

## AT-2266 の喀痰内移行および呼吸器感染症に対する使用経験

林 泉・阿部達也

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

AT-2266 の気道内移行を調べ、27例の RTI に対する臨床効果、安全性および有用性について検討し次の結論を得た。

1. AT-2266 を 1 回 200 mg, 1 日 3 回経口投与し、血中濃度は 1~2  $\mu\text{g/ml}$  を維持し得る。
2. 喀痰内移行は血中、尿中への移行にややおこれて上昇し、1~2  $\mu\text{g/ml}$  に達し、血中濃度に匹敵するか、もしくはやや高値を示す。
3. RTI 由来臨床分離菌 20 株のうち 17 株が除菌された (除菌率 85%)。特に *P. aeruginosa* 7 株中 5 株が消失した。
4. 臨床効果は著効 10 例, 有効 14 例, やや有効 2 例, 判定不能 1 例であった (有効率 92.3%)。
5. 副作用はほとんどなく、軽度の不眠を訴えたものが 1 例あったのみである。
6. AT-2266 は RTI に対し有用性、安全性の高い薬剤である。

AT-2266 は Fig. 1 に示す構造を有し、グラム陽性菌、緑膿菌、セラチアを含むグラム陰性菌、ブドウ糖非発酵菌、マイコプラズマ等幅広い抗菌作用を示す経口の化学療法剤である。従来この種の薬剤は消化管からの吸収があまり良くないとされているが、本剤はこの点優れているとされ、組織内移行も良好であるとされる<sup>1)</sup>。

さらに本剤の特徴は抗生剤を含む他剤との交叉耐性がないこと、MBC/MIC=1 と殺菌作用が強いこと、ED<sub>50</sub>=10.3 と NFLX の 16.3 より優れ *in vivo* 効果も良いこと、感染防禦能も優れていることが実証されている。

特に第 3 世代抗生剤の弱点とされる *S. aureus*, 今後問題となることが予想される *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *Pseudomonas* sp. 等に優れた MIC を示すことは特記すべきである。

われわれは 27 例の RTI に本剤を使用し、臨床的検討を加えた。またそのうち 3 例に AT-2266 の経口投与による血中移行および気道内移行について検討を行ったので報告する。

## I. AT-2266 の喀痰内移行について

## 1. 方法

AT-2266 200 mg を 1 日 3 回経口投与し、血中、尿中、喀痰内濃度を *E. coli* Kp を用いて Thin-layer cup-plate

法により測定した。

## 2. 対象

症例 1 23 歳女性、気管支拡張症を基礎に有する慢性気道感染症の急性増悪。

症例 2, 3 66 歳女性, 71 歳女性。いずれも汎細気管支炎の急性増悪。

いずれも *P. aeruginosa* による感染急性期である。

## 3. 結果 (Fig. 2, 3, Table 1)

Fig. 2 AT-2266 concentration (n=3)

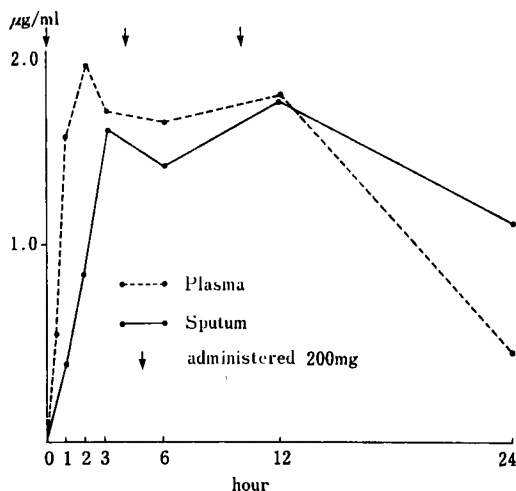


Fig. 1 Chemical structure of AT-2266

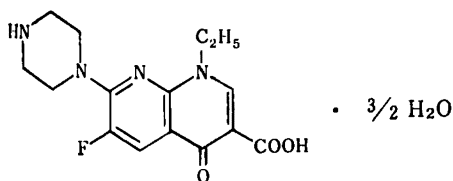
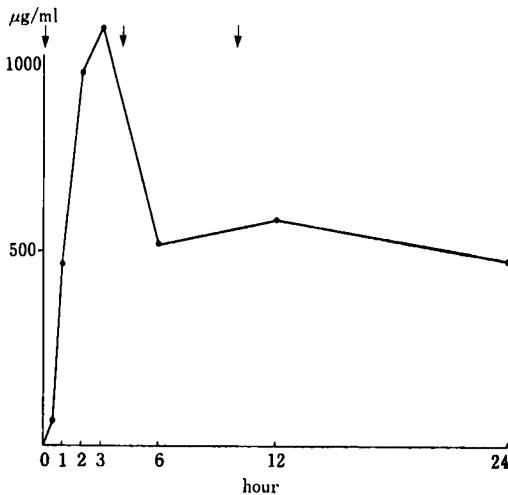


Fig. 3 AT-2266 concentration in urine (n=3)



- ① 1日3回投与で血中濃度は1~2 µg/mlを維持し得た。
- ② 排泄は尿路系を通じて行われ、尿中へはゆるやかに高濃度で排泄される。
- ③ 喀痰へは血中、尿中への移行にややおくれて上昇しはじめ、1~2 µg/mlに達し、血中濃度に匹敵するか、もしくはやや高値を示した。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象 (Table 2)

23歳から78歳までの成人男性8例、女性19例で、肺炎5例、慢性気道感染症の急性増悪15例、急性気管支炎4

例、汎細気管支炎の急性増悪3例である。基礎疾患を有するものは22例で気管支拡張症、慢性肺気腫、気管支喘息、陳旧性肺結核、肺線維症等である。試験期間は昭和57年1月から昭和57年9月にかけての9カ月間であった。

### 2. 投与方法、投与量および投与期間

1回200mgを1日3回(5例)または4回(22例)食後と就寝前に経口投与した。投与期間はにがみのため4回で中止したもの1例、不眠を訴え3日間中止したもの1例、7日間10例、14日間12例、21日間2例、29日間1例である。

### 3. 細菌学的効果

臨床分離菌のうち起炎菌と思われるものは20株あり、*P. aeruginosa* 7株、*S. aureus* 4株、*S. pneumoniae* 4株、 $\beta$ -*Streptococcus* 1株、*H. influenzae* 1株、*H. aphrophilus* 1株、*K. oxytoca* 1株、*E. cloacae* 1株であった。*P. aeruginosa* 2株と*S. aureus*の1株が消失しなかったが、他の17株は消失した(除菌率85.0%)。

### 4. 効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を以下の基準にもとづき本剤投与前、3日後、7日後、14日後に判定した。

著効: 起炎菌が3日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が3日以内に著明改善し、CRP、WBC、ESRなどの臨床検査値が3日以内に著明に改善したもの。

有効: 起炎菌が7日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が7日以内に改善するか、14日以内に正常に戻ったもの。

やや有効: 起炎菌の減少が認められても、14日たっても消失せず、14日以内に臨床症状の改善および臨床検査

Table 1 AT-2266 concentration (µg/ml)

Case No.	Sample	Time after administration (hour)							
		0	0.5	1	2	3	6	12	24
1	Plasma	ND	ND	0.39	1.86	1.49	1.37	1.80	0.40
	Urine	ND	ND	53	977	839	396	252	259
	Sputum	ND	ND	ND	0.41	1.06	0.92	1.36	0.61
2	Plasma	ND	ND	1.81	2.15	1.93	1.22	2.55	0.36
	Urine	ND	ND	606	871	1850	688	829	866
	Sputum	ND	ND	ND	0.10	1.28	1.18	1.31	1.34
3	Plasma	ND	1.62	2.43	1.75	1.62	2.28	0.92	0.52
	Urine	ND	188	748	1040	562	452	661	310
	Sputum	ND	ND	1.12	2.07	2.41	2.0	2.63	1.31

ND: Not Detectable

Table 2 Clinical results of AT-2266 on respiratory tract infection

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration (mg × times × day)	Organism isolated		Clinical effect	Side effect
					Before	After		
1	K. H. 23 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	200 × 3 × 14	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	Good	(-)
2	N. K. 66 F	Pan bronchiolitis	(-)	200 × 3 × 14	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Good	(-)
3	K. W. 71 F	Pan bronchiolitis	Otitis media	200 × 4 × 29	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	(-)
4	S. S. 64 M	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	200 × 3 × 21	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	Excellent	(-)
5	H. Y. 40 M	Chr. bronchitis	Asthma bronch.	200 × 3 × 21	<i>K. oxytoca</i> <i>E. cloacae</i>	(-) (-)	Good	(-)
6	Y. K. 59 F	Chr. bronchitis	Old tbc Bronchiectasis	200 × 3 × 14	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	(-) (-)	Excellent	(-)
7	K. H. 29 F	Pneumonia	(-)	200 × 4 × 7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Excellent	(-)
8	N. M. 46 F	Pneumonia	(-)	200 × 4 × 14	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Good	(-)
9	K. A. 48 M	Pneumonia	Asthma bronch.	200 × 4 × 14	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Good	(-)
10	H. H. 53 M	Pneumonia	Old tbc Thoracoplasty	200 × 4 × 14	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	Good	(-)
11	M. N. 71 F	Pneumonia	Chr. bronchitis	200 × 4 × 3	$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	(-)	Good	Insomnia
12	N. S. 63 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	200 × 4 × 7	<i>H. aphrophilus</i>	(-)	Excellent	(-)
13	T. Y. 34 M	Chr. bronchitis	Bronchiectasis Asthma bronch.	200 × 4 × 7	<i>S. aureus</i>	(-)	Excellent	(-)

Table 2 (continued)

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration (mg x times x day)	Organism isolated		Clinical effect	Side effect
					Before	After		
14	M. S. 23 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	200 x 4 x 7	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
15	K. H. 23 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	200 x 4 x 14	<i>S. aureus</i>	(-)	Good	(-)
16	T. T. 60 F	Chr. bronchitis	Old tbc Asthma bronch.	200 x 4 x 14	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Good	(-)
17	J. S. 65 M	Chr. bronchitis	Lung tbc Asthma bronch.	200 x 4 x 7	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Good	(-)
18	K. H. 78 F	Chr. bronchitis	C. P. E.	200 x 4 x 14	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	Good	(-)
19	M. M. 32 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	200 x 4 x 14	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Good	(-)
20	T. T. 68 M	Chr. bronchitis	C. P. E. Lung fibrosis	200 x 4 x 14	N. F.	N. F.	Good	(-)
21	K. Y. 62 F	Chr. bronchitis	C. P. E. Asthma bronch.	200 x 4 x 14	N. F.	N. F.	Fair	(-)
22	S. T. 52 F	Chr. bronchitis	Meniere's disease	200 x 4 times	N. F.	N. F.	Not valuable	Taste of bitter
23	A. O. 40 F	Acute bronchitis	(-)	200 x 4 x 7	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
24	N. S. 29 F	Acute bronchitis	(-)	200 x 4 x 7	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
25	S. H. 38 F	Acute bronchitis	Chr. pancreatitis Pharyngitis	200 x 4 x 7	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
26	S. K. 38 F	Acute bronchitis	(-)	200 x 4 x 7	N. F.	N. F.	Good	(-)
27	K. K. 64 M	Fanbronchiolitis	C. P. E. Hypertension	200 x 4 x 7	N. F.	N. F.	Excellent	(-)

N. F.: Normal Flora

Table 3 Clinical effect of AT-2266 on respiratory tract infection

	Excellent	Good	Fair	Poor	Not valuable
Pneumonia	1	4	0	0	
Chr. bronchitis	5	8	1	0	1
Acute bronchitis	3	1	0	0	
Pan bronchiolitis	1	1	1	0	
Total	10	14	2	0	1

efficiency=92.3%

値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来たしたものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないものあるいは悪化したもの。

#### 5. 臨床効果 (Table 3)

肺炎では著効1例、有効4例、慢性気管支炎の急性増悪では著効5例、有効8例、やや有効1例、判定不能1例、急性気管支炎では著効3例、有効1例、汎細気管支炎では著効1例、有効1例、やや有効1例である。全体としては著効10例、有効14例、やや有効2例、判定不能1例であった(有効率 24/26=92.3%)。

#### 6. 副作用 (Table 4)

軽度の不眠を訴えたものが1例あったが、他の副作用は認められず、臨床検査値に異常をきたしたものもなかった。いつまでものみこまずに口の中にとどめておき強いがみを覚えたため4回の内服で止めてしまったものが1例あり、本剤剤はフィルムコーティングを施してあるものの、口中で溶解すると相当にがみものであるといえる。

### III. 考 察

RTI は肺炎に代表される肺実質感染と慢性気道感染に代表される気道内感染とがある。下部気道感染症には抗生剤の血管内投与による治療が多くなされるが、軽症には外来で経口投与をなされることもある。しかしペニシリン系、セファロスポリン系、ナリジクス酸系等の経口剤は吸収があまり良くないことから病巣への移行も不十分であり、十分な治療成績を得ることはむずかしい。

本剤はNFLX<sup>®</sup>、DL-8280<sup>®</sup>に次いで登場した優れた化学療法剤であり、RTIにも十分期待される。特に慢性気道感染症は気管支内への薬剤移行が問題となり、マクロライド系を除き注射剤でもセファロスポリン剤のように血中最高濃度の1~2%程度しか移行しないため治療がむずかしい。しかしAT-2266はわれわれの成績

ではわずか200mgの経口投与で喀痰内濃度が1~2μg/mlに達し、血中濃度に匹敵することがわかった。これは抗生剤の気道内移行が漏出によるか、分泌によるかの議論にも一つの結論を示唆するものであり、本剤に限っては積極的に分泌されているであろうことを物語るものとする。この姿はマクロライド系に類似したものがあり、本剤の気道内移行はさらに良好であることが推察される。

通常われわれが経口剤を投与する際に1日3回食後投与が便利であるが、その投与方法に従って1日の喀痰内濃度のプロファイルを見るとほぼコンスタントに多くの細菌のMICを凌駕する濃度を保つことが証明され、これがわれわれの治療成績にも反映したものである。

われわれの27例の臨床的検討で臨床分離菌20株のうち*P. aeruginosa*が7株あり、うち5株が消失したことは本剤の特性による良い成績であると考えられる。

対象とされたRTIは慢性気道感染症を中心としたものであり、本剤の気道内移行が良いものであることが期待されたが、有効率92.3%と良い成績を得たことは本剤の気道内移行が優れていることを裏づけたものであると考える。

近年第3世代セフェム剤をはじめ、モノバクタム剤、チエナマイシン系等MICの低いシャープな抗生剤が開発されている中で、シャープでスペクトラムの広いものが経口剤として得られたことはNFLX、DL-8280に次いでAT-2266もわが国が世界に誇るべきものと高く評価される。本剤が開発されたことにより、RTIに対してはもとより他の臓器における感染症に対しても治療方法に改革が起るであろうと思われ注目したい。

副作用についても、従来のナリジクス酸は中枢神経系に影響を及ぼすことが多く、使用がむずかしいとされていたが、本剤の中枢神経系への影響は多いものではなく、一つの壁を起えたと評価したい。しかし今後さらに注意

Table 4 Laboratory findings

	RBC ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	WBC	Hb	E <sub>0</sub> (%)	Platelet ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	ESR (60 min)	CRP	GOT	GPT	Al-p	BUN	Cr
1	491	5,900	12.5	1	38.3	62	+3	33	12	8.0	11.0	0.7
	433	6,300	12.3	0	39.1	107	-	22	10	7.7	10.4	0.7
2	482	7,500	15.8	1	19.7	50	+2	19	17	8.0	10.7	0.7
	459	5,400	16.6	1	19.3	11	-	12	8	7.4	9.9	0.6
3	433	8,300	13.1	1	32.8	50	+2	11	9	6.0	12.4	0.6
	402	8,800	11.8	4	58.6	37	+1	10	12	8.2	9.8	0.7
4	486	10,400	14.8	0	31.7	28	+2	16	9	7.6	19.3	1.2
	488	5,600	14.5	0	28.1	6	-	16	10	6.1	20.5	1.1
5	528	8,400	15.2	2	29.0	6	-	20	17	5.9	12.3	1.0
	494	7,700	13.5	5	27.2	5	-	17	13	6.1	17.0	1.3
6	347	4,400	11.0	2	25.7	90	+1	18	9	5.2	17.1	0.8
	361	5,100	11.2	1	23.0	55	-	30	9	5.1	14.5	0.9
7	411	17,600	10.6	0	33.4	37	+3	13	5	8.0	11.5	0.7
	397	5,800	11.4	2	23.4	4	-	14	8	8.1	14.0	0.7
8	371	3,900	11.6	1	18.9	20	+1	17	11	5.7	10.0	0.8
	361	2,700	11.7	0	19.6	35	-	24	15	6.5	12.2	0.7
9	546	12,700	17.1	16	34.7	11	+2	19	20	8.9	12.0	0.6
	525	6,200	16.5	17	31.5	4	-	17	19	8.7	10.4	0.8
10	573	5,300	17.2	2	23.1	2	+1	20	14	7.2	18.0	0.8
	617	4,500	18.2	0	16.7	1	-	27	17	6.2	19.2	0.8
11	365	6,000	12.1	0	15.4	60	+3	16	6	8.5	14.1	0.8
	379	3,500	12.5	0	21.1	92	+1	14	7	8.6	14.0	0.8
12	385	7,200	12.1	0	15.5	13	+3	21	12	7.6	7.3	0.6
	395	6,600	12.3	0	30.8	10	-	16	14	6.1	12.6	0.9
13	608	17,700	16.5	5	29.0	18	+4	15	23	10.7	15.6	0.8
	563	8,100	15.5	2	31.4	2	-	16	27	8.2	15.3	0.7
14	399	6,800	10.9	1	25.5	17	+1	8	6	7.9	8.2	0.5
	457	6,600	12.9	1	27.9	4	-	8	7	7.8	8.8	0.5
15	498	5,200	11.8	2	37.3	28	+3	22	11	7.0	6.5	0.6
	455	6,600	11.1	0	35.4	11	-	27	8	7.8	7.7	0.7
16	374	17,100	12.1	0	25.2	80	+5	43	25	16.9	18.6	0.7
	354	7,700	11.3	0	26.9	40	-	14	9	11.3	16.5	0.7
17	417	4,300	8.9	3	43.1	15	+2	19	14	6.7	19.5	0.8
	407	5,900	9.0	1	41.6	67	+3	19	15	7.1	16.3	0.7
18	276	4,600	10.5	5	23.2	16	+2	20	8	8.2	12.6	0.7
	304	3,800	11.0	4	28.8	35	-	27	9	8.4	13.5	0.8

Table 4 (Continued)

	RBC ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	WBC	Hb	E <sub>0</sub> (%)	Platelet ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	ESR (60 min)	CRP	GOT	GPT	Al-p	BUN	Cr.
19	505	13,200	14.7	1	42.2	35	+2	13	9	4.2	9.1	0.5
	439	7,300	14.4	2	26.4	4	-	11	8	4.3	11.5	0.4
20	472	6,600	14.0	0	44.1	67	+5	12	8	8.3	20.2	0.6
	457	11,600	13.8	2	30.6	15	+1	16	8	8.9	24.4	0.6
21	360	6,200	10.9	0	48.8	104	+2	16	10	8.3	20.5	0.8
	366	3,700	10.9	1	31.5	26	-	12	9	4.8	19.5	0.8
22	544	7,800	16.6	0	35.5	19	+1	15	12	11.4	12.0	0.7
	530	7,000	16.0	0	34.4	20	+1	14	11	10.5	12.3	0.7
23	394	9,400	13.3	1	20.2	9	+2	11	12	3.0	11.2	0.7
	415	4,500	14.0	0	20.1	2	-	15	12	3.5	13.1	0.7
24	440	10,700	13.3	1	26.8	19	+3	9	7	7.1	7.2	0.5
	423	6,600	12.8	2	27.4	7	-	9	7	5.0	7.9	0.7
25	461	1,7200	14.0	0	33.3	15	+4	18	14	4.5	9.1	0.5
	480	7,200	13.8	0	34.0	5	-	20	14	4.5	9.8	0.5
26	417	7,800	13.3	2	29.3	13	+2	15	11	5.4	14.5	0.5
	418	4,800	13.1	1	30.0	1	-	18	14	5.7	14.1	0.5
27	535	7,500	16.3	2	34.8	25	+1	15	12	5.6	19.4	1.1
	526	7,500	15.8	1	26.7	8	-	13	14	4.3	19.0	1.0

を要するものと考えらる。

#### 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

2) 林 泉: 呼吸器感染症に対する AM-715 の使用経験。

Chemotherapy 29 (S-4): 182~187, 1981

3) 林 泉, 阿部達也: 慢性気道感染症を中心とした呼吸器感染症に対する DL-8280 の使用経験。Chemotherapy, 32 (S-1): 185~188, 1984

## CLINICAL STUDIES ON AT-2266 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS AND CONCENTRATION IN SPUTUM AND PLASMA

IZUMI HAYASHI and TATSUYA ABE

Department of Pneumology, Iwaki Kyoritsu General Hospital

The concentration in sputum and plasma and clinical investigations against respiratory tract infections were performed on AT-2266, a new pyridonecarboxylic acid derivative.

200 mg of AT-2266 was administered to the patients 3 times a day.

The concentration in plasma kept 1 to 2  $\mu\text{g/ml}$  through a day and that in sputum increased to 1 to 2  $\mu\text{g/ml}$  after 2 to 3 hours and kept through a day.

AT-2266 was administered to a total of 27 patients with respiratory tract infections including 5 cases of pneumonia, 15 cases of exacerbation of chronic bronchitis, 4 cases of acute bronchitis and 3 cases of panbronchiolitis.

The drug was administered at a daily dose of 600 mg (5 cases) or 800 mg (22 cases) for 7 to 14 days.

The drug was discontinued after four times' therapy in 1 case because of a taste of bitter and after three days' therapy in 1 case because of a slight feeling of insomnia.

The following 20 potential pathogens were recovered from the sputum at a start of the treatment with AT-2266 and 17 pathogens were eradicated during the treatment (eradication ratio=85%).

The clinical response to the treatment with AT-2266 was excellent in 10 cases, good in 14 cases, fair in 2 cases and not valuable in 1 case (efficiency=92.3%).

The slight feeling of insomnia was observed in 1 case and the other side effects were not observed.

From the above results, it is concluded that AT-2266 is one of effective and useful antimicrobial agent.