

AM-715 の臨床的検討

上田聡一郎・後東 俊博・滝下 佳寛・吉本 幸子
 亀岡 陽子・六浦 聖二・螺良 英郎
 徳島大学医学部第三内科

内科領域で経験した尿路および呼吸器感染症20例に合成抗菌剤 AM-715 を経口投与し、臨床効果、細菌学的効果および副作用と血液、肝、腎機能におよぼす影響について検討した結果、以下の成績を得た。

- 1) 効果判定の対象となった尿路感染症 8 例中総合効果判定で著効 4 例、有効 4 例の成績を得、無効例はなかった。
- 2) 効果判定の対象となった呼吸器感染症 4 例中、著効 1 例、有効 1 例、無効 2 例の結果を得た。
- 3) 投与全症例中効果判定の対象となった12例で著効 5 例 (42%)、有効 5 例 (42%)、無効 2 例 (17%) であり有効率は83%であった。
- 4) 副作用に関しては19例中 2 例 (11%) に上腹部痛、軟便を認めたがいずれも軽度であり投薬続行可能あるいは減量により速やかに改善した。検査所見上、確実に本剤によると思われる検査値の変動はなく、投与前既に存在した肝・腎機能障害や基礎疾患に対して何ら悪影響をおよぼすことはなく安全性に富む薬剤と考えられた。

はじめに

Quinolinecarboxylic acid 誘導体である新しい合成抗菌剤 AM-715 (1-ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid) (Fig. 1) は、幅広い抗菌スペクトラムを示し、特に緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対する抗菌力が強力であることや、nalidixic acid 耐性の大腸菌に対し交叉しないことなどが特長として挙げられる¹⁾。

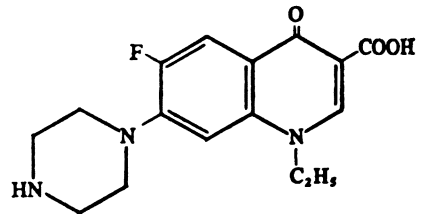
内科領域で経験した尿路感染症例および呼吸器感染症例について本剤の臨床効果を検討した結果を報告する。

対象および方法

対象は徳島大学医学部第三内科の入院患者および外来受診患者のうち感染症状を有する男性 5 例、女性 15 例の計 20 例である (Table 1, 入院 3 例、外来 17 例)。20 例中 9 例は以下の基礎疾患を有している。膠原病 5 例 (RA 2 例, PSS 2 例, PM 1 例)、慢性腎炎 2 例、ネフローゼ症候群 1 例、脳血管障害 1 例。膠原病 5 例のうち 3 例 (症例 3, 4, 5) には副腎皮質ステロイド剤 (prednisolone) が維持療法として 5 mg~7.5 mg/ 日長期にわたり使用されている。

感染症の部位別には、尿路感染症を有するもの 14 例、呼吸器感染症を示したものの 6 例であるが、結果的には前者のうち 6 例、後者のうち 2 例は種々の理由で効果判

Fig. 1 Chemical structures of AM-715



定より除外された。

原因菌の検索は全例に施行し、尿路感染症例からは、*E. coli*, *S. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Proteus* 等が多く検出されたが、呼吸器感染症例においては原因菌を明確にし得た症例は少なかった。

AM-715 の投与はすべて経口的に行い、一日量 200 mg~400 mg を原則として 7 日間投与した。総投与量は最小 1,400 mg から最大 5,600 mg にわたった。

効果の判定は、尿路感染症においては、UTI 薬効評価基準²⁾に従い、著効、有効、無効の 3 段階で判定し、呼吸器感染症については、自覚症状、他覚所見、胸部 X 線所見、細菌学的検査所見を指標として総合的に判断し、急性期の諸症状、所見が 3 日以内に著しく改善したものを著効、これらが 1 週間以内に改善したものを有効とし、それ以外の改善遅延例や不変例、増悪例を無効とし

Table 1 Results of clinical trial with AM-715 (1)

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Underlying diseases	Isolated Organisms (counts/ml)		Dosage (mg/days)	Clinical effects	Side effects
						before	after			
1	N.K.	F	66	Acute simple cystitis	R.A.	<i>E. coli</i>	1×10 ⁴	400×7	+	-
						<i>S. faecalis</i>				
						<i>S. faecalis</i>	1×10 ³			
2	K.K.	F	86	Acute simple cystitis	Cerebrovascular disorder	<i>K. pneumoniae</i>	1×10 ⁵	300×7	+	-
						<i>E. coli</i>				
						<i>S. faecalis</i>	0			
3	S.K.	F	42	Trichomoniasis	Polymyositis	<i>T. vaginalis</i>		400×14	/	epigastralgia soft stool
4	K.Y.	F	42	Acute UTI	Scleroderma	<i>S. epidermidis</i>	1×10 ³	200×7		
						<i>Micrococcus</i>	1×10 ³			
5	M.K.	F	42	Acute UTI	Scleroderma	<i>E. coli</i>	1×10 ³	400×7	/	-
						<i>P. vulgaris</i>				
						<i>S. epidermidis</i>	1×10 ³			
						<i>α-Streptococcus</i>	1×10 ³			
6	K.M.	F	46	Acute simple cystitis		<i>S. epidermidis</i>	1×10 ⁴	400×7	+	-
						-	0			
7	U.K.	F	56	Acute UTI					drop out	
8	K.O.	F	51	Acute simple cystitis		<i>S. aureus</i>	1×10 ⁴	400×7	+	-
						<i>S. aureus</i>	1×10 ³			
9	M.I.	M	62	Acute simple cystitis		<i>E. coli</i>	1×10 ⁷	400×7	+	-
						<i>β-streptococcus</i>				
						<i>S. faecalis</i>	0			
10	S.F.	M	27	Acute UTI	Nephrotic syndrome	-	0	300×7	/	-
11	M.N.	F	30	Acute simple cystitis	Chronic nephritis	<i>S. epidermidis</i>	1×10 ⁴	300×7	+	-
						-	0			
12	S.S.	F	50	Acute simple cystitis	Chronic nephritis	<i>E. coli</i>	1×10 ⁷	300×7	+	-
						<i>E. coli</i>	1×10 ³			
						<i>S. faecalis</i>				
13	M.K.	F	52	Acute UTI		-	0	300×7	/	-

Table 1 Results of clinical trial with AM-715 (2)

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Underlying diseases	Isolated organisms (counts/ml)		Dosage (mg/days)	Clinical effects	Side effects
						before	after			
14	H.T.	F	42	Acute simple cystitis	R.A.	<i>β-Streptococcus</i>	1×10 ⁵	300×7	+	-
						<i>β-Streptococcus</i>	1×10 ³			
15	T.O.	M	26	Pulmonary tuberculosis		<i>M. tuberculosis</i>		400×4	/	-
16	Y.S.	F	46	Bronchiectasis		<i>α-Streptococcus</i>		300×14	-	-
						<i>Neisseria</i>				
17	T.O.	M	56	Chronic bronchitis		<i>α-Streptococcus</i>		400×7	+	-
						<i>Neisseria</i>				
18	K.I.	M	75	Chronic bronchitis		<i>S. aureus</i>		400×7	+	-
						<i>P. morgani</i>				
19	Y.M.	F	57	Chronic bronchitis		<i>α-Streptococcus</i>		400×7	-	-
						<i>Neisseria</i>				
20	M.A.	F	17	Mycoplasma pneumonia				200×7	/	-

† : excellent + : moderate - : poor

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

Case No.	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		p-GOT (KU)		p-GPT (KU)		ALP (KAU)		BUN (mg/dl)		Serum creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	428	418	10.9	11.0	4900	6100	17	12	8	5	9.6	9.2	11.6	15.6	0.7	0.7
2	290	313	9.2	9.5	8200	13900	16	26	5	16	5.1	4.5	10.7	13.7	0.3	0.6
3	428	392	12.4	11.9	6800	6300	39	33	28	24	4.8	4.3	11.9	12.4	0.8	0.7
4	456	-	12.8	-	11800	-	18	-	8	-	4.7	-	18.2	-	0.7	-
5	518	491	12.9	12.6	9100	7700	15	13	9	10	5.7	6.0	11.7	16.7	0.8	0.6
6	435	-	12.1	-	6800	-	16	-	9	-	7.1	-	16.0	-	0.8	-
7	492	-	13.6	-	4800	-	20	-	9	-	4.1	-	11.3	-	0.7	-
8	472	440	9.5	8.9	5900	7700	13	9	2	3	6.1	6.2	8.7	10.2	0.9	0.6
9	516	507	15.3	14.8	6200	6700	11	15	15	15	9.4	8.4	14.4	13.2	0.9	0.6
10	621	591	20.5	19.6	5300	6400	20	15	19	10	5.2	5.3	13.1	8.5	0.7	0.6
11	397	361	12.8	11.5	5100	4700	16	17	6	10	8.1	7.9	25.7	25.4	2.2	1.8
12	430	433	14.0	14.3	7800	7500	49	55	36	41	8.9	9.0	14.3	10.9	0.6	0.9
13	435	425	13.6	13.0	6300	6000	30	31	23	25	10.8	8.8	18.1	18.1	0.8	0.8
14	367	376	9.4	9.6	6900	8400	20	21	10	10	5.8	6.2	11.8	12.5	0.7	0.5
15	496	481	15.1	14.0	14900	10900	13	15	6	8	4.4	4.8	9.5	9.3	0.8	0.9
16	573	532	18.3	17.5	5200	5900	23	21	9	15	7.2	7.0	14.9	16.0	0.7	0.7
17	503	472	15.9	15.1	9100	6700	13	16	12	14	6.5	6.3	17.5	19.1	1.1	1.0
18	399	428	12.4	13.4	10700	9800	37	35	13	26	9.0	8.5	34.6	25.1	1.1	1.1
19	426	420	12.6	12.8	8400	8300	19	17	9	9	4.9	4.9	17.4	13.5	0.6	0.6
20	406	319	11.9	10.6	6200	8300	44	13	23	9	5.2	7.6	9.2	9.6	0.7	0.8

B: before

A: after

た。

副作用に関しては、自・他覚症状、所見に加えて一般血液像、血清 transaminase, BUN, クレアチニンなどについて本剤投与前後で可能な限り検査し、本剤が造血臓器、肝機能、腎機能におよぼす影響をみた。

成 績

尿路感染症：急性尿路感染症を呈した14例 (Table 1 症例1~14) に本剤を投与したが、うち6例は種々の理由で効果判定から除外された (症例3：トリコモナス症, 症例4, 5, 10, 13：感染症状を示したものの尿中菌数がいずれも 1×10^3 cells/ml であり尿路感染症としての確定診断が下し得なかったため, 症例7：投薬後の追跡不能例)。効果判定の対象となった8例はすべて急性単純性膀胱炎例であり効果判定の結果、著効4, 有効4で有効率100%を示した。4例が有効と判定されたのはいずれも尿路感染症状や膿尿は消失、改善したにもかかわらず、本剤投与後の尿中細菌が消失には至らなかったためである。細菌学的には、*E. coli*, *S. epidermidis* はすべて消失したが、*S. aureus*, *S. faecalis* は一部残存した。

呼吸器感染症：呼吸器感染症状を有する6例 (Table 1, 症例15~20) に本剤に投与したが、症例15は後に喀痰中より結核菌が検出されたため、また症例20はマイコプラズマ肺炎と診断されたため効果判定から除外した。効果判定の対象となった4例は気管支拡張症例1例、慢性気管支炎の急性増悪例3例であったが、原因菌の検索において症例18からのみ喀痰中 *S. aureus*, *P. morganii* が検出されたが、他の3例からは常在菌のみ検出された。効果判定の結果、気管支拡張症の症例16と症例19は本剤により何ら改善が認められず無効と判定されたが、症例71および症例18はそれぞれ有効、著効と判定され有効率50%であった。

以上、効果判定の対象となった尿路および呼吸器感染症例12例中著効5例 (42%), 有効5例 (42%), 無効2例 (17%) であり全体としての有効率は83%であった。

副 作 用

投与に伴う自・他覚的な副作用とともに、造血機能、肝・腎機能を中心に本剤投与の影響をみた (Table 1, Table 2)。20例中17例において本剤投与前後での末梢血液検査、肝、

腎機能検査を施行し得た。症状、所見上、症例3、症例4に軽度の上腹部痛、軟便が認められた(副作用出現率11%)。症例3では本剤投与2日目より上腹部痛、軟便を認めたが、いずれも軽度であり継続投与可能、症例4では投与3日目に上腹部痛が出現、400 mg/日から200 mg/日に本剤を減量することにより消失した。検査所見上(Table 2)、症例20に赤血球数の低下を認めたが、他の抗生剤も併用したため本剤によるものとは断定できない。その他、肝・腎機能検査所見上本剤によると考えられる検査値の変動は皆無であった。本剤投与前既に肝機能異常が存在した症例が2例(症例12, 20)、BUN、クレアチニン高値例が2例(症例11, 18)あったが、いずれも本剤投与による増悪は認められていない。また何らかの基礎疾患を有する症例が20例中9例あったが、本剤の投与はこれら基礎疾患に対しても何ら悪影響をおよぼすことはなかった。

考 案

AM-715を内科領域での尿路および呼吸器感染症例20例に投与し、効果判定の対象となった12例中10例に有効性を認め、有効率83%であった。勿論、薬剤の効果を判定する場合、対象症例の年齢、基礎疾患や重症度などの背景因子、投与量や投回数、期間がすべて同一でなくては、同レベルでの厳密な効果判定はできにくいと考えられ、とくに内服製剤の場合、外来通院治療可能な症例に

投与されることが多いため注射用製剤に比して対象となる疾患が比較的軽症なものに限られる結果、高い有効率を示すとも考えられる。今回の検討では、尿路感染症例において100%の有効率を示したが、これも1つの要因として、内科領域で経験する尿路感染症例では単純性のものが殆んどであることが挙げられる。われわれの成績で、最少300 mg/日の投与で効果が得られたことは、本剤の抗菌力の強いことを示唆する。今回われわれが経験した感染症例中には、緑膿菌を原因菌とするものではなく、本剤の特長でもある抗緑膿菌作用を検討することはなかった。

副作用に関して、自覚的に軽度の上腹部痛、軟便が2例に認められた以外、検査所見上においても本剤投与によると断定される検査値の変動は皆無であり、本剤投与前に既に肝機能障害を有していた2例、あるいは腎機能障害を示した2例への投与においてもこれらの増悪はみられず、また20例中9例に認められた基礎疾患に対しても特に影響をおよぼすことはなく安全性の高い薬剤と考えられた

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) 大越正秋、河村信夫：UTI(尿路感染症)薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

CLINICAL EVALUATION OF AM-715

SOICHIRO UEDA, TOSHIHIRO GOTO, YOSHIHIRO TAKISHITA, YUKIKO YOSHIMOTO,
YOKO KAMEOKA, SEIJI MUTSUURA and EIRO TSUBURA

The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University,
School of Medicine Tokushima, Japan

Clinical effectiveness of AM-715, a new quinolinecarboxylic acid derivative, was studied in 20 cases of adult infections. These infections consisted of 14 cases of acute urinary tract infection and 6 cases of acute or chronic respiratory tract infection. AM-715 was given to the patients 200~400 mg/day orally (mostly 300~400 mg/day). Clinical effectiveness was evaluated after the administration for about 7 days. The cumulative efficacy including clinical effect and bacteriological effect was evaluated in 10 out of 12 cases (83%). Excellent result was obtained in 5, good in 5, and poor in 2 cases. Side effects such as epigastralgia and soft stool were noted in 2 cases. However, there was no serious adverse reaction in our study. It is concluded that AM-715 might be effective in rather mild cases of respiratory or urinary tract infections.