呼吸器感染症に対する AT-2266 の臨床的検討

河合 伸・二瓶倫子・武田博明・小林宏行
杏林大学医学部第一内科

呼吸器感染症29例（慢性気管支炎23例，びまん性汎細気管支炎4例，肺炎2例）に対して AT-2266 1回200mg，1日3回経口投与による臨床効果を検討した。

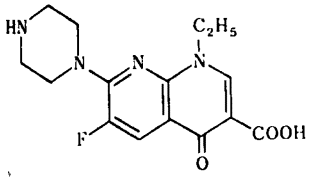
その結果，慢性気管支炎23例中，著効1例，有効15例，やや有効1例，無効6例。びまん性汎細気管支炎4例中有効2例，無効2。肺炎2例は全例有効であり，全体の有効率は69.0%であった。

副作用として頭痛1例，GPT，Al-p の軽度の上昇1例がみられたが，重篤な副作用はみられなかった。

以上より本剤は，呼吸器感染症に対してもその有用性が期待できうる抗菌剤と考えられた。

AT-2266 は，新しく開発された合成抗菌剤であり（Fig. 1），グラム陽性菌，ブドウ糖非発酵菌を含む広範囲なグラム陰性菌等に抗菌作用を有するとされている。一方，通常経口剤が対象となる外来においての呼吸器感染症の起炎菌は，その多くが，*S. pneumoniae*，*S. aureus*，*H. influenzae*，*K. pneumoniae* および *Mycoplasma pneumoniae* であろう。本剤は，これら菌株に対して *in vitro* においてもすぐれた抗菌力を有する薬剤である。

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



・ $3/2\ H_2O$

かかる背景をもとに，われわれは本剤を臨床的に使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

昭和57年2月～昭和57年12月までに外来受診した成人の慢性気管支炎23例，びまん性汎細気管支炎4例，肺炎2例を対象とし，本剤1回200mg，1日3回経口投与した。原則として，本剤使用前後における喀痰中細菌検査，胸部レ線像，末梢血所見および臨床症状を観察し，成績の判定は，本剤投与終了後にこれを行った。

II. 成績

1. 症例の背景，分析（Table 1）

症例は，男性16例，女性13例，年齢は32～77歳，平均54.3歳であった。これらのうち，他の抗生剤が前投与された例は，慢性気管支炎の3例であり，この3例（Case No. 3, 14, 24）では，前投与抗生剤は無効であった。

2. 起炎菌の変化（Table 1）

喀痰中比較的多量に検出されたものを起炎菌とすると *H. influenzae* 5株，*P. aeruginosa* 2株，*S. aureus* 3株，*S. pneumoniae* 2株，*E. coli* 1株の計13株のうち，消失5株，存続および菌交代2株，不明6株であった。

3. 臨床症状，所見の変化（Table 1）

体温，喀痰量とその性状，血沈値，CRP，PaO_2，また特に肺炎では，胸部レ線像の変化も観察し効果判定の根拠とした。

喀痰量は，1日50ml以上を卅，50～10mlを廾，10ml以下を＋として記した。また胸部レ線像は，本剤使用前の異常陰影の拡がりに比較し，〔Ⅰ〕がその90%以上が消失したもの，〔Ⅱ〕を有意な改善がみられるが〔Ⅰ〕に満たないもの，〔Ⅲ〕を有意な変化がみられないもの，〔Ⅳ〕を悪化したものとした。なお，慢性気管支炎の胸部レ線所見は，下肺野の小粒状，小斑状および tram line などむしろ器質化された陰影が主体となり，すでに消退は望めえないものであったが，これらはすべて有意所見として取り上げた。また呼吸機能検査および Fletcher の基準からすでに慢性気管支炎と診断されている例については，これら陰影がなくともレ線上〔0〕有意所見なしとしてこれを取り扱った。

1) 有効例についての検討

有効例は，慢性気管支炎23例中17例，びまん性汎細気管支炎4例中2例，肺炎2例中全例の計23例であった。症例数が多いので，個々の所見の推移は，症例一覧表を参照されたい。

2) 無効例についての検討

無効例は，慢性気管支炎6例，びまん性汎細気管支炎2例の計8例であった。

Table 1 Clinical results of AT-2266 after orally administration

No.	Case	Premad	Disease	Organism	Dose	Fever	Sputum	X-ray	WBC	ESR	CRP	GOT	GPT	Al-p	BUN	Cr.	Side eff.	Clin eff.
1	Y. H. 48 M	(−)	C. B.	Unknown	600× 7	36.7 36.7	PM++ M +		7,900 6,500	43 34	3+ 1+	23 21	16 15	6.3 6.1	15.4 14.3	0.6 0.6	(−)	(+)
2	M. S. 32 F	(−)	C. B.	*H. influenzae* ++ (−)	600×10	37.6 36.4	PM+ (−)	III	11,300 5,400	54 9	5+ (−)	16 13	9 11	6.1 7.4	14.4 11.6	0.7 0.9	(−)	(+)
3	S. Y. 41 F	AMPC	D. P. B.	*P. aeruginosa* + *P. aeruginosa* +	600× 7	36.6 36.8	PM++ PM++	III	7,700 6,600	16 24	3+ 2+	16 14	19 13	7.7 7.1	15.6 14.3	0.6 0.7	(−)	(−)
4	K. M. 57 M	(−)	C. B.	Unknown	600× 7	36.6 36.8	PM+ (−)		5,900 6,800	19 14	3+ ±	19 19	14 11	9.3 9.1	15.5 14.8	0.6 0.7	(−)	(+)
5	T. N. 56 M	(−)	C. B.	*H. influenzae* ++ (−)	600× 9	37.6 36.4	PM++ (−)	II	15,600 8,100	56 41	4+ 1+	54 31	24 26	3.9 5.0	29.4 17.0	0.9 0.8	(−)	(+)
6	H. K. 53 M	(−)	C. B.	N. f	600× 5	36.9 36.6	PM+ (−)	III	5,900 6,400	43 21	3+ 1+	26 27	24 29	5.1 5.6	17.8 14.3	0.8 0.6	(−)	(+)
7	T. O. 63 M	(−)	C. B.	Unknown	600× 7	36.8 36.9	PM++ PM++	III	8,300 9,400	31 29	3+ 2+	19 21	17 24	9.6 9.8	19.4 18.3	0.9 0.8	(−)	(−)
8	Y. S. 77 M	(−)	C. B.	*S. pneumoniae* ++	600× 9	37.6 34.4	PM++ M +	II	10,300 6,700	35 14	4+ (−)	16 14	13 14	9.9 8.1	17.6 14.3	0.7 0.8	(−)	(+)
9	T. K. 53 M	(−)	C. B.	*S. aureus* ++ (−)	600× 4	37.2 36.9	PM++ PM++		9,300	29	4+	19	16	7.7	16.4	0.7	(−)	(−)
10	H. M. 44 F	(−)	C. B.	Unknown	600× 7	36.6 36.7	PM++ M +	III	8,400 5,300	34 17	3+ 1+	34 31	29 34	7.7 7.9	16.6 15.9	0.6 0.7	(−)	(+)
11	K. S. 39 F	(−)	D. P. B.	*S. aureus* +++	600×10	37.4 35.6	PM+++ M +	III	9,100 6,300	54 16	6+ 2+	16 13	15 11	8.4 7.5	14.8 11.0	0.6 0.6	Headache	(+)
12	H. K. 56 F	(−)	D. P B.	N. f	600× 7	37.0 36.6	PM++ PM++	III	7,700 8,100	19 26	3+ 3+	24 21	17 16	9.1 8.8	13.5 16.4	0.6 0.7	(−)	(−)
13	M. S. 53 F	(−)	C. B.	Unknown	600× 4	36.8 36.6	PM++ (−)		7,100 5,600	30 34	4+ 1+	16 13	14 11	6.6 7.1	15.3 16.4	0.9 0.9	(−)	(+)
14	K. T. 67 F	AMPC	C. B.	*P. aeruginosa* ++	600× 7	37.2 36.6	PM+++ PM++	III	8,900 9,100	36 24	4+ 4+	19 14	11 9	7.7 8.0	15.9 13.6	0.9 1.0	(−)	(−)

15	T. R. 52 M	(−)	C. B.	*H. influenzae* ++ (−)	600× 4	37.2	PM+ (−)		10,900	54	3+	15	11	6.4	19.3	0.8	(−)	(++)
16	T. O. 68 M	(−)	C. B.	N. f	600× 8	36.9 36.6	PM+ (−)		9,300 5,100	34 14	3+ (−)	14 15	10 11	7.1 7.4	14.3 16.3	0.9 0.9	(−)	(+)
17	M. I. 63 M	(−)	C. B.	*E. coli* + *P. aeruginosa* +	600×14	36.7 36.8	PM+ PM+		5,900 6,300	17 16	2+ 3+	16 14	13 11	7.7 8.1	13.4 11.1	0.6 0.7	(−)	(−)
18	Y. S. 66 M	(−)	C. B.	N. f	600× 7	37.1 36.4	M + (−)	II	9,500 6,300	26 11	3+ (−)	14 35	13 44	9.4 11.3	16.6 17.3	1.1 1.0	GPT ↑ Al-p ↑	(+)
19	T. H. 71 F	(−)	C. B.	N. f	600× 7	36.9 36.6	M + (−)	III	7,700 3,800	30 16	(−) (−)	16 14	13 11	5.9 6.1	13.3 16.4	0.6 0.7	(−)	(+)
20	M. N. 70 M	(−)	C. B.	N. f *P. aeruginosa* ++	600× 7	37.3 37.1	PM+ PM+	III	7,700 7,300	25 34	3+ 2+	16 19	13 14	6.9 7.3	16.6 14.3	0.6 0.9	(−)	(−)
21	S. S. 45 M	(−)	C. B.	N. f N. f	600× 7	36.4 36.6	M + M +	III	5,100	23	3+	16	11	7.7	13.9	0.9	(−)	(−)
22	A. N. 58 F	(−)	D. R. P.	*H. influenzae* ++ (−)	600× 9	39.4 36.6	PM++ M +	II	19,300 8,300	29 11	5+ 1+	21 16	14 11	7.7 7.3	16.4 15.9	0.9 1.0	(−)	(+)
23	K. W. 72 M	(−)	C. B.	*S. aureus*	600×14	37.1 36.4	PM++ M +	II	11,100 6,000	39 16	6+ 1+	24 17	19 13	7.1 7.8	19.3 20.4	1.0 1.1	(−)	(+)
24	M. G. 69 F	ABPC	C. B.	N. f	600×10	37.1 36.4	PM++ M +	II	9,300 5,100	24 9	4+ ±	20 23	19 14	8.4 10.3	14.4 17.3	0.8 0.8	(−)	(+)
25	T. A. 59 F	(−)	C. B.	N. f	600× 7	37.8 36.4	PM+ (−)	III	7,900 4,300	29 11	3+ (−)	14 14	19 13	9.9 11.3	16.6 14.9	0.9 0.7	(−)	(+)
26	A. K. 32 F	(−)	Pn	Unknown	600× 7				5,800								(−)	(+)
27	K. K. 32 F	(−)	Pn	*S. pneumoniae* ++	600× 7				1,630								(−)	(+)
28	S. S. 56 M	(−)	C. B.	*H. influenzae* ++	600× 7				19,300								(−)	(+)
29	H. T. 59 M	(−)	C. B.	Unknown	600× 7				8,300								(−)	(±)

Table 2 Clinical effect of AT-2266

Diagnosis \ Effectiveness	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Chronic Bronchitis 23 cases	1	15	1	6	69.6%
Diffuse Panbrontiolitis 4 cases		2		2	50 %
Pneumonia 2 cases		2			100 %
Total	1	19	1	8	69.0%

症例3 びまん性汎細気管支炎例であり ABPC の投与によっても喀痰中の *P. aeruginosa* が消失し得ず，膿性痰も不変のため本剤を試みた。7日間用いたが CRP がやや改善（3＋→2＋）したのみで，喀痰量も不変であり，*P. aeruginosa* も不変のため無効とした。

症例7 慢性気管支炎の再燃例であり本剤投与後も膿性痰，検査上の改善がみられず無効とした。

症例9 慢性気管支炎例であるが，本剤投与後 *S. aureus* は消失したにもかかわらず喀痰性状不変のため無効とした。

症例12 びまん性汎細気管支炎，膿性痰および労作時の呼吸困難にて入退院をくり返えしている。膿性痰増加のため本剤使用。使用後も膿性痰不変，検査所見不変のため無効とした。

症例14 慢性気管支炎にて通院中，AMPC 投与にても喀痰中 *P. aeruginosa* が消失せず，膿性痰は不変のため本剤使用。本剤使用後も膿性痰は不変であり無効とした。

症例17 本剤投与後起炎菌が *E. coli* から，*P. aeruginosa* に交代し，痰性状および検査上の改善がみられず無効とした。

症例20 慢性気管支炎例であるが，喀痰分離菌が常在菌から，本剤投与後 *P. aeruginosa* へ変化し，痰性状，検査上改善がみられないため無効とした。

症例21 頑固な咳嗽を主訴として2年間通院している例であるが本剤投与後も症状不変のため無効とした。

4. 総合的臨床効果（Table 2）

以上の各症例をまとめてみると慢性気管支炎例に対し，23例中，著効1例，有効15例，やや有効1例，無効6例，有効率69.6%。びまん性汎細気管支炎例4例中，有効2例，無効2例，有効率50%。肺炎例2例では，全例有効であった。すなわち，かかる呼吸器感染症29例に対し，有効以上20例で，有効率69.0%であった。また無効例においても本剤投与中症状が悪化した例はみられなかった。

5. 副作用

本剤投与中，副作用は2例に認められた。

症例11では，投与3日後から頭痛を自覚した。本剤は継続して10日間投与され，投与終了後，頭痛も消退した。症例18では，GPT，Al-p の軽度の上昇がみられたが，一過性であり投与中止後正常化していた。

さらに末梢血一般検査が投与前後に行われていたが，特記すべき異常はみられなかった。

III. 考　　察

AT-2266 は，グラム陽性菌，ブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌，さらにマイコプラズマなどにも抗菌性が期待できる基礎的成績が得られている。また呼吸器感染症の起炎菌としてしばしばみられる，*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* などにも抗菌力はすぐれており，かつ実験的に喀痰中への移行性もよいようであり，呼吸器感染症に対してもその有用性が期待できると考えられよう。

かかる基礎的成績から，今回の治験を試みたわけであるが，対象例も29例中27例が慢性呼吸器疾患に属し，比較的難治例と考え得る症例であり，これらを対象にした場合，急性の呼吸器感染症はいうまでもなく，ある程度進展した，あるいは難治化した呼吸器感染症に対しても，本剤はかなり期待される薬剤といえよう。

しかしながら一方，無効例における起炎菌は，*P. aeruginosa* が主体を占め，また菌交代例2例においても *P. aeruginosa* の出現がみられ，本剤の基礎的成績からすれば不一致と考えられる。これら無効例は，すでに広範な肺胞気道系の器質的変化が存在しており，現在の抗菌剤の通常の投与方法では，効果が十分期待できない例とはいえ，むしろ個体側の難治性にその原因を求めるべきであろう。

一方，本治験で重篤な副作用はみられず，これらのことを勘案すると，本剤は通常の呼吸器感染症はもとより，ある程度難治化した例においても，有用性が期待されるものと考えられよう。

文　　献

1) S. NAKAMURA ; A. MINAMI, H. KATAE, S. INOUE, J. YAMAGISHI, Y. TAKASE, and M. SHIMIZU : Antimicrob. Agents and chemother. 23(5) : 641, 1983
2) 第31回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムIII。大阪，1983

CLINICAL EVALUATION OF AT-2266 IN THE FIELD OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SHIN KAWAI, TOMOKO NIHEI, HIROAKI TAKEDA and HIROYUKI KOBAYASHI
Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine

The effect of AT-2266 was clinically evaluated in 29 cases of lower respiratory infections (23 cases of chronic bronchitis, 4 cases of diffuse panbronchiolitis and 2 cases of pneumonia). 200 mg of AT-2266 was orally administered 3 times a day.

Clinical responses were excellent in 1 case, good in 15 cases, fair in 1 case and poor in 6 cases among 23 cases of chronic bronchitis, and good in 2 cases, poor in 2 cases among 4 cases of diffuse panbronchiolitis and good in 2 cases of pneumonia. 69.0% of the efficacy rate was given.

As to the side effects, headache, the elevation of GPT and Al-p were observed in each 1 case.

From the results, it was considered that AT-2266 would be expected to be useful for the treatment of patients with lower respiratory tract infection including faradvanced or intractable cases.