

浅在性化膿性疾患に対する AT-2266 の使用経験

藤田 恵一

防衛医科大学校皮膚科学教室

高橋 久・星野 学

帝京大学医学部皮膚科学教室

野波英一郎・勝俣道夫

関東通信病院皮膚科

三浦祐晶・高橋祥公

北海道大学医学部皮膚科学教室

久木田 淳・渡辺晋一

東京大学医学部皮膚科学教室

伊藤正俊・細野久美子

東邦大学医学部皮膚科学教室

安西 喬・実川久美子

日本赤十字社医療センター皮膚科

富沢尊儀・山口淳子

関東労災病院皮膚科

朝田康夫・西嶋摂子

関西医科大学皮膚科学教室

野原 望・梅村茂夫

岡山大学医学部皮膚科学教室

荒田次郎・山本康夫

高知医科大学皮膚科学教室

占部治邦・徳永孝道・山野龍文

九州大学医学部皮膚科学教室

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

新しい合成抗菌剤 AT-2266 を浅在性化膿性疾患患者に使用し以下の成績を得た。

1. 皮膚組織への移行

本剤投与 2～3 時間後の組織内濃度は、血清中濃度とほぼ同等であり、特に表皮に高い移行を示した。

2. 臨床効果

臨床効果を検討し得た 203 例中、治癒 71 例、著しく改善 58 例、かなり改善 39 例、やや改善 19 例、不変 14 例、悪化 2 例で、“かなり改善”以上の有効率は 82.8% であった。

3. 安全性の検討

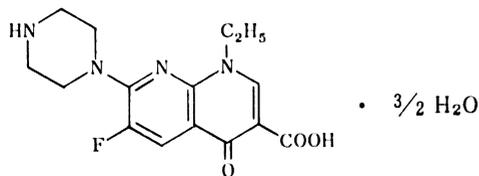
安全性の検討を行った 215 例のうち、6 例 (2.8%) に、下痢、腹痛、嘔吐などの副作用が発現した。

AT-2266 は、大日本製薬(株)で開発された新しいピリドンカルボン酸誘導体の合成抗菌剤で、Fig. 1 に示す化学構造式を有する。本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して抗菌力を示す広域合成抗菌剤であり、その作用は殺菌的であると報告さ

れている¹⁾。

今回、われわれは本剤の皮膚組織への移行および、浅在性化膿性疾患に対する臨床効果を検討する機会を得たので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



I. 皮膚組織への移行

1. 対象および方法

昭和58年3月から同年5月までに、防衛医科大学校、東京大学および関東労災病院の皮膚科外来を受診した19例を対象とした。

早朝空腹時または朝食摂取後 AT-2266 200 mg を投与した。血清および組織は投与2～3時間後に採取し凍結後大日本製薬(株)へ送付し、同社にて濃度測定を実施した。

AT-2266 の定量は *E. coli* K_p 株を検定菌とする薄層

カップ法により行った。検量線は1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で調製した希釈液より作製した。

血清試料は同リン酸緩衝液で適宜希釈し測定に供した。また皮膚組織は約0.5 g を秤量し2倍量の同リン酸緩衝液を加えホモゲナイズし沸騰水浴中で10分間加熱後、遠心分離を行い、上清を測定に供した。

2. 成績

血清中および皮膚組織中濃度の成績を Table 1 に示した。すなわち、食事摂取後投与した場合、投与2時間後の血清中濃度は0.899 μg/ml, (表皮+真皮)中濃度は0.972 μg/g, 真皮中濃度は0.632 μg/g, 皮下組織中濃度は0.363 μg/g, また、空腹時に投与した場合、投与2時間後の各濃度はそれぞれ1.149 μg/ml, 1.036 μg/g, 0.789 μg/g, 0.532 μg/g であり、いずれも空腹時の方が高い移行を示した。また組織部位別にみると、(表皮+真皮)中濃度がほぼ血清中濃度と同程度で最も移行が良く、次いで、真皮、皮下組織の順であった。

II. 臨床効果の検討

Table 1 Serum and skin concentration of AT-2266

No.	Food	Time after administration (hr.)	AT-2266 concentration (μg/ml or g)				
			Serum	Epidermis + Dermis	Dermis	Subcutaneous	Granulation
1	With food	2.0	0.901	1.22	1.10	0.237	—
2			1.46	1.09	0.660	0.452	—
3			1.02	0.806	0.526	0.334	—
4			0.936	0.773	0.798	0.430	—
5			1.63	—	0.463	—	—
6			0.807	—	1.21	—	—
7			0.265	—	0.180	—	—
8			0.174	—	0.120	—	—
		Mean ± S.E.	0.899 ± 0.168	0.972 ± 0.094	0.632 ± 0.130	0.363 ± 0.043	—
9	Without food	2.25	0.990	—	0.624	—	—
10		2.5	0.784	1.04	1.02	0.271	—
11		3.0	1.11	0.944	—	0.374	0.678
		Mean ± S.E.	1.149 ± 0.217	1.036 ± 0.197	0.789 ± 0.205	0.532 ± 0.074	0.859
12	Without food	2.0	2.10	1.23	1.52	—	—
13			0.596	0.334	0.351	0.321	0.859
14			1.93	0.745	0.357	0.678	—
15			1.17	1.30	1.20	0.465	—
16			0.855	1.57	—	0.664	—
17			0.668	—	1.10	—	—
18			0.727	—	0.206	—	—
		Mean ± S.E.	1.149 ± 0.217	1.036 ± 0.197	0.789 ± 0.205	0.532 ± 0.074	0.859
19		2.5	1.21	0.725	0.358	0.315	0.720

Table 2 Institutes participating in the study

The Department of Dermatology, National Defense Medical College
The Department of Dermatology, Teikyo University, School of Medicine
The Department of Dermatology, The Kanto Teishin Hospital
The Department of Dermatology, Hokkaido University, School of Medicine
The Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
The Department of Dermatology, School of Medicine, Toho University
The Department of Dermatology, Japanese Red Cross Medical Center
The Department of Dermatology, Kanto-Rosai Hospital
The Department of Dermatology, Kansai Medical University
The Department of Dermatology, Okayama University, Medical School
The Department of Dermatology, Kōchi Medical School
The Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

1. 対象および方法

1) 対象

昭和57年5月から同年9月までに Table 2 に示した12施設皮膚科の入院および外来受診患者で浅在性化膿性疾患の診断を受け AT-2266 の投与を受けた 216 例を対象とした。このうち初診以降来院しなかった1例および5日以上服薬しなかった(治癒により中止した症例を除く)12例の計13例は効果が確認できなかったため効果判定からは除き、203例について本剤の有効性の評価を行った。また安全性については、初診以降来院しなかった1例を除く215例について評価を行った。

対象疾患については、病変の経過と治療効果が近縁と考えられる次の6群に分類した。

- I群：毛のう(包)炎、膿疱性痤瘡
 - II群：癬、癬腫症、よう
 - III群：伝染性膿痂疹、膿痂疹性湿疹
 - IV群：蜂窩織炎、丹毒、表在性リンパ管(節)炎、瘰癧
 - V群：膿瘍、集簇性痤瘡、化膿性汗腺炎、炎症性粉瘤
 - VI群：熱傷・外傷・術後などの二次感染、感染性褥瘡
- 各疾患群別の症例一覧を Table 3 に示す。

2) 投与方法

1錠中に AT-2266 100 mg を含有する白色錠剤を使用し、1日300 mg または600 mg を3回に分割し、毎食後経口投与した。なお、患者ごとの投与量については、封筒法により無作為割付けを行い、その指示に従った。投与期間は原則として14日間とした。

3) 臨床評価および検査

投与開始日、3日目(2~4日目)、7日目(5~8日目)、10日目(9~11日目)、14日目(12~16日目)に次の各評価項目の観察を行った。

① 自・他覚所見

対象疾患群別の評価の項目は次の通りとした。

- I群：丘疹、膿疱、硬結
- II群：自発痛、圧痛、発赤、腫脹、硬結
- III群：水疱、びらん、発赤、発疹新生
- IV群：自発痛、圧痛、発赤、腫脹、硬結
- V群：自発痛、圧痛、発赤、腫脹、硬結
- VI群：自発痛、圧痛、発赤、腫脹、膿苔附着、浸出液

② 各所見の程度

すべての項目について次の5段階で評価した。

- 0：なし
- 1：軽度
- 2：中等度
- 3：高度
- ③：高度から増悪

③ 重症度

投与開始日に皮膚所見の程度、病巣の程度あるいは全身症状から次の3段階で評価した。

- 1：軽症
- 2：中等症
- 3：重症

④ 全般改善度

観察日ごとに投与前と比較した改善度を次の7段階で評価した。

- 卍：治癒
- 卍：著しく改善
- 卍：かなり改善
- 卍：やや改善
- ：不変
- ×：増悪
- XX：著しく増悪

Table 3-1 Clinical results

No.	Sex Age	Diagnosis	Severity	Status of diseases of the beginning of treatment	Antibiotics before treatment	AT-2266	
						Dose (mg/day)	Duration (days)
1	M 21	Folliculitis	Moderate	Stationary	—	100 × 3	14
2	F 34	Folliculitis	Mild	Aggravated	—	100 × 3	14
3	F 17	Folliculitis	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	14
4	M 15	Acne pustulosa	Mild	Aggravated	—	100 × 3	14
5	M 27	Acne pustulosa	Moderate	Stationary	—	100 × 3	14
6	M 30	Folliculitis	Mild	Aggravated	—	100 × 3	3
7	F 50	Folliculitis	Mild	Aggravated	—	100 × 3	12
8	F 19	Acne pustulosa	Severe	Aggravated	—	100 × 3	14
9	M 28	Acne pustulosa	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	14
10	M 35	Folliculitis	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	13
11	F 45	Folliculitis	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	7
12	M 20	Acne pustulosa	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	15
13	F 16	Folliculitis	Moderate	Stationary	—	100 × 3	14
14	F 19	Acne pustulosa	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	11
15	M 16	Folliculitis	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	14
16	F 20	Acne pustulosa	Moderate	Stationary	MINO	100 × 3	14
17	M 45	Folliculitis	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	14
18	F 45	Acne pustulosa	Mild	Aggravated	—	100 × 3	14
19	M 28	Acne pustulosa	Mild	Aggravated	—	100 × 3	7
20	M 23	Acne pustulosa	Moderate	Stationary	—	100 × 3	24
21	F 42	Folliculitis	Mild	Aggravated	—	100 × 3	8
22	M 40	Folliculitis	Moderate	Stationary	—	100 × 3	7
23	M 31	Acne pustulosa	Severe	Aggravated	—	100 × 3	14
24	M 25	Acne pustulosa	Mild	Stationary	—	100 × 3	3
25	M 65	Folliculitis	Moderate	Aggravated	MINO	100 × 3	14
26	F 20	Folliculitis	Mild	Aggravated	—	100 × 3	3
27	M 48	Folliculitis	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	8

*1 GIR : Global improvement rating (Cured, Remark : Remarkably improved, Moderate : Moderately improved,

*2 GUR : Global utility rating (Remark : Remarkably useful, Moderate : Moderately useful, Fair : Fairly useful,

of AT-2266 (Group I)

Organisms				Bacterio- logical response	GIR *1	GUR *2	Side effect	Remarks
Before	MIC	After	MIC					
/		/			Slight	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
—		—			Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	—		Eliminated	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	3.13	/		Unknown	Unchanged	Not	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
—		/			Remark	Moderate	—	
—		—			Slight	Fair	—	
—		—			Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	6.25	<i>S. epidermidis</i>	6.25	Unchanged	Slight	Fair	—	
—		—			Remark	Moderate	—	
/		/			Slight	Fair	—	
—		—			Moderate	Fair	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	<i>S. epidermidis</i>	0.78	Unchanged	Remark	Moderate	—	
/		<i>S. aureus</i>	6.25		Slight	Fair	—	
—		<i>S. epidermidis</i>	6.25					
—		<i>S. epidermidis</i>	1.56		Moderate	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—		Eliminated	Moderate	Moderate	—	
—		/			Remark	Moderate	—	
<i>Propionibacterium acnes</i>	>100	/		Unknown	Unchanged	Not	Diarrhoea	
—		/			Moderate	Fair	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—		Eliminated	Slight	Fair	—	
—		—			Remark	Remark	—	
—		/			Unchanged	Not	—	
<i>Propionibacterium acnes</i>	12.5	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	—		Eliminated	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—			/	/	—	Dropped out
/		/			Moderate	Moderate	—	

Slight : Slightly improved, Unchanged, Aggravated)

Not : Not useful, Undesirable)

Table 3-1

No.	Sex	Age	Diagnosis	Severity	Status of diseases of the beginning of treatment	Antibiotics before treatment	AT-2266	
							Dose (mg/day)	Duration (days)
28	M	20	Acne pustulosa	Severe	Aggravated	—	200 × 3	8
29	F	19	Acne pustulosa	Moderate	Stationary	—	200 × 3	12
30	F	33	Acne pustulosa	Moderate	Stationary	—	200 × 3	10
31	M	24	Acne pustulosa	Moderate	Stationary	DOXY	200 × 3	14
32	F	28	Folliculitis	Mild	Aggravated	—	200 × 3	4
33	F	25	Acne pustulosa	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	14
34	M	18	Acne pustulosa	Severe	Stationary	—	200 × 3	14
35	F	34	Acne pustulosa	Moderate	Aggravated	TC	200 × 3	17
36	F	30	Acne pustulosa	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	14
37	F	21	Acne pustulosa	Moderate	Remarkably aggravated	—	200 × 3	16
38	F	21	Acne pustulosa	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	15
39	M	37	Folliculitis	Moderate	Aggravated	CEPR	200 × 3	7
40	F	18	Acne pustulosa	Severe	Remarkably aggravated	—	200 × 3	14
41	F	29	Folliculitis	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	9
42	F	17	Acne pustulosa	Severe	Aggravated	—	200 × 3	15
43	F	25	Acne pustulosa	Mild	Aggravated	—	200 × 3 ↓ 200 × 1	3 4
44	M	29	Folliculitis	Mild	Aggravated	—	200 × 3	7
45	M	54	Folliculitis	Mild	Aggravated	—	200 × 3	6
46	F	21	Acne pustulosa	Severe	Aggravated	—	200 × 3	14
47	M	33	Folliculitis	Severe	Remarkably aggravated	—	200 × 3	14
48	F	21	Acne pustulosa	Mild	Aggravated	—	200 × 3	17
49	M	18	Acne pustulosa	Severe	Stationary	—	200 × 3	14
50	F	16	Folliculitis	Mild	Stationary	—	200 × 3	5
51	M	56	Folliculitis	Mild	Aggravated	—	200 × 3	7
52	M	23	Folliculitis	Mild	Aggravated	—	200 × 3	2
53	M	24	Acne pustulosa	Mild	Stationary	—	200 × 3	4

*1 GIR: Global improvement rating (Cured, Remark: Remarkably improved, Moderate: Moderately improved,

*2 GUR: Global utility rating (Remark: Remarkably useful, Moderate: Moderately useful, Fair: Fairly useful,

(Continued)

Organisms				Bacterio- logical response	GIR * ¹	GUR * ²	Side effect	Remarks
Before	MIC	After	MIC					
<i>S. epidermidis</i>	0.39	—		Eliminated	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	<i>S. epidermidis</i>	0.78	Unchanged	Slight	Not	—	
<i>S. epidermidis</i>	1.56	—		Eliminated	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	<i>S. epidermidis</i>	0.39	Unchanged	Unchanged	Not	—	
<i>S. aureus</i>	0.78	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	1.56	<i>S. epidermidis</i>	0.39	Unchanged	Moderate	Fair	—	
<i>Propionibacte- rium acnes</i>	50	—		Eliminated	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	1.56	—		Eliminated	Remark	Moderate	—	
<i>Propionibacte- rium acnes</i>	25	—		Eliminated	Remark	Remark	—	
					Unchanged	Not	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—		Eliminated	Slight	Fair	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	—		Eliminated	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—		Eliminated	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	1.56			Unknown	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78			Unknown	Slight	Fair	Vomiting	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	—		Eliminated	Remark	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—						
<i>S. epidermidis</i>	0.39			Unknown	Moderate	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	0.78	<i>S. aureus</i>	0.78	Unchanged	Moderate	Fair	—	
					Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39			Unknown	Moderate	Fair	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39			Unknown	Slight	Fair	—	
—		—			Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—					—	Dropped out
<i>S. epidermidis</i>	0.39	—					—	Dropped out

Slight: Slightly improved, Unchanged, Aggravated)

Not: Not useful, Undesirable)

Table 3-2 Clinical results

No.	Sex Age	Diagnosis	Severity	Status of diseases of the beginning of treatment	Antibiotics before treatment	AT-2266	
						Dose (mg/day)	Duration (days)
1	F 31	Carbuncle	Moderate	Aggravated	Antibiotics agent	100 × 3	14
2	F 43	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	13
3	M 49	Furunculosis	Moderate	Stationary	—	100 × 3	17
4	F 29	Carbuncle	Moderate	Aggravated	CEX	100 × 3	8
5	F 23	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	5
6	M 55	Furuncle	Mild	Aggravated	—	100 × 3	8
7	F 33	Furunculosis	Moderate	Remarkably aggravated	—	100 × 3	14
8	F 23	Furunculosis	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	14
9	M 52	Furunculosis	Severe	Stationary	Antibiotics agent	100 × 3	16
10	F 49	Furuncle	Moderate	Remarkably aggravated	—	100 × 3	11
11	F 22	Furuncle	Mild	Aggravated	—	100 × 3	11
12	M 30	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	2
13	F 28	Furunculosis	Severe	Aggravated	—	100 × 3	9
14	F 51	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	3
15	F 29	Furuncle	Severe	Stationary	—	100 × 3	17
16	F 30	Furunculosis	Mild	Stationary	—	100 × 3	14
17	M 16	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	10
18	F 18	Furuncle	Mild	Aggravated	—	100 × 3	14
19	F 30	Furuncle	Moderate	Stationary	—	100 × 3	14
20	F 17	Furuncle	Mild	Aggravated	—	100 × 3	12
21	M 31	Furunculosis	Mild	Aggravated	—	100 × 3	7
22	M 41	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	14
23	F 22	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	3
24	M 72	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	6
25	M 20	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	17
26	F 22	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	14
27	F 55	Furunculosis	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	17

*1 GIR : Global improvement rating (Cured, Remark : Remarkably improved, Moderate : Moderately improved,

*2 GUR : Global utility rating (Remark : Remarkably useful, Moderate : Moderately useful, Fair : Fairly useful,

of AT-2266 (Group II)

Organisms				Bacteriological response	GIR *1	GUR *2	Side effect	Remarks
Before	MIC	After	MIC					
<i>S. aureus</i>	6.25	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
—		—		/	Cured	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	0.78	/		Unknown	Remark	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	0.78	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	/		/	/	/	/	
<i>S. aureus</i>	3.13	/		Unknown	Remark	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	/		Unknown	Remark	Remark	—	
—		—		/	Cured	Remark	—	
/		/		/	Slight	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	6.25	/		Unknown	Moderate	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	3.13	/		Unknown	Remark	Moderate	—	
—		—		/	Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	—		Eliminated	Cured	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	6.25	<i>S. aureus</i>	6.25	Replaced	Unchanged	Not	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	3.13	/		Unknown	Remark	Moderate	—	
—		/		/	Remark	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	0.78	<i>S. aureus</i>	0.78	Unchanged	Moderate	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	0.78	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	6.25	/		Unknown	Moderate	Moderate	—	
—		/		/	Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	/		/	/	/	—	Dropped out
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
/		/		/	Remark	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	50	—		Eliminated	Cured	Remark	—	

Slight : Slightly improved, Unchanged, Aggravated)

Not : Not useful, Undesirable)

Table 3-2

No.	Sex Age	Diagnosis	Severity	Status of diseases of the beginning of treatment	Antibiotics before treatment	AT-2266	
						Dose (mg/day)	Duration (days)
28	M 19	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	14
29	M 41	Furuncle	Severe	Remarkably aggravated	—	200 × 3	14
30	F 18	Furuncle	Moderate	Stationary	—	200 × 3	9
31	F 58	Furunculosis	Moderate	Stationary	CCL	200 × 3	15
32	M 45	Furuncle	Severe	Aggravated	CEX	200 × 3	14
33	F 23	Furuncle	Mild	Stationary	—	200 × 3	14
34	F 18	Furuncle	Mild	Aggravated	—	200 × 3	9
35	M 31	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	7
36	F 29	Furuncle	Mild	Remarkably aggravated	—	200 × 3	7
37	M 61	Furuncle	Mild	Remarkably aggravated	—	200 × 3	5
38	M 26	Furunculosis	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	8
39	M 20	Furuncle	Moderate	Remarkably aggravated	—	200 × 3	14
40	F 20	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	14
41	M 19	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	5
42	M 70	Furuncle	Moderate	Aggravated	CEX	200 × 3	14
43	F 28	Furunculosis	Moderate	Aggravated	MINO CCL CXD	200 × 3	7
44	M 15	Furuncle	Moderate	Aggravated	CCL	200 × 3	12
45	F 23	Furuncle	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	4
46	M 67	Furunculosis	Severe	Remarkably aggravated	—	200 × 3	8
47	M 45	Furuncle	Moderate	Stationary	Antibiotic agent	200 × 3	6
48	F 42	Furunculosis	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	8
49	F 72	Furuncle	Moderate	Stationary	—	200 × 3	7
50	F 27	Furuncle	Moderate	Stationary	—	200 × 3	7
51	F 40	Furuncle	Mild	Aggravated	—	200 × 3	13
52	F 48	Carbuncle	Severe	Aggravated	—	200 × 3	6
53	F 22	Furuncle	Mild	Aggravated	—	200 × 3	7

*1 GIR: Global improvement rating (Cured, Remark.: Remarkably improved, Moderate: Moderately improved,

*2 GUR: Global utility rating (Remark: Remarkably useful, Moderate: Moderately useful, Fair: Fairly useful,

(Continued)

Organisms				Bacterio- logical response	GIR *1	GUR *2	Side effect	Remarks
Before	MIC	After	MIC					
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
—		—		/	Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	3.13	/		Unknown	Unchanged	Not	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	/		Unknown	Remark	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	<i>S. epidermidis</i>	3.13	Unchanged	Slight	Not	—	
/		/		/	Cured	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	6.25	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	0.78	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
/		/		/	Moderate	Moderate	—	
/		/		/	Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	0.78	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
—		/		/	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	<i>S. epidermidis</i>	1.56	Unchanged	Aggravated	Not	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	<i>S. epidermidis</i>	1.56	Unchanged	Moderate	Moderate	—	
/		/		/	Cured	Remark	—	
—		—		/	Cured	Moderate	—	
—		—		/	Cured	Fair	Nausea	
—		/		/	Remark	Fair	—	
<i>S. epidermidis</i>	1.56	/		Unknown	Remark	Remark	—	
/		/		/	Moderate	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	—		Eliminated	Cured	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	<i>S. aureus</i>	1.56	Unchanged	Moderate	Moderate	—	
/		/		/	Slight	Fair	—	

Slight: Slightly improved, Unchanged, Aggravated)

Not: Not useful, Undesirable)

Table 3-3 Clinical results of

No.	Sex Age	Diagnosis	Severity	Status of diseases of the beginning of treatment	Antibiotics before treatment	AT-2266	
						Dose (mg/day)	Duration (days)
1	M 31	Impetigo contagiosa	Moderate	Aggravated	-	100×3	8
2	M 50	Impetigo contagiosa	Moderate	Aggravated	-	100×3	11
3	M 56	Eczema impetiginosum	Moderate	Aggravated	-	100×3	15
4	M 16	Eczema impetiginosum	Moderate	Aggravated	-	100×3	14
5	M 73	Eczema impetiginosum	Mild	Aggravated	-	100×3	14
6	F 19	Impetigo contagiosa	Mild	Aggravated	-	200×3	14
7	F 39	Eczema impetiginosum	Mild	Stationary	-	200×3	5
8	M 51	Eczema impetiginosum	Moderate	Aggravated	-	200×3	14
9	M 62	Eczema impetiginosum	Moderate	Stationary	-	200×3	9
10	M 56	Eczema impetiginosum	Moderate	Aggravated	-	200×3	12
11	F 67	Eczema impetiginosum	Mild	Stationary	-	200×3	14

*1 GIR: Global improvement rating (Cured, Remark: Remarkably improved, Moderate: Moderately improved,

*2 GUR: Global utility rating (Remark: Remarkably useful, Moderate: Moderately useful, Fair: Fairly useful,

⑤ 副作用

副作用が発現した場合は、その種類、発現時期、処置、薬剤との関連性などを調査表に記載し、副作用の程度を次の4段階で評価した。

- : なし

+ : 軽度

++ : 中等度

+++ : 高度

⑥ 臨床検査

投与開始時および終了時に、可能なかぎり臨床検査を行うこととした。

⑦ 細菌学的検査

原則として観察日ごとに起炎菌を検索することとした。各施設で病巣の一部より滅菌綿棒にて検体をケンキポーターに入れて東京総合臨床検査センターに送付し、同セ

ンターにて菌の分離、同定およびMIC測定を行った。

4) 効果判定

① 最終全般改善度

投与終了時に、全般改善度をもとに次の7段階で判定した。

⊘ : 治癒

⊚ : 著しく改善

⊙ : かなり改善

⊕ : やや改善

○ : 不変

× : 増悪

XX : 著しく増悪

② 概括安全度

全投与期間を通じて、副作用、臨床検査成績などを総合的に判断し、次の4段階で判定した。

AT-2266 (Group III)

Organisms				Bacterio- logical response	GIR *1	GUR *2	Side effect	Remarks
Before	MIC	After	MIC					
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
—					Moderate	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	<i>S. aureus</i>	1.56	Unchanged	Remark	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
					Cured	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	0.78	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. agalactiae</i>	50	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	3.13			Unknown	Remark	Moderate	—	
<i>S. pyogenes</i>	12.5							
<i>S. aureus</i>	12.5	—		Eliminated	Remark	Remark	—	
<i>S. pyogenes</i>	12.5							
<i>S. aureus</i>	0.78			Unknown	Remark	Remark	—	
<i>S. pyogenes</i>	25							
—					Moderate	Moderate	—	

Slight: Slightly improved, Unchanged, Aggravated)

Not: Not useful, Undesirable)

- : 全く副作用なし

+ : 副作用はあったが治療を継続

⌘ : 副作用があり他の治療を要した

⌘⌘ : 副作用があり投与を中止

③ 有用性

投与終了時に、臨床効果、副作用などを考慮して次の5段階で判定した。

1 : 極めて有用

2 : 有用

3 : やや有用

4 : 有用とは思わない

5 : 好ましくない

④ 細菌学的効果

起炎菌の消長をもとに次の4段階で判定した。

1 : 菌陰性化

2 : 菌交代

3 : 不変

4 : 不明

5) 解析

データの解析は、 χ^2 検定, Wilcoxonの順位和検定を用いて行い、下記の3種の略号で記載した。

N. S. : 有意差なし

* : $P < 0.05$

** : $P < 0.01$

2. 試験成績

1) 背景因子

本剤の有効性の評価をし得た203例の背景因子をTable 4に示した。治療開始時病勢において、200 mg × 3回/日投与群(以下、600 mg投与群)の方が、100 mg × 3回/日投与群(以下300 mg投与群)より、 Δ 急激悪化

Table 3-4 Clinical results

No.	Sex Age	Diagnosis	Severity	Status of diseases of the beginning of treatment	Antibiotics before treatment	AT-2266	
						Dose (mg/day)	Duration (days)
1	F 53	Erysipelas	Moderate	Stationary	—	100×3	11
2	M 40	Phlegmon	Moderate	Aggravated	—	100×3	7
3	F 49	Phlegmon	Moderate	Aggravated	—	100×3	36
4	M 54	Felon	Moderate	Aggravated	CEX	100×3	10
5	M 40	Superficial lymphangitis	Severe	Aggravated	—	100×3	9
6	F 59	Phlegmon	Moderate	Aggravated	—	100×3	9
7	F 53	Erysipelas	Severe	Remarkably aggravated	—	100×3	14
8	M 50	Phlegmon	Moderate	Aggravated	—	100×3	—
9	F 26	Felon	Severe	Aggravated	—	100×3	2
10	F 56	Phlegmon	Moderate	Remarkably aggravated	—	100×3	2
11	M 37	Superficial lymphangitis	Moderate	Stationary	CMZ	200×3	12
12	M 66	Felon	Moderate	Aggravated	—	200×3	8
13	F 66	Erysipelas	Moderate	Aggravated	—	200×3	8
14	M 42	Phlegmon	Moderate	Aggravated	—	200×3	7
15	F 54	Felon	Moderate	Stationary	—	200×3	6
16	F 53	Superficial lymphangitis	Moderate	Aggravated	—	200×3	14
17	M 70	Superficial lymphangitis	Moderate	Remarkably aggravated	—	200×3	14
18	M 34	Phlegmon	Moderate	Aggravated	—	200×3	7
19	M 34	Phlegmon	Mild	Aggravated	—	200×3	10
20	F 44	Phlegmon	Severe	Remarkably aggravated	—	200×3	7
21	M 72	Erysipelas	Severe	Aggravated	—	200×3	14
22	M 54	Felon	Moderate	Aggravated	—	200×3	15
23	F 49	Phlegmon	Severe	Aggravated	—	200×3	14
24	M 22	Felon	Moderate	Aggravated	—	200×3	7
25	M 64	Phlegmon	Severe	Stationary	CEZ	200×3	13
26	F 20	Superficial lymphangitis	Severe	Aggravated	—	200×3	4

*1 GIR : Global improvement rating (Cured, Remark : Remarkably improved, Moderate : Moderately improved,

*2 GUR : Global utility rating (Remark : Remarkably useful, Moderate : Moderately useful, Fair : Fairly useful,

of AT-2266 (Group IV)

Organisms				Bacterio- logical response	GIR *1	GUR *2	Side effect	Remarks
Before	MIC	After	MIC					
					Remark	Moderate	—	
<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i>	>100 25	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
					Moderate	Moderate	—	
					Slight	Fair	—	
					Cured	Remark	—	
					Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78							Dropped out
<i>S. aureus</i>	1.56	<i>S. aureus</i>	1.56				—	Dropped out
							—	Dropped out
					Cured	Remark	—	
		<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i>	1.56 25		Unchanged	Not	—	
		—			Cured	Remark	—	
					Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i> <i>S. anginosus</i>	1.56 25			Unknown	Cured	Remark	—	
					Cured	Remark	—	
					Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	1.56 12.5	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
					Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Remark	Remark	—	
		—			Moderate	Moderate	—	
<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i>	3.13 25	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i>	3.13 25	Unchanged	Cured	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	6.25	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
					Cured	Moderate	—	
		—			Remark	Moderate	—	
							—	Dropped out

Slight: Slightly improved, Unchanged, Aggravated)

Not: Not useful, Undesirable)

Table 3-5 Clinical results of

No.	Sex Age	Diagnosis	Severity	Status of diseases of the beginning of treatment	Antibiotics before treatment	AT-2266	
						Dose (mg/day)	Duration (days)
1	F 37	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	22
2	M 20	Abscess	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	10
3	F 17	Inflammatory atheroma	Severe	Aggravated	—	100 × 3	14
4	M 22	Acne conglobata	Moderate	Stationary	Antibiotics agent	100 × 3	14
5	F 28	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	8
6	F 32	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	14
7	F 29	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	7
8	M 55	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	13
9	M 35	Acne conglobata	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	14
10	F 24	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	14
11	M 30	Inflammatory atheroma	Mild	Aggravated	—	100 × 3	16
12	M 65	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	14
13	M 23	Acne conglobata	Moderate	Stationary	—	100 × 3	15
14	F 23	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	11
15	M 21	Inflammatory atheroma	Severe	Stationary	MINO	100 × 3	9
16	F 30	Hidradenitis suppurativa	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	10
17	M 53	Inflammatory atheroma	Mild	Stationary	CEX	100 × 3	7
18	F 64	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	14
19	M 50	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	14
20	F 67	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	9
21	M 24	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	10
22	M 33	Abscess	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	7
23	M 21	Acne conglobata	Moderate	Remarkably aggravated	—	100 × 3	3
24	M 39	Abscess	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	3
25	M 42	Inflammatory atheroma	Moderate	Stationary	CFZ	200 × 3	7

*1 GIR : Global improvement rating (Cured, Remark : Remarkably improved, Moderate : Moderately improved,

*2 GUR : Global utility rating (Remark : Remarkably useful, Moderate : Moderately useful, Fair : Fairly useful,

AT-2266 (Group V)

Organisms				Bacteriological response	GIR *1	GUR *2	Side effect	Remarks
Before	MIC	After	MIC					
<i>Propionibacterium acnes</i>	12.5	/		Unknown	Remark	Remark	—	
<i>E. coli</i>	0.1	/		Unknown	Slight	Fair	—	
<i>Propionibacterium acnes</i>	50	/		Unknown	Remark	Moderate	—	
—		—		/	Moderate	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	0.78	/		Unknown	Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>Micrococcus roseus</i>	0.39	/		Unknown	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	/		Unknown	Remark	Moderate	Abdominal pain	
<i>S. epidermidis</i>	1.56	/		Unknown	Slight	Not	—	
/		/		/	Cured	Remark	—	
<i>Corynebacterium</i> sp.	>100	/		Unknown	Moderate	Fair	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—		Eliminated	Remark	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—		Eliminated	Unchanged	Not	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	6.25	/		Unknown	Remark	Remark	—	
/		/		/	Unchanged	Fair	—	
—		—		/	Remark	Moderate	—	
—		/		/	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	/		Unknown	Remark	Moderate	—	
/		/		/	Moderate	Moderate	—	
—		/		/	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	0.39 100	<i>S. epidermidis</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	1.56 100	/	/	/	—	Dropped out
<i>E. coli</i>	0.39	/		/	/	/	—	Dropped out
/		/		/	Cured	Remark	—	

Slight : Slightly improved, Unchanged, Aggravated)

Not : Not useful, Undesirable)

Table 3-5

No.	Sex Age	Diagnosis	Severity	Status of diseases of the beginning of treatment	Antibiotics before treatment	AT-2266	
						Dose (mg/day)	Duration (days)
26	F 37	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	11
27	M 31	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	14
28	F 23	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	14
29	M 20	Inflammatory atheroma	Moderate	Stationary	—	200 × 3	14
30	F 18	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	21
31	M 51	Inflammatory atheroma	Severe	Aggravated	—	200 × 3	16
32	M 38	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	7
33	F 37	Inflammatory atheroma	Moderate	Remarkably aggravated	—	200 × 3	13
34	M 64	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	14
35	M 60	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	10
36	F 34	Hidradenitis suppurativa	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	7
37	F 26	Inflammatory atheroma	Moderate	Stationary	—	200 × 3	14
38	M 28	Acne conglobata	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	10
39	F 34	Abscess	Mild	Stationary	—	200 × 3	7
40	M 79	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	14
41	M 22	Inflammatory atheroma	Moderate	Stationary	—	200 × 3	5
42	M 50	Inflammatory atheroma	Severe	Remarkably aggravated	—	200 × 3	15
43	F 25	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	7
44	F 29	Abscess	Severe	Aggravated	—	200 × 3	6
45	M 62	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	14
46	F 25	Acne conglobata	Moderate	Aggravated	Antibiotics agent	200 × 3	12
47	F 40	Inflammatory atheroma	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	2
48	F 23	Acne conglobata	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	3

*1 GIR: Global improvement rating (Cured, Remark: Remarkably improved, Moderate: Moderately improved,

*2 GUR: Global utility rating (Remark: Remarkably useful, Moderate: Moderately useful, Fair: Fairly useful,

(Continued)

Organisms				Bacteriological response	GIR *1	GUR *2	Side effect	Remarks
Before	MIC	After	MIC					
<i>S. marcescens</i>	0.39	<i>S. marcescens</i>	0.39	Unchanged	Remark	Remark	—	
<i>C. freundii</i>	0.2			Unknown	Cured	Moderate	—	
<i>Micrococcus roseus</i>	0.39	<i>Micrococcus roseus</i>	0.39	Replaced	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39			Eliminated	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—		Remark	Remark	—		
—				Unknown	Remark	Moderate	—	
<i>Micrococcus</i> sp.	0.39			Moderate	Moderate	—		
—				Moderate	Moderate	—		
		—		Unknown	Unchanged	Not	—	
<i>P. mirabilis</i>	0.2			Unknown	Remark	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39			Unknown	Remark	Moderate	—	
<i>Micrococcus varians</i>	0.39			Unknown	Remark	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	1.56			Unknown	Remark	Not	Eruption	
<i>Micrococcus roseus</i>	0.39			Unknown	Remark	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	6.25			Unknown	Remark	Remark	—	
<i>E. coli</i>	0.2	<i>S. epidermidis</i>	0.78	Replaced	Moderate	Moderate	—	
<i>S. agalactiae</i>	25			Unknown	Aggravated	Not	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	<i>S. epidermidis</i>	3.13	Unchanged	Moderate	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	0.39	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39			Unknown	Moderate	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	6.25	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39			Unknown	Unchanged	Not	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	<i>S. epidermidis</i>	0.39	Unchanged	Slight	Fair	—	
—							Stomachache Heaviness in stomach	Dropped out
—		<i>K. pneumoniae</i>	0.2				—	Dropped out

Slight: Slightly improved, Unchanged, Aggravated)

Not: Not useful, Undesirable)

Table 3-6 Clinical results of

No.	Sex Age	Diagnosis	Severity	Status of diseases of the beginning of treatment	Antibiotics before treatment	AT-2266	
						Dose (mg/day)	Duration (days)
1	M 36	Traumatic ulcer	Moderate	Stationary	—	100 × 3	3
2	M 20	Ulcer due to burn	Mild	Aggravated	—	100 × 3	13
3	M 19	Traumatic ulcer	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	12
4	F 19	Traumatic ulcer	Moderate	Stationary	—	100 × 3	14
5	M 32	Ulcer due to burn	Moderate	Stationary	—	100 × 3	13
6	M 26	Decubitus	Severe	Stationary	—	100 × 3	14
7	M 65	Postoperative ulcer	Moderate	Aggravated	GM	100 × 3	14
8	M 60	Postoperative ulcer	Mild	Aggravated	—	100 × 3	14
9	F 66	Radiation ulcer	Mild	Stationary	—	100 × 3	6
10	M 44	Postoperative ulcer	Mild	Aggravated	CEX	100 × 3	14
11	F 49	Ulcer due to burn	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	12
12	M 40	Postoperative ulcer	Moderate	Aggravated	—	100 × 3	7
13	F 85	Postoperative ulcer	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	13
14	F 20	Decubitus	Severe	Remarkably aggravated	—	200 × 3	14
15	M 22	Ulcer due to burn	Severe	Stationary	CEX	200 × 3	12
16	M 30	Decubitus	Severe	Stationary	PPA	200 × 3	14
17	M 46	Decubitus	Severe	Stationary	—	200 × 3	14
18	M 79	Postoperative ulcer	Severe	Aggravated	—	200 × 3	14
19	F 33	Traumatic ulcer	Mild	Stationary	—	200 × 3	24
20	F 46	Secondary infection of foot trichophytia	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	21
21	M 28	Postoperative ulcer	Mild	Stationary	—	200 × 3	13
22	M 46	Traumatic ulcer	Moderate	Stationary	—	200 × 3	14
23	F 45	Traumatic ulcer	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	7
24	F 64	Postoperative ulcer	Moderate	Aggravated	—	200 × 3	15
25	M 54	Postoperative ulcer	Mild	Stationary	—	200 × 3	3

*1 GIR: Global improvement rating (Cured, Remark: Remarkably improved, Moderate: Moderately improved,

*2 GUR: Global utility rating (Remark: Remarkably useful, Moderate: Moderately useful, Fair: Fairly useful,

AT-2266 (Group VI)

Organisms				Bacteriological response	GIR *1	GUR *2	Side effect	Remarks
Before	MIC	After	MIC					
					Cured	Remark	—	
<i>Neisseria</i> sp.	0.2	<i>S.</i>		Eliminated	Cured	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. epidermidis</i>	1.56	—		Eliminated	Moderate	Fair	—	
<i>S. epidermidis</i>	25	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	1.56 12.5	Unchanged	Moderate	Fair	—	
<i>S. aureus</i>	25	<i>S. aureus</i>	25	Unchanged	Unchanged	Not	—	
<i>S. agalactiae</i>	50	<i>S. agalactiae</i>	50	Unchanged	Unchanged	Not	—	
—		—			Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	0.78	—		Eliminated	Moderate	Fair	—	
<i>C. freundii</i> <i>Peptostreptococcus intermedius</i>	0.39 12.5	<i>C. freundii</i> <i>Peptostreptococcus intermedius</i>	0.39 12.5	Unchanged	Moderate	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.78	—		Eliminated	Cured	Remark	—	
<i>S. aureus</i>	0.78	—		Eliminated	Remark	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	25	<i>S. aureus</i>	25	Unchanged	Moderate	Moderate	—	
<i>E. cloacae</i>	12.5	<i>P. aeruginosa</i>	25	Replaced	Moderate	Fair	—	
<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. morgani</i> <i>P. prevotii</i>	0.78 50 12.5 0.1 6.25	<i>S. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	12.5 12.5	Unchanged	Moderate	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	0.78			Unknown	Unchanged	Not	—	
<i>S. aureus</i>	1.56	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	1.56 12.5	Unchanged	Remark	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	100	<i>S. aureus</i>	100	Unchanged	Moderate	Fair	—	
<i>S. pyogenes</i> <i>K. pneumoniae</i>	12.5 0.2	<i>S. pyogenes</i>	12.5	Unchanged	Moderate	Fair	—	
<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	3.13 12.5	—		Eliminated	Slight	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	0.39	—		Eliminated	Cured	Moderate	—	
—					Remark	Moderate	—	
					Moderate	Fair	—	
					Moderate	Moderate	—	
<i>S. aureus</i>	1.56			Unknown	Slight	Fair	—	
<i>S. aureus</i>	6.25						—	Dropped out

Slight: Slightly improved, Unchanged, Aggravated)

Not: Not useful, Undesirable)

Table 4 Background of general characteristics

		100 mg × 3	200 mg × 3	Statistical analysis
Sex	Male	51	55	N. S.
	Female	42	55	
Age	15	1	1	N. S.
	16~19	12	12	
	20~29	25	34	
	30~39	19	18	
	40~49	15	15	
	50~59	13	11	
	60~69	7	11	
	70~79	1	7	
	80~85		1	
Type of disease	1 st group	25	25	N. S.
	2 nd group	22	30	
	3 rd group	5	6	
	4 th group	7	15	
	5 th group	22	22	
	6 th group	12	12	
Severity	Severe	10	23	N. S.
	Moderate	62	67	
	Mild	21	20	
Status of disease at the beginning of treatment	Remarkably aggravated	3	13	*(Rem. agg. : Agg. + Stat.)
	Aggravated	68	68	
	Stationary	22	29	
Antibiotics before treatment	No	82	95	N. S.
	Yes	11	15	
Duration of administration	~ 4 days	5	2	*(df=4)
	5~ 8 days	16	38	*(≤ 8 days : 9 days ≤)
	9~11 days	16	9	
	12~16 days	51	54	
	More than 17 days	5	7	

* : P < 0.05

中”の症例が有意に (P < 0.05) 多く、また、投与期間において 600 mg 投与群の方が 300 mg 投与群より、8 日以内の投与症例が有意に (P < 0.05) 多かった。その他、性、年齢等については、両投与量群の間に有意差は認められなかった。

また、疾患名別分布は Table 5 に示した。各疾患名とも、両投与量群の間に有意差は認められなかった。

2) 最終全般改善度

本剤の有効性を評価し得た 203 例の最終全般改善度を Table 6 に示した。203 例中 “治癒” が 71 例、“著しく改

善” が 58 例、“かなり改善” が 39 例であり、“治癒” および “著しく改善” を合せた著効率 (以下、著効率) は 63.5 %、かなり改善以上の有効率 (以下、有効率) は 82.8 % であった。これを投与量別にみても、著効率は 300 mg 投与群で 63.4 % (59/93)、600 mg 投与群で 63.6 % (70/110)、有効率はそれぞれ 81.7 % (76/93)、83.6 % (92/110) と 600 mg 投与群の方が若干高い有効率を示したが、両投与量群の間に有意差は認められなかった。

重症度別にみると、Table 7 に示すように、重症例では著効率 57.6 % (19/33)、有効率 84.8 % (28/33) であ

Table 5 Distribution of disease

Disease		100 mg × 3	200 mg × 3	Statistical analysis	
1st group	Folliculitis	13	9	N. S.	
	Acne pustulosa	12	16		
	Sub total	25	25		
2nd group	Furuncle	13	23	N. S.	
	Furunculosis	7	6		
	Carbuncle	2	1		
	Sub total	22	30		
3rd group	Impetigo contaginosa	2	1	N. S.	
	Eczema impetiginosum	3	5		
	Sub total	5	6		
4th group	Phlegmon	3	6	N. S.	
	Erysipelas	2	2		
	Superficial lymphangitis	1	3		
	Felon	1	4		
	Sub total	7	15		
5th group	Abscess	2	2	N. S.	
	Acne conglobata	3	2		
	Hidradenitis suppurativa	1	1		
	Inflammatory atheroma	16	17		
	Sub total	22	22		
6th group	Secondary infections	burn	3	1	N. S.
		trauma	3	3	
		surgical operation	4	4	
		radiation	1		
		other		1	
	ulcer	1			
	Decubitus	1	3		
Sub total	12	12			
Total		93	110		

り、中等症例では著効率 63.6% (82/129)、有効率 82.2% (106/129)、軽症例では著効率 68.3% (28/41)、有効率 82.9% (34/41) と、軽症例の方が高い著効率を示した。これを投与量別にみても、重症例において有効率は、300 mg 投与群が 60.0% (6/10)、600 mg 投与群が 95.7% (22/23) であり、600 mg 投与群の方が有意に ($P < 0.05$) 高い有効率を示した。

治療開始時病勢別にみると、Table 8 に示すように、有効率は“急激悪化中”例 93.8% (15/16)、“悪化中”例 83.1% (113/136)、“進行停止”例 78.4% (40/51) であ

った。

疾患群別にみると、Table 9 に示すように、有効率は I 群 70.0% (35/50)、II 群 88.5% (46/52)、III 群 100% (11/11)、IV 群 90.9% (20/22)、V 群 81.8% (36/44)、VI 群 83.3% (20/24) と、I 群以外は 80% 以上の高い有効率を示した。

3) 評価日別全般改善度

各評価日別の全般改善度を Table 10 に示す。有効率は、3 日目 48.4% (75/155)、7 日目 69.0% (138/200)、10 日目 75.2% (152/202)、14 日目 82.8% (168/203) で

Table 6 Final global improvement rating

Dose (mg/day)	Global improvement rating							Total	Effective rate (%)			Statistical analysis
	###	##	††	+	○	×	XX		###	≥##	≥††	
100×3	32	27	17	10	7			93	34.4	63.4	81.7	N. S.
200×3	39	31	22	9	7	2		110	35.5	63.6	83.6	
Total	71	58	39	19	14	2		203	35.0	63.5	82.8	

: Cured, ## : Remarkably improved, †† : Moderately improved, + : Slightly improved,
○ : Unchanged, × : Aggravated, XX : Remarkably aggravated

Table 7 Final global improvement rating classified by severity

Severity	Dose (mg/day)	Global improvement rating							Total	Effective rate (%)			Statistical analysis
		###	##	††	+	○	×	XX		###	≥##	≥††	
Severe	100×3	3	2	1	1	3			10	30.0	50.0	60.0	*(≥##)
	200×3	5	9	8		1			23	21.7	60.9	95.7	
	Total	8	11	9	1	4			33	24.2	57.6	84.8	
Moderate	100×3	20	19	12	8	3			62	32.3	62.9	82.3	N. S.
	200×3	24	19	12	4	6	2		67	35.8	64.2	82.1	
	Total	44	38	24	12	9	2		129	34.1	63.6	82.2	
Mild	100×3	9	6	4	1	1			21	42.9	71.4	90.5	N. S.
	200×3	10	3	2	5				20	50.0	65.0	75.0	
	Total	19	9	6	6	1			41	46.3	68.3	82.9	

* : P<0.05

Table 8 Final global improvement rating classified by status of disease at the beginning of treatment

Status of disease at the beginning of treatment	Dose (mg/day)	Global improvement rating							Total	Effective rate (%)			Stationary analysis
		###	##	††	+	○	×	XX		###	≥##	≥††	
Remarkably aggravated	100×3	2	1						3	66.7	100	100	N. S.
	200×3	7	2	3		1			13	53.8	69.2	92.3	
	Total	9	3	3		1			16	56.3	75.0	93.8	
Aggravated	100×3	26	21	8	9	4			68	38.2	69.1	80.9	N. S.
	200×3	26	20	12	5	3	2		68	38.2	67.6	85.3	
	Total	52	41	20	14	7	2		136	38.2	68.4	83.1	
Stationary	100×3	4	5	9	1	3			22	18.2	40.9	81.8	N. S.
	200×3	6	9	7	4	3			29	20.7	51.7	75.9	
	Total	10	14	16	5	6			51	19.6	47.1	78.4	

Table 9 Final global improvement rating classified by type of disease

Group	Dose (mg/day)	Global improvement rating							Total	Effective rate (%)			Statistical analysis
		III	II	I	+	○	×	XX		III	≥II	≥I	
1st	100×3	4	8	4	6	3			25	16.0	48.0	64.0	N. S.
	200×3	4	10	5	4	2			25	16.0	56.0	76.0	
	Total	8	18	9	10	5			50	16.0	52.0	70.0	
2nd	100×3	11	6	3	1	1			22	50.0	77.3	90.9	N. S.
	200×3	17	5	4	2	1	1		30	56.7	73.3	78.8	
	Total	28	11	7	3	2	1		52	53.8	75.0	88.5	
3rd	100×3	3	1	1					5	60.0	80.0	100	N. S.
	200×3	2	3	1					6	33.3	83.3	100	
	Total	5	4	2					11	45.5	81.8	100	
4th	100×3	4	1	1	1				7	57.1	71.4	85.7	N. S.
	200×3	11	2	1		1			15	73.3	86.7	93.3	
	Total	15	3	2	1	1			22	68.2	81.8	90.9	
5th	100×3	5	10	3	2	2			22	22.7	68.2	81.8	N. S.
	200×3	4	9	5	1	2	1		22	18.2	59.1	81.8	
	Total	9	19	8	3	4	1		44	20.5	63.6	81.8	
6th	100×3	5	1	5		1			12	41.7	50.0	91.7	N. S.
	200×3	1	2	6	2	1			12	8.3	25.0	75.0	
	Total	6	3	11	2	2			24	25.0	37.5	83.3	

Table 10 Global improvement rating

Evaluation day	Dose (mg/day)	Global improvement rating							Total	Unk- nown	Effective rate (%)			Statistical analysis
		III	II	I	+	○	×	XX			III	≥II	≥I	
3rd day	100×3	5	8	17	24	13	3		70	23	7.1	18.6	42.9	N. S.
	200×3	2	13	30	24	14	2		85	25	2.4	17.6	52.9	
	Total	7	21	47	48	27	5		155	48	4.5	18.1	48.4	
7th day	100×3	10	23	29	15	13	1		91	2	11.0	36.3	68.1	N. S.
	200×3	21	27	28	20	10	3		109	1	19.3	44.0	69.7	
	Total	31	50	57	35	23	4		200	3	15.5	40.5	69.0	
10th day	100×3	14	32	21	14	10	1		92	1	15.2	50.0	72.8	N. S.
	200×3	24	33	28	15	9	1		110		21.8	51.8	77.3	
	Total	38	65	49	29	19	2		202	1	18.8	51.0	75.2	
14th day	100×3	32	27	17	10	7			93		34.4	63.4	81.7	N. S.
	200×3	39	31	22	9	7	2		110		35.5	63.6	83.6	
	Total	71	58	39	19	14	2		203		35.0	63.5	82.8	

Table 11 Global improvement rating by type of disease

Group	Evaluation day	Dose (mg/day)	Global improvement rating							Total	Un-known	Effective rate (%)		Statistical analysis
			III	II	+	○	×	XX	III			≥ III		
1st	3rd day	100×3	2	1	2	5	4	1		15	10	13.3	20.0	33.3
		200×3	1	1	8	3	5	1		19	6	5.3	10.5	52.6
		Total	3	2	10	8	9	2		34	16	8.8	14.7	44.1
	7th day	100×3	2	6	7	4	5			24	1	8.3	33.3	62.5
		200×3	4	4	6	8	3			25		16.0	32.0	56.0
		Total	6	10	13	12	8			49	1	12.2	32.7	59.2
	10th day	100×3	2	7	7	4	5			25		8.0	36.0	64.0
		200×3	4	8	5	5	3			25		16.0	48.0	68.0
		Total	6	15	12	9	8			50		12.0	42.0	66.0
	14th day	100×3	4	8	4	6	3			25		16.0	48.0	64.0
		200×3	4	10	5	4	2			25		16.0	56.0	76.0
		Total	8	18	9	10	5			50		16.0	52.0	70.0
2nd	3rd day	100×3	2	2	4	5	3	1		17	5	11.8	23.5	47.1
		200×3	1	5	8	8	1	1		24	6	4.2	25.0	58.3
		Total	3	7	12	13	4	2		41	11	7.3	24.4	53.7
	7th day	100×3	4	3	8	2	3	1		21	1	19.0	33.3	71.4
		200×3	8	9	6	4	2	1		30		26.7	56.7	76.7
		Total	12	12	14	6	5	2		51	1	23.5	47.1	74.5

2nd	10th day	100x3	4	8	5	2	2	1	1	21	1	19.0	57.1	81.0	N. S.
		200x3	10	8	7	3	1	1	30			33.3	60.0	83.3	
		Total	14	16	12	5	3	1	51			1	27.5	58.8	
3rd	14th day	100x3	11	6	3	1	1			22		50.0	77.3	90.9	N. S.
		200x3	17	5	4	2	1	1	30			56.7	73.3	86.7	
		Total	28	11	7	3	2	1	52				53.8	75.0	
3rd	3rd day	100x3			2	1	1			4	1			50.0	N. S.
		200x3		1	1	1			3	3			33.3	66.7	
		Total		1	3	2	1		7	4			14.3	57.1	
3rd	7th day	100x3	1		3	1				5		20.0	20.0	80.0	N. S.
		200x3	1	2	3				6			16.7	50.0	100	
		Total	2	2	6	1			11				18.2	36.4	
3rd	10th day	100x3	1	1	3					5		20.0	40.0	100	N. S.
		200x3	1	3	2				6			16.7	66.7	100	
		Total	2	4	5				11				18.2	54.5	
3rd	14th day	100x3	3	1	1					5		60.0	80.0	100	N. S.
		200x3	2	3	1				6			33.3	83.3	100	
		Total	5	4	2				11				45.5	81.8	

Table 11 (Continued)

Group	Evaluation day	Dose (mg/day)	Global improvement rating							Total	Un-known	Effective rate (%)			Statistical analysis
			###	##	+	○	×	XX	##			≥##	≥##		
4th	3rd day	100×3		2	1	1	1			5	2		40.0	60.0	N. S.
		200×3		5	3	1				14	1		35.7	71.4	
		Total		7	6	4	2			19	3		36.8	68.4	
	7th day	100×3	1	1	4		1			7		14.3	28.6	85.7	N. S.
		200×3	6	5	2	1	1			15		40.0	73.3	86.7	
		Total	7	6	6	1	2			22		31.8	59.1	86.4	
	10th day	100×3	3	2	1					7		42.9	71.4	85.7	N. S.
		200×3	7	5	1	1	1			15		46.7	80.0	86.7	
		Total	10	7	2	2	1			22		45.5	77.3	86.4	
	14th day	100×3	4	1	1					7		57.1	71.4	85.7	N. S.
		200×3	11	2	1		1			15		73.3	86.7	93.3	
		Total	15	3	2	1	1			22		68.2	81.8	90.9	
5th	3rd day	100×3		2	7	8	2		1	20	2		10.0	45.0	N. S.
		200×3		1	8	5	5			19	3		5.3	47.4	
		Total		3	15	13	7		1	39	5		7.7	46.2	
	7th day	100×3	1	10	4		2			22		4.5	50.0	68.2	N. S.
		200×3	2	7	8	1	3		1	22		9.1	40.9	77.3	
		Total	3	17	12	6	5		1	44		6.8	45.5	72.7	

5th	10th day	100x3	3	10	3	4	2	22	13.6	59.1	72.7	N. S.
		200x3	2	9	7	1	3	22	9.1	50.0	81.8	
		Total	5	19	10	5	5	44	11.4	54.5	77.3	
6th	14th day	100x3	5	10	3	2	2	22	22.7	68.2	81.8	N. S.
		200x3	4	9	5	1	2	22	18.2	59.1	81.8	
		Total	9	19	8	3	4	44	20.5	63.6	81.8	
5th	3rd day	100x3	1	1	1	4	2	9	11.1	22.2	33.3	N. S.
		200x3				4	2	6				
		Total	1	1	1	8	4	15	6.7	13.3	20.0	
6th	7th day	100x3	1	3	3	3	2	12	8.3	33.3	58.3	N. S.
		200x3			3	6	1	11			27.3	
		Total	1	3	6	9	3	23	4.3	17.4	43.5	
5th	10th day	100x3	1	4	2	3	1	12	8.3	41.7	58.3	N. S.
		200x3			6	5	1	12			50.0	
		Total	1	4	8	8	2	24	4.2	20.8	54.2	
6th	14th day	100x3	5	1	5		1	12	41.7	50.0	91.7	N. S.
		200x3	1	2	6	2	1	12	8.3	25.0	75.0	
		Total	6	3	11	2	2	24	25.0	37.5	83.3	

Table 12 Bacteriological response

	Eliminated	Replaced	Unchanged	Unknown	Total	Eliminated* + Replaced (%)
<i>S. aureus</i>	25		7	15	47	78.1
<i>S. epidermidis</i>	27	2	11	12	52	72.5
<i>S. agalactiae</i>				1	1	—
<i>Corynebacterium</i> sp.				1	1	—
<i>Micrococcus</i> sp.				4	4	—
<i>Propionibacterium acnes</i>	3			3	6	100
<i>E. coli</i>		1		1	2	100
<i>E. cloacae</i>		1			1	100
<i>P. mirabilis</i>				1	1	—
<i>Neisseria</i> sp.	1				1	100
<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i>	2				2	100
<i>S. aureus</i> + <i>S. agalactiae</i>	2		2		4	50.0
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	3			2	5	100
<i>S. aureus</i> + <i>S. anginosus</i>				1	1	—
<i>S. epidermidis</i> + <i>Micrococcus</i> sp.				1	1	—
<i>S. pyogenes</i> + <i>K. pneumoniae</i>			1		1	0
<i>C. freundii</i> + <i>Peptostreptococcus intermedius</i>			1		1	0
<i>C. freundii</i> + <i>S. marcescens</i>			1		1	0
<i>S. aureus</i> + <i>S. faecalis</i> + <i>S. agalactiae</i> + <i>P.morganii</i> + <i>P. prevotii</i>			1		1	0
Total	63	4	24	42	133	72.8

*: (Eliminated + Replaced) / (Total - Unknown)

Table 13 Overall safety rating

Dose (mg/day)	Side effect			Total	Incidence of side effect (%)	Statistical analysis
	None	Treatment continued	Treatment discontinued			
100 × 3	97	1	1	99	2.0	N. S.
200 × 3	112	3	1	116	3.4	
Total	209	4	2	215	2.8	

あった。

疾患群別にみると、Table 11に示すように、II, III, IV, V群における7日目の有効率がそれぞれ、74.5% (38/51), 90.9% (10/11), 86.4% (19/22), 72.7% (32/44)と高く、これらの疾患では効果の発現が早いように思われた。

4) 自・他覚所見の改善度

疾患群別の自・他覚所見を投与前と比較して、消失、改善、不変、悪化の4段階で評価し、その改善度をFig. 2に示した。いずれの所見においても、投与7日目から

高い改善率(消失+改善)を示した。

5) 細菌学的検討

原因菌が検出された133例についての細菌学的効果をTable 12に示す。すなわち*S. aureus*の菌消失率(菌陰性化+菌交代)は、78.1% (25/32), *S. epidermidis*の菌消失率は、72.5% (29/40)であり、全体では72.8% (67/91)と高い菌消失率を示した。

また、分離頻度の高かった*S. aureus*と、*S. epidermidis*について、AT-2266および本領域で繁用されているCEXの 10^6 cells/ml接種菌量のMIC分布をFig.

3, 4に示した。*S. aureus* に対する本剤の MIC のピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ であったのに対し CEX は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, 本剤の方が1管優れていた。また, *S. epidermidis* に対する本剤の MIC ピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ であったのに対し, CEX は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり, 本剤の方が2管優れていた。

6) 安全性の検討

安全性の評価をし得た 215 例についての概括安全度を Table 13 に示す。215 例中 6 例 (2.8%) に副作用が発現し, うち 2 例が投与を中止した。副作用の種類は, Table 14 に示すように, 下痢 (継続投与), 腹痛 (13 日目に投与中止), 嘔吐 (継続投与), 悪心 (継続投与), 胃痛・胃重感 (2 日目中止), 皮疹 (継続投与) であった。

臨床検査値で, 投薬により異常を示した症例は, Table 15 に示すように, 白血球上昇, Al-p 上昇, BUN 上昇, 血清クレアチニン上昇, 総ビリルビン上昇が各 1 例, 計 5 例であった。

7) 有用性

解析対象となった 203 例についての有用性判定は, Table 16 に示したように "極めて有用" および "有用" を合せた有用率 (以下, 有用率) は 76.4% (155/203) であった。これを投与量別にみると有用率は 300 mg 投与群で 77.4% (72/93), 600 mg 投与群で 75.5% (83/110)

であり, 両投与量群の間に有意差は認められなかった。

III. 考 察

近年 Naphthiridine, Quinoline, Cinnoline を骨格とする Pyridonecarboxylic acid 系抗菌剤の開発がにわかに活発となってきた。これらの薬剤は本来 Gram 陰性桿菌に抗菌力を有する Nalidixic acid に端を発し, Piromidic acid, Pipemidic acid と次第に抗菌力を強化し, 組織内移行を良くする方向で改良が加えられてきたが, Pipemidic acid に至っては血中濃度に匹敵する組織移行を示すために²⁾, 単に尿路, 腸管感染症にとどまらず, 中耳炎の治療にも使用されて効果をみた³⁾。さらに最近開発中のものは臓器移行の問題でも優れているほか, *S. aureus* を主とする Gram 陽性球菌に対する MICs も高度で, これらの細菌を起炎菌とする皮膚科領域の感染症に対しても使用し得るまでに改良が加えられた。

今回これらのうち Pyridonecarboxylic acid 系の AT-2266 について, 1) 皮膚への薬剤の移行, 2) 臨床効果, 3) 安全性の面から検討して, 本剤が皮膚感染症に使用し得るかどうかを評価した。

1) 皮膚への移行については, 本剤を 200 mg, 19 例に投与した後, 2~3 時間後の皮膚濃度と血清濃度に大差なく, ことに表皮内濃度が真皮, 皮下組織内濃度より高いと思われる結果を得, 肉芽組織へも相当な移行をみた。これらの組織内濃度は, 後に述べる今回の治療症例から分離した諸起炎菌の MICs から考えて, その多くを

Table 14 Side effect

Dose (mg/day)	Symptom	No. of cases
100×3	Diarrhoea	1
	Abdominal pain	1
200×3	Vomiting	1
	Nausea	1
	Stomachache, Heaviness in stomach	1
	Eruption	1

Table 15 Laboratory finding

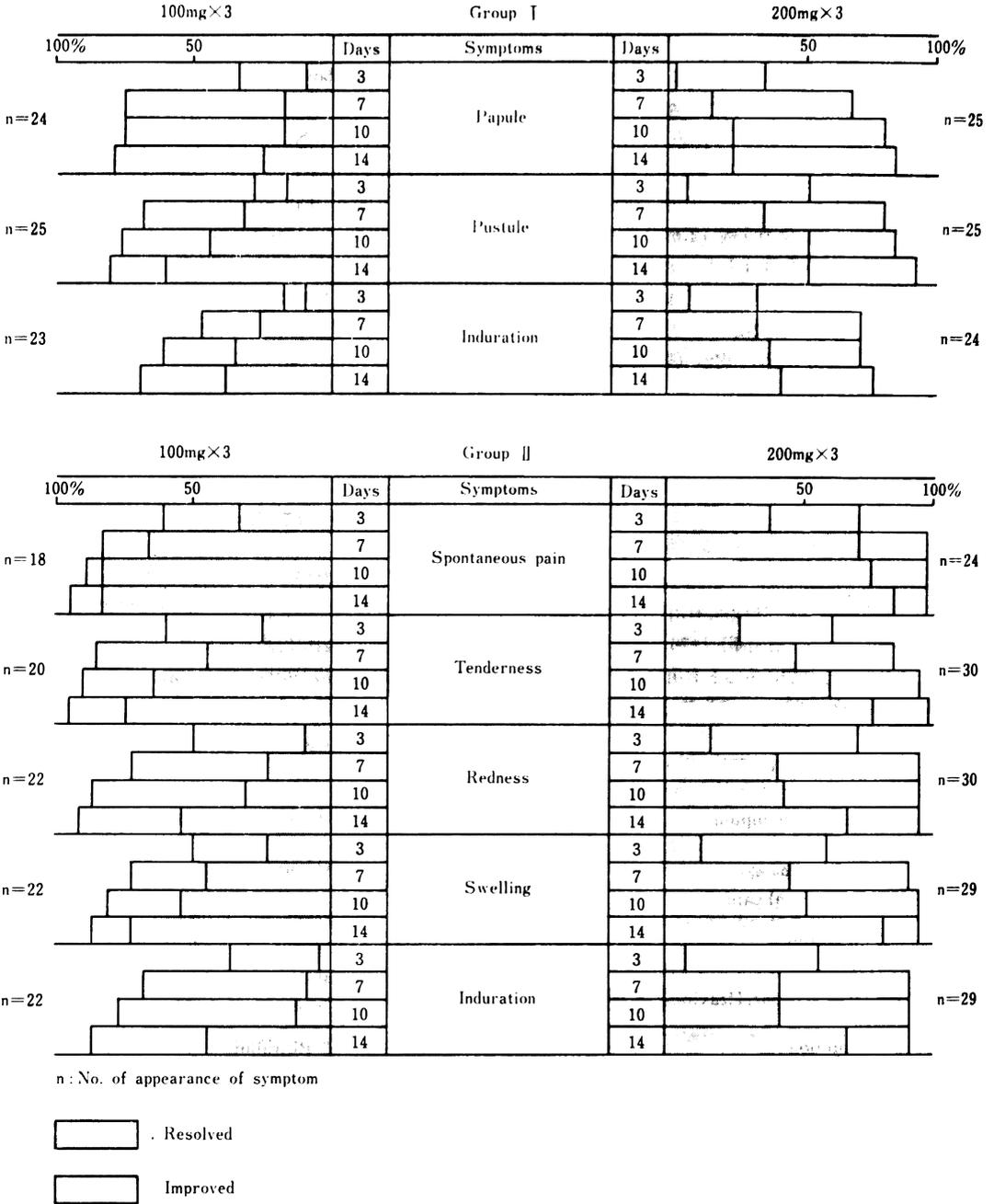
Dose (mg/day)	Abnormal laboratory finding	No. of cases
100×3	WBC (5,900→9,900)	1
	Al-p (173→198)	1
	BUN (13.5→19.2)	1
	Creatinine (1.2→1.7)	1
200×3	T-Bilirubin (0.6→1.4)	1

Table 16 Global utility rating

Dose (mg/day)	Global utility rating					Total	Utility rate (%)		Statistical analysis
	≡	≡	+	○	×		≡	≧≡	
100×3	32	40	14	7		93	34.4	77.4	N. S.
200×3	38	45	15	12		110	34.5	75.5	
Total	70	85	29	19		203	34.5	76.4	

≡: Remarkably useful, ≡: Moderately useful, +: Fairly useful, ○: Not useful, ×: Undesirable

Fig. 2 Efficacy on symptom in each group



抑制し得るものであるが、不十分な株も散見される。

2) 12施設 203 例について行った臨床効果検討の結果では、最終全般改善度について“治癒”(卍)は 35.0%、 “治癒”と“著しく改善”(卍+卍) 63.5%、 “かなり改善”(卍)までも含めると、82.8%と相当な有効率を示し

ており、これはかつて行った同系統の薬剤である Nor-floxacin の効果⁴⁾と大差はないようである。

次に皮膚の細菌感染症をそれぞれ類似の特徴を有する 6 群に分けてその効果を検討すると、I 群の毛のう炎、膿疱性痤瘡では治癒率は低く 16%にとどまった。“著しく

Fig. 2 (Continued)

100mg×3			Group III		200mg×3		
100%	50	Days	Symptoms	Days	50	100%	
n=3		3	Bulla	3		n=3	
		7		7			
		10		10			
		14		14			
n=5		3	Erosion	3		n=6	
		7		7			
		10		10			
		14		14			
n=5		3	Redness	3		n=6	
		7		7			
		10		10			
		14		14			
n=4		3	New eruption	3		n=5	
		7		7			
		10		10			
		14		14			
100mg×3			Group IV		200mg×3		
100%	50	Days	Symptoms	Days	50	100%	
n=6		3	Spontaneous pain	3		n=13	
		7		7			
		10		10			
		14		14			
n=6		3	Tenderness	3		n=14	
		7		7			
		10		10			
		14		14			
n=7		3	Redness	3		n=15	
		7		7			
		10		10			
		14		14			
n=6		3	Swelling	3		n=15	
		7		7			
		10		10			
		14		14			
n=5		3	Induration	3		n=15	
		7		7			
		10		10			
		14		14			

改善'をも加えたものは52%であって, "かなり改善"以上を合わせると70%の効果を示す。毛のう炎, 膿疱性痤瘡は *Propionibacterium acnes* および *S. epidermidis* の一方または両方を主な起炎菌とするが, 本剤は後者に対しては十分な MIC を示すが, 前者に対する MIC は今回の治験で分離された7株に対して十分でない。毛の

う炎, 膿疱性痤瘡が皮膚常在菌による疾患であって, 皮脂分泌の亢進などとも関係することも考えて, 本群における薬剤の効果を考察する際に MIC のみから論ずることには, 慎重を要するようである。

II 群の癬, 癬腫症, ようは *S. aureus* による代表的膿皮症であって, 優秀な抗菌剤による治療で, "治癒" +

Fig. 2 (Continued)

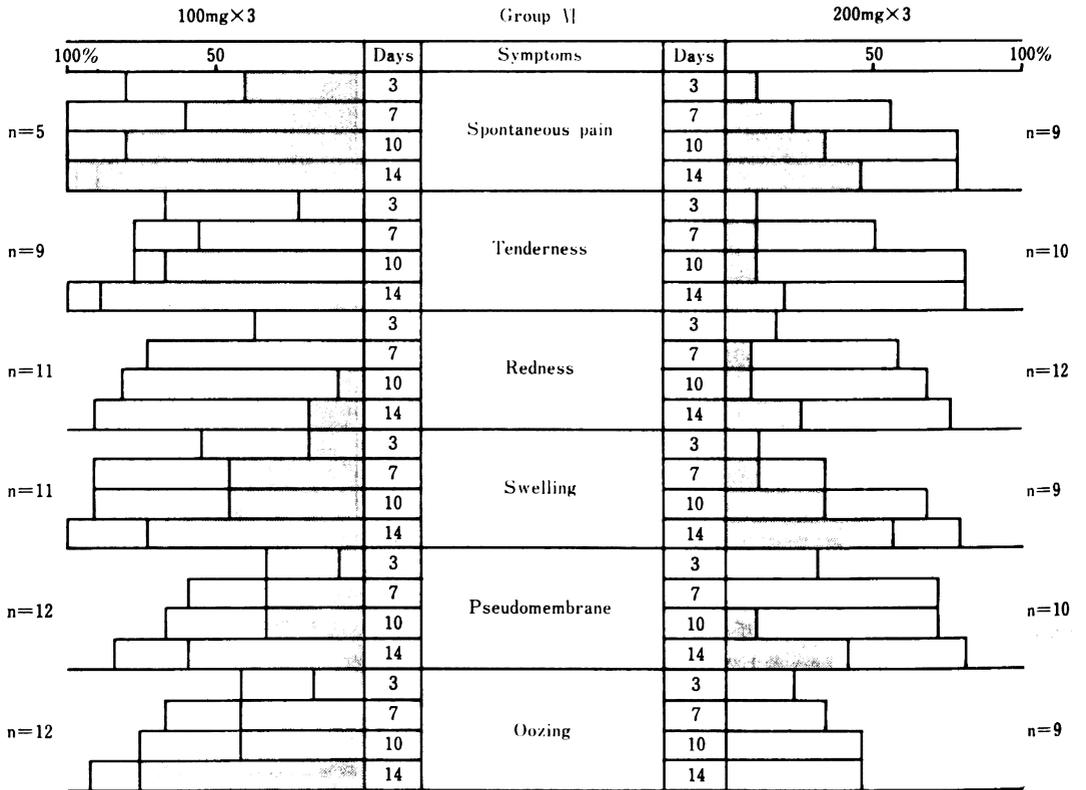
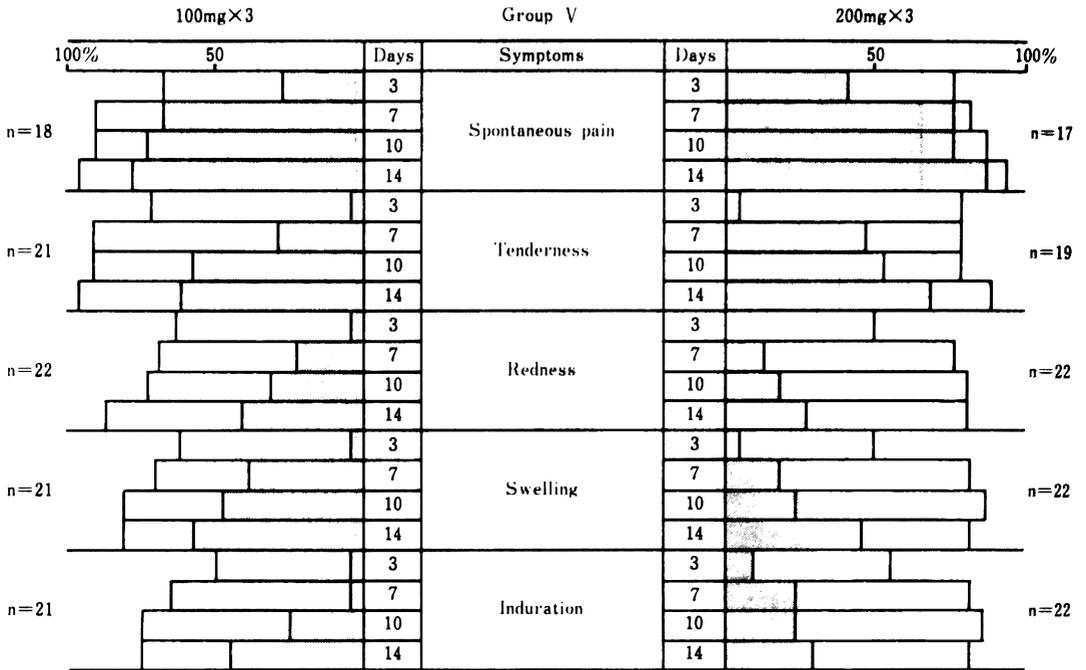


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (10^6 cells/ml)

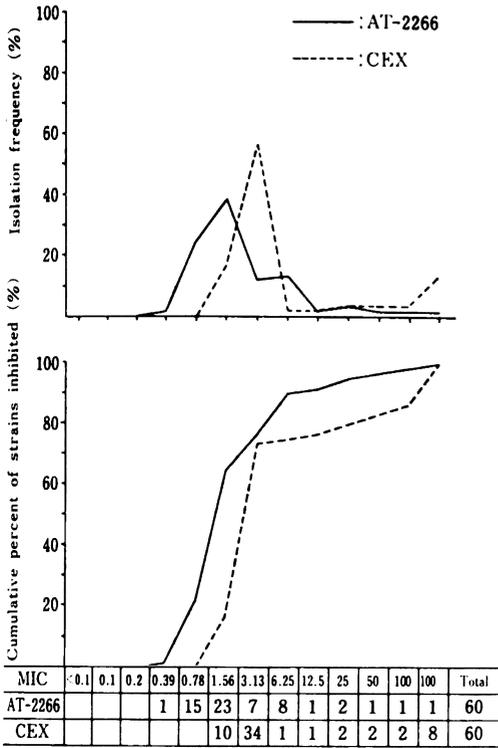
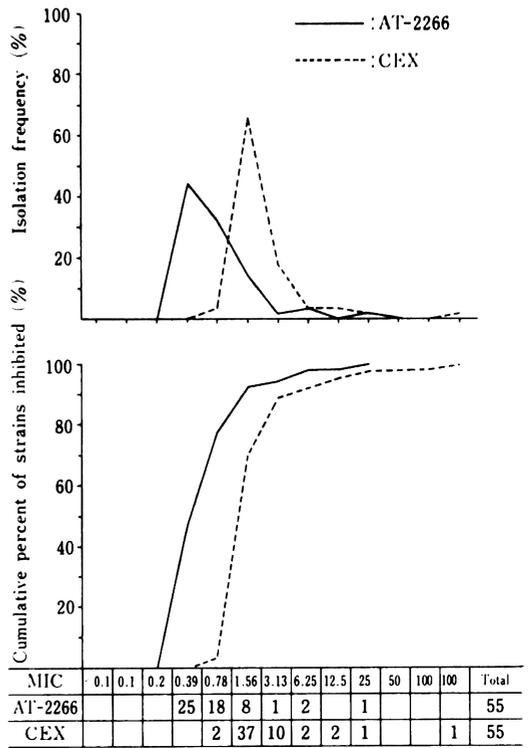


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* (10^6 cells/ml)



著しく改善” 70~75%, “かなり改善” 以上では80%を超える有効率をみる。この点で本剤も十分な効果を有するものとする。

Ⅲ群の伝染性膿痂疹, 膿痂疹性湿疹は, 小児に多い疾患で成人症例が少ないが, 小児の際は抗菌剤の効果が有効の場合は数日に発現することが多い。今回の治験は成人例ではあるが同様に, 7日以内に“かなり改善”以上の症例は90%を超えている。

Ⅳ群の蜂窩織炎, 丹毒, 表在性リンパ管炎も軟部組織のびらん性の感染症であるので, 薬剤の患部への到達, 効果の発現は, Ⅲ群同様速く高い。

Ⅴ群は膿瘍, 集膿性座瘡, 化膿性汗腺炎, 感染性粉瘤など病巣への薬剤の移行が前記2群に比べて困難な疾患で, この群では症状の改善はまず自発痛, 圧痛の減少に始まることは経験的に知るところである。今回の治験でも腫脹や硬結よりも前記2症状の改善は著しく, 治癒進行に薬剤投与が積極的に関与していることを考えさせることがFig. 2から推察される。

Ⅵ群は潰瘍の二次感染であるので, もちろん病巣の治療が抗菌剤の投与のみでは期待できないが, 感染によ

って生じている炎症々状の消退は期待し得る。今回も病巣よりの分離菌に *S. aureus* が多かったため, これが疼痛などの自覚症状の発現と関連している可能性は強く, その他, 汚穢湿潤部に寄生する多くの菌に対して本剤の効果が期待できるので, “治癒” “著しく改善” 例は少ないが “かなり改善” は期待してよいと考える。

今回の投与には 1日 300 mg と 600 mg 投与の2種類の投与量を行ったが, その効果には有意の差は認めなかった。これは重症例に対しては 600 mg 投与がやや多かった傾向とか, 重症なもの必ずしも治癒傾向に乏しいとは言えず, 炎症の激しいものが重症とされるのを常とする理由からとも考えられる。これと関連して投与開始時に病勢が進行中であったか, あるいは停止中であったかによってそれ以後の投薬による症状の改善に関係があるか否かも検討したが, 予想に反して進行性の病巣ほど薬剤による治癒, 改善の率は高いようである。

薬剤投与と病巣における分離菌の消長との関連を検討した。病巣よりの菌の分離が容易な癬, よう, 伝染性膿痂疹では, 分離菌の消長は病巣中の菌の消長と相伴うと思われるが, 皮膚面には *S. epidermidis*, *Propionibact-*

erium acnes などの常在菌がいて、これらによる汚穢が多く、ことに丹毒、蜂窩織炎などの皮膚表面に起炎菌の露出しない疾患では、分離菌は起炎菌でないことが多い。また毛のう炎、膿疱性痤瘡では常在菌に埋れた皮膚表面の中に同じ常在菌によって生ずる病巣があるので、分離菌のもつ病原性の判断は困難となるし、潰瘍面のごとく不潔な湿潤面では病原性と考えられる起炎菌と同時に多種類の saprophytic な菌が分離されるので、皮膚科領域における感染症では、薬物の細菌学的効果を検討するに十分なデータを得ることはほとんど不可能といっても過言でない。今回も細菌学的データは参考とするにとどめたい。

3) 安全性は 215 例について検討した。そのうち 6 例が下痢、腹痛、嘔吐などの副作用を訴えている。多くの薬剤はまず消化管症状を伴いやすいので、これらの中にはそのまま投与を継続できれば、やむを得ない副作用として主疾患の治療を行って得るものが多い。皮膚科学的に問題と考えられるのは 10 日間以上投与を継続して感作が成立した時期に生ずるアレルギー性発疹であって、今回の 1 例についても、今後同様副作用の症例の発生について注意する必要がある。全体としての副作用の発生率は、300 mg、600 mg 各投与群を併せて 2.8% と低率にとどまっている。

一方検査値異常も 5 例が挙げられているが、いずれも日常みられる僅少な範囲のものと考え得る。したがって、本剤は安全性の上から考えて問題はほとんどないものとしてよい。

以上 AT-2266 は殺菌的傾向の強い薬剤といわれ、組

織内へも高い移行をボシ、皮膚化膿症の起炎菌に対する MIC も良い。その MICs は Norfloxacin のそれとほぼ同じであるが、Kouno, K. *et al.*⁶⁾ によれば、mice を用いた感染実験では Norfloxacin より相当よい ED₅₀ を示す点で経口の投与での吸収の良さや組織内への拡散の良さが、それに関与しているものと考えられている。今回の治験でも臨床的な効果^{4),5)} 副作用³⁾ 検査値異常⁵⁾ の面で、Norfloxacin とほとんど同等と考えられる結果を得た。

文 献

- 1) NAKAMURA, S.; A. MINAMI, H. KATAE, S. INOUE, J. YAMAGISHI, Y. TAKASE, and M. SHIMIZU: In vitro antibacterial properties of AT-2266, a new pyridonecarboxylic acid. *Antimicrob. Agents and Chemoth.* 23: 641~648, 1983
- 2) SHIMIZU, M.; S. NAKAMURA, Y. TAKASE, & N. KUROBE: Pipemidic acid: absorption, distribution and excretion. *Antimicrob. Agents and Chemoth.* 7: 441~446, 1975
- 3) SAMBE, B. *et al.*: Double blind controlled trials of pipemidic acid in the treatment of chronic suppurative otitis media, *Otologia* 23: 807~827, 1977
- 4) 藤田恵一, 他 (10施設): 表在性皮膚感染症に対する Norfloxacin の使用経験. *Chemotherapy* 31: 277~299, 1983
- 5) 藤田恵一, 他 (15施設): Norfloxacin の表在性化膿性疾患に対する臨床評価—L-Cephalexin を対照薬とした二重盲検比較試験. *臨床評価* 11: 133~154, 1983
- 6) KOUNO, K.; M. INOUE, & S. MITSUHASHI, : In vitro and in vivo antibacterial activity of AT-2266. *Antimicrob. Agents and Chemoth.* 24: 78~84, 1983

USE OF AT-2266 IN THE TREATMENT OF
SUPERFICIAL SUPPURATIVE DISEASE

KEIICHI FUJITA

Department of Dermatology, National Defense Medical College

HISASHI TAKAHASHI and MANABU HOSHINO

Department of Dermatology, Teikyo University, School of Medicine

EIICHIRO NONAMI and MICHIO KATSUMATA

Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

YUSHO MIURA and YASUMASA TAKAHASHI

Department of Dermatology, Hokkaido University, School of Medicine

ATSUSHI KUKITA and SHINICHI WATANABE

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

MASATOSHI ITO and KUMIKO HOSONO

Department of Dermatology, School of Medicine, Toho University

TAKASHI ANZAI and KUMIKO JITSUKAWA

Department of Dermatology, Japanese Red Cross Medical Center

TAKANORI TOMIZAWA and JUNKO YAMAGUCHI

Department of Dermatology, Kanto-Rosai Hospital

YASUO ASADA and SETSUKO NISHIJIMA

Department of Dermatology, Kansai Medical University

NOZOMU NOHARA and SHIGEO UMEMURA

Department of Dermatology, Okayama University, Medical School

JIRO ARATA and YASUO YAMAMOTO

Department of Dermatology, Kochi Medical School

HARUKUNI URABE, TAKAMICHI TOKUNAGA and TATSUFUMI YAMANO

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOICHI DEGUCHI

Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

AT-2266, a new synthetic antibiotic, was administered to patients with superficial suppurative disease and the following results were obtained.

1. Transfer to skin tissue

Two to 3 hours after administration, the tissue concentration of AT-2266 was substantially equal to the serum concentration; high concentrations occurred in the epidermis.

2. Clinical efficacy

Out of 203 cases which were analyzed for the clinical efficacy of AT-2266, 71 cases were rated cure, 58 marked improvement, 39 considerable improvement, 19 slight improvement, 14 no change, and 2 aggravation. The success rate covering "considerable improvement" and higher rating was 82.8%.

3. Safety

Safety evaluation was made in 215 patients. Side effects such as diarrhea, abdominal pain and vomiting occurred in 6 patients (2.8%).