

AM-715 に関する臨床的検討

高橋 久雄・小林 芳夫・藤森 一平

川崎市立川崎病院 内科

Nalidixic acid 誘導体の新合成抗菌剤である AM-715 に関して、その臨床的效果を検討した。対象は 22 例で、男性 5 例、女性 17 例、年齢は 18 歳から 88 歳までで、平均年齢は 52.9 歳であった。疾患の内訳は急性膀胱炎 11 例、急性腎盂腎炎 6 例、慢性腎盂腎炎 3 例、急性気管支炎 2 例であった。本剤は 1 回 100~200 mg を 1 日 3~4 回経口投与し、1 日投与量は 400~800 mg、投与期間は 5~11 日間、総投与量は 2~8 g であった。

臨床成績は、急性膀胱炎 11 例中 8 例が細菌学的にも臨床的にも有効（有効率 72.7%）、急性腎盂腎炎 6 例は全例細菌学的にも臨床的にも有効、慢性腎盂腎炎 3 例中 1 例が細菌学的にも臨床的にも有効（有効率 33.3%）で、尿路感染症 20 例中 15 例が細菌学的にも臨床的にも有効（有効率 75%）であった。また急性気管支炎 2 例は共に臨床的に有効であった。

投与中に認められた副作用としては、全身に発疹の出現した症例が 1 例、GOT, GPT 値の軽度上昇（GOT 21→35, GPT 19→39 IU）を認めた症例が 1 例、白血球数の減少（5200→3900→2600/mm³）を認めた症例が 1 例あったが、いずれも投与中止後改善が見られた。

これらの結果から本剤は臨床的に期待し得る新合成抗菌剤であると考えられた。

結 言

AM-715 は、1977 年杏林製薬研究所において開発された nalidixic acid (NA) 類縁の合成抗菌剤であり、その化学構造式は Fig. 1 に示した通りである。本剤の *in vitro* における抗菌スペクトラムは、グラム陰性桿菌群では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus* sp. は言うまでもなく、NA が無効である *P. aeruginosa* にまでおよび、NA 耐性の *E. coli* に対しても有効である。また、グラム陽性球菌である *S. aureus* に対しても抗菌力を示すなど、幅広い抗菌スペクトラムを有していることが知られている¹⁾。われわれはこのような基礎的評価をふまえ、本剤の臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

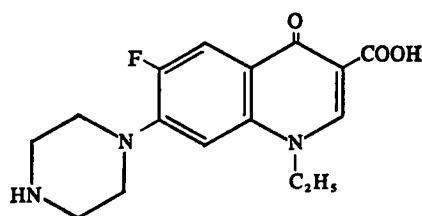
I. 対象および方法

投与対象は、昭和 54 年 7 月から昭和 55 年 3 月までの間に、川崎市立川崎病院内科を受診した外来患者、および同期間の入院患者で、男性 5 例、女性 17 例の計 22 例、年齢は 18 歳から 88 歳にわたり、平均年齢は 52.9 歳であった。

疾患の内訳は、急性膀胱炎 11 例、急性腎盂腎炎 6 例、慢性腎盂腎炎 3 例、急性気管支炎 2 例である。

投与量および投与方法については、1 回量 100 mg ないし 200 mg を 1 日 3 回または 4 回、1 錠 100 mg の錠

Fig. 1 Chemical structure



剤にて経口投与した。1 日量は 400 mg から 800 mg、投与期間は 5 日から 11 日間、投与総量は 2 g から 8 g であった。

効果判定は、細菌学的には菌の消失をもって有効とし、臨床的には、尿路感染症の場合、発熱、頻尿、排尿痛、尿沈査所見、血沈、白血球増多などの改善により判定し、また呼吸器感染症の場合には、発熱、咳嗽、喀痰量およびその症状、血沈、白血球増多の改善などから判定した。

II. 臨床成績

投与症例ならびに投与結果については、Table 1 に示したとおりである。

症例 1 から 11 までは急性膀胱炎例で、全例女性であったが、11 例中 8 例が細菌学的にも臨床的にも有効であり、有効率は 72.7% であった。菌種別に見ると、*E. coli*

Table 1 Clinical effects with AM-715

No.	Name (Initial)	Age	Sex	Diagnosis		Dose (mgX /day)	Duration (day)	Bacteria		Evaluation		Side effect	
				Underlying disease				Species	Before After	Count	Bacteriological		Clinical
1	T.A.	70	♀	Acute cystitis Hypertension		100x4	7	<u>E. coli</u> (-)		10 ⁵ /ml< (-)	Good	Good	(-)
2	Y.K.	73	♀	Acute cystitis Paraplegia		100x4	9	<u>E. coli</u> (-)		10 ⁵ /ml< (-)	Good	Good	(-)
3	K.T.	80	♀	Acute cystitis MI		100x4	6	<u>Enterococcus</u> <u>Enterococcus</u>		10 ⁵ /ml< 10 ⁵ /ml<	Poor	Poor	(-)
4	K.S.	60	♀	Acute cystitis MRA		100x4	7	<u>Proteus</u> (-)		10 ⁵ /ml< (-)	Good	Good	(-)
5	A.Y.	40	♀	Acute cystitis Hypertension		100x4	5	<u>Enterobacter</u> (-)		5X10 ⁴ /ml (-)	Good	Good	(-)
6	T.Y.	18	♀	Acute cystitis (-)		200x3	10	<u>Enterococcus</u> <u>Enterococcus</u>		7X10 ⁴ /ml 7X10 ⁴ /ml	Poor	Poor	(-)
7	K.T.	61	♀	Acute cystitis Liver cirrhosis		100x4	7	<u>E. coli</u> <u>S. epidermidis</u>		6X10 ⁴ /ml 10 ⁵ /ml<	Poor	Poor	(-)
8	S.M.	54	♀	Acute cystitis Hypertension		200x4	7	<u>E. coli</u> (-)		10 ⁵ /ml< (-)	Good	Good	(-)
9	O.Y.	47	♀	Acute cystitis (-)		100x4	7	<u>E. coli</u> (-)		10 ⁵ /ml< (-)	Good	Good	(-)
10	S.T.	66	♀	Acute cystitis DM		200x4	7	<u>E. coli</u> (-)		10 ⁵ /ml< (-)	Good	Good	(-)
11	K.K.	22	♀	Acute cystitis (-)		200x4	5	<u>S. epidermidis</u> (-)		5X10 ⁴ /ml (-)	Good	Good	(-)
12	A.T.	60	♀	Acute pyelonephritis (-)		200x4	7	<u>E. coli</u> (-)		10 ⁵ /ml< (-)	Good	Good	(-)
13	I.M.	20	♀	Acute pyelonephritis (-)		200x4	5	<u>E. coli</u> (-)		10 ⁵ /ml< (-)	Good	Good	(-)
14	N.M.	60	♀	Acute pyelonephritis (-)		200x4	7	<u>E. coli</u> (-)		10 ⁵ /ml< (-)	Good	Good	GOT, GPT elevation
15	N.C.	74	♂	Acute pyelonephritis MRA		100x4	7	<u>P. aeruginosa</u> (-)		10 ⁵ /ml< (-)	Good	Good	(-)
16	I.T.	23	♀	Acute pyelonephritis (-)		100x4	11	<u>S. epidermidis</u> (-)		4X10 ⁴ /ml (-)	Good	Good	(-)
17	N.H.	54	♀	Acute pyelonephritis (-)		200x4	10	<u>Klebsiella</u> (-)		10 ⁵ /ml< (-)	Good	Good	eruption

Table 1 Clinical effects with AM-715 (2)

No.	Name (Initial)	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Dose (mgX/day)	Duration (day)	Bacteria		Evaluation		Side effect
							Species	Before After	Bacteriological	Clinical	
18	A.K.	60	♂	Chronic pyelonephritis DM	100X4	7	<i>E. coli</i> (-)	—	Good	Good	leukopenia
19	T.C.	74	♂	Chronic pyelonephritis NPH	100X4	10	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	—	Poor	Poor	(-)
20	H.C.	86	♀	Chronic pyelonephritis CVD	100X4	7	<i>E. coli</i> <i>Candida</i>	—	Poor	Fair	(-)
21	M.K.	30	♂	Acute bronchitis (-)	200X3	11	Resident flora Resident flora	—	Unknown	Good	(-)
22	S.H.	29	♂	Acute bronchitis (-)	200X3	9	Resident flora Resident flora	—	Unknown	Good	(-)

6例中5例で菌は消失していたが、1例では *S. epidermidis* に菌交代を認め、臨床的にも無効であった。*Enterococcus* 症例に対しては2例共に無効であったが、*Enterobacter*, *Proteus* の各症例に対しては細菌学的にも臨床的にも有効であった。

症例12から症例17までは急性腎盂腎炎例で全例が細菌学的にも臨床的にも有効であった。症例15は唯一の男性症例で、基礎疾患として悪性関節リウマチを有していたが、本症例の *P. aeruginosa* による急性腎盂腎炎に対しても有効性を示した。また、*K. pneumoniae* による症例についても有効であった。

症例18から症例20までは慢性腎盂腎炎で、いずれも基礎疾患を有していた。本群の検出菌はいずれも *E. coli* であったが、細菌学的にも臨床的にも有効であった症例は1例で有効率33.3%と低率であった。残る2例は細菌学的には無効で、臨床的には1例がやや有効、1例が無効であった。

これらの尿路感染症20例中、細菌学的に有効な症例は15例(有効率75%)、臨床的には有効15例、やや有効1例、無効4例(有効率75%)という成績で、いずれも高い有効率を示した。

症例21および22は急性気管支炎の症例で、いずれも喀痰培養では常在菌のみ検出され、起因菌を明らかにする事は出来なかったが、臨床的にはいずれの症例も有効であった。

尿路感染症と呼吸器感染症、計22例の臨床的評価では有効例17例、有効率は77.3%という結果であった。

III. 副作用

本剤の投与中、症例17では全身に掻痒を伴う発疹の出現を認めた。本症例では、投与9日目に発疹が出現し、投与の中止と抗ヒスタミン剤投与などの処置により、間もなく消失した。他に、特に副作用と考えられる症状を呈した症例はなかった。

投与前後に行なった末梢血、肝機能、腎機能検査などの成績は Table 2 および Table 3 に示したとおりである。症例18は投与7日後、白血球数が $5,200/\text{mm}^3$ から $3,900/\text{mm}^3$ に減少し、一時休薬後再投与したところ $2,600/\text{mm}^3$ とさらに減少が見られたが、中止後間もなく $4,000/\text{mm}^3$ 以上に回復し、本剤投与による影響と考えられた。症例14は、投与後軽度の GOT, GPT 値の上昇を認めたが一過性であった。他に、投与後著しい検査上の異常値を示した症例は認められなかった。

IV. 考 案

AM-715 は、従来より主としてグラム陰性桿菌による

Table 2 Laboratory data (1)

No.	Sex	RBC($\times 10^4$ /ml)		Hb(g/dl)		Ht(%)		Platelet ($\times 10^3$ /ml)		WBC(/ml)		Stab		Seg		Ly		Eos		Mon	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	♀	403	375	12.8	12.1	36.8	34.6	21.0	19.2	8000	7500	5		49		37		3		6	
2	♀	369	384	12.6	12.0	38.5	34.9	19.3	13.9	6400	7600	5	3	63	50	29	43	0	0	3	4
3	♀	451	445	16.2	16.4	50.8	50.5	27.7	28.0	8800	7900	4		56		34		1		5	
4	♀	312	303	8.6	8.9	29.3	26.8	18.3	21.3	8200	7800	6	1	63	60	28	33	0	0	3	6
5	♀	475	415	15.0	12.8	41.4	39.5	16.3	15.3	3300	3600	2	4	51	57	38	36	0	2	9	1
6	♀	371	392	9.7	10.5	32.1	34.2	30.5	23.1	7500	8400		2	54		32		6		6	
7	♀	328	357	10.2	10.9	30.3	31.4	6.8	8.4	3100	3500	6	3	52	39	39	49	0	2	3	8
8	♀		446		14.3		42.9		17.6		6900		0	60		34		0		5	
9	♀	368	351	13.1	12.3	37.3	33.9	10.0	10.9	4500	3300	7	6	64	51	27	39	0	0	2	4
10	♀	432	402	14.1	13.2	39.5	36.9	15.5	16.3	7000	5800	6		64		25		1		4	
11	♀	349		11.8		33.6		22.0		8900		5		58		31		1		5	
12	♀	445	462	12.8	13.6	41.2	41.3	13.9	25.9	19700	11100	13	3	77	63	8	29	0	0	2	5
13	♀	430	362	12.9	12.0	38.6	36.8	19.0	19.8	9800	3900	5	5	61	42	28	40	0	9	6	4
14	♀	453	422	14.6	13.2	41.9	41.4	15.7	22.3	7600	6400	2	4	55	50	38	41	0	1	5	4
15	♂	303	308	8.7	9.1	26.1	27.5	16.4	14.3	10700	11400	6	4	62	58	26	32	0	1	5	5
16	♀	459	409	14.0	13.0	43.6	37.6	17.7	21.2	12700	6400	5	4	57	52	32	36	1	1	5	7
17	♀	406	375	13.4	12.8	38.1	36.5	16.4	13.0	6200	4400	5	4	59	53	31	37	0	0	5	6
18	♂	400	425	13.7	13.9	42.4	41.1	17.3	13.5	5200	3900	6		61		28		1		4	
19	♂	437	405	13.7	13.0	42.7	39.1	21.2	22.4	8700	9200	5	4	65	51	26	39	0	0	4	6
20	♀	302	312	9.5	9.8	28.9	28.0	13.2	9.9	5900	6700	4	5	56	66	35	27	2	0	3	2
21	♂	468	464	18.4	18.3	55.4	53.2	15.2	15.5	7200	5400		6		41	49		0		4	
22	♂	516	495	17.6	16.8	52.1	46.0	16.6	15.5	8700	4600	6		66		20		2		6	

Table 3 Laboratory data (2)

No.	Sex	TBH(mg/dl)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (IU)		BUN(mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	♀	0.56	0.57	27	30	26	37	212	201	14.3	20.1	1.0	1.0
2	♀	0.60	0.48	28	24	15	13	143	142	14.8	14.7	0.9	0.9
3	♀	0.54	0.76	69	76	33	49	245	276	11.0	16.9	0.8	0.8
4	♀	0.33	0.32	14	9	9	13	73	63	20.4	20.9	1.2	1.1
5	♀	0.50	0.48	30	30	16	20	176	168	19.5	12.4	1.0	1.0
6	♀	0.22	0.32	11	12	2	7	104	109	12.7	10.0	0.9	0.9
7	♀	1.24	1.20	62	46	33	23	205	160	9.9	9.2	0.9	0.8
8	♀	1.27	1.51	27	24	25	30	141	147	19.5	14.9	1.1	1.0
9	♀	0.58	0.49	20	28	12	12	83	76	14.6	13.2	1.1	1.0
10	♀	0.46	0.57	21	15	5	6	102	97	19.4	16.8	1.3	1.2
11	♀												
12	♀	1.00	0.46	22	20	23	16	207	358	33.5	16.5	1.9	1.2
13	♀	0.27	0.73	15	13	8	10	99	123	7.1	10.2	0.8	0.9
14	♀	0.84	0.34	21	35	19	39	107	98	17.2	9.9	1.1	1.1
15	♂	0.38	0.28	17	13	10	8	116	117	14.5	13.7	0.8	0.8
16	♀	1.15	0.36	17	17	4	5	97	94	12.6	14.8	0.9	0.9
17	♀		0.65		20		7		132		118		0.9
18	♂	0.60	0.84	20	22	21	13	321	198	21.4	18.0	1.2	1.2
19	♂	0.72	0.49	27	18	12	14	125	125	9.8	8.4	1.0	0.9
20	♀	0.35	0.34	22	24	16	14	150	149	24.3	32.9	0.7	0.9
21	♂	0.72	0.69	30	28	24	33	141	133	16.8	15.3	1.3	1.2
22	♂	2.11	1.00	20	29	11	17	101	105	12.9	14.4	1.2	1.1

尿路感染症に対して広く使用されている nalidixic acid の誘導体であり、その *in vitro* における抗菌力の検討では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp. に対する抗菌力で NA よりも優れているのみならず、*P. aeruginosa* に対しても有効である事が知られている。また、NA 耐性の *E. coli* に対して交叉耐性を示さず有効であり、*S. aureus* など一部のグラム陽性球菌に対しても有効であるなど、今後臨床的に期待される経口合成抗菌剤である。

今回、こうした基礎的評価をふまえ、主として尿路感染症に対する臨床的検討を行なったが、その成績は尿路感染症の場合、投与症例20例中細菌学的にも臨床的にも有効な症例は15例、有効率75%という良い成績が得られた。しかも *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *Enterobacter* といった菌種が原因である場合にも有効であった点は注目に値する。NA 耐性の *E. coli* に対する有効性は、今回検出された *E. coli* がすべてディスク法

で NA 感性であったため、明らかにする事はできなかった。基礎疾患を有する慢性腎盂腎炎例では、起因菌が *E. coli* であるにもかかわらず有効率が低かったが、無効例はいずれもバルーンカテーテル挿入中であり、全身状態も不良な症例であり、このような宿主側の条件がかなり関与していたものと考えられる。

呼吸器感染症に対しては、急性気管支炎2例のみであったが、いずれも臨床的に改善を示し有効であった。症例数が少なく、また肺炎例がなかったため十分な検討が行なえなかったが、従来の NA 系薬剤が呼吸器感染症に対してはほとんど用いられなかった点を考慮すると、抗菌力の改善と同時に臓器移行の面でも興味もたれる。

副作用に関しては、発疹1例、白血球減少1例、GOT、GPT 値上昇が1例認められたが、いずれも比較的軽度で可逆性であり、全般的に副作用は少ないように感じられた。

以上の如く、AM-715 は今後臨床的にも十分期待し得る合成抗菌剤であると考えられた。

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 & Chemother. 17: 103~108, 1980.

CLINICAL STUDY ON AM-715

HISAO TAKAHASHI, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

A new antibacterial drug, AM-715, was administered for 5~11 days at daily doses of 400~800 mg to 22 patients, including 11 cases of acute cystitis, 6 of acute pyelonephritis, 3 of chronic pyelonephritis and 2 of acute bronchitis.

The results obtained were effective in 8 cases and ineffective in 3 cases of acute cystitis, effective in all cases of acute pyelonephritis, effective in 1 case and ineffective in 2 cases of chronic pyelonephritis and effective in all cases of acute bronchitis.

Side effects observed were elevation of S-GOT and S-GPT in 1 case, decrease in WBC counts in 1 case and skin eruption in 1 case of 22 cases.