

AM-715 の臨床的研究

中川 圭一・渡辺健太郎・小山 優

東京共済病院内科

横沢 光博

東京共済病院検査科

新しく開発された経口用抗菌剤 AM-715 につき若干の基礎的検討を行ない、30例の各種感染症に使用したのでそれらの結果について報告する。

1. 臨床材料より分離した *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* に対する AM-715 の抗菌力を miloxacin と比較検討したところ、AM-715 がはるかにすぐれた抗菌力を示した。

また *Pseudomonas aeruginosa* に対する AM-715 の抗菌力を gentamicin と比較したところ、AM-715 がはるかにすぐれていた。

2. 健康成人3名に 200 mg および 400 mg 空腹時に経口投与したところ 200 mg 投与で、血中濃度の peak は1時間後で 1.1 $\mu\text{g/ml}$, 400 mg 投与で 1.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4時間後ではそれぞれ 0.6 $\mu\text{g/ml}$, 0.9 $\mu\text{g/ml}$, 8時間後でそれぞれ 0.4 $\mu\text{g/ml}$, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

尿中排泄率は 200 mg, 400 mg いずれにおいても8時間までに 14.0% を示した。

3. 4例の慢性気道感染症に 200 mg 投与した際の AM-715 の喀痰中への移行性を検討したが、1例を除きほとんど認められなかった。

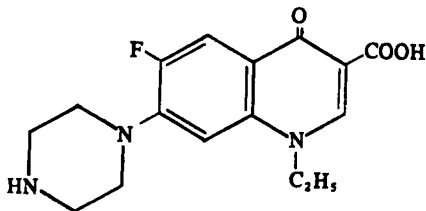
4. 臨床治験例は呼吸器感染症21例、尿路感染症7例、腸管感染症2例の計30例である。投与量は大部分が1日 600 mg であった。急性呼吸器感染症13例中12例に有効、このうち起炎菌と思われるものの検出例は7例で4例が除菌された。慢性気道感染症8例では有効1例、やや有効3例、無効4例で細菌学的には除菌例は2例であった。尿路感染症は7例に対しては全例有効で、1例を除きすべて除菌している。急性腸炎2例には有効であった。

5. 副作用については食欲不振2例のほか本剤によるとと思われる検査値異常は GPT, Al-P 上昇例が1例に認められた。

以上の成績から本剤は経口抗菌剤として有用性のある薬剤である。

結 言

AM-715 は杏林製薬株式会社中央研究所で開発された nalidixic acid (NA) に類似の quinolinecarboxylic acid 誘導体で構造式は下記の如くである。



本剤は NA, pipemidic acid (PPA), miloxacin (MLX) に比しすぐれた抗菌活性を有し、抗菌スペクトルも広く、緑膿菌に対してもすぐれた抗菌力を示す新しい化学療法剤である。

われわれは本剤につき若干の基礎的検討を行ない、30例の各種感染症に本剤を使用したので、それらの成績について報告する。

I. 抗菌力

1) 材料および方法

臨床分離の各種細菌25株に対する AM-715 の MIC を、日本化学療法学会標準法に従い、寒天平板希釈法により測定した。また各菌種に対する MLX の MIC も同時に測定し、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては gentamicin (GM) のそれをも測定し比較した。接種菌量は Over night

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates
Staphylococcus aureus 25 strains

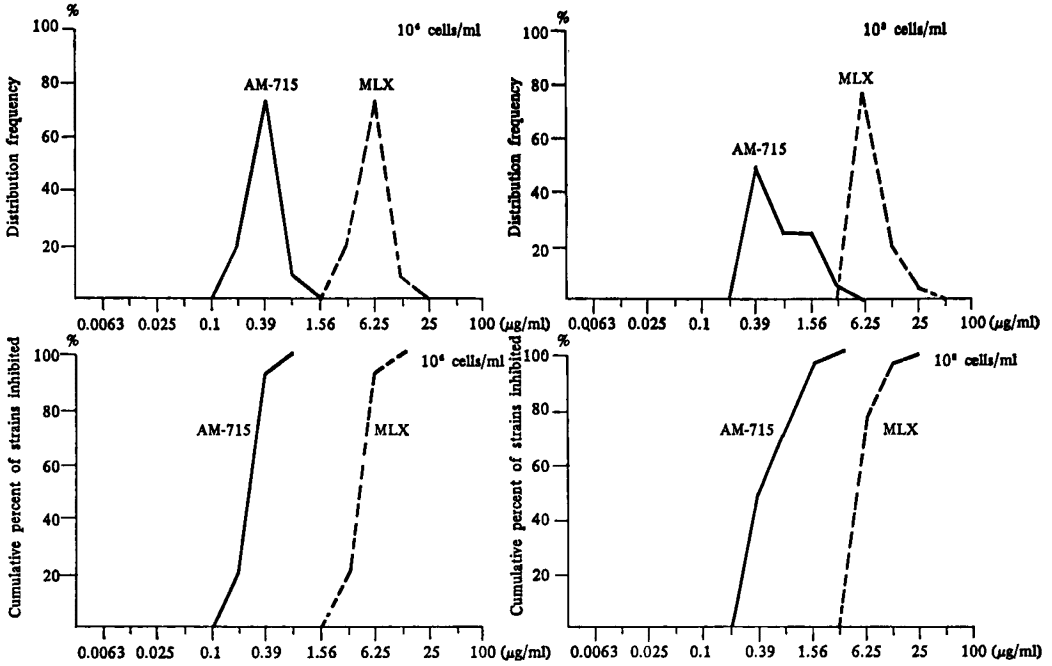


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
Streptococcus pyogenes 25 strains

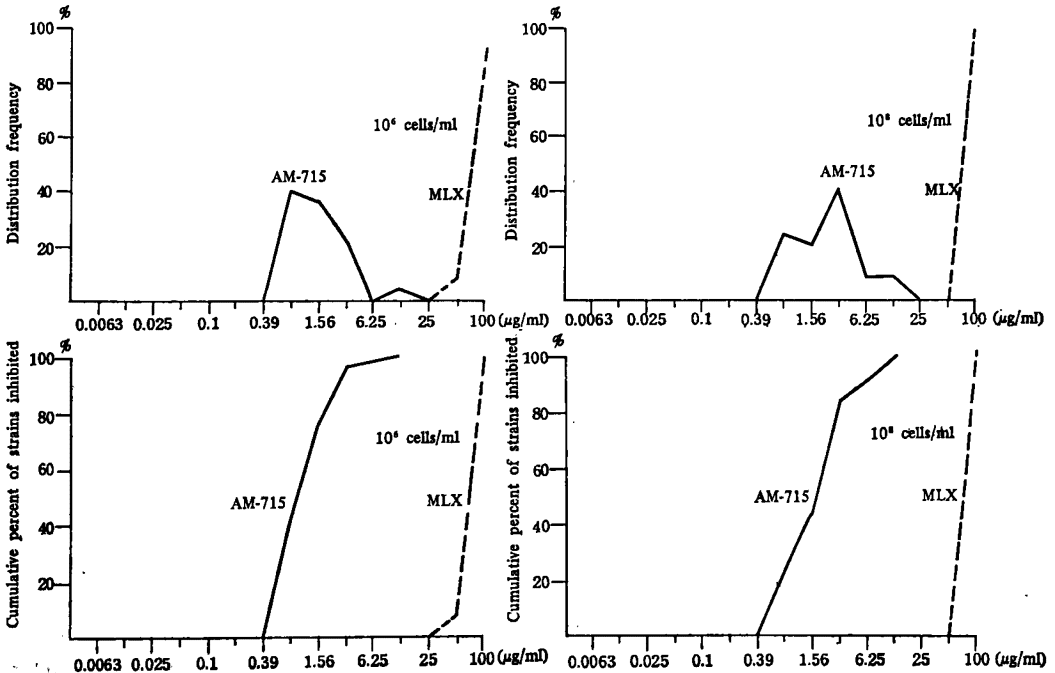
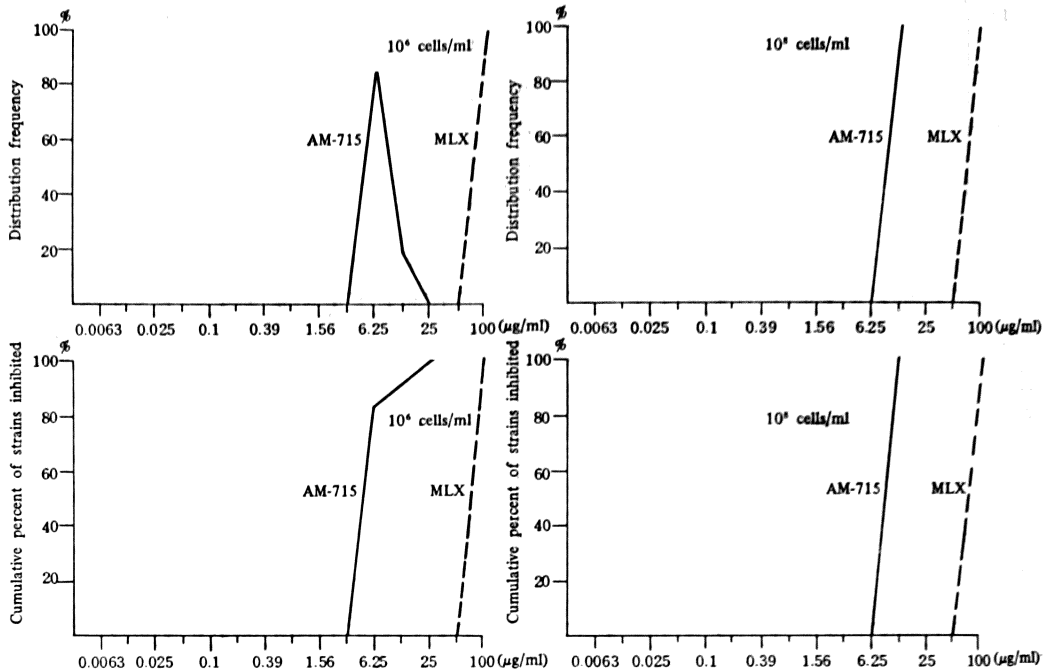


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
Streptococcus pneumoniae 12 strains



culture (10^8 /ml) およびその 100 倍希釈液 (10^6 /ml) の 2 段階とした。

2) 成績

Staphylococcus aureus に対しては、Fig. 1 にみるように AM-715 の MIC は 10^6 /ml 接種で $0.2\sim 0.78\ \mu\text{g/ml}$ (peak $0.39\ \mu\text{g/ml}$), 10^8 /ml 接種で $0.39\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$ (peak $0.39\ \mu\text{g/ml}$) を示した。

Streptococcus pyogenes に対する AM-715 の MIC は 10^6 /ml 接種で、大部分は $0.78\sim 1.25\ \mu\text{g/ml}$ (peak $0.78\ \mu\text{g/ml}$), 10^8 /ml 接種では $0.78\sim 25\ \mu\text{g/ml}$ (peak $3.12\ \mu\text{g/ml}$) を示した。

Streptococcus pneumoniae 12 株に対する MIC は Fig. 3 に示すように 10^6 /ml 接種で $3.13\sim 25\ \mu\text{g/ml}$ (peak $6.25\ \mu\text{g/ml}$), 10^8 /ml 接種では $\geq 6.25\ \mu\text{g/ml}$ を示した。

Haemophilus influenzae に対する AM-715 の MIC は Fig. 4 に示すように、 10^6 /ml 接種で $0.0125\sim 0.1\ \mu\text{g/ml}$ (peak $0.05\ \mu\text{g/ml}$), 10^8 /ml 接種では $0.05\sim 0.1\ \mu\text{g/ml}$ (peak $0.05\ \mu\text{g/ml}$) とすぐれた抗菌力を示した。

E. coli に対する AM-715 の MIC は Fig. 5 に示すように 10^6 /ml, 10^8 /ml 接種ともに $0.0125\sim 0.05\ \mu\text{g/ml}$ に大部分が分布し、peak は $0.025\ \mu\text{g/ml}$ で、*E. coli* に対し本剤はきわめてすぐれた抗菌力を示した。

Klebsiella pneumoniae に対する AM-715 の MIC は Fig. 6 に示すように 10^6 /ml 接種で $0.025\sim 0.39\ \mu\text{g/ml}$ (peak $0.1\ \mu\text{g/ml}$) 10^8 /ml 接種で $0.05\sim 0.78\ \mu\text{g/ml}$ (peak $0.1\ \mu\text{g/ml}$) ですぐれた MIC を示した。

Serratia marcescens に対する AM-715 の MIC は Fig. 7 に示すように 10^6 /ml 接種で $0.05\sim 0.39\ \mu\text{g/ml}$ (peak $0.1\ \mu\text{g/ml}$), 10^8 /ml 接種でもほぼ同様できわめてすぐれた抗菌力を示した。

Proteus mirabilis に対する AM-715 の MIC は Fig. 8 に示すように 10^6 /ml 接種で $0.10\sim 0.20\ \mu\text{g/ml}$ (peak $0.1\ \mu\text{g/ml}$), 10^8 /ml 接種でもほぼ同様の MIC を示した。

Proteus vulgaris に対する AM-715 の MIC は Fig. 9 に示すように 10^6 /ml 接種で大部分が $0.025\sim 0.10\ \mu\text{g/ml}$ (peak $0.1\ \mu\text{g/ml}$), 10^8 /ml 接種で大部分が $0.10\sim 0.20\ \mu\text{g/ml}$ (peak $0.1\ \mu\text{g/ml}$) のすぐれた抗菌力を示した。

以上 9 菌種は Fig. 1～9 にみるように、同時に行った MLX の MIC に比しすべてすぐれており、殊にグラム陽性球菌および大腸菌においてその差が著しかった。

Pseudomonas aeruginosa に対しては Fig. 10 に示すように AM-715 の MIC は 10^6 /ml 接種で $0.20\sim 1.56\ \mu\text{g/ml}$ (peak $0.39\ \mu\text{g/ml}$), 10^8 /ml 接種で $0.39\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$ (peak $1.56\ \mu\text{g/ml}$) を示し、同時に行った GM の MIC に比し、

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Hemophilus influenzae* 25 strains

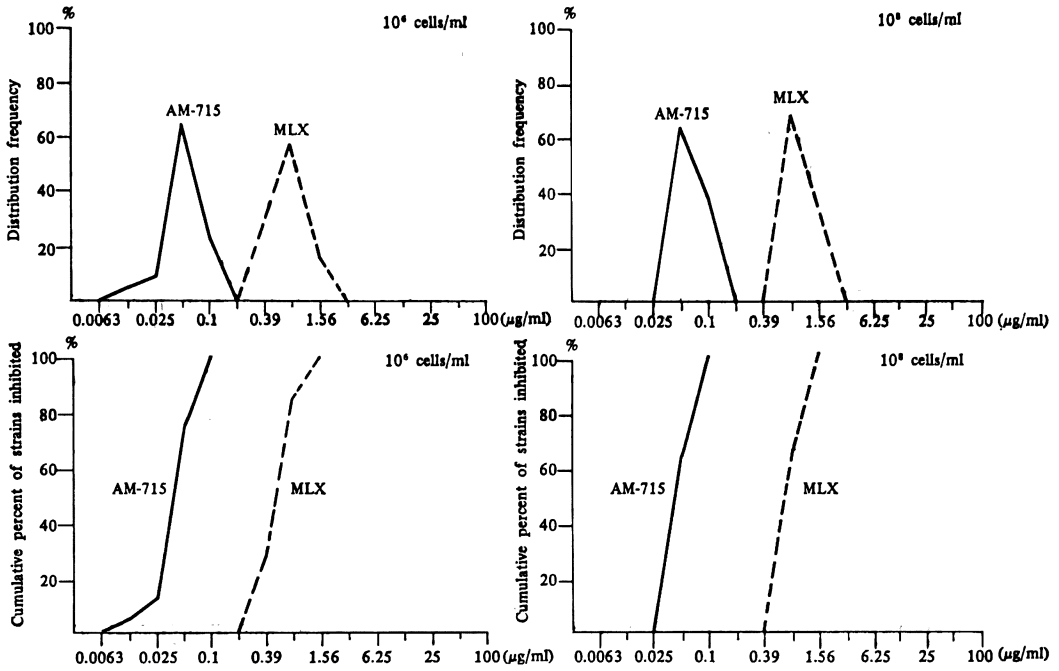


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* 25 strains

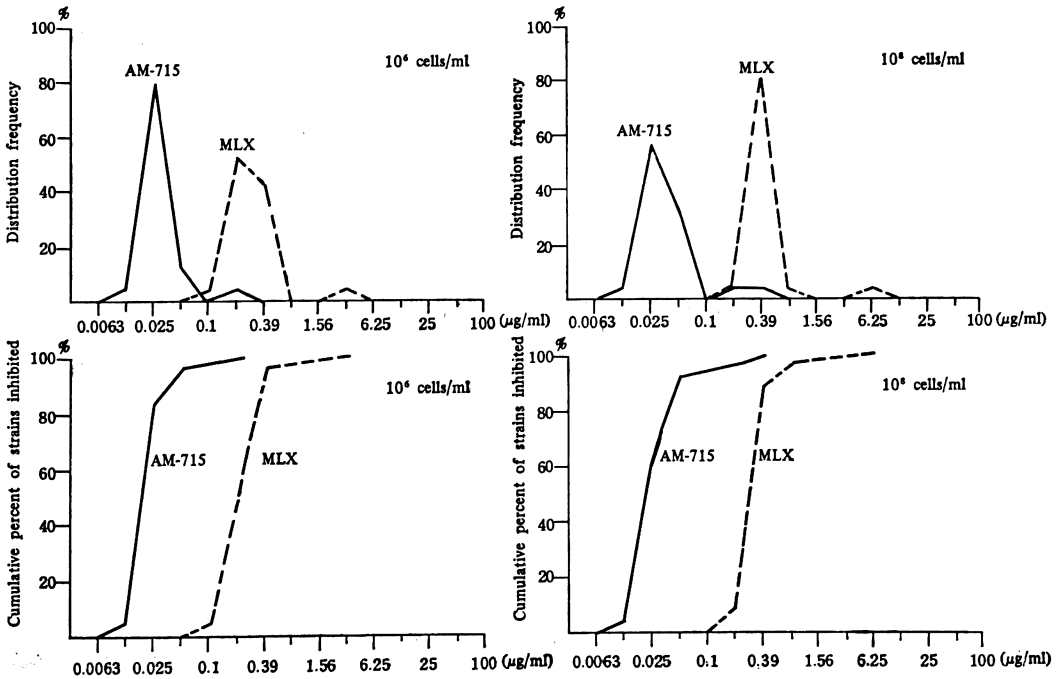


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 25 strains

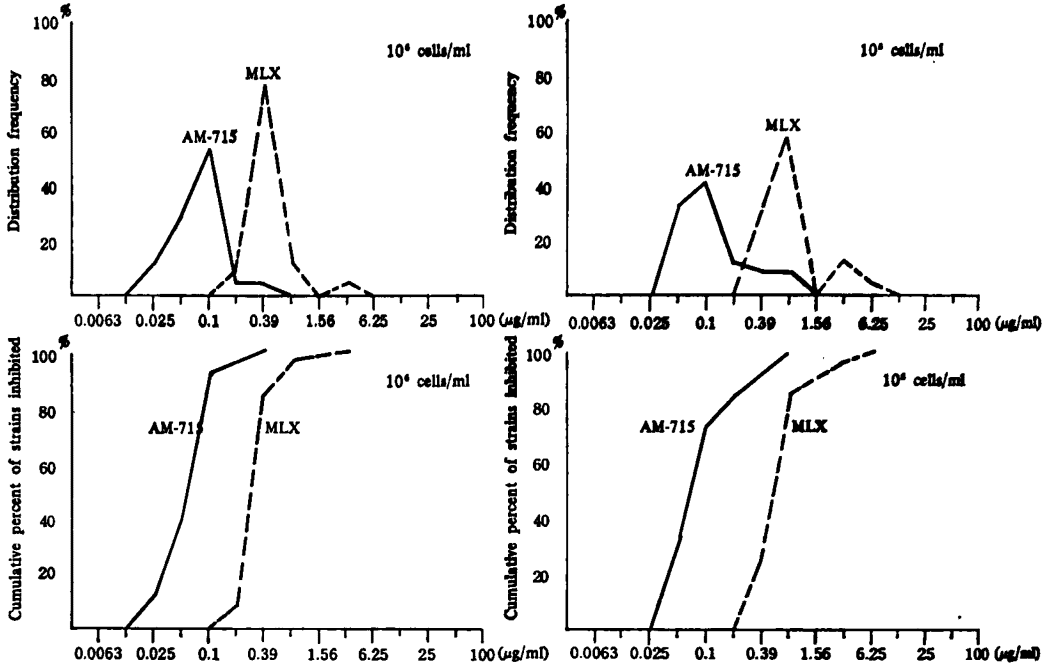


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 25 strains

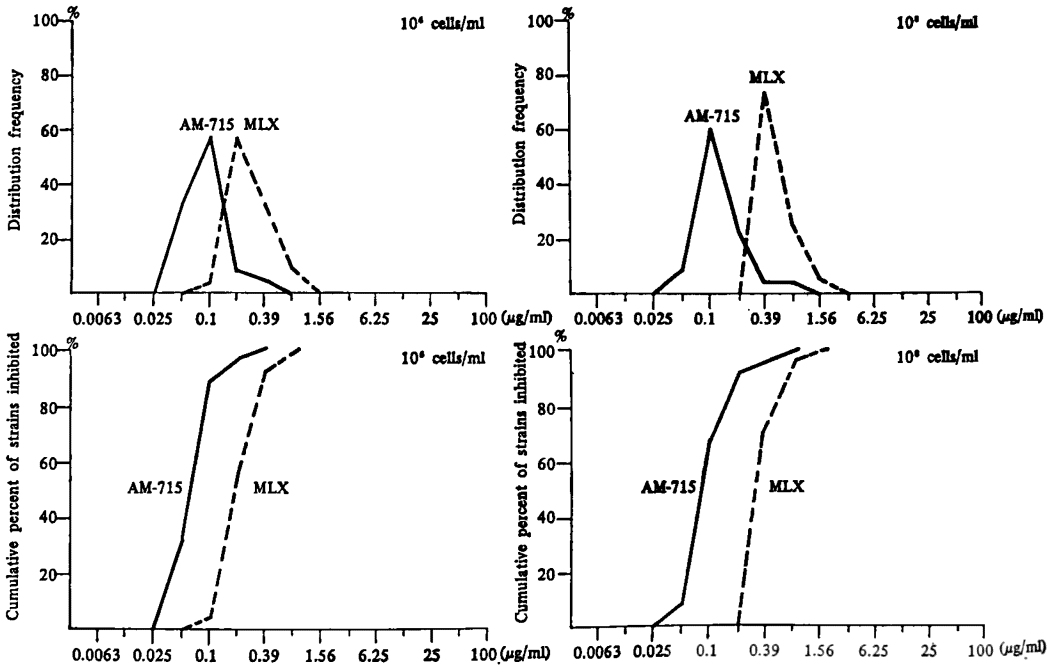


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates
Proteus mirabilis 25 strains

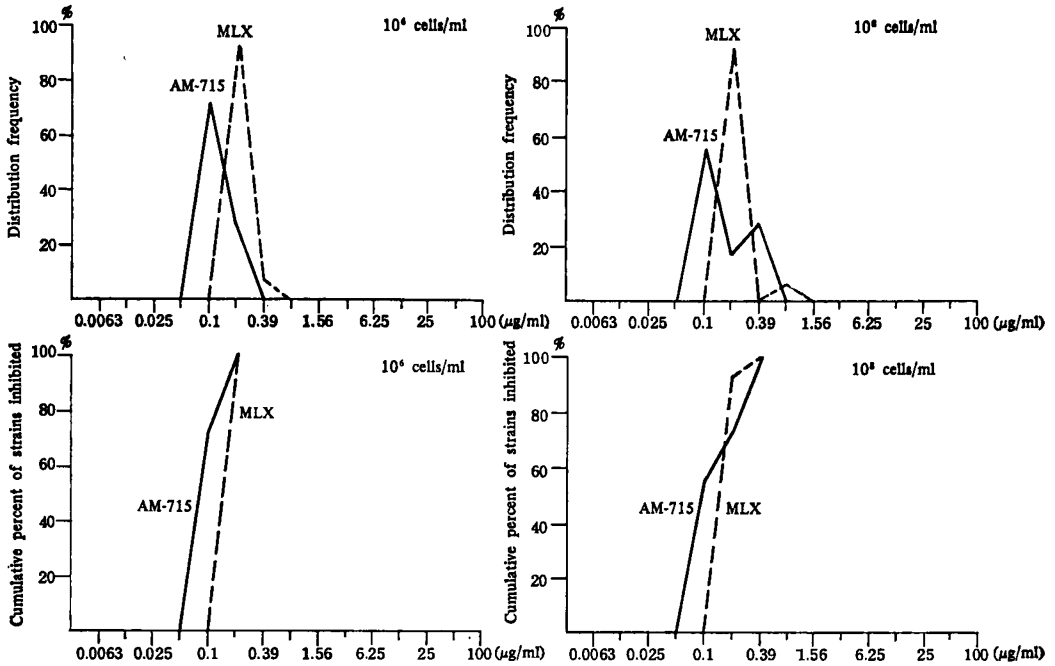


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates
Proteus vulgaris 25 strains

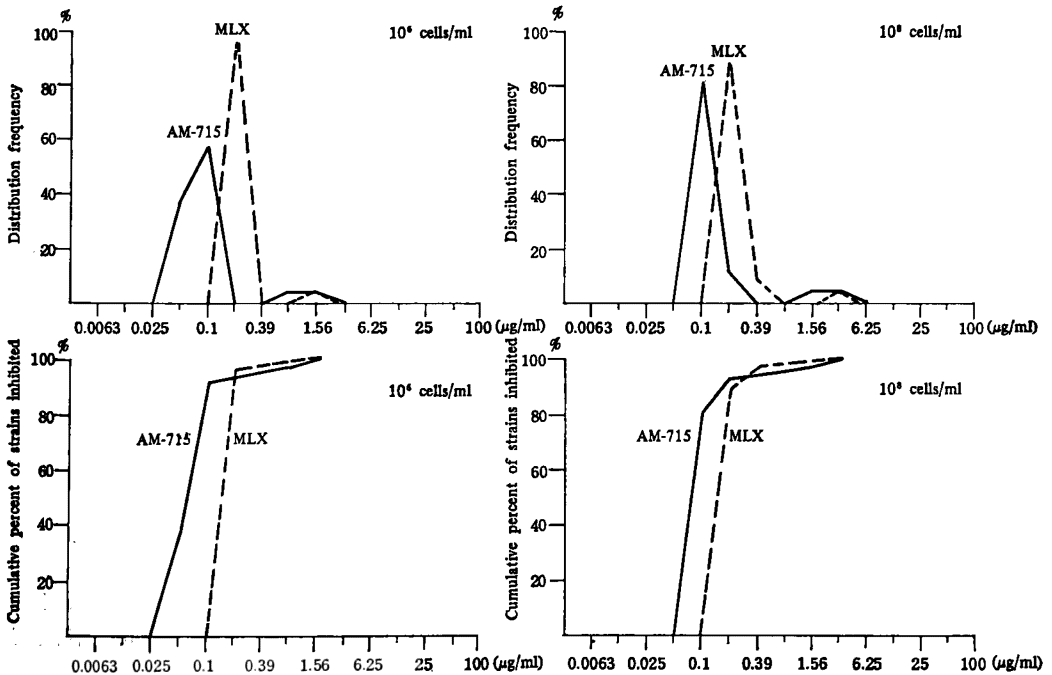
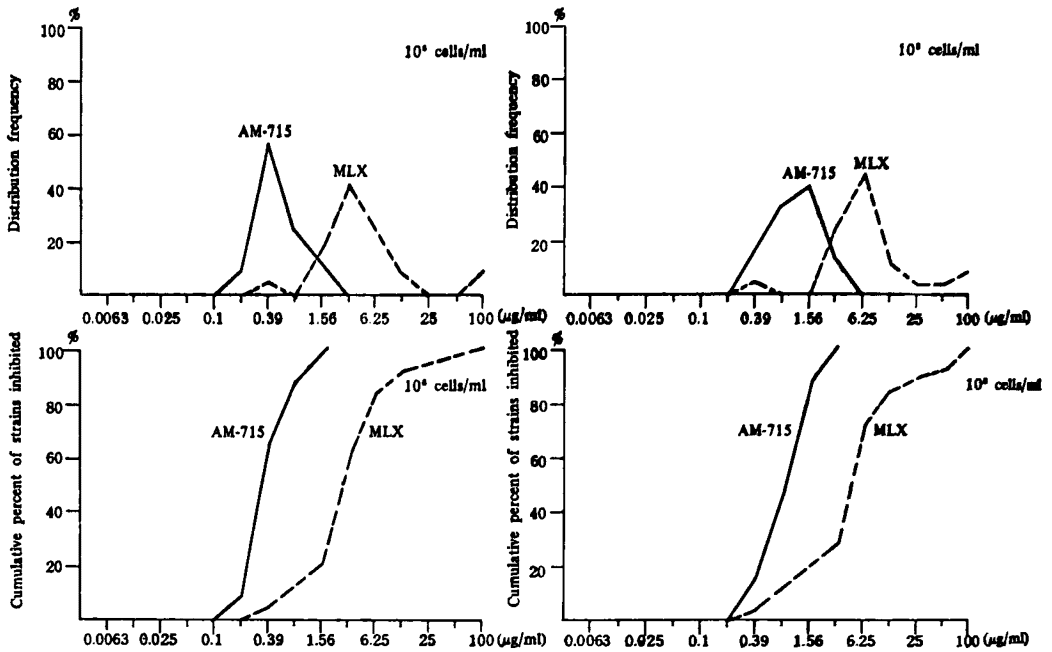


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates
Pseudomonas aeruginosa 25 strains



8 倍も強い抗菌力を示した。

II. AM-715 の吸収および排泄

1) 体内濃度測定法

Paper Disc 法を用い、検定菌には *E. coli* NIHJ JC-2 株、検定培地に感性ディスク用培地 pH 7.0 (変法 Müller-Hinton Agar: 日水) を使用した。なお血中濃度の測定では標準曲線は Consera で本剤を倍数希釈し作製した。尿中濃度・喀痰中濃度の測定では検体の一部を 20 倍に希釈し、pH 7.2 の phosphate buffer を使用し作製した。方法は血中濃度測定法に準じた。

2) 被験対象および投与方法

健康成人 6 人の Volunteer に空腹時に AM-715 の経口投与を行った時の血中濃度、並びに尿中排泄について測定を行い、更に呼吸器感染症の患者 4 例に本剤投与後の喀痰中への移行を血中濃度と並行して検討した。

投与量は健康成人の 3 例には食前に 200 mg 1 回投与、他の 3 例には食前に 400 mg 1 回投与を行った。呼吸器感染症 4 例には食後 1 時間に 200 mg 投与した際の血中濃度および喀痰内濃度を測定した。

3) 実験成績

a) 血中濃度

健康成人に対し 200 mg を投与した後の血中濃度は

Fig. 11 に示すように 3 例の平均で 1 時間後 1.1 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 0.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し、400 mg 投与後の血中濃度は Fig. 12 に示すように 1 時間後が peak で 1.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4 時間後 0.9 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 0.5 $\mu\text{g/ml}$ で peak は高くないが、血中濃度の持続は良好であった。また Fig. 13 に示すように 200 mg 投与と 400 mg 投与の間にあきらかに dose response が認められた。

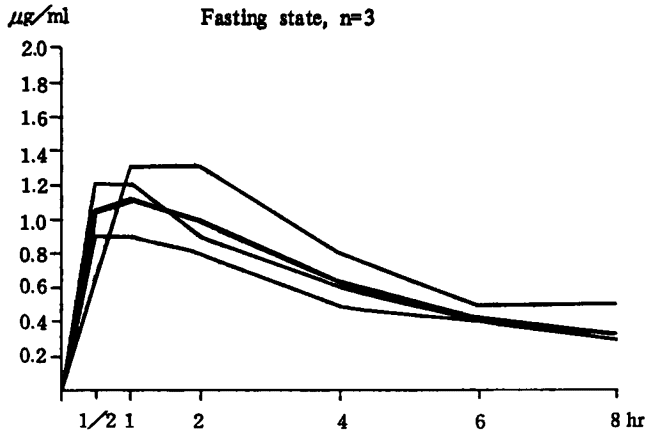
b) 尿中排泄

200 mg 投与の健康成人 3 例の平均値は Table 1, Fig. 14 に示すように投与後 0~2 時間の尿中濃度は 80.7 $\mu\text{g/ml}$ 、排泄率 5.1%、2~4 時間の尿中濃度 64.0 $\mu\text{g/ml}$ 、排泄率 3.9%、6~8 時間後でも尿中濃度 30.0 $\mu\text{g/ml}$ 、排泄率 2.6% を示し、8 時間までの尿中回収率は 14.0% であった。400 mg 投与後の尿中濃度および尿中回収率は、Table 1, Fig. 14 に示すように 200 mg 投与時と同じ pattern を示し、尿中回収率は 8 時間までに 14.0% で 200 mg 投与後と同様に尿中への排泄も徐々であった。

c) 喀痰中への移行

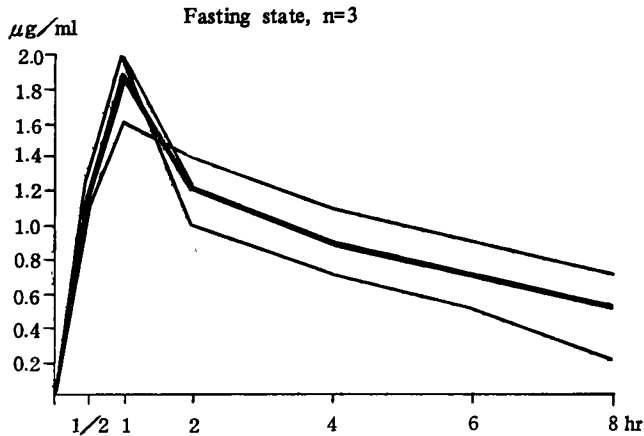
4 例の慢性気道感染症の患者に 200 mg 投与した際の喀痰中への移行は Table 2 に示すように第 1 例を除き喀痰中への移行はほとんどみられなかった。また同時に測定した血中濃度もほとんどが <1.0 $\mu\text{g/ml}$ で濃低度を示した。

Fig. 11 Serum levels of AM-715 after administration of 200mg to healthy male volunteers. (p.o.)



Volunteer	Time (hr.)	Serum concentration (µg/ml)					
		1/2	1	2	4	6	8
(1) E.T. (M) 37 y.o., 55kg		0.9	0.9	0.8	0.5	0.4	0.3
(2) K.S. (M) 27 y.o., 60kg		1.2	1.2	0.9	0.6	0.4	0.3
(3) H.T. (M) 33 y.o., 67.5kg		0.0	1.3	1.3	0.8	0.5	0.5
Mean		1.1	1.1	1.0	0.6	0.4	0.4

Fig. 12 Serum levels of AM-715 after administration of 400mg to healthy male volunteers. (p.o.)



Volunteer	Time (hr.)	Serum concentration (µg/ml)					
		1/2	1	2	4	6	8
(1) H.S. (M) 37 y.o., 59kg		1.1	1.6	1.4	1.1	0.9	0.7
(2) T.S. (M) 34 y.o., 75kg		1.3	2.0	1.2	0.9	0.7	0.5
(3) S.M. (M) 30 y.o., 52kg		1.2	2.0	1.0	0.7	0.5	0.2
Mean		1.2	1.9	1.2	0.9	0.7	0.5

Fig. 13

Comparative average serum levels of AM-715 after a single oral administration of 200mg and 400mg in healthy male volunteers

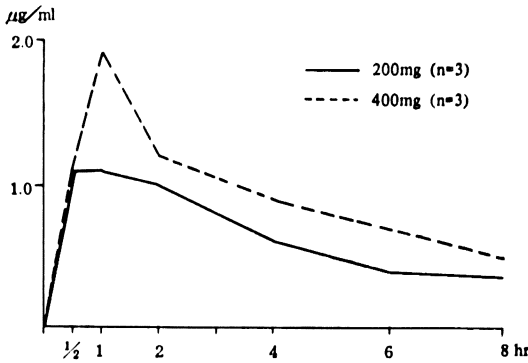
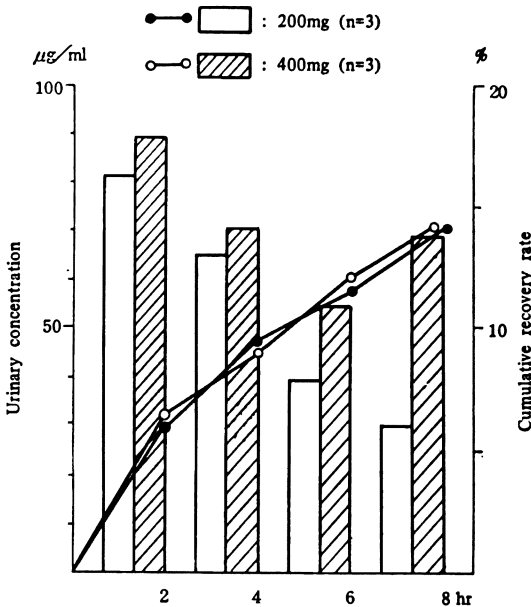


Fig. 14 Urinary excretion of AM-715 (p.o.)



III. 臨床成績

臨床治験例は呼吸器感染症21例，尿路感染症7例，腸管感染症2例の計30例である。

投与量および投与方法は経口にて1日600mg分3が22例，400mg分2が3例，300mg分3が5例である。

投与期間は3～19日間で平均8.4日間であり，総投与量は最低1.8g，最高11.4gである。

効果は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。

呼吸器感染症に対する臨床効果は発熱，咳嗽，喀痰などの臨床症状のほか，白血球増多，赤沈値などの検査所見を参考として主治医が著効，有効，やや有効，無効の4段階に判定した。

また尿路感染症における臨床効果は，臨床症状のほか，膿尿および細菌尿の消長から著効，有効，無効の3段階に判定した。

細菌学的効果は本剤投与前臨床材料より分離した細菌の治療後の消長により消失，部分消失，減少，不変，菌交代の5段階に判定した。

呼吸器感染症症例1の咽頭炎は発熱，咽頭痛，白血球増多はすみやかに改善したが，Table 3に示すように咽頭粘液培養で検出された *Streptococcus pyogenes* は3日後において消失しなかった。11例の急性気管支炎は1例を除きすべて臨床的に有効であった。細菌学的には *Haemophilus* 属を検出した4例はすべて消失，*Staphylococcus aureus* 3例中2例消失，1例不変であった。他の5例は normal flora であった。なお症例7は臨床的には有効であったが，細菌学的には無効，症例10は臨床的には無効であったが，細菌学的には有効であった。

慢性気管支炎の2例は両例とも臨床的に無効であったが症例13は投与量が1日300mgであったので投与不足であったかもしれない。本例は *Klebsiella* から *Streptococcus* に菌交代したので細菌学的にも有効とはいえなかった。

気管支拡張症の感染例5例の臨床的效果は有効1例，やや有効3例，無効1例でこれらの症例の細菌学的効果は，Table 3に示すように，消失2例，部分消失1例，不変2例であった。

尿路感染症の7例に対しては全例臨床的に有効，尿培養陰性の1例を除いた6例において，細菌学的効果を見ると，*E. coli* 検出例4例および症例24の *Micrococcus* は消失，*Pseudomonas aeruginosa* の検出された症例30のみ菌減少のやや有効の結果が得られた。

急性腸炎の2例はともに臨床的に有効であり，この1例の便中より検出された *Vibrio parahaemolyticus* は治療後に消失した。

IV. 副作用

臨床的な副作用としてはTable 3に示すように症例6と症例20に食欲不振の訴えをみたが，投薬を中止する程ではなかった。

検査値においては症例15の肺炎の例において投与第14日目の検査でTable 4にみるようにGPT，ALPの軽度の上昇がみられたが，その後の検査で正常値に戻った。

Table 1 Urinary excretion of AM-715, p.o., fasting

Dose	Volunteer	Urinary excretion					Recovery
			0~2h	2~4h	4~6h	6~8h	
200mg	E.T. (M) 37y.o., 55kg	μg/ml	48.0	70.0	24.0	24.0	29.0mg 14.6%
		mg	11.5	10.0	3.4	4.1	
		ml	240	145	140	170	
	K.S. (M) 27y.o., 60kg	μg/ml	82.0	42.0	44.0	36.0	22.0mg 11.0%
		mg	8.2	5.4	4.4	4.0	
		ml	100	130	100	110	
	H.T. (M) 33y.o., 67.5kg	μg/ml	112.0	80.0	50.0	30.0	32.7mg 16.4%
		mg	11.2	8.0	7.5	6.0	
		ml	100	100	150	200	
	Mean	μg/ml	80.7	64.0	39.3	30.0	27.9mg 14.0%
		mg	10.3 5.1%	7.8 3.9%	5.1 2.5%	4.7 2.6%	
	400mg	H.S. (M) 30y.o., 59kg	μg/ml	88.0	72.0	98.0	84.0
mg			15.0	13.0	17.2	9.7	
ml			170	180	175	115	
T.S. (M) 34y.o., 75kg		μg/ml	58.0	68.0	40.0	80.0	57.9mg 14.5%
		mg	30.2	13.3	8.4	6.0	
		ml	520	195	210	75	
S.M. (M) 30y.o., 52kg		μg/ml	120.0	70.0	24.0	44.0	54.5mg 13.7%
		mg	21.6	15.4	12.7	4.8	
		ml	180	220	530	110	
Mean		μg/ml	88.7	70.0	54.0	69.3	55.8mg 14.0%
		mg	22.3 5.6%	13.9 3.5%	12.8 3.2%	6.8 1.7%	

Table 2 Sputum level of AM-715

(200mg p.o., fasting)

Case	Sample	Time					
		1	2	3	4	6 hs	
1	Serum (μg/ml)	0.12	0.59	1.21	—	—	
	μg/ml	0.16	<0.1	N.D.	—	—	
	Sputum Volume (ml)	1.0	1.8	1.8	—	—	
	Quality	P ₆	P ₆	P ₆	—	—	
2	Serum (μg/ml)	0.80	0.44	0.35	0.23	—	
	μg/ml	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	—	
	Sputum Volume (ml)	1.2	2.2	5.0	3.0	—	
	Quality	M ₆	M ₆	M ₆	M ₆	—	
3	Serum (μg/ml)	<0.1	0.39	0.4	—	0.27	
	μg/ml	N.D.	N.D.	N.D.	—	N.D.	
	Sputum Volume (ml)	0.3	0.7	0.4	0.5	—	
	Quality	M ₆	P ₄ M ₂	M ₆	P ₁ M ₅	—	
4	Serum (μg/ml)	<0.1	0.30	0.38	—	0.21	
	μg/ml	N.D.	N.D.	<0.1	—	<0.1	
	Sputum Volume (ml)	5.0	4.5	4.5	—	13.0	
	Quality	P ₄ M ₂	P ₄ M ₂	P ₅ M ₁	—	P ₅ M ₁	

Table 3 Clinical result with AM-715 (1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Complication)	Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteri- ological effect	Side effect
1	K.T.	32	M	Acute pharyngitis	200X3	3	1.8	<i>S. pyogenes</i> * ↓ <i>S. pyogenes</i> *	Good	No changed	-
2	K.N.	60	M	Acute bronchitis	200X3	7	4.2	<i>H. parahaemolyticus</i> * ↓ (-)	Good	Eliminated	-
3	K.W.	26	F	Acute bronchitis	200X3	7	4.2	<i>H. influenzae</i> * ↓ (-)	Good	Eliminated	-
4	K.O.	63	M	Acute bronchitis (D.M.)	200X3	7	4.2	<i>S. aureus</i> * ↓ (-)	Good	Eliminated	-
5	E.A.	41	F	Acute bronchitis	200X3	10	6.0	Normal flora	Good	?	-
6	H.Y.	67	F	Acute bronchitis	200X3	5	3.0	Normal flora	Good	?	Anorexia
7	T.O.	64	F	Acute bronchitis	200X3	5	3.0	<i>S. aureus</i> + ↓ <i>S. aureus</i> + <i>Acinetobacter</i> +	Good	No changed	-
8	H.M.	54	M	Acute bronchitis	200X3	7	4.2	Normal flora	Good	?	-
9	Y.K.	21	F	Acute bronchitis	200X3	3	1.8	<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i> * ↓ (-)	Good	Eliminated	-
10	Y.K.	54	M	Acute bronchitis	200X3	7	4.2	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ (-)	Poor	Eliminated	-
11	K.S.	67	M	Acute bronchitis	200X2	7	2.8	Normal flora	Good	?	-
12	E.N.	73	F	Acute bronchitis	200X2	14	5.6	Normal flora	Good	?	-
13	K.A.	77	M	Chronic bronchitis	100X3	7	2.1	<i>Klebsiella</i> sp. 10 ⁴ /ml ↓ <i>β-Streptococcus hemolyticus</i> 10 ⁶ /ml <i>H. parahaemolyticus</i> 10 ⁷ /ml	Poor	Replaced	-
14	K.M.	76	F	Chronic bronchitis	200X3	7	4.2	Normal flora	Poor	?	-
15	K.W.	57	F	Pneumonia (Cholelithiasis)	200X3	14	8.4	<i>S. aureus</i> → (-) <i>S. pyogenes</i> → (-)	Good	Eliminated	GOT ↑ GPT ↑
16	T.S.	74	F	Bronchiectasis Secondary infection	200X3	14	8.4	<i>H. parainfluenzae</i> * ↓ <i>H. parainfluenzae</i> *	Fair	No changed	-

Table 3 Clinical result with AM-715 (2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Complication)	Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteri- ological effect	Side effect
17	T.M.	75	M	Bronchiectasis Secondary infection	200×3	14	8.4	<i>E. coli</i> + ↓ (-)	Fair	Eliminated	-
18	T.T.	41	M	Bronchiectasis Secondary infection	200×3	14	8.4	<i>Pseudomonas</i> + <i>Enterobacter</i> + ↓ <i>Pseudomonas</i> + <i>Enterobacter</i> +	Poor	No changed	-
19	H.A.	79	F	Bronchiectasis Secondary infection	200×3	14	8.4	<i>S. pneumoniae</i> * ↓ (-)	Good	Eliminated	-
20	K.A.	82	M	Bronchiectasis Secondary infection	200×3	19	11.4	<i>Acinetobacter</i> <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵ /ml ↓ <i>Acinetobacter</i> +	Fair	Partially eliminated	Anorexia
21	T.S.	75	M	Pulmonary emphysema Secondary infection	200×3	14	8.4	<i>S. pneumoniae</i> * ↓ <i>S. pneumoniae</i> **	Poor	No changed	-
22	M.S.	46	F	Acute cystitis (D.M., Chronic hepatitis)	200×3	5	3.0	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml ↓ (-)	Good	Eliminated	-
23	K.N.	72	F	Acute cystitis	200×3	5	3.0	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml ↓ (-)	Good	Eliminated	-
24	M.N.	46	F	Acute cystitis	100×3	7	2.1	<i>Micrococcus</i> 10 ⁶ /ml ↓ (-)	Good	Eliminated	-
25	H.Y.	68	F	Acute cystitis	100×3	7	2.1	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml ↓ (-)	Good	Eliminated	-
26	H.Y.	42	F	Acute colitis	100×3	5	1.5	<i>E. coli</i> + <i>Enterococci</i> +	Good	?	-
27	M.K.	38	M	Acute colitis	100×3	7	2.1	<i>Vibrio parahaemolyticus</i> ** ↓ (-)	Good	Eliminated	-
28	E.H.	28	F	Acute pyelonephritis	200×3	7	4.2	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	Good	Eliminated	-
29	M.K.	22	F	Acute pyelonephritis	200×2	8	3.2	Culture (-)	Good	?	-
30	T.F.	85	M	Chronic cystitis (Prostata hypertrophy)	200×3	5	3.0	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ → <10 ³	Good	Decreased	-

症例22は投与前後も GOT と GPT の異常値がみられたが、慢性肝炎が基礎疾患にあり、本剤による影響とは考えられなかった。症例27は GPT が 26→31 と若干上昇したが原疾患のための一時的上昇とも考えられる。

その他の例において検査値異常を来したものはなかった。

V. 考 察

新しく開発された AM-715 は同系統の NA, あるいは PPA に比しグラム陽性および陰性菌に対しすぐれた抗菌力を示すことが既に指摘されている¹⁾。われわれはこの系統のうちで最もすぐれた抗菌力を有する MLX と比較して、本剤の臨床分離の各種細菌に対する抗菌力をみたのであるが、AM-715 は MLX よりも更にすぐれた抗菌力を示した。

また特記すべきは、AM-715 は *Pseudomonas aeruginosa* に対して GM よりもすぐれた抗菌力を示すことが知られているが²⁾、われわれの成績においても同様の結果を得ている。

吸収、排泄においては、われわれの成績では 200 mg 投与で 1.1 $\mu\text{g/ml}$ 、400 mg 投与で 1.9 $\mu\text{g/ml}$ の peak で、それ程高い血中濃度は得られなかったが、その持続は長く、200 mg 投与で 8 時間後 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 、400 mg 投与で 8 時間後 0.5 $\mu\text{g/ml}$ を示している。また尿中回収率も 8 時間までに 14.0% を示している。これらの成績は既に発表された成績²⁾とほぼ同様の結果である。

また 4 例の慢性気道感染症の患者に本剤 200 mg 投与後の喀痰中への移行をみたが、1 例を除いて殆んど喀痰中に検出されなかったが、これらの成績は長崎大学第 2 内科の成績に一致するものである²⁾。

従って慢性気道感染症に対する本剤の効果はあまり期待し得ないような結果であった。

これらの事実をふまえてわれわれの臨床成績を検討してみよう。

呼吸器感染症のうち中等症以下の急性咽頭炎 1 例、急

性気管支炎 11 例、肺炎 1 例の計 13 例に対しては 1 例を除き臨床的に有効で有効率 92.3% を示した。

細菌学的には *Haemophilus* に対してはすべて有効で、細菌学的に無効と思われた急性咽頭炎の *Streptococcus pyogenes*、急性気管支炎の *Staphylococcus aureus* も投与 3～5 日後に検査した結果であるので更に投与を続けたならば消失していた可能性もあろうかと考えられる。

慢性気道感染症は慢性気管支炎の急性増悪 2 例、気管支拡張症の感染 5 例、肺炎腫の感染 1 例の計 8 例であったが、有効 1 例、やや有効 3 例、無効 4 例の結果を得ている。

細菌学的にみれば *E. coli*、*Streptococcus pneumoniae* の消失例が各 2 例あり、本剤の喀痰内移行がきわめて低いデータからみれば、予想外の成績であり、慢性気道感染症にも一応試みるべき薬剤と考えられる。

尿路感染症 7 例に対しては、臨床的に全例有効、細菌学的には慢性複雑性 UTI の *Pseudomonas aeruginosa* 検出例にやや有効(減少)のほかは全例消失して有効となっている。

急性腸炎 2 例も少数例ながら臨床的に有効であった。本剤の UTI に対するすぐれた効果はすぐれた抗菌力のほか、血中濃度の peak は低いが、MIC を上廻る濃度が低い濃度ながら尿中に長時間排泄されるためであろう。

なお副作用については食欲不振 2 例のほか、本剤によると思われる検査値異常は GPT、Al-P の上昇例が 1 例認められたほかは異常をきたしたものはなかったので、本剤は有用性の高い経口用抗菌剤と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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

CLINICAL STUDY ON AM-715

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, MASARU KOYAMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Department of Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

AM-715, a newly developed oral antibacterial agent, was evaluated experimentally and clinically for 30 patients with various infectious diseases, and results were as follows.

1. Antibacterial activities of AM-715 against clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris* were higher than those of miloxacin. Antibacterial activity of AM-715 against *Pseudomonas aeruginosa* was superior to that of gentamicin.

2. Mean serum concentrations of AM-715 reached to the peak levels of 1.1 $\mu\text{g/ml}$ and 1.9 $\mu\text{g/ml}$ at one hour after an oral administration of 200mg and 400mg at fasting to respective three healthy males. They decreased to 0.6 $\mu\text{g/ml}$ and 0.9 $\mu\text{g/ml}$ at 4 hours after and to 0.4 $\mu\text{g/ml}$ and 0.5 $\mu\text{g/ml}$ at 8 hours after the administration, respectively. Urinary recovery rate was 14.0% within 8 hours after the administration in both dose groups.

3. Transfer of AM-715 into sputum was tested in 4 cases with chronic respiratory tract infection after an oral administration of 200mg. Excepting one case, AM-715 could not be detected in sputum.

4. AM-715 was administered to 21 cases with respiratory tract infection (R.T.I.), 7 cases with urinary tract infection (U.T.I.) and 2 cases with intestinal tract infection (I.T.I.). Daily dose of AM-715 was 600mg in most of the cases. AM-715 was effective in 12 cases out of 13 cases with acute R.T.I., and the causative organisms identified in 7 cases were eradicated in 4 cases. In 8 cases with chronic R.T.I., AM-715 was effective in one case, fairly effective in 3 cases and ineffective in 4 cases. Eradication of bacteria was observed in 2 cases. AM-715 was effective for all of 7 cases with U.T.I., and eradication was observed in 6 cases. AM-715 was also effective for 2 cases with I.T.I.

5. Side effect was observed in 2 cases who complained of anorexia. In the clinical laboratory tests, elevations of GPT and Al-P were observed in one case.

It was considered from above results that AM-715 was useful as an oral antibacterial agent.