

AT-2266 の胆汁中移行と臨床効果

寿山博武・丸古臣苗・平 明

鹿児島大学医学部第二外科

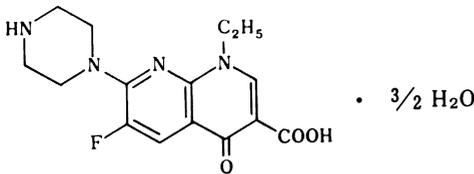
術後の胆道感染症6例に新しい広域合成抗菌剤である AT-2266 を使用し、基礎的・臨床的検討を行った。

本剤 200 mg 経口投与による血漿中、胆汁中最高濃度は、症例によりバラツキはあるがそれぞれ 0.378~3.14 $\mu\text{g/ml}$, 0.869~16.2 $\mu\text{g/ml}$ で、血漿中濃度は投与後4時間目までほとんど変動しないが、胆汁中濃度は経時的に増加しており、3~4時間後では血漿に比し 2.11~11.19 倍の高値を示した。

臨床的には、術後の胆道感染症に対する予防効果としては6例共有効で、副作用も認められなかった。*S. faecalis* (5株) は20%の除菌率であったが、*E. cloacae* (1株), *E. aerogenes* (1株), *S. marcescens* (1株), *P. morgani* (1株), *A. calcoaceticus* (1株) はすべて消失した。

AT-2266 は大日本製薬株式会社によって開発された新しい Pyridonecarboxylic acid 誘導体で、グラム陽性および陰性菌に対して殺菌的に抗菌力を示す広域合成抗菌剤で、Fig. 1 の構造式をもつ^{1), 2)}。今回われわれは術後の胆道感染症に対し本剤を経口投与し、その基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



I. 方 法

術後7~10日目に、抗生物質の経静脈的投与を中止し、24時間後に胆汁排出量が350 ml/day 以上と良好な胆石症4例、膵頭部癌2例計6例の症例に対し、AT-2266 200 mg を経口投与し、投与直前、1, 2, 3, 4時間後の胆汁を T-tube および経皮経肝の胆管ドレナージ (以下、PTCD と略す) カテーテルから採取し、胆汁中濃度を測定した。測定方法は、大腸菌 Kp 株を検定菌とする薄層カップ法を用いた生物学的定量法、および HPLC 法によった。また同時に血漿中濃度も測定した。

なお、検量線は胆汁中濃度測定には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用い、また血漿中濃度測定には適宜コンセーラを用いて作製した。

臨床効果は、胆汁濃度を測定した6症例に本剤を引き続き1回200 mg, 1日3回, 7日間投与し、判定基準と

して術後感染症の予防効果に重点を置き検討を行なった。

II. 成 績

胆汁中濃度を Table 1, Fig. 2 に示す。

AT-2266 200 mg の食後1回経口投与1時間後から、症例によりバラツキはあるが血漿中、胆汁中に AT-2266

Fig. 2 Bile and plasma concentration of AT-2266 after 200 mg single oral administration for 5 patients with T-tube drainage and 1 patient with PTCD

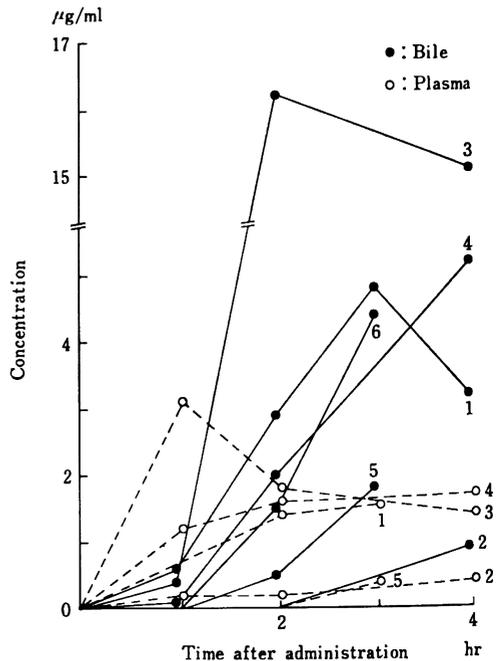


Table 1 Bile and plasma concentration of AT-2266 after 200mg single oral administration for 5 patients with T-tube drainage and 1 patient with PTCD

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	T. Bilirubin (mg/dl)	S-GOT (KA)	S-GPT (KA)	Al-P (KA)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)*				
								Time after administration (hr)				
								0	1	2	3	4
1	74	M	57	4.5	195	578	18.2	ND	0.601	2.92	4.77	3.18
								ND	—	1.42	1.55	—
								/	—	2.06	3.08	—
2	66	M	69	1.2	55	114	21.9	ND	ND	ND	—	0.869
								ND	0.247	0.212	—	0.412
								/	/	/	—	2.11
3	71	M	42	0.4	25	12	6.2	ND	0.369	16.2	—	15.1
								ND	3.14	1.77	—	1.35
								/	0.12	9.15	—	11.19
4**	60	F	54	0.4	107	222	29.6	ND	0.08	2.04	—	5.24
								ND	1.21	1.56	—	1.68
								/	0.07	1.31	—	3.12
5	65	M	58	1.4	96	102	14.3	ND	ND	0.526	1.82	—
								ND	ND	ND	0.378	—
								/	/	/	4.81	—
6	61	M	52	0.9	50	32	13.6	ND	ND	1.50	4.38	—
								—	—	—	—	—
								—	—	—	—	—

*Bile
Plasma
Bile/Plasma ratio

**No. 4 の胆汁中濃度に限っては、他の抗生物質残存のため、HPLC 法により測定した。

が検出されはじめ、血漿中濃度は投与後 4 時間までほとんど変動しないが、胆汁中濃度は経時的に増加し、3~4 時間後に最大値を示した。胆汁中濃度/血漿中濃度比も経時的に増加し、3~4 時間後に 2.11~11.19 となった。臨床成績を Table 2,3 に示す。

術後 7~10 日目に、抗生物質の経静脈的投与を中止し 24 時間後、本剤 200 mg, 1 日 3 回の経口投与に切り換え 1 週間継続した。開始時の患者の状態は、発熱、疼痛、嘔気や白血球増多などの、胆道感染症を示す症状は全例ともみられなかった。

本剤投与後の臨床効果判定として、上記の各臨床症状や薬物過敏反応などについて注意深く観察したところ、これらの症状の悪化はみられず、本剤の術後の胆道感染

症に対する予防的効果はあったものと思われる。

末梢血や肝機能などの臨床検査成績においても著明な変化はみられなかった。ただ、No. 1 症例に軽度の白血球増加がみられたが、これは PTCD カテーテルの感染によるものと思われ、また No. 5 症例に軽度の肝機能の悪化がみられたが、手術や麻酔の影響によるものと考えられた。

また、投与前の胆汁中分離菌は *S. faecalis* (5 株), *E. cloacae* (1 株), *E. aerogenes* (1 株), *S. marcescens* (1 株), *P. morgani* (1 株), *A. calcoaceticus* (1 株) がみられ、除菌率は、*S. faecalis* が 20% であったが、その他の菌は 100% であった。投与後出現菌としては、*S. faecalis*, *S. salivarius*, *K. pneumoniae*, *S. marce-*

Table 2 Clinical effects of AT-2266

Case No.	Age	Sex	Underlying disease	Op. procedure	Dosage (mg x times x days)	Bacteria in Bile		Evaluation		Side effects
						Species	MIC	Bact.	Dr.	
1	74	M	Ca. of the pancreas head	PTCD	200 x 3 x 7	<i>S. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. marcescens</i>	12.5 3.13 0.39	Decreased	Good	None
2	66	M	Ca. of the common bile duct	Pancreaticoduodenectomy	200 x 3 x 7	<i>S. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	25 0.1	Replaced by <i>S. salivarius</i> YLO	Good	None
3	71	M	Empyema vesicae felle cholelithiasis	Cholecystectomy Cholelithotomy c T-tube drainage	200 x 3 x 7	<i>E. aerogenes</i> <i>P. morgani</i>	0.2 0.1	Replaced by <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	Good	None
4	60	F	Cholelithiasis Adenoma of the stomach	Gastrectomy Cholecystectomy Cholelithotomy c T-tube drainage	200 x 3 x 7	<i>S. faecalis</i>	12.5	Replaced by <i>K. pneumoniae</i>	Good	None
5	65	M	Cholelithiasis	Cholecystectomy Cholelithotomy c T-tube drainage	200 x 3 x 7	<i>S. faecalis</i>	25	Unchanged	Good	None
6	61	M	Empyema vesicae felle Cholelithiasis	Cholecystectomy Cholelithotomy c T-tube drainage	200 x 3 x 7	<i>S. faecalis</i>	12.5	Unchanged	Good	None

Table 3 Laboratory findings

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Ht (%)	WBC	S-GOT (KA)	S-GPT (KA)	Al-P (KA)	T. Bili. (mg/dl)	LDH (WU)	LAP (GRU)	α -Protein (g/dl)
1	B	451	40.4	9,400	195	578	18.2	4.5	332	528	—
	A	405	33.4	10,200	177	589	14.3	2.5	312	506	7.2
2	B	427	36.7	8,500	55	114	21.9	1.2	308	326	8.2
	A	417	38.9	5,600	67	64	21.4	0.7	253	283	6.8
3	B	470	39.9	7,100	25	12	6.2	0.4	224	169	7.6
	A	427	36.9	7,800	28	18	6.8	0.6	185	229	7.0
4	B	309	27.3	8,500	107	222	29.6	0.4	395	590	7.0
	A	310	29.5	4,800	60	135	29.8	0.4	287	523	6.4
5	B	469	39.5	6,100	96	102	14.3	1.4	337	333	6.7
	A	439	39.3	5,400	113	182	20.9	1.2	322	400	6.9
6	B	462	38.1	4,700	50	32	13.6	0.9	220	317	7.0
	A	495	38.1	5,800	43	26	10.9	0.8	201	243	6.9

scens, YLO が認められた。

III. 考 察

AT-2266 はグラム陽性、および陰性菌に対し広範囲な抗菌力を持ち、また、消化管からの吸収もよく、組織への移行も良い合成抗菌剤である^{1),2),3)}。

今回われわれは、術後の胆道感染症 6 例の胆汁移行を中心に検討を行った結果、症例によりパラツキはあるが、本剤投与後 1 時間目から血漿中、胆汁中に AT-2266 が検出され、血漿中濃度は 0.212~3.14 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ 4 時間目まで一定なのに対し、胆汁中では経時的に増加し、3~4 時間目には 0.869~16.2 $\mu\text{g/ml}$ と血漿中濃度に比し 2.11~11.19 倍の高値を示した。

症例によりパラツキの生じた原因として一概には論じ難いが、肝機能の正常であった No. 3 症例では、他の症例に比し胆汁中への移行もよく、3 時間後には血漿中濃度に比べ 9.15 倍の 16.2 $\mu\text{g/ml}$ の高値を示していることから、肝機能の良否も十分考へるものと思われる。しかしながら、肝機能の悪い他の症例でも血漿に比し 2.11~4.81 倍も胆汁中に検出されていることから AT-2266 は胆汁への移行も良好で、抗菌力を考慮に入れると胆道感染症に対し経口抗菌剤としては有効な薬剤と考えられる。

臨床的には 6 例共術後の胆道感染症に対する予防効果はあったものと思われるが、今後更に症例の検討を重ねる必要がある。

謝 辞

AT-2266 の胆汁中、血漿中濃度を測定していただいた大日本製薬株式会社総合研究所化学療法研究部の方々に謝意を表します。

(試験期間：昭和 57 年 10 月~昭和 58 年 5 月)

文 献

- 1) MATSUMOTO, J.; T. MIYAMOTO, A. MINAMIDA, Y. NISHIMURA, H. EGAWA and H. NISHIMURA: Structure-activity relationships of 4-oxo-1, 8, -naphthyridine-3-carboxylic acids including AT-2266, a new oral antipseudomonal agent. *Current chemotherapy and infectious disease*. 454~456, 1980
- 2) SHIMIZU, M.; Y. TAKASE, S. NAKAMURA, H. KATAE, S. INOUE, A. MINAMI, K. NAKATA and Y. SAKAGUCHI: AT-2266, a new oral antipseudomonal agent. *Current chemotherapy and infectious disease*. 451~454, 1980
- 3) NAKAMURA, S.; Y. TAKASE, N. KUROBE, S. KASHIMOTO and M. SHIMIZU: Pharmacological properties of AT-2266. *Current chemotherapy and infectious disease*. 456~458, 1980

BILIARY EXCRETION AND CLINICAL EFFICACY OF AT-2266

HIROTAKE HISAYAMA, MINAE MARUKO and AKIRA TAIRA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine Kagoshima University

A new broad-spectrum synthetic antibacterial agent, AT-2266, was administered to 6 patients with postoperative biliary tract infection for preclinical and clinical studies.

Peak concentrations in plasma and bile after oral administration of 200 mg of AT-2266 were 0.378~3.14 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 0.869~16.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively. The plasma concentration remained substantially unchanged within 4 hours after administration, whereas the biliary concentration increased with time and was 2.11~11.19 times as high as the plasma concentration at 3~4 hours.

Preventionally, AT-2266 was effective in all 6 cases and no side effects were encountered. Twenty percent of *S. faecalis* (5 strains) were eradicated, whereas all of *E. cloacae* (1 strain), *E. aerogenes* (1 strain), *S. marcescens* (1 strain), *P.morganii* (1 strain) and *A. calcoaceticus* (1 strain) were eradicated.