

AM-715 の臨床的検討

可部順三郎・末原 幹久・石橋 弘義・渡辺 哲造

国立病院医療センター 呼吸器科

杏林製薬研究陣によって開発された新しい合成抗菌剤 AM-715 を呼吸器感染症25例に投与した。投与量は1日0.3~0.8gで、3~4回に分割し、5~25日間使用した。

対象となった呼吸器感染症の内訳は、急性肺炎8例、急性気管支炎3例、慢性気管支炎5例、気管支拡張症4例、急性扁桃炎1例、汎細気管支炎1例、中葉症候群1例、肺癌の二次感染2例で、起炎菌は *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Serratia* sp., *P. mirabilis*, *P. fluorescens* などであった。臨床的效果は、著効1例、有効15例、やや有効2例、無効7例であった。副作用は経験しなかった。

本剤は、呼吸器感染症全般にわたって優れた効果を期待できるものと思われた。

緒言

AM-715 は1977年杏林製薬研究陣によって開発された新しい合成抗菌剤で、nalidixic acid 類緑化合物に属するものである。従来のキノリン系薬剤と異なり、広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に強い抗菌活性を示し、さらに *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌作用が認められている。われわれは本剤を呼吸器感染症25例に使用し、その臨床効果、副作用について検討したので報告する。

I. 対象および投与方法

AM-715 投与の対象となった本院外来および入院中の呼吸器感染症25例の内訳は、肺炎8例、気管支炎8例、気管支拡張症4例、急性扁桃炎1例、中葉症候群1例、肺癌二次感染2例、汎細気管支炎1例であった。また薬物などによるアレルギー既往歴を有する症例はなかった。年齢分布は26~80歳まで、平均63歳、性別は男性14例、女性11例であった。

投与の方法は1回100mgないし200mgを1日3回(2例のみ4回)、1日量0.3g~0.8gとし、5~25日間投与した。総量1.5g~15gであった。

II. 効果判定

効果判定は、細菌学的効果と臨床効果に分けて検討した。細菌学的効果は、喀痰培養による起炎菌とみられる菌を消失(⊖)、減少(+), 再排菌(-), 菌交代(±)と判定した。又、喀痰が採取できなくなった場合は菌消失とした。

臨床効果は、胸部X線像、体温、白血球数、赤沈値、咳嗽、喀痰の量・性状、呼吸困難・胸痛の有無など自他覚症状の改善を目標として、次のような基準により判定した。

著効(excellent): 投薬開始後3日以内に自他覚症状が明らかに改善したもの。

有効(good): 4~14日以内に自他覚症状の改善を認めたもの。

やや有効(fair): 自他覚症状の一部に改善を認めるが、効果が充分でないと判断されたもの。

無効(poor): 効果の認められなかったもの。

判定不能(?): 投与期間または効果を判定する他の条件が不充分と考えられたもの。

III. 成績

臨床効果は急性肺炎8例中有効6例、無効2例、急性気管支炎3例中著効1例、有効2例、慢性気管支炎5例中有効4例、無効1例、気管支拡張症4例中有効2例、やや有効1例、無効1例、急性扁桃炎1例中有効1例、中葉症候群1例中やや有効1例、汎細気管支炎1例中無効1例、肺癌二次感染2例中無効2例であった。

細菌学的効果については、25例中15例にそれぞれ起炎菌とみられる細菌が検出された。*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. fluorescens*, *Serratia* sp. *P. mirabilis*などを認めた。*H. influenzae*(慢性気管支炎)、*P. fluorescens*(汎細気管支炎)の2例を除き、他の症例では、AM-715投与後菌はすべて消失または減少した。なお、気管支拡張症の1例において、*K. pneumoniae*が消失したかわりに *P. aeruginosa* が検出された。これ

は細菌学的には菌交代で無効と判定した。

次に症例を示す。

症例1：急性肺炎 78歳 男性

発熱(38°C), 咳嗽, 喀痰あり, 胸部X線像は右下肺野に肺炎様浸潤影, 喀痰より *S. pneumoniae* を検出。AM-715 1日 0.6g 投与, 7日目より平熱となり, X線像の改善と菌の減少をみた(有効)。

症例2：急性肺炎 80歳 男性

関節リウマチに合併した肺炎, AM-715 1日 0.6g 25日間の投与でも臨床的に変化はみられなかった。起炎菌不明(無効)。

症例3：急性肺炎 59歳 女性

慢性気管支炎に併発した肺炎, 発熱(39°C), 咳嗽, 喀痰あり, 胸部X線像は右下肺野に肺炎様浸潤影, 喀痰より *H. influenzae* を検出。AM-715 1日 0.8g 投与, 7日間でX線像の改善と菌の消失をみた(有効)。

症例4：急性肺炎 62歳 男性(気管カニューレ使用中)

発熱(39°C), 喀痰多量, 胸部X線像は左下肺野に肺炎様浸潤影, 喀痰より *Serratia* sp., *P. mirabilis* を検出。AM-715 1日 0.6g 投与, 7日目にはX線像の改善と喀痰の減少をみた。*P. mirabilis* は消失したが, *Serratia* sp. は不変で, 臨床的には有効, 細菌学的にはやや有効。

症例5：急性肺炎 73歳 男性

発熱(37.5°C), 喀痰あり, 胸部X線像は両下肺野(主として右)に斑状, 結節状陰影, 喀痰培養は常在菌のみ。AM-715 1日 0.6g の投与で3日目より咳嗽, 喀痰ともに減少, 7日目にはX線像も改善された(有効)。

症例6：急性肺炎 72歳 女性

気管支拡張症に併発した肺炎で, 胸部X線像は右下肺野に肺炎様浸潤影, 喀痰より *H. influenzae* を検出。AM-715 1日 0.6g の投与で14日目にはX線像の改善と菌の消失をみた(有効)。

症例7：急性肺炎 64歳 女性

発熱(39°C), 咳嗽, 喀痰, 胸痛あり, 胸部X線像は左下肺野に肺炎様浸潤影, 喀痰培養は常在菌のみ。AM-715 1日 0.6g の投与で, 14日目にはX線像の改善と症状の軽減をみた(有効)。

症例8：急性肺炎 61歳 男性

発熱(38°C), 咳嗽あり, 胸部X線像は, 両中下肺野に肺炎様浸潤影, 喀痰培養は常在菌のみ。AM-715 1日 0.6g 12日間の投与でもX線像の改善はみられなかった(無効)。

症例9：急性気管支炎 55歳 男性

咳嗽, 喀痰あり。AM-715 1日 0.6g を投与, 5日目から症状は軽快した。喀痰培養は常在菌のみ(有効)。

症例10：急性気管支炎 31歳 男性

咳嗽, 喀痰, 胸痛あり, 喀痰培養で *H. influenzae* を検出。AM-715 1日 0.6g を投与, 3日目より症状は軽減, 7日目には *H. influenzae* も消失した(有効)。

症例11：急性気管支炎 50歳 女性

気管支喘息に併発した急性気管支炎で咳嗽, 喀痰あり。AM-715 1日 0.6g を投与, 3日目より症状は軽減し, 喀痰量も40~50ml/日より数回/日と著明に減少した。喀痰培養は常在菌のみ(著効)。

症例12：慢性気管支炎 58歳 女性

喀痰培養で *H. influenzae* を検出。AM-715 1日 0.3g の投与で7日目には咳嗽, 喀痰の減少と *H. influenzae* の減少をみた(有効)。

症例13：慢性気管支炎 65歳 男性

咳嗽強く, 喀痰量多い。喀痰培養で *H. influenzae* を検出。AM-715 1日 0.3g 14日間の投与で症状は軽減し, 菌の減少をみた(有効)。

症例14：慢性気管支炎 71歳 男性

感冒後, 咳嗽と喀痰が増加した。AM-715 1日 0.6g を投与, 4日目より平熱となり喀痰もほとんど認めなくなった。喀痰培養は常在菌のみ(有効)。

症例15：慢性気管支炎 64歳 男性

喀痰多く, 培養で *H. influenzae* を検出。AM-715 1日 0.6g の投与で, 4日目より痰量は減少し, 14日目には菌も消失した(有効)。

症例16：慢性気管支炎 62歳 女性

咳嗽, 喀痰の増加あり, 喀痰培養で *H. influenzae* を認めた。AM-715 1日 0.6g 12日間の投与で痰量はやや減少したが, 菌は存続した(無効)。

症例17：気管支拡張症(膀胱炎) 72歳 女性

発熱(37.5°C), 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難で入院。喀痰培養で *K. pneumoniae* を検出。他に膀胱炎あり, 尿培養で *Enterobacter* を認めた。AM-715 1日 0.6g 19日間投与した。7日目には *K. pneumoniae* は消失したが, これに代り *P. aeruginosa* が出現した。症状の改善はなかった。*Enterobacter* はAM-715 投与後4日目には完全に消失した(無効)。ただし, 膀胱炎には有効。

症例18：気管支拡張症 58歳 女性

咳嗽, 喀痰増加あり, 喀痰培養で *H. influenzae* を認めた。AM-715 1日 0.3g 7日間の投与で症状は軽減, 菌も減少した(有効)。

症例19：気管支拡張症 74歳 男性

咳嗽, 喀痰の増加あり, 喀痰培養で *K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* を認めた。AM-715 1日 0.4g 12日間の投与で, 咳嗽, 喀痰ともに軽減し, 菌も2種ともに減少をみた。臨床的には有効, 細菌学的にはやや有効。

Table 1 Clinical results with AM-715 on respiratory tract infection (1)

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration		Causative organisms	Effects		Side effect		
					Dose (g/day)	Duration (day)		Bacterio- logical	Clinical			
1	M.O.	78	♂	Acute pneumonia	0.6	8	<i>S. pneumoniae</i>	⊕ → (⊕)	+	Good	-	
2	M.S.	80	♂	Acute pneumonia (RA)	0.6	25					Poor	-
3	T.F.	59	♀	Acute pneumonia (Chronic Bronchitis)	0.8	7	<i>H. influenzae</i>	⊕ → (-)	⊕	Good	-	
4	S.T.	62	♂	Acute pneumonia	0.6	12	<i>Serratia</i> <i>P. mirabilis</i>	(⊕) → (⊕) (⊕) → (-)	+	Good	-	
5	M.T.	73	♂	Acute pneumonia	0.6	14	normal flora			Good	-	
6	T.I.	72	♀	Acute pneumonia (Bronchiectasis)	0.6	14	<i>H. influenzae</i>	(⊕) → (-)	⊕	Good	-	
7	K.S.	64	♀	Acute pneumonia	0.6	14	normal flora			Good	-	
8	H.T.	61	♂	Acute pneumonia	0.6	12	normal flora			Poor	-	
9	H.M.	55	♂	Acute bronchitis	0.6	7	normal flora			Good	-	
10	I.A.	31	♂	Acute bronchitis	0.6	7	<i>H. influenzae</i>	(⊕) → (-)	⊕	Good	-	
11	Y.T.	50	♀	Acute bronchitis (Asthma bronchiale)	0.6	14	normal flora			Excellent	-	
12	T.F.	58	♀	Chronic bronchitis	0.3	7	<i>H. influenzae</i>	(⊕) → (⊕)	+	Good	-	
13	O.S.	65	♂	Chronic bronchitis	0.3	14	<i>H. influenzae</i>	(⊕) → (⊕)	+	Good	-	

Table 1 Clinical results with AM-715 on respiratory tract infection (2)

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration		Causative organisms	Effects		Side effect
					Dose (g/day)	Duration (day)		Bacterio- logical	Clinical	
14	E.K.	71	♂	Chronic bronchitis	0.6	14	normal flora		Good	-
15	T.G.	64	♂	Chronic bronchitis	0.6	14	<i>H. influenzae</i>	(++) → (-)	Good	-
16	M.T.	62	♀	Chronic bronchitis	0.6	12	<i>H. influenzae</i>	(++) → (++)	Poor	-
17	K.Y.	72	♀	Bronchiectasis	0.6	19	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	(++) → (-) (-) → (++)	Poor	-
18	S.O.	58	♀	Bronchiectasis	0.3	7	<i>H. influenzae</i>	(++) → (+)	Good	-
19	S.I.	74	♂	Bronchiectasis	0.4	12	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	(++) → (+) (++) → (+)	Good	-
20	T.Y.	29	♂	Bronchiectasis	0.6	14	<i>S. pneumoniae</i>	(++) → (+)	Fair	-
21	T.T.	79	♂	Pneumonia (Lung cancer)	0.6	7	normal flora		Poor	-
22	N.K.	69	♂	Pneumonia (Lung cancer)	0.6	7	normal flora		Poor	-
23	I.M.	74	♀	Diffuse panbronchiolitis	0.6	13	<i>P. fluorescens</i>	(++) → (++)	Poor	-
24	K.Y.	79	♀	Middlelobe syndrome	0.6	14	<i>H. influenzae</i>	(++) → (-)	Fair	-
25	M.N.	26	♀	Acute tonsillitis	0.3	5	normal flora		Good	-

Table 2 Laboratory findings before and after administration of AM-715 (1)

Case	Total dose (g)	B/A	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plt (10 ³ /mm ³)	GOT (0-45U/L)	GPT (0-45U/L)	AL-P (30-135U/L)	BUN (10-20mg/dl)	Creatinine (0.7-1.4mg/dl)	Urine albumin
1	5.4	B	449	14.7	24.7	21	27	130	14	0.9	±
		A	432	13.9	22.6	23	26	117	13	1.0	±
2	15.0	B	384	11.3		30	28	159	25	0.7	±
		A	319	9.2		28	24	173	13	0.3	±
3	5.6	B	397	12.2	29.0	37	69	77	11	0.8	±
		A	415	12.4	26.4	14	15	76	11	0.7	±
4	7.2	B	463	14.3	24.4	30	48	83	14	0.8	-
		A	450	14.4	17.8	29	33	78	21	0.9	-
5	8.4	B	476	14.3	29.0	28	36	96	19	1.2	-
		A	451	13.6	15.4	22	38	74	17	1.1	-
6	8.4	B	313	9.7	21.4	24	16	91	25	1.3	-
		A	301	9.3	22.5	28	13	97	31	1.4	-
7	8.4	B	508	14.9		34	9	154	7	0.7	-
		A	480	13.9		31	16	130	15	0.9	-
8	7.2	B	458	14.6	19.6	16	8	102	13	0.8	-
		A	431	14.0	32.9	16	16	106	11	0.9	-
9	4.2	B	485	15.6		17	20	69	17	0.9	-
		A	461	14.9		13	18	61	17	1.0	-
10	7.2	B	536	16.3	23.0	24	32	85	14	1.2	-
		A	460	15.6	23.0	22	16	61	17	1.0	-
11	8.4	B	393	11.8	22.5	8	7	62	12	0.9	-
		A	408	12.5	33.5	24	33	77	15	0.7	-
12	2.1	B	414	12.3	22.1	20	10	66	22	0.9	-
		A	429	13.2		19	11	115	20	1.2	-
13	4.2	B	398	11.6	33.0	20	9	63	9	0.9	-
		A	408	12.0	37.0	18	7	91	16	0.8	-

B: Before A: After

Table 2 Laboratory findings before and after administration of AM-715 (2)

Case	Total dose (g)	B/A	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plt (10 ⁴ /mm ³)	GOT (0-45U/L)	GPT (0-45U/L)	AL-P (30-135U/L)	BUN (10-20mg/dl)	Creatinine (0.7-1.4mg/dl)	Urine albumin
14	8.4	B	438	13.4	21.6	19	11	115	14	1.2	±
		A	444	13.3	28.0	19	13	126	12	1.0	±
15	8.4	B	458	14.6	16.2	16	11	111	14	1.2	-
		A	440	13.7	13.7	21	23	152	17	1.1	±
16	7.2	B	379	10.9	12.6	19	9	66	22	0.8	-
		A	370	10.6	21.7	17	8	64	19	0.8	-
17	11.4	B	482	14.7	20.6	24	6	72	10	0.5	-
		A	449	13.7	11.4	31	18	68	9	0.7	-
18	2.1	B	407	11.6	18.2	20	16	66	22	0.9	-
		A	412	11.8	17.0	19	13	115	22	1.2	-
19	4.8	B	319	9.4	39.6	19	10	46	14	0.8	-
		A	369	10.7	34.5	20	16	55	11	0.8	-
20	8.4	B	490	16.1	26.5	14	12	77	10	0.9	-
		A	501	16.1	29.5	9	3	82	8	1.1	-
21	4.2	B	341	9.9	44.0	15	11	81	34	1.9	±
		A	306	8.3	28.0	39	63	177	25	1.7	±
22	4.2	B	383	11.6	27.8	34	26	127	13	1.0	-
		A	366	10.8	13.8	23	17	105	11	0.7	-
23	7.8	B	418	14.3	12.8	30	5	141	12	0.7	-
		A	402	13.6	18.2	19	4	131	10	1.1	-
24	8.4	B	341	9.5	31.5	27	36	57	13	1.0	-
		A	357	10.1	19.6	23	35	58	13	0.9	-
25	1.5	B									
		A									

B: Before A: After

Table 3 Overall clinical effect of AM-715 on respiratory tract infection

Diagnosis	Total	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute pneumonia	8		6		2
Acute bronchitis	3	1	2		
Chronic bronchitis	5		4		1
Bronchiectasis	4		2	1	1
Acute tonsillitis	1		1		
Others	4			1	3
Total	25	1	15	2	7

Table 4 Bacteriological effect of AM-715 on respiratory tract infection

Causative organisms	Total	Eradicated	Decreased	Unchanged
<i>H. influenzae</i>	9	5	3	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	2		
<i>S. pneumoniae</i>	2		2	
<i>Serratia</i>	1			1
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
<i>P. fluorescens</i>	1			1
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
Total	17	8	6	3

症例20：気管支拡張症 29歳 男性
血痰，黄色痰あり，喀痰培養で *S. pneumoniae* を認めた。AM-715 1日 0.6g の投与で14日後には，喀痰量も減少し症状は改善された。菌は減少したがなお存在した（やや有効）。

症例21：肺癌二次感染 79歳 男性
発熱（37.5°C）と胸部X線像で肺炎様浸潤影あり。AM-715 1日 0.6g 7日間の投与で症状およびX線像ともに不変，喀痰培養は常在菌のみ（無効）。

症例22：肺癌二次感染 69歳 男性
発熱（39°C），咳嗽，喀痰持続，AM-715 1日 0.6g を投与，7日間の投与でも解熱せず。喀痰培養は常在菌のみ。その後 CER で解熱した（無効）。

症例23：汎細気管支炎 74歳 女性
発熱（37.5°C），咳嗽，喀痰あり，喀痰培養で *P. fluorescens* を多数みとめた。AM-715 1日 0.6g を13日間投与したが，症状は改善されず，また菌も存続した（無効）。

症例24：中葉症候群 79歳 女性

咳嗽，喀痰あり，喀痰培養で *H. influenzae* を認めた。

AM-715 1日 0.6g を14日間投与した。菌は消失したが，症状はやや軽減したのみ（やや有効）。

症例25：急性扁桃炎 26歳 女性
発熱（38°C），扁桃腫脹，黄栓あり，顎下リンパ節腫脹，咽頭培養は常在菌のみ。AM-715 1日 0.3g を5日間投与，4日目には平熱となり症状も軽減した（有効）。

IV. 副作用

いずれの症例においても，臨床的に副作用とみられる症状はなかった。また本剤投与前後に一般血液検査，検尿，GOT，GPT，Al-Pase，総ビリルビン量，BUN，クレアチニン，血清電解質等の検査を施行した（Table 2）。全例において，本剤によるとみられる肝腎機能および造血機能の異常は認めなかった。

V. 考察

AM-715 は新しい経口合成抗菌剤で nalidixic acid 類緑化合物であるが，その抗菌スペクトラムは広く，グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌にも強力な抗菌活性を

有している。

呼吸器感染症の治療にあたり、近年、特に注目されるのは、その起炎菌として、*H. influenzae*, *Klebsiella* sp., *S. pneumoniae*, *Pseudomonas* sp., *E. coli*, *Proteus* sp. *Serratia* sp.などを検出する頻度の高いことである。われわれの症例においても、25症例中15例に起炎菌を検出し、その中、*H. influenzae*が9例であった (Table 4)。したがってこれらの菌に強い抗菌力を有する本剤は、呼吸器感染症の治療にはなほだ優れた薬剤といえよう。*S. pneumoniae*の2例に対しても菌の減少と症状の改善がみられたことは興味深い。

投与量は、1日量0.3~0.8gを3~4回に分割したが、この薬剤のMICからみて、1日量として0.3~0.6gが適量であろうと思われる。

また、本剤が経口剤であり、副作用もほとんど認められないことから、入院のみならず外来治療も安全に行えることは、本剤の特徴ともいえよう。

われわれは、今回の結果からAM-715は急性呼吸器感染症のみならず、慢性の経過を呈する呼吸器感染症に対しても安全でかつ有用な薬剤と考える。

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) MEYER D. R. & S. M. FINEGOLD: Nontuberculous infection of the respiratory tract. *In* Current Pulmonology. I. D. H. Simmons, Ed., Houghton Mifflin Professional Publishers, Boston, pp. 211, 1979

CLINICAL STUDY OF AM-715

JUNZABURO KABE, MIKIHISA SUEHARA
HIROYOSHI ISHIBASHI and TETSUZO WATANABE

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

A clinical study on AM-715, a new antibacterial agent, was carried out and the following results were obtained. Four cases of bronchiectasis, 2 cases of pneumonia with lung cancer and each one case of acute tonsillitis, middle lobe Twenty-five cases of various respiratory tract infections (including 8 cases of acute pneumonia, 8 cases of bronchitis, syndrome and diffuse panbronchiolitis) were treated orally with the daily doses of 0.3~0.8 g of AM-715 dividing 3~4 times, for a duration of 5~25 days.

The clinical response to patients was excellent in one case with acute bronchitis, good in fifteen cases with acute pneumonia (6), acute bronchitis (2), chronic bronchitis (4), bronchiectasis (2) and acute tonsillitis (1), fair in two cases with bronchiectasis (1) and middle lobe syndrome (1) and poor in seven cases.

No side effects were noted. According to these results, AM-715 was evaluated to be a useful antibacterial agent on various respiratory tract infections.