

尿路感染症に対する AT-2266 の使用経験

丸 彰夫・中西正一郎

北海道大学医学部泌尿器科

新しく開発された Pyridonecarboxylic acid 誘導体の合成抗菌剤 AT-2266 を尿路感染症19例に使用して以下の結果を得た。

- 1) 急性単純性膀胱炎7例に対する臨床成績は著効5例、有効2例で100%の有効率であった(300 mg 分3, 3~5日間投与)。
- 2) 慢性複雑性尿路感染症12例に対する成績は、著効5例、有効5例、無効2例で、83.3%の有効率であった(600 mg 分3, 5~7日間投与)。
- 3) 細菌学的効果では、急性単純性膀胱炎で分離された7株すべてが消失、複雑性尿路感染症では21株中19株が消失、90.5%の消失率であった。
- 4) 副作用は19例中1例に胃腸障害を認めた。

Pyridonecarboxylic acid 誘導体の一つである AT-2266 は、大日本製薬総合研究所で開発された新しい合成抗菌剤で Fig. 1 に示す構造を有する。

本剤は殺菌的に作用し、グラム陽性菌・陰性菌に対して抗菌力を示す広域合成抗菌剤で、その抗菌力はこの系統の薬剤の中でも優れており、動物における基礎試験ですぐれた感染防禦効果を示すとされている¹⁾。

今回、われわれは本剤の提供を受け、急性および慢性の尿路感染症に投与して若干の知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

昭和57年4月より同年11月までに北海道大学医学部泌尿器科を受診した尿路感染症19例(外来15例, 入院4例)に対して本剤を使用した。性別では男性4例, 女性15例, 年齢は18歳~86歳で、その内訳は急性単純性膀胱炎7例, 慢性複雑性尿路感染症12例であった。

投与方法は、急性単純性膀胱炎では1回100 mg を1日3回, 3~5日間投与, 複雑性尿路感染症では1回200 mg を1日3回, 5~7日間経口投与した。

臨床効果の判定は、投与期間等で UTI 薬効評価基準を満す症例が少ないため、以下に示す判定基準を作成して行った。

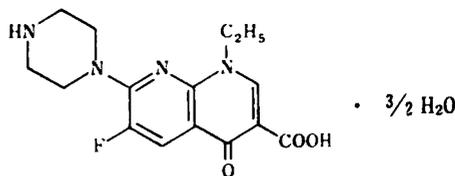
(1) 急性単純性膀胱炎

著効 (Excellent) : 自覚症状・膿尿・細菌のいずれもが消失したもの

有効 (Good) : 自覚症状の消失, 膿尿の消失または著しい減少のうち, いずれか1項目が認められ, かつ細菌が消失したもの

やや有効 (Fair) : 自覚症状・膿尿・細菌の3項目のうち, いずれか1項目のみが消失したもの

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



無効 (Poor) : 3項目とも消失しないもの

(2) 慢性複雑性尿路感染症

著効 (Excellent) : 膿尿が消失または著しく減少し, 細菌が消失したもの

有効 (Good) : 膿尿が減少し, 細菌が消失したもの
 やや有効 (Fair) : 膿尿は不変であるが, 細菌が消失したもの, または膿尿の消失ないし著しい減少を認めるが細菌が存続するもの

無効 (Poor) : 膿尿, 細菌共に改善を認められないもの
 分離菌の MIC は, 群馬大学医学部微生物学教室にて日本化学療法学会標準法に従って測定した。

II. 成績

Table 1 に示すように急性単純性膀胱炎7例の総合効果は著効5例, 有効2例で、有効率は100%であった。

AT-2266 の急性単純性膀胱炎に対する細菌学的効果を Table 2 に示した。投与前に検出された *E. coli* 5株, *S. saprophyticus* 2株はすべて消失した。また投与後に新たに出現した菌は認められなかった。

MIC と細菌学的効果の関係 (Table 3) をみると、すべてが 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

慢性複雑性尿路感染症12例の成績を Table 4 に示した。

Table 1 Clinical summary of simple UTI cases treated with AT-2266

No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
			Underlying condition				Dose (mg x/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC	Dr.	
1	52	F	A. S. C.	—	/	A	100 x 3	5	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	—
2	18	F	A. S. C.	—	/	A	100 x 3	3	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Good	—
3	32	F	A. S. C.	—	/	A	100 x 3	3	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Good	—
4	37	F	A. S. C.	—	/	A	100 x 3	5	++	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁴	1.56	Excellent	—
5	29	F	A. S. C.	—	/	A	100 x 3	5	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	—
6	33	F	A. S. C.	—	/	A	100 x 3	3	+	10~20	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	Excellent	—
7	19	F	A. S. C.	—	/	A	100 x 3	5	++	##	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁷	1.56	Excellent	—

A. S. C. : Acute simple cystitis

* : Before treatment, ** Dr.'s evaluation (Table 4 同様)

* : After treatment

Table 2 Bacteriological response to AT-2266 in simple UTI

Isolates	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	5	5 (100)	0
<i>S. saprophyticus</i>	2	2 (100)	0
Total	7	7 (100)	0

Table 3 Relation between MIC and bacteriological response in simple UTI

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				Inoculum size 10^8 cells/ml					Not done	Total	
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5			
<i>E. coli</i>			4/4								1/1	5/5
<i>S. saprophyticus</i>						2/2						2/2
Total			4/4 (100%)			2/2 (100%)					1/1 (100%)	7/7 (100%)

総合効果は、著効5例、有効5例、無効2例で、有効率は83.3%であった。

慢性複雑性尿路感染症12例から分離された菌株は21株で、*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis* が半数を占めた。

21株中19株(90.5%)が投与後に消失し、*E. coli* の2株のみが存続した(Table 5)。

投与前分離菌とMICとその消長についてみると、Table 6に示すように21株中20株が6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感性株で、そのうち18株(90.0%)が消失した。12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMIC値の株は*S. faecalis* (12.5 $\mu\text{g/ml}$)の1株のみであるが、AT-2266投与により消失している。

副作用は1例に胃腸障害を認めたが、AT-2266投与継続可能であり、その程度は軽度なものであった。

投与前後に検査した15例の臨床検査成績から、末梢血液像、肝・腎機能にも何ら異常は認めなかった(Table 7)。

III. 考 察

AT-2266は新しいPyridonecarboxylic acid誘導体の合成抗菌剤で、グラム陰性菌に強い抗菌力を有するのみならず、グラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を有するとされている。

また、本剤をヒトに経口投与した際の吸収は良好で、血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期はほぼ4~6時間で、生体内でほとんど代謝をうけず、24時間で約65%が尿中に回収されると報告されている²⁾。

これらのことから、本剤は尿路感染症に対する効果が

期待される薬剤であると思われる。

急性単純性膀胱炎に対し、300 mgを3~5日間使用し、7例の成績は著効5例、有効2例で有効率は100%であった。

慢性複雑性尿路感染症に対しては600 mgを5~7日間使用し、12例の成績は著効5例、有効5例、無効2例で有効率は83.3%であった。今回対象とした慢性複雑性尿路感染症の多くは数年もしくはそれ以上外来通院を続けている例であり、本剤使用前の投与薬剤も多種多様である。このような症例に対して83.3%の有効率を示したことは、慢性複雑性尿路感染症の経口薬としては、非常に高い有効性を示すものと思われる。

また、細菌学的効果をみると急性単純性膀胱炎では*E. coli*が大半であったが全株が消失し、投与後も出現菌を認めなかったこと、また慢性複雑性尿路感染症では*E. coli*の2株が残存したが、分離菌21株中19株(90.5%)が消失したことから、既存の経口抗菌剤よりすぐれた除菌効果を示すものと考えられる³⁾。

副作用に関しては、19例中1例(5.3%)に胃腸障害を認めた。本症例はAT-2266投与継続可能であり、軽度な副作用であった。

また、本剤投与によると考えられる臨床検査値の異常は1例も認められなかった。

以上の成績から、AT-2266は経口抗菌剤として、尿路感染症に有効かつ安全性の高い有用な薬剤といえよう。

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AT-2266

No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
			Underlying condition				Dose (mg x/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC	Dr.	
1	59	F	C. C. C.	Uterin cancer	-	G-4	200 x 3	5	-	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	Excellent	-
2	86	M	C. C. C.		+	G-5	200 x 3	5	-	+	<i>P. vulgaris</i> <i>P. morganii</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	1.56 0.39 6.25	Good	-
3	61	F	C. C. P.	Prostatic hypertrophy	-	G-6	200 x 3	5	-	±	<i>C. freundii</i> <i>P. rettgeri</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸	0.2 3.13 3.13 6.25	Good	-
4	69	F	C. C. C.	Cancer of bladder	-	G-4	200 x 3	5	+	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	0.39	Excellent	-
5	86	F	C. C. C.	Cancer of bladder	+	G-5	200 x 3	5	-	+	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁸ 10 ⁸	0.78 12.5	Good	-
6	81	M	C. C. C.	Cancer of prostate	-	G-6	200 x 3	5	-	±	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁸ 10 ⁸	6.25 3.13	Excellent	-
7	63	M	C. C. P.	Renal calculi	+	G-5	200 x 3	5	-	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	0.78 1.56	Good	-
8	82	M	C. C. C.	Cancer of prostate	+	G-5	200 x 3	5	-	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ⁸	6.25 6.25	Excellent	-
9	54	F	C. C. C.	Renal cell Ca	+	G-1	200 x 3	7	+	##	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁶	0.2	Poor	+
10	50	F	C. C. C.	Neurogenic bladder	+	G-1	200 x 3	7	-	±	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁷	0.78	Good	-
11	61	F	C. C. C.	Neurogenic bladder	+	G-1	200 x 3	7	-	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	-
12	26	F	C. C. C.	V. U. R.	+	G-1	200 x 3	7	-	+	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷	3.13	Poor	-

C. C. C. : Chronic complicated cystitis
C. C. P. Chronic complicated pyelonephritis

Table 5 Bacteriological response to AT-2266 in complicated UTI

Isolates	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted (%)
<i>E. coli</i>	3	1 (33.3)	2 (66.7)
<i>C. freundii</i>	1	1 (100)	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100)	0
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100)	0
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	0
<i>P.morganii</i>	1	1 (100)	0
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100)	0
<i>P. aeruginosa</i>	4	4 (100)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	0
<i>S. faecalis</i>	4	4 (100)	0
Total	21	19 (90.5)	2 (9.5)

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								Total	
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25		12.5
<i>E. coli</i>			0/1			1/1	0/1			1/3
<i>C. freundii</i>			1/1							1/1
<i>K. pneumoniae</i>				1/1			1/1			2/2
<i>K. oxytoca</i>					1/1					1/1
<i>S. marcescens</i>								1/1		1/1
<i>P. vulgaris</i>						1/1				1/1
<i>P. mirabilis</i>								1/1		1/1
<i>P.morganii</i>				1/1						1/1
<i>P. rettgeri</i>							1/1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>					1/1		1/1	2/2		4/4
<i>S. epidermidis</i>					1/1					1/1
<i>S. faecalis</i>						1/1	1/1	1/1	1/1	4/4
Total			1/2 (50%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	4/5 (80%)	5/5 (100%)	1/1 (100%)	19/21 (90.5)

文 献

- 1) AT-2266 治験説明書, 大日本製薬。
- 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) 丸 彰夫: 尿路感染症に対する AM-715 の使用経験。
Chemotherapy 29: 407~412, 1981

Table 7 Laboratory findings before and after AT-2266 administration

No.	Sex	Age	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	F	52	445	430	13.2	12.7	37.5	38.3	4,900	5,200	15	16	12	13	5.8	6.9	16	16	0.9	0.9
2	F	18	486	428	14.0	13.9	42.1	37.1	8,300	8,100	13	28	6	14	5.5	7.7	17	15	0.8	0.8
3	F	32	481	515	13.0	14.2	39.5	42.6	8,400	9,600	15	13	10	9	5.4	5.9	13	11	0.7	0.7
4	F	37	356	348	9.8	9.8	29.5	28.4	4,700	4,500	10	6	4	2	3.5	3.2	11	12	0.9	0.7
5	F	29																		
6	F	33																		
7	F	19																		
8	F	59																		
9	M	86	344	417	11.2	13.8	33.2	40.1	5,500	3,900	14	14	7	6	6.9	7.1	20	12	1.1	1.1
10	F	61	476	418	14.3	12.2	42.9	37.1	4,300	3,600	14	15	8	10	6.1	5.9	16	16	0.8	0.7
11	F	69	526	515	16.8	16.9	48.2	47.2	9,400	7,600	19	20	19	18	5.5	5.5	20	20	0.9	0.8
12	F	86	355	341	11.6	11.1	34.0	32.9	3,800	4,000	38	39	21	22	4.4	4.3	18	23	0.9	1.0
13	M	81	386	420	13.2	13.8	38.3	41.6	10,300	8,300	18	16	15	6	4.6	6.2	22	21	1.3	1.4
14	M	63	360	329	10.1	9.9	30.9	29.5	8,000	8,900	9	12	6	6	5.3	6.1	59	49	2.8	3.2
15	M	82	448	420	13.5	13.5	41.3	38.2	4,500	7,100	14	15	7	6	7.9	6.1				
16	F	54	420	439	14.1	13.3	40.0	39.1	5,500	5,900	25	37	20	28	5.8	6.7	24	24	1.2	1.3
17	F	50	531	654	15.0	19.0	45.3	58.5			22	15	22	15	3.1	3.2	15	10	1.0	0.8
18	F	61	534	520	16.5	15.8	47.8	45.0	10,100	11,000	10	11	6	7	7.5	6.5	14	13	0.9	0.9
19	F	26	548	540	15.5	14.5	45.4	48.2	10,900	10,000										

B: before, A: after

THE USE OF AT-2266 IN URINARY TRACT INFECTIONS

AKIO MARU and SEIICHIRO NAKANISHI

Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine

AT-2266, a newly developed synthetic antimicrobial agent that was a derivative of pyridonecarboxylic acid, was administered to 19 patients with urinary tract infections. The results obtained were as follows.

- 1) Out of 7 patients with acute uncomplicated cystitis, 5 had excellent clinical responses and 2 good responses; the success rate was 100%. (300 mg per day in 3 divided doses for 3 to 5 days)
- 2) Out of 12 patients with chronic complicated urinary tract infections, 5 had excellent clinical responses, 5 good responses and 2 poor responses; the success rate was 83.3%. (600 mg per day in 3 divided doses for 5 to 7 days)
- 3) As to bacteriological response, all of 7 organisms isolated from acute uncomplicated cystitis were eradicated; in complicated urinary tract infection, 19 of 21 isolates were eradicated, the elimination rate being 90.5%.
- 4) As regards side effects, gastrointestinal disorder occurred in 1 of 19 patients.