

AT-2266 の臨床的検討

尾仲章男・小林芳夫・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

われわれは、急性扁桃炎 1 例、急性咽頭炎 6 例、急性気管支炎 20 例、慢性気管支炎の急性増悪 10 例の計 37 例の呼吸器感染症に AT-2266 を 1 回 200~300 mg を 1 日 3 回経口投与し、次の成績を得た。

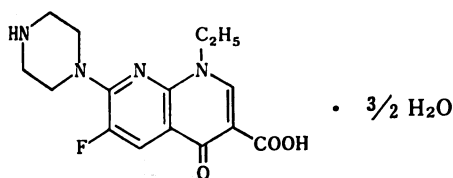
臨床効果は急性扁桃炎 1 例中 1 例有効、急性咽頭炎 6 例中 1 例はその後来院がないため判定不能、3 例有効、2 例無効、急性気管支炎 20 例中 12 例有効、3 例やや有効、5 例無効、慢性気管支炎の急性増悪 10 例中 1 例著効、6 例有効、2 例やや有効、1 例無効であった。全体として有効以上の有効率は 63.9% であった。

起炎菌を同定し得たのは 5 株で、*S. pneumoniae* 3 株、*H. influenzae* 1 株、 β -*Streptococcus* 1 株であり、本剤投与により *S. pneumoniae* 1 株以外の菌はいずれも除菌された。

本剤によるとと思われる副作用としては、嘔気を 2 症例に認めたが、いずれも本剤中止後やがて消失した。

AT-2266 は大日本製薬株式会社によって開発された新しい Pyridinecarboxylic acid 誘導体である。その化学構造式を Fig. 1 に示した。

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



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¹⁾。本剤の抗菌力は Pipemidic acid (PPA) および Nalidixic acid (NA) より強く、Norfloxacin (NFLX) とほぼ同程度とされている¹⁾。

われわれはこの薬剤を呼吸器感染症 37 例に投与し、判果判定の可能であった 36 例についてその臨床効果ならびに副作用を検討したのでその成績を報告する。

I. 方 法

1. 対 象

昭和 57 年 4 月から昭和 57 年 10 月にかけて、市立川崎病院内科外来患者および入院患者の男性 15 例、女性 22 例に本剤を投与した。年齢は 15 歳から 82 歳にわたっていた (Table 1)。

疾患別内訳は Table 2 に示したように、呼吸器感染症 37 例で、その内訳は急性扁桃炎 1 例、急性咽頭炎 6 例、急性気管支炎 20 例、慢性気管支炎の急性増悪 10 例であった。

2. 薬剤の投与量・投与方法

AT-2266 を 1 回 200~300 mg を 1 日 3 回年齢・症状に応じて経口投与した。投与日数は 1 日から 26 日、投与総量は 300 mg から 21,600 mg であった。

3. 効果判定

原因菌の決定できた症例に関しては、その消長から細菌学的効果を判定した。臨床症状と検査所見の経過より臨床効果を著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) と 4 段階に評価した。

副作用については自覚症状、主として消化器症状、中枢神経症状、アレルギー症状に留意し、臨床検査所見としては末梢血ないし血清の生化学検査および尿所見など

Table 1 Distribution of the cases treated with AT-2266 (Age and Sex)

Age	Female	Male	Total
15~19	2	1	3
20~29	1	1	2
30~39	3	2	5
40~49	6	2	8
50~59	4	1	5
60~69	4	5	9
70~79	2	2	4
80~89		1	1
Total	22	15	37

Table 2 Summary of cases treated with AT-2266

Case No.	Name	Age Sex	Infection	Primary disease	Daily dose and duration (Total)	Isolated organisms Before	Isolated organisms After	Effect Bacteriological	Clinical	Side effect
1	S. E.	40 F	Acute tonsillitis	(-)	300 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (6,300 mg)	Unknown	Unknown		Good	(-)
2	S. T.	69 M	Acute pharyngitis	Hypertrophy of the prostatic gland	200 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (4,200 mg)	Unknown	Unknown		Poor	(-)
3	K. M.	36 M	Acute pharyngitis	Hypertension chr. hepatitis	200 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (4,200 mg)	<i>β-Streptococcus</i>	(-)	Eradicated	Poor	(-)
4	T. Y.	51 F	Acute pharyngitis	Rheumatoid arthritis	300 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (6,300 mg)	Unknown	Unknown		Good	(-)
5	F. N.	65 F	Acute pharyngitis	Hypertension	300 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (6,300 mg)	Unknown	Unknown		Good	(-)
6	K. S.	42 F	Acute pharyngitis	Iron deficiency anemia	200 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (4,200 mg)	Unknown	Unknown		Good	(-)
7	O. T.	78 F	Acute bronchitis	Cerebral apoplexy	200 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (4,200 mg)	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Eradicated	Good	(-)
8	S. M.	68 M	Acute bronchitis	Hypertension	300 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (6,300 mg)	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Eradicated	Good	(-)
9	H. M.	15 F	Acute bronchitis	(-)	200 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (4,200 mg)	Unknown	Unknown		Good	(-)
10	K. T.	61 F	Acute bronchitis	Hypertension	200 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (4,200 mg)	Unknown	Unknown		Good	(-)
11	K. S.	78 M	Acute bronchitis	Multiple myeloma	300 mg $\times$ 3 $\times$ 5 days (4,500 mg)	Unknown	Unknown		Good	(-)
12	A. K.	34 F	Acute bronchitis	Biliary dyskinesia	200 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (4,200 mg)	Unknown	Unknown		Good	(-)
13	K. H.	48 F	Acute bronchitis	(-)	200 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (4,200 mg)	Unknown	Unknown		Fair	(-)
14	K. K.	34 M	Acute bronchitis	Chr. hepatitis	300 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (6,300 mg)	Unknown	Unknown		Poor	(-)
15	N. Y.	64 M	Acute bronchitis	Cerebral thrombosis	300 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (6,300 mg)	Unknown	Unknown		Poor	(-)
16	O. H.	43 F	Acute bronchitis	(-)	200 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (4,200 mg)	Unknown	Unknown		Good	(-)
17	D. T.	37 F	Acute bronchitis	(-)	300 mg $\times$ 3 $\times$ 7 days (6,300 mg)	Unknown	Unknown		Good	(-)
18	F. Y.	19 F	Acute bronchitis	Chr. hepatitis	300 mg $\times$ 3 $\times$ 5 days (4,500 mg)	Unknown	Unknown		Poor	(-)

Table 2 (Continued)

19	I. M.	26 F	Acute bronchitis	(-)	200mg × 3 × 6 days (3,600mg)	Unknown	Unknown	Good	(-)
20	K. H.	47 F	Acute bronchitis	Iron deficiency anemia	200 mg × 3 × 7 days (4,200 mg)	Unknown	Unknown	Good	(-)
21	N. T.	63 F	Acute bronchitis	Hypertension	300 mg × 3 × 10 days (9,000 mg)	Unknown	Unknown	Poor	(-)
22	K. H.	18 M	Acute bronchitis	(-)	300 mg × 3 × 5 days (4,500 mg)	Unknown	Unknown	Good	(-)
23	E. T.	69 M	Acute bronchitis	(-)	200 mg × 3 × 9 days (5,400 mg)	Unknown	Unknown	Fair	(-)
24	E. M.	24 F	Acute bronchitis	(-)	200 mg × 3 × 7 days (4,200 mg)	Unknown	Unknown	Good	(-)
25	S. A.	44 F	Acute bronchitis	(-)	200 mg × 3 × 7 days (4,200 mg)	Unknown	Unknown	Poor	(-)
26	S. S.	30 F	Acute bronchitis	(-)	300 mg × 3 × 7 days (6,300 mg)	Unknown	Unknown	Fair	(-)
27	O. E.	56 M	Exacerbation of chr. bronchitis	Chr. bronchitis	300 mg × 3 × 7 days (6,300 mg)	Unknown	<i>H. influenzae</i> (-)	Eradicated	Good
28	T. M.	75 M	Exacerbation of chr. bronchitis	Chr. bronchitis	300 mg × 3 × 7 days (6,300 mg)	Unknown	Unknown	Good	(-)
29	K. M.	70 F	Exacerbation of chr. bronchitis	Chr. bronchitis	300 mg × 3 × 7 days (6,300 mg)	Unknown	<i>S. pneumoniae S. pneumoniae</i>	Unchanged	Excellent
30	S. T.	67 M	Exacerbation of chr. bronchitis	Chr. bronchitis	200 mg × 3 × 7 days (4,300 mg)	Unknown	Unknown	Good	(-)
31	S. H.	55 F	Exacerbation of chr. bronchitis	Diabetes mellitus	300 mg × 3 × 7 days (6,300 mg)	Unknown	Unknown	Good	(-)
32	U. N.	47 M	Exacerbation of chr. bronchitis	Asthma bronchiale	200 mg × 3 × 7 days (4,200 mg)	Unknown	Unknown	Fair	(-)
33	T. Y.	82 M	Exacerbation of chr. bronchitis	Chr. bronchitis	300 mg × 3 × 4 days (3,600 mg)	Unknown	Unknown	Fair	Nausea
34	F. M.	61 F	Exacerbation of chr. bronchitis	Chr. bronchitis	300 mg × 1 × 1 days (300 mg)	Unknown	Unknown	Poor	Nausea
35	Y. S.	54 F	Exacerbation of chr. bronchitis	Chr. bronchitis	300 mg × 3 × 22 days 200 mg × 3 × 4 days (21,600 mg)	Unknown	Unknown	Good	(-)
36	K. T.	53 F	Exacerbation of chr. bronchitis	Chr. bronchitis	300 mg × 3 × 5 days (4,500 mg)	Unknown	Unknown	Good	(-)
37	T. T.	45 F	Acute pharyngitis	Hypertension	200 mg × 3 × ?	Unknown	Unknown	Drop out	?

Table 3 Clinical effects

Diagnosis	No. of cases	Clinical effects				Effectiveness rate
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute tonsillitis	1		1			100 %
Acute pharyngitis	5		3		2	60 %
Acute bronchitis	20		12	3	5	60 %
Exacerbation of chronic bronchitis	10	1	6	2	1	70 %
Total	36	1	22	5	8	63.9%

を本剤投与前後に行い、検査値の変動を検討した。副作用の有無についても検討した。

II. 結 果

1. 臨床成績 (Table 2, 3)

急性扁桃炎 1 例では有効であった。急性咽頭炎では 5 例中 3 例有効・2 例無効であった。急性気管支炎では 20 例中 12 例有効・3 例やや有効・5 例無効であった。また慢性気管支炎の急性増悪では 10 例中 1 例著効・6 例有効・2 例やや有効・1 例無効であった。

以上の成績をまとめると Table 3 に示したように急性扁桃炎の有効率は 100%，急性咽頭炎では 60%，急性気管支炎 60%，慢性気管支炎の急性増悪では 70% で、呼吸器感染症全体としての有効率は 63.9% (23/36) であった。

2. 分離菌別除菌効果

原因菌と思われる分離菌は、急性咽頭炎で、咽頭粘液より *β-Streptococcus* 1 株、急性気管支炎で、喀痰より *S. pneumoniae* 2 株、慢性気管支炎の急性増悪で、喀痰より *S. pneumoniae* 1 株、*H. influenzae* 1 株が認められた。症例 29 の慢性気管支炎の急性増悪の例では、*S. pneumoniae* は本剤投与中一時除菌されたが投与中止後には再び *S. pneumoniae* を認め、除菌効果は無効と判定した。他の分離菌は本剤によりいずれも除菌され有効と判定した。

III. 副 作 用

本剤によると思われる副作用として嘔気を 2 症例に認めた。1 例は症例 33 で、本剤服用 3 日目に嘔気が出現したため本剤を中止したところ、2 日後には症状軽快した。他の 1 例は症例 34 で、本剤 300 mg 1 回分服用しただけで嘔気が出現。患者の自己判断にて本剤服用中止したところ、その翌日には症状軽快した。またこの症例では投与前 12% あった好酸球数が投与 14 日後に 24% と増加していた。本剤による影響と考えられた。

また本剤投与前後の RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet

などの末梢血, GOT, GPT, Al-p, BUN, Cr などの血清生化学的検査成績を検討したところ、症例 13 にて投与前 GOT 41 IU, GPT 28 IU であったのが投与 2 週後に GOT 52 IU, GPT 40 IU と GPT の軽度増加が認められた。しかし本例は投与前の GOT も異常値であり GPT の増加も投与終了後 2 週のものであることより肝障害を合併したことも疑われ、本剤との関係は否定的と思われる。また他に本剤に起因したと思われる検査値異常は認められなかった。

IV. 考 察

AT-2266 はグラム陽性球菌から緑膿菌・セラチアを含むグラム陰性桿菌、さらにはブドウ糖非発酵菌あるいは *Mycoplasma* までに幅広く抗菌作用を示す、経口の合成抗菌剤である。*in vitro* における抗菌力は同系統の薬剤のなかでは強い部類に属し、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は Aminoglycoside 系抗生剤の代表である Gentamicin よりも強いとされている。

本剤を呼吸器感染症例に使用する機会を得たわけであるが、呼吸器感染症においては、起炎菌の決定はなかなか困難であることは周知の事実である。したがって早急に治療を要する多くの症例において、過去の経験的知識に基づいた推定起炎菌、すなわち *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* といった菌を原因菌と想定し抗菌剤を選択することが多い。^{2,3,4)}

したがって、殺菌作用を有し、かつ病巣移行に優れ、副作用の少ない、しかも比較的幅広い抗菌スペクトラムを有する薬剤が選択されることになるが、AT-2266 は *in vitro* の成績でみ限りこの目的にかなった薬剤と言える。

今回われわれは呼吸器感染症 37 症例に本剤を投与する機会を得たわけであるが、有効率は急性咽頭炎 60%，急性気管支炎 60%，慢性気管支炎の急性増悪 70% であった。呼吸器感染症全体としての有効率は 63.9% ではあるもの

Table 4 Changes in laboratory results (b: before a: after)

No.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (IU)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	b	419	13.1	40.9	7,500	24.2	49	41	197	10.4	0.8
	a	422	12.9	39.5	6,100	27.4	38	32	248	9.6	0.9
2	b	418	13.6	42.4	7,700	33.4	32	60	103	14.1	1.0
	a	432	14.1	43.1	8,200	34.3	25	39	113	19.2	1.2
3	b	480	16.0	50.1	8,600	22.9	47	78	174	13.3	0.9
	a	433	14.9	44.9	6,000	28.2	48	67	158	14.5	0.9
4	b	373	7.7	25.2	29,300	61.4	22	23	203	17.7	0.8
	a	493	11.4	37.0	7,200	59.9	24	18	243	15.2	0.7
5	b	442	13.7	43.0	7,800	24.8	20	14	113	16.4	0.8
	a	423	13.4	40.8	4,700	25.0	15	4	100	16.8	0.8
6	b	489	11.7	39.1	6,600	28.0	16	13	137	15.4	0.8
	a	488	12.9	40.4	7,200	24.6	13	12	125	13.3	0.9
7	b	385	11.3	35.8	5,900	28.1	18	7	106	19.4	1.0
	a	370	10.9	33.5	6,000	23.4	17	9	100	15.0	1.0
8	b	516	16.4	52.3	8,100	23.0	19	15	115	13.0	1.2
	a	504	16.1	50.5	7,900	24.1	18	9	81	19.8	1.1
9	b	427	11.1	35.5	4,300	32.6	14	7	194	14.5	0.8
	a										
10	b	538	13.3	48.1	5,400	22.1					
	a	521	14.7	45.3	7,000	22.7					
11	b	249	7.5	24.5	2,200	8.0	26	25	115	30.0	1.4
	a	236	7.6	23.6	3,400	11.8	22	22	89	35.7	1.0
12	b	398	9.2	29.7	13,300	52.9	56	36	217	10.6	0.9
	a	411	9.5	31.5	8,100	50.1	26	14	173	10.8	0.9
13	b	416	13.0	40.1	5,500	11.2	41	28	114	6.5	0.7
	a	411	12.9	39.6	3,700	9.6	52	40	125	7.2	0.8
14	b	473	14.6	45.8	5,500	24.7	32	30	120	11.9	0.9
	a	471	14.5	45.5	5,600	24.5	32	29	113		
15	b	338	11.5	35.8	11,000	30.3	10	1	108	27.4	1.0
	a	352	11.9	36.5	14,300	24.9	13	4	105	25.3	1.0
16	b	447	13.2	41.1	4,600	29.1	19	7	71	16.1	0.9
	a	395	11.6	36.4	4,700	31.9	22	11	71	13.0	0.8
17	b	500	14.2	44.4	5,900	17.2	16	7	59	11.6	0.9
	a						13	7	62	11.5	1.0
18	b	467	13.5	42.2	11,900	37.6	37	71	100	9.6	0.7
	a	455	13.3	40.5	10,600	33.3					
19	b	409	12.5	39.4	9,800	23.3	9	4	63	9.8	0.9
	a	413	12.8	38.4	4,600	28.0	7	4	74	11.6	0.9

Table 4 (Continued)

[illegible]

の、この慢性気管支炎の急性増悪に70%の有効率を示し得たことおよび重大なる副作用を認めなかったことは、今後本剤が臨床的使用に十分期待し得る薬剤と考えたい。

文 献

- 1) 三橋 進：第31回日本化学療法学会総会抄録集，1983
- 2) 松本慶蔵，宇塚良夫，永武 毅，矢戸春美，渡辺貴和雄

- ：呼吸器感染症—ヘモフィルス感染を中心に。医学のあゆみ 111：944，1979
- 3) 谷本普一，蝶名林直彦，鈴木幹三，中田紘一郎，岡野 弘：肺炎。内科 47：191，1981
 - 4) 松本慶蔵，宇塚良夫，他：呼吸器感染症一起炎菌の正しい決定と感染症の變貌。感染・炎症・免疫，10：359，1981

CLINICAL STUDY ON AT-2266

AKIO ONAKA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine,
Kawasaki Municipal Hospital

A new drug, AT-2266, was given orally to a total of 37 patients with infectious diseases (1 case with acute tonsillitis, 6 cases with acute pharyngitis, 20 cases with acute bronchitis and 10 cases with exacerbation of chronic bronchitis), and following results were obtained.

The daily dose of this drug ranged from 600 to 900 mg.

1) Clinical effectiveness:

The clinical response in acute tonsillitis was evaluated as good in 1 case. In acute pharyngitis it was evaluated as good in 3 cases and poor in 2. The clinical response in acute bronchitis was evaluated as good in 12 cases, fair in 3 and poor in 5. In exacerbation of chronic bronchitis it was evaluated as excellent in 1 case, good in 6, fair in 2 and poor in 1.

The overall efficacy rate in 36 cases was 63.9%.

2) Bacteriological effectiveness: The 3 strains of *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and β -*Streptococcus* was isolated from sputa and the mucous of pharynx in the patients with respiratory tract infection. All these strains excepting 1 strain of *S. pneumoniae* were eliminated by this drug.

3) Side effect:

One adverse reaction due to this drug was observed.

In 2 cases, nausea was observed. However, this disappeared soon after ceasing the administration of the drug.