

新合成抗菌薬 AT-2266 の尿路感染症に対する有用性について 抗菌力、体内動態および臨床的研究

藤本佳則・伊藤康久・長谷川義和・藤広 茂・栗山 学

兼松 稔・坂 義人・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

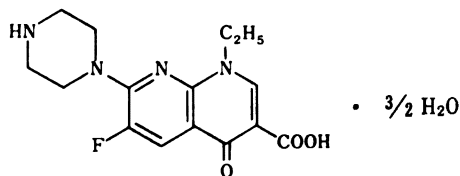
AT-2266 の標準株18種に対する MIC はほとんどが ≤ 0.1 から $0.39 \mu\text{g/ml}$ の間にあり、尿路由来の ABPC 耐性 *E. coli* (β -lactamase 産生株) 98株, *P. aeruginosa* 51株, *S. marcescens* 28株 に対してもきわめてすぐれた抗菌力を有し, β -lactamase 産生株にも有効であった。また対照に用いた PPA, NA よりもはるかにすぐれ, さらに DL-8280 より 1~2 管程度すぐれているものが多かった。本剤 200 mg を経口投与時の血中濃度のピークは 2 時間目 ($1.21 \mu\text{g/ml}$) に得られ, 半減期は約 4.5 時間であった。尿中濃度は 1~2 時間尿で $154 \mu\text{g/ml}$ であり, 12~24 時間尿でも $31 \mu\text{g/ml}$ の濃度が得られ, 24 時間までの尿中回収率は 62% であった。

急性単純性膀胱炎 17 例, 急性単純性腎盂腎炎 1 例, 急性前立腺炎 1 例, 慢性複雑性膀胱炎 21 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 6 例, 前立腺手術後感染 1 例, 合計 47 例についての主治医による臨床効果は著効 36 例, 有効 8 例, 無効 3 例で 94% の有効率であった。UTI 薬効評価基準に合致した症例では, 急性単純性膀胱炎 15 例は 100% の総合有効率 (著効 14 例, 有効 1 例), 複雑性尿路感染症 17 例は 88% (著効 12 例, 有効 3 例) というきわめてよい成績が得られた。とくにカテーテル留置例 (2 例) と混合感染例 (6 例) の全例に効果がみられたことは注目に値する。副作用として, 47 例中 1 例 (2.1%) に薬疹がみられ, 臨床検査値の異常は 28 例中 2 例に認められたが, いずれも軽度であった。

一般に複雑性尿路感染症からは従来の抗菌剤に抵抗性を示すいわゆる耐性菌と称せられる *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter* あるいは *S. faecalis* などの菌種が多く分離される。近年これらの菌種にも強い抗菌力を有するペニシリン系あるいはセフェム系の注射用抗菌薬が開発されてきているが, いずれの薬剤も抗菌スペクトラムに偏りがあり, グラム陰性桿菌に強力になるにしたがい, グラム陽性菌とくに *S. faecalis* に弱くなる傾向がみられる。一方, 現在市販されている経口用合成抗菌剤は, 一部に *P. aeruginosa* に抗菌力を有するものもあるが, その強さの点では十分とはいえず, また球菌には無効である。これらの欠点を補う合成抗菌剤の開発が進められているが, 大日本製薬が開発された AT-2266 は, *E. coli* はもとより *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Proteus* や, さらに *S. faecalis* にまできわめて強い抗菌力を有しており^{1,2)}, しかも尿中濃度の持続性が良い³⁾ などきわめて興味のもたれる薬剤である。また β -lactamase 産生株にも有効であり, 体内動態もよい。本剤はこのような多くのすぐれた特徴を有するので, このものの尿路感染症に対する有用性について, 抗菌力, 体内動態および臨床成績の面から検討を加えた。

なお本剤は Fig. 1 に示すように, 6 位にフッ素, 7 位に Piperazine 環を有する Pyridonecarboxylic acid 系薬剤であるが, その中では Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA)

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



と同じ Naphthyridine 系に属するものである。

I. 基礎的検討

1. 方法

1) 抗菌力

以下に示した菌種に対する本剤の抗菌力 (MIC) を日本化学療法学会標準法にて測定した。対象とした菌種は, ①尿路感染症の原因菌として頻度の高い菌種の標準株 18 株, ②尿路由来の *P. aeruginosa* 51 株および *S. marcescens* 28 株, ③ β -lactamase 産生による Ampicillin (ABPC) 耐性 *E. coli* 98 株である。対照薬剤としては, 標準株については PPA を, 臨床分離株には DL-8280, PPA, NA を用いた。使用培地は, 増菌用に Mueller-Hinton Broth (Difco), 感受性測定用に Mueller-Hinton Agar (Difco) を使用した。

2) 体液中濃度の推移

健康成人男子3名(体重:55 kg, 60 kg, 65 kg)に本剤 200 mg を食後30分後に経口投与し, 12時間後までの血中濃度と, 24時間後までの尿中濃度を経時的に測定した。濃度の測定は Mueller-Hinton agar(栄研)を用いた薄層カップ法で, 検定菌には *E. coli* kp を用いた。血清は希釈せずそのまま用い, 尿の希釈は1/15M phosphate buffer (pH7.0)を用いた。

2. 結果

1) 抗菌力

標準株については, グラム陽性菌, グラム陰性菌ともに PPA よりすぐれた抗菌力を示し, グラム陽性菌は全株 3.13 µg/ml 以下, グラム陰性菌は全株 1.56 µg/ml 以下の MIC であった。また β-lactamase 高度産生菌に対しても, 全株 3.13 µg/ml 以下の MIC であった (Table 1)。

P. aeruginosa 51株に対する本剤の MIC のピークは 1.56 µg/ml にあり, DL-8280, PPA, NA よりそれぞれ1管, 4管, 7管以上すぐれていた。さらに本剤のこれらの株に対する MIC はすべて 25 µg/ml 以下であり, 高度耐性菌は1株も認められなかった (Fig. 2)。*S. marcescens* 28株に対する MIC は, 0.39 µg/ml と 3.13 µg/ml にピークをもつ2峰性のパターンを示したが, この約90%が 3.13 µg/ml 以下で 25 µg/ml 以上の株は1株もみられなかった。一方 DL-8280, PPA, NA ではそれぞれ2株, 11株, 13株が 25 µg/ml 以上の MIC を示しており, AT-2266 が明らかにすぐれていた (Fig. 3)。

尿路由来の ABPC 耐性 *E. coli* 98株に対する MIC のピークは 0.2 µg/ml にあり, PPA より3管, NA より4管すぐれており, DL-8280よりは1管劣るものの全株とも 6.25 µg/ml 以下の MIC であった (Fig. 4)。

2) 体液中濃度

本剤200 mg 内服後の血中濃度は Fig. 5 に示したように, 1時間後 0.73 µg/ml, 2時間後 1.21 µg/ml, 3時間後 0.87 µg/ml, 4時間後 0.66 µg/ml, 6時間後 0.46 µg/ml, 8時間後 0.33 µg/ml, 12時間後 0.16 µg/ml であり, ピークは内服2時間後にみられた。血中半減期は約4.5時間と血中濃度の持続がみられた。

尿中濃度は, 0~1時間尿 97 µg/ml, 1~2時間尿 154 µg/ml, 2~4時間尿 114 µg/ml, 4~6時間尿 70 µg/ml, 6~8時間尿 78 µg/ml, 8~12時間尿 35.3 µg/ml であり, ピークは1~2時間尿に認められ, また12~24時間尿でも 31.2 µg/ml と比較的高濃度が維持されていた。24時間後の尿中回収率は62%であった (Fig. 6)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

1982年1月から11月にかけて当院泌尿器科を受診した尿路感染症患者の中の合計47症例に AT-2266 を投与し, それぞれの主治医が薬効を判定した。一方これらの症例の中で UTI 薬効評価基準 (第2版およびその補遺と追加暫定案)⁴⁾ に合致したものについては, 当基準に準じて薬効を評価した。投与量は原則として急性単純性膀胱炎には1日量300 mg (分3, 毎食後), 複雑性尿路感染症には1日量600 mg (分3, 毎食後) とした。主治医判定の行われたのは47症例で, そのうち UTI 薬効評価基準に該当する症例は急性単純性膀胱炎15例, 複雑性尿路感染症17例であった。なお複雑性尿路感染症の1例は AT-2266 を4日間投与した症例である。副作用の検討

Table 1 *In vitro* activity of AT-2266 against standard strains (10⁶ CFU/ml)

Organism	MIC (µg/ml)	
	AT-2266	PPA
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P	0.39	6.25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	0.39	12.5
<i>Streptococcus faecalis</i> IFO 12580	3.13	100<
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.2	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	≤0.1	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	≤0.1	0.78
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	0.39	1.56
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	0.2	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	≤0.1	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045	0.2	1.56
<i>Proteus rettgeri</i> IFO 13501	≤0.1	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	1.56	25
* <i>Alcaligenes faecalis</i> IFO 13111	3.13	25
* <i>Citrobacter freundii</i> GN 346	0.2	1.56
* <i>Klebsiella pneumoniae</i> GN 69	0.2	1.56
* <i>Klebsiella pneumoniae</i> MS 12	≤0.1	0.78
* <i>Enterobacter cloacae</i> MS 65	0.39	3.13
* <i>Proteus morgani</i> 1510	0.2	1.56

* β-lactamase producing strain

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. aeruginosa 51 strains (10⁶ CFU/ml)

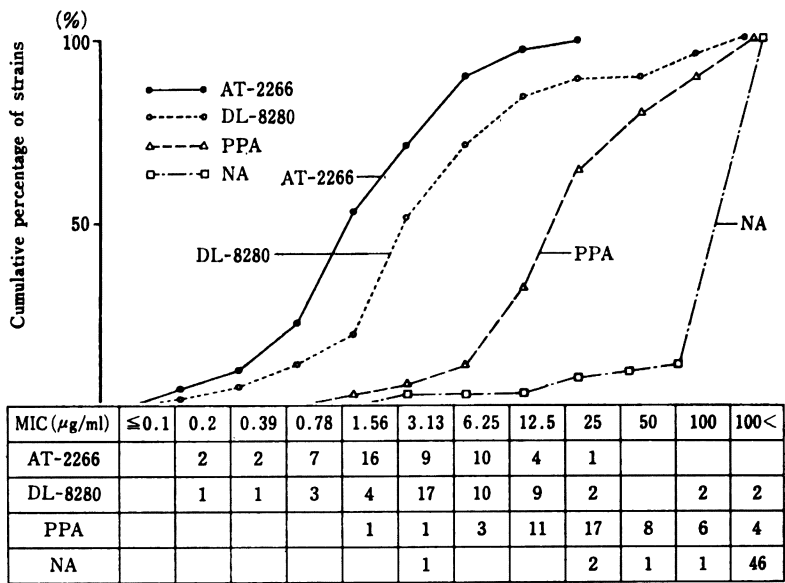
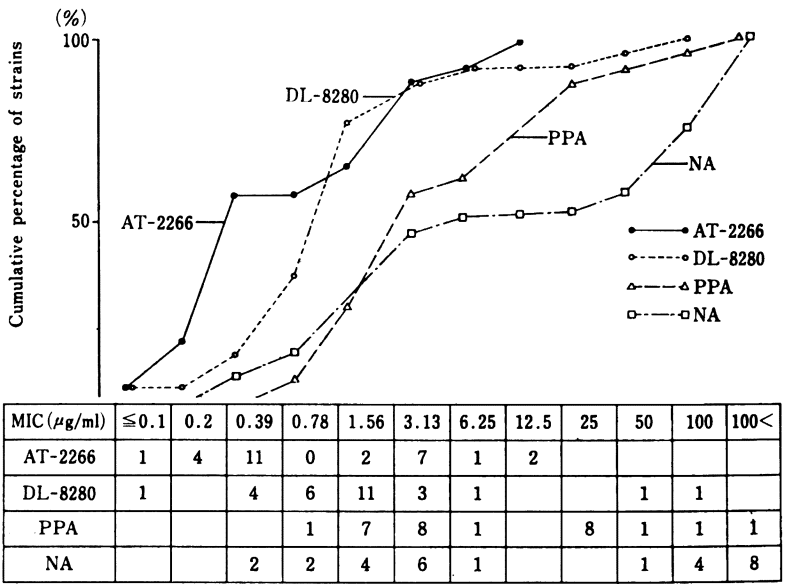


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. marcescens 28 strains (10⁶ CFU/ml)



が可能であったのは47例で、これらについての詳細を Table 2, 3 に示した。UTI 薬効評価基準の除外規定に相当する15例は、2例が薬剤投与期間に関する症例(複雑性尿路感染症に対し、1例は3日間、1例は6日

間投与)であり、11例が投与前分離菌が10³/ml以下ないし陰性の症例であり、1例が急性単純性腎盂腎炎、1例が急性前立腺炎であった。

2. 臨床成績

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates ABPC resistant *E. coli* 98 strains (10^6 CFU/ml)

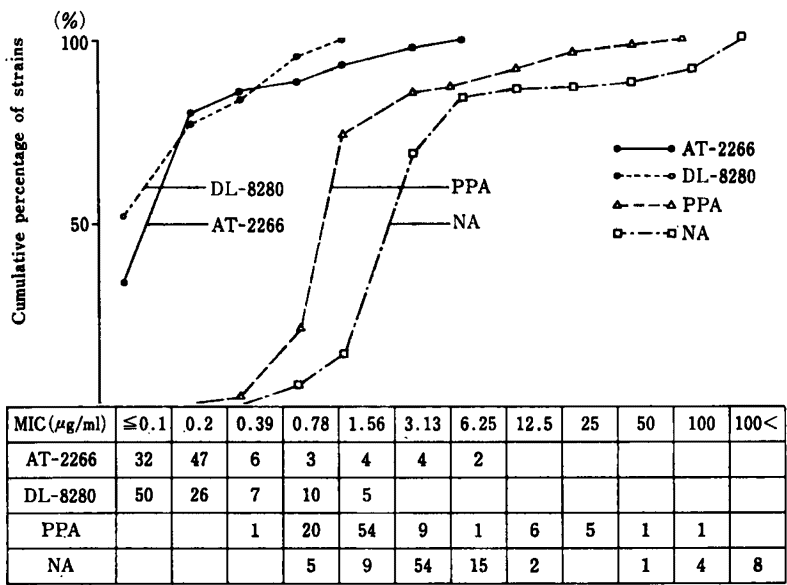


Fig. 5 Plasma levels of AT-2266 in healthy subjects

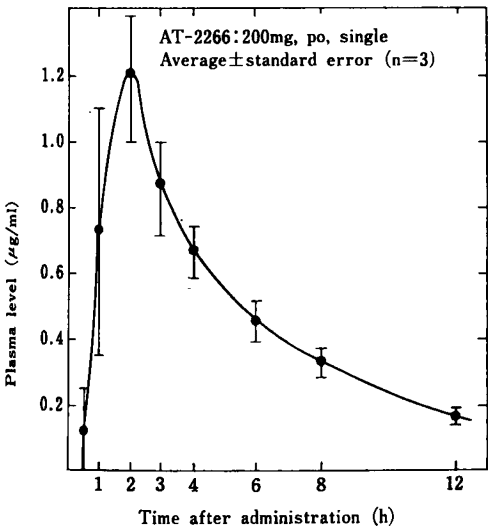
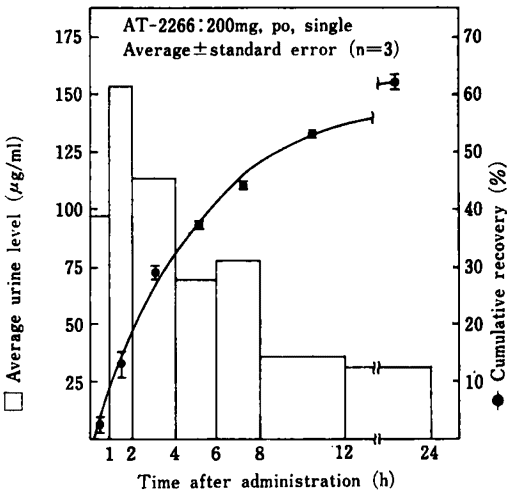


Fig. 6 Urinary excretion of AT-2266 in healthy subjects



急性単純性膀胱炎症例17例の成績は、主治医による判定で16例が著効、1例が有効で有効率は100%であった。このうち2例は投与前の尿中菌数が 10^8 /mlであったが、尿中白血球数はそれぞれ(++)および10~12コ/hpfであったものが、投与後消失したため主治医判定は著効となった症例である。UTI薬効評価基準による判定では上記2例を除外したが、総合臨床効果は15例中著効14例、

有効1例で総合有効率は100%であった (Table 4)。投与前の分離菌はほとんどが *E. coli* (14株) で、*S. epidermidis* が1株認められ、これらはいずれも投与後に消失した (Table 5)。 *E. coli* の MIC は全株が0.2 μ g/ml 以下で、 *S. epidermidis* は1.56 μ g/ml であった。投与後出現菌は認めなかった。

急性腎盂腎炎および急性前立腺炎のそれぞれ1例にも

Table 2 Clinical summary of simple UTI and acute prostatitis cases treated with AT-2256

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
				Dose mg x/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁵)	UTI	Dr.	
1	21	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	Excellent	Excellent	—
2	52	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
3	26	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	—
4	53	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	Excellent	Excellent	—
5	20	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
6	23	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	+	25-30	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	Excellent	Excellent	—
7	35	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
8	50	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	++	25-30	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	Excellent	Excellent	—
9	69	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
10	48	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.1	Excellent	Excellent	—
11	25	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	++	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	1.56	Excellent	Excellent	—

Table 2 (Continued)

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
				Dose mg x/day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr.	
12	31	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	Excellent	Excellent	—
13	23	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	Excellent	Excellent	—
14	62	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	Excellent	Excellent	++ Eruption
15	47	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Moderate	Moderate	—
16	21	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ³	0.2		Excellent	—
17	41	F	A. S. C.	100 x 3	P. O.	3	++	<i>E. coli</i>	10 ³	0.1		Excellent	—
18	50	F	A. S. P.	200 x 3	P. O.	5	++	<i>E. coli</i>	10 ³	0.2		Excellent	—
19	29	M	Acute prostatitis	200 x 3	P. O.	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1		Excellent	—

A. S. C. : Acute simple cystitis
A. S. P. : Acute simple pyelonephritis
* Before treatment
After treatment
** UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr. Dr.'s evaluation

Table 3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AT-2266

Pa- tient No.	Age	Sex	Diagnosis	Cath- eter (route)	UTI group	Treatment			Syp- toms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	
						Dose mg x /day	Route	Dura- tion (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI		Dr.
1	68	M	C. C. C.	+ (Ure- thra)	G-5	200 x 3	P. O.	5	—	+++	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
			B. P. H.								<i>P. morganii</i> <i>β-Streptococcus</i>	0.1 12.5				
2	61	F	C. C. C.	—	G-6	200 x 3	P. O.	5	+	5-6	<i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39 0.2	Excellent	Excellent	—
			Neurogenic bladder								—					
3	62	F	C. C. P.	—	G-3	100 x 3	P. O.	5	—	12-15	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2	Excellent	Excellent	—
			Renal stone								—					
4	57	F	C. C. P.	—	G-3	200 x 3	P. O.	4	—	5-6	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	—
			Hydronephrosis								—					
5	68	M	C. C. C.	—	G-4	200 x 3	P. O.	5	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
			Bladder neck sclerosis								—					
6	76	M	C. C. C.	—	G-6	200 x 3	P. O.	5	+	++	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷	0.39 0.25	Excellent	Excellent	—
			Neurogenic bladder								—					
7	51	F	C. C. C.	—	G-6	200 x 3	P. O.	5	—	++	<i>P. rettgeri</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷	0.39 —	Excellent	Excellent	—
			Neurogenic bladder								—					
8	74	M	C. C. C.	—	G-4	200 x 3	P. O.	5	+	10-15	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁸	0.78	Excellent	Excellent	—
			Neurogenic bladder								—					
9	54	F	C. C. C.	—	G-4	200 x 3	P. O.	5	+	10-15	<i>E. coli</i>	10 ⁸	—	Excellent	Excellent	—
			⁶⁰ Co irradiation								—					

10	60	M	C. C. C. Bladder neck sclerosis	—	G-4	200 × 3	P. O.	5	+	10-12	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
11	18	F	C. C. C. Bladder diverticulum	—	G-4	200 × 3	P. O.	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	—
12	51	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	P. O.	5	—	5-6	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	—
13	67	F	C. C. P Renal stone	—	G-3	200 × 3	P. O.	5	—	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	0.39	Moderate	Moderate	—
14	65	M	C. C. C. Prostate cancer	—	G-6	200 × 3	P. O.	5	+	+	<i>β-Streptococcus S. aureus</i>	10 ⁴	25 1.56	Moderate	Moderate	—
15	42	F	C. C. C. Neurogenic bladder	+	G-5	200 × 3	P. O.	5	+	+	<i>K. pneumoniae E. coli</i>	10 ⁸	1.56 0.1	Moderate	Moderate	—
16	55	M	C. C. C. Urethral stricture	—	G-4	100 × 3	P. O.	5	+	10-12	<i>P. aeruginosa S. faecalis</i>	10 ⁴	100	Poor	Poor	—
17	76	M	C. C. C. B. P. H.	—	G-4	200 × 3	P. O.	5	+	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁸	6.25	Poor	Poor	—
18	74	M	P. P. U. T. I. B. P. H.	—		200 × 3	P. O.	3	+	+	<i>Y. L. O.</i>	10 ⁴	—			—
19	72	F	C. C. C. Bladder diverticulum	—		200 × 3	P. O.	6	+	10-15	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78		Excellent	—
20	56	M	C. C. C. Bladder tumor	—		200 × 3	P. O.	5	—	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	0.78		Excellent	—
21	53	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—		100 × 3	P. O.	5	+	15-18	NF-GNR	10 ⁸	—		Moderate	—

Table 3 (Continued)

Pa- tient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Cath- eter (route)	UTI group	Treatment			Symp- toms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
						Dose mg x /day	Route	Dura- tion (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr.	
22	62	F	C. C. P. Renal stone	—		200 x 3	P. O.	5	+	++	<i>S. faecalis</i>	10 ³	6.25		Excellent	—
									—	0-1	—					
23	51	M	C. C. P. Renal stone	—		200 x 3	P. O.	5	—	20-25	<i>P. aeruginosa</i> NF-GNR	10 ³	0.78 0.39		Moderate	—
									—	5-6	—					
24	56	F	C. C. C. Bladder tumor	—		100 x 3	P. O.	5	+	12-15	—				Excellent	—
									—	0-1	—					
25	64	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—		200 x 3	P. O.	5	—	++	—				Excellent	—
									—	0-1	—					
26	24	F	C. C. P. Vesicoureteral reflux	—		200 x 3	P. O.	5	+	8-10	—				Excellent	—
									—	0	—					
27	64	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—		100 x 3	P. O.	5	—	++	—				Moderate	—
									—	+	—					
28	62	M	C. C. C. Bladder tumor	—		200 x 3	P. O.	5	++	++	—				Poor	—
									++	+	—					

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

P. P. U. T. I. : Postprostatectomic UTI

NF-GNR : Non-fermentative Gram-negative rod except for *P. aeruginosa*

* Before treatment

After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr.'s evaluation

Table 4 Overall clinical efficacy of AT-2266 in acute simple cystitis
(100mg × 3/day, 3 days treatment)

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	14		1							15(100%)
	Decreased (Replaced)										0
	Unchanged										0
Efficacy on pain on urination		15 (100%)			0			0			Case total 15
Efficacy on pyuria		14 (93%)			0			1 (7%)			
Excellent				14 (93%)				Overall effectiveness rate 15/15 (100%)			
Moderate				1							
Poor (or Failure)				0							

本剤を投与して効果をみたが、主治医の判定はともに著効であった (Table 2)。

複雑性尿路感染症に対しては28例に投与したうち2例は薬剤投与期間がそれぞれ3日間、6日間であったため、また4例は投与前細菌数が 10^5 /ml、5例は陰性であったため、これら11例についての臨床効果判定は主治医による判定のみ行なった。28例の主治医判定は、著効18例 (64%)、有効7例 (25%)、無効3例 (11%) となった。UTI 薬効評価基準に該当する17例に関する総合臨床効果は Table 6 のごとく、著効12例、有効3例、無効2例で、総合有効率は88%であった。これを疾患病態群別にみると、カテーテル留置症例中第1群に属する症例はみられなかったが、第5群の2例は著効、有効がそれ

Table 5 Bacteriological response to AT-2266 in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	14	14(100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100%)	0
Total	15	15(100%)	0

* regardless of bacterial count

ぞれ1例であった。混合感染症例についてみると、6例中著効4例、有効2例であった。全体を通じて無効症例が2例みられたが、ともに第4群の症例で、原因菌は

Table 6 Overall clinical efficacy of AT-2266 in complicated UTI

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		12		2	14 (82%)
Decreased					0
Replaced		1		1	2 (12%)
Unchanged				1	1 (6%)
Efficacy on pyuria		13 (76%)	0	4 (24%)	Patient total 17
Excellent		12 (71%)	Overall effectiveness rate 15/17 (88%)		
Moderate		3			
Poor (or Failed)		2			

Table 7 Overall clinical efficacy of AT-2266 classified by type of infection

Group		No. of cases	Per- cent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	0					
	2 nd group (Post prostatectomy)	0					
	3 rd group (Upper UTI)	3	(18%)	2	1		100%
	4 th group (Lower UTI)	8	(47%)	6		2	75%
	Sub total	11	(65%)	8	1	2	82%
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	2	(12%)	1	1		100%
	6 th group (No catheter indwelt)	4	(24%)	3	1		100%
	Sub total	6	(35%)	4	2	0	100%
Total		17	(100%)	12	3	2	88%

Table 8 Bacteriological response to AT-2266 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	9	9(100%)	
<i>P. morganii</i>	1	1(100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2(100%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1(100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1(100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1(100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1(50%)	1
<i>S. aureus</i>	1	1(100%)	
<i>S. faecalis</i>	3	3(100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100%)	
β - <i>Streptococcus</i>	2	2(100%)	
Total	24	23	1

* regardless of bacterial count

Table 9 Strains appearing after AT-2266 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (33%)
<i>S. faecalis</i>	1 (33%)
Y. L. O.	1 (33%)
Total	3 (100%)

3. 副作用

本剤を投与した47例の自覚的副作用と、28例の血液生化学的検査値の変動について検討したが、自覚的副作用としては本剤によると思われる発疹を1例に認めた。その詳細は不明であるが、何らかの皮膚科的処置と薬剤投与の中止にて翌日には軽快したという。臨床検査値の変動は、1例にGPTの上昇(30 I. U. →59 I. U.)、1例にGOT(49 I. U. →67 I. U.)、GPT(33 I. U. →50 I. U.)の上昇が認められ、2例とも他に併用薬剤もなく本剤との関係も否定しがたいと思われた (Table 11)。

III. 考 察

P. aeruginosa (MIC 100 μ g/ml) と *S. faecalis* (MIC 6.25 μ g/ml) であった (Table 7)。投与前に分離された細菌は24株で、このうち *P. aeruginosa* の2株中の1株 (MIC 100 μ g/ml) が存続したが、他の菌株はすべて消失した (Table 8)。投与後出現菌は、*P. aeruginosa*, *S. faecalis*, Yeast like organism がそれぞれ1株ずつ認められた (Table 9)。これらの複雑性尿路感染症例における投与前分離菌の消長を本剤の MIC との関係でみると、MIC が 25 μ g/ml 以下の菌株はすべて消失し、MIC が 100 μ g/ml の *P. aeruginosa* 1株のみ存続した (Table 10)。

NA, PPA など従来の Pyridonecarboxylic acid 系の薬剤は経口投与が可能であり、グラム陰性菌に対する抗菌力が良好であるということで、尿路感染症の治療にしばしば用いられている。しかしこれらの薬剤にはまだまだ多くの欠点があり、第1にグラム陽性菌に対しては抗菌力が弱いこと、第2にペニシリン系、セファロスポリン系薬剤に比較して *P. aeruginosa*, *Proteus* 属に対する抗菌力がすぐれているといわれるものの、いまだ十分満足できるほどのものではない。ところが今回新しく開発

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response to AT-2266 treatment in complicated UTI

Isolate	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ bacteria/ml												Not done	Total
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>	1/1	4/4	1/1			2/2							1/1	9/9
<i>P. morganii</i>	1/1													1/1
<i>P. mirabilis</i>			2/2											2/2
<i>P. rettgeri</i>			1/1											1/1
<i>K. pneumoniae</i>					1/1									1/1
<i>K. oxytoca</i>		1/1												1/1
<i>P. aeruginosa</i>			1/1								0/1			1/2
<i>S. aureus</i>					1/1									1/1
<i>S. faecalis</i>							2/2						1/1	3/3
<i>S. epidermidis</i>				1/1										1/1
<i>β-Streptococcus</i>								1/1	1/1					2/2
Total	2/2 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)		0/1 (0%)		2/2 (100%)	23/24 (96%)

Table 11 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)							Un-changed	Improved
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal		
RBC	27(100%)								27(100%)	
Hb	27(100%)								27(100%)	
Ht	27(100%)								27(100%)	
WBC	27(100%)								24(89%)	3(11%)
Platelet	26(100%)								26(100%)	
GOT	28(100%)			1	1 (4%)				27(96%)	
GPT	28(100%)			2	2 (7%)				26(93%)	
Al-p	28(100%)								28(100%)	
BUN	27(100%)								26(96%)	1(4%)
S-Cr	27(100%)								26(96%)	1(4%)
No. of cases with deteriorated laboratory test results		2				0				

された同系の合成抗菌剤 AT-2266 は、以上のような欠点を十分補っている。すなわち、グラム陽性菌に対しても強い抗菌力をもつこと、*P. aeruginosa* や *Proteus* 属、

S. marcescens などに対する抗菌力が NA, PPA より数段すぐれていることなどである。さらに上記以外のグラム陰性菌や嫌気性菌に対しても従来の同系の薬剤より抗

菌力の面で大いにすぐれている^{1,2)}。今回の基礎的な検討は以上のような本剤の特徴を裏づける結果となり、標準株においてグラム陰性菌はもとより、グラム陽性菌に対しても広く強い抗菌力を示した。また β -lactamase 高度産生菌に対してもその MIC はすぐれていた。尿路感染症由来株では、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* に対する本剤の MIC は NA, PPA より3管以上すぐれており、しかも *P. aeruginosa* の51株はすべて25 μ g/ml 以下、*S. marcescens* は28株すべてが12.5 μ g/ml 以下にその MIC があり、高度耐性菌を認めなかった。ABPC 耐性 *E. coli* に対する本剤の MIC のピークは0.2 μ g/ml であり、測定した98株すべてが6.25 μ g/ml 以下の MIC であった。

AT-2266 のもう1つの特徴は、尿中濃度の長い持続である。本剤200 mg を経口投与した場合、8~12時間尿の尿中活性は35.3 μ g/ml、12~24時間尿では31.2 μ g/ml であった。全国5施設での尿中濃度の検討³⁾では、8~12時間尿の尿中活性は60.2 μ g/ml、12~24時間尿のそれは40.8 μ g/ml であり、われわれの結果よりさらに良好な成績が得られている。

以上のようなすぐれた特徴をもつ AT-2266 は、尿路感染症の治療に際して大いにその効果は期待できるものと思われる。そこで本剤が実際臨床の場においてどのくらいの効果を有するものか検討すべく、尿路感染症例に対して投与してみた。

女子急性単純性膀胱炎15例の総合臨床効果は著効14例(93%)、有効1例と全例に効果が認められた。投与前に検出された菌株はすべて消失し、その MIC はすべて1.56 μ g/ml 以下であった。急性単純性膀胱炎254例の全国集計⁴⁾では、総合有効率99.2% (252例)であり、これは PPA の有効率93.4%⁵⁾ (主治医判定: 著効例+有効例/効果判定症例 $\times$ 100) を凌駕するものであり、新しい合成抗菌剤である Norfloxacin (NFLX), DL-8280 の総合有効率98.6% (415例/421例)⁷⁾, 99.6% (263例/264例)⁸⁾ とともに完璧ともいえる結果であった。

複雑性尿路感染症17例の効果判定では、著効12例(71%)、有効3例で総合有効率88%であった。疾患病態群別にみると、第1群の症例は経験していないが、カテーテル留置症例である第5群は2例とも有効であり、混合感染症例についてみても、第5群と第6群をあわせた総合有効率は100%とすばらしいものであった。複雑性尿路感染症339例の本剤の全国集計⁵⁾と比較してみると、全国集計では総合有効率68.1%とわれわれの結果よりやや劣っているが、これは総合有効率が42.6%である第1群の症例が16%含まれていることにも原因があると思わ

れる。一方 PPA を複雑性尿路感染症例に1日2g (分4) を7日間投与した場合の総合有効率は54.2%⁹⁾であり、今回の本剤の投与量、投与期間を考慮すると両者の有効率の数値の差以上に AT-2266 が PPA よりもすぐれていることが判明した。また NFLX, DL-8280 の複雑性尿路感染症に対する総合有効率は、69.6% (265例/381例)⁷⁾, 80.6% (266例/330例)⁸⁾ であり、AT-2266 は NFLX とほぼ同等、DL-8280 より若干劣っているという結果であった。

細菌学的検討では、急性単純性膀胱炎から1株、複雑性尿路感染症から7株、計8株の球菌が分離されたが、これらはすべて消失し、臨床的にも *in vitro* の結果を反映していた。急性および複雑性尿路感染症より分離された *E. coli* 23株はすべて消失した。*P. aeruginosa* 2株のうち存続した1株は、MIC は100 μ g/ml と本剤に対し耐性を示していた。また高い尿中濃度の長時間持続という本剤の特徴を反映して、MIC が25 μ g/ml 以下の株はすべて消失した。

副作用は47例中1例(2.1%)に薬疹を認め、投薬中止により速やかに改善した。これは本剤によるものであらうと考えられる。臨床検査値の変動としては、GOT ないし GPT の軽度上昇を2例に認め、これら2例とも本剤との関係は否定しきれない。全国集計での副作用発現頻度¹⁰⁾は2,516例中117例、4.7%、発疹の発現頻度は0.56%であった。いずれについても PPA¹¹⁾, NFLX¹²⁾, DL-8280¹³⁾ とほぼ同等であり、副作用の面でもまず問題ないと思われる。

文 献

- 1) 三橋 進: 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ. AT-2266 (抗菌力), 大阪, 1983
- 2) SHIMIZU, M.; Y. TAKASE, S. NAKAMURA, H. KATAE, S. INOUE, A. MINAMI, K. NAKATA, and Y. SAKAGUCHI: AT-2266, a New Oral Antipseudomonal Agent. Current chemotherapy and infectious disease: 451~454, American Society for Microbiology, 1980
- 3) 島田 肇: 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ. AT-2266 (吸収・分布・代謝・排泄), 大阪, 1983
- 4) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版). Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 5) 守殿貞夫: 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ. AT-2266 (臨床的検討: 泌尿器科・産婦人科), 大阪, 1983
- 6) 河田幸道: 第23回日本化学療法学会総会, 新薬研究会報告 PIPEMIDIC ACID (泌尿器科領域). 神戸, 1975
- 7) 西村洋司: 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム AM-715 (臨床: 泌尿器科). 東京, 1980
- 8) 岸 洋一: 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム DL-8280 (臨床: 泌尿器科). 名古屋, 1982
- 9) 河田幸道, 他 (17施設): 複雑性尿路感染症に対する pipemidic acid と carindacillin の二重盲検法による効果

- の比較. Chemotherapy 26: 285~310, 1978
- 10) 柴 孝也: 第31回 日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ。AT-2266 (臨床的検討: 副作用), 大阪, 1983
- 11) 斉藤 篤: 第23回日本化学療法学会総会, 新薬研究会。PIPEMIC ACID (副作用), 神戸, 1975
- 12) 斉藤 玲: 第28回 日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム AM-715 (臨床: 副作用)。東京, 1980
- 13) 斉藤 厚: 第30回 日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム DL-8280 (臨床: 副作用)。名古屋, 1982

THE EFFECTIVENESS OF AT-2266, A NEWLY SYNTHETIZED ANTIBACTERIAL DRUG, AGAINST URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHINORI FUJIMOTO, YASUHISA ITO, YOSHIKAZU HASEGAWA, SHIGERU FUJIIHRO,
MANABU KURIYAMA, MINORU KANEMATSU, YOSHIHITO BAN, YUKIMICHI KAWADA
and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

AT-2266, a newly synthesized oral antibacterial drug, which belongs pyridonecarboxylic acid derivatives was studied a usefulness in urinary tract infections (UTI), especially bacteriological, pharmacokinetic and clinical aspects.

Almost all MICs of AT-2266 against 18 standard strains including gram positive and negative bacteria ranged from less than 0.10 to 0.39 $\mu\text{g/ml}$, indicating this drug has a broad antibacterial spectrum. Against ABPC-resistant *E. coli* (98 strains), *P. aeruginosa* (51) and *S. marcescens* (28), which were all isolated from the urinary tract, this drug showed strong antibacterial activity, therefore AT-2266 was confirmed to be effective against β -lactamase producing strains. This activity of AT-2266 was superior to that of PPA, NA or DL-8280. Following administration of AT-2266 (200mg), serum peak level reached 1.21 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours. A half life was calculated to be long at about 4.5 hours. Maximum urinary concentration of this drug showed 154 $\mu\text{g/ml}$ at 1-2 hours, then 62% was recovered in urine until 24 hours. However, a concentration of 31 $\mu\text{g/ml}$ of AT-2266 was detected at 12-24 hours after administration.

Clinically, a total of 47 patients with various UTI were treated with AT-2266. According to evaluation by doctors-in-charge, 36 cases of excellent, 8 of good and 3 of poor were observed, so effective rate was calculated at 94%. Of these patients, 32 cases, which were matched to the criteria of UTI Committee, showed effective rates of 100% (15/15) at acute simple cystitis and 88% (15/17) at chronic complicated UTI. Moreover, this drug was observed to be effective at patients with indwelling catheter or infected by polymicrobials. Excluding 1 strain isolated from chronic complicated UTI, all bacteria appearing in this clinical trial could be diminished. As a side effect, drug eruption was observed at 1 patient (2.1%) and 2 cases showed abnormal laboratory examination values after administration. But these were very slight.

These results indicate AT-2266 may be effective in UTI, even in chronic complicated one, with high safety.