

## 呼吸器感染症における AT-2266 の基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・土橋賢治・鈴木 寛・宮崎昭行・中島ひとみ

渡辺貴和雄・川内安二・河野俊之・詰坂純子

長崎大学熱帯医学研究所内科

ピリドンカルボン酸系化合物の範疇に属する AT-2266 の呼吸器感染症における有用性を検討した。慢性呼吸器感染症の四大起炎菌に対する本剤の MIC ピーク値は、インフルエンザ菌 0.20  $\mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、肺炎桿菌 0.39  $\mu\text{g/ml}$ 、肺炎球菌 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。臨床例に本剤を投与して血中および喀痰中濃度を測定した。本剤 200 mg 投与で血中濃度は 1~2 時間で約 3  $\mu\text{g/ml}$ 、半減期は約 3 時間であった。喀痰中濃度は血中濃度の推移に極めて一致した動きを示し、血中より喀痰への移行が非常に良いことが推測された。1 日 600 mg・3 分割投与時の喀痰中濃度は最高 2.8  $\mu\text{g/ml}$ 、最低 0.28  $\mu\text{g/ml}$  の高値が得られた。臨床的検討は 16 症例・延 22 感染エピソードにおいて行い、14 症例・18 感染エピソードに何らかの臨床上の改善が見られた。軽症・中等症の急性呼吸器感染症に特に有効であった。起炎菌を菌種別に見ると、インフルエンザ菌 10 株全例、緑膿菌 10 株中 8 株に有効であったが、肺炎球菌 4 株には無効であった。副作用は 17 症例中 3 例に一過性の消化器症状を認めたのみであった。本剤は、その高い血中・喀痰中濃度と強い抗菌力において、呼吸器感染症治療薬として優れた臨床効果を示した。しかし重症・難治症例および肺炎球菌感染症には無効であり、治療中の肺炎球菌への菌交代症にも十分注意する必要がある。

このたび、ピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤の範疇にはいる AT-2266 [1-ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acid sesquihydrate] が大日本製薬株式会社において経口薬剤として新たに開発された。

そこで、まずはじめに、*in vitro* における抗菌力を、本剤の類縁化合物である Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX) および今日最も一般に用いられている経口セファロsporin 剤である Cefaclor (CCL) および経口ペニシリン剤の Amoxicillin (AMPC) と対比検討した。また、本剤のヒトにおける吸収・排泄を検討し、さらに実際に呼吸器感染症疾患を対象として本剤を使用し、臨床治療効果を調べたので報告する。

## I. 研究方法

## 1. 抗菌力の測定

## 1) 被検菌

呼吸器感染症の喀痰の細菌定量培養法により  $\geq 10^7/\text{ml}$  に分離された病原性の明確な起炎菌・教室保存株を被検菌とした。被検菌種および菌株数は、それぞれインフルエンザ菌 42 株、緑膿菌 30 株、肺炎桿菌 24 株、肺炎球菌 26 株である。

## 2) 被検薬剤

本剤の他に对照薬剤として NA, PPA, NFLX, CCL および AMPC の合計 6 剤を用いた。

## 3) 感受性測定法

感受性測定法としては最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に基づき、平板希釈法にて測定した。菌種別の測定用培地として、インフルエンザ菌には 5% 家兎消化血液寒天培地、肺炎球菌には 5% 馬血液寒天培地、その他の細菌にはハートインフュージョン寒天培地を用いた。MIC 測定用の接種菌は、18 時間培養液を、それぞれの使用培地 (寒天を除く) で 100 倍希釈して 1 白金耳接種した。その後 37°C の孵卵器に 18 時間静置した後判定した。

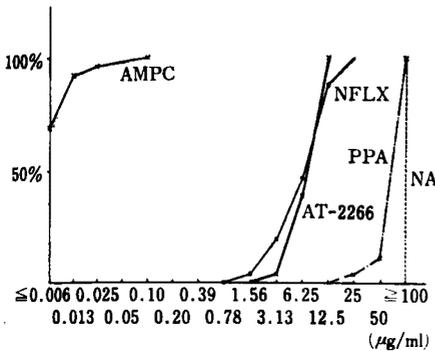
## 2. 臨床例における血中、尿中および喀痰中濃度

## 1) 対象および測定方法

慢性呼吸器感染症患者 3 名を対象に、本剤を投与して経時的に血中、尿中、喀痰中濃度を測定した。本剤を使用するにあたり、下記のごとく血液、尿、喀痰検体を採取した。血液は食後本剤を投与した後、経時的に 30 分、1、2、3、4、6、8、12、24 時間の各時間で採血した。尿は服用後から 2 時間、2~4、4~6、6~8、8~12、12~24 時間までの蓄尿より得た。喀痰は本剤服用前および服用後に喀出されたすべての喀痰を採取して検体とした。

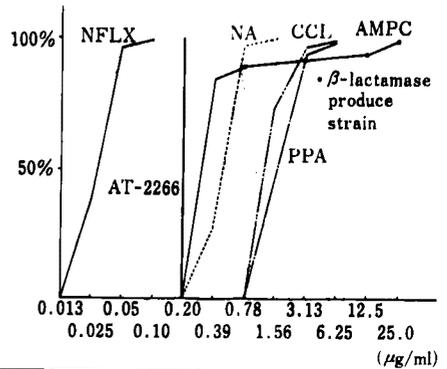
これらの検体は濃度測定まで -20°C で冷凍保存した。なお喀痰については喀痰の 1/5 量の N-アセチルシステインを加え、振盪器を用いて喀痰を溶解し、これを検体と

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. pneumoniae* (26 strains)



	≤0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
AT-2266										1	9	16			
NFLX								1	4	7	11	3			
PPA													1	2	23
NA															26
AMPC	18	6	1		1										

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *H. influenzae* (42 strains)



	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0
AT-2266					42							
NFLX		16	25	1								
PPA								20	20	2		
NA						12	29	1				
AMPC						36	2		1		1	2
CCL								31	10	1		

して用いた。

2) 定量法

濃度測定には大腸菌 Kp 株を検定菌として、またミューラーヒントン培地を検定用培地とする薄層カップ法を用いた。なお標準曲線は血中濃度測定の場合には人血漿標準曲線、尿および喀痰中濃度測定には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で得られた標準曲線を使用した。

3. 臨床症例の検討

1) 対象

対象症例の疾患内訳は急性気管支炎 2 名、慢性気管支炎 5 名、気管支拡張症 6 名、肺気腫 2 名、びまん性汎細気管支炎 1 名の 16 症例・延 22 回の感染エピソードである。

2) 使用方法ならびに使用期間

本剤の投与は、いずれも食後に行い 1 日使用量は 600 mg・3 回に分割投与した。投与期間は 5~10 日間、総量は 2.6~6.0 g であった。

3) 臨床効果判定基準

臨床効果の判定は、自・他覚症状の改善ならびに起炎菌の消失を重視し、その他臨床検査所見の改善を加味して総合的に行った。つまり判定段階を著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 段階に区分した。

II. 実験成績

1. 呼吸器由来の病原菌に対する抗菌力

1) 肺炎球菌 (Fig. 1)

26 株の肺炎球菌に対する MIC 分布は 12.5 µg/ml にピークを持ち 3.13~12.5 µg/ml にあった。本剤の抗菌力は NFLX とほぼ同等で、NA、PPA より優れている。

た。しかし AMPC に比すると、その抗菌力は劣っており AMPC > 本剤 ≧ NFLX > PPA > NA の抗菌力順位であった。

2) インフルエンザ菌 (Fig. 2)

42 株のインフルエンザ菌に対する本剤の MIC 分布は全株 0.20 µg/ml であった。この抗菌力は NA、PPA よりも 2~32 倍高いが、NFLX より 2~8 倍劣っていた。しかし従来より本菌に対して優れた抗菌力を有するとされる AMPC よりも 2~4 倍高い抗菌力を示し、β-lactamase 産生の 4 株に対しても有効であった。その抗菌力順位は NFLX > 本剤 > AMPC > NA > CCL ≧ PPA を示した。

3) 肺炎桿菌 (Fig. 3)

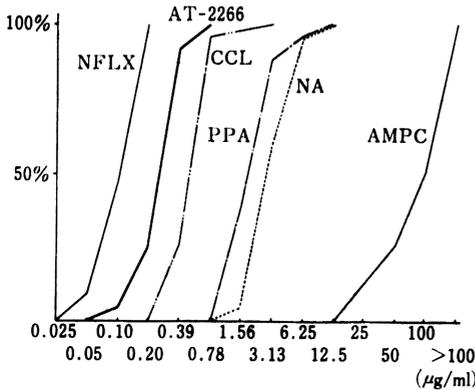
24 株の肺炎桿菌に対する本剤の MIC 分布は 0.39 µg/ml にピークを持ち 0.10~0.78 µg/ml にあった。NFLX より若干劣るものの CCL、PPA、NA、AMPC より優れており、その抗菌力順位は NFLX > 本剤 > CCL > PPA > NA > AMPC であった。また本剤に対する耐性菌は一株も認められなかった。

4) 緑膿菌 (Fig. 4)

30 株の緑膿菌に対する本剤の MIC は 0.78 µg/ml にピークを持ち 0.20~6.25 µg/ml に分布していた。NFLX にはやや劣るものの他の 4 薬剤に比して高い抗菌力を示し、その抗菌力順位では NFLX > 本剤 > PPA > NA > AMPC=CCL であった。

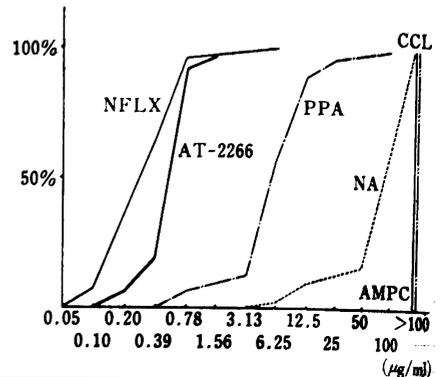
2. 臨床例における血中、尿中および喀痰中濃度

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinically isolated *K. pneumoniae* (24 strains)



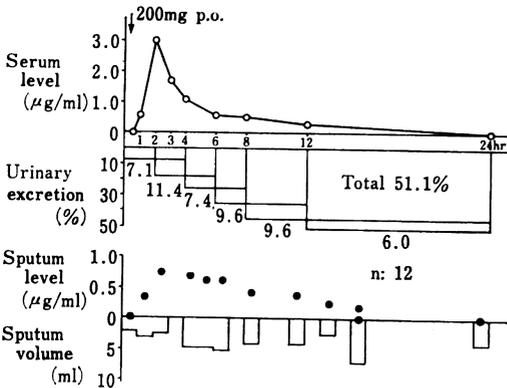
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AT-2266		1	5	16	2								
NFLX	2	9	13										
PPA					9	12	2	1					
NA					1	13	9	1					
AMPC									3	3	6	12	
CCL			6	17	0	1							

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. aeruginosa* (30 strains)



	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AT-2266		2	4	22	1	0	1					
NFLX	2	0	17	10	0	0	1					
PPA			2	0	2	12	11	2	0	1		
NA						1	2	1	1	0	25	
AMPC												30
CCL												30

Fig. 5 Serum, sputum level and urinary excretion of AT-2266 (200 mg p.o.)  
H. Y. 81 y. o. ♂ 57.5 kg Chr. bronchiolitis



慢性呼吸器感染症患者3症例を対象に、本剤を投与して経時的に血中、尿中、喀痰中濃度を測定した。

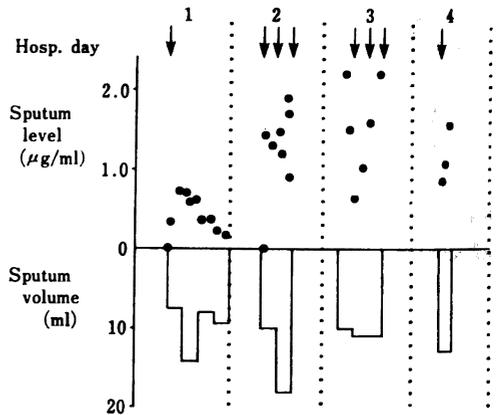
症例1 81歳 男性

びまん性汎細気管支炎。朝食後本剤を200mg投与して24時間の血中・尿中・喀痰中濃度の推移を経時的に測定した(Fig. 5)。

血中濃度：投与後1時間で0.6 μg/ml、2時間で最高値3.0 μg/mlに達し、以後漸減12時間でも0.3 μg/mlの値で半減期は3.3時間であった。

尿中濃度：4~6時間尿で160.6 μg/mlと最も高く、12~24

Fig. 6 Sputum levels of AT-2266 (200mg p.o.)  
H. Y. 81 y. o. ♂ 57.5 kg Chr. bronchiolitis



時間尿でも25.9 μg/mlの濃度が維持されていた。24時間までの尿中回収率は51.1%であった。

喀痰中濃度：24時間に得られた12検体では1時間20分後の喀痰で0.34 μg/ml、2時間半で最高の0.73 μg/ml、以後漸減し16時間後においても0.18 μg/mlの値を示した。Fig. 6は同一患者の第4病日までの喀痰中濃度を示した。第2病日からは200mgを1日3回投与しており、最高2.1 μg/ml、最低でも0.65 μg/mlの高い喀痰中濃度が得られた。

症例2 73歳 女性

Fig. 7 Serum, sputum level and urinary excretion of AT-2266 (200 mg p.o.)  
M. N. 73 y. o. ♀ 36 kg Chr. bronchitis & Cervical spondylosis with myelopathy, 2/3 Gastrectomy

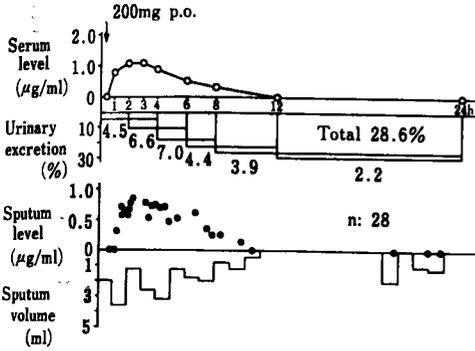
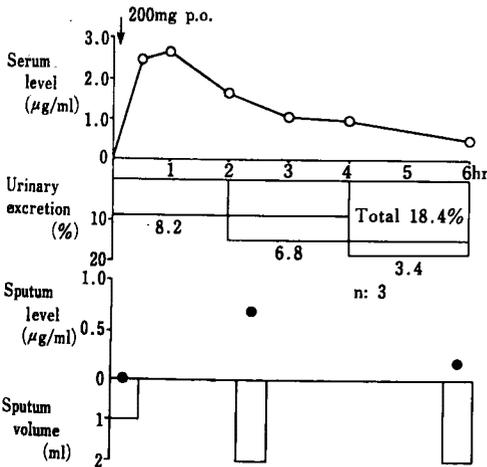


Fig. 9 Serum, sputum level and urinary excretion of AT-2266 (200 mg p.o.)  
H. E. 75 y. o. ♂ 59 kg Silicosis & Chr. bronchitis



慢性気管支炎患者で12年前にビルロート工法による2/3胃切除を施行されている。Fig. 7は本剤を200 mg投与した後の血中・尿中・喀痰中濃度の推移を示した。

血中濃度：症例1に比して低く最高値は2時間，3時間で1.1 µg/ml, 1.0 µg/mlであった。その後漸減し8時間では0.25 µg/ml, 半減期は6時間であった。

尿中濃度：6～8時間で最も高く90 µg/ml, 12～24時間でも11.2 µg/mlであった。しかし尿中回収率は低く24時間で28.6%であった。

喀痰中濃度：24時間中に喀出された28検体について検討した。

Fig. 8 Sputum levels of AT-2266 (200 mg p.o.)  
M. N. 73 y. o. ♀ 36 kg Chr. bronchitis & Cervical spondylosis with myelopathy, 2/3 Gastrectomy

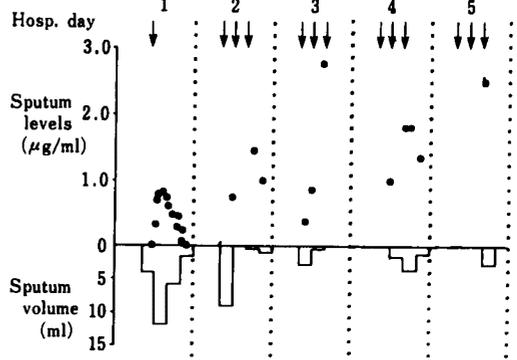
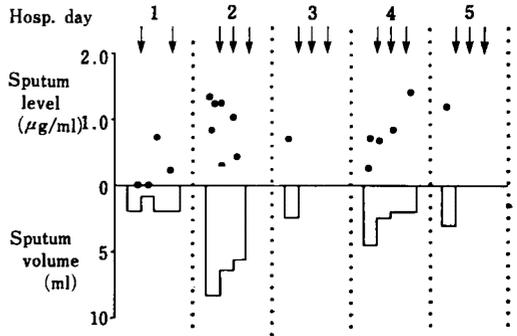


Fig. 10 Sputum levels of AT-2266 (200 mg p.o.)  
H. E. 75 y. o. ♂ 59 kg Silicosis & Chr. bronchitis



2時間で0.8 µg/ml, 6時間まで0.5 µg/ml以上の喀痰中濃度が得られ, 10時間後においても0.16 µg/mlの値を示した。Fig. 8は同一患者の第5病日までの喀痰中濃度を示している。第2病日からは200 mgを1日3回投与しており, 最高2.8 µg/ml, 最低0.39 µg/mlの値が得られた。

症例3 75歳 男性

珪肺症で慢性気管支炎症状を呈している。Fig. 9は本剤を200 mg経口投与させ6時間の血中, 尿中, 喀痰中濃度を示している。

血中濃度：最高値は1時間で2.7 µg/ml, 6時間においても0.3 µg/mlの値を示し, 半減期は2.6時間であった。

尿中濃度：服用後2時間で最高の544 µg/mlの高値を示したが6時間での回収率は18.4%であった。

喀痰中濃度：6時間中喀出された3検体について検討した。

Table 1 Therapeutic results of AT-2266

No.	Name	Sex	Age	B.W.	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dosage (200mg $\times$ 3)	Clinical effect	Side effect
1	M. M.	F	25	51	Acute bronchitis	Bronchial asthma	<i>B. catarrhalis</i> $\rightarrow$ (-) ( $2 \times 10^8$ )	0.025	9 days	Good	None
2	I. T.	F	86	—	Acute bronchitis	Heart failure	<i>S. aureus</i> $\rightarrow$ (-) ( $1 \times 10^7$ )		7 days	Good	None
3-1	M. N.	F	73	36	Chr. bronchitis	Cervical spondylitis	<i>H. influenzae</i> $\rightarrow$ (-) ( $3 \times 10^8$ )	0.1	10 days	Excellent	None
3-2	M. N.	F	73	36	Chr. bronchitis	Cervical spondylitis	<i>P. aeruginosa</i> $\rightarrow$ (-) ( $4 \times 10^7$ )		5 days	Good	None
3-3	M. N.	F	73	36	Chr. bronchitis	Cervical spondylitis	<i>P. aeruginosa</i> $\rightarrow$ (-) ( $2 \times 10^7$ )	0.39	7 days	Good	None
4	Y. H.	F	85	36	Chr. bronchitis	RA. Apo	<i>H. influenzae</i> $\rightarrow$ (-) ( $1 \times 10^8$ )	0.1	6 days	Good	Nausea & Vomiting
5	S. I.	M	73	52	Chr. bronchitis	None	Unknown		7 days	Fair	None
6	H. E.	M	75	59	Chr. bronchitis	Silicosis	Unknown		7 days	Poor	None
7	T. Y.	F	61	37	Chr. bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> $\rightarrow$ <i>S. pneumoniae</i> ( $1 \times 10^7$ ) ( $9 \times 10^7$ )		7 days	Fair	None
8	I. I.	F	74	47	Bronchiectasis	None	<i>E. coli</i> $\rightarrow$ <i>K. pneumoniae</i> ( $3 \times 10^8$ ) ( $4 \times 10^8$ )		7 days	Fair	Soft stool
9	K. S.	F	51	52	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> $\rightarrow$ (-) ( $16 \times 10^8$ ) <i>S. pneumoniae</i> $\rightarrow$ <i>S. pneumoniae</i> ( $4 \times 10^7$ ) ( $6 \times 10^8$ )	0.1	7 days	Fair	None

10-1	T. I.	M	60	49	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> ( $4 \times 10^8$ ) → <i>H. influenzae</i> ( $10 \times 10^7$ )	0.1, 0.39	7 days	Fair	None
10-2	T. I.	M	60	49	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> ( $6 \times 10^7$ ) → <i>H. influenzae</i> ( $4 \times 10^8$ )		7 days	Fair	None
11	I. H.	M	58	49	Bronchiectasis	Old. TB	<i>P. aeruginosa</i> ( $1 \times 10^7$ ) → (-)		7 days	Good	None
12	I. O.	M	40	59.5	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> ( $3 \times 10^7$ ) → (-)		7 days	Good	None
13	K. N.	M	78	43	Bronchiectasis	Old. TB Chr. nephritis	<i>H. influenzae</i> ( $4 \times 10^8$ ) → <i>S. pneumoniae</i> ( $7 \times 10^7$ )		7 days	Fair	None
14-1	T. T.	M	69	69	C P E	Hypothyroidism	<i>H. influenzae</i> ( $2 \times 10^8$ ) → (-)	0.1	7 days	Good	None
14-2	T. T.	M	69	69	C P E	Hypothyroidism	Unknown		7 days	Good	None
15	G. I.	M	60	45	C P E	Old. TB	<i>H. influenzae</i> ( $4 \times 10^8$ ) → (-)		7 days	Good	None
16-1	S. N.	M	71	42	Chr. bronchi- olitis	None	<i>P. maltophilia</i> ( $2 \times 10^7$ ) → <i>P. maltophilia</i> ( $9 \times 10^8$ )	3.13	7 days	Poor	None
16-2	S. N.	M	71	42	Chr. bronchi- olitis	None	<i>P. aeruginosa</i> ( $15 \times 10^7$ ) → <i>P. aeruginosa</i> ( $4 \times 10^7$ )	6.25	7 days	Poor	None
16-3	S. N.	M	71	42	Chr. bronchi- olitis	None	<i>P. aeruginosa</i> ( $1 \times 10^8$ ) → <i>S. pneumoniae</i> ( $8 \times 10^7$ )		5 days	Poor	Nausea

Table 2 Clinical effectiveness of AT-2266

	Case	Infectious episode	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute bronchitis	2	2		2		
Chr. bronchitis	5	7	1	3	2	1
Bronchiectasis	6	7		2	5	
CPE	2	3		3		
Chr. bronchiolitis	1	3				3
Total	16	22	1	10	7	4

2時間で0.7 µg/ml, 6時間で0.22 µg/mlの値を示した。Fig. 10は同一患者の第5病日までの喀痰中濃度を示した。第2病日からは200 mgを1日3回投与しており最高1.4 µg/ml, 最低0.28 µg/mlの値が得られた。

### 3. 臨床治療成績

Table 1に示すごとく急性気管支炎2名 (No. 1, 2), 慢性気管支炎5名 (No. 3~7), 気管支拡張症6名 (No. 8~13), 肺炎腫2名 (No. 14, 15), びまん性汎細気管支炎1名 (No. 17) の16症例・延22回の感染エピソードに対して本剤を使用した。

#### 1) 総合効果判定

Table 2に示すごとく著効1例, 有効10例, やや有効7例, 無効4例であった。以下各疾患別に検討した。

#### a. 急性気管支炎

2症例・2感染エピソードに本剤を使用し, 菌消失, 臨床症状の改善を得, いずれも有効であった。

#### b. 慢性気管支炎

5症例・7感染エピソードに用いた。著効1例, 有効3例, やや有効2例, 無効1例で, 無効例は基礎疾患として塵肺症を合併していた。

#### c. 気管支拡張症

6症例・7感染エピソードに本剤を用いた。有効2例, やや有効5例で, 全例に多少の改善を見た。

#### d. 肺炎腫

2症例・3感染エピソードに用いた。全例に有効であった。

#### e. びまん性汎細気管支炎

1症例・3感染エピソードに使用した。3感染エピソードいずれも無効であった。特に3回目は使用中に肺炎球菌の混合感染を合併し著明な急性増悪が見られた (Fig. 12)。

#### 2) 細菌学的効果判定 (Table 2, 3)

起炎菌の判明した19感染エピソードに関して検討した。

Table 3 Bacterial effects of AT-2266

Organism	Eradicated	Decreased	Persisted	Superinfected
<i>H. influenzae</i>	8		2	
<i>P. aeruginosa</i>	3	1	1	
<i>S. pneumoniae</i>			1	3
<i>K. pneumoniae</i>				1
<i>B. catarrhalis</i>	1			
<i>P. maltophilia</i>			1	
<i>S. aureus</i>	1			
<i>E. coli</i>	1			

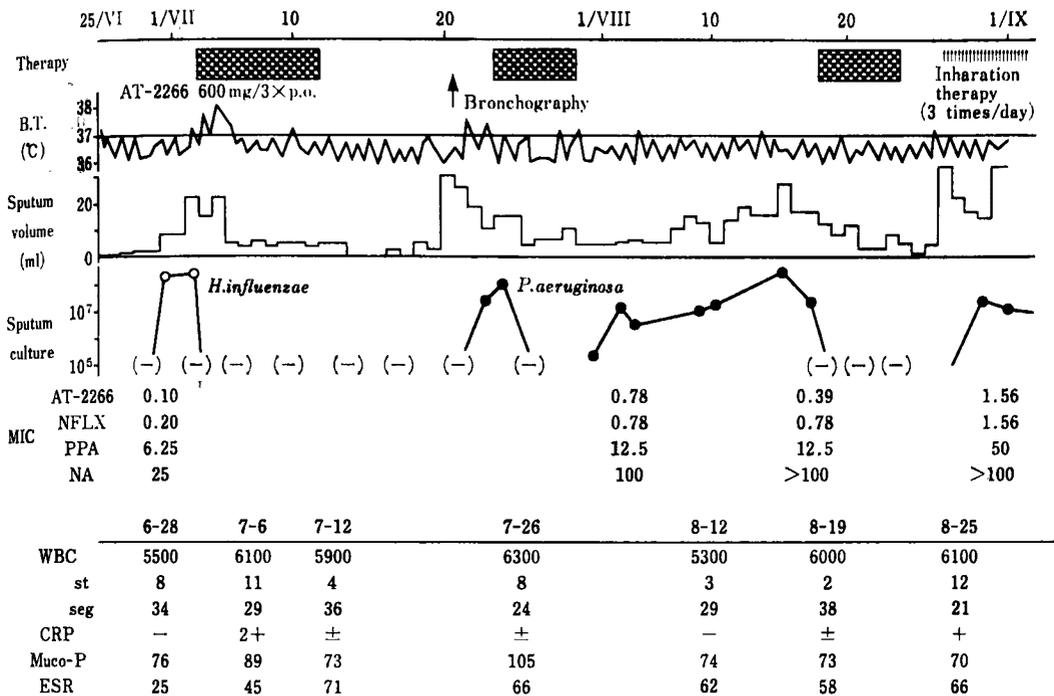
結果は菌の完全消失10例, 1部消失1例, 菌交代3例, 経過中の混合感染1例で, 残りの4例が不変であった。したがって完全消失を有効とした場合の細菌学的効果は10/19=52.6%となる。次に細菌学的無効症例に関して詳細に検討することとした。

1部消失1例は症例No. 9で気管支拡張症患者。インフルエンザ菌と肺炎球菌の混合感染にて, 本剤を使用したところインフルエンザ菌は消失したが肺炎球菌には無効であった。

菌交代をきたした症例はNo. 7, 8, 13の3症例である。No. 8, 13は気管支拡張症患者で本剤使用後それぞれ大腸菌より肺炎桿菌, インフルエンザ菌より肺炎球菌へと菌交代をきたした。No. 7は慢性気管支炎患者で同じくインフルエンザ菌より肺炎球菌への菌交代を見ている。

経過中に混合感染をきたしたNo. 16-3は, びまん性汎細気管支炎患者で, 緑膿菌の単独感染より投与中にさらに肺炎球菌の混合感染が加わり急性増悪をきたしている (Fig. 12)。

Fig. 11 M. N. 73 y. o. ♀ 36 kg Chr. Bronchitis & Cervical spondylosis with myelopathy



細菌叢に変化の見られなかった4症例は、No. 10, 16のそれぞれ2回の感染エピソードである。No. 10は高度の囊胞型気管支拡張症を示す症例でインフルエンザ菌が常に喀出されているが、本剤に対するMICは0.1 µg/ml, 0.39 µg/mlと低い値を示している。したがって、この場合は病巣部への十分な薬剤の移行が無かったことが、無効原因として考えられる。No. 16はびまん性汎細気管支炎患者で、*P. maltophilia*, 緑膿菌が検出されているが、そのMICは3.13 µg/ml, 6.25 µg/mlと高値を示しており抗菌力の点からも本剤は無効であった。

以上に示した細菌学的効果を菌種別にTable 3に示した。インフルエンザ菌, 緑膿菌, 肺炎球菌に関して検討すると、インフルエンザ菌は10株中8株が本剤にて消失し、しかも残りの2株もMICは0.1, 0.39 µg/mlと低く抗菌力の上からは全株に有効であったものと思われる。次に緑膿菌に関して検討すると、菌消失および減少は5株中4株で、80%に本剤の有効性が示され大きな特徴となっている。一方、肺炎球菌に関しては4株全例が無効であり、しかも本剤使用中に3株が菌交代もしくは混合感染として出現している。

4. 副作用

副作用に関する検討としては自・他覚的症状に注目す

ると共に、血液・尿ならびに肝・腎機能に関する検索を行った。本剤使用にてNo. 4, 8, 16の3症例で悪心・嘔吐・軟便等の消化器症状が見られた。しかし、いずれも投薬中止または胃薬投与にて、その症状は改善した。本剤使用前後の諸検査成績をTable 4に示した。検査値上の異常は使用前後で全例において認められなかった。

5. 症例

M. N. 73歳 女性

頻回に気道感染を繰り返す慢性気管支炎患者で、12年前にビルロート工法による2/3胃切除をうけている。Fig. 11に示すごとく、インフルエンザ菌, 緑膿菌の延3回の感染エピソードに本剤を使用し、いずれも著効・有効の成績が得られた。なお本症例に関しては経時的に喀痰中より分離された各細菌についてAT-2266, NFLX, PPA, NAの4薬剤に対するMICを測定した。インフルエンザ菌0.1 µg/ml, 緑膿菌0.39 µg/mlと本剤の抗菌力は強力で、先にFig. 7で示したごとく喀痰中の薬剤濃度が、はるかに各菌のMICより高いことから本剤の有効性が説明される。また現在市販されているPPA, NAに比して本剤の抗菌力は明らかに優れていたが、NFLXとはほぼ同等の抗菌力を示した。

S. N. 71歳 男性

びまん性汎細気管支炎患者で緑膿菌感染を繰り返している。

Table 4 Laboratory findings of each case

No.	RBC ( $\times 10^4$ )		WBC		ESR (mm, 1h)		CRP		GOT		GPT		Proteinuria		BUN		Creatinine	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	393	394	7,200	5,200	57	11	2+	-	10	11	4	6	±	±	10.2	8.3	0.6	0.6
2	443	466	5,900	6,600	25	32	+	+	26	28	22	20	-	-	18.1	17.6	0.9	0.9
3-1	322	339	5,500	5,900	25	71	-	±	20	17	13	9	-	-	18	16	0.7	0.8
3-2	329	334	6,300	5,300	66	62	±	-	16	22	7	12	-	-	11	14	0.8	0.8
3-3	329	322	6,000	6,100	58	66	±	+	19	24	9	11	-	-	14	15	0.9	0.9
4	258	275	3,400	9,500	55	50	2+	2+	14	14	4	2	±	±	19.3	15.1	0.8	0.8
5	412	408	5,300	4,600	22		-	-	26	25	12	10	-	-	16	17	0.9	0.9
6	378	385	6,000	4,700	57	52	-	-	49	30	45	31	-	-	17	13	1.0	1.0
7	377	383	6,800	5,800	84	65	+	±	24	26	15	17			19.1	20.5	1.0	1.0
8	406	392	5,200	5,000			±	±	26	18	7	6	-	±	9.2	16.5	0.5	0.5
9	466	439	4,100	3,800	38	35	-	-	23	13	11	5			15	17	0.9	0.9
10-1	499	477	9,000	9,100	52	42	+	+	19	12	10	10	-	-	11	16	0.8	0.8
10-2	470	474	8,900	6,500	45	27	+	2+	18	21	10	11	-	-	11	11	0.8	0.9
11	459	451	5,100	4,400	36	10	+	±	35	28	25	25	-	-	15.8	13.3	0.9	0.9
12	449	446	7,400	7,500	25		3+	2+	27	27	22	19	-	-	12.4	16.0	1.1	1.2
13	346	359	8,500	8,400	102	94	2+	+	23	28	15	17	卅	卅	13.5	14.0	1.0	1.1
14-1	517	514	7,800	7,800	8	13	±	+	12	25	10	17	±	-	10	12	0.9	1.2
14-2	475	566	9,400	9,500	88	54	6+	+	20	30	16	14	±	±	11	9	1.2	1.1
15		503		6,000	24	7			20	23	16	18	-	-	12.8	15.2	0.9	0.9
16-1	427	401	5,900	8,000	52	63	-	+	25	19	13	11	-	-	11	10	0.7	0.7
16-2	400	430	5,700	8,200	46	51	+	4+	20	24	9	9	-	-	9	10	0.6	0.7
16-3	416	453	5,800	12,700	82	102	2+	2+	24	27	14	14			14	10	0.6	0.7

B: before

A: after

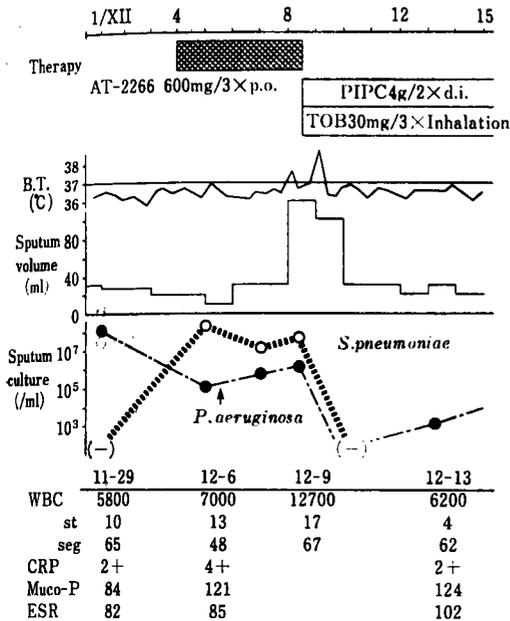
Fig. 12 に示すごとく緑膿菌感染に本剤を使用したところ、肺炎球菌の混合感染を合併し著明な急性増悪症状を呈した。そのため PIPC の点滴および TOB 吸入療法<sup>2)</sup>を施行し、症状の改善を見た。本エピソードは難治性緑膿菌感染症の治療剤としての本剤の限界性を示すものであり、また本剤使用においては肺炎球菌の単独、混合感染および菌交代症に十分な注意を要することを示唆している。

### III. 考 察

慢性呼吸器感染症の四大起炎菌<sup>3)</sup>とされるインフルエンザ菌、緑膿菌、肺炎桿菌、肺炎球菌に対する本剤の

*in vitro* における抗菌力を見ると、インフルエンザ菌、緑膿菌、肺炎桿菌に対しては優れた抗菌力を示すものの、肺炎球菌に対しては十分な抗菌力を有していない。つまり本剤の MIC 分布は、インフルエンザ菌では全例 0.20  $\mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌では 30 株中 28 株が 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下、肺炎桿菌に対しては 24 株全部が 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下と極めて優れた抗菌力を示した。しかし肺炎球菌に関しては 26 株全例が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC 値であった。現在市販されている薬剤と比較すると、インフルエンザ菌、緑膿菌肺炎桿菌に対する抗菌力は、類縁化合物である NFLX

Fig. 12 S. N. 71 y. o. M. 42 kg Chr. bronchiolitis



よりやや劣るものの NA, PPA<sup>4)</sup>より著しく高い。経口βラクタム剤である CCL, AMPC より優れた抗菌力を示している。しかし肺炎球菌に関しては NFLX とほぼ同等, NA, PPA には勝るものの CCL, AMPC にははるかに劣っていた。

次に臨床例における本剤投与時の血中, 尿中, 喀痰中濃度をみると, Fig. 5, 7, 9 に示すごとく 200 mg 投与時の血中濃度は, 投与後 1~2 時間で約 3 μg/ml の高値を示し, 半減期は約 3 時間であった。症例 2 は症例 1, 3 に比して低値を示したが, 本例は 2/3 胃切除術を施行されており, このために低値を示したものと考えられる。喀痰中濃度を見ると胃切除例においても他の 2 例と同様極めて高い値を示し, いずれの症例も血中濃度の推移とよく一致した値を示している。最高血中濃度で最高喀痰中濃度を割って本剤の喀痰中への移行率を見た場合, 症例 1, 2, 3 はそれぞれ 24.3%, 79.8%, 25.9% となる。βラクタム剤では一般に 0.5~2% であることから本剤の血中より喀痰中への移行率が極めて高いことがわかる<sup>5)</sup>。実際の治療で 1日 600 mg・3 分割投与においては, Fig. 6, 8, 10 に示すごとく 0.28~2.8 μg/ml の喀痰中濃度が得られており, 肺の感染病巣においては, さらに高い濃度が得られているものと推測される<sup>5)</sup>。本剤は抗菌力において同系統の NFLX とほぼ同等か, やや劣るとされ, 今回のわれわれの成績でも同様の結果が得られ

た。しかし本剤は NFLX に比して消化管からの吸収が極めて良く, 先にわれわれが報告した NFLX の臨床成績<sup>7)</sup>に比して著しく高い血中, 尿中, 喀痰中濃度を示した。NFLX では 100 mg, 200 mg 投与時の最高血中濃度は 0.22 μg/ml と 0.28 μg/ml, 1日 600 mg・3 分割投与にて最高喀痰中濃度は, びまん性汎細気管支炎患者で 0.37 μg/ml, 肺気腫症例で 0.32 μg/ml であったが, 本剤は 200 mg 投与時の最高血中濃度 3.0 μg/ml, 600 mg・3 分割投与時の最高喀痰中濃度 2.8 μg/ml と, 血中および喀痰中濃度ともに, 実に NFLX に比して 8~10 倍もの高い値を示していた。したがって本剤は実際の臨床治療効果としては NFLX に勝るものと考えられる。

実際に臨床治療成績を見ると Table 2 に示すごとく本剤投与にて多少とも臨床症状の改善を見た症例は 22 症例中 18 例 (81.8%) であった。疾患別にみると急性気管支炎, 肺気腫は成績が良く, 慢性気管支炎, 気管支拡張症はやや成績が悪く, びまん性汎細気管支炎には無効であった。慢性化し病巣に器質的変化の加わった症例での治療成績が落ちることから, 本剤は軽症ないし中等度の急性呼吸器感染症に最も適応があると思われる<sup>8)</sup>。

起炎菌の判明した 19 症例における細菌学的効果をみると Table 1 に示すごとく, 本剤による菌消失は 10 例でその消失率は 52.6% であった。治療経過中に分離された各菌種について検討すると, インフルエンザ菌は 10 株中全株, 緑膿菌は 5 株中 4 株に本剤は有効であった。しかし肺炎球菌 4 株全例に本剤は無効であり, しかもこの内 3 株が本剤使用中に菌交代もしくは混合感染として出現しており, 本菌に対する十分な注意が必要である。

症例 (Fig. 11, 12) に示すごとく, 本剤はインフルエンザ菌, 緑膿菌に対して抗菌力が強く, 経口剤で緑膿菌感染症に有効であることは大きな特徴であると言える。しかし肺炎球菌に無効である点は今後本剤を呼吸器感染症治療薬として用いる場合の大きな問題点となろう。

(試験期間: 昭和 57 年 5 月~昭和 57 年 12 月)

## 文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 喀痰内細菌定量培養法— $\geq 10^7$ /ml の意義—. 日胸疾患誌 16: 77~89, 1978
- 2) 田口幹雄, 隆杉正和, 坂本 翔, 松本慶蔵, 野口行雄: 吸入療法—その後. 臨床成人病 13(5): 821~825, 1983
- 3) 松本慶蔵, 永武 毅: 喀痰細菌学的診断. 総合臨床 30(12): 2896~2901, 1981
- 4) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠他: Pipemidic acid (PPA) の基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 23(9): 2777~2787, 1975
- 5) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山 紘一: 新しい気管支局所採痰法. 日本医事新報 2296: 15~19, 1968

- 6) 松本慶蔵, 横山紘一, 荒井澄夫, 西岡きよ, 中村 隆: 難治性呼吸器感染症と重症細菌感染症の化学療法, PC系抗生物質とCephalosporin C系抗生物質の大量点滴療法, II)基礎的研究。最新医学 25(9): 1915~1921, 1970
- 7) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 土橋賢治, 宮崎昭行, 史尹春美, 野口行雄, 渡辺貴和雄: AM 715に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 29: 370~379, 1981
- 8) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛, 力富直人: 難治性慢性呼吸器感染症における菌交代症とその化学療法デザイン。日内会誌 70(4): 38~49, 1981

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF AT-2266 FOR RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASE

KEIZO MATSUMOTO, KENJI TSUCHIHASHI, HIROSHI SUZUKI, TERUYUKI MIYAZAKI, HITOMI NAKASHIMA, KIWAO WATANABE, YASUJI KAWACHI, TOSHIYUKI KAWANO and JUNKO TSUMESAKA

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Laboratory and clinical studies on AT-2266, a new pyridinecarboxylic analogue, were performed and the following results were obtained.

### 1. Antibacterial activity of AT-2266

Antibacterial activity of AT-2266 against respiratory pathogenic isolates from sputum were as follows: 0.20  $\mu\text{g/ml}$  against *H. influenzae*, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  against *P. aeruginosa*, 0.39  $\mu\text{g/ml}$  against *K. pneumoniae* and 12.5  $\mu\text{g/ml}$  against *S. pneumoniae*.

### 2. Concentration of serum and sputum

AT-2266 200 mg was given to 3 patients and its concentration was followed up for 24 hours. Peak level of serum was about 3  $\mu\text{g/ml}$  at one or two hours, and half time was about 3 hours. The transition of sputum level was in accord with serum level, so it was found that AT-2266 shifted to sputum from serum very easily. When its dose of 200 mg was given 3 times a day, the maximum sputum level was 2.8  $\mu\text{g/ml}$  and minimum level was 0.28  $\mu\text{g/ml}$ . It always continued high sputum level.

### 3. Clinical effects

AT-2266 was given to 22 infectious episodes and clinical effect was found in 18 episodes (81.8%). Especially it was effective for the mild and moderate acute respiratory infectious episodes.

### 4. Bacteriological effects

Bacteriological effects were investigated in 19 infectious episodes. Pathogenic bacteria was completely eradicated in 10 cases (52.6%).

Investigating the kind of bacteria, 8 among 10 strains of *H. influenzae* and 3 among 5 strains of *P. aeruginosa* were eradicated by AT-2266, but not effective for 4 strains of *S. pneumoniae*.