

尿路感染症に対する AM-715 の使用経験

丸 彰 夫

北海道大学医学部泌尿器科教室
(主任：辻 一郎教授)

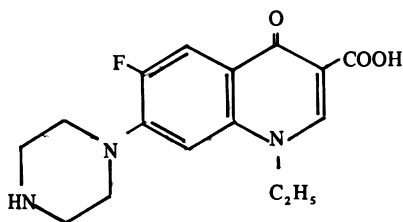
尿路感染症18例に対し、AM-715 を1日量 300～600 mg を3回に分割し、3～5日間投与した。その結果以下の成績であった。

1. 急性単純性膀胱炎3例および急性単純性腎盂腎炎1例に対する AM-715 の臨床成績は著効1例、有効3例で100%の有効率であった。
2. 複雑性膀胱炎9例および複雑性腎盂腎炎5例の14例について UTI 薬効評価基準に従って評価した結果、著効4例、有効9例、無効1例で92.8%の有効率であった。
3. 細菌学的効果では起炎菌として分離された18株に対して11株消失、4株減少、1株不変、2株で菌交代が認められ72%の消失率を認めた。
4. 副作用は全例に認められなかった。

緒 言

Quinolinecarboxylic acid 誘導体の一種である新合成抗菌剤 AM-715 は杏林製薬研究陣によって発見され、構造上6位にフッ素、7位にピペラジン環を有するのが特徴である (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of AM-715



本剤は従来の同系薬剤である nalidixic acid (NA), piromidic acid (PA) および pipemidic acid (PPA) に比し、幅広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陰性桿菌に対しては勿論であるが、グラム陽性球菌に対しても強い抗菌活性を示すことを特徴としている。また *P. aeruginosa* に対する抗菌力がきわめて優れていること、他剤と交叉耐性を示さず NA 耐性菌、GM 耐性 *Pseudomonas* に対しても抗菌活性を示すことが知られている¹⁾。

今回、杏林製薬から本剤の提供をうけ、尿路感染症に使用し、若干の成績を得たので報告する。

I. 対象および方法

対象は北大医学部泌尿器科を受診し、尿路感染症と診断された外来3名と入院15名の計18名である。性別には男性10名、女性8名、年齢は16歳～76歳までである。

疾患別には急性症としては、急性単純性膀胱炎3例、急性単純性腎盂腎炎1例、慢性症としては慢性複雑性膀胱炎9例および慢性複雑性腎盂腎炎5例であった。

薬剤の投与は急性症3例が1日量300mg、他の1例が600mgで、慢性症は13例が1日量600mg、1例が300mgであり、いずれも3回に分割して服用させた。

投与期間は急性症では2例が3日間、2例が5日間となり、慢性症は全例が5日間投与であった。

臨床効果の判定は、急性症は症例の半数が UTI 薬効評価基準(第2版)の患者条件を満たさないため主治医判定とした。複雑性尿路感染症14例については UTI 薬効評価基準に準じて行った。

II. 成 績

1. 臨床成績

1) 急性単純性膀胱炎の3例は主治医効果が著効1例、有効2例でまた、急性単純性腎盂腎炎の1例も有効であり、急性症では100%であった (Table 1)。

2) 複雑性尿路感染症の14例では全例に神経因性膀胱、前立腺癌などの基礎疾患が認められ、かつ膿尿、細菌尿など UTI の薬効評価基準の患者条件に適合するものであった。全症例の詳細は Table 2 に一括した。

総合臨床効果は Table 3 に示した如く著効4例(29%)、

Table 1 Clinical efficacy of AM-715 in simple urinary tract infections

No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Isolated organisms*			Symptom*	Pyuria*	Evaluation		Side effects
			Dose (mg×times/day)	Duration (days)	Species	Counts	MIC (μ g/ml)			UTI-J	Dr-J	
1	51 F	Acute cystitis	100×3	3	<i>E. coli</i>	10 ⁷		-	++		Moderate	(-)
2	54 F	Acute pyelonephritis	100×3	3	<i>E. coli</i>	<10 ³		-	-		Moderate	(-)
3	45 M	Acute cystitis	200×3	5	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵		-	+		Excellent	(-)
4	27 M	Acute cystitis	100×3	5	<i>E. coli</i>	10 ⁵		+	++		Moderate	(-)

* Before treatment
* After treatment

有効9例(64%)で93%の有効率であった。膿尿に対する効果は正常化6例(43%),改善5例(36%)で合せて79%の成績であった。細菌尿に対する効果は陰性化8例(57%),減少3例(21%),菌交代2例(14%)であった。

これを群別にみると, Table 4 に示したごとく第1群4例で100%, 第2群3例で100%, 第3群3例で67%, および第4群4例で100%の成績であった。5群, 6群の混合感染症はなかった。

細菌学的効果は Table 5 に示した。複雑性の UTI 適合症例では *P. aeruginosa* 5株, *E. coli* 4株, *K. pneumoniae* 3株, *S. epidermidis* と *S. marcescens* の各1株が起炎菌となったが, それらに対する成績は *E. coli* が75%, *P. aeruginosa* が40%の除菌効果で, その他の菌に対しては100%であった。投与後出現菌としては *Candida* を2株みとめたのみであった。

急性症の4例も合せて分離された18株に対する成績は11株消失(61%), 4株減少(22%), 1株不変(5.5%)および2株菌交代(11.1%)であった。

3) 副作用は全例に薬疹などの副作用を認めず, また投与前後に調べられた14例の臨床検査成績から末梢血液像, 肝・腎機能にも何ら異常は認めなかった (Table 6)。

III. 考 案

AM-715の抗菌力について三橋らは, 従来の quinoline-carboxylic acid の誘導体に比し, 強力で, しかもグラム陽性菌に対してもスペクトラムを拡大していることが特徴であると報告している⁴⁾。また本剤を経口投与すると血中濃度は同系薬剤に比しやや劣るが, 尿中回収率は24時間で37~45%, 8時間尿でも25~30%で, 肝・腎への分布が良好であり, しかも代謝を受けにくく, 大部分が未変化体のまま排泄されることも知られている¹⁾。

抗菌活性の良さと尿中濃度からみて, 尿路感染症に対する効果は充分期待できると思われる。

われわれの18症例にも *S. faecalis*, *S. epidermidis* など, 3株のグラム陽性菌を検出した症例があったが, いずれも3~5日間の投与で菌消失を認め, 臨床的にも有効なものであった。また AM-715 の *P. aeruginosa* に対する MIC が 0.39~0.78 μ g/ml であることから複雑性尿路感染症に対する効果が大いに期待できる訳であるが, 今回の自験例でも細菌学的には5株中2株(40%)消失を認め, 臨床的には5例共有効であったことは注目されてよいものと考ええる。

今回の複雑性尿路感染症に対する UTI 薬効評価基準にもとづく93%の有効率は, われわれの pivmecillinam と nalidixic acid との比較試験の成績における投与1週後の有効率, すなわち 58.5%と 28.9%に比べると著る

Table 2 Clinical efficacy of AM-715 in complicated urinary tract infections

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Catheter	UTI group	Treatment		Isolated organisms*			Pyuria*	Evaluation		Side effects
					Dose (mgX times/day)	Duration (days)	Species	Counts	MIC (μ g/ml)		UTI-J	Dr-J	
5	29 F	Chr. pyelonephritis (renal stone)	+	G-1	200X3	5	<i>E. coli</i> —	10 ⁴		+	Excellent	Moderate	(-)
6	16 M	Chr. pyelonephritis (VUR)	-	G-3	200X3	5	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁶	25	±	Excellent	Excellent	(-)
7	42 F	Chr. pyelonephritis (rt-ureteral ruptur)	+	G-1	200X3	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i>	10 ⁵ 10 ⁷	>100	# +	Moderate	Moderate	(-)
8	37 F	Chr. pyelonephritis (renal stone)	-	G-3	200X3	5	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁶	0.78	+	Excellent	Excellent	(-)
9	34 F	Chr. pyelonephritis (bds. renal stones)	-	G-3	200X3	5	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁵		+	Poor	Poor	(-)
10	74 M	Chr. cystitis (BPH)	+	G-1	200X3	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ <10 ³		# #	Moderate	Moderate	(-)
11	64 M	Chr. cystitis (prostatic cancer)	-	G-2	200X3	5	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁷		+	Excellent	Excellent	(-)
12	70 M	Chr. cystitis (prostatic cancer)	-	G-2	200X3	5	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ³		# +	Moderate	Moderate	(-)
13	67 M	Chr. cystitis (neurogenic bladder)	-	G-4	200X3	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ <10 ³	3.13 3.13	# ±	Moderate	Moderate	(-)
14	65 M	Chr. cystitis (BPH)	-	G-2	200X3	5	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁷	0.1	# +	Moderate	Excellent	(-)
15	51 F	Chr. cystitis (vesico vaginal fistula)	+	G-1	200X3	5	<i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i>	10 ⁷ 10 ³	3.13 >100	+	Moderate	Moderate	(-)
16	44 M	Chr. cystitis (neurogenic bladder)	-	G-4	200X3	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ <10 ³		+	Moderate	Moderate	(-)
17	76 M	Chr. cystitis (neurogenic bladder)	-	G-4	200X3	5	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.1	# #	Moderate	Moderate	(-)
18	59 F	Chr. cystitis (bladder tumor)	-	G-4	100X3	5	<i>E. coli</i> —	10 ⁵		# +	Moderate	Moderate	(-)

* Before treatment
* After treatment

Table 3 Overall clinical efficacy of AM-715 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	3	1	8 (57%)
Decreased	1	1	1	3 (21%)
Replaced	1	1		2 (14%)
Unchanged			1	1 (7%)
Efficacy on pyuria	6(43%)	5(36%)	3(21%)	Case total 14
Excellent	4 (29%)		Overall effectiveness rate 13/14 (93%)	
Moderate	9 (64%)			
Poor (or Failed)	1			

Table 4 Overall clinical efficacy of AM-715 in each group of complicated UTI

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	4	(29)	1	3		100%
	2nd group (Post prostatectomy)	3	(21)	1	2		100%
	3rd group (Upper UTI)	3	(21)	2		1	67%
	4th group (Lower UTI)	4	(29)		4		100%
	Sub total	14	(100)	4	9	1	93%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)		()				
	6th group (No catheter indwelt)		()				
	Sub total		()				
Total		14	(100)	4	9	1	93%

Table 5 Bacteriological response to AM-715 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	1	<i>Candida</i> 1
<i>E. coli</i>	4	3 (75)		
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100)		
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100)		
<i>P. aeruginosa</i>	5	2 (40)	3	<i>Candida</i> 1
Total	14	10 (71)	4	

Table 6 Laboratory findings before and after AM-715 administration

No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		s-GOT (u)		s-GPT (u)		ALP (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
			B*	A**	B*	A**	B*	A**	B*	A**	B*	A**	B*	A**	B*	A**	B*	A**	B*	A**
1	51	F																		
2	54	F									16	10	7	9	4.8	4.9				
3	45	M																		
4	27	M																		
5	29	F	448	405	14.0	12.7	41.2	36.7	15000	4400	12	15	9	11	5.5	6.1	12	9	0.7	0.8
6	16	M	464	505	12.4	13.6	37.7	40.4	8200	10000										
7	42	F	384	399	11.4	11.9	33.0	34.9	8800	8400	13	29	14	22			10	10	0.6	0.6
8	37	F	386	343	11.5	9.6	36.1	31.8	6900	15300	9	18	4	10	5.0	5.2	12	15	0.6	0.7
9	34	F	406	380	10.6	10.0	32.8	29.0	7500	6000									0.9	0.7
10	74	M																		
11	64	M	362	423	11.4	14.0	35.4	42.8	11300	8900	16	13	10	7	17.1	16.3	18	17	1.1	1.0
12	70	M																		
13	67	M	395	397	12.6	12.2	36.4	36.7	7000	7200	17	14	7	5	7.7	7.7	15	18	1.2	1.2
14	65	M																		
15	51	F	472	468	14.5	14.4	43.7	42.9	12800	8800										
16	44	M	429	424	13.4	13.4	40.9	38.6	5900	5400	17	24	7	17	5.8	5.1	14	12	0.8	0.7
17	76	M	320	326	10.5	10.4	31.8	31.0	15300	10800	18	17	14	12			23	17	0.8	1.0
18	59	F																		

B*: Before A**: After

しい効果であることが認められる。

次に UTI 群別にみて少数例であるが、第1群のカテーテル留置例で4例中4例有効(100%)の成績はすぐれているといえる。また腎盂腎炎3例中2例に著効をみていることも本剤の効果が尿路感染症に有効であろうことを示唆するものであると考える。本剤投与中またはその後にも副作用は自他覚的に認められず、また一部の症例であるが、投与前後に行われた臨床検査成績の上からも何ら異常は認められなかったことは本剤は安全性の上からも評価される薬剤であると思われた。

文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムⅢ。AM-715, 東京, 1980
- 2) 大越正秋, 河村信夫(UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1978
- 3) 丸 彰夫, 他: 複雑性尿路感染症に属する pivmecillinam の臨床評価 (nalidixic acid との比較成績)。泌尿紀要 26 (S-1): 75~88, 1980
- 4) ITO, A.; K. HIRAI, M. INOUE, H. KOGA, S. SUZUE, T. IRIKURA & S. MITSUHASHI: In vitro antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. Antimicrob. Agents & Chemother. 17: 103~108, 1980

CLINICAL STUDY ON AM-715

AKIO MARU

Department of Urology, Hokkaido University, School of Medicine

(Director: Prof. I. Tsun)

AM-715 was orally given to 18 patients with urinary tract infections at daily dosage of 300~600 mg divided 3 times a day for a duration of 3~5 days.

1. Clinical efficacy of AM-715 in acute cystitis and pyelonephritis was excellent in 1 case and moderate in 3 cases, and the effectiveness rate was 100%.
2. Clinical efficacy of AM-715 in complicated urinary tract infections was excellent in 4 cases, moderate in 9 cases and poor in 1 case, the effectiveness rate was 92.8%.
3. Bacteriological response for 18 strains isolated was observed eliminated in 11 strains, decreased in 4 strains, unchanged in 1 strain and replaced in 2 strains.
4. No side effect was observed.