

AT-2266 に関する臨床的研究

青木信樹・関根 理・薄田芳丸・湯浅保子

信楽園病院内科

清水武昭

信楽園病院外科

若林伸人・林 静一・新田 功

信楽園病院薬剤科

渡辺京子

信楽園病院検査科

新 Pyridonecarboxylic acid 誘導体 AT-2266 を呼吸器感染症26例, 尿路感染症3例, 胆道感染症1例, 計30例に使用し, 著効1例, 有効23例, やや有効4例, 無効2例の結果を得た。

副作用として, 臨床的には発疹, 心窩部痛, 食思不振をおのおの1例に, 検査成績上好酸球増多を1例に認めたが, 重篤なものはみられなかった。

AT-2266 は大日本製薬株式会社により開発された新 Pyridonecarboxylic acid 誘導体である。

従来の同系統薬剤に比し, 抗菌力は好気性菌に対しては Gram 陽性, 陰性を問わず広範となり, 嫌気性菌に対しても改善され¹⁾, 臨床効果の向上が期待される。

われわれは呼吸器感染症を中心に30症例に本剤を使用し, その効果, 安全性を検討したので報告する。

I. 対 象

昭和57年4月から昭和58年1月までの間に信楽園病院に入院ないし外来通院した30例で, 男性12例・女性18例, 年齢は25歳から82歳までである。

疾患の内訳は呼吸器感染症では急性扁桃炎2例, 急性気管支炎, 肺炎各々3例, 肺化膿症, 陳旧性肺結核二次感染, 慢性気管支炎の急性増悪, 膿胸それぞれ1例, 気管支喘息混合感染5例, 気管支拡張症9例であった。胆道感染症の1例は胆石症術後の胆管炎で, 尿路感染症は膀胱炎1例, 腎盂腎炎2例で, いずれも急性のものであった。

30例中26例が何らかの基礎疾患を有しており, 対象感染症に直接関連があると思われたのは呼吸器感染症例中20例, 胆道感染症, それに尿路感染症例中それぞれ1例であった。

原因菌 (Table 1 中○印) として, 呼吸器感染症では, 急性気管支炎例より *H. influenzae* 1株, 肺化膿症例で *P. aeruginosa* 1株, 慢性気道感染症例で *H. influenzae* 5株, *P. aeruginosa* 1株が分離され, 肺炎例はいずれも不明であった。胆管炎の1例は起因菌は判明せず, 尿路感染症3例のうち1例より *S. epidermidis*, 他の1

例より *S. epidermidis* + *E. coli* が検出された。

II. 使用法・使用量

全例1日3回の使用で, 原則として食後服用とし, 1日使用量は呼吸器感染症では300 mg 1例, 900 mg 4例で, 残り21例は600 mg であり, 胆管炎例は600 mg, 尿路感染症は300 mg 2例, 600 mg 1例であった。使用期間は3日から31日間で, 総使用量が最も多かったのは症例9の27.9 gであった。

III. 効果判定基準

下記の基準に従い効果を判定した。

著効 (Excellent): 1) 原因菌が明らかな場合は菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの。2) 原因菌が不明であっても, 臨床症状の急速な改善をみたもの。3) 他の抗生剤治療が無効で AT-2266 に変更後順調に改善したものの。

有効 (Good): 原因菌が減少又は消失し臨床症状の改善が認められたもの。

やや有効 (Fair): 臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの。

無効 (Poor): 菌の消失をみず, 臨床症状が不変もしくは増悪したもの。

判定不能 (Undetermined): 1) 治療の適応でなかったもの。2) 何らかの理由で効果判明以前に使用を中止したもの。3) 他の抗生剤, 消炎剤 (steroid 等) がはじめから併用されたもの。

IV. 副作用の検討

服用による発熱, 発疹, 悪心, 嘔吐, 腹痛, 下痢, 下血, めまいなどの発現に留意した。治療前後の検査成績

から副作用を検討し、腎機能については血清尿素窒素 (BUN), およびクレアチニン (Cr.), 肝機能に関しては血清アルカリフォスファターゼ (Al-p), トランスアミナーゼ (GOT, GPT), および総ビリルビン (T-Bil), 骨髄機能については末梢血ヘマトクリット (Ht), 血小板数 (Platelet), 白血球数 (WBC), 全身の過敏症状に関し末梢血好酸球百分比 (Eosino.) を指標とした。また、可能な限り直接クームス試験 (Coombs) を行った。

V. 成績

1. 臨床効果 (Table 1, 3)

呼吸器感染症では著効1例, 有効19例, やや有効4例, 無効2例の結果であった。

著効の症例22は気管支拡張症患者の膿血性の喀痰の出現に対し本剤を使用したもので, 5日後には喀痰は全く消失し, 胸部X線像の改善を得た。本例の原因菌は *H. influenzae* であった。

無効例2例のうち1例は常に喀痰より *P. aeruginosa* が検出される高度の気管支拡張症の急性増悪例で, DL-8280で効果がみられず本剤に変更したが, 症状, 胸部X線所見とも不変であった。1例は肺結核により強度の胸膜肥厚, 癒着が残存, 胸腔の死腔化をみ, 膿胸による発熱を度々きたしている患者で, Sulbactam, CPZによりCRPは陰性化し, 退院を目的として本剤に変更したが, CRPの再度陽性化をみた。

尿路感染症3例, 胆道感染症1例はいずれも有効であった。

全体として著効1, 有効23, やや有効4, 無効2例で, 有効率は80.0%であった。

原因菌が判明したのは呼吸器感染症では26例中8例で, *H. influenzae* が6例より, *P. aeruginosa* が2例より分離された。原因菌の偏りは, 対象疾患に慢性気道感染症が多かったことに起因すると思われる。*H. influenzae* は3例で消失し, 1例減少, 残り2例は *S. pneumoniae* と *E. cloacae* に菌交代し, *P. aeruginosa* は2例とも不変であった。胆道感染症の1例の原因菌は不明で, 尿路感染症は3例中2例で判明し, *S. epidermidis*, *S. epidermidis* + *E. coli* がそれぞれ検出され, *S. epidermidis* は2株とも消失をみたが, *E. coli* は残存した。

2. 副作用

発疹, 心窩部痛, 食思不振がそれぞれ1例に出現したが, いずれも治療中止後速やかに改善をみた。

治療前後の検査成績を Table 2 に示すが, 明らかに本剤によると思われた検査値異常は軽度の好酸球増多が1例にみられたのみであった。

症例10, 11, 14の好酸球増多は基礎疾患である気管支喘息によるものと考えられた。

VI. 考察

呼吸器感染症26例, 尿路感染症3例, 胆道感染症1例に使用した結果は著効1, 有効23, やや有効4, 無効2であった。全体の有効率は80.0%であり, 呼吸器感染症76.9%, その他の感染症100.0%で, 慢性呼吸器疾患の二次感染症においても68.8%と経口剤としては満足すべき結果を得た。

判定可能な10例の細菌学的効果は消失5, 減少2, 不変2, 交代1であった。対象疾患が偏り慢性気道感染症が多かったためか *H. influenzae* が6株検出され, 4株消失, 1株減少し, 1株 *S. pneumoniae* に菌交代したが, ほほ期待通りであった。本剤の *H. influenzae* に対する抗菌力は極めて優れているが, *S. pneumoniae* に対しては従来の同系薬剤に比し改善されたとはいえず MIC値はかなり高いものであり, 同株への菌交代は止むを得ないところである。*P. aeruginosa* は2株分離されいづれも不変であったが, 新薬シンポジウムにおける報告でも消失率は31%であり³⁾, 納得できるものである。

副作用としては, 発疹, 心窩部痛, 食欲低下, 好酸球増多をそれぞれ1例にみたが, いずれも軽度で, 発現頻度としては低いものといえ, 安全性の高い薬剤と考えられる。

AT-2266は種々の呼吸器感染症に対して, 内服剤としての有用性をその抗菌力から拡大させ, 慢性気道疾患においても *P. aeruginosa* による終末的な感染を除けば効果が十分に期待し得ると考えられ, 内服剤としては優れたものといえることができる。また, 吸収, 排泄の面で食事の影響がほとんどみられず, 食後服用で有効血中濃度の維持が可能である点²⁾も臨床的な有用性を増したといえよう。

文 献

- 1) 三橋 進: 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ。AT-2266, 1983
- 2) 島田 馨: 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ。AT-2266, 1983
- 3) 大泉耕太郎: 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ。AT-2266, 1983

Table 1 Clinical result of AT-2266

No.	Case	Age Sex	B. W. (kg)	Diagnosis		Isolated organism	Invalid prece- ding therapy	Administration		B.T. (°C)	ESR (mm/h)	CRP (/mm ³)	WBC (/mm ³)	Evaluation		Remarks
				Underlying disease & complication				daily dose	duration (days)					Bact.	Clinical	
1	K. S.	36 M	73	Tonsillitis act. D. M.	<i>β-Strepto- coccus</i> (A) N. D.	(-)	200 mg × 3	14	8.4 g	38.2 <37.0	6+ 1+	17,100 11,100	Unknown Good	Good		
2	T. K.	27 F	52	Tonsillitis act. (-)	<i>β-Strepto- coccus</i> (A) <i>S. aureus</i> N. D.	(-)	200 mg × 3	3	1.8 g	38.5 37.0	4+ 4+	22,700 11,200	Unknown Good	Good	Eruption	
3	H. T.	54 F	40	Bronchitis act. (-)	<i>H. influenzae</i> (-)	L-CEX	200 mg × 3	5	3.0 g	10	±	3,500 4,400	Eradicated	Good		
4	F. H.	30 F	?	Bronchitis act. (-)	N. F. N. D.	CEZ	200 mg × 3	7	4.2 g	>37.0 <37.0	- -	9,300 11,800	Unknown	Good		
5	R. K.	39 F	41	Bronchitis act. R. A.	<i>H. parainfluenzae</i> N. D.	(-)	200 mg × 3	8	1.8 g	<37.0 <37.0	-	7,400	Unknown	Good		
6	S. T.	25 M	74	Pneumonia (-)	N. F. N. D.	?	200 mg × 3	7	4.2 g	37.3 <37.0	6 5	4,200 5,200	Unknown	Good	Eosino. ↑	
7	M. I.	58 F	40	Pneumonia CVD Sarcoidosis	N. F. N. F.	(-)	200 mg × 3	7	4.2 g	37.0 <37.0	45 24	4,400 10,000	Unknown	Good		
8	M. H.	62 F	41	Pneumonia Br. asthma	N. F. N. F.	(-)	200 mg × 3	7	4.2 g	37.1 37.3	22 12	6,300 9,500	Unknown	Good		
9	K. O.	38 F	35	Lung abscess Bronchiectasis Heart failure	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	(-)	300 mg × 3	31	27.9 g	>37.0 37.0	107 65	14,700 11,800	Persisted	Good	Epigas- tralgia	
10	S. N.	68 F	?	Br. asthma + Inf. (Br. asthma)	N. F. N. F.	(-)	200 mg × 3	12	7.2 g	>37.0 <37.0	2+ 40	4,300 4,700	Unknown	Good		

11	H. K.	34	?	Br. asthma + Inf. (Br. asthma)	<i>B. Streptococcus</i> <i>H. parahaemo-lyticus</i> N. F.	(-)	200 mg x 3	7	4.2 g		14	1+	5,800	Unknown	Good
		F									12	-	5,600		
12	S. K.	50	61	Br. asthma + Inf. Hypertension	<i>H. parainfluenzae</i> N. F.	MCR	200 mg x 3	6	3.6 g	37.3 <37.0		1+	10,800	Unknown	Fair
		M										-	11,400		
13	S. T.	68	48	Br. asthma + Inf. Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> <i>E. cloacae</i>	(-)	300 mg x 3	14	12.6 g	37.8 <37.0	103 31	2+	12,200	Eradicated	Good
		M									28	1+	7,400		
14	E. K.	82	46	Br. asthma + Inf. Old tbc Pleural adhesion	<i>H. parahaemo-lyticus</i> <i>H. parahaemo-lyticus</i>	(-)	200 mg x 3	7	4.2 g		3	±	6,600	Unknown	Fair
		M													Ano- rexia
15	Y. I.	74	53	Chr. Bronchitis (-)	N. F. N. F.	(-)	200 mg x 3	14	8.4 g		14	±	5,400	Unknown	Fair
		F									12	±	4,800		
16	M. M.	60	55	Bronchiectasis Hypertension	<i>H. influenzae</i> N. F.	(-)	200 mg x 3	14	8.4 g		7	1+	9,200	Eradicated	Good
		M									2	-	5,600		
17	S. F.	52	59	Bronchiectasis Old tbc Pleural adhesion	N. D. N. D.	(-)	200 mg x 3	7	4.2 g			±		Unknown	Good
		M										1+	6,600		
18	K. T.	52	?	Bronchiectasis Sinuitis	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	(-)	200 mg x 3	7	4.2 g			±	5,200	Replaced	Fair
		M										1+	6,000		
19	K. T.	53	44	Bronchiectasis Sinuitis	<i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i> ↓	(-)	300 mg x 3	14	12.6 g			±	7,200	Decreased	Good
		M										±	6,300		
20	K. K.	60	39	Bronchiectasis Heart failure	N. F. N. F.	(-)	200 mg x 3	11	6.6 g	37.3 <37.0	92 24	1+	6,100	Unknown	Good
		F										±	5,000		
21	K. K.	60	40	Bronchiectasis Heart failure	N. F. N. F.	(-)	200 mg x 3	14	8.4 g	>37.0 <37.0	41 39	6+	11,700	Unknown	Good
		F										±	5,400		

Table 1 (Continued)

No.	Case	Age Sex (kg)	Diagnosis Underlying disease & complication	Isolated organism	Invalid prece- ding therapy	Administration		B.T. (°C)	ESR (mm/h)	CRP (/mm ³)	WBC (/mm ³)	Evaluation		Remarks
						daily dose	duration (days)					Bact.	Clinical	
22	S. K.	54 M	Bronchiectasis	<i>oH. influenzae</i>	(-)	200 mg x 3	7		66	2+	11,300	Eradicated	Excel- lent	
		69 M	Sinusitis Hypertension	(-)			4.2 g		35	1+	9,100			
23	H. N.	41 F	Bronchiectasis	<i>S. aureus</i>	(-)	100 mg x 3	7			±	7,300	Unknown	Good	
		?	(-)	N. D.		2.1 g								
24	K. O.	38 F	Bronchiectasis	<i>oP. aeruginosa</i>	DL-8280	300 mg x 3	14	37.2	43	2+	10,300	Persisted	Poor	
		36 F	Heart failure	<i>P. aeruginosa</i>		12.6 g		<37.0	65	2+	7,700			
25	T. T.	57 M	Old tbc + Inf. (Old tbc)	N. F.	(-)	200 mg x 3	7			2+	6,000	Unknown	Good	
		55 M		N. F.		4.2 g				-	7,100			
26	S. S.	72 F	Pyothorax	N. F.	Sul. bactam CPZ	200 mg x 3	26	<37.0		±	8,600	Unknown	Poor	
		35 F	Pleural adhesion (Old tbc)	N. D.		15.6 g		<37.0		2+	8,100			
27	M. T.	68 F	Cholangitis	N. D.				37.2		2+	7,900	Unknown	Good	
		55 F	Post hep.-chol.- jejunostomy (cholelithiasis)	N. D.	CPZ MINO	200 mg x 3	26	<37.0		±	6,000			
28	Y. S.	63 M	Cystitis	<i>oS. epidermidis</i> >10 ⁷ /ml	(-)	100 mg x 3	7	39.0	18	5+	20,300	Eradicated	Good	
		55 M	DM	(-)		2.1 g		<37.0		±	7,300			
29	T. I.	62 F	Pyelonephritis	<i>oE. coli</i> <i>oS. epi.</i> >10 ⁷ /ml <i>dermidis</i>	?	200 mg x 3	4			4+	12,500	Decreased	Good	
		44 F	Renal stone	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml		2.4 g				±	7,500			
30	Y. T.	50 F	Pyelonephritis	<i>α-Streptococcus</i> 10 ⁸ /ml	(-)	100 mg x 3	7	38.8	82	5+	8,400	Unknown	Good	
		45 F	MPGN	<i>α-Streptococcus</i> <10 ⁷ /ml		2.1 g		<37.0	45	±	6,800			

Table 2. Laboratory findings (B: before therapy, A: after therapy)

No.	Case	Total dose (g)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.U.)	T-Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Coombs
1	K. S.	8.4	B 18	1.0	16	15	5.4	0.6	46.5	17.4	17,100	0	(-)
			A 15	0.9	18	30	6.4	0.6	45.0	25.5	11,100	3	
2	T. K.	1.8	B 5	0.4	6	8	6.9		41.0		22,700	0	
			A 17						39.0		11,200	2	
3	H. T.	2.4	B 17	0.7	20	12	6.0		36.5	22.5	3,500	8	
			A 14	0.8	25	13	6.4		35.0	24.8	4,400	0	
4	F. H.	4.2	B 12	0.5	14	7	5.6		43.5		9,300	3	
			A 10						43.0	26.5	11,800	1	
5	R. K.	4.8	B 10						42.5		7,400	0	
			A 13										
6	S. T.	4.2	B 13	0.7	17	9	5.1	0.3	44.0	19.2	4,200	5	(-)
			A 13	0.8	5	5	4.9	0.6	44.5	30.5	5,200	12	
7	M. I.	4.2	B 7	0.4	13	5	6.2	0.1	33.0		4,400	2	
			A 5	0.6	8	3	5.7	0.5	33.5		10,000	1	
8	M. H.	4.2	B 11	0.7	18	10	12.8	0.2	44.0	22.9	6,300	7	(-)
			A 11	0.8	18	11	11.4	0.3	38.0	24.2	9,500	3	
9	K. O.	27.9	B 6	0.1	6	2	7.3	0.5	42.0	38.7	14,700	0	(-)
			A 8			9	4	8.4	0.4	38.0	39.7	11,800	
10	S. N.	7.2	B 15	0.6	12	9	5.7	0.5	36.0	15.6	4,300	7	
			A 12	0.7	15	9	5.5	0.5	33.0	34.9	4,700	12	
11	H. K.	4.2	B 8	0.6	8	5	4.2	0.3	41.0	18.4	5,800	4	(-)
			A 19								5,600	11	
12	S. K.	3.6	B 19	0.5	8	8	6.6		44.5	26.2	10,800	1	
			A 17	0.5	12	9	6.6		46.0	27.2	11,400	3	
13	S. T.	12.6	B 12	0.4	11	6	14.5	0.3	39.0	27.6	12,200	8	(-)
			A 16	0.6	20	13	15.2	0.5	39.5	23.7	8,100	0	
14	E. K.	4.2	B 28	1.3	35	18	9.0		39.0	16.0	7,400	5	
			A 27	1.4	22	11	8.5		41.0	18.0	6,600	18	
30	Y. T.	2.1	B 16	1.2	11	4	4.5	0.2	37.0	18.2	8,400	2	
			A 18	0.9	9	6	5.0	0.1	30.0		6,800		

Table 2 Laboratory findings (B : before therapy, A : after therapy)

No.	Case	Total dose (g)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.U.)	T-Bil (mg/dl)	Hr (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Coombs
15	Y. I.	8.4	B	0.7	21	9	5.9	0.5	39.0	20.9	5,400	3	(-)
			A								4,800	1	
16	M. M.	8.4	B	0.7	29	21	6.5	0.7	49.0	24.9	9,200	0	(-)
			A								5,600	0	
17	S. F.	4.2	B	0.6	22	17	9.9		39.5	29.6	6,600	2	
			A										
18	K. T.	4.2	B	0.5	10	8	6.7		43.5	9.6	5,200	1	
			A		11	9	8.3		40.0		6,000	3	
19	K. T.	12.6	B	0.7	19	11	7.7		42.5	13.2	7,200	2	
			A						43.0		6,300	1	
20	K. K.	6.6	B	0.3	10	2	6.0	0.1	34.5	34.8	6,100	3	(-)
			A		18	1	4.6		31.0		5,000	3	
21	K. K.	8.4	B	0.4	9	1	5.5	0.3	38.5	23.1	11,700	0	
			A						11		5,400	2	
22	S. K.	4.2	B	0.8	15	7	7.8		42.5	27.7	11,300	0	
			A						14		9,100	2	
23	H. N.	2.1	B	0.4	9	2	5.6				7,300	4	
			A								10	6,900	
24	K. O.	12.6	B	0.3	26	11	7.9	0.2	45.0	39.0	10,300	1	
			A		10	4	6.8		44.5		7,700	5	
25	T. T.	4.2	B	0.8	11	7	5.8		44.0	24.4	6,000	4	
			A						16		7,100	3	
26	S. S.	15.6	B	0.6	23	15	4.6		33.0	19.5	8,600	0	
			A		20	16	4.6		33.0		8,100	0	
27	M. T.	15.6	B	0.3	22	19	17.4	0.9	35.5	23.8	7,900	2	
			A		10	39	22.6		36.0		6,000	2	
28	Y. S.	2.1	B	0.7	9	6	9.4	1.3	47.5	17.6	20,300	0	
			A		19	6	8.4		45.0		7,300	1	
29	T. I.	2.4	B	1.1	24	17	8.7		40.0	19.4	12,500	0	
			A		21	17	8.7		40.0		7,500	0	

Table 3 Overall clinical efficacy of AT-2266

Disease	No. of cases	Global judgement				Overall effectiveness (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
RTI	26	1	19	4	2	20/26 (76.9)
Pneumonia	2		2			2/2 (100.0)
Pneumonia & Abscess (COPD)	2		2			2/2 (100.0)
COPD with infection	16	1	10	4	1	11/16 (68.8)
Others	6		5		1	5/6 (83.3)
UTI	3		3			2/2 (100.0)
BTI	1		1			1/1 (100.0)
Total	30	1	23	4	2	24/30 (80.0)

CLINICAL STUDIES OF AT-2266

NOBUKI AOKI, OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and YASUKO YUASA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

TAKEAKI SHIMIZU

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

NOBUTO WAKABAYASHI, SEIICHI HAYASHI and ISAO NITTA

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

KYOKO WATANABE

Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

Clinical studies on AT-2266, a newly synthesized antimicrobial compound, were carried out in this clinic and the following results were obtained.

1. AT-2266 was administered to a total of 30 patients: 26 with respiratory tract infection, 3 with urinary tract infection and 1 with biliary tract infection.
2. Clinical responses were excellent in 1 patient, good in 23, fair in 4, poor in 2.
3. Each patient suffered from one of the adverse reaction: eruption, epigastralgia and anorexia. Laboratory test revealed eosinophilia in 1 case. No severe side effects were observed in all cases.