

AM-715 に関する基礎的、臨床的研究

松本 慶蔵・鈴木 寛・土橋 賢治・宮崎 昭行・実戸 春美
野口 行雄・渡辺貴和雄
長崎大学熱帯医学研究所内科

Nalidixic acid 類縁化合物の範疇に属する AM-715 に関する基礎的、臨床的研究を行った。呼吸器感染症の病原菌に対する AM-715 の MIC のピーク値はインフルエンザ菌 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、大腸菌 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、肺炎桿菌 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、エンテロバクター 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で、本剤の抗菌力は類縁化合物である PA, PPA, MLX よりも高いものであった。特にインフルエンザ菌に対してはアンピシリンの抗菌力を凌駕していた。臨床例に本剤を 200 mg および 100 mg 投与時の血中ピーク値は 0.28 $\mu\text{g/ml}$ と 0.22 $\mu\text{g/ml}$ であり、尿中回収率は投与後 6 時間までに 14.6% であった。本剤を 200 mg 投与時の喀痰中濃度ピーク値は慢性細気管支炎症例で 0.37 $\mu\text{g/ml}$ 、慢性肺気腫症例で 0.32 $\mu\text{g/ml}$ 、さらに各症例の全喀痰回数中に占める本剤濃度 $\geq 0.1 \mu\text{g/ml}$ の頻度は慢性細気管支炎で 81%、慢性肺気腫で 40% で、本剤の喀痰中移行性がよいことを示唆していた。

臨床的検討は呼吸器感染症 11 例、尿路感染症 10 例の計 21 例に本剤を 100~200 mg, 3~4 回投与することにより行った。呼吸器感染症の有効率は全体で 54.5%、インフルエンザ菌性呼吸器感染症で 57% であったが、慢性気管支炎では 80% と高い有効率を示した。さらに、尿路感染症 10 例では全例が治癒する有効性を示した。副作用は対象とした 21 例中 2 例のみに一過性の GOT, GPT の上昇を認めたにすぎなかった。

以上の成績から、本剤は尿路感染症にとどまらず、慢性気管支炎をはじめとする呼吸器感染症にも有用であると考えられる。

はじめに

この度、キノリンカルボン酸系の合成抗菌剤の範疇にはいる AM-715 (1-Ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid) が杏林製薬において経口薬剤として新たに開発された。そこで、まずはじめに、*in vitro* における抗菌力を、本剤の類縁化合物である nalidixic acid (NA), piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA), miloxacin (MLX) と対比すると共に、本剤のヒトにおける吸収、排泄を検討し、さらに、臨床的に如何なる有用性があるかを呼吸器感染症と尿路感染症を対象疾患として検討し、これらの疾患に対する本剤の臨床的存在意義に関する研究を行った。

1. 研究方法

1. 抗菌力の測定

i) 被検菌

呼吸器感染症の喀痰の喀痰内細菌濃定量培養法により $\geq 10^7/\text{ml}$ に分離された病原性の明確な起炎菌を被検菌とした¹⁾。被検菌種および菌株数はそれぞれインフルエンザ菌 15 株、大腸菌 11 株、肺炎桿菌 27 株、緑膿菌 36 株、

エンテロバクター属 10 株である。

ii) 被検薬剤

本剤の他に对照薬剤として NA, PA, PPA および MLX の 4 剤を用いた。

iii) 感受性測定法

感受性測定法としては最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に基づき、平板希釈法で測定した。菌種別の測定用培地として、インフルエンザ菌には 5% 家兔消化血液寒天培地、その他の細菌にはハートインフュージョン寒天培地を用いた。MIC 測定用の接種菌は、18 時間培養菌液をそれぞれの使用培地 (寒天除) で 10^{-2} 希釈し、1 白金耳接種した。

2. 臨床例における血中、尿中および喀痰中濃度測定法

臨床例における体液中濃度測定用の検体としては血清、尿および喀痰を用いた。検体としての血清は本剤投与前、本剤を食後服用後 1 時間、2 時間、3 時間、5 時間、7 時間、9 時間の各時間で採取し、尿は服用前、服用後から 2 時間、2~4 時間、4~6 時間までの蓄尿により得た。さらに検体としての喀痰は服用前の喀痰と服用後喀出されたすべての喀痰を検体とした。これらすべての検体は本剤の濃度測定まで -20°C で冷凍保存した。採取した検

体のうち、血清および尿は、特別な処理を加えることなく検体としたが、喀痰については次の如き処理を加えた。喀痰5容に対して17%のN-アセチルシスチンを1容の割合に加え、試験管振盪器を用いて喀痰を溶解し、この溶解液を喀痰用検体とした。濃度測定のための標準曲線と希釈系列は血清の場合にはヒト血漿、尿と喀痰の場合には1/15 PBS, pH 7.2 で作成し、測定としては感受性測定用培地(栄研)による薄層カブツ法を用いた。

3. 臨床症例の検討

対象症例の疾患内訳は急性気管支炎1例、慢性気管支炎5例、気管支拡張症2例、慢性細気管支炎2例、肺炎腫1例、急性膀胱炎7例、慢性膀胱炎2例、慢性腎盂腎炎1例の計21例であった。本剤の投与はいずれも食後に行い、その投与量は呼吸器感染症に対してはいずれも1回200mgを1日3回、尿路感染症に対しては1回100~200mgを1日3~4回であった。臨床効果の判定は、自・他覚的症状、所見の改善ならびに起炎菌の消失を重視し、そ

の他臨床検査所見の改善を加味して総合的に行い、その判定段階を著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階に区分した²⁾。

副作用に関する検討としては、自・他覚的症状、所見と共に、血液、尿ならびに肝、腎機能に関する検索を行って判定した。

II. 成績

1. 呼吸器由来病原菌の抗菌剤感受性

i) インフルエンザ菌 (Table 1)

15株のインフルエンザ菌に対する本剤のMIC分布は0.025~0.1 μ g/mlと0.39 μ g/mlの二峰性分布をしているが、被検菌の1株を除き0.1 μ g/ml以下に分布している。本剤のこの抗菌力は同系統の抗菌剤であるNA, PA, PPAおよびMLXよりも2~16倍高く、本菌に対しては最もすぐれた抗菌力を有するABPCよりも高い抗菌力を示している³⁾。なお、本剤に対し0.39 μ g/mlと耐性を示す菌株は、他の比較検討薬剤でもそれぞれ耐性(≥ 12.5

Table 1 MICs against respiratory pathogenic *H. influenzae* (10^6 /ml)

MIC	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
AM-715	4*	2	8		1								
NA				2	11	1						1	
PA					3	7	2	2					1
PPA						1	10	3				1	
MLX				9	4	1				1			

* No. of strains

Table 2 MICs against respiratory pathogenic *E. coli* (10^6 /ml)

MIC	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
AM-715	2*	4	3	2								
NA						2		5	3	1		
PA									1	6	3	1
PPA							11					
MLX				3	7	1						

* No. of strains

Table 3 MICs against respiratory pathogenic *K. pneumoniae* (10^6 /ml)

MIC	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
AM-715		1*	16	8	2								
NA							5	18	2	2			
PA									2	19	4	1	1
PPA							23	2	2				
MLX				19	6	1			1				

* No. of strains

μg/ml) を示していた。

ii) 大腸菌 (Table 2)

11株の感受性分布を MIC でみると、本剤は 0.025~0.2 μg/ml に分布し、他の薬剤の抗菌力との比較は本剤 >MLX>PPA>NA>PA の順であった。

iii) 肺炎桿菌 (Table 3)

27株の肺炎桿菌に対する本剤の MIC 分布は 0.05~0.39 μg/ml にあり、比較検剤 5 剤のうち最も高い抗菌力を示していた。なお、比較検剤の抗菌力の順位はインフルエンザ菌の場合と同様であった。

iv) 緑膿菌 (Table 4)

36株の緑膿菌の本剤に対する感受性分布は MIC0.10~1.56 μg/ml と 6.25~12.5 μg/ml の二峰性分布を示しているが、抗菌力順位では本剤 >MLX⇔PPA>NA>PA となり、緑膿菌に対して最も高い抗菌力を示している。

v) エンテロバクター属 (Table 5)

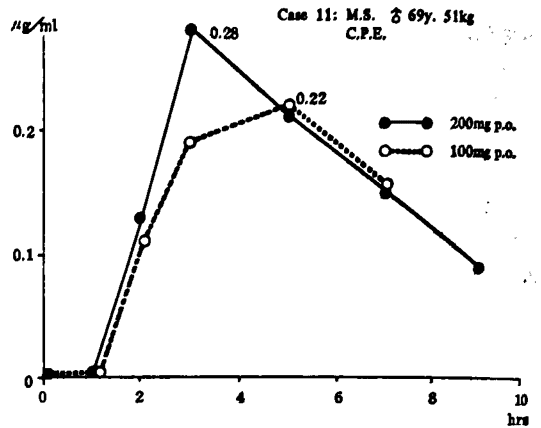
10株のエンテロバクター属の本剤に対する感受性分布は 0.025~0.2 μg/ml と 0.78 μg/ml にあるが、被検菌の 90% が 0.20 μg/ml 以下に分布しており、他の比較薬剤よりも本菌に対してすぐれた抗菌力を有していることを示している。

2. 臨床例における体液中濃度

i) 血中および尿中濃度

69歳の肺炎腫症例に本剤 100 mg と 200 mg をそれぞれ

Fig. 1 Serum levels of AM-715



れ別日に朝食後投与し、経時的に血中濃度を測定した成績を Fig. 1 に示した。血中ピーク値は 200 mg 服用時では服用後 3 時間で 0.28 μg/ml, 100 mg 服用時では服用後 5 時間で 0.22 μg/ml でピーク以後の本剤の減衰曲線では同一傾向を示していた。つぎに Fig. 2 に示す 66 歳の慢性細気管支炎症例に食後本剤を 100 mg 投与時の血中濃度は、経時的に血中濃度を測定した範囲内では、その最終時間である 7 時間目にピーク値 0.21 μg/ml を示した。さらに本症例における尿中回収率は 6 時間で 14.6% と低いものであった。

Table 4 MICs against respiratory pathogenic *P. aeruginosa* (10⁶/ml)

MIC	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AM-715		3*	3	15	11	2		1	1				
NA								1	1	5	11	15	3
PA									1	2	3	5	25
PPA						3	5	13	13		2		
MLX					1	1	5	17	10			2	

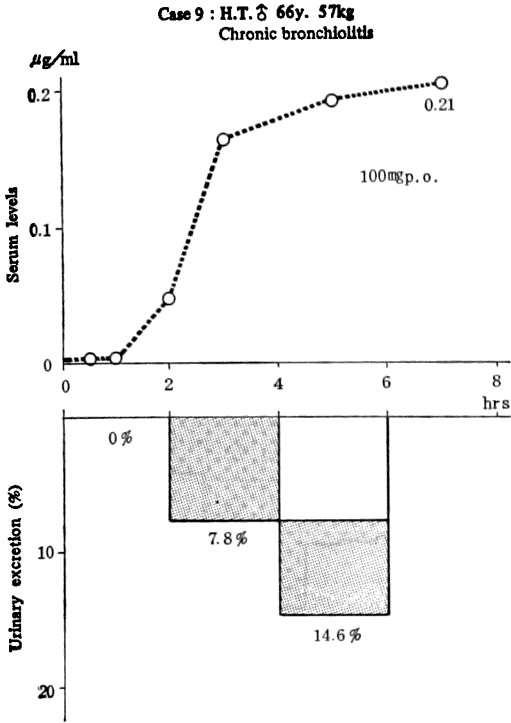
* No. of strains

Table 5 MICs against respiratory pathogenic *Enterobacter* sp. (10⁶/ml)

MIC	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
AM-715	2*	1	5	1		1							
NA						1		1	2	2	2	1	1
PA										3	2	3	2
PPA						1	6	1	1		1		
MLX				1	5	1	1		1	1			

* No. of strains

Fig. 2 Serum levels and urinary excretion of AM-715



ii) 喀痰中濃度

慢性細気管支炎症例 (Fig.3) と慢性肺気腫症例 (Fig.4) に本剤を 200 mg×3 回/日, それぞれ 6 日間と 9 日間投与中に喀出されたすべての喀痰について, 本剤の濃度を測定した。喀痰中ピーク値は慢性細気管支炎では 5 日目に 0.37 µg/ml, 慢性肺気腫症例では 3 日目に 0.32 µg/ml であった。両症例共喀痰内濃度日内推移は 1 日のうちの第 3 回服用時に高い傾向を示したが, 同時刻喀出痰内薬剤濃度にも最大 0.25 µg/ml の差がみられ, 病巣における薬剤の喀痰移行濃度が異なることが示唆された。さらに, Fig.4 に示すように, 本剤投与終了翌日には喀痰中に薬剤は検出されず, 本剤の蓄積傾向がないことが示された。

つぎに, 一定濃度以上の薬剤がいかなる頻度で喀痰中に存在するかを検討した。本剤投与期間中に喀出された喀痰回数は慢性細気管支炎 68 回, 慢性肺気腫 50 回であったが, このうち喀痰内薬剤濃度が ≥ 0.1 µg/ml の回数は慢性細気管支炎で 55 回 (81%), 慢性肺気腫で 20 回 (40%), ≥ 0.2 µg/ml の回数は慢性細気管支炎で 21 回 (31%), 慢性肺気腫で 3 回 (6%) と, 慢性細気管支炎で薬剤移行性が高い傾向を示した。これらの喀痰中薬剤移行頻度と抗菌力を測定した被検菌に対する本剤の MIC との関連をみると, 本剤はインフルエンザ菌, ついで大腸菌, エンテ

Fig. 3 Sputum levels of AM-715

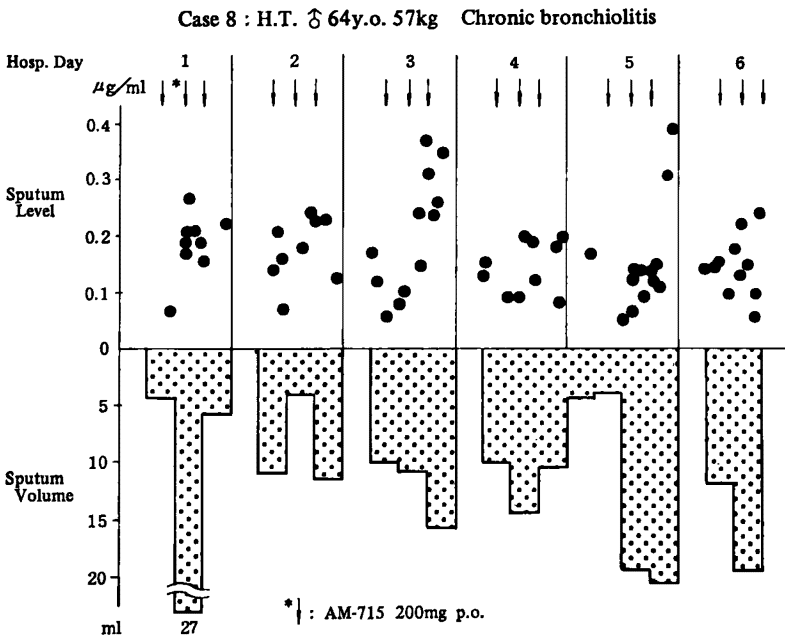
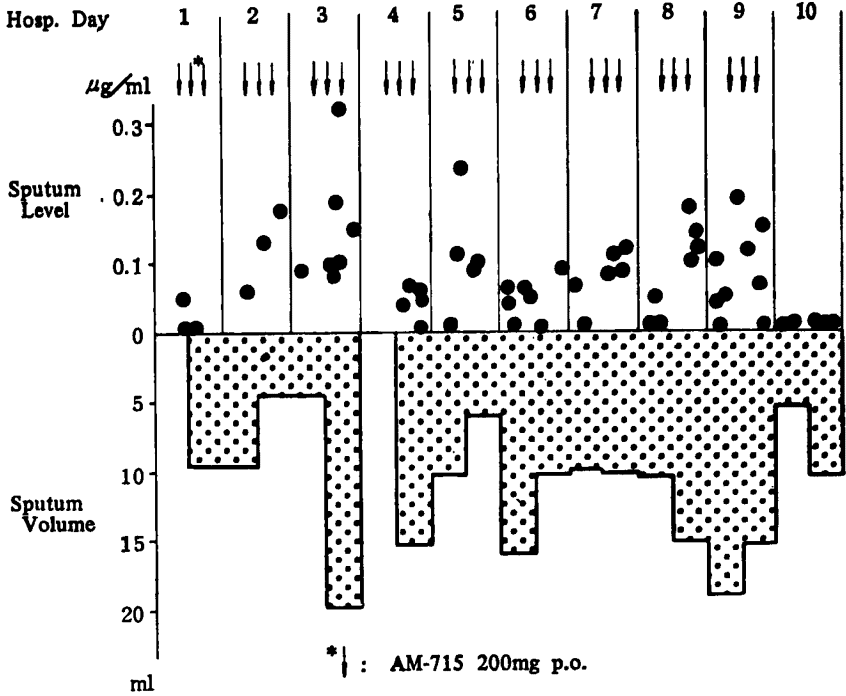


Fig. 4 Sputum levels of AM-715

Case 11: M.S. ♂ 69y. 51kg C.P.E.



ロバクター、肺炎桿菌に起因する呼吸器感染症において臨床的有効性を期待し得るが、緑膿菌に対しては有効性が期待しがたいと推定される。

3. 臨床例における検討

本剤の臨床検討成績は Table 6, 7 に一括して示しているが、Table 6, 7 の症例 No. は共通のものである。

i) 呼吸器感染症

a. 急性気管支炎

症例 No. 1 の急性気管支炎症例は起炎菌不明であったが、本剤を 5 日間投与することにより、発熱、喀痰等の臨床症状の改善をきたしたので、本剤の臨床効果を有効と判定した。

b. 慢性気管支炎

5 症例の慢性気管支炎の急性増悪時の起炎菌は、インフルエンザ菌 4 例、肺炎球菌 1 例であったが、インフルエンザ菌が起炎菌であった症例の臨床効果はいずれも著効ないし有効であった。しかし肺炎球菌による急性増悪の例に対する本剤の臨床効果は無効であった。

c. 気管支拡張症

数珠状気管支拡張症 2 例の急性増悪の起炎菌は、1 例がインフルエンザ菌、1 例が緑膿菌であった。インフルエンザ菌による症例では本剤の投与後インフルエンザ菌

の消失をきたしたが、その他の症状、所見の明らかな改善がみられず、本剤の臨床効果をやや有効と判定した。さらに、緑膿菌による急性増悪症例では、起炎菌が消失せず、かつ臨床症状や所見の改善がみられず、臨床効果を無効と判定した。

d. 慢性細気管支炎

インフルエンザ菌により急性増悪を惹きおこされた慢性細気管支炎 2 症例はいずれも起炎菌の消失とその他の臨床的改善がみられず、本剤の臨床効果を無効と判定した。

e. 肺気腫

Burrow の B 型に属する慢性肺気腫症例の急性増悪は、起炎菌不明であったが、本剤の投与により速やかに改善がみられ、有効と判定した。

ii) 尿路感染症

a. 急性膀胱炎

7 例の急性膀胱炎の起炎菌内訳は大腸菌 5 例、 γ -連鎖球菌 1 例、未同定のグラム陽性球菌 1 例であった。本剤 100~200 mg \times 2~4 回/日投与時の臨床効果をみると、4~5 日の投与期間でいずれも有効の成績であった。

b. 慢性膀胱炎

緑膿菌あるいはプロテウス・レットグリーにより惹きお

Table 6 Therapeutic results of AM-715

No.	Name	Age Sex	B.W. (Kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Dosage	Clinical effect	Side effect
1	M.A.	48 M	62	Acute bronchitis	None	Unknown	200mg×3 5 days	Good	None
2	F.M.	64 F	54	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml→(-)	200mg×3 7 days	Excellent	None
3	T.Y.	72 M	58	"	Hypertension	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml→(-)	200mg×3 5 days	Good	None
4	E.K.	66 F	50	"	"	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml→(-)	200mg×3 7 days	Good	None
5	Y.N.	69 F	38	"	CAS	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml→(-)	200mg×3 7 days	Good	None
6	H.O.	76 F	43	"	AF	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml→10 ⁶ /ml	200mg×3 5 days	Fair	None
7	S.M.	44 F	54	Bronchiectasis	RA	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml→10 ⁷ /ml	200mg×3 8 days	Poor	None
8	H.T.	68 M	62	"	None	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml→(-)	200mg×3 7 days	Fair	None
9	H.T.	66 M	57	Chr. bronchiolitis	None	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml→10 ⁸ /ml	200mg×3 5 days	Poor	None
10	K.M.	80 F	33	"	None	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml→ 5×10 ⁶ /ml	200mg×3 7 days	Good	None
11	M.S.	69 M	51	Emphysema	None	Unknown	200mg×3 9 days	Good	None
12	M.K.	79 F	31	Acute cystitis	Emphysema	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml→(-)	200mg×2 5 days	Good	GOT 45 GPT 31
13	M.I.	69 F	54	"	DM hypertension	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml→(-)	200mg×3 5 days	Good	None
14	H.O.	69 F	43	"	AF Chr. bronchitis	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml→(-)	200mg×3 5 days	Good	None
15	S.H.	78 F	47	"	Chr. nephritis	<i>γ-Streptococcus</i> 10 ⁷ /ml→(-)	200mg×3 4 days	Good	None
16	K.Y.	75 F	48	"	Hypertension	GPB 10 ⁵ /ml→(-)	200mg×3 5 days	Good	None
17	K.T.	55 F	58	"	None	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml→(-)	200mg×4 5 days	Good	GOT ↑ GPT ↑
18	K.Y.	57 F	55	"	None	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml→(-)	200mg×4 5 days	Good	None
19	S.Y.	78 F	48	Chronic cystitis	Hypertension	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml→(-) MIC: 0.78	200mg×4 5 days	Good	None
20	T.H.	76 M	56	"	Apoplexy	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁷ /ml→(-)	200mg×4 5 days	Good	None
21	Y.I.	67 F	45	Chronic pyelonephritis	Chronic renal insufficiency	<i>P. morgani</i> 10 ⁶ /ml→(-) MIC: 0.2	100mg×4 5 days	Good	None

こされた慢性膀胱炎の急性増悪の各1例は、本剤を200mg×4回/日、5日間投与することにより、起炎菌の消失と共に臨床症状の改善がみられ、本剤の臨床効果を有効と判定した。

c. 慢性腎盂腎炎

クレアチン・クリアランス値が42ml/日の慢性腎盂腎炎の症例が、プロテウス・モルガニにより急性増悪をきたした。そこで、本剤を100mg×4回/日、5日間投与したところ、尿中の菌の消失と共に臨床症状の改善がみ

られたので、本剤の臨床効果を有効と判定した。

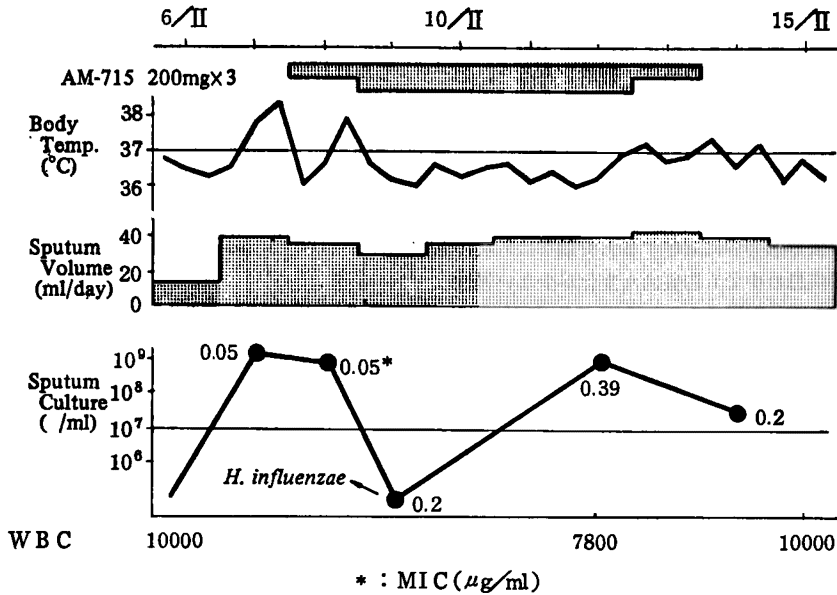
iii) インフルエンザ菌性呼吸器感染症と臨床効果
本菌による呼吸器感染症は慢性気管支炎4例、気管支拡張症1例、慢性細気管支炎2例の計7例で、本剤の投与量は200mg×3回/日、投与期間は5~7日間、臨床効果は著効1例、有効3例、やや有効1例、無効2例であった。各呼吸器疾患と本剤の臨床効果の関連をみると、慢性気管支炎の4例は著効ないし有効、気管支拡張症の1例はやや有効、慢性細気管支炎の2例は無効と、呼吸

Table 7 Laboratory findings

Case No.	Proteinuria		RBC ($\times 10^4$)		WBC		ESR (1hr)		CRP		GOT		GPT		AI - p		BUN		Creatinine	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	(-)	(-)	531	524	11700	6400	9	10	(+)	(-)	16	18	22	16	179	166	14	12	0.6	0.8
2	(-)	(-)	410	365	5000	5900	27	21	(-)	(-)	18	16	7	4	174	149	13	12	0.6	0.7
3	(-)	(-)	497	450	4700	5600	30	36	(+)	(-)	22	20	14	12	6.5	5.0	14	15.5	1.0	1.0
4	(-)	(-)	421	460	4800	5800	81	44	(±)	(-)	20	22	10	10	6.4	6.8	14	15.5	0.9	1.2
5	(-)	(-)	432	421	6400	4400	12	5	(+)	(-)	14	13	9	10	261	264	18	22	0.6	0.5
6	(+)	(-)	482	478	4500	4300	18	10	3(+)	(±)	17	22	12	12	8.7	9.0	18	14	1.0	1.0
7	(-)	(-)	434	400	7000	6900	121	140	(±)	(±)	14	18	7	6	150	127	10	12	0.4	0.6
8			493	492	4950	5700					43	41	49	42	234	224	19	21	0.9	0.8
9	(-)	(-)	495	479	10000	7800	70	110	(+)	4(+)	15	13	5	9	149	132	15	12	0.9	0.8
10	(-)	(-)	380	386	7800	9800	126	115	(+)	2(+)	20	24	9	10	129	124	18	21	0.7	0.6
11	(-)	(-)	418	405	6400	8900	11	11	2(+)	(-)	26	14	13	7	208	135	32	20	1.5	1.1
12	(+)	(-)	378	356	5600	5900	25	20	(-)	(-)	29	32	15	22	147	218	17	23	0.4	0.5
13	(±)	(-)	450	430	7100	6800	40	20	(-)	(-)	17	26	14	17	4.5	5.0	17	15	1.0	0.9
14	(-)	(-)	482	478	4500	4300	18	16	3(+)	(±)	17	22	12	12		9.0	18	14	1.0	1.0
15	(+)	(+)	362	374	7000	5200	27	27	(+)	(-)	28	20	19	14	4.0	3.8	19.3	20.5	1.2	1.1
16	(-)	(-)	414	419	4500	4200	54	31	(-)	(-)	28	36	18	32	5.0	7.6	17	24.5	1.1	1.2
17			453	445	9700	7500					31	59	36	56	9.8	11.1	17	17	0.7	0.68
18			389	408	6800	6000					12	15	6	7	5.3	5.9	11	7	0.76	0.64
19			446	342	6400	5800					14	23	11	14	13.2	14.8	10	14	1.3	1.0
20			390	392	4700	5400					19	15	13	11	6.8	8.4	25	23	1.1	0.9
21			337	341	13600	8000					16	12	11	9	13.5	15.0	27	27	2.9	1.3

B.: Before A.: After

Fig. 5 Case 9: H.T. ♂ 66y. 57kg Chronic bronchiolitis



器疾患の種類と本剤の臨床効果が極めて相関した成績を呈した。

症例 No. 9, H.T. 慢性細気管支炎

5年前より慢性細気管支炎の診断のもとに入院加療中であったが、急性増悪を頻繁に繰り返していた。今回は2~3日前より喀痰量と膿性度の増加がみられ、さらに発熱をきたし、喀痰中からインフルエンザ菌が 10^9 cells/mlに検出された。そこで、本剤による治療を開始した(Fig. 5)。本剤投与後体温は正常化し、喀痰膿性度の改善傾向もみられたが、その後喀痰量の増加と微熱がみられるようになったために、本剤の臨床効果を無効と判定した。この無効症例の検索を行ったところ、その原因は起炎菌であるインフルエンザ菌に対する本剤のMICが本剤投与中に $0.05 \mu\text{g/ml}$ から $0.39 \mu\text{g/ml}$ となり、耐性化したためであった。

iv) 呼吸器感染症におけるAM-715の有効率

急性気管支炎1例、慢性気管支炎5例、気管支拡張症2例、慢性細気管支炎2例、肺気腫1例の計11例の呼吸器感染症における臨床効果の内訳は、著効1例、有効5例、やや有効2例、無効3例で、その有効率は54.5%であった。しかし慢性気管支炎に限定して本剤の有効率をみると、慢性気管支炎5例中著効1例、有効3例、やや有効1例で、その有効率は80%であった。

v) 尿路感染症におけるAM-715の有効率

急性膀胱炎7例、慢性膀胱炎2例、慢性腎盂腎炎1例

の計10例の尿路感染症における臨床効果はいずれも有効で、その有効率は100%とすぐれたものであった。

vi) 副作用

本剤使用前後の諸検査成績をTable 6に示した。副作用として重篤なものはみられず、GOT, GPTの軽度上昇が症例No.12 (GOT 29→45→32, GPT 15→31→22)と症例No. 17 (GOT 31→59→32, GPT 36→56→31)の2症例にみられたのみであった。これらのトランスアミナーゼの異常は投薬終了後1週間て正常に復する可逆性の変化であった。

III. 考 察

呼吸器感染症の主要病原菌を被検菌として、本剤の*in vitro*における抗菌力を類縁化合物であるNA, PA, PPA, MLXの抗菌力と対比してみると、本剤の抗菌力は最も高いものであった。つぎに、本剤の抗菌力をキノリン系以外の抗生物質と対比してみると、インフルエンザ菌では現存の抗生物質の中で最も高い抗菌力を有するpiperacillinに³⁾、大腸菌に対してはcefotaxim (CTX), cefotiam (CTM)に匹敵する抗菌力を³⁾、肺炎桿菌に対してはCTX, CTMには劣るがcefazolin (CEZ)にまさる抗菌力を³⁾、緑膿菌に対してはアミノ配糖体系抗生物質に、エンテロバクターに対してはCTXに匹敵するすぐれた抗菌力を示している³⁾。本剤はこのようにすぐれた抗菌力を有しているが、本剤投与時における臨床上の隘路は

他のキノリン系抗菌剤と同様に⁸⁾⁹⁾¹⁷⁾、投与薬剤が経口剤であることとその吸収が低いことである。さらに、毒性の点から投与量の上限があり、投与量を容易に増加させることが出来ないことである。そこで、臨床例に本剤の100~200 mgを投与し、その吸収、排泄をみると、血中のピーク値は0.22~0.28 $\mu\text{g/ml}$ 、尿中排泄率は投与後6時間までで14.6%であった。これらの体液中濃度で、本剤が臨床的に有用性があるか否かを検討したところ、対象とした呼吸器感染症全体では54.5%の有効率、インフルエンザ菌性呼吸器感染症に限定すると有効率は57%。さらに、呼吸器疾患の中でも器質的な変化が少ない慢性呼吸器感染症で本剤の有用性をみると、その有効率は80%と高いものであった。

そこで、本剤200 mg \times 3回/日投与時の喀痰中濃度をみると、ピーク値は0.37 $\mu\text{g/ml}$ 、投与期間中における全喀痰中にしめる本剤濃度 \geq 0.1 $\mu\text{g/ml}$ の頻度は40~81%と、血中濃度に比して極めて高い移行性を示した。本剤の血中濃度に対する喀痰中への移行率は検討しなかったが、その移行率は、移行率が高いとされているクロラムフェニコールあるいはテトラサイクリン⁸⁾よりも高いであろうことが示唆された。以上のことから、呼吸器感染症における本剤の有効性は、血中濃度が低くとも、喀痰中への高い移行性と抗菌力の強さにより発揮されていると考えられる。さらに、呼吸器感染症における本剤の有効性は、器質的な変化が存在すると考えられる気管支拡張症、慢性細気管支炎よりも、器質的な変化がないあるいは軽度であると推察される慢性気管支炎で高かった。したがって、本剤の呼吸器感染症における適応は軽症ないし中等症の疾患であると考えられる。

つぎに、尿路感染症における本剤の有効性をみると、その有効率は極めて高いものであった。これは呼吸器感染症の場合と同様に、尿中への排泄率が低くとも、抗菌力が強いために起炎菌を消失させ、臨床的治癒に至ったものと考ええる。

本剤の臨床応用上の注意点は、気管支拡張症のインフ

ルエンザ菌による急性増悪の臨床経過で示した様に、容易に耐性化しやすい可能性を有していることである。易耐性化の傾向はNAについても示唆されているが⁹⁾、本剤が易耐性化の性状を有するか否かについては今後検討しなければならない。

さらに、今後の課題として、今回の投与量の上限であった200 mg \times 3回/日以上での投与量での副作用を検討しつつ、投与量の増大による本剤の臨床的適応の拡大を検討しなければならないと考える。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 喀痰内細菌叢定量培養法— $\geq 10^7$ /mlの意義—. 日胸疾患誌 16: 77~89, 1978
- 2) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: Cephatrizine に関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌性呼吸器感染症を中心に—. Chemotherapy 24: 1800~1807, 1976
- 3) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 鈴木 寛, 野口行雄, 永武 毅: インフルエンザ菌の抗生物質感受性(PC耐性菌の出現)と血清型別および保存法と輸送. Chemotherapy 26: 167~174, 1978
- 4) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 井手政利, 永武 毅, 玉置公俊, 田口幹雄, 渡辺貴和雄, 土橋賢治, 木村久男: Cefotaxime に関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 28 (S-1): 436~446, 1980
- 5) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山絃一, 西岡きよ, 中村隆: Piromidic acid に関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 19: 437~442, 1971
- 6) 松本慶蔵, 他: Pipemidic acid (PPA) の基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 23: 2777~2787, 1975
- 7) 松本慶蔵, 玉置公俊, 鈴木 寛, 野口行雄, 宇塚良夫, 羅 土易, 宍戸春美, 井手政利, 永武 毅, 渡辺貴和雄: AB-206 の基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 26 (S-4): 320~325, 1978
- 8) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA: Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. Chemotherapy 4: 73~78, 1976

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AM-715

KEIZO MATSUMOTO, HIROSHI SUZUKI, KENJI TSUCHIHASHI, AKIYUKI MIYAZAKI,
HARUMI SHISHIDO, YUKIO NOGUCHI and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Laboratory and clinical studies on AM-715, a new nalidixic acid analogue, were performed and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity of AM-715 against respiratory pathogenic isolates from sputum was assayed. The peak values of MIC were as follows: 0.1 $\mu\text{g/ml}$ against *Haemphilus influenzae*, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ against *E. coli*, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ against *Klebsiella pneumoniae*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ against *Pseudomonas aeruginosa* and 0.1 $\mu\text{g/ml}$ against *Enterobacter* sp.. These MIC values were superior to those of PA, PPA and MLX. Especially antibacterial activity of AM-715 against *H. influenzae* was higher than that of ampicillin.

2. As the results of the administration to a patient with doses of 200 mg and 100 mg, the peak levels of AM-715 in serum were 0.28 $\mu\text{g/ml}$ and 0.22 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The urinary recovery rate was 14.6% within 6 hours in these patients.

3. As the results of experimental administration to one patient with CPE and another one with chronic bronchiolitis at the dose of 200 mg of AM-715, peak levels of AM-715 in sputum were 0.37 $\mu\text{g/ml}$ and 0.32 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

4. Above 2 cases were treated with daily dose of AM-715 of 600 mg for 6~9 days, and the concentrations of AM-715 in sputum excreted in whole periods were assayed. The frequency of higher levels than 0.1 $\mu\text{g/ml}$ was 81% in the patients with CPE and 40% in the patients with chronic bronchiolitis, respectively.

5. Eleven cases of respiratory tract infections (RTI) and 10 cases of urinary tract infections (UTI) were treated at daily doses of AM-715 of 300~800 mg tid.. Clinical efficacy rate was 57% in RTI caused by *H. influenzae* and 80% in chronic bronchitis. Total efficacy rate was 45% for RTI and 100% for UTI.

6. Slight elevation of GOT and GPT was observed in 2 cases out of 21 cases.

It was concluded that AM-715 was an useful synthetic oral antibacterial agent for the treatment not only of UTI but also of RTI.