

眼科領域における AT-2266 の基礎的、臨床的検討

大石正夫・永井重夫

新潟大学医学部眼科

西塚憲次

水原郷病院眼科

AT-2266 は Pipemidic acid に類似した広域性スペクトラムを示し、とくに *P. aeruginosa* につよい抗菌力を示した。臨床分離の *S. aureus* 20株は $0.39\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、 $1.56\ \mu\text{g/ml}$ に分布のピークがみられた。*P. aeruginosa* 20株は $1.56\sim 12.5\ \mu\text{g/ml}$ に分布して、 $1.56\ \mu\text{g/ml}$ に分布のピークを示した。家兎に $20\ \text{mg/kg}$ 1回経口投与して2時間後に、前房水内に $0.34\ \mu\text{g/ml}$ のピーク値が移行してみられ、6時間後は $0.1\ \mu\text{g/ml}$ の移行濃度であった。房血比は2時間値で 9.34% であった。眼組織内濃度は2時間値で外眼部組織に $1\sim 4\ \mu\text{g/g}$ 、眼球内部へ $0.3\sim 3\ \mu\text{g/g}$ の移行がみられた。臨床的に、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* などが検出された各種外眼部疾患——眼瞼炎、外麦粒腫、瞼板腺炎、結膜炎、涙嚢炎、角膜炎、角膜潰瘍の計26症例に、本剤を1回 $100\ \text{mg}$ または $200\ \text{mg}$ 、1日3回経口投与して、著効7、有効14、やや有効5の結果が得られた。副作用は1例に食思不振がみられたが、投与継続可能で、投与終了後には改善された。その他、アレルギー反応などは1例にもみられなかった。

AT-2266 は、大日本製薬株式会社にて研究開発された新しい Pyridonecarboxylic acid 誘導体である。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトラムを示し、とくに緑膿菌・セラチアを含むグラム陰性菌に対してつよい抗菌力をあらわす。その作用は殺菌的で、抗生剤との間に交差耐性はなく、Nalidixic acid (NA) 耐性菌にも有効である。経口投与により消化管から良く吸収されて、組織内移行も良好であるという。

本剤の眼感染症に臨床応用するために、2~3の基礎的検討を行い、臨床実験を行ったもので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトラム

教室保存の菌株8菌種に対する抗菌力 (MIC) を、日本化学療法学会標準法により測定した。接種菌量は、Trypto-soy broth に一夜培養した菌液を用いた。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

S. aureus 20株および *P. aeruginosa* 20株に対する本剤の感受性を、前記と同様にして測定した。同時に Pipemidic acid (PPA) について検査した。

3. 眼内移行

白色成熟家兎 (体重 $2.5\sim 3.0\ \text{kg}$) を用いて、本剤の眼内移行の動態を検討した。1回 $20\ \text{mg/kg}$ の本剤粉末を生食水にて懸濁液とし、ネラトンカテーテルを用いて直接胃内に投与した。投与後、経時的に前房水および血

液を採取し、前房水内および血中濃度の時間的推移を調べた。また前房水内濃度のピークに眼球を摘出して、眼組織内濃度を測定した。濃度測定は、*E. coli* Kp. 株を検定菌とし、Hueller-Hinton 寒天培地 (栄研) を用いる薄層平板カップ法により測定した。検体の希釈ならびに standard curve 作製には、 $\text{pH } 7.0$ の $1/15\ \text{M}$ phosphate buffer solution を用いた。

4. 臨床治験

症例は、眼瞼炎、外麦粒腫、瞼板腺炎、結膜炎、涙嚢炎、角膜炎、角膜潰瘍の全26症例である。本剤を1回 $100\ \text{mg}$ または $200\ \text{mg}$ 、1日3回経口投与して、臨床効果ならびに安全性を検討した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

Table 1 に示すごとくである。

H. aegyptius (Koch-Weeks 菌) $6.25\ \mu\text{g/ml}$, *M. lacunata* (Morax-Axenfeld 菌) $0.2\ \mu\text{g/ml}$, *S. pneumoniae* $6.25\sim 25\ \mu\text{g/ml}$, *Corynebacterium diphtheriae* $0.78\ \mu\text{g/ml}$, *N. gonorrhoeae* $< 0.19\ \mu\text{g/ml}$, *S. hemolyticus* $1.56\sim 12.5\ \mu\text{g/ml}$, *S. viridans* $0.78, 12.5\ \mu\text{g/ml}$, *S. aureus* $0.39\sim 1.56\ \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* $1.56, 6.25\ \mu\text{g/ml}$ であった。*S. aureus* 209 p は $0.78\ \mu\text{g/ml}$ であった。

これは、併記の PPA¹⁾ の抗菌スペクトラムに類似しており、抗菌力は PPA, NA²⁾ よりすぐれ、とくに *P.*

Table 1 Antimicrobial spectrum

Organisms	No. of strain	10 ⁸ cells/ml (μg/ml)		
		AT-2266	PPA	NA
<i>H. aegyptius</i>	4	6.25	12.5~25	12.5~25
<i>M. lacunata</i>	7	0.2	6.25~12.5	6.25
<i>S. pneumoniae</i>	8	6.25~25	>100	>100
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.78	12.5~50	>100
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	<0.19	1.56	0.78
<i>S. hemolyticus</i>	2	1.56~12.5	>100	>100
<i>S. viridans</i>	2	0.78, 12.5	>100	>100
<i>S. aureus</i>	4	0.39~1.56	25~50	50~100
<i>P. aeruginosa</i>	2	1.56, 6.25	12.5, 50	>100
<i>S. aureus</i> 209 p	1	0.78	12.5	50

aeruginosa につよい抗菌力を示した。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

1) *S. aureus* 感受性

Fig. 1 に示すごとくである。

AT-2266 の 0.39~3.13 μg/ml に感受性分布を示し、1.56 μg/ml に 12 株、60% があって分布のピークをなした。同様に検査した PPA では 12.5~≥100 μg/ml に分布して、25 μg/ml に分布のピークがみられた。したがって、AT-2266 は PPA に比べて 4 段階低い MIC に分布していた。

2) *P. aeruginosa* 感受性

Fig. 2 に示すとおりで、1.56~12.5 μg/ml に分布して、1.56 μg/ml に 12 株、60% があって分布のピークを示した。PPA では 12.5~≥100 μg/ml に分布して、50 μg/ml に分布のピークがあった。したがって AT-2266 は PPA に比べて 4~5 段階低濃度側に分布することが知られた。

3. 眼内移行

成績はすべて 2 眼の平均値であらわした。

1) 前房水内移行

投与 1 時間後に 0.23 μg/ml の移行濃度が認められ、2 時間後に 0.34 μg/ml のピーク値が得られた。以後は 4 時間 0.16 μg/ml、6 時間 0.1 μg/ml であった。同時に測定した血中濃度は、1 時間後にピーク値 4.19 μg/ml が得られ、以後は漸減して 6 時間後は 0.33 μg/ml であった。前房水内濃度と血中濃度との比 (房血比) は、2 時間値で 9.34% であった (Fig. 3)。

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* 20 strains

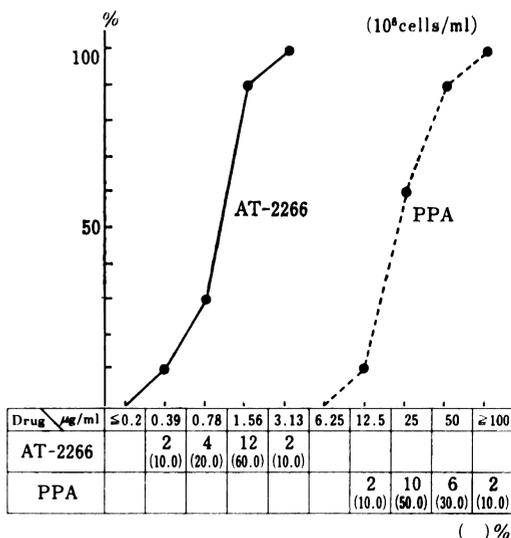
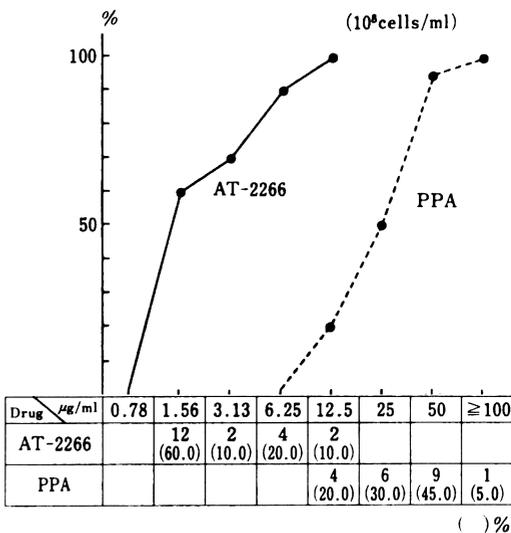


Fig. 2 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* 20 strains



2) 眼組織内濃度

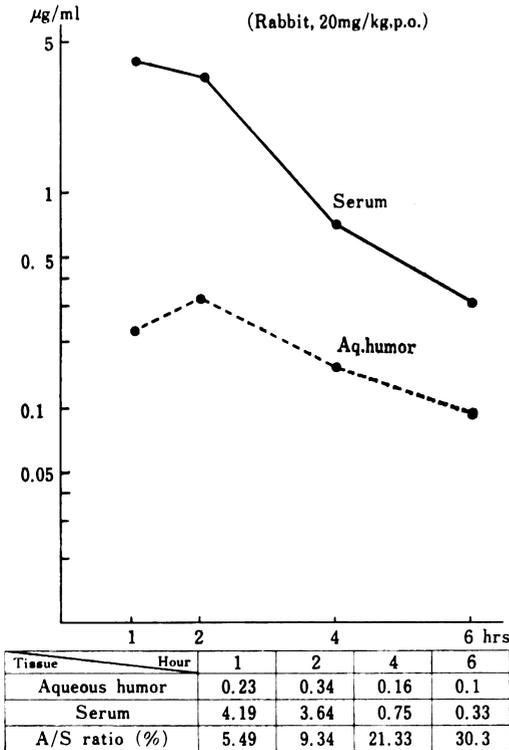
投与 2 時間後の成績を Fig. 4 に示した。外眼部組織には 0.91~4.34 μg/g の移行濃度を示し、強膜>外眼筋>眼瞼>球結膜>角膜の順であった。眼球内部へは 0.03~2.17 μg/g の移行で、虹彩毛様体>網脈絡膜>前房水>硝子体の順であった。水晶体、視神経には移行を認めなかった。

4. 臨床成績

成績は Table 2 に示すとおりである。

症例 1~3 は潰瘍性眼瞼縁炎で、*S. aureus*, *Bacillus*

Fig. 3 Aqueous humor and Serum level of AT-2266



sp. が検出された。本剤 100 mg 1 日 3 回内服せしめて、3～7 日間投与で 2 例に有効、1 例にやや有効の結果がえられた。

症例 4～10 は外麦粒腫で *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis* が検出された。2 例には 200 mg 1 日 3 回、その他の症例には 100 mg を 1 日 3 回投与で、2 例に著効、4 例に有効であった。

症例 11, 12 は瞼板腺炎で、1 日 200 mg × 3 内服で、3 ないし 7 日間投与で、1 例著効、1 例有効であった。

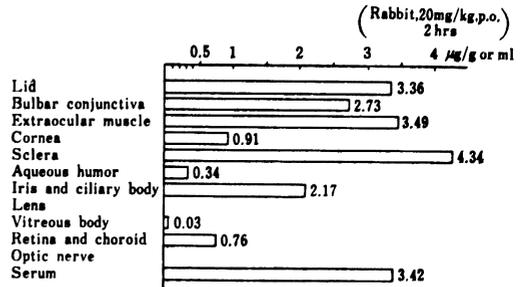
症例 13～16 は急性、亜急性および慢性結膜炎である。眼脂分泌と充血、異物感を訴えた。本剤 1 日 100 mg × 3、または 200 mg × 3 内服で、3～7 日間の投与で 2 例に著効、2 例に有効の成績であった。

症例 17 は眼瞼結膜炎で、眼瞼縁の発赤、腫脹と結膜充血、眼脂分泌を認めた。1 日 200 mg × 3 内服により、7 日間投与で自・他覚症状は消退し有効であった。

症例 18, 19 は慢性涙囊炎で、1 例から *P. aeruginosa* が検出された。涙囊洗滌を行い、本剤 200 mg 1 日 3 回内服せしめるに、7 日までに 1 例には著効、他の 1 例は膿性分泌物の減少がみられてやや有効の結果であった。

症例 20～22 は角膜炎である。異物感、流涙、眼脂分泌

Fig. 4 Ocular tissue concentration of AT-2266



を訴え、充血を伴って角膜に浸潤巣を認めた。本剤 1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 3 回内服、6～7 日間投与で、1 例は角膜浸潤巣はすみやかに消失して著効を示した。他の 2 例にも有効に作用した。

症例 23～26 は角膜潰瘍である。潰瘍部の擦過物から *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis* がそれぞれ培養された。1% Atropine 点眼を併用して、本剤を 1 回 200 mg 1 日 3 回内服せしめて、7 日間投与して 2 例には潰瘍は消退して有効、他の 2 例には潰瘍の縮小がみられた。

以上、全 26 症例の臨床効果を一括表示すると Table 3 のとおりである。著効 7、有効 14、やや有効 5 で、著効・有効併せて 21 例、有効率 80.8% であった。

副作用として 1 例 (症例 23) に 1 日 600 mg 3 回分服、5 日目食思不振が認められたが、投与中止することなく 7 日間継続治療して、投与終了後すみやかに消失した。その他、アレルギー反応はみられなかった。

III. 考 察

AT-2266 の基礎的、臨床的検討を行って得られた成績を、先にわれわれが報告した同系統の合成抗菌剤と比較して考察を加えた。

抗菌スペクトルでは、グラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌作用をあらわして、先にわれわれが報告した PPA¹⁾, NA²⁾ に比べてよりつよい抗菌力を示した。とくに、*P. aeruginosa* の抗菌力がすぐれていた。臨床分離の *S. aureus*, *P. aeruginosa* の感受性分布は、ともに PPA より 4, 5 段階低濃度側において、すぐれた抗菌力を示すことが知られた。これらの成績は、第 31 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム III³⁾ における全国集計で、*S. aureus* 519 株は 0.2～≧100 µg/ml に分布して 1.56 µg/ml に分布のピークがみられ、*P. aeruginosa* 807 株は ≦0.05～≧100 µg/ml に分布して 0.78 µg/ml に分布のピークがあり、いずれも PPA より 4, 5 段階低濃度側に分布している傾向と同様であった。

Table 2 Clinical results of AT-2266

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	52 F	Blepharitis	Both	<i>S. aureus</i>	100×3	7	2.1	+	—
2	71 F	Blepharitis	OD	<i>Bacillus</i> sp.	100×3	6	1.8	+	—
3	69 F	Blepharitis	OS		100×3	3	0.9	±	—
4	63 F	External hordeolum	OD	<i>S. aureus</i>	100×3	6	1.8	+	—
5	47 F	External hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	100×3	5	1.5	±	—
6	49 M	External hordeolum	OS	<i>P. mirabilis</i>	100×3	6	1.8	†	—
7	46 F	External hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×3	5	1.5	+	—
8	57 M	External hordeolum	OS		200×3	7	4.2	+	—
9	18 M	External hordeolum	OD		200×3	3	1.8	+	—
10	56 M	External hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×3	6	1.8	†	—
11	28 F	Meibomitis	OD		200×3	7	4.2	†	—
12	30 M	Meibomitis	OD		200×3	3	1.8	+	—
13	19 M	Acute conjunctivitis	OS		100×3	5	1.5	†	—
14	66 F	Subacute conjunctivitis	OD		100×3	3	0.9	+	—
15	76 M	Subacute conjunctivitis	OD		200×3	3	1.8	†	—
16	63 M	Chronic conjunctivitis	Both		100×3	7	2.1	+	—
17	70 M	Blepharo conjunctivitis	OS		200×3	7	4.2	+	—
18	59 F	Chronic dacryocystitis	OD	<i>P. aeruginosa</i>	200×3	7	4.2	±	—
19	78 M	Chronic dacryocystitis	OD		200×3	6	3.6	†	—
20	24 F	Keratitis	OD		100×3	7	2.1	+	—
21	61 F	Keratitis	OD		100×3	7	2.1	†	—
22	39 M	Keratitis	OD		200×3	6	3.6	+	—
23	69 F	Corneal ulcer	OS	<i>S. pneumoniae</i>	200×3	7	4.2	+	Anorexia
24	55 M	Corneal ulcer	OS	<i>S. epidermidis</i>	200×3	7	4.2	+	—
25	64 F	Corneal ulcer	OS	<i>S. aureus</i>	200×3	7	4.2	±	—
26	70 M	Corneal ulcer	OS	<i>S. epidermidis</i>	200×3	7	4.2	±	—

Table 3 Clinical results of AT-2266

Diagnosis	No.	Clinical effect			
		+	+	±	-
Blepharitis	3		2	1	
External hordeolum	7	2	4	1	
Meibomitis	2	1	1		
Acute conjunctivitis	1	1			
Subacute conjunctivitis	2	1	1		
Chronic conjunctivitis	1		1		
Blepharo conjunctivitis	1		1		
Chronic dacryocystitis	2	1		1	
Keratitis	3	1	2		
Corneal ulcer	4		2	2	
Total	26	7	14	5	

本剤の眼内移行の報告はまだみられない。

われわれの検討したところでは、家兎に 20 mg/kg 1 回投与して 2 時間後に前房水内に 0.34 μ g/ml のピーク値がえられて、房血比は 9.34% であった。先にわれわれが PPA¹⁾ について検討した成績では、家兎に 500 mg (160 ~ 200 mg/kg) 1 回経口投与して前房水内へは < 1.25 μ g/ml の移行濃度であった。したがって、AT-2266 の前房水内移行は PPA に比べてより良好である傾向がうかがわれた。眼組織内濃度は、AT-2266 で外眼部に約 1 ~ 4 μ g/g、眼内部へは 0.3 ~ 3 μ g/g が証明された。PPA¹⁾ では 500 mg 1 回投与で眼瞼、強膜に移行を認めたのみ

で、その他の外眼部、眼内部組織への移行はみられていない。

以上の基礎的検討から、AT-2266 は従来の同系統の薬剤の中ですぐれた抗菌力を示して、グラム陽性、陰性菌とくに *P. aeruginosa* につよい抗菌作用をあらわすことが知られた。眼内移行については PPA より良好であり、外眼部感染症に本剤を投与して、臨床効果を期待できることが予想された。

臨床的には、1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 3 回内服せしめて、3 ~ 7 日間の投与日数、総量 0.9 ~ 4.2 g 投与で、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Bacillus* sp. などが検出された眼瞼炎、外麦粒腫、瞼板腺炎、結膜炎、涙嚢炎、角膜炎および角膜潰瘍の各症例にそれぞれ有効に作用している。

副作用として全 26 例中 1 例 (3.85%) に食思不振を認めたのみで、その他アレルギー反応は 1 例にもみられなかった。

新薬シンポジウム III²⁾ の全国集計では、全 2,516 例中 117 例、4.7% に副作用がみられて、消化器系症状が 3.82% で多かった。

以上、AT-2266 につき基礎的、臨床的検討を行った結果から、本剤はグラム陽性菌、陰性菌による各種眼感染症に投与して有用な経口抗菌剤であると考えられた。

文 献

- 1) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 眼科領域における Pipemidic acid の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 23: 2969~2973, 1975
- 2) 大石正夫, 林日出人, 周田茂雄: Nalidixic acid(Wintomylon) の眼科的応用。Chemotherapy 14: 19~23, 1966
- 3) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF AT-2266
IN THE OPHTHALMOLOGIC FIELD

MASAO OOISHI and SHIGEO NAGAI

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

KENJI NISHIZUKA

Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

AT-2266 had broad spectrum antimicrobial activity similar to that of pipemidic acid and had a high activity especially against *P. aeruginosa*. Twenty clinical isolates of *S. aureus* were susceptible to 0.39 - 3.13 $\mu\text{g/ml}$ of AT-2266 and had a peak susceptibility at 1.56 $\mu\text{g/ml}$. The MIC values of the drug against 20 strains of *P. aeruginosa* were distributed over a range of 1.56 - 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and exhibited a peak at 1.56 $\mu\text{g/ml}$. The concentration of AT-2266 in the aqueous humor after oral administration of a single dose of 20 mg/kg to rabbits reached a peak of 0.34 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours and was 0.1 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours. The ratio of concentrations in aqueous to blood was 9.34% at 2 hours. As regards ocular tissue concentrations, the concentrations of the drug in the extraocular tissues and in eyeballs were 1 - 4 $\mu\text{g/g}$ and 0.3 - 3 $\mu\text{g/g}$, respectively. The drug was administered orally in doses of 100 or 200 mg three times daily to 26 patients with a variety of diseases of the external portion of the eye, such as blepharitis, external hordeolum, tarsadenitis, conjunctivitis, dacryocystitis, keratitis and corneal ulcer. The clinical response was excellent in 7 patients, good in 14, and fair in 5. As regards side effects, anorexia occurred in 1 patient, but the treatment could be continued. No allergic reactions were found in any of the patients.