

## AT-2266 の基礎的・臨床的研究

青沼清一・大沼菊夫・渡辺 彰・佐々木昌子

大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

長井弘策

古川市立病院内科

新しい合成経口抗菌剤 AT-2266 について、臨床分離病原菌 6 菌種 120 株に対する抗菌力を Dynatech MIC 2000 system を用いた液体培地希釈法により検討し、呼吸器感染症 9 例に対する臨床効果および副作用について検討した。

*S. aureus* 20 株 に対する本剤の MIC のピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあり NFLX と同等であった。*E. coli*, *K. pneumoniae* それぞれ 20 株 に対しては、いずれも 0.2  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有し NFLX と同等であった。*S. marcescens* 20 株 に対しては、ピークは 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にあり NFLX より 1 段階劣るものの、PPA より 2~3 段階優れていた。*E. cloacae* 20 株 に対する MIC のピークは 0.2  $\mu\text{g/ml}$  にあり、NFLX よりやや優れていた。*P. aeruginosa* 20 株 に対しては、ピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあり NFLX より 1 段階劣るものの、PPA より 4 段階優れていた。

呼吸器感染症に対する臨床効果は、急性咽喉炎の 6 例はすべて有効、急性気管支炎 3 例中有効 1 例、やや有効 2 例であった。全例に、発疹・消化器症状等の副作用はみられず、また本剤によると思われる臨床検査値の異常化もみられなかった。

AT-2266 は大日本製薬株式会社で開発された新しい Pyridonecarboxylic acid 誘導体で Fig. 1 の構造を有する。本剤は殺菌的に作用し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して抗菌力を示す広域合成抗菌剤である<sup>1)</sup>。

われわれは、本剤の試験管内抗菌力を測定するとともに、呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果および副作用について検討を加えたので報告する。

## I. 方 法

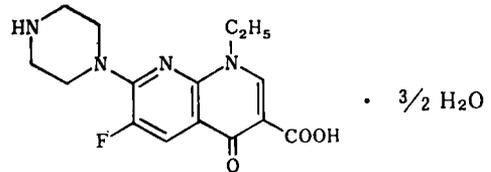
Dynatech MIC 2000 system を用いた液体培地希釈法により、主に喀痰から分離された *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* の 6 菌種それぞれ 20 株ずつ、計 120 株に対する AT-2266 の MIC を測定し、同時に NFLX, PPA, NA のそれと比較検討した。接種菌量は *S. aureus* が  $10^5/\text{ml}$ 、他は  $10^9/\text{ml}$  である。

呼吸器感染症 9 例 (内訳は、急性咽喉炎 6 例、急性気管支炎 3 例) に本剤を投与して、その臨床効果および副作用を検討した。全例とも女性で、年齢分布は 15~58 歳である。1 日投与量は全例 600 mg で分 3 で食後内服とした。投与期間は 3~5 日である。

## II. 結 果

## 1. 抗菌力

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



*S. aureus* 20 株 に対する AT-2266 の MIC は 0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、0.78  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり NFLX とほぼ同等で、PPA および NA より 5 段階優れていた (Fig. 2)。NFLX とはほぼ相関している (Fig. 3)。*E. coli* 20 株 に対しては、 $\leq 0.1\sim 3.13$   $\mu\text{g/ml}$  に分布し、0.2  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり NFLX と同等で、PPA および NA より 3 段階優れていた (Fig. 4)。NFLX に 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で本剤に 1.56  $\mu\text{g/ml}$  の 1 株がみられた (Fig. 5)。*K. pneumoniae* 20 株 では、 $\leq 0.1\sim 1.56$   $\mu\text{g/ml}$  に分布し、0.2  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり NFLX と同等で、PPA より 3 段階、NA より 4 段階優れていた (Fig. 6)。NFLX とはほぼ相関している (Fig. 7)。*S. marcescens* 20 株 に対しては  $\leq 0.1\sim 6.25$   $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは 0.39  $\mu\text{g/ml}$  で NFLX より 1 段階劣るものの、PPA, NA

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 20 strains

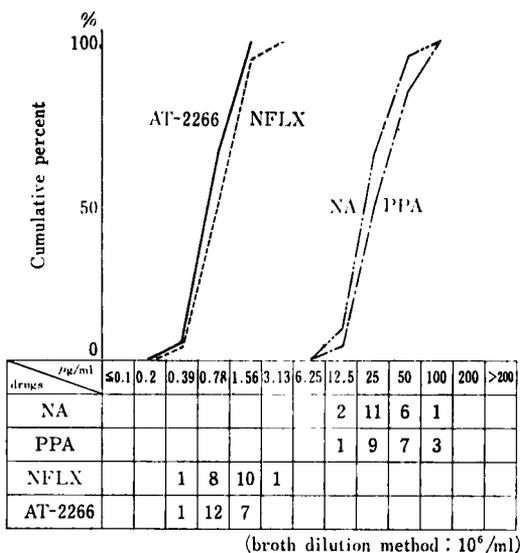


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 20 strains

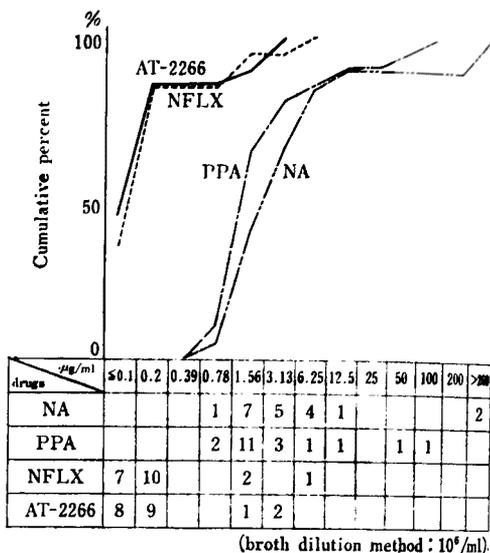


Fig. 3 Correlogram of MICs of AT-2266 and NFLX against *S. aureus*

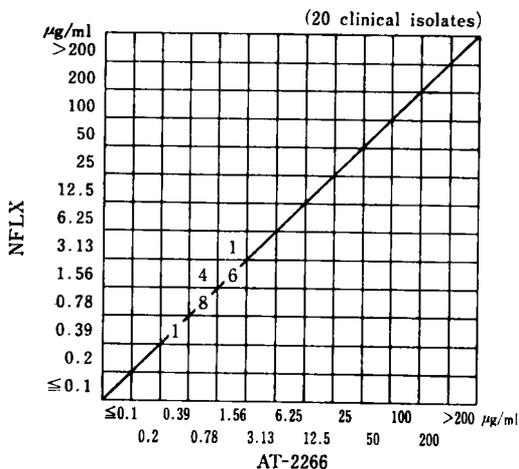
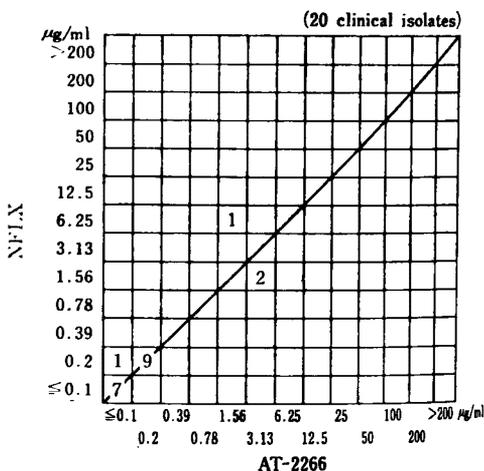


Fig. 5 Correlogram of MICs of AT-2266 and NFLX against *E. coli*



より2~3段階優れていた(Fig. 8)。NFLXとはほぼ相関している(Fig. 9)。E. cloacae 20株に対するMIC分布は、19株が≤0.1~1.56µg/mlで1株のみ12.5µg/mlを示している。ピークは0.2µg/mlにあり、NFLXよりやや優れ、PPAより3段階、NAより5段階優れていた(Fig. 10)。NFLXより2段階優れている株が5株みられた(Fig. 11)。P. aeruginosa 20株に対しては、

0.2~6.25µg/mlに分布し、0.78µg/mlにピークがあり、NFLXより1段階劣るものの、PPAより4段階優れていた(Fig. 12)。NFLXに25µg/mlで本剤に6.25µg/mlの1株がみられた(Fig. 13)。

2. 臨床成績

呼吸器感染症9例に対する本剤の治療成績をTable 1に示した。急性咽喉炎の6例はすべて有効であったが、

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 20 strains

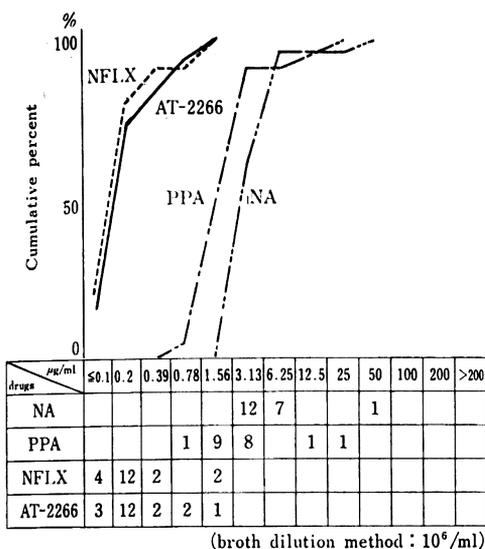


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 20 strains

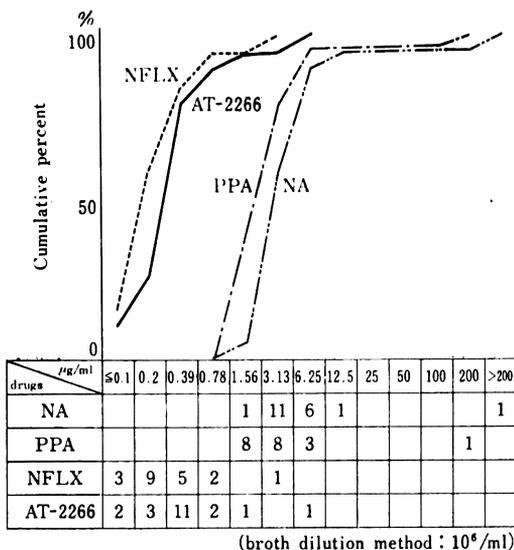


Fig. 7 Correlogram of MICs of AT-2266 and NFLX against *K. pneumoniae*

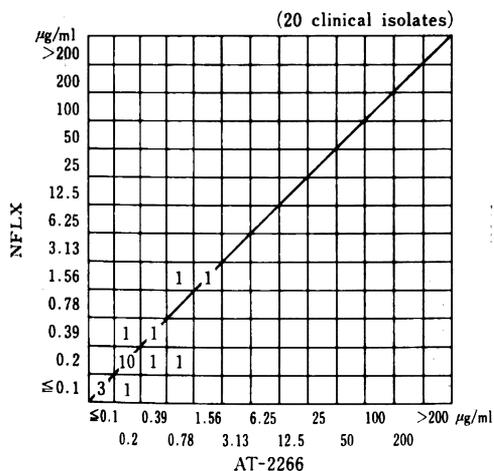
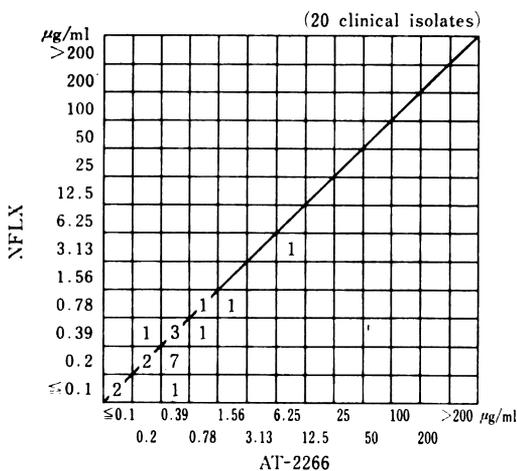


Fig. 9 Correlogram of MICs of AT-2266 and NFLX against *S. marcescens*



急性気管支炎 3 例では有効 1 例、やや有効 2 例であった。本剤投与によると思われる発疹・消化器症状等の副作用および肝機能・腎機能等の臨床検査値の異常化は認められなかった。

III. 考 察

AT-2266 は、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有している<sup>1)</sup>。

特に緑膿菌に対する抗菌力は同系の NFLX, DL-8280 とともにアミノグリコシド剤よりも強く、短時間殺菌はさらに強力である<sup>2)</sup>。本剤 200 mg を内服した際の喀痰中濃度は、ほぼ 0.5~1.0 µg/ml に達するといわれている<sup>1)</sup>。今回検討した緑膿菌 20 株に対し、その 70% の株は 0.78 µg/ml 以下で発育が抑えられており、このことは難治性呼吸器感染症の 1 つである慢性呼吸器疾患の緑膿菌によ

Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 20 strains

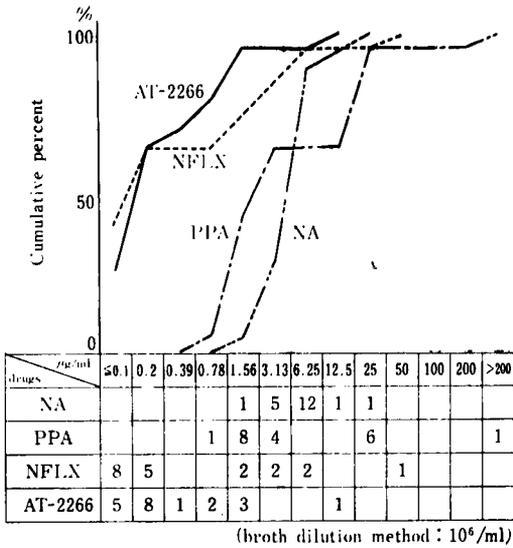


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 20 strains

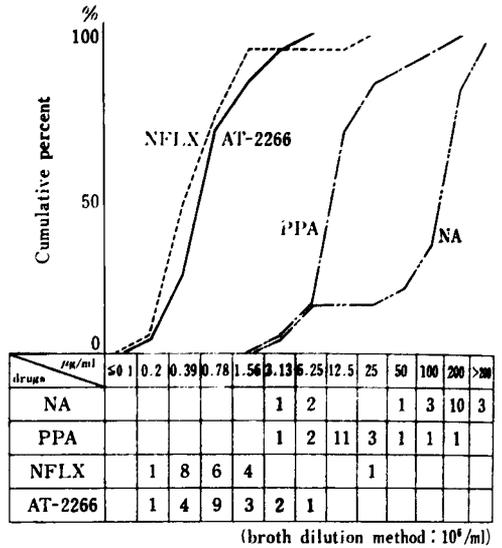


Fig. 11 Correlogram of MICs of AT-2266 and NFLX against *E. cloacae*

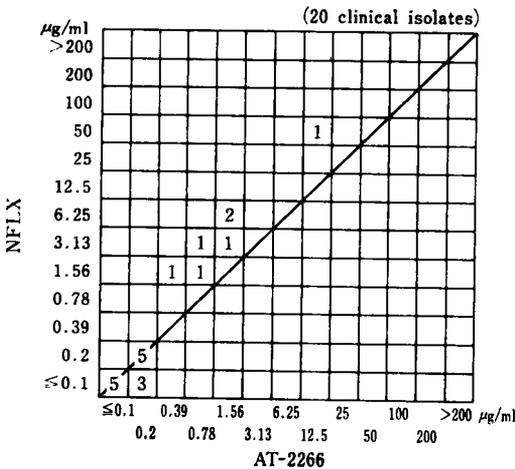
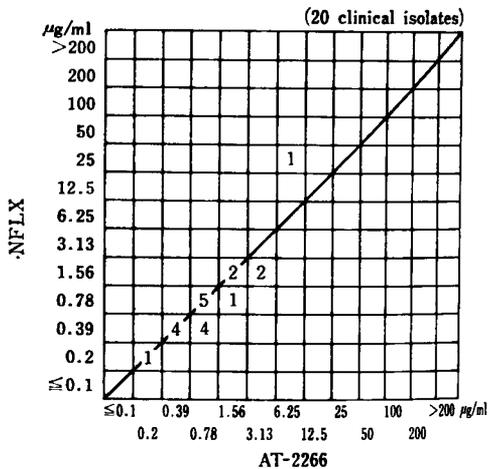


Fig. 13 Correlogram of MICs of AT-2266 and NFLX against *P. aeruginosa*



る急性増悪をも外来でコントロールできる可能性が大である。また黄色ブドウ球菌20株のうち65%, 肺炎桿菌20株のうち95%は0.78µg/ml以下で発育が阻止されている。またインフルエンザ菌に対しては90%以上が0.2µg/ml以下で発育阻止されているが、肺炎球菌に対する抗菌力は弱い。すなわち呼吸器感染症の5大起炎菌のうち肺炎球菌を除く4菌種、インフルエンザ菌、肺炎桿菌、

緑膿菌、黄色ブドウ球菌に対し強い抗菌力を有しているため、肺炎球菌に注意しながら使えば有用性は高いといえる。また当施設で扱うこと多い肺癌二次感染(肺癌患者に併発する呼吸器感染症)の起炎菌をみると、数年前までは肺炎桿菌が圧倒的に多かったのが、1982年にはセラチア、エンテロバクターの増加が目立つ。この両菌に対する本剤の抗菌力は強く、それぞれ20株のうちセラ

Table 1 Therapeutic effect of AT-2266 on respiratory tract infection

No.	Sex & Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose × days	Organisms	Clinical effect	Side effect	Abnormality in laboratory findings
1	F 22	42.5	Pharyngitis	(-)	600mg × 3	N. D. *	Good	(-)	(-)
2	F 15	44	Pharyngitis	(-)	600mg × 3	N. F. ↓ N. D.	Good	(-)	(-)
3	F 28	50	Pharyngitis	(-)	600mg × 5	N. F. ** ↓ N. F.	Good	(-)	(-)
4	F 30	45	Pharyngitis	(-)	600mg × 5	N. D.	Good	(-)	(-)
5	F 22	39	Pharyngitis	(-)	600mg × 5	N. F. ↓ N. D.	Good	(-)	(-)
6	F 33		Pharyngitis	Asthma bronchiale	600mg × 5	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N. D.	Good	(-)	(-)
7	F 40	45	Bronchitis	(-)	600mg × 5	N. F. ↓ N. D.	Good	(-)	(-)
8	F 58	50	Bronchitis	(-)	600mg × 5	N. F. ↓ N. D.	Fair	(-)	(-)
9	F 54	48	Bronchitis	Asthma bronchiale	600mg × 5	N. F. ↓ N. D.	Fair	(-)	(-)

\* Not determined    \*\* Normal flora

チアは90%, エンテロバクターは80%を0.78 μg/mlで阻止しており, 本剤は肺癌二次感染に対しても期待される薬剤である。

(実施期間: 昭和57年2月~昭和57年10月)

### 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

2) 大泉耕太郎, 青沼清一, 大沼菊夫, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 今野 淳: 臨床分離緑膿菌に対するNFLX, DL-8280, AT-2266の短時間殺菌力。第31回日本化学療法学会総会抄録集: 146, 1983

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF AT-2266 AND  
ITS THERAPEUTIC EFFICACY ON RESPIRATORY  
TRACT INFECTIONS

SEIICHI AONUMA, KIKUO ONUMA, AKIRA WATANABE,  
MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, The Research Institute  
for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

KOSAKU NAGAI

Clinics of Internal Medicine,  
Furukawa City Hospital

Recently, a new oral antimicrobial agent, structurally related to nalidixic acid, was synthesized in laboratory of Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. in Japan. It was shown that this new agent possessed a broad antimicrobial spectrum covering gram-positive cocci and gram-negative bacilli.

Minimal inhibitory concentrations (MICs) of the agent against each 20 clinical isolates of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa* were determined by use of Dynatech MIC 2000 system. At a concentration of 0.78 µg/ml, this agent inhibited 65, 85, 95, 90, 80 and 70% of the strains of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa*, respectively.

Nine patients suffering from respiratory tract infections received orally 600 mg of the drug a day. Seven showed a good response and two a fair response.

No undesirable symptoms and signs due to administration of the drug were observed. No abnormality in laboratory findings was noted during and after the treatment with the drug.