

呼吸器感染症における AT-2266 の臨床試験成績

井田士朗・樋渡奈々子・滝島 任

東北大学医学部第一内科

Pyridonecarboxylic acid 系合成抗菌剤 AT-2266 を、多くは何らかの基礎疾患の上に続発した 12 名の呼吸器感染症の患者に使用した。12 例中 10 例で喀痰定量培養にて有意な起炎菌を証明し得たが、これらの細菌感染症に対して本剤を 200~300 mg, 1 日 2~4 回, 内服により投与した。その結果、治療後最初に検出された菌が消失した症例は、10 例中 6 例 (2 例は治療前より Normal flora) で、残り 3 例は菌種、菌量共に不変、1 例は菌交代を起した。しかし、症状の軽快、検査所見の改善などの臨床効果を含めて総合判定した結果 12 例中 6 例に有効あるいは著効という結論が得られた。

I. 研究対象

治療対象者は 40 歳から 79 歳までの 12 名 (男 10 名, 女 2 名) で、昭和 57 年 2 月から 12 月にかけて入院あるいは外来通院した患者である。ほとんどの症例で何らかの基礎疾患を有しており、その上に呼吸器感染症を合併しているケースである。

II. 実施方法

AT-2266 (1 錠 100 mg あるいは 200 mg) を 1 日 400~900 mg, 分 2~3 で経口的に投与した。使用日数は多くの例で 14 日間 (3~16 日) であった。

III. 喀痰培養

起炎菌を決めるに際し、喀痰定量培養法¹⁾により 1×10^7 /ml 以上の菌数を示す菌種を起炎菌とみなし、本剤に対する感受性テストを実施した。

IV. 治療効果の判定

判定基準は症状の軽快 (呼吸困難の消失、喀痰量の減少など)、臨床検査データの改善 (喀痰中の起炎菌の減少あるいは消失、胸部 X 線陰影の改善、血沈、CRP、白血球数の正常化など) を指標にして決めた。すなわち治療後短時日 (通常 1 週間以内) に症状が軽快し、喀痰中の起炎菌が消失、炎症が治まった場合には「著効」、臨床症状、検査データとも改善が徐々に、完全な除菌に 1 週間以上を要した場合には「有効」、完全な除菌ができず、あるいは除菌できても喀痰の量、性状共ほとんど不変で、他の一般臨床検査データの改善も明らかでないものは「やや有効」あるいは「無効」と判定した。

V. 結果

1. 臨床成績

12 例の細菌性呼吸器感染症 (慢性気管支炎の増悪 11 例, 急性気管支炎 1 例) に対し AT-2266 を使用した臨床試験成績を Table 1 にまとめた。症例 1 は 75 歳男性

で、20 年来気管支拡張症として当科外来にて治療してきた患者であるが、カゼをきっかけに気道感染症状が明らかとなり、本剤投与を開始した。喀痰の培養にて起炎菌は同定されなかったが、本剤内服 5 日目頃より喀痰の膿性度が減少し、咳嗽も著明に減少した。治療後 14 日目には白血球数も正常化、赤沈、CRP も正常に復して、臨床的改善が明らかだったので「著効」と判定した。なおこのケースで投与中に便秘の訴えがあったが、本来便秘傾向の患者だったのでそのまま治療を継続した。便秘は本剤投与中止と共に軽快した。症例 2 は 64 歳男性で慢性気管支炎に慢性副鼻腔炎、慢性中耳炎を合併しているケースである。原疾患の急性増悪から喀痰中に *H. parainfluenzae* 出現、本剤投与を開始した。治療により当該菌は消失し自覚症状の改善は定かではなかったが、赤沈など臨床検査値の改善が認められたため「有効」と判定した。症例 3 は 46 歳男性で慢性気管支炎の再燃で喀痰中に *H. influenzae* を検出した例である。本剤投与による自覚所見の改善傾向は著明でなかったが、起炎菌は消失したのでこれも「有効」と判定した。症例 4 は 51 歳女性、気管支喘息の患者で急性気管支炎を併発したケースであるが、喀痰中の有意菌を証明できないまま本剤投与を開始した。3 日間服用後喀痰の膿性度の減少はみられたが他の臨床症状の軽快はみられず、服用直後の悪心の出現と食欲不振を強く訴えたため投薬を打切った。これは「判定不能」例であった。症例 5 は 49 歳男性で気管支拡張症に慢性気管支炎を合併しているケースである。喀痰中に *E. cloacae*, *P. aeruginosa* を検出し本剤内服を始めたが、その結果、喀痰性状、量の変化、咳嗽の消失など自覚症状の改善と、赤沈など臨床検査値の正常化が明らかであったため「著効」と判定した。症例 6 は、79 歳男性で高度の肺気腫に慢性気管支炎を合併している例であ

Table 1 Clinical results of AT-2266

Case No.	Age	Sex	Underlying disease	Diagnosis	Organism isolated		Bacteriological response	Daily dose (mg × time)	Duration (day)	Clinical effect	Side effect
					Before	After					
1	75	M	Bronchiectasia	Chronic bronchitis	Normal flora	Normal flora	Unknown	200 × 3	14	Excellent	Constipation Nausea,
2	64	M	Chronic sinusitis Chronic otitis media	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 1 × 10 ⁸	Normal flora	Iradicated	200 × 2~3	14	Good	—
3	46	M	—	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 5 × 10 ⁸	Normal flora	Iradicated	200 × 3	14	Good	—
4	51	F	Bronchial asthma	Acute bronchitis	Normal flora	Normal flora	Unknown	200 × 3	3	Unknown	Nausea, Anorexia
5	49	M	Bronchiectasia	Chronic bronchitis	<i>E. cloacae</i> 5 × 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸	Normal flora	Iradicated	200 × 3	14	Excellent	—
6	79	M	Pulmonary emphysema	Chronic bronchitis	<i>P. maltophilia</i> 1 × 10 ⁷	<i>B. catarrhalis</i> > 1 × 10 ⁸	Replaced	200 × 2~3	10	Poor	—
7	52	F	Bronchiectasia	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸	Persisted	200 × 3	7	Poor	—
8	40	M	Bronchiectasia	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸	Persisted	200 × 3	14	Poor	Nausea, Vomiting
9	52	M	Pulmonary fibrosis	Chronic bronchitis	<i>P. maltophilia</i> 5 × 10 ⁸	<i>P. maltophilia</i> 1 × 10 ⁷	Persisted	200 × 3	11	Poor	—
10	79	M	Pulmonary emphysema	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> > 1 × 10 ⁸	Normal flora	Iradicated	300 × 3	16	Good	—
11	70	M	Pulmonary emphysema	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> 5 × 10 ⁸	Normal flora	Iradicated	300 × 3	14	Slightly	—
12	71	M	Pulmonary fibrosis	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸	Normal flora	Iradicated	200 × 4	14	Good	—

る。再三気道感染を繰り返し、その度に様々な起炎菌が同定されてきたが、ここでは *P. maltophilia* が検出され、これに対して本剤投与がなされた。10日間の投与期間中、自覚的にも他覚的にも臨床症状の改善がみられず、投与中に *B. catarrhalis* に菌交代を起し、結局「無効」と判定した。症例7もやはり「無効」例である。気管支拡張症に慢性気管支炎を合併した52歳女性であるが、膿性痰の大量咯出が続き、これから *P. aeruginosa* が常に検出された。本剤投与による除菌が不可能であった他に臨床症状の改善も見られなかった。症例8は前症例と酷似するケースで気管支拡張症に慢性気管支炎を合併する40歳男性であるが、咯痰中に *P. aeruginosa* が常在していた。本剤の投与による細菌学的、臨床的效果は認められず、これも「無効」と判定した。本例では投与2日目並びに3日目に悪心、嘔吐が出現したが同時に消化器官用薬を投与して治験を継続した。症例9は52歳男性で、肺線維症に慢性気管支炎を合併しているケースである。呼吸困難など自覚症状強く、咯出する膿性痰からは *P. maltophilia* が検出され、これに対して本剤投与が行われた。治療による起炎菌の減少消失は見られず、臨床症状の改善も認められなかったため「無効」と判定した。症例10は79歳男性で、肺気腫に慢性気管支炎を併発している例である。咯痰中からは *P. aeruginosa* が分離されたが、本剤内服により咯痰性状が変化し、速やかに起炎菌も消失して具合が良かったが、投与中(15日目)突然発熱、呼吸器感染の再燃を来し薬剤変更を余儀なくされた。しかし少なくとも治療の前半で臨床症状の改善が明らかであったことから「有効」と判定した。症例11は肺気腫に慢性気管支炎を合併した70歳の男性である。咯痰中に *P. aeruginosa* が検出されたが本剤投与により速やかに菌消失をみたものの呼吸困難等の自覚症状の改善は定かでなく、臨床検査データの変化も微小であったため「やや有効」と判定した。症例12は肺線維症に慢性気管支炎を合併した71歳の男性であるが、膿性の咯出痰からやはり *P. aeruginosa* が分離された。本剤投与により起炎菌は消失、臨床症状の軽快も明らかであったので「有効」と判定した。

2. 副作用

症例1に悪心、便秘、症例4に悪心、食思不振、症例

8に悪心、嘔吐の消化器症状が出現し、症例4は本人の希望により投与中止したが、他の症例では投与継続可能であった。臨床検査データから肝機能障害、腎機能障害、薬剤アレルギー等の出現は認められなかった。

VI. 考 察

AT-2266を12名の細菌性呼吸器感染症の患者に使用し、その臨床効果を検討した。咯痰中から起炎菌が同定された10例についてその分離菌の内訳をみると、*P. aeruginosa* 6例、*P. maltophilia* 2例、*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *E. cloacae* 各1例(複数菌分離例1例)で、本剤使用により6例で有意菌消失、*P. aeruginosa* の出現した2例は除菌できず不変、*P. maltophilia* の出現した2例も1例は *B. catarrhalis* に菌交代を起し、もう1例は除菌できずに残った。本剤無効の4症例のうち症例9を除いてどのケースもこれまで長期間抗生剤投与を受けており、分離された *P. aeruginosa*, *P. maltophilia* は大部分のPC系、Cephem系に感受性を示さない耐性菌であった。

一般に、何らかの基礎疾患の上立つ細菌性の呼吸器感染症の治療には薬剤の血中有効濃度、組織移行性の問題から、薬剤投与ルートとして経静脈的に行うことが多く、経口的投与はむしろ例外的である。しかし、老人では経静脈的に薬剤投与することが不可能であることがしばしばあり、ことに循環系に障害のある患者では経口的に投与できる抗生剤あるいは合成抗菌剤は貴重である。また、同じく外来通院患者でも経口剤は当然重宝である。このたびの新合成抗菌剤 AT-2266 を主に入院中の続発性あるいは合併呼吸器感染症患者に使用し、12例中6例で著効あるいは有効という結果を得た。1日600~900mg、平均2週間の投与で若干消化器系の副作用の出現がみられたものの、われわれの施設では従来のPC系、Cephem系の点滴静注薬剤に劣らぬ治験成績が得られた。

謝 辞

細菌学的検査などの労を負った当教室の西岡きよ氏に感謝します。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 咯痰内細菌叢定量培養法。 $\geq 10^7$ /mlの定義, 日本胸部疾患学会雑誌 16(2): 77, 1979

RESULTS OF A CLINICAL STUDY OF AT-2266 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SHIROH IDA, NANAKO HIWATARI and TAMOTSU TAKISHIMA

First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

AT-2266, a synthetic pyridonecarboxylic acid antibacterial agent, was administered to 12 patients with respiratory tract infections, mostly, secondary to some underlying disease.

In 10 of the 12 patients, quantitative cultures of the sputum revealed significant causative organisms. AT-2266 was administered orally in doses of 200 - 300 mg two to four times daily for treatment of bacterial infection. Out of 10 patients (2 patients had shown normal flora.), the original organisms were eradicated in 6 patients, the type and amount of bacteria remained unchanged in 3 patients, and microbial substitution took place in 1 patient. Global evaluation including clinical efficacy, such as relief of symptoms and improvement in laboratory findings, revealed that 6 of 12 patients had good or excellent responses.