

新経口合成抗菌剤 AT-2266 のヒト前立腺液移行と 尿路感染症に対する臨床的検討

鈴木恵三・玉井秀亀

平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・藤田民夫・小川 忠・柳岡正範

名古屋保健衛生大学泌尿器科教室

新しい経口合成抗菌剤 AT-2266 について以下の知見を得た。

1. ヒト前立腺液 (PF) への移行。200 mg 内服後 1 時間の PF への移行は $1.69 \mu\text{g/ml}$ ($n=5$) であった。血清濃度は $1.42 \mu\text{g/ml}$ ($n=5$) で対血清濃度比 (R 値) は 1.29 で、わずかに血清濃度を上回る高い移行を認めた。

2. 臨床的検討。今回検討を行った UTI 症例から分離した *E. coli* 26 株について、MIC を測定した。17 株 (65.4%) が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ の高い感受性を示した。対照とした NA, PPA に比べて、3 管またはそれ以上の強い抗菌力を示した。

UTI 73 例に対して本剤を投与した。このうち UTI 薬効評価基準による判定を行った成績は、単純性症 35 例中 35 例有効 (著効 25 例, 有効 10 例), 100% の有効率を得た。複雑性症では 21 例中 12 例有効 (著効 7 例, 有効 5 例) で、有効率 57.1% であった。

3. 安全性。自覚的副作用は 4 例に認められた (発現頻度 74 例中 4 例, 5.5%)。消化器障害 1 例, 中枢神経障害 1 例, 中枢神経障害とアレルギー症状 1 例, アレルギー症状のみ 1 例である。消化器障害例のみ投与を中止した。これ以外は投与継続可能であった。検査値異常では腎機能に軽度の異常をみた例が 2 例であった。

4. 結論。AT-2266 は PF への移行に優れている。GNB, GPC に基づく UTI 臨床に高い有効率を示し、かつ安全性に優れているので、有用性を高く評価してよい。

AT-2266 は Fig. 1 に示すような化学構造式をもつ Pyridone-carboxylic acid 誘導体の新しい経口合成抗菌剤である。

その特徴とされるものは、抗菌力において既存の類縁の合成抗菌剤である Nalidixic acid (NA) や Pipemidic acid (PPA) 等と比べて、グラム陽性、陰性菌に対してより強い活性を示すこと、抗菌スペクトラムが拡大されたこと¹⁾、吸収と排泄、体内分布に優れていること等があげられている。

今回われわれは AT-2266 の提供を受け、ヒト前立腺液 (human prostatic fluid, PF) への濃度移行を測定した。また 73 例の尿路感染症 (UTI) に本剤を投与して、その臨床成績と安全性について検討を行ったのでここに報告する。

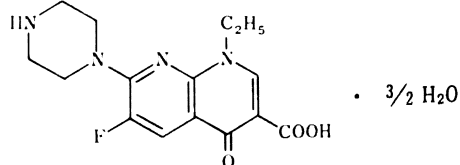
I. 材料と方法

1. PF への濃度移行

慢性細菌性前立腺炎の鎮静期にある 5 名に AT-2266 200 mg を経口投与し、1 時間後に前立腺 マッサージを行い PF を採取し、同時に採血した血清とともに濃度を測定した。測定方法は薄層カップ平板法による bioassay で、検定菌としては *E. coli* Kp 株を用いた。

2. 臨床的検討

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



1) 治療対象

治療対象はすべて UTI である。症例は総計 73 例で、患者背景は Table 1 に示したとおりである。性別は男性 19 例に対し女性 54 例である。高齢者 (65 歳以上) は 16 例で、総数の 21.9% を占めた。治療期間は昭和 57 年 3 月から昭和 58 年 1 月までの 11 カ月間であった。

UTI の内訳は単純性 44 例 (急性 43, 慢性 1) と、複雑性 29 例 (膀胱炎 22, 腎盂腎炎 7) の総数 73 例である。

2) 投与量、期間

1 日投与量と投与期間は Table 2 にまとめた。

単純性症と複雑性症によって異なる。主な点について述べると単純性症では、もっとも多くとられた投与量は

1日100mgを2回与えた例で、36例、全体の81.8%である。その他には100mgを3回与えた例が2例、200mg2回が5例と100mgを1回が1例である。複雑性症では1日200mgを3回投与した例がもっとも多く13例、44.8%、次いで200mgを2回が10例である。その他には100mg1回が1例、100mg2回が3例、3回が2例であった。

投与期間はUTI薬効評価基準²⁾に一致させる目的で、おおむね単純性症では3日間、複雑性症では5日間であるが、薬効評価の後にもさらに治療目的で追加投与した例もある。この場合単純性症では14日以上にわたった例が6例であり、最高は24日間である。投与量の最高は300mg14日間の例で4.2gである。複雑性症では14日以上におよんだ例は11例であり、このうちもっとも長期にわたって投与した例は、1日600mg(200mg×3)を74日で、この症例では総投与量は44.4gに達した。

3) 効果判定

UTI薬効評価基準に合致する例は、単純性、複雑性ともにこれにより判定を行った。同時に主治医による判

Table 1 Background of patients treated with AT-2266

Age	Patients (%)	Sex	
		Male	Female
16 ~ 24	6 (8.2)		6
25 ~ 34	16 (21.9)	1	15
35 ~ 44	13 (17.8)	1	12
45 ~ 54	16 (21.9)	2	14
55 ~ 64	6 (8.2)	2	4
65 ~ 74	7 (9.6)	5	2
75 ~	9 (12.3)	8	1
Total	73	19	54

定も行ったが、判定日は単純性では3～4日後、複雑性では5～6日後である。基準に合致しない例はすべて主治医のみの判定を行った。効果判定が1日以内のずれがある症例は特に除外することなく、UTI薬効評価基準を適用し、効果判定を行った。

Table 2 Administration of AT-2266 daily dose and duration

Dose/Period Disease	Daily dose (mg×time/day)	Duration (days)				No. of cases (%)	
		3 ≤	5 ≤	7 ≤	14 ≤		
Simple UTI	100×1	1				1 (1.4)	44 (60.3)
	100×2	26		5	4	35 (47.9)	
	100×3			1	1	2 (2.7)	
	200×2	4				4 (5.5)	
	100×2, 100×1				1	1 (1.4)	
	200×2, 100×2			1		1 (1.4)	
Complicated UTI	100×1			1		1 (1.4)	29 (39.7)
	100×2		1	2		3 (4.1)	
	100×3				1	1 (1.4)	
	200×2	1	6	1	1	9 (12.3)	
	200×3		6		5	11 (15.1)	
	100×3, 100×2				1	1 (1.4)	
	200×3, 100×2				1	1 (1.4)	
	200×2, 100×2 100×1				1	1 (1.4)	
	200×3, 100×3				1	1 (1.4)	
	Total	32	13	11	17	73	

Table 3 Diffusion into human prostatic fluids (PF) AT-2266, 200 mg, p. o., 1 hour

Case Sample	1	2	3	4	5	Range
						Average
PF (μg/ml)	1.78	0.40	5.54	0.29	0.43	0.29 ~ 5.54 1.69
Serum (μg/ml)	1.77	1.37	1.20	1.17	1.59	1.17 ~ 1.77 1.42
PF/Serum	1.00	0.29	4.62	0.25	0.27	1.29

4) 安全性と有用性

臨床検査は73例のうち26例については末梢血、腎機能、肝機能の臨床検査を行い、本剤との因果関係を検討した。自覚的副作用については、臨床効果と安全性の双方を加味して認定した。

II. 成績

1. PF への濃度移行 (Table 3)

5検体 PF 内濃度は0.29~5.54 μg/ml で、平均で1.69 μg/ml であった。血中濃度は1.17~1.77 μg/ml の範囲で、平均では1.42 μg/ml である。PF と血中濃度比 (PF/Serum:R 値) は1.29 となり、血中濃度をわずかに上回る値を示した。

2. 臨床成績

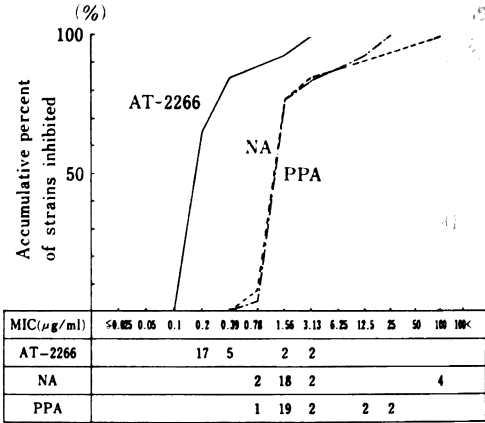
1) 症例から分離した *E. coli* 26 株 に対する感受性 (Fig. 2)

今回臨床検討を行った症例 (単純性、複雑性の両方を含む) から *E. coli* 26株の MIC を測定した。対照薬剤は NA と PPA である。AT-2266 の MIC は ≤ 0.2~3.13 μg/ml に分布しているが、ピークは0.2 μg/ml で26株中17株(65.4%) が ≤ 0.2 μg/ml で発育阻止がみられた。NA の MIC は、0.78~100 μg/ml の広い範囲に分布した。ピークは1.56 μg/ml で、26株中18株(69.2%) がこの濃度で発育阻止をみた。100 μg/ml の耐性を示した株は4株(15.4%)であった。PPA では0.78~25 μg/ml に分布し、ピークは1.56 μg/ml で26株中19株(73.1%) が、この濃度で発育阻止をみた。この結果を比較すると AT-2266 の *E. coli* に対する MIC は NA に比べておよそ3管またはそれ以上、PPA に比べてもおよそ3管またはそれ以上の優れた値を示したことがわかった。

2) 単純性症

症例の一覧は Table 4 に示した。44例のうち1例は発症1カ月後に受診した例で、これは慢性症としたが、他

Fig. 2 Accumulative curve of MIC of AT-2266 on *E. coli* 26 strains



の43例は発症後1週間以内に受診した急性症で、42例が膀胱炎、1例が腎盂腎炎である。

UTI 薬効評価基準により効果判定を行った例は35例である。総合臨床成績は35例中著効25例(71.4%)、有効10例(28.6%)、無効例なしで、著効と有効を合せた有効率は35例中35例有効の100%であった (Table 5)。

菌種別の効果は Table 6 に示した。治療前の尿培養から6種44株の細菌が分離された。このうち分離頻度が多かったのは、*E. coli* で32株であった。次いで *S. epidermidis* 5株、*S. faecalis* 3株、*K. pneumoniae* 2株等が続いている。治療後にはこれら6種44株すべてが除菌された。

UTI 基準から除外し、主治医の判定のみによった総合的評価と症例一覧は、Table 7 と Table 8 に示した。これらの主治医による効果は著効5、有効3で評価し得た8例は全例有効と認められた。

Table 4 Clinical results of simple UTI cases treated with AT-2266 evaluated by UTI committee and doctors

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
			Dose (mg x /day)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
1	30 F	A. S. C.	100 x 2	3 *	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Moderate	Moderate	—
				0 **	—	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	3.13			
2	32 F	A. S. C.	100 x 2	3	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2	Excellent	Excellent	—
				0	—	—	—					
3	42 F	A. S. C.	100 x 2	3	++	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	—
				0	—	—	—					
4	47 F	A. S. C.	100 x 2	3	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Moderate	Moderate	—
				0	+	—	—					
5	30 F	A. S. C.	100 x 2	3	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
				0	—	—	—					
6	16 F	A. S. C.	200 x 2	3	+	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	1.6	Excellent	Excellent	—
				0	—	—	—					
7	33 F	A. S. C.	100 x 2	3	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.4	Excellent	Excellent	—
				0	—	—	—					
8	32 F	A. S. C.	100 x 2	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	N. D.	Moderate	Moderate	Sleepness Photophobia
				0	+	—	—					
9	45 F	A. S. C.	100 x 2	3	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	—
				0	—	—	—					
10	20 F	A. S. C.	100 x 2	3	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁴	1.6	Excellent	Excellent	—
				0	—	—	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	N. D.			
11	17 F	A. S. C.	100 x 2	3	++	##	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	N. D.	Excellent	Excellent	—
				5	—	—	—					

Table 4 (Continued)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
			Dose (mg x /day)	Duration (days)				Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
12	23 F	A. S. C.	100 x 2	3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	—
			0			—	—	—					
13	40 F	A. S. C.	100 x 2	3	3	++	++	GNB	10 ⁷	N. D.	Moderate	Moderate	—
			0			—	+	—					
14	22 F	A. S. C.	100 x 2	3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
			0			—	—	—					
15	66 F	A. S. C.	100 x 2	3	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
			0			—	—	—					
16	33 F	A. S. C.	100 x 2	3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.4	Excellent	Excellent	—
			0			—	—	—					
17	35 F	A. S. C.	100 x 2	3	3	++	±	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁵	1.6 6.25	Excellent	Excellent	—
			0			—	—	—					
18	24 F	A. S. C.	100 x 2	3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	N. D.	Moderate	Moderate	—
			0			+	—	—					
19	45 F	A. S. C.	100 x 2	3	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	N. D.	Moderate	Moderate	—
			0			+	—	—					
20	40 F	A. S. C.	200 x 2	3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	N. D.	Excellent	Excellent	—
			0			—	—	—					
21	34 F	A. S. C.	100 x 2	3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	N. D.	Excellent	Excellent	—
			0			—	—	—					
22	45 F	A. S. C.	100 x 1	3	3	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	N. D.	Excellent	Excellent	—
			0			—	—	—					
23	38 F	A. S. C.	200 x 2	3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	N. D.	Moderate	Moderate	—
			0			—	—	—					

24	54 F	A. S. C.	100 × 2	3 0	3	+	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Moderate	Moderate	—
25	45 F	A. S. C.	100 × 2	3 0	3	+	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	—
26	31 F	A. S. C.	100 × 2	3 0	3	+	+	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	N. D.	Moderate	Moderate	—
27	35 F	A. S. C.	100 × 2	3 0	3	+	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	—
28	58 F	A. S. C.	100 × 2	3 0	3	+	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	—
29	25 F	A. S. C.	100 × 2	3 11	14	+	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	Excellent	Excellent	—
30	38 F	A. S. C.	100 × 2	3 5	8	+	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	—
31	34 F	A. S. C.	100 × 3	3 11	14	+	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁵	N. D.	Excellent	Excellent	—
32	46 F	A. S. C.	100 × 3	3 8	11	+	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	Excellent	Excellent	—
33	40 F	A. S. C.	100 × 2	3 4	7	+	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	N. D.	Excellent	Excellent	—
34	59 F	A. S. C.	100 × 2 100 × 1	3 21	24	+	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	N. D.	Moderate	Excellent	—
35	28 F	A. S. C.	100 × 2	3 4	7	+	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	N. D.	Excellent	Excellent	—

* Days evaluated

** Treatment after evaluation

*** Overall duration of treatment

Table 5 Overall clinical efficacy of AT-2266 in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bac-teriuria	Eliminated	25	5		4			1			35(100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		30	(85.7%)		4	(11.4%)		1	(2.9%)		Case total 35
Efficacy on pyuria		30	(85.7%)		5	(14.3%)					
					25	(71.4%)					
					10	(28.6%)					Overall effectiveness rate 35/35 (100%)
					0						

Excellent

Moderate

Poor

Table 6 Bacteriological response to AT-2266 in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	30	30	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	0
GNB	1	1	0
<i>S. faecalis</i>	3	3	0
<i>S. epidermidis</i>	5	5	0
<i>Staphylococcus</i>	1	1	0
Total	42	42	0

3) 複雑性症

29例中 UTI 薬効評価基準により効果判定を行った例は21例である。症例別の成績一覧は Table 9 に示した。このうち UTI 評価を行った21例の総合判定は Table 10 に示した。総合成績は21例中12例に有効（著効7，有効5）で，総合有効率は57.1%であった。個別に膿尿と細菌尿に対する効果をみると，膿尿には正常化7例（33.3%），減少2例（9.5%），不変12例（57.1%）で，有効（減少以上）と認めた例は9例，42.9%であった。細菌尿に対しては，消失12例（57.1%），菌交代4例（19.0

%），不変5例（23.8%）であった。

Table 11は病態群別に有効率をみたものである。21例中13例（61.9%）が単独菌感染で，8例（36.4%）が複数菌感染であった。単独菌感染群による総合効果は13例中9例，69.2%が有効であったが，複数菌群では8例中3例，37.5%と効果が劣った。群別を個々にみると，G-3，G-4にはそれぞれ75.0%，83.3%と優れた効果を示したが，G-1，G-5のカテーテル留置例においては，それぞれ33.3%，40.0%と効果が劣る傾向であった。

細菌学的効果は Table 12 に示した。投与前に分離された菌種と菌数は，GNB 12種31株，GPC 4種11株であった。細菌以外に *Candida* 1株があり，これらを合計すると17種43株であった。消失をみた株は37株（86.0%）で，内識別ではGNBは31株中27株（87.1%），GPCは11株中9株（81.8%）が消失した。主な菌種についてみると GNB のうち，*E. coli* 7株，*K. pneumoniae* 3株，*P. mirabilis* 5株，*S. marcescens* 1株，*Citrobacter* sp. 1株等はすべて除菌された。*P. aeruginosa* 7株では3株（42.9%）が消失したが，4株が存続した。GPCでは *S. faecalis* が最も多く分離され，効果は8株中6株（75%）が除菌された。

Table 13は，投与後出現菌を示したものである。11種

Table 7 Clinical efficacy of simple UTI treated with AT-2266 evaluated by doctors

	No. of cases	Excellent	Moderate	Fair	Poor
Excluding from UTI committee's evaluation	8	5 (62.5%)	3 (37.5%)	0	0
All of the cases	43	31 (72.1%)	12 (27.9%)	0	0

Table 8 Clinical features of simple UTI treated with AT-2266 evaluated by doctors

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation Dr.	Side effects	Miscellaneous
			Dose (mg×/day)	Duration (days)			Species	Count			
36	32 F	A. S. C.	200×2	3	—	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	0.4	Moderate	—
			0	0	—	—	—	—	—	—	2)
37	30 F	A. S. C.	100×2	3	+	++	—	—	—	Excellent	—
			0	0	—	—	—	—	—	—	4)
38	28 F	A. S. C.	100×2	3	+	—	—	—	—	N. E.	—
			0	0	—	—	—	—	—	—	3), 4)
39	40 F	A. S. C.	100×2	7	++	—	<i>E. coli</i>	10 ⁶	N. D.	Moderate	—
			13	13	—	—	—	—	—	—	1), 3)
40	52 F	A. S. C.	100×2	3	—	+	<i>K. pneumoniae</i>	≥10 ⁶	N. D.	Excellent	—
			18	18	—	±	—	—	—	—	2)
41	35 F	A. S. C.	100×2	3	++	—	G(+) coccus <i>Lactobacillus</i>	<10 ³	N. D.	Excellent	—
			4	4	—	—					
42	29 F	A. S. C.	100×2	4	+	—	<i>Staphylococcus</i>	10 ⁵	N. D.	Excellent	—
			10	10	—	—	<i>Lactobacillus</i>	10 ³	—	—	1), 3)
43	35 F	A. S. P.	200×2	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	Moderate	Nausea Vomiting
			100×2	6	—	±	—	—	—	—	1), 6)
44	50 F	C. S. C.	100×2	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.4	Excellent	—
			0	0	—	—	—	—	—	—	6)

* 1) Inadequate days of evaluation 2) No symptoms before treatment 3) No pyuria before treatment

4) No bacteriuria before treatment 5) Small bacterial count before treatment 6) No criteria in UTI evaluation

Table 9 Clinical results of complicated UTI cases treated with AT-2266 evaluated by UTI committee and doctors

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
				Dose (mg × /day)	Duration (days)		Species	Count	UTI	Dr.	
45	58 M	C. C. C.	G-4	200 × 3	5*	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Moderate	Moderate	—
		Urethral stricture		0**	5***	+	—				
46	76 M	C. C. C.	G-4	200 × 3	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Moderate	Moderate	—
		Prostate tumor		0		##	—				
47	82 M	C. C. C.	G-5	200 × 2	5	##	<i>S. faecalis</i> GPC	10 ⁶ 10 ⁶	Moderate	Moderate	—
		B. P. H.		0		##	<i>Candida</i>	<10 ³ <10 ³			
48	84 M	C. C. C.	G-5	200 × 2	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>Citrobacter</i> sp. <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ³ 10 ⁵ 10 ⁵	Poor	Moderate	—
		B. P. H.		0		##	<i>Candida</i>	10 ⁶			
49	40 M	C. C. C.	G-5	200 × 2	5	##	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁵	Moderate	Poor	—
		Urethral stricture		0		##	<i>S. faecalis</i>	<10 ³			
50	70 M	C. C. C.	G-6	200 × 2	5	##	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁶	Poor	Poor	—
		Bladder tumor		0		##	<i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i>	10 ⁶ 10 ⁶			
51	66 M	C. C. C.	G-1	200 × 2	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Poor	Poor	—
		Neurogenic bladder		0		±	<i>P. aeruginosa</i> <i>Flavobacterium</i>	10 ⁶ 10 ⁵			
52	83 M	C. C. C.	G-5	200 × 3	5	##	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	Poor	Fair	—
		Neurogenic bladder		9	14	##	<i>A. lwoffi</i> <i>F. odoratum</i>	10 ⁶ 10 ⁶			
53	71 M	C. C. C.	G-4	200 × 2	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	Excellent	Moderate	—
		B. P. H.		9	14	—	—				

Table 9 (Continued)

54	78 M	C. C. C.	G-6	200 × 3	5	5	+	<i>K. oxytoca</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶	Excellent	Moderate	—
55	78 M	B. P. H.	G-1	200 × 3	0	5	—	—	10 ⁵	Moderate	Moderate	—
56	77 F	C. C. C.	G-4	100 × 1	5	7	++	GNB	10 ⁴	Excellent	Excellent	—
57	54 F	Urethral caruncle	G-1	100 × 2	2	7	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	Poor	Poor	—
58	67 F	B. T.	G-4	100 × 2	5	7	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxytoca</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
59	50 M	Neurogenic bladder	G-6	200 × 3	0	5	+	<i>S. liquefaciens</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶	Poor	Poor	—
60	50 F	C. C. C.	G-4	200 × 3	5	74	++	<i>S. liquefaciens</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	Poor	Poor	—
61	37 F	Neurogenic bladder	G-3	200 × 2	5	5	+	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Moderate	—
62	63 M	C. C. P.	G-5	200 × 3	5	5	++	<i>Citrobacter</i> sp. <i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁷ 10 ³	Poor	Poor	—
63	51 F	Bladder tumor	G-3	100 × 3 100 × 2	9	14	+	<i>Serratia</i> sp. <i>Flavobacterium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁵	Excellent	Moderate	Eruption
64	72 M	C. C. P.	G-3	200 × 2	5	7	—	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	Poor	Fair	—
65	60 F	Bladder tumor	G-3	200 × 3 100 × 2	20	42	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁴ 10 ⁵	Excellent	Excellent	Headache Eruption

* Days evaluated ** Treatment after evaluation *** Overall duration of treatment

Table 10 Overall clinical efficacy of AT-2266 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		7	1	4	12 (57.1%)
Decreased					
Replaced				4	4 (19.0%)
Unchanged			1	4	5 (23.8%)
Efficacy on pyria		7 (33.3%)	2 (9.5%)	12 (57.1%)	Case total 21
Excellent		7 (33.3%)		Overall effectiveness rate 12/21 (57.1%)	
Moderate		5 (23.8%)			
Poor		9 (42.9%)			

Table 11 Overall clinical efficacy of AT-2266 classified by type of infection

	Group	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G-1 (Catheter indwelt)	3 (14.3%)		1	2	33.3%
	G-2 (Post prostatectomy)					
	G-3 (Upper UTI)	4 (19.0%)	3		1	75.0%
	G-4 (Lower UTI)	6 (28.6%)	3	2	1	83.3%
	Sub total	13 (61.9%)	6	3	4	69.2%
Mixed infection	G-5 (Catheter indwelt)	5 (23.8%)		2	3	40.0%
	G-6 (No catheter indwelt)	3 (14.3%)	1		2	33.3%
	Sub total	8 (38.1%)	1	2	5	37.5%
Total		21	7	5	9	57.1%

15株が分離された。

UTI 基準から除外された症例の一覧とそれを総括した評価はそれぞれ Table 14 と Table 15 に示した。この結果は、著効 4 例、有効 1 例、やや有効 1 例、不明 2 例で有効率 83.3%であった。

III. 安 全 性

1. 自覚的副作用

本剤によると思われる自覚的副作用は 4 例に認められた。個々の内容は Table 16 に示したごとくである。消化器障害として嘔気、嘔吐 1 例、羞明感と眠気が 1 例、頭痛と発疹が 1 例、発疹のみが 1 例である。このうち投与を中止した例は消化器障害を生じた 1 例のみで、他の症例は投与量を減量するか、または無処置で投与継続が可能であった。これらの症例の経過を略述すると以下の

ごとくである。消化器障害を生じた例は 35 歳の女性で、本剤 1 日 400 mg を 5 日間、次いで 1 日 200 mg を 6 日間内服後、嘔気、嘔吐を生じたので自発的に内服を中止した。無処置で翌日には正常に復した。羞明感と眠気を訴えた例は 32 歳女性で、既往にペニシリンに対しアレルギー性皮疹を生じたことがある。1 日 200 mg、分 2 で与えたところ、内服開始当日の 2 時間後から先の症状を認めた。しかし大きな障害にならなかったため、3 日間の継続内服が可能であった。無処置で中止後 4 日目には正常に復した。頭痛と発疹をみた例は 60 歳女性で、慢性腎盂腎炎のため 600 mg を 20 日間、次いで 200 mg を 22 日間投与した例である。20 日目頃より軽度の頭痛を訴えたので 200 mg に減量したところ症状は消失した。この後 10 日目頃から発疹が出没したが無処置で経過観察し、

Table 12 Bacteriological response to AT-2266 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)
<i>E. coli</i>	7	7(100)	0
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1(100)	0
<i>K. oxytoca</i>	2	2(100)	0
<i>K. pneumoniae</i>	3	3(100)	0
<i>P. mirabilis</i>	5	5(100)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1(100)	0
<i>M. morganii</i>	1	1(100)	0
<i>S. marcescens</i>	1	1(100)	0
<i>S. liquefaciens</i>	1	1(100)	0
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1(100)	0
<i>P. aeruginosa</i>	7	3(42.9)	4 (57.1)
GNB	1	1(100)	0
<i>S. faecalis</i>	8	6(75)	2 (25)
<i>Staphylococcus</i>	1	1(100)	0
<i>α-Streptococcus</i>	1	1(100)	0
GPC	1	1(100)	0
<i>Candida</i>	1	1(100)	0
Total	43	37(86.0)	6 (14.0)

Table 13 Strains appearing after AT-2266 treatment

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. coli</i>	1 (6.7)
<i>P. mirabilis</i>	1 (6.7)
<i>Serratia</i> sp.	1 (6.7)
<i>Fravobacterium</i>	2 (13.3)
<i>F. odoratum</i>	1 (6.7)
<i>A. lwoffi</i>	1 (6.7)
<i>P. aeruginosa</i>	3 (20.0)
<i>Lactobacillus</i>	1 (6.7)
<i>A. faecalis</i>	1 (6.7)
<i>P. maltophilia</i>	1 (6.7)
<i>Candida</i>	2 (13.3)
Total	15 (100)

害を認めた。本剤1日600mg 5日間投与によりBUN 19.2→20.7mg/dl, S-Cr. 2.2→2.7mg/dlに軽度上昇した。中止後15日後の検査値はBUN 25.0mg/dl, S-Cr. 2.5mg/dlであった。2例目(症例55)は78歳の男性で1日600mg 5日間投与した。BUNは12.5→21.5mg/dlに軽度上昇をみた。この例では追跡検査は直接に行っておらず、3ヵ月後にBUNを測定したところ14.0mg/dlであった。なおこの他に症例72の68歳男性は、直腸腫瘍術後と頻尿を背景とした神経因性膀胱で、投与前より中等症の腎機能障害を認めた。300mgを28日間投与したところBUN 34→40mg/dl, S-Cr. 1.9→2.3mg/dlへと上昇したが、主治医による判定では、薬剤よりもむしろ基礎疾患にもとづく上部尿路障害の可能性が強いとのことであった。本例ではその後約3ヵ月の間隔において600mgを14日間与えたが、その時のBUNは45mg/dl, S Cr. は2.1mg/dlであった。

IV. 考察

1. PFへの濃度移行

本剤200mgを内服後1時間のPF内濃度は平均1.69μg/mlで、血清が1.42μg/mlであるから若干血中濃度を上回った成績であった。R値でみると1.29、すなわち

特に増強することなく内服継続可能であった。発疹のみを認めた例は51歳女性で、1日300mg内服開始後より10日目頃より症状を生じた。その後1日200mgへ減量し、計14日間の投与で治療を終了した。発疹に対しては無処置で経過をみたが、数日で消退した。発現頻度は73例中4例5.5%であった。中止に至った頻度は73例中1例1.4%であった。

2) 臨床検査異常

肝、腎、末梢血について検査を行った26例であるが(Table 17)、投与前後完全に検査できた症例は18例で、不完全ながら行った例は8例である。このうち本剤の影響と考えられた検査異常は2例で、いずれも腎機能値についてであった。1例目(症例45)は58歳男性で、小脳梗塞にもとづく排尿障害があり、投与前より軽度の腎障

Table 14 Clinical efficacy of complicated UTI treated with AT-2266 evaluated by doctors

	No. of cases	Excellent	Moderate	Fair	Poor
Excluding from UTI committee's evaluation	6	4 (66.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0
All of the cases	27	7 (25.9%)	10 (37.0%)	3 (11.1%)	7 (25.9%)

Table 15 Clinical features of complicated UTI treated with AT-2266 evaluated by doctors

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation	Side effect	Miscellaneous
				Dose (mg×/day)	Duration (days)		Species	Count			
66	64 F	C. C. C. Urethral stricture	G-4	200×2	3	++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Moderate	—	1)
					0	+	—				
67	87 M	C. C. C. B. P. H.	G-1	100×2	5	+	<i>Candida</i>	10 ⁴	N. E.	—	2)
				0	0	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶			
68	51 F	C. C. P Hydronephrosis	G-6	200×2	17	±	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excellent	—	1)
				100×2	38		<i>S. faecalis</i>	10 ³			
				100×1	21	—	—	10 ³			
69	29 M	C. C. C. Neurogenic bladder	G-5	200×3	7	++	<i>α-Streptococcus</i> <i>M. morganii</i> <i>P. vulgaris</i>	10 ⁶	Fair	—	1)
					64		}	10 ⁶			
					57	±		<i>A. faecalis</i>			
70	54 M	C. C. C. Neurogenic bladder	G-6	200×3	7	+	<i>A. calcoaceticus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ ~10 ⁶	Excellent	—	1)
					34		}				
					27	—		—			
71	51 F	C. C. P. Renal stone	G-3	200×3	14	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	Excellent	—	1)
					36	—	<i>Lactobacillus</i>	10 ⁴			
72	68 M	C. C. C. Neurogenic bladder	G-6	100×3	17	++	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Excellent	—	1)
					27		}				
					10	—		<i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i>			
73	78 M	C. C. C. B. P. H.	G-2	200×3	5	++	—	—	N. E.	—	2)
				100×3	30	+	—	—			

* 1) Tachycardia dose of evaluation

2) No bacteriuria before treatment

Table 16 Frequency of side effects

Side effects	No. of side effects				Days appeared
	Severity of symptoms			Total (%)*	
	‡‡	‡	+		
Nausea	1			1 (1.4)	11
Vomiting	1			1 (1.4)	11
Photophobia			1	1 (1.4)	1
Sleepness			1	1 (1.4)	1
Headache		1		1 (1.4)	20
Eruption		1	1	2 (2.7)	10, 30
Total No. of side effects	2	2	3	7 (9.6)	Total No. of cases evaluated
Total No. of case with side effects (%)**	4 (5.5%)				73 cases

* $\frac{\text{No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$

** $\frac{\text{Total No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$

≡ : Discontinued due to side effect

≡ : Treatment for side effect was necessary, but continued

+: Treatment for side effect was not necessary, and continued

血中濃度の1.29倍ということである。本剤は動物による基礎実験から、組織内移行が優れているといわれているが³⁾、ヒトの前立腺においてもこうしたことが同える。この成績を現在までにわれわれが行ってきた各種抗菌剤と比較すると、同系薬剤ではPPAとはほぼ同様の移行動態をとるものと推察される。PPAでは1g、つまりAT-2266の5倍の投与量で、1時間後のPF内濃度平均が9.9 µg/mlであったから、仮に投与量に比例すると200 mgでは単純計算で1.98 µg/mlとなる。この値はAT-2266の1.69 µg/mlとはほぼ同等である。一方Cephem系やPenicillin系剤は、R値が極めて低く0.01~0.1程度であるから^{4,5)}、R値1.11を示す本剤の血中からの前立腺移行はかなり優れているとみてよい。

次に細菌性前立腺炎に対する臨床応用について考察すると、1) PFへの濃度移行に優れていること、2) GNB、GPC共に強い抗菌活性を示すこと、3) 長期内服投与に適していること、4) 安全性に関する評価が高いこと(この項後述)等から既存の内服抗菌性剤に比べて、優れた効果が期待できる。このうち特に有用な点としては1)と2)である。抗菌活性とスペクトラムがGNBばかりでなくGPC、とり分け*S. epidermidis*や*S. faecalis*に強い抗菌活性を示すことは、慢性細菌性前立腺炎のEPS (expressed prostatic secretion, 前立腺圧出液) から、これらの菌がもっとも高率に検出されることからみ

て治療には有力な薬剤であると思われる。ただしこの種の細菌が前立腺炎の発症にどの程度関与しているかは、現在のところ明らかになっていない。なお臨床例については、いずれ稿を改めて発表する予定である。

2. 臨床的検討

臨床例から分離した*E. coli* 26株のMICのピークが ≤ 0.2 µg/mlで、かつ > 3.13 µg/mlのMICを示した株がなかったこと、対照剤のNAやPPAより3管またはそれ以上の抗菌活性を示したこと等からみて、本剤は既存の同系剤に比べて、抗菌力が一段と増強されていることが分かる。

こうした強い抗菌力を背景としてUTIに対する実際の治療効果は、単純性症で35例中35例(100%)、複雑性症で21例中12例(57.1%) (以上いずれもUTI基準による判定例のみ)と内服薬としては切れ味がよく、効果として優れた印象を得た。単純性症での有効率100%の成績は、疾患の性格と抗菌力からみてうなずける成績である。複雑性症に対する有効率57.1%は、細菌の消失率が86.0%と優れた結果からみてやや低い感じがある。これは菌交代例に無効が多かったこと、*P. aeruginosa*感染症に42.9%の有効率であったこと等が主たる原因ではないかと思われる。しかし既存の経口抗菌剤と比べてみると、*P. aeruginosa*感染症に、内服剤でそれぞれ42.9%の有効率と42.9%の菌消失効果をあげたことは特筆すべ

Table 17 Laboratory findings

Case No.	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Thrombocyte ($\times 10^4$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
14	421	415	10.6	10.5	32.8	32.0	8,200	5,700	13.9	12.5	14.2	12.6	6.1	5.6	5.2	5.0	11.0	11.3	1.0	0.9
15	464	428	13.8	13.2	41.8	39.2	9,500	6,000	20.8	22.5	22.4	17.8	4.4	6.4	10.7	9.3	9.7	12.2	1.0	1.1
22	423	433	13.6	14.2	40.4	41.4	5,400	7,600	17.9	19.6	63.9	58.4	41.3	40.3	5.1	5.2	15.4	13.4	1.1	0.8
41	374	387	12.4	11.7	38.5	36.4	7,300		25.3	27.4	8	7	5	4	33*	33*	11	9	0.9	0.7
44	421		13.3		39.1		5,100		20.5		17.3		9.2		6.0		15.1		1.0	
45	476	499	14.5	15.4	42.8	45.0	5,800	6,900	21.5	19.3	29.6	20.4	16.5	10.0	7.0	6.5	19.2	20.7	2.2	2.7
46	370	384	12.3	13.0	37.9	38.4	8,000	7,200	22.4	19.5	25.7	26.9	8.0	9.8	14.5	13.6	21.9	22.4	1.3	1.5
47	313		10.2		31.0		5,000		13.1		17.1	24.5	10.4	6.7	10.7	7.9	22.9	26.0	1.6	
48	386		10.8		33.3		7,800		26.6		19.3		8.5		9.1		11.9		1.1	
49	508	487	15.5	14.9	45.1	43.2	7,200	6,300	11.7	11.8	37.5	26.5	33.5	23.3	5.8	4.8	12.6	11.0	1.0	0.8
50	333		8.4		27.2		5,300		23.7		15.7		1.9		7.0		29.3		2.2	
51	520	536	14.5	14.4	43.3	43.4	9,800	6,300	23.3	18.9	24.7	29.1	9.5	11.0	7.0	7.4	16.2	19.3	0.9	1.2
54	397	376	12.3	11.9	37.7	36.6	7,800	7,200	25.6	25.7	11	13	9	8	80*	80*	19	19	1.0	1.2
55	365	395	11.5	12.5	35.2	37.5	6,200	7,600		13.9	28.2	33.8	13.8	6.9	5.6	6.2	12.5	21.5	1.1	1.3
57	447		13.3		39.3		5,300		22.9		30.5		14.3		7.1		9.6		0.8	
59	456		14.7		45.3		6,600		19.4		205		358		102*		16		1.0	
60	433	385	12.8	12.3	39.8	36.5	5,100	4,400	28.0	26.7	13	13	14	13	104*	85*	21	19	0.9	0.7
61	416	404	13.3	12.8	39.5	38.3	8,900	11,300	25.4	23.0	16.2	15.3	8.6	11.5	4.3	4.2	9.4	11.5	0.6	0.9
62	421	434	12.7	12.9	37.7	38.6	14,100	11,500	22.6	19.2	20.9	23.1	8.8	11.1	10.2	10.0	14.2	16.2	1.3	1.4
64	435	447	15.0	15.2	44.4	46.5	6,100	6,500	16.7	18.5	15.4	17.8	8.1	6.3	6.8	7.1	14.5	15.7	1.0	1.0
65	380	412	11.9	12.6	37.9	39.6	2,900	5,000	17.9	20.1	12	13	8	7		48*	16	15	0.9	0.9
67	385	372	11.4	11.1	35.3	33.6	5,000	7,500	22.0	17.3	20.9	25.1	18.0	8.8	10.4	8.6	13.2	17.6	1.3	1.3
68	417		12.7		37.7		7,900		16.9		19.5		4.0		5.8		12.2		0.6	
71	469	475	13.1	13.7	40.0	41.7	4,600	8,000	23.0	29.5	15	13	8	5	27*	45*	13	12	0.8	0.9
72	387	379	12.3	10.6	34.5	31.8	5,100	4,900	25.9	22.8	15	10	11	7	38*	40*	34	40	1.9	2.3
73	339	387	11.0	12.0	33.4	37.4	7,200	10,700	27.9											

* mU/dl

きことである。また少数ではあるが、*Citrobacter*, *Serratia* 等の GNB も消失したことは、本剤の抗菌活性の優れたことを示す証拠である。この他に *S. faecalis*, *S. epidermidis* といった GPC にも有効であったことは *in vivo* の成績を裏付けており、既存の同系剤にはみられない新しい特徴である。

臨床検討例のうち、複雑性症では11例で14日以上長期投与を行ったが、その成績はおおむね満足すべき結果で、安全性を加味した有用性は高く評価できるものと考えられた。

3. 安全性

自覚的副作用として消化器障害 1 例、中枢系障害 1 例、中枢系とアレルギー 1 例、アレルギーのみ 1 例と計 4 例の発症をみ、発症頻度は総検討例数 73 例に対し 5.5% であった。このうち中止例は消化器障害の 1 例のみで、他の例は軽症であったので無処置で投与継続可能であった。総体的に内服薬としては、易服用性で副作用も少なく、特筆すべき大きな異常はなかったが、留意すべきは、この種の薬剤にみられるとされる中枢神経系への異常である。われわれの例では、羞明感、ねむ気、頭痛などがみられた。これらは中止すると直ちに消失するので、こうした症状をみたら中止する方が賢明である。

血液検査の異常では、3 例腎機能値の異常をみたが、2 例のみが本剤の影響かも知れないと考えられた。特に大きな異常でなく、背景に腎機能障害例も含まれており、問題視されるようなことはなかった。

総体的に安全性に優れているとの印象を受けた。臨床的にも優れた成績であり、安全性と有効性を加味した AT-2266 の有用性は高く評価してよいと考えられた。

文 献

- 1) S. NAKAMURA, ; A. MIMAMI, H. KASAE, 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, 1983
- 2) UTI 研究会 : UTI 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28 : 321, 1980
- 3) S. NAKAMURA, ; N. KUROBE, S. KASHIMOTO, T. OHUE, Y. TAKASE, and M. SHIMIZU : Pharmacokinetics of AT-2266 administered orally to mice, rats, dogs, and monkeys. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 24 : 54, 1983
- 4) K. SUZUKI, *et al.* : Diffusion of antibacterial drugs into human prostatic fluids. *International Society of Chemotherapy* : 412, 1978
- 5) K. SUZUKI, *et al.* : Diffusion into human prostatic fluids of new cephem antibiotic drugs. *Current Chemotherapy & Immunotherapy* : 432, 1981

DIFFUSION OF AT-2266, A NEW ORAL SYNTHETIC ANTIMICROBIAL AGENT, INTO HUMAN PROSTATIC FLUID AND CLINICAL INVESTIGATIONS IN URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI and HIDEKI TAMAI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA, TADASHI OGAWA and MASANORI YANAGIOKA

Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

AT-2266, a new oral synthetic antimicrobial agent was assayed for human prostatic fluid (PF) and administered in treatment of urinary tract infections. The results obtained were summarized in the following.

1. Diffusion into PF: When the drug was given at a dose of 200 mg by oral route, the drug concentration into PF achieved $1.69 \mu\text{g/ml}$ 1 hour after administration in an average ($n=5$), whereas the average serum concentration at the same time was $1.42 \mu\text{g/ml}$. The ratio between PF and serum (R value) was determined as 1.29, i.e. which indicated that the drug concentration of PF was slightly higher than that of serum.

2. Clinical studies:

(a) Sensitivity of clinical isolates. The MIC was determined against 26 strains of *E. coli* isolated from the patients of UTI treated with AT-2266. Seventeen strains (65.4%) were highly susceptible to AT-2266, i.e. they were inhibited the growth by the concentrations of $0.2 \mu\text{g/ml}$ or less.

In comparison of two control drugs such as nalidixic acid and pipemidic acid, the *in vitro* activity of AT-2266 was superior to that of the two drugs by two-three tubes.

(b) Clinical result. The drug was administered in treatment of 73 patients with UTI. The clinical efficacy was evaluated according to the UTI committee's criteria in 56 patients. In uncomplicated cystitis, all of 35 patients treated were evaluated as excellent in 25, good in 10 i.e. an overall effectiveness rate was 100%.

In treatment on complicated UTI, 12 of 21 patients resulted in 7 excellent, in 5 good responses. The rate of effectiveness was 57.1%.

3. Safety: Subjective side effects were noted in 4 patients (rate of incidence 5.5%, 4/73). They consisted of 1 case of gastrointestinal disorder, 1 case of CNS disturbance, 1 case of CNS disturbance with allergic reactions and 1 case of allergic symptoms. The drug administration could be continued except in 1 patient who developed gastrointestinal disorder. In other 3 cases, they were, however, mild and returned normal within a few days after the discontinuance of the drug. There were no any significant laboratory abnormal values in peripheral hematology, liver and kidney function except slight abnormality of renal function in 2 patients.

4. Conclusion: AT-2266 was well penetrated in PF. In treatment of UTI, it showed highly effectiveness on both infections caused by gram-negative bacteria and gram-positive cocci. As for its safety, there were no significant problems compared with relative compounds. AT-2266 was highly useful agent on UTI and appreciable in tolerance.