

外科領域における新 Pyridonecarboxylic acid 誘導体 AT-2266 の臨床的検討

中山一誠

日本大学医学部第3外科

秋枝洋三

秋枝病院外科

渡辺哲弥

板橋中央総合病院外科

鈴木俊明

要町病院外科

糸川冠治

瀬谷中央病院外科

55症例の主として浅在性化膿疾患に対する AT-2266 の臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. 病巣分離菌として、*S. aureus*、*S. epidermidis* が最も多く検出され、それらの感受性分布のピークは 10^8 cells/ml 接種時でそれぞれ $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 主治医判定による総合効果は著効5例、有効43例、やや有効4例、無効3例であり、有効率87.3%であった。比較的症例の多かった瘰癧、感染性粉瘤、創感染、癰、膿瘍に対する有効率は66.7~100%であった。前投薬無効例に対する AT-2266 の有効率は87.5%（8例中7例）であった。

臨床症状の推移と外科的処置の有無を考慮して、今回新たに作成した統一判定基準による総合効果は著効16例、有効28例、やや有効6例、無効4例で有効率81.5%であった。個々の症例で主治医判定と統一判定で大きな差異はなかった。

3. 細菌学的効果判定が可能であった55症例中48例で除菌効果が認められた。その消失率は87.3%であった。分離菌別では *S. aureus* 23株中20株（87%）、*S. epidermidis* 11株中9株（81.8%）が消失した。

4. 外科的処置併用の有無で総合効果、細菌学的効果とも大きな差異は認められなかった。

5. 副作用として60症例中3例（5%）に4件の副作用を認めた。その内訳は嘔気3件、心窩部痛1件である。臨床検査では、本剤による異常変動は認められなかった。

6. 有用性判定では有用率85.5%であった。

7. これらの成績から AT-2266 は浅在性化膿性疾患に対して1日量 600 mg 投与で有効かつ安全な薬剤と考えられた。

新ピリドンカルボン酸誘導体である合成抗菌剤 AT-2266 は大日本製薬（株）にて開発された¹⁾。化学構造上、6位にフッ素、7位にピペラジン環を有している（Fig. 1）。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し優れた抗菌力を有している。

今回、AT-2266 の主として浅在性化膿性疾患に対する臨床効果、安全性および有用性について検討するとともに、これらの患者から分離された菌の感受性分布も検討した。

本試験は日本大学医学部第3外科、秋枝病院外科、板橋中央総合病院外科、要町病院外科および瀬谷中央病院による共同研

究である。

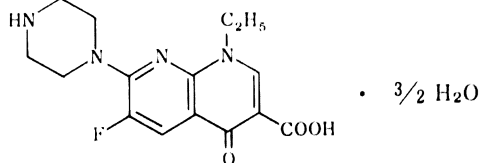
I. 病巣分離菌の感受性分布

1. 材料および方法

AT-2266 投与前後の患者の病巣膿汁から分離した *Staphylococcus aureus* および *Staphylococcus epidermidis* に対する本剤の MIC を測定した。

菌の分離は、分離培地として Blood agar（血液寒天培地）、MacConkey agar、Chocolate agar（チョコレート寒天培地）を用い、37°C で48時間培養し、陰性の場合にはさらに48時間培養した菌を、腸内細菌の場合には

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



Chemical name: 1-ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid sesquihydrate

Molecular formula: C₁₈H₁₇FN₄O₃·3/2H₂O

Molecular weight : 347.35

ID-20EB kit, ブドウ糖非発酵菌の場合には Minitek system, またその他の菌は Conventional method を用いて行った。MIC の測定は日本化学療法学会標準法²⁾に従い寒天平板希釈法により 10⁸ cells/ml および 10⁹ cells/ml 接種により行った。

2. 成績

投与前の細菌検査により, 60例中55例から80株が分離同定された。内訳は, *S. aureus* 23株, *S. epidermidis* 11株, その他のグラム陽性菌 8 株, *Klebsiella pneumoniae* 5 株, *Escherichia coli* 4 株, その他のグラム陰性菌19株, および嫌気性菌10株の合計80株であった (Table 1)。このうち分離株数の多かった *S. aureus*, *S. epidermidis* の感受性分布を他の抗菌剤とともに測定した。その結果, *S. aureus* 22株の感受性分布のピークは 10⁸ cells/ml, 10⁹ cells/ml 接種でそれぞれともに, 1.56 μg/ml であった (Fig. 2)。*S. epidermidis* 11株では, 10⁸ cells/ml, 10⁹ cells/ml ともに, そのピークは 0.78 μg/ml であった (Fig. 3)。

II. 臨床検討

1. 試験方法

臨床試験を開始するにあたり, 概略以下のように実施要綱を定めた。

1) 対象

昭和57年8月から昭和57年10月までの期間に上記施設を受診した浅在性化膿性疾患を有する患者を主対象とする。

対象患者の条件は年齢16歳以上の成人とするが, 次の項目に該当する患者は除外する。

- (1) 極めて重篤な症例
- (2) 高度の腎および肝機能障害のある症例
- (3) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人
- (4) 授乳中の婦人
- (5) その他, 主治医が本剤の投与を不適当と判断し

Table 1 Strains appeared before AT-2266 treatment

Organism	No. of strains
<i>S. aureus</i>	23
<i>S. epidermidis</i>	11
<i>S. pyogenes</i>	1
<i>S. anginosus</i>	1
<i>S. agalactiae</i>	1
<i>S. faecalis</i>	4
<i>S. intermedius</i>	1
Sub total	42
<i>E. coli</i>	4
<i>P. aeruginosa</i>	3
<i>P. maltophilia</i>	2
<i>C. freundii</i>	1
<i>C. diversus</i>	1
<i>K. pneumoniae</i>	5
<i>E. cloacae</i>	2
<i>P. vulgaris</i>	3
<i>P. mirabilis</i>	2
<i>P. morganii</i>	1
<i>S. marcescens</i>	1
<i>A. calcoaceticus</i>	3
Sub total	28
<i>P. anaerobius</i>	1
<i>P. intermedius</i>	2
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1
<i>P. prevotii</i>	2
<i>P. magnus</i>	2
<i>P. asaccharolyticus</i>	1
<i>B. fragilis</i>	1
Sub total	10
Total	80

た症例

原則として, 投薬に先立ち被験者に本試験の主旨を説明し, 同意を得た上で投薬する。

2) 薬剤および投与方法

製剤としては, AT-2266, 1錠 100 mg (力価) を使用する。

投与方法は, 通常, 1日量 600 mg を分3にて食後経口投与とする。投与期間は原則として1週間とする。ただし, 疾患の重症度により投与期間は主治医が調整できる。

併用薬剤に関しては原則として他の抗菌剤の併用は行

Fig. 2 Susceptibility distribution of clinical isolates to AT-2266

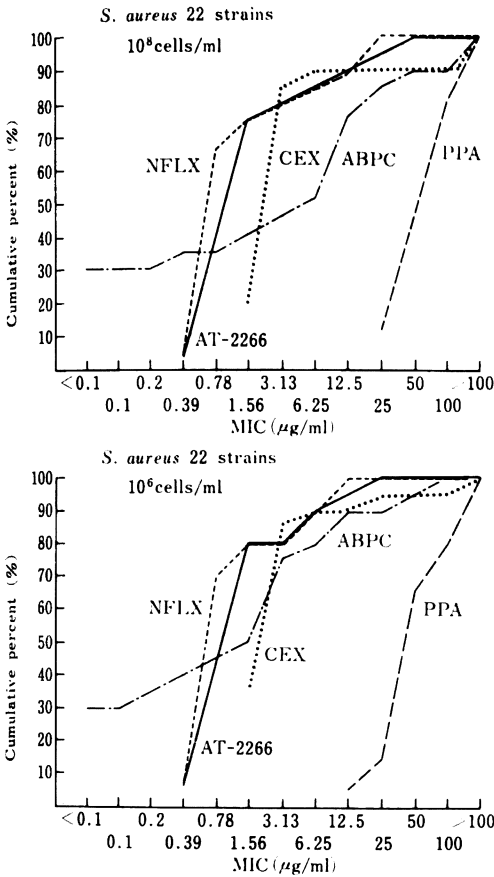
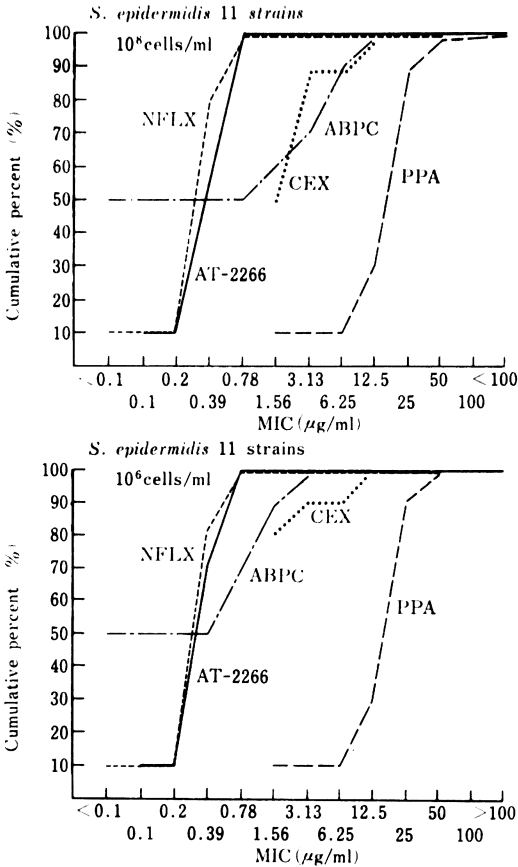


Fig. 3 Susceptibility distribution of clinical isolates to AT-2266



わない。また、解熱剤、消炎鎮痛剤、トローチ剤の併用も原則として行わない。なお、患者の状態により止むを得ず他の製剤を併用した場合には、薬剤名、投与量、投与期間などを記録する。

3) 検討内容

① 検討項目

i. 自・他覚的所見：発赤、疼痛、硬結、熱感、腫脹、排膿の6項目について初診時（0日目）、3日目、5日目および7日目に観察を行う。これらの項目は $\pm$, $+$, $++$ の4段階に評価する。

ii. 外科的処置：切開排膿などの外科的処置を施行した場合、その内容を必ず記録する。

iii. 細菌学的検索：細菌の分離、同定およびMICの測定をAT-2266投与前後に行う。

iv. 臨床検査：AT-2266投与前後に施行する。

v. 副作用：試験期間中に異常と考えられる症状、検

査値が発現した場合は、その症状、程度、発現時期、処置および経過、治験薬との因果関係を判定し本剤投与中止後もできる限り正常に復するまで追跡する。

② 検討時期

初診時（0日目）、AT-2266投与3日目、5日目および7日目に行う。

4) 投与の中止

無効例、副作用発生例など、主治医が投与継続を不適当と判断した場合は、本剤の投与を中止し、中止時に所定の検査を行う。

5) 効果判定

① 主治医判定

i. 総合効果：外科的処置の有無、臨床症状の推移、菌の消長などから、各主治医が著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定する。

ii. 有用性：臨床効果、細菌学的効果、副作用の有無、

前薬に対する効果との比較、実地臨床上の印象などから非常に満足、満足、まずまず、不満、非常に不満の5段階に判定する。

② 統一判定

i. 細菌学的効果判定：投与前後の細菌学的検査により、消失、減少、菌交代、不変に判定する。なお、投与前に検査が実施されなかったか陰性であった場合、あるいは投与前に菌が検出され投与後に排膿があるにもかかわらず、検査が実施されなかった場合は不明とする。また、投与前に菌が検出され、投与後に排膿消失のため、検査が実施できなかった場合は消失と判定する。

ii. 総合効果：各臨床症状に、その程度に応じて2+ (3点)、+(2点)、±(1点)、-(0点)の評定を与えて0日目、3日目、5日目の各観察日毎に評点を合計し、下記のようにその評点の推移から著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定する。この際3日目の所見がない場合には4日目を、5日目の所見がない場合には6日目の所見を採用することとした。

判定基準設定にあたっては、以下の点に留意した。すなわち、3日目判定では初診時評点の軽快率に重点を置き、初診時評点の3/4、1/2、および1/4以上が軽快、および3/4以上が残存の4段階に区分した。また5日目判定では、評点の残存（治癒の程度）に重点を置き、残存臨床症状の合計評点が0（完治）、1～3点、4～6点、7～9点および10点以上の5段階に区分し、3日目と5日目判定とを組み合わせて判定した。また、効果判定に際して、外科的処置の併用は症状の軽快度に与える影響が大きいと考えられるため、外科的処置を併用しなかった場合より基準を厳しくした。

(a) 外科的処置を併用しない場合

著効：3日目判定で初診時評点の3/4以上が軽快し、さらに5日目判定での評点が3点以下のもの、および3日目判定で1/2以上が軽快し、5日目判定では完治（評点0）したものの。

有効：3日目判定で初診時評点の1/2以上が軽快し、さらに5日目判定の評点が6点以下のもの、および3日目判定で1/4以上が軽快し、5日目判定で完治（評点0）したものの。

やや有効：3日目判定で初診時評点の1/2以上が軽快したが、5日目判定の評点が7～9点残存するもの、および3日目判定で1/4以上が軽快するも、5日目判定での評点が1～3点残存するもの。

無効：上記以外のもの。

(b) 外科的処置を併用した場合

著効：3日目判定で初診時評点の3/4以上が軽快し、

さらに5日目判定で完治（評点0）したものの。

有効：3日目判定で初診時評点の3/4以上が軽快し、さらに5日目判定での評点が1～3点残存するもの、および3日目判定で初診時評点の1/2以上が軽快し、さらに5日目判定での評点が3点以下のもの。

やや有効：3日目判定で初診時評点の1/2以上が軽快するも、5日目判定での評点が4～6点残存するもの、および3日目判定で1/4以上が軽快するも、5日目判定での評点が3点以下のもの。

無効：上記以外のもの。

なお、浅在性化膿性疾患病巣での菌の推移と臨床症状の推移とは必ずしも一致しないことがあるため、細菌学的効果は参考にとどめて総合効果に関する今回の統一判定には用いなかった。

2. 試験結果

1) 患者の背景

疾患別内訳は、瘰癧11例、感染性粉瘤9例、創感染7例、癰6例、膿瘍6例、肛門周囲膿瘍3例、よう2例、蜂窩織炎2例、膈炎2例、リンパ管炎2例、毛のう炎1例、感染性鶏眼1例、感染性耳瘻1例、熱傷感染1例および胆管炎1例であった。性別は男性38例、女性17例である。年齢は16～73歳に分布していた。

AT-2266投与直前にCephalexin(CEX)などの化学療法剤を使用していた患者は8例であり、無効と判定され、本剤が投与された。

投与日数は3日から最長14日間、平均6.2日間であった。総投与量は1.8gから最高8.4g、平均3.7gであった。

AT-2266以外の抗菌薬の併用は行わなかった。

2) 総合効果

主治医判定による総合効果は、55例中著効5例、有効43例、やや有効4例、無効3例で有効率87.3%であった(Table 2)。疾患別にみると、著効・有効例は瘰癧11例中10例(90.9%)、感染性粉瘤9例中7例(77.8%)、創感染7例中6例(85.7%)、癰6例中6例(100%)、膿瘍6例中4例(66.7%)、肛門周囲膿瘍3例中3例、よう、蜂窩織炎、膈炎、リンパ管炎においては2例中2例であり、毛のう炎、感染性鶏眼、熱傷感染、胆管炎においては各1例とも有効、感染性耳瘻1例は無効であった。外科的処置の有無別に関しては、「あり」では41例中38例(92.7%)、「なし」では14例中10例(71.4%)が有効以上であった。

統一判定では、胆管炎1例を除く54例中著効16例、有効28例、やや有効6例、無効4例であり、有効率81.5%であった(Table 3)。

Table 2 Clinical efficacy according to diseases (Attending physician's assessment)

Diagnosis	Total No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy ratio* (%)		
		Remarkably effective	Effective	Moderately effective	Ineffec- tive	Surgical treatment		Total
						Without	With	
Felon	11	1	9	0	1		10/11(90.9)	10/11(90.9)
Infectious atheroma	9	0	7	1	1		7/9 (77.8)	7/9 (77.8)
Traumatogenic infection	7	1	5	1	0	4/5	2/2 (85.7)	6/7 (85.7)
Furuncle	6	1	5	0	0	1/1	5/5(100.0)	6/6(100.0)
Abscess	6	0	4	2	0	0/2	4/4 (66.7)	4/6 (66.7)
Periproctal abscess	3	0	3	0	0		3/3	3/3
Carbuncle	2	0	2	0	0	2/2		2/2
Cellulitis	2	0	2	0	0		2/2	2/2
Omphalitis	2	0	2	0	0	1/1	1/1	2/2
Lymphangitis	2	0	2	0	0		2/2	2/2
Folliculitis	1	1	0	0	0		1/1	1/1
Infectious heloma	1	1	0	0	0		1/1	1/1
Infected sistura of ear	1	0	0	0	1	0/1		0/1
Burn infection	1	0	1	0	0	1/1		1/1
Cholangitis	1	0	1	0	0	1/1		1/1
Total	55	5	43	4	3	10/14 (71.4)	38/41 (92.7)	48/55 (87.3)

*(Remarkably effective + Effective) / Total No. of cases × 100

Table 3 Overall clinical efficacy according to diseases (Attending Committee's assessment)

Diagnosis	Total No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy ratio* (%)		
		Remarkably effective	Effective	Moderately effective	Ineffe- ctive	Surgical treatment		Total
						Without	With	
Felon	11	7	3	1	0		10/11(90.9)	10/11(90.9)
Infectious atheroma	9	1	6	1	1		7/9 (77.8)	7/9 (77.8)
Traumatogenic infection	7	2	4	1	0	5/5	1/2	6/7 (85.7)
Furuncle	6	3	3	0	0	1/1	5/5	6/6(100.0)
Abscess	6	1	2	1	2	0/2	3/4	3/6 (50.0)
Periproctal abscess	3	1	2	0	0		3/3	3/3
Carbuncle	2	0	2	0	0	2/2		2/2
Cellulitis	2	0	1	1	0		1/2	1/2
Omphalitis	2	1	1	0	0	1/1	1/1	2/2
Lymphangitis	2	0	2	0	0		2/2	2/2
Folliculitis	1	0	1	0	0		1/1	1/1
Infectious heloma	1	0	1	0	0		1/1	1/1
Infected sistura of ear	1	0	0	0	1	0/1		0/1
Burn infection	1	0	0	1	0	0/1		0/1
Total	54	16	28	6	4	9/13 (69.2)	35/41 (85.4)	44/54 (81.5)

*(Remarkably effective + Effective) / total No. of cases × 100

Table 4 Clinical effect of AT-2266 against the ineffective cases treated with other antibiotics

Drug for pre-treatment	No. of cases	Clinical efficacy by AT-2266*			
		Remarkably effective	Effective	Moderately effective	Ineffective
CEX	5		4	1	
CFT	2		2		
DBK	1		1		
Total	8		7 (87.5)		

*Attending physician's assessment () : %

Table 5 Bacteriological efficacy according to clinical isolates

Single infection

Organism	No. of strains	Bacteriological efficacy				Elimination ratio (%)
		Eliminated	Decreased	Changed	Unchanged	
<i>S. aureus</i>	18	15	1		2	83.3
<i>S. epidermidis</i>	10	9			1	90.0
<i>S. faecalis</i>	2	1			1	
<i>P. anaerobius</i>	1	1				
<i>P. intermedius</i>	1	1				
<i>P. magnus</i>	2	2				
<i>E. coli</i>	1	1				
<i>P. aeruginosa</i>	2	1			1	
<i>P. maltophilia</i>	1	1				
<i>P. mirabilis</i>	1	1				
Total	39	33	1		5	84.6

疾患別有効率に関しては、瘰癧 90.9%，感染性粉瘤 77.8%，創感染 85.7%，癰 100%，膿瘍 50%であり、その他では、蜂窩織炎 50%，肛門周囲膿瘍、よう、膈炎、リンパ管炎、毛のう炎、感染性鶏眼では 100%であり、感染性耳瘻、熱傷感染では、それぞれ無効、やや有効であった。外科的処置併用の有無では、有効率は「なし」で 69.2%，「あり」で 85.4%であった。

AT-2266 投与直前に他の抗菌剤による化学療法で無効と判定された 8 例について AT-2266 の効果を検討した (Table 4)。AT-2266 投与により、CEX 無効例 5 例中 4 例、Cephalothin 2 例中 2 例、Dibekacin 1 例中 1 例に有効であった。全体としては、8 例中 7 例 (87.5%) に有効であった。

3) 細菌学的効果

単独感染 39 例中 33 例が消失、1 例減少、不変 5 例であり、消失率 84.6%であった (Table 5)。また混合感染 16

例においては、消失 15 例、不変 1 例であり、消失率 93.8%であった (Table 6)。外科的処置の有無に関しては、「なし」における消失率は 14 例中 11 例 (78.6%) であり、「あり」では 41 例中 37 例 (90.2%) であった。全体としては、55 例中 48 例が消失し、その消失率は 87.3%であった (Table 7)。分離菌別では、*S. aureus* 23 株中 20 株 (87.0%) が消失、減少 1 株、不変 2 株であった。また、*S. epidermidis* 11 株では消失 9 株 (81.8%)、不変 2 株であった。その他の分離菌株を含めると 80 株中消失 71 株、減少 1 株、不変 8 株であり、消失率 88.9%であった (Table 8)。

4) 副作用および臨床検査 (Table 9)

本剤投与でみられた副作用は 60 症例中 3 例 4 件数であった。その内訳は嘔気 3 件、心窩部痛 1 件であった。いずれも軽症であり本剤投与中止することなく継続投与可能であった。

Table 6 Bacteriological efficacy according to clinical isolates

Mixed infection

Organism	No. of strains	Bacteriological efficacy				Elimination ratio (%)
		Eliminated	Decreased	Changed	Unchanged	
<i>S. aureus</i>	1	1				
<i>S. pyogenes</i>						
<i>S. aureus</i>	1	1				
<i>S. agalactiae</i>						
<i>S. aureus</i>	1	1				
<i>E. cloacae</i>						
<i>S. aureus</i>	1	1				
<i>A. calcoaceticus</i>						
<i>S. faecalis</i>	1	1				
<i>Peptostreptococcus</i> sp.						
<i>S. faecalis</i>	1	1				
<i>P. prevotii</i>						
<i>P. maltophilia</i>	1	1				
<i>A. calcoaceticus</i>						
<i>C. diversus</i>	1	1				
<i>K. pneumoniae</i>						
<i>S. aureus</i>	1	1				
<i>E. cloacae</i>						
<i>A. calcoaceticus</i>						
<i>S. epidermidis</i>	1				1	
<i>P. intermedius</i>						
<i>P. mirabilis</i>						
<i>S. anginosa</i>	1	1				
<i>E. coli</i>						
<i>K. pneumoniae</i>						
<i>S. intermedius</i>	1	1				
<i>E. coli</i>						
<i>K. pneumoniae</i>						
<i>P. prevotii</i>	1	1				
<i>P. vulgaris</i>						
<i>K. pneumoniae</i>						
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1				
<i>P. morgani</i>						
<i>S. marcescens</i>						
<i>E. coli</i>	1	1				
<i>P. aeruginosa</i>						
<i>P. vulgaris</i>						
<i>C. freundii</i>	1	1				
<i>K. pneumoniae</i>						
<i>P. vulgaris</i>						
<i>B. fragilis</i>						
Total	16	15			1	93.8

Table 7 Bacteriological efficacy according to diseases

Diagnosis	Total No. of cases	Bacteriological efficacy				Elimination ratio* (%)		
		Eliminated	Decreased	Changed	Unchanged	Surgical treatment		Total
						Without	With	
Felon	11	10			1		10/11 (90.9)	10/11 (90.9)
Infectious atheroma	9	7			2		7/9 (77.8)	7/9 (77.8)
Traumatogenic infection	7	7				5/5	2/2	7/7 (100.0)
Furuncle	6	6				1/1	5/5	6/6 (100.0)
Abscess	6	4			2	0/2	4/4	4/6 (66.7)
Periproctal abscess	3	3					3/3	3/3
Carbuncle	2	2				2/2		2/2
Cellulitis	2	2					2/2	1/2
Omphalitis	2	2				1/1	1/1	2/2
Lymphangitis	2	1	1				1/2	1/2
Folliculitis	1	1					1/1	1/1
Infectious heloma	1	1					1/1	1/1
Infected sistura of ear	1				1	0/1		0/1
Burn infection	1	1				1/1		1/1
Cholangitis	1	1				1/1		1/1
Total	55	48	1		6	11/14 (78.6)	37/41 (90.2)	48/55 (87.3)

臨床検査は本剤投与前後に4例において実施された。その結果、本剤との因果関係によると思われる検査値異常を認めた症例はなかった。

5) 有用性判定 (Table 10)

主治医により判定された有用性は55症例中、非常に満足7例、満足40例、まずまず4例、不満4例、非常に不満ゼロで有用率は85.5%であった。外科的処置併用の有無別では「なし」で14例中10例71.4%であり、また「あり」では41例中37例90.2%であった。疾患別に関しては、非常に満足および満足と判定された症例は瘰癧11例中10例 (90.9%)、感染性粉瘤9例中7例 (77.8%)、創感染7例中6例 (85.7%)、癰6例中6例 (100%)、膿瘍6例中3例 (50%)、肛門周囲膿瘍3例中3例 (100%)、よう2例中2例 (100%)、蜂窩織炎2例中2例 (100%)、膈炎2例中2例 (100%)、リンパ管炎2例中2例 (100%)、毛のう炎、感染性鶏眼、熱傷感染および胆管炎の各1症例においては全例満足以上の成績であり、感染性耳瘻1例は「不満」であった。

III. 考 察

外科領域における主として浅在性化膿性疾患60例にAT-2266を使用した。これらのうち、本剤投与前における細菌培養にて菌陰性であった5例を除く55例について効果判定を行った。性別は男性38例、女性17例である。

年齢は16~73歳に分布し、平均39.1歳である。平均投与日数は6.2日であり、平均総投与量は3.7gである。疾患別内訳は瘰癧11例、感染性粉瘤9例、創感染7例、癰6例、膿瘍6例、肛門周囲膿瘍3例、よう2例、蜂窩織炎2例、膈炎2例、リンパ管炎2例、毛のう炎1例、感染性鶏眼1例、感染性耳瘻1例、熱傷感染1例、および胆管炎1例である。主治医判定による総合効果は著効5例、有効43例、やや有効4例、無効3例で有効率87.3%であった。統一判定基準による総合効果は著効16例、有効28例、やや有効6例、無効4例で有効率81.5%であった。統一判定においては胆管炎1例を除く54症例にて判定を行った。

外科的処置の有無別で検討すると、主治医判定では、「なし」で14例中10例 (71.4%)、「あり」で41例中38例 (92.7%) がそれぞれ著効および有効であった。統一判定基準では、「なし」で13例中9例 (69.2%)、「あり」で41例中35例 (85.4%) がそれぞれ著効および有効であった。

疾患別に検討すると、比較的症例数の多かった瘰癧 (11例)、感染性粉瘤 (9例)、創感染 (7例)、癰 (6例)、膿瘍 (6例) においては、その有効率は主治医判定でそれぞれ90.9%、77.8%、85.7%、100%、66.7%であり、統一判定では90.9%、77.8%、85.7%、100%および50

Table 8 Bacteriological efficacy according to clinical isolates

Organism	No. of strains	Bacteriological efficacy				Elimination ratio (%)
		Eliminated	Decreased	Changed	Unchanged	
<i>S. aureus</i>	23	20	1		2	87.0
<i>S. epidermidis</i>	11	9			2	81.8
<i>S. pyogenes</i>	1	1				
<i>S. anginosa</i>	1	1				
<i>S. agalactiae</i>	1	1				
<i>S. faecalis</i>	4	3			1	
<i>S. intermedius</i>	1	1				
<i>P. anaerobius</i>	1	1				
<i>P. intermedius</i>	2	1			1	
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1				
<i>P. prevotii</i>	2	2				
<i>P. magnus</i>	2	2				
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1				
<i>E. coli</i>	4	4				
<i>P. aeruginosa</i>	3	2			1	
<i>P. maltophilia</i>	2	2				
<i>C. freundii</i>	1	1				
<i>C. diversus</i>	1	1				
<i>K. pneumoniae</i>	5	5				
<i>E. cloacae</i>	2	2				
<i>P. vulgaris</i>	3	3				
<i>P. mirabilis</i>	2	1			1	
<i>P. morganii</i>	1	1				
<i>S. marcescens</i>	1	1				
<i>B. fragilis</i>	1	1				
<i>A. calcoaceticus</i>	3	3				
Total	80	71	1		8	88.9

%であった。全体としては膿瘍および感染性耳瘻に対し、若干、有効率が劣るものの、いずれの疾患に対しても良好な成績であった。

これらの成績は他の経口抗生剤の浅在性化膿性疾患に対する一般臨床試験成績に比べても劣らないものであると考えられる。事実、前投薬剤無効例に対する効果をも、CEX 無効例 5 例中 4 例 (80%)、CFT 無効例 2 例中 2 例、および DKB 1 例中 1 例に有効であり、全体で 8 例中 7 例 (87.5%) に有効であり、本剤の有用性を示唆している。

細菌学的効果は 55 例中 48 例 (87.3%) に除菌効果が認められた。外科的処置併用の有無では「なし」で 14 例中 11 例 (78.6%)、「あり」で 41 例中 37 例 (90.2%) で菌の消失を認めた。

分離菌別にみると *S. aureus* は 23 株中 20 株 (87.0%)、*S. epidermidis* は 11 株中 9 株 (81.8%) が消失した。また、好気性グラム陰性桿菌 28 株では 26 株 (92.6%) が菌消失であり、嫌気性菌では 10 株中 9 株 (90%) が消失した。菌交代は 1 例も認めなかった。

副作用に関しては AT-2266 投与症例において、自覚的、他覚的症状の調査および可能な限り AT-2266 投与前後の生化学的検査を施行し、その結果、嘔気 3 件および心窩部痛 1 件の副作用を認めた。いずれも軽度であり、継続投与可能であった。

臨床効果、安全性等を加味して主治医が行った有用性判定では、有用率は 85.5% であり、外科的処置併用の有無別で検討した場合、「なし」で 71.4%、「あり」で 90.2% であった。

Table 9 Side effect

1) Incidence of side effect

Without	With	Total	Incidence (%)
57	3	60	5.0

2) Kinds and manifestation cases of side effect

Kinds	No. of cases	Incidence (%)
Nausea	3	5.0
Epigastric pain	1	1.7
Total	4	6.7

以上の成績により、AT-2266は浅在性化膿性疾患に対し、1日量600mg投与で有効かつ安全な薬剤であると考えられる。

ところで、外科領域における浅在性、深在性化膿性疾患に対する効果判定については、各研究機関の判定基準により判定が行われてきた。客観的な統一判定基準はない。また各研究機関の判定基準^{3,4,5)}あるいは二重盲検試験^{6,7)}における成績も多数報告されているが、これらは臨床症状の推移、すなわち炎症症状の消退が主たるパラメーターとして判定されている。そこでわれわれは今回臨床症状の推移と外科的処置の有無を考慮に入れて点数方式による基準を作成し検討した。判定に際しては、観察日を0, 3, 5日目とし、6項目の臨床症状にそれぞれ重症度に応じて0から最高3点の評点(合計18点)を与えた。5日目の判定には治癒の程度を目安として、評定で0(完治)、1~3, 4~6, 7~9, 10点を超える5段階に分類した。3日目では症状の軽快率を評価し便宜上4段階に分類した。外科的処置を併用しなかった場合、3日目に50%以上軽快した5例では5日目では0点1例、1~3点4例であり全例有効以上であった。外科的処置を併用した場合、3日目に50%以上軽快した38例中2例において5日目では4~6点であり、その臨床効果はやや有効であった。全体として、外科的処置の併用「なし」の有効率は主治医判定で71.4%、「あり」で92.7%であり、外科的処置の併用の有無が効果に影響をおよぼしていると考えられ、そこで外科的処置を行った

場合の統一判定基準を厳しく設定した。その結果、主治医判定と統一判定基準による判定成績は両判定間に大きな差異はなくMann-WhitneyのU検定においても有意差は認められなかった。このことは、主治医判定でも外科的処置を加えた症例に対しては厳しく判定されていることを示している。統一判定別に臨床症状の推移をみると、外科的処置の有無とは無関係に、やや有効・無効群では著効群や有効群に比べ初診時から3日目への評点の推移の仕方に明らかな差異が認められた。

上記判定基準は試案であり、今後さらに検討を加えたく、諸家の追試を願う。

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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 中山一誠, 岩井重富, 村田郁夫, 坂部 孝, 石山俊次：新経口セファロsporin系抗生物質 Cafaclor の抗菌力, Pharmacokinetics, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 27(Suppl. 7): S461~S474, 1979
- 4) 中山一誠, 秋枝洋三, 川口 広, 川村弘志, 水足裕子, 石山俊次：新経口 Cephalosporin 系抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 28(Suppl. 3): S321~S335, 1980
- 5) 中山一誠, 岩井重富, 鷹取睦美, 秋枝洋三, 水足裕子, 坂部 孝, 石山俊次：新経口 Cephalosporin 系抗生物質 Cefadroxil の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 28(Suppl. 2): S266~S274, 1980
- 6) 荒田次郎, 山本康生, 野原 望, 藤田慎一, 益田 勤, 平松博子, 中北 隆, 浅越博雅, 徳丸伸之, 三好 薫, 難波英彦, 益田俊樹, 中川昌次郎, 植木宏明, 萩山正治, 西本正賢, 武 誠, 多田広嗣, 洲脇正雄, 仮谷太一：急性皮膚感染症における Cefaclor vs Cephalixin の臨床比較検討。Chemotherapy 29: 267~279, 1981
- 7) 荒田次郎, 洲脇正雄, 野原 望, 藤田慎一, 益田 勤, 松田博子, 中北 隆, 徳丸伸之, 三好 薫, 難波英彦, 益田俊樹, 植木宏明, 萩山正治, 西本正賢, 武 誠, 多田広嗣, 山本康生, 山田真理子, 長尾 洋, 仮谷太一：急性皮膚感染症に対する Cefroxadine (CGP-9000) vs Cephalixin の二重盲検比較臨床試験。Chemotherapy 28: 1070~1081, 1980

Table 10 Utility

Diagnosis	Total No. of cases	Utility					Utility ratio* (%)		
		Sufficiently satisfactory	Satisfactory	Common	Unsatisfactory	Useless	Surgical treatment		Total
							Without	With	
Felon	11	2	8	0	1	0		10/11 (90.9)	10/11 (90.9)
Infectious atheroma	9	0	7	1	1	0		7/9 (77.8)	7/9 (77.8)
Traumatogenic infection	7	1	5	1	0	0	4/5	2/2	6/7 (85.7)
Furuncle	6	2	4	0	0	0	1/1	5/5	6/6 (100.0)
Abscess	6	0	3	2	1	0	0/2	3/4	3/6 (50.0)
Periproctal abscess	3	1	2	0	0	0		3/3	3/3
Carbuncle	2	0	2	0	0	0	2/2		2/2
Cellulitis	2	0	2	0	0	0		2/2	2/2
Omphalitis	2	0	2	0	0	0	1/1	1/1	2/2
Lymphangitis	2	0	2	0	0	0		2/2	2/2
Folliculitis	1	1	0	0	0	0		1/1	1/1
Infectious heloma	1	0	1	0	0	0		1/1	1/1
Infected sutura of ear	1	0	0	0	1	0	0/1		0/1
Burn infection	1	0	1	0	0	0	1/1		1/1
Cholangitis	1	0	1	0	0	0	1/1		1/1
Total	55	7	40	4	4	0	10/14 (71.4)	37/41 (90.2)	47/55 (85.5)

* (Sufficiently satisfactory + Satisfactory) /total No. of cases × 100

CLINICAL EVALUATION ON AT-2266, A NEW DERIVATIVE OF PYRIDONECARBOXYLIC ACID IN SURGERY

ISSEI NAKAYAMA

The Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University

YOZO AKIEDA

Department of Surgery, Akieda Hospital

TETSUYA WATANABE

Department of Surgery, Itabashi Chuō Sōgō Hospital

TOSHIAKI SUZUKI

Department of Surgery, Kanamecho Hospital

KANJI ITOKAWA

Department of Surgery, Seiya Chuo Hospital

A clinical investigation of AT-2266 in 60 patients gave the following results in surgery.

1. *S. aureus* and *S. epidermidis* were most frequently detected organisms. With an inoculum of 10^6 cells/ml, the respective MICs for *S. aureus* and *S. epidermidis* were 1.56 μ g/ml and 0.78 μ g/ml.

2. When evaluated by the doctors in charge, the overall effect was excellent in 5 patients, effective in 43 patients, fair in 4 patients and failure in 3 patients, with an efficacy rate of 87.3%.

The efficacy rate was as high as 66.7 ~ 100% in considerable number of patients with paronychia, infected atheroma, wound infection, furuncle or abscess. The effectiveness rate was 87.5% (7/8) in patients who did not respond to treatment with other antibiotics such as cephalixin.

The standard criteria of overall effectiveness were newly established by the committee under the consideration of the clinical course of symptoms and absence or present of surgical procedure.

When evaluated by the standard criteria, the overall effectiveness was excellent in 16 patients, effective in 28, fair in 6, failure 4, with an efficacy rate of 85.4%. There were no significant difference between the evaluation by the doctors in charge and that by the standard criteria.

3. The eradication rate of the organisms detected was 87.3% (48/55 patients); 87.0% for *S. aureus* (20/23 strains) and 81.8% for *S. epidermidis* (9/11 strains).

4. No significant differences were noted between the patients with and without surgical procedure in clinical effectiveness or bacteriological efficacy.

5. Three patients in 60 patients had nausea and 1 patient had epigastrium pain.

6. No abnormal changes due to AT-2266 were noted in any laboratory test.

7. The usefulness rate was 85.5%.

These findings indicate that AT-2266 is safe and effective in skin and soft-tissue infections in surgery.