

## 尿路感染症に対する AM-715 の検討

松岡 啓・江藤 耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室  
(主任：江藤耕作教授)

境 優一・吉住 修

大牟田市立病院泌尿器科

宮 原 茂

国立久留米病院泌尿器科

1. 昭和54年9月から昭和55年2月までに、久留米大学病院および関連2病院の泌尿器科の外来と入院患者で尿路感染症を有する36例と性器感染症1例につき AM-715 を投与し、その臨床効果と副作用の有無につき検討した。
2. 単純性感染症には1日300~400 mg を3日間、複雑性感染症には1日600~800 mg を5日間経口投与した。性器感染症には1日400 mg を3日間投与した。
3. 投与対象症例よりの分離菌について、本剤と NA, PPA の MIC を測定した。
4. UTI 薬効評価基準(第2版)に合致した急性単純性膀胱炎18例では、著効14例、有効3例、無効1例で、有効率は94%であった。複雑性尿路感染症14例については、著効4例、有効1例、無効9例で、有効率36%であった。
5. 細菌学的効果では、35株中消失32株存続3株で、消失率は91.4%であった。
6. 副作用は、悪心、嘔吐を1例に認め、21例について投与前後の臨床検査値の比較を行なったが異常は認められなかった。

### はじめに

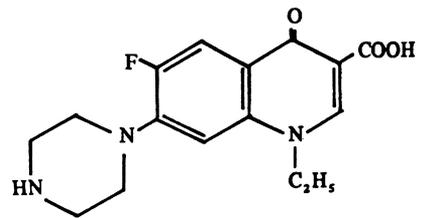
AM-715 は、1977年杏林製薬により開発された新しいキノリンカルボン酸誘導体で、分子式は  $C_{16}H_{18}O_3N_3F$  で、構造式は Fig. 1 のとおりである。

本剤の特徴は、同系の nalidixic acid (NA), pipemidic acid (PPA), miloxacin (MLX) と比較して広範囲の抗菌スペクトラムと、より強い抗菌活性を有している<sup>1)</sup>ことである。さらには *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* 等に対しては、gentamicin (GM) より強い抗菌力を持ち、ほとんどの菌に対して NA とも交叉耐性を示さないで優れている。安全性についても種々の検討がなされ、一応の評価を得ている。今回杏林製薬より本剤の提供を受け、各種尿路感染症例に使用し臨床的検討をする機会を得たので成績を報告する。

### 抗菌力

臨床効果検討対象症例32例より分離された37株に対する AM-715, NA, PPA の最小発育阻止濃度 (MIC) を、 $10^8$  cells/ml と  $10^6$  cells/ml につき日本化学療法学会標準

Fig. 1 Chemical structure of AM-715

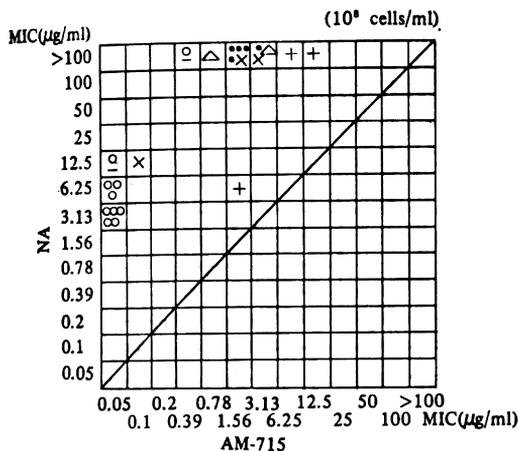


法<sup>2)</sup>に準じて測定した。感受性測定用培地は、Heart Infusion Agar (日水)を使用した。

37株の内、*E. coli* 10株、*P. aeruginosa* 5株、*P. mirabilis* 3株、*S. epidermidis* 3株、*E. cloacae* 2株、*K. pneumoniae* 2株の計25株につき AM-715 と NA および PPA に対する感受性相関をみると、Fig. 2, 3 のようになる。また37株全株における3剤に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりである。

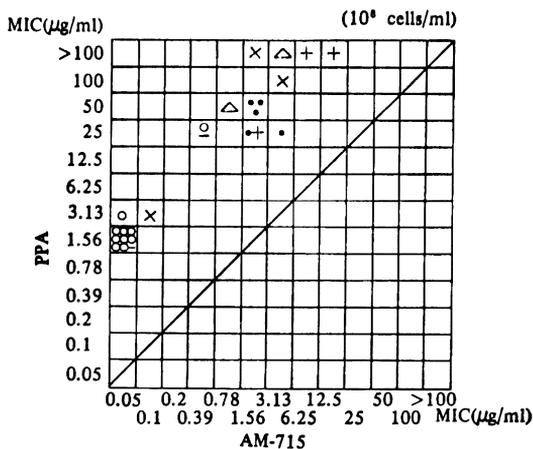
AM-715 は、NA, PPA より優れた抗菌力を有している。

Fig. 2 Cross sensitivity of AM-715 and NA against *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *S. epidermidis*, *E. cloacae* and *K. pneumoniae*



- *E. coli*
- *P. aeruginosa*
- × *P. mirabilis*
- + *S. epidermidis*
- △ *E. cloacae*
- *K. pneumoniae*

Fig. 3 Cross sensitivity of AM-715 and PPA against *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *S. epidermidis*, *E. cloacae* and *K. pneumoniae*



- *E. coli*
- *P. aeruginosa*
- × *P. mirabilis*
- + *S. epidermidis*
- △ *E. cloacae*
- *K. pneumoniae*

#### 投与対象と方法および効果判定

昭和54年9月から、昭和55年2月までに久留米大学医学部泌尿器科および関連2病院の泌尿器科を受診した外来および入院患者の内、尿路感染症を有する36例と性器感染症1例を対象とした。

疾患別内訳は、急性単純性膀胱炎18例、急性複雑性膀胱炎1例、慢性単純性腎盂腎炎2例、慢性複雑性腎盂腎炎2例、慢性複雑性膀胱炎13例および左急性副辜丸炎1例である。

年齢は、18歳～85歳であり、投与方法は、単純性感染症には1日300～400mgを3回から4回分服し3日間、複雑性には1日600～800mgを3回から4回分服し5日間経口投与した。左急性副辜丸炎例には、1日400mgを4回に分服し3日間投与した。

臨床効果判定は、UTI研究会薬効評価基準(第2版)<sup>3)</sup>により行ない、別に主治医判定も取り入れた。副作用の検索は、全例に本剤による自覚的副作用の発現の有無を問診し、20例において投与前後の臨床検査値を測定した。

#### 成績

UTI薬効評価基準に合致する32例についての詳細をTable 2, 3に示した。

急性単純性膀胱炎18例についての総合臨床効果は、Table 4に示したとおりで、著効14例、有効3例、無効1例で有効以上は94%であった。

複雑性尿路感染症14例については、基礎疾患として膀胱腫瘍5例、TUR-P 3例でほかは前立腺肥大症、前立腺癌、尿道狭窄であり、総合臨床効果としては、Table 5に示すように著効4例、有効1例、無効9例で有効以上は36%であった。

次に細菌学的効果を見ると、Table 6に示すように単純性においては、*E. coli* 14株、*K. pneumoniae* 2株、*P. mirabilis* 1株はすべて消失し *P. aeruginosa* 1株のみ存続した。複雑性においては、*P. aeruginosa* 3株中2株、*E. coli*, *S. epidermidis* がそれぞれ2株、*P. mirabilis*, *K. oxytoca*, *C. freundii*, *Citrobacter* sp., *S. marcescens*, *Alcaligenes* sp., *P. fluorescens*, *K. ozaenae*, *Enterococcus* の各1株がすべて消失し、*E. cloacae*, *P. aeruginosa* 各1

Table 1 MIC of clinically isolated bacteria to AM-715, NA and PPA

Isolates	No. of strains	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^8$ cells/ml													
			0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>	10	AM-715	9			1										
		NA						5	3	1					1	
		PPA						8	1			1				
<i>P. aeruginosa</i>	5	AM-715						4	1							
		NA														5
		PPA											2	3		
<i>P. mirabilis</i>	3	AM-715		1				1	1							
		NA									1					2
		PPA								1					1	1
<i>E. cloacae</i>	2	AM-715					1		1							
		NA														2
		PPA												1		1
<i>S. epidermidis</i>	3	AM-715						1			1	1				
		NA									1					2
		PPA											1			2
<i>K. pneumoniae</i>	2	AM-715	1			1										
		NA										1				1
		PPA							1				1			
<i>S. marcescens</i>	1	AM-715													1	
		NA														1
		PPA														
<i>C. freundii</i>	2	AM-715	1									1				
		NA														1
		PPA							1							
<i>K. oxytoca</i>	1	AM-715					1									
		NA														1
		PPA											1			
<i>Alcaligenes sp.</i>	2	AM-715														2
		NA														2
		PPA														
<i>K. ozaenae</i>	2	AM-715					1									1
		NA														2
		PPA										1				1
<i>E. agglomerans</i>	1	AM-715							1							
		NA														1
		PPA												1		
<i>Citrobacter sp.</i>	1	AM-715	1													
		NA										1				
		PPA							1							
<i>P. fluorescens</i>	1	AM-715														1
		NA														1
		PPA														
<i>Providencia sp.</i>	1	AM-715				1										
		NA														1
		PPA										1				

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose gX/day	Route			Count	MIC	UTI	Dr		
1	61	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	+	±	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	0.05	Moderate	Excellent	-	
2	54	F	A.S.C.	0.1X4	p.o.	+	+	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-	
3	71	F	A.S.C.	0.1X4	p.o.	+	+	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup>	0.39	Excellent	Excellent	-	
4	74	F	A.S.C.	0.1X4	p.o.	+	+	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>5</sup>	0.1	Excellent	Excellent	-	
5	78	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	±	±	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-	
6	55	F	A.S.C.	0.1X4	p.o.	+	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> 10 <sup>4</sup>	0.05 1.56	Excellent	Excellent	-	
7	83	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	+	+	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	0.39	Excellent	Excellent	-	
8	29	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	+	±	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-	
9	54	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	+	±	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	0.05	Moderate	Moderate	-	
10	31	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	+	±	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-	
11	27	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	+	+	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-	
12	49	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	+	+	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-	
13	25	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	±	±	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-	
14	37	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	+	+	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	—	Excellent	Excellent	-	
15	79	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	+	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup>	—	Poor	Poor	-	
16	62	F	A.S.C.	0.1X4	p.o.	+	±	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup>	—	Moderate	Poor	-	
17	70	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	+	+	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	—	Excellent	Excellent	+	nausea vomiting
18	37	F	A.S.C.	0.1X3	p.o.	±	±	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup>	—	Excellent	Excellent	-	

\* Before treatment      \*\* UTI: Criteria by the committee of UTI

\*\* Dr : Dr's evaluation

Table 3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	Remarks
						Dose gx/day	Route	Dura- tion (day)		Symp- toms*	Species	Count	MIC		
1	74	M	C.C.C. TUR-P	-	G-6	0.1x3	p.o.	5	+	<i>P. mirabilis</i> <i>C. freundii</i> <i>K. oxytoca</i> <i>K. ozaenae</i>	10 <sup>6</sup> 3x10 <sup>6</sup>	3.13 0.05 0.78 0.78	Excellent	Excellent	-
2	18	M	C.C.P. Nephrolithotomy	-	G-3	0.2x4	p.o.	5	-	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	0.78 3.13	Poor	Poor	-
3	43	F	C.C.P. Urethral stenosis	-	G-3	0.2x3	p.o.	5	-	<i>E. coli</i> <i>C. freundii</i>	10 <sup>4</sup> <10 <sup>3</sup>	12.5	Moderate	Moderate	-
4	49	M	C.C.C. TUR-P	-	G-2	0.2x3	p.o.	5	+	<i>Citrobacter</i> sp. <i>E. agglomerans</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	0.05 1.56 100	Poor	Poor	-
5	85	F	C.C.C. Bladder tumor	-	G-6	0.2x3	p.o.	5	-	<i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> /	12.5 50 /	Excellent	Excellent	-
6	54	M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	0.2x4	p.o.	5	+	<i>Alcaligenes</i> sp. <i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	100 0.05	Poor	Poor	-
7	68	M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	0.2x4	p.o.	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	6.25 50	Poor	Poor	-
8	67	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-1	0.2x4	p.o.	5	-	<i>P. fluorescens</i> <i>P. mirabilis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup>	>100 >1.56	Poor	Poor	-
9	82	M	C.C.C. B.P.H.	+	G-1	0.2x4	p.o.	5	-	<i>K. ozaenae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup>	>100 3.13	Poor	Moderate	-
10	53	M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	0.2x4	p.o.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	1.56 1.56	Poor	Moderate	-
11	76	F	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	0.2x4	p.o.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	1.56 1.56	Poor	Poor	-
12	76	M	C.C.C. TUR-P	-	G-2	0.2x4	p.o.	5	-	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> /	0.1 /	Excellent	Moderate	-
13	77	M	C.C.C. Prostatic cancer	-	G-4	0.2x3	p.o.	5	+	<i>Enterococcus</i> <i>Enterococcus</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	- -	Poor	Poor	-
14	72	M	C.C.C. Urethral stenosis	-	G-4	0.1x3	p.o.	5	-	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> /	- /	Excellent	Moderate	-

\* Before treatment

\*\* After treatment

UTI: Criteria by the committee of UTI

\*\*Dr : Dr's evaluation

Table 4 Overall clinical efficacy of AM-715 in acute simple cystitis  
3 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria		
		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed			
Bacteriuria	Eliminated	14	1	1							16 ( 88%)		
	Decreased (Replaced)				1						1 ( 6%)		
	Unchanged									1	1 ( 6%)		
Efficacy on pain on urination		16 ( 88%)			1 ( 6%)			1 ( 6%)			Case total		
Efficacy on pyuria		15 ( 83%)			1 ( 6%)			2 ( 11%)			18		
<input type="checkbox"/> Excellent					14 ( 78%)			Overall effectiveness rate					
<input type="checkbox"/> Moderate					3							17/18 ( 94%)	
<input type="checkbox"/> Poor					1								

Table 5 Overall clinical efficacy of AM-715 in complicated U.T.I.  
5 days treatment

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria	
Bacteriuria	Eliminated	4	1		5 ( 36%)	
	Decreased					
	Replaced			6	6 ( 50%)	
	Unchanged			3	3 ( 21%)	
Efficacy on pyuria		4 ( 28%)	1 ( 7%)	9 ( 65%)	Case total 14	
<input type="checkbox"/> Excellent		4 ( 29%)			Overall effectiveness rate	
<input type="checkbox"/> Moderate		1				5/14 ( 36%)
<input type="checkbox"/> Poor		9				

株は共に不変であり消失率は 91.4% (32/35) であった。投与後出現菌については、Table 7 に示すとおりで *Alcaligenes* sp. 2 株, *K. ozaenae*, *C. freundii*, *E. agglomerans*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* の各 1 株ずつであった。

#### 副作用

37例の検索例中 1例に悪心、嘔吐がみられ 2回のみ内服にて中断し、速やかに回復している。本剤の投与前後における臨床検査成績は、Table 8 に示すとく本剤の影響と思われる異常値は認めていない。

#### 考案

キノリンカルボン酸系抗菌剤は、NA をはじめとして piromidic acid (PA), PPA, MLX, cinoxacin (CINX) と数種の化合物が開発されており、そのうち NA, PA, PPA はすでに尿路感染症治療薬として多用されている。AM-715 は、多くのグラム陰性菌に対して NA, PPA, MLX より強い抗菌活性を示しており、尿路感染症への有用性が示された。

我々は 36例の尿路感染を有する患者と 1例の性器感染症患者に本剤を投与し、その臨床効果を検討した。性器

Table 6 Bacteriological response to AM-715 in U.T.I.

	Isolates	No. of strains	Eradicated ( %)	Persisted*
Simple U.T.I.	<i>E. coli</i>	14	14 (100%)	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	
	<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0 ( 0%)	1
	Sub-total	18	17 ( 94%)	1
Complicated U.T.I.	<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
	<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	
	<i>Citrobacter sp.</i>	1	1 (100%)	
	<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
	<i>E. cloacae</i>	1	0 ( 0%)	
	<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
	<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	
	<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	
	<i>Alcaligenes sp.</i>	1	1 (100%)	
	<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100%)	
	<i>K. ozaenae</i>	1	1 (100%)	
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2 ( 66%)	1
	<i>Enterococcus</i>	1	1 (100%)	
	Sub-total	17	15 ( 88%)	2
Total	35	32 ( 91%)	3	

\* Persisted: regardless of bacterial count

Table 7 Strains\* appearing after AM-715 treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains ( %)
<i>K. ozaenae</i>	1 ( 13%)
<i>C. freundii</i>	1 ( 13%)
<i>E. agglomerans</i>	1 ( 13%)
<i>Alcaligenes sp.</i>	2 ( 25%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 ( 13%)
<i>P. mirabilis</i>	1 ( 13%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 ( 13%)
Total	8

\*: regardless of bacterial count

感染症は、左急性副睾炎で1日400mgの少量3日間投与で有効であった。

本剤の効果検討対象症例よりの分離株のMICをNAおよびPPAと比較すると、*Alcaligenes sp.*, *P. fluorescens*, *K. ozaenae*以外のすべての検出菌については、2剤よりはるかにすぐれた抗菌力を示しており、ほとんどの分離株は本剤に対して高度感受性株であった。

臨床効果では、急性単純性膀胱炎では94%、複雑性尿路感染症では36%の有効率を得た。急性単純性膀胱炎

18例の内13例は1日300mg投与、5例は400mg投与であったが、成績をみると1日300mg投与で効果が充分期待できると考える。複雑性尿路感染症においては、基礎疾患を考慮すれば有効率36%はまずまずの成績である。尿路分離菌における細菌学的検討では、91.4%の除菌効果を示し、本剤の強力な抗菌活性がうかがわれる。複雑性尿路感染症の治療においては、生体側の諸因子の改善と共に本剤の投与量、投与期間について充分な検討が加えられれば治療効果は更に向上していくものと考えられる。

副作用は、37例中1例(3%)に悪心、嘔吐を認めたのみであり、これは程度も軽く投与を中止することにより症状は消失した。臨床検査値も全く異常を認めず、安全性の高い薬剤と考えられるが、いずれも3~5日間の短期投与のみの症例であり、以後は長期投与についても充分検討されなければならない。

経口剤でそれも比較的少量投与で満足のいく臨床効果が得られたことより、本剤は尿路感染症に有用であると考える。

Table 8 Changes in laboratory test results

Item	No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test result*					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
RBC	20 (100%)	10 ( 50%)		10 ( 50%)			
Hb	20 (100%)	10 ( 50%)		10 ( 50%)			
Ht	20 (100%)	10 ( 50%)		10 ( 50%)			
WBC	20 (100%)	16 ( 80%)	4 ( 20%)				
GOT	21 (100%)	21 (100%)					
GPT	21 (100%)	21 (100%)					
A1-P	21 (100%)	21 (100%)					
BUN	21 (100%)	21 (100%)					
Creatinine	21 (100%)	21 (100%)					
CRP	17 (100%)	12 ( 70%)	4 ( 23%)	1 ( 7%)			
Total	202 (100%)	163 ( 81%)	8 ( 4%)	31 ( 15%)			
Deterioration cases					0	0	

A: Within normal range  
 B: Improved  
 C: Abnormal value (no deterioration)  
 D: Abnormal value (deterioration)  
 E: Deterioration from normal range

## 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定

法。Chemotherapy 23: 1~2, 1975

- 3) 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

## CLINICAL EXPERIENCE OF AM-715 ON URINARY TRACT INFECTION

KEI MATSUOKA and KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

(Chief: Prof. KOSAKU ETO)

YUICHI SAKAI and OSAMU YOSHIKUMI

Urological Clinic, Omuta City Hospital

SHIGERU MIYAHARA

Urological Clinic, National Kurume Hospital

AM-715 was administered to 36 patients with urinary tract infection and one with genital infection. Thirty-two cases were evaluable to estimate its efficacy in UTI group.

Overall clinical efficacy of 18 patients with acute simple cystitis was excellent in 14 cases, good in 3 cases, the efficacy rate being 94% according to criteria for evaluation of efficacy of antimicrobial agents on urinary tract infections. On the other hand, overall clinical efficacy of 14 patients with complicated urinary tract infections was excellent in 4 cases, good in 1 case, the efficacy rate being 36%. . . .

Bacteriologically, there were eradication of the organisms in 32 out of 35 strains, and bacteriological efficacy rate being 91.4%.

Subjective side effect was seen in 1 case with nausea and vomiting. No significant adverse reaction was observed in clinical laboratory findings.