

AT-2266 の基礎的・臨床的検討

大平誠一・前田俊一・鳥畑鴻次

八戸市民病院第一内科

上原 修

大館市立病院第二内科

相楽衛男

百石町立病院内科

武部和夫

弘前大学医学部第三内科

合成経口抗菌剤 AT-2266 を急性肺炎 3 例, 胆道感染症 2 例, 急性膀胱炎 3 例に投与 (600 mg/日, 3 分服) し, 抗菌力, 臨床効果と吸収, 排泄を検討した。

急性肺炎の 3 症例の起炎菌 *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* は, AT-2266 投与後消失し, 胆道感染症 (*P. aeruginosa*, *A. hydrophila*, *S. faecalis*, *A. anitratus*, *K. pneumoniae*) および急性膀胱炎 (*Streptococcus* sp., *K. pneumoniae*, *A. lwoffii*, *E. coli*) でも除菌された。分離菌の本剤に対する MIC は *K. pneumoniae* (2 株) 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *A. hydrophila* 0.10 $\mu\text{g/ml}$, *A. lwoffii* 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。臨床効果は肺癌を基礎疾患とする肺炎 1 例で不変であった以外, 著効 1 例, 有効 6 例であった。

AT-2266 投与による吸収, 排泄 (血中 3 例, 喀痰 1 例, 胆汁 1 例, 尿中 1 例) はすみやかで, 24 時間にわたって血中では 2 $\mu\text{g/ml}$, 喀痰で 1 $\mu\text{g/ml}$ 以上, 胆汁で 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上, 尿中で 300 $\mu\text{g/ml}$ 以上の移行濃度を示した。

最近, 大日本製薬で開発された広域合成抗菌剤 AT-2266 (Fig. 1) は Pyridonecarboxylic acid の誘導体である。

われわれは本剤を使用する機会に恵まれ, その抗菌力, 臨床効果とともに, AT-2266 の体内動態についても若干検索し得たので報告する。

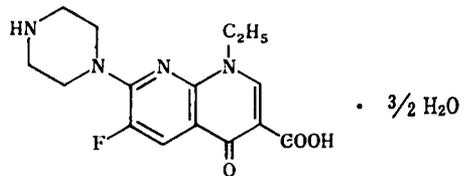
I. 対象と方法

対象は急性肺炎 3 名, 急性膀胱炎 3 名, 胆道感染症 2 名 (Table 1) の計 8 名で, 昭和 57 年 8 月から 12 月にかけて入院加療の症例である。年齢は 50~78 歳であった。

急性肺炎 3 名中, 症例 2 は胃造影剤誤飲 4 日後に肺炎を併発した症例で, 症例 3 は肺癌, 肺炎併発症例である。胆道感染の症例 4 は胆石症, 症例 5 は胆道癌による閉塞性黄疸のため, 経皮胆管ドレナージを造設している。尿路感染 3 例中, 症例 6 は胃潰瘍を, 症例 7 は糖尿病と慢性膀胱炎を基礎疾患に認めている。

AT-2266 投薬量は, 全症例 1 日 600 mg を食後 3 分服とし, 投薬期間は 5 日から最長 16 日間であった。これら 8 症例について AT-2266 投薬による抗菌および臨床効果をみるとともに, AT-2266 の血中移行濃度を 3 例 (症例 2, 3, 7), 喀痰移行濃度を 1 例 (症例 2), 尿中移行濃度を 1 例 (症例 2), 胆汁移行濃度を 1 例 (症例 4)

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

について測定した。血中, 喀痰, 胆汁中, 尿中移行濃度測定は, AT-2266 投与初日に行い, いずれも各食後 AT-2266 200 mg を服用させている。また 24 時間目の最終検体は翌朝食前 (AT-2266 服薬前) とした。濃度測定は, *E. coli* Kp を用いて thine-layer cup plate 法により測定した。

II. 結果

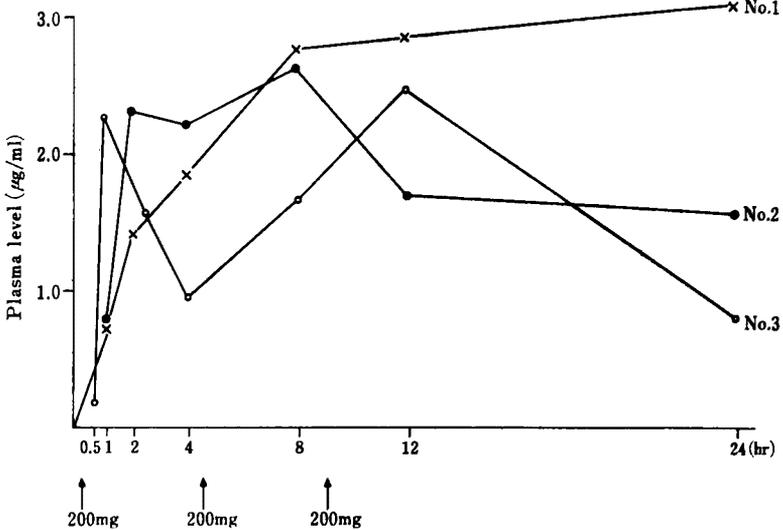
1. 抗菌力および臨床効果

急性肺炎 3 症例はすべて膿性痰喀出および有熱例であり, 推定起炎菌は, それぞれ *S. aureus* (症例 1), *K. pneumoniae* (症例 2), *K. oxytoca* (症例 3) であった。症例 1 は AT-2266 投薬後 *S. aureus* は除菌され, 投

Table 1 Therapeutic effect of AT-2266

No.	Age & Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose × days	Organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Abnormality in laboratory findings
1	58 F	43.1	Pneumonia (Acute)	(-)	600 mg × 14	<i>S. aureus</i> → (-)	Good	Eliminated	(-)	(-)
2	78 M	43.0	Aspiration pneumonia	(-)	600 mg × 16	<i>K. pneumoniae</i> → (-)	Good	Eliminated	(-)	(-)
3	76 M	45.0	Pneumonia (Relapsing)	Lung cancer	600 mg × 5	<i>K. oxytoca</i> → (-)	Poor	Eliminated	(-)	(-)
4	63 M	47.5	Biliary tract infection	Gall stone	600 mg × 10	<i>S. faecalis</i> → (-) <i>A. anitratus</i> → (-) <i>K. pneumoniae</i> → (-)	Good	Eliminated	(-)	(-)
5	77 M	52.5	Biliary tract infection	Carcinoma of the biliary tract Prostatic cancer	600 mg × 9	<i>P. aeruginosa</i> → (-) <i>A. hydrophila</i> → (-)	Good	Eliminated	(-)	(-)
6	72 M	46.0	Acute cystitis	Gastric ulcer	600 mg × 7	<i>Streptococcus</i> sp. → (-)	Excellent	Eliminated	(-)	(-)
7	50 F	36.0	Acute cystitis	Diabetes Chronic pancreatitis	600 mg × 10	<i>K. pneumoniae</i> → (-) <i>A. Iwoffi</i> → (-)	Good	Eliminated	(-)	(-)
8	50 F	55.0	Acute cystitis	(-)	600 mg × 6	<i>E. coli</i> → (-)	Good	Eliminated	(-)	(-)

Fig. 2 Concentration of AT-2266 in plasma



薬3日後より解熱，膿性痰消失および肺炎陰影の縮小化がみられ，6日後より咳嗽消失，喀痰量減少がみられた。また投薬8日後肺炎陰影は消失し，CRPの陰性化と著しい赤沈の改善がみられた。

症例2では，推定起炎菌 *K. pneumoniae* は消失し，肺の陰影，咳嗽，喀痰などは軽快したが，X線上誤飲胃造影剤残存像には変化がみられなかった。

症例3では菌消失をみ，喀痰量も減少したが，咳嗽，発熱がつづき胸部X線でも変化がみられず，臨床効果は基礎疾患（肺癌）に被覆されていることが予想された。

胆道感染の症例4はAT-2266投与後，推定起炎菌 (*S. faecalis*, *A. anitratus*, *K. pneumoniae*) は消失し臨床症状も改善した。

症例5は，発熱，右季肋部痛，膿性胆汁排泄がみられ，

胆汁中より *P. aeruginosa*, *A. hydrophila* の2菌が分離され，両者による混合感染が推定された。AT-2266投薬2日目より解熱し，膿性胆汁は消失し，4日目の胆汁では両菌の消失をみている。

UTI 3症例はいずれも単純性膀胱炎であり，原因菌は *K. pneumoniae*, *A. lwoffii*, *E. coli*, *Strept. sp.* であった。いずれもAT-2266投与後，臨床症状の著しい改善と細菌尿の消失をみた。

以上8症例中測定し得た3例の4種5株の分離菌のAT-2266に対するMICをTable 2に示した。*K. pneumoniae* (2株) は0.39 µg/ml, *P. aeruginosa* (1株) は0.78 µg/ml, *A. hydrophila* (1株) は0.10 µg/ml, *A. lwoffii* (1株) は1.56 µg/mlであった。

2. AT-2266の血中・喀痰，尿，胆汁中移行濃度

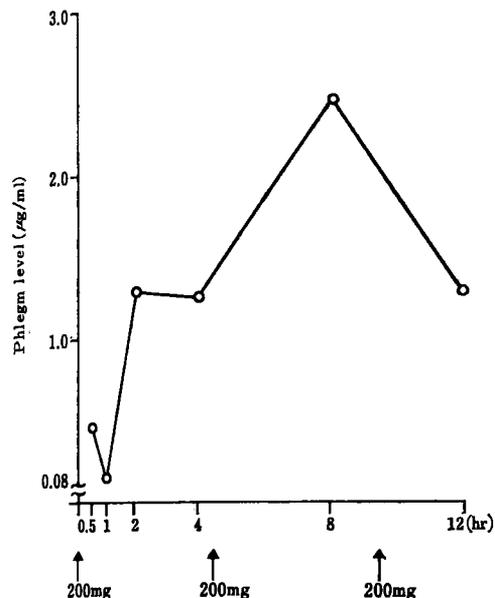
Table 2 MICs of Clinical Isolates (10⁸ CFU/ml)

MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	100≤
Isolates											
<i>K. pneumoniae</i>				○							
<i>P. aeruginosa</i>					○						
<i>A. hydrophila</i>		○									
<i>A. lwoffii</i>						○					

Isolates before treatment : ○ Eliminated, ⊗ Persisted, Strains appearing after treatment : ●

※ : All NA resistant strains

Fig. 3 Concentration of AT-2266 in phlegm



(Table 3)

AT-2266 服薬後 2 時間ほどで血中濃度は $2.0 \mu\text{g/ml}$ 前後まで上昇し (Fig. 2), 以後昼・夕の服用で同程度の血中濃度を維持している。また喀痰中移行濃度も AT-2266 服薬後 2 時間で $1.28 \mu\text{g/ml}$ と上昇し, 頂値は夕食前の

$2.44 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 3)。胆汁中移行濃度をみると (Fig. 4), 服薬後 1 時間まで測定されなかったが, 以後急増傾向にあり, 1 時間から 3 時間までの胆汁で $10.6 \mu\text{g/ml}$ と上昇し, 翌朝まで $10 \mu\text{g/ml}$ の高濃度を維持した。

尿中排泄率をみると (Fig. 5), 頂値は昼服薬後の $764 \mu\text{g/ml}$ で, いずれも $300 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

なお本剤投与によって副作用症状の発現はなく, また投与前後の生化学的検索成績にも本剤投与による異常変化はみられなかった (Table 4)。

III. まとめと考察

グラム陰・陽性菌, ブドウ糖非発酵菌など広域経口抗菌剤 AT-2266 は, さらに緑膿菌にも強い抗菌力をもち, アミノグリコシド系よりその抗菌力は強いといわれる¹⁾。本検索においても他の報告同様, $0.78 \mu\text{g/ml}$ の MIC が得られた。また感染防禦効果も GM 皮下注に匹敵するといわれる¹⁾。

吸収もすみやかで, 組織移行性も良好なことは少数例の検索ではあったが, 証明された。AT-2266 600 mg 3 分服ではほぼ 24 時間にわたって血中では $2 \mu\text{g/ml}$, 喀痰中では $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以上, 胆汁中では $10 \mu\text{g/ml}$ 以上, また尿中では $300 \mu\text{g/ml}$ 以上という移行性の高さであった。

安全性も確認され, 呼吸・尿路感染症はもとより, 胆道感染症にも広く有用な薬剤と考えられる。

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

Fig. 4 Bile level of AT-2266

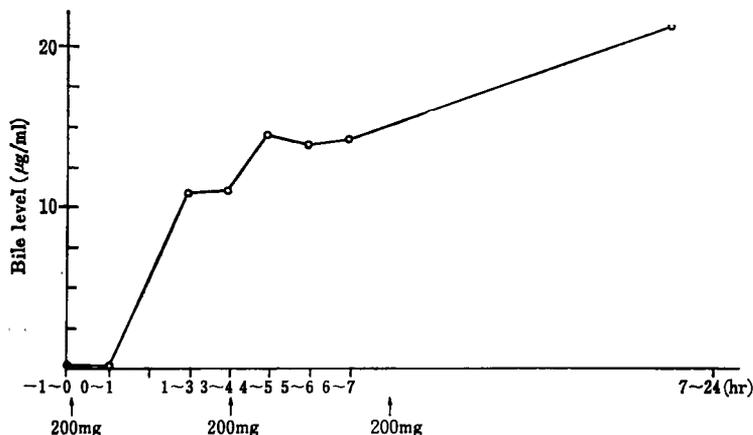


Table 3 Concentration of AT-2266 in plasma, phlegm, urine and bile

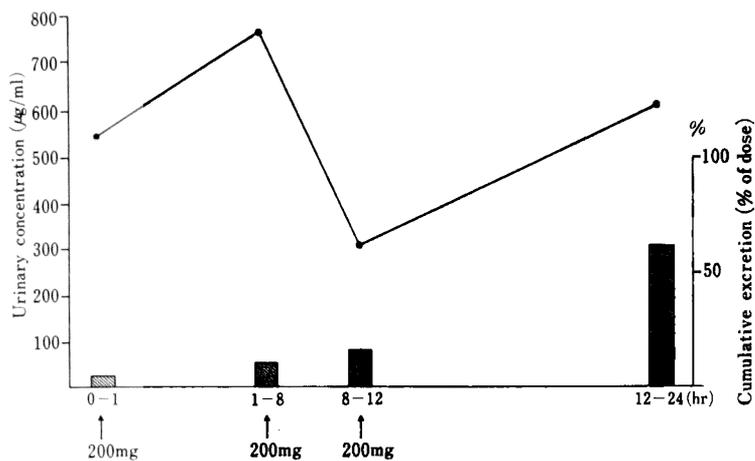
	Case No.	Diagnosis	Age	Sex	B.W. (kg)	Concentration of AT-2266 ($\mu\text{g/ml}$)								
						0	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	
Plasma	2	Pneumonia	78	M	43.0	nd	—	0.789	2.32	2.22	2.63	1.77	1.55	
	3	Pneumonia	76	M	45.0	—	0.164	2.25	1.58	0.928	1.67	2.46	0.799	
	7	Acute cystitis	50	F	36.0	nd	nd	0.607	1.41	1.84	2.75	2.83	3.08	
Phlegm	2	Pneumonia	78	M	43.0	nd	0.435	0.197	1.28	1.17	2.44	1.28	—	
Urine	Concentration	2	Pneumonia	78	M	43.0	nd		540			764	307	613
	Volume						—		50			50	120	450
	Amount excreted								27.0			38.2	36.8	276
	Recovery (%)								4.5			6.37	6.13	46.0
	Cumulative recovery (%)								4.5			10.9	17.0	63.0
Bile	4	Biliary tract infection	63	M	47.5	-1-0	0-1 h	1-3 h	3-4 h	4-5 h	6-7 h		7-24 h	
						nd	nd	10.6	10.8	13.7	13.9		21.0	

Table 4 Laboratory finding

No.	Case No.	RBC	WBC	CRP	GOT	GPT	Al-p	BUN
1	B	379	4,400	2+	23	27	133	12
	A	331	3,600	—	16	11	121	16
2	B	436	10,200	2+	13	7	47	11
	A	425	9,300	+	14	7	41	12
3	B	431	5,700		14	9	99	19
	A	398	5,300		14	13	116	16
4	B	476	6,300	3+	38	25	264	
	A	467	5,500	—	69	63	468	
5	B	315	10,600	6+	58	42	306	29
	A	324	8,600	5+	38	18	267	24
6	B	404	6,400	±	27	14	54	24
	A	394	6,300		18	11	44	23
7	B	331	6,900		29	11	59	23
	A	318	5,900		42	11	65	36
8	B	435	6,900		18	7	41	
	A	423	4,700		13	9	39	

B: before A: after

Fig. 5 Concentration of AT-2266 in urine



FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF AT-2266

SEIICHI OHHIRA, SHUNICHI MAEDA and KOJI TORIHARA

First Department of Internal Medicine, Hachinohe City Hospital

OSAMU UEHARA

Second Department of Internal Medicine, Ohdate City Hospital

MORIO SAGARA

Department of Internal Medicine, Momoishi City Hospital

KAZUO TAKEBE

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, Faculty of Medicine

AT-2266, a synthetic oral antimicrobial agent, was administered (600 mg/day in 3 divided doses) to three patients with acute pneumonitis, 2 with biliary tract infections, and 3 with acute cystitis to evaluate its antibacterial activity, clinical efficacy and absorption and elimination.

In 3 cases of acute pneumonitis, the causative organisms, i. e. *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* were eradicated after administration of AT-2266. Both in biliary tract infections (*P. aeruginosa*, *A. hydrophila*, *S. faecalis*, *A. anitratus*, *K. pneumoniae*) and acute cystitis (*Streptococcus* sp., *K. pneumoniae*, *A. lwoffii*, *E. coli*), the causative organisms were eradicated. The MICs of the drug were 0.39 $\mu\text{g/ml}$ against *K. pneumoniae* (2 strains), 0.78 $\mu\text{g/ml}$ against *P. aeruginosa*, 0.10 $\mu\text{g/ml}$ against *A. hydrophila* and 1.56 $\mu\text{g/ml}$ against *A. lwoffii*. The clinical response was excellent in 1 case, good in 6 cases, and poor in 1 case, which was pneumonitis with the underlying disease of lung cancer.

The absorption and elimination of AT-2266 was rapid. (The concentrations of the drug in the blood, sputum, bile and urine were determined in 3, 1, 1 and 1 cases, respectively.) Over the period of 24 hours, the concentration of the drug was 2 $\mu\text{g/ml}$ or more in blood, 1 $\mu\text{g/ml}$ or more in sputum, 10 $\mu\text{g/ml}$ or more in bile, and 300 $\mu\text{g/ml}$ or more in urine.