in one case. No abnormal laboratory findings were noted.