

尿路感染症に対する AM-715 の基礎的・臨床的検討

土井 達朗・長谷川義和・加藤 直樹・坂 義人・河田 幸道・西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

磯貝 和俊

大垣市民病院泌尿器科

堀江 正宣

トヨタ病院泌尿器科

新しいキノリン系合成抗菌剤 AM-715 について基礎的ならびに臨床的検討を加えた結果、次のような結論を得た。

1. 本剤の標準株18株に対する抗菌力はグラム陰性菌，グラム陽性菌に対して共にすぐれていた。尿路感染症由来の *E. coli* 93 株，*P. aeruginosa* 55 株，*Serratia* spp. 26 株の 90% がそれぞれ 0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で発育を阻止された。
 2. 本剤 400 mg，200 mg，100 mg 経口投与後の尿中濃度の peak はそれぞれ 372 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0～2 時間尿)，133 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (2～4 時間尿)，77.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0～2 時間尿) であった。
 3. 急性単純性膀胱炎36例の総合臨床効果は著効31例 (86%)，有効5 例で総合有効率は 100% であった。細菌尿に対する効果は陰性化35例 (97%)，膿尿に対する効果は正常化33例 (92%)，症状に対しては消失・改善を合わせると全例有効であった。
 4. 複雑性尿路感染症67例の総合臨床効果は著効37例，有効20例で総合有効率は 85% であった。膿尿に対する効果は正常化42例 (63%)，改善10例 (15%)，不変 15 例 (22%) であった。細菌尿に対する効果は陰性化54例 (81%)，菌交代 3 例 (4%)，不変10例 (15%) であった。
 5. 複雑性尿路感染症67例から分離された83株のうち，73株 (88%) が投与後に消失した。グラム陽性球菌の消失率は 87% (13/15) であった。
 6. 副作用の発現頻度は 4.2% (5/119) であった。内容は悪心 3 例，目まい 2 例で，5 例すべてが本剤の投与に関係あると思われた。26例中 8 例に臨床検査値の悪化が認められたが，恐らく本剤の投与には関係がないと思われた。
- 以上の成績から，本剤は尿路感染症において広く用いる安全ですぐれた薬剤であると思われた。

結 言

AM-715 は杏林製薬で開発された新しい quinoline-carboxylic acid derivative で 6 位にフッ素，7 位に pipe-

razine 環を有することが構造上の特徴である (Fig. 1)。

本剤は従来と同じ範疇に属する合成抗菌剤である NA，PA，PPA と違って大部分のグラム陽性菌にすぐれた抗菌力を有する。また，グラム陰性菌に対しても従来のものより強い抗菌力を示し，*P. aeruginosa* に対する抗菌力は gentamicin よりもすぐれているとされている^{1),2)}。

本剤は経口投与により吸収され，尿中および胆汁中に排泄される。血中濃度および尿中排泄率はやや劣るが，尿中濃度の持続は長いとされている³⁾。

我々は今回，若干の基礎的検討とともに，尿路感染症に対する AM-715 の臨床効果について検討を加えたので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of AM-715

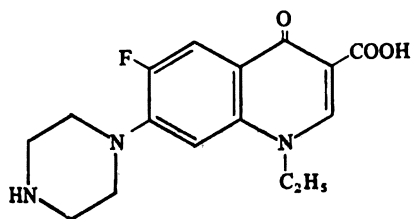


Table 1 *In vitro* activity of AM-715 against standard strains

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	10^8 cells/ml	10^6 cells/ml
<i>E. coli</i> NIHJ JC2	≤ 0.10	≤ 0.10
Kp	≤ 0.10	≤ 0.10
K12	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>Shigella flexneri</i> 55032a	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>Proteus</i> spp. MB838	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>P. mirabilis</i> ATCC21100	0.20	≤ 0.10
<i>A. liquefaciens</i> Y62	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	0.39	0.39
Shogen S.C.	0.78	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>S. aureus</i> FDA209P	0.39	0.20
Terajima S.C.	0.78	0.78
MB2786	1.56	0.78
ATCC0538P	0.78	0.39
226	1.56	0.78
<i>S. epidermidis</i> IAM1296	1.56	1.56
<i>S. faecalis</i> IFO12580	1.56	1.56

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

供試菌株として標準株18株(グラム陰性菌10株, グラム陽性菌8株)と尿路感染症由来の *E. coli* 93株, *P. aeruginosa* 55株, *Serratia* spp. 26株を用い, AM-715のMICを測定した。使用培地は増菌用には Trypticase soy broth (BBL), 薬剤感受性測定用には Heart infusion

agar (栄研)を用いた。MIC測定法は日本化学療法学会標準法にしたがい, 菌液接種にはマイクロ・プランターを使用した。

2) 実験結果

標準株については AM-715 はグラム陰性菌, グラム陽性菌に対して共にすぐれた抗菌力を示し, 接種菌量による差はほとんど認めなかった (Table 1)。

尿路感染症由来株については *E. coli* での peak は $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ にあり, 菌株の約 90% が $0.20 \mu\text{g/ml}$ で発育を阻止された。接種菌量による抗菌力の差は著明ではなかった (Fig. 2, 3)。

P. aeruginosa では 10^6 cells/ml 菌液接種時の MIC の peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり, $0.10 \mu\text{g/ml}$ から $50 \mu\text{g/ml}$ の間でなだらかな MIC の pattern を示した (Fig. 4)。 $12.5 \mu\text{g/ml}$ で菌株の約 90% がその発育を阻止された。 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml 菌液接種時の MIC の間に2管程度の差が認められた (Fig. 5)。 *Serratia* spp. では多峰性の MIC の pattern を示し, 菌株の約 90% が $6.25 \mu\text{g/ml}$ で発育を阻止された。接種菌量による抗菌力の差は著明ではなかった (Fig. 6, 7)。

2. 排泄

1) 実験方法

健康成人男子2名 (T. D. 68 kg, N. K. 48 kg) に AM-715 400 mg, 200 mg, 100 mg を朝食後経口投与し, cross over で尿中濃度を経時的に測定した。濃度の測定は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とした cup method で行ない, 培地は寒天濃度を 1% にした Heart infusion agar (栄研) を使用した。標準曲線は pH 7.0 の $1/15 \text{ M}$ phosphate buffer 希釈にて作製した。検体の希釈にも pH 7.0 の $1/15 \text{ M}$ phosphate buffer を使用した。

Fig. 2 *In vitro* activity of AM-715 against *E. coli* n=93

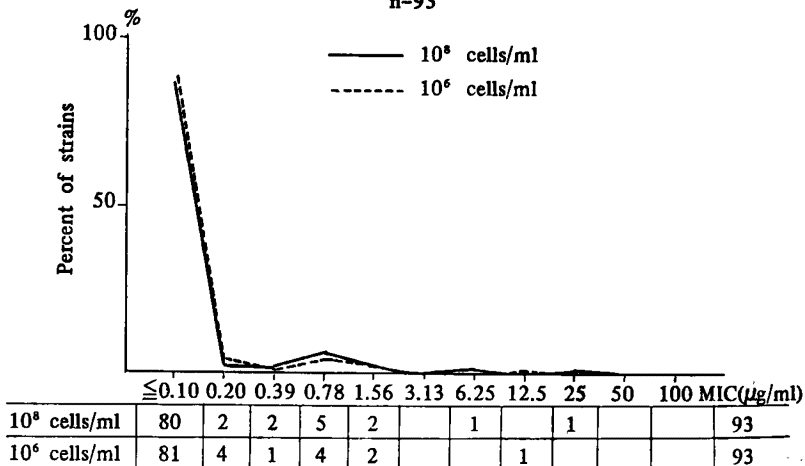


Fig. 3 *In vitro* activity of AM-715 against *E. coli*
n=93

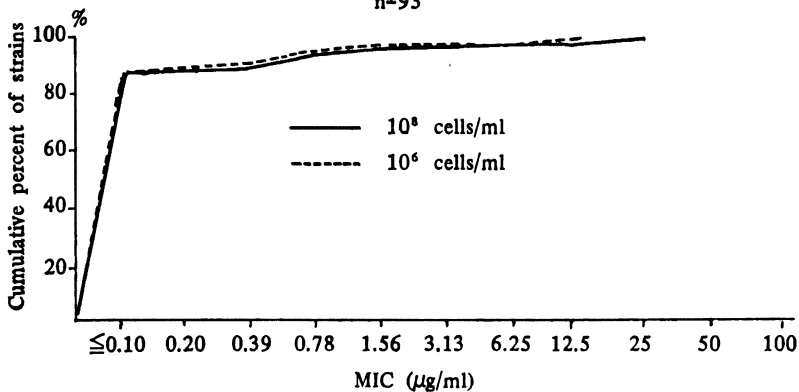


Fig. 4 *In vitro* activity of AM-715 against *P. aeruginosa*
n=55

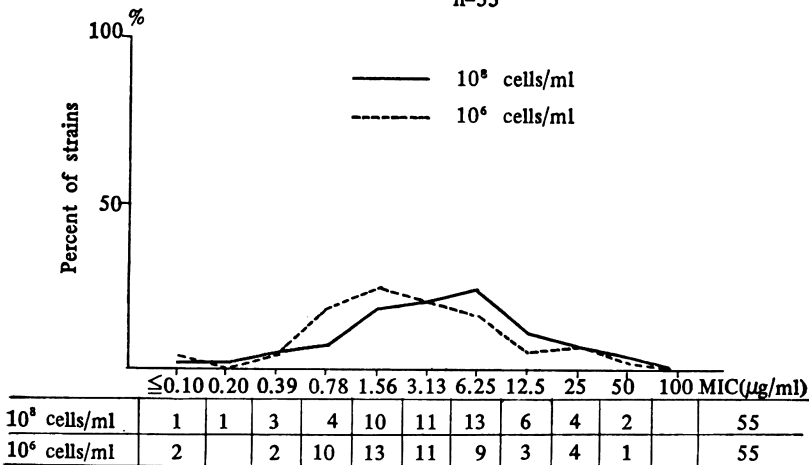


Fig. 5 *In vitro* activity of AM-715 against *P. aeruginosa*
n=55

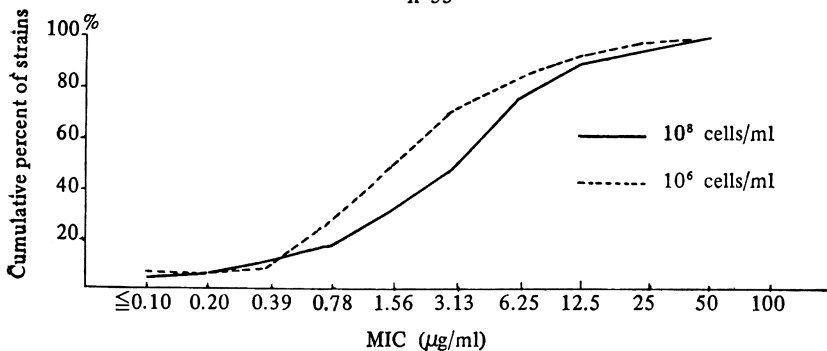
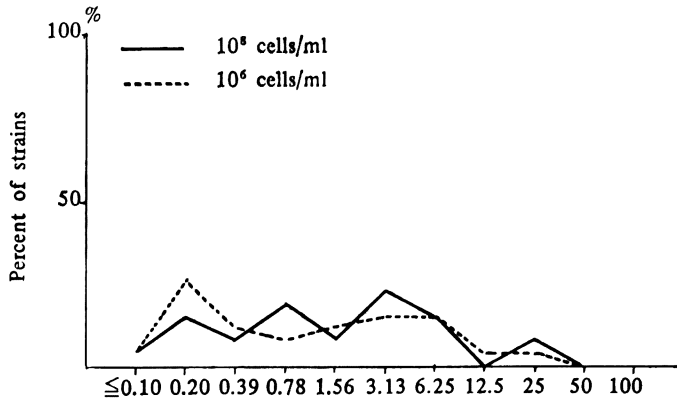
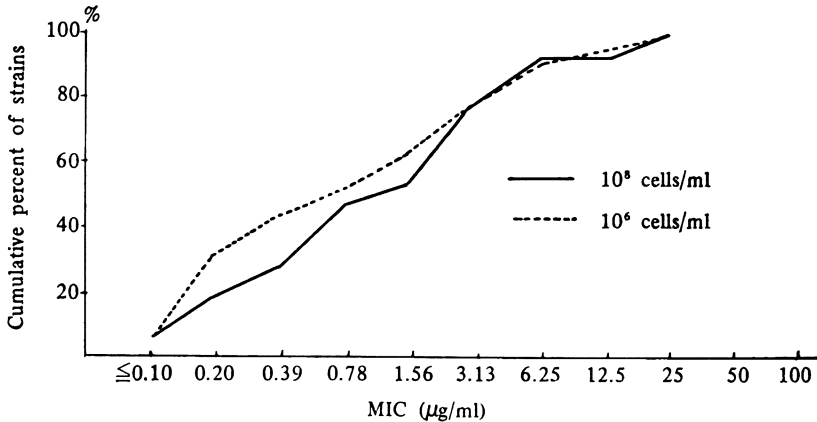


Fig. 6 *In vitro* activity of AM-715 against *Serratia* spp.
n=26



	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	Total
10 ⁸ cells/ml	1	4	2	5	2	6	4		2			26
10 ⁶ cells/ml	1	7	3	2	3	4	4	1	1			26

Fig. 7 *In vitro* activity of AM-715 against *Serratia* spp.
n=26



2) 実験結果

AM-715 400 mg, 200 mg, 100 mg 経口投与後の平均尿中濃度の peak はそれぞれ 372 μg/ml (0~2 時間尿), 133 μg/ml (2~4 時間尿), 77.8 μg/ml (0~2 時間尿) であった。10~12 時間尿でもそれぞれ 92.6 μg/ml, 20.9 μg/ml, 13.2 μg/ml の活性を認めた。12 時間までの尿中回収率はそれぞれ 25.5%, 18.7%, 26.5% であった (Fig. 8, Table 2)。

II. 臨床的検討

1. 対象および投与方法

1979 年 8 月から 1980 年 2 月までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院泌尿器科で受診した

尿路感染症患者を対象とした。患者条件、脱落・除外規定、臨床効果の判定は UTI 研究会の薬効評価基準(第 2 版および補遺)⁴⁾ に準じた。原則として女子急性単純性膀胱炎には 1 日量 400 mg (分 2, 朝・夕食後) を 3 日間、複雑性尿路感染症には 1 日量 800 mg (分 2, 朝・夕食後) を 5 日間経口投与した。投与症例は 119 例であり、その内訳は女子急性単純性膀胱炎 36 例、複雑性尿路感染症 67 例、除外・脱落 16 例であった。効果判定可能な症例の詳細を Table 3, 4 に示した。除外・脱落 16 例のうち 10 例が投与前分離菌陰性であった。

2. 臨床成績

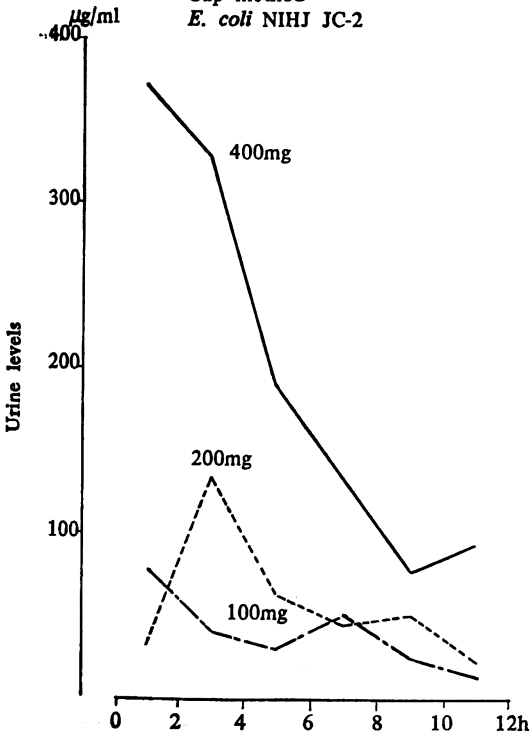
Table 5 に示すように急性単純性膀胱炎 36 例の総合臨

Table 2 Urinary excretion of AM-715 in healthy volunteers (n=2)
p.o. after meal
Cup method
E. coli NIHJ JC-2

Dose		0-2 h		2-4 h		4-6 h		6-8 h		8-10 h		10-12 h		0-12 h	
		Levels μg/ml	Recovery mg	Levels μg/ml	Recovery mg	Levels μg/ml	Recovery mg	Levels μg/ml	Recovery mg	Levels μg/ml	Recovery mg	Levels μg/ml	Recovery mg	Recovery mg	Rate %
400mg	N.K.	204	22.4	295	30.1	132	23.0	146	9.34	88.3	9.55	128	7.42	102	25.5
	T.D.	539	45.3	360	21.6	241	16.4	115	8.05	61.1	6.84	57.1	3.43	102	25.5
	Mean	372	33.9	328	25.9	187	19.7	131	8.70	74.7	8.20	92.6	5.43	102	25.5
200mg	N.K.	54.5	5.67	96.2	16.2	14.1	3.61	30.8	2.28	65.9	8.04	21.2	1.78	37.6	18.8
	T.D.	7.47	1.43	170	17.3	109	9.16	58	4.29	35.0	2.45	20.6	2.27	36.9	18.5
	Mean	31.0	3.55	133	16.8	61.6	6.39	44.4	3.29	50.5	5.25	20.9	2.03	37.3	18.7
100mg	N.K.	94.4	10.4	40.9	6.30	19.7	4.02	72.2	2.17	22.6	0.38	12.8	1.05	24.3	24.3
	T.D.	61.1	10.3	38.2	7.64	39.5	6.24	27.3	1.58	25.8	1.70	13.6	1.12	28.6	28.6
	Mean	77.8	10.4	39.6	6.97	29.6	5.13	49.8	1.88	24.2	1.04	13.2	1.09	26.5	26.5

Fig. 8 Urine level of AM-715

Healthy volunteer (n=2)
p.o. after meal
Cup method
E. coli NIHJ JC-2



床効果は著効31例(86%)、有効5例(14%)で総合有効率は100%であった。細菌尿に対する効果は陰性化35例(97%)であり、膿尿に対する効果は正常化33例(92%)であった。症状に対しても消失・改善を合わせると全例とも有効であった。AM-715の急性単純性膀胱炎に対する細菌学的効果をTable 6に示した。投与前に検出された*E. coli* 28株、*P. mirabilis* 3株、*S. aureus* 1株、*S. epidermidis* 4株すべてが消失し、投与後に*S. epidermidis* 1株のみが新たに出現した。MICと細菌学的効果の関係(Table 7)をみると、MICを測定しえた全株がすべて3.13 μg/ml以下であった。なお、急性単純性膀胱炎36例のうち、35例に1日量400mg(分2)3日間投与された。

複雑性尿路感染症67例の効果判定(Table 8)では膿尿に対する効果は正常化42例(63%)、改善10例(15%)、不変15例(22%)であった。細菌尿に対する効果は陰性化54例(81%)、菌交代3例(4%)、不変10例(15%)であった。疾患病態群別にみると(Table 9)、単独感染例は54例(81%)でその総合臨床効果は85%であった。その内訳は第1群が1例中1例無効、第2群が4例中2例著効で総合有効率50%、第3群が14例中著効7例、有効5例で総合有効率86%、第4群が35例中著効23例、有効9例で総合有効率91%であった。混合感染例は13例(19%)で著効5例、有効6例で総合有効率85%であった。今回の検討ではカテーテル留置例、前立腺術後の症例が少なく、疾患病態群に偏りがみられたが、複雑性尿路感染症全体としては67例中著効37例、有効20例で総合有効率は85%であった。なお、これら67例のうち1日

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

Case No.	Age	Sex	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
			Dose g/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC*	UTI	Dr	
1	48	F	0.8	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	-	-	/	/			
2	46	F	0.4	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.10	Moderate	Moderate	-
						+	-	-	/	/			
3	23	F	0.4	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	-	-	/	/			
4	26	F	0.4	p.o.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	-	-	/	/			
5	28	F	0.4	p.o.	3	+	++	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	≤0.10	Moderate	Fair	-
						-	-	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	/			
6	34	F	0.4	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	-	-	/	/			
7	48	F	0.4	p.o.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	-	-	/	/			
8	21	F	0.4	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	-	-	/	/			
9	21	F	0.4	p.o.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	-	-	/	/			
10	36	F	0.4	p.o.	3	++	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Excellent	Nausea
						-	-	-	/	/			
11	32	F	0.4	p.o.	3	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Excellent	-
						-	0	-	/	/			
12	25	F	0.4	p.o.	3	++	++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	0-2	-	/	/			
13	65	F	0.4	p.o.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.10	Moderate	Fair	-
						-	+	-	/	/			
14	36	F	0.4	p.o.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	3-4	-	/	/			
15	26	F	0.4	p.o.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	0	-	/	/			
16	33	F	0.4	p.o.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	0	-	/	/			
17	27	F	0.4	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	0-1	-	/	/			
18	28	F	0.4	p.o.	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	0	-	/	/			
19	31	F	0.4	p.o.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Excellent	-
						-	0	-	/	/			
20	49	F	0.4	p.o.	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.10	Excellent	Excellent	-
						-	2-3	-	/	/			

Table 3 Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with AM-715 (2)

Case No.	Age	Sex	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effect
			Dose g/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC*	UTI	Dr	
21	32	F	0.4	p.o.	3	+++ -	+ 0	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ /	≤0.10 /	Excellent	Excellent	-
22	37	F	0.4	p.o.	3	++ -	+++ +	<i>S. epidermidis</i> -	10 ⁴ /	1.56 /	Moderate	Fair	-
23	21	F	0.4	p.o.	3	+++ -	+++ 2-3	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ /	≤0.10 /	Excellent	Excellent	-
24	63	F	0.4	p.o.	3	++ -	+ 0	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	≤0.10 /	Excellent	Excellent	-
25	44	F	0.4	p.o.	3	++ -	+ 0	<i>S. epidermidis</i> -	10 ⁶ /	3.13 /	Excellent	Excellent	-
26	65	F	0.4	p.o.	3	++ -	+ 0	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	≤0.10 /	Excellent	Excellent	-
27	44	F	0.4	p.o.	3	++ -	+++ 0	<i>P. mirabilis</i> -	10 ⁷ /	≤0.10 /	Excellent	Excellent	-
28	62	F	0.4	p.o.	3	++ -	++ 0-1	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	≤0.10 /	Excellent	Excellent	-
29	21	F	0.4	p.o.	3	+++ -	++ 0	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ /	—	Excellent	Excellent	-
30	33	F	0.4	p.o.	3	+ -	++ 0	<i>P. mirabilis</i> -	10 ⁴ /	—	Excellent	Excellent	-
31	67	F	0.4	p.o.	3	++ -	+++ 0	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	—	Excellent	Excellent	-
32	29	F	0.4	p.o.	3	+++ -	+++ 0	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ /	—	Excellent	Excellent	-
33	32	F	0.4	p.o.	3	+ -	++ 0	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ /	—	Excellent	Excellent	-
34	33	F	0.4	p.o.	3	+++ -	+++ 0	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ /	—	Excellent	Excellent	-
35	23	F	0.4	p.o.	3	+++ -	+ 0-1	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	—	Excellent	Excellent	-
36	43	F	0.4	p.o.	3	+++ -	+ 7-8	<i>E. coli</i> -	10 ⁴ /	—	Moderate	Fair	-

*MIC: 10⁶ cells/ml

量 800 mg (分2) を5日間投与された63例では、総合臨床効果は著効35例、有効19例で総合有効率は86%であった (Table 10)。複雑性尿路感染症67例から分離された菌株は83株で、*E. coli*、*P. aeruginosa* の2菌種が半数を占めた。83株のうち73株 (88%) が投与後に消失し、投与後新たに4菌種4株が出現した。グラム陽性球菌は15株中13株 (87%) が消失した (Table 11)。投与前分離

菌の MIC とその消長についてみると Table 12 に示すように、MIC を測定した64株のうち60株 (94%) が 6.25 μg/ml 以下の感性株で、そのうちの55株 (92%) が消失した。12.5 μg/ml 以上の MIC 値の株は4株で、そのうち3株が存続した。*E. coli* で MIC を測定した26株はすべて 1.56 μg/ml 以下で、すべてが投与後に消失した。*Serratia* spp. は5株中2株しか消失しなかったが、MIC

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms	Pyuria (/hpf)	Bacteriuria		Evaluation		Side effect		
						Dose (g/day)	Route			Species	Count	MIC*	UTI		Dr	
37	39	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	5	++	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.10	Excellent	Excellent	-
38	74	M	cystitis BPH	-	G-4	0.8	p.o.	5	++	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.10	Excellent	Excellent	-
39	49	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	5	++	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	Excellent	Excellent	-
40	32	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	5	+	-	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	1.56	Excellent	Excellent	-
41	81	M	cystitis bladder tumor	-	G-4	0.8	p.o.	5	+	-	NF-GNR** NF-GNR**	10 ⁷ 10 ⁷	100 200	Poor	Poor	-
42	67	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	5	+	-	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	6.25	Excellent	Excellent	-
43	47	F	pyelonephritis rt-hydronephrosis	-	G-3	0.8	p.o.	5	++	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.10	Excellent	Excellent	-
44	54	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	5	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.10	Excellent	Excellent	-
45	53	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	5	++	-	<i>C. freundii</i>	10 ⁷	≤0.10	Excellent	Excellent	-
46	69	F	pyelonephritis cystitis bit-renal stone bladder diverticulum	-	G-3	0.8	p.o.	5	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	-
47	75	M	cystitis BPH	-	G-4	0.8	p.o.	5	±	-	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	-
48	71	M	pyelonephritis lt-renal stone	-	G-3	0.8	p.o.	5	±	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ³	12.5 25	Poor	Poor	-
49	72	M	cystitis BPH	+ (urethra)	G-5	0.8	p.o.	5	++	-	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20 ≤0.10	Excellent	Excellent	-

* MIC : 10⁶ cells/ml

** NF-GNR : Glucose-non-fermentative gram-negative rods

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (2)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms	Pyuria (/hpf)	Bacteriuria		Evaluation		Side effect	
						Dose (g/day)	Route			Count	MIC*	UTI	Dr		
50	54	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	-	++	<i>C. freundii</i>	10 ⁷	0.39	Moderate	Moderate	-
51	40	F	pyelonephritis blt.-renal stone	-	G-3	0.8	p.o.	-	++	<i>P. morganii</i>	10 ⁵	≤0.10	Excellent	Excellent	-
52	68	M	cystitis BPH	-	G-4	0.8	p.o.	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	0.39	Moderate	Moderate	-
53	67	M	pyelonephritis lt.-hydronephrosis	-	G-6	0.8	p.o.	-	++	GPR <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.39	Moderate	Moderate	-
54	72	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-6	0.8	p.o.	++	±	NF-GNR** <i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.10 ≥0.10	Excellent	Excellent	-
55	68	M	cystitis bladder tumor	-	G-4	0.8	p.o.	-	++	<i>α-Streptococcus</i>	10 ⁴	/	Moderate	Moderate	-
56	37	F	pyelonephritis blt.-renal stone	-	G-3	0.8	p.o.	-	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	-
57	49	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.10	Excellent	Excellent	-
58	66	M	cystitis BPH	-	G-4	0.8	p.o.	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.10	Excellent	Excellent	-
59	57	M	cystitis recto-vesical fistula	-	G-4	0.8	p.o.	-	++	<i>E. coli</i> <i>α-Streptococcus</i>	10 ⁷	≤0.10	Moderate	Fair	-
60	26	M	pyelonephritis lt.-hydronephrosis	-	G-6	0.8	p.o.	-	++	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	≤0.10 0.39	Excellent	Excellent	-
61	72	M	cystitis BPH	-	G-4	0.8	p.o.	++	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	-
62	65	M	cystitis bladder neck sclerosis	-	G-4	0.8	p.o.	-	+	<i>P. morganii</i>	>10 ⁵	/	Excellent	Excellent	-
63	76	M	cystitis BPH	-	G-6	0.8	p.o.	+	++	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 ⁵	/	Moderate	Fair	-

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (3)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms	Pyuria (/hpf)	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
						Dose (g/day)	Route			Count	MIC*	UTI	Dr	
64	71	M	cystitis bladder neck sclerosis	-	G-4	0.8	p.o.	++ +	++ +	Serratia Serratia E. coli	>10 ⁵ >10 ⁵ >10 ⁵	50 50 50	Poor Poor Excellent	-
65	68	M	cystitis BPH postop.	-	G-2	0.8	p.o.	++ +	++ -	Enterobacter -	>10 ⁵ /	3.13 /	Excellent	-
66	77	M	cystitis BPH postop.	-	G-6	0.8	p.o.	++ +	++ +	S. epidermidis Klebsiella P. aeruginosa	>10 ⁵ / /	/	Moderate Fair	-
67	75	M	cystitis bladder tumor	-	G-4	0.8	p.o.	++ +	++ +	Serratia -	>10 ⁵ /	12.5 /	Moderate Fair	-
68	59	M	cystitis BPH postop.	-	G-2	0.8	p.o.	- -	++ -	P. aeruginosa -	>10 ⁵ /	3.13 /	Excellent Excellent	-
69	75	M	cystitis BPH	-	G-6	0.8	p.o.	++ +	++ -	S. epidermidis P. aeruginosa A. faecalis	>10 ⁵ >10 ⁵ >10 ⁵	6.25 1.56 1.56	Moderate Fair	-
70	63	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	- -	++ -	E. coli -	>10 ⁵ /	≤0.10 /	Excellent Excellent	-
71	41	F	pyelonephritis lt.-renal stone	-	G-3	0.8	p.o.	- -	++ +	E. coli -	10 ⁵ /	1.56 /	Moderate Moderate	-
72	25	F	pyelonephritis rt.-ureter stone	-	G-3	0.8	p.o.	++ +	++ ±	K. pneumoniae -	10 ⁵ /	0.20 /	Moderate Fair	-
73	53	M	pyelonephritis rt.-renal stone	-	G-3	0.8	p.o.	- -	++ ++	P. aeruginosa -	10 ⁴ /	6.25 /	Moderate Moderate	-
74	79	M	cystitis BPH postop.	-	G-2	0.8	p.o.	++ +	++ ++	P. aeruginosa P. aeruginosa	10 ⁵ 10 ⁵	6.25 /	Poor Poor	Nausea

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria (hpf)	Bacteriuria			Evaluation		Side effect
						Dose (g/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC*	UTI	Dr	
75	34	M	Underlying condition pyelonephritis lt-ureter stone	-	G-3	0.8	p.o.	5	## 0-1	<i>K. ozaenae</i> -	10 ⁵ /	0.20 /	Excellent	Excellent	-
76	42	F	pyelonephritis rt-renal stone	-	G-3	0.8	p.o.	5	## 2-3	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ /	≤0.10 /	Excellent	Excellent	-
77	33	F	pyelonephritis lt-renal stone postope.	-	G-3	0.8	p.o.	5	± 0-1	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁷ /	0.20 /	Excellent	Excellent	-
78	61	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-6	0.8	p.o.	5	## 0	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> -	10 ⁷ /	0.20 ≤0.10 /	Excellent	Excellent	dizziness
79	59	F	cystitis lt-renal tumor postope.	-	G-4	0.8	p.o.	5	+ 0	<i>S. faecalis</i> -	10 ⁵ /	1.56 /	Excellent	Excellent	-
80	51	F	cystitis vesicostigmoidostomy	-	G-6	0.8	p.o.	5	± 0	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	≤0.10 0.20 /	Poor	Poor	-
81	38	F	cystitis neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-1	0.8	p.o.	5	± 0-1	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁵	1.56 /	Poor	Poor	-
82	77	F	cystitis neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-5	0.8	p.o.	5	## ±	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> Yeast-like organism	10 ⁷ 10 ⁴	0.20 0.20 3.13 /	Moderate	Fair	-
83	79	M	cystitis BPH	-	G-6	0.8	p.o.	5	± 0-1	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	1.56 1.56 /	Excellent	Excellent	-
84	77	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	5	± 0	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ /	≤0.10 /	Excellent	Excellent	-
85	59	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	5	± 0	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	≤0.10 /	Excellent	Excellent	-
86	65	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.4	p.o.	3	+ 0	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ /	1.56 /	Excellent	Excellent	-

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (5)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms	Pyuria (/hpf)	Bacteriuria		Evaluation		Side effect		
						Dose (g/day)	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC*		UTI	Dr
87	65	M	cystitis post prostatectomy	-	G-6	0.8	p.o.	5	++	++	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ⁵	3.13 ≤0.10 ≤0.10 3.13	Poor	Poor	-
88	64	M	cystitis bladder tumor	-	G-4	0.8	p.o.	7	++	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ /	1.56 /	Moderate	Moderate	-
89	69	M	cystitis BPH	-	G-4	0.8	p.o.	7	++	2-3	<i>E. coli</i>	10 ⁷ /	≤0.10 /	Excellent	Excellent	-
90	55	M	pyelonephritis lt.-renal stone	-	G-3	0.8	p.o.	5	±	±	<i>E. coli</i>	10 ⁴ /	0.39 /	Moderate	Moderate	-
91	65	F	cystitis bladder tumor	-	G-4	0.8	p.o.	5	±	0-1	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /	≤0.10 /	Excellent	Excellent	-
92	73	M	pyelonephritis lt.-renal stone	-	G-3	0.8	p.o.	7	+	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ³	3.13	Poor	Poor	-
93	78	M	cystitis BPH	-	G-4	0.8	p.o.	5	++	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ /	-	Excellent	Excellent	-
94	79	M	cystitis bladder tumor	-	G-4	0.8	p.o.	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ /	-	Moderate	Fair	-
95	45	F	pyelonephritis lt.-renal stone	-	G-3	0.8	p.o.	5	++	+	<i>Klebsiella</i>	>10 ⁵ /	-	Moderate	Fair	-
96	55	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	5	++	±	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ /	-	Moderate	Fair	-
97	73	M	cystitis bladder neck sclerosis	-	G-4	0.8	p.o.	5	++	3-4	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	-	Poor	Poor	-
98	62	M	cystitis bladder neck sclerosis	-	G-4	0.8	p.o.	5	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ /	-	Moderate	Fair	-
99	64	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	5	++	±	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ /	-	Excellent	Excellent	-
100	63	M	cystitis postprostatectomy	-	G-6	0.8	p.o.	5	++	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. faecalis</i>	10 ⁵ /	-	Moderate	Fair	-

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (6)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria (/hpf)	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
						Dose (g/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC*	UTI	
101	75	M	cystitis bladder tumor	-	G-4	0.8	p.o.	5	++ 0	<i>Serratia</i>	>10 ⁵ /	Excellent	Excellent	-
102	70	M	cystitis postprostatectomy	-	G-2	0.8	p.o.	5	++ ++	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 ⁴ 10 ⁵	Poor	Poor	-
103	44	F	cystitis neurogenic bladder	-	G-4	0.8	p.o.	5	+ 0	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /	Excellent	Excellent	-

Table 5 Overall clinical efficacy of AM-715 in acute simple cystitis

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Un- changed	De- creased	Cleared	De- creased	Un- changed	Cleared	De- creased	Un- changed	
Pyuria										
Eliminated	31	1	2	1						35 (97%)
Decreased (Replaced)	1									1 (3%)
Unchanged										0 (0%)
Efficacy on pain on urination	35 (97%)			1 (3%)			0 (0%)			Case total
Efficacy on pyuria	33 (92%)			2 (5%)			1 (3%)			36
Excellent	31 (86%)									Overall effectiveness rate
Moderate	5									36 / 36 (100%)
Poor(or Failed)	0									

Table 6 Bacteriological response to AM-715 in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	28	28 (100)		
<i>P. mirabilis</i>	3	3 (100)		
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)		
<i>S. epidermidis</i>	4	4 (100)		1
Total	36	36 (100)	0	1

Table 7 Relation between MIC and bacteriological response in acute simple cystitis

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml												Not done	Total	
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	20/20				1/1									7/7	28/28
<i>P. mirabilis</i>	2/2													1/1	3/3
<i>S. aureus</i>	1/1														1/1
<i>S. epidermidis</i>					3/3	1/1									4/4
Total	23/23 (100%)				4/4 (100%)	1/1 (100%)								8/8 (100%)	36/36 (100%)

を測定した2株のうち MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の1株は消失し、50 $\mu\text{g/ml}$ の株は存続した。*P. aeruginosa* 8株の MIC はすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下でそのうち5株が消失した。グラム陽性球菌12株の MIC はすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で83%の消失率であった。AM-715 1日量 800 mg を5日間投与した63例において、MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株の消失率(93%)は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株のそれ(25%)に比べて有意にすぐれていた(Table 13)。

3. 副作用

AM-715 を投与した119例について自覚的副作用をみると3例に悪心、2例にめまいが認められた。副作用の発現頻度は4.2%であった。そのうち、1例が悪心のため4回で、1例がめまいのため3回で投与を中止した。5例ともAM-715の投与に関係があると思われた(Table 14)。Table 15に脱落1例を含めた26例の臨床検査値の変化を示した。8例に20件の検査値悪化がみられたが、恐らく薬剤の投与には関係がないと思われた(Table 16)。

III. 考察

我々は尿路感染症の治療に対して、尿沈渣の染色標本で球菌が認められた時には、NAをはじめとするキノリン系抗菌剤の投与は行なわない。しかしAM-715は同じ範疇の他の合成化学療法剤と違ってほとんどの球菌にすぐれた抗菌力を有する。また、グラム陰性桿菌に対しても従来のものより強い抗菌力を示すとされている²⁾。今回の基礎的な検討でも標準株においてグラム陰性菌、陽性菌いずれにおいてもすぐれた抗菌力を示した。尿路感染症由来株では *E. coli* は MIC の peak が 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあり、*P. aeruginosa* では MIC の peak は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、共に1峰性の MIC の pattern を示した。しかし、*Serratia* spp. では多峰性の MIC の pattern であった。

AM-715 のもう1つの特性は尿中濃度の長い持続である。今回、400mg, 200mg, 100mg 1回経口投与後の尿中濃度を経時的に測定したが、10~12時間後の尿中にそれぞれ 92.6 $\mu\text{g/ml}$, 20.9 $\mu\text{g/ml}$, 13.2 $\mu\text{g/ml}$ の活性が認めら

Table 8 Overall clinical efficacy of AM-715 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
		Eliminated	37	8	9
Decreased					
Replaced		1	2		3 (4%)
Unchanged		4		6	10 (15%)
Efficacy on pyuria		42 (63%)	10 (15%)	15 (22%)	Case total 67
Excellent		37 (55%)		Overall effectiveness rate 57 / 67 (85%)	
Moderate		20			
Poor(or Failed)		10			

Table 9 Overall clinical efficacy of AM-715 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (1%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (6%)	2		2	50%
	3rd group (Upper UTI)	14 (21%)	7	5	2	86%
	4th group (Lower UTI)	35 (53%)	23	9	3	91%
	Sub total	54 (81%)	32	14	8	85%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (3%)	1	1		100%
	6th group (No catheter indwelt)	11 (16%)	4	5	2	82%
	Sub total	13 (19%)	5	6	2	85%
Total		67 (100%)	37	20	10	85%

Table 10 Overall clinical efficacy of AM-715, classified by type of infection
AM-715 400mg x 2, 5 days p.o.

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (2%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (6%)	2		2	50%
	3rd group (Upper UTI)	13 (21%)	7	5	1	92%
	4th group (Lower UTI)	33 (52%)	22	8	3	91%
	Sub total	51 (81%)	31	13	7	86%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (3%)	1	1		100%
	6th group (No catheter indwelt)	10 (16%)	3	5	2	80%
	Sub total	12 (19%)	4	6	2	83%
Total		63 (100%)	35	19	9	86%

Table 11 Bacteriological response to AM-715 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	31	31(100)		1
<i>C. freundii</i>	2	2(100)		
<i>Klebsiella</i>	2	2(100)		
<i>K. pneumoniae</i>	8	7(88)	1	
<i>K. ozaenae</i>	1	1(100)		
<i>Enterobacter</i>	1	1(100)		
<i>Serratia</i>	5	2(40)	3	
<i>P. mirabilis</i>	1	1(100)		
<i>P. morganii</i>	2	2(100)		
<i>P. aeruginosa</i>	11	8(73)	3	
<i>A. faecalis</i>	1	1(100)		1
NF-GNR	2	1(50)	1	
GPR	1	1(100)		
<i>S. epidermidis</i>	7	7(100)		
<i>S. faecalis</i>	7	5(71)	2	
α - <i>Streptococcus</i>	1	1(100)		1
Yeast-like organism	0			1
Total	83	73(88)	10	4

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response in complicated UTI

Isolates	MIC (μ g/ml)														Not done	Total
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800		
<i>E. coli</i>	18/18	2/2	2/2		4/4										5/5	31/31
<i>C. freundii</i>	1/1		1/1													2/2
<i>Klebsiella</i>															2/2	2/2
<i>K. pneumoniae</i>	2/2	4/5	1/1													7/8
<i>K. ozaenae</i>		1/1														1/1
<i>Enterobacter</i>						1/1										1/1
<i>Serratia</i>								1/1		0/1					1/3	2/5
<i>P. mirabilis</i>	1/1															1/1
<i>P. morganii</i>	1/1														1/1	2/2
<i>P. aeruginosa</i>					2/2	1/2	2/3	0/1							3/3	8/11
<i>A. faecalis</i>															1/1	1/1
NF-GNR	1/1										0/1					1/2
GPR															1/1	1/1
<i>S. epidermidis</i>			3/3		1/1		1/1								2/2	7/7
<i>S. faecalis</i>					2/3	3/4										5/7
α - <i>Streptococcus</i>															1/1	1/1
Total	24/24 (100%)	7/8 (88%)	7/7 (100%)		9/10 (90%)	5/7 (71%)	3/4 (75%)	1/2 (50%)		0/1 (0%)	0/1 (0%)				17/19 (89%)	73/83 (88%)

Table 13 Relation between MIC and bacteriological response
AM-715 400mg × 2, 5 days p.o.

		MIC (µg/ml)				Inoculum size 10 ⁶ cells/ml				
≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
23/23	7/8	7/7		7/8	5/6	3/4	1/2		0/1	0/1
(100%)	(88%)	(100%)		(88%)	(83%)	(75%)	(50%)		(0%)	(0%)
52/56 (93%)							1/4 (25%)			

** Po=0.0003

Table 14 Incidence of side effect

Type of side effect		No. of side effect			Total* (%)	Relation to the drug				
		Severity of symptoms				Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not
		##	+	+						
Nausea		1		2	3 (3%)		2	1		
Dizziness		1		1	2 (2%)		2			
Total No. of cases evaluated 119 cases	Total No. of side effect	2		3	5 (4%)		4	1		
	Total No. of cases with side effect	5 (4%)**				5 (4%)				

* $\frac{\text{No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases}} \times 100$

** $\frac{\text{Total No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$

##: Discontinued due to side effect

+: Treatment for side effect was necessary, but continued

+: Treatment for side effect was not necessary, and continued

Table 16 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definite-not	Sub total		
RBC	26 (100%)					4		4 (15%)	22	
Hb	26 (100%)					4		4 (15%)	20	2
Ht	26 (100%)					2		2 (8%)	21	3
WBC	25 (100%)								20	5
Thrombocyte	10 (100%)								10	
S-GOT	24 (100%)					4		4 (17%)	20	
S-GPT	24 (100%)					2		2 (8%)	22	
Al-Pase	24 (100%)					1		1 (4%)	22	1
BUN	26 (100%)					1		1 (3%)	24	1
S-Cr	25 (100%)					2		2 (8%)	22	1
No. of cases with deteriorated laboratory test results		0				8				

Table 15 Laboratory test results

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Thrombocyte ($\times 10^4$)		S-GOT (IU/l)		S-GPT (IU/l)		Al-Pase (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
39	412	428	12.0	12.3	37.3	38.5	5,100	4,900	31.2	32.4	20	21	20	15	30*	45*	14	15	1.0	0.8
42	391	357	12.4	11.1	38.4	36.0	6,100	4,600	12.4	11.9	90	94	47	52	50*	48*	18	18	0.8	0.7
43	481	501	12.7	13.9	40.0	43.2	10,300	5,100	25.1	28.7	43	58	45	65	55*	68*	14	10	0.4	0.6
50	376	380	11.6	11.4	37.0	35.3	5,900	4,900	25.6	26.3	29	28	10	6	195*	41*	18	20	1.2	0.8
53	396	390	12.2	12.1	37.7	37.5	6,200	5,600	18.3	17.8							29	30	2.1	2.1
55	424	403	14.3	13.8	44.6	42.3	6,700	5,900	17.4	16.9	16	20	12	14	5.4	5.5	20	13		
62	449	473	14.7	15.7	42.6	44.9	5,600	5,900			15	18	8	8	4.2	4.5	15.4	17.5	1.2	1.2
63	449	430	13.8	13.5	40.0	39.1	6,900	7,500			23	31	20	25	7.3	9.6	17.7	17.7	1.0	1.0
64	515	462	15.4	14.5	45.3	40.0	10,500	5,600			15	13	8	4	7.5	7.3	26.1	22.1	1.0	1.1
65	344	309	9.5	8.9	29.7	26.2	4,800	5,100			19	23	12	11	5.9	6.7	12.1	12.9	1.1	1.0
66	372	403	12.6	13.6	38.2	41.4	8,400	7,700			35	43	23	29	8.7	8.0	14.7	16.6	0.8	1.0
67	424	414	13.1	13.0	38.9	38.1	7,100	6,400			14	15	13	10	5.6	5.9	17.7	16.1	0.9	0.9
68	498	484	16.1	15.6	46.2	45.0	6,600	7,300			22	28	12	13	3.2	3.5	9.3	10.6	1.0	1.1
69	375	382	11.9	12.2	34.9	35.1	3,800	3,200			15	13	11	7	6.3	6.4	15.6	13.3	0.8	0.7
70	391	407	12.0	12.8	35.4	35.5	8,400	6,900			23	26	14	17	8.4	7.4	15.3	11.8	0.9	1.1
93	407	416	13.4	13.3	38.0	39.1	9,600	6,300	21.3	19.9	30	27	11	9	10.7	10.2	16.1	17.2	1.1	1.3
94	421	400	13.3	12.7	39.5	37.7	4,300	5,300	13.8	14.0	11	16	9	9	3.4	3.6	21.8	22.2	2.1	2.2
95	389	413	11.3	11.7	34.2	36.0	7,200	7,200			21	22	10	9	6.1	6.3	13.2	10.7	1.0	1.0
96	414	441	11.8	12.3	35.0	37.1	5,500	6,300			23	27	23	27	7.5	6.3	22.8	18.3	1.1	1.1
97	479	436	15.1	14.0	44.8	41.5	21,500	18,700			30	19	20	15	7.6	8.5	29.9	25.9	1.7	1.6
98	398	403	12.8	12.7	37.9	38.8	11,200	7,200			12	14	8	9	9.9	11.2	19.5	14.1	1.1	1.1
99	403	430	11.2	12.2	33.4	35.7	6,100	6,400	22.3	20.1	24	21	13	11	5.7	6.1	14.3	18.1	1.4	1.6
100	500	484	15.0	14.7	44.3	43.5					48	52	28	32	10.0	9.7	17.4	21.9	1.6	1.5
101	435	395	13.7	12.6	41.6	37.4	13,300	7,600			20	25	10	18	6.5	5.9	13.5	14.5	1.1	1.0
102	400	394	12.5	12.3	38.8	37.3	8,500	6,700			24	28	25	23	4.6	4.3	9.8	12.6	1.1	1.2
Dropout	379	409	12.8	13.8	37.3	40.0	10,000	9,900	47.4	53.6	24	28	25	23			11.8	14.3	1.2	1.6

* IU/l (normal range 30 ~ 85)

れた。

そこで、広範で強力な抗菌力と長い尿中濃度の持続を考慮にいれて、原則として投与回数を1日2回(朝、夕食後)とし、急性単純性膀胱炎には1回量200mgを、複雑性尿路感染症には1回400mgを投与した。

女子急性単純性膀胱炎36例の総合臨床効果は著効31例(86%)、有効5例(14%)ですべてに効果が認められた。投与前に検出された菌株はすべて消失し、MICはすべて3.13 µg/ml以下であった。

複雑性尿路感染症67例における膿尿・細菌尿に対する効果はそれぞれ78%(正常化+改善)、85%(陰性化+菌交代)とすぐれた成績であった。疾患病態群別にみると、カテーテル留置例(3例)や前立腺術後の症例(4例)は少なく、疾患病態群に偏りがみられるが、単独感染例の総合有効率は85%であり、混合感染例のそれも85%ときわめてすぐれていた。全体としての総合臨床効果は著効37例、有効20例で総合臨床効果は85%であった。67例のうち63例に1日量800mg(分2)が5日間投与されたが、この63例の総合臨床効果は著効35例、有効19例で総合有効率は86%であった。この成績を複雑性尿路感染症に対してPPA1日2g(分4)を7日間投与した成績⁵⁾と比較してみた。PPA投与例(249例)の総合有効率は54%であった。今回のAM-715の検討では疾患病態群に偏りがあるため、疾患病態群の分布修正(同時生起確率)を行なってAM-715投与例とPPA投与例の総合有効率を比較してみると、投与回数を1日2回としたAM-715投与例のそれが有意にすぐれていた($P_0=0.0465$)。

細菌学検討では急性単純性膀胱炎から検出された5株の球菌はすべて消失し、MICも3.13 µg/mlであった。複雑性尿路感染症においては15株のうち13株が消失し、

臨床的にも球菌に対してすぐれた成績であった。急性単純性膀胱炎(28株)および複雑性尿路感染症(31株)から分離された*E. coli*はすべて消失し、*P. aeruginosa*も11株のうち8株が消失したが、*Serratia* spp. は5株中2株が消失したにすぎなかった。複雑性尿路感染症にAM-715を1日800mg投与した63例において、MICが6.25 µg/ml以下の症例の消失率(93%)は12.5 µg/ml以上の症例の消失率(25%)に比べて有意にすぐれており、このMICの境界がAM-715を1日800mg(分2)5日間投与した際の、いわゆる臨床的な感性・耐性の境界であると思われた。

副作用の発現頻度は119例中5例4.2%であり、その種類は悪心、めまいであった。5例中2例が投薬を中止したが、投薬中止により共に軽快し、重篤な副作用は認められなかった。5例すべてが薬剤の投与に関係があると思われた。26例中8例に臨床検査値の悪化が認められた。恐らくAM-715の投与には関係がないと思われた。

文 献

- 1) 三橋 進, 井上松久: 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム AM-715 (抗菌力)。東京, 1980
- 2) 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 & Chemother.* 17: 103~108, 1980
- 3) 嶋田甚五郎: 第28回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム AM-715 (吸収・排泄・分布・代謝)。東京, 1980
- 4) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準。 *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 5) 河田幸道, ほか: 複雑性尿路感染症に対する piperidic acid と carindacillin の二重盲検法による効果の比較。 *Chemotherapy* 26: 285~310, 1978

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AM-715 IN URINARY TRACT INFECTIONS

TATSUO DOI, YOSHIKAZU HASEGAWA, NAOKI KATO, YOSHIHITO BAN,
YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology Gifu University School of Medicine

KAZUTOSHI ISOGAI

Department of Urology, Ogaki City Hospital

MASANOBU HORIE

Department of Urology, Toyota Hospital

AM-715, a new quinolinecarboxylic acid derivative was evaluated both bacteriologically and clinically on urinary tract infections, and following conclusions were obtained.

1. In the standard strains, both gram-negative and gram-positive bacteria were susceptible to AM-715. The concentrations required to inhibit the growth of 90% of the clinical isolates of *E. coli* (93 strains), *P. aeruginosa* (55 strains) and *Serratia* spp. (26 strains) were 0.20 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and 6.25 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2. The peak of urinary concentrations after oral administration of 400mg, 200mg and 100mg of AM-715 were 372 $\mu\text{g/ml}$ at 0-2 hour, 133 $\mu\text{g/ml}$ at 2-4 hour, and 77.8 $\mu\text{g/ml}$ at 0-2 hour, respectively. Recoveries within 12 hours were 25.5%, 18.7%, and 26.5%, respectively.

3. All of 36 patients with acute simple cystitis responded to AM-715 therapy (400 mg/day). Efficacy on pyuria was found to be 92% in respect to "cleared" response, efficacy on bacteriuria to be 97% in respect to "eliminated" response and efficacy on pain on urination to be 100% in respect to "resolved" and "improved" responses.

4. Overall clinical efficacy of 67 cases with complicated urinary tract infections treated with AM-715 (800mg/day, p.o.) was found to be 85% in respect to both "excellent" and "moderate" responses. The rate of efficacy on pyuria was found to be 63% in "cleared" response, 15% in "decreased" response and 22% in "unchanged". The rate of efficacy on bacteriuria was found to be 81% in "eliminated", 4% in "replaced" and 15% in "unchanged".

5. In 83 urinary isolates from 67 cases with complicated urinary tract infections the elimination rate was 88%. The elimination rate of gram-positive cocci was 87%.

6. Incidence of side effect was 4.2% (5/119). All of these side effects may be attributable to administration of AM-715. Deterioration in laboratory test results was found in 8 of 26 cases, probably not attributable to drug.

In conclusions, AM-715 is suggested to be a useful and safe drug for urinary tract infections.