

## AT-2266 の産婦人科領域における基礎的検討と臨床応用成績

松田静治・柏倉 高・野島美知夫・平山博章

順天堂大学産婦人科

江東病院産婦人科

新合成抗菌剤 AT-2266 について、産婦人科領域感染症に対する臨床応用を行った。性器、尿路、化膿巣由来の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* を用いて行った抗菌力試験の結果、本剤は PPA に比べ一段と強い抗菌活性を有し、MIC の peak は 100 倍希釈菌量で *E. coli*, *K. pneumoniae* で  $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ , *P. mirabilis*  $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ , *P. aeruginosa*  $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ , *S. aureus* で  $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$  に認められた。

臨床応用として性器、尿路の感染症 20 例に使用し、全例有効の結果を得た。その主な内訳は菌検出不能の骨盤内感染症 3 例、好気性グラム陽性球菌、嫌気性菌などが分離された外性器膿瘍 6 例、*E. coli* に起因する膀胱炎 7 例などであった。副作用には特記すべきものを見出せなかった。

産婦人科領域における性器、尿路感染症に対して、合成抗菌剤は数多い治療策の一つである。このグループはビリドンカルボン酸系合成抗菌剤で、ナリジクス酸 (NA), ピロミド酸 (PA), ピベミド酸 (PPA), ミロキサシン (MLX), シノキサシン (CINX), ノルフロキサシン (NFLX) が含まれるが、大日本製薬で開発された AT-2266 は最も新しいビリドンカルボン酸誘導体の合成経口抗菌剤である。

本剤は殺菌的に作用し、従来の NA 系薬剤に比し、*in vitro* の抗菌力が一層強まり、緑膿菌、セラチア、バクテロイデスを含むグラム陰性菌やグラム陽性菌に対して、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有している<sup>1</sup>。本剤はまた毒性も低く、安全性の高い薬剤で経口投与でよく吸収される。血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期は 4 ~ 6 時間とされる。また各種組織への移行も良好で、ほとんど代謝を受けず大部分は未変化体のまま尿中に排泄される。今回われわれは本剤について、臨床由来各種細菌に対する抗菌力試験を行うとともに、産婦人科領域における性器感染症や尿路感染症に対する臨床応用を試みたので、その成績を報告する。

## I. 抗菌力試験

産婦人科領域の性器（子宮、腔）、尿路および化膿巣由来の *E. coli* 24 株、*K. pneumoniae* 15 株、*P. mirabilis* 12 株、*S. marcescens* 10 株、*P. aeruginosa* 10 株および *S. aureus* 18 株を用い AT-2266 の抗菌力試験を寒天平板希釈法により行い、MIC を測定し、NFLX、PPA と比較した。なお、測定法は日本化学療法学会標準法に準じて行い、接種菌量は原液（菌量  $10^8/\text{ml}$ ）ならびに 100 倍希釈とした (Table 1~3)。

1) *E. coli*

24 株における AT-2266 の MIC はほとんどの株が

$0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下に分布し、NFLX よりほぼ 1 管程度 MIC が高い成績を得た。一方、PPA では  $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$  に感受性のピークがみられ、本剤に比べると *in vitro* の抗菌活性は弱い。

2) *K. pneumoniae*

15 株における本剤の感受性分布は  $0.2 \sim 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$  を示し、100 倍希釈で  $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$  に MIC のピークが認められ、PPA における MIC のピーク  $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$  に比べて、抗菌力が 4 段階ほど優れていることがうかがわれるが、NFLX よりは MIC が若干高い結果が得られている。

3) *P. mirabilis*

12 株における本剤の MIC は 100 倍希釈で  $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  に分布し、MIC のピークは NFLX より 1 管程度高いが、PPA に比べて抗菌力が優れている。

4) *P. aeruginosa*

10 株の検査では、本剤の MIC は 100 倍希釈で  $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$  に分布し、PPA に比べて優れた抗菌力を本菌に対して示している。

5) *S. marcescens*

10 株における本剤の MIC は  $0.2 \sim 12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  (100 倍希釈) の間に感受性の分布がみられ、PPA に比べて MIC が低い。

6) *S. aureus*

18 株における本剤の MIC は 100 倍希釈で  $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$  に認められ、NFLX の感受性分布と類似しており、PPA における  $12.5 \sim \geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$  (100 倍希釈) に比べて、本菌に対する MIC は一段と低い結果が得られた。

以上、AT-2266 の抗菌力を NFLX、PPA と比べた場合、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* とも本剤の

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

*E. coli* (24 strains)( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

Drugs	Inoculum size	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
AT-2266	$\times 1$			15	9							
	$\times 100$		2	21	1							
NFLX	$\times 1$	2	12	10								
	$\times 100$	4	18	2								
PPA	$\times 1$						8	12	4			
	$\times 100$					1	15	7	1			

*K. pneumoniae* (15 strains)( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

Drugs	Inoculum size	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
AT-2266	$\times 1$			4	7	2	1	1				
	$\times 100$			10	3	1	1					
NFLX	$\times 1$			9	5	1						
	$\times 100$		10	3	2							
PPA	$\times 1$						1	6	6	1	1	
	$\times 100$					4	9	2				

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

*P. mirabilis* (12 strains)( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

Drugs	Inoculum size	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
AT-2266	$\times 1$			5	5	2						
	$\times 100$		1	10	1							
NFLX	$\times 1$		3	6	3							
	$\times 100$	3	8	1								
PPA	$\times 1$						4	6	1	1		
	$\times 100$					2	8	2				

*P. aeruginosa* (10 strains)( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

Drugs	Inoculum size	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
AT-2266	$\times 1$					3	4	2	1			
	$\times 100$				3	6	1					
NFLX	$\times 1$				3	2	3	2				
	$\times 100$		1	7	1	1						
PPA	$\times 1$									3	4	3
	$\times 100$						1	4	2	2	1	

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

*S. marcescens* (10 strains)

(μg/ml)

Drugs	Inoculum size	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
AT-2266	× 1				2	4	1		1	1	1	
	× 100			1	4	3		1		1		
NFLX	× 1			1	4	1		2		1	1	
	× 100			5	2		1	1				
PPA	× 1							4	2	1	1	2
	× 100						2	5		1		2

*S. aureus* (18 strains)

(μg/ml)

Drugs	Inoculum size	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
AT-2266	× 1					3	10	4	1			
	× 100				1	7	9	1				
NFLX	× 1				1	3	9	5				
	× 100				2	6	9	1				
PPA	× 1									1	8	9
	× 100								2	6	6	4

抗菌力は NFLX に若干劣るも PPA よりは *in vitro* の抗菌活性が一段と強く、グラム陽性菌である *S. aureus* においても抗菌力が優れている点が立証された。

## II. 臨床試験

AT-2266 を産婦人科領域の臨床応用として、骨盤内感染症、外性器感染症、産褥乳腺炎など13例、膀胱炎7例の計20例に使用した。なお、本剤の臨床応用期間は昭和57年4月より同年12月までである。投与方法は経口投与で1日量の内訳は200 mg(分2)1例、300 mg(分3)2例、400 mg(分2)4例、600 mg(分3)13例、投与日数は3~7日間である。臨床成績の一覧をTable 4~6に示した。

### 1) 骨盤内感染症

子宮内膜炎2例、子宮付属器炎1例の計3例に本剤を使用した。1日投与量は400~600 mg(分2~分3)、投与日数は4日である。効果判定基準は本剤投与により、主要自・他覚所見が3日以内に消失したものを著効(++)、主要自・他覚所見が3日以内に改善し、その後治癒した場合を有効(+)とし、3日以内に改善の徵候が認められないものを無効とした。以上3例の成績は全例に本剤の効果が認められ有効であった。すなわちこれらの子宮内膜炎、子宮付属器炎では菌検索が不能であったが、本

剤投与後、発熱、下腹痛や子宮体部、子宮付属器の圧痛、抵抗などの自・他覚所見の速やかな消失、改善をみた(Table 4)。

### 2) 産褥乳腺炎

産褥2~3週の乳腺炎患者2例に本剤を1日量600 mg(分3)を投与し、4日間の投与後いずれも有効であった(Table 4)。なお判定基準は1)と同一である。

### 3) 外性器感染症

バルトリン腺膿瘍1例、外陰部膿瘍2例、外陰部痛3例に本剤を使用した。1日投与量は300 mg(分3)、400 mg(分2)、600 mg(分3)各2例ずつで、投与日数は4~7日である。判定基準は自・他覚所見、局所所見の改善度、排膿の状態をもとに1)に準じて著効(++)、有効(+)、無効に分類した。なお小切開を併用した症例は有効以下の評価とした。成績は6例とも有効であったが、症例6、7、8、11は小切開を併用した群である。なお有効例の病巣よりの分離菌は、*S. aureus*、*S. epidermidis*、好気性の *Corynebacterium* や *S. epidermidis* と *Peptococcus* の複数菌である(Table 5)。

### 4) その他

*E. coli* を分離した会陰部膿瘍(症例12)や*S. epidermidis* と *Peptococcus* を分離した臀部膿瘍(症例

Table 4 Clinical effect of AT-2266 No. 1

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Dose			Note	Clinical effect	Side effect
				Daily	Day	Total			
1	E. K.	37	Endometritis (Post abortion)	600 mg (×3)	4	2,400 mg	Lower abdominal pain Tenderness of uterus ↓ (-) W 9,100→6,400	+	-
2	F. G.	38	Endometritis	400 mg (×2)	4	1,600 mg	Fever ↓ Lower abdominal pain ↓ (-) Tenderness of uterus ↓ (-) W 9,400→5,800	+	-
3	K. S.	40	Right adnexitis	600 mg (×3)	4	2,400 mg	Lower abdominal pain → (-) Tenderness, resistance of adnexa ↓ (-) CRP 3 (++) ↓ W 8,600→5,800	+	-
4	R. Y.	19	Puerperal mastitis (Right)	600 mg (×3)	4	2,400 mg	Fever ↓ Mammary pain ↓ Mammary redness and swelling ↓	+	-
5	R. T.	31	Puerperal mastitis (Left)	600 mg (×3)	4	2,400 mg	Fever ↓ Mammary pain ↓ Mammary redness ↓ W 10,100→4,500	+	-

(13) に本剤 1 日 200 mg (分 2)～600 mg (分 3) 投与を小切開と併用し、有効であった (Table 5)。なお判定基準は 3) と同一である。

#### 5) 尿路感染症

本剤を尿路感染症 7 例に使用した。対象はいずれも急性単純性膀胱炎症例である。投与量は 1 日量 600 mg (分 3) 投与群 6 例と 400 mg (分 2) 投与 1 例で、3～7 日間投与し、投与総量は 1,200～4,200 mg である。起炎菌は全例に *E. coli* が分離され、1 例 (症例 16: 4 × 10<sup>4</sup>/ml) を除き初回に尿中菌数が 10<sup>5</sup>/ml 以上証明されている。

臨床効果の判定は尿中細菌の消失、自覚症状の消失・改善、膿尿(尿沈渣所見)をもとに判定し、尿中細菌の消失と自・他覚所見の消失をみたものを有効とした。以上の急性膀胱炎の成績は 7 例とも有効で全例に起炎菌の消失、自覚症状の消失、膿尿の正常化をみた。以上の急性単純性膀胱炎のうち、本剤 3 日投与後の臨床効果を UTI 薬効評価基準にあてはめて調べた 4 例 (症例 14, 15, 19, 20) でみると全例が著効 (症状消失、細菌尿陰性化、膿尿正常化) と判定できた (Table 6)。

#### 6) 臨床成績の総括

以上の成績をまとめると軽症例の骨盤内感染症、産褥乳腺炎や 6 例の外性器感染症 (外陰膿瘍、外陰部癌、バルトリリン腺膿瘍) ならびに会陰部膿瘍、臀部膿瘍計 13 例

では全例に有効 (このうち切開併用 6 例) であった。また、*E. coli* を起炎菌とする膀胱炎 7 例でも全例に本剤の臨床効果と細菌消失効果が認められた。このことは対象がほとんど外来における急性単純性膀胱炎患者であるためであろう。

#### 7) 副作用

本剤の経口投与による胃腸症状などの副作用は認められていない。一部の症例で投与前後の肝機能 (S-GOT, S-GPT), 腎機能 (BUN, 尿蛋白) を検討したが、特に異常所見を認めなかった。

### III. 考 察

近年、ピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤の開発が著しく、1962年のナリジクス酸 (NA) の合成以来、グラム陰性桿菌に抗菌作用を発揮する抗菌剤として、類似化合物の研究が進み、ピロミド酸 (PA) につづき、ピベミド酸 (PPA)、ミロキサシン<sup>2)</sup> では綠膿菌にまで抗菌スペクトラムが拡大し、さらに最近抗菌活性が一段と強いノルフロキサシン (NFLX)<sup>3)</sup> の登場につづき、本剤の出現をみると至った。抗菌範囲の面では本剤と NFLX は綠膿菌、セラチア、嫌気性菌を含めたグラム陰性菌ならびにグラム陽性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと殺菌性を有し、その抗菌力は第 3 世代セフェム剤に匹敵し、第 3 世代の合成抗菌剤ということができよう。

われわれは性器感染症および尿路感染症の主要な起炎

Table 5 Clinical effect of AT-2266 No. 2 (Infection of external genital organ)

Case No.	Name	Age	Diagnosis	organism	Dose			Note	Clinical effect	Side effect
					Daily	Day	Total			
6 Y. Y.	44	Abscess of baltho- lin'gland	<i>Corynebacterium</i> (NA-)	300 mg ( $\times 3$ )	4	1,200 mg		Redness and swelling $\searrow$ (gooses egg sized)	+	-
7 Y. T.	31	Abscess of vulva	<i>S. epidermidis</i> (NA-) <i>Peptococcus</i> (NA-)	400 mg ( $\times 2$ )	4	1,600 mg	(egg sized)	Redness, induration and swelling $\searrow$	+	-
8 S. N.	42	Abscess of vulva	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>Peptococcus</i> (+)	600 mg ( $\times 3$ )	4	2,400 mg		Redness, swelling and pain $\searrow$	+	-
9 M. F.	34	Furuncle of vulva	<i>S. aureus</i> (1.56)	400 mg ( $\times 2$ )	7	2,800 mg		Redness, swelling and pain $\searrow$	+	-
10 A. A.	51	Furuncle of vulva		300 mg ( $\times 3$ )	4	1,200 mg	(head of a little finger sized) $\searrow$		+	-
11 M. A.	31	Furuncle of vulva	<i>S. epidermidis</i> (0.78)	600 mg ( $\times 3$ )	4	2,400 mg	Redness and induration $\searrow$ (head of thurm finger sized)		+	-
12 M. S.	83	Abscess of perineum	<i>E. coli</i> (0.19)	200 mg ( $\times 2$ )	4	800 mg	Abscess $\searrow$ (head of thurm finger sized)		+	-
13 K. K.	47	Abscess of nates	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>Peptococcus</i> (##)	600 mg ( $\times 3$ )	4	2,400 mg	Abscess $\searrow$ (head of thurm finger sized)		+	-

Table 6 Clinical effect of AT-2266 No. 3 (UTI)

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Organism	Dose			Clinical response		Clinical effect	Side effect	
					Before	After	Daily	Day	Total	Before	After	
14	S. I.	35	Acute cystitis	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> /ml (0.19)	—	600 mg (×3)	4	2,400 mg	+	—	+	—
15	S. A.	31	Acute cystitis	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> /ml (NA+) (ABPC-)	—	600 mg (×3)	7	4,200 mg	+	—	+	—
16	M. K.	44	Acute cystitis	<i>E. coli</i> >4 × 10 <sup>4</sup> /ml (NA+)	—	600 mg (×3)	7	4,200 mg	+	—	+	—
17	F. F.	50	Acute cystitis	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> /ml (0.19)	—	600 mg (×3)	6	3,600 mg	+	—	+	—
18	C. T.	31	Acute cystitis	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> /ml	—	600 mg (×3)	4	2,400 mg	+	—	+	—
19	T. I.	67	Acute cystitis	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> /ml	—	400 mg (×2)	4	1,600 mg	+	—	+	—
20	M. N.	42	Acute cystitis	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> /ml	—	600 mg (×3)	6	3,600 mg	+	—	+	—

菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などの臨床分離グラム陰性桿菌に対して、本剤が PPA より優れた抗菌力を有することを立証できた。その他、緑膿菌 (*P. aeruginosa*) に対する強い抗菌作用を指摘できるほか、*S. aureus* に対しても他剤と比較して、本剤の感受性効果は優れたものがある。さらに、われわれが今回実施し得なかった他菌種、たとえばインドール陽性 *proteus* 群や *Enterobacter*, 糖非発酵菌 (*P. cepacia*, *P. maltophilia*, *F. meningosepticum* など) や *H. influenzae* やレンサ球菌の *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* にも本菌の抗菌力のよい点が報告されている。昭和58年6月に第31回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムで本剤の有用性が検討されたが、その際の集計からみても、臨床材料由來の前記各菌種に対する本剤の抗菌力は強力なことが指摘された<sup>1)</sup>。さらに本剤は *N. gonorrhoeae* や各種の嫌気性菌に対しても抗菌作用を発揮することが立証されている。結局本剤の抗菌力は NFLX におよそ類似しているか、あるいはそれより若干高い MIC の分布を示すということができよう。本剤の吸収、排泄については集計発表では 200 mg 1 回経口投与でピークは 1 時間で平均 1.34 μg/ml であり、投与量上用量依存の関係がみられる。尿中排泄も 200 mg 投与時 6 ~ 8 時間で約 60% と良好で、24 時間までの排泄率は約 68% と報告されている<sup>1)</sup>。

臨床成績であるが、骨盤内感染症、外性器感染症、膀胱炎を主な対象疾患とし、今回、外来患者を主とする20例に本剤を使用し、全例有効の成績を得たが、経口剤という本剤の特色からみて上記の感染症で軽症ないし中等度感染症が本剤の主な治療対象であるということができよう。副作用については今回の治療では経験しなかった。

### 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
- 2) 松田静治, 柏倉 高, 丹野幹彦: 産婦人科領域における AB-206 の臨床応用。Chemotherapy 26 (S-4): 365~371, 1978
- 3) 松田静治, 柏倉 高, 丹野幹彦, 福田 勝, 鈴木正明, 清田明憲, 古谷 博: 産婦人科領域における AM-715 の臨床応用。Chemotherapy 29 (S-4): 705~714, 1981

## FUNDAMENTAL STUDY AND CLINICAL RESULTS OF AT-2266 IN THE OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL FIELD

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA, MICHIO NOJIMA and HIROYUKI HIRAYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

AT-2266, a new synthetic antimicrobial agent, was clinically used for the treatment of obstetric and gynecological infections. Antibacterial activity tests were performed using *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* and *S. aureus*, which were isolated from the genitalia, urinary tract or pyogenic foci. It was found that AT-2266 was more active than PPA. The peak MIC was 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  against *E. coli* and *K. pneumoniae*, 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  against *P. mirabilis*, 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  against *P. aeruginosa*, and 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  against *S. aureus*.

Clinically, this drug was used in 20 cases of genital or urinary tract infections, and it was found good in all cases. The breakdown of predominant cases was as follows: 3 cases of intrapelvic infections from which no organisms could be detected, 6 cases of abscesses of the external genitalia from which aerobic gram-positive cocci and anaerobes were isolated, and 7 cases of cystitis caused by *E. coli*. No side effects of note were found.