

## AM-715 の嫌気性菌に対する抗菌作用について

甲畑 俊郎・後藤加寿美・江崎 孝行・丸井 利帆・山田 寿  
鈴木祥一郎

岐阜大学医学部微生物学教室

新しく開発された合成抗菌剤 AM-715 について、nalidixic acid, pipemidic acid を比較薬剤として嫌気性菌に対する *in vitro* における抗菌作用を検討した。

- 1) 本剤は嫌気性の球菌に対し、0.78~25  $\mu\text{g/ml}$ 、無芽胞グラム陽性桿菌に対し 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$ 、*Clostridia* に対し 3.13~25  $\mu\text{g/ml}$  の抗菌スペクトラムを示した。無芽胞グラム陰性桿菌は本剤に対し、耐性を示す菌株が多かった。
- 2) 本剤は PPA, NA に比しすぐれた抗菌力を示した。
- 3) 本剤の MIC に及ぼす諸因子の影響を検討した。接種菌量の影響は顕著でなく、培地 pH により、酸性域で MIC は高く、アルカリ性域で MIC は低くなる傾向がみられた。

## 結 言

AM-175 は、杏林製薬中央研究所で開発された nalidixic acid 類緑化合物で、quinolinecarboxylic acid 誘導体の薬剤である<sup>1)</sup>。

著者らは本剤の嫌気性菌に対する抗菌作用を検討したので報告する。

## 実験材料および方法

## 1) 供試薬剤

AM-715, nalidixic acid (NA) 及び pipemidic acid (PPA) を用いた。

## 2) 供試菌株

教室保存菌株26株と臨床分離株104株を用いた。教室保存株には研究所, ATCC, Pasteur 研究所, Virginia Polytechnic Institute より分与された菌株を含んでいる。臨床分離株は最近2年間に当教室, 順天堂大学医学部で分離され, 当教室で同定されたものである<sup>2)</sup>。

## 3) 供試培地

増菌用には GAM broth (日水) を用いた。薬剤感受性測定用として GAM 寒天培地 (日水) を用いた。

## 4) 薬剤感受性値の測定

AM-715, NA 及び PPA の上記の嫌気性菌に対する MIC の測定は日本化学療法学会嫌気性菌感受性測定法<sup>3)</sup>に準じて行った。

## 5) 本剤の MIC に及ぼす諸因子の影響

AM-715 の抗菌力に及ぼす培地 pH, 接種菌量の影響について *B. fragilis* GM-7000, *B. vulgatus* 4743, *F. necrophorum* S-45, *E. lentum* H-1, *P. variabilis* ATCC

14955, *Ps. anaerobius* B-38, *C. perfringens* SAKAI を用いて検討した。

## 実験成績

## 1) 抗菌スペクトラム

教室保存菌株に対する本剤の抗菌作用を NA 及び PPA と比較した成績を Table 1, 2 に示した。

*Bacteroides* 属に対する本剤の MIC は  $10^6$  cfu/ml 接種時で 3.13~400  $\mu\text{g/ml}$ 、一方、PPA は 50~400  $\mu\text{g/ml}$ 、NA は 200~400  $\mu\text{g/ml}$  であった。

*Fusobacterium* 属に対しても、本剤の MIC は 12.5~100  $\mu\text{g/ml}$ 、一方、PPA 及び NA は 100~200  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤の嫌気性グラム陰性桿菌に対する本剤の MIC は、3.13~400  $\mu\text{g/ml}$  と NA, PPA とは違った幅広い抗菌スペクトラムを示した。

無芽胞グラム陽性桿菌に対する。本剤の MIC は 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$ 、一方、PPA 及び NA は 25~400  $\mu\text{g/ml}$  であった。嫌気性の球菌に対する本剤の MIC は 0.78~25  $\mu\text{g/ml}$ 、*Clostridia* に対しても 3.13~25  $\mu\text{g/ml}$  と、PPA, NA のそれとは違ったスペクトラムを示した。

尚、 $10^8$  cfu/ml 接種時においても、ほぼ同様の抗菌スペクトラムを示した。

## 2) 感受性分布

臨床材料等から分離された嫌気性菌の AM-715 に対する感受性分布を PPA, NA と比較した成績を Fig. 1~3 に示した。

臨床材料から分離された *B. fragilis* 44株に対して、AM-715 は 25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有し、他の2剤よりもすぐれた抗菌力を示した。臨床材料及び糞便材料から分

Table 1 Antimicrobial spectrum of AM-715, PPA and NA against anerobic gram-negative rods

Organism	AM-715		PPA		NA	
	10 <sup>6</sup> *	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>
<i>B. distasonis</i> 6451	200**	400	400	400	200	400
<i>B. fragilis</i> GM 7000	25	50	100	100	200	200
<i>B. fragilis</i> 7251	50	50	200	400	200	200
<i>B. fragilis</i> 7570	50	50	200	200	200	200
<i>B. furcosus</i> ATCC 25662	3.13	6.25	50	100	200	200
<i>B. oralis</i> 6013	50	50	400	400	400	400
<i>B. thetaiotaomicron</i> GM 7005	400	800	200	200	200	200
<i>B. uniformis</i> 7560	100	200	100	100	200	200
<i>B. vulgatus</i> 4743	50	200	100	100	200	200
<i>B. vulgatus</i> R-215	400	400	200	200	200	200
<i>F. freundii</i> ATCC 9817	12.5	50	100	100	100	100
<i>F. mortiferum</i> EGe	50	100	200	400	200	200
<i>F. necrophorum</i> S-45	50	100	200	400	200	400
<i>F. varium</i> ATCC 8501	100	100	200	400	200	200

\*: Inoculum size; cfu/ml      \*\*: MIC; µg/ml  
 B: *Bacteroides*      F: *Fusobacterium*

Table 2 Animicrobial spectrum of AM-715, PPA and NA against anaerobic gram-positive bacteria

Organism	AM-715		PPA		NA	
	10 <sup>6</sup> *	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>
<i>E. lentum</i> H-1	6.25**	6.25	25	100	200	400
<i>E. limosum</i> ATCC 8486	6.25	6.25	200	200	50	50
<i>Pr. acnes</i> YORO	3.13	3.13	50	100	200	200
<i>Pr. avidum</i> ATCC 25577	1.56	3.13	100	200	200	400
<i>P. variabilis</i> ATCC 14955	6.25	12.5	200	200	400	400
<i>P. prevotii</i> 6670	0.78	3.13	200	400	400	400
<i>Ps. anaerobius</i> B-38	6.25	12.5	400	800	400	400
<i>Ps. anaerobius</i> 3304	25	25	200	400	200	400
<i>C. bifermentans</i>	25	50	50	100	400	400
<i>C. novyi</i> type A 5622	25	50	400	400	100	200
<i>C. perfringens</i> Sakai	3.13	6.25	25	50	25	50
<i>C. perfringens</i> NB-IV	3.13	6.25	25	100	200	400

\*: Inoculum size; cfu/ml      \*\*: MIC; µg/ml  
 E: *Eubacterium*      Pr: *Propionibacterium*      P: *Peptococcus*  
 Ps: *Peptostreptococcus*      C: *Clostridium*

離された *B. fragilis* 以外の *Bacteroides* 40株に対しては、AM-715 は他の 2 剤と同様の抗菌力を示した。

嫌気性の球菌に対しては、AM-715 は 3.13~6.25 µg/ml にピークを有し、他の 2 剤に比しすぐれた抗菌力を示した。尚、10<sup>8</sup> cfu/ml 接種時においても、ほぼ同様の成績を得た。

### 3) 接種菌量の MIC に及ぼす影響

接種菌量による MIC の変動は顕著でなかった (Fig. 4)。

### 4) 培地 pH の MIC に及ぼす影響

本剤の培地 pH による MIC の変動は、酸性域では高く、アルカリ性域では低くなる傾向がみられた (Table 3)。

Table 3 Effect of medium pH on MIC of AM-715

Organism	Medium pH				
	5	6	7	8	9
<i>B. fragilis</i> GM 7000	200*	100	50	25	12.5
<i>B. vulgatus</i> 4743	100	50	50	25	12.5
<i>F. necrophorum</i> S-45	100	100	50	50	50
<i>E. lentum</i> H-1	N.G.	6.25	3.13 $\geq$	3.13 $\geq$	3.13 $\geq$
<i>P. variabilis</i> ATCC 14955	50	12.5	12.5	12.5	6.25
<i>Ps. anaerobius</i> B-38	50	12.5	12.5	6.25	6.25
<i>C. perfringens</i> SAKAI	12.5	3.13 $\geq$	3.13 $\geq$	3.13 $\geq$	3.13 $\geq$

\*:  $\mu\text{g/ml}$  N.G.: no growth

Fig. 1 Sensitivity distribution of *B. fragilis* against AM-715, PPA and NA (44 strains)

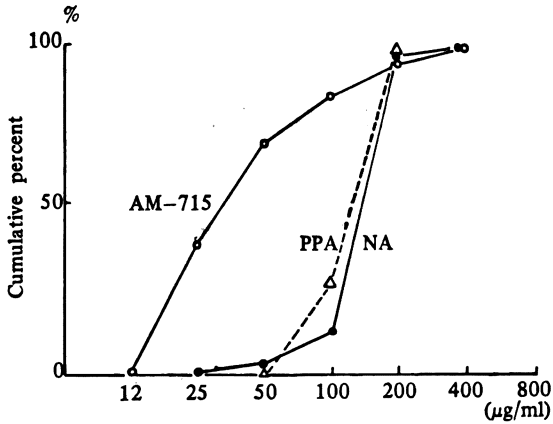


Fig. 2 Sensitivity distribution of *Bacteroides* sp. other than *B. fragilis* against AM-715, PPA and NA (40 strains)

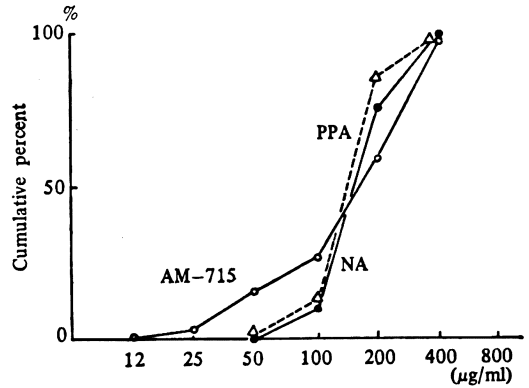


Fig. 3 Sensitivity distribution of anaerobic cocci against AM-715, PPA and NA (20 strains)

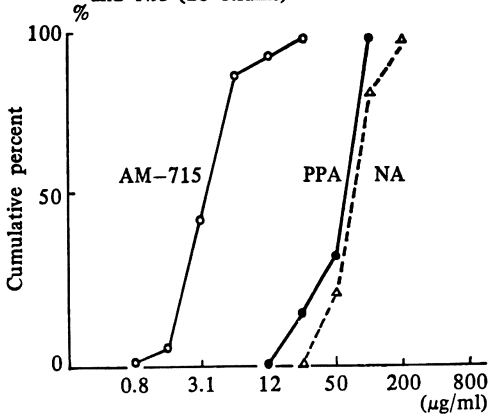
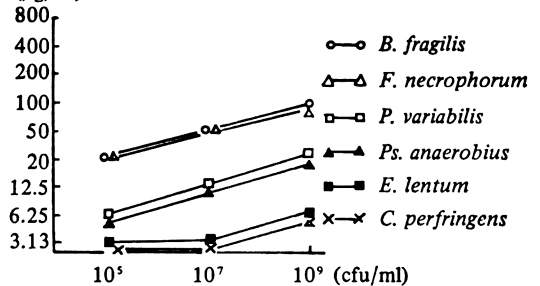


Fig. 4 Effect of inoculum size on MIC of AM-715



## 考 察

類縁化合物は抗グラム陰性菌剤として知られ、細菌の DNA の特異的抑制による殺菌効果が注目されてきている。しかし、嫌気性のグラム陰性菌に対する抗菌作用は弱い<sup>4)</sup>。

新しく開発された AM-715 は、嫌気性のグラム陰性菌に対して PPA, NA より抗菌作用はすぐれているが、3.13~400 µg/ml と幅広い MIC 分布を有している。嫌気性のグラム陽性菌に対して、本剤は 25 µg/ml 以下の MIC 値を示し、特に、嫌気性球菌では 3.13~6.25 µg/ml にピークを有する感受性分布を示し、PPA, NA よりもすぐれた抗菌力を示した。嫌気性の球菌の本剤に対する耐性上昇も殆んど認められなかった。

本剤は経口剤であることから、腸管細菌叢に与える影響を考慮する必要がある。腸管由来の *Bacteroides* 対

する抗菌力は PPA, NA と同様に弱い、臨床材料由来の *Bacteroides* 及び嫌気性球菌に対し本剤は PPA, NA よりもすぐれた抗菌作用を示した。これは興味ある成績であろう。尚、*Clostridium difficile* に対する MIC は 200 µg/ml と PPA, NA と同様の抗菌力を示した。

## 文 献

- 1) AM-715 研究会発表資料。杏林製薬株式会社, 1979
- 2) 鈴木祥一郎他編：臨床嫌気性菌マニュアル。ニッスイライブラリー No. 6, 日本製薬 K.K., 1979
- 3) 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 4) 今村博務, 渡辺邦友, 甲畑俊郎, 望月 泉, 三和敏夫, 二宮敬宇, 上野一恵, 鈴木祥一郎: Pipemidic acid (PPA) の嫌気性菌に対する抗菌力。Chemotherapy 23: 2668~2670, 1975

## ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF AM-715 AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

SHUNRO KOHBATA, KAZUMI GOTO, TAKAYUKI EZAKI, TOSHIKI MARU,  
HAZIME YAMADA and SHOICHIRO SUZUKI

Department of Microbiology, School of Medicine, Gifu University

The antibacterial activity of AM-715, a new synthetic antibacterial agent, was compared with that of nalidixic acid and pipemidic acid.

The following results were obtained;

1) Against anaerobic bacteria, the antibacterial activity of AM-715 was superior to that of nalidixic acid and pipemidic acid.

AM-715 had higher antibacterial activity against anaerobic cocci, non-sporeforming gram-positive bacteria and *Clostridia* than pipemidic acid and nalidixic acid. While most of non-sporeforming gram-negative bacteria was resistant to AM-715.

2) AM-715 showed higher antibacterial activity in alkaline-environment than in acid-environment.