

急性単純性膀胱炎に対する AT-2266 と Pipemidic acid の比較検討

河田幸道・藤本佳則・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

守殿貞夫・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

赤澤信幸・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

上野一恵

岐阜大学医学部細菌性菌実験施設

田中恒男

東京大学医学部保健学科保健管理学教室

ピリドンカルボン酸系の新経口合成抗菌剤 AT-2266 (AT) の尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、急性単純性膀胱炎を対象に、Pipemidic acid (PPA) を対照薬とした二重盲検法による比較検討を行った。

AT は 1 回 100 mg, PPA は 1 回 250 mg をいずれも毎食後に 1 日 3 回, 7 日間投与し, UTI 薬効評価基準に従い 3 日目に臨床効果を判定したが, 参考として 7 日目にも効果判定を行い, また 7 日目に著効の症例については 1 週間の休薬後に再発の有無を検討した。

患者条件に適合した AT 投与群の 117 例, PPA 投与群の 111 例について 3 日目の臨床効果を判定したが, 両群の背景因子には差を認めず, 総合臨床効果は AT 投与群で著効率 84.6%, 有効率 100% と, PPA 投与群の著効率 64.0%, 有効率 93.7% より有意に高かった。7 日目における効果は AT 投与群の 81 例, PPA 投与群の 77 例について検討されたが, やはり AT 投与群の著効率が 93.8%, 有効率 100% と, PPA 投与群の著効率 77.9%, 有効率 94.8% より有意に高かった。また再発は, AT 投与群の 45 例中 4 例 (8.9%), PPA 投与群の 36 例中 3 例 (8.3%) に認められたが, 両群間に差はなかった。副作用発現率は AT 投与群で 4.3%, PPA 投与群で 5.1% であり, 差は認めなかった。

以上の成績より AT は急性単純性膀胱炎の治療に際し有用な薬剤と考えられた。

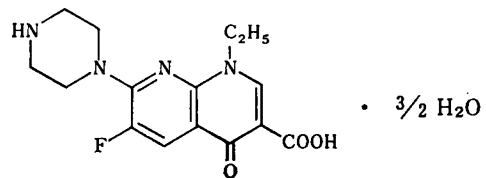
AT-2266 (AT) は大日本製薬株式会社によって開発された新しいピリドンカルボン酸系の経口合成抗菌剤で, Fig. 1 の構造式を有する。

本剤は従来の同系統の抗菌剤に比し, グラム陰性菌に対してより強い抗菌力を示すばかりでなく, グラム陽性菌に対しても抗菌力を示す点が特徴とされる。

本剤を経口投与した際の吸収は良好で, 血中半減期は 4~6 時間であり, 生体内ではほとんど代謝されることなく, 24 時間以内に約 65% が尿中に回収される。

これらの点から, 本剤は尿路感染症の治療に有効な薬剤であると考えられ, 事実, 日本化学療法学会の新薬シンポジウムに

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid sesquihydrate

における全国集計成績では¹⁾, UTI 基準に合致した単純性尿路感染症 254 例中, 著効 201 例 (79.1%), 有効 51 例 (20.1%), 著効と

有効を合わせた有効率（以下有効率）は99.2%，また複雑性尿路感染症339例では、著効118例（34.8%），有効113例（33.3%），有効率が68.1%と、尿路感染症に対して優れた効果を示すことが確認されている。

われわれは今回、本剤の有効性と安全性を客観的に評価する目的で、急性単純性膀胱炎を対象とし、Pipemidic acid (PPA) を対照薬剤とした二重盲検法による比較検討を行った。

1. 対象および検討方法

1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は急性単純性膀胱炎とし、対象患者の条件としては、UTI 薬効評価基準^{2,3)}に規定した次の5項目を満たすものとした。

- ① 16歳以上70歳未満の女性
- ② 自覚症状として排尿痛を有する
- ③ 投薬前の膿尿が10コ/hpf以上
- ④ 投薬前の尿中生菌数が 10^4 コ/ml以上
- ⑤ 発症からの経過が2週間以内

これらの症例は文末に表示した全国45施設の泌尿器科外来を、昭和57年10月より58年6月までの9カ月間に受診した症例であるが、直前までATまたはPPAが投与された症例、ピリドンカルボン酸系薬剤にアレルギーの既往のある症例、重篤な腎または肝障害のある症例、さらに妊婦および授乳中の婦人には投薬しないこととした。

2. 供用薬剤

検討薬剤としては1錠中にAT 100mgを含有するAT錠を、また対照薬剤としては1錠中にPPAを250mg含有するPPA錠を準備したが、両剤は剤型形状が異なるため、それぞれの薬剤と外観上識別のできないplacebo錠を作製し、ATを投与する群にはATの実薬とPPAのplaceboが、PPAを投与する群にはPPAの実薬とATのplaceboが投与されるように組合わせた。実薬21錠とplacebo 21錠を1症例分とし、7日分に分包したものを白箱に収め、「AT-UN錠」とラベルし、一連番号を付した。薬剤の割付けはあらかじめコントローラーが無作為に行い、配当表に基いて各施設に送付したが、薬剤照合表は検討期間終了までコントローラーが保管した。

対照薬剤としてPPAを選んだ理由は、ATと同系統の内服剤であり、しかも広く尿路感染症の治療に用いられ、かつ尿路感染症に対する有効性と安全性が確認されていることによる。

薬剤の含量試験は薬剤割付け後、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤各20錠について、臨床検討開始前と終了後の2回、星薬科大学製剤学教室に依頼して行った。またplacebo錠についても同様に、両剤のplacebo

Table 1 Criteria for assessment of recurrence

Bacteriuria	Pyuria	- ~ +	+ ~ 卅
	< 10^3 CFU/ml	No recurrence	
	$\geq 10^3$ CFU/ml	Recurrence	

各20錠につき、前後2回にわたり、主薬含有の有無についての確認試験に供した。

3. 投与方法

AT, PPAともに1回1錠を1日3回、毎食後に投与した。したがって1日投与量はATが300mg, PPAが750mgとなるが、このような投与量を設定した理由は、急性単純性膀胱炎に対するPPAの通常投与量が1日750mgであること、ATに関しては、急性単純性膀胱炎の原因菌の主体である*E. coli*に対する抗菌力がPPAより3管程度すぐれていることからPPAより少量とすることとし、一方ATのopen trialにおける臨床成績から、急性単純性膀胱炎に対しては1日200mgまたは300mgで十分と考えたが、100mg食後1回単独投与時の血中半減期が4.4時間であり、PPAとはほぼ同様であるので、PPAに準じて3回投与が望ましいと考え、ATの1日投与量を300mgとした。

なお投薬期間は7日間としたが、UTI薬効評価基準に従い3日間の投薬後に臨床効果の判定を行い、参考として7日目の臨床効果も判定することとした。さらに7日目に著効と判定された症例についてはその後1週間休薬し、再発の有無を検討した。

4. 臨床効果の判定

投与前および3日目、7日目に検尿、尿培養を行い、臨床効果の判定はUTI薬効評価基準に従い、症状（排尿痛）、膿尿、細菌尿の推移を指標として3日目に行ったが、参考として7日目にも判定した。また休薬後の再発はTable 1に示したUTI薬効評価基準追加暫定案に従って判定した。

この場合、患者条件に違反した症例などは除外とし、また所定の期日に所定の検査が行われなかった症例や、初診日以後来院しなかった症例などは脱落とし、いずれも臨床効果の判定は行わないことにした。

また7日目の臨床効果は3日目に臨床効果の判定が行われた症例についてのみ行い、再発の判定は3日目、7日目のいずれも臨床効果の判定を行い得る症例のうち、7日目の臨床効果がUTI基準により著効と判定された症例のみを対象とした。

UTI薬効評価基準による臨床効果の判定とは別に、

Table 2 Results of quantity test

Drug	Before		After	
	n*	Potency (%)	n*	Potency (%)
AT 100 mg/tab.	20	100.6 mg (100.6)	20	99.2 mg (99.2)
PPA 250 mg/tab.	20	250.0 mg (100.0)	20	243.7 mg (97.5)

*n: No. of tablet tested

治療担当医が独自の基準で判定した臨床効果についても検討したが、この場合は著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定することとした。

5. 分離菌の同定および MIC の測定

臨床検討期間中に分離された細菌は岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設において、開鍵前に同定および MIC の測定を行った。MIC は日本化学療法学会標準法⁴⁾に従い、 10^4 コ/ml と 10^5 コ/ml 菌液接種時について、AT および PPA の MIC を測定したが、今回の検討には 10^3 コ/ml 菌液接種時の MIC を用いることとした。

6. 副作用の検討

副作用については除外、脱落例を含め、検討可能な全ての症例について自覚的副作用と臨床検査値に及ぼす影響を検討した。副作用が発現した場合には投与薬剤との関係を UTI 薬効評価基準に従い、治療担当医が5段階に判定した。

7. 有用性

薬効と副作用などを勘案して治療担当医が有用性を判定した。この場合、一端を「非常に満足」、他端を「非常に不満」と記した長さ 10 cm のアナログスケール上の適切な位置に印を記入する方法を用いた。

8. 開 鍵

検討期間終了後ケースカードを回収し、記載事項を確認した後、研究代表者（西浦常雄）、コントローラー（田中恒男）、細菌学的検査担当者（上野一恵）および5名の共同研究者（岸 洋一、河村信夫、河田幸道、守殿貞夫、赤澤信幸）よりなる効果判定委員会において除外および脱落の判定を行い、完全に検討条件を満たした症例については、UTI 薬効評価基準に従い臨床効果の判定を行った。

これらの判定に対する治療担当医の異議がないことを確認した上で、研究参加者全員が出席し、コントローラー立会いのもとに開鍵が行われた。

9. 統計的解析

データの解析は χ^2 検定法、Fisher の直接確立計算法、Wilcoxon の順位と検定法、t 検定法などを用いて行っ

たが、危険率は両側危険率を採用し、危険率 5 % を有意水準とした。

なお図表中には危険率 5 % 未満の場合に *、1 % 未満の場合に ** 印で示し、有意差の認められない場合には NS と示した。

II. 成 績

1. 供用薬剤の含量

臨床検討開始前および終了後の2回にわたって行われた含量試験の成績は、Table 2 のように AT 錠、PPA 錠のいずれも規定の範囲内にあり、表示どおりに主薬を含有していると判定された。また Placebo 錠は両剤型とも主薬を含有していないことが確認された。

2. 検討症例数

投薬が行われた症例は Table 3 のように総計 328 例であるが、このうち除外および脱落の 100 例を除く AT 投与群の 117 例、PPA 投与群の 111 例について、3 日間投与後の臨床効果が判定された。除外および脱落の理由は Table 4 に示したように、除外理由としては投薬前の尿中生菌数が 10^4 コ/ml 未満のものが最も多く、また脱落理由としては所定の期日に所定の検査が行われなかった症例が多かったが、除外、脱落率に関して両群間に差は認められなかった。

なお 7 日目における臨床効果の判定は AT 投与群の 81 例、PPA 投与群の 77 例について、また再発判定は AT 投与群の 45 例、PPA 投与群の 36 例について行われた。この場合、7 日目における臨床効果の判定、再発判定から脱落した理由は、いずれも大部分がその後来院しなかったためであった。

3. 背景因子

3 日目における臨床効果の判定が行われた症例について各種の背景因子を検討したが、Fig. 2 のように、いずれの項目に関しても両群間に差を認めず、また原因菌分布についても Table 5 のように差を認めなかった。

さらに原因菌に対する AT と PPA の MIC は、AT 投与群から分離された 131 株中の 120 株、PPA 投与群から分離された 121 株中の 104 株について測定されたが、

Fig. 2 Background characteristics

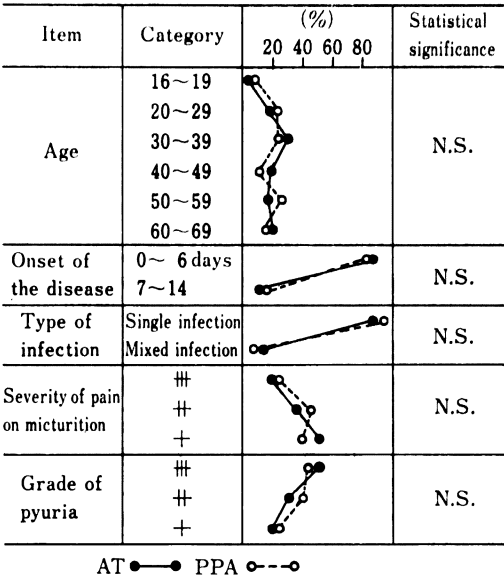


Table 3 Patients studied

Evaluation	Evaluation Exclusion Drop out			
of efficacy at 3rd day	AT	117	43	6 N.S.
	PPA	111	39	12
of efficacy at 7th day	AT	81	36	N.S.
	PPA	77	34	
of recurrence	AT	45	36	N.S.
	PPA	36	41	
of side effects	AT	161	5	N.S.
	PPA	158	4	

Total number of patients

AT 166
PAA 162

Table 4 Reason for exclusion and drop out

	Reason	AT	PPA	Statistical significance
Exclusion	Disease out of the object	5	5	N. S.
	Patients aged over 70 y. o.	8	4	
	No complaint of pain on micturition	2	0	
	Pyuria less than 10 WBCs/hpf	1	3	
	Bacteriuria less than 10 ⁴ bacteria/ml	20	24	
	Onset of disease over 2 weeks before	4	1	
	Infection due to fungi	3	2	
	Sub total	43	39	
Drop out	No second visit	1	2	N. S.
	Discontinuation due to side effect	0	1	
	Examination at a later date	4	2	
	No determination of necessary examination	0	4	
	Unknown of the causative organisms	1	2	
	Error of dose and dosage	0	1	
	Sub total	6	12	
Total		49	51	

Fig.3のようにいずれの薬剤に関しても両群間に差を認めなかった。

4. 分離菌に対する MIC

薬剤投与群に関係なく、投薬前の尿中より分離され MIC が測定された 224 株に対する AT および PPA の MIC を比較すると、AT の MIC は $<0.1 \mu\text{g/ml}$ より $25 \mu\text{g/ml}$ の範囲に分布し、その peak は $0.2 \mu\text{g/ml}$ にあるのに対し、PPA の MIC は $0.78 \mu\text{g/ml}$ より $>100 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に分布し、その peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に認められ、全体としては AT の MIC が平均 3.3 管 (9.8 倍) すぐれていた。

また AT の MIC はすべて $25 \mu\text{g/ml}$ 以下であったが、PPA の MIC は $50 \mu\text{g/ml}$ 以上を示す株が 19 株 (8.5%) あり、のうち 17 株までがグラム陽性球菌であった。

5. 臨床効果

1) 3 日目における効果

UTI 薬効評価基準により判定した 3 日目における総合臨床効果は、Table 6 のように AT 投与群は著効 99 例 (84.6%)、有効 18 例、無効 0 例で総合有効率が 100.0 % であるのに対し、PPA 投与群では著効 71 例 (64.0%)、有効 33 例、無効 7 例で総合有効率は 93.7 % となり、AT 投与群において有意にすぐれていたが、治療担当医が独自の基準で判定した場合にも、Table 7 のように著効と有効を合せた有効率が AT 投与群では 98.3 % に対し、PPA 投与群では 87.4 % で、AT 投与群の効果が有意に

Table 5 Organisms isolated from urine

	Organisms	AT	PPA	Statistical significance
GPC	<i>S. aureus</i>	1	4	N. S.
	<i>S. epidermidis</i>	2	7	
	<i>S. faecalis</i>	7	5	
	<i>S. faecium</i>	0	1	
	<i>A. viridans</i>	0	1	
	Sub total	10	18	
GNR	<i>E. coli</i>	105	95	N. S.
	<i>C. diversus</i>	1	0	
	<i>C. amalonaticus</i>	2	0	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	1	
	<i>E. cloacae</i>	0	1	
	<i>E. aerogenes</i>	1	0	
	<i>S. liquefaciens</i>	0	1	
	<i>S. marcescens</i>	0	1	
	<i>P. vulgaris</i>	0	1	
	<i>P. mirabilis</i>	7	3	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0	
	<i>P. fluorescens</i>	1	0	
	<i>A. lwoffii</i>	1	0	
	Sub total	121	103	
	Total	131	121	

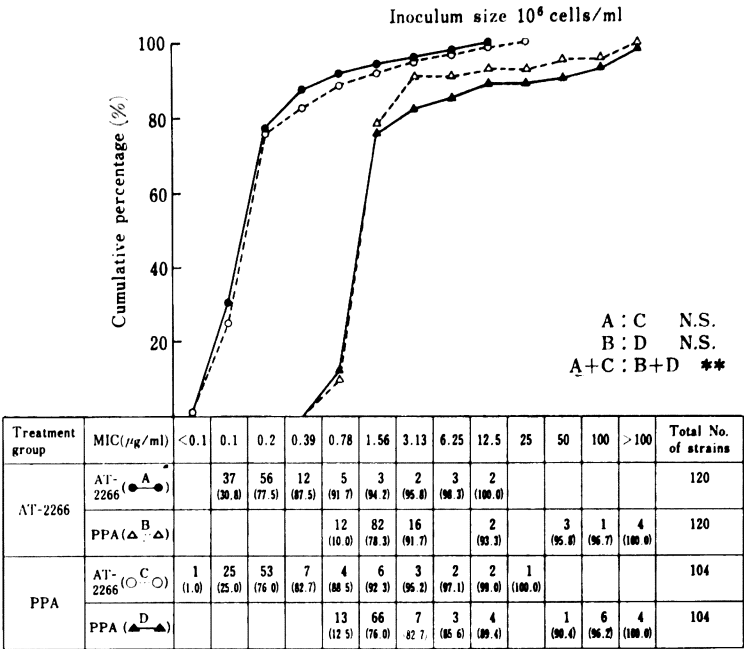
Table 6 Overall clinical efficacy at the 3rd day

Treatment group	No. of patients	Excellent (%)	Moderate (%)	Poor (%)	Statistical significance
AT	117	99 (84.6)	18 (15.4)	0 (0)	**
		117 (100.0)			
PPA	111	71 (64.0)	33 (29.7)	7 (6.3)	
		104 (93.7)			

Table 7 Clinical efficacy assessed by the physicians at the 3rd day

Treatment group	No. of patients	Excellent (%)	Moderate (%)	Fair (%)	Poor (%)	Statistical significance
AT	117	93 (79.5)	22 (18.8)	2 (1.7)	0 (0)	**
		115 (98.3)				
PPA	111	64 (57.7)	33 (29.7)	8 (7.2)	6 (5.4)	
		97 (87.4)				

Fig. 3 MIC distribution for clinical isolates



すぐれていた。

UTI 薬効評価基準による総合臨床効果判定の指標とした症状(排尿痛)、膿尿、細菌尿の推移および相互の関係は Table 8 に示したが、3 指標のいずれに対しても AT 投与群における効果が有意にすぐれていた。

細菌学的効果は Table 9 に示したように、AT 投与群から分離された 131 株中、*E. coli* の 1 株を除く 130 株 (99.2%)、PPA 投与群から分離された 121 株中、*S. aureus* 2 株、*S. epidermidis* 1 株、*S. faecalis* 1 株、*A. viridans* 1 株、*E. coli* 7 株の合計 12 株を除く 109 株 (90.1%) が消失し、AT 投与群において有意に高い細菌消失率であった。

これをグラム陽性球菌 (GPC) とグラム陰性桿菌 (GNR) に分けて検討した場合、GPC の消失率は AT 投与群で 10 株中 10 株 (100.0%)、PPA 投与群で 18 株中 13 株 (72.2%) であり、AT 投与群において若干高いようであるが有意差ではない。また GNR の消失率は、AT 投与群で 121 株中 120 株 (99.2%)、PPA 投与群で 103 株中 96 株 (93.2%) であり、AT 投与群において有意に高かった ($P < 0.05$)。また菌種別には *E. coli* の消失率が AT 投与群において 105 株中 104 株 (99.0%) と、PPA 投与群の 95 株中 88 株 (92.6%) に比し有意に高かった。

MIC と細菌学的効果との関係は Table 10 に示したが、AT 投与群において存続した 1 株に対する AT の MIC

は、0.1 μg/ml であり、また PPA 投与群では存続した 12 株中、10 株について PPA の MIC が測定されたが、その分布は 0.78 μg/ml ~ > 100 μg/ml の範囲にあり、いずれも MIC と細菌学的効果との関係は必ずしも明確ではない。

しかし、PPA の MIC 分布が 0.78 μg/ml ~ 12.5 μg/ml と 50 μg/ml ~ > 100 μg/ml の 2 峰性を示していることから、MIC ≤ 12.5 μg/ml を感性株、MIC ≥ 50 μg/ml を耐性株と考え、それぞれの消失率をみると、感性株では 93 株中 87 株 (93.5%) が、耐性株では 11 株中 7 株 (63.6%) が消失しており、耐性株の消失率が有意に低かった ($P < 0.05$)。

なお、排尿痛以外の症状としては頻尿および残尿感の頻度が高かったが、これらの症状に対する効果は Table 11 のように、頻尿に対しては AT 投与群の効果が有意に高く、残尿感に対しては両群間に差を認めなかった。

3 日目の時点での投与後出現細菌は、Table 12 のように AT 投与群では 9 例 (7.7%) から 10 株が、PPA 投与群では 11 例 (9.9%) から 15 株が分離されたがその頻度に関して両群間に差を認めず、また菌種の分布に関しても差を認めなかった。さらにその菌数は 10⁴ コ/ ml 以上の症例は AT 投与群で 1 例 (11.1%)、PPA 投与群で 3 例 (27.3%) であり、菌数の分布に関しても差を認めなかった。

Table 8 Relation among effect on symptom, pyuria and bacteriuria

Symptom			Resolved			Improved			Unchanged			Effect on bacteriuria
Pyuria			Cl.	De.	Un.	Cl.	De.	Un.	Cl.	De.	Un.	
Bacteriuria	Eliminated	AT	99	8	2	1	1	2	1			114 (97.4)
		PPA	71	8	6	4	1	3	1		1	95 (85.6)
	Decreased (Replaced)	AT	2		1							3 (2.6)
		PPA	3	1	3							7 (6.3)
	Unchanged	AT										0
		PPA	3		2			1	1		2	9 (8.1)
Effect on micturition		AT	112 (95.7%)			4 (3.4%)			1 (0.9%)			Case total AT 117 PPA 111
		PPA	97 (87.4%)			9 (8.1%)			5 (4.5%)			
Effect on pyuria		AT	103 (88.0%)			9 (7.7%)			5 (4.3%)			
		PPA	83 (74.8%)			10 (9.0%)			18 (16.2%)			
Excellent		AT	99 (84.6%)						Overall effectiveness rate AT 117/117 (100.0%) PPA 104/111 (93.7%)			
		PPA	71 (64.0%)									
Moderate		AT	18 (15.4%)									
		PPA	33 (29.7%)									
Poor		AT	0									
		PPA	7 (6.3%)									

Cl.: Cleared De.: Decreased Un.: Unchanged

2) 7日目における効果

7日目における総合臨床効果はAT投与群の81例、PPA投与群の77例について判定されたが、Table 13のようにAT投与群における成績が有意にすぐれており、これを3日目における効果と比較した場合、AT投与群、PPA投与群ともに著効率が3日目より高くなる傾向を示している。

そこで同一症例について3日目と7日目の総合臨床効果を比較すると、Table 14のようにAT投与群、PPA投与群ともに3日目判定と7日目判定との間に有意の相関が認められるが、両群ともに3日目の時点では有効であるが、7日目には著効となる症例が比較的多く、このような症例は両群あわせて75.8%に認められた。なお総合臨床効果判定の指標とした症状（排尿痛）、膿尿、細菌尿のそれぞれについて3日目の効果と7日目の効果を比較した場合、排尿痛は3日目の時点で消失しなかった14例中13例（92.9%）までが7日目には消失、膿尿も3日目の時点で正常化しなかった26例中18例（69.2%）が

7日目には正常化したが、細菌尿は3日目の時点で陰性化しなかった13例中、7日目には陰性化したものは4例（30.8%）にすぎなかった。

なお、排尿痛以外の症状に対する効果はTable 15に示したが、3日目同様頻尿に対する効果はAT投与群において有意に高いが、残尿感に対する効果は両群間に差を認めなかった。

7日目の時点での投与後出現細菌はTable 16に示したが、その頻度は3日目の場合と全く同じであり、また菌種の分布、菌数分布もほぼ同様であり、いずれも両群間に差を認めなかった。

3) 再発

UTI薬効評価基準による7日目の臨床効果が著効の症例のうち、その後1週間投薬を行わずに再発の検討が行われた症例は、AT投与群に45例、PPA投与群に36例あったが、このうち再発と判定された症例はTable 17のようにAT投与群に4例（8.9%）、PPA投与群に3例（8.3%）あったが、再発率に関して再群間に差を認

Table 9 Bacteriological response

Organisms	Treatment group	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Statistical significance
<i>S. aureus</i>	AT	1	1 (100.0)	0	N. S.
	PPA	4	2 (50.0)	2	
<i>S. epidermidis</i>	AT	2	2 (100.0)	0	N. S.
	PPA	7	6 (85.7)	1	
<i>S. faecalis</i>	AT	7	7 (100.0)	0	N. S.
	PPA	5	4 (80.0)	1	
<i>S. faecium</i>	AT	0	0	0	—
	PPA	1	1 (100.0)	0	
<i>A. viridans</i>	AT	0	0	0	—
	PPA	1	0	1	
<i>E. coli</i>	AT	105	104 (99.0)	1	*
	PPA	95	88 (92.6)	7	
<i>C. diversus</i>	AT	1	1 (100.0)	0	—
	PPA	0	0	0	
<i>C. amalonaticus</i>	AT	2	2 (100.0)	0	—
	PPA	0	0	0	
<i>K. pneumoniae</i>	AT	2	2 (100.0)	0	N. S.
	PPA	1	1 (100.0)	0	
<i>E. cloacae</i>	AT	0	0	0	—
	PPA	1	1 (100.0)	0	
<i>E. aerogenes</i>	AT	1	1 (100.0)	0	—
	PPA	0	0	0	
<i>S. liquefaciens</i>	AT	0	0	0	—
	PPA	1	1 (100.0)	0	
<i>S. marcescens</i>	AT	0	0	0	—
	PPA	1	1 (100.0)	0	
<i>P. vulgaris</i>	AT	0	0	0	—
	PPA	1	1 (100.0)	0	
<i>P. mirabilis</i>	AT	7	7 (100.0)	0	N. S.
	PPA	3	3 (100.0)	0	
<i>P. aeruginosa</i>	AT	1	1 (100.0)	0	—
	PPA	0	0	0	
<i>P. fluorescens</i>	AT	1	1 (100.0)	0	—
	PPA	0	0	0	
<i>A. lwoffii</i>	AT	1	1 (100.0)	0	—
	PPA	0	0	0	
Total	AT	131	130 (99.2)	1	**
	PPA	121	109 (90.1)	12	

めなかった。

このうち3日目の時点ですでに著効であった症例の再発率はAT投与群で7.3%, PPA投与群で4.2%であり、また3日目には有効であった症例の再発率はAT投

与群で25.0%, PPA投与群で16.7%と、いずれも両群間に差を認めなかった。

4) 副作用

自覚的副作用は、初診時以降来院しなかった9例を除

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response

Treatment group	MIC of	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AT	AT		36/37	56/56	12/12	5/5	3/3	2/2	3/3	2/2				
	PPA					12/12	81/82	16/16		2/2		3/3	1/1	4/4
PPA	AT	1/1	24/25	49/53	6/7	4/4	5/6	2/3	2/2	1/2	0/1			
	PPA					12/13	62/66	7/7	3/3	3/4		0/1	4/6	3/4

Table 11 Effect on symptoms at the 3rd day

Symptom	Treatment group	No. of pts.	Resolved (%)	Improved (%)	Persisted (%)	Statistical significance
Urinary frequency	AT	116	108 (93.1)	8 (6.9)	0	*
	PPA	104	88 (84.6)	11 (10.6)	5 (4.8)	
Sense of residual urine	AT	24	17 (70.8)	5 (20.8)	2 (8.3)	N. S.
	PPA	26	20 (76.9)	3 (11.5)	3 (11.5)	

Table 12 Strains appearing after 3 days treatment

Isolate	AT	PPA	Statistical significance
	No. of strains (%)	No. of strains (%)	
<i>S. epidermidis</i>	2 (20.0)	3 (20.0)	N. S.
<i>S. faecalis</i>	0	5 (33.3)	
<i>S. faecium</i>	1 (10.0)	0	
<i>Enterococcus</i> sp.	1 (10.0)	0	
<i>Streptococcus</i> sp.	1 (10.0)	0	
<i>Corynebacterium</i>	1 (10.0)	0	
Gram positive rod	1 (10.0)	3 (33.3)	
<i>E. agglomerans</i>	0	1 (6.7)	
<i>C. violaceum</i>	0	1 (6.7)	
<i>Moraxella</i> sp.	1 (10.0)	0	
Yeast like organism	2 (20.0)	2 (13.3)	
Total No. of strains	10	15	
No. of pts. with strains appearing after treatment	9/117 (7.7)	11/111 (9.9)	N. S.

訳は、AT 投与群の 7 件はいずれも消化器症状であり、このうち 1 例で投薬が中止された。一方、PPA 投与群では 9 件中 7 件までが消化器症状、2 件が発疹であり、発疹の 1 例と発疹と同時に嘔気を呈した 1 例において投薬が中止されている。

臨床検査値の異常は Table 19 に示したように、いずれも AT 投与群にみられ、6 例、11 件であったが、このうち薬剤との関係が疑われたものは白血球数が 3,800 から 2,800 に減少した 1 例と、GOT が 32 から 58 に、GPT が 12 から 37 に上昇した 1 例の、合計 2 例、3 件のみであり、異常値発現率に関して PPA 投与群との間に差を認めなかった。

5) 有用性

臨床効果と副作用などを勘案して治療担当医が判定した有用性は、Fig. 4 のように 3 日目、7 日目、再発判定時のいずれにおいても AT 投与群に対して有意に高い評価が与えられた。

III. 考 察

1. 分離菌に対する MIC について

今回の検討期間中に分離された尿中細菌 224 株に対する AT および PPA 両剤の MIC は、全体としては AT の MIC が平均 3.3 管 (9.8 倍) すぐれていたが、これを GPC と GNR に分けて検討した場合、GPC 18 株に対しては、AT の MIC は PPA より平均 4.7 管 (約 25 倍) すぐれており、AT の MIC がいずれも 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったのに対し、PPA の MIC はいずれも 12.5 $\mu\text{g/ml}$

き、除外、脱落例を含め追跡可能であった AT 投与群の 161 例、PPA 投与群の 158 例について検討が行われたが、Table 18 のように、AT 投与群に 7 例 (4.3%)、7 件、PPA 投与群に 8 例 (5.1%)、9 件認められ、その発現率に関して両群間に差を認めなかった。副作用の内

Table 13 Overall clinical efficacy at the 7th day

Treatment group	No. of patients	Excellent (%)	Moderate (%)	Poor (%)	Statistical significance
AT	81	76 (93.8)	5 (6.2)	0	**
		81 (100.0)			
PPA	77	60 (77.9)	13 (16.9)	4 (5.2)	
		73 (94.8)			

Table 14 Relation between overall clinical efficacy at the 3rd day and the 7th day

1) Patient treated with AT

Efficacy at the 3rd day	Efficacy at the 7th day			
	Excellent	Moderate	Poor	Total
Excellent	69	1	0	70
Moderate	7	4	0	11
Poor	0	0	0	0
Total	76	5	0	81

Spearman's rank correlation $r=0.4973^{**}$

2) Patient treated with PPA

Efficacy at the 3rd day	Efficacy at the 7th day			
	Excellent	Moderate	Poor	Total
Excellent	42	7	0	49
Moderate	18	4	0	22
Poor	0	2	4	6
Total	60	13	4	77

Spearman's rank correlation $r=0.3667^{**}$

以上であり、しかも14株(77.8%)までが $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であり、GPCによる急性単純性膀胱炎の治療に際して、ATは十分な抗菌力を有していると考えられるが、PPAは不十分と思われた。

一方 GNR 206株に対しては、AT の MIC が PPA のそれより平均3.2管(約9倍)すぐれており、AT の MIC の peak は $0.2 \mu\text{g/ml}$ にあり、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ までに83.5%、 $3.1 \mu\text{g/ml}$ までに 99.5% の株が含まれていた。しかし、PPA の MIC も、その peak である $1.56 \mu\text{g/ml}$ までに 84.0%、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ までに 99.0% の株が含まれており、すくなくとも GNR による急性単純性膀胱炎の治療に際しては、十分な抗菌力を有していると考えられた。

なお GPC と GNR とで比較した場合、GNR に対する AT の MIC は、GPC に対するより平均4.4管(約21倍) すぐれており、また GNR に対する PPA の MIC は、GPC に対するより平均5.9管(約60倍) すぐれており、GNR と GPC に対する抗菌力の差は、AT より PPA においてより著明であった。

2. 臨床効果について

今回の検討で得られた総合臨床効果は、3日目の時点で PPA 投与群において著効率64.0%、有効率が93.7%とすぐれたものであったが、AT の効果はそれをさらに上回り、著効率84.6%、有効率100%と、全例に有効以上の効果が得られた。

単純性膀胱炎に対する AT の効果については、すでに254例の全国集計成績で、著効率79.1%、有効率99.2%ときわめてすぐれたものであることが報告されているが、今回の成績はこれを裏付けるものであるということができよう。

急性単純性膀胱炎を対象として最近行われた同系統の

Table 15 Effect on symptom at the 7th day

Symptom	Treatment group	No. of pts.	Resolved (%)	Improved (%)	Persisted (%)	Statistical significance
Urinary frequency	AT	80	80 (100)	0	0	**
	PPA	75	68 (90.7)	3 (4.0)	4(5, 3)	
Sense of residual urine	AT	14	14 (100)	0	0	N. S.
	PPA	13	12 (92.3)	0	1 (7.7)	

Table 16 Strains appearing after 7 days treatment

Isolate	AT	PPA	Statistical significance
	No. of strains (%)	No. of strains (%)	
<i>S. aureus</i>	0	1 (8.3)	N. S.
<i>S. epidermidis</i>	1 (11.1)	3 (25.0)	
<i>S. faecalis</i>	1 (11.1)	4 (33.3)	
<i>Streptococcus</i> sp.	2 (22.2)	1 (8.3)	
Gram positive rod	2 (22.2)	1 (8.3)	
<i>P. morgani</i>	0	1 (8.3)	
<i>Candida</i>	2 (22.2)	1 (8.3)	N. S.
Total No. of strains	8	12	
No. of pts. with strains appearing after treatment	8/81 (9.9)	11/77 (14.3)	N. S.

Table 17 Recurrence

Treatment group	No. of patients	Recurrence		Statistical significance
		(-)	(+)	
AT	45	41(91.1%)	4(8.9%)	N. S.
PPA	36	33(91.7%)	3(8.3%)	

薬剤の比較試験成績としては、Cinoxacin (CINX) と PPA の比較検討²⁾ における CINX 1 日 400 mg (分 2) 投与例110例での著効率82.7%, 有効率99.1%, PPA 1 日 750 mg (分 3) 投与例102例での著効率 76.5%, 有効率99.0%および Norfloxacin (NFLX) と PPA の比較検討³⁾ における NFLX 1 日 300 mg (分 3) 投与例 100 例

での著効率 80.0 %, 有効率 99.0 %, PPA 1 日 750 mg (分 3) 投与例97例における著効率68.0%, 有効率 94.8 %などの 報告があるが、今回の AT の成績をこれらの成績と比較した場合、同等またはそれ以上の成績であるといえよう。

このような成績は主に 尿路感染菌に対する AT の抗菌力がすぐれていることに由来すると考えられるので、MIC と細菌学的効果との関係を PPA と比較しながら検討してみたい。まず PPA の場合、MIC ≥ 50 μg/ml では MIC ≤ 12.5 μg/ml に比し 細菌消失率が有意に低下することから、MIC ≥ 50 μg/ml を臨床的な意味で耐性と考えると、PPA 耐性菌は今回 MIC を測定した 224 株中 19 株 (8.5%) 認められている。この耐性菌 19 株中 11 株には PPA が投与され、うち 7 株 (63.6%) が消失、残りの 8 株には AT が投与され、すべてが消失しており、

Fig. 4 Utility

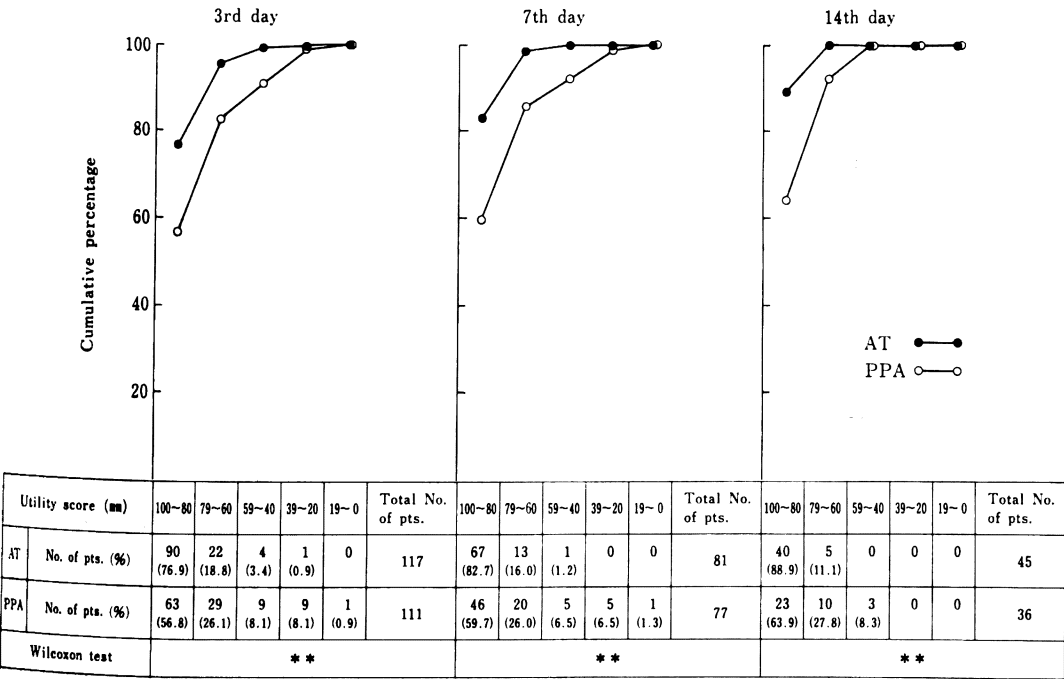


Table 18 Side effect

Type of side effect		Treatment group	Severity of symptoms* ³				Relation to the drug					
			‡	†	+	Total (%) ^{*1}	Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not	
Stomach discomfort	AT				1	1(0.6)		1				
	PPA				3	3(1.9)		1	2			
GI disturbance	AT	1			3	4(2.5)		4				
Stomach pain	AT		1		1	2(1.3)	1	1				
Nausea	PPA	1			1	2(1.3)		1	1			
Anorexia	PPA				1	1(0.6)			1			
Diarrhea	PPA				1	1(0.6)		1				
Systemic eruption	PPA	2				2(1.3)		1	1			
Total No. of pts. evaluated	Total No. of side effect	AT	1	1	5	7	1	6	0			
							7					
	Total No. of pts. with side effect	PPA	3	0	6	9	0	4	5			
							9					
319 cases	Total No. of pts. with side effect	AT		7/161 (4.3%)* ²				7/161 (4.3%)* ²				
	PPA		8/158 (5.1%)				8/158 (5.1%)					

*¹ $\frac{\text{No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases}} \times 100$

*² $\frac{\text{Total No. of incidencies}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$

*³ ‡ : Discontinued due to side effect

† : Treatment for side effect was necessary, but continued

+ : Treatment for side effect was not necessary, and continued

PPA 耐性菌に対して AT の効果が高いようであるが、株数がすくなく、有意差とはなっていない。

一方、PPA の MIC が 12.5 μg/ml 以下の PPA 感性菌は205株あり、このうち93株に PPA が112株に AT が投与されているが、PPA 投与群では 87株 (93.5 %) が、AT 投与群では 111 株 (99.1 %) が消失しており、AT 投与群において有意に高い消失率であった(P < 0.05)。

すなわち、AT は PPA 耐性菌に対してより高い効果を示す可能性があるばかりでなく、PPA 感性菌に対してより強い除菌効果を示したことになる、その理由としては、AT の抗菌活性が強いことばかりでなく、尿中排泄が良好なことも関係しているように思われた。

また、従来の同系統の薬剤が GPC に対して無効であったのに反し、AT は GPC にも有効であり、急性単純性膀胱炎の主要な原因菌が *E. coli* であるというもの

の、coagulase negative *Staphylococci* による急性単純性膀胱炎が一定の頻度で存在することは事実であり、とくに夏期には頻度が高く、20%以上にも達することから、GNR に対する抗菌力が強く、しかも GPC にも有効な AT は、急性単純性膀胱炎の治療に際して Nalidixic acid, Piromidic acid, PPA, CINCX などの同系統の薬剤より有用性が高いといえる。

3. 再発について

再発の判定については明確な判定基準が確立されていないため、今回は UTI 研究会で現在検討中の再発判定基準案を用いたが、その結果 AT 投与群の 4 例、PPA 投与群の 3 例が再発と判定された。

しかし、この 7 例中 UTI 薬効評価基準における急性単純性膀胱炎としての条件、すなわち 10⁴ ㎖/ml 以上の細菌尿、10 ㎖/hpf 以上の膿尿および排尿痛のいずれを

Table 19 Changes in laboratory test results

Item	Treatment group	No. of pts.	Aggravated (Relation to the drug)							Un-changed	Im-proved
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total		
RBC	AT PPA	42 35					1		1 (2.4)	41 35	
Hb	AT PPA	42 35					2		2 (4.8)	40 35	
Ht	AT PPA	42 35					2		2 (4.8)	40 35	
WBC	AT PPA	42 35			1	1 (2.4)	2		2 (4.8)	32 33	7 2
Platelet	AT PPA	37 30						1	1 (2.7)	36 30	
S-GOT	AT PPA	41 36			1	1 (2.4)				38 35	2 1
S-GPT	AT PPA	41 36			1	1 (2.4)				38 36	2
Al-p	AT PPA	41 36								40 36	1
BUN	AT PPA	40 34								39 34	1
S-Cr	AT PPA	40 36								39 36	1
No. of patients with aggravated laboratory test result		AT PPA	2/42 (4.8) 0/36				4/42 (9.5) 0/36				
Statistical significance			N. S.				N. S.				

も併う再発例は2例のみであり、この2例はともに再燃と考えられる症例であった。

この2例以外に再発と判定された5例の内訳をみると、膿尿のみ陽性のため再発と判定された症例が2例、 10^3 コ/mlの細菌尿のみが認められたために再発と判定された症例が3例であるが、これらの症例が、はたして再発とみなされるべきか否かについてはなお疑問の余地があり、今後このような症例のその後の経過をさらに追跡した上で再発か否かの最終的判断がなされるべきであろう。

なお、3日目の時点ですでに著効となった症例における再発率は6.6%であるのに対し、3日目の時点では有効で、7日目にはじめて著効となった症例では23.1%の再発率であり、症例数がすくないため有意差は認められないものの、やはり早期に効果の得られた症例の方が、再発の危険性はすくないように思われた。この意味では、より速効性の薬剤を治療に用いることは、単に患者の苦

痛を早期にとり除くばかりでなく、再発の危険性を低くする点でも有意義であるといえるかも知れない。

4. 副作用について

今回の検討ではAT投与群の161例中7例(4.3%)に副作用が認められたが、これは全国集計で報告された2,516例中117例(4.7%)⁸⁾とほとんど同率であった。

また、同系統の薬剤を急性単純性膀胱炎に3日間使用した際の副作用発現率はNFLXで4.3%⁹⁾、CINXで3.1%⁹⁾と報告されており、これらともほぼ同頻度であり、しかも今回の検討で認められた7件の副作用がいずれも消化器症状であり、投与中止例が1例のみであったことから、ATは急性単純性膀胱炎の治療に安全に用い得る薬剤であると考えられた。

〈謝辞〉 本研究にご参加いただいた施設および担当医を以下に記し、深甚なる謝意を表します。

本研究に参加した施設および医師名

1. 東京大学医学部（泌尿器科）新島端夫・岸 洋一・金子裕憲・富永登志
2. 三井記念病院（泌尿器科）西村洋司
3. 東京共済病院（泌尿器科）斎藤 功
4. 東京都職員共済組合青山病院（泌尿器科）弓削順二
5. 武蔵野赤十字病院（泌尿器科）仁藤 博
6. 都立豊島病院（泌尿器科）浅野美智雄
7. 関東労災病院（泌尿器科）松村敏之
8. 社会保険埼玉中央病院（泌尿器科）石井泰憲
9. 同愛記念病院（泌尿器科）河村 毅
10. 鉄蕉会亀田総合病院（泌尿器科）塚田 修
11. 青梅市立総合病院（泌尿器科）押 正也
12. 東海大学医学部（泌尿器科）大越正秋・河村信夫・岡田敬司
13. 平塚市民病院（泌尿器科）鈴木恵三
14. 練馬総合病院（泌尿器科）森口隆一郎
15. 国家公務員共済組合連合会立川病院（泌尿器科）長久保一郎・星長清隆
16. 清水市立清水総合病院（泌尿器科）村上泰秀
17. 岐阜大学医学部（泌尿器科）藤本佳則・河田幸道・西浦常雄
18. 岐阜市民病院（泌尿器科）波多野紘一・岡野 学
19. 大垣市民病院（泌尿器科）磯貝和俊・竹内敏視
20. 長浜赤十字病院（泌尿器科）鄭 漢彬
21. 彦根市立病院（泌尿器科）嶋津良一
22. 神戸大学医学部（泌尿器科）石神襄次・守殿貞夫・荒川創一・原田益善
23. 関西労災病院（泌尿器科）広岡九兵衛・島谷 昇・松下全巳
24. 兵庫県立尼崎病院（泌尿器科）彦坂幸治・安室朝三・大家角義
25. 労働福祉事業団神戸労災病院（泌尿器科）斎藤 博
26. 神鋼病院（泌尿器科）高橋靖昌
27. 神戸掖済会病院（泌尿器科）日根野 卓
28. 社会保険神戸中央病院（泌尿器科）伊藤 登
29. 原泌尿器科病院 原 信二・大前 博
30. 三田寺杣泌尿器科 三田俊彦・寺杣一徳
31. 明石市立市民病院（泌尿器科）大部 亨
32. 西脇市立西脇病院（泌尿器科）片岡頌雄
33. 兵庫県立柏原病院（泌尿器科）黒田泰二
34. 兵庫県立加古川病院（泌尿器科）大島秀夫
35. 姫路赤十字病院（泌尿器科）宮岡 収
36. 新日本製鉄（株）広畑製鐵所病院（泌尿器科）岡田泰長
37. 赤穂市民病院（泌尿器科）上原口 弘
38. 岡山大学医学部（泌尿器科）大森弘之・赤澤信幸・公文裕巳・宮田和豊
39. 岡山赤十字病院（泌尿器科）近藤 淳
40. 岡山市立市民病院（泌尿器科）難波克一
41. 岡山済生会総合病院（泌尿器科）白神健志
42. 玉野市立玉野市民病院（泌尿器科）片山泰弘
43. 笠岡市立市民病院（泌尿器科）高本 均
44. 津山中央病院（泌尿器科）赤枝輝明
45. 神戸西市民病院（泌尿器科）鎌田日出男
46. 岐阜大学医学部（嫌気性菌実験施設）上野一恵
47. 東京大学医学部（保健学科保健管理学教室）田中恒男

文 献

- 1) 守殿貞夫：新薬シンポジウムⅢ，AT-2266，泌尿器科・産婦人科。第31回日本化学療法学会総会（演），大阪，1983
- 2) 大越正秋，河村信夫：UTI（尿路感染症）薬効評価基準（第2版）。Chemotherapy 28：325～341，1980
- 3) 大越正秋（UTI 研究会代表）：UTI（尿路感染症）薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28：1351～1358，1980
- 4) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76～79，1981
- 5) 西村洋司，他（12施設）：CINOXACIN の急性単純性膀胱炎に対する臨床評価—Pipemidic acid を対照に用いた二重盲検比較試験—。Chemotherapy 30：7～20，1982
- 6) 守殿貞夫，他（9施設及び関連施設）：急性単純性膀胱炎に対する Norfloxacin (AM-715) と Pipemidic acid の二重盲検試験法による比較検討。Chemotherapy 30：1159～1181，1982
- 7) 嶋津良一：尿路における Coagulase Negative Staphylococcus の病原的意義について。Chemotherapy 30：1319～1336，1982
- 8) 柴 孝也：新薬シンポジウムⅢ，AT-2266，副作用。第31回日本化学療法学会総会（演），大阪，1983

COMPARATIVE STUDIES OF AT-2266 AND PIPEMIDIC ACID IN ACUTE UNCOMPLICATED CYSTITIS

YUKIMICHI KAWADA, YOSHINORI FUJIMOTO and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

HIROICHI KISHI and TADAO NIIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

NOBUO KAWAMURA, MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

SADAO KAMIDONO, JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

NOBUYUKI AKAZAWA, HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, School of Medicine

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

TSUNEO TANAKA

Department of Health Administration, School of Health Science, Faculty of Medicine, University of Tokyo

A double blind comparison of AT-2266(AT), a new pyridonecarboxilic acid derivative, and pipemidic acid(PPA) was carried out in the treatment of acute uncomplicated cystitis.

Only female patients aged from 16 to 69 years old were admitted to the study. All patients had pain on micturition of less than 2 weeks duration, pyuria of 10 or more WBCs per high power field and bacteriuria of 10^4 or more bacteria per ml of urine. Patients received either 300 mg of AT or 750 mg of PPA in 3 divided dose a day for 7 days by oral administration. The overall clinical efficacy of the treatment was evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee in Japan as excellent, moderate or poor based on the combination of changes in 3 parameters, symptom, pyuria and bacteriuria at the 3rd day and 7th day. Recurrence within 1 week after treatment was also checked in patients who had excellent response at the 7th day.

Of the 228 patients evaluated for clinical efficacy at the 3rd day, 117 received AT and 111 received PPA. No significant difference in background characteristics was observed between the 2 treatment groups. Excellent and moderate responses were obtained in 100% of the patients in the AT group and in 93.7% of the patients in the PPA group. This difference was statistically significant($P < 0.01$). Overall clinical efficacy of the treatment at the 7th day was also significantly higher in the AT group than those in the PPA group. Recurrence was observed in 8.9% of the patients in the AT group and in 8.3% of the patients in the PPA group. This difference was not significant. Incidence of side effects was 4.3% in the AT group and 5.1% in the PPA group.

From the results obtained in this study, we concluded that AT was useful in the treatment of acute uncomplicated cystitis.