

## AT-2266 の臨床的検討

大山 馨・鈴木国功・清水隆作

富山県立中央病院内科

新しい Pyridonecarboxylic acid 誘導体である AT-2266 について、臨床分離株に対する抗菌力と、19例の内科系感染症に本剤の投与を行って次のような結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus* sp. および *Pseudomonas aeruginosa* 計156株について、AT-2266 の抗菌力を Norfloxacin (NFLX), Pipemidic acid (PPA), Nalidixic acid (NA) および Gentamicin (GM) のそれと比較した。本剤は *S. aureus* に対しては GM にやや劣ったが他の3剤より優れており、グラム陰性桿菌に対しては NFLX と同等かやや弱かったが、PPA, NA, GM より際だって優れた抗菌力が認められた。

2. 臨床成績：呼吸器感染症14例と尿路感染症5例に本剤を投与したところ、呼吸器感染症では9例(64.3%)に有効の成績が得られたが、尿路感染症では全例に有効以上の成績が得られた。

3. 副作用：1例に好酸球の増多を認めたが本剤の投与は中止せず、また、治療終了後1週後には好酸球は正常範囲にまで戻っていた。

AT-2266 は大日本製薬株式会社によって開発された新しい Pyridonecarboxylic acid 誘導体である。本剤の特徴とするところはグラム陽性、陰性菌に対して強い抗菌力を有することである<sup>1,2)</sup>。また血中半減期は4~6時間であり組織移行は腎が最もよく、ついで肝・肺によいといわれている<sup>2,3)</sup>。

今回われわれは AT-2266 を臨床的に使用する機会を得たので、本剤の臨床分離株に対する抗菌力を NFLX, PPA, NA, および GM と比較し、その成績とともに臨床効果について報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 実験材料および方法

## 1) 供試菌株

被検菌株は臨床材料から分離した下記菌株を使用した。すなわち *S. aureus* 24株, *E. coli* 20株, *K. pneumoniae* 21株, *E. cloacae* 16株, *S. marcescens* 6株, *Proteus* sp. 45株, *P. aeruginosa* 24株の計 156 株である。

## 2) MIC の測定

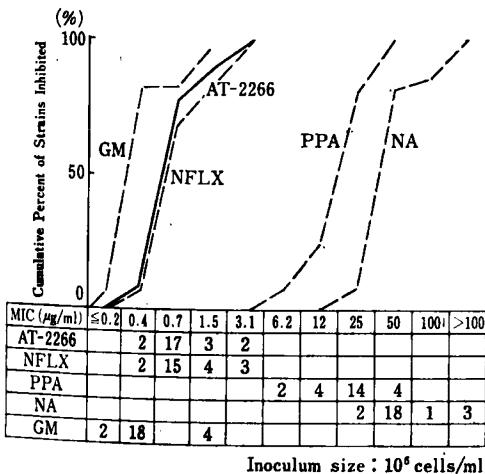
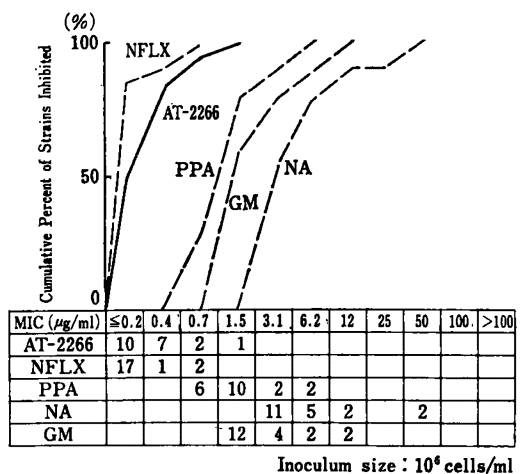
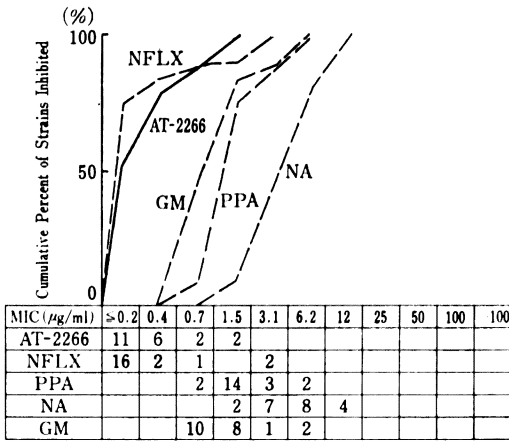
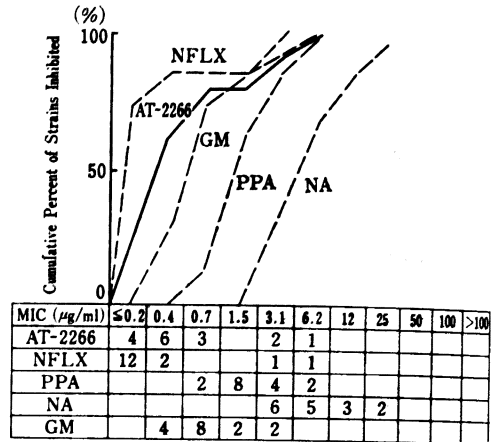
Fig. 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to AT-2266 (24 strains)Fig. 2 Susceptibility of *Escherichia coli* to AT-2266 (20 strains)

Fig. 3 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to AT-2266 (21 strains)



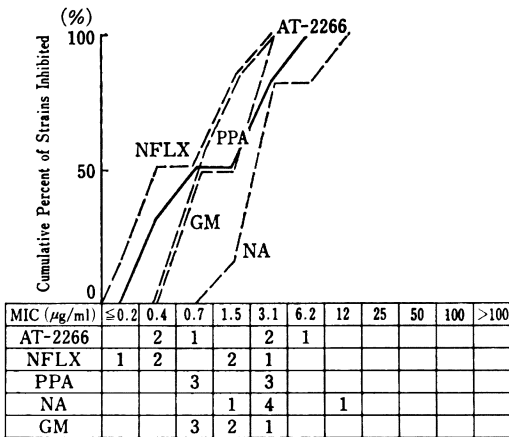
Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

Fig. 4 Susceptibility of *Enterobacter cloacae* to AT-2266 (16 strains)



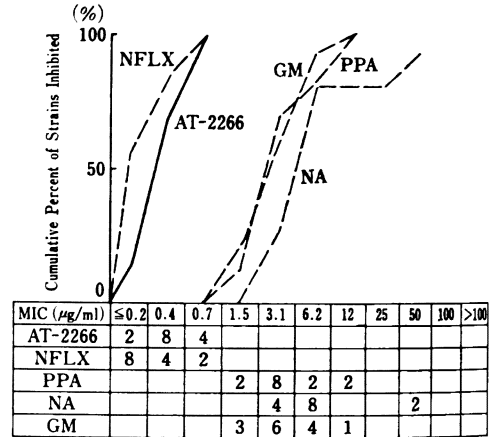
Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

Fig. 5 Susceptibility of *Serratia marcescens* to AT-2266 (6 strains)



Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

Fig. 6 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to AT-2266 (14 strains)



Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>に準じて寒天平板希釈法により MIC を測定した。培地は Heart infusion agar 培地を用い、被検薬剤は AT-2266, NFLX, PPA, NA および GM の 5 剤について、各々 100 μg/ml からの 2 倍希釈とし、0.2 μg/ml までの濃度調整を行った寒天平板とした。

接種菌液は Heart infusion broth で一夜培養したものを原液とし、寒天培地で混釈、平板としてコロニーカウントを行って、10<sup>6</sup>cells/ml となるように滅菌生理食塩水で希釈調整した。

菌接種は 1 白耳を 画線塗抹し、37°C 18 時間培養後

に判定を行った。

2. 実験結果

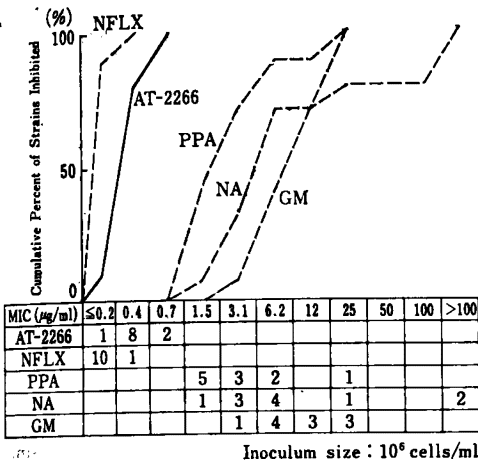
1) グラム陽性菌

a) *S. aureus* 24 株に対する本剤の MIC は Fig. 1 に示したが 0.2~3.1 μg/ml の間に分布し NFLX のそれと同等であったが、PPA, NA より強く、GM よりはやや弱い抗菌力を示すことが認められた。

2) グラム陰性菌

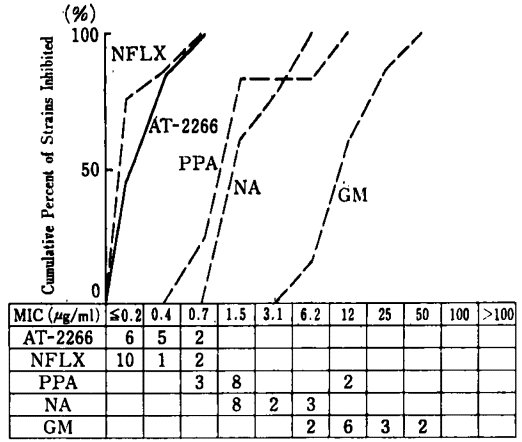
a) *E. coli*, *K. pneumoniae* に対する感受性試験の成績は、Fig. 2, 3 に示したが、AT-2266 は NFLX とほとんど同等と思われる強い抗菌力を示すことが認めら

Fig. 7 Susceptibility of *Proteus vulgaris* to AT-2266 (11 strains)



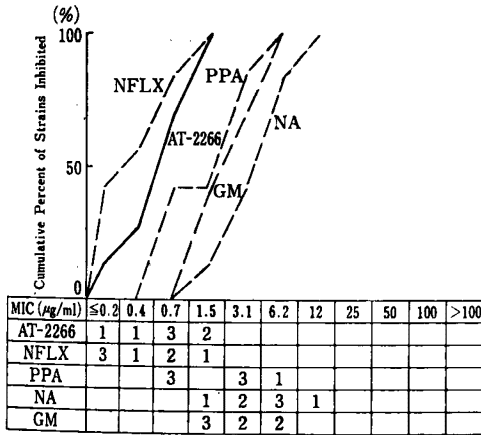
Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

Fig. 8 Susceptibility of *Proteus morganii* to AT-2266 (13 strains)



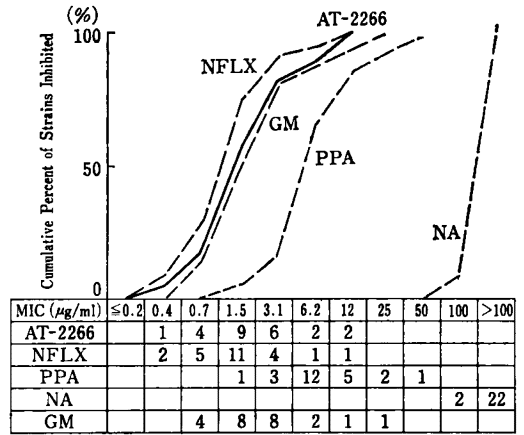
Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

Fig. 9 Susceptibility of *Proteus rettgeri* to AT-2266 (7 strains)



Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

Fig. 10 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to AT-2266 (24 strains)



Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

れ、対比した PPA, NA および GM に比較して優れた抗菌力を示すことが認められた。

b) *E. cloacae* 16株についての AT-2266 の MIC は、Fig. 4 に示したが、本剤の MIC は 2 峰性を示しており、NFLX のそれと類似したが、NFLX よりやや弱い成績であった。しかし他の 3 剤すなわち PPA, NA および GM に比較して優れていた。

c) *S. marcescens* に対する本剤の抗菌力 (Fig. 5) も先の *E. cloacae* に対する場合と類似しており、AT-2266 は NFLX よりやや弱い成績であった。ただ対比した他の 3 剤中、NA は本剤より劣ったが、PPA および GM の

MIC は、本剤とほぼ同等の成績であった。

d) *Proteus* に対する抗菌力試験成績は *P. mirabilis* は Fig. 6 に、*P. vulgaris* は Fig. 7 に、*P. morganii* は Fig. 8 に、また *P. rettgeri* は Fig. 9 に示した。いずれも AT-2266 と NFLX は他の 3 剤に比較すると優れた感受性を示すことが認められたが、AT-2266 と NFLX との間では NFLX がやや優れていた。

e) *P. aeruginosa* 24株に対する AT-2266 の MIC は (Fig. 10)、0.2~12.0 μg/ml に分布し NFLX と GM とほぼ等しく、PPA, NA に比較して優れていた。

以上の成績から AT-2266 はグラム陽性およびグラム

Table 1 Clinical results with AT-2266

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g) & Duration (day)	Clinical Isolates		Effect			Side effect
					Strain	AT-2266 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Clinical	Bacteriological	Overall	
1	S. K.	23 F.	Tonsillitis	0.2 × 3, 7	Normal flora		Good	Unknown	Good	—
2	O. N.	18 F.	Tonsillitis	0.2 × 3, 10	Normal flora		Good	Unknown	Good	—
3	O. M.	62 M.	Bronchitis (Bronchialasthma)	0.2 × 3 6	<i>S. pneumoniae</i>	12.5	Poor	Persisted	Poor	—
4	I. K.	58 F.	Chr. Bronchitis	0.2 × 3 13	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	0.2 12.5	Good	Eradicated	Good	—
5	T. S.	81 F.	Chr. Bronchitis	0.2 × 3 14	<i>H. influenzae</i>	0.39	Poor	Replaced	Poor	—
6	T. Y.	55 M.	Chr. Bronchitis (Bronchialasthma)	0.2 × 3 7	<i>H. influenzae</i>	0.78	Poor	Persisted	Poor	Eosino- philia
7	K. T.	68 F.	Chr. Bronchitis (Bronchialasthma)	0.2 × 3 8	<i>H. influenzae</i>	0.78	Fair	Eradicated	Fair	—
8	S. K.	62 F.	Chr. Bronchitis (Bronchialasthma)	0.2 × 3 8	<i>H. parainfluenzae</i>	0.2	Good	Eradicated	Good	—
9	M. S.	71 M.	Chr. Bronchitis (Bronchialasthma)	0.2 × 3 8	Normal flora		Good	Unknown	Good	—
10	F. Y.	37 M.	Chr. Bronchitis (Bronchialasthma)	0.2 × 3 6	Normal flora		Good	Unknown	Good	—
11	H. Y.	48 M.	Chr. Bronchitis	0.2 × 3 10	<i>H. influenzae</i>	0.39	Good	Eradicated	Good	—
12	K. K.	69 F.	Chr. Bronchitis (Lung Emphysema)	0.2 × 3 7	<i>P. maltophilia</i>	1.56	Good	Eradicated	Good	—
13	N. S.	62 F.	Chr. Bronchitis	0.2 × 3 7	<i>S. aureus</i>	0.78	Poor	Persisted	Poor	—
14	F. R.	56 F.	Bronchiectasis	0.2 × 3 10	<i>K. pneumoniae</i>	0.39	Good	Eradicated	Good	—
15	Y. S.	50 M.	Chr. Cystitis	0.2 × 3 7	<i>Serratia sp.</i> <i>P. aeruginosa</i>	6.25 0.39	Good	Eradicated	Good	—
16	S. T.	60 M.	Chr. Cystitis (Lung Cancer)	0.2 × 3 7	<i>E. cloacae</i> <i>Serratia sp.</i>	0.1 0.2	Good	Eradicated	Good	—
17	S. S.	72 F.	Chr. Cystitis (DM)	0.2 × 2 6	<i>S. faecalis</i>	12.5	Good	Eradicated	Good	—
18	M. K.	70 F.	Chr. Cystitis (RA)	0.2 × 3 7	<i>S. epidermidis</i>	0.39	Good	Eradicated	Good	—
19	M. H.	76 M.	Chr. Cystitis (CVA)	0.2 × 3 7	<i>E. coli</i>	0.1	Excellent	Eradicated	Excellent	—

陰性菌に広く作用する抗菌性物質であり、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Proteus sp.* および *P. aeruginosa* に対して優れた抗菌力を有し、被検球菌に対しては AT-2266 は GM について優れており、被検桿菌に対しては NFLX と同等かやや劣る成績で、対比した PPA, NA および GM より優れていた。

## II. 臨床成績

### 1. 対象

対象は昭和57年4月から昭和58年1月までに当院内科へ入院した感染症のうち呼吸器感染症14例、尿路感染症5例の計19例である。呼吸器感染症は主として軽症を対象としたが、一部中等症も含まれている。性別では男性8例、女性11例で、年齢分布は18歳から81歳に及んだ。

### 2. 投与方法および投与量

本剤の投与は1回 200 mg 1日3回の内服を原則としたが、老齢の尿路感染症1例(症例17)には1回 200 mg 1日2回の内服を行った。また投与日数は最短6日から最長14日であった。

### 3. 効果判定

効果判定の基準は前報<sup>9)</sup>の抗菌剤の投与判定時に行ったものを基準とした。すなわちその詳細は次のとおりである。

著効 (Excellent):

- 1) 起炎菌の明らかな場合は起炎菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの。

Table 2 Clinical efficacy of AT-2266

Disease	Clinical effect			
	Good	Fair	Poor	Total
Tonsillitis	2			2
	100%			
Bronchitis	6	1	4	11
	54.5%			
Bronchiectasis	1			1
	100%			
Total	9	1	4	14
	64.3%			

Table 3 Laboratory findings (No. 1)

Case No.	Peripheral blood										Hemogram									
	RBC 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>		Hb(g/dl)		Ht(%)		WBC 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>		Platelet 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>		Eosino. (%)		Baso. (%)		Neutro. (%)		Lymph. (%)		Mono. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	466	461	12.1	12.3	35.0	35.6	12.3	9.8	20.7	18.2	0	0	0	0	63	63	35	33	1	3
2	398	390	12.7	12.2	33.6	32.9	10.9	7.9	35.1	31.5	2	4	0	0	77	57	20	37	1	1
3	444	418	13.4	12.7	39.1	37.4	10.6	9.9	19.5	26.5	4	4	1	0	72	65	20	27	3	4
4	374	387	11.8	12.4	34.3	35.8	8.6	6.0	37.2	26.4	1	1	0	1	77	64	18	32	4	2
5	380	363	12.2	11.5	34.5	33.7	10.0	8.9	27.6	20.9	1	2	0	1	82	63	17	29	1	5
6	510	467	16.0	14.8	46.8	42.3	9.9	7.2	27.2	35.5	4	14	0	1	60	52	32	29	4	4
7	430	350	13.1	10.6	38.6	31.1	10.5	4.8	27.5	40.5	12	6	0	1	75	45	9	37	4	11
8	425	442	14.0	14.3	39.7	41.1	12.6	8.3	18.3	12.2	1	2	1	0	86	58	12	36	0	4
9	394	396	12.6	12.8	37.3	36.7	9.9	6.4	34.6	35.5	2	1	1	0	80	58	16	41	1	0
10	591	507	18.7	15.8	51.4	44.8	13.0	9.2	22.9	25.0	6	2	0	0	74	74	19	21	1	3
11	394	404	12.8	13.0	38.7	39.2	9.9	6.5	25.7	21.9	1	0	0	1	59	60	39	39	0	0
12	408	393	12.8	12.6	39.5	37.0	9.9	6.7	31.5	32.2	0	0	0	0	76	65	24	34	0	1
13	389	390	11.8	12.1	32.6	32.8	10.9	9.9	45.1	29.5	2	2	0	0	77	59	20	37	1	1
14	417	379	11.5	10.3	34.6	30.6	9.9	4.3	20.7	21.3	2	1	1	0	77	67	19	26	1	5
15	445	455	13.8	14.3	39.0	40.9	9.0	8.5	40.6	31.1	0	1	0	1	61	70	37	25	2	3
16	407	378	12.2	11.4	35.5	33.6	10.4	9.1	42.0	38.7	0	0	0	0	86	68	10	24	4	8
17	391	387	11.8	11.4	34.4	34.1	5.2	5.0	29.7	19.6	1	0	1	0	61	59	35	41	2	0
18	397	401	12.7	12.9	36.5	37.1	9.7	6.9	18.7	21.2	1	1	0	0	78	66	20	31	1	2
19	433	435	12.7	12.5	36.4	36.0	9.6	6.8	38.2	23.6	2	5	2	2	53	45	40	47	3	1

\* B: before treatment  
A: after treatment

2) 起炎菌不明のものでは臨床症状の急速な改善をみたもの。

有効 (Good):

- 1) 起炎菌の明らかなものでは起炎菌が消失し、臨床症状が改善するのに1週間以上を要したもの。
- 2) 起炎菌不明のものでは臨床症状の改善に1週間以上を要したもの。

やや有効 (Fair):

臨床症状の一部あるいは軽度の改善しかみられなかったもの。

無効 (Poor):

臨床症状の不変あるいは悪化したもので、起炎菌の明らかなものではその消失、減少もみられなかったもの。

4. 成績

治療対象者、AT-2266の1日投与量および投与方法、ならびに投与日数、病原分離菌、治療効果および副作用についてはTable 1に一括表示し、また呼吸器感染症に対する総合的治療効果についてはTable 2にまとめた。

1) 呼吸器感染症

治療対象とした14例についてみると有効以上の成績が得られたのは9例(64.3%)であった。その内訳は扁桃炎2例中有効2例、気管支炎11例中有効6例(54.5%)、気管支拡張症の1例には有効の成績が得られた。

14例中起炎菌と推定される菌が同定されたものは10例11株で、その菌種は *S. aureus* 1株、*S. pneumoniae* 2株、*H. influenzae* 5株、*H. parainfluenzae* 1株、*K. pneumoniae* 1株、*P. maltophilia* 1株であったが、これらの細菌学的効果は *S. aureus* 1株では存続、*S. pneumoniae* 2株中消失1株、*H. influenzae* 5株中3株に消失、ただし1症例(症例7)において好酸球増多のため総合判定で臨床的にはやや有効としてある。*K. pneumoniae*、*P. maltophilia*の各1例では消失であった。

なお、本剤の細菌学的効果とMICが必ずしも一致していないという点に、今後検討すべき課題があるように思われた。

2) 尿路感染症

Table 4 Laboratory findings (No. 2)

Case No.	Hepatic function						Renal function				Direct Coomb's test	
	GOT(K.U.)		GPT(K.U.)		Al-p(K.A.U.)		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)		B	A
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
1	13	15	15	9	4.9	3.8	15	14	0.6	0.8	—	—
2	37	16	24	18	6.2	4.9	18	16	0.9	0.8	—	—
3	30	24	32	34	9.7	9.2	19	18	0.9	0.9	—	—
4	14	16	24	8	4.1	3.9	22	22	1.1	1.1	—	—
5	12	13	5	4	7.3	7.6	16	22	0.9	1.3	—	/
6	12	11	3	2	6.8	5.9	14	8	1.2	1.3	—	—
7	27	10	17	4	6.6	7.3	7	11	0.7	0.8	—	—
8	15	12	16	11	7.0	5.8	25	21	0.9	1.0	—	—
9	21	21	21	15	7.6	6.7	24	22	0.8	0.7	—	—
10	25	14	26	21	7.1	5.5	8	11	1.0	0.8	—	—
11	20	20	8	10	7.2	8.3	14	11	0.7	0.8	—	—
12	18	19	11	10	6.0	5.8	19	20	1.0	0.9	—	—
13	28	17	25	19	5.2	3.9	11	17	0.9	0.8	—	—
14	24	21	12	12	7.8	7.3	17	10	0.6	0.5	/	/
15	12	14	13	29	5.4	4.7	20	20	1.2	1.0	—	—
16	14	12	10	7	7.8	6.6	15	15	0.9	0.8	—	—
17	14	12	6	7	5.8	6.1	15	12	0.6	0.6	—	—
18	18	16	10	14	4.8	5.2	12	11	0.6	0.8	—	—
19	26	22	9	11	5.4	4.9	22	21	1.1	1.2	—	—

\* B : before treatment  
A : after treatment

対象5例の慢性膀胱炎において、*Serratia sp.*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *S. faecalis*, *S. epidermidis*, *E. coli* とかなり多種の菌が単独または複数菌感染の状態のもとで治療対象とされたが、いずれも有効以上の成績が得られた。

### III. 副作用

対象症例について一般症状、血液一般検査（赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類）、尿一般検査、肝機能検査、腎機能検査、直接クームス反応について、AT-2266 投与前、投与中、投与後に検査を行い副作用について観察した。そのうち血液一般検査は Table 3 に、肝機能検査、腎機能検査、直接クームス反応の結果は Table 4 にまとめた。

その結果、一般症状では特に異常所見は認められず、一般血液検査および肝・腎機能検査およびクームス反応等の検査成績上、異常を認めたのは症例6における好酸球増多であったが、いずれも本剤の投与を中止することなく、本剤を治療目的にあうまで投与したが、治療終了後1週で正常値に戻っていた。

### IV. 考察

AT-2266 はグラム陽性、陰性菌に対して強い抗菌力を示し、その作用は殺菌的であるといわれている<sup>1),2)</sup>。われわれも当院において得られた臨床分離株に対するAT-2266の抗菌力をNFLX, PPA, NA およびGMを対象として比較した。

その結果、本剤は *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Proteus sp.* および *P. aeruginosa* に対して強い抗菌力を有することが認められたが、*S. aureus* に対してはGMより劣ったがNFLXより優れており、PPA, NA よりはるかに強い抗菌力を示すことが認められた。一方、グラム陰性桿菌に対しては、NFLX と同等かやや劣る成績である。PPA, NA, GMより優れた抗菌性が認められた。

以上のことから、本剤を臨床に応用した場合、従来のNA類縁薬剤以上の効果が期待されたので、今回の臨

床効果検討に当たっては対象を拡大し、14例の呼吸器感染症と5例の尿路感染症を、本剤の投与対象者として経過を観察した。

対象呼吸器感染症はほとんどが軽症者であった。扁桃炎の2例では全例有効であったが、これは本剤が腺組織に排泄<sup>3)</sup>されやすいことを考えるとうなづける結果といえる。

気管支炎11例に対する成績であるが、これらの症例には急性気管支炎と、慢性気管支炎の急性増悪が含まれていたが、その成績は11例中6例(54.5%)に有効であり、また気管支拡張症の1例にも効果が認められ、全体としては呼吸器感染症14例中9例(64.3%)に有効の成績が得られた。これらの症例の中には前投与として経口ペニシリン剤、経口セフェム剤を用いて無効であった症例も含まれているので、このことを考えると十分評価しうる成績と考えている。

尿路感染症5例はいずれも慢性膀胱炎であったが、全例に効果が認められた。なお、副作用としては1例に好酸球の増多を認めたのみであり、いずれも本剤の投与を中止することなく治療目的を達した。

### 文 献

- 1) SHIMIZU, M.; Y. TAKASE, S. NAKAMURA, H. KATAE, S. INOUE, A. MINAMI, K. NAKATA, & Y. SAKAGUCHI: AT-2266, a new oral antipseudomonal agent. Current Chemotherapy & Infectious Disease, Proceedings of the 11th ICC & the 19th ICAAC American Society of Microbiology, 1980
- 2) NAKAMURA, S.; Y. TAKASE, N. KUROBE, S. KASHIMOTO, & M. SHIMIZU: Pharmacological properties of AT-2266. Current Chemotherapy & Infectious Disease, Proceedings of the 11th ICC & the 19th ICAAC American Society of Microbiology, 1980
- 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) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について. Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 5) 大山 馨, 清水隆作: AM-715の臨床的検討. Chemotherapy 29 (S-4): 312~319, 1981

## CLINICAL STUDY ON AT-2266

KAORU OYAMA, KUNINORI SUZUKI and RYUSAKU SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

The authors report the results of clinical investigations of AT-2266, 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid, is a new antipseudomonal agent structurally related to Pipemidic acid (PPA).

The antibacterial activity of AT-2266 was compared to that of Norfloxacin (NFLX), Pipemidic acid (PPA), Nalidixic acid (NA) and Gentamicin (GM) in a total of 156 clinical isolated strains of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Proteus* sp. and *P. aeruginosa*.

AT-2266 was somewhat inferior to GM against *S. aureus* but stronger than that of NFLX, PPA and NA, meanwhile AT-2266 showed almost the same activity as NFLX against gram-negative bacilli. Clinical evaluation was carried out in 14 patients with respiratory tract infection (RTI) and 5 patients with urinary tract infection (UTI). Response was good in 9 (64.3%) out of 14 RTI cases and excellent and good in all cases of UTI.

As a side effect, eosinophilia observed in 1 case, but adverse reaction returned to normal within one week following completion of administration.