急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症を対象とした AM-715 の phase II study

桐山 啓夫・岡田謙一郎・岡部達士郎・岡田 裕作・西渕 繁夫・吉田 修
京都大学医学部泌尿器科学教室

中川 清秀・福山 拓夫・神波 照夫
国立京都病院泌尿器科

上山 秀麿・伊藤三喜雄・伊藤 担
京都市立病院泌尿器科

林 正
大津市民病院泌尿器科

急性単純性膀胱炎28例，複雑性尿路感染症21例，計49例に，前者では主として1日400 mg 3日間，後者では主として1日 600 mg 5～7日間，AM-715 を経口投与し，その治療成績を検討した。急性単純性膀胱炎28例はいずれも女性であった。うち2例で，耳鳴，ふらつき感を訴えたが，耳鳴を訴えた患者は投薬を継続した。薬効評価した26例のうち UTI 薬効評価基準に従ったものは20例であった。複雑性尿路感染症21例のうち，UTI 薬効評価基準に従ったものは12例であった。

UTI 薬効評価基準での薬効は急性単純性膀胱炎では，膿尿の正常化16例 (80.0%)，改善 4 例 (20.0%)，細菌の陰性化19例 (95.0%)，減少 1 例 (5.0%)，総合臨床効果著効 12 例(60.0%)，有効 8 例 (40.0%)，と，全例が有効であった。

複雑性尿路感染症では，膿尿の正常化 4 例 (33.3%)，改善 3 例 (25.0%)，細菌の陰性化 7 例 (58.3%)，減少 1 例 (8.3%)，総合臨床効果著効 3 例 (25.0%)，有効 6 例 (50.0%)，無効 3 例 (25.0%) と，有効率は 75.0% であった。

UTI 薬効評価基準を多少はずれた症例を含めた全症例の判定成績および主治医による効果判定の結果も上記の UTI 薬効評価基準に従って行なった結果とほぼ同様であった。

副作用は，上述の2症例を含めた3例で認められ，その発現率は49例中3例 (6.1%) であった。投与前後の BUN, creatinine, 電解質，GOT, GPT, Al-P の測定値を比較し，投与前にすでに高値を示していた症例を除くと AM-715 投与後 Al-P および Cl 値が上昇した症例各1例認められた。

緒 言

1962年 LESHER らによって nalidixic acid(NA) が開発され，これがグラム陰性菌に対して優れた抗菌剤であることが立証されて以来，グラム陰性桿菌感染症の増加とともに尿路感染症にきわめて有効な経口治療剤として広く使用されてきた。この NA についで piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA), miloxacin, cinoxacin と開発されてきたのも，これらのいわゆる quinolinecarboxylic acid 系抗菌剤が，細菌の DNA に対する特異的な生合成阻害作用や R 因子によらないと考えられる特殊な細菌の耐性機構など他の抗生物質とは異なった作用機序が推定されるためである。

AM-715 は杏林製薬株式会社中央研究所で開発された quinolinecarboxylic acid 誘導体で，6位にフッ素と 7位に piperazine を有する 1-ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid である。

この AM-715 は各種のグラム陰性桿菌類にきわめて強い殺菌的抗菌作用を有している。われわれは，各種の尿路感染症を対象として AM-715 の臨床効果を中心に phase II study を行なったので，その成績をここに報告する。

方 法

1. 参加研究施設

本試験は京都大学医学部泌尿器科学教室，国立京都病

院泌尿器科，京都市立病院泌尿器科，大津市民病院泌尿器科の4機関でUTI薬効評価基準（第2版）[1]に準じた共通の実施要項を作成し，それに基づいて行なわれた。

2. 投与対象

1979年10月から1980年1月までの4カ月間に上記4機関で，急性単純性膀胱炎または複雑性尿路感染症と診断された18歳以上の患者49例である。試験薬剤投与前の尿細菌培養で生菌数が 10^4/ml 以上，検尿で沈渣に白血球が5個/1視野以上のものを中心とした。なお，妊婦，重症な肝および腎機能障害のある患者を除外した。UTI薬効評価基準にしたがって複雑性尿路感染症の疾患病態群をG-1（膀胱内カテーテル留置症例），G-2（前立腺術後感染症），G-3（その他の上部尿路感染症），G-4（その他の下部尿路感染症），G-5（カテーテル留置の混合感染例），G-6（カテーテル非留置の混合感染例）に大別した。

Table 1 に急性単純性膀胱炎の，Table 2 に複雑性尿路感染症の全症例の総括を示す。49例の年齢分布，性別を Table 3 に表示する。急性単純性膀胱炎28例を第1群とし，複雑性尿路感染症21例を第2群とすると，第1群は28例であり，年齢は21歳から67歳（中央値42歳）に及び，すべて女性である。第2群では26歳から77歳（中央値55歳）にわたる男性9例，女性12例の計21例である。群別は，G-2 2例，G-3 11例，G-4 4例，G-5 1例，G-6 3例であった。なお，第1群に属する1例でふらつき感を訴えたため投薬を中止している。

3. 投与方法

Table 4 に AM-715 の投与量と投与期間を表示した。第1群では1日 400 mg または 600 mg 3日間投与が中心となっている。第2群で1日 600 mg 5日間投与が主体であるが2週間以上，最長は47日間にわたって投薬しているが，効果の判定は UTI 薬効評価基準に準じて6日目または8日目に判定している。

4. 観察事項および検査項目

調査表を作成し，主治医が各項目について記載した。体温，自覚症状については投与前，投与4日目および投与6日目の状態を記載した。尿検査および尿の細菌学的検査は投与前および投与4日目（第1群）または投与6日目（第2群）に施行するよう努めた。尿の採取は，男性では中間尿採取，女性およびカテーテル留置症例ではカテーテル採取によった。尿の細菌学的検査として定量培養，同定および一部の症例では MIC を測定した。

一般臨床検査としては，末梢血血液検査と血液生化学検査を投与前および投薬終了後72時間以内に行なった。投与期間中自覚的ならびに他覚的副作用の発生にも十分注意を払った。

5. 効果の判定

効果の判定は，UTI 薬効評価基準（第2版）に準じた。ただ薬剤投与期間，判定日，細菌尿また膿尿の程度などについてわずかに基準をはずれる症例もあったが，これを含めて判定症例とした。最後に主治医の使用経験から AM-715 の急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症に対する効果および有用性について判定してもらった。

成　績

1. 臨床効果

第1群で UTI 薬効評価基準（第2版）に従って効果を判定しえた20例の成績を Fig. 1 に図示する。排尿痛についてみると消失したもの16例（80%），軽快したもの3例（15%），改善しないもの1例（5%）であった。膿尿についてみると正常化したもの16例（80%），改善したもの4例（20%）と全例で有効であった。細菌尿についても陰性化したもの19例（95%），減少したもの1例（5%）とこれも全例に有効であった。以上より総合臨床効果を算定すると著効12例（60%），有効8例（40%）で，有効率 100% というきわめて良好な成績が得られた。

第2群で UTI 薬効評価基準（第2版）に従って効果を判定しえた12例の成績を Fig. 2 に図示する。まず膿尿についてみると正常化したもの4例（33%），改善したもの3例（25%），不変5例（42%）であり，細菌尿では陰性化したもの7例（58%），減少したもの1例（8%），菌交代を示したもの1例（8%），不変3例（25%）であった。これらに基づいて総合臨床効果を算定すると著効3例（25%），有効6例（50%），無効3例（25%）となり，有効率は 75% であった。

つぎに本シリーズ47例のすべてに UTI 薬効評価基準（第2版）を準用して，AM-715 の効果を評価した成績が Table 5 である。第1群に属する26例の有効率は88.5%であり，第2群に属する21例の有効率は 37.5% であった。

各グループにおける例数が少数となるが，投与量別薬効をみると，第1群でも第2群でもはっきりとした dose response relationship はなく，急性単純性膀胱炎では 300～400 mg で，複雑性尿路感染症では 600 mg の投与で充分であると考えられた（Table 6）。

2. 臨床細菌学的効果

本シリーズでは圧倒的多数に *E. coli* が分離されてきたため大腸菌性尿路感染症の効果しかみられなかったが，このときの有効率は 92.3% であった（Table 7）。つぎに MIC と細菌学的効果との関連（Table 8）をみると，MIC が 12.5 μg/ml 位までならあまり除菌効果に差はなく，便宜上 0.2 μg/ml 以下と 0.39 μg/ml 以上にわけて観察（Table 9）しても大きな差はみられなかった。なお AM-

Table 1 Twenty-eight patients with acute simple cystitis treated with AM-715 (1)

No.	Case	Age & Sex	Treatment dialydose / duration	Diagnosis	Causal organism	Colony count		MIC (μg/ml)			Subjective symptom						Urinalysis						Clinical effect	Side effect and remarks	UTI
											Miction pain		Pollakisuria		Sense of residual urine		WBC		Protein		Bacteria (microscopic)				
						B	A	AM-715	NA	10^8 PPA	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
1	K.T	35 F	100×4 / 3	A S C	–	ND	ND				++	+	++	+	+	–	+++	+++	+	±	+	–	poor	–	／
2	A.K	40 F	100×4 / 3	A S C	*E. coli*	10^6	–	0.05	3.13	1.56	+++	–	++	–	++	–	+	–	–	–	+	–	excellent	–	excellent
3	S.T	31 F	100×4 / 3	A S C	*E. coli*	10^6	–	0.05	3.13	1.56	++	+	++	+	++	–	++	+	±	±	+	–	moderate	–	moderate
4	T.O	55 F	100×4 / 3	A S C	*E. coli*	10^6	–	0.05	3.13	1.56	++	+	+	–	++	+	+	–	±	–	+++	–	excellent	–	moderate
5	E.M	44 F	100×4 / 3	A S C	*E. coli*	10^6	–	0.05	3.13	1.56	++	–	+	–	++	–	+++	–	±	–	±	–	moderate	–	excellent
6	F.O	58 F	100×4 / 7	A S C	*E. coli*	10^6	–	0.05	3.13	1.56	++	+	++	+	–	–	+++	–	+	–	–	–	moderate	–	moderate
7	K.T	67 F	100×4 / 3	A S C	–	–	ND				+	–	++	+	++	–	+++	–	±	–	+	+	fair	–	／
8	T.H	37 F	100×4 / 4	A S C	*E. coli*	10^5	–	0.05	3.13	1.56	++	–	+++		+	–	+++	–	+++	–	–	–	excellent	–	excellent
9	S.S	22 F	100×4 / 3	A S C	–	–	–				++	–	++	–	++	–	+	±	±	±	+	+	／	–	／
10	H.H	65 F	100×4 / 3	A S C	*E. coli*	10^5	$<10^3$	0.05	3.13	1.56	++	–	++		++		+++	–	±	–	++	–	moderate	–	moderate
11	Y.O	27 F	200×3 / 4	A S C	*E. coli*	10^7	–	0.05	3.13	0.78	+++	–	+++	–	++	+	++	+	++	–	+++		moderate	–	moderate
12	T.H	38 F	200×3 / 3	A S C	*E. coli*	10^6	–	0.05	3.13	1.56	++	–	+++	–	++	+	+++	+	+++	+			moderate	–	moderate

Table 1 Twenty-eight patients with acute simple cystitis treated with AM-715 (2)

No.	Case	Age & Sex	Treatment dailydose / duration	Diagnosis	Causal organism	Colony count		MIC (μg/ml)			Subjective symptom						Urinalysis						Clinical effect	Side effect and remarks	UTI
											Miction pain		Pollakisuria		Sense of residual urine		WBC		Protein		Bacteria (microscopic)				
						B	A	AM-715	NA	PPA	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
										10^8															
13	Y.K	22 F	200×3 / 3	A S C	*E. coli*	10^5	–				+	–	++	–	+	–	±	–	±	–		–	excellent	–	excellent
14	T	32 F	200×3 / 3	A S C	*S. epidermidis*	10^6	–	3.13	>100	>100	++	–	++	–	+	+	±	–	–	–			moderate	–	excellent
15	I	26 F	200×3 / 3	A S C	*S. epidermidis*	10^6	–	3.13	>100	>100	++	–	++	–	+	–	+	–	–	–		–	excellent	–	excellent
16	O	46 F	200×3 / 3	A S C	*E. coli*	10^7	–				++	–	–	–	+	–	++	–	±	–			excellent	ear noises	excellent
17	T.Y	41 F	200×4 / 3	A S C	*S. epidermidis*	10	–				++	–	+	–	+	–	+	–	–	–			moderate	–	
18	Y.N	52 F	200×4 / 3	A S C	*E. coli*	10^3	–	0.05	3.13	1.56	+	–	++	–	+	–	±	–	–	–			excellent	–	excellent
19	M.O	46 F	200×3 / 3	A S C	*K. pneumoniae*	10^6	10^6	0.05	3.13	1.56	–	–	+++	+	+	–	++	+	±	±	+	+++	poor	–	
20	T.A	64 F	100×4 / 3	A S C	*E. coli*	10^6	–	0.2	100	6.25	–	–	+	–	++	–	+++	–	++	–	+	–	excellent	–	
21	T.O	23 F	100×4 / 3	A S C	*E. coli*	10^6	–				+	+	++	+	+++	++	+++	–	–	–	+	+	moderate	–	moderate
22	M.T	47 F	100×4 / 4	A S C	*E. coli*	10^6	–				+++	–	+++	–	+++	+	+	–	–	–	++	–	moderate	–	excellent
23	N.Y	21 F	100×3 / 3	A S C	*E. coli*	10^7	–				++	–	–	–	–	–	++	+	–	–	++	–	excellent	–	excellent

Table 1 Twenty-eight patients with acute simple cystitis treated with AM-715 (3)

No.	Case	Age & Sex	Treatment dailydose / duration	Diagnosis	Causal organism	Colony count		MIC (μg/ml) 10^8			Subjective symptom						Urinalysis						Clinical effect	Side effect and remarks	UTI
											Miction pain		Pollakisuria		Sense of residual urine		WBC		Protein		Bacteria (microscopic)				
						B	A	AM-715	NA	PPA	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
24	R.S	47 F	100×3 / 3	A S C	*E. coli*	10^7	–				++	–	–	–	–	–	++	+	–	–	++	–	excellent	–	moderate
25	M.S	28 F	100×3 / 3	A S C	*E. coli*	10^5	–	0.05	3.13	1.56	++	–	+	–	++	–	++	–	+	–		–	excellent		excellent
26	S.O	52 F	100×3 / 3	A S C	*E. coli*	10^6	–	0.05	6.25	1.56	–	–	–	–	+	–	±	–	±	–	–	+	moderate	–	
27	T.M	48 F	100×2 / 1	A S C	*Staphylo-coccus*	ND	ND				+		+		+								/	light-headed feeling	/
28	N.K	64 F	100×4 / 3	A S C	*E. coli*	10^5	–				++	–	+	–	++	–	++	–	++	–	++	–	excellent	–	excellent

Table 2 Twenty-one patients with complicated urinary tract infection treated with AM-715 (1)

No.	Case	Age & Sex	Treatment daily dose / duration	Diagnosis / Underlying condition		Causal organism	Colony count		MIC (μg/ml)			Subjective symptom						Urinalysis						Clinical effect	Side effect and remarks	UTI
												Miction pain		Pollakisuria		Sense of residual urine		WBC		Protein		Bacteria (microscopic)				
							B	A	AM-715	NA	PPA (10^8)	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
1	Y.T	58 M	100×3 / 5	CCP / Renal stone	G 3	*Acinetobactor* sp.	10^3	–	12.5	50	>100	–	–	+	+	–	–	+	###					poor	–	
2	K.S	77 M	200×3 / 5	Post prostatectomy / TUR	G 2	–	–	–				–	–	###	###	–	–	###	###	+	±	##	+	fair	–	
3	T.J	75 M	100×4 / 3	CCC / Post prostatectomy	G 2	*S. marcescens*	10^6	ND	12.5	>100	>100	+	–	+	–	##	–	###	##	–	–	##	+	fair	–	
4	N.T	57 M	200×3 / 5	CCC / Prostatic stone. BPH	G 4	–	–	–				+	–	##	–	–	–	###	–	+	–	##	–	moderate	–	
5	N.S	58 F	200×3 / 6	CCP / Renal stone	G 3	*E. coli*	10^5	10^6	1.56	>100	25	–		–		–		###	###	–		###		poor	–	poor
6	I.M	67 F	200×3 / 5	CCP / Renal stone	G 3	*K. oxytoca*	10^6	–	0.39	>100	12.5	–	–	+	+	–	–	###	###	±	±	##	–	poor	–	moderate
7	N.H	26 F	200×3 / 7	CCP / Renal stone	G 3	*E. coli*	10^7	–	0.05	3.13	1.56	##	–	###	–	##	–	##	–	##	–	###		excellent	–	excellent
8	K.T	62 F	200×3 / 5	CCP / Hydronephrosis	G 3	*K. pneumoniae*	10^6	10^2				–	–	–	–	–	–	+	±	##	–	###	+	fair	–	moderate
9	K.O	73 M	200×3 / 5	CCC / Bladder tumor	G 5	*K. pneumoniae* *Ps. maltophilia*	10^4	10^7	0.1	6.25	1.56	+	+	##	##	+	+	+	+	##	##	##	##	poor	–	

Table 2 Twenty-one patients with complicated urinary tract infection treated with AM-715 (2)

No.	Case	Age & Sex	Treatment daily dose / duration	Diagnosis / Underlying condition		Causal organism	Colony count		MIC (μg/ml)			Subjective symptom						Urinalysis						Clinical effect	Side effect and remarks	UTI
											10^8	Miction pain		Pollakisuria		Sense of residual urine		WBC		Protein		Bacteria (microscopic)				
							B	A	AM-715	NA	PPA	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
10	Y.I	54 M	200×3 / 7	CCP / Renal stone / Hydronephrosis	G 3	–	–	–				−	−	−	−	−	−	++	++	+	++	+	+	poor	–	
11	S.S	23 F	200×4 / 5	CCP / (+)	G 6	*K. pneumoniae* *P. mirabilis*	10^3	–	0.05 0.1	3.13 6.25	1.56 3.13	−	−	+	+	−	−	+	+	−	−			fair	–	
12	M.O	67 F	200×3 / 5	CCC / (+)	G 6	*K. pneumoniae* *P. morganii*	10^4	10^5				−	−	++	+	++	+	+	−	−	−			fair	–	moderate
13	Y.O	67 F	200×3 / 5	CCC / Urinary stone	G 4	*E. coli*	10^6	10^7				−	−	+++	+++	+	−	+	+	+	+		+++	poor	–	poor
14	S.O	33 F	200×3 / 5	CCC / VUR	G 4	*E. coli*	10^6	–	0.05	3.13	1.56	+	−	++	−	−	−	+++	−	−	−	+	−	excellent	–	excellent
15	K.H	59 F	200×3 / 5	CCP / Renal stone	G 3	*E. coli*	10^6	–				+	−	+	−	+	−	+++	−	+++	−	++	−	moderate		excellent
16	Y.M	39 M	200×3 / 5	CCP / –	G 3	*E. coli*	10^4	–						++				+	−	−		−	−	moderate		
17	S.I	72 F	300×3 / 5	CCC / TUR	G 4	–	–	ND				+++		+++		+++		+	±	+++		−	−	moderate	–	
18	K.T	55 F	200×3 / 200×2 / 5 / 42	CCP / Renal stone	G 6	*E. coli* *Proteus* sp.	10^6	–	0.05	3.13	1.56	+	−	−	−	−	−	+++	++	++	−			fair		moderate*

Table 2 Twenty-one patients with complicated urinary tract infection treated with AM–715 (3)

No.	Case	Age & Sex	Treatment: daily dose / duration	Diagnosis / Underlying condition		Causal organism	Colony count		MIC (μg/ml)			Subjective symptom						Urinalysis						Clinical effect	Side effect and remarks	UTI
											10^8	Miction pain		Pollakisuria		Sense of residual urine		WBC		Protein		Bacteria (microscopic)				
							B	A	AM–715	NA	PPA	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
19	Y	44 M	300×3 / 5	CCP / Stone	G 3	*S. marcescens*	10^5	10^6	12.5	>100	>100	−	−	−	−	−	−	##	##	##	+	##	+	poor	−	poor
20	A.N	37 M	300×3 200×3 / 5 14	CCP / Hydro-nephrosis	G 3	*Enterococcus*	10^4	−	1.56	>100	>100	−	−	−	−	−	−	##	##	−	−	−	−	fair	−	moderate
21	Y.S	48 F	200×3 / 29	CCP / VUR	G 3	*C. freundii*	10^6	−	0.05	6.25	1.56	−	−	##	+	###	###	##	+	##	+	##	−	moderate	constipation	moderate

Table 3 Age and sex distribution of the patients

Cases / Age	Total		Drop out		Analysis cases	
	male	female	male	female	male	female
~ 19						
20 ~ 29		9		1		8
30 ~ 39	2	6			2	6
40 ~ 49	1	9		1	1	8
50 ~ 59	3	7			3	7
60 ~ 69		8				8
70 ~ 79	3	1			3	1
Total	9	40		2	9	38

Table 4 Daily dose and duration

Daily dose mg/day \ Dilution		Day 1	2	3	4	5	6	7	14	29	47	Cases
Acute simple cystitis	100×3		1	3								4
	100×4			10	2			1				13
	200×3			6	1							7
	200×4			2								2
Complicated UTI	100×3					1						1
	100×4			1								1
	200×3					10	1	2		1	1	15
	200×4					1						1
	300×3					2			1			3
Total			1	22	3	14	1	3	1	1	1	47

Fig. 1 Overall clinical efficacy of AM-715 in acute simple cystitis

Symptom / Pyuria		Resolved Cleared	Resolved De-creased	Resolved Un-changed	Improved Cleared	Improved De-creased	Improved Un-changed	Persisted Cleared	Persisted De-creased	Persisted Un-changed	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	12	3		2	1		1			19 (95%)
	Decreased	1									1 (5%)
	Unchanged										0 (0%)
Efficacy on pain on urination			16	(80%)		3	(15%)		1	(5%)	Case total
Efficacy on pyuria			16	(80%)		4	(20%)		0	(0%)	20
Excellent					12		(60%)	Overall effectiveness rate			
Moderate					8				20/20		(100%)
Poor					0						

Table 5 Clinical effect by type of disease

	Clinical effect				Uncertain	Effective rating (%) >moderate
	Excellent	Moderate	Fair	Poor		
Acute simple cystitis	12	11		3	2	23/26 (88.5)
CCC	1	2	2	3		3/8 (37.5)
CCP	1	3	4	4		4/12 (33.3)
Prostaectomy			1			0/1 (0)
Complicated UTI	2	5	7	7		7/21 (33.3)

Table 6 Clinical effect by daily dose

		Clinical effect				Uncertain	Effective rating (%) >moderate
		Excellent	Moderate	Fair	Poor		
Simple cystitis	100×2					1	
	100×3	3	1				4/4 (100.0)
	100×4	5	6		2	1	11/13 (84.5)
	200×3	3	3		1		6/7 (85.7)
	200×4	1	1				2/2 (100.0)
	Sub-total	12	11		3	2	23/26 (88.5)
Complicated UTI	100×3				1		0/1 (0)
	100×4			1			0/1 (0)
	200×3	2	4	4	5		6/15 (40.0)
	200×4			1			0/1 (0)
	300×3		1	1	1		1/3 (33.3)
	Sub-total	2	5	7	7		7/21 (33.3)

Fig. 2 Overall clinical efficacy of AM-715 in complicated UTI

Pyuria / Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	2	2	7 (58%)
Decreased		1		1 (8%)
Replaced	1			1 (8%)
Unchanged			3	3 (25%)
Efficacy on pyuria	4 (33%)	3 (25%)	5 (42%)	Case total 12

Excellent	3 (25%)	Overall effectiveness rate
Moderate	6	9/12 (75%)
Poor	3	

Table 7 Clinical effect on causal organism

	Organism	Clinical effect				Effective rating (%)
		Excellent	Moderate	Fair	Poor	
Simple cystitis	*E. coli*	11	9			20/20 (100)
	S. epidermidis	1	2			3/3 (100)
	K. pneumoniae				1	0/1 (0)
	Uncertain				2	0/2 (0)
	Sub-total	12	11	0	3	23/26 (88.5)
Complicated UTI	*Acinetobacter* sp.				1	0/1 (0)
	S. marcescens			1	1	0/2 (0)
	E. coli	2	2		2	4/6 (66.7)
	K. oxytoca				1	0/1 (0)
	K. pneumoniae			1	1	0/2 (0)
	S. faecalis			1		0/1 (0)
	C. freundi		1			1/1 (100)
	K. pneumoniae *P. mirabilis*			1		0/1 (0)
	K. pneumoniae *P. morganii*			1		0/1 (0)
	E. coli *Proteus* sp.			1		0/1 (0)
	Uncertain		2	1	1	2/4 (50)
	Sub-total	2	5	7	7	7/21 (33.3)

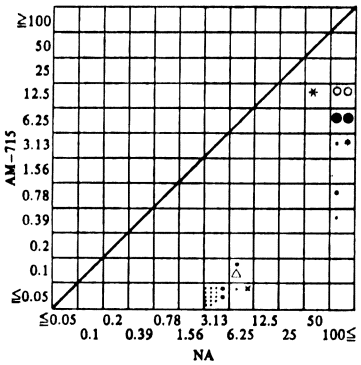
Table 8 Relation between MIC and bacteriological response

MIC / Strains	MIC (Inoculum size 10^6 cells/ml)												Bacteriological response (%)
	≦0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≦	
E. coli	14/15		1/1			0/1							15/17 (88.2)
S. epidermidis							2/2						2/2 (100)
Klebsiella sp.	1/2	0/1		1/1									2/4 (50)
S. marcescens									0/2				0/2 (0)
C. freundii	1/1												1/1 (100)
S. faecalis (*Enterococcus*)						1/1							1/1 (100)
P. mirabilis		1/1											1/1 (100)
Acinetobacter									1/1				1/1 (100)
Total	16/18 (88.9)	1/2 (50)	1/1 (100)	1/1 (100)		1/2 (50)	2/2 (100)		1/3 (33.3)				23/29 (79.3)

Table 9 Clinical effect by MIC

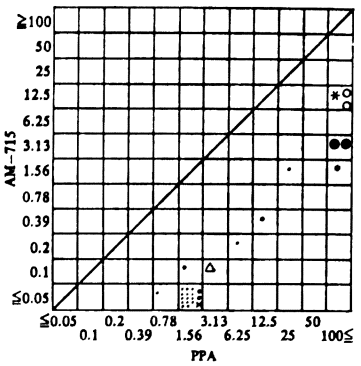
MIC	No. patient	Bacteriuria			
		Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged
≦0.20	15	14 (93.3%)	1		
0.39≦	7	5 (71.4%)			2

Fig. 3 Correlogram between MICs of AM-715 and NA
inoculum size 10^6 cell/ml



● *S. epidermidis* (2)
• *S. faecalis* (1)
· *E. coli* (17)
• *Klebsiella* sp. (4)
* *Acinetobacter* (1)
○ *S. marcescens* (2)
△ *P. mirabilis* (1)
× *C. freundii* (1)

Fig. 4 Correlogram between MICs of AM-715 and PPA
inoculum size 10^6 cell/ml



● *S. epidermidis* (2)
• *S. faecalis* (1)
· *E. coli* (17)
• *Klebsiella* sp. (4)
* *Acinetobacter* (1)
○ *S. marcescens* (2)
△ *P. mirabilis* (1)
× *C. freundii* (1)

715 の MIC を測定した29株で併せて PPA および NA の MIC を測定し，AM-715 と NA および AM-715 と PPA との correlogram を図示したものが，Fig. 3 および Fig. 4 である。同じキノリンカルボン酸系抗菌剤に属する3剤でその抗菌力にかなりの差があることが分かる。

副作用

自覚的な副作用を訴えたものは，急性単純性膀胱炎患者28例中2例——1例は2錠服用したあと耳鳴をきたしたが軽度のため投薬を継続し，他の1例は2日間投与したところふらつき感を訴えたので投薬を中止した——に認められたが，いずれも投与終了および中止後1週間以内に症状は消失した。複雑性尿路感染症21例を対象とした第2群では，1例で便秘を訴えたが本例は投薬前より便秘の傾向にあったため投薬を続行した。自覚的副作用の発現率は49例中3例 (6.1%) であった。

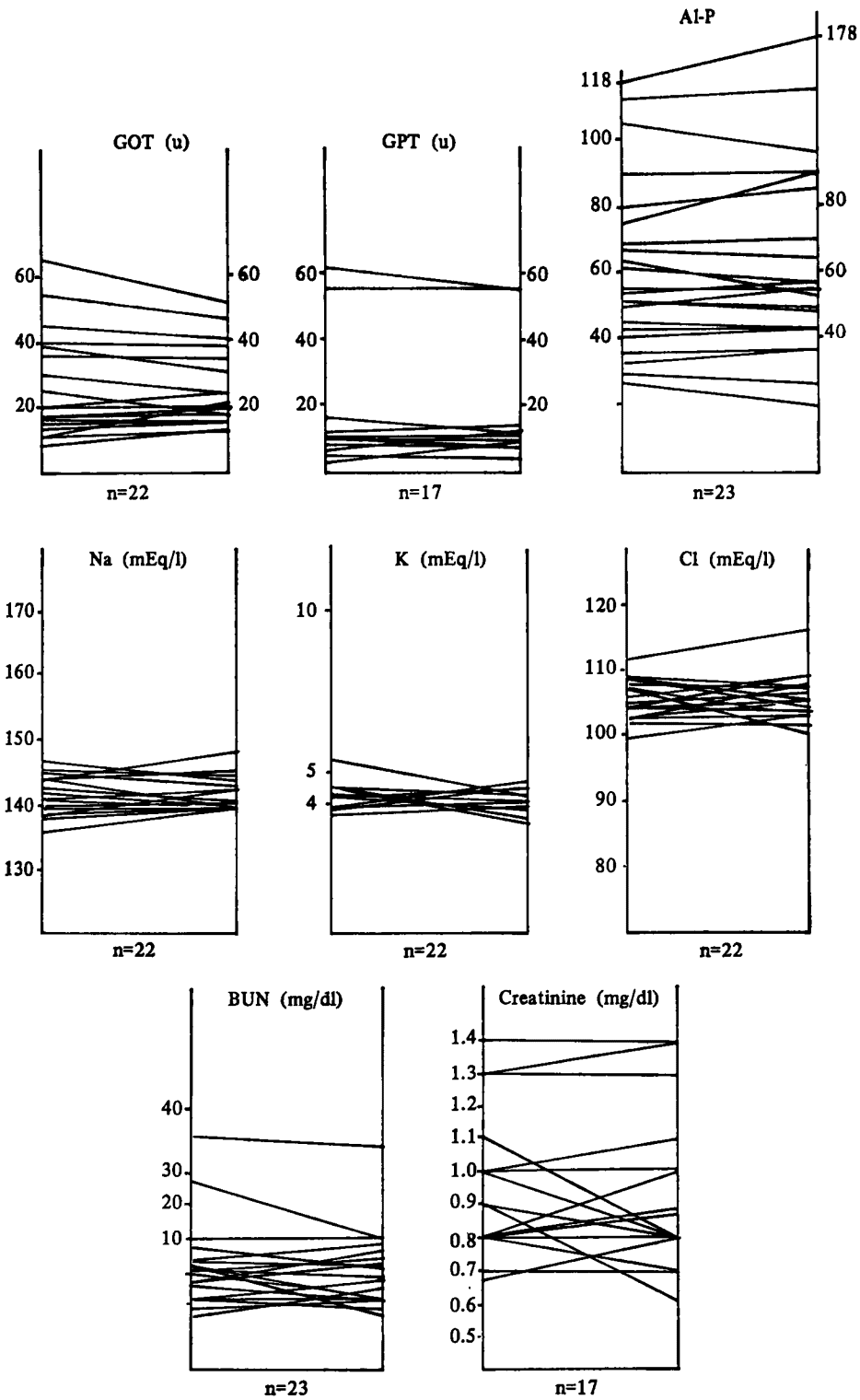
AM-715 の投与前よりすでに GOT では7例が，GPT では2例が，Al-P では6例が，BUN では2例が，K では1例が，Cl では1例が高値を示していたが，これらの大部分はいずれも AM-715 投与後により低値を示した。ただ Al-P が 118 IU/L から 178 IU/L に上昇した1例と Cl が 112 mEq/L から 116 mEq/L に上昇した1例があった。しかしこの2例とも検査値の上昇が AM-715 の投与によったものかどうかは決定できなかった。

考察

AM-715 は6位にフッ素と7位に piperazine を有する quinolinecarboxylic acid の誘導体で，NA, PPA などと類縁の化合物であるが，その抗菌力は大巾に増強され，きわめて注目すべき抗菌剤である。すなわち *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, indole negative *Proteus*, indole positive *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae* などの臨床分離株においても，その MIC は 0.1～0.2 μg/ml 以下であることが多いし，*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonae aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter* に対しても 1.56 μg/ml 以下の MIC を有することが多い。同じ系統に属する NA, PPA の抗菌力と比較しても，その差の大きいことは Fig. 3, 4 に示したわれわれの成績でも明らかである。

抗菌力がきわめて良好な反面，経口投与後の血清または血漿中濃度，したがって組織内濃度，尿中濃度が充分あがらない欠点を有している。すなわち，マウス，ラット，家兎の血清中濃度は 50 mg/kg を経口させ，1時間で peak に達しその値は 1.0 μg/ml までであり，ビーグル犬 (30 mg/kg) で 5 μg/ml，カニクイザル (25 mg/kg) で 1.5 μg/ml 位である。しかしながらヒトでは 250 mg 経口投与後2時間で peak に達しその値は 1.0 μg/ml 前後であり，500 mg 投与のときには 2.0 μg/ml 前後に上

Fig. 5 Laboratory data before and after AM-715 treatment



昇する。組織内濃度はマウスでは肝がもっとも高く，ついで腎であるが，ラットでは腎がもっとも高く血清中濃度より数倍高い。ラジオクロマトグラフィによると，尿中へは75～85％位がそのままの形で排泄され，50 mg/kgの投与でマウス，ラット，家兎では20～100 μg/mlの濃度となり24時間で5～6％が排泄されるに過ぎない。しかしビーグル犬では30 mg/kgの投与で600 μg/mlの高い濃度と24時間値として15％前後の排泄率が得られる。一方，250 mg投与のヒトでは100～150 μg/mlの尿中濃度と30％前後の24時間排泄率が得られ，ヒトにおける尿路感染症の治療薬として充分の効果が期待される。またphase I studyにおいて，1日600 mg，7日間連用してもs-GOT，s-GPT，Al-P，total bilirubin（正常範囲でわずかに上昇する），BUN，creatinine，LDH電解質などに異常をきたさないことが知られている。尿に対する溶解度も比較的高く，結晶尿の危険も少ない。われわれの成績から示されるように急性単純性および複雑性尿路感染症に対する臨床効果も充分期待できるものと考えられる。

文　献

1) UTI薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 321～341，1980
2) 杏林製薬株式会社編：AM-715，杏林製薬，1979
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。

A PHASE II STUDY OF AM-715 ON ACUTE SIMPLE CYSTITIS AND COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

TADAO KIRIYAMA, KENICHIRO OKADA, TATSUSHIRO OKABE, YUSAKU OKADA, SHIGEO NISHIBUCHI and OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. OSAMU YOSHIDA)

KIYOHIDE NAKAGAWA, TAKUO FUKUYAMA and TERUO KOUNAMI

Department of Urology, Kyoto National Hospital

HIDEMARO UEYAMA, MIKIO ITO and HITOSHI ITO

Department of Urology, Kyoto City Hospital

TADASHI HAYASHI

Department of Urology, Ohtsu Citzen Hospital

A clinical trial of AM-715 was conducted in a total of 49 patients, 28 with acute simple cystitis and 21 with complicated urinary tract infection. The results of the trial were as follows:

1) AM-715 was orally administered for acute simple cystitis at a daily dosage of 400 mg for 3 days, and for complicated urinary tract infection at a daily dosage of 600 mg for 5~7 days.

2) The effectiveness of AM-715 was evaluated in 20 cases with acute simple cystitis matching with criteria for clinical evaluation in simple UTI.

Out of them, pyuria was cleared in 16 cases (80%) and decreased in 4 case (20.0%); bacteriuria was completely eliminated in 19 cases (95%) and decreased in one case (5%). Overall clinical efficacy showed 100% ["excellent" in 12 cases (60%) and "moderate" in 8 (40%)].

3) The effectiveness of AM-715 was also evaluated in 12 cases with complicated urinary tract infection matching with criteria of complicated UTI.

Pyuria was cleared in 4 cases (33.3%) and decreased in 3 case (25.0%); bacteriuria was completely eliminated in 7 cases (58.3%) and decreased in one case (8.3%). Overall clinical efficacy for complicated UTI showed 75% ["excellent" in 3 patients (25%) and "moderate" in 6 cases (50%)] and "poor" in 3 cases (25%).

4) The overall judgement on total patients including unmatched ones with the criteria for clinical evaluation in UTI gave the results similar to those shown above.

5) Side effects were observed in 3 (6.1%) of 49 cases: one of tinnitus, dizziness and constipation in each one case.

6) Clinical laboratory tests were made for BUN, creatinine, electrolytes, GOT, GPT, Al-P, etc. before and after the treatment of AM-715: there was increase of Al-P in one case, and increase of chloride (Cl) in another case.