

呼吸器感染症に対する AM-715 の使用経験

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

新しい nalidixic acid 誘導体の AM-715 を呼吸器感染症24例(肺炎6例, 急性気管支炎18例)に1日600mgを7日間経口投与した。

その臨床効果は著効13例, 有効6例, やや有効2例, 無効2例, 判定不明1例であった。

AM-715 の副作用は発疹, 軟便, めまいが各1例ずつみられた。

はじめに

Opportunistic infection は, 宿主の被感染性が高まることにより, より問題になるが, 最近ではグラム陰性弱毒菌が多剤耐性を獲得し, 元来健康な人も, 多剤耐性菌保菌者として特に, 院内感染の伝染源となり得ることが知られるようになった。その対策として β -lactam 抗生剤が多数開発された。しかし, R-plasmid はそれまで接触したことのない抗生剤の耐性をも常在菌に与え, 菌と抗生剤の競争は菌優位になりつつあるとすら思われる。また, amino-glycoside 系抗生剤は, 聴器毒性や腎毒性の点で問題があるし, 耐性も獲得するものが多い。

Nalidixic acid 系化合物は, こうした抗生剤の欠陥を補充する一つの薬剤として用いられてきた。しかし, NA, PA, PPA, 等の類似化合物も, 今一つ MIC および spectrum の点で, 十分とは言えなかった。AM-715 は, このような quinolinecarboxylic acid 誘導体の6位にフッ素と7位に piperazine を有する構造をしているが, *in vitro* では他剤よりはるかに強い抗菌力を示すに至った^{1,2)}。しかし, 経口剤であること, しかも腸管からの吸収が, やや低いこと等³⁾ から臨床の場での有用性が疑問視される面も幾分あった。特に, 本剤の臓器内分布を見ると^{1,2)}, ラットで肺への移行が低いことから, 呼吸器系感染症に対しては期待が薄いと思われた。しかし, 24例の呼吸器疾患患者に本剤を使用したところ, 予想に反して非常に良い結果を示したので報告する。

I. 研究方法ならびに材料

1. 目的

AM-715 は, *in vitro* では強い抗菌力を示す²⁾。吸収および肺への分布の点で多少問題があるが, 呼吸器感染症に対する治療成績を検討した。

2. 対象

21才から73才までの成人, 男性7例, 女性17例, 合計24例で, 比較的軽症の肺炎6例, 急性気管支炎18例である。肺炎6例のうち基礎疾患のないもの3例, 気管支拡張症を有するもの2例, 慢性気管支炎を有するもの1例であった。気管支炎18例のうち, 基礎疾患のないもの6例, 気管支喘息を有するもの7例, 気管支拡張症を有するもの4例, 肺気腫を有するもの1例であった。いずれも外来治療とした。

3. 投与方法および投与量

AM-715 200 mg を1日3回毎食後30分に経口投与した。23例は7日間(4.2 g)投与であったが1例は副作用のため, 2.2 g で中止した。併用薬剤を使用したものはなかった。

4. 臨床効果判定の基準

著効: 喀痰中から起炎菌が消失し, 或は著明に減少し, 臨床的に改善が速やかでかつ著しく, 投薬72時間以内に改善傾向が認められるもの, およびほぼこれに準ずるもの。

有効: 喀痰中から病原菌が消失, 或は著明に減少し, 臨床的に改善が投薬1週間以内に認められたもの, およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効: 細菌学的な効果を認めるが, 臨床症状の改善が少なかったもの, または, 細菌学的な効果はなかったが, 投薬1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効: 細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの, あるいは悪化したもの。

II. 臨床成績

1. 成績 Table 1, 2 Fig. 1, 2, 3, 4

本剤使用前に喀痰より分離された起炎菌は24例中7例であり, 17例は不明であった。S. aureus 2例, P. aerugi-

Table 1 Therapeutic effect of AM-715 p.o. on bronchitis

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism isolated	Side effect	Clinical effect
1	Y.F.	65 M	Bronchitis	Asthma bronch. C.P.E.	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Excellent
2	S.M.	29 F	Bronchitis	Asthma bronch.	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Excellent
3	T.S.	23 F	Bronchitis	Asthma bronch.	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Excellent
4	T.T.	37 M	Bronchitis	Asthma bronch.	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Good
5	M.A.	73 F	Bronchitis	Bronchiectasis	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Good
6	T.S.	72 F	Bronchitis	C.P.E.	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Good
7	A.N.	35 M	Bronchitis	Bronchiectasis Astham bronch.	200mg×3×7	Normal flora	Diarrhea	Fair
8	T.I.	21 F	Bronchitis	(-)	200mg×3×7	<i>S. aureus</i> → <i>S. aureus</i>	(-)	Poor
9	Y.J.	27 F	Bronchitis acute tonsillitis	(-)	200mg×3×7	<i>S. aureus</i> <i>β-Streptococcus</i> } → (-)	(-)	Excellent
10	S.T.	64 F	Bronchitis	Asthma bronch.	200mg×3×7	<i>H. parainfluenzae</i> → (-)	(-)	Excellent
11	S.T.	70 M	Bronchitis	Bronchiectasis	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Excellent
12	Y.K.	25 M	Bronchitis	Asthma bronch. pulm. fibrosis	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Excellent
13	Y.K.	62 F	Bronchitis	(-)	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Excellent
14	T.I.	22 F	Bronchitis	(-)	200mg×3×7	<i>S. aureus</i> → <i>S. pneumoniae</i>	(-)	Fair
15	F.S.	36 F	Bronchitis Tonsillitis	Asthma bronch.	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Good
16	Y.K.	31 F	Bronchitis	(-)	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Excellent
17	K.S.	44 F	Bronchitis	(-)	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Good
18	F.M.	59 F	Bronchiolitis	Bronchiectasis	200mg×3×4	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Exanthema	Unknown

Table 2 Therapeutic effect of AM-715 p.o. on pneumonia

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism isolated	Side effect	Clinical effect
19	T.H.	34 F	Pneumonia	(-)	200mg×3×7	<i>E. coli</i> → (-)	(-)	Excellent
20	Y.I.	69 M	Pneumonia	Chr. bronchitis	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Excellent
21	N.Y.	28 F	Pneumonia	(-)	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Excellent
22	M.K.	65 M	Pneumonia	Bronchiectasis	200mg×3×7	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> } → (-)	(-)	Good
23	T.M.	35 F	Pneumonia	Bronchiectasis	200mg×3×7	Normal flora	(-)	Excellent
24	Y.Y.	60 F	Pneumonia	(-)	200mg×3×7	Normal flora	Dizziness	Poor

Fig. 1 Laboratory findings in patients before and after administration of AM-715

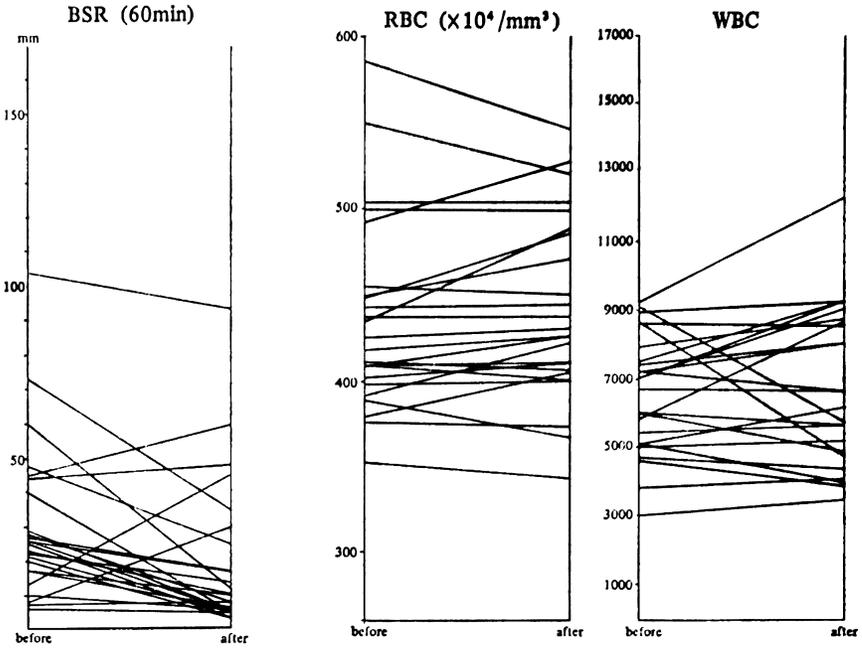


Fig. 2 Laboratory findings in patients before and after administration of AM-715

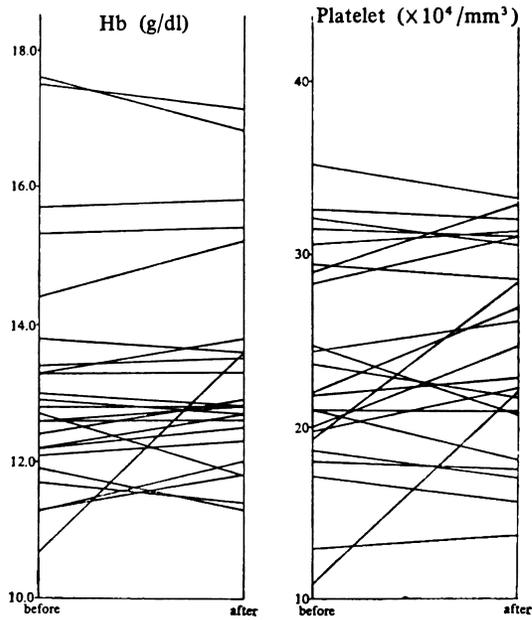


Fig. 3 Laboratory findings in patients before and after administration of AM-715

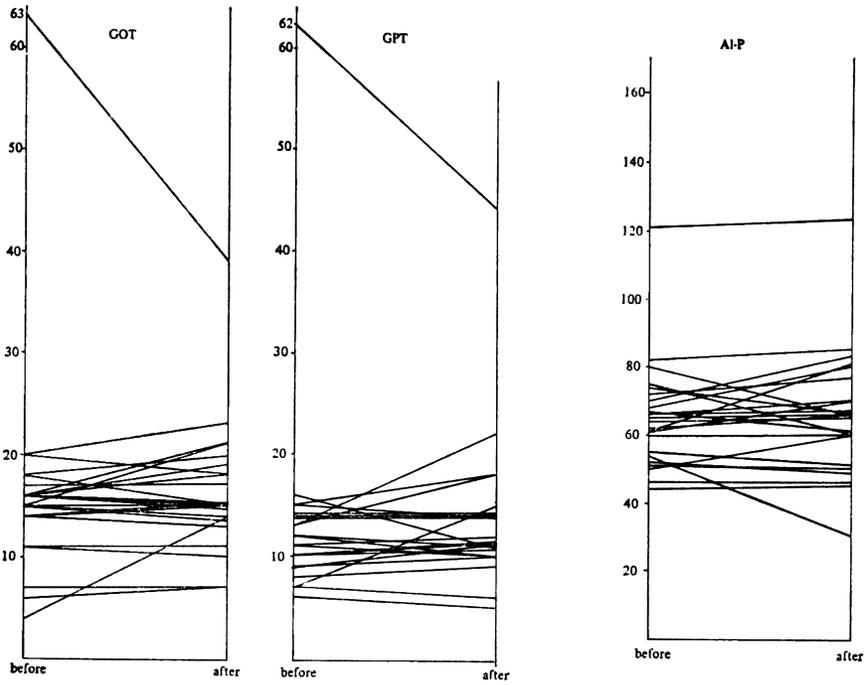
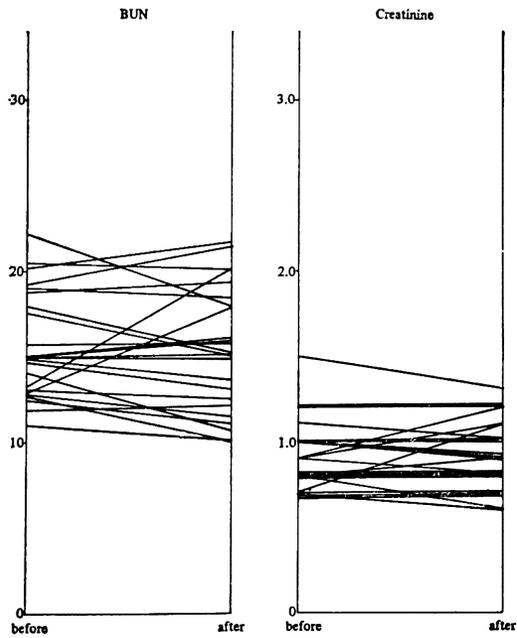


Fig. 4 Laboratory findings in patients before and after administration of AM-715



nosa 1例, *H. parainfluenzae* 1例, *E. coli* 1例, *S. aureus* + β -*Streptococcus* 1例, *S. aureus* + *H. influenzae* 1例であった。*S. aureus* 2例中1例は *S. pneumoniae* に菌交代し, もう1例は不変であった。*P. aeruginosa* の1例は不変で, 他はすべて消失した。

本剤使用前に 39°C 以上あったもの2例, 38°C 以上6例, 37°C 以上15例, 37°C 以下1例あったが, 23例が3日以内に正常化した。肺炎の1例は, 7日間投与でも 37°C 以上の熱が続いたため入院とした。BSR は 100 mm/h 以上のもの1例, 50mm/h 以上のもの2例, 20 mm/h 以上のもの14例, 10mm/h 以上のもの4例, 10 mm/h 以下のもの3例であったが, 10mm/h 以下に戻ったものは11例であり, 19例は有意に改善していた。WBC は 7000/mm³ 以上のもの12例, 7000/mm³ 以下のもの12例あったが, 使用後 7000/mm³ 以下になったものは14例であった。呼吸困難, 胸部レ線像, 咳, 痰の量, 胸痛, チアノーゼ等多方面にわたる症状の検討から, 著効13例, 有効6例, やや有効2例, 無効2例, 不明1例であった。有効以上の有効率は 82.6% であった。

2. 副作用 Table 3

3例にみられた。

- 1) 発疹: 本剤投与4日目に, 両側前腕に掻痒感を伴う発疹があり, 2.2g 投与で中止した。
- 2) 軟便: 本剤投与3日目から, 1日5~6回の軟便があり1週間投与中同症状で, 終了後2日目から正常化した。
- 3) めまい: 本剤投与6日目から軽いめまいを生じ, 7日目にはやや増強した。4.2g 投与で終了としたが, その後症状はとれた。嘔気はなかった。血圧が 98/70 と一時低下した。顔面がやや蒼白となった。

Table 3 Therapeutic effect of AM-715 p.o. on respiratory tract infection

Clinical effect	Side effect
Excellent 13	Diarrhea 1
Good 6	Dizziness 1
Fair 2	Exanthema 1
Poor 2	3
Unknown 1	
24	

III. 考 察

下部気道感染症には抗生剤の点滴投与による治療が多く行われるが, 上気道感染もしくは軽症の下部気道感染

症には経口的抗生剤の投与で足りることが多い。AM-715 は nalidixic acid 系の新化合物であり, *in vitro* での抗菌力は従来の nalidixic acid のそれより, かなり強いとされる。しかし, 腸管からの吸収率がやや低く, 肺への分布もあまり良くない。更に, この種の物質は, めまい, 嘔気など神経系への副作用が問題とされ, 大量投与はなされていなかった。AM-715 も従来の nalidixic acid のように気道感染には余り期待できないと予想し, 注意深く使用してみた。結果は成績で述べたように, 有効率 82.6% と予想よりはるかに良い成績であり, 呼吸器感染症に対する nalidixic acid 系薬剤の成績としては従来のものとは異った感触を得た。

我々の検討は, AM-715 1回投与量が 200 mg であり, 吸収率, 肺分布率から考えると, 起炎菌の MIC に達し得るか否か疑問であったが, 実際の成績は十分 MIC に達したかの如きものであった。

副作用も重篤なものはなく, 肝, 腎機能に影響を及ぼした例は1例もなく, 造血器障害も全くなかった。発疹が1例にみられたが, 中止後すぐに改善した。経口抗生剤は, 軟便もしくは下痢を引き起すことがしばしばあるが, 本検討の中で1例に軟便が見られたのみであった。この種の薬剤で, 最も問題となるのは神経系への影響であるが, 1例に軽いめまいが見られたのみで, ほとんどは正常のままであった。

今後, 症例数が増えれば更に本剤の有用性と安全性が, 確認されるものと思われる。

IV. 結 語

上気道感染および軽症の下部気道感染24例に AM-715 を1日量 600 mg で経口投与し検討を行った。著効13, 有効6, やや有効2, 無効2, 不明1(有効率 82.6%) と好成績を得た。

副作用としては重篤なものはなく, 発疹, 軟便, めまいが各1例ずつで, 本剤投与終了と共に正常に戻った。Nalidixic acid 系化合物としては, 気道感染症に対し, かなり有用な薬剤であると思われる。

文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III. AM-715, 東京, 1980
- 2) 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

CLINICAL STUDIES ON AM-715 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

IZUMI HAYASHI

Division of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Clinical investigations were performed on AM-715, a new nalidixic acid derivative.

AM-715 was administered to total of 24 cases with respiratory tract infections consisting of 6 cases of pneumonia and 18 cases of acute bronchitis, at daily doses of 600mg for 7 days by oral route.

Clinical response of AM-715 was excellent in 13 cases, good in 6 cases, fair in 2 cases, poor in 2 cases and unknown in one case.

Side effects with AM-715 were observed in 3 cases consisting of each one of exanthema, dizziness and loose passage.