

尿路感染症における AM-715 の基礎的・臨床的検討

大井 好忠・川島 尚志・後藤 俊弘・小島 道夫・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

阿世知節夫・坂本 日朗・新村 研二

鹿児島市立病院泌尿器科

永田 進一・前山 泰典

佐賀県立病院好生館泌尿器科

長沼弘三郎・花房 明憲

国立都城病院泌尿器科

新しい quinoline 系化学療法剤である AM-715 について基礎的・臨床的に検討した結果、以下の結論を得た。

尿路感染症患者から分離した *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する本剤の抗菌力は NA と比較して数段階以上すぐれたものである。

本剤 200 mg 経口投与後の血清中濃度は極めて低いが、空腹群の方が食餌摂取群よりも早くピークに達しかつ高値を示した。尿中回収率は 8 時間までで空腹群 2.7%、食餌摂取群 2.3% であり、尿中最高濃度は 2~4 時間尿で得られ、空腹群 17 $\mu\text{g/ml}$ 、食餌摂取群 24 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤 1 日量 300~800 mg を投与した結果、急性腎盂腎炎 2 例は著効、急性単純性膀胱炎 39 例の総合臨床効果は有効率 94.9% であり、1 日量 600 mg 投与した慢性複雑性尿路感染症 7 例の有効率は 71.4% であった。これら 48 例では自覚的に副作用をみとめるものはなかった。

結 言

尿路感染症の治療にあたって、まず急性症の治療薬としては殺菌効果を発揮する PCs, CEPs と、これらと併用して理論的に相乗効果を発現し得るアミノ配糖体系抗生剤とが大きな柱といえる。しかし急性尿路感染症の後療法としては静菌性抗菌剤が有用である。急性単純性膀胱炎においては自覚症状、尿中細菌、尿中白血球が消失した後、膀胱粘膜の発赤が消退するのに数日を要することはすでに報告した¹⁾。膀胱粘膜に異常所見が認められる期間は、あたかも急性単純性膀胱炎の発症要因として種々の trigger を契機として、膀胱粘膜に充血がみられることに類似しており、そのため急性単純性膀胱炎の治療過程における膀胱粘膜の発赤残存期は再発・再燃の温床となることを指摘した²⁾。急性腎盂腎炎においても自覚症状、末梢白血球、尿中細菌、尿中白血球が正常化した時点で化学療法を中断すると再発がみられることを指摘し³⁾、腎盂腎炎治療判定の parameter について検索した⁴⁾。

これらの事実は急性尿路感染症の治療にあたって一定

期間の後療法を必要とすることを意味する。このような後療法の薬剤としては quinoline 系化学療法剤が適当であると考えられる。また自覚症状が全くみとめられない慢性複雑性尿路感染症の場合、起炎菌を目標として強力な化学療法を行なうことは、いたずらに菌交代を惹起する原因となり、急性増悪の trigger となり得る可能性を秘めている。無症状で経過している慢性複雑性尿路感染症の治療はむしろ感染の管理という姿勢で望む方が合理的であり²⁾、しかも長期投与を必要とするため副作用を考慮した投与法が必要となる。このためにも quinoline 系化学療法剤の必要最小限の投与は尿路感染症の治療においては第 3 の柱となり得る。

NA の合成・開発は 1963 年であり、その後 PA⁵⁾, PP A⁶⁾, MLX⁷⁾ が開発され quinoline 系化学療法剤の抗菌スペクトルは緑膿菌にまで拡大されてきた。今回新しい quinoline 系化学療法剤である AM-715 の尿路感染症分離菌に対する抗菌力、健康成人における体液内濃度を測定し、臨床的検討を行なったので報告する。

実験材料ならびに方法

1. 基礎的検討

抗菌力

尿路感染症患者から分離した *S. epidermidis* 22株, *E. coli* 26株, *K. pneumoniae* 26株, *P. mirabilis* 28株計 102株に対する AM-715 と NA の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法⁹⁾を用いて, 10^8 および 10^6 cells/ml 接種で測定した。両剤 40 mg に 0.1 N の NaOH 4 ml を加え, 10 mg/ml の溶液を作り滅菌水で 2 倍希釈の希釈系列をつくり, その 0.1 ml を 50~55°C に維持した Heart Infusion Agar (pH 7.2) 9.9 ml と混釈して薄層培地とした。これに Tryptso-Soy Broth (日水) に 18 時間培養した菌液 10^8 および 10^6 cells/ml をプランターで接種した。37°C で incubate し 18 時間後に判定した。

吸収ならびに排泄

健康成人 4 名を空腹群と軽食摂取群に分け本剤 200 mg をコップ 1 杯の水で服用させた。30分, 1, 2, 4, 6 時間後に採血し, 2, 4, 6, 8 時間後に採尿した。採血後た

だちに遠沈し, 血清は -20°C に保存した。尿量を正確に測定した後, それぞれ一部の尿を検体として同様保存した。血清中濃度, 尿中濃度の測定にあたっては *E. coli* NIHJ JC-2 株を検定菌とし, 大型平板を用いた Agar Well 法⁹⁾によった。

標準曲線の作成にあたっては, 本剤 10 mg を 0.2 N NaOH 2 ml で溶解した後, 滅菌水で全量を 10 ml とし, 血清中濃度測定用には米国デイド社製モニターール I 血清で, 尿中濃度測定用には 1/15 M PBS (pH 7.0) で倍數希釈系列を作成した。

2. 臨床的検討

鹿児島大学泌尿器科ならびに関連病院を受診した尿路感染症患者のうち, UTI 薬効評価基準 (第 2 版) の患者条件に合致する急性単純性膀胱炎 39 例, 急性腎盂腎炎 2 例, 慢性複雑性尿路感染症 7 例の計 48 例を対象とした。急性感染症では原則として本剤 1 日量 300~600 mg を分 3 で 3 日間, 慢性感染症には 1 日量 600 mg 分 3 で 5 日間投与し, 臨床的, 細菌学的に検討し本剤の評価をおこなった。

Fig. 1 Sensitivity distribution and cumulative percentage of *S. epidermidis* 22 strains

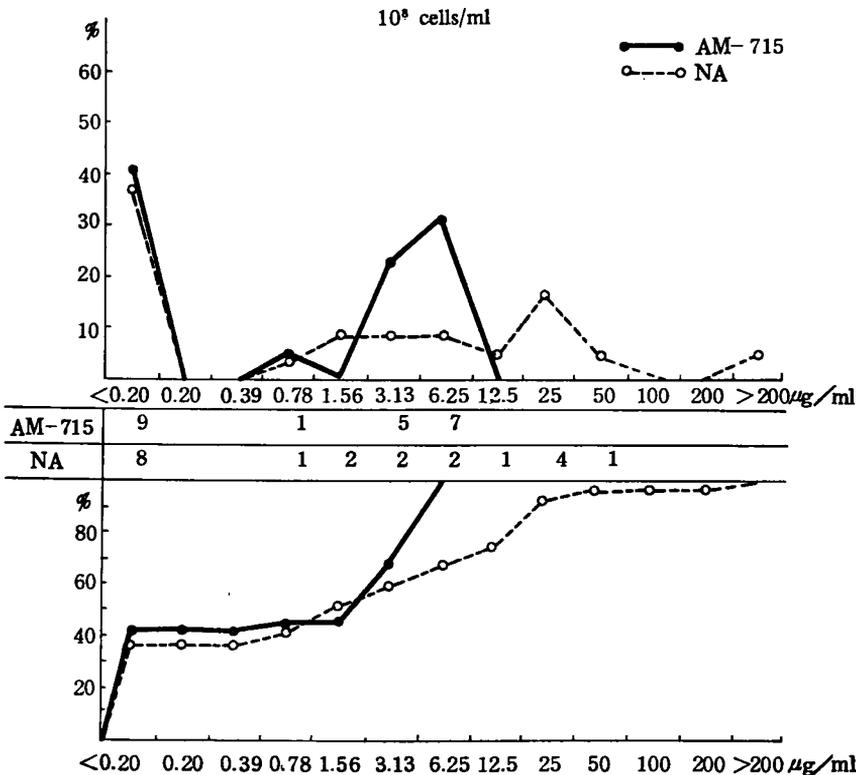


Fig. 3 Sensitivity distribution and cumulative percentage of *E. coli* 26 strains

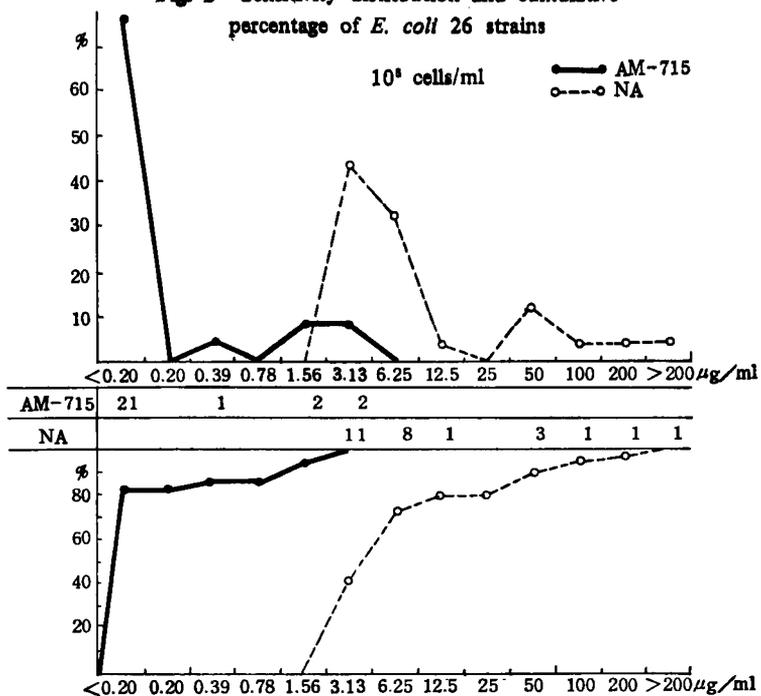


Fig. 4 Sensitivity distribution and cumulative percentage of *E. coli* 26 strains

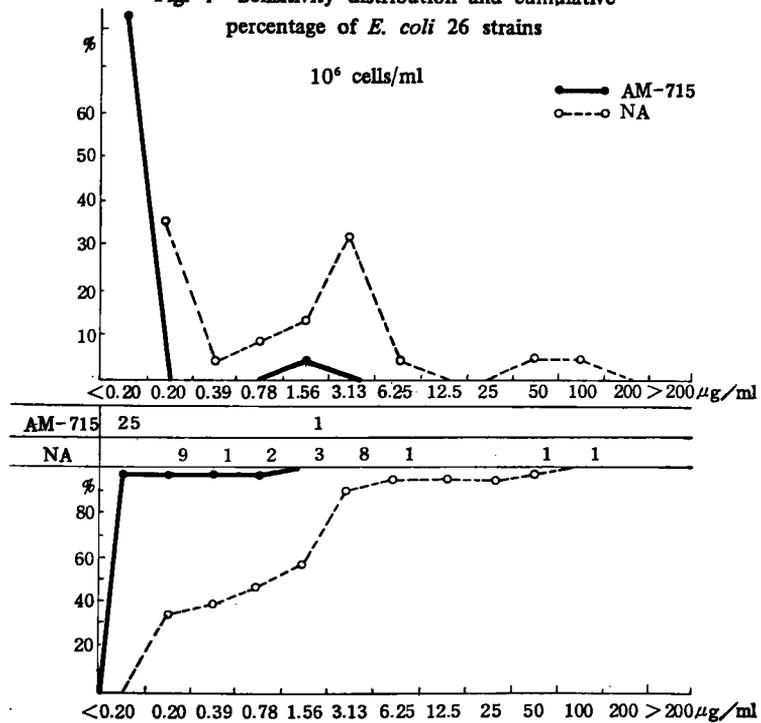


Fig. 5 Sensitivity distribution and cumulative percentage of *K. pneumoniae* 26 strains

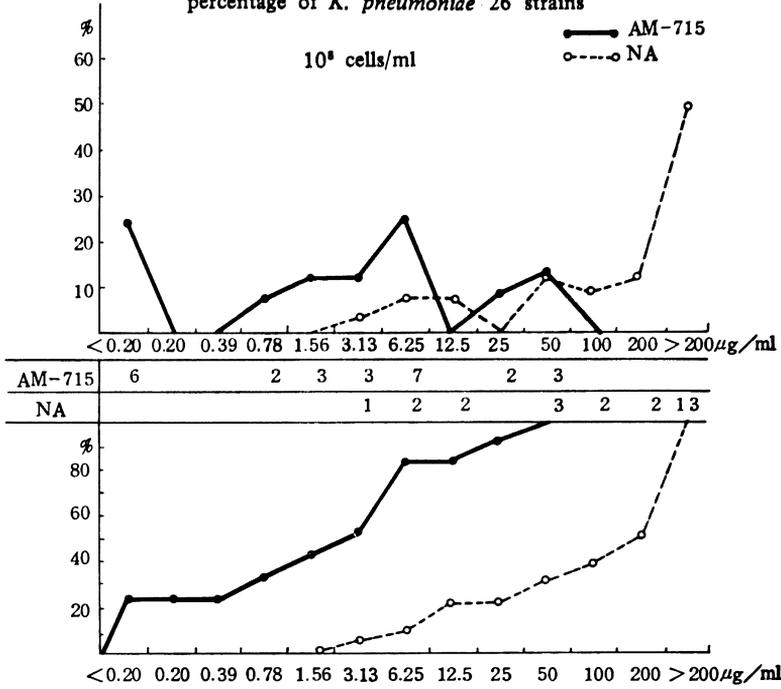


Fig. 6 Sensitivity distribution and cumulative percentage of *K. pneumoniae* 26 strains

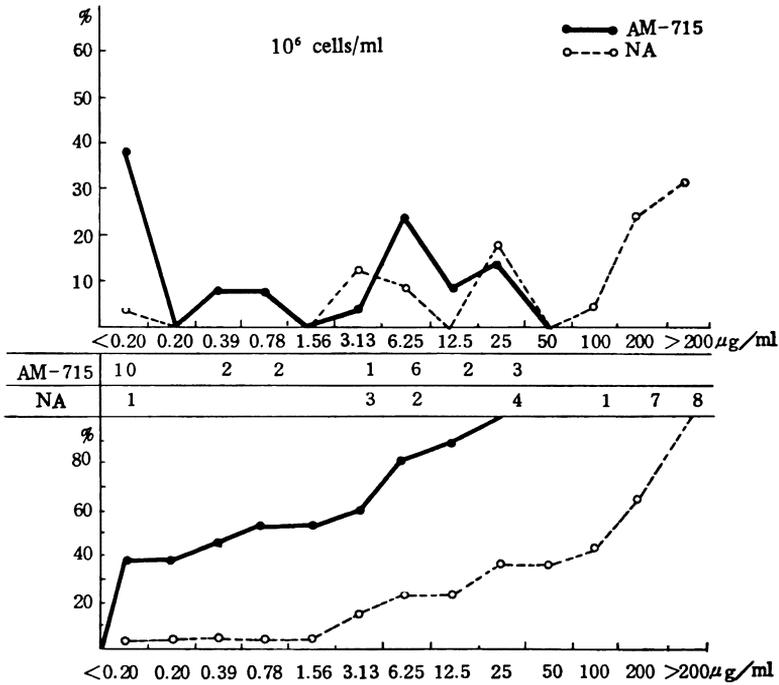


Fig. 7 Sensitivity distribution and cumulative percentage of *P. mirabilis* 28 strains

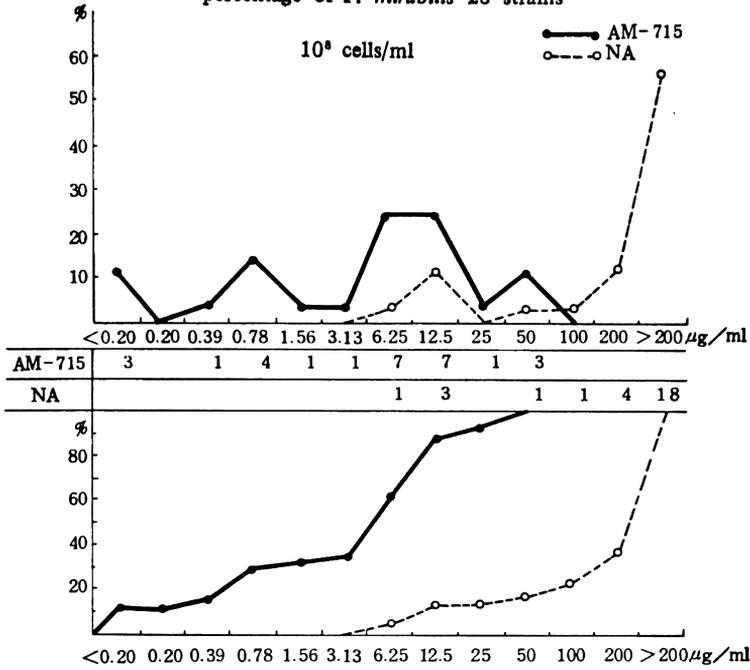


Fig. 8 Sensitivity distribution and cumulative percentage of *P. mirabilis* 28 strains

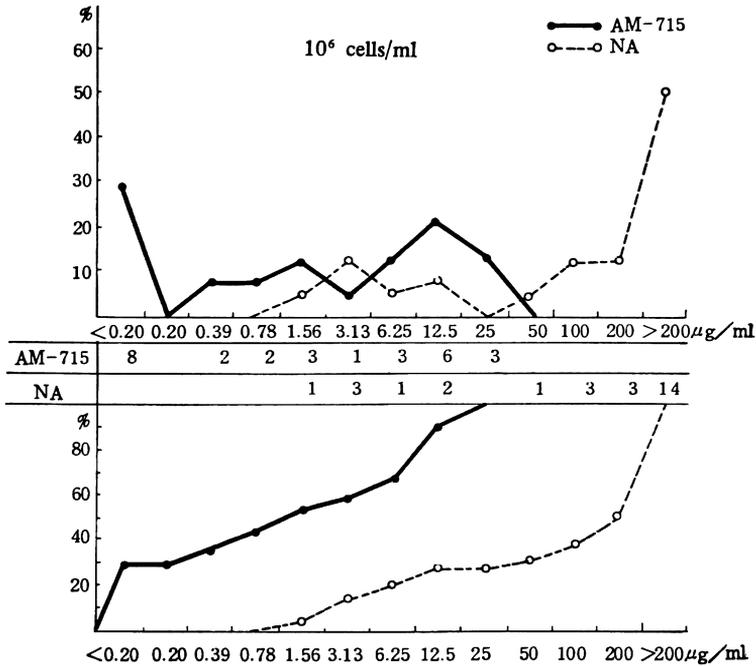


Fig. 9 Correlogram between AM-715 and NA
S. epidermidis 22 strains

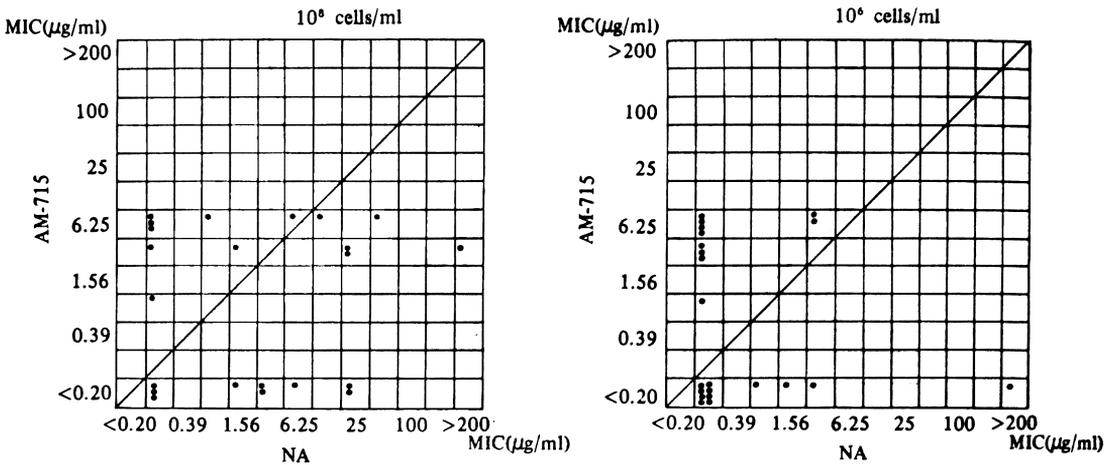
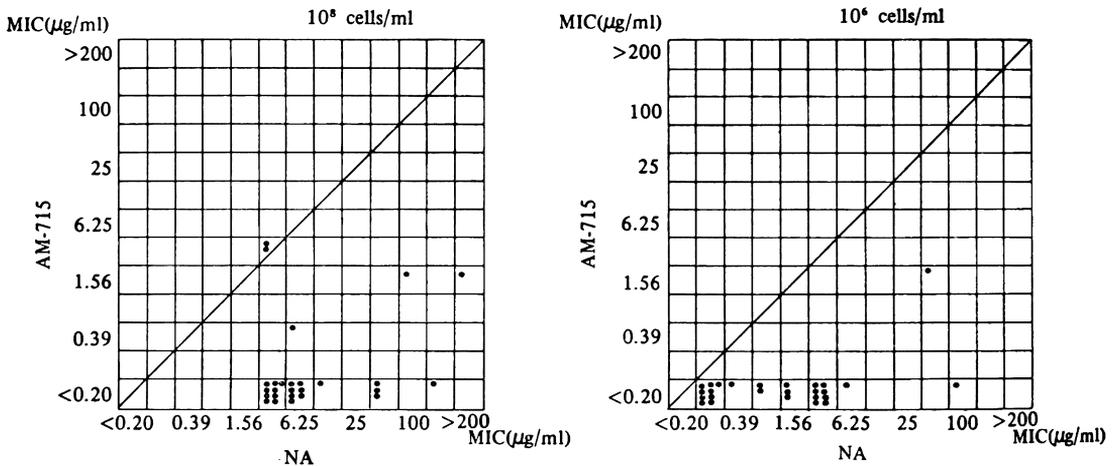


Fig. 10 Correlogram between AM-715 and NA
E. coli 26 strains



すべて 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し (Fig. 6), 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下の高度感受性株が10株 (38.5%) に増加し, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に14株 (53.8%) が分布した。しかし NA では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が16株 (61.5%) みられた。したがって 80% 発育阻止率を得る MIC は本剤では 6.25 $\mu\text{g/ml}$, NA では 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上という結果となった。

P. mirabilis 28株に対する本剤の抗菌力は 10^8 cells/ml 接種で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下から 50 $\mu\text{g/ml}$ まで分布し, 感受性ピークは 6.25 または 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と考えられた (Fig. 7)。6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に17株 (50%), 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 24 株

(85.7%) が分布した。NA では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ から 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に23株 (82.1%), 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上に22株 (78.6%) の耐性株がみとめられた。 10^6 cells/ml 接種の成績は Fig. 8 のごとくであり, 本剤は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下から 25 $\mu\text{g/ml}$ と1段階感受性側に移行し, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 8 株 (28.6%), 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に6株 (21.4%) の2峯性の感受性ピークを示した。NA では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ から 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の感受性分布であり, 10^6 cells/ml 接種でも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 20 株 (71.4%), 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は17株 (60.7%) にみとめられた。

Fig. 11 Correlagram between AM-715 and NA
K. pneumoniae 26 strains

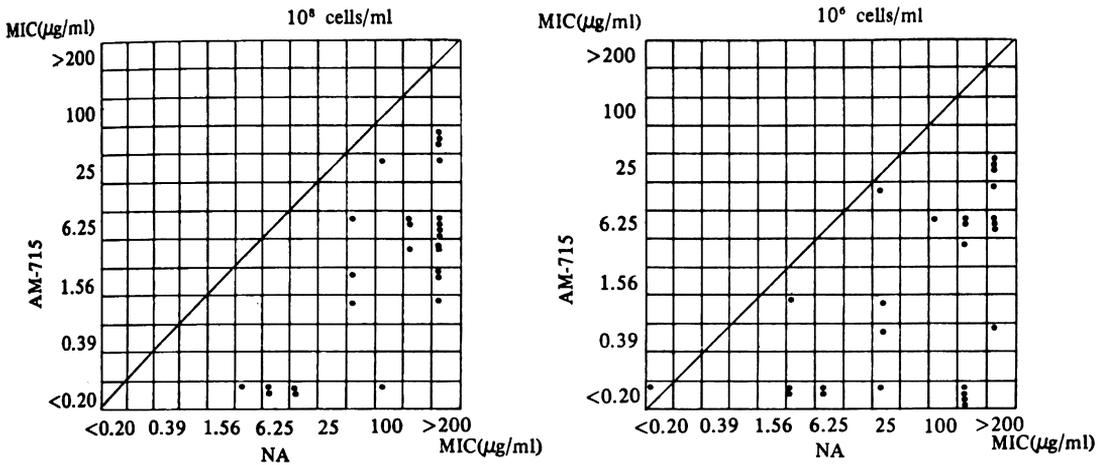
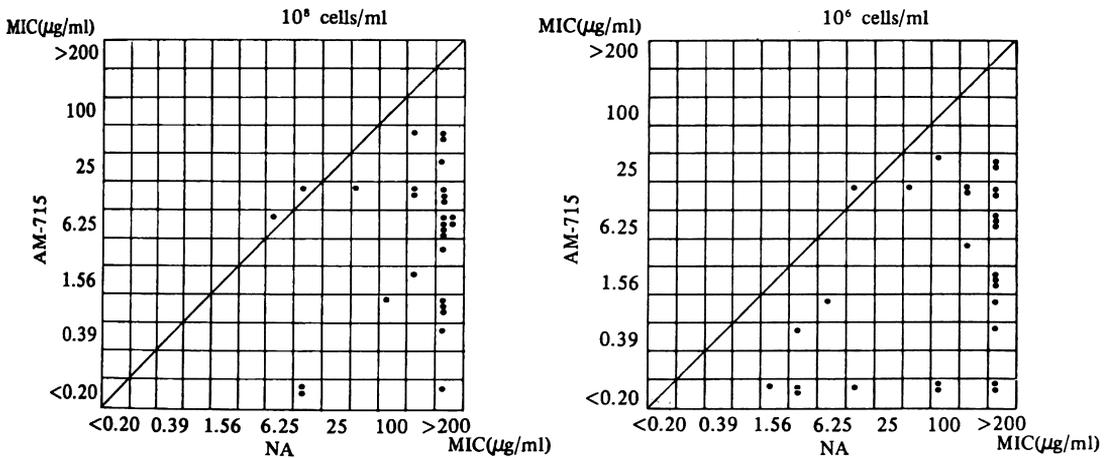


Fig. 12 Correlagram between AM-715 and NA
P. mirabilis 28 strains



異種感受性曲線からも本剤の抗菌力がNAに比しすぐれていることが判明した。

感受性相関

S. epidermidis に対する本剤とNAの感受性相関をFig. 9に示した。本剤がNAよりも1段階以上すぐれた抗菌力を示した菌株は 10^8 cells/ml接種で14株(63.6%)、 10^6 cells/ml接種で12株(54.5%)であり、交叉耐性を示す株はなかった。NAの方が1段階以上すぐれた菌株は 10^8 cells/ml接種で7株(31.8%)、 10^6 cells/ml接種で10株(45.5%)であった。*E. coli* ではFig. 10のごと

く 10^8 cells/ml接種で2株だけが同等の感受性であったが、他の24株すべては本剤の方が4段階以上すぐれた抗菌力を示し、 10^6 cells/ml接種ではすべての菌株で本剤の抗菌力が1ないし10段階すぐれた。*K. pneumoniae* でもFig. 11に示すように両接種群とも本剤の抗菌力がすぐれ、 10^8 cells/ml接種で2ないし10段階、 10^6 cells/ml接種で2ないし11段階もすぐれた抗菌力を示した。交叉耐性は全くみとめられなかった。*P. mirabilis* ではFig. 12のごとく、 10^8 cells/ml接種で2株、 10^6 cells/ml接種で1株だけ両剤同等の感受性を示したが、他の菌株では

Fig. 13 Serum level of AM-715 after oral administration 200mg, n=2
Agar well method
E. coli NIHJ JC-2

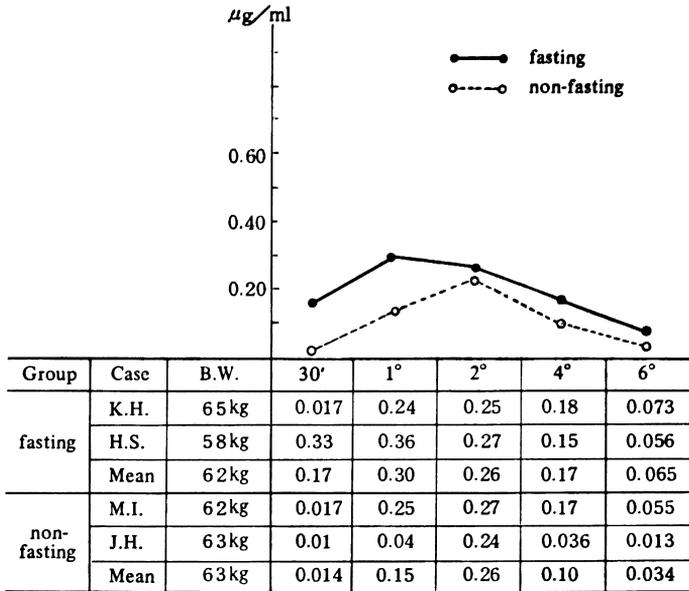


Fig. 14 Urinary excretion of AM-715 after oral administration 200mg, n=2
Agar well method
E. coli NIHJ JC-2

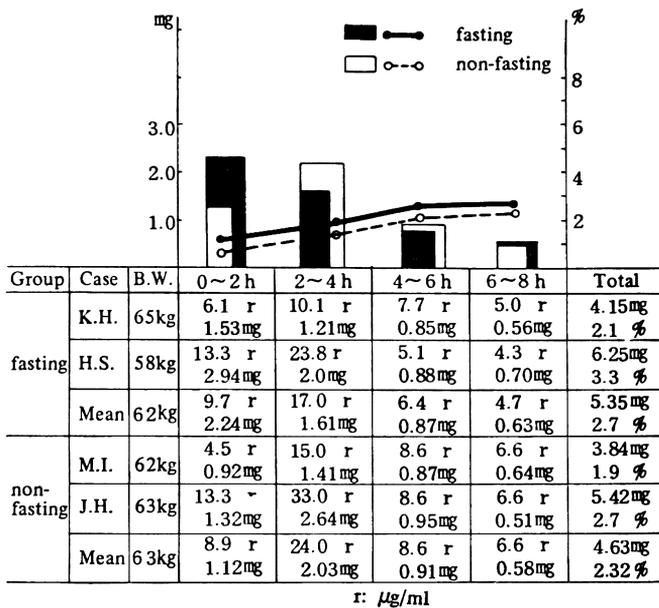


Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis treated with AM-715 (1)

No.	Case	Age	Sex	Dosage mg X days	Bacteria isolated	Judgement by UTI criteria			Side effect
						Symp- tom	WBC	Overall clinical efficacy	
1	Y.M.	59	F	600X3	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁶	++	+	Excellent	-
					-	-	-		
2	U.T.	74	F	600X3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	++	++	Excellent	-
					-	-	-		
3	A.N.	80	F	600X3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	+++	Excellent	-
					-	-	-		
4	H.K.	47	F	600X3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	++	++	Excellent	-
					-	-	-		
5	C.S.	55	F	600X3	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵	+	++	Excellent	-
					-	-	-		
6	T.S.	52	F	600X3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	++	++	Excellent	-
					-	-	-		
7	T.H.	52	F	600X3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	+	++	Excellent	-
					-	-	-		
8	K.T.	30	F	600X3	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁶	+	+	Excellent	-
					-	-	-		
9	T.I.	41	F	600X3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	+++	Excellent	-
					-	-	-		
10	T.S.	25	F	600X3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+	++	Excellent	-
					-	-	-		
11	R.S.	43	F	600X3	<i>E. coli</i> 10 ⁴	++	+++	Excellent	-
					-	-	-		
12	N.O.	23	F	600X3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+++	++	Moderate	-
					-	-	+		
13	K.I.	24	F	600X3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+++	++	Excellent	-
					-	-	-		
14	A.T.	25	F	600X3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+++	++	Excellent	-
					-	-	-		
15	Y.N.	49	F	600X3	<i>Citrobacter.</i> 10 ⁶	+	++	Excellent	-
					-	-	-		
16	K.N.	23	F	600X3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	++	+	Excellent	-
					-	-	-		
17	T.O.	20	F	600X3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	++	+	Excellent	-
					-	-	-		
18	K.K.	30	F	600X3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	++	+	Poor	-
					<i>S. epidermidis</i> 10 ³	-	±		
19	Y.K.	39	F	600X3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	++	±	Moderate	-
					-	-	-		
20	C.K.	31	F	600X3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	++	++	Excellent	-
					-	-	-		
21	M.K.	23	F	600X3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	++	+	Excellent	-
					-	-	-		
22	A.T.*	56	F	800X3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	++	Excellent	-
					-	-	-		

* acute pyelonephritis

Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis treated with AM-715 (2)

No.	Case	Age	Sex	Dosage mg X days	Bacteria isolated	Judgement by UTI criteria			Side effect
						Symp- tom	WBC	Overall clinical efficacy	
23	H.I.*	54	F	800x3	<i>E. coli</i>	++	+++	Excellent	-
					-	-	-		
24	M.T.	71	F	300x3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	++	±	Excellent	-
					-	-	-		
25	T.K.	57	F	300x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	±	Excellent	-
					-	-	-		
26	M.S.	44	F	300x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	++	Excellent	-
					-	-	-		
27	S.F.	44	F	300x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	+	Excellent	-
					-	-	-		
28	M.H.	23	F	300x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+++	+	Excellent	-
					-	-	-		
29	K.F.	25	F	300x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	+	Excellent	-
					-	-	-		
30	M.N.	50	F	300x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	±	Excellent	-
					-	-	-		
31	N.Y.	54	F	300x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	++	Excellent	-
					-	-	-		
32	N.M.	65	F	300x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	+++	Excellent	-
					-	-	-		
33	M.N.	19	F	600x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+	+	Moderate	-
					-	-	+		
34	Y.O.	54	F	600x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+	+	Moderate	-
					-	-	±		
35	S.S.	53	F	600x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	++	Excellent	-
					-	-	-		
36	K.K.	30	F	600x3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	+	+	Poor	-
					<i>S. epidermidis</i> 10 ³	-	±		
37	H.M.	64	F	600x3	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷	+	+++	Moderate	-
					-	-	±		
38	M.U.	27	F	600x5	<i>E. coli</i> 10 ⁶	++	++	Excellent	-
					-	-	-		
39	M.O.	24	F	600x5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁷	++	++	Excellent	-
					-	-	-		
40	Y.N.	56	F	600x5	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+++	++	Excellent	-
					-	-	-		
41	R.N.	32	F	600x3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	+	++	Excellent	-
					-	-	-		

* acute pyelonephritis

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

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	34**		5							39 (95.1%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged			2							2 (4.9%)
Efficacy on pain on urination		41 (100.0%)									Case total
Efficacy on pyuria		34 (82.9%)									41
<input type="checkbox"/>	Excellent	34 (82.9%)						Overall effectiveness rate 39 / 41 (95.1%)			
<input type="checkbox"/>	Moderate	5 (12.2%)									
<input type="checkbox"/>	Poor(or Failed)	2 (4.9%)									

** Contains 2 cases with acute pyelonephritis

Table 3 Bacteriological response to AM-715 in simple UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	9	7(77.8%)	2	
<i>E. coli</i>	27	27(100 %)		
<i>Citrobacter</i>	1	1(100 %)		
<i>P. mirabilis</i>	4	4(100 %)		
Total	41	39(95.1%)	2	0

すべて2ないし12段階本剤の方がNAよりも強い抗菌力を示した。

血清中濃度

本剤 200 mg 投与後の血清中濃度は空腹群の2名平均で Fig. 13 のごとく、30分後に 0.17 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 0.26 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後は 0.17 $\mu\text{g/ml}$ であり6時間後には 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下となり、ピークは1時間後であった。軽食摂取群では血清中濃度は2時間後にピークが得られ、平均値で 0.26 $\mu\text{g/ml}$ であった。したがって空腹群の方が血清中濃度のピークに達する時間が早くかつ高値を示す結果であった。かつ各時間とも血清中濃度は空腹群の方が高値であったが、従来のこの系統

の薬剤と比べ極めて低い血清中濃度であった。

尿中濃度ならびに尿中排泄

本剤 200 mg を空腹時に投与された健康成人2名の尿中濃度は Fig. 14 に示すごとく、平均値で最初の2時間尿では 9.7 $\mu\text{g/ml}$ 、2~4時間尿で 17 $\mu\text{g/ml}$ 、4~6時間では 6.4 $\mu\text{g/ml}$ 、6~8時間では 4.7 $\mu\text{g/ml}$ とかなり低い尿中濃度が得られた。尿中排泄量は最初の2時間までに 2.24 mg と最も多く排泄されたものの、2時間までの回収率は 1.12% にすぎず、8時間までの尿中排泄量は 5.35 mg、回収率 2.7% であった。軽食摂取群では尿中排泄量が最も大であったのは2~4時間であった。平均値で最初の2時間までの尿中濃度は 8.9 $\mu\text{g/ml}$ 、2~4時

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

No.	Case	Age	Sex	B.W. kg	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dosage mg X days	Bacteria isolated	Judgement by UTI criteria			Side effect
									Symp.	Pyuria	Overall clinical efficacy	
1	M.K.	42	F		C.C.P. u-v-j-stenosis	G-3	600X5	<i>E. coli</i> 10 ⁷ —	— —	± ±	Moderate	—
2	H.K.	51	F		C.C.C. Postoperation state of pyonephrosis	G-1	600X5	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷ —	— —	± ±	Moderate	—
3	S.U.	59	F	42.5	C.C.P. VUR	G-6	600X5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁴ —	— —	± +	Moderate	—
4	J.A.	80	M	55	C.C.C. Prostatic cancer	G-4	600X5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ —	— —	+ —	Excellent	—
5	F.S.	62	M	81	C.C.C. BPH	G-2	600X5	<i>Serratia</i> 10 ⁴ <i>Serratia</i> 10 ⁵	— —	± +	Poor	—
6	R.F.	73	M	56	C.C.C. BPH	G-4	600X5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	— —	± +	Poor	—
7	T.T.	65	M	59	C.C.C. BPH	G-4	600X5	<i>Serratia</i> 10 ⁴ —	+ +	± ±	Moderate	—

Table 5 Overall clinical efficacy of AM-715 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Decreased					
Replaced					
Unchanged				2	2 (28.6%)
Efficacy on pyuria		1 (14.3%)	2 (28.6%)	4 (57.1%)	Case total 7
<input type="checkbox"/> Excellent		1 (14.3%)			Overall effectiveness rate 5 / 7 (71.4%)
<input type="checkbox"/> Moderate		4 (57.1%)			
<input type="checkbox"/> Poor(or Failed)		2 (28.6%)			

間で 24.0 µg/ml, 4~6 時間で 8.6 µg/ml, 6~8 時間では 6.6 µg/ml であり, 8 時間までの尿中排泄量は 4.63 mg, 尿中回収率は 2.32% であった。したがって空腹群の方が尿中排泄が早く, 排泄量は大であるが, 最高尿中濃度はともに 2~4 時間に得られた。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 39 例, 急性単純性腎盂腎炎 2 例計 41

例の臨床成績を Table 1 にまとめた。これらを UTI 薬効評価基準で判定すると Table 2 のごとく, 臨床症状は 41 例全例において消失し, 尿中白血球に対する効果は 34 例 (82.9%) にみとめられ, 除菌効果は 39 例 (95.1%) において確認された。したがって著効 34 例 (82.9%), 有効 5 例 (12.2%), 無効 2 例 (4.9%) となり総合臨床効果は有効率 95.1% となった。急性単純性腎盂腎炎の 2 例はい

Table 6 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	(14.3%)		1		100 %
	2nd group (Post prostatectomy)	1	(14.3%)			1	0 %
	3rd group (Upper U T I)	1	(14.3%)		1		100 %
	4th group (Lower U T I)	3	(42.9%)	1	1	1	66.7 %
	Sub total	6	(85.7%)	1	3	2	66.7 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)						
	6th group (No catheter indwelt)	1	(14.3%)		1		100 %
	Sub total	1	(14.3%)		1		100 %
Total		7	(100 %)	1	4	2	71.4 %

Table 7 Bacteriological response to AM-715 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1	
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50%)	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)		
Total	8	6 (75%)	2	0

ずれも著効と判定された。この2例を除き、急性単純性膀胱炎の成績は著効32例(82.1%)、有効5例(12.8%)、であり、有効率94.9%となる。本剤の急性尿路感染症の起炎菌に対する細菌学的効果をTable 3に示した。*E. coli* 27株、*Citrobacter* 1株、*P. mirabilis* 4株はすべて除菌されたが、*S. epidermidis* は9例中7例(77.8%)が除菌され、除菌効果は95.1%にみとめられた。

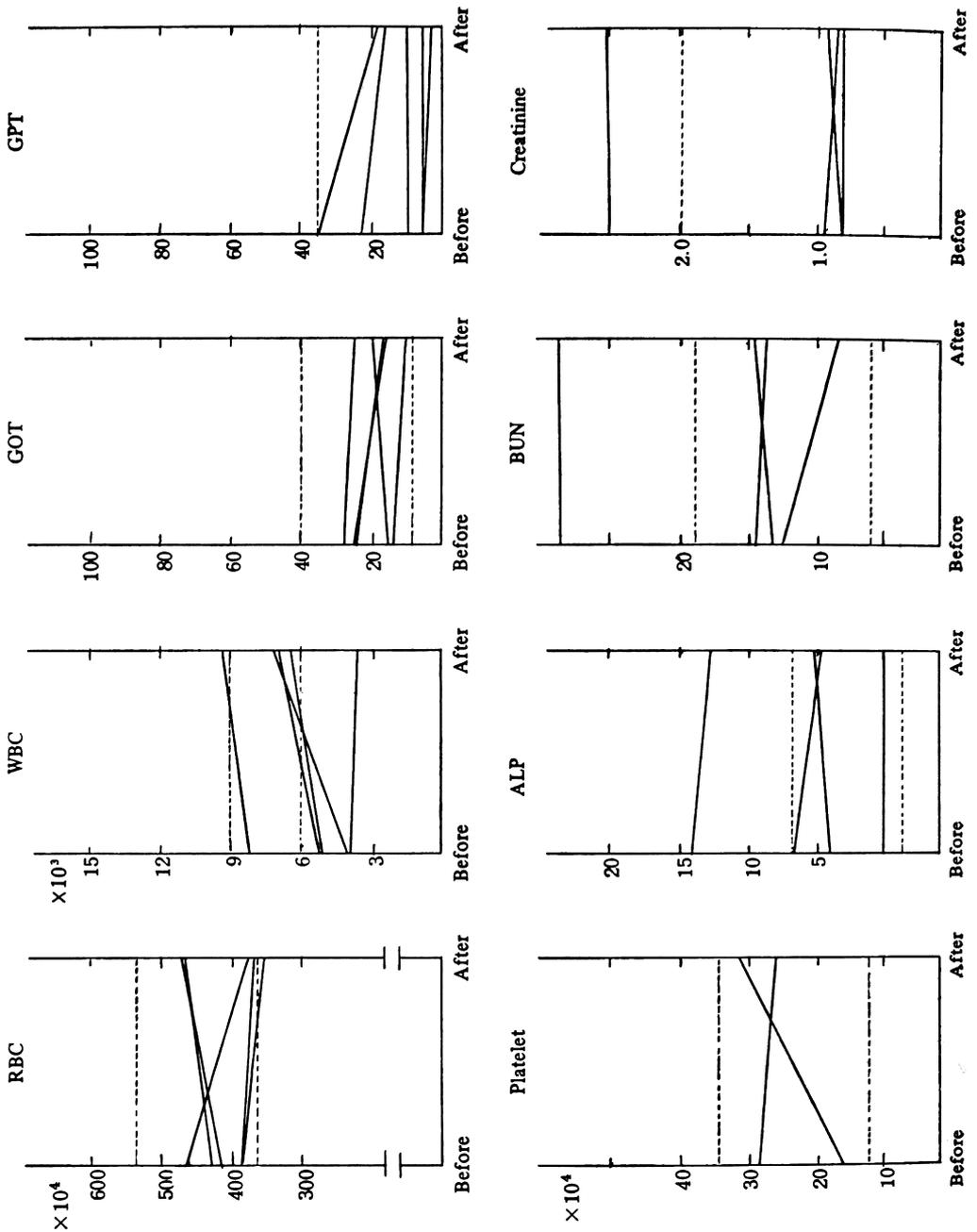
慢性複雑性尿路感染症7例に対する成績をTable 4に一覧した。UTI薬効評価基準により判定した臨床効果はTable 5のごとく、著効1例、有効4例であり、総合臨床効果は有効率71.4%であった。尿中白血球は1例消失、2例減少、4例不変であり、尿中細菌は5例(71.4%)が除菌された。例数は少ないが病態群別の臨床効果をTable 6に示した。慢性複雑性尿路感染症の起炎菌のうち*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* はすべて除菌されたが、*S. marcescens* は2株中1例のみが除菌され、

S. epidermidis の1株は除菌されなかった。交代菌の出現がみられた症例はなかった(Table 7)。

副作用

300 mg 3日間投与9例、600 mg 3日間投与27例、600 mg 5日間投与10例、800 mg 3日間投与した2例の計48例について自覚的副作用について可及的詳細に問診したが、副作用としていかなる症状を訴えたものもいなかった。また慢性複雑性尿路感染症患者で本剤投与前後の末梢血、肝・腎機能を測定し得たものはFig. 15のとおりである。alkaline phosphatase, BUN, creatinineで異常値から異常値への変動は1例にみとめたが、本剤による影響とみなされる検査値の異常はみとめられなかった。

Fig. 15 Laboratory test before and after treatment with AM-715

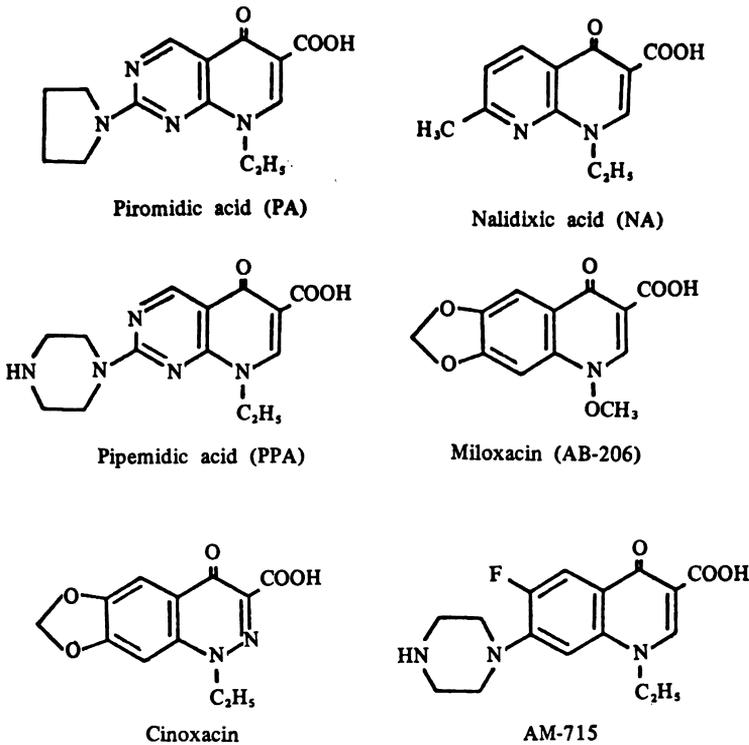


考 察

CEPsの画期的な開発が華やかに進められている時期に、quinoline系化学療法剤の開発は地道にしかし確実に行なわれてきた。NA, PA, PPA, MLX, CINX, 本剤とつづく開発を化学構造式からみると、Fig. 16のごと

く非常に簡単な構造式の母核 (quinolinecarboxylic acid) に CH_3 , C_2H_5 基を配し、dioxalo (MLX), piperazine (PPA) のような基を有するだけで抗菌活性が強まるというユニークな発展を遂げている。構造式上からは本剤はPPAに最も類似しているがハロゲン元素が入ったことが特徴である。

Fig. 16



緒言でもふれたごとく、quinoline系化学療法剤は核酸合成阻害剤であり、経口剤であるので急性尿路感染症治療の後療法、または慢性尿路感染症の治療剤として使用されることになる。NAが臨床的に使用され始めて10数年経過しているが、NAの抗菌力から考えて、慢性複雑性尿路感染症のすべての起炎菌を治療の対象とすることは不可能である。その意味ではPAも同様である。PPA、MLXでは*E. coli*以外の腸内細菌、*P. aeruginosa*を治療の対象とし得る。本剤は*P. aeruginosa*を含めたグラム陰性桿菌にすぐれた抗菌力をもつことが報告されている¹⁰⁾。今回本剤の尿路感染症分離菌に対する抗菌力をNAを対照薬として検討した。その結果*S. epidermidis*に対する抗菌力は 10^8 cells/ml、 10^6 cells/ml接種群とも本剤の方がすぐれ、特に0.2 μ g/ml以下の高度感受性株が多いことが注目された。*E. coli*に対する抗菌力もNAよりも5段階程度強く*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*に対してもはるかにNAよりも強い抗菌力を示した。感受性相関で両薬剤を比較した場合には、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*に対するMIC値が同一である2株をのぞいては本剤がNAより1ないし12段階すぐれた抗菌力

を示すという驚異的な成績が得られた。

またこれらの菌株に対する最も高いMICが50 μ g/mlであり、100 μ g/ml以上の耐性菌は1株も見出せなかった。

しかし本剤200 mg経口投与後の血清中濃度、並びに8時間までの尿中回収率は低値であった。教室の角田は家兎実験的腎盂腎炎の治療成績から*E. coli*ではMICの数倍の尿中薬剤濃度が必要であり、さらに*P. aeruginosa*ではさらに高濃度の尿中薬剤濃度が得られれば治療効果が得られることを報告した¹¹⁾。本剤200 mg経口投与後の最高尿中濃度は空腹群の実測値で23.8 μ g/ml、軽食摂取群で33 μ g/mlであった。したがって*E. coli*ではMIC分布からみて、すべての菌株がこの条件に合致し、他の菌株では6.25 μ g/ml以下のMICの菌株が該当すると考えられた。事実急性尿路感染症から分離された*E. coli* 27株と慢性複雑性尿路感染症から分離された1株計28株はすべて除菌された。*S. epidermidis*計10株中7株(70%)と*K. pneumoniae*、*Citrobacter*、*P. mirabilis*が全株除菌されたことも本剤の鋭い抗菌力に由来するものと思われた。また*Serratia*、*P. aeruginosa*に対する除菌効果が

みられたことも特筆に値する。したがって尿中排泄の少ない薬剤でも抗菌力が非常に強い場合には十分に尿路感染症治療薬たり得ると考えられる。治癒し易いと一般に考えられている急性単純性膀胱炎でもすべての抗菌剤で短期間に100%治癒せしめ得るものではないことを指摘した²⁾が、本剤による急性単純性膀胱炎に対する臨床効果はUTI薬効評価基準(第2版)によって判定した結果39例中37例(94.9%)の有効率を得、無効と判定された*S. epidermidis*を起炎菌とした2例を除けば100%の有効率を得たことは評価できる。慢性複雑性尿路感染症に対する成績からも本症に対する治療効果は期待出来るものであった。

Quinoline系化学療法剤の副作用も早期に市販されたNAを中心に集計されている¹²⁾。NAで6.47%、PA7.05%、PPA6.85%、MLX7.24%、CINX3.64%の自覚的副作用の発現率である。なかにはかなり重篤な副作用もみられる。副作用の種類としては胃腸障害、アレルギー、中枢神経症状が主なものであるが、血中濃度がある程度上昇する薬剤、また大量投与による血中濃度の上昇で増強すると思われる羞明、ふらふら感、頭痛、眠気などの中枢神経症状は留意しなければならないと思われる。今回1日投与量300mg、600mg、800mgで検討した結果では48例中にこのような中枢神経症状を訴えたものはいなかった。予想された胃腸症状の発現もみられなかった。

したがってこの系統の薬剤では体液中濃度が低く、かつ鋭い抗菌力をもつものは、副作用の発現頻度が少なくかつ優れた臨床効果を得ることができるものと思われる。

文 献

- 1) 角田和之, 大井好忠, 後藤俊弘: 急性単純性膀胱炎にかんする臨床的研究。西日泌尿39: 429~439, 1977
- 2) 大井好忠: 尿路感染症, 新薬物療法の実際。第2版, アサヒメディカル, 東京, 1978
- 3) 大井好忠: 腎盂腎炎の診断と治療。日本医事新報, No. 2578, 121, 1973
- 4) 後藤俊弘: 尿路感染症の診断ならびに治療のparameterにかんする研究—主として血清蛋白各成分について。日泌尿会誌, 72: 62~78, 1981
- 5) 大井好忠, 角田和之, 坂本日朗, 川島尚志, 岡元健一郎: 尿路感染症に対するpiromidic acidの使用経験ならびに基礎的検討。Chemotherapy 19: 675~681, 1971
- 6) 角田和之, 川島尚志, 永田進一, 大井好忠, 岡元健一郎: 尿路感染症に対するpipemidic acidの基礎的臨床的検討。Chemotherapy 23: 3134~3140, 1975
- 7) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 永田進一, 角田和之, 岡元健一郎, 陣内謙一, 小島道夫: 尿路感染症におけるAB-206の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 26: 229~237, 1978

- 8) 日本化学療法学会MIC測定法改定委員会, 最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23: 1~2, 1975
- 9) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 小島道夫, 柿木敏明, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症におけるcinoxacinの基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28: 350~367, 1980
- 10) 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 & Chemoth. 17: 103~108, 1980
- 11) 角田和之: 実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。泌尿紀要, 19: 931~962, 1973
- 12) 熊沢浄一: Cinoxacinの副作用—各種尿路感染症906例の検討—。Chemotherapy 28 (S-4), 368~375, 1980

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON AM-715 IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION

YOSHITADA OHI, TAKASHI KAWABATA, TOSHIHIRO GOTO,
MICHIO OBATA and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

SETSUO AZECHI, NICHIRO SAKAMOTO and KENJI NIIMURA

Urology Clinic, Kagoshima City Hospital

SHINICHI NAGATA and YASUNORI MAEYAMA

Urology Clinic, Saga Prefectural Hospital

KOZABURO NAGANUMA and AKINORI HANAFUSA

Urology Clinic, Miyakonojyo National Hospital

A derivative of quinolinecarboxylic acid analogue, AM-715 has been developed at Kyorin Pharmaceutical Co. in Japan. Antibacterial activities of AM-715 against *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* isolated from patients with urinary tract infections were measured by agar dilution method. Nalidixic acid was used for the control drug. AM-715 showed stronger antibacterial activity against these 102 strains of bacteria than nalidixic acid.

Serum level of the drug after oral administration of 200 mg showed low levels in fasting group and non-fasting group. Total urinary recovery up to 8 hours after the administration ranged 2.7% and 2.32% in fasting and non-fasting group, respectively, however, sufficient drug concentration in the urine to treat urinary tract infections was obtained.

The drug was given to 48 cases with urinary tract infections with daily dose from 300 to 800 mg for 3 days for acute and for 5 days for chronic disease. Overall clinical effectiveness of the drug on 39 cases with acute simple cystitis was judged to be 94.9%. Two cases with acute simple pyelonephritis were cured with daily dose of 800 mg for 3 days. Five of 7 cases with chronic complicated urinary tract infection showed clinical effectiveness.

Neither subjective side effects nor abnormal laboratory data was noticed after the administration of the drug.