

泌尿器科領域における AM-715 の基礎的・臨床的検討

岡田 敬司・大越 正秋・河村 信夫・村上 泰秀

東海大学医学部泌尿器科学教室
(主任：大越正秋教授)

キノリンカルボン酸系の新しい合成抗菌薬 AM-715 について健康成人 4 名に 500 mg 1 回投与を pipemidic acid を対照として行ない血清中濃度、尿中回収率を比較した。その結果は pipemidic acid が血清中濃度のピーク値で 3 倍近く高く、尿中回収率も pipemidic acid の方が良かった。また大量投与時尿中結晶析出の有無を見るため 2,000 mg 1 回投与を健康人志願者 5 名に行なったが、結晶析出を認めず、副作用もなかった。臨床的検討として尿路感染症患者 34 名に本剤を投与し、UTI 薬効評価基準(第 2 版)により効果を判定しえた急性単純性膀胱炎 19 例、慢性尿路感染症 10 例について臨床効果を判定した。前者では著効 13 例、有効 5 例で有効率 95%、後者では著効 6 例、有効 2 例で有効率 80% であった。

細菌学的効果は急性症では *E. coli* が 16 株あったが、20 株中 19 株 (95%)、慢性症では 19 株中 13 株 (68%) が消失した。*P. aeruginosa* も 3 株中 1 株消失し、従来この系統の抗菌薬で無効とされていた *S. epidermidis* や *S. faecalis* の一部も消失したことは注目に値する。

副作用は 34 例中 1 例に軽度の発疹を認めただけであり、本剤が経口剤であることを考えれば十分臨床使用に耐える薬剤と考えられた。

はじめに

尿路感染症の起炎菌は主としてグラム陰性桿菌であるが、最近では compromised host に対する弱毒菌感染症、院内感染などの問題が起こり、抗菌スペクトラムのより広い、また抗菌力の強い薬剤の開発が行なわれ、 β -lactamase に強い薬剤やアミノ糖系抗生剤の開発が盛んに行なわれている。

一方、合成抗菌薬の方面でも LESHER らによって na-

lidixic acid が 1962 年に発見されて以来キノリンカルボン酸系抗菌薬の研究開発も盛んに行なわれている。これは細菌 DNA の特異的抑制による殺菌効果が注目されたためであり、すでに piromidic acid (以下 PA と略す) や pipemidic acid (以下 PPA と略す) が市販されている。

AM-715 は 1977 年に発見された Fig. 1 のような構造式を有する分子量 319.33 の quinolinecarboxylic acid 誘導体で、6 位にフッ素、7 位に piperazine を有するのが特徴とされ、このため従来の同系抗菌薬より強い抗菌活性と広い抗菌スペクトラムを有するとされている¹⁾。今回、本剤を使用する機会を得たので基礎的検討として吸収排泄試験を行ない、臨床的検討として泌尿器科外来患者に投与した結果を検討した。

I. 材料と方法

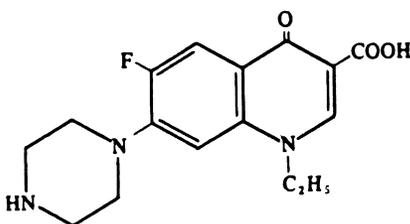
1. 基礎的検討

1) AM-715, PPA cross over test

若い健康成人男子 4 名に本剤 500 mg、および PPA 500 mg を各々空腹時に 1 回投与し、血清中濃度、尿中濃度ならびに尿中回収率を測定した。

両薬剤濃度の測定は、本剤の場合 *E. coli* NIHJ JC-2 株を検定菌とする薄層カップ法によって行ない、標準希釈液は血清の場合ヒト血清、尿の場合 1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) を使用して行なった。また PPA の場合

Fig. 1 Chemical structure of AM-715



は *E. coli* Kp 株と *E. coli* NIHJ JC-2 株を検定菌として用い、薄層カップ法で測定した。標準希釈液はそれぞれヒト血清 1/15 M phosphate buffer を使用した。なお *E. coli* Kp 株の場合、培地には MÜLLER HINTON 培地 (測定限界 3 µg/ml), *E. coli* NIHJ JC-2 株の場合には感性 Disk 培地 (測定限界 1.3 µg/ml) を使用した。

2) AM-715, 2,000 mg 投与試験

若い健康成人男子 5 名に本剤 2,000 mg を空腹時 1 回投与し、血中濃度、尿中濃度および尿中回収率を測定した。また quinolinecarboxylic acid 系薬剤の大量投与で尿中結晶析出の報告があることから、尿中結晶析出の有無とその際の尿 pH を測定した。尿の pH は日立一堀場 pH メーター M-7 を使用して行なった。本試験では、投与前日および投与翌日に末梢血、血液化学などの検査を行なった。

2. 臨床的検討

東海大学病院泌尿器科外来患者 34 名に本剤を 1 日 300 mg から 800 mg 投与し、分 3 または分 4 で、その臨床効果をみた。臨床効果判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に従ったが、主治判定も一覧表に併記した。

II. 結 果

1. 基礎的研究

1) AM-715, PPA cross over test

本剤 500 mg 1 回投与時の血清中および尿中濃度は Table 1, 2 および Fig. 2, 3 に示すごとくであり、血清中濃度は 1 時間でピーク値 2.46 µg/ml を示し、尿中回収率は 8 時間までで 38.1% であった。

PPA の場合、薬剤濃度測定法で検定菌として *E. coli* Kp 株を使うようになっていたので、その株を使用して測定したが、なお *E. coli* NIHJ JC-2 株も使用してみた。その結果は Table 3, 4, Fig. 4, 5 (*E. coli* Kp 株使用), Table 5, 6, Fig. 6, 7 (*E. coli* NIHJ JC-2 株使用) に示し

た。*E. coli* Kp 株を検定菌とした場合、血清中濃度は投与後 30 分でピーク値 5.5 µg/ml を示し、4 時間後には測定限界以下となった。また尿中回収率は 8 時間までで 55.0% であった。*E. coli* NIHJ JC-2 株を検定菌として使用した場合、血清中濃度は投与後 30 分でピーク値 8.30 µg/ml を示し、8 時間後には測定限界以下となった。尿中回収率は 51.9% であった。

2) AM-715, 2,000 mg 投与試験

本剤 2,000 mg 1 回投与時の血清中濃度、尿中濃度を示したものが Table 7, 8, Fig. 8, 9, 10 である。血清中濃度では 3 時間でピーク値 11.5 µg/ml を示し、8 時間までの尿中回収率は 19.6%, 12 時間までで 25.4%, 24 時間までで 29.9% であった。尿 pH は Table 8 に示してある。また投与前後の末梢血、血液化学検査所見に異常を認めず、尿沈査中に結晶析出を認めなかった。以上の吸収・排泄試験の結果から得られた pharmacokinetic parameter は Table 9 に示す通りである。T_{1/2} は 500 mg 投与の場合採血時間不足で検定できなかったが、2,000 mg 投与では 5.2 時間となった。

2. 臨床的検討

対象疾患は急性単純性膀胱炎 21 例、急性前立腺炎、淋菌性尿道炎各 1 例 (Table 10)、慢性膀胱炎 7 例、慢性腎盂炎 4 例 (Table 14) である。

急性疾患に対しては 3 日間食後投与を行なったが、23 例中 UTI 薬効評価基準をみたすものは 19 例であり、著効 13 例、有効 5 例で有効率 95% であった (Table 11)。また細菌学的効果をみたものが Table 12 で、20 株中 19 株が消失し、*S. faecalis* 1 株が存続した。したがって 95% の消失率となる。投与後出現菌では *Corynebacterium* sp. 3 株、その他 2 株が認められた (Table 13)。また主治医判定による臨床効果は 23 例中、著効 13 例、有効 8 例、無効 2 例で有効率 91.3% であった。

副作用は 1 例に発疹が認められたが、継続投与可能で

Table 1 Serum levels of AM-715 in healthy volunteers (500mg p.o.)

Name	Cont.	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
A	N.D.	2.8 *	3.9	4.9	1.45	0.06	0.06
B	N.D.	3.7	2.4	2.1	1.2	0.07	0.06
C	N.D.	1.0	2.6	1.3	0.94	0.49	0.31
D	N.D.	0.51	0.93	1.2	0.68	0.43	0.36
Mean	N.D.	2.00	2.46	2.38	1.07	0.26	0.20
±S.D.		±1.50	±1.21	±1.73	±0.33	±0.23	±0.16

* µg/ml

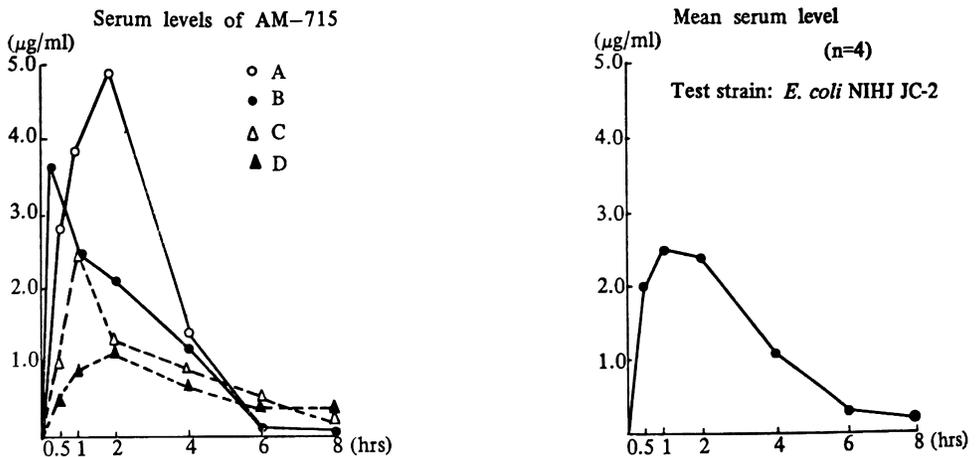
Test organism : *E. coli* NIHJ JC-2

Table 2 Urinary levels of AM-715 in healthy volunteers (500mg p.o.)

		AM-715 ($\mu\text{g/ml}$)	Urine volume(ml)	AM-715 (mg)	Excretion rate (total %)	
A	0~2	2200	60	132	55.6	
	2~4	1140	70	80		
	4~6	194	185	36		
	6~8	102	290	30		
B	0~2	1120	85	95	42.2	
	2~4	960	65	62		
	4~6	480	70	34		
	6~8	360	55	20		
C	0~2	320	155	50	30.2	
	2~4	360	125	45		
	4~6	300	100	30		
	6~8	138	185	26		
D	0~2	400	100	40	24.4	
	2~4	480	105	50		
	4~6	200	90	18		
	6~8	92	150	14		
Mean \pm S.D.	0~2	1010 \pm 871		79.2 \pm 42.5	15.8 \pm 8.5	38.1 \pm 13.8
	2~4	735 \pm 374.3		59.2 \pm 15.6	11.8 \pm 3.1	
	4~6	294 \pm 133.5		29.5 \pm 8.1	5.9 \pm 1.6	
	6~8	175 \pm 126.2		22.5 \pm 7.0	4.5 \pm 1.4	

Test organism : *E. coli* NIHJ JC-2

Fig. 2 Serum levels of AM-715 in healthy volunteers (500mg p.o.)



あった。

なお急性単純性膀胱炎患者の起炎菌のうち当教室で保存しえた菌株について、本剤と PPA の MIC を測定

した。 10^6 cells/ml および 10^8 cells/ml 接種について Table 10 に示した。

慢性複雑性尿路感染症11例中、慢性膀胱炎7例と慢性

Fig. 3 Urinary levels and cumulative recovery of AM-715 (500mg p.o., *E. coli* NIHJ JC-2)

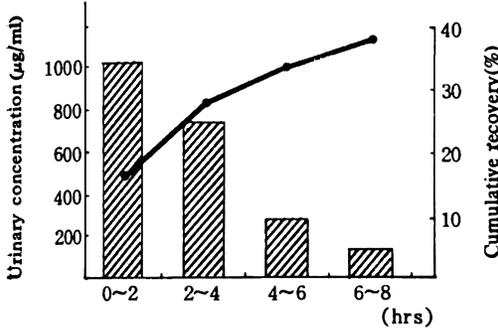


Fig. 5 Urinary levels and cumulative recovery of PPA (500mg p.o., *E. coli* Kp)

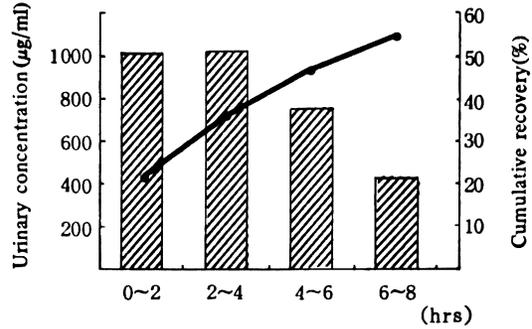


Fig. 4 Serum levels of PPA in healthy volunteers (500mg p.o.)

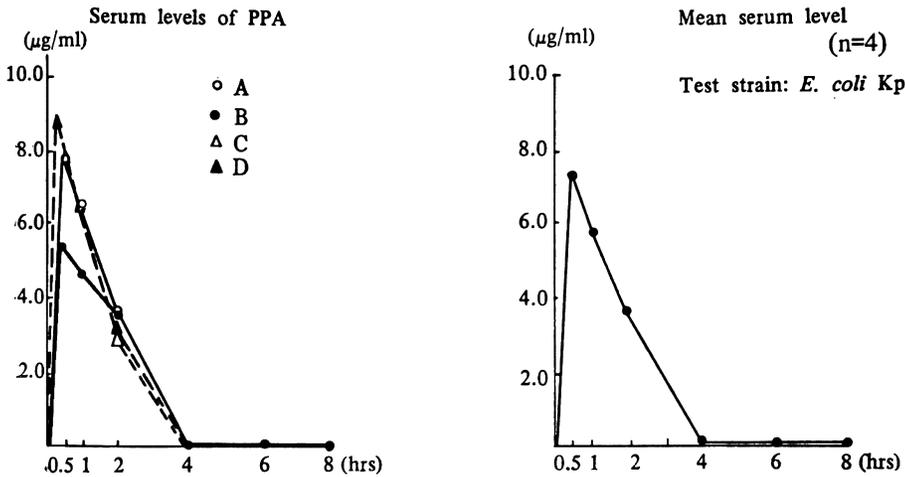


Table 3 Serum levels of PPA in healthy volunteers (500mg p.o.)

Name	Cont.	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
A	N.D.*	7.7**	6.4	3.8	N. D.	N.D.	N.D.
B	N.D.	5.5	4.9	3.7	N. D.	N.D.	N.D.
C	N.D.	N. D.	N. D.	3.1	N. D.	N.D.	N.D.
D	N.D.	8.8	6.4	3.5	N. D.	N.D.	N.D.
Mean	N.D.	5.50	4.43	3.53	N. D.	N.D.	N.D.
±S.D.		±3.91	±3.03	±0.30			

* N.D. ; < 3 µg/ml

** µg/ml

Test organism : *E. coli* Kp

Fig. 6 Serum levels of PPA in healthy volunteers (500mg p.o.)

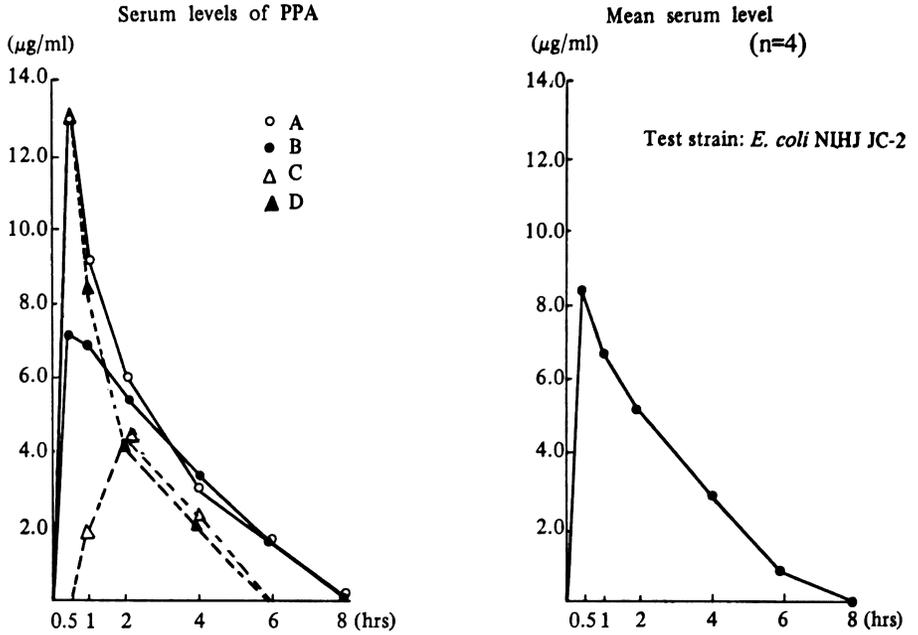
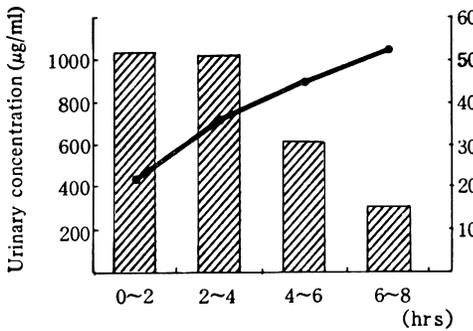
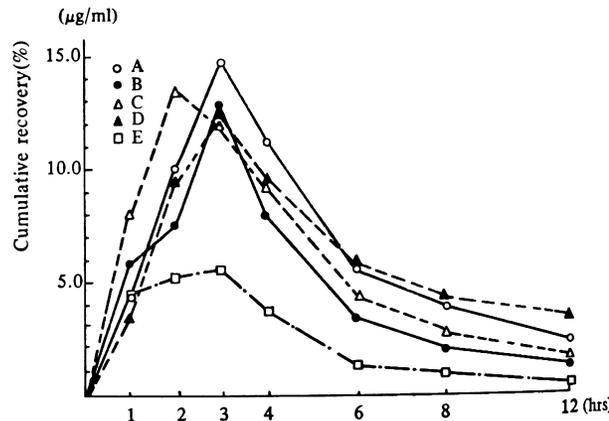


Fig. 7 Urinary levels and cumulative recovery of PPA (500mg p.o., *E. coli* NIHJ JC-2)



腎盂腎炎 3 例が UTI 薬効評価基準を満たし、著効 6 例、有効 2 例、無効 2 例で有効率 80% であった (Table 15)。主治医判定では著効 6 例、有効 2 例、無効 3 例で有効率は 72.7% となる。細菌学的効果であるが、19 株中 13 株 68% が消失しており、*P. aeruginosa* は 3 株中 2 株、*S. marcescens*, *A. anitratus*, *Alcaligenes* sp. 各 1 株は存続した (Table 16)。投与後出現菌では *Candida*

Fig. 8 Serum concentration of AM-715 after single oral administration of 2,000mg



sp. 1 株を含む 4 株が認められた (Table 17)。これら 11 例で副作用の認められた症例はなく、したがって投与 34 例で 1 値に発疹が認められたにすぎず、また臨床検査値の変動をみたものは数例にすぎないので、ここでは省略したが、検査値に異常を認めたものはなかった。

Fig. 9 Serum level of AM-715 (2,000mg p.o.)

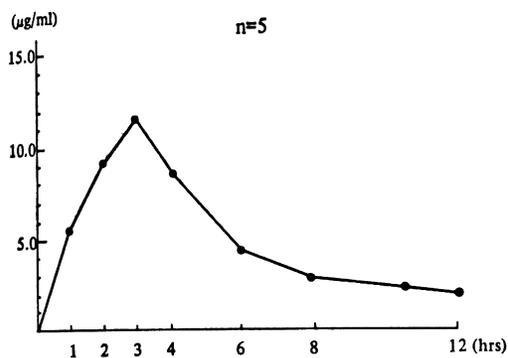


Fig. 10 Urinary levels and cumulative recovery of AM-715 (2,000mg p.o.)

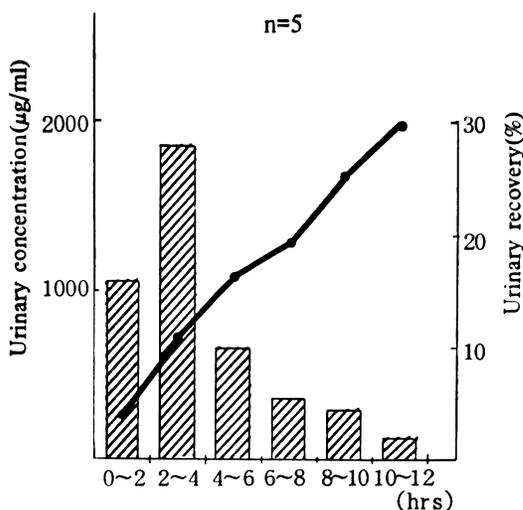


Table 4 Urinary levels of PPA in healthy volunteers (500mg p.o.)

		PPA (µg/ml)	Urine volume(ml)	PPA (mg)	Excretion rate (total %)
A	0~2	1840	50	92	53.6
	2~4	1480	50	74	
	4~6	1000	60	60	
	6~8	350	120	42	
B	0~2	1560	55	86	47.6
	2~4	1380	45	62	
	4~6	1080	45	49	
	6~8	810	50	41	
C	0~2	260	300	78	45.2
	2~4	600	105	63	
	4~6	460	105	43	
	6~8	380	110	42	
D	0~2	390	425	166	73.4
	2~4	780	130	101	
	4~6	460	135	62	
	6~8	152	250	38	
Mean	0~2	1012.5 ± 803.8		105.5 ± 35.3	21.1 ± 7.0
	2~4	1060 ± 435.4		75.0 ± 15.7	15.0 ± 3.2
	4~6	750 ± 336.5		53.5 ± 7.8	10.7 ± 1.5
	6~8	423 ± 277.1		40.7 ± 1.6	8.1 ± 0.3
					55.0 ± 12.8

Test organism : *E. coli* Kp

Table 5 Serum levels of PPA in healthy volunteers (500mg p.o.)

Name	Conf.	Time (hr.)					
		0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
A	N.D.*	13.0**	9.2	6.0	3.1	1.5	N.D.
B	N.D.	7.2	6.8	5.4	3.4	1.5	N.D.
C	N.D.	N.D.	1.9	4.6	2.3	N.D.	N.D.
D	N.D.	13.0	8.5	4.4	2.2	N.D.	N.D.
Mean	N.D.	8.30	6.60	5.10	2.75	0.75	N.D.
+S.D.		±6.17	±3.29	±0.74	±0.59	±0.86	

*N.D.: <1.3 µg/ml

** µg/ml

Test organism : *E. coli* NIHJ JC-2

Table 7 Serum levels of AM-715 (2000mg p.o.) (µg/ml)

Name	0	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
A	ND	4.4	10.0	14.8	11.2	5.6	3.8	2.3
B	ND	6.8	7.6	12.8	8.0	3.5	2.1	1.3
C	ND	8.0	13.4	12.0	9.2	4.4	2.9	1.6
D	ND	3.6	8.8	12.5	9.6	5.9	4.4	3.5
E	ND	4.4	5.2	5.6	3.9	1.4	1.0	0.5
Mean		5.4	9.0	11.5	8.4	4.2	2.8	1.8
+S.D.		±1.8	±3.0	±3.5	±2.7	±1.8	±1.3	±1.1

Table 6 Urinary levels of PPA in healthy volunteers (500mg p.o.)

		PPA (µg/ml)	Urine volume(ml)	PPA (mg)	Excretion rate (total %)
A	0~2	2600	50	130	55.0
	2~4	1360	50	68	
	4~6	750	60	45	
	6~8	260	120	31	
B	0~2	1260	55	69	44.4
	2~4	1680	45	76	
	4~6	940	45	42	
	6~8	700	50	35	
C	0~2	280	300	84	42.4
	2~4	440	105	46	
	4~6	480	105	51	
	6~8	280	110	31	
D	0~2	350	425	149	65.6
	2~4	700	130	91	
	4~6	300	135	41	
	6~8	188	250	47	
Mean	0~2	1122.5 ± 1081.4		108.0 ± 37.7	51.9 ± 10.7
	2~4	1045 ± 573.7		70.2 ± 18.8	
	4~6	617.5 ± 283.6		44.7 ± 4.5	
	6~8	357 ± 232.1		36.0 ± 7.6	

Test organism : *E. coli* NIHJ JC-2

III. 考 案

1. 吸収排泄について

本剤 500 mg と PPA 500 mg をクロスオーバー法で 1 回投与し両剤の血清中濃度, 尿中回収率について比較検

討した。PPA については検定菌と培地の組み合わせにより 2 種類の結果が出るようになったが, これは *E. coli* Kp 株を使用した場合, 血清中濃度が 2 時間までしか測定できなかったためである。*E. coli* NIHJ JC-2 株を使用しても結果的には 4 時間および 6 時間での血清値

Table 8 Urinary levels and recovery of AM-715 in healthy volunteers after oral administration (2000mg p.o.)

		AM-715 ($\mu\text{g/ml}$)	Urine volume(ml)	pH	AM-715 (mg)	Excretion rate (total %)
A	0~2	1631	50	5.7	81.6	29.6
	2~4	3109	60	5.8	186.5	
	4~6	593	175	6.1	103.8	
	6~8	522	115	6.3	60.0	
	8~12	362	220	—	79.6	
	12~24	193	420	—	81.1	
B	0~2	1361	70	5.3	95.5	25.3
	2~4	1701	65	5.2	110.6	
	4~6	831	110	5.9	91.4	
	6~8	653	85	6.1	55.5	
	8~12	171	475	—	81.2	
	12~24	109	660	—	71.9	
C	0~2	915	90	6.0	82.4	34.0
	2~4	1955	110	6.1	215.1	
	4~6	466	275	6.4	128.2	
	6~8	406	160	6.2	65.0	
	8~12	273	353	—	96.4	
	12~24	226	415	—	93.8	
D	0~2	1056	55	5.9	58.1	44.3
	2~4	2191	60	6.0	131.5	
	4~6	1130	155	6.2	175.2	
	6~8	480	230	6.3	110.4	
	8~12	741	375	—	277.9	
	12~24	428	310	—	132.7	
E	0~2	480	160	6.3	76.8	16.4
	2~4	454	175	6.2	79.5	
	4~6	308	135	6.8	41.6	
	6~8	308	90	6.1	27.7	
	8~12	81	590	—	47.8	
	12~24	80	670	—	53.6	
Mean \pm S.D.	0~2	1089 \pm 392			78.8 \pm 12.1	29.9 \pm 10.3
	2~4	1882 \pm 857			144.6 \pm 49.5	
	4~6	666 \pm 322			108.0 \pm 43.8	
	6~8	343 \pm 195			63.7 \pm 26.6	
	8~12	325 \pm 255			86.6 \pm 26.5	
	12~24	207 \pm 273			4.3 \pm 1.3	

Table 9 Pharmacokinetic parameter of AM-715

Dose (mg)		Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	Urinary excretion (%)
500	A	4.9	2	(*1)	14.3 ^(*2)	55.6 ^(*4)
	B	3.7	0.5		8.9	42.2
	C	2.6	1		7.1	30.2
	D	1.2	2		4.8	24.4
Mean		3.1	1.4		8.8	38.1
\pm SD		± 1.6	± 0.8		± 4.0	± 13.8
2000	A	14.8	3	4.8	73.2 ^(*3)	29.6 ^(*5)
	B	12.8	3	4.4	55.1	25.3
	C	13.4	2	4.2	67.9	34.0
	D	12.5	3	8.4	71.3	44.3
	E	5.6	3	4.6	28.0	16.4
Mean		11.8	2.8	5.2	59.1	29.9
\pm SD		± 3.6	± 0.4	± 1.8	± 18.8	± 10.3

(*1) Could not be determined

(*2) 0 ~ 8 hr

(*3) 0 ~ 12 hr

(*4) 0 ~ 8 hr

(*5) 0 ~ 24 hr

が出たにとどまり, Fig. 4 と 6, Fig. 5 と 7 を比較すれば明らかなようにほぼ同じ結果が得られている。本剤と PPA を比較すると 500 mg 投与の場合, 血清中濃度は PPA がピーク値で 3 倍近く高くなり, 6 時間後もそれぐらいの差がある。尿中回収率は 8 時間までで本剤では約 38%, PPA では約 52~55% となり, 他施設の結果と比較的よく一致している¹⁾。本剤 2,000 mg 投与では 8 時間までで約 20%, 12 時間で約 25%, 24 時間後でも約 30% の回収率にすぎない。2,000 mg 投与での血清中濃度は投与 3 時間後がピーク値で 11.5 $\mu\text{g/ml}$ となるが, 12 時間後でも 1.8 $\mu\text{g/ml}$ を示した。1,600 mg (n=4) 投与ではピーク値が 2 時間後 9.65 $\mu\text{g/ml}$ である¹⁾のに比しピーク値の出現がやや遅れてくるのがわかる。また 8 時間値, 12 時間値を 1,600 mg (n=4) 投与のデータ¹⁾と比較してみると, 2,000 mg 投与の方が低い値を示している。すなわち 8 時間では 3.95 $\mu\text{g/ml}$ に対して 2.8 $\mu\text{g/ml}$, 12 時間で 2.30 $\mu\text{g/ml}$ に対して 1.8 $\mu\text{g/ml}$ である。尿中回収率も 1,600 mg 投与では 24 時間までで 47.8%

であるのに 2,000 mg 投与では 29.9% と差があるが, これは測定施設の手技や食事の影響などの諸々の要因があって生じたものと考えられた。

キノリンカルボン酸系薬剤では幼若犬の膝関節障害やヒトでは大量投与による尿中結晶析出³⁾や中枢神経系と思われる障害⁴⁾が報告されている。そこで本剤でも 2,000 mg を健康成人に投与してみたが尿中結晶の析出も認めず, 投与前後の臨床検査値の異常や特別な自覚症状もなかった。したがって 1 回投与ということにかぎれば 2,000 mg までの投与は一般成人に対して可能と考えられる。

2. 臨床効果について

12 歳から 77 歳までの泌尿器科感染症患者に本剤を 1 日量 300 mg から 800 mg まで分 3 もしくは分 4 で投与した。症例は男性 7 名女性 27 名の合計 34 名で急性症が 23 名, 慢性症が 11 名である。

UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に従って効果を判定しえた症例は急性症 19 例, 慢性症 10 例で有効率はそれぞれ

Table 10 Clinical summary of simple UTI cases treated with AM-715 (1)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Species	Bacteriuria ($\mu\text{g/ml}$)			Evaluation		Side effect		
			Dose (mg x /day)	Duration (day)				Count	MIC(AM-715) 10^6	MIC(PPA) 10^6	UTI	Dr			
1	42 F	A.S.C.	100X3	3	+	++	<i>E. coli</i>	10^7	0.2	0.4	3.13	6.25	Excellent	Moderate	-
2	44 F	A.S.C.	200X4	3	++	+	<i>Corynebacterium sp.</i>	10^2					Excellent	Excellent	-
3	34 F	A.S.C.	100X4	3	++	++	<i>E. coli</i>	10^7	0.05	0.2	3.13	6.25	Excellent	Excellent	-
4	20 F	A.S.C.	200X3	3	++	+	<i>E. coli</i>	10^7	0.05	0.1	1.56	6.25	Excellent	Excellent	Eruption
5	35 F	A.S.C.	200X4	3	+	+	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	10^7 10^6	0.2 0.2	0.2 0.4	3.13 3.13	6.25 12.5	Excellent	Excellent	-
6	41 F	A.S.C.	200X4	3	++	++	<i>E. coli</i>	10^6	0.1	0.4	1.56	6.25	Excellent	Excellent	-
7	52 F	A.S.C.	200X4	3	+	+	<i>E. coli</i>	10^5	0.4	0.78	12.5	25	Moderate	Moderate	-
8	43 F	A.S.C.	200X4	3	+	-	<i>Corynebacterium sp.</i> <i>E. coli</i>	10^7 10^3	0.2	0.4	12.5	25	Moderate	Moderate	-
9	26 F	A.S.C.	200X4	3	++	+	α -Streptococcus <i>E. coli</i>	10^7 10^7	0.2	0.2	1.56	3.13	Excellent	Excellent	-
10	30 F	A.S.C.	100X4	3	++	+	<i>S. epidermidis</i> GPB	10^6 10^3	0.78	1.56	50	100	Moderate	Moderate	-
11	69 F	A.S.C.	200X4	3	+	++	<i>E. coli</i>	10^7	0.05	0.05	1.56	6.25	Excellent	Moderate	-
12	12 F	A.S.C.	100X4	3	+	±	α -Streptococcus <i>Corynebacterium sp.</i>	10^5 10^2	1.56	6.25	50	100	N.E.	Moderate	-
13	57 F	A.S.C.	100X4	3	++	++	<i>E. coli</i>	10^2					N.E.	Excellent	-
14	21 F	A.S.C.	200X2	3	+	++	<i>E. coli</i>	10^7	0.1	0.2	1.56	3.13	Moderate	Moderate	-

Table 10 Clinical summary of simple UTI cases treated with AM-715 (2)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Species	Bacteriuria ($\mu\text{g/ml}$)			Evaluation		Side effect		
			Dose (mg X /day)	Duration (day)				Count	MIC(AM-715) 10^6 10^8	MIC(PPA) 10^6 10^8	UTI	Dr			
15	20 F	A.S.C.	100X4	3	+	++	<i>E. coli</i>	10^7	0.05	0.1	1.56	3.13	Excellent	Excellent	-
16	22 F	A.S.C.	100X4	3	++	+	<i>E. coli</i>	10^4	0.2	0.4	6.25	12.5	Moderate	Moderate	-
17	30 F	A.S.C.	200X4	3	+	++	<i>Corynebacterium sp.</i>	10^3					Excellent	Excellent	-
18	24 F	A.S.C.	100X4	3	+	++	<i>P. mirabilis</i> <i>S. pyogenes</i>	10^4 10^3					Excellent	Excellent	-
19	58 F	A.S.C.	200X3	3	+	++	<i>E. coli</i>	10^7	0.1	0.4	1.56	6.25	Excellent	Excellent	-
20	62 F	A.S.C.	200X3	3	++	+	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10^6 10^6					Poor	Poor	-
21	62 F	A.S.C.	200X4	3	+	+	<i>E. coli</i>	10^7	0.2	0.4	3.13	6.25	Excellent	Excellent	-
22	22 M	Acute prostatitis	200X4	3			<i>S. epidermidis</i> <i>\alpha-Streptococcus</i>	10^4 10^3					N.E.	Poor	-
23	34 M	Acute urethritis (gono)	200X4	3			<i>N. gonorrhoeae</i>	10^2					N.E.	Excellent	-

ASC: acute simple cystitis N.E.: not evaluated

Table 11 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	13	1								14 (74%)
	Decreased (Replaced)	4									4 (21%)
	Unchanged						1				1 (5%)
Efficacy on pain on urination		18 (95%)			1 (5%)						Case total 19
Efficacy on pyuria		17 (90%)			1 (5%)			1 (5%)			
Excellent		13 (68%)						Overall effectiveness rate 18 / 19 (95%)			
Moderate		5									
Poor		1									

Table 12 Bacteriological response to AM-715 in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	16	16 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	1		1
Total	20	19 (95%)	1

* Persisted : included decreased strains

れ95%, 80%と良好な成績を示した。この値は急性症では他施設のものとはほぼ同等であり¹⁾、慢性症ではかなり良い成績を示していると考えられる。本剤が経口薬であり主として外来で投与されることを考えれば十分な成績と思われる。

細菌学的効果について言及すると、急性症では *E. coli* が主体で16株全てが消失し、菌株数は少ないもの *P. mirabilis* の2株、*S. epidermidis* 1株が全て消失し、*S. faecalis* 2株のうち1株が存続した。また慢性症ではやはり *E. coli* 6株の全てが消失し、*E. cloacae*, *P. morgani*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, 各1株が消失した。しかしながら *P. aeruginosa* 3株中2株、*S. faecalis* 2株中1株、*S. marcescens*, *A. anitratus*, *Alcaligenes* sp. が存続したが、本剤の性格を考えるとむしろ良好といえる。

また急性単純性膀胱炎患者から検出した細菌に対するMICを測定し、PPAと比較したが明らかに本剤の方がす

Table 13 Strains* appeared after AM-715 treatment in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains (%)
<i>Corynebacterium</i> sp.	3 (60%)
<i>α-Streptococcus</i>	1 (20%)
GPB	1 (20%)
Total	5 (100%)

*: regardless of their bacterial count

ぐれており、菌株数は少ないものとともに *S. epidermidis* などグラム陽性球菌での差が目立った。

副作用としては軽度の発疹が1例認められたにすぎず十分臨床使用に耐える薬剤と考えられた。

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) 清水喜八郎, 紺野昌俊, 深谷一太, 松本文夫, 中山一誠, 岩井重富, 清水当尚, 中村信一: Pipemidic acid の体液濃度測定に関する検討. *Chemotherapy* 23: 2707~2716, 1975
- 3) 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋: Cinoxacin の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 28 (S-4): 197~218, 1980
- 4) 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋: 尿路感染症に対する AB-206 の検討. *Chemotherapy* 26 (S-4): 145~149, 1978

Table 14 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U.T.I. group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
						Dose (mg X /day)	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr.	
24	56	F	C.C.C.	-	G-4	200X3	5	++	-	10 ⁷	Excellent	Excellent	-
			Neurogenic bladder										
25	22	F	C.C.C.	-	G-4	200X4	5	+++	-	10 ⁷	Moderate	Moderate	-
			Bladder diverticulum										
26	72	M	C.C.P.	-	G-6	100X4	5	+++	<i>E. coli</i> , <i>S. marcescens</i> <i>P. morganii</i> , <i>A. anitratus</i> <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. faecalis</i>	10 ⁷	Poor	Poor	-
			Renal pelvic tumor										
27	52	F	C.C.P.	-	G-3	200X4	5	+++	-	10 ⁷	Excellent	Excellent	-
			Renal calculus										
28	60	M	C.C.C.	-	G-4	200X4	5	+++	<i>P. aeruginosa</i> , <i>K. oxytoca</i> <i>P. vulgaris</i> , <i>E. coli</i> , <i>Alcaligenes</i> sp.	10 ⁴	Poor	Poor	-
			Neurogenic bladder										
29	56	F	C.C.C.	-	G-4	200X4	5	+	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	Excellent	Excellent	-
			Neurogenic bladder										
30	13	M	C.C.P.	-	G-3	200X4	5	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	N.E.	Poor	-
			VUR										
31	66	F	C.C.C.	-	G-4	200X4	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	-
			Uterine cancer										
32	77	M	C.C.C.	-	G-4	200X4	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	Moderate	Moderate	-
			B.P.H.										
33	53	M	C.C.P.	-	G-3	200X4	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	-
			Renal calculus										
34	77	F	C.C.C.	-	G-4	200X4	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	-
			Bladder diverticulum										

C.C.P.: chronic complicated pyelonephritis
 C.C.C.: chronic complicated cystitis
 B.P.H.: benign prostatic hyperplasia

VUR: vesicoureteral reflux
 N.E.: not evaluated

Table 15 Overall clinical efficacy of AM-715 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		6		2	8 (80%)
Decreased					
Replaced					
Unchanged		1	1		2 (20%)
Efficacy on pyuria		7 (70%)	1 (10%)	2 (20%)	Case total 10
Excellent		6 (60%)		Overall effectiveness rate 8/10 (80%)	
Moderate		2			
Poor		2			

Table 17 Strains* appeared after AM-715 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>Alcaligenes</i> sp.	1 (25%)
<i>P. maltophilia</i>	1 (25%)
<i>S. faecalis</i>	1 (25%)
<i>Candida</i>	1 (25%)
Total	4 (100%)

*: regardless of their bacterial count

Table 16 Bacteriological response to AM-715 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33%)	2
<i>S. faecalis</i>	2	1 (50%)	1
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1		1
<i>P. morganii</i>	1	1 (100%)	
<i>A. anitratus</i>	1		1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1		1
Total	19	13 (68%)	6

* Persisted : Included decreased strains

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AM-715 IN UROLOGICAL FIELD

KEISHI OKADA, MASAOKI OHKOSHI, NOBUO KAWAMURA,
and YASUhide MURAKAMI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

Experimental and clinical studies on AM-715, a new antimicrobial agent developed as a quinolinecarboxylic acid derivative, were carried out. The results were as follows.

1. Serum concentration and urinary excretion:

The same dose (500 mg) of AM-715 and pipemidic acid were respectively administered to 4 healthy male volunteers as a single dose at different days. The peak of mean serum level of pipemidic acid was higher about 3 times than that of AM-715, and the recovery rate in urine (0-8 hrs) of pipemidic acid was too higher than that of AM-715.

2. Very high dose (2,000 mg) of AM-715 was administered to 5 healthy volunteers to examine whether crystal formation in urine occurred, but no crystal formation was observed and no subjective symptoms were observed.

3. 34 patients with urinary tract infection were treated with AM-715, and evaluated by the criteria of UTI (Part II). The clinical response for 19 cases with acute simple cystitis was excellent in 13 cases, moderate in 5 cases and the clinical efficacy rate was 95%. The clinical response for 10 cases with complicated UTI was excellent in 6 cases, moderate in 2 cases and the efficacy rate was 80%.

4. Bacteriological response were evaluated in above 29 cases. Eradication of bacteria was observed in 19 strains out of 20 strains (95%) in acute cystitis and in 13 strains of 19 strains (68%) in complicated UTI.

5. A slight eruption was observed in one case as side effect.