

## AM-715 に関する基礎的・臨床的研究

重野 芳輝・長沢 正夫・古賀 宏延・後藤 純・福田 義昭  
 渡辺 謙一・田中 光・張 景弘・伊藤 直美・藤田 紀代  
 仲宗根恵俊・岩崎 博圓・泉川 欣一・広田 正毅・中富 昌夫  
 那須 勝・齋藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第2内科学教室

山口 恵三・北島 幸子・林 愛・餅田 親子

長崎大学医学部付属病院中央検査部

キノリン系抗菌剤 AM-715 についての基礎的・臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1) 抗菌力：最近の臨床材料から分離されたグラム陰性桿菌 564 株について、AM-715 と nalidixic acid (NA) の最小発育阻止濃度 (MIC) を求め両者を比較した。いずれも 4～7 管程度に AM-715 が優れており、かつ高度耐性菌も認められなかった。また *Mycoplasma pneumoniae* 標準株 2 株 (FH, MaC) および臨床材料から分離された 5 株に対する本剤の MIC はいずれも 5～10  $\mu\text{g/ml}$  であった。

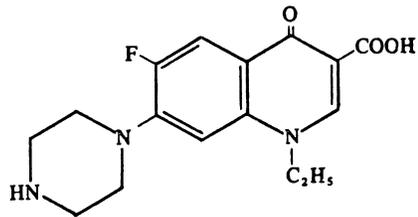
2) 慢性気道感染症における血中および喀痰内移行濃度：腎機能に著変をみない慢性気管支炎 2 症例に、本剤 200 mg を朝食後経口投与した場合の血中濃度は、それぞれ投与後 2～4 時間目に最高値 1.27～1.40  $\mu\text{g/ml}$  を示し、6 時間目でも 0.5～0.7  $\mu\text{g/ml}$  を示した。また喀痰内移行濃度の最高値は、それぞれ投与後 3～4 時間目に 0.97  $\mu\text{g/ml}$  および 4～5 時間目に 0.56  $\mu\text{g/ml}$  で、血中濃度より 1～2 時間おくれる成績であった。

3) 臨床成績：呼吸器感染症 18 例 (急性気管支炎 1 例、肺炎 5 例、気管支拡張症 4 例、慢性気管支炎 6 例、その他 2 例) に本剤 1 日 600 mg 分 3 (総投与量 3.0～12.6 g) 経口投与した場合の臨床効果は、有効 7 例、やや有効 8 例、無効 1 例、判定不能 2 例で有効率は 43.8% であった。本剤投与中副作用として、フラフラ感を訴えた者 1 例、GOT および GPT の一過性の上昇が 1 例に認められた。

## はじめに

AM-715 は、1977 年杏林製薬株式会社研究所で開発された経口用キノリン系抗菌剤で、Fig. 1 に示す構造をもち、6 位にフッ素と 7 位にピペラジンを有することが特徴である。その抗菌域は緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して強い抗菌活性を示し、これらの菌に対しては、GM, ABPC や CBPC より強い抗菌活性を示し、一部の NA 耐性菌に対しても抗菌活性を示す。またグラム陽性菌に対してもかなりの抗菌力を示すとされている。今回私達は、各種の臨床材料分離グラム陰性桿菌に対する本剤の抗菌力を、従来から広く使用されている nalidixic acid と比較し、さらに *Mycoplasma pneumoniae* に対しては標準株 2 株と臨床分離株 5 株の計 7 株に対する抗菌力を、EM, JM, TC, DOXY, ABPC と比較した。また 2 例の慢性気道感染症例に投与した後の血中濃度と喀痰内移行濃度を測定し、さらに呼吸器感染症 18 例に投与した場合の臨床効果および副作用を検討したので、その成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of AM-715



## I. 基礎的検討

## 1. 抗菌力

実験方法：長崎大学医学部付属病院検査部において各種の臨床材料から最近分離されたグラム陰性桿菌 564 株 (*Escherichia coli* 54, *Citrobacter freundii* 54, *Klebsiella aerogenes* 54, *Enterobacter cloacae* 52, *Enterobacter aerogenes* 54, *Serratia marcescens* 54, *Proteus vulgaris* 54, *Proteus mirabilis* 54, *Proteus rettgeri* 27, *Proteus*

*inconstans* 27, *Morganella morganii* 26, *Pseudomonas aeruginosa* 54) について、日本化学療法学会規定の方法に従って AM-715 と NA の MIC を測定し両者を比較した。薬剤の培地含有濃度は 100 µg/ml から 2 倍希釈して 10 系列を作製し、接種菌量は  $10^6$  cells/ml を使用して多目的アパラーツ (武藤化学) にて接種し、37°C, 18~20 時間培養後判定した。

マイコプラズマについては、*Mycoplasma pneumoniae* 標準株 2 株 (FH, MaC) および臨床分離株 5 の計 7 株について PPLO broth 培地を用い、薬剤の培地含有濃度は 100, 50, 25, 10, 5, 2.5, 1.0, 0.5, 0.25, 0.12, 0.06, 0.03, 0.015, 0.0075 µg/ml の 14 系列を用い、小シャーレにそれぞれ 3 ml を流し固めた。この上に菌浮遊液 0.1 ml を滴下し、十分に coating して約 30 分室温乾燥した後、37°C にて 7~10 日間培養後、光学顕微鏡 (40 倍) にてコロニーの有無を鏡検し、完全に発育が阻止された薬剤最小濃度をもって MIC とした。AM-715 のほか EM, JM, TC, DOXY, ABPC の MIC を測定し比較検討した。

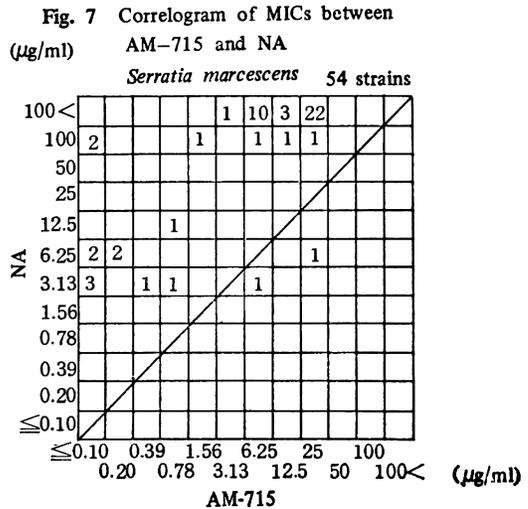
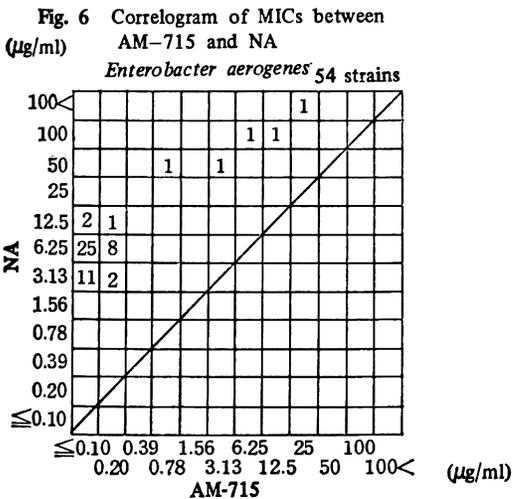
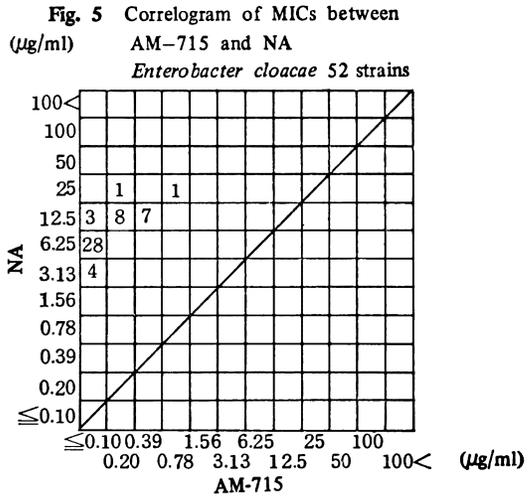
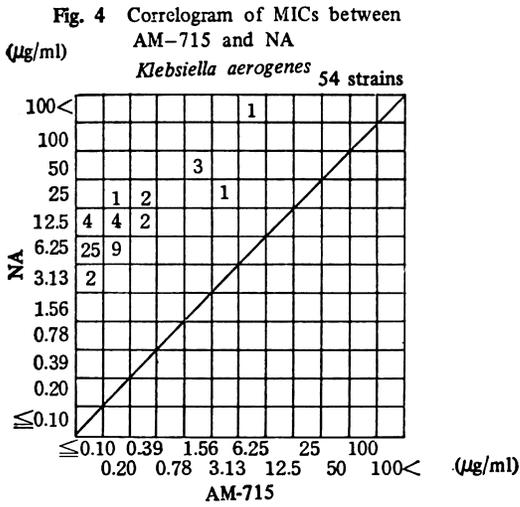
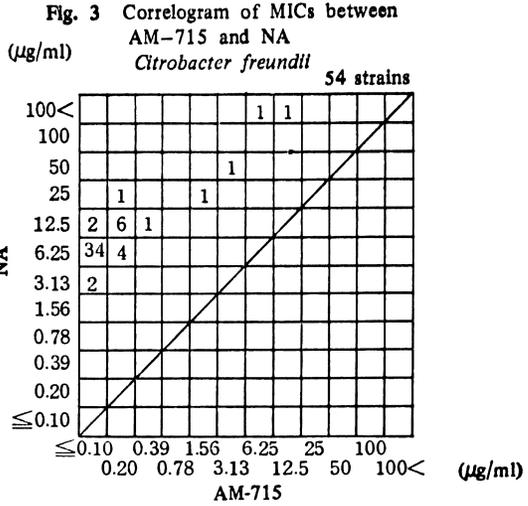
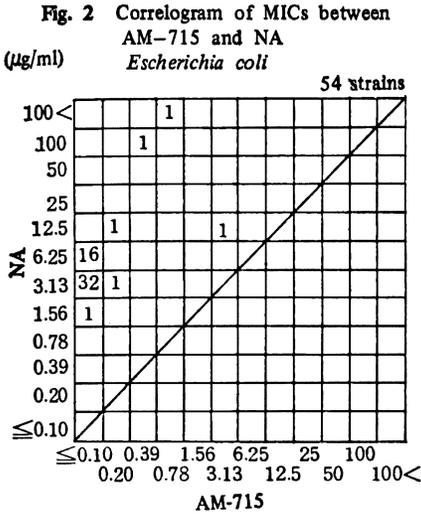
成績：臨床分離株に対する MIC 測定成績を Table 1 に示した。AM-715 は NA に比較して、検討したすべてのグラム陰性桿菌において、全般に 4~7 管程度低い MIC を示した。特に *E. coli*, *K.aerogenes*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *M. morganii* においては 0.1 µg/ml 以下に MIC のピークがあり、その他 *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *P. aeruginosa* においても 1.56~6.25 µg/ml に MIC のピークを有し、大部分が 6.25 µg/ml 以下にあり、*S. marcescens* においてもピークは 25 µg/ml ながら 0.1 以下から 25 µg/ml までの範囲に広く分布していた。また Fig. 2~Fig. 13 に各菌種に対する AM-715 と NA の相関を示した。比較したすべてのグラム陰性桿菌において明らかに AM-715 が優れた結果を示した。

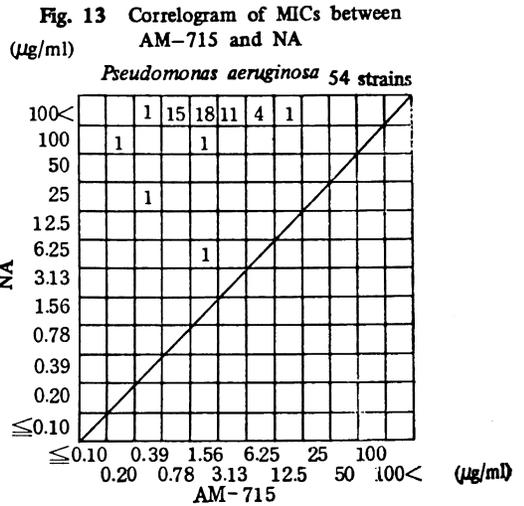
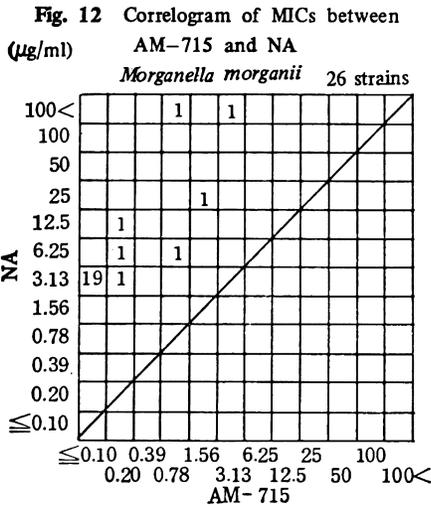
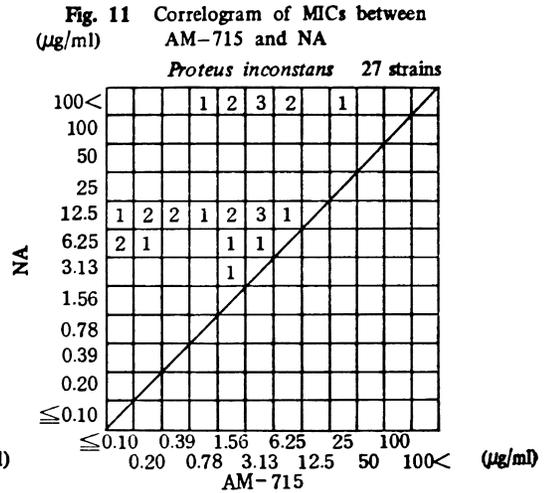
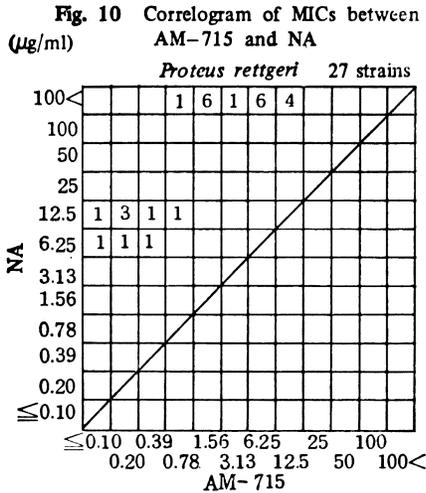
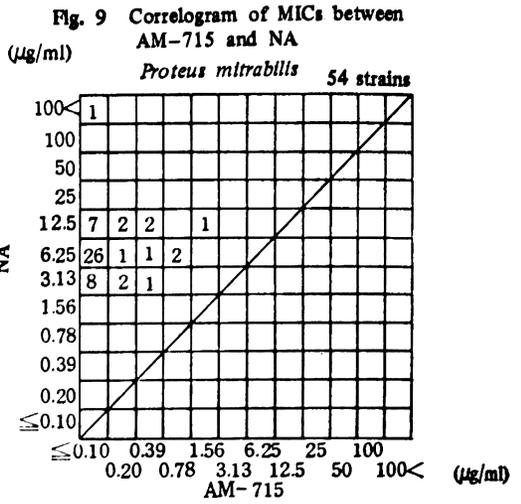
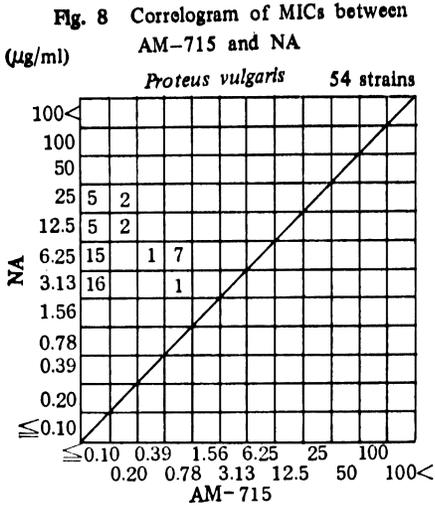
Table 2 に示したごとく、*Mycoplasma pneumoniae* においては、測定した 7 株に対する AM-715 の MIC はいずれも 5~10 µg/ml であった。EM ではいずれも 0.015 µg/ml 以下、JM では 0.03~0.12 µg/ml、TC および DO

Table 1 Antibacterial activity of AM-715 and nalidixic acid against organisms isolated from clinical materials

Organisms	Drugs	MIC µg/ml												
		≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>E. coli</i> 54 strains	AM-715	49	2	1	1	1								
	NA					1	33	16	2			1	1	
<i>C. freundii</i> 54 strains	AM-715	38	11	1		1	1	1	1					
	NA						2	38	9	2	1		2	
<i>K. aerogenes</i> 54 strains	AM-715	31	14	4		3	1	1						
	NA						2	34	10	4	3		1	
<i>E. cloacae</i> 52 strains	AM-715	35	9	7	1									
	NA						4	28	18	2				
<i>E. aerogenes</i> 54 strains	AM-715	38	11		1	1	1	1	1					
	NA						13	33	3		2	2	1	
<i>S. marcescens</i> 54 strains	AM-715	7	2	1	2	1	1	12	4	24				
	NA						6	4	1			6	37	
<i>P. vulgaris</i> 54 strains	AM-715	41	4	1	8									
	NA						17	23	7	7				
<i>P. mirabilis</i> 54 strains	AM-715	42	5	4	2	1								
	NA						11	30	12				1	
<i>P. rettgeri</i> 27 strains	AM-715	2	4	2	2	6	1	6	4					
	NA							3	6				18	
<i>P. inconstans</i> 27 strains	AM-715	3	3	2	2	6	7	3		1				
	NA						1	5	12				9	
<i>M. morganii</i> 26 strains	AM-715	19	3		2	1	1							
	NA						20	2	1	1			2	
<i>P. aeruginosa</i> 54 strains	AM-715		1	2	15	20	11	4	1					
	NA							1		1		2	50	

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml





XYでは1.0~2.5 µg/mlで、いずれもAM-715より数管すぐれていた。ABPCはいずれも100 µg/ml以上であった。

2. ヒトにおける血中濃度および喀痰内移行濃度

材料および方法：腎機能に著変をみない粘性~膿性喀

痰を多量に喀出する慢性気管支炎の患者2例(72歳男性52kg, 72歳男性42kg)に朝食後本剤200mgを経口投与し、投与前、投与後1, 2, 4および6時間目に採血を行った。同様に喀痰については、投与前および投与後1時間毎に全喀痰を蓄痰させ6時間まで採取した。測定はいずれも

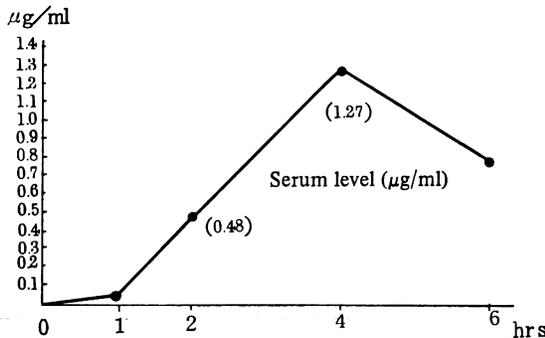
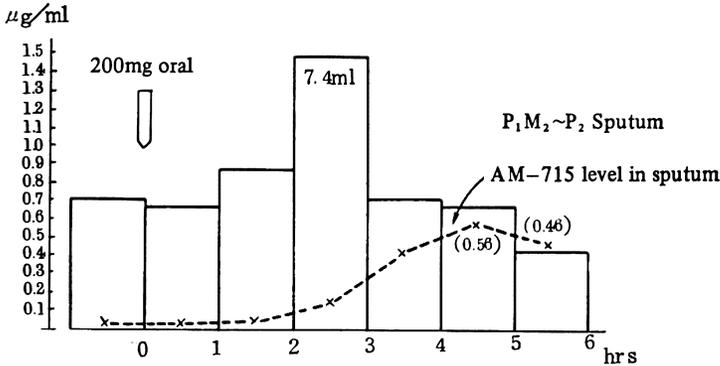
Table 2 Minimum inhibitory concentration of AM-715 against *M. pneumoniae*

	Standard strains		Clinical isolates				
	FH	Mac	1	2	3	4	5
AM-715	10	10	5	5	10	5	10
EM	0.015	0.015	0.0	0.0075	0.015	0.015	0.0075
JM	0.06	0.12	0.06	0.06	0.12	0.03	0.06
TC	2.5	2.5	2.5	1.0	1.0	1.0	1.0
DOXY	2.5	2.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ABPC	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100

µg/ml

Fig. 14 Sputum and serum levels of AM-715 after oral administration

B.I. 72-years-old Male 52kg  
DX Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)



Thin layer cup method  
DST Agar (oxid)  
*E. coli* NIHJ JC-2  
Pooled sera & PBS pH7.5

薄層カップ法で行った。検定菌としては *E. coli* NIHJ JC-2 を用い、測定用培地は DST Agar (Oxoid) を使用した。標準曲線は血中濃度測定にはヒト血清を用い、喀痰中濃度測定にはリン酸緩衝液 (pH 7.5) を用いて作製した。

成績：本剤 200 mg 経口投与の場合の血中濃度および喀痰中濃度および喀痰量を Fig. 14, 15 に示した。Fig. 14 の症例 1 は、基礎疾患に塵肺を有する慢性気管支炎患者で、 $P_1 M_2$  の粘性膿性ないしは膿性痰を毎時間 3~7 ml 喀出していた。本剤投与後 4 時間目までの血中濃度は漸増し、4 時間目にピーク値  $1.27 \mu\text{g/ml}$  を示し、6 時間後にも  $0.78 \mu\text{g/ml}$  の値を示した。喀痰中濃度は、本剤投与後 4~5 時間間で漸増し、4~5 時間後において  $0.56 \mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。一方、Fig. 15 の症例 2 は、毎時間約 2~4 ml の  $P_1 M_2$  粘性膿性痰を喀出する慢性気管支炎+肺性心例であった。本剤投与後、血中濃度では、2 時間目にピーク値  $1.4 \mu\text{g/ml}$  を示し、6 時間後に  $0.56 \mu\text{g/ml}$  の値を示し、喀痰中濃度では、経口投

与後 3~4 時間目にピーク値  $0.97 \mu\text{g/ml}$  の値を示した。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象症例、投与方法および投与量

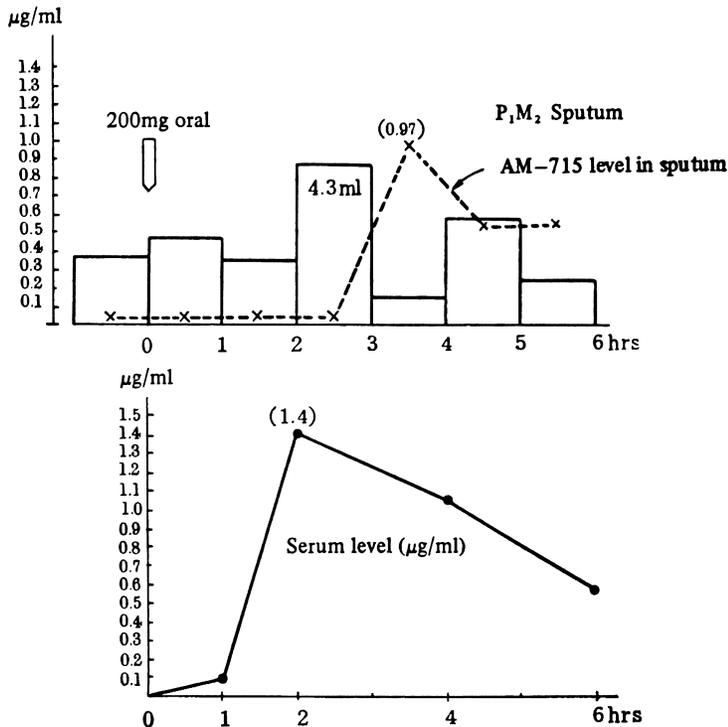
長崎大学医学部第 2 内科における呼吸器感染症 18 例 (急性気管支炎 1 例, 肺炎 5 例, 気管支拡張症 4 例, 慢性気管支炎 6 例, その他肺結核 1 例, 間質性肺炎 1 例) を対象とした。投与方法は全例経口投与で、1 回投与量はすべて 200 mg, 1 日投与回数は 3 回にて行なった。投与期間は 5~21 日, 投与総量は  $3.0 \sim 12.6 \text{ g}$  であった。

### 2. 効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与前後の白血球数, CRP, 血沈値, 体温などの検査所見および胸部レントゲン像, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難などの呼吸器症状や喀痰の性状, 喀痰内細菌の消長を参考にして、総合的に著効(卍), 有効(+), やや有効(+), 無効(-) の 4 段階にて判定した。肺結核および間質性肺炎の各 1 例は判定不能(?) とした。

Fig. 15 Sputum and serum levels of AM-715 after oral administration

Y.M. 72-years-old Male 42kg  
DX Chronic bronchitis (Cor pulmonale)



Thin layer cup method  
DST Agar (oxoid)  
*E. coli* NIHJ JC-2  
Pooled sera & PBS pH7.5

Table 3 Clinical effect of AM-715

No.	Name Age, Sex, Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC, CRP, ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
1	U.M. 50 F.	Chronic bronchitis	200mg×3 (21) 12.6g	<i>H. influenzae</i> (++) <i>E. cloacae</i> (a few) ↓ <i>P. maltophilia</i> (a few)	6300 (+) 51 ↓ ↓ ↓ (-) 64	-	(+)	(-)
2	I.T. 36 M. 58	Bronchiectasis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ Normal flora	4900 (-) 1 ↓ ↓ ↓ 4400 (-) 3	Not changed	(++)	(-)
3	T.N. 49 M.	Acute bronchitis	200mg×3 (10) 6.0g	<i>E. cloacae</i> (a few) ↓ Normal flora	7900 (5+) 97 ↓ ↓ ↓ 4500 (-) 16	-	(++)	dizziness
4	K.Y. 49 F.	Pneumonia	200mg×3 (10) 6.0g	Normal flora	4600 (-) 12 ↓ ↓ ↓ 3900 (-) 3	Improved	(++)	(-)
5	T.S. 68 M.	Chronic bronchitis	200mg×3 (14) 8.4g	<i>H. influenzae</i> (++) <i>K. ozaenae</i> (++) ↓ <i>K. ozaenae</i> (++)	5300 (+) 90 ↓ ↓ ↓	Not changed	(+)	(-)
6	F.Y. 63 F.	Bronchiectasis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (+) <i>K. oxytoca</i> (+) ↓ <i>H. influenzae</i> (++)	7200 (+) 28 ↓ ↓ ↓ 5600 (+) 17	-	(+)	(-)
7	F.T. 70 F. 55	Chronic bronchitis	200mg×3 (7) 4.2g	Not examined	5700 (-) 23 ↓ ↓ ↓ 5200 (-) 28	-	(++)	(-)
8	M.S. 63 F.	Pneumonia	200mg×3 (7) 4.2g	Not examined	6600 (-) 15 ↓ ↓ ↓ 7600 (-) 26	Slightly improved	(++)	(-)
9	D.M. 65 M.	Pneumonia	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> , (a few) ↓ Normal flora	9700 136 ↓ ↓	Not changed	(+)	(-)
10	T.S. 45 M.	Pulmonary tuberculosis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ Normal flora	3700 (-) 1 ↓ ↓ ↓ (-) (-)	Not changed	?	(-)
11	Y.O. 18 M.	Bronchiectasis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>S. aureus</i> (a few) <i>Bacillus</i> sp. (a few) ↓ Normal flora	6100 5 ↓ ↓ ↓ 11700 (-) 2	Not changed	(+)	(-)
12	F.N. 52 F.	Bronchiectasis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ <i>H. influenzae</i> (a few)	4300 (-) 40 ↓ ↓ ↓ 4700 (+) 5	Not changed	(+)	(-)

Table 3 Clinical effect of AM-715 (2)

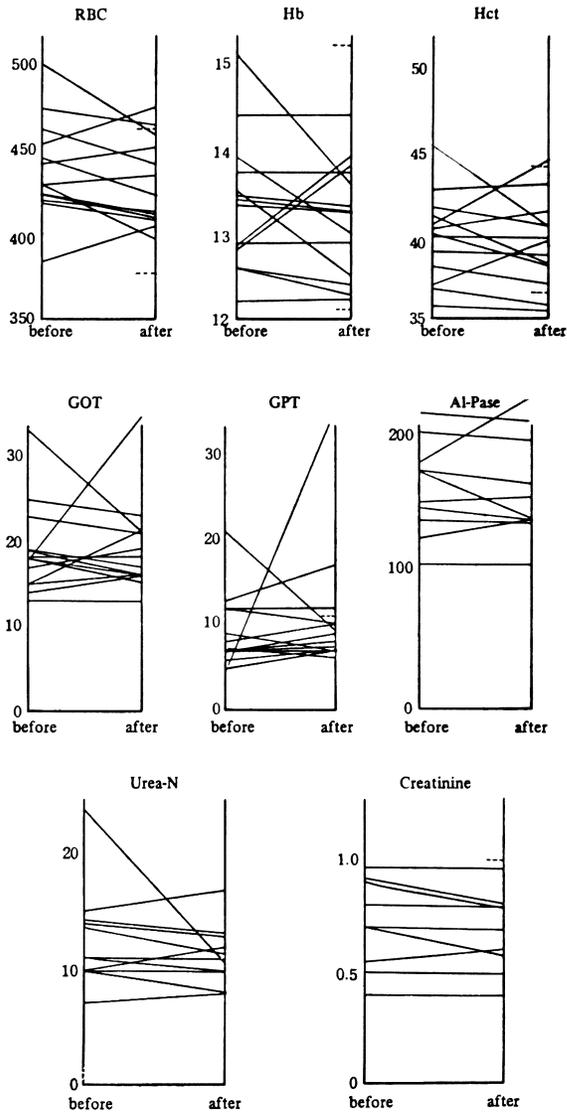
No.	Name Age, Sex, Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC, CRP, ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
13	M.M. 53 F.	Bronchopneumonia (PIE syndrome)	200mg×3 (7) 4.2g	Not examined	4800 (-) 30 ↓ ↓ ↓ 5600 15	Improved	(++)	(-)
14	K.M. 72 M.	Bronchopneumonia	200mg×3 (10) 6.0g	<i>S. pneumoniae</i> (++) ↓ sputum (-)	9100 (3+) 55 ↓ ↓ ↓ 12200 (-) 24	Improved	(++)	(-)
15	K.M. 75 F.	Chronic bronchitis	200mg×3 (14) 8.4g	Normal flora	5900 (-) 24 ↓ ↓ ↓ 6700 22	-	(+)	(-)
16	H.F. 68 M.	Interstitial pneumonia	200mg×3 (14) 8.4g	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ Not examined	8400 (3+) 115 ↓ ↓ ↓ Not examined	-	?	(-)
17	F.M. 63 F.	Chronic bronchitis	200mg×3 (7) 4.2g	Normal flora	7500 (±) 40 ↓ ↓ ↓ 6500 (-)	Slightly improved	(+)	(-)
18	T.T. 48 F.	Chronic bronchitis	200mg×3 (5) 3.0g	<i>S. aureus</i> (++) <i>K. aerogenes</i> (a few) ↓ <i>S. aureus</i> (a few) <i>K. aerogenes</i> (a few)	8200 (3+) 73 ↓ ↓ ↓ 4400 (+) 92	Not changed	(-)	GOT ↑ GPT ↑

Table 4 Summary of clinical effect on AM-715

	(#)	(++)	(+)	(-)	?	Total
Acute bronchitis		1				1
Pneumonia		4	1			5
Bronchiectasis		1	3			4
Chronic bronchitis		1	4	1		6
Others (pul. tbc. & interstitial pneumonia)					2	2
Total	0	7	8	1	2	18

$$\frac{7}{16} \approx 0.438$$

Fig. 16 Laboratory data before and after administration of AM-715



### 3. 臨床成績

18例の総合的な臨床成績を Table 3 に、総括を Table 4 に示した。急性気管支炎の1例は有効、肺炎5例はいずれも軽～中等症であったが、4例が有効、1例がやや有効であり、軽～中等度の急性呼吸器感染症例にはかなり有効な結果が得られた。しかし、気管支拡張症4例および慢性気管支炎6例の慢性気道感染症例においては、2例のみが有効で、7例がやや有効、1例が無効であった。今回投与したこれら慢性気道感染症例では、あまり急性増悪の症状を示さずに喀痰から *Haemophilus influenzae* が分離されたために投与した例などもあって、やや対象症例にも問題があったようである。後に肺結核と判明した症例および炎症所見や症状のほとんどなかった間質性肺炎の各1例は判定不能とし、副作用のチェックのみを行なった。2例を除いた16例中、有効7、やや有効8、無効1で有効以上の有効率は7/16 43.8%であった。

### 4. 副作用

Table 3 の右端に各症例の自他覚的な副作用を示し、Fig. 16 に本剤投与前後における、血液検査 (RBC, Hb, Ht)、肝機能 (GOT, GPT, AL-Pase)、腎機能 (Urea N, Creatinine) の変動を示した。症例3において、600 mg 分3、10日間投与し最後の2日間に、朝食後に本剤内服後約30分して飲酒後の様なフラフラ感を訴えた。また症例18においては、600 mg 分3、5日間投与したが、本剤投与直前まで AMPC 1,500 mg 分3、16日間投与されており、本剤投与直前の肝機能検査が施行されていないが、本剤投与2日目の肝機能において GOT 94, GPT 64 と上昇していた。AMPC 投与前の肝機能では、GOT 18, GPT 5 の値で、AMPC によるものが本剤によるものか不明であったが、5日間で投薬を中止した。症例3および18とも本剤投与中止後副作用は消失し改善した。その他血液検査、腎機能等にはいずれも著変なかった。

## III. 考 案

杏林製薬研究所で開発された AM-715 は、新しいキノリン系経口用抗菌剤で、特に近年の感染症の主体をなすグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を有すると報告されている。今回我々が検討した各種臨床分離株 (いずれもグラム陰性桿菌) に対する抗菌力は、*E. coli*, *C. freundii*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *M. morgani* においては MIC は 0.1 µg/ml 以下にピークを有した。その他 *P. rettgeri*, *P. inconstans* においても 1.56~6.25 µg/ml にピークを有し、大部分が 6.25 µg/ml 以下にあった。*P. aeruginosa* においても 1.56 µg/ml にピークを有し、すべてに 12.5 µg/ml 以下の MIC であった。また *S. marcescens* に対しては、

25 µg/ml にピークを有していたが、その他は 0.1 µg/ml 以下~25 µg/ml と広く分布していた。検討したすべての菌株において、本剤に 100 µg/ml 以上の高度耐性株は1株も存在しなかった。対照とした nalidixic acid と比較して、いずれも 4~7 管すぐれた MIC を有し、高度耐性株もみられなかったことから、今回は本剤の尿中排泄は測定していないが、尿路感染症においては大腸菌・緑膿菌・セラチア等の多くのグラム陰性桿菌に対してかなりの効果が期待できるものと思われた。

ヒトにおける経口投与後の血中濃度と喀痰中濃度を、腎機能に著変をみない2例の慢性気管支炎例にて測定した。本剤 200 mg 投与にて、血中濃度は投与後 2~4 時間目までは漸増し、2~4 時間目にピーク値 1.27~1.40 µg/ml の濃度を示した。しかも6時間後にも 0.56~0.78 µg/ml の値を示した。同じく喀痰内移行濃度は血中よりもやや遅れて投与後 3~4, 4~5 時間目にピーク値 0.56~0.97 µg/ml の移行を示した。それぞれのピーク値は血中濃度の約 44.1~69.3% の値であった。喀痰中および血中のこの濃度は、*E. coli*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* に対する本剤の MIC のピーク値を上回っており、これらの菌種が原因菌である呼吸器感染症においては、充分効果が期待できるものと思われた。一方、マイコプラズマにおいては、標準株2株、臨床分離株5株のいずれにも 5~10 µg/ml の MIC で、喀痰内移行濃度より遙かに高い値を示した。

臨床的に使用した18例はいずれも呼吸器感染症で、1回200 mg, 1日600 mgを5~21日間投与した。臨床効果は、効果判定可能な16例中7例が有効以上で、その有効率は43.8%と、他施設の報告に比較して低率であったが、軽～中等症の急性気管支炎~肺炎例にのみ限ってみると6例中5例に有効で、軽～中等症の急性呼吸器感染症には効果が期待された。しかし、慢性気道感染症においては、10例中2例のみに有効で、慢性気道感染症に対しては不十分な結果であった。

起炎菌別にその臨床効果を検討してみると、慢性気道感染症の5例に *H. influenzae* が検出され、3例で菌が消失し、1例に菌数の減少をみたが、1例はむしろ菌数が増加していた。その他にも、*H. influenzae* が検出されたものは3例あったが (起炎菌としての意義は不明のものもある)、2例で菌が消失し、1例は喀痰が消失したため菌検索が行なわれなかった。本剤の *H. influenzae* に対する MIC は測定しなかったが、報告によれば 0.1 µg/ml 以下にピークを有しており、喀痰中移行を考えると、ある程度慢性気道感染症の *H. influenzae* 感染にも効果が期待できるものと思われた。ただし、今回のわれわれの

検討症例においては、判定不能の2例を除き臨床効果としては有効1例、やや有効5例の結果であり、従来のABPC、AMPCに比較すると明らかに劣っていた。その他の菌種では、*E. cloacae*が2例から少数検出されたが、その起炎菌としての意義は別としても、いずれも除菌された。*Klebsiella*においては、*K. aerogenes*の1例は少数→少数、*K. ozaenae*1の例は(卅)→(卅)といずれも不変であった。*K. oxytoca*の1例のみ(+)→(-)であった。一方、グラム陽性球菌が検出された3例においては、*S. aureus*(卅)→少数、*S. aureus*少数→(-)、*S. pneumoniae*(卅)→(-)の結果であり、細菌学的な結果だけからみると、ある程度効果が認められた。*H. influenzae*(卅)+*E. cloacae*少数の1例では投与後両菌は消失したが、後に*P. maltophilia*が少数分離された。

副作用としては、1例に飲酒後の様なフラフラ感を訴えたが、投与中止後自然に消失した。その他の原因がみつからず本剤の副作用と考えられた。また他の1例において一過性のGOTとGPTの上昇を認めたが、本剤との関連は不明であった。その他には著明な副作用は認められなかった。

以上の結果より、本剤は特にグラム陰性桿菌感染症に

対してかなり有用な薬剤であり、軽～中等症の呼吸器感染症(特に急性)においてはある程度効果が期待できるものと思われた。

#### 文 献

- 1) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968年制定1974年改訂) *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 2) 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
- 3) 泉川欣一： *Mycoplasma pneumoniae* 感染症の薬剤感受性テストおよびその化学療法。臨床と細菌 7: 203~209, 1980
- 4) 原 耕平，斎藤 厚，那須 勝，中富昌夫： *Haemophilus* による慢性気道炎。臨床と細菌 4: 319~325, 1977
- 5) 中富昌夫，那須 勝，斎藤 厚，原 耕平他： AB-206に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用。 *Chemotherapy* 26 (S-4): 310~319, 1978
- 6) 那須 勝，斎藤 厚，中富昌夫，原 耕平他： Pipemidic acid に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における評価。 *Chemotherapy* 23: 2861~2869, 1975

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AM-715

YOSHITERU SHIGENO, MASAO NAGASAWA, HIRONOBU KOGA, JUN GOTO, YOSHIKI FUKUDA, KOICHI WATANABE, HIKARU TANAKA, KEIKO CHO, NAOMI ITO, KIYO FUJITA, KEISHUN NAKASONE, HIROMARU IWASAKI, KINICHI IZUMIKAWA, MASAKI HIROTA, MASAO NAKATOMI, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine Nagasaki University School of Medicine, Japan

KEIZO YAMAGUCHI, SACHIKO KITAJIMA, AI HAYASHI and CHIKAKO MOCHIDA

Department of Clinical Laboratory Nagasaki University Hospital, Japan

Laboratory and clinical studies on AM-715, a new antimicrobial agent, were carried out and the results were as follows:

#### 1) Antibacterial activity:

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of AM-715 against a total of 564 strains isolated from various specimens (*Escherichia coli* 54, *Citrobacter freundii* 54, *Klebsiella aerogenes* 54, *Enterobacter cloacae* 52, *Enterobacter aerogenes* 54, *Serratia marcescens* 54, *Proteus vulgaris* 54, *Proteus mirabilis* 54, *Proteus rettgeri* 27, *Proteus inconstans* 27, *Morganella morganii* 26, *Pseudomonas aeruginosa* 54) were compared with those of nalidixic acid (NA). MICs of AM-715 against clinical isolates were 4~7 times lower than those of NA in general.

MICs of AM-715 against *Mycoplasma pneumoniae* (2 standard strains, FH and MaC, 5 strains of clinical isolates) were 5~10 µg/ml.

#### 2) Serum and sputum levels in chronic respiratory infections:

Two patients with chronic bronchitis were given 200 mg of AM-715 orally after breakfast. The peak serum levels were 1.27 µg/ml 4 hours and 1.40 µg/ml 2 hours after administration, and the peak sputum levels were 0.56 µg/ml

4~5 hours and 0.97  $\mu\text{g/ml}$  3~4 hours after administration, respectively.

3) Clinical result:

Clinical cases with respiratory infections (Acute bronchitis 1, Pneumonia 5, Bronchiectasis 4, Chronic bronchitis 6, Others 2) were given 600 mg of AM-715 daily for 5~21 days. Over all efficacy rate was 43.8% (7/16) (excellent 0, good 7, fair 8, poor 1, not evaluable 2).

Hematological biological data and renal and hepatic functions were checked up before and after administration of AM-715. Raised GOT and GPT was observed in one patient, but the value of GOT and GPT became normal immediately after discontinuation of the drug. One patient complained of dizziness 9 days after administration, and this symptom subsided two weeks after discontinuation of the drug.