

尿路感染症に対する AT-2266 の臨床的検討

植田省吾・江藤耕作

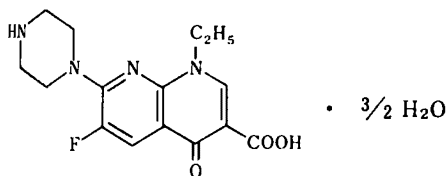
久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任：江藤耕作教授)

本剤を急性単純性尿道炎1例、慢性複雑性尿路感染症16例の計17例に使用し、以下の結果を得た。

- 1) 急性尿道炎では有効。慢性複雑性尿路感染症では、著効5例(31.3%)、有効5例(31.3%)、無効6例(37.5%)で、有効率は62.5%であった。
- 2) 慢性複雑性尿路感染症における細菌学的効果では、21株中13株(61.9%)が除菌された。
- 3) 副作用では、本剤によるものは認めなかった。

AT-2266は大日本製薬(株)で開発されたピリドンカルボン酸系経口抗菌剤で、その構造式を下图に示す。



本剤は、グラム陽性菌、緑膿菌、セラチアを含むグラム陰性菌、ブドウ糖非発酵菌、マイコプラズマなどに抗菌作用を示し、そのグラム陰性菌に対する抗菌作用は Gentamicin より強くしかも殺菌的に作用するといわれている¹⁾。

今回、われわれは本剤の尿路感染症に対する有用性と副作用について検討したので、その成績を報告する。

I. 対象、投与方法および結果

1. 臨床的検討

当科入院、および外来患者のうちで、尿路感染症を有する17例に使用した。その内訳は、急性単純性尿道炎1例、および、慢性複雑性尿路感染症16例であった(Table 1, 2)。年齢は20歳から85歳に分布し(平均60.1歳)、性別では男性14例、女性3例と圧倒的に男性に多かった。

対象疾患は、急性細菌性尿道炎1例、慢性複雑性腎盂腎炎6例、慢性複雑性膀胱炎10例であった。基礎疾患では、腎結石4例、腎腫瘍1例、腎尿管移行部狭窄1例、尿管腫瘍1例、滲胞性膀胱炎1例、放射線性膀胱炎1例、膀胱腫瘍4例、前立腺結石1例、前立腺肥大症2例であった。

投薬方法は急性尿道炎の1例には1日600mgを8時間毎に3回に分け、慢性複雑性尿路感染に対しては、10例に1日400mgを12時間毎に2回に分け、6例に1日600mgを8時間毎に3回に分けて、経口的に5日間連

続して投与した。

2. 臨床効果判定基準

臨床効果判定は UTI 研究会による薬効評価基準(第2版)および補遺に準じて行った^{2,3)}。

3. 臨床成績

1) 急性単純性尿道炎

本症は1例であるが、症状は軽快、膿尿は改善、細菌尿は消失し、有効であった。

2) 慢性複雑性尿路感染症

総合臨床効果は Table 3 に示すごとくで、著効5例(31.3%)、有効5例(31.3%)、無効6例(37.5%)であり、全体で62.5%の有効率であった。

細菌尿は6例(37.5%)が陰性化、3例(18.8%)が減少、2例(12.5%)が菌交代、5例(31.3%)が不変であり、膿尿は6例(37.5%)が正常化、1例(6.3%)が改善、9例(56.3%)が不変であった。

疾患病態群別では、Table 4 に示すごとくで、各群の有効率は第1群50%、第3群100%、第4群50%、第5群0%、第6群100%で、単独菌感染症では63.6%、複数菌感染症では60.0%の有効率であった。

細菌学的効果では、Table 5 に示すごとく、*P. aeruginosa* の4株、*S. marcescens* の3株、*E. cloacae* の1株が存続したが、他はすべて除菌され、除菌率は61.9%であった。

投与後出現菌では Table 6 に示すごとく、*S. marcescens* の1株、*P. aeruginosa* の1株、グラム陽性球菌が3株であった。

主治医判定では、著効5例、有効4例、やや有効1例、無効6例で、有効率は56.3%であった。

4. 副作用

自他覚的には、本剤によると思われる副作用はみられず、投与前後の臨床検査値の変動は Table 7 に示すごと

Table 1 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)	UTI	Dr.	
1	49	M	C. C. P. Renal calculi	(-)	G-3	200mg × 2	5	+ -	<i>S. aureus</i> —	3×10^4 0	Excellent	Excellent	—
2	77	M	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-6	200mg × 2	5	+ -	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	10^5 4×10	Moderate	Excellent	—
3	70	M	C. C. C. Renal tumor	Urethra	G-1	200mg × 2	5	++ ++	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10^6 10^6	Poor	Poor	—
4	53	M	C. C. P. Renal calculi	—	G-3	200mg × 2	5	+ -	<i>S. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	5×10^4 10^2	Excellent	Excellent	—
5	48	M	C. C. P. Renal calculi	—	G-6	200mg × 2	5	+ ±	<i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10^5 10^2	Moderate	Moderate	—
6	58	M	C. C. P. Ureter tumor	Ureter	G-1	200mg × 2	5	± -	<i>E. cloacae</i> —	10^6 —	Excellent	Excellent	—
7	25	M	C. C. P. P. U. J. stenosis	Kidney	G-5	200mg × 2	5	++ ++	<i>P. rettgeri</i> <i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i>	10^6 10^6	Poor	Poor	—
8	53	M	C. C. C. Bladder tumor	—	G-4	200mg × 2	5	++ +	<i>P. fluorescens</i> —	5×10^4 0	Moderate	Moderate	—
9	72	M	C. C. C. B. P. H.	Urethra	G-5	200mg × 2	5	++ ++	<i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10^6 10^6	Poor	Poor	—

10	55	M	C. C. P. Renal calculi	—	G-3	200mg × 2	5	## #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^6}{5 \times 10}$	Moderate	Moderate	—
11	54	F	C. C. C. Irradiation cystitis	—	G-6	200mg × 3	5	## ±	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^6}{10^4}$	Moderate	Fair	—
12	78	M	C. C. C. Prostatic calculi	—	G-4	200mg × 3	5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	$\frac{10^4}{10^5}$	Poor	Poor	—
13	64	F	C. C. C. Bladder tumor	—	G-4	200mg × 3	5	+ —	<i>S. faecalis</i> —	$\frac{7 \times 10^4}{0}$	Excellent	Moderate	—
14	83	F	C. C. C. Cystitis follicularis	—	G-4	200mg × 3	5	+ —	<i>E. coli</i> —	$\frac{10^6}{0}$	Excellent	Excellent	—
15	78	M	C. C. C. Bladder tumor	—	G-4	200mg × 3	5	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^6}{10^5}$	Poor	Poor	—
16	85	M	C. C. C. B. P. H.	—	G-4	200mg × 3	5	+ ##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	$\frac{10^5}{10^5}$	Poor	Poor	—

Table 2 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)	UTI	Dr.	
17	20	M	Acute urethritis	200mg × 3	5	+ —	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxytoca</i>	$\frac{10^6}{0}$	Moderate	Moderate	—

* Before treatment
After treatment

Table 3 Overall clinical efficacy of AT-2266 in complicated UTI 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		5		1	6 (37.5%)
Decreased		1		2	3 (18.8%)
Replaced			1	1	2 (12.5%)
Unchanged				5	5 (31.3%)
Efficacy on pyuria		6 (37.5%)	1 (6.3%)	9 (56.3%)	Case total 16
	Excellent	5 (31.3%)	Overall effectiveness rate		
	Moderate	5 (31.3%)	10/16 (62.5%)		
	Poor	6 (37.5%)			

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)	2 (12.5%)	1		1	50.0 %
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				%
	3rd group (Upper UTI)	3 (18.8%)	2	1		100 %
	4th group (Lower UTI)	6 (37.5%)	2	1	3	50.0 %
	Sub total	11 (68.8%)	5	2	4	63.6 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (12.5%)			2	0 %
	6th group (No catheter indwelt)	3 (18.8%)		3		100 %
	Sub total	5 (31.3%)		3	2	60.0 %
Total		16 (100%)	5	5	6	62.5 %

くである。

症例3においてアルカリフォスファターゼが9.0Uから12.3Uと上昇したが、2週間後の検査でも、18.8Uとさらに上昇した。これらの変化は前立腺癌の骨転移によるものであり、本剤とは無関係と思われた。また症例6において、汎血球減少症がみられたが、本剤使用前に、原疾患に対する化学療法として、MMC、5-FUが使用され、汎血球減少傾向は、本剤投与前よりみられており、本剤とは無関係と思われた。

II. 考 察

本剤はピリドンカルボン酸系抗菌剤で、その抗菌作用は、同系統の薬剤の中でも最も強い部類に属するといわれている。

今回、われわれは本剤を尿路感染症に使用し、急性尿道炎の1例は有効、慢性複雑性尿路感染症の16例では、著効5例、有効5例、無効6例で有効率は62.5%の成績を得た。

これは、全国集計の総合有効率の68.1%にはやや劣る

Table 5 Bacteriological response to AT-2266 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	0
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	4	0 (0 %)	4
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	3	0 (100%)	3
<i>S. aureus</i>	4	4 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100%)	0
Total	21	13 (61.9%)	8

*regardless of bacterial count

ものの、ほぼ同等の成績であった¹⁾。投与量では1日400 mg分2投与群と1日600 mg分3投与群では、400 mg投与群70%、600 mg投与群50%と差がみられたが、症例の数も少なく、有意差とは言えない。

細菌学的効果では、除菌率61.9%と、全国集計の除菌率88.2%と比較すると劣る成績であった。これは、特に、*S. marcescens* および *P. aeruginosa* がすべて存続したことが影響したものと考えられた。本来、本剤は Gentamicin と同様に広い抗菌スペクトラムを有し、特に *Pseudomonas* sp に対して強い抗菌力を有し、また、*Serratia* sp を含むグラム陰性桿菌にも強い抗菌力を示すといわれている⁴⁾。全国集計でも尿路感染症領域では *S. marcescens* 51.3%、*P. aeruginosa* 70.7%の除菌率で、強い抗菌力を有する成績であったが、今回のわれわれの治験では、グラム陽性菌および *S. marcescens*、*P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌には強い抗菌力が示唆された。しかしながら *S. marcescens*、*P. aeruginosa* においては、本剤の抗菌力を示す結果には至らなかった。

しかし、今回の治験において、各症例を検討すると難治性尿路感染症が多くを占めており、また、本剤による副作用もみられず、62.5%の総合有効率を得たことは、本剤の有用性と安全性を示す結果であると考えられる。

(実施期間：昭和57年4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-

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

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. cloacae</i>	1 (16.7%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (16.7%)
<i>S. marcescens</i>	1 (16.7%)
<i>S. aureus</i>	1 (16.7%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (16.7%)
<i>S. faecalis</i>	1 (16.7%)
Total	6

* regardless of bacterial count

2266, 大阪, 1983

- UTI 研究会：UTI 薬効評価基準（第2版）。Chemotherapy, 28 : 324~341, 1980
- UTI 研究会：UTI薬効評価基準（第2版）補遺。Chemotherapy, 28 : 1352~1358, 1980
- M. SHIMIZU, Y. TAKASE, S. NAKAMURA, H. KATAE, S. INOUE, A. MINAMI, K. NAKATA and Y. SAKAGUCHI : AT-2266, New Oral Antipseudomonal Agents. Current Chemotherapy and Infections Disease. Proceeding the 11th ICC and the 19th ICAAC American Society of Microbiology 451~454, 1980

Table 7 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT	S-GPT	Al-P	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
1	Before	435	14.6	40.6	6600	18.3	14.6	4.4	7.1	0.9	11.9	1.1	140	3.7	98
	After	479	15.0	43.0	6500	19.0	14.4	6.7	6.1	0.9	17.1	1.2	141	4.2	100
2	Before	430	13.9	42.9	6700	15.0	22.9	8.8	7.2	0.5	20.3	1.0	138	4.7	96
	After	460	14.0	44.0	5600	16.6	32.8	7.4	8.9	0.7	17.0	1.0	141	4.6	100
3	Before	335	11.0	26.0	5800	21.2	33.0	17.7	9.0	0.8	13.0	1.1	128	4.3	92
	After	455	14.4	46.0	6000	13.4	26.3	14.3	12.3	0.8	11.3	1.1	132	4.3	92
4	Before	479	15.2	47.0	15700	23.0	17.0	14.4	9.5	0.8	25.3	3.4	139	4.6	105
	After	471	14.0	44.0	10400	25.0	17.7	15.9	9.7	0.7	32.4	3.3	142	4.1	104
5	Before	436	13.2	39.2	7700	23.0	14.7	17.0	13.8	0.6	18.4	1.0	138	3.9	101
	After	480	14.8	40.0	7800	26.0	13.5	12.0	13.0	0.5	23.5	1.0	136	4.7	96
6	Before	315	9.8	29.0	2500	12.2	16.4	5.4	10.2	0.7	12.2	0.7	139	3.4	98
	After	245	8.5	26.0	1900	11.0	14.4	4.9	9.0	0.7	10.6	1.0	135	3.1	102
7	Before	521	16.0	45.1	3500	19.8	22.5	11.5	7.7	1.0	13.5	1.1	141	3.8	101
	After	499	15.9	48.0	6800	28.0	23.7	18.4	8.6	1.2	14.6	1.2	139	3.3	100
8	Before	457	15.2	46.8	6000	9.6	76.4	85.7	8.9	0.7	8.5	0.9	141	3.8	103
	After	445	14.8	45.5	6200	10.7	60.2	73.1	9.3	0.7	9.2	0.8	142	3.9	104
9	Before	380	12.6	37.3	10900	18.0	17.9	16.1	8.9	0.9	29.6	1.5	136	4.7	98
	After	363	11.6	36.0	7100	18.2	17.0	15.3	8.6	0.7	24.7	1.7	137	4.1	100
10	Before	434	13.5	41.0	9900	36.0	14.1	19.5	14.1	1.0	28.7	1.2	137	4.6	100
	After	435	13.0	41.0	8100	42.0	22.4	35.0	11.8	0.6	31.8	1.3	134	4.1	97
11	Before	408	12.1	38.6	8400		13.4	20.2	8.6	1.3	17.4	1.0	135	3.1	98
	After	380	11.2	34.8	4800		13.0	10.9	7.4	0.5	8.0	0.8	137	3.9	100

Table 7 (Continued)

12	Before	459	14.2	44.3	5000	11.9	16.6	11.4	8.4	0.8	15.5	1.6	141	4.5	102
	After	450	15.0	45.2	4900	13.0	20.1	12.3	9.0	0.8	15.6	1.6	139	4.4	101
13	Before	453	12.5	40.0	5800	26.4	35.9	26.9	10.1	0.3	16.7	0.7	141	4.4	106
	After	397	12.1	37.5	5000	21.4	21.5	10.5	8.4	0.7	12.0	0.7	145	3.9	112
14	Before	277	8.6	28.5	3800		67.9	35.4	10.4	0.4	25.4	0.6	139	3.5	108
	After	325	10.5	33.4	3700		28.6	16.6	9.6	0.5	23.1	0.7	142	4.2	101
15	Before	467	15.7	49.1	5400	9.8	50.8	13.7	8.3	1.0	17.3	1.1	143	4.6	107
	After	470	15.7	47.5	5300	19.7	45.6	12.9	8.3	0.8	17.6	1.0	139	4.5	104
16	Before	433	13.5	43.3	6400		22.0	12.1	8.7	1.3	14.6	0.6	144	3.6	108
	After	391	12.5	39.2	4500		13.1	16.8	8.1	1.3	11.1	0.6	143	3.8	106
17	Before	456	15.1	45.1	7200	26.0	13.6	8.3	10.6	1.0	11.2	0.8	143	3.9	106
	After	468	15.5	46.6	7600	25.7	8.2	9.0	11.1	1.0	11.3	1.0	141	3.4	103

CLINICAL STUDIES ON AT-2266 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SHOGO UEDA and KOSAKU ETOH

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine (Director : Prof. Kosaku Etoh)

AT-2266 was administered in 17 patients, 1 with acute simple urethritis and 16 patients with chronic complicated UTI. The results of the trial were as follows;

- 1) Clinically in a case with acute simple urethritis, AT-2266 was evaluated to be moderate, in 16 cases with chronic complicated UTI. AT-2266 was evaluated to be excellent in 5 cases (31.3%), moderate in 5 cases (31.3%) and poor in 6 cases (37.5%). The efficacy rate was 62.5%.
- 2) In bacteriological study of chronic complicated UTI, out of 21 strains, 13 strains (61.9%) were eradicated.
- 3) No side effects were observed in any of the 17 patients.