

新合成抗菌剤 AM-715 の研究

加藤 康道・斎藤 玲・石川 清文・上村 裕樹・小田柿栄之輔・篠原 正英

北海道大学第2内科

松宮 英視・佐藤 清

北海道大学中央検査部

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

中山 一朗

札幌鉄道病院内科

木下与四男

札幌通信病院内科

新しい quinolinecarboxylic acid 誘導体のひとつである AM-715 につき基礎的・臨床的検討を加えた結果、次の成績を得た。

1. 本院中検で分離した *E. coli*, *Klebsiella*, Indole positive *Proteus* 各 30 株と *P. aeruginosa* 45 株を用い化学療法学会標準法で本剤および MLX の抗菌力を測定した。結果は 10^6 cells/ml 接種では MLX に比べその MIC 値は 1~2 段階低く、 10^8 cells/ml で 2~4 段階低く、特に *P. aeruginosa* は 10 倍以上の差がみられ、すぐれた抗菌力を示した。Correlogram で両者の交叉耐性を検討したところ、明らかに交叉耐性を認めなかった。

2. 4 名の患者に 200 mg 経口投与し、その血中濃度と尿中排泄を検討した。

測定法は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とするディスク法で行った。血中濃度はややばらつきがみられたが、ピークは 2 時間目にあり、1 例は測定限界値以下であった。尿中には 8 時間目までに平均して投与量の 15.4% が回収された。

3. 各種内科感染症 41 例につき臨床効果と副作用を検討した。臨床的には RTI 7/12, UTI 23/27, 腸管感染症 2/2, 総計 32/41 (78.1%) に有効であった。

細菌学的には 25/31 (80.7%) に菌の消失をみた。急性膀胱炎 19 例は全例臨床的にも細菌学的にも有効であった。

2 例に胃腸障害の訴えがあり投与中止により消失した。投与前後の血液、肝・腎機能には特記すべき異常を認めなかった。

以上検討を加えたが、尿路感染症での有効率の高い点が注目された。

はじめに

AM-715 は杏林製薬中央研究所で開発された新しい合成抗菌剤であり、nalidixic acid などと同様に quinolinecarboxylic acid 誘導体であるが、Fig. 1 のごとく 6 位にフッ素、7 位にピペラジンを有し、極めて高い抗菌活性を示し、特に従来の同系剤では阻止できなかったグラム陽性菌にも有効といわれる¹⁾。

今回、本剤について 2, 3 の基礎的ならびに臨床検討を行ったので報告する。

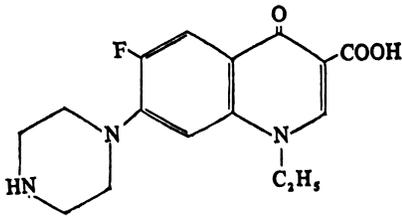
I. 基礎的検討

臨床分離菌に対する抗菌力

実験方法

北大中検にて臨床材料から最近分離した *E. coli* 30 株、*Klebsiella* 30 株、Indole positive *Proteus* 30 株、*P. aeruginosa* 45 株を用い、寒天平板を用いる化学療法学会標準法で AM-715 および miloxacin (以下 MLX と略す。) に対する MIC 値を測定した。接種菌量は 10^6 cells/ml および 10^8 cells/ml の 2 種とした。

Fig. 1 Chemical structure of AM-715



Code number: AM-715

Chemical name: 1-Ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid

M.F.: C₁₆H₁₈O₃N₃F

M.W.: 319.33

実験結果

結果は Table 1 に示した。

AM-715 の MIC 値は、いずれの菌種に対しても極めて低い値を示し、また MLX のそれに比べ 2~3 段階低かった。特に *P. aeruginosa* に対しては 10⁶, 10⁸ cells/ml とともに MLX に比べ 4 段階 (16 倍) 以上の差がみられた。またいずれの菌種でも特に 10⁸ cells/ml 接種時は著明な差がみられた。*E. coli*, Indole positive *Proteus* に対しては両者とも MIC 値分布の幅がせまく、感受性は極めて均

質であったが、*Klebsiella*, *P. aeruginosa* では分布にかなり幅がみられた。しかしながらいずれも比較的低い MIC 値を示し、100μg/ml ないしそれ以上の MIC 値の株は AM-715 ではみられなかった。

この成績を用い、AM-715 と MLX の交叉感受性を相関図を用いて検討したが、いずれの菌種においても両者間には明らかな交叉耐性をみとめなかった (Fig. 2, 3)。

II. 吸収・排泄

ヒトにおける経口投与時の血中濃度と尿中排泄

検討対象と方法

著明な腎および肝障害のない 4 例に 200 mg 1 回食前に経口投与し、以後 8 時間まで血液および尿を採取し、尿量を測定し、その一部を試料にした。

測定は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とし、DST 培地 (変法 Müller-Hinton Agar) を用いる研究会指定の方法で行った。ただしカップ法の代りにディスク法 (Whatman AA ディスク (径 6 mm)) で行い、試料は 20μl ずつ含有させた。標準曲線は 1/15 Mol. リン酸緩衝液 pH 7.0 および Monitrol I を用いて作製した。尿の希釈にも上記リン酸緩衝液で 10~20 倍に希釈し測定した。

検討成績

結果は Fig. 4 Table 2, 3 に示した。

標準曲線はリン酸緩衝液, Monitrol 希釈とも 10~0.6

Table 1 Susceptibility of bacteria to AM-715 and Miloxacin

			μg/ml												
			No. of Strains	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 ⁶	<i>E. coli</i>	AM-715	30	22	7					1					
		MLX				23	6							1	
	<i>Klebsiella</i>	AM-715	30	.5	13	9	1	2							
		MLX			6	9	8	4	2					1	
	<i>Proteus indole(+)</i>	AM-715	30	24	5	1									
		MLX			20	9	1								
<i>P. aeruginosa</i>	AM-715	45		5	16	13	7	4							
	MLX					1			12	14	5		3		
10 ⁸	<i>E. coli</i>	AM-715	30		29						1				
		MLX						27	2					1	
	<i>Klebsiella</i>	AM-715	30		2	11	11	4			2				
		MLX								15	14			1	
	<i>Proteus indole(+)</i>	AM-715	30				4	15	9	2					
		MLX						30							
<i>P. aeruginosa</i>	AM-715	45			4	21	8	8	4						
	MLX								1	17	18	6	3		

Fig. 2 Correlogram between AM-715 and MLX

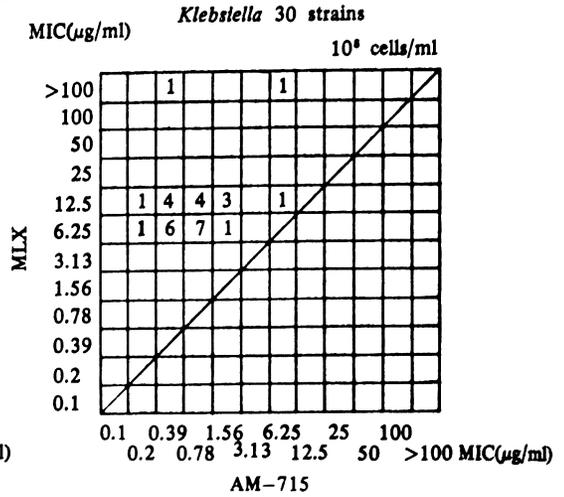
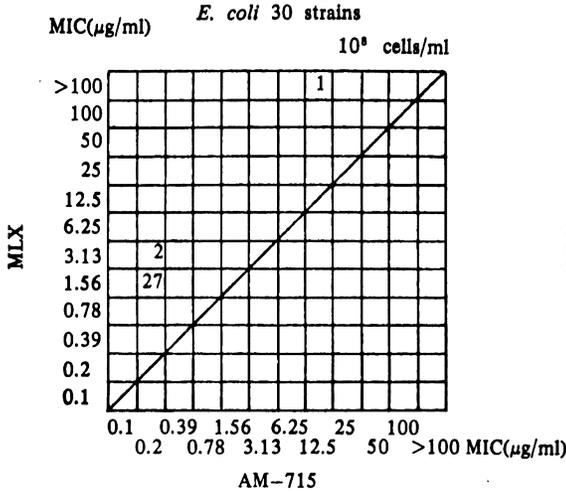


Fig. 3 Correlogram between AM-715 and MLX

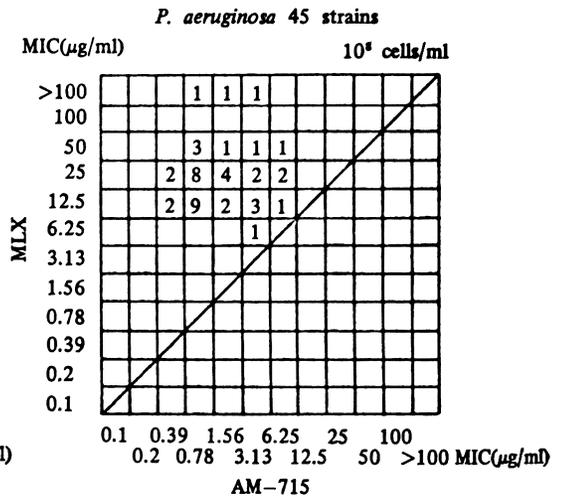
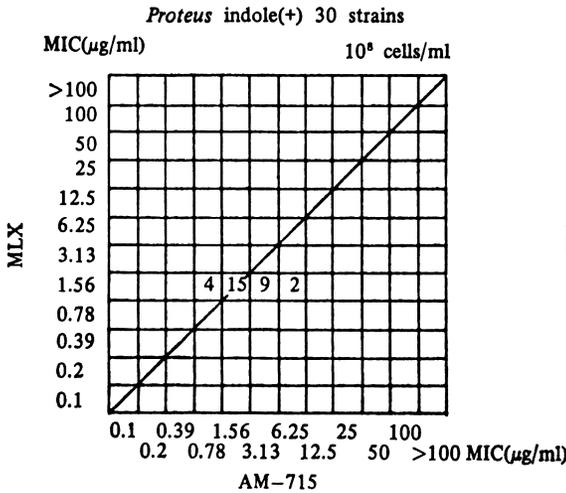


Table 2 Serum concentration of AM-715 in four patients following 200 mg oral administration

	1/2	1	2	4	6	8 hrs
A	0.92	0.71	2.0	0.5	0.31	θ
B	θ	θ	0.43	0.40	0.32	0.29
C	θ	0.31	0.48	0.33	θ	θ
D	θ	θ	θ	θ	θ	θ

θ ≤ 0.3 μg/ml

μg/ml までは、ほぼ直線となる。

200 mg 投与後の血中濃度は症例によりかなり差がみられたが、投与後2時間目にピークとなり、以後次第に低下した。測定感度がやや低いため1例(D)では終始測定限界(≤0.3 μg/ml)以下であったが、3例平均で0.97 μg/mlのピーク値となった。

1例では8時間目にもなお0.29 μg/mlの濃度を示していた。

また、8時間までの尿中排泄量はやはり個人差がみられたが、平均30.8 mgで投与量の15.4%であった。尿中濃度は2~4時間目が高く、215~73 μg/mlであった。

Fig. 4 Standard curve of AM-715

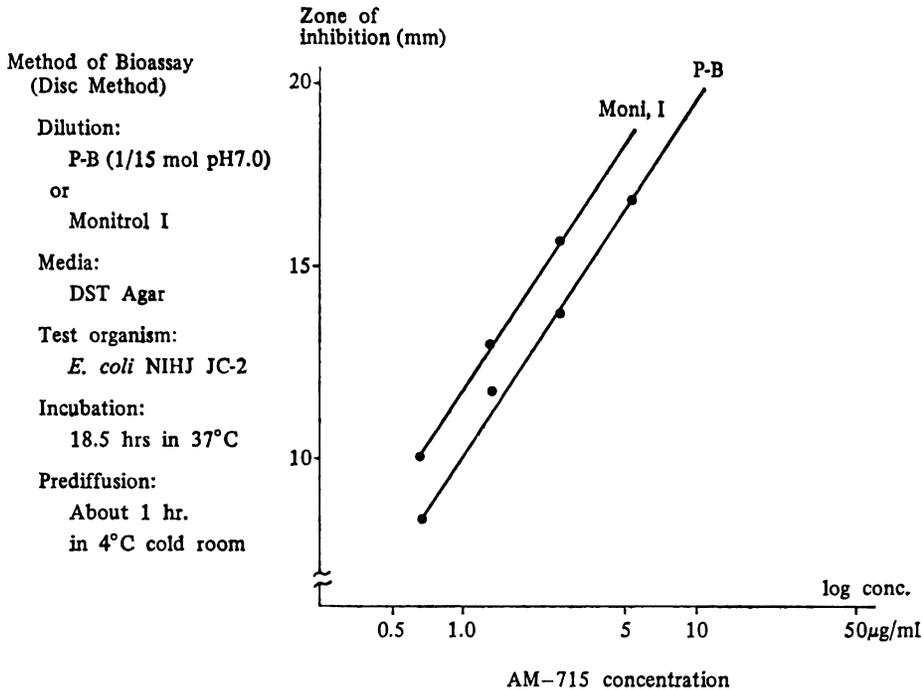


Table 3 Urinary concentration, recovery and percentage of AM-715 following 200 mg oral administration

	0-2	2-4	4-6	6-8	total(%)
A	43µg/ml 4.3 mg	215 10.8	195 13.7	33 0.4	39.2(19.2)
B	θ	θ	46 15.0	29 5.8	20.8(10.4)
C	24 8.9	73 16.1	24 10.8	16 6.4	42.2(21.1)
D	θ	85 11.9	28 2.5	45 6.8	21.2(10.6)
					30.8(15.4)

血中濃度の高い例では尿中排泄量も多い傾向がみられた。

III. 臨床成績

検討対象と方法

当科関連病院ならびに当院における各種の内科感染症41例につき、本剤を100~200 mgを1日主として3回経口投与し、細菌学的ならびに臨床効果を検討し、また投与前後の各種臨床検査値の変動を調べた。

症例内訳は呼吸器感染12例(咽頭炎2例, 気管支炎10

例), 尿路感染症27例(急性膀胱炎19例, 慢性膀胱炎7例, 腎盂炎1例)および急性腸炎2例である。なお糖尿病, 循環器疾患などの各種の基礎疾患をもつ例が多かった。投与前, 検出菌は呼吸器感染では正常細菌叢で不明な例が多かったが, *H. influenzae*, *Staphylococcus*などが検出された。

尿路感染症では, 急性症では *E. coli* が大多数であったが, 慢性症では *Enterobacter*, *S. faecalis*, *Proteus*, *Citrobacter* などさまざまであった。

検討成績

結果は Table 4, 5 に示した。

薬剤投与量は呼吸器感染および慢性尿路感染では200 mg 1日3回が主体で, 急性膀胱炎では100 mg 1日3回が大部分である。投与期間は最短2日から最長14日におよぶが, 5~7日間投与のものが最も多かった。

効果は呼吸器感染症では細菌学的に菌消失をみたもの3例, 菌交代1例, 不明8例であり, 臨床的には著効1例, 有効6例, やや有効4例, 無効1例であり, 尿路感染症では細菌学的に菌消失22例, 減少1例, 菌交代3例, 不変1例であり, 臨床効果は著効19例, 有効4例, やや有効3例, 無効1例であった。また腸管感染症の2例は有効であった。

Table 4-1 Clinical summary of AM-715 on RTI

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect		Dose (mg) X times	Days	Response		Side effect
					Before	After			Bacteriological	Clinical	
1	43	F	Pharyngitis acuta	Hyperthyroidism	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	100X3	5	Cured	Good	-
2	54	F	Pharyngitis acuta	-	ND	<i>Staphylococcus</i>	200X3	2	Unknown	Poor	G.I. disturbance ^{a)}
3	70	F	Bronchitis acuta	Angina pectoris	Normal flora	Normal flora	100X3 200X3	5 2	Unknown	Fair	-
4	28	M	Bronchitis acuta	-	Normal flora	-	200X3	5	Unknown	Good	-
5	31	F	Bronchitis acuta	Anemia	ND	-	200X3	10	Unknown	Good	-
6	34	M	Bronchitis acuta	-	Normal flora	Normal flora	200X3	11	Unknown	Fair	-
7	25	F	Bronchitis acuta	-	Normal flora	-	200X3	7	Unknown	Good	-
8	42	F	Bronchitis acuta	-	Normal flora	ND	200X3	5	Unknown	Fair	G.I. disturbance ^{b)}
9	46	F	Bronchitis acuta	-	<i>S. faecalis</i> <i>H. influenzae</i>	-	200X3	7	Cured	Good	-
10	29	F	Bronchitis acuta	-	Normal flora	Normal flora	200X3	14	Unknown	Fair	-
11	54	F	Bronchitis chronica	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i>	Normal flora	200X3	7	Cured	Excellent	-
12	69	F	Bronchitis chronica	Bronchiectasia	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>P. maltophilia</i>	200X3	14	Replaced	Good	-

a) G.I. disturbance disappears after discontinuation of the drug.

b) G.I. disturbance disappears after discontinuation of the drug and then administration of gastric agent.

Table 4-2 Clinical summary of AM-715 on UTI

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect		Dose (mg) X times	Days	Response		Side effect
					Before	After			Bacteriological	Clinical	
13	38	F	Cystitis acuta	Essential hypertension Chronic gastritis	<i>E. coli</i>	10 ⁶	100X3	7	Cured	Good	-
14	48	F	Cystitis acuta	-	<i>E. coli</i>	2X10 ⁵	100X3	4	Cured	Excellent	-
15	78	F	Cystitis acuta	Diabetes mellitus Cerebral apoplexy	<i>E. coli</i>	10 ⁶	100X3	5	Cured	Excellent	-
16	39	F	Cystitis acuta	-	<i>E. coli</i>	2X10 ⁵	100X3	3	Cured	Excellent	-
17	50	F	Cystitis acuta	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	10 ⁵	100X3	4	Cured	Excellent	-
18	39	F	Cystitis acuta	-	<i>E. coli</i>	10 ⁶	100X3	3	Cured	Excellent	-
19	72	F	Cystitis acuta	Diabetes mellitus Cholelithiasis	<i>E. coli</i>	10 ⁷	100X3	7	Cured	Excellent	-
20	43	F	Cystitis acuta	Diabetes mellitus Essential hypertension	<i>E. coli</i>	10 ⁵	100X3	5	Cured	Excellent	-
21	51	F	Cystitis acuta	-	<i>E. coli</i>	10 ⁶	100X3	4	Cured	Excellent	-
22	41	F	Cystitis acuta	-	<i>E. coli</i>	10 ⁵	100X3	4	Cured	Excellent	-
23	48	F	Cystitis acuta	-	<i>E. coli</i>	10 ⁵	100X3	3	Cured	Excellent	-
24	48	F	Cystitis acuta	-	<i>E. coli</i>	10 ⁵	100X3	3	Cured	Excellent	-
25	70	F	Cystitis acuta	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	10 ⁶	100X3	5	Cured	Excellent	-
26	73	M	Cystitis acuta	Diabetes mellitus Essential hypertension Diabetes nephropathy	<i>S. faecalis</i> <i>E. agglomerans</i>	10 ⁷	100X3	5	Cured	Good	-
27	64	F	Cystitis acuta	Diabetes mellitus Cerebral thrombosis Hypertension	<i>E. coli</i>	10 ⁵	100X3	2	Cured	Excellent	-
28	53	F	Cystitis acuta	Diabetes mellitus Essential hypertension	<i>E. coli</i>	10 ⁵	100X3	5	Cured	Excellent	-
29	52	M	Cystitis acuta	Diabetes mellitus Prostatitis acuta	<i>S. aureus</i>	10 ⁵	100X3	5	Cured	Excellent	-
30	56	F	Cystitis acuta	Diabetes mellitus Cerebral thrombosis Essential hypertension	<i>E. coli</i>	10 ⁵	100X3	5	Cured	Excellent	-
31	19	F	Cystitis acuta	Chronic nephritis	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷	100X3	7	Decreased	Good	-
32	60	F	Cystitis chronica	Parkinson's syndrome Cerebral arteriosclerosis Coronal arteriosclerosis	<i>C. freundii</i>	10 ⁶	100X3	7	Cured	Good	-

UTI (1)

Table 4-2 Clinical summary of AM-715 on UTI
UTI (2)

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect		Dose (mg) X times	Days	Response		Side effect
					Before	After			Bacteriological	Clinical	
33	75	F	Cystitis chronica	Myocardial infarction Rheumatoid arthritis	<i>E. cloacae</i> <i>S. liquefacians</i> 10 ⁶	-	100X3	7	Cured	Excellent	-
34	71	F	Cystitis chronica	Diabetes mellitus Hypertension	<i>E. agglomerans</i> 10 ⁶ <i>S. faecalis</i> 10 ⁵	-	100X3	7	Not-changed	Poor	-
35	58	M	Cystitis chronica	Cerebral arteriosclerosis Parkinson's syndrom	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵	-	100X3	5	Cured	Excellent	-
36	75	F	Cystitis chronica	Cerebral apoplexy	<i>E. coli</i> 10 ⁵	<i>Enterococcus</i> 10 ⁵	X3	7	Replaced	Fair	-
37	72	F	Cystitis chronica	Diabetes mellitus Cerebral arteriosclerosis Bladder stone	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵	<i>P. aeruginosa</i>	200X2 200X4	1 10	Replaced	Fair	-
38	64	F	"	Essential hypertension	<i>P. yueugaris</i> 10 ⁵	<i>S. faecalis</i>	200X3	7	Replaced	Fair	-
39	54	F	Pyelonephritis acuta	-	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵ <i>C. freundii</i>	-	100X3	7	Cured	Excellent	-

Table 4-3 Clinical summary of AM-715 on ITI

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect		Dose (mg) X times	Days	Response		Side effect
					Before	After			Bacteriological	Clinical	
40	39	M	Enteritis acuta	-	Normal flora		200X3	4	Unknown	Good	-
41	23	F	Enteritis acuta	-	Normal flora		200X3	4	Unknown	Good	-

Table 5 Bacteriological and clinical response by the type of infections

Diagnosis	No. of cases	Bacteriological response				Clinical response			
		Cured	Decreased (Replaced)	No-changed	Unknown	Excellent	Good	Fair	Poor
Pharyngitis acuta	2	1			1		1		1
Bronchitis acuta	8	1			7		4	4	
Bronchitis chronica	2	1	(1)			1	1		
Cystitis acuta	19	18	1			16	3		
Cystitis chronica	7	3	(3)	1		2	1	3	1
Pyelonephritis acuta	1	1				1			
Enteritis acuta	2				2		2		
Total	41	25	5	1	10	20	12	7	6
		Rate of elimination 25/31 (80.7%)				Effectiveness 32/41 (78.1%)			

全例を通し、細菌学的効果は 25/31(80.7%)、減少を含めると 26/31 (83.4%)、臨床効果は 32/41(78.1%) となった。なお急性膀胱炎 19例は細菌学的にも臨床的にも有効で、すぐれた効果を示した。

なお 2 例で胃腸障害の訴えがみられたが、投与中止により消失した。

上記各症例につき、AM-715 投与前後の臨床検査値の変動をみた。肝機能 (AL-P, GOT, GPT, 総ビリルビン値)、腎機能 (BUN, Creatinine 値)、血液 (RBC, Hb, Ht, WBC, 好酸球数, 血小板数) などであるが、代表的なものを Table 6 に示した。上記各検査で有意の変動を示した症例はみられなかった。

IV. 考案と総括

Quinolonecarboxylic acid 系薬剤は nalidixic acid 以後も開発が進んでいるが、AM-715 は我国で開発された薬剤でフッ素を持つ点が特異であり、従来の同系剤に比べ抗菌スペクトルも広く、また抗菌力も著るしく増強している。特に従来のものに比べ *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus* などにも 0.2~0.3 µg/ml 程度の MIC 値を示し、またグラム陰性桿菌に対するそれも NA の数 10 倍、MLX に比べても数倍低い値を示している。本研究でも臨床分離の *E. coli*, *Klebsiella*, Indole positive *Proteus* に対し MLX の数倍、*P. aeruginosa* に対しては 10 数倍程度の強い抗菌力を示した。また接種菌量の多い場合に差が大きかった。これらの菌種に対する MIC 値は比較的均質であり、感受性値分布の幅はせまく、100 µg/ml 以上の高度耐性菌は極めて少なかった。また MLX との交叉耐性を検討したが、両者間に明らかな交叉性は認めなかった。しかし両者の感受性値分布がせまいため、確実ではない。

本剤をヒトに経口投与した場合、投与量により dose-response がみられ、血中半減期は 3.7~4.0 時間であるという。また尿中排泄量は 8 時間で投与量の 30~35% 程度のものである。

臨床例で著明な肝・腎障害のない 4 症例を選び空腹時に 1 回経口投与した場合、血中濃度にはかなり個人差がみられ、ピーク値も 2.0 µg/ml から測定限界以下と差があり、また年齢による影響のためかもしれない。尿中排泄も個人差がみられたが、2 例は約 20% と多く、他の 2 例では 10% 程度であった。本剤は肝その他で一部代謝をうけ排泄されるが、尿では約 1/3 弱が代謝物であり、そのうち 3 位の oxo 体 (M-1) が主要なものであるという。しかしこれらの代謝物もある程度の抗菌力を示すので、実際上はあまり問題とはならぬと考える。また糞中には 90% 以上が原物質のまま排泄されるという。

上記の特徴から考えて、本剤は主として尿路、胆道・腸管感染症が適応と考えられる。各種の内科感染症 41 例に本剤を投与した結果、細菌学的に 80.7%、臨床的に 78.1% の有効率をえた。特に急性尿路感染症では 20 例全例が有効であり、また 19 例に菌の消失、1 例で減少をみた。しかし他剤と同様、慢性症には有効率がやや低かった。また呼吸器感染でも例数は少ないが、有効率はやや低い印象をうけた。これは本剤の臨床使用成績の全国集計とも一致する傾向であった。

Quinolonecarboxylic acid 系薬剤は各種の消化器障害、神経症状、白血球減少、発疹・発熱・好酸球増加などのアレルギー症状のほか、まれに腎・肝障害が報告されているが、胃腸障害をのぞきその頻度は比較的 low 使いやすい。本剤も全国集計では胃部不快感、悪心、食欲不振、下痢などが全例の 2.9% にみられたほかは、めまいなど神経症状が 0.9% 弱、アレルギーその他 0.9% 強であり、全体

Table 6 Laboratory findings of 41 patients before and after AM-715 treatment (1)

Case No.	Name	Age	Sex	RBC (X 10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Eosinophils (%)		Platelet (X 10 ⁴)		s-GOT (u)		s-GPT (u)		ALP (u)		Total-Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
				A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	H. S.	43	F	364	380	11.1	11.7	30.1	32.4	4600	5400	6	2	13.9	10.3	11	13	11	9	4.5	5.1	0.7	0.8	10.4	10.6	0.88	0.84
2	H. T.	54	F	407	416	12.4	12.9	35.9	37.1	5700	5700	0	0	29.0	31.6	15	17	11	12	7.2	6.9	-	-	6.0	7.0	0.7	0.7
3	S. K.	70	F	432	432	13.4	13.4	38.6	39.3	7700	7600	1	0	17.2	26.5	15	20	9	10	10.6	10.1	-	-	12.0	9.0	1.0	0.8
4	H. T.	28	M	556	567	16.2	16.7	46.1	47.7	6800	7000	0	2	26.6	24.5	15	15	12	12	6.6	7.1	-	-	15.0	14.0	1.0	1.1
5	T. K.	31	F	451	456	10.5	11.4	31.9	34.4	4600	4700	1	0	23.0	27.0	13	16	8	12	4.9	4.6	-	-	9.0	12.0	0.9	0.7
6	S. K.	34	M	455	463	14.1	14.4	40.3	41.1	6000	5300	2	3	27.0	27.0	20	16	12	19	5.5	5.5	-	-	28.0	22.0	1.1	0.9
7	A. K.	25	F	461	-	13.1	-	38.2	-	5400	-	0	0	18.0	-	16	-	13	-	5.7	-	-	-	15	-	0.7	-
8	T. S.	42	M	524	516	15.2	15.0	43.1	42.3	9800	12500	0	0.5	45.6	43.0	15	21	11	12	11.2	11.4	-	-	14.0	15.0	0.9	1.1
9	T. Y.	46	F	420	433	13.3	13.4	38.2	39.0	6000	6200	0	3	31.0	25.5	12	15	17	14	5.4	5.8	-	-	13.0	11.0	-	-
10	S. N.	29	F	452	455	12.3	12.3	36.5	36.1	9400	7900	1	0	38.0	42.0	12	14	10	21	6.6	7.5	-	-	9.0	10.0	0.8	0.7
11	K. Y.	54	F	404	399	12.9	12.9	37.4	36.8	11400	8000	4	0	20.0	13.0	33	27	16	12	10.6	10.9	-	-	12.0	14.0	0.9	0.8
12	S. S.	69	F	387	399	11.8	12.1	35.2	36.5	3900	5000	3	1	24.5	14.0	17	16	12	11	7.6	8.3	-	-	20.0	22.0	0.7	0.8
13	S. Y.	38	F	422	415	12.6	12.6	37.5	36.6	6300	5000	0	0	26.5	22.5	14	13	11	9	6.4	5.9	-	-	11.0	13.0	0.7	0.6
14	A. H.	48	F	496	500	15.4	15.6	42.2	41.8	7700	6500	1	2	15.4	17.0	11	12	15	16	5.0	5.5	0.6	0.6	10.0	10.0	0.65	0.62
15	Y. S.	78	F	424	415	14.0	14.0	40.1	40.0	7600	6900	1	2	17.2	20.5	19	20	22	26	6.0	5.6	0.7	0.6	11.2	10.5	0.77	0.69
16	K. M.	39	F	490	501	15.0	15.0	41.7	41.9	8000	6800	2	2	16.7	15.0	17	18	22	20	5.0	5.0	0.6	0.6	10.5	10.0	0.61	0.66
17	S. T.	50	F	481	477	14.8	15.0	42.0	41.5	8500	7600	2	2	16.5	22.0	18	21	21	24	6.0	5.6	0.5	0.6	11.2	10.0	0.78	0.66
18	M. M.	39	F	465	478	14.3	14.3	41.2	41.5	8200	6800	1	1	17.5	19.0	15	18	14	13	5.2	5.5	0.6	0.5	10.0	10.0	0.72	0.69
19	H. T.	72	F	428	437	13.0	13.4	36.6	37.4	7800	8500	10	2	15.2	16.2	22	14	9	5	11.0	12.0	0.9	0.7	16.1	12.7	0.79	0.74
20	S. N.	43	F	471	431	11.3	10.7	32.6	30.5	7100	8700	4	1	28.0	16.7	16	10	14	8	4.5	4.6	1.0	1.1	12.0	11.0	0.81	0.66
21	S. T.	51	F	463	491	14.5	14.7	40.3	40.2	7900	7100	1	2	15.5	18.0	20	18	17	21	6.0	5.0	0.5	0.6	12.0	11.0	0.69	0.71

Table 6 Laboratory findings of 41 patients before and after AM-715 treatment (2)

Case No.	Name	Age	Sex	RBC (X10 ⁶)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Eosinophils (%)		Platelet (X10 ⁴)		s-GOT (u)		s-GPT (u)		Al-P (u)		Total-Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
22	N. S.	41	F	481	472	15.0	15.0	40.1	40.2	8400	6900	1	2	18.0	22.0	16	18	14	16	5.0	5.0	0.5	0.5	10.0	10.0	0.69	0.71	
23	A. H.	48	F	439	453	14.0	14.1	39.7	39.8	7800	6600	2	1	16.0	17.0	11	13	12	14	5.0	5.0	0.6	0.6	10.0	10.0	0.72	0.65	
24	T. K.	48	F	490	481	15.1	15.0	42.2	42.0	8100	7400	1	2	18.0	15.0	15	14	10	14	5.0	5.0	0.6	0.5	10.0	10.0	0.66	0.70	
25	M. T.	70	F	416	430	14.1	14.3	40.1	40.0	8200	6900	1	2	16.5	18.0	18	20	26	24	6.0	5.0	0.6	0.5	12.0	12.0	0.73	0.75	
26	K. S.	73	M	450	438	13.7	12.9	38.8	36.4	8700	9600	3	2	22.0	24.9	14	15	12	11	6.8	6.2	1.0	0.9	34.8	29.8	2.5	2.34	
27	I. M.	64	F	447	441	14.5	14.3	38.1	39.1	5200	5200	0	2	22.0	20.1	24	25	29	24	5.6	6.4	1.0	0.8	11.9	10.3	0.97	0.88	
28	S. M.	53	F	432	457	12.8	13.3	35.8	37.4	6400	7500	0	1	23.5	29.6	14	17	9	15	6.4	8.1	1.2	1.0	12.6	13.7	0.81	0.67	
29	N. H.	52	M	470	453	15.0	14.9	44.3	41.9	13200	8000	0	4	29.6	25.1	15	25	17	37	7.8	4.9	1.0	1.0	20.8	11.2	0.86	0.9	
30	H. K.	56	F	424	431	13.5	13.7	36.9	38.0	5900	6400	1	4	25.6	24.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	I. S.	19	F	504	-	13.4	-	38.5	-	5700	-	6	-	23.0	-	11	-	8	-	4.9	-	-	-	17	-	0.8	-	
32	N. M.	60	M	409	402	14.1	15.0	39.4	40.0	6200	7500	0	0	14.7	15.8	23	25	15	24	5.8	6.1	0.9	0.9	17.6	15.4	0.96	0.73	
33	N. S.	75	F	384	378	9.8	9.7	29.1	28.4	8000	8600	1	3	15.4	15.7	23	20	9	8	6.1	6.5	0.9	0.9	15.4	20.0	1.14	1.24	
34	I. H.	71	F	245	259	7.0	7.1	21.3	21.2	14100	7400	3	0	32.7	37.3	14	15	6	6	5.8	5.4	0.4	0.5	29.4	23.3	1.91	1.46	
35	N. M.	58	M	371	383	13.0	13.6	36.1	37.8	8400	5100	1	1	16.6	16.8	17	26	15	20	4.2	5.8	0.8	0.9	13.0	15.1	0.8	0.7	
36	A. H.	75	F	381	373	10.0	10.3	33.0	32.2	7800	6200	0	0	27.9	14.5	18	27	15	16	7.7	6.3	-	-	17.0	15.0	1.1	0.8	
37	N. M.	72	F	388	414	11.7	11.9	34.2	36.2	6600	8100	-	-	22.6	19.9	15	35	11	22	3.9	6.0	-	-	14.0	19.0	0.8	0.6	
38	M. T.	64	F	403	433	11.7	12.4	37.1	38.7	4600	4400	0	1	26.1	23.3	46	39	26	26	14.0	13.8	-	-	13.0	13.0	1.1	1.1	
39	I. T.	54	F	344	386	10.5	12.0	30.6	34.0	7100	8800	0	0	25.9	16.0	20	16	11	7	4.0	4.0	0.9	1.1	7.1	9.3	0.80	0.71	
40	U. N.	39	M	505	494	16.4	15.9	46.6	44.7	5500	5800	0	0	31.5	37.0	20	17	16	19	10.5	10.2	-	-	17.0	14.0	1.2	1.0	
41	O. T.	23	M	497	496	15.7	15.3	45.1	43.3	12700	5600	1	5	24.0	23.5	15	16	9	10	6.5	6.1	-	-	17.0	18.0	1.7	1.0	

として4.7%と比較的頻度は低く、しかも高度のものは少なかった由である²⁾。本研究でも2例に胃腸障害がみられたほかは特記すべきものはなく、また臨床検査値の異常もみられなかった。しかしこの点については今後さらに症例を増加して検討をすすめる必要がある。

文 献

- 1) 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 & Chemoth.* 17: 103~108, 1980
- 2) 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

STUDIES ON AM-715, A NEW SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENT

YASUMICHI KATOH, AKIRA SAITOH, KIYOFUMI ISHIKAWA, HIROKI UEMURA,
EINOSUKE ODAGAKI and MASAHIDE SHINOHARA

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

HIDEMI MATSUMIYA and KIYOSHI SATOH

Central Clinical Laboratory, School of Medicine, Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Railway Hospital

YOSHIO KINOSHITA

Sapporo Teishin Hospital

Experimental and clinical evaluations on AM-715, a new quinolinecarboxylic acid derivative, were carried out, and the following results were obtained.

1. Antibacterial activities (MICs) of AM-715 and MLX were determined by the standard method of the Japanese Society for Chemotherapy against each 30 strains of *E. coli*, *Klebsiella* and indole positive *Proteus* and 45 strains of *P. aeruginosa* isolated from clinical materials. MICs of AM-715 were 2~4 folds superior to those of MLX with both inoculum size of 10^8 and 10^9 cells/ml. Especially, MIC of AM-715 against *P. aeruginosa* was lower than 1/10 of that of MLX. No cross resistance between AM-715 and MLX was observed.

2. Serum concentration and urinary recovery of AM-715 were evaluated following an oral administration of 200mg to 4 patients at fasting. Bioassay of the concentration was performed by the disc method using *E. coli* NIHJ JC-2 as the test organism. Peak of serum concentration was obtained at 2 hours after administration, although a little variation was observed. In one case, serum concentration was less than the assay limit. Mean urinary recovery within 8 hours was 15.4% of the dose.

3. Clinical efficacy of AM-715 in 41 cases of infectious diseases was evaluated. AM-715 was effective in 7 of 12 cases of respiratory tract infections, in 23 of 27 cases of urinary tract infections and in 2 of 2 cases of intestinal infections. As a whole, AM-715 was effective in 32 of 41 cases (78.1%). Eradication of bacteria was noted in 25 of 31 cases (80.7%). Especially, AM-715 was clinically and bacteriologically effective in all of 19 cases of acute cystitis.

4. Two cases complained of gastrointestinal disturbance, which disappeared after withdrawal of administration. No abnormal results were obtained in laboratory findings.

High efficacy rate of AM-715 in urinary tract infections was noticed.