

AT-2266 の外科的感染症における使用経験

山本 博・木梨 守・志村秀彦

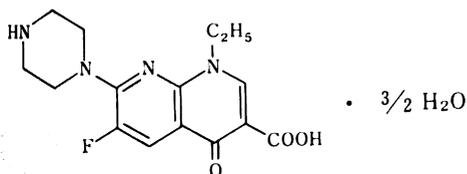
福岡大学医学部第1外科学教室

新しいピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤 AT-2266 を外科的感染症 8 例に使用した。細菌学的に起炎菌を検出したのは 6 例であるが、判定可能例で *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* の各 1 株と *P. aeruginosa* の 2 株は除菌され、*P. aeruginosa* の他の 2 株は菌量の減少をみた。*B. fragilis* 1 株は不変であった。効果判定可能 7 例中著効 1, 有効 5, やや有効 1 で有効率 85.7% であった。

副作用として悪心が 1 例にみられたが、投薬中止によって直ちに軽快した。本剤使用前、正常上限値に近い BUN 値を示した症例で、本剤使用で一過性に BUN の軽度上昇を伴うものがあった。さらに追及を要すると考える。

AT-2266 は大日本製薬株式会社研究所で新しく開発されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤で、グラム陽性およびグラム陰性の好気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを示しており殺菌的に作用して NA 耐性菌に対してもまた *P. aeruginosa*, *S. marcescens* 等に対しても優れた抗菌力を示すことが認められている。また感染防禦試験や治療試験によって生体内でも高い効果がみられることやその生体に対する安全性についても確認されている¹⁾。本剤は下のような構造式をもっており分子式は $C_{15}H_{17}FN_4O_3 \cdot \frac{3}{2} H_2O$, 分子量は 347.35 である²⁾。

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



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

われわれはこの AT-2266 の提供を受け、外科的感染症 8 例に使用して臨床的および細菌学的効果を検討したので報告する。

I. 対象および投与方法

対象患者は福岡大学第 1 外科において昭和 57 年 5 月から 9 月までに加療した外科的感染症の患者で 21 歳から 76 歳の成人、男性 2, 女性 6 の計 8 例である。投与方法は経口投与で 1 日 300 mg を 100 mg × 3 で投与したものが 2 例, 1 日 600 mg を 200 mg × 3 で投与したものが 6 例, 投与日数は 2 日から 17 日, 総投与量は 800 mg から

10,200 mg であるが、悪心のため 2 日目計 800 mg で投与を中止した症例を除くと、4 日間計 1,200 mg が最低投与量であった。投与症例 8 例のうち入院が 7 例, 外来が 1 例であった。

対象感染症は術後創感染 3, 術後腹腔内感染 1, 術後尿路感染 1, 腎部多発性瘻孔 1, 腹壁難治性瘻孔 1, 足部感染性創 1 であった。

これらの症例で起炎菌を検出したのは 6 例で分離菌別にみると *S. aureus* 単一感染 1 (症例 5), *P. aeruginosa* 単一感染 2 (症例 3 および 7) で, *K. pneumoniae* と *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* と *B. fragilis*, α -*Streptococcus* と *E. aerogenes* の複数菌感染各 1 例で他の 2 例からは菌を検出し得なかった。

総合的臨床効果判定の基準は次の通りとした。

著効: 自覚的所見の消失, 他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化の何れもが 5 日以内に認められた場合。

有効: 上記 3 項目のうち 2 項目に改善, 正常化, 陰性化が認められた場合。

やや有効: 上記 3 項目のうち 1 項目に改善, 正常化, 陰性化が認められた場合。

無効: 上記 3 項のいずれにも改善がみられず, または増悪した場合。

II. 臨床成績

症例 1 術後創感染, 虫垂切除後腹壁癒痕ヘルニアを形成した患者の腹壁ヘルニア根治術後創部に感染を来たした症例で CEX 無効のため本剤 1 日 600 mg 分 3 で 6 日間投与した。膿性分泌物からの起炎菌分離には成功しなかったが局所の発赤, 熱感などの炎症症状の改善と分泌物量の減少などから有効と判定した。

症例 2 会陰部術創感染, 会陰部の腫瘍(子宮内膜症)を摘出

Table 1. Clinical cases treated with AT-2266

Case	Infectious disease (Underlying disease)	Severity	Prior drug effect	Dosage	Duration	Isolated Organisms		Clinical course	Bacteriolo- gical effect	Clinical effect	Side effect
						Before	After				
1 M.F. 69M	Postoperative wound infection	Mild	CEX 1 g/day 4 days Poor	200 mg x 3	6 days	No growth	No growth	Redness ↓ Pain ↓ Pus ↓ Swelling ↓	Unknown	Good	(-)
2 K.H. 36F	Postoperative wound infection Perineal endometri- osis	Mild	—	100 mg x 3	5 days	<i>K. pneumoniae</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (#)	(-)	Redness ↓ Swelling ↓ Induration ↓ Pus ↓	Eradicated	Good	(-)
3 R.U. 64M	Postoperative wound infection (Rectal ca.)	Moderate	MT-141 2 g/day 8 days Poor	200 mg x 3	6 days	<i>P. aeruginosa</i> (##)	(-)	Pain ↓ Redness ↓ Induration ↓ Pus ↓	Eradicated	Exce- llent	(-)
4 M.N. 76F	Multiple fistula in gluteal region	Moderate	CEX 1 g/day 7 days Poor	200 mg x 3	17 days	<i>E. cloacae</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (##) <i>B. fragilis</i>	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>S. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	Redness ↓ Induration ↓ Swelling ↓ Pain ↓	Decreased	Good	(-)
5 M.F. 33F	Multiple abdominal wall fistula	Moderate	—	200 mg x 3	9 days	<i>S. aureus</i> (##)	(-)	Pus ↓ Pain ↓ Redness ↓	Eradicated	Fair	(-)
6 K.Y. 21F	Punctuated wound of left foot	Mild	—	100 mg x 3	4 days	No growth	No growth	Pain ↓ Redness ↓	Unknown	Good	(-)
7 Y.Y. 49F	Postoperative UTI	Moderate	—	200 mg x 3	7 days	<i>P. aeruginosa</i> (##)	<i>α-Streptococcus</i> <i>P. aeruginosa</i>	Urinary turbidity ↓ Pollakiuria ↓	Decreased	Good	(-)
8 S.S. 59F	Intra-abdominal abscess (Liver cirrhosis)	Severe	AC-1370 2 g/day 6 days Poor	200 mg x 3	2 days	<i>α-Streptococcus</i> (##) <i>E. aerogenes</i> (+)			Unknown	Unk- nown	Nausea

Table 2 Laboratory findings before and after administration AT-2266

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Platlet ($\times 10^4$)	S-GOT (Karmen U)	S-GPT (Karmen U)	Al-P (K-A.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	388	12.2	37.0	6,400	17.4	35	23	7.0	17	1.0
	A	441	13.9	42.0	5,400	29.9	23	19	9.8	22	1.4
2	B	376	11.4	35.5	5,300	21.7	23	29	10.2	11	0.9
	A	386	11.7	37.0	9,600	19.4	17	18	4.3	15	0.7
3	B	422	13.6	40.5	2,400	34.0	20	16	4.6	15	0.7
	A	353	11.4	34.0	4,500	28.2	18	11	5.0	15	0.6
4	B	325	9.5	30.5	5,700	35.3	23	13	7.0	27	0.7
	A	325	9.5	30.0	5,700	45.0	21	11	7.7	38	1.2
5	B	428	11.6	36.5	7,000	14.6	28	30	7.1	10	0.7
	A	425	11.3	35.0	6,100	12.3	23	26	7.1	14	0.9
7	B	341	10.8	32.5	7,200	—	47	63	3.0	11	0.5
	A	—	—	—	—	—	51	74	3.1	10	0.4
8	B	416	11.3	35.3	8,200	27.5	35	23	13.8	12	0.8
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

B : Before A : After

したが同部に感染を来し本剤1日300mgを5日間投与した。膿から *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* を検出していたが本剤投与によって陰性化し、腫脹、疼痛なども消失した。有効であった。

症例3 術後創感染、直腸癌のため腹会陰式直腸切断術を施行したが、腹部正中刻に感染を認め *P. aeruginosa* を検出した。そのため MT-141 を本剤に変更600mgを分3で6日間投与した。局所の炎症所見は3日目にはほとんど消失し、5日目菌は陰性化した。著効と判定した。

症例4 腎部多発性瘦孔、昭和56年8月約3mの高さから地面に落下して腎部を強打、同部に腫脹を来し切開を受けたがのち多発性の膿瘍を形成し難治性の瘦孔を残した。昭和57年5月当科に入院 CEX 投与で改善せず6月18日本剤に変更し600mgを17日間投与した。分泌物から *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* を検出し本剤の投与を開始したが、7日目 *E. cloacae*, *P. aeruginosa* の減少を認めたが *B. fragilis* は不変であった。12日目 *P. aeruginosa* と *S. faecalis* を少数認める他 *B. fragilis* は不変であった。すなわち細菌学的には *P. aeruginosa* は減少、*E. cloacae* は消失、*B. fragilis* は不変で新たに *S. faecalis* を検出するようになった。投与は17日間わたったが局所の腫脹、熱感などは改善され有効と判定した。

症例5 難治性腹壁瘻孔、昭和55年他医で胆嚢摘出術を受けたあと56年創部に瘻孔を形成し以後分泌が続き、瘻孔切除を受けたが再発をくり返し膿性分泌、発熱を続ける極めて難治性の

症例で本剤使用前 *S. aureus* を検出した。本剤9日間投与で菌は陰性化した。局所の疼痛、発赤などは改善されずやや有効と判定した。

症例6 左足部感染性刺創、6日前ガラス片を左足に踏み込んだ後発赤腫脹が続いている状態で来院、本剤を投与した。起炎菌の検出はできなかったが4日間の投与で発赤腫脹が改善をみ有効と判定した。

症例7 術後尿路感染症、昭和57年6月8日胆嚢摘出術を受けたが6月14日から頻尿を来し尿から *P. aeruginosa* を検出した。7日間本剤600mgの投与で頻尿は改善されたが尿中の細菌検査で *P. aeruginosa* を少数検出した。しかし明らかに菌量の減少があり総合的には有効と認められた。

症例8 術後腹腔内感染、肝硬変を伴う門脈圧亢進症、食道静脈瘤の例で、食道離断術後腹腔ドレンから膿性分泌を認めた症例で *α-Streptococcus*, *E. aerogenes* を検出し、本剤600mg投与を開始したが翌日悪心を来したため総量800mgで投与を中止した。中止により速やかに悪心は消失した。この症例は効果判定不能である。

III. 副作用

本剤投与中に副作用と思われる症状を呈したものは、本剤を200mgずつ計800mgを投与した時、悪心を訴えた1例(症例8)を経験した。投薬を中止することで悪心は速やかに消失した。

本剤投与前後の生化学的検査値を Table 2 に示す。

生化学検査においてBUNの高値を示したもの2例、GOT、GPTの高値を示したもの1例を認めた(正常値BUN 8~20, S-Cr. 0.4~1.4, GOT 40以下, GPT 35以下)。

症例1においてBUNは本剤投与前17, 投与終了時22と軽度上昇を認めたが, その2日後は14と低下した。この症例はS-Creatininも1.0~1.4~1.2と正常上限に近い変動を示しており軽度の潜在性腎障害の存在が示唆されるが, 本剤との関係は全く否定できない。症例4ではBUNは27~38~31と本剤使用前から正常値を越えており, 本剤との関連に対しては否定的に考えている。しかしこの2症例をみる限り, 正常限界近くにある症例ではBUNの一時的な軽度上昇を伴うことがあるのを示唆しているように思われる。

症例7ではGOT 47→51, GPT 63→74と軽度の上昇を示した。GOTの変動は正常値のほぼ上限から異常値の下限へ, GPTは使用前から異常値の範囲にあり, 本剤使用によってさらに上昇している。しかしこの症例は本剤投与前GOT 91, GPT 184(6/10)と高値を示すなど変動が著しく, 手術侵襲による影響も考えられて本剤との関係は否定的と考えている。

IV. 考 察

新たに開発されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤AT-2266は広い抗菌スペクトラムと強い抗菌作用で注目されているが³⁾, 今回, 外科的感染症8例に使用する機会を得た。術後創感染3, 腹腔内感染1, 腎部多発性瘻孔1, 難治性腹壁瘻孔1, 足部感染性刺創1, 術後尿路感染1の症例であった。起炎菌を検出したのは6例で*S. aureus*, α -*Streptococcus*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *B. fragilis*各1株と*P. aeruginosa* 4株であったが, α -*Streptococcus*と*E. aerogenes*を検出した例は悪心のため2日目投薬を中止しており判定からは除外した。判定可能例で除菌されたのは*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*の各1株と*P. aeruginosa* 2株で*B. fragilis*は不変, 新たに検出されたのは α -*Streptococcus*と*S. faecalis*の各1株であった。

総合臨床的には判定可能7例中著効1, 有効5, やや有効1で有効率は85.7%であった。

副作用としては1例に悪心が見られ, 2日目計800 mgを投与した時点で投薬を中止し直ちに軽快した。

本剤使用中臨床検査値の異常を3例に認めた。BUNの高値を示したもの2例, GOT, GPTの高値を示したもの1例であった。BUNの高値を示した症例1は本剤使用前17, 使用終了時22と軽度上昇を示しその2日後14と低下した。この症例はS-Creatininの変動も正常上限に近く, 本剤の影響は全く否定できぬにしても潜在性腎障害の存在も考えている。尿所見は蛋白使用前後とも土で沈澱に円柱を認めていない。他の1例は本剤使用前からBUN 27と高値であり38, 31と異常値を変動しているが本剤との関係は考えていない。GOT, GPTが異常を示した症例7では, GOTは正常値のほぼ上限から異常値の下限へ, GPTは使用前から異常範囲にあり本剤使用後63→74と軽度上昇した。この症例は本剤投与前GOT 91, GPT 184などと異常値を示したこともあり変動が著しく, 手術侵襲による影響も考えられ本剤との関係は無いものと考えている。

本剤は基礎的研究においても広い抗菌スペクトラムと強い抗菌作用をもっているが, 臨床的に使用しても症例は少ないながら, 85.7%と高い有効率を示し, 外科的感染症において有用な薬剤と考えられる。ただ正常限界値近くのBUN, GOT, GPTを示す症例では, 本剤使用後異常値を示すものがあり, 本剤の関与は明らかでないがさらに追及すべきであり, かかる症例には慎重に投与すべきであろうと考える。

文 献

- 1) NAKAMURA, S.; Y. TAKASE, N. KUROBE, S. KASHIMOTO, and M. SHIMIZU: Pharmacological properties of AT-2266. Current chemotherapy and infectious disease. 456~458, American Society for Microbiology, Washington D. C., 1980
- 2) 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
- 3) SHIMIZU, M.; Y. TAKASE, S. NAKAMURA, H. KATAE, S. INOUE, A. MINAMI, K. NAKATA, and Y. SARAGUCHI: AT-2266, a new oral antipseudomonal agent. Current chemotherapy and infectious disease: 451~454, American Society for Microbiology, Washington D. C., 1980

CLINICAL STUDIES ON AT-2266 IN SURGICAL FIELD

HIROSHI YAMAMOTO, MAMORU KINASHI and HIDEHIKO SHIMURA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Clinical studies were made on AT-2266, a new oral antibacterial agent structurally related to pipemidic acid, in surgical field. Eight patients with surgical infection were administered this new drug. The cases were postoperative wound infection, intra-abdominal abscess, multiple fistula in gluteal region, multiple abdominal wall fistula punctured of left foot and postoperative urinary tract infection.

The clinical effect was excellent in 1 case, good in 5 and fair in 1. The effective rate was 85.7%.

Isolated organisms from these patients were *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *B. fragilis* and 4 strains of *P. aeruginosa*. Out of these strains *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and 2 strains of *P. aeruginosa* were eradicated. Other 2 strains of *P. aeruginosa* were decreased.

On the side effect of this drug, one patient complained nausea on the second day and prescription was suspended. Symptom disappeared rapidly.