

AT-2266 の抗菌力および臨床効果

栗村 統・佐々木英夫・荒谷義彦・金藤英二

国立呉病院内科

村井知也・野崎公敏

国立呉病院放射線科

上田博是・丸山泰助

国立呉病院薬剤科

土井秀之・横田和子・下中秋子・河野通子

国立呉病院臨床検査科

田村偉久夫

国立呉病院臨床研究部

臨床分離 Gram 陽性球菌並びに Gram 陰性桿菌に対する AT-2266 の抗菌力を、NFLX, PPA および NA と比較した。

Gram 陽性球菌として、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, α -*Streptococcus*, β -*Streptococcus* および *Enterococcus* を用いた。PPA および NA はほとんど抗菌力を示さなかったが、AT-2266 は NFLX とほぼ同じ抗菌力を示し、*Streptococcus* に対しては NFLX よりもすぐれていた。

Gram 陰性桿菌として、*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Proteus inconstans*, *Proteus morgani*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Flavobacterium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia* および *Acinetobacter* を用いた。*Serratia*, *Flavobacterium*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia* を除いて AT-2266 は良い抗菌力を示した。しかし NFLX よりやや劣った。

AT-2266 を呼吸器感染症 2 例、*Salmonella* 保菌者 2 例を含む腸管感染症 4 例、尿路感染症 1 例および不明熱 2 例に投与した。呼吸器感染症には効果がみられなかった。残る 7 例に対しては有効であった。

副作用として、2 例にトランスアミナーゼ値の軽度上昇がみられ、1 例に好酸球増多がみられた。

最近新しい Quinoline 系抗菌剤の開発が相次いでいる。その一つである AT-2266 について試用する機会を得たので、試験管内抗菌力並びに臨床効果について報告する。

I. 対象および方法

1. 抗菌力

日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法を用いて MIC を測定した¹⁾。接種菌量は 10^6 cells/ml である。また抗菌力を比較検討するために、AT-2266 と同時に Norfloxacin (NFLX), Pipemidic acid (PPA), Nalidixic acid (NA) についても MIC を測定した。

2. 菌株

国立呉病院に保存されている臨床分離株のうち、下記の 25 菌種、233 株である。

Gram 陽性菌：*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneu-*

moniae, α -*Streptococcus*, β -*Streptococcus*, *Enterococcus*.

Gram 陰性菌：*E. coli*, *S. typhi* およびその他の *Salmonella*, *Shigella*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *P. morgani*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *P. maltophilia*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium*.

3. 対象患者

気管支肺炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、急性腸炎 2 例、尿路感染症 1 例、不明熱 2 例、*S. java* 保菌者 1 例、サルモネラ症 1 例、計 9 例である。

4. 投与方法

1 回量として 200 mg、1 日 3 回食後に経口投与した。

いし2管劣った。PPAおよびNAのMICは1.56 μ g/ml以上に分布した。*K. pneumoniae*に対しても同様の傾向がみられ、AT-2266のMICは10株中9株が0.78 μ g/mlより低かったが、NFLXより1管劣った。PPAおよびNAのMICは3.13 μ g/ml以上に分布した。*K. oxytoca*に対しては、AT-2266のMICは0.78 μ g/ml以下に分布したが、NFLXよりは1ないし2管劣った。PPAおよびNAのMICは1.56 μ g/ml以上に分布した。*Shigella*に対しては、AT-2266のMICは0.39 μ g/ml以下に分

布し、NFLXより1管程度劣った。PPAおよびNAのMICは0.78 μ g/ml以上に分布した。*S. typhi*を含めて、*Salmonella*に対しては、AT-2266はNFLXとほぼ同じMICを示し、0.39 μ g/ml以下であった。PPAおよびNAのMICは3.13 μ g/ml以上であった(Table 2)。

*Serratia*に対しては、AT-2266およびNFLXのMICは、10株中5株が0.78 μ g/ml以下にあり、残る5株は6.25 μ g/ml以上であった。PPAおよびNAも同様に2

Table 2 Antimicrobial activities of AT-2266, NFLX, PPA and NA against Gram negative bacilli (1)
Inoculum size: 10^8 cells/ml

| Strain | Drug | MIC (μ g/ml) | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---------|-------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|
| | | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 |
| <i>E. coli</i> 10 strains | AT-2266 | | | 4 | 3 | 1 | | 2 | | | | | |
| | NFLX | | 2 | 5 | 1 | 2 | | | | | | | |
| | PPA | | | | | | 5 | 2 | 1 | | 2 | | |
| | NA | | | | | | | 2 | 6 | | | | 2 |
| <i>K. pneumoniae</i> 10 strains | AT-2266 | | | | 7 | 2 | | | 1 | | | | |
| | NFLX | | | 4 | 5 | | | 1 | | | | | |
| | PPA | | | | | | | 7 | 2 | | | 1 | |
| | NA | | | | | | | 6 | 3 | | | | 1 |
| <i>K. oxytoca</i> 10 strains | AT-2266 | | 1 | 4 | 4 | 1 | | | | | | | |
| | NFLX | 1 | 7 | 2 | | | | | | | | | |
| | PPA | | | | | | 4 | 6 | | | | | |
| | NA | | | | | | | 3 | 7 | | | | |
| <i>Shigella</i> 10 strains | AT-2266 | | 8 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | NFLX | 2 | 7 | 1 | | | | | | | | | |
| | PPA | | | | | 1 | 8 | 1 | | | | | |
| | NA | | | | | | 3 | 6 | 1 | | | | |
| <i>S. typhi</i> 10 strains | AT-2266 | | | 10 | | | | | | | | | |
| | NFLX | | 10 | | | | | | | | | | |
| | PPA | | | | | | | 10 | | | | | |
| | NA | | | | | | | 9 | 1 | | | | |
| <i>Salmonella</i> 10 strains | AT-2266 | | | 2 | 8 | | | | | | | | |
| | NFLX | | | 10 | | | | | | | | | |
| | PPA | | | | | | | 10 | | | | | |
| | NA | | | | | | | 9 | 1 | | | | |

Table 3 Antimicrobial activities of AT-2266, NFLX, PPA and NA against Gram negative bacilli (2)
Inoculum size : 10^8 cells/ml

| Strain | Drug | MIC (μ g/ml) | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---------|-------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|
| | | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 |
| <i>Serratia</i> 10 strains | AT-2266 | | | | 4 | 1 | | | | 1 | 2 | 2 | |
| | NFLX | | | 2 | 3 | | | | 3 | | 2 | | |
| | PPA | | | | | | | 2 | 3 | | | | 5 |
| | NA | | | | | | | 3 | 2 | | | | 5 |
| <i>Citrobacter</i> 10 strains | AT-2266 | | 4 | 1 | 3 | 2 | | | | | | | |
| | NFLX | | 4 | 3 | 3 | | | | | | | | |
| | PPA | | | | | | 3 | 6 | 1 | | | | |
| | NA | | | | | | | | 5 | 5 | | | |
| <i>Enterobacter</i> 10 strains | AT-2266 | | 2 | | 6 | | 1 | 1 | | | | | |
| | NFLX | 2 | 1 | 4 | 1 | | 2 | | | | | | |
| | PPA | | | | | 2 | | 5 | 1 | 1 | 1 | | |
| | NA | | | | | | | 2 | 5 | 1 | 1 | | 1 |
| <i>P. vulgaris</i> 10 strains | AT-2266 | | | 1 | 2 | 5 | 1 | 1 | | | | | |
| | NFLX | | 7 | 1 | | | 2 | | | | | | |
| | PPA | | | | | | 6 | 2 | | 2 | | | |
| | NA | | | | | | 1 | 6 | 1 | | | | 2 |
| <i>P. mirabilis</i> 10 strains | AT-2266 | | | | | 5 | 5 | | | | | | |
| | NFLX | | 4 | 3 | | 1 | 2 | | | | | | |
| | PPA | | | | | | | 5 | 4 | 1 | | | |
| | NA | | | | | | | 3 | 5 | 2 | | | |
| <i>P. rettgeri</i> 10 strains | AT-2266 | | | | | 7 | 2 | | 1 | | | | |
| | NFLX | | 1 | 4 | 2 | 1 | | 2 | | | | | |
| | PPA | | | | | | | 9 | | | | 1 | |
| | NA | | | | | | | 7 | 2 | | | | 1 |
| <i>P. morganii</i> 10 strains | AT-2266 | | | 2 | 4 | 4 | | | | | | | |
| | NFLX | | 9 | 1 | | | | | | | | | |
| | PPA | | | | | 1 | 9 | | | | | | |
| | NA | | | | | | 5 | 5 | | | | | |
| <i>P. inconstans</i> 10 strains | AT-2266 | | 1 | | 1 | 3 | 4 | 1 | | | | | |
| | NFLX | | 2 | 5 | 1 | 1 | | 1 | | | | | |
| | PPA | | | | | | | 8 | | 2 | | | |
| | NA | | | | | | | 5 | 5 | | | | |

峰性のパターンを示したが、3.13 μ g/ml以上に分布した。*Citrobacter*に対しては、AT-2266およびNFLXのMICは0.78 μ g/ml以下に分布し、PPAおよびNAは1.56 μ g/ml以上であった。*Enterobacter*に対しては、AT-2266のMICは0.1 μ g/mlから3.13 μ g/mlに分布し、NFLXより1管程度劣った。PPAのMICは0.78 μ g/mlから25.0 μ g/mlに分布し、NAはさらに劣った。*Proteus*属に対し、AT-2266のMICは3.13 μ g/mlから6.25 μ g/mlに分布し、NFLXよりかなり劣った。PPAおよびNAは0.78 μ g/mlより高いMIC分布を示し、AT-2266より2管程度劣った (Table 3)。

*Acinetobacter*に対して、AT-2266のMICは1.56 μ g/mlと3.13 μ g/mlにあり、4剤中最もすぐれていた。NFLXとNAがそれにつき、PPAが最も劣った。

*Flavobacterium*に対して、AT-2266のMICは3.13 μ g/ml以上に分布したが、4剤中では最もすぐれていた。*Pseudomonas*属のなかで、*P. aeruginosa*に対するAT-2266のMICは、10株中9株が0.78 μ g/mlと1.56 μ g/mlにあり、NFLXより1管程度劣ったが、すぐれた抗菌力を示した。PPAよりも3管程度すぐれ、NAには抗菌力はみられなかった。*P. cepacia*に対しては、4剤ともみるべき抗菌力はなかった。*P. maltophilia*に対しては、AT-2266が最も低いMIC分布を示したが、そのピークは6.25とかなり高値であった (Table 4)。

2. 臨床効果並びに副作用

対象患者、疾患名、AT-2266の投与日数、効果、投与前後の諸検査値等について、Table 5およびTable 6に示した。

Table 4 Antimicrobial activities of AT-2266, NFLX, PPA and NA against Gram negative bacilli (3)
Inoculum size: 10^6 cells/ml

| Strain | Drug | MIC (μ g/ml) | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---------|-------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|---|
| | | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | |
| <i>Acinetobacter</i> 10 strains | AT-2266 | | | | | | 3 | 7 | | | | | | |
| | NFLX | | | | | | | 5 | 5 | | | | | |
| | PPA | | | | | | | | | | | 10 | | |
| | NA | | | | | | | 2 | 8 | | | | | |
| <i>Flavobacterium</i> 10 strains | AT-2266 | | | | | | | 2 | 1 | | 1 | | 6 | |
| | NFLX | | | | | | | | 3 | | | | 7 | |
| | PPA | | | | | | | | | | | 3 | 7 | |
| | NA | | | | | | | | 3 | | | 1 | 6 | |
| <i>P. aeruginosa</i> 10 strains | AT-2266 | | | | | 4 | 5 | | 1 | | | | | |
| | NFLX | | | 1 | 5 | 3 | | 1 | | | | | | |
| | PPA | | | | | | | | 5 | 4 | | 1 | | |
| | NA | | | | | | | | | | | 7 | 3 | |
| <i>P. cepacia</i> 10 strains | AT-2266 | | | | | | 1 | | | 6 | 3 | | | |
| | NFLX | | | | | | | 1 | | | | 9 | | |
| | PPA | | | | | | | | | | | 1 | 9 | |
| | NA | | | | | | | | | 1 | 8 | 1 | | |
| <i>P. maltophilia</i> 10 strains | AT-2266 | | | | | | | 1 | 5 | 1 | 3 | | | |
| | NFLX | | | | | | | | | 5 | 5 | | | |
| | PPA | | | | | | | | | | | 2 | 4 | 4 |
| | NA | | | | | | | | | 9 | | 1 | | |

症例 1 59歳, 女性。

感冒様の症状で発症し, 近医で Cephalexin の投与をうけた。一時解熱したが, 10日後に再度発熱したため来院した。胸部X線像で右中野に浸潤像をみとめたため, 気管支肺炎として入院, AT-2266 の投与を開始した。強い咳嗽と膿粘性の喀痰がみられたが, 投与後6日目になっても軽快せず, 体温も38.9°Cを示したため, 無効と判定した。起炎菌と考えられる菌は分離されず, マイコプラズマ肺炎も否定的で, 原因は不明である。副作用は認められなかった。

症例 2 63歳, 男性。

微熱, 咽頭痛のため近医で治療をうけたが軽快しないため, 発症後約3カ月目に来院した。体温は38.0°C程度で弛張し, 胸部X線像で両全肺野にびまん性に炎症像がみられ, びまん性汎細気管支炎としてAT-2266の投与を行った。投与後も38.0°C程度の発熱がつつき解熱傾向がみられないため, 5日目よりプレニソロン1日量20mgの併用を行った。直ちに平熱となりその後もプレニソロンの投与をつづけている。初診時より好酸球増多がみられ, AT-2266の投与対象として適当でなかったかもしれない。したがって判定は保留とした。副作用はみられなかった。

症例 3 75歳, 女性。

腹痛, 嘔吐で発症し, 粘血便の排出をみたため同日救急外来を受診し入院となった。体温は37.5°Cで, 腹部全体の強い痛みと, 多量の血便の排出がみとめられた。直ちにAT-2266の投与を開始した。便からは*K. oxytoca*が分離された。血便は5日目からみられなくなったが, 腹痛は軽快しつつ6日目まで持続した。AT-2266の投与は14日間で終了した。投与後3日目の便からはなお*K. oxytoca*が検出されたが, 投与終了時には消失していた。有効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 4 19歳, 女性。

粘血下痢便を伴う下腹部痛があるため来院した。体温は38.4°Cであった。直ちにAT-2266の投与を開始した。便からは*Campylobacter jejuni*が分離された。外来で投与したため, 臨床経過は判然としませんが, 5日目には症状は全く消失し, AT-2266の投与を中止した。有効と判定した。投与後にGPT値の軽度上昇がみられたが, その後の追跡はできなかった。AT-2266投与との関連性については, 否定することはできない。

症例 5 37歳, 女性。

症状はなかったが, 定期健康診断で*S. java*が検出された。AT-2266を8日間投与した。投与終了後10日目, 11日目, 14日目に便の培養を施行したが, *S. java*は検出されなかった。除菌できた可能性が強く有効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 6 19歳, 男性。

38.0°Cないし39.0°Cの発熱がつつき Bacampicillin, 次い

で Minocyclin の投与をうけたが解熱せず来院した。外来で Cefroxadine の投与をうけたがやはり解熱せず, 3日目に入院となった。入院後AT-2266の投与に切りかえた。外来初診時行われた血液培養からは菌は検出されなかったが, 大便から*S. montevideo*が分離された。AT-2266投与翌日より発熱はほとんどみられなくなり, 14日間で投与を終了した。大便中の*S. montevideo*は治療中並びに治療終了時には消失した。有効と判定した。副作用はみられなかった。

症例 7 58歳, 男性。

脳硬塞による locked in syndrome の患者で, 尿路感染, 気道感染をくりかえしている。尿より 10^7 の*A. calcoaceticus*と 10^8 の*Klebsiella*が検出されたため, AT-2266の投与を行った。21日間投与した。11日目および21日目の尿からは, ほとんど菌は検出されなかった。有効と判定した。副作用はみられなかった。

症例 8 16歳, 男性。

頭痛, 下痢, 発熱で発症し, 解熱剤の投与をうけたが, 1週後には39.0°Cに達する発熱がみられるようになり, Cephalexin 3日間, Cefmetazole 8日間, Minocyclin 2日間の投与をうけたが解熱せず, 発症後17日目に来院した。3日間放置して経過をみたがやはり解熱せず, widal 反応で*S. paratyphi B*に対して640倍の凝集価がみられた。血液培養, 便培養からは同菌は検出されなかった。バラチフスBの疑いが濃く, AT-2266の投与を行った。投与翌日よりほとんど平熱となり, 以後順調に経過して再度発熱をみることはなかった。15日間で投与を終了した。著効と判定した。投与終了時に10% (550/mm³)の好酸球増多がみられた。また経過中に軽度のGPT値の上昇がみられたが投与終了後には正常値に復した。

症例 9 45歳, 女性。

39.0°Cの発熱で突然発症し, 近医で Cefotiam の投与をうけて一時解熱した。しかし12日目から39.0°C以上の発熱をみるようになり, 比較的除脈, 白血球増多もないことから, 腸チフスの疑いで来院した。3日間放置したが38.0°C程度の発熱がつついた。静脈血培養, 便培養, widal 反応等の検査を行い, AT-2266の投与を開始した。投与した日より解熱し, その後発熱はみられなかった。19日間で投与を終了した。著効と判定した。GOT, GPT 値の軽度上昇がみられた。

III. 考 察

NFLX, DL-8280 と開発されてきた Quinoline 系抗菌剤に平行して出現した AT-2266 も, Gram 陰性菌から Gram 陽性菌にかけて幅広い抗菌スペクトラムを有し, すでに繁用されている Quinoline 系抗菌剤に比してすぐれた抗菌力を示した。特に Gram 陽性菌に対しても, 内服の Cephem 系, Penicillin 系抗生剤に劣らないほど強い抗菌力を示すことが特徴である。Gram 陰性菌のな

かで、腸内細菌科に属する菌種に対し、*Serratia* でやや感受性の低い菌株がみられた他は、*Proteus* 属を含めて

強い抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対しても、10株中9株に対し1.56 µg/ml 以下の MIC を示した。*in vitro*

Table 5 Clinical effects of AT-2266

| Case No. | Name | Age | Sex | Body weight kg | Diagnosis | Isolate | Daily dosis mg | Duration day | Efficacy Clin./Bact. | Adverse reaction |
|----------|-------|-----|-----|----------------|-----------------------------|-------------------------|----------------|--------------|----------------------|------------------|
| 1 | K. K. | 59 | F | 44 | Bronchpneumonia | ? | 600 | 5 | -/? | - |
| 2 | K. S. | 63 | M | 47.5 | DPB | ? | 600 | 16 | /? | - |
| 3 | H. F. | 75 | F | 51 | Acute enterocolitis | <i>K. oxytoca</i> | 600 | 14 | +/+ | - |
| 4 | H. N. | 19 | F | 55 | Acute enterocolitis | <i>C. jejuni</i> | 600 | 5 | +/? | GPT |
| 5 | K. K. | 37 | F | 45 | S. java carrier | <i>S. java</i> | 600 | 7 | +/+ | - |
| 6 | T. H. | 19 | M | 58 | Salmonellosis septic type ? | <i>S. montevideo</i> | 600 | 14 | +/+ | - |
| 7 | M. K. | 58 | M | 54 | U T I | <i>A. calcoaceticus</i> | 600 | 21 | +/+ | - |
| 8 | S. T. | 16 | M | 58 | F U O | ? | 600 | 15 | ##/? | EOS |
| 9 | T. H. | 45 | F | 55 | F U O | ? | 600 | 19 | ##/? | GOT GPT |

Table 6 Laboratory findings before and after the administration of AT-2266

| Case No. | WBC | RBC ×10 ⁴ | Platelet ×10 ⁴ | EOS % | GOT IU | GPT IU | ALP KAU | T. Bil mg/dl | BUN mg/dl | s-Cr mg/dl | CRP | ESR /h |
|----------|----------|----------------------|---------------------------|-------|--------|--------|---------|--------------|-----------|------------|------|--------|
| 1 | B 16,400 | 399 | 29 | 1 | 11 | 5 | 9.7 | 0.4 | 9.3 | 0.9 | 5.5+ | 106 |
| | A 14,500 | 384 | 37 | 0 | 12 | 12 | 8.4 | 0.4 | 9.3 | 0.7 | | 115 |
| 2 | B 11,600 | 350 | 21 | 12 | 24 | 14 | 7.0 | 0.5 | 9.2 | 0.5 | 4.5+ | 72 |
| | A 12,200 | 414 | 48 | 1 | 22 | 20 | 7.6 | 0.5 | 17.7 | 0.8 | 0.5+ | 41 |
| 3 | B 13,300 | 423 | | 0 | 24 | 31 | 5.8 | 1.0 | 18.4 | 1.2 | 3.5+ | 45 |
| | A 8,500 | 394 | 24 | 0 | 12 | 5 | 5.0 | 0.6 | 12.5 | 1.0 | 1+ | 35 |
| 4 | B 10,200 | 428 | | 0 | 33 | 33 | 10.0 | 1.0 | 16.4 | 0.8 | 3+ | 25 |
| | A 4,600 | 463 | 21 | 0 | 27 | 62 | 10.8 | 0.4 | 13.4 | 0.8 | 1+ | |
| 5 | B 9,100 | 527 | 24 | 0 | 28 | 29 | 6.1 | 0.6 | 11.4 | 0.9 | - | |
| | A 7,800 | 460 | 20 | 0 | 17 | 25 | 5.0 | 0.8 | 12.0 | 0.7 | - | |
| 6 | B 5,200 | 499 | 20 | 0 | 34 | 12 | 7.9 | 0.4 | 12.9 | 0.9 | 2+ | |
| | A 4,800 | 503 | | 0 | 20 | 16 | 7.6 | 0.5 | 12.1 | 0.9 | - | |
| 7 | B 6,200 | 491 | 20 | 0 | 23 | 28 | 9.2 | 0.5 | 15.3 | 0.6 | 1.5+ | 56 |
| | A 7,800 | 522 | 18 | 2 | 19 | 14 | 9.7 | 0.6 | 18.6 | 0.9 | 1+ | 33 |
| 8 | B 12,900 | 532 | 54 | 3 | 12 | 20 | 10.9 | 0.5 | 11.9 | 0.8 | 4+ | 54 |
| | A 5,500 | 540 | 42 | 10 | 19 | 45 | 9.9 | 0.3 | 13.8 | 0.9 | - | 5 |
| 9 | B 6,000 | 454 | | 5 | 18 | 33 | 13.2 | 0.6 | 13.3 | 0.6 | 4+ | 50 |
| | A 5,500 | 446 | 19 | 5 | 42 | 53 | 7.5 | 0.6 | 10.3 | 0.7 | - | 6 |

B: before, A: after

の抗菌力はNFLXに比して、1ないし2管、菌種によってはそれ以上劣っているが、腸管吸収の差を考慮にされると³⁾、*in vivo*でのAT-2266の抗菌力は、NFLXと同等かあるいはそれ以上のものが期待できよう。

臨床効果については、呼吸器感染症2例、腸管感染症4例、尿路感染症1例、原因不明の発熱2例に投与し検討した。呼吸器感染症では、2例とも病原を確定することができなかった。特に症例2は先に述べたごとく、感染症自体が疑わしい症例で、そのために効果判定を保留したが、症例1はAT-2266の投与を中止した後、cefotaxime投与に切りかえて治癒したことから、明らかに細菌感染症と考え、AT-2266は無効と判定した。評価し得る症例が1例しかないため、呼吸器感染症に対するAT-2266の効果については言及できない。病原が確認できたのは、*Salmonella* 2例、*K. oxytoca* 1例、*C. jejuni* 1例で、いずれも腸管感染症である。4例とも臨床的にも、細菌学的にも有効であった。症例8、症例9はそれぞれパラチフスBおよび腸チフス類似疾患を強く疑わせた。特に症例8は血清学的にパラチフスBと考えられた。いずれも臨床的には顕著な効果を示し有効と判定した。しかしながら、両症例ともAT-2266を投与するまでにはほぼ3週間を経過しているため、自然経過による治癒も全く否定するわけにはいかない。臨床検査成績が十分に検討できなかったために本報告から除外したが、*C. jejuni*による腸管感染症の1例にもAT-2266は有効であった。AT-2266が腸管感染症の分野に広く使用される薬剤になり得ることはまず間違いない。われわれはすでに腸チフス、その他のサルモネラ症に対するNFLX^{3,4)}、DL-8280⁵⁾の効果について報告したが、同様の効果がAT-2266にも期待できる可能性がある。社会的問題となっているサルモネラ症対策に、また一つ有

力な手段が出現したといえよう^{6,7)}。症例7で麻痺性膀胱に伴う*A. calcoaceticus*、*Klebsiella*による細菌尿に対し、強力な除菌効果がみられたが、複雑性尿路感染症をふくめて、いわゆる日和見感染にも効果が期待できることを示している。

投与を中止しなければならないほどの副作用はみられなかったが、9例中2例にトランスアミナーゼを中心とした肝機能異常がみられた。したがってAT-2266を投与するに当たっては、肝機能異常が出現する可能性を常に念頭において、定期的に検査を行う必要がある。

(実施期間：昭和57年8月～昭和58年4月)

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23: 1~2, 1975
- 2) 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
- 3) 栗村 統, 定本和江, 佐々木英夫, 村井知也, 野崎公敏, 小坂 勤, 森岡裕介, 土井秀之, 矢口博美, 横田和子, 下中秋子: 腸チフス及びそれ以外のサルモネラ症に対するAM-715の効果。Chemotherapy 29(S-4): 343~352, 1981
- 4) 栗村 統, 佐々木英夫, 荒谷義彦, 金藤英二, 西川嘉郎, 荒光義美, 苗村政子, 高田和夫, 村井知也, 野崎公敏, 小坂 勤, 丸山泰助, 土井秀之, 島瀬公一: 腸チフス及びチフス菌保菌者に対するAM-715の効果。一統報一 Chemotherapy 30: 1286~1296, 1982
- 5) 栗村 統, 佐々木英二, 荒谷義彦, 金藤英二, 村井知也, 野崎公敏, 小坂 勤, 丸山泰助, 土井秀之, 横田和子, 下中秋子, 河野通子, 田村偉久夫: DL-8280の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 454~461, 1984
- 6) BAUER, H.: Growing problem of Salmonellosis in modern society. Medicine 52: 323~330, 1973
- 7) CHRISTOPHER, P. J.; P. D. Dorman, B. F. O'connor, R. W. Proudford and R. G. A. Sutton: Salmonellosis: An increasing health hazard. Med. J. Aust. 1: 337~341, 1974

STUDIES ON THE ANTIMICROBIAL ACTIVITIES AND CLINICAL EFFECTS OF AT-2266

OSAMU KURIMURA, HIDEO SASAKI, YOSHIHIKO ARATANI and EIJI KANETO

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

TOMOYA MURAI and KIMITOSHI NOZAKI

Department of Rediology, Kure National Hospital

HIROSHI UEDA and TAISUKE MARUYAMA

Department of pharmacy, Kure National Hospital

HIDEYUKI DOI, KAZUKO YOKOTA, AKIKO SHIMONAKA and MICHIKO KONO

Department of Bacteriology, Kure National Hospital

IKUO TAMURA

Institute of Clinical Research, Kure National Hospital

The antimicrobial activities of AT-2266 were compared with that of norfloxacin (NFLX), pipemidic acid (PPA) and nalidixic acid (NA) against clinically isolated strains described as below.

Gram positive cocci : *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, α -*Streptococcus*, β -*Streptococcus* and *Enterococcus*. Gram negative bacilli : *E. coli*, *S. typhi*, other *Salmonella*, *Shigella*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *P. morganii*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Flavobacterium*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *P. maltophilia* and *Acinetobacter*.

AT-2266 showed almost the same antimicrobial activities as that of NFLX against Gram positive cocci. Against Gram negative bacilli AT-2266 showed good antimicrobial activity with exception of *Serratia*, *Flavobacterium*, *P. cepacia* and *P. maltophilia*, but the activity was inferior to that of NFLX. Antimicrobial activities of PPA and NA were less than AT-2266 and NFLX against all strains tested.

AT-2266 was administered to 9 patients including 2 cases with RTI, 4 cases with alimentary tract infection, 1 case with UTI and 2 cases with FUO. The clinical effects obtained, good response in 7 cases and poor in 2 cases. The poor responders were the patient with RTI.

As for side effects, the elevation of transaminase activity in 2 cases and eosinophilia with the elevation of transaminase activity in 1 case were observed.