

尿路感染症における AT-2266 の臨床的検討

宮本慎一・田宮高宏・高塚慶次

砂川市立病院泌尿器科

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

新合成抗菌剤 AT-2266 の尿路感染症における有効性を検討した。単純性尿路感染症には本剤を 1 日 100~400 mg, 複雑性尿路感染症には 1 日 200~600 mg を経口投与した結果, 以下の結論を得た。

1. 単純性尿路感染症患者 15 例の臨床効果は, 著効 15 例で, 有効率 100% であった。原因菌はいずれも消失した。1 日 100 mg を 3~4 日投与後, 1 週間後に再発を検討した 9 例では, いずれも再発をみなかった。
2. 複雑性尿路感染症患者 31 例では, 著効 12 例, 有効 11 例, 無効 8 例で, 有効率 74% であった。原因菌の 37 株中 32 株 (86%) が消失した。
3. AT-2266 服用による自・他覚的異常所見, 血液検査所見の異常変動は, 今回検討した症例では認めなかった。

AT-2266 は大日本製薬で開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。われわれは本剤の尿路感染症における有効性を検討したので, その成績を報告する。

I. 対象と方法

当科外来患者および入院患者で, 原因菌が 10^4 cfu/ml 以上, 尿中白血球が 10ヶ/HPF 以上みられた症例に AT-2266 を経口投与した。投与量は 1 回量 100~200 mg, 1 日 1~3 回投与した。あわせて AT-2266 投与前後での検血, 血液生化学の変動をみた。

分離菌の MIC は, 群馬大学 医学部 微生物学教室にて, 化標標準法¹⁾に従って測定した。臨床効果の判定は UTI 研究会効果判定基準²⁾によった。なお, 本試験は昭和 57 年 1 月より同年 12 月まで実施した。

II. 結果

AT-2266 を投与した 57 症例を一括して Table 1 に示した。このうち効果判定した症例は, 単純性尿路感染症で 15 例, 複雑性尿路感染症では症例 17 から 47 までの 31 例であった。

1. 単純性尿路感染症の臨床効果

1 日投与量別には 100 mg 10 例, 200 mg 3 例, 400 mg 2 例であった。原因菌別には, *E. coli* 14 例, *P. mirabilis* 1 例であった。臨床効果は著効 15 例で有効率 100% であった (Table 2)。原因菌はいずれも消失した (Table 3)。AT-2266 1 日 100 mg を 3~4 日投与後再発を検討した症例では, 1~2 週間後に再発をみた症例はなかった (Table 4)。

2. 複雑性尿路感染症の臨床効果

カテーテル非留置の複雑性尿路感染症の臨床効果は著効 10 例, 有効 9 例, 無効 6 例で有効率 76% であった。カテーテル留置の複雑性尿路感染症の臨床効果は著効 2 例, 有効 2 例, 無効 2 例で有効率 67% であった。複雑性尿路感染症全体での AT-2266 の臨床効果は, 著効 12 例, 有効 11 例, 無効 8 例で, 有効率 74% であった (Table 5)。

細菌学的効果については単独菌感染, 複数菌感染のいずれも含めて, 原因菌 37 株中 32 株 (86%) が消失した (Table 6)。AT-2266 の MIC を測定した 33 株の細菌学的効果をみると, いずれの MIC を示す菌も AT-2266 によく反応していることがわかった (Table 7)。AT-2266 投与後に出現した細菌は 5 菌種, 8 菌株であった。これらに対する AT-2266 の MIC は 7 株が 6.25 μ g/ml 以上であった (Table 8)。

3. 副作用

今回検討した 57 例では, AT-2266 服用に伴う自・他覚的異常反応は認めなかった。

血液検査成績については, AT-2266 を 3~4 日投与後に検査値の変動を調べたもの 11 例, 5~7 日投与後は 10 例, 14 日間投与後 10 例であったが, いずれの症例においても, 臨床検査値に異常変動を認めなかった (Table 9)。

III. 考 察

AT-2266 の抗菌スペクトラムは, グラム陽性菌, グラム陰性菌, ブドウ糖非発酵菌, マイコプラズマと広く,

Table 1 Clinical findings of patients with urinary tract infection treated with AT-2266

Case	Sex	Age	UTI	Underlying disease	AT-2266		Before		After		Pyuria	Clinical efficacy	Side effect
					Dose	Duration	Bacteria	Count	MIC	Bacteria			
1 S. K.	F	68	A ₁	Free	B ₁	3	01	7	0.39	—	0	0	0
2 T. M.	F	56	A ₁	Free	B ₁	4	01	7	0.20	—	0	0	0
3 M. K.	F	44	A ₁	Free	B ₁	3	01	7	0.20	—	0	0	0
4 E. S.	F	66	A ₁	Free	B ₁	4	01	7	0.20	—	0	0	0
5 G. T.	F	61	A ₁	Free	B ₁	3	01	7	0.20	—	0	0	0
6 S. Y.	F	60	A ₁	Free	B ₁	4	01	4	0.20	—	0	0	0
7 S. S.	F	27	A ₁	Free	B ₁	4	01	7	3.13	—	0	0	0
8 M. S.	F	29	A ₁	Free	B ₁	3	01	7	3.13	—	0	0	0
9 Y. M.	F	30	A ₁	Free	B ₁	3	01	7	0.20	—	0	0	0
10 I. J.	F	23	A ₁	Free	B ₁	4	01	7	0.20	—	0	0	0
11 Y. K.	F	62	A ₁	Free	B ₂	3	01	7	0.20	—	0	0	0
12 N. M.	F	39	A ₁	Free	B ₂	3	01	7	1.56	—	0	0	0
13 S. N.	F	19	A ₁	Free	B ₂	7	01	7	0.20	—	0	0	0
14 K. S.	F	62	A ₁	Free	B ₂	7	01	7	0.20	14	1	0	0
15 A. K.	F	65	A ₁	Free	B ₂	3	01	7	0.20	3	0	0	0
16 K. H.	F	28	A ₁	Free	B ₂	3	02	7	0.39	—	0	0	0
17 H. S.	M	75	A ₂	Prostatic hypertrophy	B ₂	7	12	7	6.25	—	0	0	0
18 H. K.	F	49	A ₂	R. hydronephrosis	B ₂	7	01	7	—	—	0	0	0
19 U. S.	M	80	A ₂	Prostatic hypertrophy	B ₂	7	08	7	25	08	2	2	0
20 G. K.	M	75	A ₂	Prostatic cancer	B ₂	5	05	7	0.20	—	0	0	0
21 S. S.	M	74	A ₂	Prostatic hypertrophy	B ₂	5	03	7	0.39	—	0	0	0
22 U. Y.	M	57	A ₂	L. hydronephrosis	B ₂	5	13	4	—	—	0	0	0
23 S. H.	M	68	A ₂	Prostatic cancer	B ₂	5	08	4	0.20	—	0	0	0
24 M. S.	F	64	A ₂	Bladder injury	B ₂	7	01	7	0.20	—	0	0	0
25 N. T.	F	68	A ₂	Vesicoureteral reflux	B ₂	7	01	7	0.20	—	0	0	0
26 O. S.	M	80	A ₂	Prostatic hypertrophy	B ₂	5	08	5	50	19	2	1	0

27 O. M.	M	76	A ₂	Bladder cancer	B ₃	7	14	5	12.5	—	—	0	—	2	1	0
28 M. T.	M	63	A ₂	Prostatic hypertrophy	B ₃	5	08	7	0.20	—	—	0	—	2	1	0
29 T. M.	M	65	A ₂	Prostatic hypertrophy	B ₃	7	19	4	6.25	—	—	0	—	2	1	0
30 J. Z.	M	68	A ₂	Prostatic hypertrophy	B ₃	7	01	7	0.20	—	—	0	—	1	1	0
31 Y. H.	F	72	A ₂	Bladder cancer	B ₃	7	01	7	0.20	—	—	0	—	2	1	0
32 N. T.	F	58	A ₂	Neurogenic bladder	B ₃	7	06	7	0.39	—	—	0	—	1	1	0
33 N. T.	M	46	A ₂	Neurogenic bladder	B ₂	7	06	7	1.56	13	3	12.5	—	0	0	0
										17	4	0.20	—	—	—	—
34 S. K.	F	70	A ₂	Vesicorectal fistula	B ₂	7	01	7	0.20	11	4	6.25	—	2	2	0
										05	7	0.39	—	—	—	—
										19	—	12.5	—	—	—	—
35 M. K.	M	51	A ₂	Prostatic stone	B ₃	5	19	4	3.13	17	3	6.25	—	2	2	0
36 I. K.	M	59	A ₂	Prostatic hypertrophy	B ₃	5	19	7	6.25	13	7	>100	—	2	2	0
37 O. K.	M	32	A ₂	Neurogenic bladder	B ₃	7	01	7	0.20	01	7	0.20	—	2	2	0
38 U. H.	F	66	A ₂	Neurogenic bladder	B ₃	7	07	7	—	07	7	—	—	0	2	0
39 O. H.	M	62	A ₂	Prostatic hypertrophy	B ₄	5	01	7	0.20	—	0	—	—	0	0	0
40 T. T.	F	63	A ₂	R. renal stone	B ₄	7	01	6	0.20	—	0	—	—	1	1	0
41 I. M.	M	82	A ₂	Prostatic hypertrophy	B ₄	5	19	5	3.13	19	<3	3.13	—	1	1	0
42 S. Y.	F	69	A ₃	Bladder cancer	B ₂	7	11	7	0.39	—	0	—	—	0	0	0
43 S. K.	M	57	A ₃	Neurogenic bladder	B ₂	7	11	7	0.39	—	0	—	—	1	1	0
44 K. R.	M	51	A ₃	Urethral stricture	B ₂	7	11	7	6.25	08	—	25	—	2	2	0
										13	7	6.25	—	—	—	—
										19	—	6.25	—	—	—	—
45 K. T.	M	59	A ₃	Prostatic hypertrophy	B ₃	5	03	7	0.39	—	0	—	—	0	0	0
										08	—	0.20	—	—	—	—
										19	—	3.13	—	—	—	—
46 N. S.	F	67	A ₃	Neurogenic bladder	B ₃	5	08	7	50	—	0	—	—	1	1	0
47 M. S.	M	71	A ₃	Prostatic cancer	B ₃	7	08	7	50	08	7	>100	—	2	2	0
										15	—	1.56	—	—	—	—

Table 1 (Continued)

Case	Sex	Age	UTI	Underlying disease	AT-2266		Before		After		Pyuria	Clinical efficacy	Side effect	
					Dose	Duration	Bacteria	Count	MIC	Bacteria				Count
48 M. M.	M	51	A ₂	Bladder cancer	B ₄	14	08	7	25	08	7	25	2	0
49 I. S.	M	79	A ₂	Prostatic hypertrophy	B ₄	14	17	7	—	16	7	0.78	2	0
50 A. M.	M	56	A ₃	Neurogenic bladder	B ₄	14	02	7	0.78	02	7	0.78	2	0
51 S. M.	M	69	A ₂	Prostatic hypertrophy	B ₄	14	08	7	50	08	3	25	0	0
52 M. S.	F	64	A ₂	Bladder injury	B ₄	14	10	7	0.10	—	0	—	2	0
53 T. N.	F	80	A ₂	Neurogenic bladder	B ₄	14	01	7	0.10	—	0	—	2	0
54 F. R.	M	70	A ₂	Urethral stricture	B ₄	14	08	7	6.25	08	3	100	2	0
55 T. W.	M	74	A ₃	Neurogenic bladder	B ₄	14	08	7	25	08	3	25	2	0
56 K. M.	M	66	A ₃	Prostatic hypertrophy	B ₄	14	11	7	0.78	—	0	—	0	0
57 N. H.	M	69	A ₂	Bladder cancer	B ₄	14	11	7	—	—	0	—	0	0

Abbreviation : Sex

M=Male, F=Female

UTI

A₁=Uncomplicated UTI, A₂=Non-catheterized complicated UTI, A₃=Catheterized complicated UTI

Dose

B₁=100 mg, B₂=200 mg, B₃=400 mg, B₄=600 mg

Duration

Day

Bacteria

01=*E. coli*, 02=*P. mirabilis*, 03=*P. vulgaris*, 04=*P.morganii*, 05=*K. oxytoca*, 06=*K. pneumoniae*, 07=*K. ozaenae*, 08=*S. marcescens*, 09=*S. liquefaciens*, 10=*E. cloacae*, 11=*P. aeruginosa*, 12=*P. maltophilia*, 13=*P. cepacia*, 14=*Pseudomonas* sp., 15=*A. calcoaceticus*, 16=*A. lwoffii*, 17=*S. epidermidis*, 18=*S. saprophyticus*, 19=*S. faecalis*
0=0 cfu/ml, <3=<10³ cfu/ml, 3=10³ cfu/ml, 4=10⁴ cfu/ml, 5=10⁵ cfu/ml, 6=10⁶ cfu/ml, 7=10⁷ cfu/ml

Count

MIC

µg/ml

Pyuria

0=Cleared, 1=Decreased, 2=Persisted

Clinical efficacy

0=Excellent, 1=Good, 2=Failed

Side effect

0=Encountered, 1=Not encountered

Table 2 Clinical efficacy of AT-2266 on uncomplicated urinary tract infection

Dose	Excellent	Good	Failed
100 mg	10	0	0
200 mg	3	0	0
400 mg	2	0	0
total	15	0	0

Table 3 Bacteriological effects of AT-2266 in uncomplicated urinary tract infection

Strain	Case	No. eradicated (%)
<i>E. coli</i>	14	14 (100)
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)

Table 4 Recurrence of UTI after AT-2266 treatment in uncomplicated urinary tract infection

Day of follow-up	Case observed	Recurred
7 days	9 ^{a)}	0
14 days	4 ^{b)}	0

a) Case 2~9

b) Case 2, 6, 8 and 9

Table 5 Clinical efficacy of AT-2266 on complicated urinary tract infection

Catheter	Dose	Excellent	Good	Failed
Catheterized	200 mg	1	1	1
	400 mg	1	1	1
Non-catheterized	200 mg	2	0	2
	400 mg	7	7	4
	600 mg	1	2	0
total		12	11	8

また抗菌力においても Nalidixic acid, Pipemidic acid より優れているとされている^{3,4)}。本剤は消化管からの吸収は良好で、大部分は尿中に排泄される⁵⁾ことから、尿路感染症治療薬として優れた臨床効果が期待されるが、今回の臨床的検討においても、単純性尿路感染症15例で、1日100~200 mg 投与で有効率100%、また複雑性尿路感染症31例で、1日投与量200~600mgにて有効率74%という優れた臨床効果が得られた。

同系統の薬剤の臨床効果については、単純性尿路感染

Table 6 Bacteriological effects of AT-2266 in complicated urinary tract infection

Strain	Case	No. eradicated (%)
<i>E. coli</i>	9	8 (89)
<i>S. marcescens</i>	7	5 (71)
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100)
<i>K. oxytoca</i>	2	2 (100)
<i>K. ozaenae</i>	1	0 (0)
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	3	3 (100)
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100)
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100)
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	1 (100)
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100)
<i>S. faecalis</i>	7	6 (86)
total	37	32 (86)

Table 7 MIC of AT-2266 and bacteriological response

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	No. strain	Eradicated (%)
≤ 0.20	12	11 (92)
0.39~3.13	9	9 (100)
≥ 6.25	12	10 (83)

Table 8 Bacteria emerged after AT-2266 treatment and the MIC of AT-2266 for them

Strain	No.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
<i>S. marcescens</i>	1	25
<i>P. aeruginosa</i>	1	6.25
<i>P. cepacia</i>	3	6.25
		12.5
		>100
<i>S. epidermidis</i>	2	0.20
		6.25
<i>S. faecalis</i>	1	6.25

症では Miloxacin 1日0.75~2 g 投与で有効率100%⁶⁾、Cinoxacin 1日100~800 mg 投与で有効率95%⁷⁾という成績を得ている。また複雑性尿路感染症においては、Miloxacin の1日0.75~2 g 投与で有効率66%⁶⁾であった。本剤の治療成績は1日100~600 mg 投与で、これらと同程度以上のものであり、これは、本剤の強い抗菌力と尿中排泄が大きいことによるものと思われる。

Table 9 Toxicity study

(before/after)

No. case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (u)	GPT (u)	Al-p (u)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	373/384	12.4/12.5	4200/3400	24.2/23.9	14/14	9/9	9.2/9.1	15.7/13.2	0.9/1.2
2	451/402	13.3/12.1	8500/3900	20.4/14.9	30/20	16/9	8.0/6.2	16.6/12.2	1.0/1.2
3	407/427	12.7/13.5	8800/5200	20.6/25.0	18/13	12/8	3.7/4.3	14.0/11.8	0.8/1.0
4	421/394	13.9/13.0	4800/4900	17.6/18.6	28/18	13/4	6.1/6.4	16.8/14.6	1.0/0.9
5	390/389	11.4/11.5	10100/7100	35.0/36.5	16/15	10/9	5.2/5.6	21.1/17.0	1.0/1.0
6	404/393	12.4/12.2	7200/5000	17.8/18.7	15/18	10/7	8.2/8.4	14.5/17.5	0.8/1.0
7	384/384	12.2/12.2	10800/5600	23.5/25.1	12/16	13/12	4.9/5.0	13.6/11.9	1.3/1.1
8	469/469	13.8/14.3	7000/6400	22.6/23.0	45/64	27/43	5.3/5.0	17.6/20.6	1.2/1.0
9	423/398	11.4/10.9	5600/6400	26.0/28.9	16/13	12/14	4.0/4.5	13.0/13.1	1.1/1.5
10	411/426	11.9/12.2	5400/4200	16.3/16.6	15/16	7/9	6.0/6.0	9.1/12.1	1.0/0.9
12	481/489	14.7/14.5	9300/5800	28.9/34.4	17/16	24/11	11.3/8.7	14.1/14.1	0.8/0.9
17	411/402	12.4/12.2	6600/6900	19.9/22.2	19/26	21/31	6.0/5.8	35.6/33.8	2.3/1.4
19	408/416	13.1/13.2	7700/7700	35.9/28.7	21/16	20/8	5.8/4.7	9.0/15.1	0.9/1.3
22	345/385	11.6/12.8	7100/8400	47.9/46.4	42/-	35/-	13.8/-	18.1/-	1.8/-
25	427/405	13.2/13.0	9400/7000	18.2/33.3	15/18	6/9	7.7/8.2	14.0/13.7	1.4/1.0
29	426/461	13.3/14.3	5700/5600	33.1/30.4	17/17	22/17	8.2/7.5	10.5/ 8.8	1.1/0.9
30	440/458	13.0/13.6	6200/10600	34.6/47.5	33/10	48/17	8.9/8.7	16.5/13.3	1.1/1.3
35	422/430	12.7/12.7	9500/9700	67.1/73.6	20/23	10/22	27.0/37.0	24.6/20.2	1.7/2.3
42	381/378	12.7/12.9	4900/6800	25.3/29.9	20/11	17/8	4.3/4.8	15.1/14.7	1.3/1.1
43	510/496	16.0/16.0	7800/7100	25.6/26.1	14/10	10/5	5.2/5.6	19.0/18.8	1.7/1.6
44	532/505	15.4/14.7	10600/8500	28.4/26.4	25/14	29/16	5.4/5.4	14.5/15.5	1.5/1.2
48	437/445	13.2/13.1	8400/5800	17.5/13.8	83/78	106/62	5.6/5.2	16.9/18.4	1.4/1.7
49	482/460	15.2/14.8	6000/4600	18.1/17.0	26/19	18/12	5.7/5.0	17.4/22.3	1.6/1.3
50	560/515	16.5/14.1	12400/9200	52.6/44.5	16/14	15/9	-/-	13.3/14.4	1.3/1.3
51	356/362	11.1/11.4	7300/7900	19.8/25.8	19/18	11/12	7.5/8.2	17.8/14.7	1.8/1.4
52	500/463	13.2/12.9	6700/6700	22.6/23.4	19/19	15/14	8.2/7.0	18.1/21.0	1.4/1.2
53	266/278	8.6/ 9.4	3600/3700	14.1/14.9	28/18	10/9	3.9/3.5	21.3/18.6	1.1/1.2
54	350/344	10.7/11.1	4200/3700	20.2/16.7	22/15	25/13	6.6/3.7	24.3/26.4	2.2/1.9
55	400/426	12.7/13.5	7800/5900	37.8/26.9	6/15	5/13	8.3/7.5	10.3/ 8.5	0.7/0.8
56	464/419	14.8/13.2	12200/11600	42.0/38.4	23/15	35/19	7.2/5.0	25.6/23.9	1.0/1.0
57	481/493	12.2/12.4	8800/5700	36.4/37.3	23/18	17/17	5.2/5.8	13.2/13.3	0.8/1.5

副作用については、自・他覚的に異常をみた症例はなく、血液検査では1日600mgを14日間投与した10例についても異常変動を認めず、臨床応用に十分耐え得るものであるが、今後とも症例の積み重ねが必要である。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 2) 大越正秋, 他 : UTI 薬効評価基準。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 3) NAKAMURA S., A. MINAMI, KATAE H., S. INOUE, J. YAMAGISHI, Y. TAKASE and M. SHIMIZU : *In vitro* antibacterial properties of AT-2266, a new pyridonecarboxylic acid. Antimicrob. & Agents Chemother. 23 : 641~648, 1983
- 4) CHARTRAND S. A. : SCRIBNER R. K., WEBER A. H., WELCH D. F. and MARKS M. I. : *In vitro* activity of CI-919 (AT-2266), an oral antipseudomonal compound. Antimicrob. Agents & Chemother. 23 : 658~663, 1983
- 5) AT-2266 概要, 大日本製薬株式会社
- 6) 西尾 彰, 熊本悦明, 宮本慎一, 酒井 茂, 星川明子, 水戸部勝幸, 寺田雅生 : AB-206に関する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-4) : 101~117, 1978
- 7) 熊本悦明, 他 : 女子急性単純性膀胱炎における抗菌剤治療効果の dose response に関する研究 : Cinoxacin における検討。Chemotherapy 30 : 259~276, 1982

CLINICAL EVALUATION OF AT-2266 IN URINARY TRACT INFECTION

SHINICHI MIYAMOTO, TAKAHIRO TAMIYA and KEIJI TAKATSUKA

Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital

YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

AT-2266 is a new oral antimicrobial agent. 16 female patients with uncomplicated urinary tract infection were treated with AT-2266 at a daily dose of 100-400mg. 15 of them were evaluated for clinical efficacy based on the parameters, urine culture, pyuria and subjective symptoms. All of them were evaluated as effective. The pathogenic microorganisms were eliminated in all cases.

41 patients with complicated urinary tract infection were treated with AT-2266 at a daily dose of 200-600mg. 31 of them were evaluated for clinical efficacy based on urine culture and pyuria. A favorable clinical response was observed in 74% of them. The initial infecting microorganisms eliminated in 86%.

This antimicrobial agent was tolerated and no unwanted reactions were encountered in the present study.