

## 複雑性尿路感染症に対する AT-2266 と Pipemidic acid の 二重盲検法による比較検討

守殿貞夫・荒川創一・原田益善・石神襲次

神戸大学医学部泌尿器科

岡田敬司・河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科

藤本佳則・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科

宮田和豊・公文裕巳・赤澤信幸・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

黒田憲行・妹尾康平・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科

中牟田誠一・熊沢浄一

佐賀医科大学泌尿器科

上野一恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

田中恒男

東京大学医学部保健学科

AT-2266はピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤であり、グラム陽性およびグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を有する薬剤である。われわれは本剤の複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で Pipemidic acid (PPA) を対照薬として二重盲検法による比較検討を行った。

AT-2266は1回200mgを毎食後に1日3回計600mg、PPAは1回500mgを毎食後および就寝前に1日4回計2,000mgをいずれも5日間投与し、UTI薬効評価基準に従い、5日目に薬効を評価した。

患者条件に適合した250例(AT-2266群129例、PPA群121例)について評価した結果、著効率はAT-2266群で38.8%、PPA群で21.5%、有効率はそれぞれ80.6%と47.9%であり、いずれもAT-2266群の方が有意に高かった。膿尿および細菌尿に対する効果、起炎菌の消失率においてもAT-2266群の効果が有意に優れていた。また、主治医が判定した有用性においてもAT-2266群の方が有意にまさっていた。

副作用の発現例数は342例(AT-2266群171例、PPA群171例)中両群とも各3例(1.8%)と少なく、両群間に有意差は認められなかった。

以上の結果より、AT-2266は複雑性尿路感染症の経口治療薬として有用性の高い薬剤と考えられる。

AT-2266は大日本製薬株式会社において開発された新しいピリドンカルボン酸誘導体で、その化学構造式の特徴はFig. 1に示したように6位にフッ素、7位にピペラジン環を有することである。

本剤は殺菌的に作用し、その*in vitro*抗菌力は同系統の薬剤間では強い部類に属し、抗菌スペクトラムは広く、グラム陽性菌および *Pseudomonas*, *Serratia* を含むほとんどすべてのグラム陰性菌にまで及んでいる。とりわけ *in vivo* での感染防禦

効果が優れている<sup>1)2)</sup>。

本剤のヒト経口投与における血中への移行は良好で、その濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期は4~6時間である。本剤は24時間までに約65%が尿中に排泄され、また、生体内でほとんど代謝されないとされる<sup>3)</sup>。

われわれは、すでに本剤をヒトの各種尿路感染症に使用し、その基礎的特徴を反映した臨床成績を得ている<sup>4)</sup>。

今回、複雑性尿路感染症に対する本剤の有用性を客観的に評

鑑する目的で、Pipemidic acid (以下、PPA と略) を対照薬として二重盲検法により両者の効果を比較検討したので、その成績を報告する。なお、本試験は多施設協同研究として昭和57年10月から昭和58年6月にかけて実施された。

### I. 対象ならびに試験方法

#### 1. 参加施設およびコントローラー

本試験は全国58施設(付表)参加のもとに構成された研究会(代表:石神襄次)によって実施され、プロトコールはUTI薬効評価基準(第2版)<sup>9)</sup>に準じて作成された。

細菌学的試験は岐阜大学嫌気性菌実験施設(主任:上野一恵教授)で行われた。コントローラーは東京大学医学部保健管理学科田中恒男が担当し、両薬剤の識別不能性、無作為割付け、両薬剤の含量の確認、キーテーブルの保管、開錠および開錠後のデータの不変性の保証およびデータの解析に当たった。

#### 2. 対象および患者条件

対象は昭和57年11月から昭和58年6月までに付表の施設の泌尿器科を受診した複雑性尿路感染症患者のうち、UTI薬効評価基準の患者条件を満たすものとした。すなわち、①年齢が16歳以上の男女、②試験薬投与前の膿尿が5コ/hpf以上のもの、かつ③試験薬投与前の尿中細菌数が $10^4$ /ml以上のものである。なお、事前に患者の承諾を得て本試験を実施した。

#### 3. 使用薬剤ならびに薬剤の割付け

使用薬剤は下記の2薬剤である。

被験薬剤: 1錠中 AT-2266 200 mg 含有

対照薬剤: 1錠中 PPA 250 mg 含有

両薬剤はいずれもフィルムコート錠(PTP包装)であるが、両剤は剤型形状が異なるため、それぞれの薬剤と外觀、形状が全く同一のプラセボ錠を作成し、コントローラーにより、その分別不能性を保証された組合せによって盲検上の適格性を期した。薬剤の名称はAT-C錠として、外箱に表示した。

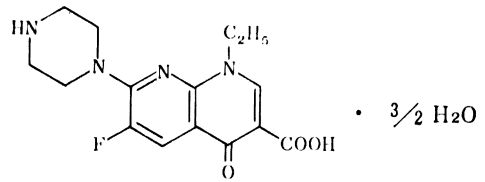
使用薬剤はコントローラーが矩形分布乱数表に従って、無作為に割付けを行い、一連番号を付した。

薬剤は割付け後、コントローラーが無作為に抽出したサンプルについて含量、崩壊度等の製剤試験を星薬科大学薬理学教室に依頼して行い、適正であると証明されたものを用いた。

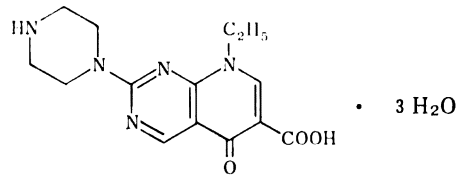
#### 4. 投与方法、投与期間

AT-2266は1回200 mgを1日3回毎食後に計600 mgを、PPAは1回500 mgを1日4回毎食後と就寝前に計2,000 mgを経口投与した。PPAは複雑性尿路感染症に対するAminobenzyl penicillin<sup>9)</sup>およびCarindacillinと

Fig. 1 Chemical structure  
AT-2266



Pipemidic acid (PPA)



の二重盲検比較試験において、1日2,000 mg(分4)でその有用性が確認されているため、本試験においても1日量2,000 mgとした。一方、AT-2266は臨床第2相試験<sup>9)</sup>では複雑性尿路感染症に対して、主として1日400~600 mgが使用された。その結果、1日400 mg(分2)の有効率は61.5%であり、600 mg分2では著効率29%、有効率71%、600 mg分3では著効率40%、有効率71%であった。以上のごとく、AT-2266の1日投与量としては、400 mgよりも600 mgの有効率が高く、600 mgの分2と分3では有効率に差はないものの、著効率は600 mg分3投与の方が高いこと、さらには複雑性尿路感染症の主たる起炎菌に対するAT-2266のMICがPPAより3~5管優れていることなどを考慮し、AT-2266の総投与量としてPPAの約1/3すなわちAT-2266は1回200 mg、1日3回投与とした。

投与期間は5日間としたが、重篤な副作用や他疾患の発現、臨床検査値の増悪などを来した場合は、担当医の判断で投薬を中止してもよいこととした。他の抗菌剤、ステロイド剤、消炎鎮痛剤など尿路感染症の治療効果に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は禁止した。試験薬の投与は各施設の患者受け順に、薬剤番号の若いものから行うこととした。

#### 5. 観察項目ならびに観察日

UTI薬効評価基準第2版ならびに同補遺<sup>9)</sup>に準拠して、自觉症状(頻尿、排尿痛)、尿検査および尿細菌培養ならびに可能な場合は臨床検査を投薬開始前と投薬終了後(第5日または6日目)に行うこととした。

Table 1 Patients studied

	AT-2266	PPA	Statistical analysis
Total number of patients	175	173	—
No. of patients excluded	36	49	P <sub>0</sub> =0.097 N. S.
No. of drop out patients	10	3	
No. of patients evaluated for clinical efficacy	129	121	P <sub>0</sub> =0.507 N. S.
No. of patients evaluated for usefulness	129	121	
No. of patients evaluated for side effect	171	171	P <sub>0</sub> =0.685 N. S.

## 6. 細菌の分離同定ならびに MIC の測定

尿中細菌の分離同定は、投薬開始前と投薬終了後24時間以内の検体について、開鍵前に各施設ならびに岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設で行った。

分離菌の MIC 測定は日本化学療法学会標準法<sup>10)</sup>に従い 10<sup>6</sup>コ/ml 菌液接種にて、AT-2266 と PPA について岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設で行った。

## 7. 効果および有用性の判定

### 1) 主治医判定

主治医は臨床効果を各自の判断により、著効、有効、やや有効、無効の4段階で行った。さらに臨床効果と副作用ならびに臨床検査値異常などを考慮して有用性を判定することとし、その際「非常に不満」から「非常に満足」までの100等分に目盛りされたアナログスケール上に主治医によってプロットされた位置を基点(0点)から測定し、その測定値を評点として示した。

### 2) 委員会判定

効果判定委員会(河村信夫、河田幸道、石神襄次、守殿貞夫、赤澤信幸、妹尾康平、熊沢淨一、上野一恵、田中恒男)が開鍵前にUTI薬効評価基準第2版に準拠して、総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、細菌学的効果、副作用および臨床検査値異常について判定した。

総合臨床効果は著効、有効および無効の3段階に、膿尿に対する効果は正常化、改善および不変の3段階に、細菌尿に対する効果は陰性化、減少、菌交代および不変の4段階に判定した。

細菌学的効果は分離菌株ごとに消失または存続のいずれかに判定し、また、投与前に認められなかった菌種が投与後新たに出現した場合、その菌数に関係なくこれを投与後出現菌とした。

## 8. 除外・脱落規定

効果判定委員会が開鍵前に全症例について検討を行い、下記規定に基づき症例の採否を決定した。

## 除外規定

- ①対象患者条件に反する症例
- ②直前の治療で AT-2266 または PPA が投与された症例
- ③ピリドンカルボン酸系薬剤に対するアレルギー既往のある患者
- ④重篤な腎および肝障害のある患者
- ⑤妊婦および授乳中の婦人
- ⑥その他判定委員会が除外と認めた症例

## 脱落規定

- ①初診後來院しない症例
- ②評価に必要な検査が実施されていない症例
- ③服薬規定に合わない症例
- ④薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤、あるいは処置を併用している症例
- ⑤その他、判定委員会が脱落と認めた症例

## 9. 開鍵およびデータの解析

治験終了後ケースカードを回収し、記載事項を確認後、効果判定委員会において症例の採否を決定し、UTI薬効評価基準に従い効果の判定を行った。これらの判定に対する各担当医の異議がないことを確認した上で、各施設の代表者立ち合いのもとでコントローラーがキーテーブルを開封した。なお、試験終了後までキーテーブルは開封されずに保管された。

データの解析は計数値に関しては  $\chi^2$  検定法、Fisher の直接確率計算法、Wilcoxon の順位和検定法などを用い計量値に関しては t-検定を用いた。背景に偏りが出た場合の検定としては Mantel-Haenszel の修正  $\chi^2$  検定法を用いた。有意水準は両側 5% を基準とした。なお、図表中には危険率 5% 未満は \*印、1% 未満は \*\*印で示し、有意差の認められなかった場合は N. S. で示した。

## II. 成績

### 1. 検討症例数

薬剤の投与が行われた症例数は AT-2266 投与群(以

Table 2 Reason for exclusion and drop out

	Reasons	AT-2266	PPA	Statistical analysis
Exclusion	Disease out of object	1	0	$P_0=0.009$ **
	Bacterial count in urine: $<10^4$ cells/ml	17	30	
	Administration of PPA just before this treatment	2	6	
	No culture of urin	2	1	
	Due to YLO	6	12	
	WBC in urine: $<5$ cells/ml	8	0	
	Sub total	36	49	$P_0=0.119$ N.S.
Drop out	Discontinuation due to side effect	2	1	$P_0=0.478$ N. S.
	Not a second coming	3	2	
	Examination at a later date	2	0	
	Unknown of the causative organisms	3	0	
	Sub total	10	3	

下, AT 群と略) 175 例および PPA 投与群 (以下, PPA 群と略) 173 例の合計 348 例であった (Table 1)。このうち除外と脱落例は AT 群でそれぞれ 36 例と 10 例, PPA 群でそれぞれ 49 例と 3 例であり, これらの症例を除いた AT 群 129 例, PPA 群 121 例を背景因子, 臨床効果ならびに有用性の評価対象とした。

安全性の評価は, 初診後來院しなかった AT 群での 4 例 (投与前の菌数が  $10^4$  cells/ml 未満の 1 例を含む) と PPA 群での 2 例を除いた各群 171 例について行った。

除外および脱落の理由は Table 2 に示されているが, 除外, 脱落率に関して両群間に有意差は認められなかった。

### 3. 対象患者の背景因子

有効性の評価対象とした AT 群 129 例, PPA 群 121 例, 計 250 例について背景因子の検討を行った。年齢, 入院・外来の別, 感染部位, 疾患病態群別, 単独・複数菌感染の別, カテーテル留置の有無, 基礎疾患, 本試験直前化学療法の有無, 各自・他覚症状, 腎機能障害の有無, BUN および S-Creatinine の程度などの背景因子については両群間に有意差は認められなかった (Table 3)。

しかし, 性別, 投薬前の分離菌およびその感受性の分布に偏りが認められた。すなわち, 性別では AT 群で女性が多く, PPA 群では男性が多く, 両群間に有意差が認められた (Table 3)。投薬前分離菌の分布 (Table 4) をみると, グラム陽性菌単独感染は AT 群で 6 例,

PPA 群で 10 例, グラム陰性菌単独感染は AT 群 69 例, PPA 群 58 例, 2 種以上の複数菌感染は AT 群 54 例, PPA 群 53 例で両群間の分布に偏りは認められなかった。菌種別の分布 (Table 5) では, 分離株数の多かった菌種は AT 群では *E. coli* 46 株 (23.2%), *P. aeruginosa* 24 株 (12.1%), *S. faecalis* 22 株 (11.1%), *S. marcescens* 14 株 (7.1%) であり, 一方, PPA 群では *S. faecalis* 34 株 (17.4%), *E. coli* および *P. aeruginosa* が各 26 株 (13.3%), *S. marcescens* 23 株 (11.8%) の順であった。これらのうち AT 群において, *E. coli* の分離頻度が有意に高い成績であった。しかしながら全体の分布でみた場合, 両群間に偏りは認められなかった。

これらの分離菌のうちの 322 株に対する AT-2266 および PPA の MIC 測定 ( $10^8$  cells/ml 接種時) が行われた。その結果, AT 群と PPA 群から分離された菌株に対する AT-2266 の MIC 分布 (Fig. 2 の A と C) および PPA の MIC 分布 (Fig. 2 の B と D) にはそれぞれ有意差が認められた。すなわち両薬剤に対して, AT 群の分離株の方が PPA 群のそれに比べ感受性株が多かった。これらの原因としては, AT 群に比べ元来 PPA に感受性の低い *S. faecalis* が菌株数で 11 株, *S. marcescens* で 9 株と PPA 群に多く, 逆に PPA および AT-2266 ともに感受性の高い *E. coli* が 16 株 AT 群に多いことによると考えられる (Table 5)。

以上, AT 群と PPA 群の背景因子の一部に不均質な

Table 3 Background characteristics

	Item	AT-2266	PPA	Statistical analysis
Sex	Male	86	100	$P_0=0.006$ **
	Female	43	21	
Age	16~19	0	1	$Z_0=1.772$ $P_0=0.076$ N. S.
	20~29	3	0	
	30~39	3	2	
	40~49	8	12	
	50~59	9	15	
	60~69	31	33	
	70~79	53	45	
	80~89	22	13	
In-out patients	In-patients	30	30	$P_0=0.776$ N. S.
	Out-patients	99	91	
UTI group	G-1 (Catheter indwelt)	9	10	$P_0=0.477$ N. S.
	G-2 (Post prostatectomy)	2	7	
	G-3 (Upper UTI)	15	11	
	G-4 (Lower UTI)	48	40	
	G-5 (Catheter indwelt)	16	19	
	G-6 (Catheter not indwelt)	39	34	
Type of infection	Monomicrobial infection	75	68	$P_0=0.757$ N. S.
	Polymicrobial infection	54	53	
Site of infection	Kidney	23	24	$P_0=0.173$ N. S.
	Bladder	99	83	
	Prostatic bed	7	14	
Catheter	Indwelling	25	29	$P_0=0.378$ N. S.
	Not indwelling	104	92	
Underlying disease	Neurogenic bladder	22	23	$P_0=0.436$ N. S.
	BPH	24	22	
	Tumor	24	21	
	Urethral stricture	9	4	
	Calculus	17	12	
	Post prostatectomy	12	22	
	Combination of underlying disease	12	12	
	Others	9	15	
Chemotherapy just before the present therapy	-	82	76	$P_0=0.615$ N. S.
	+	44	44	
	Unknown	3	1	
Fever	$\geq 39^\circ$	0	1	$P_0=0.592$ N. S.
	$\geq 38^\circ$	2	4	
	$\geq 37^\circ$	2	4	
	$< 37^\circ$	124	111	
	Unknown	1	1	

Table 3 (Continued)

Item		AT-2266	PPA	Statistical analysis
Grade of pollakisuria	+++	5	7	$P_0=0.661$ N. S.
	++	29	23	
	+	35	26	
	-	35	36	
	Unknown for catheter indwelling	25	29	
Grade of miction pain	+++	2	6	$P_0=0.484$ N. S.
	++	14	10	
	+	24	23	
	-	63	53	
	Unknown for catheter indwelling or melancholia	26	29	
Grade of pyuria	+++	63	55	$Z_0=0.121$ $P_0=0.904$ N. S.
	++	33	38	
	+	27	25	
	±	6	3	
Renal function	Normal	115	106	$P_0=0.574$ N. S.
	Abnormal	14	14	
	Unknown	0	1	
BUN	>20 mg/dl	27	24	$P_0=0.842$ N. S.
	≤20	72	65	
	Unknown	30	32	
Serum creatinine	>1.2 mg/dl	29	23	$P_0=0.619$ N. S.
	≤1.2	71	65	
	Unknown	29	33	

分布が認められたことから、最終的には両群間の臨床効果の有意差は2群間の偏りを補正して有意性を検定する方法 Mantel-Haenszel 法<sup>11)</sup>により検定された。

#### 4. 臨床効果

##### 1) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準に基づいて判定した総合臨床効果 (Table 6) は、AT 群では129例中著効50例 (38.8%)、有効54例 (41.9%)、無効25例 (19.4%) であり、著効と有効を合わせた有効率 (以下、有効率と略) は80.6%であった。一方、PPA 群では121例中著効26例 (21.5%)、有効32例 (26.4%)、無効63例 (52.1%) で、有効率は47.9%であった。総合臨床効果は AT 群が PPA 群よりも有意にまさっていた ( $P<0.01$ )。また、著効率および有効率でも AT 群が有意にすぐれていた ( $P<0.01$ )。なお、両薬剤群において性別に偏りがみられたので、先述の Mantel-Haenszel 法により補正検定したところ、前述の

Table 4 Pattern of organisms

Pattern	AT-2266	PPA	Statistical analysis
GPC	6	10	$P_0=0.426$ N.S.
GNR	69	58	
Mixed infection	54	53	

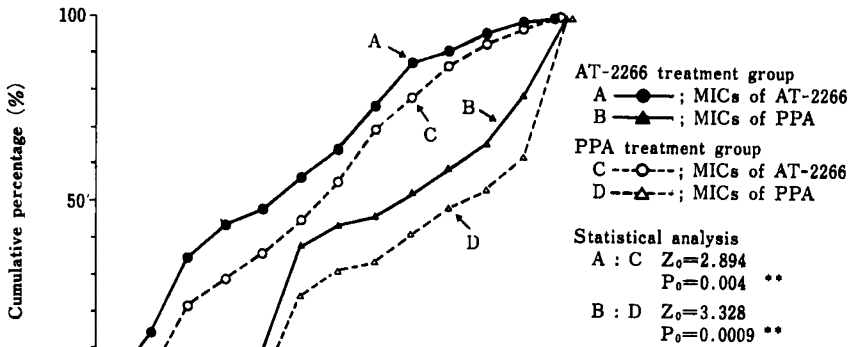
成績と同様に AT 群が有意にまさる結果であった (Table 6)。

これを疾患病態群別に両群間で比較すると (Table 7)、いずれの病態群においても AT 群の有効率が高く、第1群 (単独感染・カテーテル留置症例)、第4群 (単独感染・その他の下部尿路感染症)、第5群 (混合感染・カテーテル留置症例) および第6群 (混合感染・カテーテル非留置症例) において AT 群の効果が PPA 群より

Table 5 Organisms isolated from urine

	Isolates	AT-2266	PPA	Statistical analysis	
G(+)	<i>S. aureus</i>	1	2	$P_0=0.621$	N. S.
	<i>S. epidermidis</i>	9	5	$P_0=0.416$	N. S.
	<i>S. faecalis</i>	22	34	$P_0=0.099$	N. S.
	<i>S. faecium</i>	2	2	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>Enterococcus</i>	2	1	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>S. avium</i>	0	1	$P_0=0.496$	N. S.
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	1	$P_0=1.000$	N. S.
	GPC	0	1	$P_0=0.496$	N. S.
	<i>Corynebacterium</i>	0	1	$P_0=0.496$	N. S.
	<i>A. viridans</i>	1	1	$P_0=1.000$	N. S.
	Sub total	38	49	$P_0=0.195$	N. S.
G(-)	<i>E. coli</i>	46	26	$P_0=0.016$	*
	<i>C. diversus</i>	1	0	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>C. freundii</i>	5	3	$P_0=0.724$	N. S.
	<i>K. pneumoniae</i>	6	11	$P_0=0.306$	N. S.
	<i>K. oxytoca</i>	3	3	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>E. agglomerans</i>	2	2	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>E. cloacae</i>	6	3	$P_0=0.503$	N. S.
	<i>E. aerogenes</i>	3	4	$P_0=0.722$	N. S.
	<i>Serratia</i> sp.	2	1	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>S. liquefaciens</i>	4	4	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>S. marcescens</i>	14	23	$P_0=0.153$	N. S.
	<i>P. mirabilis</i>	3	9	$P_0=0.085$	N. S.
	<i>P. vulgaris</i>	6	1	$P_0=0.122$	N. S.
	<i>P. morganii</i>	8	7	$P_0=0.976$	N. S.
	<i>P. rettgeri</i>	0	1	$P_0=0.496$	N. S.
	<i>P. stuartii</i>	0	1	$P_0=0.496$	N. S.
	<i>P. alcalifaciens</i>	1	0	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>P. aeruginosa</i>	24	26	$P_0=0.834$	N. S.
	<i>P. maltophilia</i>	4	3	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>P. fluorescens</i>	3	0	$P_0=0.248$	N. S.
	<i>P. cepacia</i>	3	0	$P_0=0.248$	N. S.
	<i>P. stutzeri</i>	1	0	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>Flavobacterium</i>	1	0	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>F. odoratum</i>	2	2	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>A. xylosoxydans</i>	0	2	$P_0=0.246$	N. S.
	<i>M. urethralis</i>	1	2	$P_0=0.621$	N. S.
	<i>Acinetobacter</i> sp.	1	0	$P_0=1.000$	N. S.
	<i>A. calcoaceticus</i>	2	4	$P_0=0.447$	N. S.
	<i>A. lwoffii</i>	1	1	$P_0=1.000$	N. S.
NF-GNR	1	0	$P_0=1.000$	N. S.	
<i>A. faecalis</i>	2	5	$P_0=0.282$	N. S.	
<i>H. alvei</i>	3	1	$P_0=0.623$	N. S.	
	Sub total	160	146	$P_0=0.195$	N. S.
	Total	198	195		

Fig. 2 Sensitivity distribution of isolates from urine  
Inoculum size;  $10^6$  cells/ml



Treatment group	MICs of (μg/ml)	<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total	Unknown
AT-2266	A AT-2266	1	22	32	14	7	14	12	19	18	5	8	4	3	159	39
	B PPA					14	46	9	4	10	11	11	20	34	159	39
PPA	C AT-2266	5	30	12	11	15	17	23	14	14	10	7	5	163	32	
	D PPA					1	38	12	4	12	12	8	15	61	163	32

Table 6 Overall clinical efficacy

Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis		
AT-2266	129	50 (38.8)	54 (41.9)	25 (19.4)	"Ex."	$P_0=0.005$	**
		104 (80.6)			M-H $\chi^2=5.118$	*	
PPA	121	26 (21.5)	32 (26.4)	63 (52.1)	"Ex. + M."	$P_0=0.000$	**
		58 (47.9)			M-H $\chi^2=24.309$	**	
					Wilcoxon	$Z_0=4.920$	
						$P_0=0.000$	**

も有意にまさっていた ( $P < 0.05$ )。

また、単独感染群および複数菌感染群のいずれにおいても、AT群の効果はPPA群よりも有意に高かった ( $P < 0.01$ )。感染部位別の効果 (Table 8) は、いずれの部位でもAT群の効果が高く、とくに膀胱ではAT群の効果が有意にすぐれていた ( $P < 0.05$ )。カテーテル留置の有無別では (Table 9)、留置例の著効率、有効率および非留置例の有効率においてAT群の方が有意に高かった ( $P < 0.01$ )。治療前膿尿の程度別では (Table 10)、膿尿の程度 (±) の症例での両群間においてのみ有意差が認められなかったが、膿尿の程度 (卅)、(卅) および (+) のいずれの症例でも、AT群の効果はPPA群よりも有意にすぐれていた ( $P < 0.05$ )。

本試験直前に化学療法剤が投与されていた症例と未治療症例に分けて総合臨床効果を検討したところ (Table 11)、いずれの症例においてもAT群の効果はPPA群のそれよりも有意にすぐれていた ( $P < 0.01$ )。

2) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果 (Table 12) は、AT群では129例中正常化58例 (45.0%)、改善24例 (18.6%)、不変47例 (36.4%) で、正常化と改善を合せた改善率は63.6%であり、PPA群は121例中正常化35例 (28.9%)、改善18例 (14.9%)、不変68例 (56.2%) で改善率は43.8%であった。両群間の比較ではAT群の効果が有意にまさり ( $P < 0.01$ )、正常化率および改善率ともにAT群の方が有意に高率であった ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。



Table 7 Overall clinical efficacy classified by the type of infection

Type of infection	UTI group	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis		
Mono-microbial infection	G-1 Catheter indweld	AT-2266	9	2 (22.2)	6 (66.7)	1 (11.1)	"Ex." "Ex. + M." Wilcoxon	$P_0=0.211$ N. S. $M-H\chi^2=2.353$ N. S. $P_0=0.001$ ** $Z_0=3.276$ $P_0=0.001$ **	
		PPA	10	0	1 (10.0)	9 (90.0)	Wilcoxon	$P_0=0.001$ **	
	G-2 Post prostatectomy	AT-2266	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	"Ex." "Ex. + M."	$P_0=0.222$ N. S. $P_0=0.167$ N. S.	
		PPA	7	0	2 (28.6)	5 (71.4)	Wilcoxon	$Z_0=1.800$ $P_0=0.072$ N. S.	
	G-3 Upper UTI	AT-2266	15	7 (46.7)	6 (40.0)	2 (13.3)	"Ex." "Ex. + M."	$P_0=0.453$ N. S. $M-H\chi^2=0.861$ N. S.	
		PPA	11	7 (63.6)	2 (18.2)	2 (18.2)	Wilcoxon	$P_0=1.000$ N. S. $M-H\chi^2=0.060$ N. S. $Z_0=0.547$ $P_0=0.584$ N. S.	
	G-4 Lower UTI	AT-2266	48	23 (47.9)	20 (41.7)	5 (10.4)	"Ex." "Ex. + M."	$P_0=0.597$ N. S. $M-H\chi^2=0.228$ N. S.	
		PPA	40	16 (40.0)	12 (30.0)	12 (30.0)	Wilcoxon	$P_0=0.030$ * $M-H\chi^2=4.781$ * $Z_0=1.498$ $P_0=0.134$ N. S.	
	Sub total	AT-2266	74	33 (44.6)	33 (44.6)	8 (10.8)	"Ex." "Ex. + M."	$P_0=0.254$ N. S. $M-H\chi^2=0.726$ N. S.	
		PPA	68	23 (33.8)	17 (25.0)	28 (41.2)	Wilcoxon	$P_0=0.000$ ** $M-H\chi^2=14.842$ ** $Z_0=2.895$ $P_0=0.004$ **	
	Poly-microbial infection	G-5 Catheter indweld	AT-2266	16	6 (37.5)	3 (18.8)	7 (43.8)	"Ex." "Ex. + M."	$P_0=0.032$ * $M-H\chi^2=4.519$ *
			PPA	19	1 ( 5.3)	5 (26.3)	13 (68.4)	Wilcoxon	$P_0=0.182$ N. S. $M-H\chi^2=1.598$ N. S. $Z_0=1.877$ $P_0=0.061$ N. S.
G-6 Catheter not indweld		AT-2266	39	11 (28.2)	18 (46.2)	10 (25.6)	"Ex." "Ex. + M."	$P_0=0.015$ ** $M-H\chi^2=4.474$ **	
		PPA	34	2 ( 5.9)	10 (29.4)	22 (64.7)	Wilcoxon	$P_0=0.001$ ** $M-H\chi^2=9.689$ ** $Z_0=3.537$ $P_0=0.000$ **	
Sub total		AT-2266	55	17 (30.9)	21 (38.2)	17 (30.9)	"Ex." "Ex. + M."	$P_0=0.0009$ ** $M-H\chi^2=8.671$ **	
		PPA	53	3 ( 5.7)	15 (28.3)	35 (66.0)	Wilcoxon	$P_0=0.0005$ ** $M-H\chi^2=11.163$ ** $Z_0=4.061$ $P_0=0.000$ **	
Sub total		AT-2266	129	50 (38.8)	54 (41.9)	25 (19.4)	"Ex." "Ex. + M."	$P_0=0.005$ ** $M-H\chi^2=5.118$ **	
		PPA	121	26 (21.5)	32 (26.4)	63 (52.1)	Wilcoxon	$P_0=0.000$ ** $M-H\chi^2=24.309$ ** $Z_0=4.920$ $P_0=0.000$ **	

Table 8 Overall clinical efficacy classified by the site of infection

Site of infection	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis		
Kidney	AT-2266	23	8 (34.8)	8 (34.8)	7 (30.4)	"Ex."	$P_0=0.920$	N. S.
			16 (69.6)					
	PPA	24	7 (29.2)	3 (12.5)	14 (58.3)	"Ex. + M."	$P_0=0.103$	N. S.
			10 (41.7)					
						Wilcoxon	$Z_0=1.384$	
							$P_0=0.167$	N. S.
Bladder	AT-2266	99	41 (41.4)	44 (44.4)	14 (14.1)	"Ex."	$P_0=0.013$	*
			85 (85.9)					
	PPA	83	19 (22.9)	24 (28.9)	40 (48.2)	"Ex. + M."	$P_0=0.000$	**
			43 (51.8)					
						Wilcoxon	$Z_0=4.419$	
							$P_0=0.000$	**
Prostatic bed	AT-2266	7	1 (14.3)	2 (28.6)	4 (57.2)	"Ex."	$P_0=0.333$	N. S.
			3 (42.9)					
	PPA	14	0	5 (35.7)	9 (64.3)	Wilcoxon	$Z_0=0.481$	
			5 (35.7)					

Table 9 Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

Catheter	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis		
Indwelling	AT-2266	25	8 (32.0)	9 (36.0)	8 (32.0)	"Ex."	$P_0=0.008$	**
			17 (68.0)					
	PPA	29	1 (3.4)	6 (20.7)	22 (75.9)	"Ex. + M."	$P_0=0.003$	**
			7 (24.1)					
						Wilcoxon	$Z_0=3.446$	
							$P_0=0.0006$	**
Not indwelling	AT-2266	104	42 (40.4)	45 (43.3)	17 (16.3)	"Ex."	$P_0=0.073$	N. S.
			87 (83.7)					
	PPA	92	25 (27.2)	26 (28.3)	41 (44.6)	"Ex. + M."	$P_0=0.000$	**
			51 (55.4)					
						Wilcoxon	$Z_0=3.572$	
							$P_0=0.000$	**

Table 10 Influence of grade of pyuria before treatment on overall clinical efficacy

Grade of pyuria	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis		
卅	AT-2266	63	19 (30.2)	30 (47.6)	14 (22.2)	"Ex."	$P_0=0.557$	N. S.
			49 (77.8)					
	PPA	55	13 (23.6)	18 (32.7)	24 (43.6)	"Ex. + M."	$P_0=0.022$	*
			31 (56.4)					
卅	AT-2266	33	15 (45.5)	14 (42.4)	4 (12.1)	"Ex."	$P_0=0.092$	N. S.
			29 (87.9)					
	PPA	38	9 (23.7)	9 (23.7)	20 (52.6)	"Ex. + M."	$P_0=0.000$	**
			18 (47.4)					
+	AT-2266	27	14 (51.9)	6 (22.2)	7 (25.9)	"Ex."	$P_0=0.003$	**
			20 (74.1)					
	PPA	25	3 (12.0)	5 (20.0)	17 (68.0)	"Ex. + M."	$P_0=0.006$	**
			8 (32.0)					
±	AT-2266	6	2 (33.3)	4 (66.7)	0	"Ex."	$P_0=1.000$	N. S.
			6 (100)					
	PPA	3	1 (33.3)	0	2 (66.7)	"Ex. + M."	$P_0=0.966$	N. S.
			1 (33.3)					

## 3) 細菌尿に対する効果

AT 群の細菌尿に対する効果 (Table 13) は 129 例中陰性化 91 例 (70.5%), 減少 4 例 (3.1%), 菌交代 17 例 (13.2%), 不変 17 例 (13.2%) であり, PPA 群は 121 例中陰性化 51 例 (42.1%), 減少 1 例 (0.8%), 菌交代 19 例 (15.7%), 不変 50 例 (41.3%) であり, AT 群の効果が有意にすぐれていた ( $P < 0.01$ )。また, 陰性化率および陰性化と減少を合せた減少率ともに, AT 群の方が PPA 群よりも有意に高かった ( $P < 0.01$ )。

## 4) 細菌学的効果

投薬前に尿より分離された菌の消長を菌種別にみると (Table 14), 全株では AT 群は 198 株中 177 株 89.4%

が, PPA 群は 195 株中 133 株 68.2% が消失し, AT 群の消失率が有意に高かった ( $P < 0.01$ )。グラム陽性菌全体の消失率は AT 群 94.7% (消失株数/全株 = 36/38), PPA 群 71.4% (35/49) で AT 群が有意に高かった ( $P < 0.01$ )。グラム陰性菌全体では AT 群 88.1% (141/160), PPA 群 67.1% (98/146) で AT 群が有意にまさっていた ( $P < 0.01$ )。次に, 菌種別の消失率はほとんどの菌種で AT 群の消失率が上回り, 分離株数の多かった菌種についてみると, *S. faecalis* では AT 群の消失率は 100% (22/22), PPA 群では 67.6% (23/34) で AT 群の方が有意に高かった ( $P < 0.01$ )。 *E. coli* では両群とも高い消失率を示し, それぞれ 97.8% (45/46) と 100%

Table 11 Influence of preceding treatment on overall clinical efficacy

Preceding treatment	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis	
(-)	AT-2266	82	36 (43.9)	35 (42.7)	11 (13.4)	"Ex."	$P_0=0.0499$ *
			71 (86.6)				$M-H\chi^2=1.842$ N. S.
	PPA	76	21 (27.6)	21 (27.6)	34 (44.7)	"Ex. + M."	$P_0=0.000$ **
			42 (55.3)				$M-H\chi^2=13.599$ **
						Wilcoxon	$Z_0=3.647$
							$P_0=0.000$ **
(+) )	AT-2266	44	14 (31.8)	17 (38.6)	13 (29.5)	"Ex."	$P_0=0.038$ *
			31 (70.5)				$M-H\chi^2=4.568$ *
	PPA	44	5 (11.4)	11 (25.0)	28 (63.6)	"Ex. + M."	$P_0=0.003$ **
			16 (36.4)				$M-H\chi^2=9.754$ **
						Wilcoxon	$Z_0=3.282$
							$P_0=0.001$ **
Unknown	AT-2266	3	0	2 (66.7)	1 (33.3)	"Ex. + M."	$P_0=1.000$ N. S.
			2 (66.7)				Wilcoxon
	PPA	1	0	0	1 (100)		
			0				

Table 12 Evaluation of efficacy on pyuria

Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical analysis		
AT-2266	129	58 (45.0)	24 (18.6)	47 (36.4)	"Cl."	$P_0=0.013$ *	
		82 (63.6)				$M-H\chi^2=3.771$ N. S.	
PPA	121	35 (28.9)	18 (14.9)	68 (56.2)	"Cl. + Dec."	$P_0=0.003$ **	
		53 (43.8)				$M-H\chi^2=7.059$ **	
						Wilcoxon	$Z_0=3.127$
							$P_0=0.002$ **

Table 13 Evaluation of efficacy on bacteriuria

Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical analysis	
AT-2266	129	91 (70.5)	4 (3.1)	17 (13.2)	17 (13.2)	"El."	$P_0=0.000$ **
		95 (73.6)					$M-H\chi^2=16.018$ **
PPA	121	51 (42.1)	1 (0.8)	19 (15.7)	50 (41.3)	"El. + Dec."	$P_0=0.000$ **
		52 (43.0)					$M-H\chi^2=19.511$ **
						Wilcoxon	$Z_0=5.105$
							$P_0=0.000$ **

Table 14 Bacteriological response

	Organisms	Drug	No. of strains	Eradicated	Persisted	Statistical analysis
G(+)	<i>S. aureus</i>	AT-2266	1	1 (100)	0	$P_0=1.000$ N. S.
		PPA	2	1 (50.0)	1	
	<i>S. epidermidis</i>	AT-2266	9	9 (100)	0	$P_0=0.110$ N. S.
		PPA	5	3 (60.0)	2	
	<i>Streptococcus</i> sp.	AT-2266	5	3 (60.0)	2	$P_0=0.222$ N. S.
		PPA	5	5 (100)	0	
	<i>S. faecalis</i>	AT-2266	22	22 (100)	0	$P_0=0.004$ **
PPA		34	23 (67.6)	11		
Others	AT-2266	1	1 (100)	0	$P_0=1.000$ N. S.	
	PPA	3	3 (100)	0		
Sub total	AT-2266	38	36 (94.7)	2	$P_0=0.006$ **	
	PPA	49	35 (71.4)	14		
G(-)	<i>E. coli</i>	AT-2266	46	45 (97.8)	1	$P_0=1.000$ N. S.
		PPA	26	26 (100)	0	
	<i>Citrobacter</i> sp.	AT-2266	6	6 (100)	0	$P_0=0.333$ N. S.
		PPA	3	2 (66.7)	1	
	<i>Klebsiella</i> sp.	AT-2266	9	9 (100)	0	$P_0=0.116$ N. S.
		PPA	14	9 (64.3)	5	
	<i>Enterobacter</i> sp.	AT-2266	11	10 (90.9)	1	$P_0=0.566$ N. S.
		PPA	9	7 (77.8)	2	
	<i>Serratia</i> sp.	AT-2266	6	4 (66.7)	2	$P_0=0.242$ N. S.
		PPA	5	1 (20.0)	4	
	<i>S. marcescens</i>	AT-2266	14	9 (64.3)	5	$P_0=0.184$ N. S.
		PPA	23	9 (39.1)	14	
	<i>P. mirabilis</i>	AT-2266	3	2 (66.7)	1	$P_0=0.250$ N. S.
		PPA	9	9 (100)	0	
	Proteus indole(+)	AT-2266	15	15 (100)	0	$P_0=1.000$ N. S.
		PPA	10	10 (100)	0	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	AT-2266	12	11 (91.7)	1	$P_0=0.136$ N. S.
		PPA	4	2 (50.0)	2	
	<i>P. aeruginosa</i>	AT-2266	24	17 (70.8)	7	$P_0=0.093$ N. S.
		PPA	26	12 (46.2)	14	
<i>Flavobacterium</i> sp.	AT-2266	3	3 (100)	0	$P_0=0.400$ N. S.	
	PPA	2	1 (50.0)	1		
<i>Moraxella</i> sp.	AT-2266	1	1 (100)	0	$P_0=1.000$ N. S.	
	PPA	2	2 (100)	0		
<i>Acinetobacter</i> sp.	AT-2266	4	4 (100)	0	$P_0=0.444$ N. S.	
	PPA	5	3 (60.0)	2		
NF-GNR	AT-2266	1	1 (100)	0	$P_0=1.000$ N. S.	
	PPA	2	2 (100)	0		
Others	AT-2266	5	4 (80.0)	1	$P_0=0.546$ N. S.	
	PPA	6	3 (50.0)	3		
Sub total	AT-2266	160	141 (88.1)	19	$P_0=0.000$ **	
	PPA	146	98 (67.1)	48		
Total	AT-2266	198	177 (89.4)	21	$P_0=0.000$ ** $M-H\chi^2=21.998$ **	
	PPA	195	133 (68.2)	62		

Table 15 Relation between MIC and bacteriological response

Organisms	Treatment drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )*										Inoculum size: $10^6$ cells/ml										Unknown		Total			
		<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100													
<i>Staphylococcus</i>	AT-2266				1/1	4/4	1/1						2/2										2/2	10/10			
	PPA								1/1	1/2													1/2	1/2	4/7		
<i>Streptococcus</i>	AT-2266						1/1																1/3	3/5			
	PPA								1/1													2/2	1/1	2/2	5/5		
<i>S. faecalis</i>	AT-2266							1/1	1/1	4/4	1/1												4/4	22/22			
	PPA										0/1	4/7	14/21	5/5											23/34		
Other GPB	AT-2266									1/1															1/1		
	PPA																								2/2	3/3	
<i>E. coli</i>	AT-2266		16/16	15/15	2/2		4/4	2/2		1/1															5/6	45/46	
	PPA						1/1	18/18		1/1	3/3	1/1													2/2	26/26	
<i>Citrobacter</i>	AT-2266		4/4				1/1																		1/1	6/6	
	PPA							2/2															0/1			2/3	
<i>Klebsiella</i>	AT-2266		1/1	5/5	1/1		1/1																		1/1	9/9	
	PPA							6/7	2/2		1/3														0/2	9/14	
<i>Enterobacter</i>	AT-2266	1/1	1/1	4/4	1/1		1/1	1/1																	1/1	10/11	
	PPA							3/3	2/2																1/1	1/3	7/9
<i>Serratia</i>	AT-2266				1/1	2/3				2/4	2/2	0/1													0/1	4/5	13/20
	PPA							2/2		1/1	1/1													1/2	3/15	10/28	
<i>Proteus</i>	AT-2266			7/7	3/4	1/1	1/1			1/1																4/4	17/18
	PPA							5/5	8/8																2/2	2/2	19/19
<i>Pseudomonas</i>	AT-2266				2/2	1/1						2/2														5/6	11/12
	PPA										1/1	1/1													0/1	0/1	2/4
<i>P. aeruginosa</i>	AT-2266						5/5	5/5		2/2	2/4													0/1	1/2	2/4	17/24
	PPA									0/1	3/5	2/3												2/3	2/9	2/2	12/26
NF-GNR	AT-2266									2/2																2/2	9/9
	PPA										2/3														3/4	2/2	8/11
Other GNB	AT-2266										0/1	1/1														2/2	4/5
	PPA						1/1				1/1	1/1													3/4	0/1	3/6
Total	AT-2266	1/1	22/22	32/32	12/14	7/7	14/14	12/12	17/19	15/18	3/5	6/8	3/4	1/3	32/39	177/198											
	PPA					1/1	37/38	12/12	3/4	9/12	8/12	2/8	10/15	30/61	21/32	133/195											

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

\*AT-2266 treatment group; MICs of AT-2266

PPA treatment group; MICs of PPA

(26/26)であった。*S. marcescens* では AT 群 64.3% (9/14), PPA 群 39.1% (9/23), *P. aeruginosa* ではそれぞれ 70.8% (17/24) と 46.2% (12/26) の消失率で, このうち *P. aeruginosa* については AT 群の方が PPA 群よりもすぐれる傾向にあり ( $P < 0.1$ ), *Pseudomonas* 属全株を対象とした時は AT 群の消失率が有意に高かった ( $P < 0.01$ )。

MIC と菌種別消失株数の相関を Table 15 に示した。AT 群では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC では 80~100% の消失率であり, それ以上の MIC でも比較的良好な消失率を示した。一方, PPA 群では 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下ではほぼ 100% の消失率ではあるが, 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  で 75%, それ以上では 25~67% と消失率の低下が認められた。両薬剤の治療群から分離されたそれぞれの菌株群間の MIC 分布に差があったため, MIC 別に Mantel-Haenszel 法で補正検定した結果を Table 16 に示した。その結果, 分布の差を補正しても, AT 群の消失率は PPA 群より有意にすぐれていた。

投与後出現菌 (Table 17) については AT 群で 26 株, PPA 群で 51 株であり, PPA 群に多くみられた。AT 群では, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *S. liquefaciens* および YLO が各 3 株と大半を占め, PPA 群では *S. epidermidis* 6 株, *S. faecalis*, *A. faecalis* および YLO が各 5 株, その他 *P. rettgeri*, *P. maltophilia* が各 4 株であり, これらの菌種が約半数を占めた。

5) 主治医判定による臨床効果

各主治医が独自に判定した臨床効果 (Table 18) は, AT 群では 129 例中 59 例 (45.7%), 有効 39 例 (30.2%), やや有効 15 例 (11.6%), 無効 16 例 (12.4%) で著効と有効を合せた有効率は 76.0% であり, PPA 群では 121 例中 26 例 (21.5%), 有効 31 例 (25.6%), やや有効 18 例 (14.9%), 無効 46 例 (38.0%) で有効率は 47.1% であった。主治医判定による臨床効果は, AT 群の方が PPA 群よりも有意にすぐれており ( $P < 0.01$ ), また著効率および有効率ともに AT 群の方が有意に高く ( $P < 0.01$ ), UTI 判定による総合臨床効果とほぼ同様の傾向であった。

5) 副作用ならびに臨床検査値の異常

副作用の発現率を Table 19 に, その内容, 程度, 薬剤との関係などを Table 20 に示した。

副作用判定例は AT 群, PPA 群ともに 171 例で, そのうち副作用が発現した例は両群とも各 3 例, 1.8% と少なく, 両群間に有意差は認められなかった。

その内容は AT 群では薬疹, 下痢および腹部膨満感が各 1 例であり, いずれも投薬が中止され, 中止 1~6 日

Table 16 Relation between MICs of AT-2266 or PPA and bacteriological response in AT-2266 or PPA treatment

MICs of	Treat-ment drug	Inoculum size: $10^6$ cells/ml										M-H $\chi^2$ test <sup>†</sup>				
		<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	100	>100	Unknown
AT-2266	AT-2266	1/1	22/22	32/32	12/14	7/7	14/14	12/12	17/19	15/18	3/5	6/8	3/4	1/3	32/39	1) M-H $\chi^2$ =18.560 P <sub>0</sub> =0.000 **
	PPA		5/5	29/30	12/12	9/11	10/15	7/17	17/23	10/14	3/14	3/10	5/7	2/5	21/32	2) M-H $\chi^2$ =16.556 P <sub>0</sub> =0.000 **
PPA	AT-2266					14/14	7/8	4/4	10/10	11/11	11/11	11/11	13/20	29/34	32/39	1) M-H $\chi^2$ =21.398 P <sub>0</sub> =0.000 **
	PPA					1/1			3/4	8/12	2/8	10/15	30/61	21/32	2) M-H $\chi^2$ =19.551 P <sub>0</sub> =0.000 **	

†: 1) Analysis included "Unknown"  
2) Analysis excluded "Unknown"

後にそれらは消失している。薬剤との関係は、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」が各1例となっている。

一方、PPA 群では、あくび・顔がぼおとする、悪心・嘔吐、胃腸障害が各1例であり、2例が投薬中止、1例が継続され、いずれも2〜3日後には消失している。薬剤との関係は「明らかに関係あり」2例、「関係あるかもしれない」が1例である。

次に、薬剤と関係があると思われた臨床検査値の異常 (Table 21) は AT 群に5例 (8件)、PPA 群に9例 (17件) 認められた。

その内訳は、Table 22 のように GOT, GPT の上昇、BUN, s-Cr. の軽度増加がほとんどであり、重篤なものは認められなかった。

6. 有用性

有用性については委員会採用症例とは別に、主治医によって有用性が判定されていた全ての症例 (委員会により除外・脱落と判定された症例を含む) を対象とした時の有用性についても検討した。

1) 委員会採用症例における有用性

主治医が治療効果および副作用などを勘案して、各症例 (委員会採用症例 AT 群129例、PPA 群121例) に対する有用性を「非常に不満」を0、「非常に満足」を100としたアナログスケール上に記録した。その結果 (Table 23) は AT 群では  $75.6 \pm 23.3$  (平均  $\pm$  S.D.), PPA 群は  $54.9 \pm 27.0$  であり、AT 群の有用率が有意に高かった ( $P < 0.01$ )。

2) 主治医により判定された全症例における有用性

前述の如く主治医により判定された、AT 群169例 (副作用検討全症例のうち主治医評価のなかった2症例を除く) と PPA 群171例 (副作用検討全症例) に対する有用性は AT 群で  $73.1 \pm 23.6$ 、PPA 群で  $53.2 \pm 26.9$  であり、AT 群において有意に高かった (Table 24)。

Table 17 Strains appeared after treatment

Isolates	AT-2266	PPA	Statistical analysis
<i>S. aureus</i>	0	1	$P_0=0.424$ N. S.
<i>S. epidermidis</i>	3	6	
<i>Streptococcus</i> sp.	1	0	
<i>S. saprophiticus</i>	1	0	
$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	1	0	
<i>S. faecalis</i>	3	5	
<i>S. faecium</i>	0	2	
GPR	1	0	
<i>Corynebacterium</i>	1	0	
<i>M. urethralis</i>	0	1	
<i>A. calcoaceticus</i>	0	2	
GNR	1	1	
<i>E. coli</i>	1	0	
<i>Klebsiella</i> sp.	0	1	
<i>H. alvei</i>	1	2	
<i>S. liquefaciens</i>	3	2	
<i>S. marcescens</i>	1	2	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>P. rettgeri</i>	0	4	
<i>P. stuartii</i>	0	2	
<i>P. stutzeri</i>	1	0	
<i>P. paucimobilis</i>	0	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	
<i>P. maltophilia</i>	0	4	
<i>F. odoratum</i>	0	1	
<i>B. bronchiseptica</i>	0	1	
<i>A. faecalis</i>	1	5	
<i>A. xylosoxydans</i>	0	1	
YLO	3	5	
Total	26	51	—

Table 18 Clinical assessment of attending doctors (cases adopted by committee)

Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Statistical analysis
AT-2266	129	59 (45.7)	39 (30.2)	15 (11.6)	16 (12.4)	“Ex.” $P_0=0.000$ ** $M-H\chi^2=12.934$ **
		98 (76.0)				
PPA	121	26 (21.5)	31 (25.6)	18 (14.9)	46 (38.0)	“Ex.+G.” $P_0=0.000$ ** $M-H\chi^2=17.435$ ** Wilcoxon $Z_0=5.216$ $P_0=0.000$ **
		57 (47.1)				



Table 19 Incidence of side effects

Type of side effect	Drug	No. of side effect			Total (%) <sup>1</sup>	Relation to the drug							
		Severity of symptoms <sup>2</sup>				Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not			
		##	‡	+									
Gastro-intestinal disturbance	PPA	1			1 (0.6)				1				
Abdominal discomfort	AT-2266	1			1 (0.6)					1			
Nausea	PPA	1			1 (0.6)					1			
Vomiting	PPA	1			1 (0.6)					1			
Diarrhea	AT-2266	1			1 (0.6)				1				
Eruption	AT-2266	1			1 (0.6)					1			
Yawning	PPA			1	1 (0.6)						1		
Hot flush	PPA			1	1 (0.6)						1		

Drug	Frequency of side effect	Statistical analysis
AT-2266	3/171 (1.8%)	P <sub>0</sub> =1.000 N. S.
PPA	3/171 (1.8%)	

1; No. of cases with side effect

Total No. of cases

2; ## : Discontinued due to side effect

‡ : Treatment for side effect was necessary, but continued.

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

Table 20 Cases with side effects

Drug	Case No.	Age	Sex	*1 Diagnosis	Underlying disease	Complication	Concomitant drug	Allergy	Side effect (Degree)*2	Date of onset	Date eliminated	Treatment and course	Relation to the drug
AT-2266	513	66	F	C. C. C.	Bladder cancer	(-)	(-)	(-)	Eruption (##)	3	6	Withdrawal	Probable
	643	61	M	C. C. C.	Neurogenic bladder B. P. H.	(-)	(-)	(-)	Diarrhea (##)	2	8	Withdrawal	Definite
	681	73	F	C. C. C.	Neurogenic bladder	(-)	(-)	(-)	Abdominal discomfort (##)	2	3	Withdrawal	Possible
PPA	585	54	M	C. C. P.	rt. Renal calculus Prostatic calculus lt. Contracted kidney	(-)	(-)	(-)	Yawning (+) Hot flush (+)	1 2	1 5	Continued	Possible
	590	62	F	C. C. P.	Chr. renal insufficiency Horseshoe kidney	Hyper-tension	(-)	(-)	Nausea (##) Vomiting (##)	1 1	4 4	Withdrawal	Definite
	645	64	F	C. C. C.	Neurogenic bladder	(-)	(-)	(-)	Gastro-intestinal disturbance (##)	2	4	Withdrawal	Definite

\*1 Dignosis : C. C. C.; Chronic Complicated Cystitis, C. C. P.; Chronic Complicated Pyelonephritis  
 \*2 Degree : ## ; heavy, + ; right

Table 21 Changes in laboratory test results

Items	Drug	Total No. of cases	Deteriorated (Reaction to the drug)						Sub total	Definitely not	Probably not	Unchanged	Improved
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not					
RBC	AT-2266	120									122	1	
	PPA	123									121	3	
Hb	AT-2266	120							1		121	1	
	PPA	123									121	3	
Ht	AT-2266	120									123		
	PPA	121									120	2	
WBC	AT-2266	120						1			107	14	
	PPA	123						5			107	8	
Platelet	AT-2266	99							1		100	1	
	PPA	100							1		97	1	
s-GOT	AT-2266	121			2	2	2	1	1		117	3	
	PPA	121		1	3	4	4	1	1		114	2	
s-GPT	AT-2266	121			2	2	2	1	2		115	4	
	PPA	122		1	3	4	4	1	1		114	3	
Al-p	AT-2266	122						1	1		123		
	PPA	118			1	1	1				116	2	
BUN	AT-2266	121		1	2	3	3	4	2		111	4	
	PPA	122			4	4	4	3	3		104	9	
s-Cr	AT-2266	121		1		1	1	2	1		119	1	
	PPA	122			4	4	4	2	2		114	1	
No. of cases with deteriorated laboratory test results		AT-2266			8	8	8		21				
		PPA			17	17	17		24				

Table 22 Cases with deterioration in laboratory test results

Drug	Case No.	Sex	Age	Diagnosis <sup>*1</sup>	Underlying disease	Complication	Concomitant drug	Abnormal laboratory findings	Relation to the drug
A.T.-2266	510	M	48	C. C. P.	Neurogenic bladder	(-)	(-)	GOT 21→120 GPT 20→136	Possible Possible
	572	M	91	C. C. C.	B. P. H.	(-)	(-)	BUN 22→31	Possible
	576	F	55	C. C. P.	Bladder tumor	(-)	(-)	BUN 17→22	Possible
	806	M	71	C. C. C.	B. P. H. Calculus post-ope	(-)	(-)	GOT 31→92 GPT 29→122	Possible Possible
	832	M	70	C. C. C.	B. P. H.	Diabetes mellitus Liver disorder	Aldactone A	BUN 27.5→35.6 s-Cr 3.0→3.3	Probable Probable
	536	M	19	C. C. C.	Neurogenic bladder	(-)	(-)	GOT 93→138 GPT 105→213	Possible Possible
	539	F	49	C. C. C.	Irradiation cystitis	Ca. coli post-ope	(-)	GOT 20→47 GPT 12→42 Al-p 91→140	Possible Possible Possible
	571	M	72	C. C. C.	B. P. H.	(-)	(-)	GOT 20→39	Possible
	580	M	81	P. P. I.	B. P. H.	Gout Mollities cerebri	(-)	BUN 19.1→30.3 s-Cr 1.2→2.1	Possible Possible
	611	M	74	C. C. C.	Urethral stricture	(-)	(-)	BUN 22.7→32.4 s-Cr 1.4→1.6	Possible Possible
PPA	638	M	71	C. C. C.	B. P. H. Urethral stricture Bladder tumor	Cor pulmonale	Prostal, Epinal	BUN 11.8→27.8 s-Cr 1.3→1.5	Possible Possible
	779	M	49	C. C. C.	Bladder neck contracture	(-)	(-)	GPT 6→40	Possible
	827	M	69	C. C. C.	B. P. H.	Chronic hepatitis	(-)	GOT 149→183.8 GPT 110.5→140.6	Probable Probable
	880	M	72	C. C. C.	B. P. H.	(-)	(-)	BUN 25→31 s-Cr 1.1→1.6	Possible Possible

\*1 C. C. P.; Chronic Complicated Pyelonephritis,

P. P. I.; Post Prostatectomy Infection

C. C. C.; Chronic Complicated Cystitis,

Table 23 Evaluation of utility judged by attending doctors (Cases adopted by committee)

Drug	No. of cases	Utility by analog scale <sup>1</sup> (mm)					Mean ± S.D. (mm)	Statistical analysis
		100~80	79~60	59~40	39~20	19~0		
AT-2266	129	68 (52.7)	32 (24.8)	14 (10.9)	12 (9.3)	3 (2.3)	75.6 ± 23.3	"≥ 80 mm" P <sub>0</sub> = 0.000 ** M-Hχ <sup>2</sup> = 18.547 **
PPA	121	28 (23.1)	24 (19.8)	24 (19.8)	40 (33.1)	5 (4.1)	54.9 ± 27.0	"≥ 60 mm" P <sub>0</sub> = 0.000 ** M-Hχ <sup>2</sup> = 25.796 ** Wilcoxon Z <sub>0</sub> = 5.783 P <sub>0</sub> = 0.000 ** T-test T = 6.492 P <sub>0</sub> = 0.000 **

1: Sufficiently (100 mm)~Useless (0 mm)

Table 24 Evaluation of utility judged by attending doctors (All cases)

Drug	No. of cases	Utility by analog scale <sup>1</sup> (mm)					Mean ± S.D. (mm)	Statistical analysis
		100~80	79~60	59~40	39~20	19~0		
AT-2266	169	77 (45.6)	46 (27.2)	25 (14.8)	18 (10.7)	3 (1.8)	73.1 ± 23.6	"≥ 80 mm" P <sub>0</sub> = 0.000 ** "≥ 60 mm" P <sub>0</sub> = 0.000 ** Wilcoxon Z <sub>0</sub> = 6.605
PPA	171	36 (21.1)	34 (19.9)	34 (19.9)	54 (31.6)	13 (7.6)	53.2 ± 26.9	P <sub>0</sub> = 0.000 ** T-test T = 7.231 P <sub>0</sub> = 0.000 **

1: Sufficiently (100 mm)~Useless (0 mm)

### III. 考 察

近年開発段階にあるピリドンカルボン酸系薬剤はグラム陰性桿菌に対する強い抗菌性に加え、グラム陽性菌にも強い抗菌作用を有するのが特徴とされる。実験的感染症において AT-2266 は経口投与によりグラム陽性および陰性菌に対してすぐれた治療効果を示し、本剤の *in vivo* 抗菌作用は、PPA および NA よりも約10~40倍、ほぼ開発段階が終了している NFLX の約2倍強かったと報告されている<sup>12)</sup>。本剤の MIC 値と MBC 値は近似しており<sup>12)</sup>、これらの差が少ないことが本剤の *in vivo* における治療効果を裏付けているものと思われる。また、本剤は各種抗生物質耐性菌および NA 耐性菌に対し強い抗菌作用を有し、どの薬剤とも交差耐性はみられなかった。

このように抗菌活性が強く、広い抗菌スペクトラムを有し、経口投与された際の吸収が良好で、24時間で約65%が尿中に回収され、かつ動物実験で腎への組織内移行が最も良好とされる AT-2266 にはヒト尿路感染、とくに基礎疾患を有する複雑性尿路感染症の治療薬として十分な治療効果が期待されるところである。このことは全国規模で行われた open trial の成績、すなわち UTI 薬効

評価基準による複雑性尿路感染症に対する有効率68.1%がその有用性を示唆している<sup>13)</sup>。今回の複雑性尿路感染症を対象とする二重盲検法比較試験における総合臨床効果では、対照薬 PPA の有効率47.9%に比べ AT-2266 では80.6%と良好な成績で、本剤の優れた臨床効果を裏付けるものである。ただし、本比較試験の両群間における背景因子のうち、AT群において性別にて女性患者数が多く、分離菌株数にて *E. coli* が多く、さらに分離菌株の MIC に関して感受性株が多い結果であった。両薬剤群間の背景因子が均等なら前述のような治療成績の差異は認められないのではないかと考え、この不均質な背景因子を補正することによって公正に両薬剤群間の優劣を比較し得る、と判断された。このことから、この比較試験における治療成績の有意差検定は2群間の偏りを補正して有意性を検定する Mantel-Haenszel 法により行われた。前述の総合臨床効果における有効率の有意性は本法により補正・検定されたものである。

両薬剤群間の総合臨床効果を層別に評価した場合、疾患病態群別およびカテーテル留置の有無別の治療効果では、AT群は難治とされるカテーテル留置症例において PPA 群より有意に優れていた (Table 7, 9)。また、

付 表 試驗參加施設

施設名	医 師	施設名	医 師
東海大学病院	大越正秋, 河村信夫, 岡田敬司	岡山済生会総合病院	白神健志
平塚市民病院	鈴木恵三	玉野市立玉野市民病院	片山泰弘
練馬総合病院	森口隆一郎	笠岡市立市民病院	高木 均
国家公務員共済組合連合会立川病院	長久保一朗, 星長清隆	津山中央病院	赤枝輝明
清水市立清水総合病院	村上泰秀	神戸西市民病院	鎌田日出男
岐阜大学医学部附属病院	西浦常雄, 河田幸道, 藤本佳則	九州大学医学部附属病院	百瀬俊郎, 妹尾康平, 黒田憲行
岐阜市民病院	波多野紘一, 岡野 学	福岡大学医学部附属病院	坂本公孝, 大島一寛
大垣市民病院	磯貝和俊, 竹内敏視	国家公務員共済組合連合会浜の町病院	相戸賢二, 神崎仁徳
長浜赤十字病院	鄭 漢彬	三信会原病院	原 三信, 中洲 肇
彦根市立病院	嶋津良一	国立福岡中央病院	平田耕造, 森田一喜朗
神戸大学医学部附属病院	石神翼次, 守殿貞夫, 荒川創一, 原田益善	加野泌尿器科医院	加野資典
関西労災病院	広岡九兵衛, 島谷 昇, 松下全巳	南里泌尿器科医院	南里和成
兵庫県立尼崎病院	彦坂幸治, 安室朝三, 大家角義	中尾医院	中尾借主
神戸労災病院	齊藤 博	九州厚生年金病院	尾本徹男, 田辺一成
神鋼病院	高橋靖昌	国家公務員共済組合連合会新小倉病院	横山讓二
神戸救済会病院	日根野 卓	済生会八幡病院	佐藤伸一
社会保険神戸中央病院	伊藤 登	新日本製鉄八幡製鉄所病院	永芳弘之
原泌尿器科病院	原 信二, 大前博志	北九州市立若松病院	天野拓哉
三田寺袖泌尿器科	三田俊彦, 寺袖一徳	北九州市立小倉病院	安東 定, 尾形信雄
明石市立市民病院	大部 亨, 安野博彦	労働福祉事業団総合せき損センター	岩坪暎二, 小嶺信一郎, 山下博志
西脇市立西脇病院	片岡頌雄, 奥平 浩, 川端 岳	国立別府病院	平野 遥, 松本哲朗
兵庫県立柏原病院	黒田泰二	国立中津病院	武居哲郎
兵庫県立加古川病院	大島秀夫	宮崎医科大学医学部附属病院	石澤靖之, 長田幸夫
姫路赤十字病院	富岡 収, 山崎 浩	宮崎県立宮崎病院	養田国広
新日本製鉄八幡製鉄所病院	岡田泰長	中山泌尿器科医院	中山 健
赤穂市民病院	上原口 弘, 郷可和男	広島赤十字病院	平田 弘, 宮崎徳義
岡山大学医学部附属病院	大森弘之, 赤澤信幸, 公文裕巳, 宮田和豊	佐賀医科大学附属病院	熊沢浄一, 中牟田誠一
岡山赤十字病院	近藤 淳	岐阜大学嫌気性菌実験施設	上野一恵
岡山市立市民病院	難波克一	東京大学医学部保健学科	田中恒男(コントローラー)

本比較試験施行直前までの前投与抗菌物質(AT-2266およびPPAを除く何らかの抗菌物質)が無効であった症例においても、PPA群に比べAT群が優れていた(Table 11)。以上のこれらの層別効果の差異は、本剤がPPAに比しより難治性のものに有用であることを示唆している。膿尿に対する改善率、細菌尿に対する菌陰性化率や減少率もAT群はPPA群に比し有意にまさり、両薬剤の*in vitro*における抗菌力の違いを裏付ける成績であった。

細菌学的効果。投薬前尿中分離菌の消長はおおねね*in vitro*における両薬剤の抗菌力と平行する成績であった。10株以上分離された菌種のうちで、菌消失率80%未満のものは*S. marcescens*と*P. aeruginosa*の2菌種のみであった。しかし、本剤の*S. marcescens*に対する菌消失率64.3%は第3世代CEPs系のCeftizoximeとほぼ同じ<sup>14)</sup>であり、Cefmenoximeよりやや劣る程度であった<sup>15)</sup>。*P. aeruginosa*に対する菌消失率は70.8%で、同系のNorfloxacinの63.6%よりまさる成績で<sup>16)</sup>、CEPs系で*P. aeruginosa*に有効とされるCefsulodinより優れ、Cefpiramideと同等であった<sup>17)</sup>。

以上の各薬剤についての菌消失率は、近年行われた複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験における菌消失率を抜粋したもので、剤型、投与方法や背景因子等の違いから一律に評価することは危険であるが、*in vitro*の強い抗菌力を考え合わせると本剤の両菌に対する有用性を無視しえない。また、グラム陽性菌全体および*S. faecalis*の消失率がAT群において有意に高かったが、これらの成績も両薬剤の*in vitro*抗菌力を反映したものと考えられ、AT-2266の特徴の一つといえよう。

投与後出現菌の菌種の分布には特に差を認めなかったが、出現菌株数がAT群で26株であったのに対し、PPA群では51株と多かった。本剤の細菌尿と膿尿に対する効果、すなわち菌減少率と膿尿改善率との間では、菌減少率が約10%上まわっていた。これはAT-2266では抗菌力が強いので、薬剤投与後早期に細菌尿が消失するも、複雑性尿路感染症では尿路に通過障害、結石や留置カテーテルなどの異物等の背景因子により、炎症が存続しやすい局所条件があるため膿尿の改善が遅れるためと判断される。

日常繁用されているPPAを対照薬とした二重盲検法による各種経口抗菌剤の複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果は、Ampicillin(ABPC)との比較(投薬期間7日間)においてその有効率はPPA(2g/日)で54.5%、ABPC(2g/日)で41.0%、Carindacillin(CIPC)とにお

いてPPA(2g/日)で54.2%<sup>1)</sup>、CIPC(2g/日)で35.7%、NorfloxacinとにおいてPPA(2g/日)58.4%、Norfloxacin(800mg/日)71.1%<sup>16)</sup>であった。

また、Cinoxacin(CINX)のopen trialにおける本症に対する有効率は単独感染症で63.5%、複数菌感染症で45.8%であった<sup>18)</sup>。以上の成績には投薬量とその期間、評価方法および対象疾患の背景因子に違いがあることから、それら成績とAT-2266のそれを単純に比較することは困難ではあるが、投薬量はAT-2266が600mg/日と少ないにもかかわらず、有効率が80.6%と高かった。この事実はAT-2266の複雑性尿路感染症に対する臨床効果が他剤に比べ、劣るものでないことを示唆している。各主治医によって独自に判定された本剤の臨床効果も、PPA群における有効率47.1%に比べ、AT群では有効率76.0%と優れていた。

本比較試験におけるAT群の副作用発現率やその内容には何ら特別な所見はなく、また臨床検査値の異常も低頻度で、重篤なものも認められなかった。これら副作用や臨床検査値の異常の程度は現在常用されている対照薬PPAのそれと同等であった。しかし、本比較試験の投薬期間は5日間であるため、この成績のみで本剤の安全性が保証されたとはいえない。柴はAT-2266研究協力105施設における2516症例を対象として、本剤の副作用をまとめ、117例(4.7%)に何らかの副作用の発現をみたとしている。内容的には消化器症状が主たるもので、次にめまい感などの中枢神経症状、発疹などのアレルギー症状とし、重篤な副作用発現はみられず、また、これらの副作用もその78.6%が7日以内に発現し、臨床検査値の変動内容や件数も現段階で予想しうる範囲内であったと述べている<sup>19)</sup>。これら副作用に関連する成績から、本剤は全般的に安全性の高い薬剤であることが示唆されたが、ピリドンカルボン酸系薬剤の特異な副作用として常に問題となるめまい等を低頻度ながらやはり認めていることをここに記しておく。

主治医による副作用などを勘案した有用性評価は、本剤がPPA群と比べて臨床効果においてまさり、副作用発現に関して同程度であったことから、当然の結果としてAT群において有意に高かった。

最後に複雑性尿路感染症に対する本剤の投薬量および日数について若干の検討を加える。尿路感染症の治療には薬剤の血中濃度よりも尿中濃度が大切とされている<sup>10)</sup>。本剤のヒトにおける吸収・排泄をみると、本剤200mgを食後単回投与した1時間後の血中濃度は1.47μg/mlと低いが、尿中濃度は0~2時間が246.9μg/mlとピークを示し、6~8時間後でも151.5μg/mlと高値で

あり、24時間までの尿中回収率は約65%であった<sup>20)</sup>。以上の根拠から本剤は強い抗菌力に加え、尿路感染症の治療に有利な立場・条件を有すると考えられる。前述の open trial における治療成績や今回の比較試験の臨床効果から、AT-2266 1回 200 mg, 1日量 600 mg は複雑性尿路感染症に対して、十分な治療効果を期待できる。

複雑性尿路感染症の治療過程は基礎疾患に基づく多様な病態によって左右される。したがって、薬剤の評価方法としての治癒判定は、薬剤の効果を正確に評価しえない危険性を伴う。これらの事実から、抗菌剤の効果判定は薬効判定の立場から行う方が妥当と考えられる。また、複雑性尿路感染症に対する5日間と7日間治療との間の膿尿および細菌尿の改善率に差が無かったことから<sup>21)</sup>、投薬期間については基礎疾患の影響をなるべく受けまいよう、極力短期間内に行うこととし、UTI 薬効評価基準に従い、投薬期間は薬効判定を目的として一律に5日間とした。しかし、複雑性尿路感染症の日常の診療においては、当然のことながら疾患の重症度や、有効例にあっては本剤が内服剤であるためなおのこと、ひきつぎ再発予防のための投与が継続されるなど、その治療期間は異なるであろう。

以上、両薬剤群間の背景因子の偏り(性別, *E. coli* の分離株数, 分離株の MIC 分布)を Mantel-Haenszel 法により補正して有意性を検定した結果, AT-2266 は PPA よりも優れた効果を有する薬剤であると結論でき、広く使用されている PPA と同程度の安全性が認められたことより, AT-2266 は複雑性尿路感染症の経口治療薬として有用性の高い薬剤と考えられる。

## 文 献

- 1) NAKAMURA, S.; A. MINAMI, H. KATAE, S. INOUE, J. YAMAGISHI, Y. TAKASE, and M. SHIMIZU: *In vitro* antibacterial properties of AT-2266, a new pyridonecarboxylic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 641~648, 1983
- 2) KOUNO, K.; M. INOUE, and S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of AT-2266. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24: 79~84, 1983
- 3) 川合 満, 中西通泰, 前川暢夫: AT-2266 の臨床第1回試験. *Chemotherapy* 32 (S-3): 334~358, 1984
- 4) 荒川創一, 藤井 明, 北野喜彦, 田寺成範, 原田益壽, 片岡陳正, 三田俊彦, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における AT-2266 の基礎的および臨床的検討. *Chemotherapy* 32 (S-3): 776~795, 1984
- 5) 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: 321~341, 1980
- 6) 河田幸道, 他(9施設): 複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Ampicillin の二重盲検法による効果の比較. *Chemotherapy* 23: 3049~3065, 1975
- 7) 河田幸道, 他(15施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Carindacillin の二重盲検法による効果の比較. *Chemotherapy* 26: 285~310, 1978
- 8) AT-2266 研究会発表資料
- 9) 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
- 10) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 11) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学—生命表法の解説—, 30~31頁, 蟹書房, 東京, 1982
- 12) 三橋 進: 新薬シンポジウム(Ⅲ), AT-2266 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について. *Chemotherapy* 31: 1020~1021, 1983
- 13) 守殿貞夫: 新薬シンポジウム(Ⅲ), 臨床的検討: 泌尿器科, 産婦人科. *Chemotherapy* 31: 1022, 1983
- 14) 守殿貞夫, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefprozime と Cefazolin の二重盲検法による比較試験. *Chemotherapy* 29: 759~781, 1981
- 15) 石神襄次, 他: 慢性複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) と Cefotiam との二重盲検比較検討成績. *Chemotherapy* 30: 724~747, 1982
- 16) 守殿貞夫, 他: 複雑性尿路感染症に対する Norfloxacin (AM-715) と Pipemidic acid の二重盲検試験法による比較検討. *Chemotherapy* 30: 1182~1211, 1982
- 17) 河村信夫, 他: 緑膿菌による慢性複雑性尿路感染症に対する Cefpiramide (SM-1652) と Cefsulodin の二重盲検法による臨床効果の比較. *泌尿紀要* 29: 1147~1188, 1983
- 18) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. *Cinoxacin*, 東京, 1979
- 19) 柴 孝也: 新薬シンポジウム(Ⅲ), 臨床的検討: 副作用. *Chemotherapy* 31: 1023, 1983
- 20) 第31回日本化学療法学会, 新薬シンポジウム. AT-2266: 85~86, 大阪, 1983
- 21) 河田幸道, 西浦常雄: 尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について. 第2報 複雑性尿路感染症における薬効評価基準. *日泌尿会誌* 70: 534~545, 1979



## A DOUBLE-BLIND CONTROLLED STUDY OF AT-2266 AND PIPEMIDIC ACID IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SADAO KAMIDONO, SOICHI ARAKAWA, MASUYOSHI HARADA and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

KEISHI OKADA, NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

YOSHINORI FUJIMOTO, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

KAZUTOYO MIYATA, HIROMI KUMON, NOBUYUKI AKAZAWA and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, School of Medicine

NORIYUKI KURODA, KOHEI SENOH and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyusyu University

SEIICHI NAKAMUTA and JOICHI KUMAZAWA

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

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

AT-2266 (AT) is a new synthetic pyridonecarboxylic acid antimicrobial agent. It is a drug having high activities against both gram-positive and gram-negative organisms. We compared AT with pipemidic acid (PPA) in a double-blind design to evaluate the usefulness of the drug in the treatment of complicated urinary tract infection.

AT was administered in doses of 200 mg after each meal, i. e. three times daily, while PPA was administered in doses of 500 mg after each meal and at bedtime, i. e. four times daily. Both drugs were administered for 5 days. The clinical efficacy of the drugs was evaluated on the fifth day according to the Criteria proposed by the UTI Committee, Japan.

Two-hundred and fifty patients (AT group, 129 patients; PPA group, 121 patients) who met the criteria for patient selection were included in the evaluation of clinical efficacy. The rate of "excellent response" was 38.8% in the AT group and 21.5% in the PPA group. The success rate covering "moderate" to "excellent" response was 80.6% and 47.9%, respectively. Both rates were significantly higher in the AT group. AT was significantly superior in the effects on pyuria and bacteriuria and in the rate of elimination of causative organisms. Moreover, in the utility evaluated by the attending physician, the AT group was significantly superior to the PPA group.

Side effects occurred in 3 (1.8%) each of the 171 AT group patients and 171 PPA group patients. Thus, no significant difference was found in the incidence of side effects between the two groups.

From these results, it is considered that AT-2266 is a highly useful drug as an oral medicine in the treatment of complicated urinary tract infection.