

尿路感染症に対する AT-2266 の基礎的、臨床的検討

平野 学・松本 茂・大橋洋三・亀井義広

近藤捷嘉・藤田幸利

高知医科大学泌尿器科

(主任：藤田幸利教授)

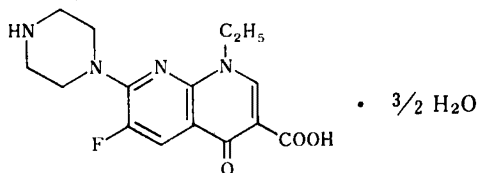
新規合成抗菌剤AT-2266について尿路感染症分離菌に対する抗菌力、健康成人における体内動態を測定するとともに尿路感染症に対する本剤の有用性を検討した。

- 1) *E. coli* に対する本剤の抗菌力はDL-8280と同程度、PPAより数管良好な成績であった。
- 2) 健康成人3名に本剤200mgを空腹時に内服させ、内服後24時間まで経時的に血中濃度および尿中排泄を測定した。血中濃度のピークは内服後1時間で平均1.10 μg/ml、その後はゆるやかに減少、24時間後には測定し得なかった。尿中回収率は6時間まで平均31.2%、24時間まで49.1%であった。
- 3) 急性単純性膀胱炎6例、慢性複雑性尿路感染症21例に本剤を投与した。有効率は前者で100%、後者で46.7%であった。副作用は2例に胃腸症状を認めたがいずれも継続投与可能であった。臨床検査値では特に異常を認めなかった。

AT-2266は大日本製薬(株)で開発中の新規ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤で、Fig. 1の構造式を有する。本剤の抗菌力はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広くスペクトラムを有するが、とりわけ緑膿菌、セラチアに対する抗菌力は同系統の薬剤の中で最も強いとされている¹⁾。今回われわれは本剤について若干の基礎的検討を行うとともに、尿路感染症に使用し、その有用性、安全性を検討したので報告する。

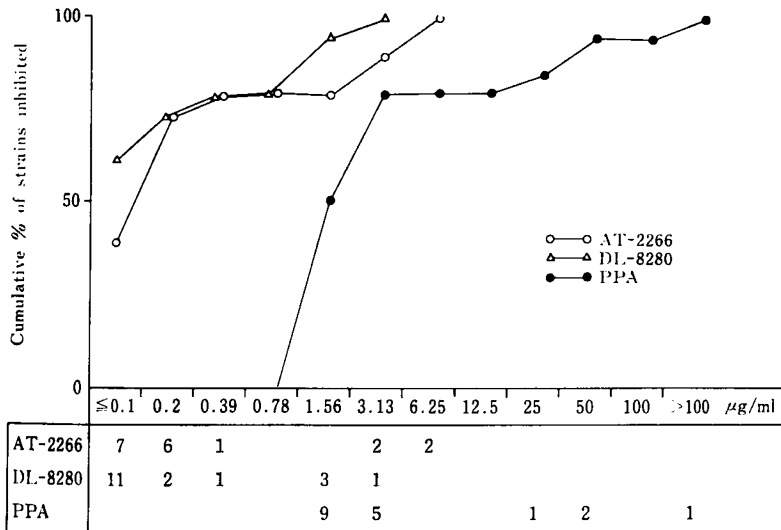
I. 基礎的検討

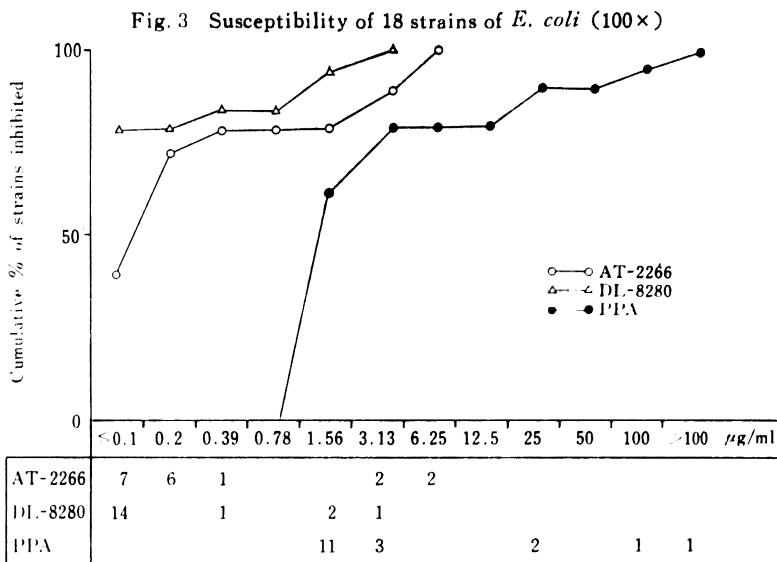
Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



1. 抗菌力
- 1) 対象および方法

Fig. 2 Susceptibility of 18 strains of *E. coli* (0×)





尿路感染症より分離した 教室保存の *E. coli* 18株に対する本剤, DL-8280およびPPAのMICを測定した。接種菌量は原液および100倍希釈液接種とし, 日本化学療法学会標準法に従って測定した。

2) 成績

E. coli に対しては原液接種で本剤のMICは $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し, $6.25 \mu\text{g/ml}$ で全株が阻止され強い抗菌力を示した。DL-8280との比較では同程度の抗菌力であったが, PPAより数管良好な成績であった (Fig. 2)。100倍希釈液接種でも本剤の *E. coli* に対するMICは原液接種時の成績と同じであり, 接種菌量によるMICの変動はみられなかった (Fig. 3)。

2. 血中, 尿中濃度および尿中回収率

1) 対象および方法

健康成人3名に本剤200mgを空腹時に内服させ, 血中濃度は投与後30分, 1, 2, 4, 6, 24時間に測定, 尿中濃度および回収率は0~2, 2~4, 4~6, 6~24時間尿を採取し測定した。測定方法は *E. coli* Kp 株を検定菌とする薄層カップ法であり, 標準曲線用の希釈液は血中, 尿中濃度ともpH 6.8, 1/15 M, PBS を用いた。

2) 成績

血中濃度は投与後30分で平均 $0.64 \mu\text{g/ml}$, 1時間でピークとなり $1.10 \mu\text{g/ml}$, その後はゆるやかに減少し, 2時間 $0.81 \mu\text{g/ml}$, 4時間 $0.41 \mu\text{g/ml}$, 6時間 $0.34 \mu\text{g/ml}$, 24時間後には測定可能限界以下であった (Fig. 4)。

Fig. 4 Serum level of AT-2266 (200mg, p.o., fasting)

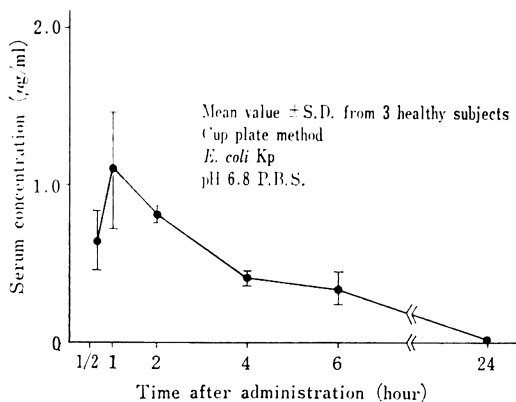


Fig. 5 Urinary excretion AT-2266 (200mg, p.o., fasting)

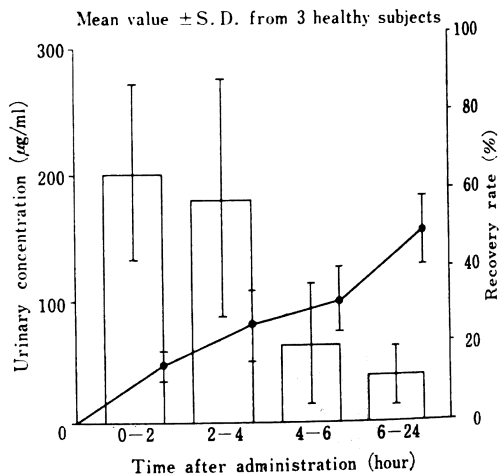


Table 1 Clinical summary of simple UTI cases treated with AT-2266

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose (mg x day)	Miction pain	Bacteriuria*	Pyuria	Evaluation (UTI**)	Side effects	Remarks
1	25	F	Acute cystitis	300 x 3	++ —	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ —	++ —	Excellent	—	
2	20	F	Acute cystitis	300 x 3	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ <i>Candida</i> 10 ⁸	+ +	Moderate	—	
3	28	F	Acute cystitis	300 x 5	++ —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>) 10 ⁶ —	++ —	Excellent	—	
4	45	F	Acute cystitis	300 x 5	++ —	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶ —	++ —	Excellent	—	
5	51	F	Acute cystitis	300 x 3	++ —	<i>S. aureus</i> 10 ⁶ —	++ —	Excellent	—	
6	41	F	Acute cystitis	600 x 3	++ —	— not examined	++ —	Excellent	Gastric discomfort	Drop out

* Before treatment
After treatment

**Criteria by the committee of UTI

Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AT-2266

No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying condition)	UTI group	Dose (mg × day)	Bacteriuria*	Pyuria	Evaluation (UTI**)	Side effects	Remarks
1	76	M	Chronic cystitis (BPH post op.)	G-1	600 × 5	<i>E. cloacae</i> 10 ⁴ <i>Alcaligenes</i> sp. 10 ⁴	## ##	Poor	—	
2	78	M	Chronic cystitis (BPH)	G-1	600 × 5	<i>A. anitratus</i> 10 ⁶ <i>A. anitratus</i>) <i>S. faecalis</i>) 10 ⁶	± ±	Poor	—	
3	82	M	Chronic cystitis (BPH post op.)	G-2	600 × 5	<i>Serratia</i> sp. 10 ⁶ <i>Serratia</i> sp.) <i>Candida</i>) 10 ⁶	## ##	Poor	—	
4	48	M	Chronic pyelonephritis (rt. renal stone)	G-3	300 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>S. epidermidis</i> < 10 ³	## —	Excellent	—	
5	40	F	Chronic pyelonephritis (lt. renal stone)	G-3	300 × 5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ <i>S. epidermidis</i> 10 ³	+ +	Poor	—	
6	51	F	Chronic pyelonephritis (rt. ureter stone)	G-3	600 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	## ##	Poor	—	
7	78	M	Chronic cystitis (BPH)	G-4	600 × 5	<i>Serratia</i> sp. 10 ⁶ —	## —	Excellent	—	
8	70	M	Chronic cystitis (urethral stricture)	G-4	300 × 5	<i>P. maltophilia</i> 10 ⁶ —	## —	Excellent	—	

Table 2 (continued)

9	85	M	Chronic cystitis (BPH)	G-4	600 x 5	<i>A. antitratus</i> 10 ⁴ <i>E. aerogenes</i> 10 ⁶	## ##	Poor	-	
10	61	M	Chronic cystitis (BPR)	G-4	600 x 5	<i>E. coli</i> 10 ⁴ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁸ <i>S. faecalis</i>	## -	Moderate	-	
11	58	F	Chronic cystitis (neurogenic bladder)	G-4	300 x 5	<i>E. coli</i> 10 ⁵	## -	Excellent	-	
12	50	F	Chronic pyelonephritis (lt. renal stone)	G-6	600 x 5	<i>P. pseudoalcaligenes</i> 10 ⁶ NF-GNR <i>Acinetobacter</i> 10 ⁴	## ±	Moderate	Abdomi- nal pain & Nausea	
13	85	M	Chronic cystitis (BPH)	G-6	600 x 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>A. xylosoxidans</i> <i>Serratia</i> sp. 10 ⁶	## ##	Poor	-	
14	69	M	Chronic cystitis (bladder tumor)	G-6	300 x 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>P. cepacia</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	## ##	Poor	-	
15	40	F	Chronic cystitis (vesico-vaginal fistula)	G-6	600 x 5	<i>E. coli</i> 10 ⁶ <i>S. faecalis</i>	± -	Excellent	-	
16	55	M	Chronic cystitis (urethral stricture)		600 x 5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁸ <i>Corynebacterium</i> 10 ⁸ <i>S. faecalis</i>	## ##		-	Drop out
17	86	M	Chronic cystitis (prostatic carcinoma)		600 x 5	<i>Candida</i> 10 ⁸ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ <i>Serratia</i> sp.	## ##		-	Drop out
18	60	M	Chronic cystitis (bladder tumor)		600 x 5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁸ <i>S. faecalis</i> 10 ⁸ <i>S. epidermidis</i>	## -		-	Drop out

Table 2 (continued)

No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying condition)	UTI group	Dose (mg × day)	Bacteriuria*	Pyuria	Evaluation (UTI**)	Side effects	Remarks
19	78	F	Chronic pyelonephritis (lt. renal stone)		600 × 5	<i>S. epidermidis</i> 10 ³ —	± ±		—	Drop out
20	62	M	Chronic cystitis (bladder tumor)		600 × 5	— —	± ±		—	Drop out
21	68	M	Chronic cystitis (BPH post op.)		600 × 5	<i>S. epidermidis</i> 10 ³ <i>Candida</i> 10 ⁶	± ±		—	Drop out

BPH : Benign Prostatic Hypertrophy
NF-GNR : Non-Fermentative Gram Negative Rod

* Before treatment
After treatment

**Criteria by the committee of UTI

尿中濃度は0~2時間尿で最も高く平均201.7 µg/ml, その後は減少し2~4時間尿178.0 µg/ml, 4~6時間尿62.0 µg/ml, 6~24時間尿37.3 µg/mlであった。尿中回収率の平均値は2時間まで15.3%, 6時間まで31.2%, 24時間まで49.1%であった (Fig. 5)。

II. 臨床的検討

1. 対象および投与方法

対象は急性単純性膀胱炎6例, 慢性複雑性尿路感染症21例で, 原則として前者には1日300mg, 後者には600mgを3回に分けて内服させ, UTI薬効評価基準第2版¹⁾に従って効果判定を行った。

2. 成績

27例中20例がUTI基準に合致し臨床効果の判定を行い得た。急性単純性膀胱炎5例では著効4例, 有効1例で有効率100%であった (Table 1)。

慢性複雑性尿路感染症15例の臨床効果は著効5例, 有効2例, 無効8例で, 有効率は46.7%であった (Table 2, 3)。これをUTI疾患病態群別に検討すると, 単独感染11例および混合感染4例の総合有効率はそれぞれ45%および50%, またカテーテル留置2例および非留置13例の総合有効率はそれぞれ0%および54%であった (Table 4)。細菌学的効果をみると, 投与前に分離された19株中14株 (74%) が除菌された (Table 5)。投与後出現菌は *S. epidermidis*, *S. faecalis* など計9株であった (Table 6)。

自・他覚的副作用は27例について検討したが, 1例に腹痛, 嘔気, 他の1例に胃部不快感を認めたが, いずれも継続投与可能であった。また5日間投与を行った20例について投与前後の臨床検査 (血液一般, 血液生化学検査) を施行したが, 本剤によると考えられる異常値は1例も認められなかった。

III. 考察

近年, ピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤の開発が進み, 現在ではNA, PA, PPA, CINXの4剤が臨床に使用され, さらにMLX, NFLX, DL-8280が研究開発されつつある。これらの薬剤はグラム陰性桿菌に対してはすぐれた抗菌作用を示すが, グラム陽性球菌に対する抗菌作用はNFLX, DL-8280を除き無力であった。今回, 大日本製薬(株)で開発された新しいピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤であるAT-2266はグラム陰性桿菌のみならずグラム陽性球菌にも広く抗菌スペクトラムを有し, とりわけ緑膿菌, セラチアに対する抗菌力は同系統の薬剤の中では最も優れている。また本剤は経口投与により吸収され, 生体内ではほとんど代謝を受けずに, 大部分は尿中に, 一部は胆汁中に排泄される¹⁾。

Table 3 Overall clinical efficacy of AT-2266 in complicated UTI

Criteria for clinical evaluation in complicated UTI

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	5			5 (33%)
Decreased				(%)
Replaced	1	1	3	5 (33%)
Unchanged			5	5 (33%)
Efficacy on pyuria	6 (40%)	1 (7%)	8 (53%)	15
Excellent	5 (33%)		Overall effectiveness rate 7/15 (46.7%)	
Moderate	2			
Poor(or Failed)	8			

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

Criteria for clinical evaluation in complicated UTI

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (13%)			2	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (7%)			1	0 %
	3rd group (Upper UTI)	3 (20%)	1		2	33 %
	4th group (Lower UTI)	5 (33%)	3	1	1	80 %
	Sub total	11 (73%)	4	1	6	45 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	(%)				%
	6th group (No catheter indwelt)	4 (27%)	1	1	2	50 %
	Sub total	4 (27%)	1	1	2	50 %
Total		15 (100%)	5	2	8	46.7 %

Table 5 Bacteriological response to AT-2266 in complicated UTI
Criteria for clinical evaluation in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>P. aeruginosa</i>	4	2 (50%)	2
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	
<i>Serratia</i> sp.	2	1 (50%)	1
<i>A. anitratus</i>	2	1 (50%)	1
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100%)	
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100%)	
<i>P. pseudoalcaligenes</i>	1	1 (100%)	
<i>A. xylooxidans</i>	1	1 (100%)	
NF-GNR	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	(0%)	1
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	
Total	19	14 (74%)	5

*regardless of bacterial count

Table 6 Strains* appearing after AT-2266 treatment in complicated UTI

Criteria for clinical evaluation in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>Serratia</i> sp.	1 (11.1%)
<i>E. aerogenes</i>	1 (11.1%)
<i>Alcaligenes</i>	1 (11.1%)
<i>Acinetobacter</i>	1 (11.1%)
<i>S. epidermidis</i>	2 (22.2%)
<i>S. faecalis</i>	2 (22.2%)
<i>Candida</i>	1 (11.1%)
Total	9 (100%)

*regardless of bacterial count

AT-2266 のもう一つの特性は尿中濃度の長い持続である。今回、200 mg 内服後の尿中濃度を経時的に測定したが、0～2時間尿で最も高く201.7 µg/ml、2～4時間尿178.0 µg/ml、4～6時間尿62.0 µg/ml、6～24時

Table 7 Correlation between disc sensitivity of organisms to PPA and bacteriological response

Response Disc sensitivity to PPA	Response		Total
	Eradicated	Persisted*	
‡	6		6
†	5		5
+	3	1	4
-	6	3	9
Total	20	4	24

*regardless of bacterial count

間尿でも37.3 µg/mlの活性を認めた。この成績からも本剤の尿路感染症に対する薬効が期待される。

われわれの臨床的検討では、急性単純性膀胱炎5例中5例(100%)、複雑性尿路感染症15例中7例(46.7%)

に有効であり、単純性尿路感染症はむしろのこと複雑性尿路感染症にも本剤は有用であるといえる。また急性単純性膀胱炎症例で投与前に分離された *S. aureus* 2株, *S. epidermidis* 2株, *E. coli* 2株はいずれも除菌され、グラム陰性桿菌のみならずグラム陽性球菌に対する本剤の有効性が認められた。

次に投与前分離菌のPPA耐性株(1濃度感受性ディスク法において(-) or (+)を示したものは合計13株あり、それらに対する本剤の細菌学的効果を見ると、13株中9株(69%)に消失を認め、PPA耐性株に対する本剤の有効性が判明した(Table 7)。

自・他覚的副作用は27例について検討したが、2例に軽度の消化器症状を認めたが、いずれも継続投与可能であった。また臨床検査値の異常は20例中1例もなく、安全性に関しても十分に評価できるものと思われる。

以上より本剤はグラム陰性桿菌のみならずグラム陽性球菌による尿路感染症にも有用性を期待できるものと考えられる。(実施期間:昭和57年5月~昭和57年11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, 他: UTI(尿路感染症)薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AT-2266 IN URINARY TRACT INFECTIONS

MANABU HIRANO, SIGERU MATSUMOTO, YOUZO OHASHI, YOSHIHIRO KAMEI,
KATSUYOSHI KONDO and YUKITOSHI FUJITA
Department of Urology, Kochi Medical School (Chief: Prof. YUKITOSHI FUJITA)

Fundamental and clinical studies on AT-2266, a new oral antimicrobial agent, were performed and the following results were obtained.

- 1) Antibacterial activities of AT-2266, DL-8280 and PPA against clinically isolated *E. coli* were determined. MICs of AT-2266 were clearly superior to those of PPA and as same as those of DL-8280.
- 2) Plasma and urinary levels of AT-2266 after single oral administration of 200 mg were determined in 3 male healthy volunteers. The mean peak plasma level was 1.10 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour after administration. The mean peak urinary level was 201.7 $\mu\text{g/ml}$ at 0-2 hour. The mean urinary recovery rate within 6 hours was 31.2%, respectively.
- 3) AT-2266 was administrated orally, as a rule, at the dosage of 300 mg or 600 mg per day for 3 or 5 days to 27 cases of urinary tract infections and the efficacy was evaluated in 20 cases. Overall clinical efficacy rate was proved in 100% of 5 cases with acute simple cystitis, while 46.7% of 15 cases with complicated urinary tract infection.
- 4) Side effects were observed in 2 of 27 cases, abdominal pain and nausea in one case and gastric discomfortness in the other case, but not so severe as to necessitate discontinuation of therapy. Clinical laboratory tests showed no abnormalities in 20 cases.

From the above results, AT-2266 would be a useful and safe oral drug for urinary tract infections.