

尿路性器感染症に対する AT-2266 の基礎的・臨床的検討

小野寺昭一・町田豊平・鈴木博雄・岸本幸一・清田 浩・後藤博一

東京慈恵会医科大学泌尿器科教室

岡崎武二郎

東京都立台東病院泌尿器科

新しく開発された Pyridonecarboxylic acid 誘導体である AT-2266 について基礎的・臨床的検討を行った。基礎的検討では、臨床分離淋菌40株に対する AT-2266 と PCG の MIC 値を比較検討した。その結果、PCG では約半数が耐性化し、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株も3株みられたのに対し、AT-2266 では0.2 $\mu\text{g/ml}$ にMICのピークがあり、もっとも高いMICを示した株でも0.78 $\mu\text{g/ml}$ と淋菌に対し優れた抗菌力を示した。

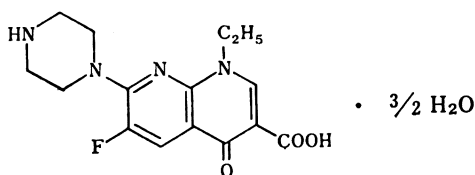
臨床的検討は、14例の尿路感染症と22例の淋菌性尿道炎を対象として行った。尿路感染症に対する AT-2266 の有効率は、急性単純性膀胱炎6例で100%、慢性複雑性尿路感染症でも8例中8例に有効で100%であった。このうちUTI薬効評価基準により判定可能な症例は、急性単純性膀胱炎5例、慢性複雑性尿路感染症4例であったが、著効8例、有効1例で総合有効率は100%であった。

淋菌性尿道炎22例に対する効果も、著効15例、有効7例で100%の有効率であり、性器感染症に対しても AT-2266 の優れた有効性が示された。

副作用は3例にみられた。1例は舌のしびれ感、1例は腹痛と下痢、1例は心悸亢進を訴えたが何れも軽く、本剤の投与終了後に消失した。その他、自・他覚的副作用は認められなかった。

AT-2266 は、大日本製薬株式会社に新しく開発された Pyridonecarboxylic acid 系の化学療法剤で下記に示すような構造式を有している (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid sesquihydrate

従来のこの系統の化学療法剤である Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) に比し、グラム陰性菌、陽性菌を問わず抗菌力が増強されており、その抗菌スペクトラムはブドウ糖非発酵菌、マイコプラズマなどにもおよぶとされている。

また、吸収・排泄の面でも、この系統の経口剤としては優れており、生体内でほとんど代謝されずに、24時間で約65%が尿中に回収されるといわれている。

今回、われわれは、本剤を尿路感染症に使用し、その臨床効

果について検討するとともに、最近増加の著しい淋菌性尿道炎を対象として基礎的・臨床的検討を行った。

I. 対象と方法

1. 細菌学的検討

細菌学的検討に用いた菌株は、1982年1月より1982年4月までの4ヵ月間に、東京慈恵会医科大学泌尿器科およびその関連施設の淋症患者より分離された淋菌40株である。これら40株について、AT-2266 と Penicillin G (PCG) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

淋菌の保存は、20%グリセリンバッファー液を用いて-20℃の冷凍保存とした。

MIC の測定に使用した培地は、10%馬血液加 GC 培地で、液体培地としては10%馬血液加肉汁ブイヨンを使用し、培養法はローソク法で行った。接種菌量は原液接種とし、上記 GC 培地を使用した平板希釈法により37℃24時間培養後の MIC 値を求めた。

β -lactamase の定性的活性測定は、Chromogenic cephalosporin 法¹⁾の変法およびヨウ素デンプン反応法²⁾の変法で行った。

Chromogenic cephalosporin 法の変法は培養した淋菌を0.1モルのリン酸バッファー液に浮遊させ、500 $\mu\text{g/ml}$ の Chromogenic cephalosporin を滴下して変色反応をみ

た。ヨウ素デンプン反応法の変法は培養した淋菌を PCG 6,000 $\mu\text{g/ml}$ の溶液に浮遊させた後、0.01 規定のヨウ素とデンプンを加えて変色反応をみた。

2. 臨床的検討

1) 対象

対象症例は、1982年2月より7月までに東京慈恵会医科大学泌尿器科および関連施設に入院または外来を受診した14名の尿路感染症患者と22名の淋菌性尿道炎患者である。

尿路感染症患者の疾患の内訳は、急性単純性膀胱炎が6例、慢性複雑性膀胱炎6例、慢性複雑性腎盂腎炎が2例で、年齢構成は、19歳から83歳、平均55.4歳で、性別は男性7名、女性7名である。なお、複雑性尿路感染症の基礎疾患としては、前立腺肥大症が3例のほか、前立腺癌、膀胱腫瘍、尿道狭窄、腎結石、腎腫瘍がそれぞれ1例であった。

また、淋菌性尿道炎は、いずれも男性であり、年齢は16歳から55歳で、平均38歳であった。

2) 投与方法

急性単純性膀胱炎に対しては、本剤1回100 mgを1日2回、3日間投与とし、複雑性尿路感染症に対しては、1回200 mgを1日2～3回、5または7日間投与とした。

淋菌性尿道炎に対しては、1回200 mgを1日3回、3日間投与後効果の判定を行った。

3) 効果判定

尿路感染症に対する効果の判定は、UTI 薬効評価基準(第2版)¹⁾に準じて行い、併せて主治医判定も行った。

淋菌性尿道炎の臨床効果の判定は、淋菌の消長を第一とし、そのほか自・他覚所見として尿中白血球、尿道分泌物、尿道症状(排尿痛、尿道痒痒感)の推移を指標とした。判定日に淋菌が消失し、自・他覚所見が正常化したものを著効(Excellent)、淋菌は消失したが自・他覚所見が完全には正常化しなかったものを有効(Good)、淋菌が消失しなかったものを無効(Poor)とした。

II. 成績

1. 細菌学的検討(淋菌の AT-2266, PCG に対する MIC について)

淋菌40株の AT-2266, PCG に対する MIC 分布を Fig. 2 に示した。PCG の MIC のピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり、0.05 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上まで幅広い MIC 分布を示した。0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以上を PCG 耐性株とした場合、40 株中 23 株(58%)が耐性となっており、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株も3株みられた。

一方、AT-2266 の MIC のピークは、0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあ

Fig. 2 Sensitivity distribution of *N. gonorrhoeae* to AT-2266 and Penicillin G (40 strains)

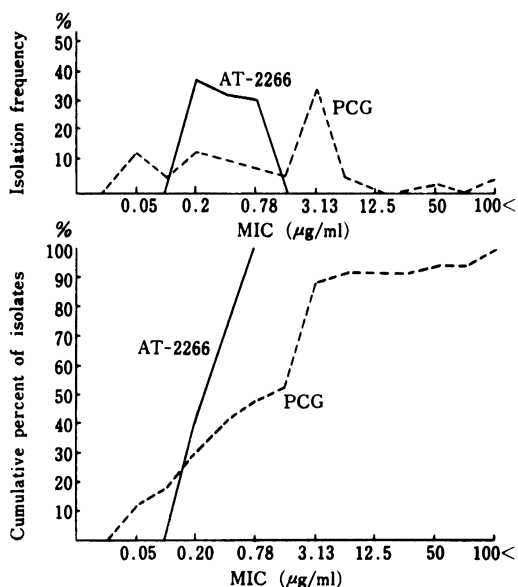
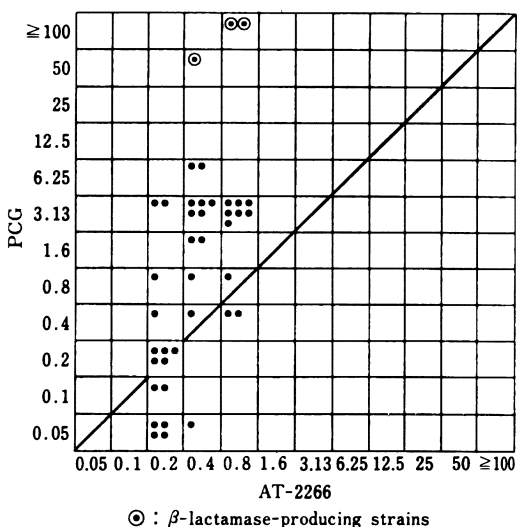


Fig. 3 Correlogram of AT-2266 and Penicillin G against *N. gonorrhoeae* 40 strains



り、0.2 $\mu\text{g/ml}$ から 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の狭い範囲に分布していた。PCG に比較し耐性株はみられず、対象となった淋菌40株はすべて感受性であった。

Fig. 3 には、AT-2266 と PCG の感受性相関を示した。PCG に対する MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した3株

Table 3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with A.T.-2266

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
						Dose mg x /day	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
7	62	M	C. C. C.*	—	G-4	200 x 2	5	+	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷		Good	Good	—
			Bladder tumor							—					
8	31	F	C. C. P.**	—	G-3	200 x 3	5	—	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷		Excellent	Good	—
			Renal stone							—					
9	77	M	C. C. C.	—	G-2	200 x 2	5	+	±	<i>S. aureus</i>	10 ⁴		Excellent	Good	—
			B. P. H.***							—					
10	64	M	C. C. C.	—	G-4	200 x 2	5	+	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴		Excellent	Excellent	—
			Urethral stricture							—					
11	69	M	C. C. C.	—	G-6	200 x 2	7	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷			Good	—
			Prostatic cancer							<i>S. faecalis</i>					
12	75	M	C. C. P.	—	G-3	200 x 2	5	—	+	—	—			Good	—
			Renal cancer							—					
13	83	M	C. C. C.	—	G-4	200 x 2	5	+	++	—	—			Good	—
			B. P. H.							—					
14	68	M	C. C. C.	—	G-2	200 x 2	5	+	++	—	—			Good	—
			B. P. H.							±					

* Chronic complicated cystitis
** Chronic complicated pyelonephritis
*** Benign prostate hypertrophy

Table 4 Overall clinical efficacy of AT-2266 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		3	1		4 (100%)
Decreased					(%)
Replaced					(%)
Unchanged					(%)
Efficacy on pyuria		3 (75%)	1 (25%)	(%)	Case total 4
Excellent		3 (75%)		Overall effectiveness rate 4/4 (100%)	
Good		1			
Poor (or Failed)		0			

Table 5 Overall clinical efficacy of AT-2266 classified by type of infection

	Group	No. of (percent) Cases (of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	(%)				%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (25%)	1			100%
	3rd group (Upper UTI)	1 (25%)	1			100%
	4th group (Lower UTI)	2 (50%)	1	1		100%
	Sub total	4 (100%)	3	1		100%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	(%)				%
	6th group (No catheter indwelt)	(%)				%
	Sub total	(%)				%
Total		4 (100%)	3	1	0	100%

Table 6 Bacteriological response to AT-2266 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. faecalis</i>	1	(0 %)	1
<i>E. coli</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100 %)	
Total	6	5 (83.3%)	1 (16.7%)

った。なお、症例1は、起炎菌の検索が不可能であったため主治医判定のみを行ったが、膿尿に対する効果より有効と判定された。

複雑性尿路感染症8例の成績はTable 3に示すとおりである。このうちUTI薬効評価基準により判定可能な症例は、症例7から症例10までの4例で、その総合臨床効果をTable 4に示した。著効3例、有効1例で総合有効率は100%であった。これらの症例の病態群別効果判定では、Table 5に示すように、第2群、第3群の1例がそれぞれ著効、第4群は2例中著効1例、有効1例という成績であった。

細菌学的効果はTable 6に示すとおりである。起炎菌の種類は、*P. aeruginosa* 2株、*E. coli*、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. faecalis* がそれぞれ1株の計6株

Table 7 Clinical summary of male gonorrhoea treated with AT-2266

No.	Age	Treatment		Burning itching	Urethral discharge	Pyuria	<i>N. gono- rrhoeae</i>	Evaluation	Side effect
		Dose mg × /day	Duration (day)						
15	26	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	—
16	44	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	—
17	34	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} - \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ + \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ \pm \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Good	—
18	36	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} - \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} \pm \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	+
19	40	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ \pm \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +++ \\ \pm \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Good	—
20	36	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	—
21	39	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +++ \\ ++ \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Good	—
22	54	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	+
23	54	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ \pm \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ \pm \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Good	—
24	35	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} - \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	—
25	36	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +++ \\ \pm \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Good	—
26	55	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} - \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	—
27	34	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	+
28	34	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} - \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} \pm \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	—
29	18	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	—
30	27	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} - \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ \pm \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Good	—
31	34	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ \pm \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ \pm \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Good	—
32	48	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	—
33	29	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} \pm \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	—
34	38	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	—
35	39	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	—
36	41	200 × 3	3	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} ++ \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	Excellent	—

Table 8 Clinical response of male gonorrhoea to AT-2266

Clinical symptoms and Laboratory findings	Number of cases	Response	Cases (%)
Burning on urination urethral itching	16 cases	Disappeared	13 (81.3)
		Decreased	3 (18.8)
		Unchanged	0
Urethral discharge	22 cases	Cleared	21 (95.5)
		Decreased	1 (4.5)
		Unchanged	0
Pyuria	22 cases	Cleared	15 (68.2)
		Decreased	5 (22.7)
		Unchanged	2 (9.1)

であったが、*S. faecalis* 1株が存続した以外は全株が消失し、除菌率は83.3%であった。

なお、UTI 薬効評価基準によって判定不能であった症例11~14のうち、症例11は、投与日数で基準にあてはまらず、他の3例は何れも膿尿のみで 10^4 /ml以上の細菌尿が認められない症例であったが、主治医判定で4例とも有効と判定された。

2) 男子淋菌性尿道炎に対する AT-2266 の効果

淋菌性尿道炎22例に対する AT-2266 の使用成績を一括して Table 7 に示した。22症例のうち、初診時に排尿痛または尿道痒痒感を訴えたのは16例であり、これら尿道症状に対する本剤の効果は、症状消失13例、改善3例で全例に有効であった。尿道分泌物は、22例全例にみられたが、消失21例、改善1例でこの場合も全例に有効であった。また尿中白血球からみた本剤の効果は、正常化15例、改善5例、不変2例で有効率は91%であった (Table 8)。

淋菌性尿道炎に対する細菌学的効果については Table 9 に示したが、AT-2266 の3日間投与により、22例全例において淋菌が消失し、細菌学的効果は100%であった。

総合臨床効果として、22例中、著効15例(68.2%)、有効7例(31.8%)で有効率は100%であった (Table 10)。

3) 副作用

対象となった14名の尿路感染症患者では自・他覚的な副作用は全く認められなかったが、淋菌性尿道炎患者3名に副作用が認められた。第1例は症例18で、本剤投与開始後1日目で軽い舌のしびれ感を訴えたが、特に処置を加えることなく3日間の継続投与が可能であり、本剤

Table 9 Bacteriological response of *N. gonorrhoeae* to AT-2266

Eradicated	22 cases (100%)
Persisted	0

Table 10 Overall clinical efficacy of AT-2266 in male gonorrhoea

Excellent	15 cases (68.2%)	(100%)
Good	7 cases (31.8%)	
Poor	0	

の投与中止後症状は軽快した。

第2例目は症例22で、やはり本剤投与開始後第1日目で軽い腹痛と下痢を訴えたが、整腸剤の投与により3日間の継続投与が可能であった。

第3例目は症例27で、この症例も投与開始後1日目で軽い心悸亢進を訴えたが特に処置を必要とせず、本剤の投与終了後軽快した。

その他の症例において問題となる副作用は認められなかった。

IV. 考 察

AT-2266 は、NA、PPA に類似した構造式を有する Pyridonecarboxylic acid 誘導体であるが、この系統の薬剤の弱点であるグラム陽性球菌群に対する抗菌力が著しく改善されており、グラム陰性桿菌群に対しても、第3世代のセフェム剤に匹敵する抗菌力を示すことが知られている⁴⁾。また、緑膿菌を含めたブドウ糖非発酵菌や、キャンピロバクター、あるいは嫌気性菌のバクテロイデスなど、広範囲の細菌に強い抗菌力を示すといわれている。こうした細菌学的特徴から、AT-2266 は、今後ますます複雑化する傾向のある尿路感染症の治療剤としてその有用性が期待されているわけであるが、同時に、最近再増加が指摘されている淋疾に対して、本剤のような化学療法剤がどの程度の効果を示すのかは興味ある問題である。今回、われわれが対象とした淋菌性尿道炎は、最近、その再増加と β -lactamase 産生淋菌 (PPNG) の出現で注目を集めている性行為感染症である。

周知のように、PPNG は1976年にアメリカとイギリスで同時に発表されて後^{5,6)}、世界に蔓延し、現在、40カ国以上の国でその存在が注目されている⁷⁾。わが国に

においても1979年に最初のPPNGの報告があった後⁹⁾, 年分分離頻度が上昇する傾向にあり, われわれの調査では, 首都圏におけるPPNGの分離頻度は, 1981年で10%, 1982年17%と著明な増加がみられている^{9, 10)}. こうした難治性の淋疾, とくにPPNGによる尿道炎の場合, 従来の抗生剤の投与では治療が失敗に終わる症例が増えており, とくに経口用 β -lactam剤にその傾向が強い¹⁰⁾.

一方, 注射剤であるSpectinomycinや, 第2世代以後のセフェム剤では, PPNGによる尿道炎に対しても高い有効性が得られることが知られているが¹⁰⁾, 難治性淋疾に対して, 経口投与でも優れた治療効果が得られる淋疾治療剤の出現が期待されているのが現状である。

今回, われわれが行った淋菌のAT-2266, PCGに対するMICの測定では, PCGで約60%の株が耐性化しており, 50 μ g/ml以上のMICを示したPPNGも3株認められたのに対し, AT-2266では, 0.2~0.78 μ g/mlの低い濃度にMICが分布し, 耐性菌は認められなかった。この淋菌に対するAT-2266の抗菌力の強さは, 淋菌性尿道炎に対する臨床の有効性の検討でも反映され, 22例中, 著効15例, 有効7例で全例に有効という非常に優れた成績が得られた。これは, AT-2266が, PPNGによる感染も含めた淋菌性尿道炎に対し, 十分な効果が期待できる薬剤であることを示すものと思われた。

今後はさらに症例を重ね, 米国で行われているsingle-dose treatmentのように, できるだけ少ない投与量で優れた治療効果が期待できるような投与方法の確立が望まれる。

尿路感染症に対する効果は, 単純性膀胱炎においても, 複雑性尿路感染症においても100%と優れた臨床効果が得られた。単純性膀胱炎の場合, 分離起炎菌が*E. coli*であったことから当然の結果ともいえるが, 複雑性尿路感染症における100%という有効率は, これまで同系統の薬剤でわれわれが行ったCinoxacin¹¹⁾, NFLX (Norfloxacin)¹²⁾ などよりはるかに優れており, 予想を超える成績であった。対象となった症例が, 比較的薬効の得られやすいUTI群別のG-3群, G-4群が多かったことが, 優れた成績が得られた理由の一つと考えられる。細菌学的には*P. aeruginosa* 2株が除菌されたことは評価に値しよう。

副作用は, 36例中3例に認められたが, 舌のしびれ感, 心悸亢進, 腹痛, 下痢で何れも軽度であり継続投与が可能であった。

この系統の薬剤の副作用として中枢神経系症状が最も重要であることは良く知られているが, 新薬シンポジウムの集計では, 副作用の種類別発現頻度で, 中枢神経系の副作用は1.19%にとどまり高いものではなかった⁹⁾。しかしながら, 今後さらに症例を増やして厳重に注意していく必要があろう。

以上より, AT-2266は, 経口の尿路・性器感染症治療剤として優れた効果が期待できる薬剤であると思われる。

文 献

- 1) O' CALLAGHAN, C. H.; A. MORRIS, S. M. KIRBY & A. H. SHINGLER: Novel method of detection of β -lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1: 283~288, 1972
- 2) PERRET, C. J.: Todometric assay of penicillinase: *Nature* 174: 1012~1013, 1954
- 3) 大越正秋, 河村信夫 (UTI研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 4) 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
- 5) PHILLIPS, I.: β -lactamase-producing, penicillin-resistant gonococcus. *Lancet* 25: 656~657, 1976
- 6) ASHFORD, W. A.; GOLASH, R. G & HEMMING, V. C.: Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 25: 657~658, 1976
- 7) CDC: Global distribution of penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG). *NMWR*, 31: 1~3, 1982
- 8) 小野田洋一, 三井一子, 小原 寧, 山井志郎, 宮本 泰, 芦沢正見: 国内での β -lactamase産生淋菌 (PPNG) の検出について. *Chemotherapy* 27: 265~268, 1979
- 9) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一: 1981年に分離された淋菌の薬剤感受性および β -lactamase産生淋菌について. *感染症誌* 57: 205~211, 1983
- 10) 岡崎武二郎, 小野寺昭一: 1982年に分離された淋菌の細菌学的研究と男子淋菌性尿道炎の臨床的研究. *感染症誌* 57: 808~815, 1983
- 11) 小野寺昭一, 高坂 哲, 町田豊平: Cinoxacinの体内動態と尿路感染症に対する臨床効果の検討. *Chemotherapy* 28(S-4): 187~196, 1980
- 12) 小野寺昭一, 町田豊平, 岡崎武二郎: AM-715の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 29(S-4): 445~451, 1981

STUDIES OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF AT-2266 AGAINST *N. GONORRHOEAE* STRAINS AND OF ITS CLINICAL EFFECT ON GENITOURINARY TRACT INFECTIONS

SHOICHI ONODERA, TOYOHEI MACHIDA, HIROO SUZUKI, KOICHI KISHIMOTO,
HIROSHI KIYOTA and HIROKAZU GOTO

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine
(Director: Prof. T. Machida)

TAKIJIRO OKAZAKI
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Taito Hospital

Antibacterial activity against *N. gonorrhoeae* was examined as a fundamental study on AT-2266, a newly synthesized chemotherapeutics, and clinical effect in 14 patients with urinary tract infections and 22 patients with male gonorrhoeal urethritis were also evaluated.

1) Antibacterial activity

The *in vitro* activity of AT-2266 and penicillin G was tested against 40 gonococcal strains of clinical isolates. In this study, about 60% of the strains tested were resistant to penicillin G with MICs of higher than 0.78 $\mu\text{g/ml}$ to this drugs.

On the other hand, the MIC of AT-2266 ranged lower from 0.2 to 0.78 $\mu\text{g/ml}$, showing peak MIC of 0.2 $\mu\text{g/ml}$. AT-2266 showed strong antibacterial activity against penicillin resistant gonococcal strains.

2) Clinical results

AT-2266 was administered to 6 patients with uncomplicated cystitis for 3 days at a daily dose of 200 mg, to 8 patients with complicated urinary tract infections for 5 or 7 days at a daily dose of 400 mg or 600 mg and to 22 patients with uncomplicated male gonococcal urethritis for 3 days at a daily dose of 600 mg.

The rate of effectiveness was 100% in uncomplicated cystitis and also 100% in complicated urinary tract infections. In 9 of these cases, which could be evaluated by the UTI Committee, rate of effectiveness was 100% in urinary tract infections. The overall clinical efficacy in male gonococcal urethritis was 100%; excellent in 15 cases and good in 7 cases.

3) Side effects were observed in 3 patients. These included gastrointestinal disturbance (diarrhea, epigastralgia) in 1 patient, palpitation in 1 patient and numbness of tongue in 1 patient. All these symptoms vanished after cessation of treatment of AT-2266.