

## 外科領域における AM-715 の基礎的臨床的検討

山本 泰寛・井原 隆昭・志村 秀彦

福岡大学医学部第1外科学教室

新しい quinolinecarboxylic acid 誘導体である合成抗菌剤 AM-715 は *Proteus* sp., *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌, およびグラム陽性菌にも強い抗菌活性を示すため, 広いスペクトラムを有し, NA 耐性 *E. coli* にも交叉しない特長をもち, 副作用も少ないことから外科領域の感染症に対する治療効果ならびに吸収, 排泄について若干の検討を加えた。

63才の女性で総胆管癌のため胆嚢外瘻を造設した対象に, 肝機能が正常値まで下った時点で AM-715 を 100 mg 経口投与し, 経時的に血中濃度および胆汁, 尿中濃度について測定した。

血中濃度は投与 2 時間後に 0.45  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間後に 0.65  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間後 0.48  $\mu\text{g/ml}$  であり, 胆汁中濃度は 2 時間後に 0.07  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間後 3.16  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間後 5.68  $\mu\text{g/ml}$  とピーク値に達し, 12 時間後は 0.53  $\mu\text{g/ml}$  となった。1 日胆汁中回収率は 1.62% であった。尿中濃度は 1 時間 15 分~3 時間 30 分, 3 時間 30 分~5 時間が 152  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を測定し以後下降し 8~10 時間には 65  $\mu\text{g/ml}$  となり, 1 日尿中回収率は 37.3% であった。

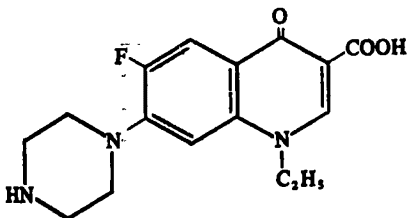
外科術後感染症における創感染症の 10 例, 胆道感染症の 1 例, 計 11 症例中, 悪心, 嘔吐の副作用を認めた 1 例を除く 10 例に AM-715 を 100 mg 1 日 4 回, 3~18 日間投与した成績は 8 例に有効, 2 例に無効で, 有効率 80% であった。無効の 2 例は直腸癌と肛門周囲膿瘍の術後という重症基礎疾患を有していた。また副作用は胆石症の術後症例で投与 2 日目に悪心, 嘔吐をきたし中止した。中止後症状は改善した。他に副作用はなく, 臨床検査値の投与前後の測定で投与後異常例もなかった。細菌学的効果は 10 株を分離したが, *S. epidermidis* 1 株と *Enterobacter* 1 株に無効であったが, 他の *E. coli*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Peptococcus* 各 1 株, *S. epidermidis* 3 株に有効であり, ほぼ満足すべき結果を得た。

## 結 言

新しいキノリンカルボン酸系の合成抗菌剤である AM-715 は杏林製薬中央研究所で開発された。キノリンカルボン酸の 6 位にフッ素, 7 位にピペラジン環を有することが構造上の特徴である (Fig. 1)。

本剤は従来のナリジクス酸系薬剤に比して *in vitro* の

Fig. 1 Chemical structure



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

抗菌活性は一段と強く, グラム陰性桿菌のみならず, グラム陽性菌にもかなりの抗菌力を示す。また一部のナリジクス酸耐性菌に対しても感受性を示す。緑膿菌に対する抗菌力は同系薬剤の中では強い。

本剤は経口投与により吸収され, 尿中および胆汁中に排泄される。血中濃度および尿中排泄率は従来の同系薬剤よりやや劣るが, 組織移行は, 肝, 腎では比較的高く, 生体内ではほとんど代謝をうけずに大部分は未変化体のまま排泄される。

本剤の安全性については急性, 亜急性, 慢性毒性, 生殖試験, 抗原性ならびに一般薬理試験などの検討が行われ, 前臨床薬理試験から安全性の高い薬剤であることが判明している<sup>1)</sup>。これらの諸成績から, 我々は外科領域における入院患者について AM-715 の基礎的検討, すなわち, AM-715 経口投与後の経時的, 血中, 胆汁中, 尿中濃度を測定した。また術後感染症に対する AM-715 の使用成績について検討を加えたのでここに報告する。

### 吸収・排泄

#### 1. 対象および方法

総胆管癌のため総胆管外瘻を施行した63歳の女性で、肝機能が正常値の近くまで下った術後3週目の症例に朝食後30分にAM-715を100mg 1回服薬させ、その後経時的に血中濃度、胆汁中および尿中濃度を測定した。なおこの症例では GOT 45, GPT 51, AL-P 16.1, BUN 14, Creatinine 0.6 とやや肝障害を認めたが、投薬後胃腸障害、アレルギー様症状、また臨床検査値異常のいずれも認められなかった (Fig. 2)。

測定は、*E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする薄層カップ法によって行なった。なお、血清中濃度測定の場合は標準液をヒト血清で希釈して作製し、胆汁中、尿中濃度測定の場合は M/15 Sørensen リン酸緩衝液 (pH 7.0) で希釈し、AM-715 の標準検量線を作成し測定した。

#### 2. 成績

AM-715 の体内測定値を Table 1, 2, 3 に示した。

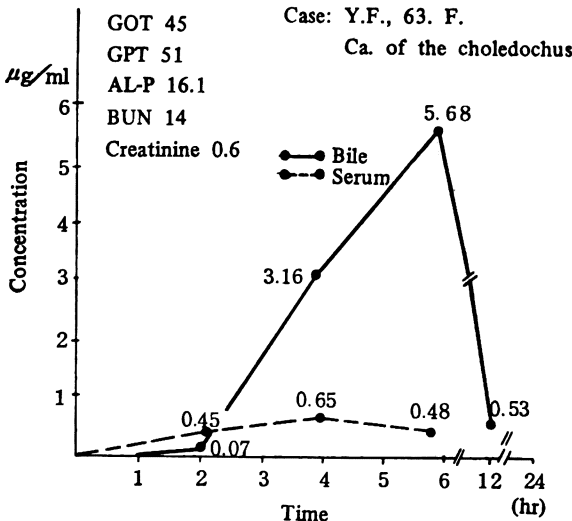
##### a 血中濃度

Fig. 2 に示す如く、投与後2時間目に0.45  $\mu\text{g/ml}$ 、4時間目に0.65  $\mu\text{g/ml}$ 、6時間目には0.48  $\mu\text{g/ml}$  であり、投与後4時間目にピークを認めたが、同系統の薬剤と比してやや低い濃度と思われた (Table 1)。

##### b 胆汁中濃度

Fig. 2 に示す如く、胆汁中濃度は投与後1時間目までは測定限界濃度以下 (0.05  $\mu\text{g/ml}$ ) であり、2時間目には0.07  $\mu\text{g/ml}$  の排泄をみて漸次上昇し、4時間目には

Fig. 2 Biliary and serum levels of AM-715 (100mg.p.o.)



3.16  $\mu\text{g/ml}$ 、6時間目には5.68  $\mu\text{g/ml}$  に達したが、12時間後には0.53  $\mu\text{g/ml}$  と低下した。24時間目には測定限界以下となり、24時間でこのドレーンよりの排泄率は1.62%であった (Table 2)。

##### c 尿中濃度

尿中への排泄は Fig. 3 に示す如く、1時間15分後までは測定限界濃度以下 (10  $\mu\text{g/ml}$ ) であったが、3時間30分までには152  $\mu\text{g/ml}$ 、また5時間までは152  $\mu\text{g/ml}$ 、5~6時間の尿中には100  $\mu\text{g/ml}$ 、6~8時間には67  $\mu\text{g/ml}$ 、8~10時間には65  $\mu\text{g/ml}$  と、殆んどは6時間までに排泄され、10~18時間では12  $\mu\text{g/ml}$ 、18~21時間には11  $\mu\text{g/ml}$  であり、24時間における尿中回収率は37.3%であった

Table 1 Serum levels of AM-715 (100mg, p.o.)

Time(hr)	$\mu\text{g/ml}$
0	N.D.*
2	0.45
4	0.65
6	0.48

Table 2 Biliary levels of AM-715 (100mg, p.o.)

Time(hr)	$\mu\text{g/ml}$
0	N.D.*
1	N.D.*
2	0.07
4	3.16
6	5.68
12	0.53
24	N.D.*
Total(24)	1.62mg (1.62%)

N.D.\*; <0.05 $\mu\text{g/ml}$

Table 3 Urinary levels of AM-715 (100mg, p.o.)

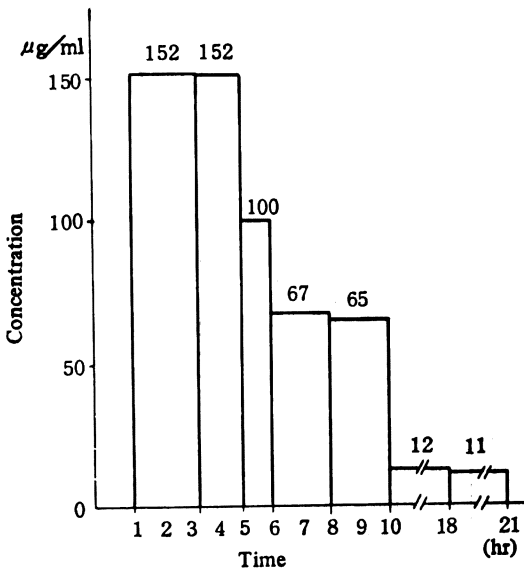
Time(hr)	$\mu\text{g/ml}$
1:15	N.D.**
3:30	152
5:00	152
6:00	100
8:00	67
10:00	65
18:00	12
21:00	11
Total(24:00)	37.3mg (37.3%)

N.D.\*\* <10 $\mu\text{g/ml}$

Table 4 Clinical summary of AM-715 treatment

No.	Case	Age Sex	Primary Disease (Infectious Disease)	Isolated organism	Sensitivity			Administration		Clinical course	Effectiveness	Side effect
					NA	CEZ/ GM	AM PC	Dose (mg)	Days			
1	A.M.	31 M	Periproctal abscess (Wound infection)	<i>E. coli</i>	+	##	/	100x4	10	pain ↓ swelling ↓ pus → (-)	Good	-
2	T.H.	63 F	Cholelithiasis (Wound infection)	<i>S. aureus</i>	-	##	/	100x4	2		Unknown	Nausea Vomiting
3	Y.T.	63 M	Cholelithiasis (Wound infection)	<i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i>	+	+	+	100x4	18	fever ↓ pus → (-) redness ↓	Good	-
4	Y.I.	38 M	Ca. of the stomach (Wound infection)	Negative	/	/	/	100x4	5	pedness ↓ pus → (-) pain ↓	Good	-
5	M.K.	17 F	Periproctal abscess (Wound infection)	<i>S. epidermidis</i>	-	##	##	100x4	7	pain → pus → (+) Bac. → swelling → Sta. epid	Poor	-
6	H.K.	57 F	Abscess of breast (Wound infection)	Negative	/	/	/	100x4	12	pain ↓ pus ↓ redness ↓	Good	-
7	M.B.	46 M	Cholelithiasis (Cholangitis)	<i>S. epidermidis</i>	/	##	##	100x4	7	bile cleared fever ↓ Bac. → (-)	Good	-
8	T.H.	57 M	Atheroma of back (Wound infection)	Negative	/	/	/	100x4	5	redness ↓ pus → (-) pain ↓	Good	-
9	I.R.	64 M	Burn of the rt leg (Wound infection)	<i>S. epidermidis</i> <i>Peptococcus</i>	##	-	-	100x4	3	pain ↓ redness ↓ pus ↓	Good	-
10	Y.M.	46 F	Atheroma of the back (Wound infection)	<i>S. epidermidis</i>	/	/	/	100x4	3	pain ↓ pus ↓ redness ↓	Good	-
11	S.M.	54 M	Rectal cancer (Wound infection)	<i>E. cloacae</i>	+	+	-	100x4	5	No change	Poor	-

Fig. 3 Urinary levels of AM-715 (100mg, p.o.)



た (Table 3).

### 臨床使用経験

#### 1. 使用症例

昭和54年8月より昭和55年2月まで当教室において治療を行なった術後感染症に使用した。原疾患は胆道疾患3例、肛門直腸疾患3例、粉瘤2例、乳房疾患、胃疾患および火傷の各1例の計11例で、うち2例は悪性腫瘍の症例であった。これらの疾患の術後の感染症は創感染10例と胆管炎1例の11例である。

#### 2. 投与方法

AM-715錠1回100mgを1日4回投与した。投与期間は症状に応じて3~18日間であった。なお、このAM-715を投与中には他の抗菌剤の併用は行なわなかった。

#### 3. 効果判定基準

効果判定は、自覚症状の消失、他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化のいずれもが3日以内に認められたものを著効とし、上記3項目の症状所見、起炎菌などの2/3が消失、正常化、陰性化した場合を有効とし、症状所見、起炎菌の1/3が消失、正常化、陰性化の場合をやや有効とし、上記3項目のいずれもが、消失、正常化、陰性化を認めず、または増悪した場合を無効とした。

#### 4. 臨床成績

臨床成績はTable 4, 5に示した如く、著効例はなく、有効8例、無効2例であり、また本剤投与により悪心、

嘔吐をきたし2日間で投与を中止した1例を経験し、有効率は80%であった。無効の2例は肛門周囲膿瘍の切開術後の創感染例と直腸癌術後の創感染例の2例で、悪性腫瘍および菌が耐性株であったと思われ、宿主側、細菌側に問題がある症例であった。中止症例は胆石症の術後創感染例にAM-715を1回100mg1日4回経口投与したところ、悪心、嘔吐をきたした例である。2日間で投与を中止したところ、悪心、嘔吐は直ちに消失した。結局効果判定は不明であったが副作用の症例であった。

細菌学的効果はTable 6に示した如く、投与前に*S. epidermidis* 4株、*S. aureus* 1株、*E. coli* 1株、*S. marcescens* 1株、*K. pneumoniae* 1株、*E. cloacae* 1株、*Peptococcus* 1株など7種10株が起炎菌として検出され、投与後に*S. epidermidis* 1株と*Enterobacter* 1株が尚存続して検出され、*S. aureus*の1例は投与中止により不明で、他の7株は除菌効果が認められた。菌交代現象と思われる症例は経験しなかった。

#### 5. 副作用

全症例にアレルギー様反応としての皮疹などは認めなかったが、胆石症の術後創感染1例においてAM-715を1回100mgを1日4回投与したところ、悪心、嘔吐をきたし、2日目には投与を中止した。中止後直ちに悪心、嘔吐は改善され、この薬剤によるものと思われた。

臨床検査においてはGOT、GPT、Creatinine、BUNにおいて投与後異常値を示した症例は全症例において経験しなかった。症例10においては投与後検査を施行しなかったが特に自覚的に症状を何ら訴えなかった (Table 7)。

### 考 察

新しい経口抗菌剤であるAM-715はキノリノカルボン酸誘導体で、6位にフッ素、7位にピペラジン環を有することによって、従来のNA系薬剤にくらべ*in vitro*の抗菌活性は一段と強力であり、グラム陰性桿菌のみならず、グラム陽性菌にもかなりの抗菌力を示す。また、一部のNA耐性菌に対しても感受性を示し、緑膿菌に対する抗菌力は同系薬剤の中では強い。また、変形菌、肺炎桿菌、エンテロバクターにも強い抗菌活性を有し、黄色ブドウ菌、嫌気性菌についても、NA、PPAより強い抗菌活性を有している。

経口投与により約1時間で血中濃度はピークに達するが、他の同系薬剤に比してやや低い。しかし組織移行は肝、腎では比較的高く、生体内でほとんど代謝をうけずに大部分は排泄されるといわれている。また、本剤の安全性も高いとされている。これらの基礎データより、われわれは総胆管外瘻を造設した63歳の胆管癌の女性で

Table 7 Laboratory findings

NO.	WBC		GOT		GPT		Creatinine		BUN	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	10100	5800	21	28	20	34	1.0	1.1	11	12
2	6300	5400	22	19	13	12	0.7	0.8	12	12
3	8300	6300	47	16	68	12	1.1	1.1	16	16
4	11200	8000	15	20	20	20	1.0	1.0	23	20
5	6700	6000	14	15	7	6	0.8	0.9	9	10
6	3600	4200	22	21	10	10	0.8	1.0	17	13
7	7000	6000	28	25	45	30	1.1	1.0	15	13
8	6400	6100	15	12	8	10	1.2	0.9	12	9
9	7800	6500	15	20	7	11	1.7	1.8	22	29
10	6400	/	12	/	9	/	0.6	/	12	/
11	9800	8400	23	19	6	12	0.9	0.7	14	15

Table 5 Effect of the infectious disease

	No	Good	Poor	Unknown
Wound infection	10	7	2	1
Cholangitis	1	1	-	-

Table 6 Bacteriological effect

	No	Good	Poor	Unknown
<i>S. aureus</i>	1			1
<i>S. epidermidis</i>	4	3	1	
<i>E. coli</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>S. marcescens</i>	1	1		
<i>E. cloacae</i>	1		1	
<i>Peptococcus</i>	1	1		

GOT 45, GPT 51, Al-P 16.1, BUN 14, Creatinine 0.6 と臨床検査データが正常値近くまで改善された術後 3 週目の症例に AM-715 100 mg を食後 1 回経口投与し、経時的に血中濃度、胆汁中、尿中濃度を測定した。血中濃度は 2, 4, 6 時間目に測定しあまり高い濃度を測定しえなかったが、2 時間目 0.45  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間目 0.65  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間目 0.48  $\mu\text{g/ml}$  と平均した濃度を測定した。胆汁中排泄濃度は 4 時間目、6 時間目にそれぞれ 3.16  $\mu\text{g/ml}$ 、5.68  $\mu\text{g/ml}$ 、と割合高い濃度がえられた。この胆汁中の 1 日回収率 (24 時間) は 1.62% であった。尿中排泄は 6

時間までは高い濃度を測定し、その殆んどを排泄した。1 日尿中回収率は 37.3% であった。

AM-715 を外科術後感染症である創感染症 10 例、胆道感染症 1 例の 11 例に使用したが、悪心、嘔吐の副作用のため投薬を 2 日目に中止した判定不能の 1 例を除き、10 例に 400 mg を 1 日 4 回に分服し 3~18 日間経口投与し、8 例に有効、2 例に無効の有効率 80% であった。無効例は直腸癌と肛門周囲膿瘍の術後で重篤な基礎疾患、および細菌が耐性であるという宿主側、細菌側に問題があった 2 例であった。細菌学的効果は、*S. epidermidis* と *Enterobacter* の各 1 株に無効であったが、他の起炎菌には除菌効果が認められた。即ち *S. epidermidis* 3 株、*E. coli*、*Serratia*、*Klebsiella*、*Peptococcus* の各 1 株が投薬後除菌され、*S. aureus* 1 例は不明であった。

副作用は胆石症の術後創感染症に AM-715 を 1 回 100 mg、4 回投与したところ、悪心、嘔吐が出現したために中止した。症状は薬剤を中止したところ消失したため薬剤によるものと思われた。他にアレルギー様の皮疹、胃腸障害などの副作用は経験しなかった。また臨床検査値が投与後、特に異常を示した症例はなかった。以上のことから AM-715 は外科術後感染症に有用性のある薬剤であると思われた。

## 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

## LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS OF AM-715 IN SURGICAL FIELD

YASUHIRO YAMAMOTO, TAKAAKI IHARA and HIDEHIKO SHIMURA

The First Department of Surgery, Fukuoka University

A new synthetic antibacterial agent, AM-715 was studied in the field of surgery and the following conclusions were obtained.

1) Serum levels of AM-715 at 2, 4, 6 hours were 0.45, 0.65 and 0.48  $\mu\text{g/ml}$  in a postoperative patient with 100 mg oral administration.

2) Biliary excretion rate of AM-715 for 24 hours was 1.62% and urinary recovery rate for 24 hours was 37.3% in the same patient.

3) Overall effective rate was 80% in 10 patients with wound infections and biliary tract infection. 2 cases who were poor in response were periproctal abscess and postoperative wound infection of rectal cancer, respectively.

4) Bacteriological response were tested in 10 strains including 4 strains of *S. epidermidis*, each one strain of *S. aureus*, *E. coli*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Peptococcus*, and 7 strains were eradicated except each strain of *S. epidermidis* and *Enterobacter*.

5) Nausea and vomiting were observed in one of 11 cases who were administered AM-715 in this trial and any laboratory findings showed no abnormality.