

## 呼吸器感染症に対する AT-2266 の臨床的検討

中西通泰・村山尚子・前川暢夫

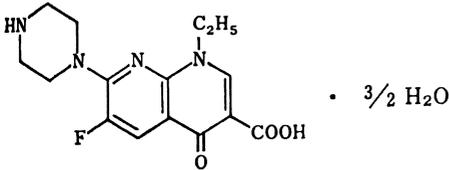
京都大学結核胸部疾患研究所内科 1

AT-2266 を呼吸器感染症の 7 例に使用し、有効 5 例、やや有効 1 例、除外 1 例の成績を得た。副作用を呈した症例なく、投与の前後に行った臨床検査値にも、本剤によるとと思われる異常変動はなかった。

除外の 1 例は、末期肺癌症例で、ステロイド剤と ST が併用されていたので除外した。

以上のことから、本剤は呼吸器感染症の治療に有用なることが認められた。

AT-2266 は大日本製薬(株)で開発された新しい、Pyridone-carboxylic acid 誘導体で下記の構造を有する。



本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有する合成経口用抗菌剤で、これらの菌に対する抗菌力は NA, PPA よりも強い。経口投与時の吸収は良好で、かつ前臨床試験での毒性は低く、安全性は高いことが認められている。

われわれは今回、本剤を呼吸器感染症の患者に使用し、その臨床効果、副作用を検討する機会を得たので、ここにその成績を報告する。

## I. 対象および方法

肺炎、肺化膿症などの急性感染症ならびに慢性呼吸器疾患の二次感染、慢性気管支炎、気管支拡張症などを対象疾患とし、感染症状の明らかな患者で、緑膿菌、インフルエンザ菌、肺炎桿菌、大腸菌、ブドウ球菌などの原因菌が分離されたもの、あるいはこれら細菌による感染症と推定されたものに本剤を投与した。

対象はすべて成人で、男 6 例、女 1 例であり、感染症の種類では気管支拡張症 3 例、肺炎 2 例、感染ブラ 1 例、不明熱 1 例であった。

なお極めて重篤な症例、高度の腎・肝機能障害のある症例、その他主治医が本剤の投与を不適當と判断した症例は対象から除外した。

投与量は、1 日量 600 mg~800 mg とし、3 回ないし 4 回に分服投与した。投与期間は原則として 14 日までとしたが、症例の経過に応じて増減した。

## II. 成績

症例の一覧を Table 1 に示した。

臨床効果は、症状の改善度、X線所見、臨床検査値の推移などをもとに総合的に勘案し、著効、有効、やや有効、無効、不明の 5 段階で判定し、Table 1 ではこれらを卍, 卍, +, -, ? で示した。

投与前には原因菌の分離につとめ、分離されたものについてはその消長を追ひ、細菌学的効果を、消失、減少、不変、菌交代、不明の 5 段階で判定し、Table 1 ではこれらを卍, 卍, +, altered, ? で示した。

臨床効果は、除外の 1 例を除いて、6 例中 5 例が有効、1 例がやや有効となり、有効率は 83.3% となった。

原因菌が分離されたのは 2 例のみで、インフルエンザ菌と緑膿菌であったが、いずれも投与により消失した。次に症例を略述する。

症例 1 66歳、女、気管支拡張症

昭和55年10月頃から咳、痰が増加し、時に喘鳴を伴った。56年になっても症状は持続し、痰は膿性となったので、近医の治療を受けたが改善せず、同年6月外来受診した。

気管支拡張症に伴う感染の急性増悪と考え、BAPC を 14 日間投与し、著明改善した。同年 12 月にも同様のことあり、再び BAPC の 7 日間投与を行い有効であった。

今回は 57 年 4 月、感冒に続いて発熱、膿性痰、咳増強などがあったので本剤を投与した。

1 回 200 mg、1 日 4 回の投与で 3 日目には平熱となり、喀痰は粘液性となり、自覚症状は消失した。副作用、検査値異常なく、8 日間で投与を終了、有効例と判定した。

症例 2 49歳、男、気管支拡張症

35歳頃から通年型気管支喘息、1年前から痛風を起こしている患者である。53年頃から肺野の陰影出現、咳、発熱の症状をくり返し、抗生剤が適宜投与されていたが、症状ははだいに悪化した。

今回は 56 年 12 月、熱、咳、呼吸困難増強、X線悪化、血痰が

Table 1 Clinical Summary

Case	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease Complication	Isolated organism	AT-2266		Effect		Side effect
						Daily dose	Total	Clin.	Bact.	
1	66 F	45	Bronchiectasis	Chronic paranasal sinusitis	—	mg 800	mg 5,600	++	?	—
2	49 M	56	Bronchiectasis	Asthma bronchiale Gout	<i>H. influenzae</i>	600	10,800	++	+++	—
3	56 M	36	Bronchiectasis	Chronic paranasal sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	600	9,000	++	+++	—
4	66 M	50	Pneumonia	Lung cancer Diabetes mellitus Asthma bronchiale	—	600	8,400	++	?	—
5	48 M	63	Pneumonia	—	—	800	5,600	++	?	—
6	24 M	56	Infected bulla	Pulm. tuberculosis (healed)	—	600	10,800	+	?	++
7	67 M	—	FUO	Lung cancer	—	600	2,600			—

あり入院した。入院前に CEX 1日 1g, 28日間投与されていたが無効であったので本剤を投与した。

投与後の経過は良好で、喀痰から分離された CEX耐性のインフルエンザ菌は消失した。投与の翌日から下熱し、終了時には膿性痰は明らかに改善されて粘性性となり、量も 50 ml から 10 ml に減少した。X線所見、検査値も改善し有効例と判定した。

#### 症例 3 56歳, 男, 気管支拡張症

18歳頃鼻ポリープの手術を受けており、その頃から咳、痰が多かったが普通に働いていた。40歳頃から咳、痰増強し、X線のにも異常が出現した。膿性痰、血痰、喀血とともに感染増悪をくり返し、呼吸困難を伴うようになった。

喀痰中の菌はインフルエンザ菌が通常であったが、約2年前から緑膿菌が時に少数検出されるようになった。今回の感染増悪では、MT-141 を使用しやや有効であったが、なお微熱と膿性痰約 150 ml が持続し、かつ喀痰菌は緑膿菌に交代していたので本剤を投与した。

経過は良好で、微熱は2日で平熱となり、痰量は 100 ml まで減少、緑膿菌は消失し、白血球数、CRP も正常化したので、有効と判定した。

#### 症例 4 66歳, 男, 肺炎

肺癌のため57年12月に入院、化療と照射療法を行っていたが、57年1月26日より発熱、2日後38°C となったので肺炎と考え本剤を投与した。5日目から平熱となり、X線陰影も消失した。有効と判定した。

#### 症例 5 48歳, 男, 肺炎

57年12月はじめ頃から右胸痛、咳、痰、発熱あり、12月3日外来受診時には、白血球数 12,900, 39°C の熱、CRP 陽性、右上肺野の肺炎陰影を認めた。入院をすすめたが仕事のため入院できなかったため、外来で本剤を開始した。1週間の投与後、白血球数増多はまだ残っていたが、X線陰影は約半減し、自覚的にも楽になったので有効と判定した。患者はその後来院しなかった。

#### 症例 6 24歳, 男, プラの感染

肺結核のため55年5月から56年1月まで入院、以後外来治療を57年1月まで続け、肺結核は治癒したが、両側肺炎から上肺野にかけ巨大プラを残した。57年7月はじめ頃、微熱、咳、痰があり、近医に治療を受けたが症状改善せず8月3日外来受診した。X線的には7月に右側プラ内腔に壁に沿って陰影が出現し、外来では陰影はさらに増強し、ほとんど腔内を満たしていた。症状は比較的軽微であった。入院させ、喀痰検査、気管支鏡検査、肺生検を行ったが、結核菌、真菌、その他の菌、異型細胞など証明せず、原因菌不明のまま、プラの感染と考え本剤を投与した。

投与により自覚症状は全く消失し、陰影も吸収し、プラ自体も縮小した。投与後の経過観察で、6ヶ月後再発をみていない。有効と判定した。

#### 症例 7 67歳, 男, 不明熱

末期肺癌患者で 38~39°C の熱が続き、各種抗生剤の投与で

Table 2 Laboratory findings before and after AT-2266 therapy

Case	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plt ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	CRP	GOT	GPT	Al-p	BUN	S-Cr.	
1	b	422	13.3	39	16	56	+	22	11	35*	14	1.1
	a	408	12.9	39.5	18	39	-	18	12	28	12	1.0
2	b	490	14.8	42	29.6	100	+++	13	8	35*	9	0.8
	a	486	14.6	44	29.2	73	±	13	15	32	14	0.8
3	b	430	14.1	40	23.8	98	+	12	8	15*	10	1.0
	a	485	14.5	43	26.0	61	-	13	5	15	13	0.9
4	b	362	11.7	35	21.8	36	++	11	9	44*	11	1.6
	a	401	11.6	35	15.6	47	+++	13	7	38	13	1.5
5	b	497	15.0	45	22.9	129	+++	20	25	39*	14	1.2
	a	460	14.1	43	18.8	135	+++	16	18	36	16	
6	b	498	15.2	44.8	27.3	88	-	22	21	6.3	15	1.1
	a	479	14.8	43	27.1	79	-	19	13	5.8	15	1.0
7	b	328	8.6	27	22.4	256	+++	29	51	54*	84	
	a	266	6.8	22	6.6	172	+++	15	22	61	123	

\*normal 20~48

b: before a: after

解熱しなかった。本剤の投与でも解熱せず、一般状態悪く、4日後死亡した。この患者には、本剤とともにステロイド剤とSTが併用されていたので除外例とした。剖検での死因は消化管出血であった。

### III. 副作用・検査値異常

副作用が出現した例はなかった。検査値では、好酸球増多が1例(症例2)あったが、気管支喘息のためと考えられた。除外例(症例7)でBUNが上昇したが、これは基礎疾患によるものと推定した(Table 2)。

### IV. 考 察

AT-2266に関する新薬シンポジウム<sup>1)</sup>では、約430例の呼吸器感染症の治療成績が集計された。そこでは1日投与量は600mgの例が最も多く、ついで400mgと800mgであった。また、有効率は肺炎で86.3%、二次感染のうち慢性気管支炎では75.4%、気管支拡張症は64.2%などの成績が報告された。

われわれの症例は少数例ではあったが、投与量は7例

中5例までが600mg、あと2例が800mgであった。有効率は除外例を除いて、6例中5例が有効で、83.3%であった。

副作用は、シンポジウムでは、総症例2,516例中の発現率は4.7%で、悪心、吐気、発疹、食欲不振、下痢、軟便などが多かった。われわれの症例に副作用は認めなかった。

臨床検査値でも、本剤によると思われる異常変動はなかった。

以上により、本剤は呼吸器感染症の急性および慢性のものに対し、経口治療剤としての有用性があるものと考えられた。

(試験期間は昭和57年1月より昭和58年2月であった。)

### 文 献

- 1) 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

## CLINICAL STUDIES ON AT-2266 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTION

MICHIYASU NAKANISHI, TAKAKO MURAYAMA, NOBUO MAEKAWA

Chest Disease Research Institute, Kyoto University First Department of Internal Medicine

AT-2266, a new synthesized antimicrobial agent for oral administration, was applied to the clinical trial in treatment of respiratory tract infections.

The drug was administered orally, 600 mg~800 mg/day, divided into three to four doses, for the period of five to eighteen days.

The results were as follows, of seven trial cases, good in five cases, slightly good is one case, and one case was excluded in violation of the protocol.

No side effects were observed. No significant laboratory data were observed.

Usefulness of the drug was suggested for treatment of respiratory tract infections.