

AM-715 に関する臨床的研究

鈴木 康稔・山作房之輔

水原郷病院内科

新しい quinoline 系抗菌剤である AM-715 を水原郷病院の患者 15 名に用い、臨床効果を検討した。対象患者はすべて尿路感染症例で、その内訳は無症候性細菌尿が 2 例、膀胱炎が 8 例、慢性複雑性尿路感染症が 2 例、腎盂腎炎が 3 例あり、そのうち基礎疾患を有するものが 11 例あった。起炎菌別では *E. coli* が 13 例、*P. mirabilis* と *Klebsiella* が 1 例ずつあった。

投与量は 1 回 100 mg~200 mg, 1 日 3~4 回投与し、投与日数は 2~15 日間におよんだ。

結果は、無症候性細菌尿 2 例のうち 1 例は有効であったが、1 例は投与後も細菌尿が残存し無効であった。膀胱炎 8 例のうち 1 例は菌の MIC も高く無効であったが、他の 7 例は有効であった。慢性複雑性尿路感染症 2 例はいずれも有効であった。腎盂腎炎 3 例のうち 2 例は有効であったが、1 例は敗血症を合併しており、2 日間投与しただけで効果判定不能と判断し他剤に変更した。

以上 15 例を総合すると有効 12 例、無効 2 例、判定不能 1 例で有効率は 85.7% であった。

1 濃度ディスク法での感受性試験で NA 耐性菌が 3 例あったが、うち 2 例は有効、1 例は無効であった。

副作用については検査した範囲内で、血液、肝、腎ともに異常を認めたものはなかった。

緒言

AM-715 は 1977 年杏林製薬研究陣によって発見された quinolinecarboxylic acid 誘導体で、nalidixic acid 類似の合成抗菌剤である。今回私どもは AM-715 を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

対象と方法

1. 対象

対象患者は、昭和 54 年 8 月から 55 年 3 月にかけて当院に入院または外来受診した 15 例で、男性 4 例、女性 11 例、年齢は 30 才から 87 才にわたる。

内訳は無症候性細菌尿 2 例、膀胱炎 8 例、慢性複雑性尿路感染症 2 例、腎盂腎炎 3 例で、そのうち 11 例は何らかの基礎疾患を有していた。

原因菌は全症例で判明しており、*E. coli* が 13 例、*P. mirabilis*、*Klebsiella* が各 1 例ずつであった。

2. 投与量・投与方法

投与量は各症例ごとで異なり、1 回量 100 mg~200 mg を 1 日 3~4 回投与した。

投与方法はすべて食後経口投与を原則とし、1 日 4 回投与では食後 3 回の他に就寝前に 1 回投与した。

3. 効果判定基準

原因菌の判明している症例についてはその消長を加味し、臨床症状、検査成績から Excellent (著効)、Good (有効)、Fair (やや有効)、Poor (無効) に分類した。

4. 副作用

薬剤投与前後の末梢血液所見、肝機能成績、BUN、血清クレアチニン値を比較し、また投与時の悪心、嘔吐、発疹、発熱などの臨床症状にも留意した。

成績

1. 臨床効果 (Table 1)

症例はいずれも尿路感染症例であったが、3. の基準によって判定した結果、全体として有効 12 例、無効 2 例、判定不能 1 例であった。

細菌学的には、15 例全部に原因菌と考えられる菌を分離できたが、*E. coli* 13 例のうち 2 例は投与後も菌が不変であり、1 例は 3 日後の尿中細菌は消失したが敗血症を合併していた為本剤では無理と考え他剤に変更し、判定不能とした。また、*P. mirabilis* と *Klebsiella* はいずれも菌の消失をみた。

次に各症例について経過の概要を述べる。

症例 1, 2: いずれも無症候性細菌尿例で *E. coli* を起炎菌とし、また、いずれも基礎疾患を有している。本剤 300 mg/day を症例 1 は 10 日間使用し有効であったが、症例 2 は 6 日間使用したにもかかわらず菌が消失せず無効であった。

症例 3~10: いずれも膀胱炎例で *E. coli* を起炎菌とする。症例 3~6 は基礎疾患を持たないが、症例 7~10 は何らかの基礎疾患を有していた。症例 7 を除いた 7 例に対し本剤 300 mg/day~400 mg/day を 7~14 日間使用

Table 1 Clinical results of AM-715

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Disc sensitivity of NA	Dose			Results	Side effect
								Daily	Days	Total		
1	M.O.	77	F	Asymptomatic bacteriuria	DM	<i>E. coli</i>	+	100 X 3mg	10	3.0g	Good	-
2	T.S.	76	M	Asymptomatic bacteriuria	Gastric ulcer	<i>E. coli</i>	++	100 X 3	6	1.8	Poor	-
3	R.A.	64	M	Cystitis		<i>E. coli</i>	-	100 X 4	7	2.8	Good	-
4	H.Y.	30	F	Cystitis		<i>E. coli</i>	+	100 X 3	10	3.0	Good	-
5	K.A.	75	F	Cystitis		<i>E. coli</i>	++	100 X 3	10	3.0	Good	-
6	M.S.	79	F	Cystitis		<i>E. coli</i>	-	100 X 3	14	4.2	Good	-
7	M.W.	58	F	Cystitis	DM	<i>E. coli</i>	-	100 X 4 200 X 4	14	8.4	Poor	-
8	S.K.	55	F	Cystitis	Apoplexia	<i>E. coli</i>	+	100 X 3	9	2.7	Good	-
9	S.A.	78	F	Cystitis	Arteriosclerosis	<i>E. coli</i>	++	100 X 3	11	3.3	Good	-
10	S.S.	83	M	Cystitis	Apoplexia	<i>E. coli</i>	++	100 X 3	14	4.2	Good	-
11	T.K.	69	M	Chr. UTI	Myocardial infarction	<i>E. coli</i>	++	100 X 3	10	3.0	Good	-
12	M.I.	67	F	Chr. UTI	Uterus cancer	<i>P. mirabilis</i>	+	200 X 3	5	3.0	Good	-
13	M.H.	71	F	Pyelonephritis	Sepsis	<i>E. coli</i>	++	100 X 4	2	0.8	Undetermined	-
14	S.K.	86	F	Pyelonephritis	Hypertension	<i>Klebsiella</i>	+	100 X 3	15	4.5	Good	-
15	Y.Y.	87	F	Pyelonephritis	Apoplexia	<i>E. coli</i>	++	100 X 3	14	4.2	Good	-

いずれも有効であった。なお、症例6では本剤に対するMICを測定してみたが、接種菌量 10^6 cells/ml, 10^8 cells/mlともに $0.78 \mu\text{g/ml}$ で、NA, PPAには耐性であった。症例7は糖尿病を基礎疾患に持つ膀胱炎で、はじめに本剤 400 mg/day を7日間投与したが尿中細菌が不変であった為、本剤を 800 mg/day に増量し更に7日間投与したが尿中細菌は不変で無効であった。本菌 (*E. coli*) のMICを測定してみたが、接種菌量 10^6 cells/ml, 10^8 cells/mlともに $6.25 \mu\text{g/ml}$ で、NA, PPA に対しては耐性であった。

症例11: 心筋梗塞で入院したが、入院時より尿失禁があり留置カテーテルを使用した。カテーテル使用後11日目に膿尿がみられるようになり、尿培養で *E. coli* が証明された。本剤 300 mg/day を使用したところ、すみやかに尿中細菌が消失し膿尿の改善も認め有効とした。

症例12: 子宮癌を基礎疾患に持つが、膀胱、直腸障害も合併しており留置カテーテルを使用している。本例は尿路感染症が起こると、めまい、嘔気を訴えるが、今回も同様の症状とともに尿培養にて *P. mirabilis* が証明され、ネチルマイシンの筋注を行なったが無効であった。そこで本剤 600 mg/day に変更したところ、自覚症状の改善および菌の消失を認め有効であった。

症例13: 昭和54年9月20日より 40°C の発熱が出現し持続する為9月23日入院する。腎盂腎炎を考えてすぐに本剤 400 mg/day を使用したが、入院時に行った血液培養にも *E. coli* が証明された為本剤では無理でないかと考え、他剤(注射剤)に変更した。本剤の使用期間が短い為判定不能としたが、本剤投与中止直後の尿培養では尿中細菌が消失していたことから、あるいは本剤を続けて投与していれば尿路感染症には有効であったかもしれない。

症例14: 微熱が持続する為、尿培養を行ったところ *Klebsiella* が 10^6 cells/ml 証明され、腎盂腎炎と判明する。本剤 300 mg/day を15日間投与したところ、菌が消失し微熱も認められなくなったので有効とした。本症例についてもMICを測定してみたが、接種菌量 10^6 cells/ml, 10^8 cells/mlともに $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

症例15: 脳梗塞の患者で老人性痴呆もあり自覚症状を訴えることができない。時々 38°C 台の発熱が認められるようになった為、尿培養を行ったところ *E. coli* が 10^7 cells/ml 培養され腎盂腎炎と判明した。本剤 300 mg/day を14日間使用したところ菌が消失し有効であった。

2. 副作用

臨床的な副作用は1例も認められなかった。薬剤投与前後における臨床検査成績を Table 2 に示す。本剤が経

口剤である為に対象患者の中には外来患者が多く、十分な検査が施行できなかった。

症例12では赤血球数、Hb値ともに投与後の値が低下しているが、本剤の基礎疾患が子宮癌であり、むしろそれによる貧血の出現と考える。

その他白血球数、好酸球数、肝、腎機能には異常値を認めたものはなかった。

考 察

AM-715 は従来の quinolinecarboxylic acid 誘導体に比しグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示すのみならず、従来同系統の薬剤が苦手としてきたグラム陽性菌に対しても治療の可能性を示唆するMICを有している。私どもは今回尿路感染症15例に対し本剤を使用してみたが、使用量が $300 \text{ mg/day} \sim 800 \text{ mg/day}$ と従来の薬剤に比し少ない量で多くの有効例を経験した。このことはとりもなおさず本剤の優れた抗菌力によるものと思う。またそれらの有効例のうち1例はネチルマイシン(アミノ配糖体系抗生剤)無効例であったことは注目に値する。

無効例2例のうち1例はMICが測定してあり、接種菌量が 10^6 cells/ml, 10^8 cells/mlともに $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。本剤の尿中濃度から考えると有効となっても不思議でないMICであるが、何らかの生体側の要因があり無効となったものと推測された。

1 濃度ディスク法で調べたNA耐性菌は3例あったが、そのうち2例は有効、1例は無効であった。

臨床効果についてみると15症例に使用し、有効12例、無効2例、判定不能1例で有効率は85.7%と高く、基礎データを反映した優れた成績を得た。

結 語

以上私どもはAM-715について臨床的に検討を加え、下記の結果を得た。

- 1) 尿路感染症15例に使用し有効12例、無効2例、判定不能1例の成績を得た。
- 2) 副作用としては、AM-715によると考えられるものは何ら認められなかった。

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) 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 OF AM-715

YASUTOSHI SUZUKI and HUSANOSUKE YAMASAKU

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

AM-715 was administered to 15 cases consisting of 2 cases with asymptomatic bacteriuria, 8 cases with cystitis, 2 cases with chronic urinary tract infection and 3 cases with pyelonephritis. Efficacy was evaluated to be good in 12 cases, poor in 2 cases and undetermined in 1 case. AM-715 was effective in 12 out of 14 cases in total for a rate of effectiveness of 85.7%.

No distinct side effect was observed.