

胆道感染症に対する AT-2266 の有効性の検討

土屋涼一・山本賢輔・井沢邦英・吉野寮三
 角田 司・野田剛稔・山口 孝・元島幸一
 岩田 亨・古賀伸一郎・山田雅史・山口淳三
 長崎大学医学部第2外科

胆道感染症に対する AT-2266 の有効性と安全性を検討した。

AT-2266 200 mg 1 回内服投与を 7 例の症例で行い、血液中濃度は 4 時間後で平均 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 、胆汁中濃度は 6 時間後で平均 6.7 $\mu\text{g/ml}$ で胆汁中濃度が血液中よりも高値を示しかつ 10 時間以上にわたって胆汁中に維持されることが認められた。

6 例の症例で治療目的で AT-2266 300~600 mg を 4~11 日間投与し、臨床所見、胆汁細菌検査をもとに有効 3 例、やや有効を 2 例に認めた。胆汁細菌検査では検討できた 4 例中、3 例で一部の菌の消失を認めた。

副作用は臨床的にも血液生化学的にも認められなかった。

有効性と安全性の両面から、AT-2266 は軽症および中等症の胆道感染症に有用な抗菌剤と考えられた。

近年、胆汁移行にすぐれ、胆道系の感染細菌に強い抗菌力をもつ薬剤が増えつつあるが、AT-2266 [1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid sesquihydrate] (Fig. 1) もこの領域の感染症にその効果が期待される抗菌剤として注目されている。われわれの施設でも少数ではあるが入院患者に使用し胆道感染症に対する AT-2266 (以下、本剤と記す) の有効性と安全性について検討を行った。その結果、本剤の血中と胆汁中濃度、臨床的効果、胆汁中細菌の変化などについて若干の成績を得たので報告する。

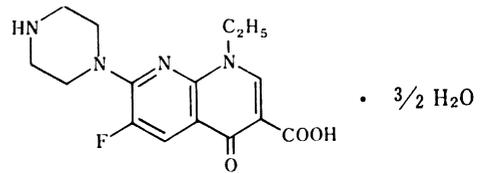
I. 症例と方法

外科的胆道疾患で長崎大学第2外科に入院した症例の中から手術による外胆汁瘻造またはエコーガイド下に PTCD を施行した症例を対象に選んだ。これら対象患者はすべて術前に軽度から重度の胆道感染を伴っていた。胆汁試料はこれら外胆汁瘻チューブより採取した。本剤の投与は患者が手術もしくは PTCD 施行後に経口摂取が十分可能となった時期に行った。

まず最初に 7 例の患者で血中および胆汁中の薬剤濃度 (1 回内服投与による) を調べた。すなわち本剤 200 mg を朝食時に内服させ、服用後 1, 2, 4 時間目に静脈採血を行って血中濃度を、同じく 1, 2, 4, 6, 8, 10 時間後に胆汁を採取して胆汁中濃度を測定した。その定量は大腸菌 Kp 株を検定菌とする薄層カップ法¹⁾ によって行われた。

次に、6 例の症例で本剤 300~600 mg を 1 日 3 回に分

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



けて数日間食後に内服させその投与開始前と終了後における胆汁中細菌の変動を調べ、同時期の臨床症状、腹部所見、体温を観察した。これによって細菌学的効果および細菌学的効果をも考慮に入れた総合的な臨床効果を判定した。なお本剤投与期間は 4~11 日間で胆汁ならびに血液 (血液一般、生化学検査成績の推移をみるため) の採取は投与開始日の早朝、そして投与終了後はその翌日から 6 日目までの間の早朝に行った。また手術や PTCD 施行後の経口摂取不能時期に主として点滴静注による抗生物質の投与がなされていたが、本剤投与の 3 日前に抗生物質の投与は中止した。しかも本剤の経口投与を開始してから他の抗生物質の同時併用は行っていない。

臨床効果の判定は自他覚所見と体温が 3 日以内に正常化し、かつ投与後に胆汁中細菌が陰性化したものを著効、自・他覚所見と体温が 4 日以上経て正常化しかつ胆汁中細菌は減少または部分消失にとどまるものを有効、臨床所見と細菌学的所見のいずれにも改善をみないものを無効、そして有効と無効の間において自・他覚所見が細菌

Table 1 Patients studied on biliary excretion of AT-2266

No.	Case	Age Sex	Primary disease	Surgical management before administration	Liver function					
					T. B	GOT	GPT	AL-P	LAP	γ -GTP
1	N. S.	50 F	cholecystolithiasis choledocholithiasis acute obstructive suppurative cholangitis	cholecystectomy choledochotomy with T-tube drainage	0.5	32	50	228	115	59
2	R. S.	69 F	cholecystolithiasis choledocholithiasis	cholecystectomy choledochotomy with T-tube drainage	0.5	36	59	222	40	97
3	K. K.	83 M	pancreatic cancer obstructive jaundice	PTBD under ultrasonic guidance	1.2	53	24	256	108	88
4	S. H.	68 F	hepatolithiasis	PTCD under ultrasonic guidance	0.9	32	30	443	190	101
5	A. Y.	60 M	hepatolithiasis	PTCD under ultrasonic guidance	2.1	45	21	954	247	140
6	U. M.	73 F	cholecystolithiasis choledocholithiasis	cholecystectomy choledochotomy with T-tube drainage	0.9	52	103	224	109	29
7	T. Y.	63 F	cholecystolithiasis	cholecystectomy choledochotomy with T-tube drainage	0.5	183	338	528	170	56

Normal values of liver function : AL-P (66-270), LA-P(26-76), γ -GTP (0-50)

Table 2 Plasma and bile levels of AT-2266 ($\mu\text{g/ml}$)

No.	Case	Age Sex	Sample	Time after administration (hr)					
				1	2	4	6	8	10
1	N. S.	50 F	plasma	0.183	0.407	0.821	0.440	—	—
			bile	nd	1.88	2.25	2.87	1.34	1.16
2	R. S.	69 F	plasma	nd	0.178	4.99	—	—	—
			bile	nd	nd	12.5	28.8	7.81	5.22
3	K. K.	83 M	plasma	nd	0.178	1.29	—	—	—
			bile	nd	nd	nd	0.786	3.51	3.00
4	S. H.	68 F	plasma	0.595	1.06	0.576	—	—	—
			bile	nd	nd	1.79	3.35	2.99	2.49
5	A. Y.	60 M	plasma	0.520	2.26	4.57	—	—	—
			bile	0.753	0.423	3.67	5.93	4.65	3.60
6	U. M.	73 F	plasma	0.307	0.679	0.745	—	—	—
			bile	0.459	3.13	3.75	2.62	2.28	1.16
7	T. Y.	63 F	plasma	0.229	0.486	1.19	—	—	—
			bile	0.458	3.22	4.34	2.89	2.32	1.49

nd; not detectable

Table 3 Patients treated with AT-2266 and their results

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Procedure before administration	Dosage mg x day	Bacteria in bile		Symptoms & signs	Effecti- veness	Side effect
						Before	After			
1	G. Y.	51 M	cholecystolithiasis cholecystitis	cholecystectomy choledochotomy T-tube drainage	600 x 4	(-)	(-)	Improved	Good	(-)
2	T. K.	61 F	cholecystolithiasis choledocholithiasis cholecystitis cholangitis	cholecystectomy choledochotomy T-tube drainage	300 x 6	<i>K. aerogenes</i> <i>K. oxytoca</i> <i>Enterococcus</i>	<i>K. aerogenes</i> <i>Enterococcus</i> <i>A. hydrophila</i>	Improved	Fair	(-)
3	F. H.	60 F	hepatolithiasis cholangitis	hepatectomy T-tube drainage	300 x 4	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. aerogenes</i> <i>S. epidermidis</i>	unknown	Not improved	Unknown	(-)
4	S. Y.	66 M	choledocholithiasis cholangitis	cholecystectomy choledochotomy T-tube drainage	600 x 11	<i>P. vulgaris</i> 10 ³ /ml <i>K. oxytoca</i> 10 ² /ml <i>Enterococcus</i> 10 ⁴ /ml	<i>Enterococcus</i> (##)	Improved	Good	(-)
5	S. H.	68 F	hepatolithiasis cholangitis	PTCD unde ultra- sonic guidance	300 x 7	<i>Flavobacterium</i> (##) <i>P. morgani</i> (##) <i>Enterococcus</i> (##) <i>B. fragilis</i> (+)	<i>Enterococcus</i> (##) NF-GNR (##)	Improved	Good	(-)
6	A. Y.	58 M	hepatolithiasis cholangitis	PTCD under ultra- sonic guidance	600 x 7	<i>P. aeruginosa</i> (##) <i>Enterococcus</i> (##) <i>B. fragilis</i> (##)	<i>Enterococcus</i> (##) <i>B. fragilis</i> (##)	Not improved	Fair	(-)

学的成績の一部に改善を認めたものをやや有効とした。

このほか副作用の有無と種類についても調査した。なお本剤はすべて大日本製薬株式会社より提供を受けた。

II. 成績

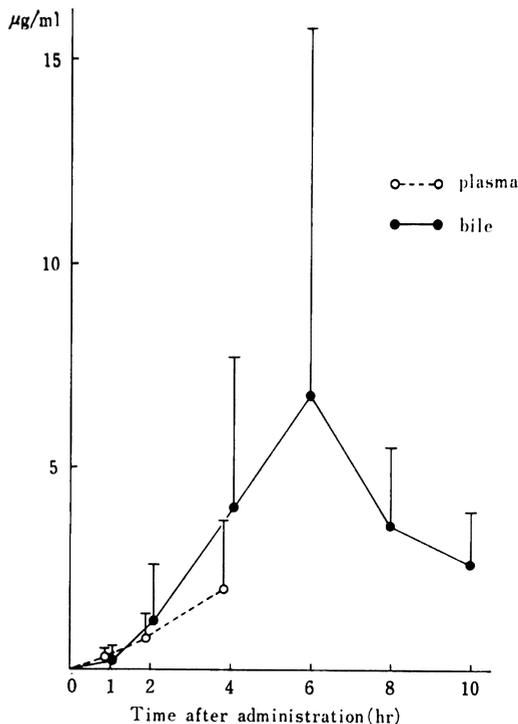
1. 血液中、胆汁中への薬剤移行

薬剤濃度を測定した7例の概要は Table 1 に、その測定結果は Table 2 に示した。血液、胆汁のいずれの場合も検出可能な濃度に達するまでの時間に相当のパラッキがみられた。内服後1時間目の血液(血漿)中に検出可能レベルにまで上昇したのは5例で、胆汁では3例であった。2時間目では血漿中には全例検出可能域にまで上昇し胆汁では4例で同じく上昇した。全例において胆汁中に検出されるようになったのは6時間後であった。血漿中濃度は1例を除いて4時間しか追求していないが、調べられた時間内では Case 4 を除いていずれも4時間目が最高値を示した。一方、胆汁中濃度は6時間目に最高値に達した者が4例、4時間目2例、8時間目1例であった。全例をまとめて各時間毎の平均値と標準偏差を图示すると胆汁中濃度がピークに達するのは6時間後であり10時間後もまだ十分に検出された (Fig. 2)。参考までに血中濃度の推移からそれぞれ4時間値、2時間値が最高値と考えられた Case 1 と4において胆汁中と血漿中の最高値の比を求めるとそれぞれ3.49, 3.16と前者が3倍以上後者より高かった。なお血漿中、胆汁中への移行の速い例と遅い例で投与直前の肝機能検査成績 (Table 1) を検討したが、とくに一定の傾向はみられなかった。検出可能域に達するまでの所要時間の差は内服後の腸管から血液中に到るまでの吸収時間や胆道外瘻の設置部位、胆汁分泌量などに依存していると考えられた。

2. 臨床所見からみた効果と細菌学的効果

胆汁中細菌検査は6例 (Table 3) で行いすべて胆石合併例であった。Case 1 は菌陽性と思われたが結果的に陰性、Case 3 は以前からの眼科的疾患が急性増悪して途中で眼科に転科したため細菌検査不能となった。このため症例は少ないが総じて投与後に胆汁中細菌は完全ではないがかなり消失しており、Case 2, 5 に菌の交代が一部みられた。Case 4, 5, 6 では菌種は減少(一部消失)したが、いずれも投与後に *Enterococcus* が陽性でこの菌に対する効果が多少不十分ではないかと考えられた。自覚所見や体温をもとにした臨床効果では Case 3 で腹痛が持続し、Case 6 では解熱効果がみられなかった。これら臨床効果と細菌学的効果を総合して判定すると、有効3例、やや有効2例で細菌学的効果が不明であった Case 3 は判定不能であった (Table 3)。無効例はなかった。

Fig. 2 Mean concentrations of AT-2266 (7 patients)

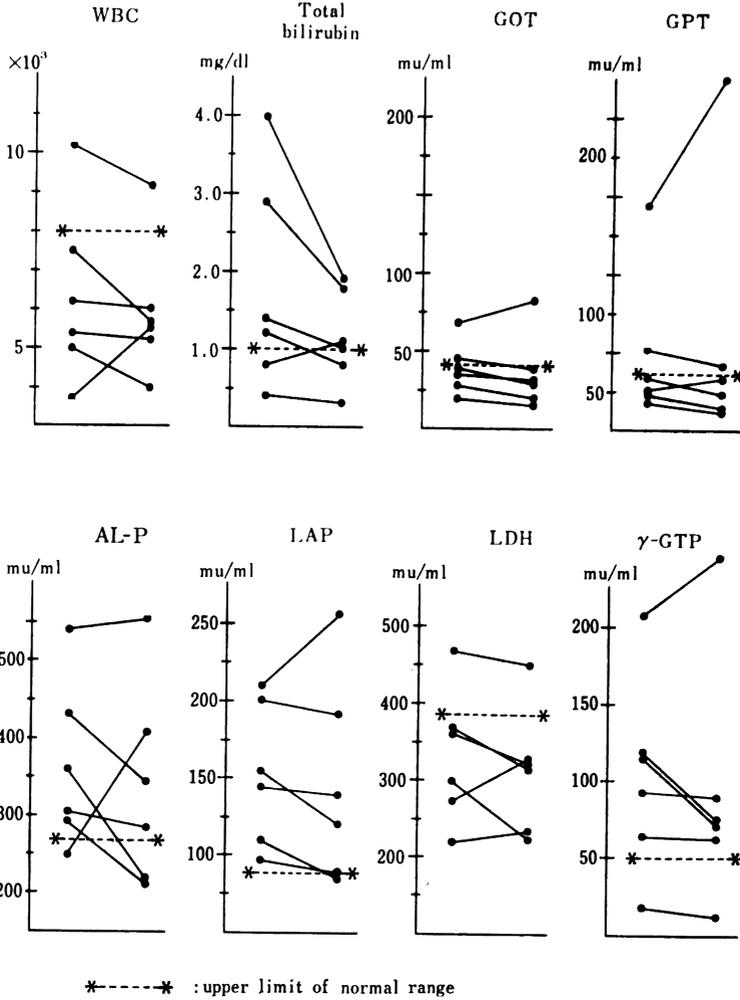


本剤の投与前後の血液、生化学検査成績を検討したが、総じて検査成績も改善傾向を示す例が多かった (Fig. 3)。投与後にGPT, LAP, γ -GTPが多少増悪した症例があるが、これは本剤の投与によるものでなく、むしろ原疾患と手術操作に起因するものと考えられた。このほか臨床的に明らかな副作用を認めた症例はなかった。

III. 考察

胆道感染は基礎疾患の種類にかかわらず、ひとたび発症すると急性閉塞性化膿性胆管炎²⁾をはじめ重篤な状態に陥ることが少なくない。その治療にあたっては感染胆汁の可及的速やかな排除、胆汁うっ滞の原因の解除がなにより大切であるが、同時に起炎菌に対する化学療法も欠かすことのできない治療方法である。今回対象とした患者はいずれも中等から重度の胆道感染を伴い内科的治療の対象外で緊急もしくはそれに近い外科的処置を必要とした症例であった。このため本剤が投与されたのは、これらの処置がなされてのち経口の投与が十分可能となった時期であったが、本剤が血液中よりも胆汁中に高濃度に移行しかつ長時間存在することが確認された。また治療目的で投与された6例においては本剤の単独投与により臨床的にも細菌学的にも相当の効果を認めた。

Fig. 3 Results of laboratory test before and after administration of AT-2266



この成績はこの領域の感染症に対して本剤の有効性がかなり期待できることを示唆する所見といえる。副作用については臨床および細菌学的所見から明らかなものは見出せず、安全な薬剤であろうと思われた。最後に本剤の投与にあたっては経口剤であるため重症例には用い難く、軽症から中等症で経口摂取可能時期に適応が限られよ

(実施期間：昭和57年4月～昭和57年10月)

文 献

- 1) 大日本製薬株式会社編：AT-2266 研究会発表資料，102
- 2) 土屋涼一，井沢邦英，織部孝史：急性閉塞性化膿性胆管炎の病態。胆と脾 1：961，1980

STUDY OF THE EFFICACY OF AT-2266 IN THE TREATMENT OF BILIARY TRACT INFECTION

RYOICHI TSUCHIYA, KENSUKE YAMAMOTO, KUNIHIDE IZAWA, RYOZO YOSHINO,
TSUKASA TSUNODA, TAKATOSHI NODA, TAKASHI YAMAGUCHI, KOICHI MOTOSHIMA,
TORU IWATA, SHINICHIRO KOGA, MASAFUMI YAMADA and JUNZO YAMAGUCHI
The Second Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine

The efficacy and safety of AT-2266 in the treatment of biliary tract infection were investigated.

Seven patients received a single dose of 200 mg of AT-2266 orally. The blood concentration of the drug was 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ on the average at 4 hours after administration. The biliary concentration was 6.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ on the average at 6 hours. Thus AT-2266 concentrations in bile were higher than those in blood. It was found that the drug was maintained in bile over a period of 10 hours.

Six patients were treated with 300-600 mg of AT-2266 for 4 to 11 days. On the basis of clinical findings and bile cultures, the response was rated excellent in 3 cases and fair in 2 cases. In 3 of 4 cases in which bacteriological examination of bile was made, a partial elimination of bacteria was found.

No side effects, either clinical and laboratory findings, were encountered.

From the aspects of both efficacy and safety, AT-2266 was considered to be a useful drug for mild to moderate biliary tract infection.