

AM-715 の臨床経験

斎藤 豊 一
 虎の門病院泌尿器科

新しく開発された quinolinecarboxylic acid 誘導体の合成抗菌剤 AM-715 を泌尿器科領域の各種感染症に使用して以下の結果を得た。

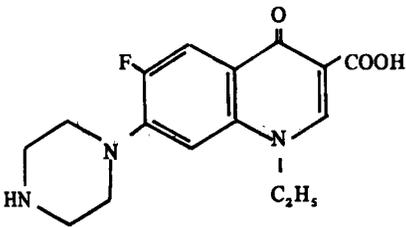
- 1) 急性単純性膀胱炎26例に対する臨床効果は著効1例、有効25例で有効率100%であった。
- 2) 慢性複雑性膀胱炎7例に対する臨床効果は有効6例、無効1例で有効率85.7%であった。
- 3) 淋菌性尿道炎9例に対する臨床効果は著効3例、有効5例、無効1例で有効率88.9%であった。
- 4) 非淋菌性尿道炎15例に対する臨床効果は有効6例、やや有効1例、無効8例で有効率40%であった。
- 5) 副作用は軽度の悪心を1例に認めた以外はなく、臨床検査値の異常も認めなかった。

はじめに

AM-715は1977年に杏林製薬中央研究所で開発された quinolinecarboxylic acid の誘導体で Fig. 1 に示した如く、キノリン環の6位にフッ素、7位にピペラジン環を有する合成抗菌剤である。本剤は従来のナリジクス酸系の薬剤に比して、*in vitro* の抗菌活性が一段と強く、とくにグラム陰性桿菌においては優れており、かつグラム陽性菌に対しても抗菌力を示すことに関心がもたれている。

また *in vitro* の成績では NA 耐性グラム陰性桿菌、GM 耐性 *P. aeruginosa* に対しても、交叉耐性を示さず、本剤が抗菌活性を示すことも特徴であると報告されている¹⁾。今回、泌尿器科領域の感染症に対する本剤の臨床的評価を行う機会を得たので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of AM-715



I. 対象と方法

当科を訪れた泌尿器科領域の各種感染症を有する患者を対象として本剤の投与を行った。

症例は急性単純性膀胱炎26例、慢性複雑性膀胱炎7例、淋菌性尿道炎9例および非淋菌性尿道炎15例の合計57例であった。対象の年齢は20~76歳に分布し、性別では男性31例、女性26例であった。

本剤の投与量および投与期間は急性単純性膀胱炎では1日量300mgを分3とし3~5日間、慢性複雑性膀胱炎では1日量300mgを分3とし5~7日間、淋菌性尿道炎では1日量300~600mgを分3で3日間(1例のみ7日間)、非淋菌性尿道炎では大部分は1日量300~600mgを分3で3~7日間としたが、2例のみ1日1,000mgを分2として投与した例もある。

効果判定基準は各感染症群毎に以下のように行った。急性単純性膀胱炎および慢性複雑性膀胱炎：

UTI薬効評価基準²⁾に準じて主治医効果判定を行った。淋菌性尿道炎：

著効：排膿が停止し、排尿痛消失、尿中白血球が改善または正常化し、淋菌が消失したもの。

有効：淋菌は消失したが、他の症状は著効の項に合致しないもの。

無効：淋菌が存続するもの。

非淋菌性尿道炎：

排膿、排尿痛および尿中白血球数から総合的に判断して著効、有効、やや有効および無効の4段階で判定した。

また、尿から分離された菌に対する本剤ならびに対照薬剤のMICの測定は日本化学療法学会の最小発育阻止濃度(MIC)測定改訂法に準じて行った。

Table 1 Clinical results of AM-715 in acute simple cystitis (1)

| No. | Age Sex | Diagnosis | Dose (mgXtimes/day) Duration (day) | Symptoms* | Pyuria* | Bacteriuria* | | MIC(μ g/ml) 10^8 cells/ml | | | Effect | Side effect |
|-----|------------|-----------|--|-----------|---------|---------------------------------------|------------------|----------------------------------|--------------|--------------|----------|----------------|
| | | | | | | Species | Count | AM-715 | NA | PPA | | |
| 1 | 76 M | ASC | 100X3 5 | + | ++ | <i>Citrobacter</i> | 10^5 | 0.1 | 12.5 | 1.56 | Moderate | - |
| 2 | 25 F | ASC | 100X3 3 | ++ | ++ | <i>P. mirabilis</i> | 10^5 | 0.1 | 6.25 | 3.13 | Moderate | - |
| 3 | 55 F | ASC | 100X3 3 | ++ | ++ | <i>E. coli</i> | 10^5 | 0.1 | 12.5 | 1.56 | Moderate | - |
| 4 | 50 F | ASC | 100X3 3 | + | + | <i>E. coli</i> | 10^5 | 0.05 | 6.25 | 1.56 | Moderate | - |
| 5 | 44 F | ASC | 100X3 4 | + | + | <i>E. coli</i> | 10^5 | 0.05 | 3.13 | 0.78 | Moderate | Nausea |
| 6 | 23 F | ASC | 100X3 4 | + | ## | <i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> | 10^5 10^5 | 0.05 0.05 | 3.13 6.25 | 1.56 1.56 | Moderate | - |
| 7 | 50 F | ASC | 100X3 3 | ++ | ## | <i>E. coli</i> | 10^5 | 0.05 | 3.13 | 1.56 | Moderate | - |
| 8 | 29 F | ASC | 100X3 3 | + | ## | <i>E. coli</i> | 10^5 | 0.05 | 1.56 | 1.56 | Moderate | - |
| 9 | 23 M | ASC | 100X3 5 | ++ | ++ | <i>E. coli</i> | 10^5 | 0.05 | 3.13 | 0.78 | Moderate | - |
| 10 | 23 F | ASC | 100X3 3 | + | + | <i>E. coli</i> | 10^5 | 0.05 | 6.25 | 1.56 | Moderate | - |
| 11 | 24 F | ASC | 100X3 3 | + | - | <i>S. epidermidis</i> | 10^5 | 3.13 | >100 | >100 | Moderate | - |
| 12 | 49 F | ASC | 100X3 3 | + | ## | <i>K. aerogenes</i> | 10^5 | 0.1 | 12.5 | 3.13 | Moderate | - |
| 13 | 39 F | ASC | 100X3 3 | + | ± | <i>E. coli</i> | 10^5 | 0.05 | 3.13 | 1.56 | Moderate | - |

* Before treatment

* After treatment

Table 1 Clinical results of AM-715 in acute simple cystitis (2)

| No. | Age Sex | Diagnosis | Dose (mgX times/day) Duration (day) | | Symptoms* | Pyuria* | Bacteriuria* | | MIC(μ g/ml) 10 ⁵ cells/ml | | | Effect | Side effect |
|-----|------------|-----------|---|-------|-----------|---------|---------------------|-----------------|---|------|------|-----------|----------------|
| | | | Species | Count | | | AM-715 | NA | PPA | | | | |
| 14 | 50 F | ASC | 100X3 3 | + | + | + | <i>K. aerogenes</i> | 10 ⁵ | 0.1 | 12.5 | 3.13 | Moderate | - |
| 15 | 23 F | ASC | 100X3 3 | + | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | 0.1 | 6.25 | 1.56 | Moderate | - |
| 16 | 27 F | ASC | 100X3 3 | + | + | ± | <i>P. mirabilis</i> | 10 ⁵ | 0.05 | 6.25 | 3.13 | Moderate | - |
| 17 | 50 F | ASC | 100X3 3 | + | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | 0.1 | 6.25 | 3.13 | Moderate | - |
| 18 | 52 F | ASC | 100X3 3 | + | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | 0.05 | 6.25 | 1.56 | Moderate | - |
| 19 | 46 F | ASC | 100X3 3 | + | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | 0.1 | 3.13 | 1.56 | Moderate | - |
| 20 | 23 F | ASC | 100X3 3 | + | + | ± | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | - | - | - | Excellent | - |
| 21 | 49 F | ASC | 100X3 3 | + | + | + | <i>K. aerogenes</i> | 10 ⁵ | 0.2 | 12.5 | 3.13 | Moderate | - |
| 22 | 44 F | ASC | 100X3 3 | - | - | - | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | 0.05 | 1.56 | 0.78 | Moderate | - |
| 23 | 35 F | ASC | 100X3 3 | + | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | 0.05 | 3.13 | 1.56 | Moderate | - |
| 24 | 45 F | ASC | 100X3 3 | + | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | 0.05 | 3.13 | 1.56 | Moderate | - |
| 25 | 21 F | ASC | 100X3 3 | + | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | - | - | - | Moderate | - |
| 26 | 45 F | ASC | 100X3 3 | + | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | 0.05 | 6.25 | 1.56 | Moderate | - |

* Before treatment
* After treatment

II. 臨床成績

1. 急性単純性膀胱炎

急性単純性膀胱炎の症例は全部で26例であり、Table 1に一括して示した。男性1例、女性25例であった。全例に1日量300mgを分3として、3日ないし5日間連続投与した。服用終了の翌日から翌々日にUTI研究会の薬効評価基準に準じて効果を判定したが、著効(excellent)1例、有効(moderate)25例で、有効率100%という結果であった。

副作用は軽度の悪心が1例に見られた(No. 5)。臨床検査値の異常を認めた例はなかった。

培養同定し得た菌に対するMICを測定し、NA、PPAと比較した結果もTable 1に示した。本剤はNA、PPAより1/10ないし数分の1位にMIC値が低く、血中濃度で期待し得るレベルのMICであることが認められる。また耐性を示した菌はなかった。

2. 複雑性膀胱炎

UTI研究会の分類による複雑性膀胱炎は全部で7例あり、Table 2に示した。1日300mgを5日ないし7日間連続投与した。No. 4の症例のみが、膿尿も不変で、投与終了後も菌を証明した。他の症例は細菌尿の陰性化、膿尿の改善を見た。有効率は6/7(85.7%)であった。

副作用および臨床検査値の異常をみたものはなかった。No. 3は慢性肝炎の症例で常にGOT、GPT、Al-Pが不安定な値を示しており、GOT(58→75)、GPT(75→60)、Al-P(8.4→11.1)と変動したが、本剤によって悪化することはなかった。

起炎菌に対するMICもTable 2に示してある通りであり、NA、PPAに比して本剤の方が低い値を示した。No. 4の無効(poor)例の菌のみが25μg/mlと高い値を示していた。

3. 淋菌性尿道炎

はっきりとした感染機会があり、それから後に典型的な黄色粘稠な排膿を見て、その検鏡所見で膿球の内外にグラム陰性の双球菌多数を証明出来たものを急性淋菌性尿道炎(急性淋疾)と診断した。No. 5の例のみ培養陰性であった。

1日300~600mgを3日間(No. 3にのみ7日間)投薬して効果を検討した。3日服用後に排膿も停止し、排尿痛も消失し、尿中の白血球もUTIの判定基準で、改善もしくは正常化の範囲にあり、尿中および尿道分泌物中に淋菌を証明しない症例を著効と判定した。淋菌を認めず、治癒と診断出来るが、著効の判定には欠格した例を有効と判定した。

症例はTable 3に一括した。No. 5の例のみが、3日

投与後も排尿痛、排膿の状況、程度も全く変わらず無効と判定した。本例のみが投与前後ともに培養陰性であったのは奇妙であり、正確には淋疾ではなかったのかも知れない。この症例はABPCの投与で全快している。

淋菌性尿道炎は治癒したが、後に非淋菌性尿道炎に移行した例が、No. 4、No. 9の2例である。

淋疾に対する有効率は9例中8例で、88.9%という結果であった。

Table 3で判るように著効と判定出来る例は全例が1日量600mgの投与例であり、300mgの例にはないところから見ると、少数例の経験で結論することはさけるべきであるが、淋疾には300mgより600mgの方が望ましいといい得るかも知れない。

4. 非淋菌性尿道炎

定型的な急性淋疾以外の尿道炎を非淋菌性尿道炎(Non-gonococcal urethritis)として一括した。症例は全部で15例あり、中には急性淋疾をAM-715で治療し、一旦は治癒したものが、7日後に再び排膿、排尿痛などの症状を生じ、淋疾の再燃、再発でなく、本症として治療した例もある(No. 13:淋菌性尿道炎のNo. 9)。

全症例はTable 4に示した。大部分は1日300mgないし600mgを3日ないし7日間投与した。他に2例であるが、1日量を1,000mg分2として投与した例もある。

尿道よりの分泌物、尿をBTB培地、血液培地について通常の方法で培養したところ、No. 1、No. 4の例に*S. epidermidis*とβ-*Streptococcus*を培養できたが、他の症例では陰性という結果であった。

判定は投与後の症状、排膿の状態、尿所見を総合して行ったが、著効と判定できた例はなく、有効が6例、やや有効(fair)が1例であり、他は全て無効であった。有効率は40%ということになり、淋菌に関しての有効性とは正反対で、非淋菌性尿道炎に対しては不満足な結果を得た。

一括して非淋菌性尿道炎というカテゴリーに入れることに無理があり、起炎菌の検索決定方法をもっと正確におこなえる操作方法に改める必要があると反省している。

III. 考案

以上4群の尿路感染症についてのAM-715の臨床成績を述べてみたが、一括して表示するとTable 5のようになる。非淋菌性尿道炎での有効率が40.0%と低いが、急性単純性膀胱炎では100%の有効率であり、全例での有効率は、80.7%ということになり、かなり良好な有効率を得ることが出来た。

起炎菌別に分類したものがTable 6である。各菌の例

Table 2 Clinical results of AM-715 in chronic cystitis

| No. | Sex Age | Diagnosis | | UTI group | Dosage | | Bacteriuria* | | Pyuria | MIC(μ g/ml) 10^8 cells/ml | | Effect | Side effect | |
|-----|------------|--|--|--------------|--------|-------|--------------|--|------------------|----------------------------------|--------|-----------|-------------|--|
| | | Underlying condition | | | Daily | Total | Species | Count | | AM-715 | NA PPA | | | |
| 1 | M 76 | Chr. cystitis Prostatic hypertrophy | | G-4 | 300 | 7 | 2100 | <i>K. aerogenes</i> | 10^5 | ## | 0.1 | 6.25 3.13 | Moderate | - |
| 2 | M 62 | Chr. cystitis Prostatic hypertrophy | | G-4 | 300 | 5 | 1500 | <i>K. aerogenes</i> | 10^5 | ## | 0.2 | 12.5 3.13 | Moderate | - |
| 3 | M 54 | Chr. cystitis Prostatic hypertrophy | | G-4 | 300 | 5 | 1500 | <i>Enterobacter</i> | 10^5 | ## ± | 0.05 | 3.13 1.56 | Moderate | GOT 58→75 GPT 75→60 AIP 8.4→11.1 |
| 4 | M 58 | Chr. cystitis Prostatic hypertrophy | | G-4 | 300 | 5 | 1500 | <i>K. aerogenes</i> <i>K. aerogenes</i> | 10^5 10^5 | ## ## | 25 | >100 >100 | Poor | AIP 10.4→10.1 |
| 5 | F 49 | Chr. cystitis Neurogenic bladder | | G-4 | 300 | 5 | 1500 | <i>K. aerogenes</i> | 10^5 | ## ± | - | - | Moderate | - |
| 6 | M 74 | Chr. cystitis Prostatic hypertrophy | | G-4 | 300 | 5 | 1500 | <i>E. coli</i> | 10^5 | ## ## | 0.05 | 6.25 1.56 | Moderate | - |
| 7 | M 75 | Chr. cystitis Bladder tumor | | G-4 | 300 | 5 | 1500 | <i>S. epidermidis</i> | 10^5 | ## + | 3.13 | 100 25 | Moderate | - |

Normal range GOT: 7~24, GPT: 3~25, AIP: 2.8~8.4 * $\frac{\text{Before treatment}}{\text{After treatment}}$

Table 3 Clinical results of AM-715 in acute gonococcal urethritis

| No. | Sex Age | Diagnosis | Dosage (mg) | | | Effect | Side effect |
|-----|------------|-----------|-------------|------|-------|-----------|-------------|
| | | | Daily | Days | Total | | |
| 1 | M 35 | U.g.a.a | 300 | 3 | 900 | Moderate | - |
| 2 | M 29 | U.g.a.a | 300 | 3 | 900 | Moderate | - |
| 3 | M 45 | U.g.a.a | 300 | 7 | 2100 | Moderate | - |
| 4 | M 52 | U.g.a.a | 300 | 3 | 900 | Moderate | - |
| 5 | M 27 | U.g.a.a | 300 | 3 | 900 | Poor | - |
| 6 | M 31 | U.g.a.a | 600 | 3 | 1800 | Excellent | - |
| 7 | M 33 | U.g.a.a | 600 | 3 | 1800 | Excellent | - |
| 8 | M 31 | U.g.a.a | 600 | 3 | 1800 | Excellent | - |
| 9 | M 35 | U.g.a.a | 600 | 3 | 1800 | Moderate | - |

Table 4 Clinical results of AM-715 in non-gonococcal urethritis

| No. | Sex Age | Diagnosis | Dosage (mg) | | | Causative organisms | Effect | Side effect |
|-----|------------|------------------------------|-------------|--------|-------------|------------------------------|----------|----------------|
| | | | Daily | Days | Total | | | |
| 1 | M 33 | Non-gonococcal Urethritis | 300 | 3 | 900 | <i>S. epider- midis</i> | Moderate | - |
| 2 | M 33 | Non-gonococcal Urethritis | 300 | 3 | 900 | - | Moderate | - |
| 3 | M 34 | Non-gonococcal Urethritis | 300 | 7 | 2100 | - | Moderate | - |
| 4 | M 42 | Non-gonococcal Urethritis | 300 | 7 | 2100 | <i>β-Strepto- coccus</i> | Moderate | - |
| 5 | M 46 | Non-gonococcal Urethritis | 600 | 7 | 4200 | - | Moderate | - |
| 6 | M 46 | Non-gonococcal Urethritis | 600 | 7 | 4200 | - | Moderate | - |
| 7 | M 39 | Non-gonococcal Urethritis | 300 | 3 | 900 | - | Fair | - |
| 8 | M 25 | Non-gonococcal Urethritis | 300 | 3 | 900 | - | Poor | - |
| 9 | M 44 | Non-gonococcal Urethritis | 300 | 3 | 900 | - | Poor | - |
| 10 | M 35 | Non-gonococcal Urethritis | 300 | 7 | 2100 | - | Poor | - |
| 11 | M 46 | Non-gonococcal Urethritis | 300 600 | 3 7 | 900 4200 | - | Poor | - |
| 12 | M 46 | Non-gonococcal Urethritis | 600 | 7 | 4200 | - | Poor | - |
| 13 | M 35 | Non-gonococcal Urethritis | 600 | 6 | 3600 | - | Poor | - |
| 14 | M 20 | Non-gonococcal Urethritis | 1000 | 3 | 3000 | - | Poor | - |
| 15 | M 28 | Non-gonococcal Urethritis | 1000 | 3 | 3000 | - | Poor | - |

Table 5 Clinical results classified by disease

| Disease | No. of cases | Excellent | Moderate | Fair | Poor | Effective rate (%) (excellent+moderate) |
|------------------------------|--------------|-----------|----------|------|------|--|
| Acute simple cystitis | 26 | 1 | 25 | | | 26/26 (100.0) |
| Chronic complicated cystitis | 7 | | 6 | | 1 | 6/7 (85.7) |
| Gonococcal urethritis | 9 | 3 | 5 | | 1 | 8/9 (88.9) |
| Non-gonococcal urethritis | 15 | | 6 | 1 | 8 | 6/15 (40.0) |
| Total | 57 | 4 | 42 | 1 | 10 | 46/57 (80.7) |

Table 6 Clinical results classified by causative organisms

| Organisms | No. of cases | Excellent | Moderate | Fair | Poor | Effective rate (%) (excellent+moderate) |
|--------------------------------------|--------------|-----------|----------|------|------|--|
| <i>S. epidermidis</i> | 3 | | 3 | | | 3/3 (100.0) |
| β - <i>Streptococcus</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 (100.0) |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | 9 | 3 | 5 | | 1 | 8/9 (88.9) |
| <i>E. coli</i> | 19 | 1 | 18 | | | 19/19 (100.0) |
| <i>P. mirabilis</i> | 2 | | 2 | | | 2/2 (100.0) |
| <i>K. aerogenes</i> | 7 | | 6 | | 1 | 6/7 (85.7) |
| <i>Citrobacter</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 (100.0) |
| <i>Enterobacter</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 (100.0) |
| <i>E. coli</i> + <i>Enterobacter</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 (100.0) |
| Unknown | 13 | | 4 | 1 | 8 | 4/13 (30.8) |
| Total | 57 | 4 | 42 | 1 | 10 | 46/57 (80.7) |

数が少ないので論評することは難しいが、*E. coli*が19例中全例消失で臨床効果も100%、*N. gonorrhoeae*が9例中8例が菌の消失をみとめ臨床効果も88.9%という成績であった。

副作用は急性単純性膀胱炎のNo. 5に軽度の悪心が認められた。しかし服薬を中止しなければならない程の高度のものではなく、所期の日数を服薬しつづけることができた。

また測定し得た例について、いずれも血液生化学的検査で異常所見をきたした例はなかった。慢性肝炎の例で、特に悪化しなかった1例についてはすでに述べた。

1日量1,000mgを分2として投与した症例が2例あ

るが、いずれも悪心、嘔吐、めまい、ふらつき、羞明などの副作用もなく、投与終了後の血液生化学所見にも異常値は認められなかった。

以上AM-715を57例の尿路感染症に投与して得た経験を述べた。本剤は副作用も少なく、安心して使用し得る化学療法剤と考える。

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
- 2) 大越正秋，他：UTI薬効評価基準，Chemotherapy 28: 321~341，1980

CLINICAL EXPERIENCE OF AM-715

TOYOKAZU SAITO

Department of Urology, Toranomon Hospital

AM-715, a new quinolinecarboxylic acid derivative, was administered to 57 cases (acute simple cystitis 26 cases, complicated urinary tract infections 7 cases, gonococcal urethritis 9 cases and non gonococcal urethritis 15 cases) by oral administration of daily dosage 300~1,000 mg. Effectiveness rate was 80.7%.

Side effect was only observed in one case complained of slight nausea, and no abnormal laboratory finding was noted in any cases.