

AT-2266 に関する基礎的・臨床的研究

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

高橋孝行・杉浦英五郎・田浦勇二

神奈川県衛生看護専門学校附属病院臨床検査科

平林哲郎・森田雅行

神奈川県衛生看護専門学校附属病院薬剤科

AT-2266 の抗菌力、慢性腎不全患者での吸収、排泄ならびに臨床効果について検討したところ以下のごとき結果をえた。

1) 抗菌力：AT-2266 の臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* など 6 菌種に対する抗菌力は、*P. aeruginosa* をのぞいて Norfloxacin とほぼ同等であり、これら 6 菌種のうち、80%以上の菌株は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻止された。

2) 慢性腎不全患者の吸収、排泄：Ccr $2.4 \sim 4.2 \text{ ml/min}$ の腎機能障害例に AT-2266 を空腹時 200 mg/回 経口使用したときの血中濃度は $1 \sim 2$ 時間にピークがあり、 $1.39 \sim 1.85 \mu\text{g/ml}$ の値がえられ、血中半減期は $7.7 \sim 10.9$ 時間であった。

また12時間までの尿中回収率は $3.4 \sim 7.7\%$ であった。

3) 臨床成績：呼吸器感染症20例に使用したところ、有効16、やや有効1、無効2、判定不能1例で有効率は80%であった。

副作用としては1例にめまいを認めたが、臨床検査値の異常は検討した範囲内では1例も認められなかった。

以上の成績から AT-2266 は呼吸器感染症に対しても有用な薬剤と思われる。

AT-2266 は本邦において開発された新しい Pyridonecarboxylic acid の誘導体であって、Fig. 1 に示す化学構造式を有する。

本剤は殺菌的に作用し、グラム陽・陰性菌に対し抗菌力を示す広域抗菌剤であり、その抗菌力は従来のこの系統の薬剤に比べて強く、動物試験でもすぐれた感染防弊効果を示す^{1,2)}。

今回、われわれは本剤の抗菌力、吸収、排泄ならびに臨床効果について検討を行った。

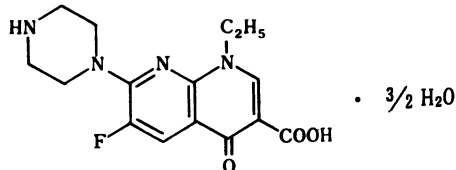
I. 材料ならびに方法

1. 抗菌力

臨床材料から分離した *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* それぞれ 50 株, *S. marcescens* 25 株について AT-2266 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。なお接種菌量は一夜培養菌液を 100 倍に希釈した菌液の 1 白金耳とした。また本剤の他に Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) および Norfloxacin (NFLX) についてもその MIC を測定し、本剤と比較検討した。

2. 血中濃度、尿中排泄

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



慢性腎不全患者における本剤の血中濃度推移と尿中排泄を検討する目的で、Ccr が 2.4 と 4.2 ml/min の2例を対象に血中濃度と尿中排泄量を測定した。使用量は1回 200 mg で早朝空腹時経口使用し、内服後30分、1, 2, 3, 4, 6, 8 および12時間に採血し、また0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12時間の各時間帯に採尿してそれぞれ測定試料とした。尿中回収量は測定値に尿量を乗じて求めた。

本剤の血中・尿中濃度の測定には *E. coli*, *K. pneumoniae* 株を検定菌とする薄層カップ法で行い、標準液は血中濃度測定では Monitrol I を、尿中濃度測定では pH 7.0 のリン酸緩衝液を用いて作成した。

Fig. 2 Sensitivity distribution and cumulative curve of *S. aureus* to AT-2266 and other drugs (10⁶/ml) (50 strains)

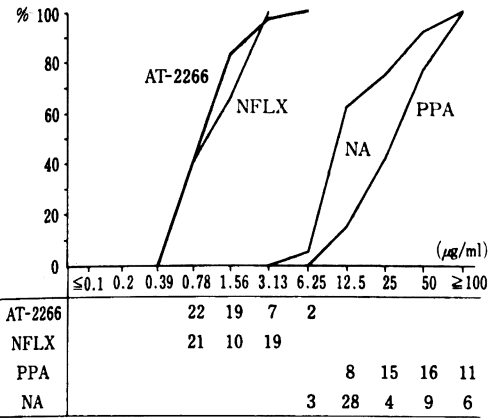
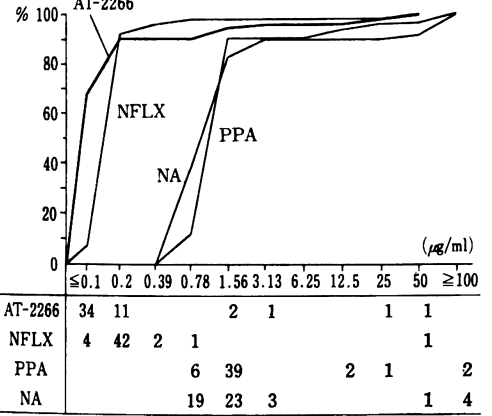


Fig. 3 Sensitivity distribution and cumulative curve of *E. coli* to AT-2266 and other drugs (10⁶/ml) (50 strains)



3. 臨床成績

臨床検討の対象症例は急性扁桃炎 2 例，急性気管支炎 10 例，慢性気管支炎 5 例，細菌性肺炎 3 例の計 20 例であって，男性 8 例，女性 12 例で，年齢は 21～82 歳に分布した。

臨床効果の判定は自・他覚症状，臨床検査所見の消失ないし改善正常化が 3 日以内に認められたものを著効，4～7 日で認められたものを有効，自・他覚症状の消失に 8 日以上を要したものをやや有効とし，自・他覚症状の改善が認められないかあるいは不変のものを無効とした。

Fig. 4 Sensitivity distribution and cumulative curve of *K. pneumoniae* to AT-2266 and other drugs (10⁶/ml) (50 strains)

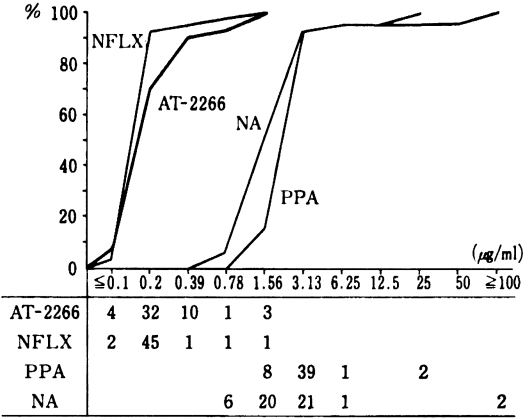
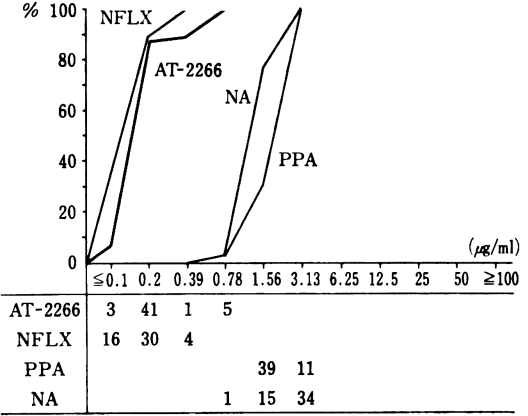


Fig. 5 Sensitivity distribution and cumulative curve of *P. mirabilis* to AT-2266 and other drugs (10⁶/ml) (50 strains)



II. 成績

1. 抗菌力

S. aureus 50 株に対する感受性分布ならびに累積曲線は Fig. 2 に示すとおりである。本剤の MIC 値は 0.78～6.25 μg/ml に分布し，そのピークは 0.78 μg/ml にあり，1.56 μg/ml の濃度で 50 株中 41 株 (82.0%) が発育を阻止された。この成績は NFLX のそれとほぼ同等であり，NA, PPA よりも 3～5 段階すぐれていた。

E. coli 50 株に対する本剤の感受性分布ならびに累積曲線を Fig. 3 に示した。本剤は 0.2 μg/ml あるいはそれ以下の濃度で 50 株中 45 株 (90%) が発育を阻止された

Fig. 6 Sensitivity distribution and cumulative curve of *P. aeruginosa* to AT-2266 and other drugs (10^6 /ml) (50 strains)

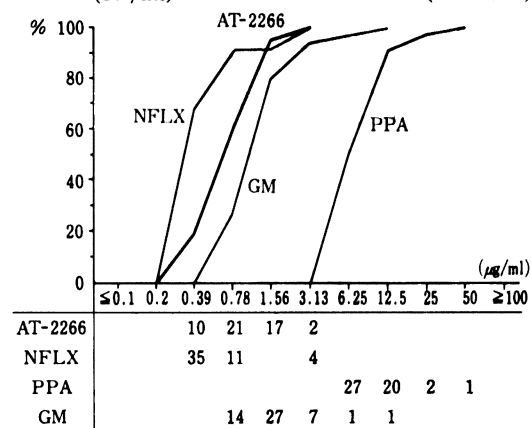


Fig. 7 Sensitivity distribution and cumulative curve of *S. marcescens* to AT-2266 and other drugs (10^6 /ml) (25 strains)

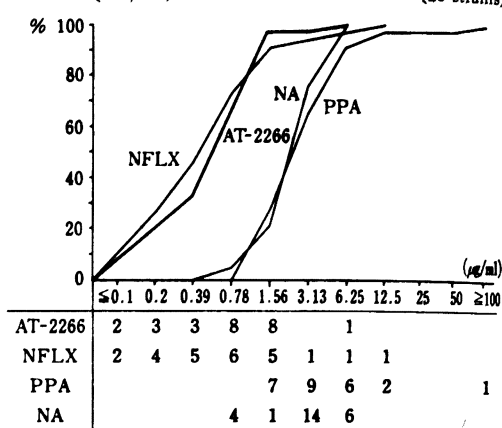
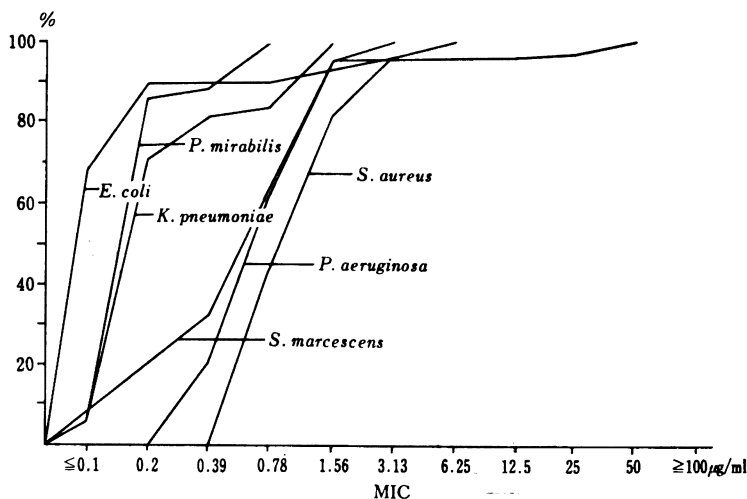


Fig. 8 Susceptibility of clinical isolates to AT-2266



が、MIC 値が 25 $\mu\text{g/ml}$ および 50 $\mu\text{g/ml}$ の菌株がそれぞれ 1 株ずつ認められた。この成績は NFLX のそれとほぼ同等であり、NA および PPA より 2～3 段階すぐれていた。

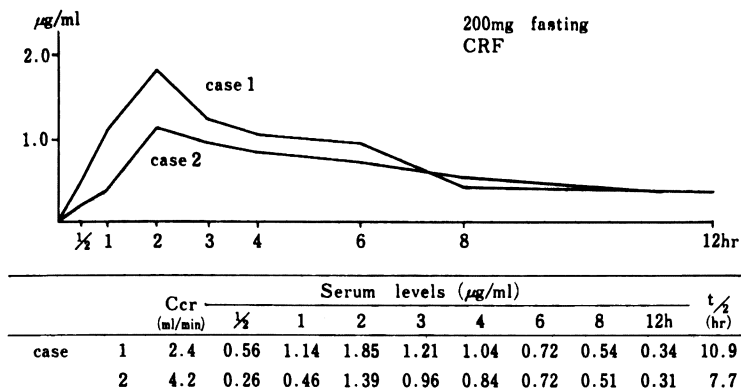
K. pneumoniae に対する本剤の MIC 値の分布ならびに累積曲線は Fig. 4 のごとくである。本剤の MIC 値のピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあり、0.39 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 50 株中 46 株 (92%) が発育を阻止された。この成績は NFLX とほぼ同等であったが、NA, PPA に比べ 4 段階すぐれていた。

P. mirabilis に対する本剤の MIC 値の分布ならびに

累積曲線を Fig. 5 に示す。本剤の MIC 値のピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあり、0.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 50 株中 44 株 (88.0%) が発育を阻止された。この成績は NFLX のそれとほぼ同等であったが、NA, PPA に比べ 3 段階すぐれていた。

P. aeruginosa に対する本剤の MIC 値の分布と累積曲線を Fig. 6 に示したが、本剤の MIC 値のピークは 0.78～1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、1.56 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 50 株中 48 株 (96.0%) が発育を阻止された。この成績は NFLX のそれより 1 段階劣っていたが、PPA に比べ 4 段階すぐれていた。

Fig. 9 Serum levels of AT-2266



S. marcescens に対する本剤の MIC 値の分布ならびに累積曲線を Fig. 7 に示した。本剤の MIC 値のピークは 0.78~1.56 μg/ml にあり、1.56 μg/ml の濃度で 25 株中 24 株 (96.0%) が発育を阻止された。この成績は NFLX のそれとほぼ同等で、PPA, NA に比べ 2 段階すぐれていた。

Fig. 8 に AT-2266 に対する臨床分離 6 菌種の感受性累積曲線をまとめた。*E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* は 0.2 μg/ml の濃度でほとんどの菌株が発育を阻止され、もっともよい感受性を示した。*S. marcescens*, *P. aeruginosa* がこれにつぎ、*S. aureus* の 90% の菌株が発育を阻止される濃度は 3.13 μg/ml であった。

2. 腎不全患者の吸収、排泄

AT-2266 を 200 mg, 1 回経口使用した時の血中濃度の経時的推移を Fig. 9 に示した。血中濃度のピークは 1~2 時間後に認められ、その時の濃度はそれぞれ 1.85, 1.39 μg/ml であった。その後は血中濃度半減期 10.9, 7.7 時間をもって推移し、使用 12 時間後では、それぞれ 0.34, 0.31 μg/ml の値を示した。

尿中排泄量ならびに尿中回収率は Table 1 に示したとおりである。AT-2266 200 mg 1 回経口使用後 12 時間までの尿中回収率は Ccr 2.4 ml/min 例で 3.4%, 4.2 ml/min 例で 7.7% であった。

3. 臨床成績

AT-2266 の臨床効果のまとめを Table 2, 3 に示した。急性扁桃炎は全例有効、急性気管支炎は有効 8, やや有効 1, 無効 1 例、慢性気管支炎は有効 3, 無効 1, 判定不能 1 例であり、細菌性肺炎は全例有効であった。検討全症例の臨床効果は有効 16, やや有効 1, 無効 2, 判定不能 1 例で、有効率は 80% であった。

一方、起炎菌と考えられる細菌の消退の有無を検討すると、*S. pneumoniae* 分離例では 3 例中消失 2, 存続 1 例であり、*S. aureus* 分離例では全例消失した。*K. pneumoniae* 分離例は存続し、*H. influenzae* 分離 4 例では 4 例消失した。全体としては 81.8% の除菌率であった (Table 4)。

自覚的副作用は 1 例にめまいが認められた。この症例は 82 歳の女性で使用 3 日目に出現したが、本剤の使用中止によりめまいは 4 日後には消失した。臨床諸検査の本剤使用後における異常値の出現は認められなかった。臨床検査成績を Table 5 に示した。

III. 考 察

新しい Pyridonecarboxylic acid である AT-2266 は従来の同系薬剤に比べて、広域であって、グラム陽性球菌にも抗菌力を有し、NFLX とほぼ同等の抗菌力を有することが報告されている¹⁾。われわれの検討成績では、本

Table 1 Urinary excretion of AT-2266 (200 mg fasting CRF)

	0~2 hr		2~4 hr		4~6 hr		6~8 hr		8~12 hr		0~12 hr	
	levels (μg/ml)	recovery (mg)	levels	recovery	levels	recovery	levels	recovery	levels	recovery	recovery (mg)	rate (%)
case 1	24.5	1.1	259.6	1.35	19.8	2.5	9.9	1.63	2.3	0.15	6.7	3.4
2	—	—	50.4	8.2	26.3	3.97	18.6	2.1	4.2	1.09	15.4	7.7

Table 2 Clinical results with AT-2266

No	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Organisms (MIC ; µg/ml)	Administration		Results		Side effect
						Daily dose	Duration	Bacterial	Clinical	
1	S. Y.	49	M	Acute tonsillitis	<i>α</i> -hemo- <i>Streptococcus</i> (6.25)	600 mg	7 days	Eradicated	Good	—
2	N. W.	36	M	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i> (0.78)	600 mg	7 days	Eradicated	Good	—
3	T. T.	60	F	Acute bronchitis		600 mg	7 days	Invaluable	Good	—
4	K. S.	51	M	Acute bronchitis		600 mg	7 days	Invaluable	Good	—
5	K. M.	26	F	Acute bronchitis		600 mg	5 days	Invaluable	Good	—
6	K. S.	34	M	Acute bronchitis		600 mg	8 days	Invaluable	Good	—
7	H. S.	21	F	Acute bronchitis		600 mg	7 days	Invaluable	Good	—
8	T. M.	44	M	Acute bronchitis	<i>S. hemolyticus</i> (6.25)	600 mg	7 days	Decreased	Good	—
9	I. H.	26	F	Acute bronchitis	<i>S. aureus</i> (0.39)	600 mg	10 days	Eradicated	Good	—
10	K. S.	32	F	Acute bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> (6.25)	600 mg	7 days	Eradicated	Good	—
11	F. H.	49	F	Acute bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> (12.5)	600 mg	5 days	Unchanged	Poor	—
12	T. O.	61	F	Acute bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> (12.5) <i>H. influenzae</i> (0.1)	600 mg	10 days	Eradicated	Fair	—
13	N. Y.	82	F	Chronic bronchitis		600 mg	4 days	Invaluable	Invaluable	Vertigo
14	S. H.	58	M	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> (0.39)	600 mg	7 days	Eradicated	Good	—
15	T. A.	65	F	Chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i> (1.56)	600 mg	7 days	Decreased	Poor	—
16	K. Y.	75	M	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> (0.1)	600 mg	10 days	Eradicated	Good	—
17	S. K.	79	F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> (0.2)	600 mg	10 days	Eradicated	Good	—
18	H. K.	65	M	Bacterial pneumoniae		600 mg	12 days	Invaluable	Good	—
19	S. O.	35	F	Bacterial pneumoniae		600 mg	7 days	Invaluable	Good	—
20	H. A.	38	F	Bacterial pneumoniae	<i>S. aureus</i> (0.78)	600 mg	10 days	Eradicated	Good	—

Table 3 Clinical response to AT-2266

	No. of cases	Response				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Invaluable
Acute tonsillitis	2	0	2	0	0	
Acute bronchitis	10	0	8	1	1	
Chronic bronchitis	5	0	3	0	1	1
Bacterial pneumoniae	3	0	3	0	0	
total	20	0	16	1	2	1

Table 4 Bacterial response to AT-2266

	No. of cases	response	
		eradicated	persisted
<i>S. pneumoniae</i>	3	2	1
<i>S. aureus</i>	3	3	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	0	1
<i>H. influenzae</i>	4	4	0
total	11	9	2

剤は *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* など 4 菌種に対しては、NFLX とほぼ同等の抗菌力を示したものの、*P. aeruginosa* にはやや劣る成績であった。

本剤は NFLX より高い血中濃度がえられ、ほぼ 4 時間の half life をもって推移し、24 時間までの尿中回収率は約 70% であり、胆汁内濃度は 200 mg 使用で 5~10 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られるとされている²⁾。われわれは本剤の体外排泄機序が腎優位であることを考慮して、慢性腎不全患者を対象に本剤を 200 mg 1 回空腹時経口使用したときの血中濃度の推移を検討した。ピーク値は 1.39~1.85 $\mu\text{g/ml}$ で half life は 7.7~10 時間であって、健康成人のそれに比べ、2~3 倍の延長を認めた。この成績は同時に測定した 24 時間までの尿中回収率 3.4~7.7% を考慮すると予想外の成績であった。この理由については、肝からの代償性排泄も考えられるが、石神ら³⁾は本剤の腎機能障害例 ($\text{Ccr} < 20 \text{ ml/min}$) における half life

は 10.6 時間と報告しているので、症例を追加して検討する必要が指摘された。

臨床成績については、本剤の抗菌スペクトラムと良好な組織内移行を考慮し、また従来の同系薬剤ではみられない本剤の有用性を明確にする目的で、呼吸器感染症を対象にその臨床効果を検討したが、約 80% の有効率をおさめ、本剤の呼吸器感染症に対する有用性が示された。この理由については、本剤が経口剤であることから、軽症ないし中等症を検討対象としたことも一因と考えられるものの、本剤の良好な組織内移行も無視できない。また細菌の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例が全例無効に終わった事実は本剤 1 日 600 mg 使用での限界を示唆する成績であった。副作用については 1 例にめまいを認めたが、1 日 600 mg の使用では、目下のところ重大なものはないものと判断された。ただし、1 日 900 mg 以上の使用例では 13.3% に副作用が認められているので²⁾、今後は使用量と副作用との関連性を明確にするための検討がまたれる。

文 献

- 1) NAKAMURA, S., ; A. MINAMI, H. KATAE, S. INOUE, J. YAMAGISHI, Y. TAKASE, and M. SHIMIZU: In vitro antibacterial properties of AT-2266, a new pyridonecarboxylic acid. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 23: 641~648, 1983
- 2) KOUNO K.; M. INOUE, and S. MITSUHASHI: In vitro and in vivo antibacterial activity of AT-2266. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 24: 78~84, 1983
- 3) 第 31 回日本化学療法学会, 新薬シンポジウム III。AT-2266, 大阪, 1983

Table 5 Laboratory findings before and after treatment with AT-2266

No.	Name		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	Al-p (K.A.)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	CRP
1	S. Y.	B	515	11.7	50.6	19,200	36	31	7.6			9+
		A	480	15.7	47.0	8,200	30	27	7.0			2+
2	N. W.	B	465	15.9		13,600	19	13	6.5	18	0.8	4+
		A	470	15.2		7,200	21	23	6.5	16	0.8	1+
3	T. T.	B	396	13.5		8,100	18	11	6.1	13	0.7	2+
		A	398	13.4		5,800	16	12	5.9	14	0.66	-
4	H. U.	B	458	15.2	46.5	10,100	21	18	7.6	18	0.9	3+
		A	459	15.3	46.8	7,000	24	21	7.1	17	0.8	-
5	K. M.	B	409	13.6		15,100	12	8	6.6	14	0.6	4+
		A	410	13.8		7,500	12	9	6.5	15	0.6	
6	K. S.	B										
		A										
7	H. S.	B	416	13.9	41.2	8,900	24	20	8.7	21	0.9	3+
		A	410	14.2	42.6	6,800	18	14	6.8	16	0.8	1+
8	T. M.	B	464	14.9		6,200	26	28	7.1	16	0.8	
		A	472	15.2		5,700	28	20	7.3	16	0.8	
9	I. H.	B	384	12.8	39.6		16	10	6.2			3+
		A	396	13.1	40.1		16	12	6.9			1+
10	K. S.	B	408	13.3	39.6	9,600	21	16	7.2	18	0.8	3+
		A	411	13.5	40.5	7,100	16	12	6.9	17	0.7	-
11	F. H.	B	426	13.9	39.9	7,800	21	10	6.9	14	0.9	-
		A	430	14.1	40.3	6,700	18	12	6.6	15	0.8	-
12	T. O.	B	436	13.8		11,200	28	20	5.6	21	0.9	4+
		A	420	14.0		6,900	25	21	6.8	21	0.98	1+
13	N. Y.	B	374	12.8	37.4	6,200	24	20	8.9			2+
		A										
14	S. H.	B	432	14.0	41.2	6,900	25	20	8.2	15	0.7	3+
		A	436	14.1	42.0	5,000	23	21	7.8	14	0.8	
15	T. A.	B	416	13.9	40.1	8,100	24	21	8.9	19	0.9	3+
		A	421	13.7	40.3	6,200	19	16	8.8	18	0.8	-
16	K. Y.	B	378	14.9	35.5	8,300	25	23				5+
		A	396	14.5	36.7	5,200	26	22				1+
17	S. K.	B	365	11.7	34.0	16,500	22	20	9.3	16	0.8	5+
		A				6,200	26	23	9.8	18	0.7	1+
18	H. K.	B	436	14.1		12,800	26	28	9.6	19	0.9	6+
		A				6,800	24	26	8.7	16	0.9	-
19	S. O.	B	396	12.5	37.6	7,900	19	17	7.8	12	0.6	9+
		A	402	12.5	37.6	6,400	14	12	7.2	13	0.8	2+
20	H. A.	B	412	12.6	38.0	11,000	38	35	7.8	21	0.9	8+
		A	410	12.3	38.2	6,200	36	30	7.6	19	1.0	-

B; before, A; after

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF AT-2266

FUMIO MATSUMOTO

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

TAKAYUKI TAKAHASHI, EIGORO SUGIURA and YUJI TAURA

Department of Clinical Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

TETSURO HIRABAYASHI and MASAYUKI MORITA

Department of Pharmacy, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

The antibacterial activity of AT-2266, its absorption and excretion in patients with chronic renal failure and its clinical efficacy were investigated. The results were as follows.

1) Antibacterial activity: The antibacterial activity of AT-2266 against all 6 clinical isolates, i. e. *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, and *S. marcescens*, was nearly equal to that of Norfloxacin, except *P. aeruginosa*. At a concentration of 1.56 µg/ml or less, 80% or more of strains of these 6 organisms were inhibited.

2) Absorption and excretion in patients with chronic renal failure: When a single dose of 200 mg of AT-2266 was administered orally to patients with impaired renal function (Ccr 2.4~4.2 ml/min) in fasting state, the blood concentration of AT-2266 reached a peak of 1.39~1.85 µg/ml at 1 to 2 hours. The urinary recovery within 12 hours was 3.4 to 7.7%.

3) Clinical results: The drug was administered to 20 patients with respiratory tract infections. The clinical response was good in 16 cases, fair in 1 case, poor in 2 cases, and unassessable in 1 case. The success rate was 80%.

As regards side effects, dizziness was found in 1 case. No abnormal laboratory values were found.

From these results, it is considered that AT-2266 is a useful drug in the treatment of respiratory tract infection.