

AT-2266 の臨床的検討

村山由美子・岡野玲子・早川正勝・安達正則・今高国夫

河合美枝子・中野昌人・岡山謙一・滝塚久志・勝 正孝

国立腫瘍病院内科

新しく開発された Pyridonecarboxylic acid 誘導体である AT-2266 を呼吸器感染症 7 例、尿路感染症 2 例に使用した。投与量は 1 日 600~900 mg を 1 日 3 回に分割し、5~14 日間投与した。その結果、臨床効果は、著効 1 例、有効 6 例、やや有効 2 例、有効率 77.8% であった。

副作用、臨床検査については異常を認めたものはなかった。

AT-2266 は新しく開発された Pyridonecarboxylic acid 誘導体である。本剤は殺菌的に作用し、グラム陽性・陰性菌に対して抗菌力を示す広域合成抗菌剤である。その抗菌力はこの系統の薬剤の中では強い部類に属している^{1,2)}。

今回、われわれは本剤について呼吸器感染症 7 例、尿路感染症 2 例に使用する機会を得たので、その臨床成績を報告する。

I. 対象ならびに方法

対象となった症例は昭和 57 年 9 月から 11 月までの当院外来および入院中の患者 9 例（男性 4 例、女性 5 例）である。年齢は 13 歳より 88 歳におよんでいる。感染症診断名は気管支炎 6 例、咽頭炎 1 例、膀胱炎 2 例で、6 例に基礎疾患または合併症を認めた（Table 1）。

薬剤の投与方法については、呼吸器感染症では本剤 1 日量 600~900 mg を毎食後経口投与し、尿路感染症では本剤 1 日量 600 mg を毎食後経口投与した。投与期間は、呼吸器感染症で 7~14 日間、尿路感染症で 5~6 日間であった。

臨床効果の判定は臨床症状と検査成績の改善を指標とし、本剤投与により速やかに改善を認め、中止後も再発をみないものを「著効」、明らかに改善のみられたものを「有効」、改善がみられても遅いものを「やや有効」、改善のみられないものを「無効」と判定した。細菌学的効果の判定は、本剤投与前後の起炎菌の消長により、「消失」、「減少」、「不変」、「菌交代」と判定した。また、本剤投与による副作用ならびに臨床検査値の異常を検討した。

II. 治療成績

臨床効果は Table 2 に示すごとく、気管支炎「著効」1 例、「有効」3 例、「やや有効」2 例、咽頭炎「有効」1 例、膀胱炎「有効」2 例であった。細菌学的効果は「消失」1 例、「減少」2 例、「不明」6 例であった。

症例 1 K.T. 79 歳、男性、急性気管支炎

昭和 51 年心筋梗塞の既往歴があり、合併症として狭心症、陳

旧性心筋梗塞のある患者である。昭和 57 年 10 月 18 日より発熱、咳嗽および喀痰を認めるようになり当科を受診、10 月 21 日より入院加療し、AT-2266 を 1 日量 900 mg（7 日間）投与した。投与開始日 38.2℃ あった発熱は 4 日目には 37.0℃、7 日目には平常体温の 36.5℃ に改善した。咳嗽、喀痰および胸痛は 4 日目頃より改善し、6 日目には消失した。投与開始日の喀痰で Normal Flora、投与後喀痰なしにて細菌学的効果は「不明」と判定した。臨床効果は「有効」と判定した。本剤投与による副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 2 S.K. 76 歳、女性、急性気管支炎

昭和 57 年 9 月 1 日より咳嗽、喀痰が出現、9 月 3 日外来受診した。発熱はなく、AT-2266 を 1 日量 900 mg 投与したところ、翌日より症状の改善がみられ、6 日目には咳嗽、喀痰ともに消失した。投与前の喀痰から *P. cepacia* が分離され、細菌学的効果は「消失」と判定した。臨床効果は「著効」と判定した。本剤投与による副作用ならびに臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 3 Y.N. 13 歳、男性、急性気管支炎

昭和 57 年 11 月 15 日より発熱（38.0℃）、咳嗽出現し 11 月 17 日当科を受診した。AT-2266 を 1 日量 600 mg 投与したところ、投与開始日の発熱（37.3℃）は 3 日目には 36.3℃ と平常体温になったが、咳嗽は 7 日目も残っており臨床効果は「やや有効」と判定した。投与前後の喀痰からは起炎菌は検出されず、細菌学的効果は「不明」と判定した。本剤投与による副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 4 T.O. 69 歳、男性、慢性気管支炎

昭和 6 年肺結核の既往、陳旧性胸膜炎の基礎疾患のある患者で、昭和 57 年 8 月下旬咳嗽、喀痰が出現したため当科を受診した。AT-2266 を 1 日量 600 mg 投与したところ、8 日目の診察時に症状の改善はみられるが消失しないため、本剤の投与を継続した。14 日目の臨床効果は「有効」であった。喀痰からの分離菌は本剤投与前後で検出できず細菌学的効果は「不明」と判定した。本剤投与による副作用および臨床検査値の異常は認め

Table 1 Clinical results with AT-2266

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Dosis mg × days	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1	K. T.	79	M	Acute bronchitis	Aortic insufficiency, Old myocardial infarction Angina pectoris	Normal flora	900 × 7	Good	Unevaluated	—
2	S. K.	76	F	Acute bronchitis	Angina pectoris	<i>P. cepacia</i>	900 × 7	Excellent	Disappeared	—
3	Y. N.	13	M	Acute bronchitis	—	Normal flora	600 × 7	Fair	Unevaluated	—
4	T. O.	69	M	Chr. bronchitis	Old tuberculosis	Normal flora	600 × 14	Good	Unevaluated	—
5	Y. M.	51	F	Acute pharyngitis	—	Normal flora	900 × 7	Good	Unevaluated	—
6	G. O.	56	M	Chr. bronchitis	Pulmonary emphysema	Normal flora	600 × 7	Good	Unevaluated	—
7	H. T.	32	F	Acute bronchitis	—	<i>Haemophilus</i> , <i>Neisseria</i>	600 × 14	Fair	Unevaluated	—
8	T. J.	88	F	Chr. cystitis	Left paralysis	<i>E. coli</i>	600 × 5	Good	Decreased	—
9	T. A.	80	F	Chr. cystitis	Arrhythmia	<i>E. coli</i>	600 × 6	Good	Decreased	—

Table 2 Clinical effects

Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Fair	Unevaluated	Effectiveness rate (%)
Acute bronchitis	4	1	1	2	0	50.0%
Chr. bronchitis	2	0	2	0	0	100%
Acute pharyngitis	1	0	1	0	0	100%
Chr. cystitis	2	0	2	0	0	100%
Total	9	1	6	2	0	77.8%

られなかった。

症例 5 Y. M. 51歳, 女性, 急性咽頭炎

昭和57年11月8日ころ咽頭痛, 発熱が出現し, 11月10日当科を受診した。AT-2266を1日量900mg投与したところ, 投与開始日の体温37.5℃は7日目には平常の36.5℃になった。ほかの症状は特に認められず, 臨床効果は「有効」と判定した。本剤

投与前後の咽頭からの検出菌はみられず, 細菌学的効果は「不明」と判定した。本剤投与による副作用および臨床検査値異常はみられなかった。

症例 6 G. O. 56歳, 男性, 慢性気管支炎

肺気腫を基礎疾患にもつ患者で, 胃潰瘍・十二指腸潰瘍の既往がある。今回, 肺気腫による呼吸苦で入院していたが, 外

Table 3 Laboratory findings before and after administration of AT-2266

Case No.	Name	Age	Sex	Hemanalysis				ESR	CRP	Liver function			Renal function		Urinalysis	
				Hb	RBC	Ht	WBC			GOT	GPT	Al-p	BUN	Creat.	Prot.	Sugar
1	K. T.	79	M	9.1	330	27.3	5,340	35	+5	15	8	127	30	2.2	—	—
				10.1	379	29.0	3,440	14	—	20	13	148	34	1.9	—	—
2	S. K.	76	F	10.3	332	31.8	9,100	32	+	36	18	49	19	0.9	—	—
				10.9	346	35.1	5,300	37	—	32	14	40	17	0.9	—	—
3	Y. N.	13	M	14.0	474	42.3	8,390	12	+1	19	11	581	8	1.1	—	—
				14.7	500	43.7	5,400	10	±	22	13	521	9	1.2	—	—
4	T. O.	69	M	16.0	512	51.9	7,500	20	+2	29	15	164	7	1.2	—	—
				15.5	480	42.5	5,500	3	+1	26	13	149	7	1.3	—	—
5	Y. M.	51	F	13.2	458	40.2	9,000	43	+1	18	11	171	10	1.1	—	—
				12.9	443	39.8	7,400	25	—	18	13	167	10	1.1	—	—
6	G. O.	56	M	14.3	441	39.6	4,300	23	+2	24	18	169	8	1.3	—	—
				13.2	401	40.1	3,700		+1	22	14	127	5	1.1	—	—
7	H. T.	32	F	14.4	462	40.4	4,620	3	—	28	25	228	5	1.0	—	—
8	T. J.	88	F	12.3	387	36.0	4,900			17	8	6.0	11.6	0.7	±	—
				11.7	391	35.0	4,300			31	14	6.3	12.9	0.7	+	—
9	T. A.	80	F	11.3	365	34.0	6,900	24	+2		30	9.4	12.4	0.6	+	—
				11.4	370	35.0	5,500	23	+2	22	14	10.0	12.5	0.6	+	—

Upper: Before, Lower: After

泊中 38℃ 以上の発熱，咳嗽，喀痰（M痰）が出現，帰院したため AT-2266 を 1 日量 600 mg 使用開始した。治療開始日の発熱は 37.2℃ で投与 5 日目には 36.7℃ となり，それ以降発熱はなかった。咳嗽，喀痰とも改善し，臨床効果は「有効」と判定した。本剤投与前の喀痰からは起炎菌は検出されず，投与後は喀痰がなく細菌学的効果は「不明」と判定した。副作用および臨床検査値の異常はみられなかった。

症例 7 H. T. 32 歳，女性，急性気管支炎

特に基礎疾患のない患者である。数週間前より風邪気みの状態で，一時発熱したが，すぐおさまっていた。咳嗽，喀痰が持続するため当科を受診した。AT-2266 を 1 日量 600 mg（14 日間）投与したところ，喀痰の減少（PM痰→M痰），咳嗽の消失を認めたため臨床効果は「やや有効」と判定した。投与開始日の喀痰より *Haemophilus*, *Neisseria* を検出したが，14 日目に検査をしていないため細菌学的効果は「不明」である。本剤投与による副作用は認められなかった。

症例 8 T. J. 88 歳，女性，慢性膀胱炎

65 歳で胆石症および胆のう摘出の既往があり，左片麻痺の合併症がある。4 月 15 日当科入院時，起立不能のためカテーテルを留置した。この頃より膀胱炎症状を認めるも経過観察していた。10 月 21 日下腹部不快感を訴え，38.7℃ の発熱をみたため AT-2266 を 1 日量 600 mg（5 日間）投与した。下腹部不快感は 2 日目に消失した。5 日目に 37.1℃ であったが翌日に 36.7℃ と平常体温になり，その後発熱はみられなかった。本剤投与前の尿培養から *E. coli* が検出された。細菌学的効果は自覚症状の改善，膿尿および尿中細菌の減少で「減少」と判定した。本剤投与による副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 9 T. A. 80 歳，女性，慢性膀胱炎

昭和 48 年頸椎損傷の既往歴があり，昭和 57 年 1 月不整脈にて入院加療中の患者である。入院時より微熱があり，10 月 31 日排尿痛，下腹部不快感，腰痛を伴う 38.8℃ の発熱が出現したため，AT-2266 を 1 日量 600 mg（6 日間）投与した。腰痛以外の

自覚症状は3日目に消失、腰痛も若干残る程度で臨床効果は「有効」と判定した。投与前の尿培養で*E. coli*を検出した。細菌学的効果は膿尿、尿中細菌の減少で「減少」と判定した。本剤投与による副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

III. 副作用

本剤投与による副作用は認められなかった。また、本剤投与前後の臨床検査成績から異常値は認められなかった (Table 3)。

IV. 考察

AT-2266は Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA), Pipemidic acid (PPA) など同系統の合成抗菌剤で、その *in vitro* における抗菌力は優れているのみならず、本剤を健康成人に経口使用した際の体内動態は良好で、血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減時間はほぼ4～6時間、また生体内ではほとんど代謝されず24時間で約65%尿中に回収されるといわれる⁸⁾。組織内移行は動物実験の成績⁹⁾から腎がもっとも良く、ついで肝、肺の順であり、尿路感染症、さらに呼吸器感染症に本剤の適応が期待される。今回、使用した9例の臨床効果は呼吸器

感染症で著効1例、有効4例、やや有効2例、尿路感染症で有効2例であった。使用例数が少ないため、本剤の有効率を言及しがたいが、9例全例に副作用および臨床検査異常値を認めなかったことは、比較的安全であると考えられた。

文 献

- 1) KOUNO, K.; M. INOUE & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of AT-2266. *Antimicrob. Agents and Chemoth.* 24: 78-84, 1983
- 2) NAKAMURA, S.; A. MINAMI, H. KATAE, S. INOUE, J. YAMAGISHI, Y. TAKASE & M. SHIMIZU: *In vitro* antibacterial properties of AT-2266, a new pridone-carboxylic acid. *Antimicrob. Agents and Chemoth.* 23: 641-648, 1983
- 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
- 4) NAKAMURA, S.; N. KUROBE, S. KASHIMOTO, T. OHUE, Y. TAKASE & M. SHIMIZU: *Pharmacokinetics of AT-2266 administered orally to mice, rats, dogs, and monkeys.* *Antimicrob. Agents and Chemoth.* 24: 54-60, 1983

CLINICAL STUDY ON AT-2266

YUMIKO MURAYAMA, REIKO OKANO, MASAKATSU HAYAKAWA,
MASANORI ADACHI, KUNIO IMATAKA, MIEKO KAWAI, MASATO NAKANO,
KENICHI OKAYAMA, HISASHI TAKIZUKA and MASATAKA KATSU
Department of Internal Medicine, National Kasumigaura Hospital

AT-2266, a newly developed pyridonecarboxylic acid derivative, was administered to 7 patients with respiratory tract infections and 2 patients with urinary tract infections. The dosage was 600 to 900 mg/day given in divided doses three times daily for 5 to 14 days. The clinical response was excellent in 1 case, good in 6 cases, and fair in 2 cases. The success rate was 77.8%.

Neither side effects nor abnormal laboratory findings were found.