

AT-2266 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺謙一・猿渡勝彦・中里博子・古賀宏延・長沢正夫

富田弘志・福田義昭・田中 光・藤田紀代・重野芳輝

鈴山洋司・泉川欣一・斉藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

能田一夫・菅原和行・山口恵三

長崎大学医学部附属病院検査部

池部 璋・岩崎博円・小森宗敬・伊藤直美

植田保子・蔡 正夫

長崎大学医学部第二内科関連施設

新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 AT-2266 の基礎的研究および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床分離株343株について AT-2266, NFLX, PPA, NA の MIC 値を、マイクロブイヨン法にて測定し、比較検討した。本剤を NFLX と比較した場合 *S. aureus*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対してほぼ同等の抗菌活性が得られ、*A. anitratus* に対しては1管ほど優れ、*S. faecalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* に対しては、約1管ほど劣る成績であった。本剤と PPA および NA との比較では、本剤は全菌種において3管以上の優れた抗菌活性が得られた。*Mycoplasma pneumoniae* 標準株、臨床分離株計20株に対する AT-2266 の MIC 値を寒天平板法により測定した。MIC 値は 2.5~10 $\mu\text{g/ml}$ で、そのピークは 5 $\mu\text{g/ml}$ にみとめられた。

2) in vivo 抗菌作用：*M. pneumoniae* (Mac) の実験感染における AT-2266 の治療効果を検討した。ハムスターに *M. Pneumoniae* (Mac) を噴霧感染させ、感染後7日目より経時的に屠殺し肺内菌数を測定した結果、AT-2266 投与群は対照と比べて肺内菌数の減少において有意な差がみられなかった。

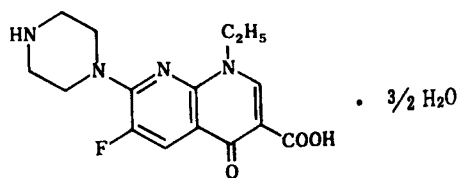
3) 血中および喀痰内濃度：慢性気道感染症患者3例に、本剤 200 mg を経口投与した。最高血中濃度は、投与2時間後に 0.5~3.0 $\mu\text{g/ml}$ に達した。喀痰内濃度のピークは、投与2~4時間目に 0.7~2.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。

4) 呼吸器感染症に対する効果および副作用：呼吸器感染症28例（肺炎8例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎16例、気管支拡張症2例、びまん性汎細気管支炎1例）を対象とし、本剤の臨床効果と副作用について検討した。著効1例、有効15例、やや有効6例、無効4例、判定不能2例で、有効率は61.5%であった。副作用として、心窩部痛2例、薬疹1例がみられた。検査値では、赤血球数ならびに Hb 値の減少が2例にみられた。

AT-2266 は大日本製薬株式会社によって開発された新しいピリドンカルボン酸誘導体で Fig. 1 に示すような構造式を有する。その抗菌スペクトラムは、緑膿菌やセラチアを含むグラム陰性桿菌に対しては、同系統の抗菌剤である Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) より強い抗菌活性を示し、Norfloxacin (NFLX) と同程度の抗菌力を有する。またグラム陽性菌、ブドウ糖非発酵菌、マイコプラズマ、キャンピロバクターに対してもかなりの抗菌力を示すとされている。

今回私達は、各種臨床分離の11菌種343株に対する本剤の抗菌

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



力を、NFLX, NA, PPA と比較するとともに、*M. pneumo-*

Fig. 2 MIC distribution of AT-2266 and other anti-bacterial drugs against *S. aureus* (30 strains)

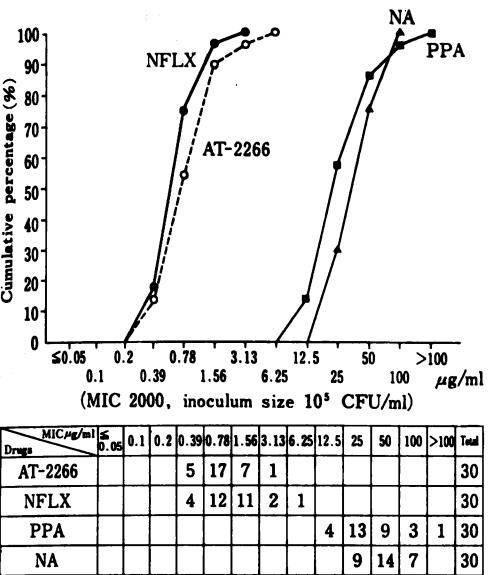


Fig. 3 MIC distribution of AT-2266 and other anti-bacterial drugs against *S. faecalis* (30 strains)

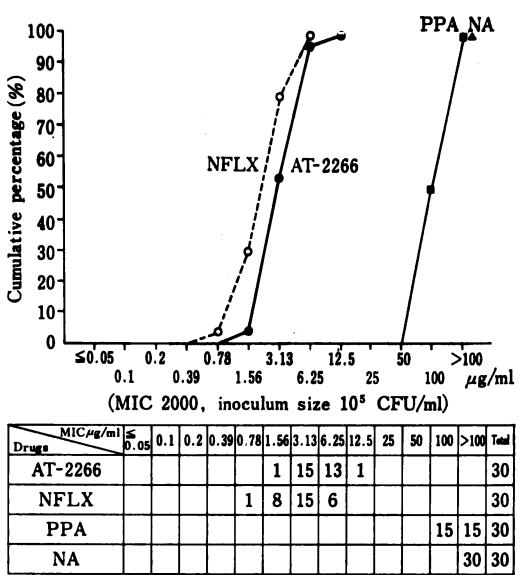


Fig. 4 MIC distribution of AT-2266 and other antibacterial drugs against *H. influenzae* (43 strains)

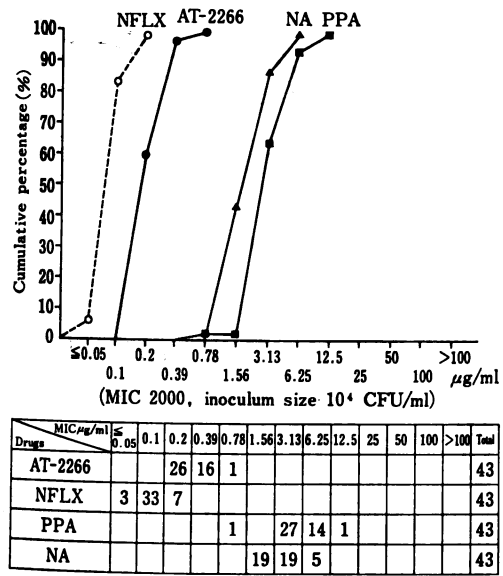
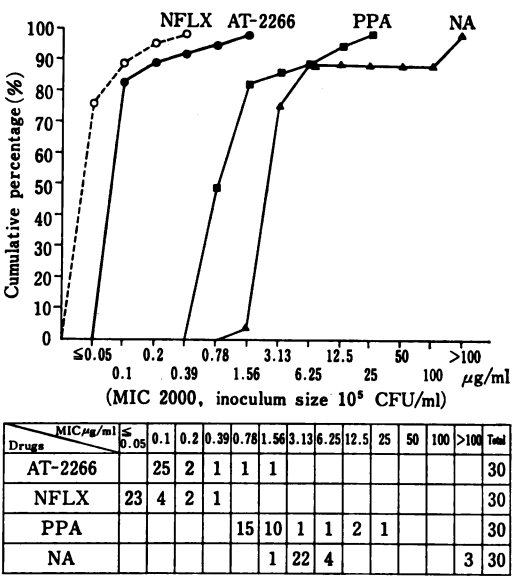


Fig. 5 MIC distribution of AT-2266 and other anti-bacterial drugs against *E. coli* (30 strains)



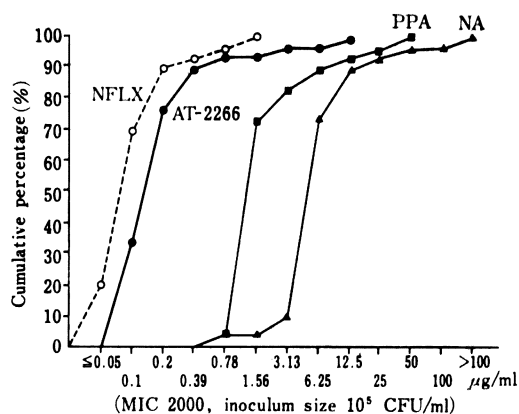
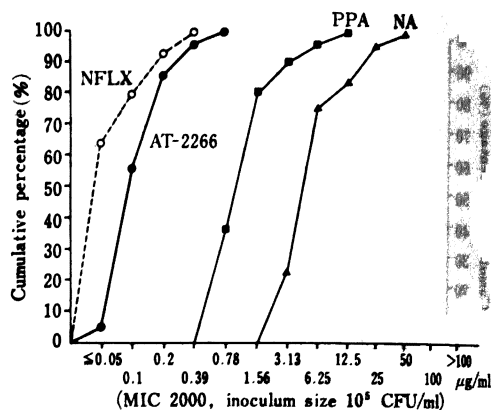
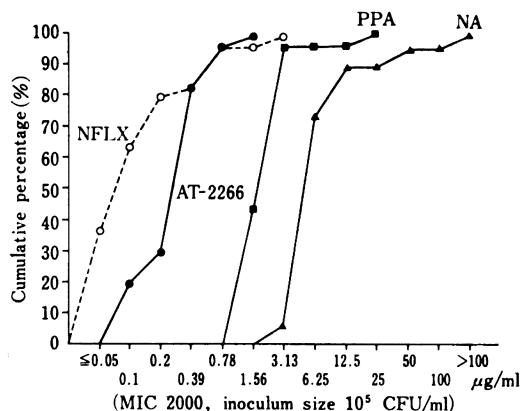
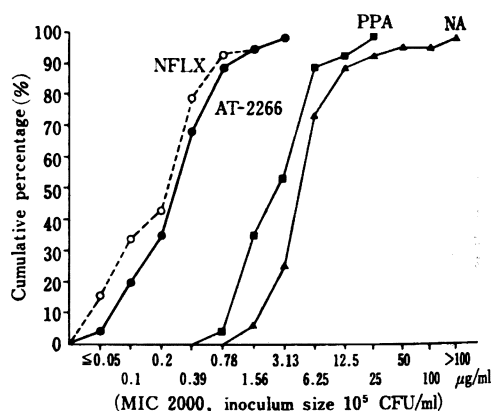
niae に対する AT-2266 の *in vitro* 抗菌作用, および *in vivo* 抗菌作用を検討した。また 3 例の慢性気道感染症例に本剤を投与した際の血中および喀痰内移行濃度を測定し, さらに呼吸器感染症 28 例に投与した場合の臨床効果および副作用を検討したので, その成績について報告する。

I. 基礎的研究

1. 抗菌力

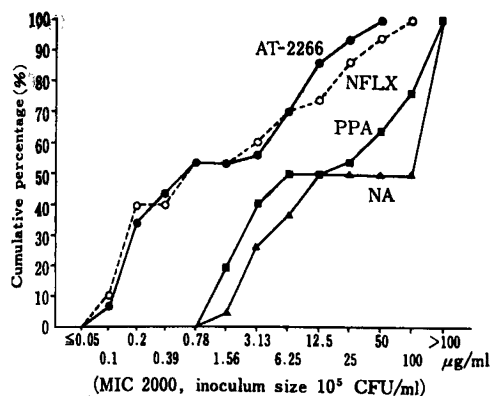
1) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部に保存されている臨床分離株 343 株 (*S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. aero-*

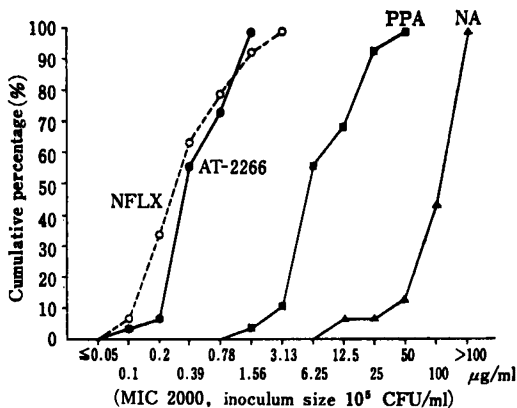
Fig. 6 MIC distribution of AT-2266 and other antibacterial drugs against *K. aerogenes* (30 strains)Fig. 7 MIC distribution of AT-2266 and other antibacterial drugs against *E. cloacae* (30 strains)Fig. 8 MIC distribution of AT-2266 and other antibacterial drugs against *P. mirabilis* (30 strains)Fig. 9 MIC distribution of AT-2266 and other antibacterial drugs against *P. vulgaris* (30 strains)

genes, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *A. anitratus* の各30株と *H. influenzae* 43株)について, AT-2266 の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, Norfloxacin (NFLX), Pipemidic acid (PPA), Nalidixic acid (NA) のそれと比較した。

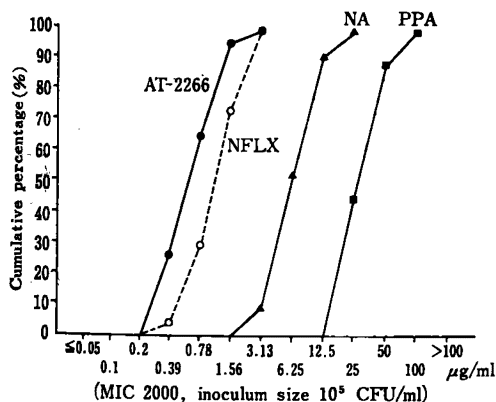
MIC 測定はマイクロブイヨン希釈法にて行い, 接種菌量は *H. influenzae* は 10^4 CFU/ml とし他はすべて 10^5 CFU/ml とした。また *M. pneumoniae* 20株 (標準株2株, 臨床分離株18株) について, AT-2266 のMICを測定した。MIC の測定は寒天平板法にて行い接種菌量は

Fig. 10 MIC distribution of AT-2266 and other antibacterial drugs against *S. marcescens* (30 strains)

Drugs	MIC µg/ml	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
AT-2266			2	8	3	3									30
NFLX			3	9		4		2	3	1	4	2	2		30
PPA							6	6	3		1	3	4	7	30
NA							1	7	3	4				15	30

Fig. 11 MIC distribution of AT-2266 and other antibacterial drugs against *P. aeruginosa* (30 strains)

Drugs	MIC µg/ml	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
AT-2266			1	1	15	5	8								30
NFLX			2	8	9	5	4	2							30
PPA							1	2	14	4	7	2			30
NA										2		2	9	17	30

Fig. 12 MIC distribution of AT-2266 and other antibacterial drugs against *A. anitratus* (30 strains)

Drugs	MIC µg/ml	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
AT-2266					8	12	9	1							30
NFLX				1	8	13	8								30
PPA											14	13	3		30
NA							3	13	12	2					30

1 × 10⁸ CFU/ml とした。

2) 実験成績

各種臨床材料分離菌に対する本剤と NFLX, PPA, NA の MIC 測定成績を Fig. 2~12 に示した。NFLX と比較した場合, *S. aureus* に対する本剤の MIC 値の

ピークは 0.78 µg/ml にあり, NFLX とほぼ同等な抗菌力を有し, *S. faecalis* に対してはその MIC のピーク値は 3.13~6.25 µg/ml にあって, NFLX より 1 管ほど劣る成績であった。*H. influenzae* に対する本剤および NFLX の MIC 値のピークはそれぞれ 0.2 µg/ml と 0.1 µg/ml にあり, NFLX に比し本剤は 1 管劣る成績であった。*E. coli* に対する本剤の MIC 値のピークは 0.1 µg/ml にあり, NFLX の 0.05 µg/ml 以下に比べて 1 管ほど劣る成績であったが, 1.56 µg/ml 以下で全株の発育が阻止された。*K. aerogenes* に対しては NFLX に比し 1 管ほど劣る成績で, 本剤の MIC 値のピークは 0.2 µg/ml にみられた。*P. aeruginosa* に対する本剤の MIC 値のピークは 0.39 µg/ml で, 1.56 µg/ml 以下で全株が発育を阻止され, NFLX とほぼ同等の成績が得られた。*P. vulgaris* および *S. marcescens* に対する本剤の抗菌活性は NFLX とほぼ同等であったが, *E. cloacae*, *P. mirabilis* に対しては NFLX より 1 管ほど劣り, *A. anitratus* に対しては 1 管優れた成績であった。

AT-2266 は, 今回検討した 11 菌種について, すべての菌種において PPA や NA と比べて, 3 管から 7 管にわたって明らかに優れた抗菌活性が認められた。

M. pneumoniae に対する本剤の MIC 値は標準株 2 株 (Mac, FH) では 5 µg/ml, 臨床分離株 18 株では 2.5~10 µg/ml であり, そのピークは 5 µg/ml であった。(Table 1)

Table 1 MIC of AT-2266 against *M. pneumoniae* standard strains and clinical isolates (μg/ml)

Strain	MIC
Mac	5
FA	5
Yamamoto	5
Sato	2.5
Nakamura	2.5
Yamada	5
Nakaka	5
Yamaguchi	5
Kiuchi	5
Tachibana	5
Honda	5
Yamazaki	5
Numata	10
Imai	5
Fukuhara	5
Kondo	5
Yoshida	5
Kawakita	5
Matsuo	5
Takeshita	5

2. *in vivo* 抗菌作用

1) 実験方法

M. pneumoniae 標準株 (Mac) を試験菌とし、生後3週目のハムスター各群30匹に噴霧感染させ、感染後7日目より、AT-2266, Josamycin (JM) による治療を開始し、感染後7, 8, 11, 14, 17, 20日にそれぞれ5匹ずつ屠殺し、肺内の菌数を測定した。感染菌量は 1.5×10^8 CFUとし、薬剤の投与量はAT-2266は4.5 gm/30g/日、JMは9 mg/30 g/日とし、1日1回経口投与を行った。

2) 実験成績

M. pneumoniae (Mac) を噴霧感染させたハムスターに対するAT-2266の治療効果をJMと比較してFig.13に示した。JM投与群では肺内菌数は対照群に比べて明らかに減少傾向がみられたが、AT-2266投与群では対照群に比べて肺内菌数はやや減少傾向がみられたものの、有意な差は認められなかった。

3. 血中および喀痰中濃度

1) 実験方法

Fig. 13 Viable Count of *M. pneumoniae* in the lung of Hamsters inoculated intranasally with *M. pneumoniae*(Mac) and Treated with AT-2266 and JM Inoculation counts= 1.5×10^8 /CFU

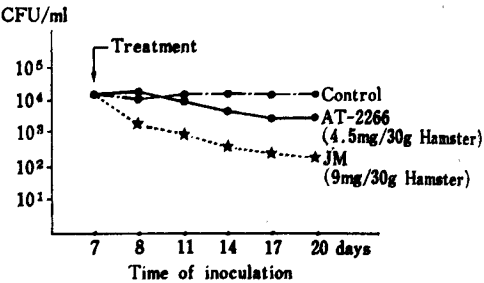
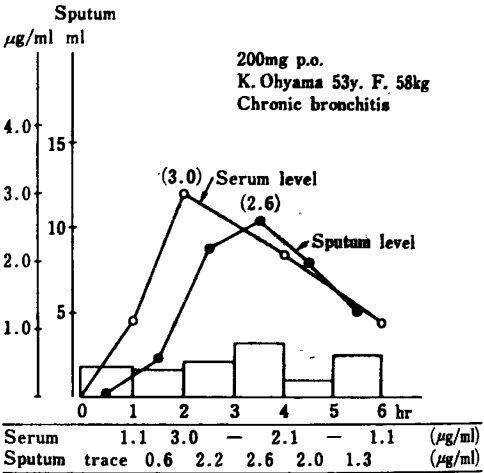


Fig. 14 Sputum and serum levels of AT-2266



腎機能に著変のみられない慢性気道感染症3例〔53歳, 女性, 58 kg, 慢性気管支炎 (症例24) ; 51歳, 男性, 61 kg, 慢性気管支炎 ; 52歳, 男性, 53 kg, びまん性汎細気管支炎, (症例22)〕を対象に、本剤200 mgを経口投与し、投与後1, 2, 4および6時間目に採血を行った。また投与後より1時間ごとに6時間目まで、喀出痰を全量滅菌シャーレに採取し、濃度測定試験に供した。測定方法は、*E. coli* Kp株を検定菌とした薄層カップ法によった。測定用培地には Mueller-Hinton agar (Difco) を用い、標準曲線は血中濃度測定にはヒト血清を、喀痰中濃度測定には pH 7.0 の 1/15 M リン酸緩衝液を用いて作製した。

2) 実験成績

その成績を Fig. 14 ~ 17 に示した。AT-2266 200 mgを経口投与した場合、血中濃度のピークは全例投与2時

Fig. 15 Sputum and serum levels of AT-2266

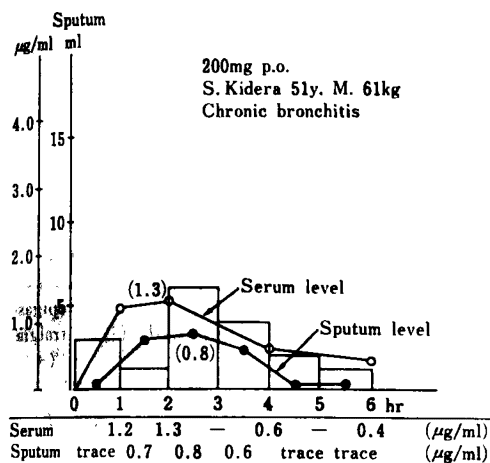


Fig. 16 Sputum and serum levels of AT-2266

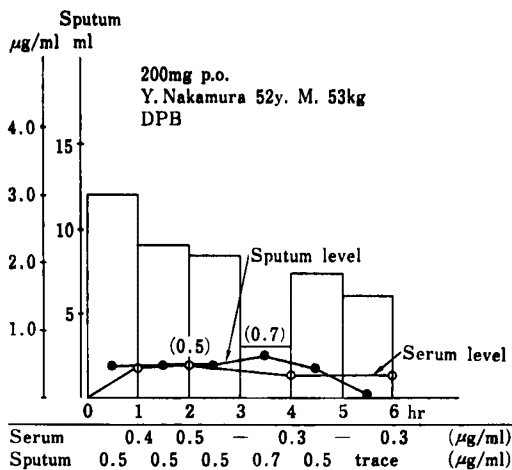
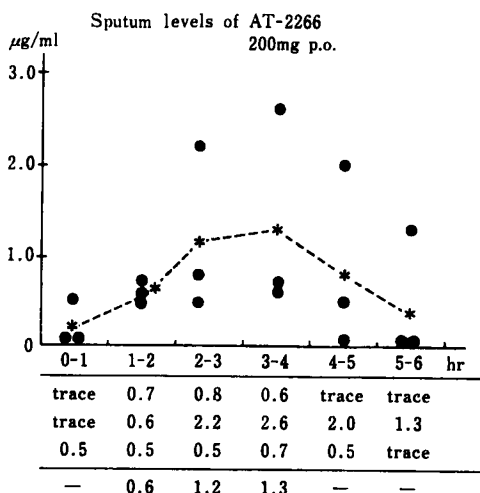
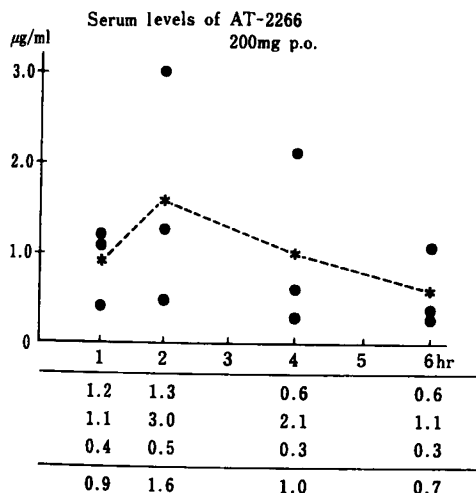


Fig. 17 Sputum and serum levels of AT-2266



間目に認められ、それぞれ3.0 µg/ml, 1.3 µg/ml, 0.5 µg/ml, 平均1.6 µg/mlであった。同時に採取した喀痰中の本剤の濃度のピークは投与後2～4時間目に認められ、それぞれ2.6 µg/ml, 0.8 µg/ml, 0.7 µg/mlで、2～3時間目の平均は1.2 µg/ml, 3～4時間目のそれは1.3 µg/mlで血清と変わらない高い濃度を示した。血中濃度のピーク値と喀痰中濃度のピーク値との間には明らかな相関が認められた。

II. 臨床的検討

1. 対象症例ならびに投与方法

長崎大学医学部第2内科学教室および関連病院における、入院および外来の呼吸器感染症患者28名を対象とし

た。投与期間は昭和56年12月より昭和57年11月までで、症例の内訳は、肺炎8例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎16例、気管支拡張症2例、びまん性汎細気管支炎1例であった。

投与方法は1回100～300 mgを1日1～3回経口投与し、投与期間は2～14日間とした。総投与量は0.6 gから12.6 gとなった。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は、自覚症状、胸部X線写真、細菌学的検査、白血球数、CRP、赤沈値などの検査所見を総合して行った。本剤投与後すみやかに自覚症状が消失し、細菌も消失したものを著効(++)とし、本剤使用後3～

Table 2 Clinical effect of AT-2266

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagno- sis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-P	Effect*	Side effect remarks
1	M. Matsumoto 41 y. F. 60 kg	Pneu- monia	200 mg × 3 (14 d) 8.4 g	No sputum	37.6 9,000 6(+) 70 ↓ 37.6 6,300 (-) 28	Markedly Improved	(+++)	(-)
2	S. Yamasaki 72 y. F. 38 kg	Pneu- monia	200 mg × 3 (14 d) 8.4 g	Normal flora ↓ <i>P. maltophilia</i> (+)	37.2 6,400 5(+) 74 ↓ 36.6 4,000 (-) 11	Improved	(++)	(-)
3	T. Ohya 65 y. F. 48 kg	Pneu- monia	300 mg × 3 (8 d) 7.2 g	Normal flora ↓ Normal flora	38.5 13,700 3(+) 30 ↓ 36.2 5,800 (+)	Improved	(++)	epigas- tralgia (+)
4	T. Ohya 43 y. M. 70 kg	Pneu- monia	300 mg × 3 (14 d) 12.6 g	Normal flora ↓ Normal flora	36.5 6,500 3(+) 94 ↓ 36.4 7,800 (-) 9	Improved	(++)	(-)
5	S. Ikeda 67 y. M. 55 kg	Pneu- monia	200 mg × 3 (14 d) 8.4 g	Normal flora ↓ No sputum	37.0 6,200 2(+) 120 ↓ 5,200 (+) 27	Markedly Improved	(++)	(-)
6	H. Nakamura 30 y. M. 58 kg	Pneu- monia	200 mg × 3 (7 d) 4.2 g		36.5 6,700 2(+) 30 ↓ 6,400 2(+) 8	Improved	(++)	(-)
7	M. Tanaka 47 y. F. 52 kg	Pneu- monia	200 mg × 3 (7 d) 4.2 g	<i>S. aureus</i> a few <i>H. influenzae</i> a few ↓ Normal flora	37.9 8,800 2(+) 70 ↓ 37.6 6,400 2(+) 63	Slightly Improved	(-)	(-)
8	T. Sakamoto 79 y. M. 43 kg	Chronic bronchi- tis	300 mg × 3 (14 d) 12.6 g	Normal flora ↓ <i>P. maltophilia</i>	37.4 6,300 2(+) 30 ↓ 36.8 4,400 (-)		(++)	(-)
9	S. Hara 66 y. M. 55 kg	Chronic bronchi- tis	300 mg × 3 (14 d) 12.6 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.7 15,200 4(+) 38 ↓ 36.2 5,900 (-) 12		(++)	(-)
10	G. Sato 67 y. M. 48 kg	Chronic bronchi- tis	300 mg × 3 (14 d) 12.6 g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ Normal flora	38.8 9,500 4(+) 70 ↓ 36.6 4,000 (+) 30		(++)	(-)
11	F. Utsumi 63 y. F. 37 kg	Chronic bronchi- tis	200 mg × 3 (14 d) 8.4 g	<i>P. vulgaris</i> ↓ Normal flora	37.2 7,000 3(+) 71 ↓ 36.2 5,200 (-) 23		(++)	(-)
12	K. Miura 46 y. M. 63 kg	Chronic bronchi- tis	200 mg × 3 (7 d) 4.2 g	<i>P. aeruginosa</i> (++) ↓ <i>P. maltophilia</i> (++)	37.0 3,100 2(+) 35 ↓ 36.9 4,000 (-) 11		(++)	(-)
13	S. Matsubara 22 y. M. 50 kg	Chronic bronchi- tis	200 mg × 3 (5 d) 3.0 g	<i>K. aerogenes</i> (++) ↓ <i>K. aerogenes</i> (+)	39.5 16,200 4(+) 17 ↓ 36.3 5,700 3(+) 8		(++)	(-)
14	K. Uchida 71 y. F. 46 kg	Chronic bronchi- tis	200 mg × 3 (14 d) 8.4 g	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ Normal flora	37.1 6,700 (+) 45 ↓ 36.7 7,700 2(+) 35		(+)	(-)

*(+++ Excellent, (++) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 2 (Continued)

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagno- sis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-P	Effect*	Side effect remarks
15	M. Nomura 27 y. M. 53 kg	Chronic bronchi- tis	200 mg × 3 (7 d) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	15,000 3(+) 55 ↓ 10,700 2(+) 53		(+)	(-)
16	U. Mori 52 y. F. 53 kg	Chronic bronchi- tis	200 mg × 3 (7 d) 4.2 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	37.2 6,200 (+) 105 ↓ 36.9 10,000 (±) 82		(-)	(-)
17	M. Furukawa 58 y. M. 45 kg	Chronic bronchi- tis	200 mg × 3 (7 d) 4.2 g	Normal flora ↓ Normal flora	13,300 4(+) 124 ↓ 13,400 (+)		(+)	(-)
18	K. Inatomi 64 y. M.	Chronic bronchi- tis	300 mg × 3 (14 d) 12.6 g	<i>P. maltophilia</i> (##) ↓ Normal flora	36.8 10,500 6(+) 100 ↓ 36.6 8,100 5(+) 60		(+)	(-)
19	Y. Ishimura 51 y. F. 52 kg	Chronic bronchi- tis	200 mg × 3 (10 d) 6.0 g	<i>K. ozaenae</i> (##) ↓ <i>K. ozaenae</i> (##)	36.7 9,900 2(+) 28 ↓ 37.1 8,700 (+) 46		(-)	(-)
20	T. Takigawa 59 y. F. 40 kg	Bronchi- ectasis	100 mg × 3 (7 d) 4.2 g	<i>E. cloacae</i> a few ↓ <i>A. anitratus</i> (+)	37.0 5,000 (+) 56 ↓ 36.8 5,400 (-) 44		(##)	(-)
21	T. Inao 34 y. F. 56 kg	Bronchi- ectasis	200 mg × 3 (14 d) 8.4 g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	37.5 5,800 3(+) 23 ↓ 37.4 5,800 4(+) 42		(-)	(-)
22	Y. Nakamura 52 y. M. 53 kg	DPB	200 mg × 3 (7 d) 4.2 g	<i>P. putida</i> a few ↓ <i>P. aeruginosa</i> a few	37.2 7,400 2(+) 83 ↓ 36.6 8,600 2(+) 71		(+)	(-)
23	S. Shimada 73 y. M.	Acute bronchi- tis	300 mg × 3 (2 d) 1.8 g	<i>S. pneumoniae</i>	36.0 8,500 2(+) 76			epigas- tralgia (##)
24	K. Ohyama 53 y. F. 58 kg	Chronic bronchi- tis	200 mg × 3 (3 d) 1.8 g	<i>P. aeruginosa</i>	10,500 (+) 43			drug eruption
25	N. Matubara 67 y. F. 36 kg	Chronic bronchi- tis	200 mg × 3 (7 d) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> (##) <i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (+)	37.8 4,700 2(+) 123 ↓ 36.9 3,800 (±) 115		(##)	(-)
26	K. Tabira 66 y. F. 31 kg	Chronic bronchi- tis	200 mg × 3 (7 d) 4.2 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	38.6 6,600 5(+) 142 ↓ 36.9 3,300 (+) 48		(##)	(-)
27	M. Shimada 72 y. M. 70 kg	Chronic bronchi- tis	200 mg × 3 (7 d) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (##)	36.8 10,200 3(+) 72 ↓ 36.8 10,100 2(+) 36		(+)	(-)
28	T. Miyata 67 y. M. 49 kg	Pneu- monia	200 mg × 3 (14 d) 8.4 g		9,700 4(+) 142 ↓ 3,900 2(+) 60	Improved	(##)	(-)

*(##) Excellent, (##) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 3 Clinical efficacy of AT-2266

Clinical diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluate	Total
Pneumonia	1	6		1		8
Acute bronchitis					1	1
Chronic bronchitis		8	5	2	1	16
Bronchiectasis		1		1		2
DPB			1			1
Total	1	15	6	4	2	28

Efficacy rate: 16/26=61.5%

Table 4 Bacteriological effect of AT-2266

Species	No. of strains	Eradicated	Decreased	Super infection	Persistent
<i>H. influenzae</i>	5	2		1	2
<i>K. aerogenes</i>	1		1		
<i>K. ozaenae</i>	1				1
<i>P. aeruginosa</i>	4	1		1	2
<i>P. vulgaris</i>	1	1			

4日で自・他覚症状が軽減し、治療終了時には起原菌の消失または減少をみ、炎症所見、胸部X線像もほぼ正常化し、症状の消失したものを有効(++)とした。自・他覚症状はある程度改善したものの治癒にいたらず、検査所見にも軽度改善が認められ、無効といえないものをやや有効(+)とした。自・他覚症状、検査所見とも不変または増悪したものを無効(-)とした。また臨床的観察や臨床検査成績より、副作用の有無についても検討を加えた。

3. 臨床成績

呼吸器感染症28例の臨床成績を Table 2~4 に示した。本剤は経口剤のため、全例軽症ないしは中等症の症例が選ばれた。28例中2例は早期に副作用が出現して投与を中止したため、判定不能とした。28例中著効は1例で、有効15例、やや有効6例、無効4例、判定不能2例となり、効果判定可能であった26例中有効以上は16例で、その有効率は61.5%であった。

疾患別有効率をみてみると、肺炎は8例中有効以上が7例で有効率は87.5%と比較的良好で、慢性気管支炎では、16例中判定不能1例を除くと、有効以上は8例で有効率53.3%となり、肺炎に比べると劣る結果であった。気管支拡張症は2例中1例が有効、1例が無効であった。びまん性汎細気管支炎の1例はやや有効であった。細菌学的効果が判定された症例は12例であったが、菌消失4例、菌減少1例、不変5例、菌交代2例でその消失率は33.3%と少なかった。

次に興味ある症例を呈示する。

症例25 松○尚○, 67歳, 女性

臨床診断: 慢性気管支炎の急性増悪, 慢性副鼻腔炎。

約15年前より咳嗽や喀痰が出現し、持続するようになり、またときどき急性増悪をくり返し近医にて治療を受けていたが、昭和57年11月当科に精査のため入院した。12月初旬より37.2~37.6℃の微熱が続き、咳嗽、喀痰も増強してきたため、AT-2266 200 mg を1日3回7日間経口投与した。検査所見では、CRP 2(+), 赤沈 123 mm (1時間値)と炎症所見が認められ

Fig. 18 Case, N. M. 67y. F. 36.5 kg
Dx: Chronic bronchitis

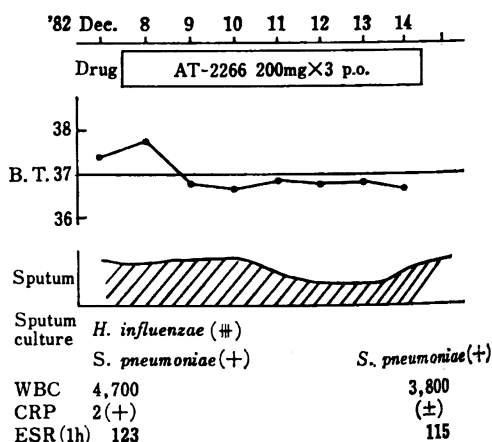


Fig. 19 Laboratory data before and after administration of AT-2266 (1)

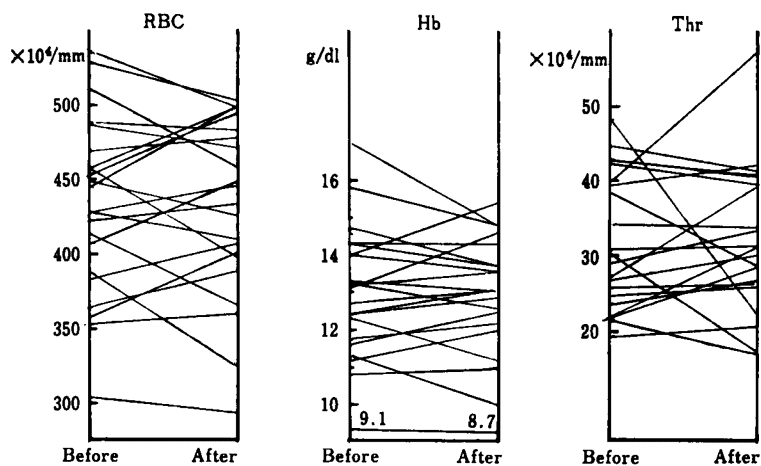


Fig. 20 Laboratory data before and after administration of AT-2266 (2)

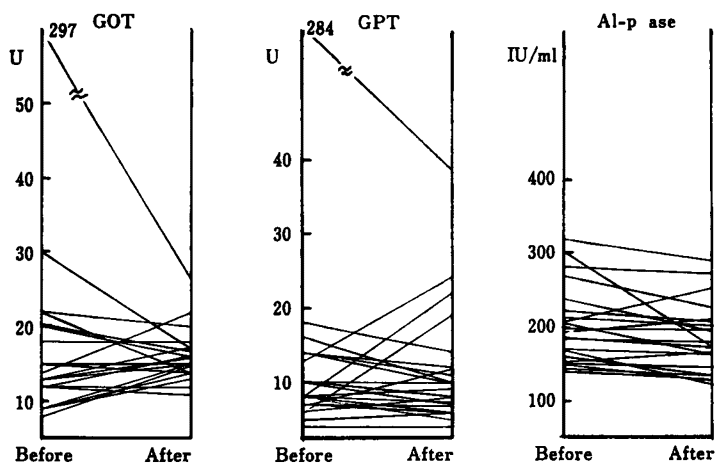
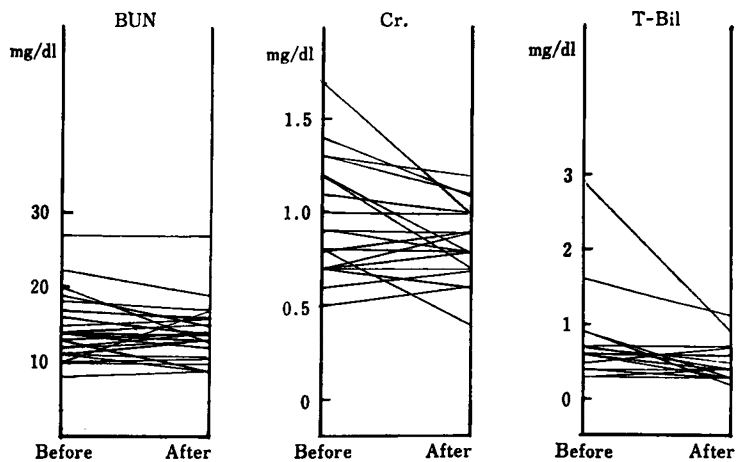


Fig. 21 Laboratory data before and after administration of AT-2266 (3)



た。

臨床経過は、Fig. 18に示したように、約1週間後には、自覚症状およびCRP値の改善を認め、有効と判定した。喀痰中細菌の推移は *H. influenzae* (H), *S. pneumoniae* (+) から *S. pneumoniae* (+) となり、*H. influenzae* は除菌されたが、*S. pneumoniae* は不変であった。

III. 副作用

本剤投与前後における自・他覚的な副作用の発現と (Table 2)、血液および生化学的検査の推移 (Fig. 19, 20, 21) をチェックした。症例3は投与6日目より心窩部痛が出現し、軽快しないため、9日目に投与を中止、また症例23も投与当日より心窩部痛が出現し、2日目に投与を中止した。いずれも1回300mg 1日3回の投与例で、投与中止後、心窩部痛は軽快した。症例24は、投与3日目に両下肢に発疹が出現し、投与中止により軽快した。

本剤使用前後の臨床検査値の変動をみたところ、2例に赤血球数およびHb値の正常値以下への減少がみられた。

IV. 考察

AT-2266は大日本製薬株式会社により、新しく開発されたピリドンカルボン酸誘導体の経口抗菌剤である。とくにグラム陰性桿菌とともに、グラム陽性球菌に対しても優れた抗菌活性を有すると報告されている¹⁾。

今回私達はまず各種臨床分離株に対するAT-2266のMIC値を測定し、NFLX, PPA, NAのそれと比較検討した。本剤のMIC値のピークは、*S. aureus* に対しては0.2 $\mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。グラム陰性菌に対する本剤のMICのピーク値は、*E. coli*, *E. cloacae* において0.1 $\mu\text{g/ml}$, *H. influenzae*, *K. aerogenes*, *P. mirabilis* において0.2 $\mu\text{g/ml}$, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* において0.39 $\mu\text{g/ml}$ とかなり良好で、全般的にみると、本剤の抗菌力はNFLXとほぼ同等ないしは1管劣る成績であった。PPAやNAと比べると、明らかに全菌種において3~4管以上の優れた抗菌力を示した。本剤の抗菌力を他の系統の抗生剤と比較してみると、*E. coli* に対してはCefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Latamoxef (LMOX) などの第3世代セフェム系抗生剤に比べて約1管ほど劣ったが、MIC₉₀値は0.2 $\mu\text{g/ml}$ と同値で、第3世代セフェムに近似した抗菌力を有していると思われた²⁾。*H. influenzae* に対してはAmoxicillin (AMPC) より優れた抗菌力を有し³⁾、また *P. aeruginosa* に対してもGentamicin (GM) に匹敵する抗菌力を有していた⁴⁾。また *M. pneumoniae* 標準株および臨床分離株合計20株に対するAT-2266の

MIC値は2.5~10 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは5 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。

慢性気管支炎の患者に、本剤200mgを経口投与した場合の血中濃度のピークは投与後2時間目にみられ、0.5~3.0 $\mu\text{g/ml}$ (平均1.6 $\mu\text{g/ml}$) の値を示した。このときの喀痰中濃度も投与後2~4時間目にピークがみられ、0.7~2.6 $\mu\text{g/ml}$ (平均1.36 $\mu\text{g/ml}$) に達した。これらはNFLXより高い移行濃度と考えられた⁵⁾。

臨床的に本剤を投与した28例はいずれも呼吸器感染症で、1回100~300mgを1日3回経口投与した。臨床効果判定可能な26例中16例が有効以上で、その有効率は61.5%であった。この値は他施設での成績と比較して低率であったが、その理由としては、治験症例中に病態期間が比較的長い難治性の慢性気道感染症例がかなり含まれていたためと考えられた。

起因菌が判明した12例は、すべて慢性気道感染症例で、その12例について起因菌別に臨床効果を検討してみた。*H. influenzae* 5例の検出例中、2例に菌の消失、2例に不変、1例に *S. pneumoniae* への菌交代を認めた。*P. aeruginosa* は4例に検出され、1例に消失をみたが、2例は不変で1例は *P. maltophilia* への菌交代を認めた。*K. aerogenes* では(H)→(+)と減少し、*K. ozonae* は(H)→(H)と不変、*P. vulgaris* は菌消失を認めた。ここで注目されるのは *H. influenzae* から *S. pneumoniae* への菌交代である。すなわち症例25では、*H. influenzae* (H), *S. pneumoniae* (+)→*S. pneumoniae* (+) と本剤の使用により、*H. influenzae* は除去されたが *S. pneumoniae* は不変であり、また症例27では *H. influenzae* (H)→*S. pneumoniae* (H) へと菌交代を示した。これはAT-2266の *S. pneumoniae* に対するMICのピーク値が12.5 $\mu\text{g/ml}$ であるところから、*in vitro* の成績に一致して、臨床的に本剤は *S. pneumoniae* に対してあまり効果が期待できないのではないかと考えられた。

S. pneumoniae は肺炎の起因菌としては最も重要な菌であり、慢性気道感染症の急性増悪を惹起する菌としても、*H. influenzae* や *S. aureus* とともに重要視される菌の一つである。今後AT-2266を使用した際の *S. pneumoniae* の動向をさらに追求して、本剤の呼吸器感染症における位置づけを行っていく必要があらう。

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抄録集、1983
- 2) 原 耕平、鈴山洋司：第3世代セフェム系抗生物質Ceftizoxime (CZX)。診断と治療 71: 1364~1370, 1983
- 3) 山口恵三、斎藤 厚、原 耕平、他(4施設)：BRL 25000

- の基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 30(S-2): 338
~342, 1982
- 4) 山口恵三: 耐性菌の現状。Medical Tribune: 54~55,
10, March, 1983
- 5) 重野芳輝, 斉藤 厚, 原 耕平, 他(2 施設): AM-715
に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 29(S-4)
: S-4, 359~369, 1981

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF AT-2266 IN RESPIRATORY INFECTIONS

KOICHI WATANABE, KATSUHIKO SAWATARI, HIROKO NAKAZATO, HIRONOBU KOGA,

MASAO NAGASAWA, YOSHIKI FUKUDA, HIROSHI TOMITA, HIKARU TANAKA,

KIYO FUJITA, YOSHITERU SHIGENO, YOJI SUZUYAMA,

KINICHI IZUMIKAWA, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

KAZUO NOHDA, KAZUYUKI SUGAWARA and KEIZO YAMAGUCHI

The Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

AKIRA IKEBE, HIROMARU IWASAKI, MUNETAKA KOMORI, NAOMI ITOH,

YASUKO UEDA and MASAO SAI

Co-studied Hospital of 2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Laboratory and clinical studies on AT-2266, a new antimicrobial agent, were carried out and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity :

Antibacterial activity of AT-2266 against 343 clinical isolates was assayed by micro biyon methods and compared with those of norfloxacin (NFLX), nalidixic acid (NA), and pipemidic acid (PPA). Antibacterial activity of AT-2266 were same or two times lesser than those of NFLX and 3 times more active than NA and PPA.

2) Serum and sputum levels in chronic respiratory infection :

Three patients with chronic bronchitis were given 200 mg of AT-2266 orally after breakfast. The peak serum levels were 0.5-3.0 $\mu\text{g/ml}$ 2 hours after administration.

3) Clinical effects and adverse reaction :

Twenty eight patients with respiratory infections (Pneumonia 8, Acute bronchitis 1, Chronic bronchitis 16, DPB 1) were treated with AT-2266. Overall efficacy rate was 61.5% (16/26) (excellent 1, good 15, fair 6, poor 4, not evaluable 2). As a side effect, epigastralgia was observed in 2 patients and drug eruption was observed in 1 patient. Decreased RBC counts and hemoglobin were noted in 2 patients.