

急性尿道炎に対する AT-2266 の臨床効果

齊藤 功・寺田洋子

東京共済病院泌尿器科

横沢光博・小野一徳

東京共済病院臨床微生物検査室

新しく開発された Pyridonecarboxylic acid 誘導体である AT-2266 の尿道炎に対する臨床効果と副作用の有無について検討した。

淋疾11例, 非淋菌性尿道炎17例の28例に使用した。

淋疾に対しては初回200 mg, 4時間後200 mg と第1日目は400 mg/日を投与, 以後1回100 mg 1日3回, 3~14日間投与した。非淋菌性尿道炎に対しては1回100 mg, 1日3回, 7~14日間投与した。

臨床効果は淋疾については経過の確認できた10例全例有効であり, 非淋菌性尿道炎に対しては有効10例, 無効6例, 不明1例であった。なお淋疾の有効10例中, 14日後に2例 Post gonococcal urethritis を認めた。非淋菌性尿道炎については1カ月以内に1例の再発をみた。

副作用については28例中, 軟便, 胃部不快感それぞれ1例ずつ計2例に認めたが1例は特に処置なく消失, 1例は7日後来院なくその後の経過については不明である。

AT-2266 は大日本製薬株式会社により開発された新しい Pyridonecarboxylic acid 誘導体である (Fig. 1)。本剤はグラム陽性, 陰性菌に対し抗菌力を示す広域合成抗菌剤であり, 血中への移行は良好で生体内ではほとんど代謝されることなく24時間で65%尿中に回収される。また組織内移行も良好であり, 毒性についても安全性の高いことがすでに報告されている¹⁾。

今回われわれは本剤の尿道炎に対する治験を試みたのでその成績につき報告する。

I. 対象および投与方法

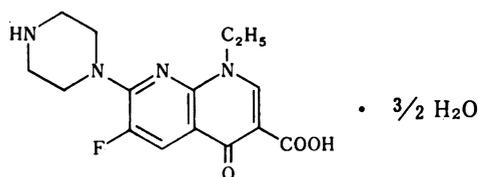
対象患者は昭和57年5月から12月までに東京共済病院泌尿器科外来を受診した淋疾11例, 非淋菌性尿道炎 (NGU) 17例の計28例である。

淋疾は尿道分泌物のグラム染色, GC 培養, Thayer-Martin Selective agar (T-M-S agar), 糖分解試験等で淋菌を確認した。

NGU は原因菌の決定が困難なため, その診断は尿道分泌物は認めるが, 塗抹標本, 培養で淋菌, トリコモナス, カンジダ等の検出されなかった症例である。

投与方法は淋疾に対しては初診検査後, グラム染色で多核白血球 (PMNL) 内にグラム陰性双球菌が認められた場合, AT-2266 200 mg 内服, 次いで4時間後さらに200 mg を追加, 初日 400 mg を使用, 24時間後グラム染色でグラム陰性双球菌の消失を確認, 以後1回100 mg, 1日3回, 3~14日間使用した。NGU に対しては1回100 mg 1日3回, 7~14日間使用した。

Fig. 1 Structure of AT-2266



II. 効果判定

原因菌の明確な淋疾と, NGU との効果判定はおのずから異なる。このため二者の効果判定をそれぞれ次のように決めた。

淋疾:

著効: 内服3日以内に尿道分泌物中の淋菌の消失と7日以内に分泌物の消失をみたもの。

有効: 3日以内に淋菌の消失, 7日までに尿道分泌物の改善 (Smear 中 PMNL 4ヶ以下)

無効: 3日までに淋菌消失ないもの。

なお Smear 中 PMNL は高倍率 (×900) で全視野鏡検し, 最大10視野の平均をとった。

NGU: 7日後尿道分泌物の有無とグラム染色およびGC培地, サイヤーマーチン培地で培養後, オキシダーゼ反応, 糖分解能試験で細菌学的に同定したが, 分離菌については参考にとどめた。

著効: 尿道分泌物の消失。

有効: 尿道分泌物の2段階改善, または Smear 中

Table 1 Clinical summary of gonococcal urethritis cases treated with AT-2266

Case	Name	Age	Sex	Dose(mg/day) Duration(days)	Before treatment		Before treatment		Evaluation	Side effect	Remarks
					3rd day	7th day	Discharge	Bacteria			
1	Y. S.	22	M	100 × 3 7	Discharge +++ +	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i> GPG	Discharge +++ -	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i> GPR	Excellent	-	PGU
2	S. I.	41	M	100 × 3 7	Discharge +++ +	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Discharge +++ -	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>S. epidermidis</i>	Excellent	-	
3	T. N.	39	M	100 × 3 7	Discharge +++ -	Bacteria g. n. d. c.	Discharge +++ -	Bacteria g. n. d. c.	Excellent	-	
4	M. K.	29	M	100 × 3 7	Discharge +++ +	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>S. epidermidis</i> GPR	No visit			-	
5	H. S.	26	M	100 × 3 7	Discharge +++ +	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Discharge +++ +	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Good	-	
6	W. Y.	25	M	100 × 3 4	Discharge +++ +	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>S. epidermidis</i> GPR			Good	-	
7	T. M.	32	M	100 × 3 3	Discharge +++ +	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>S. epidermidis</i> GPR			Good	-	
8	S. T.	32	M	100 × 3 3	Discharge +++ +	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i>			Good	-	
9	K. O.	24	M	100 × 3 14	Discharge +++ +	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Discharge +++ -	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Excellent	-	PGU
10	Y. S.	40	M	100 × 3 5	Discharge +++ -	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i>			Excellent	-	
11	H. I.	39	F	200 × 3 10	Discharge +++ +	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i> g. n. d. c.	Discharge +++ +	Bacteria <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Excellent	-	

Table 2 Clinical summary of non-gonococcal urethritis cases treated with A.T-2266 100mg x 3/day 7 days treatment

Case	Name	Age	Sex	Dis- change	Smear (W)	Bacteria	Evaluation	Side effect	Remarks
1	Y. H.	34	M	++ +	10 \leq 1~4	<i>S. epidermidis</i> ++, GPR ++ <i>S. epidermidis</i> +, GPR ++	Good	Soft stool	Excellent (14th day)
2	N. A.	37	M	++ +	10 \leq 10 \leq	<i>S. epidermidis</i> ++ <i>S. epidermidis</i> ++		Gastric discomfort	Symptoms on 3rd day (No visit on 7th day)
3	M. T.	27	M	++ ++	10 \leq 10 \leq	<i>S. epidermidis</i> ±, GPR ± —	Poor	—	
4	S. I.	33	M	++ —	10 \leq —	<i>S. epidermidis</i> ±, U. U. +, <i>E. coli</i> ++ U. U. +, GPR +	Excellent	—	
5	S. O.	30	M	+ —	10 \leq —	<i>S. epidermidis</i> +, GPR ++ —	Excellent	—	Recurrent
6	M. K.	30	M	+ —	10 \leq 1~4	<i>S. agalactiae</i> ++ <i>Micrococcus</i> ±, GPR ±	Excellent	—	
7	H. M.	27	M	++ ++	10 \leq 1~4	U. U. +, GPR ± <i>S. epidermidis</i>	Good	—	Poor (14th day)
8	T. K.	34	M	+ —	10 \leq 1~4	— —	Excellent	—	
9	K. K.	38	M	+ +	10 \leq 10 \leq	U. U. +, GPR ++ <i>S. epidermidis</i> ±	Poor	—	
10	K. A.	17	M	+ —	5~9 1~4	<i>S. agalactiae</i> , GPR ++ —	Good	—	
11	Y. Y.	37	M	+ +	10 \leq 5~9	<i>S. epidermidis</i> ++, GPR ++ <i>S. epidermidis</i> ±	Excellent	—	
12	T. M.	27	M	++ —	10 \leq 1~4	GPR ++ —	Excellent	—	
13	S. O.	31	M	++ +	10 \leq 5~9	— —	Good	—	
14	O. T.	21	M	++ +	10 \leq 10 \leq	<i>Micrococcus</i> +, GPR ++ —	Poor	—	
15	K. F.	30	M	+ +	10 \leq 10 \leq	— —	Poor	—	
16	H. O.	34	M	+ +	5~9 5~9	— —	Poor	—	
17	S. K.	35	M	+ +	10 \leq 10 \leq	<i>Micrococcus</i> ++, GPR ++ <i>Micrococcus</i> +	Poor	—	

PMNL 4 ケ以下に改善。

無効：尿道分泌物の改善なく、Smear 中PMNL 5 ケ以上。

なお尿道分泌物の表現は下記のごとくした。

(卅)：尿道より自然排膿あり。

(++)：尿道より自然排膿は認めないが、尿道圧迫により排膿を認める。

(+)：尿道より自然排膿は認めないが、尿道圧迫により排膿を軽度認める。

(-)：尿道圧迫にても分泌物を認めない。

III. 臨床成績

AT-2266 を投与した28例について Table 1, 2 に成績を示す。

1. 淋疾

11例の淋疾については6例が著効、4例有効、1例不明(定時に来院せず)と経過の観察し得た10例は全例有効であった。症例11は、3日後 Smear 中、グラム陰性双球菌を認めたが培養では陰性であった。また7日後の判定不明1例を含め、11例全例3～4日後の培養で淋菌陰性であった。なお症例1、9の2例は2週間後 post gonococcal urethritis (PGU) を発症している。

2. NGU

17例のNGU中、分離菌の検出されなかったものは3例であるが、*S. epidermidis*, Gram Positive Rods (GPR) を常在菌として除くと10例は菌陰性であった。

7日後著効6例、有効4例、無効6例、不明1例で有効率は62.5%(10/16)である。なお有効2例についてさらに1週間の投与で1例は著効に、1例は無効に移行している。なお症例5は4週後再発した。

本剤使用28例中、軟便(NGU 症例1)、胃部不快感(NGU 症例2)の2例に軽い訴えを認めたが症例1は特に処置を加えず消失軽快している。症例2については7日目来院せず不明であった。

IV. 考察

従来尿道炎の主流は淋疾であったが、ここ10数年 NGU は Sexually transmitted disease (STD) の中で最も頻度の高い疾患である。欧米では40～50%が *Chlamydia trachomatis* (クラミジア) を原因とする報告が多い^{2,3)}。本邦ではクラミジアの培養が不可能であったため、その実態は全く解明されず、常在菌とみられる、*S. epidermidis*, GPR などの分離が多い⁴⁾。

ここ1～2年クラミジアに対する関心が各方面においてもたれ、本年の化療総会で初めて尿道炎に対するクラミジアの検討がなされた⁵⁾。われわれも今年の4月より組織培養を検討、今回のAT-2266の応用は間に合わな

Table 3 Overall clinical efficacy of AT-2266 classified by the type of urethritis

	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Unknown
Gonococcal urethritis	11	6	4	0	1
Non-gonococcal urethritis	17	6	4	6	1
Total	28	12	8	6	2

ったが、今後この方面の原因菌についてはより明確となる日も近いと確信している。一方、*Ureaplasma urealyticum* (ウレアプラズマ) については1982年から分離同定可能となっており、1982年後半からウレアプラズマの検出が急増しているが、この病原性についてはなお検討が必要である。

淋菌の診断はグラム陰性双球菌がPMNL内に存在することを確認、さらに培養、オキシダーゼ反応、糖分解能まで行い淋菌を同定した。

淋疾に対する治療は従来、Penicillin (PC) に依存していたがPCに対する感受性の低下、アナフィラキシー反応、 β -lactamase 産生菌の分離などから本症に対しPC使用は著しく減少している。それにつれ他の新しいセフェム系薬剤を使用する機会が多くなっている。今回使用したAT-2266は内服薬であり淋菌に対しPCよりすぐれた抗菌力を持っているが、PC同様、治療当初血中濃度を高める必要性を考え、200mg 初回投与後4時間目にさらに200mg 内服させた。24時間後グラム染色で有効性を確認してから1回100mg、1日3回、7日間連用する方法をとった。

内服3日後すでに全例淋菌は消失、PMNLも2例で消失、残る9例もすべて尿道分泌物の著明な減少をみ、7日後、6例は尿道分泌の消失と外尿道口 Smear 中にもPMNLは消失していた。しかし有効2例に14日後PGUの発症をみている。この臨床効果はNFLXとほぼ同一であった⁶⁾。

一方NGU17例については淋疾ほど優れた効果は得られなかった。投与前の分離菌については常在菌、非病原性菌と考えられる *S. epidermidis*, GPR 等が大部分であったが *S. epidermidis* は治療前6例に分離がされ、有効4例中、*S. epidermidis* の消失したもの2例、存続2例、また無効1例については *S. epidermidis* は消失した。また治療前、*S. epidermidis* の分離がなく、治療後有効、無効であった各1例ずつに *S. epidermidis* が分離されている。このような分離状態から *S. epider-*

midis は尿道常在菌であり尿道炎の原因菌にならない裏付けといえる。さらに、健康成人からは100%近く *S. epi dermidis* が分離されるにもかかわらず尿道炎患者からは逆に40%前後と少ないこともこれを意味付ける。

ウレアプラズマは3例に分離されたが、有効例中、消失、存続各1例ずつであり、症例は少ないが病原性は疑わしい。

Table 3 に示すようにその総合臨床効果は16例中（不明1例を除く）有効10例、62.5%であったが、NGUは淋疾と異なり原因菌を十分検討、これに応じた薬剤を投与すれば、よりよい有効率を得ることができるであろう。なお、今回の効果判定に際し、尿道分泌物の消失のみられたケースに対しても尿道腔面圧迫後、外尿道口 Smear を塗抹染色施行すると、PMNL の存在が意外と多く、患者の申告のみで判定を行うとその効果はかなり異なったものになり、治療後のグラム染色は効果判定には大切な条件である。

副作用に関し28例中、軟便、胃部不快感を訴えたもの

がそれぞれ1例の計2例（7.1%）に認めたが、これらは nalidixic acid 類縁化合物にみられる消化器症状のものと思われ、中枢神経系の副作用については、1例も認めなかった。

このような成績から AT-2266 は経口抗菌剤として淋疾はもちろん非淋菌性尿道炎にも有用な薬剤と考える。

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) BOWIE, W.R.; S. WANG, E.R. ALEXANDER, J. FLOYD P.S. FORSYTH, H.M. POLLOCK, J.L. LIN, T.M. BUCHANAN, and K.K. HOLMES: J. Clinical Investigation 59: 735, 1977
- 3) BOWIE, W.R.; E.R. ALEXANDER, J.B. STIMSON, J.F. FLOYD, and K.K. HOLMES: Ann. Intern. Med. 95: 306, 1981
- 4) 齊藤 功: 非淋菌性尿道炎。感染症 12: 142~148, 1982
- 5) 第31回日本化学療法学会総会: 一般演題, 加藤直樹
- 6) 齊藤 功: 尿道炎に対する AM-715 の臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-4): 434~436, 1981

EFFICACY OF AT-2266 FOR THE TREATMENT OF ACUTE URETHRITIS

ISAO SAITO, YOKO TERADA

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

MITUHIRO YOKOZAWA, KAZUNORI ONO

Department of Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

AT-2266, a new oral pyridonecarboxylic acid was evaluated clinically in the patients with urethritis, and following conclusions were obtained.

11 cases with gonococcal urethritis and 17 cases with non-gonococcal urethritis were administered at daily dose of 300 mg of the drug.

Overall clinical efficacy rate was 100% in the patients with gonococcal urethritis and 62.5% in the patients with non-gonococcal urethritis.

Incidence of side effect was 7.1% (2/28): one diarrhea, one anorexia.