

AM-715 に関する臨床的研究

松本 文夫・黒須 義宇・小林千鶴子・天崎 博文

神奈川県衛生看護専門学校付属病院 感染科

高橋 孝行・杉浦英五郎

神奈川県衛生看護専門学校付属病院 中央検査室

AM-715 の抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床効果について検討したところ以下のごとき結果を得た。

1) 抗菌力：AM-715 のグラム陰性桿菌に対する抗菌力は極めて良好で、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* は $0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ で約 80% の菌株がその発育を阻止され、*P. aeruginosa* の感受性は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

2) 血中濃度および尿中排泄：健康成人 3 名に早朝空腹時 200 mg 1 回経口使用したときの血中濃度は 1～2 時間に peak (平均 $0.96 \mu\text{g/ml}$) があり、血中半減期は約 2 時間で、6 時間でもなお平均 $0.16 \mu\text{g/ml}$ の値が得られ、本剤の 6 時間までの尿中回収率は平均 30.5% であった。

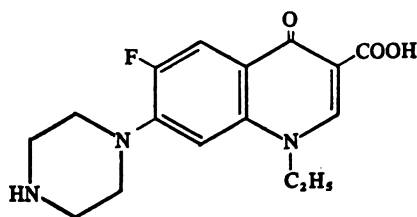
3) 臨床成績：主として急性単純性膀胱炎を対象に 100 mg 1 日 1 回就寝時使用群と 1 回 50 mg 1 日 3 回使用群にわけ、その臨床効果を検討したところ、前者は 10 例中著効 5 例、有効 3 例、無効 2 例で、後者は 13 例中それぞれ 5, 6, 2 例であって、両群間に有意の差はみとめられなかった。この理由として原因菌の本剤に対する MIC が $0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ と極めて良好で、尿中濃度/MIC も 200～960 であったことが考えられる。副作用についてはみるべきものはみとめられなかった。

はじめに

AM-715 は 1977 年杏林製薬研究所で開発された pyridonecarboxylic acid の quinoline 系合成抗菌剤であり、Fig. 1. のごとき化学構造式をもつ。

今回、われわれは本剤の抗菌力、吸収・排泄について基礎的検討を行うとともに内科系感染症（尿路感染症）に対する臨床評価を試みた。

Fig. 1 Chemical structure of AM-715



材料ならびに方法

1) 抗菌力

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* それぞれ 54 株に対する AM-715 の最小発育阻

止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。本剤の希釈系列は $100 \mu\text{g/ml}$ から $0.05 \mu\text{g/ml}$ の 2 倍希釈系列で、培地には pH 7.2 の普通寒天培地を用いた。接種菌量は一夜培養菌液および 100 倍希釈菌液の 1 白金耳（内径 1 mm）とし、 37°C , 24 時間培養後、完全に発育が阻止された最低濃度をもって MIC とした。また同時に nalidixic acid (以下 NA と略) と pipemidic acid (以下 PPA と略) に対する MIC も測定し、本剤のそれと比較した。

2) 血中濃度ならびに尿中排泄

健康成人男子 3 例に AM-715 200 mg, 早朝空腹時 1 回経口使用し、使用後 1, 2, 4 および 6 時間に採血して、血中濃度を測定した。また本剤経口使用後、2, 4, 6 時間に採尿して、尿中濃度を測定し、えられた値に尿量を乗じて各時間での尿中回収量を求めた。なお測定は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする薄層カップ法により行い、標準液は血中濃度では Monitrol I で作成し、尿中濃度では M/15 リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作成した。

3) 臨床成績

内科系感染症のうち原因菌を決定しえた（尿中細菌数 $> 10^5/\text{ml}$ ）急性単純性膀胱炎 21 例、および慢性腎盂腎炎、無症候性細菌尿それぞれ 1 例、計 23 例に AM-715 を使用

した。性別は男子 1, 女子 22 例で, 年齢分布は 18~79 歳であった。本剤 100 mg 就寝時 1 回使用群 10 例 (A 群) と 1 回 50 mg 1 日 3 回使用群 13 例 (B 群) にわけて, その臨床成果を比較検討した。なお A 群は 4~27 日間, B 群は 4~14 日間使用した。

原因菌の分離状況は A 群では *E. coli* が 9 例, *K. pneumoniae* が 1 例, B 群では *E. coli* が 12 例, *S. aureus* が 1 例であり, 両群間に有意の差はなかった。

臨床効果判定は本剤使用 3 日以内に自他覚症状の改善と尿沈渣所見の正常化をみとめたものを著効, 4~7 日で改善・正常化のみられたものを有効, 改善・正常化がみられなかったか, あるいは不変のものを無効とした。

細菌学的効果は 3 日以内に除菌がみられたものを著効, 4~7 日で尿中細菌が陰性化したものを有効, 7 日以降もなお原因菌が存続したものを無効として判定した。

一方, 使用症例について, A 群では就寝時服用後第 1 回排尿時に採尿し, B 群では服用後第 1 回尿を採尿して,

その尿中濃度を測定し, 尿中濃度/MIC を原因菌について算出した。

副作用については臨床症状を check するとともに, 血液一般 (RBC, Ht, Hb, WBC, Blood picture) と生化学検査 (S-GOT S-GPT, Al-P, BUN, S-Cr) を本剤使用前後で実施したが, 対象は 10~27 日間使用の 9 例である。

成 績

1) 抗菌力

原液接種では *E. coli* は 0.05~0.78 に, *K. pneumoniae* は 0.1~1.56 に, *P. mirabilis* は 0.05~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の分布がみられ, それぞれ 0.1, 0.2, 0.05~0.1 に peak を示した。100 倍希釈菌液接種では *E. coli* は 0.05 に, *K. pneumoniae* は 0.1 に, *P. mirabilis* は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり, これら 3 菌種に対する抗菌力は極めて良好であった。100 倍希釈菌液接種による本剤の抗菌力は NA, PPA 両剤に比較すると, *E. coli* および *K. pneumoniae* で

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to AM-715

(x1, x100)

		MIC											
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 >100
x1	(54 strains)												
AM-715		13	31	7	1	2							
NA							24	12	14	4			
PPA							19	32	1	1	1		
x100	(54 strains)												
AM-715		44	6	2	2								
NA						1	30	38	10	3			
PPA						1	40	12		1			

Table 2 Susceptibility of *K. pneumoniae* to AM-715

(x1, x100)

		MIC											
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 >100
x1	(54 strains)												
AM-715			12	16	7	8	11						
NA									14	16	5	6	3 10
PPA								10	21	12	6	3	2
x100	(54 strains)												
AM-715		1	39	6		8							
NA								5	35	5		2	1 6
PPA							11	28	5	6	4		

は3～4段階、*P. mirabilis* では4～5段階すぐれていた。(Table 1, 2, 3)。

本剤の *P. aeruginosa* に対する MIC の分布は Table 4のごとくで、原液接種では0.39～3.13 に、100 倍希釈液では0.2～3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあって、それぞれ0.39 $\mu\text{g/ml}$ に peak を示し、PPA より4段階良好な抗菌力を示した。

2) 血中濃度

健康成人3例に本剤 200 mg 1回空腹時使用した際の血中濃度は Table 5のごとくで、3例中2例は1時間に、他の1例は2時間に peak があり、peak 値は平均0.96 $\mu\text{g/ml}$ であった。また血中半減期は約2時間で、6時間後は平均0.16 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示した。

3) 尿中排泄

本剤 200 mg 1回空腹時使用したときの尿中濃度は130～455 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、尿中回収量(平均)は2時間までが24.8 mg、2～4時間が21.9 mg、4～6時間が14.2 mgであり、6時間までの平均尿中回収率は30.5%であ

った (Table 6)。

4) 臨床成績

本剤の臨床効果を Table 7 に示した。A 群では著効5、有効3、無効2例で、B 群のそれは5、6、2例であり、両群間に有意の差はみとめられなかった。また菌種別に除菌効果をみると、Table 8のごとくで、*E. coli* はA 群では著効7、有効2例、B 群では著効10、有効2例であり、*K. pneumoniae* の1例と *S. aureus* の1例はそれぞれ著効、有効であった。

一方、原因菌に対する本剤の MIC を測定したところ、*E. coli* は0.05～0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、*K. pneumoniae* と *S. aureus* はそれぞれ0.1、0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、いずれも極めて良好な感受性を示した。また100 mgあるいは50 mg 1回使用後の尿中濃度は10.4～96.8 $\mu\text{g/ml}$ であって、MIC 値のほぼ200～960 倍の値であった。

副作用については、使用23例では、本剤によると思われる自覚症状はみとめられなかった。また、本剤使用前

Table 3 Susceptibility of *P. mirabilis* to AM-715

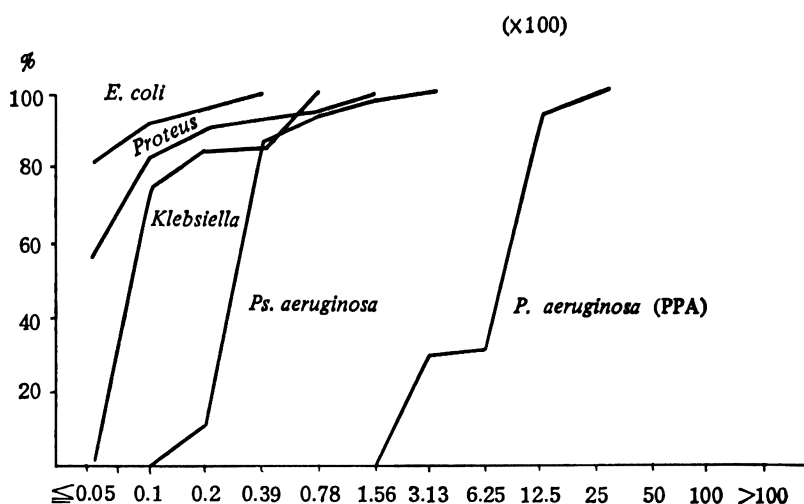
($\times 1, \times 100$)

		MIC											
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
$\times 1$	(54 strains)												
AM-715		22	21	5	1	3		2					
NA							11	19	17				
PPA								27	13	7	4	1	2
$\times 100$	(54 strains)												
AM-715		31	14	4		3	2						
NA						12	36		6				
PPA								38	8	6		2	

Table 4 Susceptibility of *P. aeruginosa* to AM-715

($\times 1, \times 100$)

		MIC											
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
$\times 1$	(54 strains)												
AM-715					47	2	2	3					
NA												7	47
PPA									8	40	5	1	
$\times 100$	(54 strains)												
AM-715				6	41	4	2	1					
NA												1	24
PPA								16	1	34	3		29

Fig. 2 Susceptibility of clinical isolates to AM-715**Table 5** Serum levels of AM-715

200mg fasting
Healthy volunteers (N=3)

Case	Age (yrs)	Bodyweight (Kg)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)				Half life (hrs)
			1	2	4	6 hrs	
T.T.	38	72	0.20	0.96	0.28	0.19	1.9
M.M.	36	52	0.71	0.39	0.19	0.10	2.0
K.K.	41	54	1.20	0.56	0.32	0.18	2.4
Mean	38.3	59.3	0.70	0.64	0.26	0.16	2.1
$\pm\text{SD}$	1.7	9.0	0.41	0.24	0.05	0.04	0.2

Table 6 Urinary excretion of AM-715

200mg fasting
Healthy volunteers (N=3)

Case	Age (yrs)	Bodyweight (Kg)	0~2h		2~4h		4~6h		0~6h Recovery %
			Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	
T.T.	38	72	130	20.3	455	30.3	280	19.0	34.8
M.M.	36	52	230	23.0	200	16.0	165	9.9	24.5
K.K.	41	54	195	31.2	195	19.5	170	13.6	32.2
Mean	38.3	59.3	185	24.8	283	21.9	205	14.2	30.5
$\pm\text{SD}$	1.7	9.0	41.4	4.6	121.4	6.0	53.0	3.7	4.4

後に実施した9例の血液一般、血液生化学検査は使用後いずれも正常範囲内にあって異常値はみとめられなかった (Table 9)。

考 案

広域スペクトルと強力な抗菌力が AM-715 の特徴であるが、われわれの検討でも臨床分離 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *P. aeruginosa* の本剤に対す

る感受性 (100 倍希釈菌液) の peak はそれぞれ、0.05, 0.1, 0.05, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 本剤がにあって、極めて良好な抗菌力を有することを確認することができた。

本剤の経口使用時の血中濃度は 200 mg 1 回使用では 1~2 時間に peak をみとめ、その値はほぼ 1 $\mu\text{g/ml}$ であり、尿中濃度は最高 450 $\mu\text{g/ml}$ に達し、6 時間までの尿中回収率は約30%であった。これらの成績はほぼ上記諸菌の MIC を凌駕するものであって、本剤の MIC 以上での殺菌作用を考慮すると、臨床効果を発揮させるための使用量は 1 回 200 mg が妥当と考えられた。

われわれは本剤のすぐれた抗菌力と良好な尿中移行を考慮して、急性単純性膀胱炎を主体に、本剤の最少有効使用量を知ることを計画し、1 日 1 回就寝時 100 mg および 50 mg 1 日 3 回使用の 2 群にわけて、その臨床効果を比較検討した。成績は両群間に有意差なく、満足すべきものであった。このことは本剤の殺菌作用とともに分離菌の MIC に対する本剤の尿中濃度が 200~960 倍に達したことが主な理由と考えられるが、細菌学的効果において 1 回 50 mg 1 日 3 回使用群で、除菌効果がよりすぐれた傾向のうかがわれた事実は本剤の原因菌に対する抗菌力が極めて良好であるがために、MIC をはるかにこえる尿中濃度が長時間維持されたことに起因するものと思われる。

副作用については少量使用であったために自覚症状、検査値ともみるべきものはなかった。

Table 7 Clinical results

	No. of cases	Results		
		Excellent	Good	Poor
Asymptomatic bacteriuria	1	1		
Acute cystitis	8	4	2	2
Chronic pyelonephritis	1		1	
Total	10	5	3	2

Clinical results

	No. of cases	Results		
		Excellent	Good	Poor
Acute cystitis	13	5	6	2
Total	13	5	6	2

Table 8 Bacteriological results

A group							
	No. of cases	Result			UL*	MIC	UL/MIC
		Excellent	Good	Poor			
<i>E. coli</i>	9	7	2		10.4 ~48.0	0.05 ~0.78	208 ~960
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			46.0	0.1	460
Total	10	8	2				
B group							
	No. of cases	Result			UL*	MIC	UL/MIC
		Excellent	Good	Poor			
<i>E. coli</i>	12	10	2		15.5 ~96.8	0.05 ~0.1	310 ~968
<i>S. aureus</i>	1		1			0.4	
Total	13	10	3				

*urine levels of AM-715

Table 9 Laboratory findings before and after treatment with AM-715

Case			Blood examination															Hepatic function						Renal function						
No.	Age	Sex	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC (×10 ⁴ /mm ³)		WBC (×10 ³ /mm ³)		Differential count of WBC										♂GOT (K.U)		♂GPT (K.U)		Al-Pase (K.A)		BUN (mg/dl)		♂Creatinine (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A				
																											Neut. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Eosino. (%)
1	69	F	12.2	12.6	37.8	38.0	420	426	90	77	58	42	32	48	4	4	4	4	2	2	12	16	8	10	7.3	7.6	18.6	17.7	1.3	1.2
2	67	F	12.8	12.9	39.6	39.5	426	414	98	61	75	65	23	28	1	5	1	2	0	0	20	21	16	10	6.3	6.6	15.2	16.1	1.2	1.2
3	22	F	12.5	12.8	37.5	38.9	402	431	75	72	53	54	37	38	6	4	2	3	2	1	10	8	8	11	9.2	7.8	16.1	15.9	1.3	1.3
4	32	F	13.8	13.7	41.2	41.7	449	442	51	53	60	56	37	41	3	1	0	2	0	0	18	10	12	12	5.4	6.0	12.2	12.6	0.9	0.9
5	18	F	11.2	11.9	34.1	34.5	401	411	166	76	66	78	23	15	6	6	3	0	2	1	11	16	10	8	7.5	7.0	13.6	14.4	1.1	1.0
6	23	F	11.6	11.9	36.6	37.1	421	430	88	66	78	60	13	38	5	1	4	1	0	0	19	15	16	6	6.6	6.1	10.1	12.1	0.9	0.9
7	51	F	12.5	12.6	37.9	38.1	383	399	99	74	61	54	33	40	3	2	3	4	0	0	11	16	11	10	10.1	8.2	12.9	10.6	0.9	0.8
8	79	M	9.4	9.5	33.3	32.9	359	348	101	72	77	66	20	31	2	1	1	2	0	0	29	33	21	16	10.1	9.2	14.4	13.6	1.2	1.1
9	64	F	12.1	12.8	35.6	37.1	359	364	66	72	63	76	29	14	5	5	2	3	0	0	17	16	18	14	7.6	7.3	12.8	14.1	1.1	1.1
Normal range	M		14~18		40~50		410~530		40~85												10~40		8~30		2.7~10		8~20		0.8~1.5	
	F		12~16		37~47		380~480																							

B: before

A: after

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) INOUE, S.; T. OHUE, J. YAMAGISHI, S. NAKAMURA & M. SHIMIZU: Mode of incomplete cross-resistance among pipemidic, piromidic, and nalidixic acids. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14: 240~245, 1978
- 3) NISHIDA, M.; T. MURAKAWA, T. KAMIMURA, N. OKADA, H. SAKAMOTO, S. FUKUDA, S. NAKAMOTO, Y. YOKOTA & K. MIKI: Laboratory evaluation of FR 10612, a new oral cephalosporin derivative. *J. Antibiot.* 29: 444~459, 1976
- 4) RUBIN, R. H.; L. S. T. FANG, S. R. JONES, R. S. MUNFORD, J. M. SLEPACK, P. A. VARGA, L. ONHEIBER, C. L. HALL & N. E. TOLKOFF-RUBIN: Single-dose amoxicillin therapy for urinary tract infection. Multicenter trial using antibody-coated bacterial localization technique. *JAMA* 244: 561~564, 1980
- 5) 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

A CLINICAL STUDY ON AM-715

FUMIO MATSUMOTO, YOSHIE KUROSU, CHIZUKO KOBAYASHI
and HIROFUMI AMASAKI

Department of Infectious Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

TAKAYUKI TAKAHASHI and EIGORO SUGIURA

Central Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

The studies on antibacterial activity, absorption, excretion and clinical efficacy of AM-715 were performed, and following results were obtained.

1) Antibacterial activity: AM-715 showed an excellent antibacterial activity against gram-negative bacilli. About 80% of clinically isolated strains of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were completely inhibited in growth by 0.5~0.1 $\mu\text{g/ml}$ of AM-715, while the MIC of AM-715 against clinically isolated *P. aeruginosa* ranged from 0.39 $\mu\text{g/ml}$ to 3.13 $\mu\text{g/ml}$.

2) Serum levels and urinary excretion: AM-715 was orally administered in a dose of 200 mg to three healthy males at fasting. The peak of serum levels was attained at 1 hr~2 hrs after administration, and mean of the peak levels was 0.96 $\mu\text{g/ml}$. Serum half life of AM-715 was about 2 hrs, but 0.16 $\mu\text{g/ml}$ of serum level was still noted 6 hrs after administration. The mean urinary recovery was 30.5% in 6 hrs after administration.

3) Clinical results: Clinical study on AM-715 was performed in two groups of patients mostly with acute simple cystitis. Daily dose of AM-715 was 100 mg once before sleep in one group and 150 mg t.i.d. in the other group, respectively. Of 10 cases in the former group, clinical efficacy was excellent in 5 cases, good in 3 cases and poor in 2 cases. Of 13 cases in the latter group, it was excellent in 5 cases, good in 6 cases and poor in 2 cases. No significant difference was observed between both groups in the clinical results. This might be due to excellent MIC (0.05 to 0.39 $\mu\text{g/ml}$) of AM-715 against causative organisms and high ratio (200 to 960) of urine levels/MIC. No adverse reactions were observed, and no abnormality in laboratory findings was observed.