

AT-2266 の基礎的・臨床的研究 (臨床効果と組織内濃度)

橋本伊久雄・沢田康夫・中村 孝・三上二郎

天使病院外科

戸次英一・斉藤美知子

天使病院内科

吉本正典・西代博之・中西昌美・葛西洋一

北海道大学医学部第一外科

新経口合成抗菌剤 AT-2266 を用い、皮膚軟部組織感染症10例、胆嚢炎 8例、急性限局性腹膜炎 5例、計23例に対し、1回 100~200 mg、1日 3回、4~10日間の投与により、著効 2例、有効21例の成績を得た。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常を認めなかった。起炎菌として、13例より *E. coli* 9株、*S. aureus* 2株、*S. epidermidis* および *P. aeruginosa* 各1株を得た。その MIC は 10^8 cells/ml で *E. coli* が 0.39~0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. aureus* は 0.78~0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* は 1.56~0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. epidermidis* は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

症例中、胆嚢炎 4例、急性虫垂炎 3例に対して、術前に AT-2266 400~600 mg を頓用せしめ、術中採取した胆汁、胆嚢、虫垂等の AT-2266 濃度を *E. coli* K_p 株を検定菌とする薄層 cup bioassay 法で測定した。亜急性胆嚢炎 1例の胆汁内濃度は trace であったが、2例の総胆管胆汁内濃度は投与後110~160分で 0.224~0.820 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢胆汁内濃度は120~145分で 0.0978~1.86 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度は 0.092~0.112 $\mu\text{g/g}$ であった。慢性腎炎を合併した1例では400mg 投与後120~134分、総胆管胆汁 15.7~20.4 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢内胆汁 20.8~31.0 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁 5.29 $\mu\text{g/g}$ 、158分後の虫垂壁で 3.60 $\mu\text{g/g}$ を得た。急性虫垂炎 2例で600 mg 投与後30分で 1.40 $\mu\text{g/g}$ 、80分で 0.337 $\mu\text{g/g}$ の虫垂内濃度を得た。他の1例は400 mg 投与後120分で 0.154 $\mu\text{g/g}$ の虫垂内濃度を得た。AT-2266 の炎症病巣移行は良好であることが判明した。

化学的合成技術の進歩によって、Penicillin類、Cephalosporin類のごとく、微生物がその発育増殖の過程で生合成したものを化学的に抽出精製して得られていた抗生物質あるいは半合成抗生物質も、今や、その一部は純化学的合成によって製造される時代となった。しかし、本来、全製造過程が純化学的合成によって得られる抗菌剤が合成抗菌剤であって、狭義の化学療法剤と呼ばれるものである³⁾。

現在広く使用されている内服抗生剤は、マクロライド系の Erythromycin (EM)、Josamycin (JM) など、テトラサイクリン系の Doxycycline (DOXY)、Minocycline (MINO)、ペニシリン系の Ampicillin (ABPC)、Amoxicillin (AMPC)、Bacampicillin (BAPC) などに加え、セファロスポリン系の Cephalexin (CEX)、Cefaclor (CCL) などがあるが、一部の薬剤を除いて、主としてグラム陽性菌を対象として使用されている⁴⁾。これに対して、合成抗菌剤は主としてグラム陰性菌を対象として経口投与されている。合成抗菌剤は1962年、Leshner らにより合成された Nalidixic acid (NA) を始めとして、Piromidic acid (PA)、Pipemidic acid (PPA) などが開発され使用されている⁵⁾。

今回、グラム陽性菌より、緑膿菌、セラチアを含むグラム陰性菌、マイコプラズマなどに強い抗菌力をしめす合成抗菌剤 AT-2266 が開発された。われわれは本剤を使用して、若干の感染症に対して治療に用い、さらに一部の症例で術前投与した AT-2266 の各種体液、組織内濃度を検索し、若干の興味ある結果を得たので報告する。

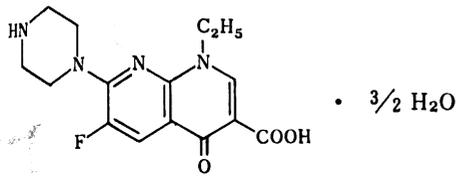
I. 研究方法

1. 使用薬剤

AT-2266 は大日本製薬株式会社総合研究所において合成開発された新しい Pyridonecarboxylic acid 誘導体である。

化学名は 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid sesquihydrate、化学構造式は Fig. 1 に示すごとくである。分子式は $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ 、分子量は 347.35 である。白色~微黄色の結晶または結晶性粉末で苦味を有し、氷酢酸に溶けやすく、無水エタノール、メタノール、0.1 N HCl に溶けにくく、0.1 N NaOH にやや溶けにくく、クロロホルムに極めて溶けにくく、アセトン、

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



エーテル、ヘキサン、水にはほとんど溶けない。飽和水溶液の pH は 7.2 (30°) である^{1),2)}。

AT-2266 は含有量 100 mg および 200 mg の 2 種の錠剤として提供され使用した。

2. 対象症例

症例は 1982 年 6 月より 1983 年 1 月までの 8 カ月間に天徳病院内科および外科にて治療した症例のうち 23 例を対象とした。年齢は 15 歳より 73 歳、男性 8 例、女性 15 例であった。うち外来は 13 例、入院は 10 例であった。疾患別では、全例外来患者の皮膚および軟部組織感染症 10 例、外来 3 例・入院 5 例の急性および亜急性胆嚢炎・胆管炎 8 例、急性虫垂炎 3 例・その他の原因による 2 例の急性限局性腹膜炎 5 例である。このうち胆嚢炎 4 例、急性虫垂炎 3 例の手術に際して、術前 AT-2266 400~600 mg を頓用せしめ、胆汁、胆嚢および虫垂等の試料を術中に採取し AT-2266 の濃度も測定した。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自・他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、おのおの次の基準によった。

著効 (Excellent) : 投与 3 日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good) : 4~5 日以内に症状の半数以上が消退または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少著明のもの。

やや有効 (Fair) : 6~7 日以内に症状の一部が消退または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (Poor) : 7 日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

起炎菌の検査は、病巣より分離された菌のうち、常在菌と考えられ、かつ菌数の少ないものを除外して起炎菌とし、日本化学療法学会標準法により AT-2266 の MIC を測定した。病巣よりの試料の一部は、嫌気ポーターに採取し、東京総合臨床検査センターに送付し、菌の分離判定、若干の抗生剤との MIC の比較検討を行った。

4. 体液・組織内濃度試料の採取、測定法

AT-2266 の胆汁・組織等の濃度測定のための試料採取は次のように行った。

7 例全例とも手術前に AT-2266 400~600 mg を頓用内服せしめ、術中に試料を採取した。術前に抗生剤を投与されていた患者は、十分な排泄時間を置いたことを確かめて実施した。AT-2266 投与後より試料採取時までの時間、または臓器の血行遮断時の時間をチェックし、総胆管胆汁および胆嚢内胆汁はなるべく経時的に採取することを心掛けた。胆嚢、虫垂は内腔を開き、表面に付着した血液、胆汁、膿汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄し、なるべく速かに -20°C にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま、大日本製薬株式会社総合研究所に送付して測定に供した。

試料はゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁、膿汁等は 3,000 rpm 15 分間の遠心沈殿後の上清を測定に供した。組織は秤量後、その重量の 4 倍以上の 1/15 M phosphate buffer solution (PBS, pH 7.0) を加え、polytron homogenizer で homogenate を作製、3,000 rpm 15 分間遠心沈殿後、その上清を測定に供した。

AT-2266 の濃度測定は大腸菌 Kp 株を検定菌とする薄層カップ法にて施行した。定量用培地は栄研製ミューラーヒントン培地 38 g を 1.5 l の純水に溶解し調整、検定菌は大腸菌 Kp 株を普通ブイヨン培地(栄研)で 37°C、1 夜培養して作製、定量用培地を加熱溶解後 44°C に調節し、1% の割合で菌液を接種し、攪拌後、直ちに直径 9 cm のシャーレに 5 ml ずつ分注して水平に固めて使用に供した。標準液系列は 1/15 M PBS (pH 7.0) にて希釈調整して作製し使用した。本測定法の測定限界は 0.08 μg/ml であった。

II. 検討成績

AT-2266 の検討成績を Table 1 から Table 6 に示した。皮膚および軟部組織感染症の臨床成績を Table 1 に、胆道系感染症を Table 2 に、各種の原因による急性腹膜炎の成績を Table 4 に示した。Table 3 に Table 2 のうち 4 例の手術時に検索した胆汁および胆嚢壁内濃度を、Table 5 には Table 4 の急性虫垂炎症例の手術時に検索した組織内濃度を示した。

以下疾患別に検討成績について述べる。

1. 皮膚・軟部組織感染症

Table 1 に 10 例の成績を示した。全例外来患者で 1 回 100 mg 1 日 3 回分服が 6 例、1 回 200 mg 1 日 3 回投与が 4 例で、投与日数は 4~7 日間であった。起炎菌の判明したものは 6 例で、*S. aureus* 2 例、*S. epidermidis* 1 例、*E. coli* 3 例で、全例単数菌感染で 6 株を得た。AT-2266 に対する MIC は、10⁵ および 10⁶ cells/ml で

Table 1 Clinical effect of AT-2266 after oral administration on infectious diseases of skin and soft tissues

Case, age (yr), sex and body weight (kg)	Diagnosis, remarks	AT-2266			Isolated organism MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (µg/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect
		Daily dose, Duration	days	Total dosis				
1. KH, 55 F, 60 kg	Left shoulder carbuncle, (outpatient) ointment	600 mg (200 × 3)	7	4.2 g	<i>S. epidermidis</i> 0.78, 0.78	(+) → (-)	Good	None
2. RT, 21 F, 58 kg	Face carbuncle, (outpatient)	600 mg (200 × 3)	5	3 g	Unknown	Unknown	Good	None
3. YT, 15 F, 53 kg	Abdominal abscess, (outpatient)	600 mg (200 × 3)	5	3 g	<i>E. coli</i> 0.39, 0.2	(+) → (-)	Good	None
4. KS, 65 F, 58 kg	Inflammatory atheroma of back, (outpatient) incision with drainage	600 mg (200 × 3)	5	3 g	<i>S. aureus</i> 0.78, 0.78	(+) → (-)	Good	None
5. YO, 33 F, 55 kg	Fistula ani, (outpatient) ointment	300 mg (100 × 3)	6	1.8 g	<i>E. coli</i> 0.39, 0.39	(+) → (-)	Good	None
6. TT, 34 M, 58 kg	Abdominal abscess, (outpatient) ointment	300 mg (100 × 3)	5	1.5 g	<i>S. aureus</i> 0.78, 0.39	(+) → (-)	Good	None
7. TN, 25 F, 52 kg	Face carbuncle, (outpatient)	300 mg (100 × 3)	4	1.2 g	Unknown	Unknown	Good	None
8. EH, 24 F, 53 kg	Phlegmone of left forearm, (outpatient)	300 mg (100 × 3)	4	1.2 g	Unknown	Unknown	Excellent	None
9. SS, 21 F, 54 kg	Phlegmone of left lowe leg, (outpatient)	300 mg (100 × 3)	4	1.2 g	Unknown	Unknown	Good	None
10. YN, 71 M, 53 kg	Abscess of left foot, (outpatient)	300 mg (100 × 3)	4	1.2 g	<i>E. coli</i> 0.2, 0.2	(+) → (-)	Good	None

S. aureus は 0.78~0.39 $\mu\text{g/ml}$, *S. epidermidis* は 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* は 0.39~0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。細菌学的効果は全株消失し、臨床効果は著効 1 例、有効 9 例で、やや有効と無効例はなかった。全例ともアレルギー、消化器症状、その他の副作用はなく、本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

若干の症例について以下に略記する。

症例 1 55歳, 女性, 体重 60 kg

昭和57年8月30日頃より左肩部痛, 発赤, 腫脹があり, 9月1日, 疼痛が強くなり来院した。左肩部腫と診断, 一部排膿し, 腫脹が著明でエレース軟膏を創部に塗布し, AT-2266 600 mg を分3にて投与した。膿の培養により *S. epidermidis* を得たが, その AT-2266 に対する MIC は 10^8 , 10^6 cells/ml にて 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示した。3日後菌の培養は陰性で, 5日にて略治し有効と判定した。

症例 8 24歳, 女性, 体重 53 kg

前日より左前腕疼痛, 腫脹があり, 57年12月6日, 疼痛が強くなって来院, 左前腕蜂窩織炎として, リバノール冷湿布を併用して, AT-2266 1日量 300 mg を分3にて投与した。3日にて治癒し著効と判定した。菌は採取できず, 起炎菌は不明である。

2. 胆道系感染症

Table 2 に 8 例の胆道感染症の成績を示した。うち 3 例は比較的軽症の外來症例で, 超音波診断および胆嚢造影にて結石の認められなかった症例で, 2 例は急性, 1 例は亜急性の胆嚢炎であった。他の 5 例は入院症例で, 全例胆石症を合併しており, 3 例は亜急性胆嚢炎 (うち 1 例は慢性腎炎を合併), 1 例は急性胆嚢炎, 1 例は胆嚢および総胆管結石を有する急性胆嚢・胆管炎であった。

全例に AT-2266 を 1 日量 600 mg 分 3 にて投与し, 投与期間は 6 日~10 日間であった。起炎菌の判明したものは 2 例で *E. coli* を得たが, AT-2266 に対する MIC は 10^8 , 10^6 cells/ml にて 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。細菌学的効果は 1 例は著明減少, 1 例は消失した。臨床効果は全例有効であり, 副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認めなかった。

入院例は全例, 症状の軽快後に手術を行ったが, うち 4 例にて術中採取した試料により, 術前に頓用せしめた AT-2266 の濃度測定を行った (Table 3)。手術当日に術前頓用した AT-2266 の量は 2 例が 400 mg, 2 例が 600 mg であったが, 総胆管胆汁内 AT-2266 濃度は, 投与後 110 分より 160 分で trace~20.8 $\mu\text{g/ml}$, 胆嚢胆汁内濃度は 120 分~155 分後で trace~31.0 $\mu\text{g/ml}$ であり, 胆嚢壁内濃度は 120 分~134 分後で 0.092~5.29 $\mu\text{g/g}$ であった。

症例について以下に略記する。

症例 11 47歳, 女性, 体重 55 kg

3 年前より慢性腎炎にて, 内科的治療を受け, 1 年前, 約 2 カ月間入院治療を受ける。昭和 57 年 6 月初旬より, 右上腹部痛があり, 胆石を指摘される。6 月 28 日疼痛が強くなり入院, 軽度の筋性防禦, 圧痛があり, AT-2266 600 mg を食後分 3 にて投与, 8 日間施行したが, 4 日にて症状は軽快し, 有効と判定された。57 年 7 月 6 日胆嚢摘出術を施行した。術前 AT-2266 400 mg を頓用せしめ, 術中採取した組織内濃度は, 総胆管胆汁で内服後 120 分で 20.8 $\mu\text{g/ml}$, その 3 分後 18.2 $\mu\text{g/ml}$, 4 分後 15.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した。内服後 120 分で穿刺により得た胆嚢胆汁内濃度は 31.0 $\mu\text{g/ml}$, 内服後 134 分に摘出した胆嚢胆汁では 20.4 $\mu\text{g/ml}$, 胆嚢壁内濃度は 5.29 $\mu\text{g/g}$ を示した。また内服後 158 分に摘出した炎症の存在せぬ虫垂壁内濃度は 3.60 $\mu\text{g/g}$ であった。胆汁の培養は陰性で起炎菌は不明であった。本症例の術前の肝機能は GOT 16, GPT 11, Al-p 8.6 であったが, 腎機能は BUN 23.5, S-Cr. 1.3 mg/dl と軽度の低下を認めた。本例の胆汁内濃度 および組織内濃度は他の症例に比べて高濃度であったが, 腎機能の低下も一因であろうと考えられる。胆嚢壁は肥厚し, 胆嚢管は開存していた。

症例 12 54歳, 男性, 体重 67 kg

昭和 57 年 4 月頃より右上腹部痛を時折訴え, 胆石を指摘されていた。前夜より疼痛が現れ, 6 月 28 日入院, 軽度の筋性防禦, 圧痛があり, AT-2266 600 mg 分 3 にて 7 日間投与した。4 日後症状軽快し有効と判定した。7 月 8 日手術を施行したが, 胆嚢壁の変化は中等度であったが, 胆嚢管は結石のため閉塞していた。術前 AT-2266 400 mg を頓用せしめ, 127 分後より 160 分までの総胆管胆汁内濃度は 0.224~0.253 $\mu\text{g/ml}$ を示した。内服後 145 分の胆嚢胆汁内濃度は 0.0978 $\mu\text{g/ml}$, 胆嚢壁内濃度は 0.112 $\mu\text{g/g}$ を示した。胆汁の培養は陰性で, 起炎菌は不明であった。

症例 13 60歳, 女性, 体重 57.5 kg

昭和 57 年 7 月頃より時折右上腹部痛があり, 8 月末に胆石を指摘され, 9 月 17 日, 圧痛, 筋性防禦中等度ありて入院, AT-2266 200 mg 1 日 3 回 10 日間投与を行った。4 日後症状は軽快し有効と判定された。9 月 30 日, 症状軽快後胆嚢摘出術を施行した。胆嚢壁の炎症程度は中等度で胆嚢管は閉塞を認めた。術前に AT-2266 600 mg 頓用後測定した総胆管内胆汁濃度および胆嚢内胆汁濃度は測定限界以下であった。内服後 155 分に摘出した胆嚢壁内濃度は 0.092 $\mu\text{g/g}$ であった。胆汁の菌培養は陰性で起炎菌は不明であった。

症例 14 57歳, 女性, 体重 33.5 kg

30 年前, 胃潰瘍にて胃切除を受けている。昭和 57 年 4 月頃より, 時折右上腹部痛があり, 内科医院にて胆嚢, 総胆管結石も指摘されていた。9 月 12 日疼痛のため内科に入院, CEX 1,500

Table 2 Clinical effect of AT-2266 after oral administration on biliary tract infection

Case, age (yr), sex and body weight (kg)	Diagnosis, remarks	AT-2266			Isolated organism MIC 10 ⁸ , 10 ⁵ cells/ml (μ g/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect
		Daily dose, Duration	days	Total dosis				
11. HK, 47 F, 55 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, chronic nephritis, cholecystectomy	600 mg (200 \times 3)	8	4.8 g	No growth	Unknown	Good	None
12. TS, 54 M, 67 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, cholecystectomy	600 mg (200 \times 3)	7	4.2 g	No growth	Unknown	Good	None
13. KS, 60 F, 57.5 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, cholecystectomy	600 mg (200 \times 3)	10	6 g	No growth	Unknown	Good	None
14. CK, 57 F, 33.5 kg	Acute cholecystitis, cholangitis with cholecyst-choledocholithiasis, cholecystectomy and choledochotomy with T-tube drainage	600 mg (200 \times 3)	8	4.8 g	<i>E. coli</i> 0.2, 0.2	(\equiv) \rightarrow (+)	Good	None
15. HT, 45 F, 56 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, cholecystectomy	600 mg (200 \times 3)	7	4.2 g	<i>E. coli</i> 0.2, 0.2	(+) \rightarrow (-)	Good	None
16. SN, 18 M, 72 kg	Acute cholecystitis, (outpatient)	600 mg (200 \times 3)	8	4.8 g	Unknown	Unknown	Good	None
17. TW, 40 F, 57 kg	Subacute cholecystitis, (outpatient)	600 mg (200 \times 3)	6	3.6 g	Unknown	Unknown	Good	None
18. TT, 25 M, 60 kg	Acute cholecystitis, (outpatient)	600 mg (200 \times 3)	6	3.6 g	Unknown	Unknown	Good	None

Table 3 AT-2266 concentration in common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall from patients with biliary tract infection after 400~600 mg oral administration

Case no., age (yr), sex and body weight (kg)	Diagnosis, remarks, isolated organism, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	AT-2266 concentration at indicated time after oral administration			Laboratory findings before operation
		Bile in common duct (μ g/ml)	Bile in gall bladder (μ g/ml)	Wall of gall bladder (μ g/g)	
11. HK, 47, F, 55 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis and chronic nephritis, cholecystectomy, AT-2266 400 mg oral administration	20.8 at 120' 18.2 at 123' 15.7 at 124'	31.0 at 120' (punctured) 20.4 at 134'	5.29 at 134' (++)** 3.60 at 158' (Appendix wall)*	RBC 385 Hb 12.1 Ht 39.0 WBC 4,500 S-GOT 16 S-GPT 11 Al-p 8.6 BUN 23.5 S-Cr. 1.3
12. TS, 54, M, 67 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, cholecystectomy, AT-2266 400 mg oral administration	0.224 at 127' 0.253 at 128' 0.253 at 136' 0.246 at 144' 0.239 at 160'	0.0978 at 145'	0.112 at 145' (++)**	RBC 410 Hb 13.7 Ht 41.0 WBC 4,400 S-GOT 18 S-GPT 17 Al-p 13.1 BUN 13.7
13. KS, 60, F, 57.5 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, cholecystectomy, AT-2266 600 mg oral administration	trace at 137' trace at 142'	trace at 155'	0.092 at 155' (++)**	RBC 413 Hb 13.6 Ht 39.5 WBC 6,100 S-GOT 14 S-GPT 7 Al-p 6.2 BUN 16.6
14. CK, 57, F, 33.5 kg	Acute cholecystitis, cholangi- tis with cholecyst choledo- cholithiasis, cholecystectomy and choledochotomy with T-tube drainage, AT-2266 600 mg oral administration, <i>E. coli</i> 0.2, 0.2	0.760 at 110' 0.820 at 112'	1.86 at 120'	0.092 at 120' (++)**	RBC 397 Hb 11.8 Ht 35.0 WBC 3,400 S-GOT 20 S-GPT 12 Al-p 5.9 BUN 15.3

*Not infected appendix wall, **Inflammatory degree of gall bladder wall
In cases 12 and 13, the cystic duct was obstructed.

mg 7日間の投与を受け一時軽快せるも再発した。十二指腸液より大量の大腸菌が認められていた。9月20日外科に転科し、AT-2266 200 mg 1日3回投与を8日間施行し、5日後症状は軽快し有効と判定した。10月1日手術を施行し、胆嚢摘出、総胆管切開、T-tubeによる総胆管ドレナージを施行した。胆嚢壁の炎症性変化は中等度で、胆嚢管は閉存を認めた。胆嚢胆汁の培養で *E. coli* を得た。AT-2266 に対する MIC は 10^8 , 10^8 cells/ml にて $0.2 \mu\text{g/ml}$ であったが菌数は少数であり、細菌学的効果も減少を認めた。

術前 AT-2266 600 mg を投与し 110 分後の総胆管胆汁内濃度は $0.760 \mu\text{g/ml}$, 112 分後の濃度は $0.820 \mu\text{g/ml}$ であった。120 分後に摘出した胆嚢の胆汁内濃度は $1.86 \mu\text{g/ml}$, 胆嚢壁濃度は $0.092 \mu\text{g/g}$ であった。

症例15 45歳, 女性, 体重 56 kg

昭和40年右卵巣嚢腫にて右卵巣摘出, 54年2月22日右乳癌にて右乳房切断, 放射線治療を受く。55年11月27日左卵巣摘出, 抗癌剤の内服治療を受けていた。57年11月22日, 突然右上腹部痛, 発熱, 嘔吐が現れ, 急性胆嚢炎として内科医院に入院, CEZ 2g 1日2回の点滴静注を14日間受け, 一時軽快せるも再発し12月6日外科に転科した。筋性防禦, 圧痛があるため AT-2266 200 mg 1日3回の投与を7日間施行し, 4日後に症状は消失し有効と判定した。内科医院にて十二指腸液より *E. coli* が得られたが, AT-2266 に対する MIC は 10^8 , 10^8 cells/ml にて $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。12月21日に手術を施行したが, 手術の胆嚢胆汁の培養は陰性で, 起炎菌は消失したものと認められた。

外来症例の3例は比較的軽症例であったので詳細は省略するが, 全例有効と判定された。

3. 急性限局性腹膜炎

Table 4 に急性虫垂炎に合併した3例の限局性腹膜炎および胆道系手術後, 胃痛手術後の各1例の限局性腹膜炎に対する AT-2266 の臨床効果成績を示した。AT-2266 の投与は, 1回 200mg 1日3回食後内服を原則としたが, 急性虫垂炎の3例は, 術前に組織内濃度測定のために AT-2266 400~600 mg の投与を傾用して行っている。また手前直後は内服が不能のために症例20および21では, 一時 AT-2266 の投与を中止し CET 2g の点滴静注を行っている。起炎菌は全例より分離され *E. coli* 4例, *P. aeruginosa* 1例を得たが, AT-2266 に対する MIC は *E. coli* は 10^8 , 10^8 cells/ml で $0.2 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* は 1.56 および $0.78 \mu\text{g/ml}$ を示した。臨床効果は1例において著効と判定され, 他の4例は有効と判定された。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異状は認められなかった。また急性虫垂炎の組織内濃度は Table 5 に示した。

症例について以下に略記する。

症例19 35歳, 女性, 体重 60 kg

57年7月3日早朝より腹痛があり, 筋性防禦中等度にて急性虫垂炎と診断され, 入院, 手術を施行した。虫垂の炎症性変化は中等度で, 膿腫状を呈し, 限局性腹膜炎を合併していた。術前 AT-2266 400 mg を傾用せしめ, 虫垂切除を行ったが, 120 分後の虫垂内濃度は $0.154 \mu\text{g/g}$, 虫垂内胆汁内濃度は trace であった。手術当日術後は抗生剤を使用せず, 翌朝より AT-2266 200 mg 1日3回の内服を行った。起炎菌として *E. coli* を得たが, 3日後の分泌液の培養は陰性で消失と認められた。AT-2266 の投与日数は計7日間であるが, 症状は3日にて転快し, 著効と判定した。

症例20 21歳, 男性, 体重 58 kg

前夜より腹痛, 嘔気があり57年8月18日入院, 手術を行った。虫垂の変化は中等度であったが, 膿腫状となり, 限局性腹膜炎を合併していた。術前 AT-2266 600 mg を傾用後, 虫垂切除を施行したが, 内服後80分の虫垂壁内濃度は $0.337 \mu\text{g/g}$ であった。手術当日の術後と翌日に3回, CET 2g の点滴静注を施行し, 手術後2日目より AT-2266 200 mg 1日3回投与を5日間施行した。起炎菌として *E. coli* を得たが, 3日後の培養は陰性で, 臨床効果も有効と判定した。

症例21 12歳, 女性, 体重 50 kg

前夜より腹痛, 嘔吐を訴え, 57年10月1日入院, 手術を施行した。虫垂の変化は中等度であったが, 限局性腹膜炎を合併していた。術前 AT-2266 600 mg を傾用後虫垂切除を施行したが, 内服後30分の虫垂壁内濃度は $1.40 \mu\text{g/g}$, 90分後の血中濃度は $1.37 \mu\text{g/ml}$ であった。手術当日の術後と手術翌日に各1回, CET 2g の点滴静注を施行し, AT-2266 は手術翌日200 mg 1回, 2日目より 200 mg 1日3回の投与を4日間施行した。起炎菌として *E. coli* を得たが, 4日後には消失しており, 臨床効果も有効と判定された。

症例22 45歳, 男性, 体重 56 kg

57年10月下旬, 黄疸を指摘され, 内科にて総胆管結石を発見され, 57年11月11日入院, 12月7日, 胆嚢摘出, 総胆管 T-tube ドレナージを施行した。術後, 胆管炎の治療のために CPZ 1日4g を点滴静注にて施行, 57年12月24日より CEX 1.5g 内服に変更し, 58年1月7日 T-tube を抜管した。58年1月8日より, 胆汁瘻より胆汁洩出の増加, 筋性防禦, 圧痛, 腹痛が現れ, AT-2266 600 mg 分3にて投与し7日間施行したが, 4日後症状軽快し, 起炎菌の *E. coli* も消失し有効と判定した。

症例23 73歳, 男性, 体重 56.5 kg

57年10月28日入院, 早期胃癌にて11月12日胃切除術を施行した。術後 CMZ 1日4g を施行していたが, 57年11月22日, 右上腹部ドレーンより大量の排膿があり, MT-141 1g 1日2回8日間使用し, やや有効であったが, 11月30日より CTX 1g 1日

Table 4 Clinical effect of AT-2266 after oral administration on acute peritonitis

Case, age (yr), sex and body weight (kg)	Diagnosis, remarks	AT-2266			Isolated organism MIC 10 ⁶ , 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect
		Daily dose, Duration	days	Total dosis				
19. NT, 35 F, 60 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis, appendectomy	400 mg (400 \times 1)	1	4.0 g	<i>E. coli</i> 0.2, 0.2	(H) \rightarrow (-)	Excellent	None
		600 mg (200 \times 3)	6					
20. SH, 21 M, 58 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized Peritonitis, appendectomy CET 2 g i. v. d. 3 times between AT-2266 treatment	600 mg (600 \times 1)	1	3.6 g	<i>E. coli</i> 0.2, 0.2	(H) \rightarrow (-)	Good	None
		600 mg (200 \times 3)	5					
21. RS, 12 F, 50 kg	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis, appendectomy, CET 2 g i. v. d. 2 days after operation	600 mg (600 \times 1)	1	3.2 g	<i>E. coli</i> 0.2, 0.2	(H) \rightarrow (-)	Good	None
		200 mg (200 \times 1)	1					
		600 mg (200 \times 3)	4					
22. NS, 45 M, 56 kg	Acute localized peritonitis after T-tube drainage due to choledocholithiasis with obstructive jaundice, CEX 1.5 g for 15 days before AT-2266 treatment	600 mg (200 \times 3)	7	4.2 g	<i>E. coli</i> 0.2, 0.2	(+) \rightarrow (-)	Good	None
		600 mg (200 \times 3)	8	4.8 g	<i>P. aeruginosa</i> 1.56, 0.78	(+) \rightarrow (-)	Good	None
23. NK, 73 M, 56.5 kg	Acute localized peritonitis after gastrectomy due to early gastric cancer, CET 2 g i. v. d., TOB 60 mg i. m. for 10 days before AT-2266 treatment	600 mg (200 \times 3)	8	4.8 g	<i>P. aeruginosa</i> 1.56, 0.78	(+) \rightarrow (-)	Good	None

Table 5 AT-2266 concentration in serum and tissues from patients with acute appendicitis after oral administration of 400~600 mg of AT-2266

Case no., age (yr), sex and body weight (kg)	Diagnosis, remarks, isolated organism, MIC 10 ⁸ , 10 ⁹ cells/ml (μ g/ml)	AT-2266 concentration at indicated time after oral administration			Laboratory findings before operation
		Serum (μ g/ml)	Wall of appendix (μ g/g)	Pus in appendix (μ g/ml)	
19. NT, 35, F, 60 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 0.2, 0.2 appendectomy, AT-2266 400 mg oral administration		0.154 at 120'	trace at 120'	RBC 425 Hb 12.9 Ht 39.5 WBC 9,800 S-GOT 25 S-GPT 20 Al-p 7.6 BUN 9.8
20. SH, 21, M, 58 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 0.2, 0.2 appendectomy, AT-2266 600 mg oral administration		0.337 at 80'		RBC 495 Hb 15.3 Ht 40.0 WBC 11,000 S-GOT 25 S-GPT 20 Al-p 7.6 BUN 20.0
21. RS, 12, F, 50 kg	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 0.2, 0.2 appendectomy, AT-2266 600 mg oral administration	1.37 at 90'	1.40 at 30'		RBC 410 Hb 13.6 Ht 40.0 WBC 12,700 S-GOT 20 S-GPT 15 Al-p 8.7 BUN 15.3

2回投与し、TOB 60 mgを瘻孔より局所注入を行った。起炎菌として *P. aeruginosa* を得たが、全身症状軽快後AT-2266 600 mg分3に変更し8日間投与した。3日後起炎菌は消失し、4日にて症状も軽快し有効と判定した。

4. 症例のまとめおよび副作用

新経口合成抗菌剤 AT-2266により、皮膚軟部組織感染症10例、胆道系感染症8例、各種の原因による急性限局性腹膜炎5例、計23例に対して、1回100~200 mg、1日3回、4~10日間の投与を施行して治療を行った。臨床効果は著効2例、有効21例の成績を得た。やや有効、無効例は認められなかった。全例有効以上で有効率100%の好成績であった。

起炎菌として、13例より *E. coli* 9株、*S. aureus* 2株、*S. epidermidis* および *P. aeruginosa* 各1株、計13株を得た。AT-2266に対するMICは、*E. coli* が10⁸, 10⁹ cells/mlで0.39~0.2 μ g/mlであったが大部分は0.2 μ g/mlを示した。*S. aureus* で0.78~0.39 μ g/ml、*S. epidermidis* は0.78 μ g/ml、*P. aeruginosa* は1.56~0.78 μ g/mlであった。胆嚢炎の1例は減少を示したが、他は全例起炎菌の消失を認めた。

副作用としては、アレルギー、消化器症状、循環器症状等の副作用は認められず、Table 6に示すごとく、本剤によると思われる臨床検査値の異状は認められなかった。

Table 6 Laboratory findings before and after AT-2266 treatment on infectious diseases

Case age, sex	RBC (10 ⁶)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		S-GOT		S-GPT		Al-p		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. 55 F	435	450	13.7	13.9	38.5	39.0	8,800	4,500	20	15	18	12	5.8	5.4	15.6	9.8
2. 21 F	405	410	13.7	13.6	38.5	38.0	7,800	5,000	25	12	20	10	5.8	4.8	9.5	11.3
3. 15 F	425	430	12.6	12.6	38.5	38.0	7,000	6,000		15		10		6.8	18.5	11.3
4. 65 F	365	370	11.8	12.1	37.5	38.0	7,500	4,500	20	15	15	10	6.5	5.8	15.1	10.3
5. 33 F	421	430	13.5	13.6	38.5	38.0	6,500	4,500	25	18	20	15	6.5	5.8	15.0	11.3
6. 35 M	485	490	14.1	14.2	39.5	38.0	7,800	4,500	18	15	15	10	7.6	6.6	10.1	9.8
7. 25 F	425	438	14.1	14.3	38.5	39.0	8,600	5,000	25	20	20	15	7.6	6.5	9.8	11.3
8. 24 F	435	444	14.3	14.3	39.5	39.0	7,800	5,000	30	20	25	18	8.3	7.3	10.1	11.6
9. 21 F	425	444	14.3	14.5	39.5	39.5	7,800	4,500	18	15	15	10	6.5	5.3	15.1	10.3
10. 71 M	455	460	13.9	14.1	38.5	38.0	7,000	4,300			30			7.6	15.0	10.5
11. 47 F	370	385	11.8	12.1	40.0	39.0	8,900	4,500	25	16	20	11	10.7	8.6	25.5	23.5
12. 54 M	425	410	14.1	13.7	39.5	41.0	7,800	4,400	25	18	20	17	12.5	13.1	18.5	13.7
13. 60 F	430	413	13.8	13.6	40.0	39.5	9,000	6,100	35	14	23	9	7.8	6.2	18.5	16.6
14. 57 F	405	397	12.1	11.8	40.0	35.0	9,500	3,400	33	20	28	12	10.8	5.9	20.5	15.3
15. 45 F	405	390	13.9	14.1	40.0	39.5	9,700	8,800	45	35	35	25	9.8	8.6	18.5	15.0
16. 18 M	485	490	14.3	14.5	40.0	38.5	9,000	4,000	20	18	18	15	7.5	6.8	11.3	10.6
17. 40 F	435	445	14.1	13.9	40.0	38.5	8,000	4,300	15	10	10	10	6.5	5.8	15.3	10.6
18. 25 M	505	495	15.3	14.9	41.5	38.5	9,000	4,600	35	20	28	18	8.3	7.5	18.0	11.6
19. 35 F	425	430	12.9	13.1	39.5	38.5	9,800	4,500	25	15	20	10	7.6	5.3	9.8	10.3
20. 21 M	495	505	15.3	15.1	40.0	38.5	11,000	4,500	25	15	20	10	7.6	5.7	20.0	12.3
21. 12 F	410	425	13.6	13.7	40.0	38.5	12,700	4,500	20	15	15	10	8.7	6.5	15.3	9.8
22. 45 M	435	455	13.6	14.1	38.5	38.5	4,000	4,100	45	20	35	10	12.5	9.8	15.0	12.5
23. 73 M	385	401	12.7	13.1	37.0	38.5	5,000	4,000	25	18	20	15	6.8	6.5	9.5	11.5

B : before, A : after treatment of AT-2266

III. 考 察

抗生剤の臨床効果を検討するに当って、対象患者における起炎菌の分離同定、その薬剤に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の検索を行うとともに、患者に投与して臨床効果の検討を行うことが通例であるが、この際その患者における吸収排泄の動態、とくに目的とする病巣における薬剤動態を検索できれば極めて有意義であるといえる。化学療法施行時の人体内における吸収、排泄の動態は、血中濃度の推移、尿よりの排泄動態について検索さ

れているのが一般である。しかし、抗菌剤が感染症の治療を目的としている以上、目標とする感染、炎症病巣内の濃度、特にその動態がより重要な意義を有するといえる。しかし、これを人体内において検索することはほとんど不可能で、投与後の一定時点での濃度検索値の多数の集積によって検討する他はなく、これらの研究それぞれが有意義であるといえよう。

今日まで多くの研究者によって、各種の化学療法剤の組織内濃度の検索が行われている⁵⁻¹⁹⁾。胆汁への抗菌剤

移行の検索は、通常、経皮肝内胆管造影時の、あるいは T-tube による総胆管ドレナージの際の排泄胆汁によって施行されている。しかし、これらの胆汁瘻時の胆汁排泄動態は、胆管内圧等で手術時の動態とは異っており、手術時には麻酔による影響はあるにせよ、炎症の存在している人体の病態生理像をそのまま有しているといえる。したがって、総胆管内胆汁へ移行した抗菌剤の動態は、手術時に採取したもので検討することが望ましいといえよう。

また、外科系の各科において、手術によって切除する組織のうち、炎症を有しないものより、軽度から重篤な炎症を有する定型的な炎症組織は虫垂以外にはなく、急性虫垂炎における抗菌剤組織内濃度の検索は、炎症と抗菌剤との関連を検討するためには、きわめて有意義であるといえよう。

AT-2266 は大日本製薬株式会社にて開発合成された新しい Pyridonecarboxylic acid 誘導体であり、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する内服合成抗菌剤の一つである。

本剤は殺菌的に作用し、グラム陽性菌から緑膿菌、セラチアを含むグラム陰性菌、ブドウ糖非発酵菌、マイコプラズマなどに抗菌力を示す広域合成抗菌剤であり、抗菌力はこの系統の薬剤の中では最も強い部類に属し、緑膿菌やグラム陰性菌に対する抗菌作用は、GM より強い。動物における試験ですぐれた感染防禦効果を示す。抗生物質との間に交差耐性を示さず、Nalidixic acid (NA) 耐性菌にも有効である。

経口投与した際の消化管からの吸収は良好で、血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期はほぼ 4～6 時間である。生体内でほとんど代謝されずに、24 時間で約 65% が尿中に回収される。本剤の特徴の一つに良好な組織内移行があり、動物実験では腎が最良で、次いで肝、肺に移行し、脳、脊髄の中中枢神経系を除く全身の組織に良好な移行性を示す。腎排泄型であるが、一部は胆汁中に排泄され、胆汁移行の比較的良好な薬剤である。一般薬理、毒性等の試験において、安全性の高いことが確認され、臨床における有用性が期待されている。AT-2266 の蛋白結合率はヒト血清において $31.9 \pm 1.1\%$ である^{1),2)}。

本剤を皮膚軟部組織感染症 10 例、胆道系感染症 8 例、急性虫垂炎その他の原因による急性限局性腹膜炎 5 例の計 23 例に使用した。うち外来例は 13 例、入院は 10 例であった。

1 回投与量は 100～200 mg であるが 100 mg 投与が 6 例、他は 200mg である。100mg 投与例は外来患者の比

較的軽症である皮膚軟部組織感染症であった。全例食後に 1 日 3 回分服を施行した。しかし、急性虫垂炎の 3 例では、虫垂組織内 AT-2266 濃度を測定するために 1 例は 400 mg、2 例は 600 mg を術前に頓用せしめ、術後は、手術直後の内服は困難なために、2 例において、CET 2g の点滴静注を 2 および 3 回施行し、この間 AT-2266 の内服を中止したが、他の 1 例では、手術当日は術前頓用の 400 mg のみ、翌日より 1 回 200 mg 1 日 3 回投与を施行し、他剤の併用は行わなかった。投与日数は 4～10 日間であるが、4 日間投与が 4 例、5 日 4 例、6 日 5 例、7 日 5 例、8 日 4 例、10 日 1 例である。

起炎菌として得られた分離菌は 13 例より、*E. coli* 9 株、*S. aureus* 2 株、*S. epidermidis* および *P. aeruginosa* 各 1 株を得た。AT-2266 に対する MIC は 10^8 , 10^8 cells/ml にて *E. coli* は $0.39 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、*S. aureus* は $0.78 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ 、*S. epidermidis* は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* は $1.56 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。大部分をしめる *E. coli* では 1 例が $0.39 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、1 例が $0.39 \mu\text{g/ml}$ であったが他はすべて $0.2 \mu\text{g/ml}$ を示した。これらの MIC は最近開発された第三世代の Cephem 剤に近い強い抗菌力であり、本剤の有用性が期待される裏付けとなるといえる。

23 例の臨床効果は、著効 2 例、有効 21 例であって、やや有効、無効例はなかった。分離された起炎菌の MIC よりみても、この成績は本剤の有用性を示唆するものといえよう。

胆道系感染症のうち 4 例において、胆汁および組織内濃度の検索を行った。AT-2266 400～600 mg 頓用内服後 110 分～160 分における総胆管胆汁内濃度は trace～ $20.8 \mu\text{g/ml}$ を示した。症例 11 では $15.7 \sim 20.8 \mu\text{g/ml}$ の比較的高濃度を示したが、他の例では、 $0.224 \sim 0.820 \mu\text{g/ml}$ と比較的低濃度を示した。本剤は内服剤であり、内服後の血中濃度のピーク値が 2～4 時間であるために、麻酔の影響もあって吸収が悪くなり、低濃度を示したものと考えられる。新薬シンポジウムにおける T-tube 排泄胆汁における成績では、この中間の値を示すものが多く、症例 11 では、腎機能の低下による腎排泄が減少したために高値を示したと考えられる。胆嚢内胆汁への移行は、胆嚢管閉塞のない症例 11、14 では総胆管胆汁よりも高濃度を示した。胆嚢壁内濃度は 120 分より 134 分で $0.092 \sim 5.29 \mu\text{g/g}$ を示した。症例 11 の虫垂壁内濃度は内服後 158 分で $3.60 \mu\text{g/g}$ を示した。この虫垂は炎症のない虫垂で腎機能の低下による排泄不良のため高濃度を示したと考えられるが、一方 AT-2266 の組織移行の良好性を裏付けたものといえる。

急性虫垂炎の3例では400 mg および600 mg 内服後の虫垂壁内濃度を検索した。虫垂の変化は中等度で3例とも略同程度であったが、内服後30分より120分で0.154~1.40 $\mu\text{g/g}$ の濃度を認めた。症例21の血中濃度は内服後の90分で1.37 $\mu\text{g/ml}$ を示した。AT-2266 の血中濃度のピーク値は内服後1~2時間にあり、組織内移行濃度のピーク値に達するのは、血中濃度ピーク時間よりも遅れると考えられるので、虫垂組織内濃度は今回の実測値よりも高濃度に達するものと推定される。また本剤の血中濃度持続時間の長いことも(半減期4~6時間)組織内移行の良好性を推定させる要素となる。

これらの炎症組織内濃度は、起炎菌のMICの大部分をカバーできるものと考えられ、臨床使用例の効果が、著効2例、有効21例で、有効率100%となったのも当然と考えられる。

副作用としてアレルギー、消化器症状、その他の特異なる症状はなく、Table 6 に示すごとく本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

したがって本剤は、皮膚軟部組織感染症、胆嚢炎腹膜炎等に使用して、有用な抗菌剤といえる。

謝 辞

稿を終えるに当たり、組織内濃度の測定に当たられた大日本製薬株式会社総合研究所の諸氏に深謝する。

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ. AT-2266, 大阪, 1983
- 2) AT-2266 概要, 大日本製薬株式会社, 1982
- 3) 上田 泰, 眞下啓明編: 今日の化学療法, 合成抗菌剤(塩田憲三), 352~361頁, ライフサイエンス社, 1980
- 4) 上田 泰, 眞下啓明編: 今日の化学療法, 感染症原因菌の動向(清水喜八郎), 3~13頁, ライフサイエンス社, 1980
- 5) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline 静注液の組織内濃度について. *Jap. J. Antibiotics* 28: 775~777, 1975
- 6) NAKAMURA T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI and E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 26: 377~378, 1978
- 7) NAKAMURA T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI and E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 27(Suppl. 4): 202~205, 1979
- 8) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について。とくに炎症組織内濃度の経時的変化について。 *Chemotherapy* 27: 275~282, 1979
- 9) NAKAMURA T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients

after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemoth. Inf. Dis., Proc. 11th ICC and 19th ICAAC, Amer. Soc. Microb., Vol. I*: 236~238, Oct. 1-5, 1979(Boston)

- 10) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandole の人組織内濃度について。特に炎症組織内動態について。 *Chemotherapy* 27 (Suppl. 5): 348~353, 1979
- 11) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 笠井一弘, 重柄幹夫, 藤本和巳: Cefotaxime の人組織内濃度について。特に炎症組織内動態について。 *Chemotherapy* 28 (Suppl. 1): 81~88, 1979
- 12) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄: 6059-S の人組織内濃度について。特に筋注による組織内動態。 *Chemotherapy* 28 (Suppl. 7): 263~273, 1980
- 13) NAKAMURA T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE: Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. *Antimicrob. Agents and Chemoth.* 18: 980~982, 1980
- 14) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: Cefoperazone の人組織内濃度について(特に組織内動態について)。 *Chemotherapy* 29: 637~645, 1981
- 15) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘: Cefmenoxime (SCE-1365) の炎症組織内濃度について。 *Chemotherapy* 29 (Suppl. 1): 225~239, 1981
- 16) HASHIMOTO I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemoth. & Immunoth. Proc. 12th ICC, Amer. Soc. Microb. Vol. I*: 358~360, July 19-24, 1981 (Florence)
- 17) NAKAMURA T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Dibekacin Concentration in infected tissues from patients after intramuscular injection and intravenous drip infusion. *Current Chemoth. & Immunoth. Proc. 12th ICC, Amer. Soc. Microb. Vol. II*: 815~817, July 19-24, 1981 (Florence)
- 18) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斉藤美知子, 八反田薫, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 出口浩一: Gentamicin 点滴静注の臨床的研究。 *Jap. J. Antibiotics* 36: 55~70, 1983
- 19) 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 奥田隆夫: Cefpiramide (SM-1652) の人組織内濃度について。 *Chemotherapy* 31 (Suppl. 1): 169~179, 1983

STUDIES ON AT-2266 TISSUE CONCENTRATION
AND CLINICAL EFFICACY ON INFECTIOUS DISEASES

IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA, TAKASHI NAKAMURA
and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital
(St. Franciscan Missionaries of Mary)

EIICHI BEKKI and MICHIKO SAITOH
Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital
(St. Franciscan Missionaries of Mary)

MASANORI YOSHIMOTO, HIROYUKI NISHINDAI, YOSHIMI NAKANISHI
and YOICHI KASAI

First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University

A new antibiotic synthesized drug of pyridonecarboxylic acid group, AT-2266 for oral administration, having a broad spectrum of highly antibacterial activity against various bacterial species, including *H. influenzae* and *P. aeruginosa*. AT-2266 was administered orally in a dose of 100 to 200 mg 3 times a day for 4 to 10 days to 23 patients with infectious diseases. They were 10 cases with infectious diseases of skin and soft tissues, 8 cases with biliary tract infection and 5 cases with acute localized peritonitis. The clinical response was rated excellent in 2 cases, good in 21 cases and fair and poor in none. No adverse effects were observed.

In 7 cases of them, 4 cases with acute or subacute cholecystitis and 3 cases with acute localized peritonitis due to appendicitis, AT-2266 was administered orally in a dose of 400 to 600 mg before the operation, and tissue specimens and body fluid samples were taken during the operation. AT-2266 concentrations were determined by bioassay using *E. coli* Kp strain as the test organism. AT-2266 concentration in common duct bile ranged from trace to 20.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 110 to 160 minutes after administration. AT-2266 level in the gall bladder bile ranged from trace to 31.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 120 to 155 minutes after administration. That in gall bladder wall ranged from 0.092 to 5.29 $\mu\text{g}/\text{g}$. AT-2266 level in infected appendix wall ranged from 0.154 to 1.40 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 30 to 120 minutes after administration. These values were superior to the MICs of almost all of the organisms which were isolated from these cases.

Therefore, AT-2266 appears to be a very useful drug when used for chemotherapy on acute peritonitis, biliary tract infection and skin and soft tissue infectious diseases.