

## 尿路感染症に対する AT-2266 の使用経験

黒田憲行・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科

1982年2月から同年7月までの間、九州大学医学部附属病院泌尿器科において、尿路感染症と診断された外来または入院患者15名に AT-2266 を経口投与した。症例は急性膀胱炎3例、慢性膀胱炎7例、慢性腎盂腎炎5例であった。AT-2266 の投与量は急性膀胱炎には1日600 mg (分3)、慢性複雑性尿路感染症には1日300~800 mg (分2~4) を使用した。

UTI 薬効評価基準に従い臨床効果を判定し得たのは15例中12例で、その内訳は急性膀胱炎2例中有効2例、慢性複雑性尿路感染症10例中著効4例、有効2例、無効4例であった。総合有効率66.7%で、細菌尿に対する陰性化率も66.7%であった。慢性複雑性症例では、有効率、細菌尿陰性化率ともに60%であった。なお、投与前分離菌の消失率は71.4%であった。

副作用は15例中1例も認められず、臨床検査値上も本剤の投与に基づく異常な変動は認められなかった。

AT-2266 は大日本製薬(株)総合研究所で合成、開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤で、Fig. 1 に示す化学構造を有し、1,8-ナフチリジン環の6位にフッ素原子と7位にPiperazinyl 基を有することが特徴である<sup>1)</sup>。

AT-2266 の抗菌スペクトラムはグラム陽性菌、緑膿菌、セラチアを含むグラム陰性桿菌、ブドウ糖非発酵菌、マイコプラズマなどに抗菌作用を示す。抗菌力は類縁抗菌剤の中では最も強い部類に属する<sup>2,3)</sup>。本剤は経口投与後、大部分は代謝されず、吸収された薬剤は主として尿中に排泄される<sup>4)</sup>。動物実験において、安全性も認められている<sup>5)</sup>。このような基礎成績をもとに、われわれは九州大学医学部泌尿器科において尿路感染症に本剤を使用する機会を得たのでその臨床使用結果を報告する。

### I. 対象と投与方法

対象は1982年2月から同年7月までの5カ月間に九州大学医学部附属病院泌尿器科で経験した外来および入院患者15例で、急性膀胱炎、慢性膀胱炎、慢性腎盂腎炎を有していた。男性10例、女性5例で、年齢は24~76歳であった。

AT-2266 の投与量および投与方法は、急性膀胱炎3例には1日600 mg (分3)、慢性膀胱炎7例および慢性腎盂腎炎5例には1日300~800 mg (分2~4) を経口投与した。投与期間は3~14日間とした。

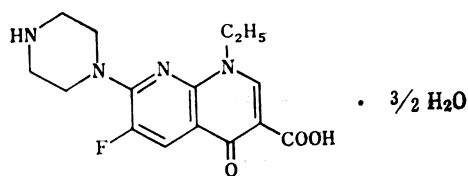
### II. 臨床効果判定基準

臨床効果判定はUTI 研究会作成によるUTI 薬効評価基準第二版<sup>6)</sup>並びに同補遺<sup>7)</sup>に準じて行った。なお、副作用および臨床検査値の検討は全投与症例で行った。

### III. 成績

AT-2266 を投与した15症例の概要をTable 1 に示した。

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



この15例中、UTI 薬効評価基準で臨床効果が判定できた症例は12例で、その内訳は急性膀胱炎2例、慢性膀胱炎5例、慢性腎盂腎炎5例であった。除外症例が3例あったが、その理由は投与前の尿中細菌が陰性かまたは菌数不足のためであった。

臨床効果をみると、急性膀胱炎では2例とも有効であり、慢性複雑性尿路感染症では10例中著効4例、有効2例、無効4例で総合有効率66.7%であった (Table 2)。細菌尿に対する効果は陰性化8例、不変4例で陰性化率は66.7%であった (Table 3)。

慢性複雑性尿路感染症についてみると、総合有効率60% (Table 2) で、細菌尿の陰性化率も60% (Table 3) であった。

細菌学的効果をみると、投与前分離菌14株中10株が消失し、消失率は71.4%であった。分離菌の推移の詳細はTable 4 にまとめた。グラム陽性菌は4株中3株消失し、グラム陰性菌は10株中7株が消失した。投与後出現菌は *Pseudomonas*, *P. cepacia* 各1株であったが、菌数は  $10^3$ /ml 未満であった。

副作用は15例全例に認められなかった。臨床検査値にも投与後本剤と関係があると考えられるような変動は認

Table 1 Clinical result of AT-2266

| Case No. | Age . Sex | Diagnosis              | UTI group | Treatment g/day × days (Times/day) | Isolated organisms (/ml)                                                     |                                        | Pain on urination |   | Pyuria |   | Clinical effect (UTI) | Usefulness    | Side effect |
|----------|-----------|------------------------|-----------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|---|--------|---|-----------------------|---------------|-------------|
|          |           |                        |           |                                    | B                                                                            | A                                      | B                 | A | B      | A |                       |               |             |
| 1        | 49·F      | Acute cystitis         | A         | 0.6 × 3( 3)                        | <i>E. coli</i> (≥10 <sup>7</sup> )                                           | —                                      | +                 | — | +      | ± | Moderate              | Marked useful | —           |
| 2        | 44·F      | "                      | A         | 0.6 × 3( 3)                        | <i>P. cepacia</i> (10 <sup>4</sup> )                                         | —                                      | +                 | — | +      | ± | Moderate              | Marked useful | —           |
| 3        | 63·M      | Chronic cystitis       | G-4       | 0.8 × 4( 4)                        | <i>E. coli</i> (≥10 <sup>6</sup> )                                           | —                                      | —                 | — | +      | — | Excellent             | Useful        | —           |
| 4        | 73·M      | "                      | G-6       | 0.3 × 14( 3)                       | { <i>α-Streptococcus</i> (10 <sup>4</sup> )<br>GNB                           | —                                      | —                 | — | +      | ± | Moderate*             | Useful*       | —           |
| 5        | 71·M      | "                      | G-4       | 0.6 × 5( 3)                        | <i>E. cloacae</i> (10 <sup>5</sup> )                                         | <i>E. cloacae</i> (≥10 <sup>7</sup> )  | —                 | — | +      | + | Poor                  | Useless       | —           |
| 6        | 69·F      | "                      | G-5       | 0.4 × 5( 2)                        | { <i>S. faecalis</i> (10 <sup>5</sup> )<br><i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> ) | <i>S. faecalis</i> (10 <sup>5</sup> )  | —                 | — | ±      | ± | Poor                  | Useless       | —           |
| 7        | 55·M      | "                      | G-4       | 0.4 × 5( 2)                        | <i>S. faecium</i> (10 <sup>4</sup> )                                         | <i>Pseudomonas</i> (10 <sup>2</sup> )  | —                 | — | ±      | ± | Moderate              | Useful        | —           |
| 8        | 24·F      | Chronic pyelonephritis | G-1       | 0.6 × 5( 3)                        | <i>E. cloacae</i> (≥10 <sup>5</sup> )                                        | —                                      | —                 | — | +      | — | Excellent             | Marked useful | —           |
| 9        | 53·F      | "                      | G-3       | 0.8 × 5( 4)                        | <i>E. coli</i> (≥10 <sup>5</sup> )                                           | <i>P. cepacia</i> ( <10 <sup>3</sup> ) | —                 | — | +      | — | Excellent             | Marked useful | —           |
| 10       | 50·M      | "                      | G-3       | 0.6 × 8( 3)                        | <i>Klebsiella</i> (≥10 <sup>8</sup> )                                        | <i>Klebsiella</i> (≥10 <sup>5</sup> )  | —                 | — | +      | + | Poor*                 | Useless*      | —           |
| 11       | 70·M      | "                      | G-1       | 0.4 × 5( 2)                        | <i>E. cloacae</i> (10 <sup>5</sup> )                                         | <i>E. cloacae</i> (10 <sup>5</sup> )   | —                 | — | ±      | ± | Poor                  | Useless       | —           |
| 12       | 66·M      | "                      | G-3       | 0.6 × 14( 3)                       | <i>S. aureus</i> (≥10 <sup>5</sup> )                                         | —                                      | —                 | — | +      | — | Excellent*            | Marked useful | —           |
| 13       | 76·M      | Acute cystitis         | /         | 0.6 × 5( 3)                        | —                                                                            | —                                      | +                 | — | ±      | ± | Unjudged              | Unjudged      | —           |
| 14       | 72·M      | Chronic cystitis       | /         | 0.6 × 5( 3)                        | —                                                                            | —                                      | +                 | — | +      | + | Unjudged              | Unjudged      | —           |
| 15       | 61·M      | "                      | /         | 0.3 × 12( 3)                       | ( <10 <sup>5</sup> )                                                         | —                                      | —                 | — | ±      | — | Unjudged              | Unjudged      | —           |

\*5th day's judgement    B : Before    A : After

Table 2 Overall clinical efficacy of AT-2266 in UTI

|                            | Excel-<br>lent   | Mode-<br>rate | Poor | Un-<br>judged | Total |
|----------------------------|------------------|---------------|------|---------------|-------|
| Uncom-<br>plicated<br>UTI* |                  | 2             |      | 1             | 3     |
| Compli-<br>cated<br>UTI    | 4<br>60%(6/10)   | 2             | 4    | 2             | 12    |
| Total                      | 4<br>66.7%(8/12) | 4             | 4    | 3             | 15    |

\*Acute cystitis

められなかった (Table 5)。

## IV. 考 察

AT-2266 は 1, 8-ナフチリジン環の 6 位にフッ素原子と 7 位に Piperazinyl 基を結合するピリドンカルボン酸系の誘導体であり, NA, PA, PPA, CINX, NFLX などと類縁の化合物であるが, その抗菌スペクトラムはさらに広くなりグラム陰性桿菌のみならずグラム陽性菌にも抗菌作用を示し, かつ抗菌力も増強されているとい

Table 4 Bacteriological results

| Isolates               | No. of<br>strains | Eradi-<br>cated | Persist-<br>ed | No. of st-<br>rains appe-<br>ared after<br>treatment |
|------------------------|-------------------|-----------------|----------------|------------------------------------------------------|
| <i>S. aureus</i>       | 1                 | 1               |                |                                                      |
| <i>S. faecalis</i>     | 1                 |                 | 1              |                                                      |
| <i>S. faecium</i>      | 1                 | 1               |                |                                                      |
| <i>α-Streptococcus</i> | 1                 | 1               |                |                                                      |
| (Sub total)            | (4)               | (3)             | (1)            |                                                      |
| <i>E. coli</i>         | 4                 | 4               |                |                                                      |
| <i>Pseudomonas</i>     |                   |                 |                | 1                                                    |
| <i>P. cepacia</i>      | 1                 | 1               |                | 1                                                    |
| <i>E. cloacae</i>      | 3                 | 1               | 2              |                                                      |
| <i>Klebsiella</i>      | 1                 |                 | 1              |                                                      |
| GNB                    | 1                 | 1               |                |                                                      |
| (Sub total)            | (10)              | (7)             | (3)            | (2)                                                  |
| Total                  | 14                | 10<br>(71.4%)   | 4<br>(28.6%)   | 2                                                    |

Table 3 Effect on bacteriuria

|                            | Elimi-<br>nated | De-<br>creased | Re-<br>placed | Un-<br>changed | Total |
|----------------------------|-----------------|----------------|---------------|----------------|-------|
| Uncom-<br>plicated<br>UTI* | 2               | 0              | 0             | 0              | 2     |
| Compli-<br>cated<br>UTI    | 6(60%)          | 0              | 0             | 4              | 10    |
| Total                      | 8<br>(66.7%)    | 0              | 0             | 4              | 12    |

\*Acute cystitis

う注目すべき抗菌剤である。その経口投与後の代謝の特徴, つまり吸収された薬剤は主として尿中に排泄されるという特徴<sup>9)</sup> から尿路感染症に対し薬効が期待される。

今回, われわれは尿路感染症 15 例に AT-2266 を経口投与し, 12 例に UTI 薬効評価基準による臨床効果判定を行った。総合有効率は 66.7% で, 細菌尿の陰性化率も 66.7% であった。また, 投与前分離菌の消失率は 71.4% であった。本治験では慢性複雑性尿路感染症が 12 例中 10 例と多く, 検討結果の主体をなしている。そこで, 慢性複雑性症例のみでみると, 総合有効率 60%, 細菌尿の陰性化率も 60% となり, 近年われわれが経験した CINX (総合有効率 38%)<sup>9)</sup>, NFLX (同 60.0%)<sup>9)</sup> と比べ同等かすぐれているという傾向がみられた。

副作用および臨床検査値の異常な変動は今回の検討では経験しなかった。

以上, 複雑性尿路感染症を中心に AT-2266 の臨床使用経験を検討, 報告したが, かなり高い有効率が得られ, 経口剤として有用であるとの印象であった。

## 文 献

- 1) MATSUMOTO, J.; T. MIYAMOTO, A. MINAMIDA, Y. NISHIMURA, H. EGAWA & H. NISHIMURA: Structure-activity relationships of 4-oxo-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acids including AT-2266, a new oral antipseudomonal agent. Current chemotherapy and infectious disease. American Society for Microbiology, Washington, D. C., 454~456, 1980
- 2) NAKAMURA, S.; A. MINAMI, H. KATAE, S. INOUE, J. YAMAGISHI, Y. TAKASE & M. SHIMIZU: In vitro antibacterial properties of AT-2266, a new pyridoncarboxylic acid. Antimicrob. Agents & Chemother. 23(5): 641~648, 1983
- 3) NAKAMURA, S.; K. NAKATA, H. KATAE, A. MINAMI, S. KASHIMOTO, J. YAMAGISHI, Y. TAKASE & M. SHIMIZU: Activity of AT-2266 compared with those

Table 5 Laboratory findings before and after administration of AT-2266

| Case No. | RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) |     | Hb(g/dl) |      | WBC(/mm <sup>3</sup> ) |        | GOT(U) |     | GPT(U) |    | Al-p(U) |     | BUN (mg/dl) |    | Creatinine (mg/dl) |     |
|----------|-----------------------------------------|-----|----------|------|------------------------|--------|--------|-----|--------|----|---------|-----|-------------|----|--------------------|-----|
|          | B                                       | A   | B        | A    | B                      | A      | B      | A   | B      | A  | B       | A   | B           | A  | B                  | A   |
| 1        | 476                                     | 453 | 14.5     | 14.0 | 8,000                  | 5,800  | 11     | 15  | 10     | 17 | 74      | 69  | 11          | 14 | 0.8                | 1.0 |
| 3        | 400                                     | 422 | 13.1     | 13.4 | 7,500                  | 5,500  | 16     | 19  | 10     | 14 | 49      | 49  | 17          | 17 | 1.0                | 1.2 |
| 4        | 518                                     | 463 | 15.7     | 13.9 | 8,700                  | 8,700  | 18     | 18  | 13     | 13 | 94      | 90  | 14          | 17 | 0.9                | 0.9 |
| 5        | 376                                     | 359 | 11.7     | 11.3 | 8,700                  | 8,100  | 31     | 18  | 34     | 15 | 94      | 95  | 25          | 19 | 1.8                | 1.9 |
| 6        | 414                                     | 430 | 10.2     | 10.0 | 4,300                  | 6,700  | 93     | 75  | 95     | 77 | 81      | 84  | 19          | 18 | 1.1                | 1.2 |
| 7        | 364                                     | 356 | 10.8     | 11.0 | 6,000                  | 8,700  | 23     | 29  | 16     | 13 | 96      | 82  | 10          | 18 | 2.2                | 4.0 |
| 8        | 364                                     | 374 | 11.1     | 11.4 | 6,200                  | 8,000  | 40     | 18  | 39     | 14 | 57      | 65  | 10          | 8  | 0.8                | 0.8 |
| 9        | 419                                     | 383 | 12.7     | 11.7 | 8,500                  | 4,600  | 23     | 25  | 10     | 8  | 137     | 112 | 21          | 18 | 1.0                | 0.9 |
| 10       | 415                                     | 435 | 12.8     | 13.0 | 8,100                  | 11,000 | 18     | 13  | 3      | 6  | 74      | 69  | 29          | 30 | 2.1                | 2.5 |
| 11       | 362                                     | 327 | 12.6     | 11.4 | 6,500                  | 5,000  | 41     | 26  | 36     | 11 | 101     | 108 | 16          | 23 | 1.2                | 1.4 |
| 12       | 375                                     | 337 | 13.1     | 12.0 | 3,200                  | 3,000  | 143    | 145 | 121    | 99 | 114     | 105 | 15          | 16 | 1.2                | 1.2 |
| 13       | 430                                     | 377 | 13.8     | 12.1 | 7,200                  | 11,700 | 14     | 11  | 14     | 10 | 82      | 76  | 17          | 11 | 1.1                | 1.2 |
| 14       | 447                                     | 479 | 13.9     | 15.8 | 5,200                  | 5,900  | 13     | 18  | 6      | 12 | 74      | 95  | 21          | 29 | 1.5                | 1.6 |
| 15       | 463                                     | 445 | 14.8     | 14.3 | 6,900                  | 6,900  | 31     | 22  | 18     | 19 | 77      | 78  | 19          | 12 | 1.3                | 1.3 |

of norfloxacin, pipemidic acid, nalidixic acid, and gentamicin against various experimental infections in mice. Antimicrob. Agents & Chemother. 23(5): 742~749, 1983

- 4) NAKAMURA, S.; Y. TAKASE, N. KUROBE, S. KASHIMOTO & M. SHIMIZU: Pharmacological properties of AT-2266. Current chemotherapy and infectious disease. American Society for Microbiology, Washington, D. C., 456~458, 1980

- 5) 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

- 6) 大越正秋, 他: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

- 7) 大越正秋, 他: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28: 1354 ~1358, 1980

- 8) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 他(8施設): 複雑性尿路感染症に対するCinoxacinの臨床効果——Nalidixic acidとの二重盲検比較試験——。Chemotherapy 28 (S-4): 377~399, 1980

- 9) 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 他(17施設): 尿路感染症に対するAM-715の使用経験。Chemotherapy 29(S-4): 594~601, 1981

## CLINICAL STUDIES OF AT-2266 IN URINARY TRACT INFECTIONS

NORIYUKI KURODA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

(Director : Prof. SHUNRO MOMOSE)

AT-2266, a newly synthesized derivative of pyridonecarboxylic acid which is combined with a fluorine and a piperazinyl radicle, was administered orally to fifteen cases with urinary tract infection, from February to July in 1982, in order to evaluate the clinical efficacy and safety.

Out of 15 cases, 12 were evaluated for the clinical efficacy and 3 were not because of no marked bacteriuria found before administration of the drug. Out of 12 cases, 2 were diagnosed as acute cystitis, 5 chronic cystitis and 5 chronic pyelonephritis. AT-2266 was administered to patients with acute cystitis at a dosage of 600 mg/day for 3 days and with chronic complicated urinary tract infection 300 to 800 mg/day for 5 to 14 days.

The overall clinical efficacy was 66.7% and the bacteriuria was eliminated in 66.7% of 12 cases. As to 10 cases with complicated urinary tract infection, the overall clinical efficacy was 60%.

Bacteriologically, out of 14 strains isolated 10 disappeared and 4 persisted. Two strains, *Pseudomonas* and *P. cepacia*, appeared after the treatment but its number were less than  $10^3$ /ml.

Side effects did not occur in all cases and laboratory tests showed no abnormal changes after medication with AT-2266.