

外科領域における AM-715 の基礎的・臨床的検討

由良 二郎・品川 長夫・石川 周
高岡 哲郎・松垣 啓司・花井 拓美
名古屋市立大学第一外科

新しい経口用合成抗菌剤であるAM-715について、外科領域における基礎的・臨床的検討を行ない次の結論を得た。

1) 抗菌力：外科病巣分離の *E. coli*, *Klebsiella* に対して AM-715 の抗菌力は MLX, NA よりいづれも優れ、MIC のピークは両菌種とも $0.2 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下と著しく良好であった。

2) 臨床使用成績：皮膚軟部組織感染症を中心とする外科的感染症16例に本剤を使用し、有効10例、やや有効2例、無効4例の成績を得た。副作用として1例に手指のシビレ感が認められたが投与中止により速かに消失した。

序 文

新しい quinolinecarboxylic acid の誘導体である経口用合成抗菌剤 AM-715 は、1977 年杏林製薬研究陣によって発見された。

本剤は構造上6位にフッ素と7位に piperazine を有することが特徴である (Fig. 1)。本剤は緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示すばかりでなく、*Staphylococcus* にも強い抗菌力を示すと報告されている¹⁾。既に本剤に対する一般薬理作用の検討が動物実験によって行われ、その安全性が確かめられている。

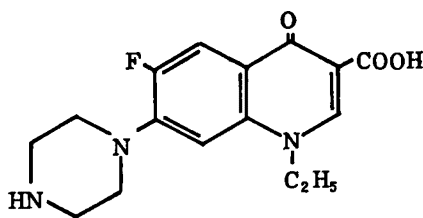
今回、われわれは本剤の提供を受けたので外科領域における本剤の有効性、安全性について検討を行ない、若干の結論を得たので報告する。

I. 材料および方法

1. 抗菌力：外科病巣分離の *E. coli* 26 株, *Klebsiella* 22株について、AM-715 の抗菌力を日本化学療法学会標準法²⁾に従ってその最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し、あわせて nalidixic acid (NA), miloxacin (MLX) のそれを比較検討した。

2. 臨床使用成績：皮膚軟部組織感染症を中心とする外科感染症16例にAM-715を使用しその臨床効果、安全性について検討した。臨床効果判定は教室の判定基準に従った。すなわち著効とは投与3日で主要症状のほとんどが消失または改善したもの、有効とは投与5日で主要症状の過半数が消失または改善したもの、やや有効とは投与7日まで一部の症状の改善をみえたもの、無効とは投与7日たっても症状の改善をみないものあるいは悪化したものとした。

Fig. 1 Chemical structure of AM-715



Code number: AM-715

Chemical name: 1-Ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid

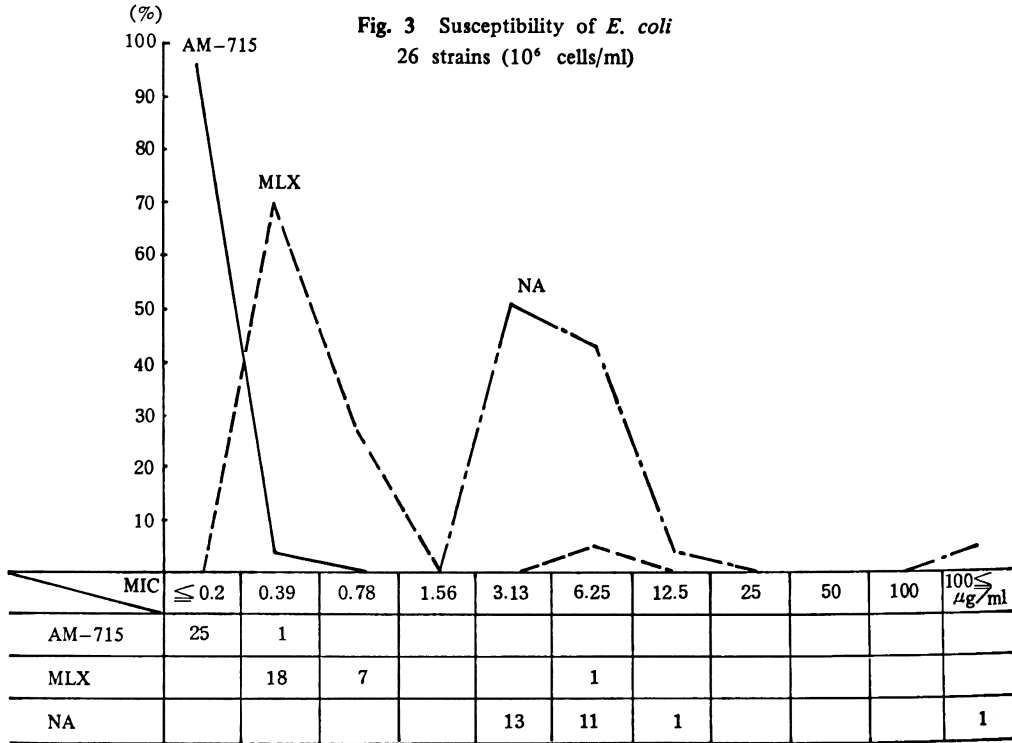
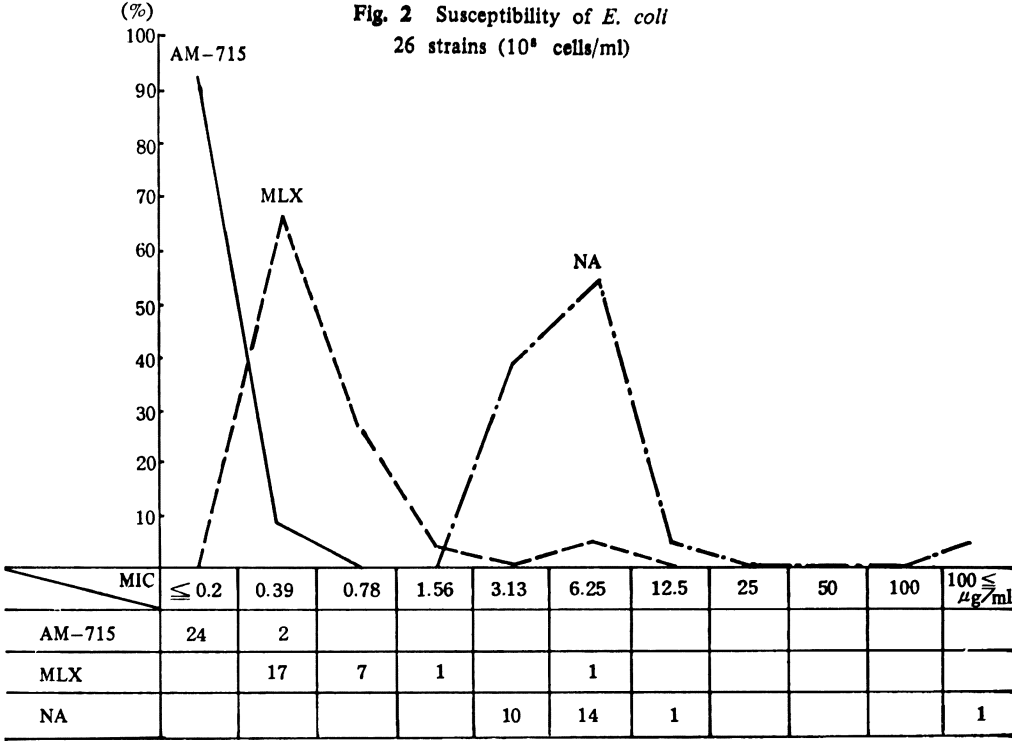
M.F.: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_3\text{F}$

M.W.: 319.33

II. 成 績

1. 抗菌力：*E. coli* 26株では 10^8 cells/ml 接種にてAM-715 のMIC のピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下にあり、全株 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であった。MLX の MIC ピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$, NA では $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2)。同様に 10^6 cells/ml 接種においても AM-715 のMIC のピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下であり、MLX のMIC のピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$, NA では $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 3)。

Klebsiella 22 株では、 10^8 cells/ml 接種において AM-715 のMIC のピークは *E. coli* と同様に $0.2 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下であり、全株 $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であった。MLX ではMIC のピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$, NA では $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 4)。 10^6 cells/ml 接種において



も AM-715 の MIC ピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下であり, MLX では $0.78 \mu\text{g/ml}$, NA では $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 5)。

2. 臨床使用成績: 外科的感染症16例にAM-715を投与し, その成績を Table 1 に示した。投与方法は, 1回200mgを毎食後1日3回経口投与したものが13例で, 残り3例は1回100mgを1日3回経口投与した。投与期間は3~40日間におよび, 総投与量1.5gから24gまでとなっていた。疾患としては, 感染粉瘤5例, 乳腺炎2例, 創感染2例その他皮膚軟部組織感染5例, リンパ節炎, 胆管炎各1例であった。

分離菌としては *S. aureus*, *S. epidermidis* 各2株, *P.morganii*, GPR 各1株であった。先に述べた臨床効果判定基準に従って効果をみると, 有効10例, やや有効2例, 無効4例で有効率62.5%であった。

副作用としては, 1例に本剤投与開始30日目ごろより両手指のシビレ感を認めたが, 本剤投与中止後, 速かに軽快した。その他には自他覚的副作用は認めなかった。また少数ながら施行し得た臨床検査後の変化においては, 特に異常値を認めなかった (Fig. 6)。

III. 考 察

AM-715の抗菌力は従来までのキノリン誘導体であるNA, pipemidic acid (PPA)⁹⁾ MLX⁴⁾などと比較し, グラム陰性桿菌に対して著るしく優れた抗菌力を示し, 今回, われわれが検討した *E. coli*, *Klebsiella* においても 10^8 cells/ml , 10^9 cells/ml 接種ではいずれも耐性株は認めず, ほとんどの株が MIC $0.2 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下と, 他の同系の合成抗菌剤と比較して著明に低い MIC であった。また本剤は緑膿菌にも強い抗菌力を示す¹⁾と報告されている。更にグラム陽性球菌に対しては, 従来のキノリン誘導体はほとんど抗菌力を示さないのが通常であったが, 本剤は *S. aureus*, *S. epidermidis* に対しても良い抗菌力を示し¹⁾, 外科領域における表在性感染として最も分離頻度の高いこの両菌種をもカバーできる点で, 今後の臨床効果が充分に期待できると考えられる。次に臨床使用成績について検討を行ったが, 本剤のその優れた抗菌力より, 投与量を1回200mg, 1日3回毎食後を中心に検討したが, 有効率62.5%とやや低い結果となっている。これは対象となった症例に基礎疾患を有した胆

Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella*
22 strains (10^8 cells/ml)

(%)

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

MIC

≤ 0.2

0.39

0.78

1.56

3.13

6.25

12.5

25

50

100

$100 \leq$

$\mu\text{g/ml}$

AM-715

17

1

1

2

1

MLX

2

14

2

2

2

9

6

3

1

1

NA

2

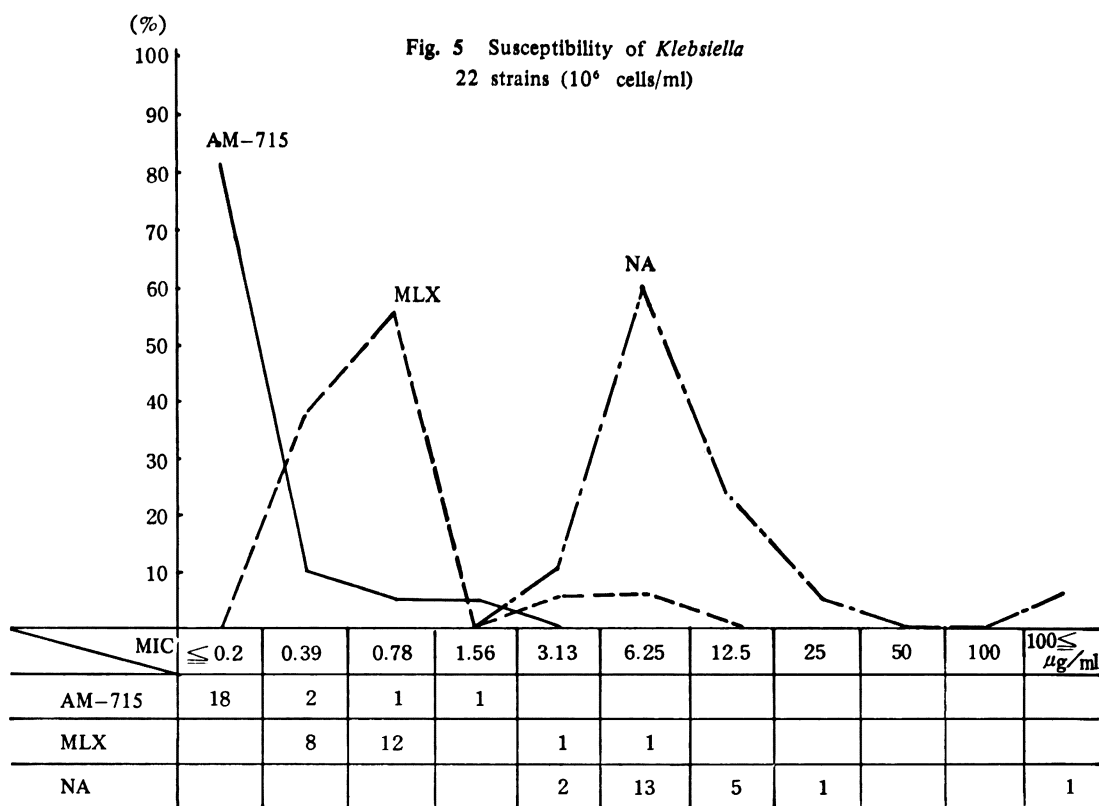
9

6

3

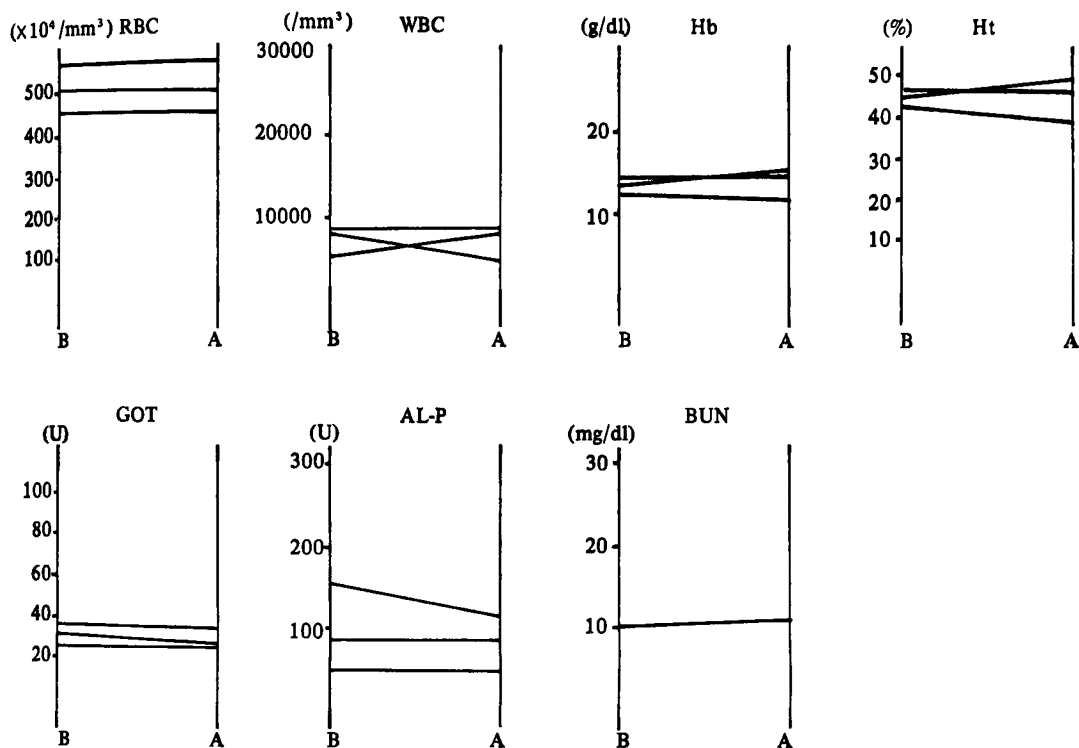
1

1

**Table 1** Clinical results of AM-715

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Daily dose (mg×time)	Duration (day)	Side effect	Effect	Remarks
1	51	F	Infected atheroma	<i>S. aureus</i>	200×3	5	—	Good	Incision
2	34	M	Infected atheroma	<i>P.morganii</i>	100×3	5	—	Good	Incision
3	20	F	Subcutaneous abscess	(—)	200×3	10	—	Fair	
4	61	F	Infected atheroma	GPR	200×3	8	—	Good	
5	46	F	Infected atheroma	<i>S. epidermidis</i>	200×3	4	—	Good	Incision
6	41	F	Infected atheroma		200×3	7	—	Good	
7	36	F	Mastitis	(—)	200×3	5	—	Good	
8	31	F	Mastitis	<i>S. epidermidis</i>	200×3	12	—	Fair	
9	37	M	Infected wound	(—)	200×3	25	—	Poor	
10	66	F	Infected wound		100×3	7	—	Good	
11	57	F	Furuncle		100×3	7	—	Good	
12	35	M	Cholangitis		200×3	40	Feeling of numbness	Poor	
13	58	M	Impetigo	<i>S. aureus</i>	200×3	7	—	Poor	
14	24	M	Lymphadenitis		200×3	3	—	Poor	
15	29	M	Phlegmone	(—)	200×3	7	—	Good	
16	24	F	Felon		200×3	7	—	Good	

Fig. 6 Laboratory findings



管炎や術後感染症などが含まれていたこともあるが、本剤が他剤より若干その吸収が低い¹⁾のもその原因であったと考えられた。したがって今後はやや dose up して更に検討する必要性もあるかと考えられる。

本剤の抗菌力よりみると、その対象疾患は従来の尿路感染症以外に皮膚表在性感染症から *E. coli*, *Klebsiella* の分離頻度の高い胆道感染にも投与量を考慮すれば充分効果が期待されると考えられる。

副作用に関しては、1例に両手指のシビレ感を訴えた症例が認められた。この症例は本剤の投与期間がきわめて長期になった例で投与開始後30日目ごろより発症したものであった。しかし本剤投与中止後、速かに何ら治療せずに軽快した。他には自他覚的副作用は認めず、本剤による重篤な副作用は認めなかった。

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) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 3) 柴田清人, 由良二郎, 藤井修昭, 品川長夫, 西 秀樹, 鈴木芳太郎, 高岡哲郎, 内田吉則: 外科領域における pipemidic acid の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 23: 2918~2923, 1975
- 4) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木一也, 鈴木芳太郎, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎, 早川義秋: 外科領域における AB-206 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-4): 341~345, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AM-715 IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA, TETSURO TAKAOKA,
KEIJI MATSUGAKI and TAKUMI HANAI

The First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine

Fundamental and clinical studies on AM-715 were investigated and following results were obtained.

(1) Antibacterial activity

The MICs of AM-715, nalidixic acid and miloxacin against *E. coli* and *Klebsiella* were examined. The antibacterial activity of AM-715 was the most excellent.

(2) Clinical effectiveness

AM-715 was administered to 16 patients with surgical infections and the results were good in 10 cases, fair in 2 and poor in 4. In one case, feeling of numbness on the fingers after administration of AM-715 was observed and it was considered as a side-effect by AM-715.