

産婦人科領域における AM-715 の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・白藤 博子・内田 昌宏

川崎医科大学産婦人科

新合成抗菌剤 AM-715 の抗菌作用、各種組織移行濃度および臨床成績について検討した。

産婦人科領域の各種感染症からの臨床分離保存株に対する AM-715 の MIC のピーク値は、*S. aureus* で 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と MLX より 2 管ほど、PPA, NA より 6 管ほど優れていた。またグラム陰性桿菌については、*E. coli* 0.10 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の各々にピークがあり、MLX, PPA, NA よりはるかに優れた成績を示した。また *Klebsiella* では 0.20 $\mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* 0.10 $\mu\text{g/ml}$, *P. vulgaris* 0.10 $\mu\text{g/ml}$ および *S. marcescens* 0.20~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に各々ピークを示し、MLX より 1~2 管ほど優れ、PPA, NA に対しては数管優れていた。

母体に AM-715 200 mg 経口投与した時の臍帯血清中濃度は投与後 30 分から 10 時間 22 分まで測定可能であり 0.11~0.38 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、羊水中濃度は投与後 10 時間 25 分後に 0.92 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。新生児血中および母乳中移行は測定限界以下であった。

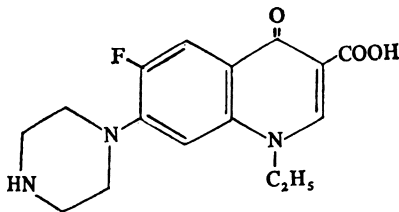
臨床成績では、腎盂腎炎 4 例、膀胱炎 11 例、無症候性細菌尿、子宮頸管炎、外陰部膿瘍、各 1 例の計 18 例に AM-715, 1 回 100~200 mg を 1 日 3 回、2~8 日間経口投与した。成績は著効 4 例、有効 12 例、無効 1 例、判定不能 1 例で有効率は 94.1% であった。副作用は 1 例に全身発赤、掻痒感を認めただけであった。

はじめに

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誘導体で Fig. 1 のような化学構造を有する合成抗菌剤である。特に 6 位フッ素化合物は、同系薬剤よりも強い抗菌活性と広範囲スペクトラムを示すことが知られている¹⁻³⁾。

今回、本剤について、産婦人科領域の基礎的・臨床的検討を行なったので、その成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of AM-715



I. 抗菌力

1) 実験方法

当教室保存の臨床分離株 *S. aureus* 50 株, *E. coli* 50 株, *Klebsiella* 50 株, *P. mirabilis* 50 株, *P. vulgaris* 23

株, *S. marcescens* 50 株, *P. aeruginosa* 50 株に対する AM-715 の最小発育阻止濃度 (MIC) を、日本化学療法学会標準法⁴⁾により測定した。

また同時に、対照薬剤として miloxacin (MLX), pipemidic acid (PPA), nalidixic acid (NA) の MIC を測定し、比較検討した。接種菌量は *S. aureus* は 10^8 cells/ml, 他は 10^6 cells/ml とした。

2) 実験成績

結果を Table 1 に示した。

S. aureus に対して AM-715 は 10^8 cells/ml 接種で MIC 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、そのピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と MLX より 2 管、PPA, NA より 6 管ほど優れた成績を示した。

E. coli では 10^6 cells/ml 接種で、MIC のピークは AM-715 0.10 $\mu\text{g/ml}$, MLX 0.39 $\mu\text{g/ml}$, PPA 1.56 $\mu\text{g/ml}$, NA 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で他の 3 剤より優れた抗菌力を示した。

また *Klebsiella* では AM-715 0.20 $\mu\text{g/ml}$, MLX 0.78 $\mu\text{g/ml}$, PPA 3.13 $\mu\text{g/ml}$, NA 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* では AM-715 0.10 $\mu\text{g/ml}$, MLX 0.39 $\mu\text{g/ml}$, PPA 3.13 $\mu\text{g/ml}$, NA 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *P. vulgaris* では AM-715 0.10 $\mu\text{g/ml}$, MLX 0.20 $\mu\text{g/ml}$, PPA 3.13 $\mu\text{g/ml}$, NA 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と AM-715 は MLX より 1~2 管優れ、PPA, NA に対しては数管優れていた。

S. marcescens では AM-715 の MIC は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ ~

Table 1 Sensitivity of clinically isolated organisms against AM-715, MLX, PPA and NA

Organism	Inoculum size (cells/ml)	Drug	No. of strain	M I C (μg/ml)														
				≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 ⁶	AM-715	50						10	20	18	1	1					
		MLX	50								2	37	11					
		PPA	50												8	17	20	
		NA	50												3	19	25	
<i>E. coli</i>	10 ⁶	AM-715	50		10	27	8	1	4									
		MLX	50					36	9		1	3		1				
		PPA	50							33	11	1	1	3	1			
		NA	50								28	14	3		1		4	
<i>Klebsiella</i>	10 ⁶	AM-715	50		2	16	28	1	1	2								
		MLX	50				2	17	27	1	1	1	1					
		PPA	50							2	39	6	1	1	1			
		NA	50								6	39	1	1	1	1	1	
<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁶	AM-715	50		1	25	13	6	3	1	1							
		MLX	50				2	38	7	2			1					
		PPA	50								26	22	1			1		
		NA	50									29	16	4			1	
<i>Proteus vulgaris</i>	10 ⁶	AM-715	23		7	13	3											
		MLX	23			2	20	1										
		PPA	23							5	17	1						
		NA	23								17	6						
<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁶	AM-715	50			6	10	7	7	9	6		3	2				
		MLX	50				3	10	10	10	4			8	4	1		
		PPA	50							2	12	9	5	5	4	5	8	
		NA	50							3	19	2	3	2		5	16	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶	AM-715	50					14	14	13	8	1						
		MLX	50										14	15	14	2	5	
		PPA	50										14	19	16	1		
		NA	50													16	34	

25 $\mu\text{g/ml}$ と広く分布し、そのピークは 0.20 $\mu\text{g/ml}$ ~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、MLX より 1~2 管、PPA, NA には数管優れていた。しかも $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株が PPA で 26%, NA で 42% みられた。

P. aeruginosa では AM-715 の MIC のピークは 0.39 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$, MLX 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$, PPA 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$, NA >100 $\mu\text{g/ml}$ であり、特に AM-715 は 82% が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の値を示した。AM-715 の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は他の 3 剤に比してかなり強いといえよ

II. 各種組織・体液移行濃度

1) 実験方法

産婦または授乳期婦人に AM-715 200 mg を経口投与した際の母体血清、臍帯血清、羊水、新生児血、および母乳中への移行などについて検討した。濃度測定は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とし、Modified Müller-Hinton Agar 培地(日水)を用いて、薄層カップ法で行なった。母体血清、臍帯血清、および新生児血の濃度測定には、血清希釈標準曲線を用い、羊水および母乳中濃度につい

Table 2 Concentration of AM-715 in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid. (200mg p.o.)

Case No.	Time after administration	Maternal serum	Umbilical serum	Amniotic fluid
1	8'	ND	ND	/
2	15'	ND	ND	ND
3	20'	ND	ND	ND
4	30'	0.12	0.11	/
5	1 ^o 45'	1.1	0.5	0.3
6	2 ^o 35'	0.42	0.27	ND
7	2 ^o 40'	1.1	0.5	ND
8	3 ^o 10'	0.5	0.18	trace
9	5 ^o 36'	0.23	0.13	0.18
10	6 ^o 45'	0.42	0.37	0.18
11	7 ^o 45'	0.84	0.33	/
12	8 ^o 20'	0.16	0.13	0.55
13	10 ^o 22'	trace	0.38	/
14	10 ^o 25'	trace	/	0.92

* Each value in the table was obtained from an individual case.

($\mu\text{g/ml}$)

Standard curve: PBS pH 7.0

Assay medium: Modified Müller-Hinton Agar

Test strain : *E. coli* NIHJ JC-2

Assay method: Thin layer cup method

ては pH 7.0 $1/15$ M リン酸緩衝希釈標準曲線を用いた。

臍帯血および羊水はその性質上同一被験者から経時的に採取することができないので、個々の症例について測定した。また母体血清も臍帯血清、羊水への移行をしらべるうえの対照としてこれらの患者から個々に採取したものである。

2) 試験成績

①母体血清、臍帯血清および羊水移行

AM-715 200 mg 経口投与後 8 分～10 時間 25 分までの 14 症例についての成績を Fig. 2, Table 2 に示した。

母体血清中濃度……被験者の例数が少ないため Fig. 2 に示すような変則的な曲線になっているが、AM-715 200 mg 経口投与のピークは 2～3 時間にあると思われ、1 時間 45 分、2 時間 40 分で 1.1 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

臍帯血清中濃度……母体血清中濃度と同様にピークは 1 時間 45 分、2 時間 40 分に 0.5 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。ピーク時の臍帯血清中濃度は母体血清中濃度の 1/2 の値を示した。

羊水中濃度……羊水中濃度のピークは、母体血清中濃度や臍帯血清中濃度よりかなり遅れて 10 時間 25 分に 0.92 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

②新生児移行

3 例について検討しその成績を Table 3 に示した。3 例の分娩時の臍帯血清中濃度は 0.18～0.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、分娩後の新生児血中濃度は測定限界以下であった。

③母乳移行

母乳中濃度は 4 例について 6 時間まで測定したが全例測定限界以下であった (Table 4)。

III. 臨床的検討

1) 対象および方法

昭和54年10月から昭和55年2月まで当科に来院した女性の感染症患者18名を対象とした。症例の内訳は腎盂腎炎4例、膀胱炎11例、無症候性細菌尿、子宮頸管炎、外陰部膿瘍各1例で、AM-715を1回100~200mgを1日3回、2~8日間経口投与した。

効果の判定は次の基準によった。

著効(++)：主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し治癒に至った場合。

有効(+)：主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合。

無効(-)：主要自他覚症状が3日以上経過しても改善されない場合。

なお手術切開などの外科的療法を併用して効果のあったものは著効とせず、すべて有効と判定した。

2) 臨床成績

上記判定基準にしたがって判定した成績はTable 5に示したように18例中、著効4例、有効12例、無効1

Fig. 2 Concentration of AM-715 in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid (200mg, p.o.)

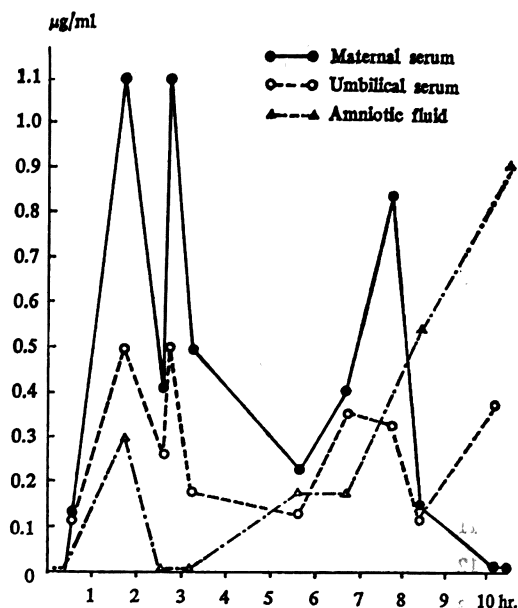


Table 3 Concentration of AM-715 in newborn's blood (200mg, p.o.)

Case No.	Time after administration	Umbilical serum	Time after labor				
			3°	6°	9°	12°	24°
1	1° 45'	0.5	ND	ND	ND	ND	ND
2	2° 40'	0.5	ND	ND	ND	ND	ND
3	3° 10'	0.18	ND	ND	ND	ND	ND

(µg/ml)

Table 4 Concentration of AM-715 in mother's milk (200mg, p.o.)

Time (hrs)	1	2	3	4	5	6
Case No.						
1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4	ND	ND	ND	ND	ND	ND

(µg/ml)

Table 5 Clinical effects of AM-715 on infections in the field of obstetrics and gynecology

Case No.	Age	Diagnosis	Causative organism	Sensitivity (disc)	Treatment		Effect	Side effect	Remark (count)
					mg×time/day	Duration (day)			
1	50	Cystitis (Post-operative infection)	<i>Enterobacter cloacae</i>	ABPC(-) CEZ(-) KM(++) AMK(+)	100×3	5	+	-	10 ⁵ /ml → 0
2	53	Cystitis (Post-operative infection)	<i>Enterobacter cloacae</i>	ABPC(-) CEZ(-) KM(++) AMK(++)	200×3	5	+	-	10 ⁵ /ml → 0
3	45	Cystitis (Post-operative infection)	<i>P. aeruginosa</i>	GM(++) AMK(++)	100×3	5	+	-	10 ⁵ /ml → 0
4	36	Cystitis (Post-operative infection)	<i>E. coli</i>	NA(++) ABPC(-) CEZ(++) GM(++)	200×3	5	+	-	>10 ⁵ /ml → 0
5	44	Asymptomatic bacteriuria	<i>Enterobacter aerogenes</i>	NA(+) ABPC(-) CEZ(-) GM(++)	200×3	5	+	-	>10 ⁵ /ml → 0
6	71	Cystitis (Post-operative infection)	<i>P. aeruginosa</i>	NA(+) TC(++) GM(++)	200×3	5	+	-	>10 ⁵ /ml → 0
7	50	Pyelonephritis (Post-operative infection of uterine cancer)	<i>S. faecalis</i>	NA(-) ABPC(++) CEZ(++) GM(+)	200×3	5	+	-	10 ⁵ /ml → 0
8	51	Pyelonephritis (Post-operative infection of uterine cancer)	<i>E. coli</i>	NA(++) ABPC(-) CEZ(+) GM(++)	200×3	2	Unknown	+	Redness generalized Feeling of pruritus
9	30	Pyelonephritis (Hydronephrosis)	<i>P. aeruginosa</i>	NA(+) TC(++) CEZ(++)	200×3	5	+	-	10 ⁵ /ml → 0
10	58	Pyelonephritis (Post-operative infection of uterine cancer)	<i>E. coli</i>	NA(+) ABPC(+) CEZ(++) GM(++)	200×3	3	-	-	10 ⁴ /ml → 10 ⁵ /ml
11	29	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	NA(++) ABPC(++) CEZ(++) GM(++)	200×3	5	+	-	>10 ⁵ /ml → 0
12	46	Acute cystitis	<i>S. epidermidis</i>	NA(+) ABPC(++) CEZ(++) GM(++)	200×3	6	+	-	10 ⁵ /ml → 0
13	48	Acute cystitis	<i>P. mirabilis</i>	NA(++) ABPC(++) CEZ(++) GM(++)	200×3	5	+	-	>10 ⁵ /ml → 0
14	29	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	NA(++) ABPC(-) CEZ(++) GM(++)	200×3	4	+	-	>10 ⁵ /ml → 0
15	24	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	NA(++) ABPC(++) CEZ(++) GM(++)	200×3	8	+	-	>10 ⁵ /ml → 0
16	64	Acute cystitis	<i>Enterobacter aerogenes</i>	NA(++) ABPC(-) CEZ(-) GM(++)	200×3	5	+	-	10 ⁵ /ml → 0
17	32	Endocervicitis	<i>S. faecalis</i>	NA(+) ABPC(++) CEZ(++) GM(+)	200×3	5	+	-	Eradicated
18	28	Vulvar abscess	<i>S. aureus</i>	NA(+) ABPC(++) CEZ(++) GM(++)	200×3	7	+	-	Removal of discharge by discission

Table 6 Laboratory findings of AM-715

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (u)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
4	B	342	10.3	30.8	6,500	20	14	51	9	0.7
	A	357	10.7	32.4	6,300	38	53	50	14	0.8
5	B	387	11.7	35.0	9,900	16	14	47	12	0.9
	A	340	10.2	30.0	4,800	9	7	31	10	0.9
6	B	338	9.6	28.0	7,500	13	11	60	8	0.8
	A	378	10.6	31.9	6,000	16	18	63	14	1.0
7	B	404	11.9	35.4	5,100	9	9	95	6	0.9
	A	339	11.6	34.1	4,300	13	11	114	8	0.9
8	B	352	11.0	31.9	6,800	16	11	84	9	0.9
	A	305	9.4	27.0	3,400	22	24	56	6	0.8
10	B	322	11.3	31.9	8,100	24	24	120	10	0.9
	A	330	11.5	32.9	8,000	7	16	121	12	0.9
17	B	470	14.0	41.8	7,800	14	9	26	10	0.9
	A	431	13.0	38.2	5,700	11	7		10	0.8

B: Before A: After

例, 判定不能 1 例で有効率は 94.1% であった。

①膀胱炎

症例 1~4, 6 は術後の膀胱炎であり, 症例 11~16 は急性膀胱炎で, 著効 4 例, 有効 7 例で 100% の有効率であった。起炎菌として, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *S. faecalis*, *Enterobacter aerogenes* が検出されたが, 投与後尿中細菌は全症例において陰性化した。

②腎盂腎炎

症例 7~10 は子宮頸癌術後に腎盂腎炎を起こしたり, 水腎症のある複雑性の腎盂腎炎である。症例 7, 9 は各々 *S. faecalis*, *P. aeruginosa* が起炎菌であったが, 投与後尿中細菌は陰性化した。症例 10 は子宮頸癌術後放射線治療を施行し, 発熱が出現したので AM-715, 1 日 600mg

3 日間投与したが高熱が続くため投薬を中止した。症例 8 は AM-715, 1 日 600 mg 投与 2 日目に副作用が出現したため投薬を中止した症例で, 自覚症状の軽減がみられたが, 菌交代現象 (*E. coli* → *P. aeruginosa*) があったので判定不能とした。

③無症候性細菌尿

症例 5 は *Enterobacter aerogenes* による無症候性細菌尿であり, 1 日 600 mg, 5 日間投与して有効であった。

④子宮頸管炎

症例 17 は *E. coli* による子宮頸管炎で 1 日 600 mg 5 日間投与で菌は陰性化した。

⑤外陰部膿瘍

症例 18 は *S. aureus* による外陰部膿瘍で 1 日 600 mg 7 日間使用, 同時に切開排膿を行ない有効であった。

3) 副作用

18 例中 1 例に全身発赤、掻痒感がみられた。また、検討した臨床検査値では、症例 4 で GOT 20→4→36→63→38→27, GPT 14→9→25→67→53→46 と上昇したが、AM-715 の投与は 5 日間であり、上昇のみられた日が投与終了してから 9 日目であり、除々に低下したことから薬剤に関係はないものと思われる。その他 AM-715 によると思われる自覚症状、臨床検査値の異常は認められなかった。

IV. 考 察

同系統に属する、MLX, PPA, NA などと、産婦人科領域由来の臨床分離保存株について MIC を比較検討したところ、*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* のすべてに対して AM-715 は優れていた。

体液内移行の検討では、AM-715 は、母体血清の約 1/2 が臍帯血清に移行した。これは他剤に比較して有効な濃度移行を示すものである。また羊水への移行は比較的高いが、MLX⁵⁾ よりは劣る。

娩出の近い母体に投与して、新生児の血中濃度、乳汁

中移行を検討した成績では、すべて測定限界値以下であり、MLX⁵⁾ よりは低い濃度である。

すなわち乳汁中移行は低いので、新生児に対しては量的には、なんら影響ないものと思われる。

臨床では、有効率 94.1% の成績を得た。経口剤ゆえ軽症例が多かったとはいえ、良い有効率であった。

また副作用は 18 例中 1 例にみられたが、その他の副作用はみられず、外来使用に良い薬剤と思われる。

文 献

- 1) AM-715 概要
- 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) ITO, A.; K. HIRAI, M. INOUE, H. KOGA, S. SUZUE; T. IRIKURA & S. MITSUHASHI: In vitro antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17: 103~108, 1980
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法 (1968 年制定, 1974 年改定). *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 5) 高瀬善次郎, 白藤博子, 内田昌宏: 産婦人科領域における AB-206 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 26(S-4): 384~388, 1978

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON AM-715 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI and MASAHIRO UCHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

AM-715, a newly developed synthetic antibacterial agent, was evaluated on *in vitro* antibacterial activities (MICs), on the body fluid concentrations when given to pregnant women and on clinical response in various infections in the field of obstetrics and gynecology. The results obtained were as follows.

1. The *in vitro* antibacterial activities against *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *S. marcescens* were superior to those of NA, PPA and MLX.

2. The peak level in umbilical cord blood was 0.37~0.38 $\mu\text{g/ml}$ at 6~10 hrs after an oral administration of 200 mg of AM-715, and that in amniotic fluid was 0.92 $\mu\text{g/ml}$ at 10 hrs after, but the levels in neonate blood and excretion in milk were less than the assay limit.

3. AM-715 was administered to 18 patients of various infections, and the clinical response was excellent in 4 cases, good in 12 cases and failure in one case. Side effect or adverse reaction of AM-715 was observed in only one case with redness generalized and feeling of pruritus.