

## AM-715 の基礎的・臨床的検討

小野寺昭一・町田 豊平・岡崎武二郎

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

新経口用化学療法剤 AM-715 の抗菌力に関する基礎的検討を行なうとともに、17名の尿路感染症患者に本剤を投与し、その臨床効果について検討した。

## 1. 基礎的（細菌学的）検討

AM-715 の抗菌力をみるため、当教室保存の *Serratia marcescens* 臨床分離株 44 株を対象として MIC の測定を行なった。対照薬は NA, PPA の 2 剤とした。AM-715 の MIC の peak は  $10^6$ ,  $10^8$  cells/ml でいずれも 12.5  $\mu$ g/ml にあり、NA, PPA に比し、数段優れた抗菌活性を示した。

## 2. 臨床的検討

当院泌尿器科外来を受診した患者 17 名を対象として臨床効果をみた。男子 8 例、女子 9 例で年齢は 20 歳から 72 歳までであった。投与方法は、本剤 1 回、100~200 mg を 1 日 3~4 回投与し、投与期間は 3~5 日間とした。

臨床成績として急性単純性膀胱炎 5 例に対する成績は、全例著効で有効率は 100% であった。慢性複雑性膀胱炎 7 例に対しては著効 1 例、有効 4 例、無効 2 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例に対しては 3 例とも有効で、複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果は 80% という成績であった。また、UTI 薬効評価基準にあてはまらない前立腺炎の症例 2 例については、膿尿と自覚症状の推移を指標に効果の判定を行なったが 2 例とも有効であった。

全例に問題となる副作用は認められなかった。

## I. 結 言

AM-715 は、杏林製薬株式会社で新しく開発された経口用化学療法剤で、すでに市販されている nalidixic acid (NA) と類似した構造式を有している。その特徴はグラム陰性桿菌のみならずグラム陽性球菌に対して広い抗菌スペクトラムを持ち、特に NA 耐性グラム陰性桿菌、GM 耐性グラム陰性桿菌に対しても優れた抗菌力を有すると言われている。

今回、われわれは AM-715 を使用し、抗菌力に対する基礎的検討を行なうとともに、泌尿器科領域における感染症に本剤を使用し、その臨床的效果について検討を行なった。

## II. 対象および方法

## 1. 抗菌力

当教室保存の *Serratia marcescens* の臨床分離株 44 株を対象として AM-715 の最小発育阻止濃度 (MIC) を、日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>に従い、平板希釈法により測定した。同時に、NA および pipemidic acid (PPA) の MIC を併せて測定し、AM-715 の抗菌力を比較した。また特にアミノ配糖体系薬剤である gentamicin (GM)

に耐性を示す株を選び、それらの株に対する AM-715 の抗菌力も検討した。

## 2. 臨床的検討

当院泌尿器科外来で受診した患者 17 名を対象とした。男子 8 例、女子 9 例で、年齢は 20 歳から 72 歳までであった。対象となった疾患は、急性単純性膀胱炎 5 例、慢性複雑性膀胱炎 7 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例、慢性前立腺炎 2 例であり、複雑性尿路感染症の基礎疾患としては、前立腺肥大症 2 例、神経因性膀胱 2 例、腎結石 2 例、膀胱憩室、委縮膀胱、水腎症、遊走腎症各 1 例であった。

対象となった原因菌は、単独感染 12 例、混合感染 4 例であり、慢性前立腺炎の 1 症例からは原因菌を証明することができなかった。菌種別内訳は、*E. coli* 5 株、*K. pneumoniae* 4 株、*S. marcescens* 3 株、*Enterobacter* sp., *Citrobacter*, *P. fluorescens* が各 2 株、GNB, *S. epidermidis* が各 1 株ずつで計 20 株であった (Table 2)。

AM-715 の投与方法は、1 回、100~200 mg を 1 日 3~4 回投与し、投与期間は 3~5 日間とした。

臨床効果の判定は、UTI 研究会の薬効評価基準<sup>2)</sup>に従って行なった。なお、UTI 薬効評価基準によって効果判定不能な慢性前立腺炎の症例については、自覚症状、

Table 1 Susceptibility of *Serratia marcescens* to AM-715, PPA and NA

10<sup>6</sup> cells/ml (44 strains)

Drugs	MIC (μg/ml)									
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AM-715	3	3	5	3	3	16	10	1		
PPA			1	3	11	2	1	3	8	15
NA				4	11	2				27

10<sup>8</sup> cells/ml

Drugs	MIC (μg/ml)									
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AM-715		6	3	5	6	11	3	10		
PPA				3	11	3	0	1	8	18
NA					8	4	1	2	0	28

膿尿の推移により判定を行なった。

### III. 成績

#### 1. 抗菌力

*Serratia marcescens* 44 株の AM-715, PPA, NA に対する感受性分布を Table 1 に示し, Fig. 1, 2 にはその分布を累積百分率で表わした。AM-715 の MIC の peak は 10<sup>6</sup> cells/ml, 10<sup>8</sup> cells/ml 接種いずれの場合も 12.5 μg/ml にあり, PPA, NA に比し数倍優れた抗菌活性を示した。また, PPA, NA 耐性の *Serratia marcescens* に対しても良好な抗菌力を示し, 最も高い MIC 値を示した株でも 50 μg/ml という成績であった。

Fig. 3 は, GM が 25 μg/ml 以上の MIC 値を示す耐性株 22 株に対する AM-715 の抗菌力を示したものである。GM 耐性 *Serratia* 22 株のうち, 15 株 (68.2%) が GM では 50 μg/ml という MIC 値を示し, 100 μg/ml 以上の高度耐性を示す株も 6 株認められたのに対し, AM-715 は 0.39~50 μg/ml までの低い MIC 値を示した。しかも半数以上の株は, 6.25 μg/ml 以下の低い濃度で発育が阻止された。

#### 2. 臨床的検討

##### 1) 臨床成績

急性膀胱炎に対する AM-715 の臨床効果を Table 3 に示した。対象となった 5 症例全てが 1 日 300 mg, 3 日間投与で著効という成績を示した。

複雑性尿路感染症 10 例にする効果は, 膿尿の正常化あるいは改善を見たもの 50%, 細菌尿の陰性化あるいは減

少したものが 80% で総合臨床効果は 80% という有効率であった (Table 4)。また, 複雑性尿路感染症に対する有効率を UTI 薬効評価基準の疾患病態群別に見ると, 4th group (Lower UTI) において有効率が 50% とやや低値を示した以外, 全体に優れた有効率を示した (Table 5)。以上, 単純性, 複雑性を合わせた尿路感染症に対する総合有効率は 86.7% という成績であった。

また, 慢性前立腺炎の 2 症例に対しても, 膿尿, 自覚症状とも改善がみられ有効と判定された。

##### 2) 細菌学的効果

細菌学的効果では, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, GNB, *S. epidermidis* に対しては全株に有効, *Enterobacter*, *Citrobacter* に対してはそれぞれの 2 株中 1 株に有効, *P. fluorescens* の 2 株に対しては無効で, 全体としての細菌学的有効率は 80% であった (Table 6)。

##### 3) 副作用

副作用として, 自覚的に特に異常を認めた症例は見られなかった。

### IV. 考察

AM-715 は新しいキノリンカルボン酸系の経口薬で, グラム陰性桿菌に強い抗菌力を有するのみならず陽性菌に対しても優れた抗菌力を有すると言われている<sup>8)</sup>。特に opportunistic pathogen として臨床的に重要な *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* を初めとして, 多くの薬剤に耐性を示す indole positive *Proteus*, *Enterobacter* sp. などに対しても強い抗菌力を示すことが本剤の基礎

Table 2 Clinical summary of UTI cases treated with AM-715

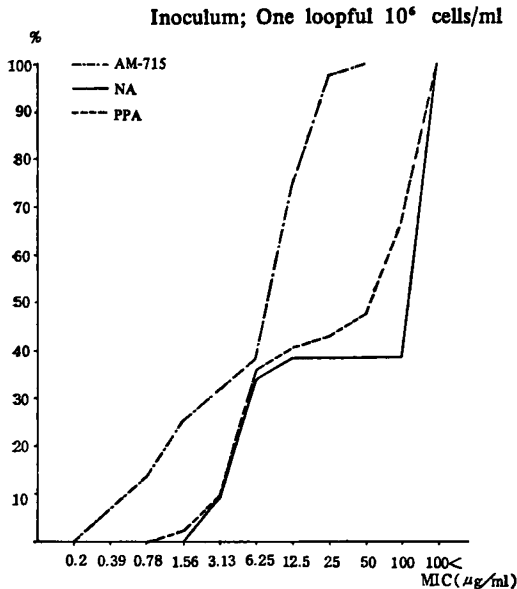
No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage	Pyuria*	Organism*	Count*	Evaluation	Side effect
		Underlying disease						
1	49 F	A.S.C.	100mg×3 3 days	‡‡	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	Excellent	-
		-		-	-			
2	20 F	A.S.C.	100mg×3 3 days	‡‡	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	Excellent	-
		-		-	-			
3	35 F	A.S.C.	100mg×3 3 days	‡‡	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	Excellent	-
		-		-	-			
4	27 F	A.S.C.	100mg×3 3 days	‡‡	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	Excellent	-
		-		-	-			
5	21 F	A.S.C.	100mg×3 3 days	‡‡	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	Excellent	-
		-		-	-			
6	72 M	C.C.C.	100mg×4 5 days	‡‡	<i>P. fluorescens</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	-
		Bladder diverticula		‡‡	<i>P. fluorescens</i>	10 <sup>6</sup>		
7	24 F	C.C.C.	200mg×3 5 days	‡‡	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter sp.</i>	10 <sup>7</sup>	Moderate	-
		Renal calculi		±	-	-		
8	37 F	C.C.C.	200mg×3 5 days	‡‡	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>4</sup>	Moderate	-
		Contracted bladder		‡‡	-	-		
9	66 M	C.C.C.	100mg×4 5 days	‡‡	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>4</sup>	Excellent	-
		B.P.H.		-	-	-		
10	54 M	C.C.C.	100mg×4 5 days	‡‡	<i>Citrobacter</i>	10 <sup>7</sup>	Poor	-
		Neurogenic bladder		‡‡	<i>Citrobacter</i>	10 <sup>7</sup>		
11	31 M	C.C.C.	200mg×3 5 days	‡‡	<i>P. fluorescens</i>	10 <sup>5</sup>	Moderate	-
		Neurogenic bladder		‡‡	<i>P. fluorescens</i>	10 <sup>2</sup>		
12	70 M	C.C.C.	200mg×3 5 days	‡‡	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	Moderate	-
		B.P.H.		‡‡	-	-		
13	54 M	C.C.P.	200mg×3 5 days	‡‡	<i>K. pneumoniae</i> <i>Serratia sp.</i>	10 <sup>6</sup>	Moderate	-
		Wandering kidney		+	-	-		
14	25 F	C.C.P.	100mg×3 5 days	‡‡	<i>Citrobacter</i> <i>Enterobacter</i>	10 <sup>6</sup>	Moderate	-
		Renal tuberculosis		+	<i>Enterobacter</i> <i>Streptococcus sp.</i>	10 <sup>2</sup>		
15	56 F	C.C.P.	200mg×3 5 days	‡‡	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	Moderate	-
		Renal calculi		±	-	-		
16	41 M	Chronic prostatitis	100mg×3 5 days	‡‡	-	-	Moderate	-
		-		+	-	-		
17	43 M	Chronic prostatitis	100mg×4 5 days	‡‡	GNB	10 <sup>5</sup>	Moderate	-
		-		+	-	-		

\* Before treatment  
 ‡ After treatment

Table 3 Overall clinical efficacy of AM-715 in acute simple cystitis  
100mg×3/day, 3 days treatment

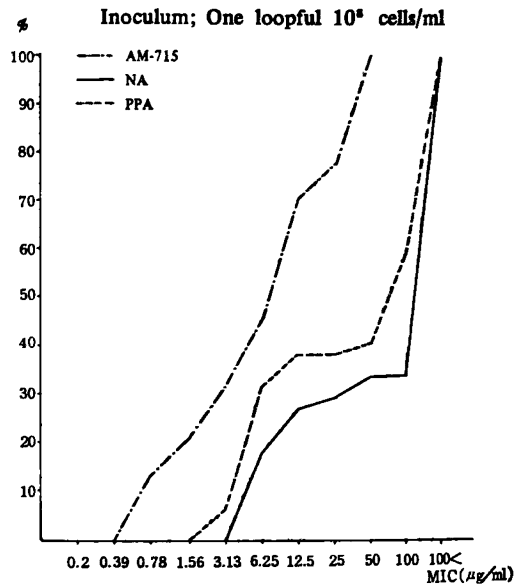
Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	5									5 (100%)
	Decreased (Replaced)										(%)
	Unchanged										(%)
Efficacy on pain on urination		5 (100%)			(%)			(%)			Case total 5
Efficacy on pyuria		5 (100%)			(%)			(%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent		5 (100%)						Overall effectiveness rate  5/5 (100%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Moderate											
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor											

Fig. 1 Susceptibility of *Serratia marcescens* to AM-715, PPA and NA



的検討の段階で示されている<sup>3)</sup>。そこでわれわれは、院内感染が疑われた時期に分離され、アミノ配糖体系抗生剤に対しても高度の耐性を示した *Serratia marcescens* の臨床分離株44株を用いて本剤の抗菌力を測定した。その結果、MIC 値の peak は、 $10^6$ ,  $10^8$  cells/ml 接種いずれの場合も 12.5 µg/ml にあり、全体に高めの MIC 値が示されたが、現在臨床に使用されているこの系統の薬剤の中で優れた抗菌力を有している PPA と比べると、数管

Fig. 2 Susceptibility of *Serratia marcescens* to AM-715, PPA and NA



強い抗菌活性を有していることが示された。また、GM が 25 µg/ml 以上の MIC 値を示した耐性株に対する本剤の抗菌力の測定では、GM との相関は見られず、半数以上の株は 6.25 µg/ml 以下という低い濃度で発育を阻止した。こうした AM-715 の *Serratia* に対する抗菌力の強さは、今後本剤が *Serratia* 感染症治療剤として重要な薬剤になることを示していると思われる。昨今、*Serratia* は、尿路感染症の起炎菌として泌尿器科領域

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

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	3	2	6 (60%)
Decreased		1	1	2 (20%)
Replaced				(%)
Unchanged			2	2 (20%)
Efficacy on pyuria	1 (10%)	4 (40%)	5 (50%)	Case total 10
Excellent	1 (10%)		Overall effectiveness rate 8/10 (80%)	
Moderate	7			
Poor	2			

Table 5 Overall clinical efficacy of AM-715 in each group

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)						
	2nd group (Post prostatectomy)	2	(20%)	1	1		100%
	3rd group (Upper UTI)	1	(10%)		1		100%
	4th group (Lower UTI)	4	(40%)		2	2	50%
	Sub total	7	(70%)	1	4	2	71.4%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1	(10%)		1		100%
	6th group (No catheter indwelt)	2	(20%)		2		100%
	Sub total	3	(30%)		3		100%
Total		10	(100%)	1	7	2	80%

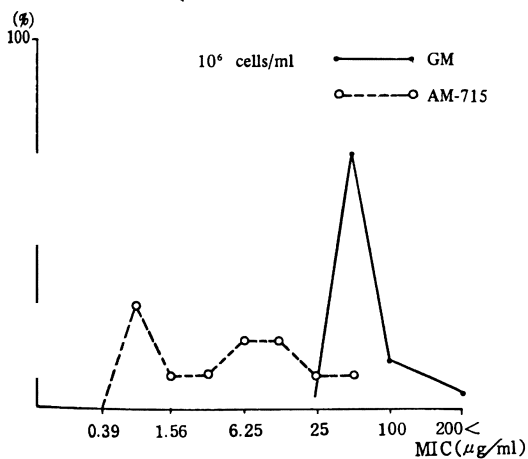
Fig. 3 Susceptibility of GM-resistant *Serratia marcescens* to AM-715 (22 strains)

Table 6 Bacteriological response to AM-715 in UTI cases

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	4	4 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	3	3 (100%)	
<i>Enterobacter</i>	2	1 (50%)	1
<i>Citrobacter</i>	2	1 (50%)	1
<i>P. fluorescens</i>	2		2
GNB	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
Total	20	16 (80%)	4

\*Persisted: regardless of bacterial count

においても増加傾向を示している。しかしその多くは opportunistic pathogen として存在しており明らかな臨床症状を呈するものは比較的少ない<sup>4)</sup>。泌尿器科領域においては特に、術後症例やカテーテル留置症例に見出される事が多く、慢性化した基礎疾患をもつ外来患者に見られる事も少なくない<sup>4)</sup>。したがって AM-715 は経口薬としての性質上、こうした比較的軽症の *Serratia* 感染症に有効性を発揮することが期待される。それは本剤の血中濃度が比較的低いという特徴からも言える事であるが、ただ敗血症などの重症感染症に対しては他の注射用抗生剤との併用が必要になるであろう。

AM-715 の臨床効果に関する検討では、急性膀胱炎に対しては全例著効で 100%、慢性複雑性の尿路感染症に対しては 80% の有効率が得られ、総合有効率は 86.7% という成績であった。この成績は、この種の薬剤の尿路感染症に対する治療成績としては優れたものであり、同系統の他薬剤による尿路感染症の治療成績<sup>5,6)</sup>と比較しても優れたものであった。

細菌学的効果については、*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* に対しては全株に有効で、他の菌種についても、*P. flu-*

*orescens* を除いておおむね良好な成績が得られ、本剤の基礎データを裏づける成績であった。

副作用は 17 例全例に特記すべきものを認めなかった。

## 文 献

- 1) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 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, 1980
- 3) 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
- 4) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一, 寺元 完, 高坂 哲：*Serratia* による尿路感染症の統計的観察。Chemotherapy 28: 787, 1980
- 5) 河村信夫, 大越正秋, 石川博義, 大原 憲：Pipemidic acid の泌尿器科領域における使用経験。Chemotherapy 23: 3020~3024, 1975
- 6) 鈴木恵三, 名出頼男, 阿曾五月：尿路・性器感染症に対する pipemidic acid (PPA) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 23: 3025~3038, 1975

## STUDIES OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF AM-715 AND OF ITS CLINICAL EFFECT ON URINARY TRACT INFECTIONS

SHOICHI ONODERA, TOYOHEI MACHIDA and TAKEJIRO OKAZAKI

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine  
(Director: Prof. T. MACHIDA)

Antibacterial activity against *Serratia marcescens* was examined as a fundamental study on AM-715, a newly synthesized chemotherapeutics, and clinical effect in 17 patients with genito-urinary tract infections was also evaluated.

### 1) Antibacterial activity

The *in vitro* activity of AM-715 against clinical isolates of *Serratia marcescens* was more potent than those of nalidixic acid (NA) and piperimic acid (PPA) used in this study for comparison.

### 2) Clinical results

AM-715 was administered at daily doses of 300 or 600 mg for 3~5 days to 17 patients with genito-urinary tract infections (5 with simple urinary tract infections, 10 with complicated urinary tract infections, 2 with genital infections). The rate of effectiveness was 100% in simple cystitis, complicated pyelonephritis and chronic prostatitis and 71% in complicated cystitis. In 15 of these cases, which could be judged by The Criteria of UTI Committee, rate of effectiveness was 100% in simple cystitis and 80% in complicated urinary tract infections with total rate of effectiveness of 88.2% according to the criteria.

### 3) Side effects

No particular side effects were observed in this trial.