

泌尿器科領域における AT-2266 の基礎的および臨床的検討

荒川創一・藤井 明・北野喜彦・田寺成範・原田益善

片岡陳正・三田俊彦・守殿貞夫・石神聖次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 AT-2266 の基礎的および臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 抗菌力：臨床分離のグラム陰性9菌種各54株に対し、そのMIC分布をNFLX, PPA, NAと比較した。本剤は、全菌種でPPA, NAには数管まさった。NFLXには *Proteus* でやや劣ったが、他では同等であった。また、本剤では全株100 µg/ml以下のMICであった。

2) 体内動態：本剤200 mg単回投与時の血中および尿中濃度推移を、健康成人 ($C_{cr} > 80$ ml/min)と、血液透析療法中の慢性腎不全患者 ($C_{cr} < 10$ ml/min)とで比較した。

血中半減期は、前者3.9、後者10.6時間で、最高尿中濃度は、前者325、後者12.3 µg/mlであった。

3) 臨床検討：急性単純性膀胱炎131例中、有効率95.3% (UTI薬効評価基準では70例中有効率100%)で、慢性尿路感染症50例中、有効率72% (UTI基準では21例中有効率71%)であった。除菌率は、前者で100%、後者で88%であり、*P. aeruginosa*は6株中全株消失した。淋菌性尿道炎14例中、有効率78.6%、淋菌の消失率は93%であった。

副作用は198例中、2例で一過性でかつ軽度の胃腸症状を認めたのみであった。

AT-2266は、大日本製薬株式会社において開発された新Pyridonecarboxylic acid系合成抗菌剤であり、その化学構造式はFig. 1に示すとおりである。本剤の抗菌スペクトラムは広くグラム陽性・陰性菌に及び、その作用は殺菌的である。本剤を動物に投与した際、各臓器に良好な移行を示し、血中濃度も用量依存的に上昇することが知られている¹⁾。今回、われわれは、本剤の基礎的および臨床的検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 方法

当教室保存のグラム陰性桿菌9菌種各54株につき本剤、Norfloxacin (以下、NFLX)、Pipemidic acid (以下、PPA) および Nalidixic acid (以下、NA) のMIC分布を比較検討した。MIC測定は、接種菌量 10^6 cells/mlで日本化学療法学会標準法によった。被検菌種は *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Proteus indole* (+), *Proteus indole* (-) および *Pseudomonas aeruginosa* である。

2) 結果

本剤は全菌種においてPPAおよびNAに対しては数管まさる抗菌力を示した (Fig. 2~10)。以下では、本剤とNFLXとの成績を比較して述べる。*E. coli*では、本剤はNFLXと同等で、大部分の菌株が1.56 µg/ml

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266

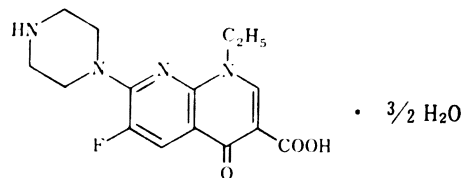
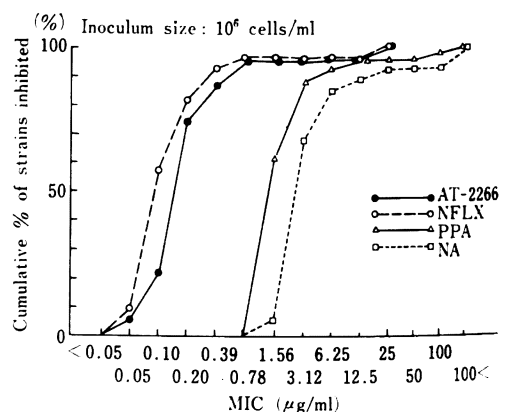
Fig. 2 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by AT-2266, NFLX, PPA and NA *E. coli* (54 strains)

Fig. 3 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by AT-2266, NFLX, PPA and NA *C. freundii* (54 strains)

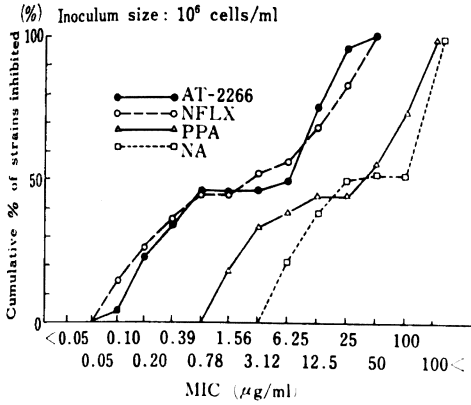


Fig. 4 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by AT-2266, NFLX, PPA and NA *K. pneumoniae* (54 strains)

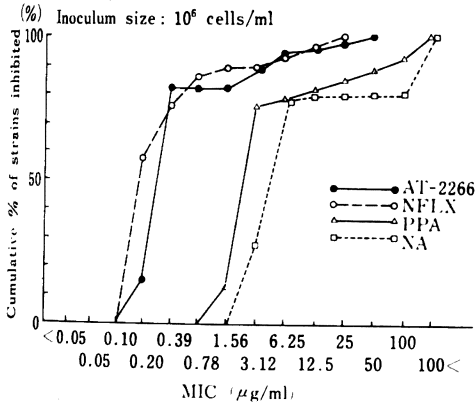


Fig. 5 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by AT-2266, NFLX, PPA and NA *E. cloacae* (54 strains)

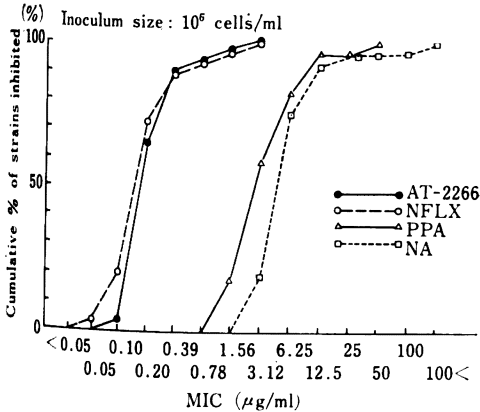


Fig. 6 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by AT-2266, NFLX, PPA and NA *S. marcescens* (54 strains)

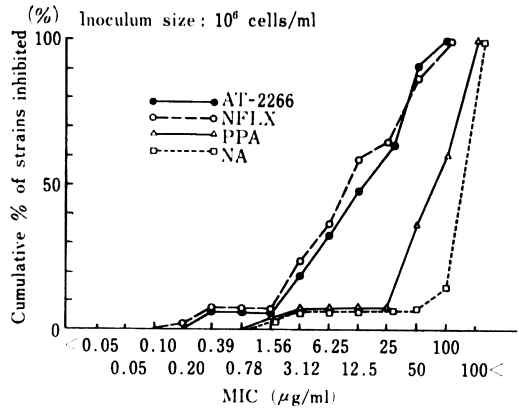


Fig. 7 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by AT-2266, NFLX, PPA and NA *S. liquefaciens* (54 strains)

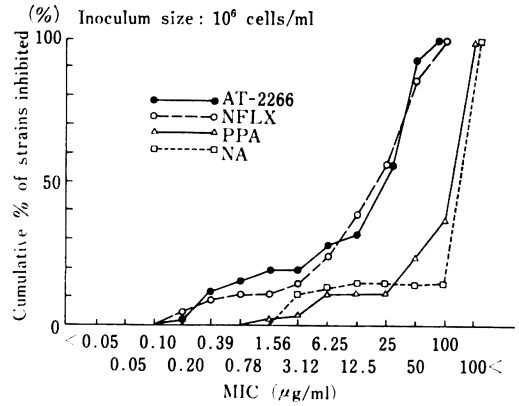


Fig. 8 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by AT-2266, NFLX, PPA and NA *Proteus indole* (+) (54 strains)

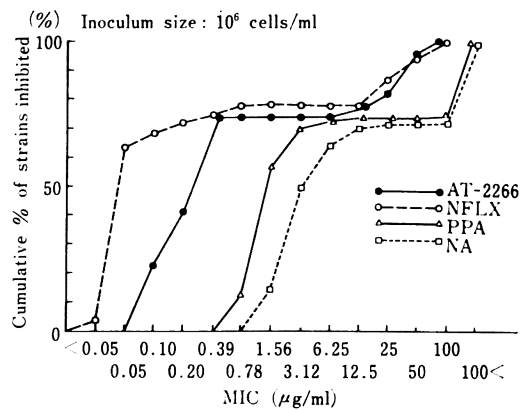


Fig. 9 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by AT-2266, NFLX, PPA and NA *Proteus indole* (-) (54 strains)

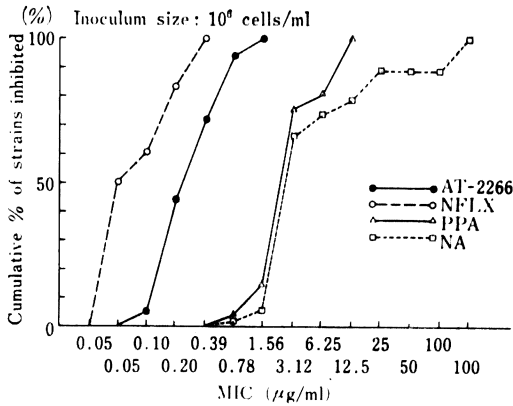
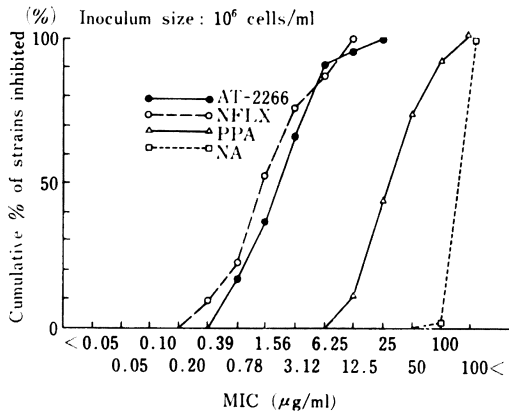


Fig. 10 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by AT-2266, NFLX, PPA and NA *P. aeruginosa* (54 strains)



以下の MIC であった (Fig. 2)。 *C. freundii* では、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が若干みられたが、NFLX と同等であった (Fig. 3)。 *K. pneumoniae* に対しては、本剤の MIC のピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で NFLX と同様のパ

ターンで、良好な MIC 値を示した (Fig. 4)。 *E. cloacae* でも、NFLX と同等で、本剤では全株 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であった (Fig. 5)。 *S. marcescens* では、本剤と NFLX はほぼ同等で、約 50% の菌株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であり、全株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻害されている (Fig. 6)。 *S. liquefaciens* でも同様の傾向であるが、 *S. marcescens* に比しやや耐性菌の占める割合が多い (Fig. 7)。 *Proteus indole*(+) では *Serratia* と同様、本剤と NFLX はともに MIC 25~100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株がみられた。また、感受性株側で本剤は NFLX に 1~2 管劣っていた (Fig. 8)。 *Proteus indole*(-) では、本剤は全株 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC とすぐれた抗菌力を示したが、NFLX には 1~2 管劣っていた (Fig. 9)。 *P. aeruginosa* では、NFLX と同等で、本剤の MIC は全株 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった (Fig. 10)。

2. 体内動態

1) 方法

健康成人男子 (Ccr>80 ml/min) 5 名と、透析療法中の慢性腎不全患者 (Ccr<10 ml/min) 4 名の両群を対象とし、本剤 200 mg 単回経口投与時の血中および尿中濃度を経時的に測定し、その血中半減時間、尿中回収率等を比較した。なお、腎不全患者群での本試験は、非透析日に行われた。濃度測定は *E. coli* Kp 株を検定菌とする薄層カップ法により実施した。検体の希釈には 1/15 M リン酸 buffer (pH 7.0) を用いた。

2) 結果

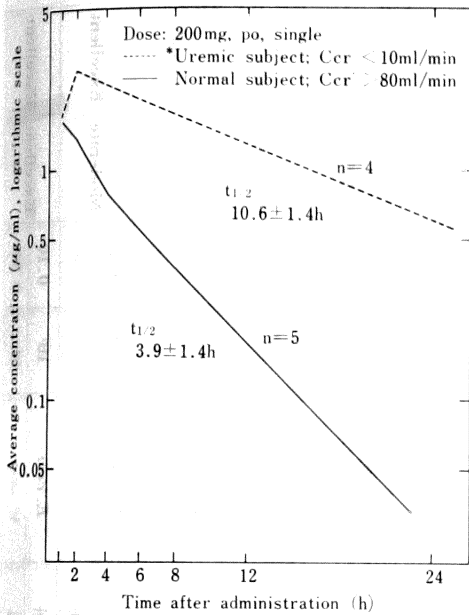
健康成人群 (以下、N 群) の血中濃度ピークは内服後 1 時間で平均 2.2 $\mu\text{g/ml}$ 、腎不全患者群 (U 群) では 2 時間後で平均 3.17 $\mu\text{g/ml}$ であり、血中半減時間はそれぞれ 3.9 \pm 1.4 および 10.6 \pm 1.4 hr であった (Fig. 11)。尿中濃度のピークは N 群で 0~2 時間の 325 $\mu\text{g/ml}$ 、U 群で 2~4 時間の 12.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、N 群の 24 時間尿中回収率は 62.7%、U 群では 48 時間尿中回収率は 1.22% と極めて低値であった (Fig. 12)。

Table 1 Clinical efficacy of AT-2266 in acute uncomplicated cystitis judged by attending doctors

Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total
Cases with adaptation to the UTI Criteria*	58	10	2	0	0	70
Cases without adaptation to the UTI Criteria	43	11	2	2	3	61
Total	101	21	4	2	3	131

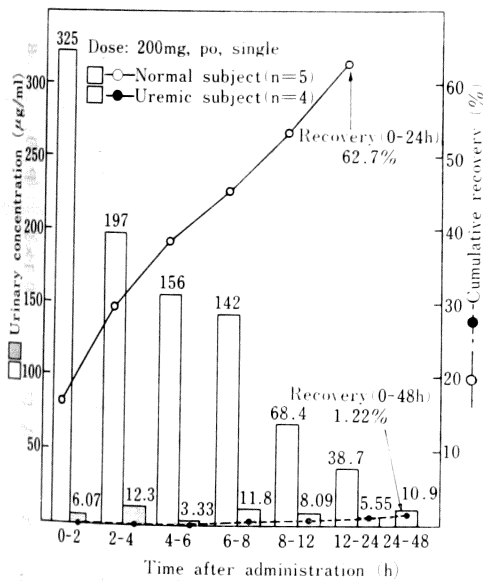
*: The UTI Criteria is the Criteria proposed by the UTI Committee, Japan.

Fig. 11 Plasma levels of AT-2266 in normal and *uremic subjects



*Not hemodialyzed

Fig. 12 Urinary excretion of AT-2266 in normal and *uremic subjects



* $C_{cr} < 10\text{ml/min}$, without hemodialysis

Table 2 Cases judged to be "poor response" by attending doctors in acute uncomplicated cystitis

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
				Dose g x /day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
71	20	♀	AUC	0.1 x 2	PO	6	##	##	<i>E. coli</i>	10^7	0.2	UTI	Poor	-	
72	29	♀	AUC	0.1 x 2	PO	6	+	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	10^8	3.12 0.78	UTI	Poor	-	

**UTI : Criteria by the UTI Committee

Dr. : Dr.'s evaluation

* Before treatment
 After treatment

AUC : Acute Uncomplicated Cystitis

Table 3 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with AT-2266

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose g x/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
1	55	♀	A.U.C.	0.1x2	P.O.	3	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
2	61	♀	A.U.C.	0.1x2	P.O.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.10	Excellent	Excellent	—
3	63	♀	A.U.C.	0.1x2	P.O.	3	+	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Moderate	Fair	—
4	45	♀	A.U.C.	0.1x2	P.O.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.39	Excellent	Excellent	—
5	31	♀	A.U.C.	0.1x2	P.O.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Moderate	Good	—
6	53	♀	A.U.C.	0.1x2	P.O.	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Moderate	Fair	—
7	20	♀	A.U.C.	0.1x2	P.O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
8	45	♀	A.U.C.	0.1x2	P.O.	3	##	##	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	3.12 0.39	Excellent	Excellent	—
9	59	♀	A.U.C.	0.1x2	P.O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Moderate	Good	—
10	36	♀	A.U.C.	0.1x2	P.O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.20	Moderate	Excellent	—
11	43	♀	A.U.C.	0.1x2	P.O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	—

12	18	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	—
13	44	♀	A. U. C	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
14	54	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.20	Excellent	Excellent	—
15	46	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	0.39	Moderate	Excellent	—
16	32	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.20	Moderate	Excellent	—
17	33	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
18	56	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	0.20	Moderate	Excellent	—
19	20	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
20	51	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.20	Moderate	Good	—
21	32	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
22	56	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.10	Excellent	Excellent	—
23	22	♀	A. U. C	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	—
24	36	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—

Table 3 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
				Dose g×/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC		UTI
25	59	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	##	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	0.20	Excellent	Excellent	—
26	31	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.20	Excellent	Excellent	—
27	33	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
28	31	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.20	Moderate	Excellent	—
29	33	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.20	Excellent	Excellent	—
30	64	♀	A. U. C.	0.2×3	P. O.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
31	48	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.20	Moderate	Good	—
32	33	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
33	69	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.20	Excellent	Excellent	—
34	39	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	—
35	41	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Moderate	Excellent	—

36	20	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
37	24	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	##	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	1.56	Moderate	Excellent	—
38	57	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	+	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.20	Excellent	Excellent	—
39	66	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷	6.25 6.25	Excellent	Excellent	—
40	31	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
41	31	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
42	19	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
43	43	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
44	34	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	—
45	18	♀	A. U. C.	0.1 × 2	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Good	—
46	30	♀	A. U. C.	0.2 × 3	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	Moderate	Good	—
47	37	♀	A. U. C.	0.2 × 3	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
48	29	♀	A. U. C.	0.1 × 3	P. O.	3	##	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	1.56	Excellent	Excellent	—

Table 3 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symp-toms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose g x /day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
49	37	♀	A. U. C.	0.1 x 3	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.20	Moderate	Good	—
50	32	♀	A. U. C.	0.1 x 3	P. O.	3	+	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—
51	29	♀	A. U. C.	0.2 x 2	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	—
52	62	♀	A. U. C.	0.1 x 3	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.10	Excellent	Excellent	—
53	19	♀	A. U. C.	0.1 x 3	P. O.	3	##	##	<i>S. simulans</i>	10 ⁷	1.56	Moderate	Excellent	—
54	36	♀	A. U. C.	0.1 x 3	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Moderate	Good	—
55	31	♀	A. U. C.	0.1 x 3	P. O.	3	##	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	>100	Excellent	Excellent	—
56	30	♀	A. U. C.	0.1 x 3	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	—
57	29	♀	A. U. C.	0.1 x 2	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 ⁸		Excellent	Excellent	—
58	46	♀	A. U. C.	0.1 x 2	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Excellent	Excellent	—
59	32	♀	A. U. C.	0.1 x 3	P. O.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.20	Excellent	Excellent	—

60	34	♀	A. U. C.	0.1×3	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent
61	25	♀	A. U. C.	0.1×3	P. O.	3	#	#	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent
62	24	♀	A. U. C.	0.1×3	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent
63	24	♀	A. U. C.	0.1×3	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent
64	53	♀	A. U. C.	0.1×3	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.10	Moderate	Excellent
65	37	♀	A. U. C.	0.1×3	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent
66	58	♀	A. U. C.	0.1×3	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent
67	46	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent
68	38	♀	A. U. C.	0.1×3	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent
69	40	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Moderate	Good
70	56	♀	A. U. C.	0.1×2	P. O.	3	#	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷		Moderate	Good

A. U. C.: Acute Uncomplicated Cystitis * Before treatment After treatment ** UTI: Criteria by the UTI committee Dr.: Dr.'s evaluation

Table 4 Overall clinical efficacy of AT-2266 in acute uncomplicated cystitis

0.1g × 2 ; 0.1g × 3
0.2g × 2 ; 0.2g × 3 /day, 3-day treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bac-teriuria	Eliminated	50	16	3							69 (99%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (1%)
	Unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		70 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			Patient tot, 70
Effect on pyuria		51 (73%)			16 (23%)			3 (4%)			
Excellent					50 (71%)			Overall effectiveness rate			
Moderate					20 (29%)						
Poor (including Failure)					0						

Table 5 Bacteriological response to AT-2266 in uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	63	63 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	4	4 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. simulans</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	0
Total	73	73 (100%)	0

*regardless of bacterial count

II. 臨床的検討

1. 方法

① 女子急性単純性膀胱炎 (以下, AUC) 131例に於し, 本剤を1日 200~600mg, 分2~3で, 3~28日間投与し, その有用性を検討した。投与期間は7日のものが47例と最も多く, 3日のものが28例と次に多かった。主治医による薬効評価は, 原則として投与開始3日目前後に判定し, 副作用については, 投与全期間での観察を行った。また別に, UTI薬効評価基準第2版²⁾のAUC患者条件に合致し, 投薬3日目に来院した70例については同基準による判定をも行った。

② 尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症 (以下, C-UTI) 42例および尿路に明らかな基礎疾患はないが, 慢性に経過している膀胱炎および腎盂腎炎計8例の総計

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response to AT-2266 treatment (AUC)

Isolate	MIC (μg/ml)				Inoculum size 10 ⁶ cells/ml				Not done	Total		
	<0.05	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12			6.25	>6.25
<i>S. epidermidis</i>							1/1				1/1	2/2
<i>S. simulans</i>							1/1					1/1
<i>S. faecalis</i>									1/1			1/1
<i>E. coli</i>		1/1	16/16	32/32	6/6		1/1	1/1	2/2		4/4	63/63
<i>K. pneumoniae</i>				1/1							1/1	2/2
<i>P. mirabilis</i>				1/1	3/3							4/4
Total		1/1 (100%)	16/16 (100%)	34/34 (100%)	9/9 (100%)		3/3 (100%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)		6/6 (100%)	73/73 (100%)

50例に対し、本剤を1日200~600mg、分2~3で、3~62日間投与し、その有用性を検討した。投与期間は、5日間のものが21例と多く、ついで7, 9, 12, 19日間投与のものが3~4例ずつとなっている。

主治医による薬効評価は、原則として3~7日間投与後に来院させ、そのときの所見により判定した。副作用は全投与期間でチェックした。5日目に来院し、所見を検討し得たもののうち、UTI薬効評価基準の複雑性尿路感染症患者条件に合致する21例については、同基準による薬効判定も行った。

③ 男子尿道炎17例に本剤を投与し、有用性を検討した。このうち14例は、尿道分泌物のレフレル染色により、膿球内にグラム陰性双球菌が証明され淋菌性尿道炎と診断された。残りの3例は非淋菌性尿道炎で、そのうち2例では初期尿の培養で *E. coli* が証明され、1例では初期尿中に膿球が証明されたのみで細菌は検出されていない。本剤の投与量は1日200~600mg、分2~3で、投与期間は3~8日である。薬効判定は、3~5日投与後の菌の消長、症状(主として排尿痛および排膿)および膿尿等の所見により行った。

2. 結果

① AUCの主治医判定(Table 1)では、著効101例、有効21例、やや有効4例、無効2例(Table 2)、不明3

例で、有効率は95.3%であった。UTI基準に合致した70例(Table 3)の総合臨床効果は、著効50例、有効20例で、総合有効率は100%であった(Table 4)。細菌学的効果では、投与前尿中より分離された73菌株すべてが本剤投与により消失した(Table 5)。菌種の内訳は、*E. coli* が63株と最も多く、*P. mirabilis* が4株、*K. pneumoniae* および *S. epidermidis* が各2株、*S. simulans* および *S. faecalis* が各1株である。これらの本剤に対するMIC(Table 6)をみると、測定し得た67株すべてが6.25 μg/ml以下であった。投与後出現菌はTable 7に示すように、*S. epidermidis* 1株のみであった。131例中、自・他覚的副作用を認めたものは1例もなかった。

② 基礎疾患を認めるC-UTIおよび明らかなそれを認めない慢性尿路感染症あわせて50例に対する効果は、主治医判定(Table 8)では著効12例、有効24例、やや有効10例、無効4例(Table 9)で、有効率は72%であった。UTI基準に合致した複雑性尿路感染症21例(Table 10)の総合臨床効果は、著効5例、有効10例で、総合有効率は71%であった(Table 11)。UTI病態疾患群別(Table 12)では、4群が11例と過半数を占め、次いで2群の4例が多く他の群は1~2例であった。4群の有効率は82%と良好で、2群では75%であった。

細菌学的効果(Table 13)は、全25株中22株88%の消失率であった。*E. coli* 6株および *P. aeruginosa* 6株については、すべてが本剤投与により消失している。除菌されなかったのは *C. freundii*, *P. mirabilis* および *P. fluorescens* の各1株計3株であった。除菌率とMICとの関係(Table 14)は、MICを測定し得た24株すべてが25 μg/ml以下に分布し、これらのうち0.78 μg/ml以下の菌株はすべて除菌されている。投与後出現菌(Table 15)は、YLO 2株を含む5株であった。

自覚的副作用は50例中2例に認め、1例(Table 10のCase 4)は胃痛、他の1例(Table 10のCase 10)は胃部

Table 7 Strains* appearing after AT-2266 treatment in uncomplicated UTI

Isolate	No. of strains	(%)
<i>S. epidermidis</i>	1	(100%)
Total	1	(100%)

*regardless of bacterial count

Table 8 Clinical efficacy of AT-2266 in complicated UTI patients judged by attending doctors

Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Cases with adaptation to the UTI Criteria*	5	9	4	3	21
Cases without adaptation to the UTI Criteria	7	15	6	1	29
Total	12	24	10	4	50

*: The UTI Criteria is the Criteria proposed by the UTI Committee, Japan.

Table 9 Cases judged to be "poor response" by attending doctors in complicated UTI patient

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remark
					Dose g x /day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
5	84 ♂	PPI	-	G-2	0.2 x 2	PO	5	##	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	12.5	Moderate	Poor	-	
		BPH													
9	49 ♂	CCC	+	G-1	0.2 x 2	PO	5	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	0.39	Poor	Poor	-	
		Neurogenic bladder													
13	65 ♀	CCP	-	G-6	0.2 x 2	PO	5	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	6.25 3.12	Poor	Poor	-	
		lt-Renal stone													
22	74 ♂	CCP	+	G-5	0.2 x 3	PO	35	#	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. fluorescens</i>	10 ⁷	50 >100	Poor	Poor	-	
		Urethral stricture Prostatic calculi Bladder calculi													

**UTI : Criteria by the UTI committee
Dr. : Dr.'s evaluation

* Before treatment
After treatment

PPI : Post Prostatectomy Infection
CCC : Chronic Complicated Cystitis
CCP : Chronic Complicated Pyelonephritis
BPH : Benign Prostate Hypertrophy

Table 10 Clinical summary of complicated UTI patients treated with A.T.-2266

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects		
						Dose g x /day	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC		UTI	Dr.
1	48	♂	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.3 x 2	P. O.	5	##	<i>S. aureus</i>	10 ⁶	1.56	Moderate	Good	-
2	80	♂	P. P. I. B. P. H.	-	G-2	0.3 x 2	P. O.	5	##	<i>C. freundii</i>	10 ⁷	0.39	Moderate	Fair	-
3	70	♂	C. C. C. P. C.	-	G-4	0.2 x 3	P. O.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Poor	Good	-
4	73	♂	P. P. I. B. P. H.	-	G-6	0.3 x 2	P. O.	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i> <i>P. fluorescens</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁶	3.12 12.5 12.5	Poor	Fair	Epigastralgia
5	84	♂	P. P. I. B. P. H.	-	G-2	0.2 x 2	P. O.	5	##	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	12.5	Moderate	Poor	-
6	74	♂	C. C. C. B. P. H.	+	G-5 (Urethra)	0.2 x 2	P. O.	5	##	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> YLO	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁴	0.39 0.39 6.25	Moderate	Good	Epigastral discomfort
7	82	♂	C. C. C. B. P. H.	-	G-4	0.2 x 2	P. O.	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Moderate	Good	-
8	76	♂	P. P. I. B. P. H., B. T.	-	G-2	0.2 x 2	P. O.	5	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁶	25	Poor	Good	-
9	49	♂	C. C. C. Neurogenic bladder	+	G-1 (Urethra)	0.2 x 2	P. O.	5	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 ⁷ 10 ⁶	0.39 25	Poor	Poor	-
10	68	♂	C. C. C. B. P. H.	-	G-4	0.3 x 2	P. O.	5	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	0.78	Moderate	Good	-
11	64	♂	C. C. C. Penis cancer	-	G-4	0.3 x 2	P. O.	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	12.5	Excellent	Excellent	-

Table 10 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects		
						Dose g x /day	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC		UTI	Dr.
12	62	♂	C. C. C. B. P. H.	-	G-4	0.2 x 2	P. O.	5	##	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	1.56	Poor	Fair	-
13	65	♀	C. C. P. lt-Renal stone	-	G-6	0.2 x 2	P. O.	5	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	6.25 3.12	Poor	Poor	-
14	56	♂	C. C. P. rt-Hydronephrosis	-	G-3	0.2 x 2	P. O.	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	1.56	Moderate	Fair	-
15	80	♂	C. C. C. B. P. H.	-	G-4	0.2 x 2	P. O.	5	##	<i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁷	1.56	Moderate	Good	-
16	74	♂	C. C. C. B. P. H.	-	G-4	0.2 x 2	P. O.	5	##	YLO <i>E. coli</i>	10 ⁸	0.20	Excellent	Excellent	-
17	54	♂	C. C. C. Prostatic calculi	-	G-4	0.2 x 3	P. O.	5	##	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	0.20	Moderate	Good	-
18	62	♂	P. P. I. B. P. H.	-	G-2	0.2 x 3	P. O.	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	0.05	Moderate	Good	-
19	74	♂	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.2 x 3	P. O.	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	-
20	69	♂	C. C. C. B. P. H.	-	G-4	0.1 x 3	P. O.	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	-
21	31	♀	C. C. P. rt-Double pelvis rt-Hydronephrosis	-	G-3	0.2 x 3	P. O.	5	##	<i>S. epidermidis</i>	>10 ⁸		Excellent	Excellent	-

C. C. C.: Chronic Complicated Cystitis
 C. C. P.: Chronic Complicated Pylonephritis
 P. P. I.: Post Prostatectomy Infection
 B. P. H.: Benign Prostate Hypertrophy
 P. C.: Prostate Cancer
 B. T.: Bladder Tumor
 * Before treatment ** UTI: Criteria by the UTI committee
 * After treatment Dr.: Dr.'s evaluation

Table 11 Overall clinical efficacy of AT-2266 in complicated UTI

0.3g×2
0.2g×3
0.2g×2 /day, 5-day treatment
0.1g×3

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		5	4	4	13 (62%)
Decreased					0 (0%)
Replaced			2	3	5 (24%)
Unchanged		1	1	1	3 (14%)
Effect on pyuria		6 (29%)	7 (33%)	8 (38%)	Patient total 21
<input type="checkbox"/> Excellent		5 (24%)			Overall effectiveness rate 15/21 (71%)
<input type="checkbox"/> Moderate		10 (48%)			
<input type="checkbox"/> Poor (Including Failure)		6 (29%)			

Table 12 Overall clinical efficacy of AT-2266 classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (5%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (19%)		3	1	75%
	3rd group (Upper UTI)	2 (10%)	1	1		100%
	4th group (Lower UTI)	11 (52%)	4	5	2	82%
	Sub total	18 (86%)	5	9	4	78%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (5%)		1		100%
	6th group (Catheter not indwelt)	2 (9%)			2	0%
	Sub total	3 (14%)		1	2	33%
Total		21 (100%)	5	10	6	71%

不快感でいずれにおいても、予定の5日間の投薬は完了しており、無処置にて投薬終了後軽快している。その他には、臨床検査値をふくめ、特に異常を認めなかった。

③ 尿道炎17例 (Table 16) のうち、淋菌性尿道炎14例中、著効9例、有効2例、やや有効2例、無効1例で、有効率は78.6%であった。非淋菌性尿道炎3例 (Table 16の Case 1, 2, 17) では、著効2例、無効1例であった。レフレル染色所見による淋菌に対する細菌学的効果は14例中13例が3~5日後消失し、存続したものは1例のみであった。これら17例において、自・他覚的副作用は認められなかった。

III. 考 察

近年、細菌感染症に対する化学療法剤の開発はめざましく、なかでも注射用セフェム系抗生物質が精力的に開発されてきた。これは、感染症の起炎菌の大部分を占めるグラム陰性桿菌に対する抗菌性の改良が目的であり、結果としてその抗菌スペクトラムは、多くのグラム陰性弱毒菌におよぶところとなった。

一方、経口薬の現状をみると、従来の各種ペニシリンはもちろん、新しく開発されたセフェム剤においても泌尿器科領域における複雑性尿路感染症の起炎菌として高頻度にみられる *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Citro-*

bacter および *Enterobacter* 等に対して強い抗菌性を有さないものが多い。

このような現況において、新しく開発されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である AT-2266 は、グラム陽性・陰性菌に幅広い感受性を有し、とりわけ上記のいわゆる弱毒グラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力を示すことから、極めて画期的な経口薬で、尿路感染症の臨床にその有用性が期待される。

当科尿路感染分離グラム陰性の9菌種に対する本剤の

Table 13 Bacteriological response to AT-2266 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	2	1 (50%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	3	2 (67%)	1
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	6	6 (100%)	0
<i>P. fluorescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1 (100%)	0
Total	25	22 (88%)	3

*regardless of bacterial count

MIC 分布は同系統の抗菌剤 NFLX に比し *Proteus* ではやや劣るものの、他では同程度の抗菌力を示し、これらすべての菌種で PPA, NA には、はるかにまざっていた。

また、本剤のこれら菌株に対する MIC は、100 µg/ml を超える高度耐性菌を1株も認めなかったことおよび本剤 200 mg 内服時の尿中濃度を勘案すると、尿路感染に対し経口投与で、高い除菌効果を期待できるものと思われた。

血液透析をうけている慢性腎不全患者 (Ccr <10 ml/min) における本剤の血中半減時間は、平均10.6時間と、健康成人 (Ccr >80 ml/min) の3.9時間に比し著明に延長していた。尿中回収率は、健康成人で24時間までで62.7%であるのに対し、腎不全患者では48時間で1.22%と低い。尿中濃度は、健康人では0~2時間が最高で325µg/

Table 15 Strains* appearing after AT-2266 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. faecalis</i>	1 (20%)
<i>S. liquefaciens</i>	1 (20%)
<i>E. agglomerans</i>	1 (20%)
YLO	2 (40%)
Total	5 (100%)

*regardless of bacterial count

Table 14 Relation between MIC and bacteriological response to AT-2266 treatment (Complicated UTI)

Isolate	MIC (µg/ml)									Inoculum size 10 ⁶ cells/ml	Not done	Total
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25			
<i>S. aureus</i>					1/1							1/1
<i>S. epidermidis</i>				1/1								1/1
<i>S. faecalis</i>								1/1				1/1
<i>E. coli</i>	1/1	4/4	1/1									6/6
<i>C. freundii</i>			1/1							0/1		1/2
<i>K. pneumoniae</i>						1/1						1/1
<i>P. mirabilis</i>		1/1	1/1		0/1							2/3
<i>S. marcescens</i>			1/1									1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1/1				1/1	2/2	1/1	1/1				6/6
<i>P. fluorescens</i>								0/1				0/1
<i>Pseudomonas</i> sp.					1/1							1/1
Total	2/2 (100%)	5/5 (100%)	4/4 (100%)	1/1 (100%)	3/4 (75%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/3 (67%)	0/1 (0%)		1/1 (100%)	22/25 (88%)

Table 16 Clinical summary of urethritis patients treated with AT-2266

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Species	Dr's evaluation	Side effects
				Dose g × /day	Route	Duration (day)					
1	25	♂	Urethritis	0.2 × 2	P. O.	5	+++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	Excellent	—
2	44	♂	Urethritis	0.1 × 2	P. O.	7	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	Excellent	—
3	29	♂	Urethritis	0.2 × 2	P. O.	7	+++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Excellent	—
4	16	♂	Urethritis	0.1 × 2	P. O.	3	+++ —	+++ +	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Fair	—
5	26	♂	Urethritis	0.2 × 2	P. O.	4	+++ —	— —	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Excellent	—
6	27	♂	Urethritis	0.2 × 2	P. O.	7	+++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Excellent	—
7	22	♂	Urethritis	0.2 × 3	P. O.	3	+++ —	++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Excellent	—
8	30	♂	Urethritis	0.2 × 3	P. O.	3	+++ —	++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Excellent	—
9	28	♂	Urethritis	0.2 × 3	P. O.	7	+++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Excellent	—
10	24	♂	Urethritis	0.2 × 2	P. O.	7	++ —	+ —	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Fair	—
11	36	♂	Urethritis	0.2 × 2	P. O.	7	+++ —	++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Excellent	—
12	30	♂	Urethritis	0.2 × 3	P. O.	4	+++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Excellent	—
13	46	♂	Urethritis	0.2 × 3	P. O.	4	+++ —	+++ +	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Good	—
14	23	♂	Urethritis	0.1 × 3	P. O.	8	+++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Good	—
15	24	♂	Urethritis	0.1 × 2	P. O.	4	+++ +++	+++ +++	<i>N. gonorrhoeae</i> ** <i>N. gonorrhoeae</i>	Poor	—
16	24	♂	Urethritis	0.2 × 2	P. O.	6	+++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> ** —	Excellent	—
17	40	♂	Urethritis	0.2 × 2	P. O.	3	++ +	+++ ++	— —	Poor	—

* Before treatment,
After treatment

** Löffler stained

mlであり、0～8時間は100 μ g/ml以上に保たれているが、腎不全患者では明らかなピークがなく、48時間後まで平均的に10 μ g/ml前後であった (Fig. 12)。この成績は腎不全患者の尿路感染症に対し不都合といえるが、本剤の強い抗菌性および尿中濃度が10 μ g/ml程度維持されていることを考慮すると、このような腎不全患者に対しても本剤の効果はある程度期待できる。腎不全患者に本剤を反復投与した場合の蓄積の度合い、あるいは透析を行うことによるDialyzerからの本剤の除去効果等については現在検討中である。

臨床検討では、急性単純性膀胱炎に対しては、UTI薬効評価基準による判定で著効71%、有効率100%とすぐれた成績であった。複雑性尿路感染症に対しても、同じく有効率71%と良好な成績であり、その除菌効果も88%の消失率と満足し得るものであった。特に *P. aeruginosa* が6株すべて除菌されていることは特筆すべきもので、これらをつくめ、本剤のMICはすべて25 μ g/ml以下であり、先述の教室保存株による抗菌活性の成績と矛盾しない。男子尿道炎では、淋菌性14例中13例で本剤投与により淋菌が除菌され、臨床効果も約80%と良好であった。副作用に関しては、AUCでは131例中、長期投

与(最長28日間)のものをつくめ、自・他覚的副作用は1例も認めなかった。C-UTI投与例中2例で、軽度の胃腸症状をみたが、いずれも一過性であった。C-UTIでは、最高62日間投与を含め多くの長期投与例を経験したが、投与期間が長くなるにつれ副作用が多く出現するという傾向はみられなかった。尿道炎投与例でも副作用を認めなかった。これらのうち、臨床検査を行ったものは一部の症例であるが、それらにおいては異常の発現はみられなかった。

以上より、本剤は急性単純性膀胱炎はもとより、複雑性尿路感染症に対しても効果を期待できるすぐれた経口剤と考えられた。また、尿道炎とりわけ淋菌性尿道炎にも、AUCに対するのと同程度の用量で、十分な効果が得られた。今回検討した範囲内では、安全性に関して特に問題点はないものと結論された。

(試験期間：昭和56年12月～昭和57年7月)

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) 大越正秋、河村信夫 (UTI研究会代表)：UTI薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28：321～341, 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF AT-2266 IN THE UROLOGICAL FIELD

SOICHI ARAKAWA, AKIRA FUJII, YOSHIHIKO KITANO, SHIGENORI TADERA, MASUYOSHI HARADA,
NOBUMASA KATAOKA, TOSHIHIKO MITA, SADAŌ KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Kobe University School of Medicine

We performed fundamental and clinical studies of AT-2266, a new synthetic pyridonecarboxylic acid antibacterial agent. The results obtained were as follows.

1) Antibacterial activity: The MIC distribution of AT-2266 against 9 species, each of 54 strains, of gram-negative clinical isolates was compared with that of NFLX, PPA and NA. AT-2266 was superior by a few tubes against all species to PPA and NA. AT-2266 was slightly inferior to NFLX against *Proteus* but equal to it against the other species. This drug had MICs of 100 $\mu\text{g/ml}$ or less against all strains.

2) Pharmacokinetics: The time courses of blood and urinary concentrations after administration of a single dose of 200 mg were compared in normal subjects ($\text{Ccr} > 80 \text{ ml/min}$) and patients with chronic renal failure on hemodialysis ($\text{Ccr} < 10 \text{ ml/min}$).

The blood half-life was 3.9 hours in the former and 10.6 hours in the latter. The peak urinary concentration was 325 $\mu\text{g/ml}$ in the former and 12.3 $\mu\text{g/ml}$ in the latter.

3) Clinical study: AT-2266 was effective in 95% of 131 patients with acute uncomplicated cystitis (according to the Criteria for Evaluation of the Drug Efficacy for UTI, the success rate was 100% in 70 patients.) and 72% of 50 patients with chronic urinary tract infections (according to the abovementioned Criteria, the success rate was 71% in 21 patients). The rate of bacterial elimination was 100% in the former and 88% in the latter. All 6 strains of *P. aeruginosa* were eradicated. The drug was effective in 79% of 14 patients with gonorrheal urethritis. The elimination rate of gonococci was 93%.

Side effects obtained were transient but mild gastrointestinal disorders occurred in 2 out of 198 patients.