

## 産婦人科領域における AT-2266 の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・中山雅人・三好敏裕・藤原通久・白藤博子・内田昌宏

川崎医科大学産婦人科学教室

新合成抗菌剤 AT-2266 の抗菌作用、胎盤通過性、乳汁移行性ならびに臨床成績について検討した。

当教室保存の各種臨床分離株に対する感受性分布において、AT-2266 は PPA, NA に比較して 3～8 管強い抗菌力を示し、NFLX と比較しては同程度ないしは 1～2 管弱い抗菌力を示した。

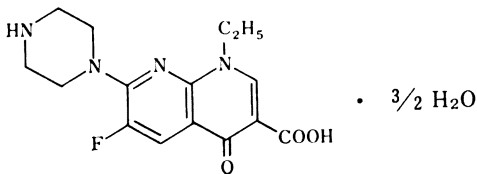
母体に 100 mg を単回経口投与した時の臍帯血清中濃度は、投与後 1 時間 30 分から 7 時間まで検出され 0.15～0.38  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。この濃度は同時刻の母体血清中濃度の約 80% に相当した。

羊水中濃度は投与後 4 時間 15 分から検出され、6 時間後に 1.10  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示した。娩出後の新生児への残存はまったく認められなかった。乳汁中濃度は投与後 3 時間でピーク値 0.51  $\mu\text{g/ml}$  に達したが、6 時間後では 6 割の症例において検出されなかった。

臨床成績では膀胱炎 17 例、腎盂腎炎 2 例の計 19 例に AT-2266 1 回 100～200 mg を 1 日 2～3 回、2～5 日間経口投与した。効果判定不能の 4 例を除く、15 例において、著効 5 例、有効 10 例で有効率 100% の成績を得た。副作用ならびに検査値異常は、19 例全例において全く認められなかった。

AT-2266 は大日本製薬株式会社総合研究所で開発された新しい Pyridonecarboxylic acid 誘導体で、Fig. 1 に示す化学構造式を有する経口合成抗菌剤である。本剤はグラム陽性・陰性菌に対して広いスペクトラムを有し、その抗菌力は同系統の中では強い部類に属し、とりわけ動物における試験で優れた感染防禦効果を示すことが知られている。

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



今回、本剤について産婦人科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行ったので、その成績について報告する。

## I. 基礎的検討

## 1. 細菌学的検討

## 1) 試験方法

当教室保存の性器感染症分離株 *S. aureus* 50 株、*E. coli* 50 株、*K. pneumoniae* 50 株、*P. mirabilis* 50 株、*P. vulgaris* 25 株、*S. marcescens* 50 株(本菌は尿路感染症のみ)、*P. aeruginosa* 50 株に対する AT-2266 の最小発育阻止濃度 (MIC) を Norfloxacin (NFLX)、Pipemi-

dic acid (PPA) および Nalidixic acid (NA) と比較して、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>により測定した。接種菌量は  $10^6$  cells/ml とした。

## 2) 試験成績

各臨床分離株に対する感受性分布を Fig. 2～8 に示した。

*S. aureus* に対する AT-2266 の MIC は 0.39～3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  で NFLX より 1 管、PPA より 5 管、NA より 6 管ほど優れた抗菌力を示した。

*E. coli* に対しては 0.05～1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは 0.10  $\mu\text{g/ml}$  で NFLX と同程度、PPA より 4 管、NA より 5 管ほど優れていた。

*K. pneumoniae* に対しては 0.10～3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは 0.20  $\mu\text{g/ml}$  で PPA より 3 管、NA より 4 管ほど優れていたが、NFLX より 1 管ほど劣っていた。

*P. mirabilis* に対しては 0.20～3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは 0.39  $\mu\text{g/ml}$  で PPA より 3 管、NA より 4 管ほど優れていたが、NFLX より 2 管程度劣っていた。

*P. vulgaris* に対しては 25 株すべてが 0.20  $\mu\text{g/ml}$  に MIC を示し、PPA, NA よりも 4 管ほど優れていたが、NFLX よりは 2～3 管ほど劣っていた。

*S. marcescens* に対しては 0.20～50  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは 0.20  $\mu\text{g/ml}$  で NFLX と同程度、PPA,

Fig. 2 *S. aureus* : Sensitivity distribution of clinical isolates

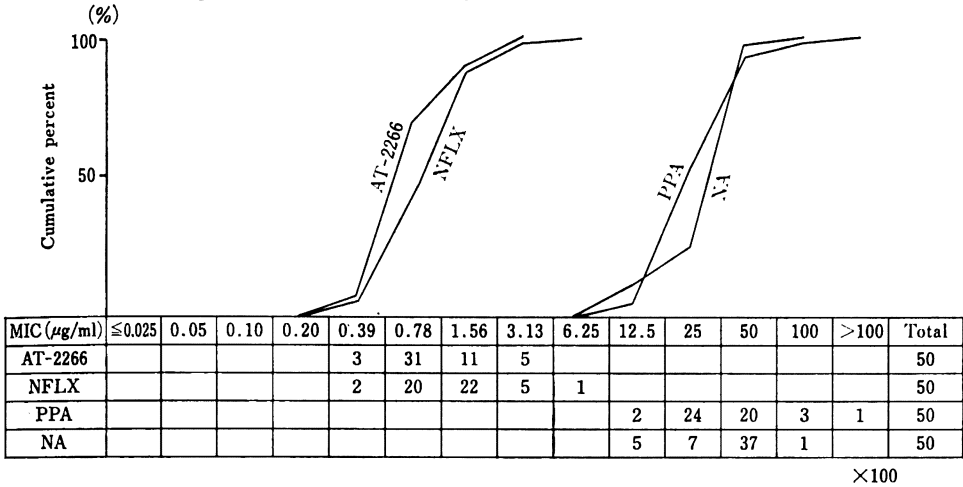


Fig. 3 *E. coli* : Sensitivity distribution of clinical isolates

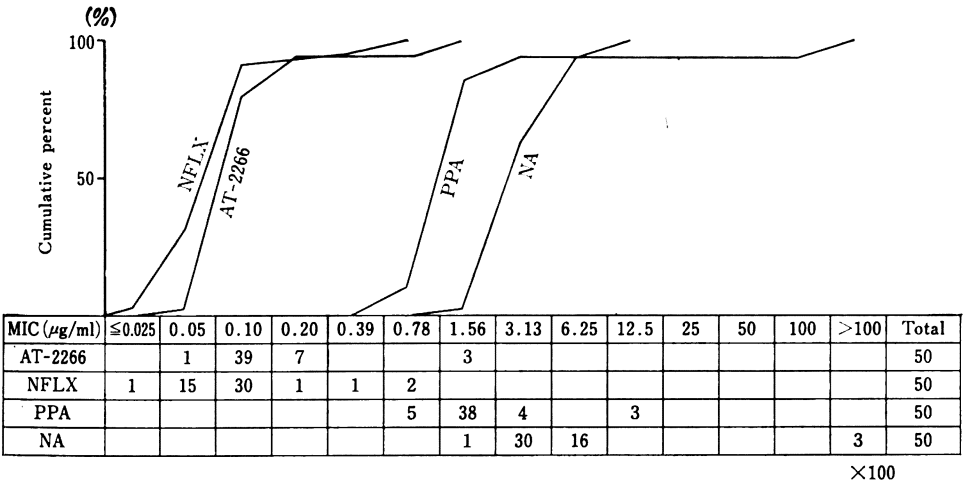


Fig. 4 *K. pneumoniae* : Sensitivity distribution of clinical isolates

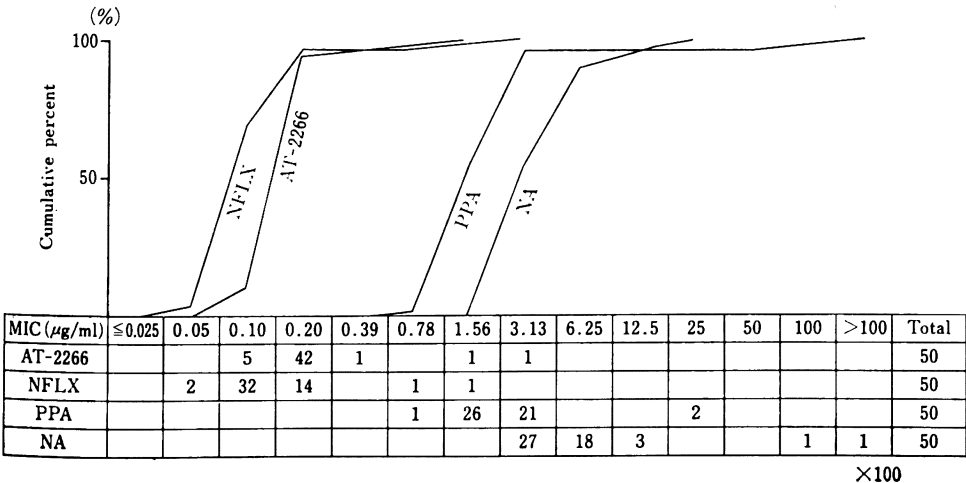


Fig. 5 *P. mirabilis* : Sensitivity distribution of clinical isolates

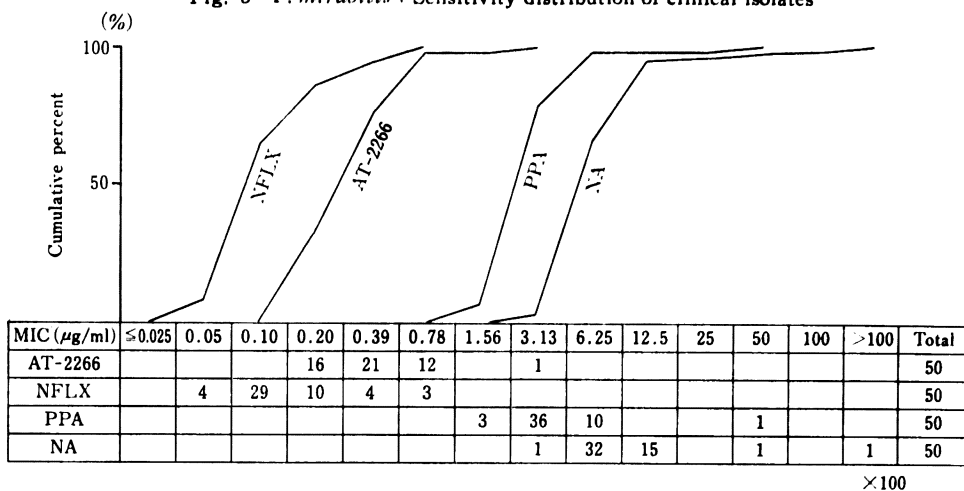


Fig. 6 *P. vulgaris* : Sensitivity distribution of clinical isolates

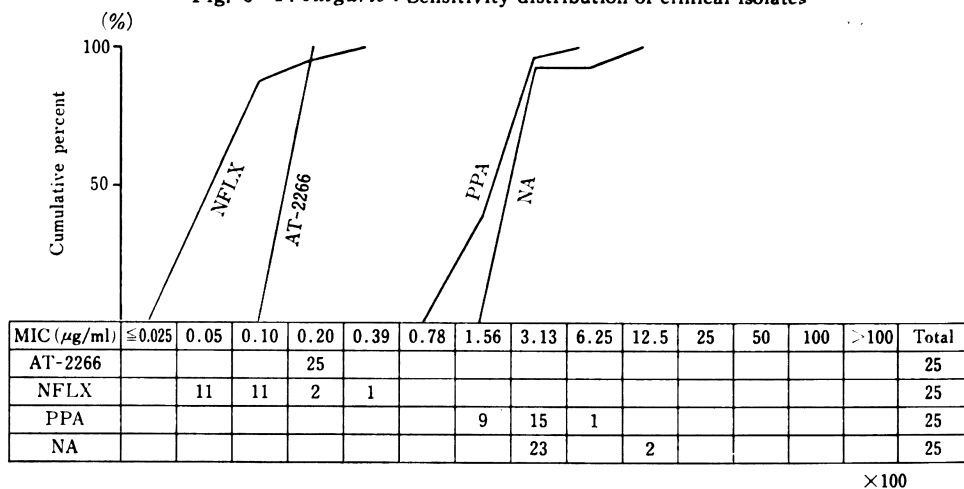


Fig. 7 *S. marcescens* : Sensitivity distribution of clinical isolates

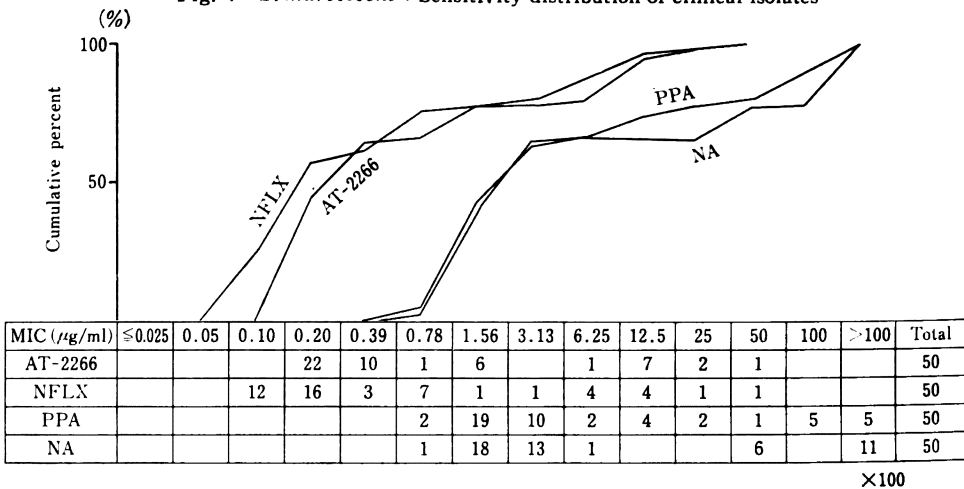


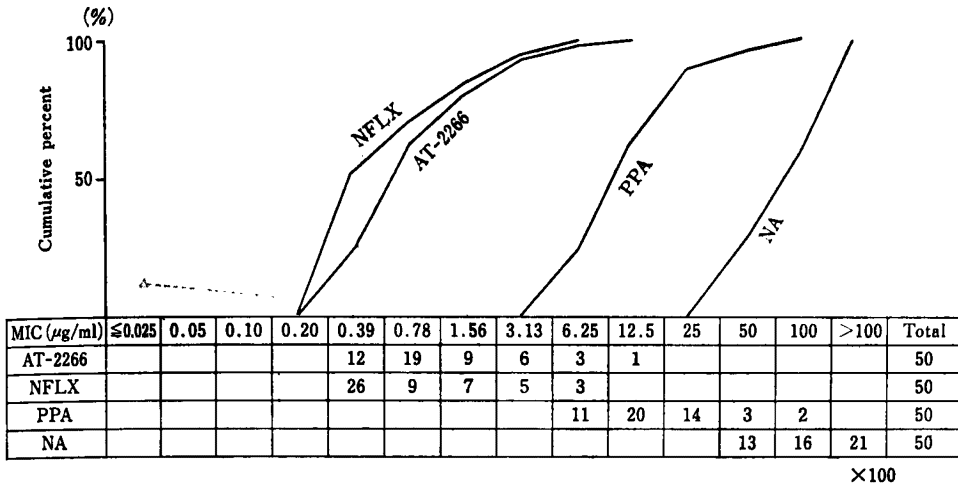
Fig. 8 *P. aeruginosa*: Sensitivity distribution of clinical isolates

Table 1 Concentration of AT-2266 in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid (100 mg, po)

Case No.	Time after administration	Concentration of AT-2266 (μg/ml)		
		Maternal serum	Umbilical serum	Amniotic fluid
1	11'	0	0	—
2	17'	0	0	0
3	20'	0	0	0
4	35'	0	0	0
5	43'	0	0	—
6	48'	0	0	0
7	57'	0	0	0
8	1° 3'	0	0	0
9	1° 12'	trace	0	0
10	1° 19'	0	0	0
11	1° 23'	0.48	0.38	0
12	1° 37'	0.40	0	0
13	2° 30'	0.45	0.15	0
14	4° 15'	0.40	0.31	0.40
15	4° 44'	0.41	0.32	0.62
16	5° 6'	0	0	0.46
17	5° 25'	trace	trace	0.25
18	5° 39'	0.29	0.25	0.37
19	6° 0'	0.28	0.26	1.10
20	6° 5'	0.32	0.26	0.59
21	6° 56'	0.25	trace	trace
22	7° 6'	0.34	0.26	0.62
23	8° 47'	0	0	0.65

NA よりも 3 管ほど優れていた。

*P. aeruginosa* に対しては 0.39~12.5 μg/ml に分布し、そのピークは 0.78 μg/ml で PPA より 4 管、NA より 8 管ほど優れていたが、NFLX よりは 1 管ほど劣っていた。

## 2. 胎盤通過性と母乳移行

### 1) 試験方法

産婦または授乳期婦人に AT-2266 100 mg を単回経口投与した時の母体血清、臍帯血清、羊水、新生児血液および母乳中への移行について検討した。

濃度測定は *E. coli* Kp 株を検定菌とし、Mueller-Hinton 培地 (栄研) を用いて薄層カップ法で行った。母体血清、臍帯血清、羊水、乳汁中濃度の測定限界は 0.25 μg/ml であったが、新生児血は全血で測定したので 0.5 μg/ml が測定限界であった。

臍帯血および羊水はその性質上、同一被験者から経時的に採取することができないので個々の症例について測定した。

### 2) 試験成績

#### ① 母体血清、臍帯血清および羊水移行

Table 1 および Fig. 9 に投与後 11 分~8 時間 47 分に採取測定した 23 例の母体血清、臍帯血清および羊水中濃度

※ Table 1 の 注記

Method: Thin-layer cup method

Diluent: 1/15 M phosphate buffer (pH 7.0)

Test organism: *E. coli* Kp

\* Each value in the table was obtained from an individual case.

Fig. 9 Concentration of AT-2266 in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid (100 mg, po)

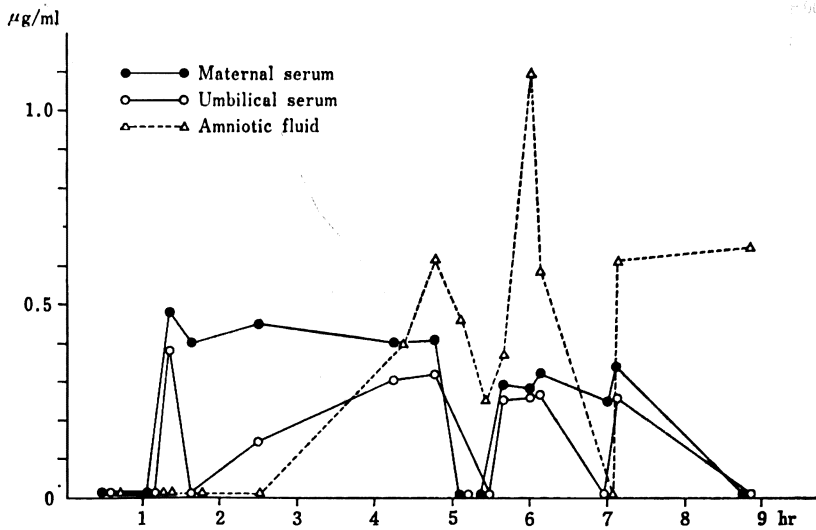


Table 2 Whole blood concentration of AT-2266 in neonates after 100 mg po in the mothers before partus

Case No.	Time after administration	Umbilical serum	Time after labour (hr)				
			3	6	9	12	24
7	56'	0	0	0	—	0	0
12	1° 37'	0	0	0	0	0	
15	4° 44'	0.32	0	0	0	0	
18	5° 39'	0.25	0	0	0	—	
20	6° 5'	0.26	0	0	0	0	
22	7° 6'	0.26	0	0	0	0	
23	8° 47'	0	0	0	0	0	

(µg/ml)

Table 3 Transfer of AT-2266 into mother's milk after 100 mg po

Case No.	Time after eating	Time after administration (hr)					
		1	2	3	4	5	6
24	1° 30'	0	0.31	0.75	0.59	0.43	0.28
25	1° 40'	0	0.91	0.68	0.56	0.43	0.31
26	1° 30'	0	0	0.48	0.32	trace	0
27	3° 0'	0.62	—	0.31	0	0	0
28	2° 0'	0	0.41	0.32	trace	0	0
Mean		0.124	0.408	0.508	0.294	0.172	0.118
SE		0.124	0.189	0.090	0.129	0.105	0.072

(µg/ml)

の成績を示した。

被験者の例数が少ないため、Fig. 9 に示すような変則的な曲線になっているが、AT-2266 100 mg 単回経口投与後の母体血清中濃度のピークは1時間23分～4時間44分にあると思われ、その時の濃度は0.40～0.48 µg/mlであった。臍帯血清中濃度は母体血清中濃度と似た推移を示しており、その濃度は母体血清と同程度ないしはやや低い値を示した。母体血清、臍帯血清ともに9時間後では、AT-2266 は検出されなかった。

羊水中濃度は母体血清、臍帯血清よりも遅れて4時間15分から測定可能となり、6時間後にピーク濃度の1.10

µg/ml に達した。7, 9時間後でも0.62～0.65 µg/ml の値を示した。

### ③ 新生児残存濃度

7例について検討した成績を Table 2 に示した。7例中4例の分娩時の臍帯血清中濃度は0.25～0.32 µg/mlであったが、分娩後24時間までにAT-2266 が検出された新生児は1例もなかった。

### ④ 母乳移行

5例について検討した成績を Table 3 および Fig. 10 に示した。食後1時間30分～3時間にかけて、AT-2266 100 mg を服用した時の乳汁中濃度は、5例の平均では3

Table 4 Clinical effects of A.T.-2266 on infections in the field of obstetrics and gynecology

Case No.	Age	Diagnosis	Causative organism	Sensitivity (disk)	Treatment			Effect	Side effect	Remark (count)
					mg x time /day	Day	Total (g)			
1	73	Acute cystitis (Post ope. infection of myoma uteri)	<i>E. coli</i>	ABPC(##), CEZ(##) GM (##), NA (##)	100 x 2	5	1.0	++	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
2	34	Acute cystitis (Post ope. infection of endometriosis)	<i>S. faecalis</i> GPC	ABPC(##), CEZ(##) GM (##)	100 x 2	5	1.0	+	-	10 <sup>5</sup> /ml → 8 x 10 <sup>5</sup> /ml NF-GNB
3	41	Acute cystitis (Post ope. infection of endometrium cancer)	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(##) GM (##), NA (##)	200 x 2	3	1.2	++	-	10 <sup>5</sup> /ml → <10 <sup>4</sup> /ml GPC
4	53	Acute cystitis (Post ope. infection of cervix uteri)	<i>S. faecalis</i>	ABPC(##), CEZ(##) GM (##)	100 x 2	5	1.0	+	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
5	25	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(##) GM (##), NA (-)	100 x 3	3	0.9	++	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
6	23	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(##) GM (##), CP (-)	100 x 3	3	0.9	++	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
7	53	Acute cystitis	<i>Klebsiella</i> sp.	ABPC(+), CEZ(##) GM (##), NA (-)	100 x 3	2	0.6	++	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
8	43	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC(##), CEZ(##) GM (##), NA (##)	100 x 3	5	1.5	+	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
9	40	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(##) GM (##), NA (+)	100 x 3	5	1.5	+	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml

Table 4 (Continued)

Case No.	Age	Diagnosis	Causative organism	Sensitivity (disk)	Treatment			Effect	Side effect	Remark (count)
					mg x time /day	Day	Total (g)			
10	50	Acute cystitis	<i>S. epidermidis</i>	ABPC(##), CEZ(##) GM (##)	100 x 3	5	1.5	+	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
11	55	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(##) GM (##), NA (##)	100 x 2	5	1.0	+	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
12	69	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC(##), CEZ(##) GM (##), NA (##)	100 x 2	5	1.0	+	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
13	79	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC(##), CEZ(##) GM (##), NA (##)	100 x 2	5	1.0	+	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
14	51	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC(##), CEZ(##) GM (##), NA (+)	100 x 3	5	1.5	+	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
15	56	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC(##), CEZ(##) GM (##), NA (##)	100 x 2	5	1.0	+	-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
16	49	Acute cystitis (Post op. infection of myoma uteri)	<i>S. faecalis</i> <i>C. freundii</i>		100 x 2	5	1.0		-	10 <sup>5</sup> /ml → 0/ml
17	55	Pyelonephritis (Post op. infection of cervix uteri)	-		200 x 2	3	1.2		-	
18	27	Pyelonephritis	-		100 x 2	5	1.0		-	
19	38	Acute cystitis	-		100 x 2	5	1.0		-	

Table 5 Laboratory findings of before and after administration of AT-2266 (B: before A: after)

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )		Hg (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet ( $\times 10^4$ )		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (mU/ml)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	348	370	11.9	12.0	35.8	35.6	5,100	6,200	22.6	22.9	43	42	60	66	93	97	19	25	0.7	0.8
2	336	337	10.2	10.0	29.5	29.4	9,800	7,600	38.4	32.1	12	15	10	14	42	40	11	10	0.6	0.6
3	271	302	7.9	8.5	23.9	26.6	8,500	5,600	8.9	7.4	17	10	26	10	69	47	15	14	0.6	0.6
4	420	392	13.3	12.1	38.6	34.9	11,200	4,700			14	14	12	12	78	70	16	16		
7	380	377	12.1	11.9	37.3	36.5	10,900	5,700	16.0	21.0	15	19	12	17	58	55	20	18	0.7	0.7
9	362	364	10.9	10.7	33.4	33.5	7,100	7,100			12	16	10	8	39	41	15	17		
10	422	418	13.9	13.6	39.1	39.1	12,400	5,700			12	14	20	20	28	34	14	18	0.8	1.0
11	403	388	13.3	12.8	37.7	35.6	10,800	5,100	15.0	25.0	15	14	16	15	58	57	22	17		
12	478	456	13.8	13.1	39.9	38.0	5,800	5,000			16	19	17	16	61	58	14	13		
13	453	455	14.2	14.0	41.3	41.0	8,600	7,400			22	19	15	13	51	54	13	15		
14	410	421	12.9	13.1	36.6	38.1	3,900	4,200			44	40	50	35	80	78	10	9	0.8	1.0
16	368	350	11.1	10.6	32.6	31.6	6,300	6,900	33.1	28.4	11	9	16	10	72	53	12	12	0.6	0.5
17	386	347	12.2	10.9	35.4	31.9	9,200	5,400	19.3	22.6	17	12	15	14	77	60	15	11	0.6	0.3
18	377	388	10.4	10.6	31.3	31.9	5,100	4,400	23.0	22.0	14	12	13	12	49	50	18	18	0.7	0.6
19	396	400	11.4	11.6	33.2	34.1	5,100	7,000			16	13	17	9	42	40	14	16		



時間後にピークに達し、その時の濃度は $0.51 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ であった。6時間後では5例中3例において、AT-2266は検出されなかった。

### 3. 臨床的検討

#### 1) 対象および方法

昭和57年4月から同年11月までに当科を受診した女性の感染症患者19例を対象とした。症例の内訳は急性膀胱炎17例、腎盂腎炎2例で、AT-2266を1回100~200mgで1日2~3回、2~5日間経口投与した。

効果判定は次の基準によった。

著効(++)：主要自・他覚症状が3日以内に著しく改善し治癒に至った場合。

有効(+)：主要自・他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合。

無効(-)：主要自・他覚症状が3日以上経過しても改善されない場合。

#### 2) 臨床効果

臨床成績を一括してTable 4に示す。

投与前の菌数が $10^8$  cells/mlの1例と起炎菌が検出されなかった3例を除く15例について、上記判定基準に従って判定した結果、著効5例、有効10例で有効率100%の成績であった。

起炎菌として、*E. coli*が11株、*S. faecalis*が3株、*S. epidermidis*、*Klebsiella* sp.、*C. freundii*、GPCが各々1株が検出されたが、すべて投与後には消失した。投与後出現菌としてはNF-GNB、GPC各々1株が認められた。

#### 3) 副作用

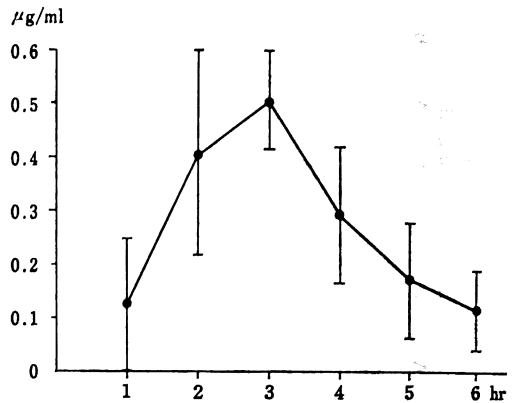
副作用は19例全例に認められなかった(Table 4)。本剤投与前後の臨床検査値をTable 5に示した。本剤投与によると考えられる検査値の異常は認められなかった。

## II. 考 察

新しいPyridonecarboxylic acid誘導体であるAT-2266について、産婦人科領域における有用性を基礎的ならびに臨床的に検討を行った。

AT-2266は*P. aeruginosa*および*S. marcescens*を含むグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を示すといわれている<sup>1)</sup>が、当教室保存の臨床

Fig. 10 Transfer of AT-2266 into mother's milk after 100 mg po (mean  $\pm$  SE of five cases)



分離株の成績でも*S. aureus*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*に対して強い抗菌力を示した。

胎盤通過性についての検討では、AT-2266は母体血清の約80%が臍帯血清に移行した。また、羊水中には母体血清よりも高い濃度が移行しており、胎児の子宮内感染の予防および治療への可能性を示唆する成績であった。しかしながら、娩出後の新生児への残存はまったく認められなかった。一方、乳汁中には血清中と同程度の濃度が移行しているが、1日の哺乳量から考えて授乳期の婦人に対する投与は量的には心配はないものと考えられる。

臨床効果についてみると、尿路感染症19例中、効果判定の対象となった15例に対して著効5例、有効10例で有効率100%の成績であった。また、副作用および臨床検査値の悪化を認めなかったことより、本剤は外来使用に有用性が極めて高い薬剤と思われる。

## 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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法(1968年制定、1974年改定)。Chemotherapy 23: 1~2, 1975

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDY OF AT-2266 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, MASATO NAKAYAMA, TOSHIHIRO MIYOSHI,  
MICHIHISA FUJIWARA, HIROKO SHIRAFUJI and MASAHIRO UCHIDA  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Kawasaki Medical School

AT-2266, a new synthetic antibacterial agent, was evaluated for its antibacterial activity, placental transport, transmission in breast milk, and clinical efficacy.

The MICs of AT-2266 for clinical isolates preserved in our laboratory were about 8 to 64 times lower than those of PPA and NA, about 2 to 4 times higher than or equal to those of NFLX.

When a single dose of 100 mg of AT-2266 was administered to maternal bodies, the serum concentrations of the drug in the umbilical serum ranged from 0.15 to 0.38  $\mu\text{g}/\text{ml}$  during the period of 1.5 to 7 hours after administration. These concentrations corresponded to approximately 80% of those in the maternal serum determined simultaneously.

The drug began to appear in amniotic fluid  $4\frac{1}{4}$  hours after administration. The amniotic level of the drug reached a peak of 1.10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 6 hours. No transfer to neonates was found. The concentration of the drug in breast milk reached a peak of 0.51  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 3 hours after administration, and the drug was not detected in 60% of cases at 6 hours.

In a clinical study, AT-2266 was administered orally in doses of 100~200 mg twice or three times daily for 2 to 5 days to a total of 19 patients, i. e. 17 with cystitis and 2 with pyelonephritis. With exceptions of 4 unassessable cases, of the remaining 15 cases, 5 cases exhibited excellent responses and 10 cases good responses. The success rate was 100%. No side effects were encountered in any of the 19 cases.