

尿路感染症に対する AM-715 の臨床的検討

大川 光央・庄田 良中・沢木 勝・島村 正喜

中下英之助・三崎 俊光・黒田 恭一

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任：黒田恭一教授)

南後 千秋・岡所 明

福井赤十字病院泌尿器科 (主任：南後千秋部長)

新しく開発された経口用合成抗菌剤 AM-715 を急性単純性膀胱炎 32 例および慢性複雑性尿路感染症 51 例の計 83 例に使用し、臨床効果を中心に検討した。投薬方法は、急性単純性膀胱炎に対しては 1 回 100 mg を 1 日 3 回計 300 mg、慢性複雑性尿路感染症に対しては 1 回 200 mg を 1 日 3 回計 600 mg 経口投薬し、原則として前者では 3 日間、後者では 5 日間投薬した後に効果を判定した。急性単純性膀胱炎 32 例の総合臨床効果は、著効 25 例、有効 7 例で、有効率は 100% であった。慢性複雑性尿路感染症 51 例の総合臨床効果は、著効 23 例、有効 14 例、無効 14 例で、有効率は 72.5% であった。副作用として、不眠 2 例、便秘、下痢、食思不振各 1 例の計 5 例、臨床検査値異常として血清クレアチニン上昇、GOT およびアルカリフォスファターゼ上昇、GOT 上昇各 1 例の計 3 例が認められたが、いずれも軽度であった。

はじめに

AM-715 は新しく開発された経口用合成抗菌剤で Fig. 1 に示す化学構造式を有する。本剤は quinolinecarboxylic acid 誘導体で、同系抗菌剤に比し体内での代謝が少なく、抗菌活性を有した状態で比較的高率に尿中へ排泄され、かつグラム陰性菌を中心に強い抗菌活性を有するといわれている¹⁾。

われわれは、本剤を尿路感染症 (以下、UTI) に使用し、臨床効果を中心に検討したのでその成績を報告する。

対象および方法

1. 対象

対象は単純性 UTI 32 例、複雑性 UTI 51 例の計 83 例であった。単純性 UTI はすべて女子の急性膀胱炎症例 (年齢は 22~70 歳、平均 40.8 歳) で、複雑性 UTI の

疾患別内訳は慢性膀胱炎 47 例および慢性腎盂腎炎 4 例 (年齢は 18~84 歳、平均 64.5 歳) であった。なお複雑性 UTI 51 例の尿路の基礎疾患は、神経因性膀胱が 23 例と最も多く、ついで前立腺肥大症 10 例、膀胱頸部硬化症 5 例、前立腺癌 4 例、腎結石 3 例、尿道狭窄 2 例、その他 4 例であった。

2. 投薬量および投薬方法

急性単純性膀胱炎に対しては 1 回 100 mg を 1 日 3 回計 300 mg、慢性複雑性 UTI に対しては 1 回 200 mg を 1 日 3 回計 600 mg 経口投薬した。投薬期間は、原則として急性単純性膀胱炎は 3 日間、慢性複雑性 UTI は 5 日間とした。

3. 効果判定

UTI の効果判定は、UTI 薬効評価基準 (第二版)²⁾ に準じて行った。

成 績

1. 臨床効果

急性単純性膀胱炎 32 例の総合臨床効果は、著効 25 例 (78.1%)、有効 7 例 (21.9%) で、有効率は 100% であった (Table 1, 2)。なお Table 1 に担当医の判定による臨床効果を併記したが、著効 21 例 (65.6%)、有効 9 例 (28.1%)、やや有効 1 例 (3.1%)、無効 1 例 (3.1%) で、有効率は 93.8% であった。

これを細菌学的効果の面から検討すると、投薬前に尿

Fig. 1 Chemical structure of AM-715

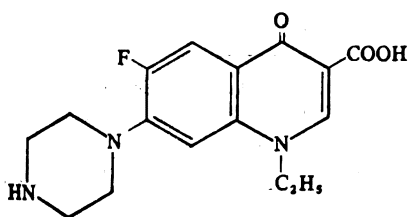


Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with AM-715
(100mg X 3 /day, 3 days, p.o.)

Case No.	Age	Sex	Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					Species	Count	MIC 10 ⁵ 10 ⁶	UTI	Dr.	
1	32	F	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ /	0.1 0.1	Excellent	Excellent	—
2	59	F	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	0.05 0.05	Excellent	Moderate	—
3	70	F	+ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ /	0.05 0.05	Excellent	Moderate	—
4	31	F	++ —	+ —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁴ /		Excellent	Moderate	—
5	52	F	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	0.05 0.05	Excellent	Excellent	—
6	31	F	++ —	++ —	<i>P. morganii</i> <i>S. faecium</i> —	5X10 ⁴ 5X10 ⁴ /		Excellent	Excellent	—
7	36	F	+ —	+ —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁴ /		Excellent	Excellent	—
8	27	F	++ —	++ —	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁵ /	0.10	Excellent	Excellent	—
9	66	F	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	0.10	Excellent	Excellent	—
10	32	F	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	0.05 0.05	Excellent	Excellent	—
11	44	F	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ /	0.05	Excellent	Moderate	—
12	37	F	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	0.05 0.05	Excellent	Excellent	—
13	55	F	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ /	0.05 0.05	Excellent	Excellent	—
14	24	F	++ —	++ —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> —	5X10 ⁵ 5X10 ⁵ /	0.05 0.05	Excellent	Excellent	—
15	36	F	++ —	++ —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁴ /	3.13 1.56	Excellent	Excellent	—
16	27	F	++ —	++ —	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁴		Moderate	Moderate	—
17	53	F	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ /		Excellent	Excellent	—
18	32	F	++ —	++ ±	<i>Klebsiella</i> sp. <i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. viridans</i> —	1.7X10 ⁸ 5X10 ⁸ 6.9X10 ⁸ 9X10 ⁸ /		Moderate	Poor	—
19	45	F	++ —	++ —	<i>Klebsiella</i> sp. —	10 ⁶ /		Excellent	Excellent	—
20	32	F	++ —	++ —	<i>S. epidermidis</i> —	8X10 ⁵ /		Moderate	Excellent	—

Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with AM-715 (2)
(100mg X 3 /day, 3 days, p.o.)

Case No.	Age	Sex	Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effects
					Species	Count	MIC 10 ⁸ 10 ⁶		UTI	Dr.	
21	23	F	+++	++	<i>S. marcescens</i>	5×10 ⁵	—	—	Moderate	Fair	—
			—	—	<i>E. coli</i>	8×10 ⁴					
22	67	F	+++	+++	<i>Klebsiella sp.</i>	8×10 ⁵	—	—	Excellent	Excellent	—
			—	—	<i>S. epidermidis</i>	1.1×10 ⁵					
23	31	F	+++	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	—	—	Moderate	Moderate	—
			—	±	—	/					
24	31	F	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	—	Moderate	Excellent	—
			—	—	<i>Klebsiella sp.</i>	1.1×10 ⁵					
25	36	F	+++	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	—	—	Excellent	Excellent	—
			—	—	—	/					
26	35	F	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	—	Excellent	Excellent	—
			—	—	—	/					
27	65	F	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	—	Excellent	Excellent	—
			—	—	—	/					
28	22	F	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	—	Excellent	Moderate	—
			—	—	—	/					
29	27	F	+	++	<i>E. coli</i>	5×10 ⁴	—	—	Excellent	Excellent	—
			—	—	—	/					
30	57	F	+	++	gram(+)coccus	5×10 ⁴	—	—	Excellent	Excellent	—
			—	—	—	/					
31	68	F	+	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	—	—	Excellent	Excellent	—
			—	—	—	/					
32	24	F	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	0.05	Moderate	Moderate	—
			—	—	—	/					

**Table 2 Overall clinical efficacy of AM-715 in acute simple cystitis
(100mg x 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	25	1	1	1		1				29 (91%)
	Decreased (Replaced)	2									2 (6%)
	Unchanged	1									1 (3%)
Efficacy on pain on urination		30 (94%)			2 (6%)			0 (0%)			Case total 32
Efficacy on pyuria		29 (91%)			1 (3%)			2 (6%)			
☒	Excellent	25 (78%)						Overall effectiveness rate 32 / 32 (100%)			
☐	Moderate	7									
☐	Poor	0									

中より分離された *Escherichia coli* 18 株, *Klebsiella* sp. 3 株, *Proteus mirabilis* 2 株および *Proteus morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*, *Streptococcus viridans*, グラム陽性球菌各 1 株はすべて消失し, *Staphylococcus* 8 株中 1 株のみが存続し, 全菌株の消失率は 97.4% であった (Table 3)。なお投薬後出現菌としては *Klebsiella* sp. 2 株および *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus hemolyticus* 各 1 株の計 4 株が認められた (Table 4)。

慢性複雑性 UTI 51 例の総合臨床効果は, 著効 23 例 (45.1%), 有効 14 例 (27.5%), 無効 14 例 (27.5%) で, 有効率は 72.5% であった (Table 5, 6)。これを UTI 薬効評価基準 (第二版)²⁾ による疾患病態群別に検討すると Table 7 に示すとおりで, 単独感染 33 例および混合感染 18 例の総合有効率はそれぞれ 78.8% および 61.1% であった。またカテーテル留置 9 例の総合有効率は 55.6% であった。なお Table 5 に担当医の判定による臨床効果を併記したが, 著効 20 例 (39.2%), 有効 14 例 (27.5%), やや有効 6 例 (11.8%), 無効 11 例 (21.6%) で, 有効率は 66.7% であった。

これを細菌学的効果の面から検討すると, 投薬前に尿中より分離された *Escherichia coli* 15 株, *Klebsiella* sp. 8 株, *Citrobacter* sp. 3 株, *Pseudomonas maltophilia* 1 株, *Alcaligenes* sp. 1 株, *Staphylococcus epidermidis* 5 はすべて消失し, また *Pseudomonas aeruginosa* 15 株中 11 株, *Serratia marcescens* 8 株中 5 株, *Proteus mirabilis* 4 株中 3 株, *Proteus vulgaris* 4 株中 3 株, *Pseudomonas fluorescens* 2 株中 1 株, *Proteus morganii* 2 株中 1 株, *Streptococcus faecalis* 7 株中 5 株が消失した (Table 8)。なお投薬後出現菌として *Staphylococcus epidermidis*, *Candida* sp. 各 3 株, *Alcaligenes* sp. 2 株および *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter* sp., *Streptococcus faecalis* 各 1 株の計 12 株が認められた (Table 9)。

投薬前後に尿中から分離された菌株に対する本剤の MIC を, 日本化学療法学会の MIC 測定改訂法³⁾ に準じて測定した。測定成績は Table 1, 5 の MIC 記入欄に一括して記載した。*Escherichia coli* をはじめとするグラム陰性菌とともに, *Staphylococcus epidermidis* などのグラム陽性菌に対しても良好な抗菌力が認められた。

2. 副作用

効果判定不能例をも含めて 106 例について副作用としての自他覚症状を観察すると同時に, 本剤投薬前後における赤血球数 (33 例), 血色素 (34 例), ヘマトクリット (22 例), 白血球数 (34 例), GOT (35 例), GPT (35 例),

Table 3 Bacteriological response to AM-715 in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	18	18 (100%)	
<i>Klebsiella</i> sp.	3	3 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>P. morganii</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	8	7 (88%)	1
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecium</i>	1	1 (100%)	
<i>S. viridans</i>	1	1 (100%)	
Other GPC	1	1 (100%)	
Total	38	37 (97%)	1

*Persisted: regardless of bacterial count

Table 4 Strains* appearing after AM-715 treatment in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains (%)
<i>Klebsiella</i> sp.	2 (50%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (25%)
<i>S. hemolyticus</i>	1 (25%)
Total	4 (100%)

*: regardless of bacterial count

アルカリフォスファターゼ (34 例), BUN (35 例), 血清クレアチニン (33 例) などを測定し比較検討した (Fig. 2)。自他覚症状として, 不眠 2 例, 便秘, 下痢, 食思不振各 1 例の計 5 例, 臨床検査値で血清クレアチニン上昇 (1.2→1.7mg/dl), GOT (27→36U) およびアルカリフォスファターゼ (233.1→655.8IU) 上昇, GOT (25→44U) 上昇各 1 例の計 3 例が認められた。いずれも軽度なもので, 臨床検査値で一部追跡検査可能な症例については一過性のものであった。なお不眠を訴えた 2 例は老人で, 具体的には“目がさえるので眠れない”との訴えであった。

考 案

AM-715 は quinolinecarboxylic acid 系合成抗菌剤で, 6 位にフッ素, 7 位に piperazine を有することが特徴である。同系抗菌剤としては, nalidixic acid (NA) をはじ

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (I)
(200mg X 3/day, 5 days, p.o.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Pyuria*	Bacteriuria*		MIC		Evaluation**		Side effects
							Species	Count	10 ⁴	10 ⁶	UTI	Dr.	
1	68	M	Chronic cystitis BPH	—	G-6	+	<i>P. mirabilis</i> <i>Klebsiella</i> sp.	7.5X10 ⁴ 2.5X10 ⁴	0.78	0.78	Excellent	Moderate	Sleeplessness?
2	72	M	Chronic cystitis BNC	—	G-6	++	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	7X10 ⁴ 3X10 ⁴	—	—	Excellent	Moderate	—
3	82	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	—	G-4	+	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	—	—	Poor	Poor	Sleeplessness?
4	55	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-6	++	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>P. aeruginosa</i>	6X10 ⁵ 4X10 ⁵ 5X10 ² 5X10 ³	0.05	0.05	Moderate	Fair	—
5	61	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-6	++	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	5X10 ⁴ 5X10 ⁴	0.1	0.1	Excellent	Moderate	—
6	72	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	0.05	Excellent	Moderate	—
7	76	M	Chronic cystitis Urethral stricture	—	G-4	++	<i>P. aeruginosa</i>	2X10 ⁴	—	—	Moderate	Fair	Diarrhea
8	76	M	Chronic cystitis BNC	—	G-4	++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	—	—	Moderate	Excellent	—
9	65	M	Chronic cystitis Urethral rupture	+	G-5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>Citrobacter</i> sp. <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 1.4X10 ⁴ 8X10 ³	—	—	Poor	Poor	—
10	55	M	Chronic cystitis BPH	—	G-6	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>Citrobacter</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	8X10 ⁵ 5X10 ³ 5X10 ⁶ 1.3X10 ⁵ 5X10 ⁴	—	—	Poor	Poor	—

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (2)
(200mg X 3/day, 5 days, p.o.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Pyuria*	Bacteriuria*		MIC		Evaluation**		Side effects
							Species	Count	10 ⁶	10 ⁶	UTI	Dr.	
11	55	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	—	G-6	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i>	3.5X10 ⁴ 5.5X10 ⁶ 1X10 ⁴			Moderate	Fair	S-Creat. ↑
12	77	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-5	+ ++	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶			Poor	Poor	—
13	65	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-6	++ —	<i>P. vulgaris</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	7X10 ³ 8X10 ³ 5.6X10 ³ 2.5X10 ⁴			Moderate	Moderate	—
14	73	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	++ —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁴ /			Excellent	Excellent	—
15	31	M	Chronic pyelonephritis Renal stone	—	G-3	++ ++	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	8X10 ³ 2X10 ⁴			Moderate	Poor	—
16	69	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	++ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁴			Poor	Fair	—
17	76	M	Chronic cystitis BPH	—	G-6	++ ++	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	9X10 ³ 8X10 ⁵ 5X10 ⁴			Poor	Poor	—
18	74	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	++ —	<i>S. marcescens</i> —	8X10 ⁵ /			Excellent	Excellent	—
19	48	F	Chronic pyelonephritis Hydronephrosis	+ (Kidney)	G-5	++ +	<i>Klebsiella</i> sp. <i>P. morganii</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Alcaligenes</i> sp. <i>S. marcescens</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴			Poor	Fair	—
20	60	M	Chronic cystitis BPH	+ (Urethra)	G-1	++ ++	<i>Klebsiella</i> sp. —	10 ⁴ /			Moderate	Excellent	—

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (3) (200mg X 3/day, 5 days, p.o.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Pyuria*	Bacteriuria*		MIC		Evaluation**		Side effects
							Species	Count	10 ⁶	10 ⁶	UTI	Dr.	
21	68	M	Underlying condition Chronic cystitis BPH	—	G-4	++	<i>E. coli</i>	6X10 ⁶ /	—	—	Excellent	Moderate	—
22	18	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	++	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	2X10 ⁶ 2X10 ⁶	—	—	Poor	Poor	—
23	68	M	Chronic cystitis BPH	—	G-4	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶ /	—	—	Excellent	Excellent	—
24	48	F	Chronic pyelonephritis renal stone	—	G-3	++	<i>E. coli</i>	7X10 ⁵ /	—	—	Moderate	Fair	—
25	64	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-6	++	<i>P. fluorescens</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ⁶	—	—	Poor	Poor	—
26	41	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-6	+	<i>S. epidermidis</i> <i>Citrobacter sp.</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ —	6.25 0.05 1.56	3.13 0.05 1.56	Excellent	Excellent	—
27	68	M	Chronic cystitis BNC	—	G-4	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ /	0.78	0.39	Excellent	Excellent	—
28	80	M	Chronic cystitis BPH	—	G-2	+	<i>P. fluorescens</i>	10 ⁶ /	6.25	6.25	Moderate	Moderate	—
29	75	M	Chronic cystitis BNC	—	G-4	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷ /	—	—	Excellent	Excellent	—
30	73	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	+	G-1	++	<i>E. coli</i> <i>Candida</i>	10 ⁷ 10 ⁶	0.05 >100	0.06 >100	Moderate	Moderate	—
31	49	M	Chronic pyelonephritis renal stone	+	G-1	++	<i>P. vulgaris</i> <i>Alcaligenes sp.</i>	10 ⁶ 10 ⁶	0.2 >100	0.2 >100	Moderate	Moderate	—
32	78	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	+	G-1	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i>	10 ⁷ 10 ⁶	1.56 >100	0.78 >100	Poor	Moderate	—
33	76	M	Chronic cystitis BPH	—	G-4	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ /	3.13	1.56	Excellent	Excellent	—
34	45	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶ /	3.13	1.56	Excellent	Excellent	—

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (4)
(200mg x 3/day, 5 days, p.o.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Pyuria*	Bacteriuria*		MIC		Evaluation**		Side effects
							Species	Count	10 ⁵	10 ⁶	UTI	Dr.	
35	25	M	Underlying condition	—	G-4	+	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁴			Excellent	Excellent	—
			Chronic cystitis				—	/					
36	69	M	Neurogenic bladder	—	G-4	++	<i>E. coli</i>	10 ⁴			Excellent	Excellent	—
			Chronic cystitis				—	—					
37	79	M	Neurogenic bladder	—	G-4	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	0.05	Excellent	Excellent	—
			Chronic cystitis				—	—					
38	64	M	BPH	—	G-4	++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶			Poor	Poor	—
			Chronic cystitis				—	1.4x10 ⁴					
39	76	M	BNC	—	G-6	++	<i>P. mirabilis</i>	2.1x10 ³			Poor	Poor	—
			Chronic cystitis				—	6x10 ⁵					
40	77	F	Bladder tumor	—	G-6	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶			Excellent	Excellent	—
			Chronic cystitis				—	5x10 ³					
41	77	M	Prostatic cancer	—	G-4	++	<i>E. coli</i>	7x10 ⁵			Poor	Moderate	—
			Chronic cystitis				—	5x10 ³					
42	67	M	Urethral stricture	—	G-4	+	<i>P. morganii</i>	10 ⁶			Moderate	Poor	—
			Chronic cystitis				—	10 ⁴					
43	73	M	Prostatic cancer	—	G-6	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶			Excellent	Excellent	—
			Chronic cystitis				—	10 ⁴					
44	65	F	Neurogenic bladder	—	G-4	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶			Excellent	Excellent	—
			Chronic cystitis				—	—					
45	76	F	Neurogenic bladder	—	G-4	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶			Excellent	Excellent	—
			Chronic cystitis				—	—					
46	18	M	Neurogenic bladder	+	G-5	++	<i>P. maltophilia</i>	10 ⁶	25	25	Excellent	Excellent	—
			Chronic cystitis				—	—					
47	63	F	Neurogenic bladder	+	G-1	+	<i>P. aeruginosa</i>	3.3x10 ⁵	0.78	1.56	Moderate	Moderate	GOT, ALP ↑
			Chronic cystitis				—	6.6x10 ⁵	3.13	3.13			
			Neurogenic bladder	+			<i>Alcaligenes sp.</i>	10 ⁷	6.25	6.25	Moderate	Moderate	
			Chronic cystitis				—	10 ⁴	>100	>100			

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (5) (200mg X 3/day, 5 days, p.o.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Pyuria*	Bacteriuria*		MIC		Evaluation**		Side effects
							Species	Count	10 ⁵	10 ⁶	UTI	Dr.	
48	84	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	++ —	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁴ —	50	50	Excellent	Excellent	—
49	69	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.05	0.05	Excellent	Excellent	—
50	64	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	+ —	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁶ —			Excellent	Excellent	—
51	62	M	Chronic cystitis bladder stone	—	G-6	+++ +	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Klebsiella</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁶ 5×10 ²			Moderate	Moderate	—

BPH: benign prostatic hypertrophy
BNC: bladder neck contracture

* Before treatment
After treatment

**UTI: Criteria by the committee of UTI
Dr.: Dr's evaluation

Table 6 Overall clinical efficacy of AM-715 in complicated U.T.I.
(200mg × 3/day, 5 days treatment)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	23	2	5	30 (58%)
Decreased		1		1 (2%)
Replaced	1	2	2	8 (16%)
Unchanged	4	2		12 (24%)
Efficacy on pyuria	28 (55%)	7 (14%)	16 (31%)	Case total 51
Excellent	23 (45%)		Overall effectiveness rate 37 / 51 (72.5%)	
Moderate	14			
Poor	14			

Table 7 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)	5 (10%)		4	1	80%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (2%)		1		100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	2 (4%)		1	1	50%
	4th group (Lower U.T.I.)	25 (49%)	17	3	5	80%
	Sub total	33 (65%)	17	9	7	79%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (8%)		1	3	25%
	6th group (No catheter indwelt)	14 (28%)	6	4	4	71%
	Sub total	18 (35%)	6	5	7	61%
Total		51 (100%)	23	14	14	72.5%

め, piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA) などがすでに有用性が認められ、市販されている。本剤はこれら同系抗菌剤に比し強い抗菌力を有するといわれ、その抗菌スペクトラムもグラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌にまで拡大しているといわれている⁴⁾。また本剤は腎への組織移行および尿中への排泄も比較的高く、そのため尿路感染症に対しても薬効が期待されている。

今回、われわれは本剤を急性単純性膀胱炎に対しては1回100mg、慢性複雑性UTIに対しては1回200mgを1日3回、前者には1日計300mgを3日間、後者には1日計600mgを5日間経口投薬し、UTI薬効評価基準(第二版)に準じて臨床効果を検討した。

急性単純性膀胱炎32例に対する本剤の総合有効率は100%、また著効率も78.1%と高く、極めて満足すべき

成績が得られた。また自覚症状に対する効果では消失率93.8%、膿尿に対する効果では正常化率90.6%、細菌尿に対する効果では陰性化率90.6%であった。細菌学的効果については、本剤投薬前に尿中より分離された38株中 *Staphylococcus epidermidis* 1株が存続したのみで、他はすべて消失するという満足すべき成績が得られた。

慢性複雑性UTI 51例に対する本剤の総合有効率は72.5%と、経口剤としては満足すべき成績が得られた。この高い有効率はカテーテル留置症例が全体の20%以下とやや少ないこと、分離菌の約半数が *Escherichia coli* がしめていたことなどの問題はある。しかし細菌学的効果についてみても菌株数は少ないものの *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* はもとよりグラム陽性菌の消失率も高いことは評価できよう。

Fig. 2 Influence of AM-715 on the laboratory examinations (1)

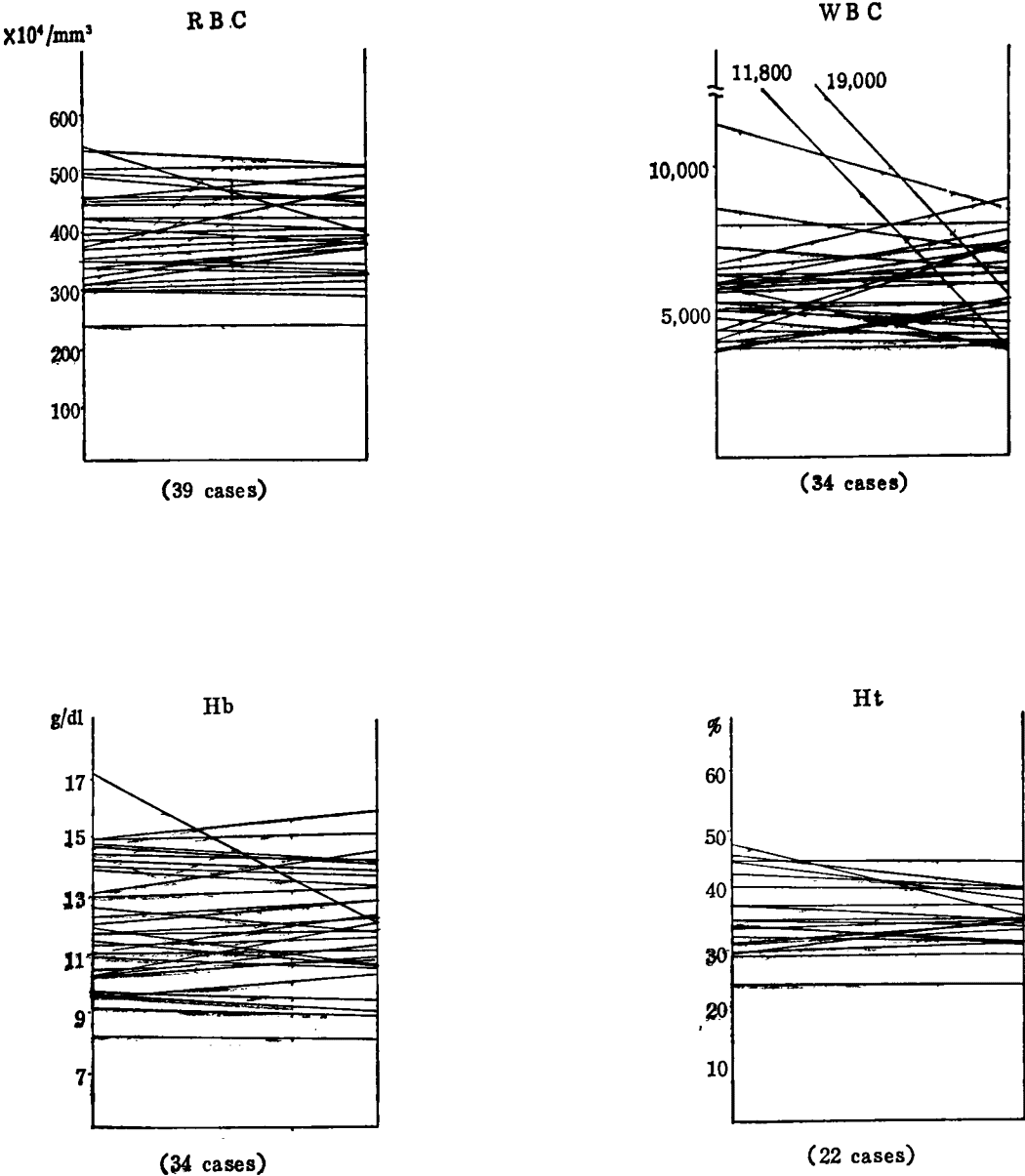
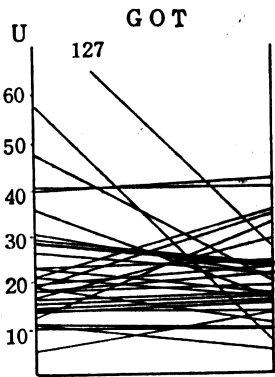
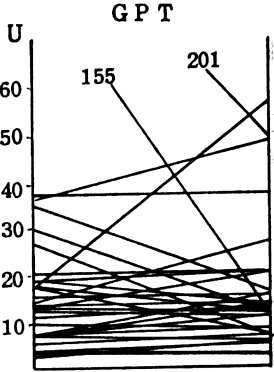


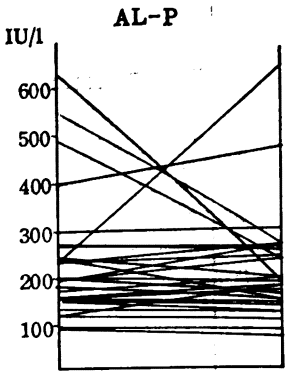
Fig. 2 Influence of AM-715 on the laboratory examinations (2)



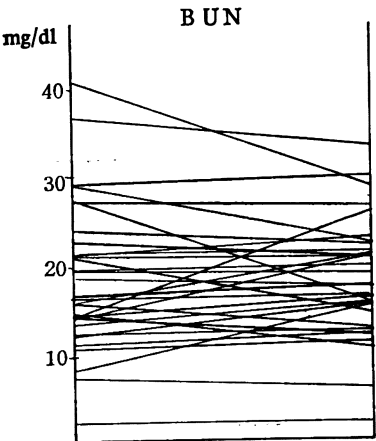
(35 cases)



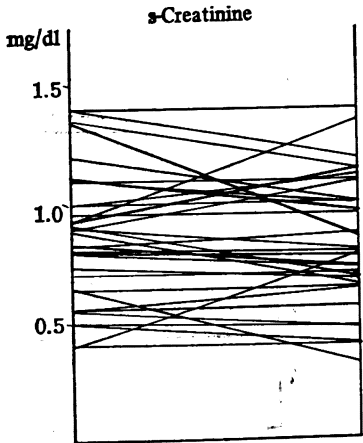
(35 cases)



(34 cases)



(35 cases)



(33 cases)

Table 8 Bacteriological response to AM-715 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>P. aeruginosa</i>	15	11 (73%)	4
<i>Pseudomonas</i> sp.	1		1
<i>E. coli</i>	15	15 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	8	5 (63%)	3
<i>Klebsiella</i> sp.	8	8 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	4	3 (75%)	1
<i>P. vulgaris</i>	4	3 (75%)	1
<i>Citrobacter</i> sp.	3	3 (100%)	
<i>P. fluorescens</i>	2	1 (50%)	1
<i>P.morganii</i>	2	1 (50%)	1
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100%)	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	7	5 (71%)	2
<i>S. epidermidis</i>	5	5 (100%)	
Total	76	62 (82%)	14

*Persisted: regardless of bacterial count

Table 9 Strains appearing after AM-715 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (8)
<i>S. marcescens</i>	1 (8)
<i>Acinetobacter</i> sp.	1 (8)
<i>Alcaligenes</i> sp.	2 (17)
<i>S. epidermidis</i>	3 (25)
<i>S. faecalis</i>	1 (8)
<i>Candida</i> sp.	3 (25)
Total	12 (100)

Table 10 Susceptibility of *E. coli* and *S. epidermidis* to AM-715

	No. of isolates	MIC (μg/ml)							
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
<i>E. coli</i>	16*	14	2						
	14**	13	1						
<i>S. epidermidis</i>	3*					1		1	1
	3**				1		1	1	

*: Inoculum size 10⁸ cells/ml**: Inoculum size 10⁶ cells/ml

副作用として、2例に不眠、3例に胃腸症状、また3例に臨床検査値異常が認められたが、いずれも軽度なものであった。しかし、不眠という症状はわれわれも従来ほとんど経験したことのない種類のものであり、今後更に検討する必要がある。

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

- 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
- 小酒井望, 五島瑳智子, 中沢昭三, 紺野昌俊, 三橋進, 松本文夫, 中山一誠, 清水喜八郎, 岡本綾子: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. Chemotherapy 22: 1126, 1974
- 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 EVALUATION OF AM-715 IN URINARY TRACT INFECTION

MITSUO OHKAWA, RYOCHU SHODA, MASARU SAWAKI, MASAYOSHI SHIMAMURA,
EINOSUKE NAKASHITA, TOSHIMITSU MISAKI and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. K. KURODA)

CHIAKI NANGO and AKIRA OKASHO

Department of Urology, Fukui Red Cross Hospital
(Director: Dr. C. NANGO)

AM-715, a new synthetic antibacterial agent, was administered orally 300 mg three times a day to 32 patients with acute simple cystitis, 600 mg to 51 patients with chronic complicated urinary tract infections to evaluate therapeutic efficacy.

- 1) The clinical effect for 32 cases of acute simple cystitis after 3 days treatment was excellent in 25 cases and moderate in 7 cases, overall effective rate being 100%.
- 2) The clinical effect for 51 cases of chronic complicated urinary tract infections (47 chronic cystitis and 4 chronic pyelonephritis) after 5 days treatment was excellent in 23 cases, moderate in 14 cases and poor in 14 cases, overall effective rate being 72.5%.
- 3) Adverse reactions occurred in 5 patients; two developed sleeplessness, one constipation, one anorexia, and one diarrhea. Laboratory abnormalities consisted of 2 elevated transaminases, 1 elevated alkaline phosphatase, and 1 elevated serum creatinine.