

泌尿器科領域における AM-715 の臨床効果

富永 登志・塚田 修・岸 洋一・河辺 香月・新島 端夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

西 村 洋 司

三井記念病院泌尿器科

宮 下 厚

三楽病院泌尿器科

斎 藤 功

東京共済病院泌尿器科

浅 野 美 智 雄

東京都立豊島病院泌尿器科

弓 削 順 二

東京都職員共済組合青山病院泌尿器科

松 村 敏 之

関東労災病院泌尿器科

新しく開発された nalidixic acid 類縁化合物である AM-715 について、試験管内抗菌力ならびに臨床的検討を加えた結果、以下の結論を得た。

1. 尿路由来の *E. coli*, *S. marcescens* に対する本剤の MIC 値を測定した。両菌種とも NA に比し極めて優れていた。
2. 急性単純性尿路感染症90例（膀胱炎88例，腎盂腎炎2例）に対し本剤を使用した急性単純性膀胱炎について UTI 基準合致症例77例中，著効70例有効7例で，有効率は100%であった。腎盂腎炎2例も，著効1例，有効1例で，有効率100%であった。
3. 複雑性尿路感染症38例中 UTI 基準合致症例は33例であり，著効10例，有効14例，無効9例で，有効率は73%であった。
4. 副作用としては，口内炎・口唇炎の各1例を認めた。

結 言

杏林製薬中央研究所によって開発された新しい nalidixic acid 類縁化合物 (quinolinecarboxylic acid 誘導体) AM-715 は Fig. 1 の構造式を有する。グラム陰性菌に対して強い抗菌力を持ち，NA 耐性大腸菌に対し交叉しない特長を持っており，従来の同系統薬剤に比し優れた抗菌力を示す。

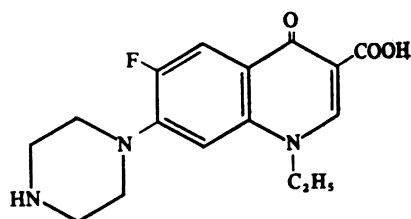
今回，われわれは本剤の提供を受け，泌尿器科領域における臨床的検討を行ない，若干の知見を得たので報告する。

方法と対象

1. *In vitro* 抗菌作用

最近，東京大学医学部泌尿器科にて尿路感染症患者よ

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.: $C_{16}H_{18}O_3N_3F$

M.W.: 319.33

り分離された、*E. coli* 28株と *S. marcescens* 98 株について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法¹⁾ に従い、接種菌量は 10^6 cells/ml および 10^8 cells/ml の一白金耳とした。対照薬としては、*E. coli* では nalidixic acid (NA) を、*S. marcescens* では NA と pipemidic acid (PPA) を選択した。

2. 臨床的検討

1979年9月より1980年2月迄に東京大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科において尿路感染症 128

例に対して本剤を使用した。その内訳は、急性単純性膀胱炎88例、急性単純性腎盂腎炎2例、慢性複雑性尿路感染症38例であった。投与方法は急性単純性膀胱炎では1日300 mg ($100\text{ mg} \times 3$) が72例、600 mg ($200\text{ mg} \times 3$) が16例で投与期間は3日間であった。急性単純性腎盂腎炎は600 mg ($200\text{ mg} \times 3$) で投与期間は5日間と7日間であった。慢性複雑性尿路感染症38例には600 mg ($200\text{ mg} \times 3$) を投与した。投与期間は、ほとんどが5日間で最長投与症例は28日間であった。1例は口唇炎のた

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli (28 strains)

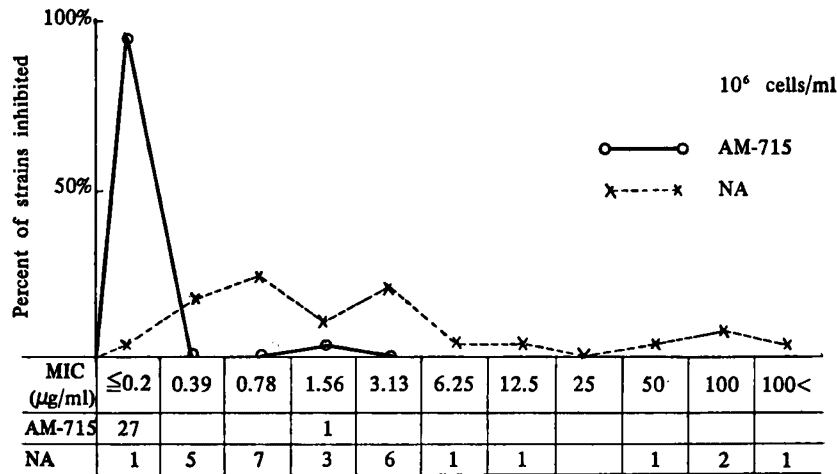
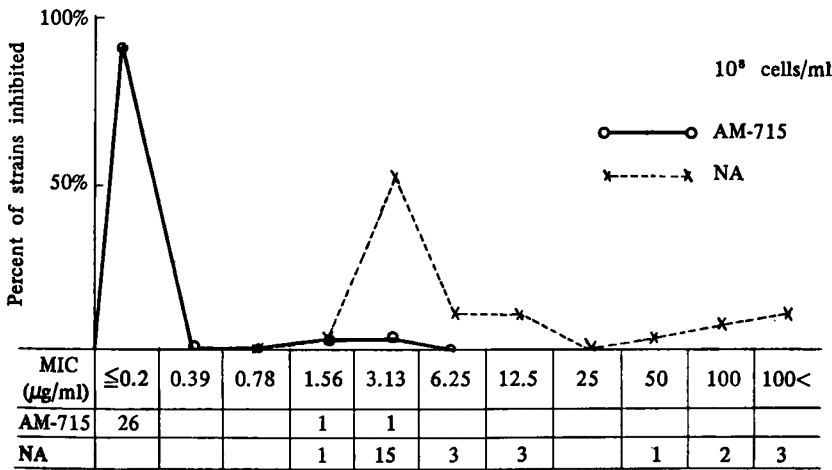


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli (28 strains)



めに3日間で中止した。効果判定はUTI薬効評価基準²⁾に準じて行なった。なお急性単純性腎盂腎炎は主治医判定とし、症状として発熱を考慮に入れて判定を行なった。

副作用の検討は128例について行ない、投与開始から終了までの自他覚的副作用の有無を観察し、血液検査の可能であった症例については、血液像、肝機能、腎機能の推移を検討した。

成績

1. In vitro 抗菌作用

E. coli 28株では、接種菌量 10^6 cells/ml の場合 Fig. 2 に示すように、AM-715 の MIC 値は27株が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で、残り1株も $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。 10^8 cells/ml 接種の場合でも AM-715 の MIC 値は26株が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で、残り2株も各々 $1.56 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 3)。NA の MIC 値は 10^6 cells/ml 接種では 0.78

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

S. marcescens (98 strains)

10^6 cells/ml

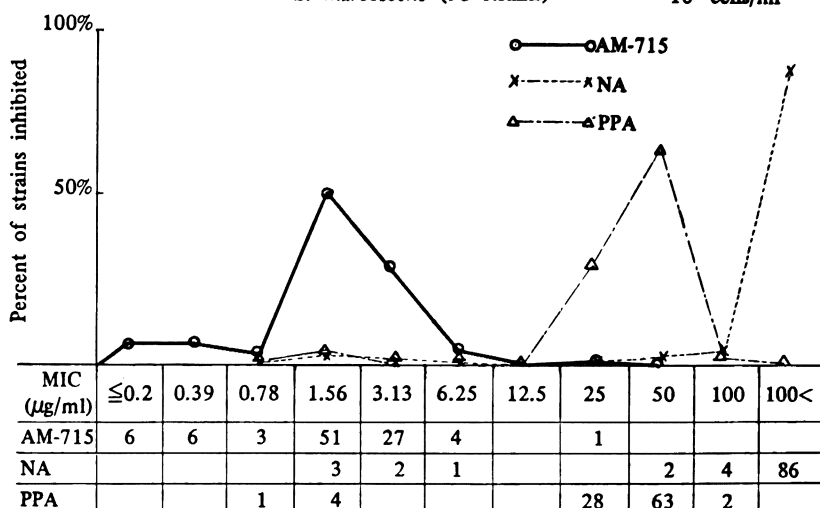


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

S. marcescens (98 strains)

10^8 cells/ml

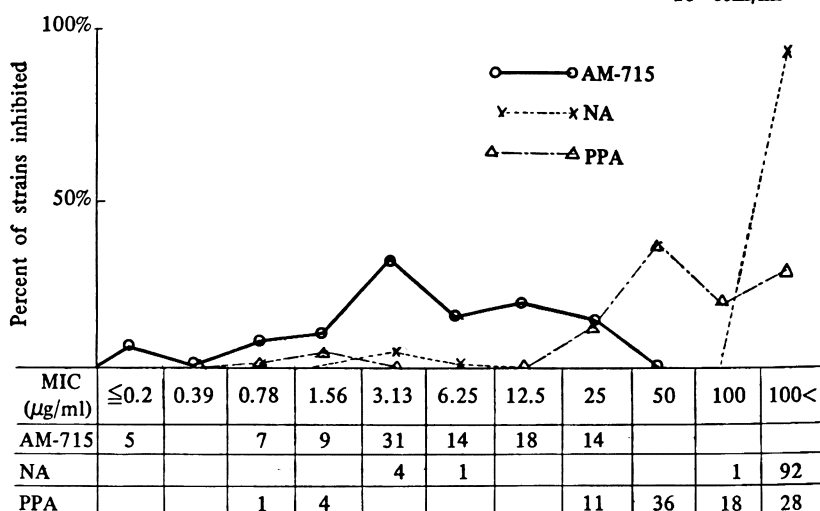


Table 1 (1) Clinical summary of simple UTI cases treated with AM-715

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect
				Dose mg × /day	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr	
1	56	F	ASC	200 × 3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
2	21	F	ASC	200 × 3	5	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
3	63	M	ASC	200 × 3	7	—	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Moder.	—
						—	—	—	—			
4	56	F	ASC	200 × 3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Moder.	—
						—	—	—	—			
5	39	F	ASC	200 × 3	3	++	++	—	—		Moder.	—
						—	—	—	—			
6	51	F	ASC	200 × 3	3	—	++	—	—		Moder.	—
						—	—	—	—			
7	35	F	ASC	100 × 3	3	—	++	—	—		Fair	—
						—	+	—	—			
8	27	F	ASC	100 × 3	3	—	+	—	—		Fair	—
						—	±	—	—			
9	37	F	ASC	200 × 3	3	+	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
10	49	F	ASC	200 × 3	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excel.	Moder.	—
						—	—	—	—			
11	26	F	ASC	100 × 3	3	—	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Excel.	—
						—	—	—	—			
12	62	F	ASC	100 × 3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
13	50	F	ASC	100 × 3	5	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
14	69	F	ASC	200 × 3	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
15	21	F	ASC	200 × 3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Moder.	Fair	—
						—	+	—	—			
16	21	F	ASC	200 × 3	3	++	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	Excel.	Moder.	—
						—	—	—	—			
17	57	F	ASC	100 × 3	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁸	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
18	52	F	ASC	100 × 3	3	+	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
19	32	F	ASC	100 × 3	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
20	41	F	ASC	200 × 3	3	++	++	<i>Proteus</i>	10 ⁴	Excel.	Moder.	—
						—	—	—	—			
21	40	F	ASC	200 × 3	3	++	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	Stoma- titis
						—	—	—	—			
22	46	F	ASC	200 × 3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
23	65	F	ASC	100 × 3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Moder.	Moder.	—
						+	—	—	—			

* Before treatment
After treatment

Table 1 (2) Clinical summary of simple UTI cases treated with AM-715

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect
				Dose mg X /day	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr	
24	48	F	ASC	100×3	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Moder.	—
						—	—	—	—			
25	29	F	ASC	100×3	3	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excel.	Excel.	—
						±	—	—	—			
26	44	F	ASC	100×3	3	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
27	30	F	ASC	100×3	3	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
28	20	F	ASC	100×3	3	+++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	±	—	—			
29	41	F	ASC	100×3	3	+++	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	Moder.	Moder.	—
						—	+	—	—			
30	48	F	ASC	100×3	3	+	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
31	48	F	ASC	100×3	3	+++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
32	27	F	ASC	100×3	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
33	52	F	ASC	100×3	3	+++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
34	30	F	ASC	100×3	3	+++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
35	33	F	ASC	100×3	3	+++	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁹	Excel.	Excel.	—
						—	+	—	—			
36	46	F	ASC	100×3	3	+++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Moder.	Fair	—
						—	—	—	—			
37	51	F	ASC	100×3	3	+++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
38	40	F	ASC	100×3	3	+++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
39	24	F	ASC	100×3	3	+++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
40	28	F	ASC	100×3	3	+++	+++	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
41	50	F	ASC	100×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
42	21	F	ASC	100×3	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Moder.	Excel.	—
						—	±	—	—			

* Before treatment
 * After treatment

Table 1 (3) Clinical summary of simple UTI cases treated with AM-715

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect
				Dose mg X /day	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr	
43	30	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
44	28	F	ASC	200×3	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
45	17	F	ASC	200×3	3	++	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
46	52	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
47	56	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
48	26	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
49	49	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
50	44	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
51	35	F	ASC	100×3	3	+	+	—	—		Excel.	—
						—	—	—	—			
52	43	F	ASC	100×3	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
53	57	F	ASC	100×3	3	+	++	<i>Citrobacter</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
54	73	F	ASC	100×3	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
55	30	F	ASC	100×3	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
56	55	F	ASC	100×3	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
57	52	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
58	28	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁸	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
59	61	F	ASC	100×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
60	23	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
61	19	F	ASC	100×3	3	++	+	<i>E. coli</i>	3×10 ⁴	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
62	59	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>E. coli</i>	2×10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
63	58	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>E. coli</i>	2×10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
64	38	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>S. epidermidis</i>	2×10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
65	23	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>S. epidermidis</i>	2×10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			

Before treatment
* After treatment

Table 1 (4) Clinical summary of simple UTI cases treated with AM-715

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect
				Dose mg × /day	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr	
66	24	F	ASC	100×3	3	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
67	46	F	ASC	100×3	3	+	+++	<i>E. coli</i>	3×10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
68	54	F	ASC	100×3	3	+	+++	<i>E. coli</i>	3×10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
69	32	F	ASC	100×3	3	++	+++	—	—		Excel.	—
						—	—	—	—			
70	34	F	ASC	100×3	3	+	+++	<i>E. coli</i>	5×10 ⁶	Moder.	Excel.	—
						—	—	—	—			
71	28	F	ASC	100×3	3	++	+++	<i>E. coli</i>	2×10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
72	42	F	ASC	100×3	3	+	+++	<i>E. coli</i>	5×10 ⁶	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
73	50	F	ASC	100×3	3	+	+++	<i>E. coli</i>	5×10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
74	30	F	ASC	100×3	3	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
75	32	F	ASC	100×3	3	++	+	—	—		Excel.	—
						—	—	—	—			
76	50	F	ASC	100×3	3	++	+	<i>E. coli</i>	3×10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
77	28	F	ASC	100×3	3	++	+	<i>E. coli</i>	5×10 ⁶	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
78	48	F	ASC	100×3	3	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
79	45	F	ASC	100×3	3	+	+++	<i>P. mirabilis</i>	3×10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
80	25	F	ASC	100×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
81	26	F	ASC	100×3	3	++	+++	<i>E. coli</i>	3×10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
82	28	F	ASC	100×3	3	+	+++	<i>E. coli</i>	2×10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
83	30	F	ASC	100×3	3	++	++	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	5×10 ⁵	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			
84	26	F	ASC	100×3	3	+	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	GPB	0×1			
85	51	F	ASC	100×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	2×10 ²		Moder.	—
						—	—	—	—			
86	63	F	ASC	100×3	3	+	+++	<i>E. coli</i>	8×10 ⁶	Excel.	Moder.	—
						—	—	—	—			
87	18	F	ASC	100×3	3	+++	+++	<i>P. mirabilis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	Excel.	Moder.	—
						—	—	—	—			
88	69	F	ASC	100×3	3	++	+++	<i>E. coli</i>	7×10 ⁷	Excel.	Excel.	—
						—	—	—	—			

* Before treatment
After treatment

μg/ml に、 10^8 cells/ml 接種では $3.13 \mu\text{g/ml}$ に peak を認め、 10^6 cells/ml 接種で 4 株、 10^8 cells/ml 接種では 6 株が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。

S. marcescens 98 株では、接種菌量 10^6 cells/ml の場合

Fig. 4 に示すように、AM-715 の MIC 値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak を認め、97 株は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、残り 1 株は $25 \mu\text{g/ml}$ であった。NA の MIC 値は $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に 6 株を認めるが、残りは $50 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、

Table 2 Overall clinical efficacy of AM-715 in acute simple cystitis

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	70	2	3	1	1					77 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Efficacy on Pain on Urination		75 (97%)			2 (3%)						Case total
Efficacy on Pyuria		71 (92%)			3 (4%)			3 (4%)			
	Excellent	70 (91%)						Overall effectiveness rate 77/77 (100%)			
	Moderate	7									
	Poor										

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	62	62 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	7	7 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	
<i>Staphylococcus sp.</i>	2	2 (100%)	
<i>Proteus sp.</i>	4	4 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	
Total	79	79 (100%)	

Table 4 Clinical summary of acute simple pyelonephritis cases treated with AM-715

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect
				Dose mgX/day	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr	
1	34	F	ASP	200X3	5	++	++	<i>E. coli</i>	10^6		Moder.	—
						—	±	—	—			
2	22	F	ASP	200X3	7	++	++	<i>E. coli</i>	10^6		Excel.	—
						—	—	—	—			

* Before treatment
* After treatment

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (1)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI	Dose (mgX /day) Duration (day)	Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect
								Species	Count	UTI	Dr	
1	76 F	CCC	—	G-4	200X3		+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excel.	Moder.	—
		Dysuria			5			—				
2	56 M	CCC	—	G-4	200X3		++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Moder.	—
		BPH			5			—				
3	85 M	CCC	—	G-4	200X3		++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excel.	Moder.	—
		BPH			5			—				
4	60 M	CCC	—	G-4	200X3		++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	Excel.	Moder.	—
		Vesical diverticulum			5			—				
5	76 M	CCC	—	G-2	200X3		+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Moder.	Excel.	—
		BPH			5			+				
6	64 F	CCP	—	G-3	200X3		+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Moder.	Excel.	—
		Renal stone			5			+				
7	83 M	CCP	+	G-1	200X3		+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Poor	Poor	GOT↑ GPT↑
		Urinary diversion			5			—	<i>P. aeruginosa</i>			
8	67 M	CCP	—	G-3	200X3		++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Excel.	Moder.	GOT↑ GPT↑ ALP↑
		Urethral stricture			5			—	<i>Candida</i>			
9	87 M	CCC	—	G-4	200X3		—	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶		Moder.	
		BPH			14			±				
10	56 M	CCC	—	G-4	200X3		++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Moder.	Moder.	—
		Bladder tumor			5			+				
11	67 M	CCC	—	G-2	200X3		++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Poor	Poor	—
		BPH			5			++	<i>S. marcescens</i>			
12	50 M	CCC	—	G-4	200X3		++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	Moder.	Moder.	—
		Neurogenic bladder			5			+				
13	39 M	CCP	—	G-3	200X3		++	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁶	Moder.	Moder.	—
		Renal stone			5			++				
14	45 M	CCP	—	G-3	200X3		++	<i>E. coli</i>	10 ⁸	Moder.	Excel.	—
		Renal stone			5			+				
15	70 M	CCC	—	G-4	200X3		+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Poor	Fair	—
		BPH			5			±	<i>P. aeruginosa</i>			
16	42 F	CCP	—	G-3	200X3		++	<i>E. coli</i>	10 ⁸	Excel.	Excel.	—
		Urethral stone			5			—				
17	34 F	CCP	—	G-6	200X3		+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Moder.	Moder.	—
		Urethral stone			5			—				
18	57 F	CCP	—	G-6	200X3		++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	Moder.	Moder.	—
		Urethral stone			5			+				
19	80 M	CCC	—	G-2	200X3		++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Moder.	Moder.	—
		BPH			5			++				
20	69 F	CCP	—	G-3	200X3		+++	<i>E. coli</i>	1X10 ⁵	Poor	Poor	—
		Urethral stone			5			+++	<i>E. coli</i>			

* Before treatment
* After treatment

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (2)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI	Dose (mgX /day) Duration (day)	Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect
								Species	Count	UTI	Dr	
21	43 M	CCP	—	G-3	200x3		++	<i>Citrobacter</i>	8x10 ⁷	Poor	Poor	—
		Hydro-nephrosis			5		++	<i>Citrobacter</i>	2x10 ⁷			
22	74 M	CCC	+	G-1	200x3		++	<i>K. pneumoniae</i>	1x10 ⁷	Moder.	Fair	—
		BPH			5		+	—				
23	44 F	CCP	—	G-3	200x3		++	<i>E. coli</i>	1x10 ⁷	Poor	Poor	—
		Urenal stone			5		++	<i>E. coli</i>	8x10 ⁵			
24	74 M	CCC	+	G-1	200x3		++	<i>P. fluorescens</i>	1x10 ⁷	Moder.	Fair	—
		BPH			5		+	—				
25	72 M	CCC	+	G-1	200x3		+	<i>P. mirabilis</i>	4x10 ⁷	Moder.	Excel.	—
		BPH			5		±	—				
26	45 M	CCC	—	G-4	200x3		++	<i>Enterobacter</i>	5x10 ⁷	Excel.	Excel.	—
		Urethral stricture			5		—	—				
27	33 M	CCC	—	G-4	200x3		++	<i>Citrobacter</i>	3x10 ⁷	Excel.	Excel.	—
		BNS			5		—	—				
28	57 F	CCC	—	G-4	200x3		++	<i>E. coli</i>	3x10 ⁷	Moder.	Moder.	—
		Vesical diverticulum			5		++	—				
29	71 M	Post prosta-tectomy	—	G-2	200x3		++	<i>S. marcescens</i>	3x10 ⁶	Moder.	Excel.	—
		BPH			5		±	—				
30	78 M	CCC	+	G-1	200x3		++	<i>S. marcescens</i>	5x10 ⁷	Poor	Poor	—
		Bladder tumor			5		++	<i>S. marcescens</i>	5x10 ⁶			
31	70 M	CCC	—	G-4	200x3		+	<i>Klebsiella</i>	3x10 ⁷	Excel.	Excel.	—
		Dysuria			5		—	—				
32	30 M	CCC	—	G-6	200x3		+	<i>S. faecalis</i>	3x10 ⁷	Poor	Fair	—
		Vesical stone			5		+	<i>P. morganii</i>	5x10 ⁶			
33	70 M	CCC		G-6	200x3		++	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Pseudomonas</i>	9x10 ⁶	Poor	Fair	—
		Dysuria			5		—	<i>Klebsiella</i> sp. <i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	2x10 ⁷			
34	45 F	CCC	—	G-4	200x3		++	<i>Klebsiella</i>	10 ⁵		Poor	—
		Urenal stone			12		++	<i>Klebsiella</i>	10 ⁵			
35	63 M	CCC	—	G-4	200x3		+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵		Poor	Cheili-tis
		Urenal stone			3		++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵			
36	63 M	CCC	—	G-4	200x3		+	<i>S. aureus</i> A <i>S. aureus</i> B	10 ⁴ 10 ³		Poor	—
		Urenal stone			28		+	<i>Enterococcus</i> <i>S. aureus</i>	10 ³ 10 ⁴			
37	63 F	CCC	—	G-4	200x3		+	—			Moder.	—
		Urenal stone			7		—	—				
38	64 M	CCC	—	G-4	200x3		++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excel.	Excel.	—
		Vesical diverticulum			5		—	—				

* Before treatment
After treatment

Table 6 Overall clinical efficacy of AM-715 in complicated UTI

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		10	2	12	24 (73%)
Decreased					
Replaced					
Unchanged			1	8	9 (27%)
Efficacy on pyuria		10(30%)	3(9%)	20(61%)	Case total 33
Excellent		10	(30%)	Overall effectiveness rate 24 / 33 (73%)	
Moderate		14			
Poor(or Failed)		9			

Table 7 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)	5	(15%)		3	2	60%
	2nd group (Post prostatectomy)	4	(12%)		3	1	75%
	3rd group (Upper U.T.I.)	9	(27%)	2	4	3	67%
	4th group (Lower U.T.I.)	12	(37%)	8	3	1	92%
	Sub total	30	(91%)	10	13	7	77%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)						
	6th group (No catheter indwelt)	3	(9%)		1	2	33%
	Sub total	3	(9%)		1	2	33%
Total		33	(100%)	10	14	9	73%

Table 8 Bacteriological response to AM-715 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	12	10 (83%)	2
<i>S. marcescens</i>	5	3 (60%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	7	5 (71%)	2
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. morganii</i>	1		1
<i>Citrobacter</i>	2	1 (50%)	1
<i>Klebsiella</i>	3	3 (100%)	
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	2	1 (50%)	1
Total	36	27 (75%)	9

No. of strain eradicated

No. of strain isolated

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ cells/ml												Total
	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100	
<i>S. aureus</i>	✓	✓	✓	✓	✓	2 3	0 1	✓	✓	✓	✓	✓	2 4
<i>S. epidermidis</i>	✓	✓	1 1	1 1	✓	✓	6 6	✓	✓	✓	✓	✓	8 8
<i>S. faecalis</i>	✓	✓	✓	✓	✓	1 1	1 1	✓	✓	✓	✓	✓	2 2
<i>E. coli</i>	55 55	1 1	2 2	1 1	0 1	0 1	3 3	1 1	2 2	✓	✓	✓	65 67
<i>P. mirabilis</i>	1 1	4 4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5 5
<i>P. morganii</i>	✓	✓	✓	✓	✓	0 1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	0 1
<i>P. aeruginosa</i>	✓	✓	✓	1 1	1 2	1 1	3 5	✓	✓	✓	✓	✓	6 9
<i>P. fluorescens</i>	✓	✓	✓	✓	✓	1 1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	1 1
<i>Klebsiella</i>	✓	2 2	✓	✓	1 1	1 1	0 1	0 1	✓	✓	✓	✓	4 6
<i>Citrobacter</i>	2 2	0 1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2 3
<i>S. marcescens</i>	✓	✓	1 1	✓	✓	✓	✓	✓	0 1	1 2	✓	✓	2 4
<i>Enterobacter</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	0 1	✓	✓	✓	✓	0 1
Total	58 58	7 8	4 4	3 3	2 4	6 9	13 17	1 3	2 3	1 2	✓	✓	97 111
	(100%)	(88%)	(100%)	(100%)	(50%)	(67%)	(76%)	(33%)	(67%)	(50%)	(%)	(%)	(87%)

86株は100 μg/ml 以上の強度耐性株であった。 PPA の MIC 値も 0.78 μg/ml の 1 株, 1.56 μg/ml の 4 株を除く残り93株は25~100 μg/mlの耐性株であった。10⁶cells/ml接種では (Fig. 5) AM-715 は全株25 μg/ml 以下の MIC 値を示し peak は3.13 μg/ml であった。 NA では5株を除いて全て100 μg/ml 以上の MIC 値を示し, PPA でも約半数 (46株) は100 μg/ml 以上の MIC 値であった。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎88例の臨床成績を Table 1 に示し, また脱落した11例を除く77例の UTI 薬効評価基準による総合臨床効果を Table 2 に示した。 症状の消失75例 (97%), 軽減2例 (3%), 膿尿は正常化71例 (92%), 改善3例 (4%), 不変3例 (4%) であり, 細菌尿は77例全例陰性化した。起炎菌は Table 3 に示す様に *E. coli* が62株と大半を占めているが, その他 *S. epidermidis* 7株, *K. pneumoniae* 3株, *Proteus* 属4株等が認められた。起炎菌は全株消失し投与後出現菌は認めなかった。従ってこのシリーズでは 300 mg 投与群と 600 mg 投与群との

間に差がなかったことになる。

急性単純性腎盂腎炎2例の臨床成績を Table 4 に示した。1例目は 600 mg (200 mg×3) 5日間投与にて, 症状消失, 膿尿改善, 起炎菌である *E. coli* 消失し, 主治医判定で有効であり, 2例目は 600 mg (200 mg×3) 7日間投与にて症状, 膿尿, 起炎菌全てが消失し, 主治医判定で著効であった。

複雑性尿路感染症38例の臨床成績を示したものが Table 5 である。12例が複雑性腎盂腎炎, 2例が前立腺手術後感染症, 残り24例が膀胱炎であった。基礎疾患としては前立腺肥大症11例, 膀胱腫瘍2例, 結石13例, 膀胱憩室3例, 尿道狭窄2例等が主なものである。

脱落した5例を除く33例の UTI 薬効評価基準による, 総合臨床効果をまとめたものが Table 6 である。膿尿に関しては正常化10例 (30%), 改善3例 (9%), 不変20例 (61%) であり, 細菌尿に関しては陰性化24例 (73%), 不変9例 (27%) であり, 著効10例 (30%), 有効14例 (43%), 無効9例 (27%) となった。UTI 基準の群別に従って分

類し、総合臨床効果をまとめたものが Table 7 である。単独感染は30例であり、その内訳はカテーテル留置症例(第1群)5例、前立腺術後感染症(第2群)4例、その他の上部尿路感染症(第3群)9例、その他の下部尿路感染症(第4群)12例であった。混合感染は3例で全て、カテーテル非留置症例(第6群)である。

単独感染症では著効10例、有効13例、無効7例で、有効率は77%と高率で、中でも第4群の有効率は92%であった。混合感染群では第6群にのみ使用されたが、有効1例、無効2例で、有効率33%である。

菌種別に細菌学的効果を検討した。Table 8 に示す様に *E. coli* 12株、*P. aeruginosa* 7株、*S. marcescens* 5株が主な起炎菌であり、36株分離された中の27株(75%)が消失し、*E. coli*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa* 各2株、*P.morganii*、*Citrobacter*、*S. faecalis* 各1株が存続し、*Candida* 1株への菌交代がみられた。

また起炎菌として分離した111株について細菌学的効果を最小発育阻止濃度(MIC)との関係で検討した(Table 9)。全てが25 µg/ml以下のMIC値を示したが0.78 µg/ml以上のMIC値を示す場合は、明らかに消失率が低下する傾向にあった。0.39 µg/ml以下のMIC値の場合は *Citrobacter* 1株を除いて全てが除菌されていた。

副作用は128例について検討した。自覚的副作用としては、口内炎(No. 21, ASC)、口唇炎(No. 35, CCC)各1例を認め、口唇炎を生じた1例は3日目に投薬を中止した。しかしこの系統の薬剤に懸念された中枢神経系症状は1例にも認めなかった。血液生化学的検査を行った10例中1例(No. 7, CCP)にGOT、GPTの上昇、1例(No. 8, CCP)にGOT、GPTおよびAlkali phosphataseの上昇を認めたが、両症例とも本剤との関連は不明であった。

考 案

AM-715は既存の nalidixic acid 類縁化合物系薬剤に比較して、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が極めて強い。したがって起炎菌の大部分がグラム陰性桿菌である尿路感染症の治療には最適と言える。著者等の臨床分離株に対する本剤のMIC値の成績では *E. coli* は 10^8 cells/ml 接種で全ての菌株は3.13 µg/ml以下であり、また *S. marcescens* はNAではほとんど耐性菌であるが、本剤では25 µg/ml以下のMIC値を示し、約半数が6.25 µg/ml以下であった。*S. marcescens* に対しても投与量、投与方法、患者背景等を考えて使用すれば、充分治療薬になりうると思われた。

急性単純性膀胱炎に対し300 mgまたは600 mgを3日間使用し、77例の成績は著効70例、有効7例で、有効

率100%であり、急性単純性腎盂腎炎においても有効率は100%であった。

複雑性尿路感染症に対しては600 mg 5日間使用し、33例の成績は著効10例、有効14例、無効9例で有効率は73%であった。比較的難治なカテーテル留置群、前立腺術後感染症群、混合感染症の症例数が少ないこともあろうが、複雑性尿路感染症の経口薬としては、非常に高い有効率といえる。

混合感染群は第6群の3例のみであるが有効率は33%に止まり、*in vitro*における抗菌力から予想される程の効果は認められなかった。

また、細菌学的効果をみると急性単純性膀胱炎では *E. coli* が大半であるが全株が消失し、投与後出現菌は認めなかったこと、また複雑性尿路感染症では分離菌36株中27株(75%)が消失したことから、既存の経口抗菌剤よりすぐれた除菌効果を示すものと考えられる。ただし、投与後に、*P. aeruginosa* および *S. marcescens* 各2株が残存し、これらの菌種に対しては *in vitro*における抗菌力程には臨床的に効果を上げていない。臨床分離株のMICとその除菌効果からは、0.39 µg/ml以下のMIC値を示す場合は、0.1 µg/mlのMIC値を示した *Citrobacter* の1例を除いて全て除菌されているが、0.78 µg/ml以上のMIC値を示す臨床分離株では38株中13株が残存しており、これは本剤200 mg服用後の血中濃度のpeakが0.65 µg/ml程度³⁾であることが原因と思われる。

副作用に関しては、口内炎、口唇炎各1例を認めた。Nalidixic acid 類縁化合物には中枢神経系の副作用と思われるめまい、ふらつき等が報告されており、本剤投与時もアレルギーと共に充分注意を払う必要があると考えられるが、今回の投与全症例(128例)には、このような症状は認めなかった。

投与前後に血液一般検査、血液生化学的検査を行った10例中、GOT、GPTの上昇1例、GOT、GPT、Alkali-phosphatase値の上昇1例を認めたが、本剤との関連は不明であった。

以上の成績からAM-715は経口抗菌剤としては、尿路感染症に有効かつ安全性の高い有用な薬剤といえよう。

文 献

- 1) 日本化学療法学会 MIC 小委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 16: 98~99, 1968
- 2) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準 (第 2 版)，第 26 回

- 日本化学療法学会総会 1978
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

ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND CLINICAL EVALUATION
OF AM-715 IN THE FIELD OF UROLOGY

TAKASHI TOMINAGA, OSAMU TSUKADA, HIROICHI KISHI,
KAZUKI KAWABE and TADAO NIJIMA

(Director: Prof. T. NIJIMA)

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

ATSUSHI MIYASHITA

Department of Urology, Sanraku Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

MICHIO ASANO

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

JUNJI YUGE

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital

TOSHIYUKI MATSUMURA

Department of Urology, Kanto Rosai Hospital

A new synthetic antibacterial agent, AM-715 was studied with respect to *in vitro* antibacterial activity and clinical effects in the urological field, and the following results were obtained.

- 1) Concerning MICs for clinically isolated 28 *E. coli* and 98 *S. marcescens*, AM-715 was more effective than NA.
- 2) All of 77 patients with acute simple cystitis and two patients with acute simple pyelonephritis showed excellent or good response to AM-715 treatment.
- 3) Effectiveness rate for 33 patients with chronic complicated UTI was 73%.
- 4) Side effects were seen in 2 cases, one with stomatitis and the other with cheilitis. The case with cheilitis required cessation of administration of AM-715.