

外来尿路感染症患者における AT-2266 の臨床的評価

藤村宜夫・湯浅健司・上間健造・金山博臣・黒川一男

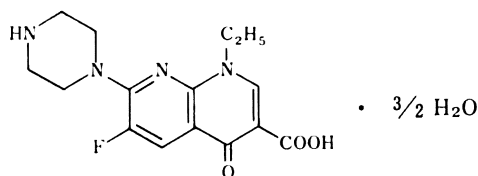
徳島大学医学部泌尿器科（主任：黒川一男教授）

外来尿路感染症患者28例に AT-2266 を経口投与した。

- 1) 投与方法は1日200 mg（2分服），300 mg（3分服），400 mg（2分服），600 mg（3分服）を3日間もしくは5日間とした。
- 2) 28例の臨床成績は，著効19例（68 %），有効3例（11 %），無効6例（21 %）で，有効率は78.6%，疾患群別の有効率は単純性尿路感染症100%，複雑性尿路感染症70%であった。
- 3) 細菌学的効果は31株中，消失24株（77.4%），存続7株であった。
- 4) 副作用は，1例にふらつきがみられたが軽度であった。

AT-2266 は大日本製薬株式会社において，研究，開発された新規合成抗菌剤で Fig. 1 に示すような構造式を有する。

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



本剤の特徴¹⁾は，抗菌スペクトラムでは，グラム陽性菌，グラム陰性菌，マイコプラズマに抗菌作用を示し，抗菌力は同系統の薬剤では最も強い部類に属し，*P. aeruginosa* や *S. marcescens* にも GM より優れている。また，吸収，排泄では，消化管からの吸収は良好で，大部分が腎から排泄されることから，尿路感染症における有効性が期待されるため，その臨床効果を検討したので報告する。

I. 臨床的検討

1. 投与対象および投与方法

昭和57年4月から11月までの間に，徳島大学付属病院泌尿器科外来を受診した尿路感染症患者28例を対象とした。疾患の内訳は急性単純性膀胱炎7例，急性単純性腎盂腎炎1例，慢性複雑性膀胱炎16例，慢性複雑性腎盂腎炎4例で，年齢は28～85歳（平均57歳），性別は男性12名，女性16名であった。

投与方法は，1日200 mg または 400 mg を朝，夕食後，分2，300 mg または 600 mg を毎食後，分3とし，日数は，単純性膀胱炎は3日間，単純性腎盂腎炎と複雑性尿路感染症は5日間とした。

2. 臨床効果判定，その他

臨床効果判定は，UTI 研究会の UTI 薬効評価基準²⁾による判定と，主治医独自の判定を行い，最小発育阻止濃度（MIC）の測定は，日本化学療法学会標準法³⁾に準じて行い，Disc 法は3濃度 Disc 法によった。

3. 臨床成績

急性単純性膀胱炎の7例はすべて著効，急性単純性腎盂腎炎の1例も著効（Table 1, 2），慢性複雑性尿路感染症は，20例中，著効11例，有効3例，無効6例で，70%の有効率であった（Table 3, 4, 5）。

細菌学的効果は，31株中，消失24株（77.4%），存続7株であった。

菌種別では，*E. coli* は14株中，13株（93%）が消失し，*K. pneumoniae* は5株中，3株（60%），*S. faecalis* は4株すべて消失したが，*S. marcescens* は4株中，1株が消失したにとどまった。しかし，*P. aeruginosa* の2株も消失した（Table 6）。

4. 副作用

自覚的な副作用は，1例にふらふら感がみられた。本例は本剤服用3日目から，200 mg 服用後，約60分ぐらいうると，ふらふら感が出現するようになったので，4日間で中止した。

末梢血液像，肝・腎機能などの臨床検査値の変動については，6例にしか施行しえなかったが，いずれも異常は認められなかった（Table 7）。

II. 考察

近年，開発中の合成抗菌剤は，既存の NA，PA，PPA などの欠点とされていたグラム陽性菌に対する抗菌力の弱さを解消するとともに，グラム陰性菌に対する抗菌力の増強と抗菌スペクトラムの拡大がみられる。

AT-2266 は，グラム陽性菌，ブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌，マイコプラズマ，キャンピロバクター

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
				Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	42	F	Acute uncomplicated cystitis	100 mg × 2	3	mict. pain ++ 300 mg × 5	10~20	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.1	Excellent	Excellent	—
							0	—	—				
2	41	F	Acute uncomplicated cystitis	100 mg × 3	3	mict. pain +	40~50	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	Excellent	Excellent	—
						—	0~1	—	—				
3	29	F	Acute uncomplicated cystitis	100 mg × 3	3	mict. pain +	>100	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	PPA (H)	Excellent	Excellent	—
						—	0~1	—	—				
4	58	F	Acute uncomplicated cystitis	200 mg × 2	3	mict. pain +	>100	<i>E. coli</i>	10 ⁷	PPA (H)	Excellent	Excellent	—
						—	0	—	—				
5	28	F	Acute uncomplicated cystitis	200 mg × 2	3	mict. pain +	20~29	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	Excellent	Excellent	—
						—	0	—	—				
6	66	F	Acute uncomplicated cystitis	200 mg × 2	3	mict. pain +	10~20	<i>E. coli</i>	10 ⁴	3.13	Excellent	Excellent	—
						—	0~1	—	—				
7	38	F	Acute uncomplicated cystitis	200 mg × 2	3	mict. pain ++	20~29	<i>E. coli</i>	10 ⁶	PPA (H)	Excellent	Excellent	—
						—	0~1	—	—				
8	42	M	Acute uncomplicated pyelonephritis	200 mg × 2	5	Fever ++	>100	<i>E. coli</i>	10 ⁷	PPA (H)	Excellent	Excellent	—
						—	3~4	—	—				

* Before treatment
After treatment

Table 3 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	56	F	C. C. C. P.	—	6	100 mg × 2	5	10~20	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	0.1	Excellent	Excellent	—
			Post op. Renal cyst					0	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁴	0.2			
2	66	F	C. C. C. C.	—	4	100 mg × 2	5	10~29	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	6.25	Excellent	Excellent	—
			Neurogenic bladder Residual urine 10 ml					0~1	—	—	—			
3	80	M	C. C. C. C.	—	4	100 mg × 2	5	15~20	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	—	Moderate	Moderate	—
			Prostatic carcinoma Residual urine 30 ml					5~8	—	—	—			
4	31	F	C. C. C. C.	—	4	100 mg × 3	5	10~20	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	Excellent	Excellent	—
			Bladder diverticulum					0	—	—	—			
5	50	M	C. C. C. C.	—	4	100 mg × 3	5	20~29	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	—	Excellent	Excellent	—
			Neurogenic bladder					0~1	—	—	—			
6	60	F	C. C. C. C.	—	4	100 mg × 3	5	50~60	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	100	Poor	Poor	—
			Neurogenic bladder Residual urine 30 ml					>100	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	>100			
7	67	F	C. C. C. C.	—	4	200 mg × 2	5	5~9	<i>E. coli</i>	10 ⁶	PPA (H)	Excellent	Excellent	—
			Urethral stenosis Residual urine 30 ml					0~1	—	—	—			
8	72	M	C. C. C. C.	—	4	200 mg × 2	5	>100	<i>E. coli</i>	10 ⁶	PPA (H)	Excellent	Excellent	—
			Prostatic hypertrophy Residual urine 20 ml					2~3	—	—	—			
9	66	M	C. C. C. C.	—	4	200 mg × 2	5	10~29	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	12.5	Excellent	Excellent	—
			Prostatic hypertrophy Residual urine 30 ml					0	—	—	—			
10	70	F	C. C. C. C.	—	4	200 mg × 2	5	15~20	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	PPA (—)	Excellent	Excellent	—
			Neurogenic bladder Residual urine 60 ml					0~2	—	—	—			

11	61	F	C. C. C. Bladder diverticulum	—	6	200 mg × 2	4	10~15 0	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	6.25 6.25	Excellent	Excellent	Light-headed feeling
12	74	M	C. C. C. Urethral stenosis Residual urine 200 ml	—	4	200 mg × 2	5	20~29 5~6	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —		Moderate	Moderate	—
13	70	M	C. C. C. Prostatic hypertrophy Prostatic stone	—	6	200 mg × 2	5	>100 10~20	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁵ <10 ⁴	12.5 25	Moderate	Moderate	—
14	55	M	C. C. P. Renal stone	—	3	200 mg × 2	5	>100 50~60	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁶ 10 ⁵	3.13 25	Poor	Poor	—
15	32	M	C. C. P. Renal stone	—	3	200 mg × 2	5	>100 >100	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁴	PPA(—)	Poor	Poor	—
16	83	M	C. C. C. Prostatic hypertrophy Residual urine 30 ml	—	4	200 mg × 2	5	10~20 20~25	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁵	PPA(##)	Poor	Poor	—
17	72	M	C. C. C. After prostatectomy Residual urine 20 ml	—	4	200 mg × 2	5	10~15 10~15	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁵ 10 ⁴	12.5 25	Poor	Poor	—
18	33	F	C. C. P. Renal stone	—	3	200 mg × 3	5	20~29 0~1	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —		Excellent	Excellent	—
19	85	M	C. C. C. After prostatectomy Residual urine 25 ml	—	4	200 mg × 3	5	>100 3~4	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —		Excellent	Excellent	—
20	60	F	C. C. C. Neurogenic bladder Residual urine 40 ml	—	4	200 mg × 3	5	10~15 20~25	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ⁵	100	Poor	Poor	—

* Before treatment
After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of AT-2266 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on Bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un- changed	Cleared	De- creased	Un- changed	Cleared	De- creased	Un- changed	
Bacteri- uria	Eliminated	7									7/7(100%)
	Suppressed										
	Unchanged										
Efficacy on Symptom		7/7 (100%)									Overall clinical efficacy 7/7(100%)
Efficacy on Pyuria		7/7 (100%)									

Table 4 Overall clinical efficacy of AT-2266 classified by type of infection

Group		No. of cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	0				
	2nd group (Post prostatectomy)	0				
	3rd group (Upper UTI)	3 (15%)	1		2	33.3%
	4th group (Lower UTI)	14 (70%)	8	2	4	71.4%
	Sub total	17 (85%)	9	2	6	64.7%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0				
	6th group (No catheter indwelt)	3 (15%)	2	1		100%
	Sub total	3 (15%)	2	1		100%
Total		20 (100%)	11	3	6	70%

Table 5 Overall clinical efficacy of AT-2266 in chronic complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		11	2		13 (65%)
Decreased			1		1 (5%)
Replaced					0
Unchanged				6	6 (30%)
Effect on pyuria		11 (55%)	3 (15%)	6 (30%)	20 Pt. total
Excellent		11 (55%)	Overall effectiveness rate 14/20 (70%)		
Moderate		3 (15%)			
Poor		6 (30%)			

など多くの菌種に対して抗菌作用を示し、ことに *P. aeruginosa* や *S. marcescens* にも強く、殺菌的であるため、泌尿器科領域の単純性尿路感染症はいうにおよばず、複雑性尿路感染症に対しても、その効果が十分期待される薬剤である。

急性単純性膀胱炎と腎盂腎炎の8例は、すべて著効を示し、投与量についても、本疾患群の起炎菌の大半が *E. coli* であることから、100 mg×2/日 または 100 mg×3/日で十分な効果が得られると考えられる。

慢性複雑性尿路感染症でも、20例に対して、カテーテル留置群には投与しなかったにしても、70%とすぐれた有効率を示しており、ことに11例（55%）が著効例であったことは高く評価される。

元来、複雑性尿路感染症に対する経口剤の効果には限

Table 6 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	14	13(93%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	5	3(60%)	2
<i>S. faecalis</i>	4	4(100%)	
<i>S. marcescens</i>	4	1(25%)	3
<i>P. aeruginosa</i>	2	2(100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1(100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	(0%)	1
Total	31	24(77.4%)	7

Table 7 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (0~40)	S-GPT (0~40)	Al-p (2.7~10)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	392	12.8	37.2	9,200		38	21	6.2	14	1.0
	After	401	13.1	39.2	6,000		32	19	5.9	11	1.0
2	Before	462	14.1	40.6	6,100		32	26	6.2	12	0.9
	After	432	13.9	40.2	5,900		26	29	7.2	11	1.0
4	Before	403	14.0	40.2	8,000	26.2	19	21	6.3	12	0.9
	After	409	13.9	41.2	6,900	38.3	21	16	8.4	11	1.0
5	Before	459	14.8	42.1	6,300	32.1	29	30	6.3	10	0.8
	After	438	14.2	41.9	7,400	36.1	28	27	5.2	11	0.9
6	Before	412	13.9	39.2	6,400		19	21	8.7	16	1.1
	After	421	14.0	39.4	5,900		21	18	6.0	10	0.9
15	Before	449	14.0	41.0	8,000		24	29		16	0.9
	After	426	14.1	40.6	6,200		26	19		12	1.0

界があり、難治性のものは注射剤の適応となるが、本剤のように強い抗菌力を有し、*P. aeruginosa* や *S. marcescens* にまで抗菌スペクトラムが拡大された経口剤は、外来患者のみならず、入院患者の院内感染症に対しても効果が得られると考えられるため、今後検討すべき価値があろう。

投与量については、感染病巣の病態によるため、投与量の多い症例が必ずしも良い成績を示していないが、一般的には、単純性尿路感染症の倍量が必要であると推察された。

副作用については、1例にふらつきがみられたが、軽

度であり、憂慮すべきものではなかった。

以上、単純性、複雑性尿路感染症28例に AT-2266 を使用し、本剤の有効性、安全性および有用性を確認することができた。

文 献

1) 第31回 日本化学療法学会，新薬シンポジウムⅢ。AT-2266，大阪，1983
2) UTI 薬効評価基準第二版並びに同補遺：UTI 研究会，1980
3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法。Chemotherapy 29(1)：78~79，1981

CLINICAL EVALUATION OF AT-2266 IN URINARY TRACT INFECTIONS

NOBUO FUJIMURA, KENJI YUASA, KENZOU UEMA,
HIROOMI KANAYAMA and KAZUO KUROKAWA
Department of Urology, Tokushima University,
School of Medicine

AT-2266, a new pyridonecarboxylic acid derivative, was administered to 28 outpatients with urinary tract infection at daily doses of 200-600 mg for 3-5 days and the following results were obtained.

1) The clinical response for 28 cases was excellent in 19 cases (68%), good in 3 (11%) and poor in 6 (21%), and the efficacy rate was 78.6%. The rate for the groups of 7 cases with acute simple cystitis was 100% and of 21 cases with complicated urinary tract infection was 70%.

2) Of 31 causative isolates, 24 strains were eradicated (77.4%) and 7 strains were persisted.

3) Side effect was observed in 1 case with mild light-headed feeling.