

慢性下気道感染症における AT-2266 の臨床的検討

澤木政好・中尾雅春・濱田 薫・藤村昌史・
堀井和彦・長 澄人・国松幹和・三上理一郎
奈良県立医科大学第二内科

慢性下気道感染症 20 例に AT-2266 を経口投与し、その臨床効果と副作用の検討を行った。TTA からの起炎菌は *H. influenzae* 9 例、*P. aeruginosa* 2 例、*S. pneumoniae* 1 例、*H. influenzae* + *B. catarrhalis* 3 例、*H. influenzae* + *P. aeruginosa* 1 例、*H. influenzae* + α -*Streptococcus* 1 例、*H. influenzae* + α -*Streptococcus* + *Neisseria* 1 例、*A. anitratus* + *Haemophilus* sp. 1 例と *S. marcescens* + *K. oxytoca* 1 例であった。本剤の投与量は 1 日量 600 mg (10 例) と 900 mg (10 例) で、3 回に分割内服させた。投与期間は 19 例では 14 日間で、1 例のみ 8 日間であった。

臨床効果は著効 2 例と有効 18 例で有効率は 100% であった。AT-2266 投与後の TTA (11 例) からみた細菌学的効果では *H. influenzae* 8 株、*B. catarrhalis* 2 株、*S. pneumoniae* 1 株、*S. marcescens* 1 株と *K. oxytoca* 1 株はすべて消失していた。*P. aeruginosa* は 2 株のうち 1 株は消失し、他の 1 株は減少していた。菌交代が 3 例にみられた。

副作用は 3 例に消化器症状と、1 例に眠気が出現したが投薬を中止する必要はなかった。また、投与前後で実施した一般臨床検査において、本剤によると思われる異常変動は認められなかった。

以上より、本剤は慢性下気道感染症の化学療法に有用な抗菌剤と思われた。

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である AT-2266 は広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有することが認められている。われわれは本剤を難治性の呼吸器感染症である慢性下気道感染症に使用し、その臨床効果と副作用の検討を行った。試験期間は昭和 57 年 7 月～同年 10 月であった。

I. 方 法

1. 対象

当科に入院中か外来通院中の慢性下気道感染症例で、経気管吸引法 (TTA) により細菌が検出された 17～79 歳 (平均 61.4 歳) の 20 例 (男 10 例、女 10 例) を対象とした (Table 1, 2)。20 例の疾患の内訳は副鼻腔気管支症候群 (Sino-bronchial syndrome = SBS) 14 例、慢性気管支炎 6 例 (うち 1 例は肺気腫を合併) で、SBS の症例にはび慢性汎細気管支炎 9 例、気管支拡張症 4 例と慢性気管支炎 1 例が含まれる。

基礎疾患は 5 例にみられ、肺癌・陳旧性肺結核 1 例、陳旧性肺結核・気管支喘息 1 例、陳旧性肺結核 1 例、貧血・慢性腎不全 1 例、低血圧症 1 例であった。

2. 起炎菌の検索

AT-2266 投与前の起炎菌の検索は TTA で行った。単独菌が検出されたのは 12 例で *H. influenzae* が 9 例と最も多く、他には *P. aeruginosa* 2 例と *S. pneumoniae*

が 1 例であった。8 例は複数菌検出で *H. influenzae* は 8 例中 6 例に関係しており、最も多いのは、*H. influenzae* + *B. catarrhalis* の 3 例であった。

なお、細菌学的効果の検討は AT-2266 投与後に再度 TTA を施行し得た 11 例で行った。

3. 投与方法

1 日投与量は 600 mg (10 例) および 900 mg (10 例) で、いずれも 1 回 200 ないし 300 mg を 1 日 3 回毎食後に経口投与した。

投与期間は、発疹が発現したため 8 日目に投与を中止した 1 例を除き、全例 14 日間であった。

4. 効果判定

臨床効果の判定は咳嗽・喀痰 (量、性状)、呼吸困難などの自覚症状を中心に、血液検査所見 (赤沈、CRP、白血球数) と起炎菌の消長などを加え総合的に判断し、著効、有効、やや有効および無効の 4 段階で判定した。

II. 成 績

1. 臨床効果および細菌学的効果

臨床効果は 600 mg 投与群で著効 1 例、有効 9 例で、著効と有効を合わせた有効率は 100% であった (Table 3)。また、900 mg 投与群でも、著効 1 例、有効 9 例で有効率は 100% であり (Table 4)、600 mg 投与群との間に差はなかった。

Table 1 Summary of cases treated with AT-2266 (I)

Case No.	Name	Age & Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism (TTA)	Treatment	
							Daily dose (mg × times)	Duration (days)
1	K. O.	56 F	50	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	14
2	T. T.	76 F	45	Sino-bronchial syndrome (Chronic bronchitis)	Iron-deficiency anemia Chronic renal insufficiency	<i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i>	200 × 3	14
3	S. T.	57 M	52	Sino-bronchial syndrome (Diffuse panbronchiolitis)	(-)	<i>H. influenzae</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	200 × 3	14
4	T. M.	73 F	31	Sino-bronchial syndrome (Bronchiectasis)	(-)	<i>H. influenzae</i> <i>α-Streptococcus</i>	200 × 3	14
5	H. K.	72 M	50	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	14
6	T. O.	59 M	40	Sino-bronchial syndrome (Diffuse panbronchiolitis)	(-)	<i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i>	200 × 3	14
7	S. Y.	52 M	46	Sino-bronchial syndrome (Diffuse panbronchiolitis)	Hypotension	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	14
8	M. K.	69 M	48	Sino-bronchial syndrome (Bronchiectasis)	(-)	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	14
9	R. U.	78 F	35	Sino-bronchial syndrome (Bronchiectasis)	(-)	<i>S. pneumoniae</i>	200 × 3	14
10	K. M.	56 F	39	Sino-bronchial syndrome (Diffuse panbronchiolitis)	(-)	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	14

Table 2 Summary of cases treated with AT-2266 (II)

Case No.	Name	Age & Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism (TTA)	Treatment	
							Daily dose (mg × times)	Duration (days)
11	S. H.	49 F	50	Chronic bronchitis	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	300 × 3	14
12	H. N.	17 F	52	Sino-bronchial syndrome (Bronchiectasis)	(-)	<i>A. anitratus</i> <i>Haemophilus</i> sp.	300 × 3	14
13	K. A.	64 M	42	Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	Old pulmonary tuberculosis	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	300 × 3	14
14	K. Y.	60 F	46	Sino-bronchial syndrome (Diffuse panbronchiolitis)	(-)	<i>H. influenzae</i>	300 × 3	14
15	S. N.	41 M	51	Sino-bronchial syndrome (Diffuse panbronchiolitis)	(-)	<i>H. influenzae</i>	300 × 3	14
16	T. N.	66 F	35	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i>	300 × 3	14
17	M. N.	72 M	58	Sino-bronchial syndrome (Diffuse panbronchiolitis)	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	300 × 3	14
18	B. S.	68 M	60	Chronic bronchitis	Lung cancer Old pulmonary tuberculosis	<i>S. marcescens</i> <i>K. oxytoca</i>	300 × 3	14
19	N. H.	64 F	47	Sino-bronchial syndrome (Diffuse panbronchiolitis)	(-)	<i>H. influenzae</i>	300 × 3	8
20	H. S.	79 M	48	Sino-bronchial syndrome (Diffuse panbronchiolitis)	(-)	<i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i>	300 × 3	14

細菌学的効果は AT-2266 投与後再度 TTA を施行した11例で検討した (Table 5)。

AT-2266 投与前の TTA 検出菌が、投与後の TTA に

も検出されたのは1例 (No. 17, *P. aeruginosa*) のみで、他はすべて消失した。すなわち *H. influenzae* は8株中8株, *B. catarrhalis* 2株中2株, *S. pneumoniae*

の1株, *P. aeruginosa* の2株中1株が消失した。投与後に投与前と異なった菌が検出されたのは6例で, そのうち3例は *α-Streptococcus* (少量) であった。他の3例は *P. aeruginosa*, *Candida* および *S. pneumoniae* それぞれ1例ずつであった。後者の3例は菌交代と考えられるが, TTA 施行時症状が再悪化している症例はなかった。

2. 副作用

副作用として眠気が1例に, 消化器症状として, 胸やけ, 下痢, 胃部不快感がそれぞれ1例ずつみられた。No. 19の症例にみられた発疹は, 投与中止後の経過から

本剤とは関係のない発疹と判断した。

本剤投与前後に実施した血液学的検査, 血液生化学的検査および尿検査では, 全例, 本剤投与によると思われる異常変動は認めなかった。

III. 考 察

慢性下気道感染症は長期間の経過中しばしば *H. influenzae* を中心としたグラム陰性菌などの感染による再熱を繰り返すが, 注射用抗菌剤が使用し難い外来治療時, 抗菌剤の選択に悩まされることが少なくない。AT-2266 はわが国で新しく開発されたピリドンカルボン酸系の抗菌剤で, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌にも広く

Table 3 Clinical response to AT-2266 (AT-2266 : 600 mg/day (t. i. d.))

Case No.	Name	Subjective symptoms				Laboratory findings			Clinical effect	Side effect
		Cough	Sputum		Dyspnea	Sedimentation rate (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)		
			Volume	Properties						
1	K. O.	++(-)	+++(-)	P(-)		48→5	1+→1+	7,200→7,200	Excellent	Sleepiness
2	T. T.	+→+	++→+	P→PM		68→50	1+→(-)	6,400→3,700	Good	(-)
3	S. T.	++→+	+++→+	P→M		75→47	3+→4+	7,200→10,300	Good	(-)
4	T. M.	++(-)	+→(-)	P→(-)	+→(-)	65→24	6+→1+	13,100→5,700	Good	(-)
5	H. K.	+→+	+→+	P→M		32→21	1+→1+	6,800→9,300	Good	(-)
6	T. O.	++(-)	+++(-)	P→(-)	+→(-)	57→92	2+→6+	10,100→5,200	Good	(-)
7	S. Y.	+→+	+→+	P→M		85→92	3+→4+	13,500→5,100	Good	Heart burn
8	M. K.	++→+	+++→+	P→PM		13→5	(-)-1+	4,200→11,800	Good	(-)
9	R. U.	+→+	++→+	P→M		138→75	5+→(-)	7,400→7,500	Good	(-)
10	K. M.	++→+	+++→+	P→PM	+→(-)	45→44	1+→2+	8,200→4,800	Good	(-)

P: Purulent PM: Purulent-Mucous M: Mucous

Table 4 Clinical response to AT-2266 (AT-2266 : 900 mg/day (t. i. d.))

Case No.	Name	Subjective symptoms				Laboratory findings			Clinical effect	Side effect
		Cough	Sputum		Dyspnea	Sedimentation rate (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)		
			Volume	Properties						
11	S. H.	++(-)	+++(-)	P(-)		35→18	(-)-1+	7,000→5,600	Excellent	Diarrhea
12	H. N.	++→+	++→+	P→M		32→24	1+→(-)	7,100→3,100	Good	(-)
13	K. A.	++→+	+++→+	P→M	++(-)	103→32	4+→(-)	11,000→6,200	Good	(-)
14	K. Y.	++→+	+++→+	P→M	+→(-)	69→39	3+→2+	11,300→10,000	Good	(-)
15	S. N.	++→+	+++→+	P→M	+→(-)	31→12	1+→1+	8,800→6,200	Good	(-)
16	T. N.	++→+	+++→+	P→M		45→10	3+→1+	10,100→8,500	Good	(-)
17	M. N.	++→+	+++→+	P→PM	+→(-)	106→82	4+→3+	9,100→5,600	Good	Gastric discomfort
18	B. S.	++→+	+++→+	PM→M	+→(-)	80→60	6+→4+	13,100→9,300	Good	(-)
19	N. H.	++→+	+++→+	P→M		79→58	2+→(-)	6,900→6,500	Good	(-)
20	H. S.	++→+	+++→+	P→PM		60→21	1+→1+	9,100→8,600	Good	(-)

P: Purulent PM: Purulent-Mucous M: Mucous

Table 5 Bacteriological finding from TTA before and after treatment with AT-2266 (11 cases)

Case No.	Name	Daily dose (mg × times)	Isolated organism		TTA (post) Properties of aspirated specimen*	Bacteriological effect
			Before	After		
2	T. T.	200 × 3	<i>B. catarrhalis</i> (4+) <i>H. influenzae</i> (4+)	<i>α-Streptococcus</i> (s**)	PM	Eradicated
8	M. K.	200 × 3	<i>H. influenzae</i> (3+)	<i>α-Streptococcus</i> (s)	PM	Eradicated
9	R. U.	200 × 3	<i>S. pneumoniae</i> (2+)	<i>P. aeruginosa</i> (3+)	M	Replaced
10	K. M.	200 × 3	<i>H. influenzae</i> (4+)	<i>Candida</i> (2+)	PM	Replaced
13	K. A.	300 × 3	<i>H. influenzae</i> (3+) <i>P. aeruginosa</i> (1+)	(-)	M	Eradicated
14	K. Y.	300 × 3	<i>H. influenzae</i> (4+)	<i>S. pneumoniae</i> (2+)	M	Replaced
15	S. N.	300 × 3	<i>H. influenzae</i> (4+)	<i>α-Streptococcus</i> (s)	M	Eradicated
17	M. N.	300 × 3	<i>P. aeruginosa</i> (3+)	<i>P. aeruginosa</i> (1+)	PM	Decreased
18	B. S.	300 × 3	<i>S. marcescens</i> (2+) <i>K. oxytoca</i> (1+)	(-)	M	Eradicated
19	N. H.	300 × 3	<i>H. influenzae</i> (4+)	(-)	M	Eradicated
20	H. S.	300 × 3	<i>H. influenzae</i> (3+) <i>B. catarrhalis</i> (1+)	(-)	PM	Eradicated

* P: Purulent PM: Purulent-Mucous M: Mucous

** Slight

抗菌スペクトラムを有するとされている¹⁾。経口剤であることとグラム陰性桿菌にも広く抗菌スペクトラムを有するという二つの特徴から、われわれは本剤の臨床研究の対象を慢性下気道感染症とした。臨床効果は著効2例と有効18例で、有効率は100%であった。それに対して副作用は4例にみられたが軽度であり、本剤の投与を中止するほどのものはなかった。この結果は、本剤の慢性下気道感染症の化学療法における有用性を示唆するものであると考えた。

AT-2266の投与量に関しては、1日投与量600mgと900mgで検討した。両用量ともに臨床効果が100%であったため、投与量による臨床効果の差は認められなかった。この結果から、本剤の1日投与量は600mgで十分のように考えられた。細菌学的効果でも、最も多い*H. influenzae*は600mgでもすべて(3株)消失していた。しかし、*P. aeruginosa*は、ともに900mg投与群に含まれていたにもかかわらず、2株中1株は消失しなかった。また、No. 9の症例では、*S. pneumoniae*に対して本剤1日量600mgを投与した結果、*P. aeruginosa*が菌交代として出現した。これらのことから、*P. aeruginosa*に対しては1日投与量は900mgの方がよいと思われる。本剤投与後のTTAで確認していないが、No. 11の症例も、*P. aeruginosa*に対して1日投与量900mgで著効であった。いずれにしても、*P. aeruginosa*に対して有用な経口抗菌剤が少ない今日、本剤の*P. aeruginosa*感染

症における役割はさらに検討されるべきと考える。

現在、慢性下気道感染症の化学療法において、抗菌剤の投与期間に関して明確な基準はない。今回われわれは本剤の投与期間を14日間と設定し、経過中発疹(後日本剤とは無関係と判定した)が出現した1例を除き、19例(95%)に14日間投与を行った。有効率100%という結果はわれわれの設定した投与期間が薬効判定の投与期間として妥当であることを支持していると考えられる。しかしすべての症例において14日間投与が適当であるとは考えていない。われわれの19例の中には、症状の改善が認められ、14日以後の投薬を望んだ症例もあったが、われわれは14日間で投与を中止した。このような症例には、さらに長期間投与した方がよりよい結果が得られたかもしれない。本剤を長期間投与した場合のような結果になるか興味ある所であるが、慢性下気道感染症における抗菌剤の適切な投与期間の決定は今後の重要な問題であろうと考える。

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
- 2) 河野 薫, 井上松久, 三橋 進: ビリドンカルボン酸系合成抗菌剤 AT-2266 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 32(S-3): 1~17, 1984
- 3) 西野武志, 柏本茂樹, 中澤季美, 谷野輝雄: AT-2266 に関する細菌学的評価。Chemotherapy 32(S-3): 43~69, 1984

CLINICAL STUDY ON AT-2266
IN CHRONIC LOWER AIRWAY INFECTIONS

MASAYOSHI SAWAKI, MASAHARU NAKAO, KAORU HAMADA,
MASASHI FUJIMURA, KAZUHIKO HORII, SUMITO CHOU,
MIKIKAZU KUNIMATSU, RIICHIRO MIKAMI
Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

AT-2266, a new antibacterial drug, was administered to 20 patients with chronic airway infection for a duration of 8 days (1 case) and 14 days (19 cases) at daily dose of 600 mg (10 cases) and 900 mg (10 cases). Organisms from TTA of 20 patients were *H. influenzae* (9 cases), *P. aeruginosa* (2 cases), *S. pneumoniae* (1 case), *H. influenzae*+*B. catarrhalis* (3 cases), *H. influenzae*+*P. aeruginosa* (1 case), *H. influenzae*+ α -*Streptococcus* (1 case), *H. influenzae*+ α -*Streptococcus*+*Neisseria* (1 case), *A. anitratus*+*Haemophilus* sp. (1 case) and *K. ozytoca*+*S. marcescens* (1 case). The clinical efficacy was excellent in 2 cases and good in 18 cases, the efficacy rate was 100%.

As side effects, gastric discomfort in 1 case, diarrhea in 1 case, heart burn in 1 case and sleepiness in 1 case were observed.