

AM-715 に関する臨床的研究

山本 俊幸・北浦 三郎・加藤 政仁・永坂 博彦・南条 邦夫

森 幸三・加藤 錠一・武内 俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科ならびにその関連施設

呼吸器系感染症10例, 胆道系感染症1例, 尿路系感染症7例の中等症ないし中等症以下の内科的感染症18例に AM-715 を使用した結果, 著効4例, 有効7例, やや有効4例, 無効2例, 判定不能1例の成績を得た。判定不能の1例(マイコプラズマ肺炎)を除く17例中有効以上は11例, 64.7%の有効率であった。投与量別の有効率では1日300mg投与群8例中有効以上5例, 62.5%の有効率であり, 600mg投与群10例中有効以上6例, 66.7%(判定不能1例を除く)の有効率で, 両群間に明らかな差はなかった。

副作用は全例にみられなかった。臨床検査値の異常が3例にみられたが, 本剤の直接作用によるか否かは不明であった。

症例数が少なく結論を出し難いが, 中等症ないし中等症以下の感染症に対して臨床効果が期待出来る薬剤であると考えらる。

結 言

AM-715 は杏林製薬株式会社中央研究所で新しく開発された合成抗菌剤であり, quinolinecarboxylic acid 誘導体である。

本剤はグラム陰性菌のみならず, グラム陽性菌にも抗菌活性を示し, 他の類縁化合物に比してその抗菌力は強く, 一部の nalidixic acid (NA) 耐性菌にも有効であり, とくに緑膿菌に対する抗菌力は同系薬剤中では最も強い点が特徴とされている¹⁾。

さらに本剤は経口投与により消化管からの吸収は良好で, 組織移行(とくに肝, 腎)が高く, 体内ではほとんど代謝をうけず安定であり, 大部分が未変化体のまま排泄されるといわれている。

今回, 私どもは本剤を内科領域における感染症に使用したので, その臨床効果ならびに副作用について報告する。

対 象

対象症例は28歳から83歳(平均年齢52.1歳)にわたる男性6例, 女性12例の計18例であり, その疾患別内訳は呼吸器系感染症10例, 尿路系感染症7例, 胆道系感染症1例である(Table 1)。

投与量ならびに投与方法

1日投与量は300mg(8例)ないし600mg(10例)であり, いずれも1回100mgないし200mgを1日3回

毎食後に経口投与した。投与期間は3日から27日間であり, 平均投与日数および投与量は11.2日間, 5.6gである。

効果判定基準

1. 肺炎, ビマン性汎細気管支炎, 慢性気管支炎, 胆のう炎, 急性腎盂腎炎

著効(++) : 薬剤投与後7日以内にすべての自・他覚症状の消失ないし著しい改善のみられたもの。

有効(+) : 7日以内に明らかな改善のみられたもの。

やや有効(±) : 7日以内に軽度の改善のみられたもの。

無効(-) : 7日以内に改善のみられなかったもの。

2. 急性扁桃炎, 急性気管支炎, 急性膀胱炎

著効(++) : 薬剤投与後4日以内にすべての自・他覚症状の消失ないし著しい改善のみられたもの。

有効(+) : 7日以内に明らかな改善のみられたもの。

やや有効(±) : 7日以内に軽度の改善のみられたもの。

無効(-) : 7日以内に改善のみられなかったもの。

臨床成績

1. 臨床効果

前項の判定基準に従って判定した結果, 著効4例, 有効7例, やや有効4例, 無効2例, 判定不能1例の成績であり, 著効, 有効合せて11例, 有効率64.7%であった。

疾患別の臨床効果についてみると呼吸器系感染症では急性扁桃炎2例(著効1, 無効1), 急性気管支炎4例(有効2, やや有効2), 慢性気管支炎1例(有効1), ビマン

Table 1 Clinical responses of AM-715

No. of cases	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis Underlying disease	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effects	Bacteriological effects	Side effects
1	F.A.	35	F	Acute tonsillitis	100 × 3	3	0.9	—		—
2	M.D.	31	F	Acute tonsillitis	100 × 3	4	1.2	+		—
3	H.K.	60	M	Acute bronchitis	100 × 3	7	2.1	+		—
4	O.F.	64	M	Acute bronchitis Pulmonary tbc Pneumococcosis	100 × 3	7	2.1	±		—
5	S.Y.	50	F	Acute bronchitis	200 × 3	14	8.4	±	<i>S. pneumoniae</i> → persisted	—
6	M.S.	28	M	Acute bronchitis	200 × 3	14	8.4	+		—
7	H.S.	63	M	Chronic bronchitis Pulmonary fibrosis	100 × 3	10	3.0	+	<i>H. influenzae</i> → eradicated	—
8	K.I.	50	F	Diffuse parbronchiolitis	200 × 3	14	8.4	+		—
9	S.Y.	52	F	Pneumoniae	200 × 3	27	10.2	+	<i>S. pneumoniae</i> → eradicated	—
10	H.S.	33	F	Mycoplasma pneumoniae	200 × 3	9	5.4			—
11	H.I.	82	M	Acute cholecystitis Cholelithiasis	100 × 3	7	2.1	+		—
12	E.K.	34	F	Acute cystitis	100 × 3	7	1.8	+	<i>E. coli</i> 10 ⁸ → eradicated	—
13	K.O.	83	M	Acute cystitis Prostate hypertrophy	200 × 3	19	11.4	±		—
14	S.S.	76	F	Acute cystitis	200 × 3	14	8.4	+		Eosino ↑
15	R.K.	32	F	Acute pyelonephritis	100 × 3	4	2.4	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶ → persisted 10 ⁶	—
16	M.K.	56	F	Acute pyelonephritis Trichomonas vaginitis Renal failure	200 × 3	10	6.0	+	<i>E. cloacae</i> 10 ³ → eradicated	Anemia
17	T.N.	40	F	Acute pyelonephritis Bronchial asthma	200 × 3	14	8.4	±		GOT ↑ GPT ↑
18	A.M.	69	F	Acute pyelonephritis Diabetes mellitus Ureterolithiasis	200 × 3	17	10.2	+	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ → eradicated	—

Table 2 Laboratory findings of AM-715 treatment (1)

No. of cases	Day of examination	ESR 1°	CRP	RBC × 10 ⁴	Hb g/dl	WBC	Neutro %	(Stab) %	Eosino %	GOT ZU	GPT ZU	Al-P KA *I.U.	BUN mg/dl
1	Before After	33		480	14.3	9,900	65	(15)	2				
2	Before After	50 44	2+	410 406	13.8 13.7	9,900 7,300	49 49	(13) (9)	2 3	9	10	6.3	12
3	Before After	18		412	14.0	8,200	53	(8)	2				
4	Before After	33 27	2+ 1+	380 394	10.4 11.0	7,800 7,200	55 52	(12) (10)	0 1	22	18	6.7	20
5	Before 7 days After	15 11	—	432 466	13.0 13.9	9,500 6,300 6,500	49 27 44	(9) (3) (8)	0 2 0	20 30 21	37 31 30	101* 103* 103*	16 16 15
6	Before 7 days After	18 18 11	1+ —	531 547	15.3 15.7	8,200 4,500	68 39	(17) (8)	5 5	32 21	21 9	82* 87*	18 15
7	Before After	75 33	3+ 1+	412 430	13.8 14.2	9,800 7,200	60 47	(15) (7)	3 2	13 7	12 5	7.8 6.7	15 19
8	Before After	11 6	± —	531 483		10,200 6,200	82 58	(24) (28)	0 0	24 8		61* 45*	9 11
9	Before 15 days After	41 47 10	4+ 1+ ±	508 497 490	14.5 14.1 14.0	6,800 7,800 5,800	70 69 56	(14) (11) (5)	0 2 4	13 7 7	11 10 7	92* 98* 94*	13 13 14
10	Before After	88 33	1+	410	11.7	6,200	60	(10)	2	25 21	18 15	62* 70*	12 13
11	Before After	45 20	3+ 1+	450 439	14.2 13.9	9,900 7,500	70 55	(13) (8)	0 2	62 38	60 24	13.2 9.8	20 20

Table 2 Laboratory findings of AM-715 treatment (2)

No. of cases	Day of examination	ESR 1°	CRP	RBC × 10 ⁴	Hb g/dl	WBC	Neutro %	(Stab) %	Eosino %	GOT ZU	GPT ZU	Al-P KA *I.U.	BUN mg/dl
12	Before After		±	402 360	14.3 13.2	7,600 6,900	61 49	(7) (8)	10 5				
13	Before 16 days After	20 16 6	2+ ±	417 460 458	12.8 13.7 14.6	7,300 7,800 8,000	58	(5)	2	33 23 26	24 18 13	94* 102* 87*	18 17 18
14	Before After	20 30	— —	375 346	11.8 10.9	6,200 4,700	32 17	(8) (6)	11 19	28 31	24 31	113* 119*	20 16
15	Before After	73 67	3+ 3+	436 400	14.3 13.9	10,900 8,700	61 58	(22) (18)	2 3	41 45	72 68	7.0 6.6	11 14
16	Before 3 days After	28 50 10	1+ 1+	515 454 360	15.2 13.4 10.3	7,800 8,000 6,300	46 56 44	(12) (14) (8)	8 8 6	51 26 18	32 3 14	62* 51* 55*	14 16 8
17	Before 7 days After	70 37	1+ 1+ —	434 400	12.4 11.3	10,700 5,600	81 46	(12) (0)	2 8	21 49 30	11 47 24	133* 117* 89*	11 15
18	Before 7 days After	50 10	6+ 3+ ±	381 420 490	10.8 11.7 11.7	8,600 6,200 4,900				16 19	32	55* 42*	28 17

Fig. 1 Laboratory findings of AM-715 treatment

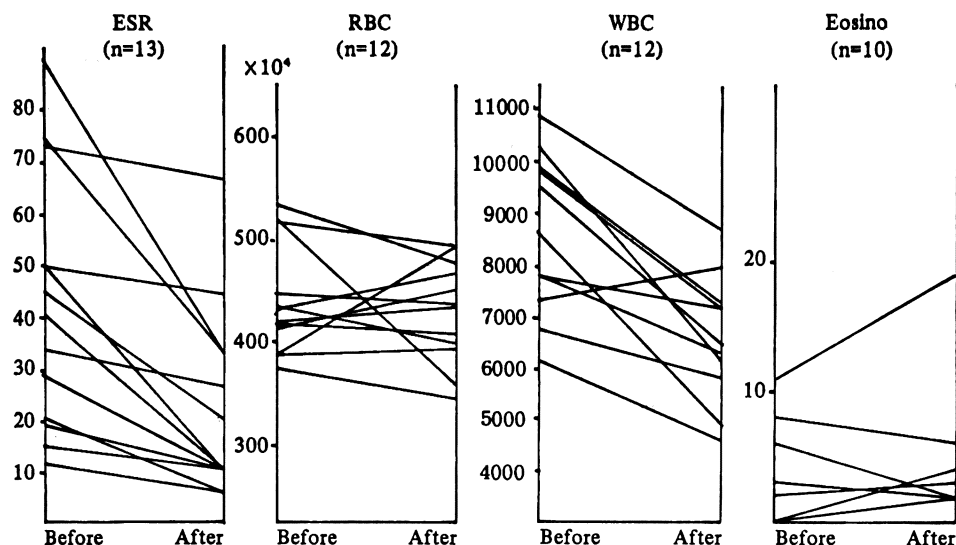
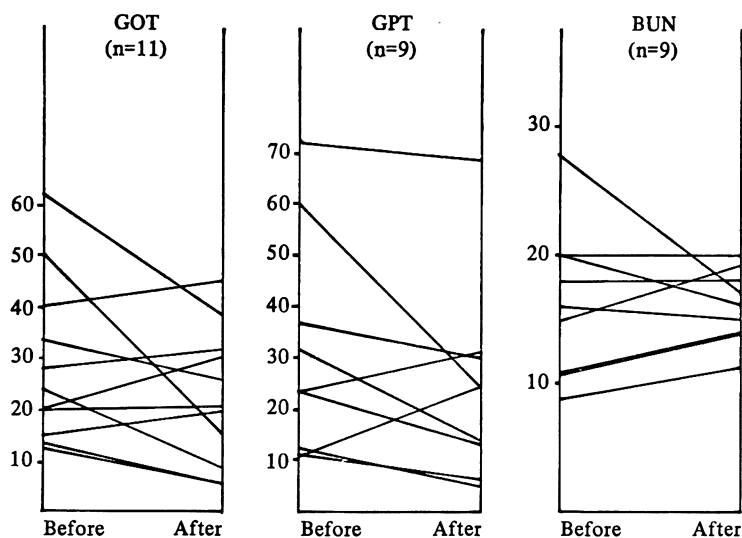


Fig. 2 Laboratory findings of AM-715 treatment



性汎細気管支炎 1 例 (有効 1), 肺炎 2 例 (有効 1, 判定不能 1) であり, 胆道系, 尿路系感染症では胆のう炎 1 例 (有効 1), 急性膀胱炎 3 例 (著効 1, 有効 1, やや有効 1), 急性腎盂腎炎 4 例 (著効 1, 有効 1, やや有効 1, 無効 1) であった。なお症例 10 については本剤投与中にマイコプラズマ抗体価の上昇を認め, マイコプラズマ肺炎と確診されたため判定不能として扱った。

2. 細菌学的効果

本剤の使用前後の細菌学的な検索が行なわれ, 原因菌が推定出来た症例は 7 例あり, そのうち 5 例において菌の消失をみ, 細菌学的にも有効であった。即ち, *Streptococcus pneumoniae* の 2 例は 1 例が消失, 1 例が残存, *E. coli* の 2 例は 1 例が消失, 1 例が残存であったが, *H. influenzae*, *E. cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* の各 1 例はいずれも菌の消失をみた。

3. 副作用

本剤を使用した18例全例において自・他覚的な副作用はみられなかった。

臨床検査値の異常としては症例14において好酸球の増加(11%→19%)がみられたが、本剤の投与前にすでに高値であり、本剤によるものか否かは不明である。また、症例16において貧血(赤血球数 $515 \rightarrow 454 \rightarrow 360 \times 10^4$, ヘモグロビン $15.2 \rightarrow 13.4 \rightarrow 10.3$ g/dl)がみられているが、本症例は血清尿酸値は正常であるが、クレアチニン・クリアランスにおいて 52 ml/min と腎障害を合併しており、本剤が直接影響したか否かは不明である。また、症例17において、本剤投与中に GOT ($21 \rightarrow 49 \rightarrow 30$), GPT ($11 \rightarrow 47 \rightarrow 24$) の一過性の上昇を見たが、継続投与にも拘らず正常化している。本例においては基礎疾患(気管支喘息)に対する薬物の影響も否定出来ない。

他の症例においては検討された範囲内において異常値の出現はみえていない。

総括ならびに考案

すでに述べた通り、AM-715 は従来のナリジクス酸系薬剤に比して抗菌力が強く、より広い抗菌スペクトルを持ち、グラム陽性菌にも抗菌力を有することか特長とされている。従って、従来の同系薬剤には呼吸器系感染症への適応が求められなかったが、今回、10例の呼吸器感染症に本剤を使用し、著効1例、有効5例、やや有効2例、無効1例、判定不能1例の結果を得、判定不能例を除く9例で有効以上6例 66.7%の有効率を得た。このことは急性呼吸器感染症の起炎菌としてはグラム陽性菌の頻度が高い点からみて、本剤の抗菌力に関する基礎成績を裏付ける成績と考えられる。

また、本剤の抗菌力の強さからみて、従来の同系薬剤

に比して投与量においてより少量で効果が期待出来るかであるが、今回、私どもは8例で1日 300 mg, 10例で600 mg 投与を行なった。その結果、300 mg 投与例では、著効3例、有効2例、やや有効1例、無効2例であり、有効以上が5例 62.5%の有効率であり、600 mg 投与例では著効1例、有効5例、やや有効3例、判定不能1例で有効以上6例有効率 66.7%であった。これらの300 mg 投与例と600 mg 投与例においては有効率に明らかな差はみられなかったが、300 mg 投与例において著効例が多かった点は興味深い所である。症例数が少なく、さらに症例を増して検討する必要があるが、従来の同系薬剤の1日投与量(2~3 g)²⁾に比して300~600 mg という少量投与でかなりの臨床効果が期待出来るものと考えられる。

最後に安全性については、本剤投与の18例全例に自覚的な副作用はみられなかったが、3例において臨床検査値上好酸球増多、貧血、GOT、GPT の一過性の上昇がみられた。しかし、この3症例共に本剤以外にもその原因となり得る要因があり、確実に本剤によるものか否かの決定は困難であった。今後、さらに検討を加える必要があるものと考えられる。

以上の結果からみて、本剤は内科領域において、中等症ないしは中等症以下の感染症に使用し得る薬剤であると考えられる。

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) 山本俊幸、岡田和彦、春日井将夫、北浦三郎、松浦伸夫：Pipemidic acid に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 23: 2836~2845, 1975

CLINICAL STUDY ON AM-715

TOSHIYUKI YAMAMOTO, SABURO KITaura, MASAHITO KATO,
HIROHIKO NAGASAKA, KUNIO NANJO, KOZO MORI,
JOICHI KATO and TOSHIHIKO TAKEUCHI

First Department of Internal Medicine
Nagoya City University, School of Medicine

AM-715 was administered to 18 patients who consist of ten cases with respiratory tract infection, one with biliary tract infection and seven with urinary tract infection. The following results were obtained:

1. Clinical response to AM-715 was excellent in 4 cases, good in 7, fair in 4, poor in 2 and unknown in 1. The clinical efficacy rate was 64.7% in 17 cases excluding 1 case with mycoplasma pneumonia ("unknown").
2. Clinical efficacy in groups at daily doses of 300 mg and 600 mg was "excellent" or "good" in 5 out of 8 cases (62.5%) and in 6 out of 9 cases (66.7%), respectively. No significant difference in efficacy was observed between the two groups.
3. No subjective side effect was observed. In 3 cases, there were changes in laboratory findings such as reduced eosinophils, anemia and transient elevation of transaminase. It could not be determined whether these were due to the administration of AM-715 because of the concomitant treatment with other drugs.