

産婦人科領域における AM-715 の臨床応用

松田 静治・柏倉 高・丹野 幹彦・福田 勝
鈴木 正明・清田 明憲・古谷 博

順天堂大学医学部産婦人科

新合成抗菌物質 AM-715 について、細菌学的検討をはじめ基礎的実験を試みるほか産婦人科領域における臨床応用を行ない、次の結果を得た。

1) 各種細菌に対する本剤の抗菌力試験を行った結果 *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* とともに本剤は MLX, PPA, NA に比べ *in vitro* の抗菌活性は一段と強く、MIC は AM-715, MLX, PPA, NA の順に低い。特に *P. aeruginosa*, *Serratia* に対する抗菌力が他の 3 剤に比べて極めて良好で、この系統の薬剤の中では抗緑膿菌剤としての意義が認められた。

2) 本剤の母児間移行については、母体血濃度の約 50% の臍帯血濃度を示すものがある一方、羊水移行を含めて経胎盤移行の悪いものもあり、ばらつきがみられる。

3) 臨床応用として性器、尿路の感染症 35 例に使用し、有効率 80% (28 例有効) の結果を得た。その内訳は尿路感染症では 25 例中 23 例有効、骨盤内感染症では 6 例中 3 例、外生殖器感染症では 2 例中 1 例、尿道周囲膿瘍 1 例がそれぞれ有効であった。尿路感染症における細菌学的効果は、25 例中 23 例で *E. coli* を中心とする起炎菌の消失をみた。

4) 副作用には特記すべきものを認めていない。

はじめに

吾領域の性器および尿路感染症では、近年耐性グラム陰性桿菌に起因する症例が増加し、薬剤選択の重要性が指摘され、その対策として現在まで数多くの抗菌剤が登場しているが、この中の一つがキノリンカルボン酸系の合成抗菌剤である。これらのグループはいずれもキノリン誘導体で既に nalidixic acid (NA), piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA), miloxacin (MLX) などがあるが、今回杏林製薬株式会社中央研究所で開発された AM-715 は最も新しいキノリンカルボン酸系の経口合成抗菌剤で、6 位にフッ素、7 位にピペラジン環を有すること

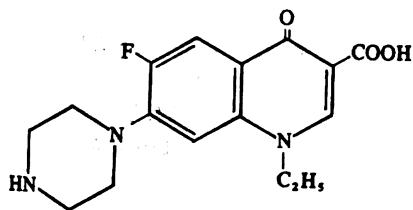
が構造上の特徴とされている。

本剤は従来の NA 系薬剤に比して *in vitro* の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し、また一部の NA 耐性菌に対しても抗菌活性を示すとされ、緑膿菌に対する抗菌力は同系薬剤の中では強いことが強調されている。

本剤はまた毒性も低く安全性の高い薬剤で、経口投与により消化管からよく吸収され、体内ではほとんど代謝を受けず、大部分が未変化体のまま、主として尿中へ排泄されるという。

今回、われわれは本剤について、各種分離株に対する抗菌力試験、投与後の母児間移行などの基礎実験を行うとともに、産婦人科領域における尿路感染症を中心とする感染症に対する臨床応用を試みたので、その成績を報告する。

Chemical Structure of AM-715



I. 基礎実験

1. 臨床分離株の感受性分布

産婦人科領域の性器 (子宮、膣)、尿路および化膿創由来の *E. coli* 32 株, *Klebsiella* 18 株, *P. mirabilis* 11 株, *P. aeruginosa* 15 株, *Serratia* 10 株, *S. aureus* 24 株 について、AM-715 の抗菌力試験を寒天平板希釈法により行ない、MIC を測定し、NA, PPA, MLX のそれと比較検討した。なお測定法は日本化学療法学会により定められ

Table 1 Sensitivity distribution of clinically isolated bacteria to AM-715

Organism	Strain	MIC	Inoculum size 10 ⁸ cells/ml											μg/ml
			≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
<i>E. coli</i>	32		3	19	9		1							
<i>Klebsiella</i>	18				10	5	1	2						
<i>P. mirabilis</i>	11				1	6	3		1					
<i>P. aeruginosa</i>	15						6	4	3	1	1			
<i>Serratia</i>	10				2	2	2	1	1		1	1		
<i>S. aureus</i>	24					1	4	11	7	1				

た方法に準じて行ない、接種菌量は、原液接種とした (Table 1, Fig. 1, 2)。

1) *E. coli*

32株における AM-715 の MIC は大部分が 0.2 μg/ml 以下に分布し、感受性の peak は 0.1 μg/ml に認められた。一方 MLX では、0.2 μg/ml～6.25 μg/ml の間に感受性の分布がみられ、AM-715 に較べて抗菌力は数段階低く、0.39 μg/ml に感受性の peak がみられた。また PPA, NA の感受性の peak はそれぞれ 3.12 μg/ml, 6.25 μg/ml にあり、本剤は他の 3 剤に較べ *in vitro* の抗菌活性が一段と強いことが認められた。

2) *Klebsiella*

18株における AM-715 の MIC は大部分が 0.2～0.39 μg/ml の範囲にあるのに反し、MLX, PPA, NA の感受性の peak はそれぞれ 1.56 μg/ml, 3.12 μg/ml, 6.25 μg/ml にあり、AM-715 の抗菌力が他の 3 剤に較べ、2～3 段階すぐれていることがうかがわれた。

3) *P. mirabilis*

P. mirabilis 11株では、本剤の MIC は大部分が 0.2 μg/ml～0.78 μg/ml に分布し、MLX, PPA, NA に較べて AM-715 に対する感受性分布がより低い MIC にあることが認められる。

4) *P. aeruginosa*

15株の検査では、本剤の MIC は大部分が 0.78 μg/ml～3.12 μg/ml の間に分布し、他の MLX, PPA, NA に較べて、際立った抗菌力を本菌に対して示している。

5) *S. marcescens*

10株の検査にて、過半数の株で 1.56 μg/ml 以下の MIC を示した。

6) *S. aureus*

S. aureus 24株における AM-715 の MIC の peak は、1.56 μg/ml に認められ、他の MLX, PPA, NA に比し、

この菌に対する MIC が一段と低いことをうかがわせている。

7) 抗菌力の比較

以上 AM-715 の抗菌力を MLX, PPA, NA との比較で整理すると、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* とともに本剤は他の 3 剤に較べ *in vitro* の抗菌活性は一段と強く、MIC は AM-715, MLX, PPA, NA の順に低かった。特に *Pseudomonas*, *Serratia*, に対しては、本剤の抗菌力は他の 3 剤より一段と良好で、この系統の薬剤の中では抗緑膿菌剤としての意義が認められた。

2. 母児間移行 (臍帯血、羊水への移行)

AM-715 200 mg 1 回経口投与後の母児間移行を *E. coli* NIHJ JC-2 株を検定菌とする薄層カップ法で測定した。なお標準液希釈には、1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を使用した。対象は 9 例の産婦で分娩前本剤 200 mg を経口投与し、胎児娩出時の臍帯血、羊水、母体血を採取し、移行濃度を検討した。材料採取までの時間は投与後 50 分～4 時間 55 分であり、臍帯血中濃度は 9 例中 5 例が測定可能で、最高 0.29 μg/ml の濃度が得られ、母体血濃度の約 50% の臍帯血濃度移行を示すものがある一方、経胎盤移行の悪いものもあり、母児間移行にはかなりのばらつきがみられた。また羊水中への移行も比較的低濃度ながら証明された (Table 2)。

II. 臨床試験

AM-715 を産婦人科領域の臨床応用として、尿路感染症 25 例、骨盤内感染症その他 10 例、計 35 例に使用した。投与方法は 1 日量 300 mg (分 3 投与) の経口投与を行い、投与日数は 4～7 日間である。臨床成績の一覧を Table 3, 4 に示した。

1. 尿路感染症

本剤を尿路感染症 25 例に使用した。対象は急性単純

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinically isolated bacteria to AM-715, MLX, PPA and NA

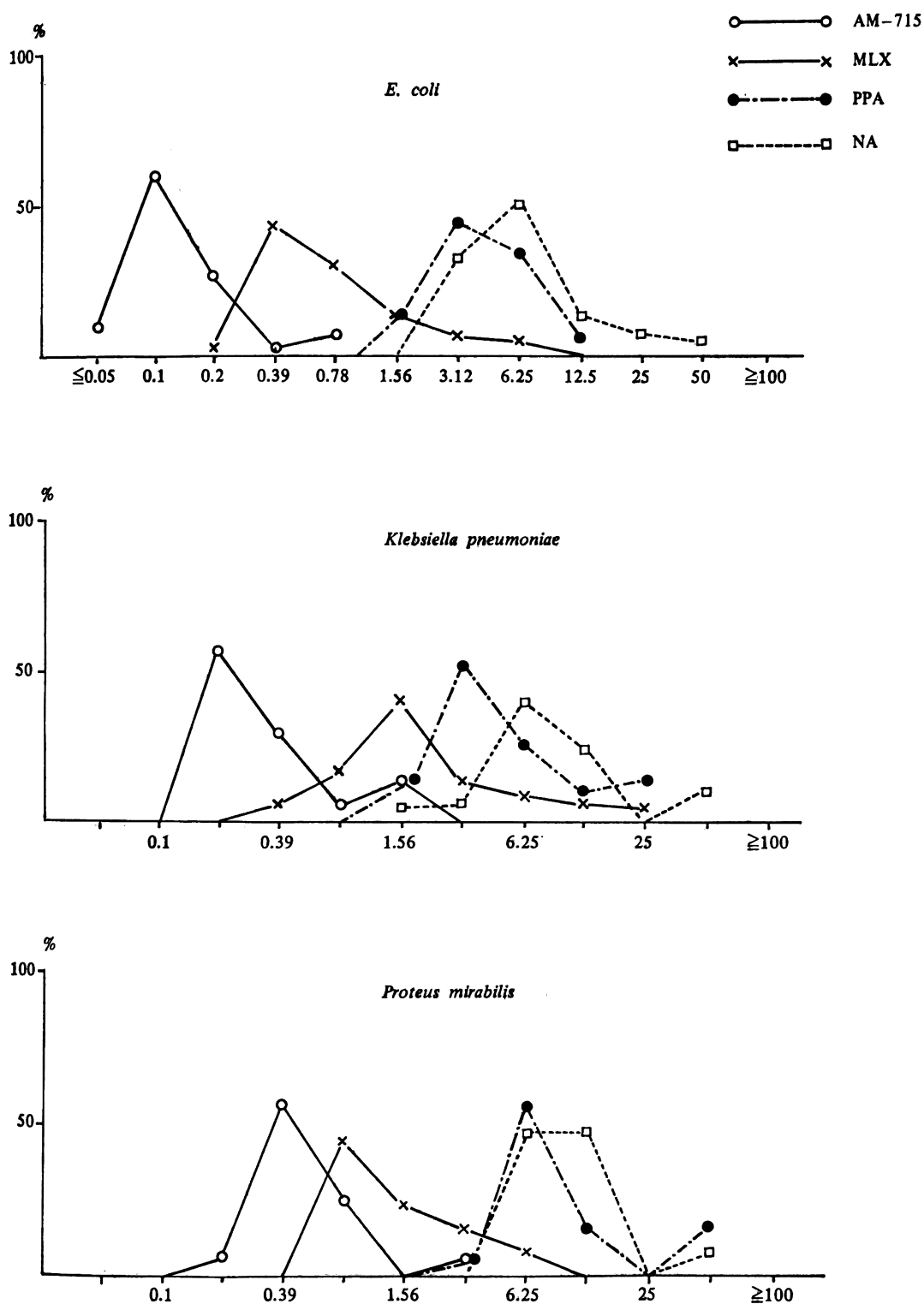
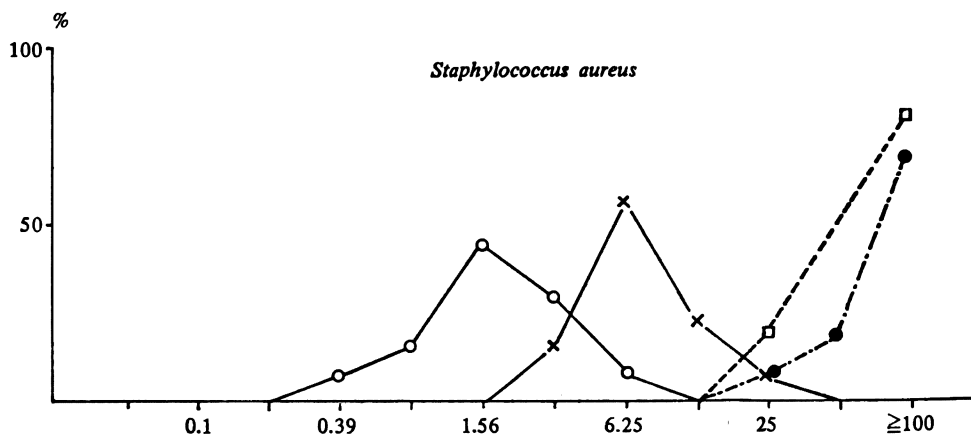
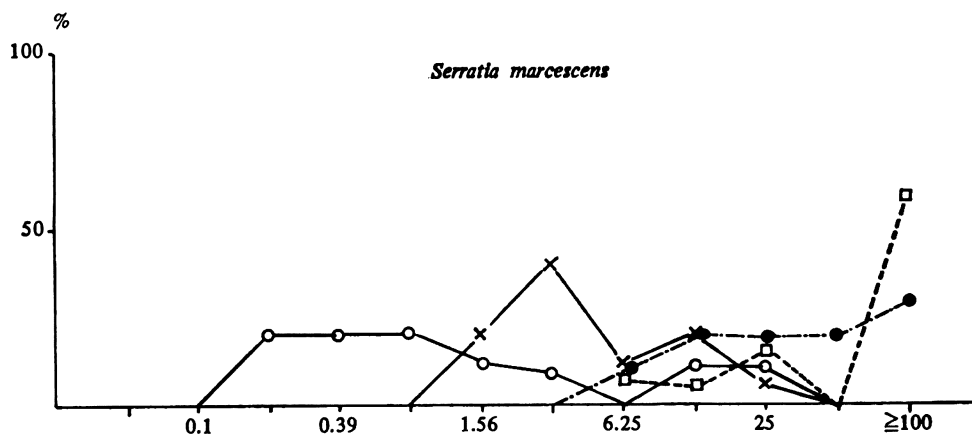
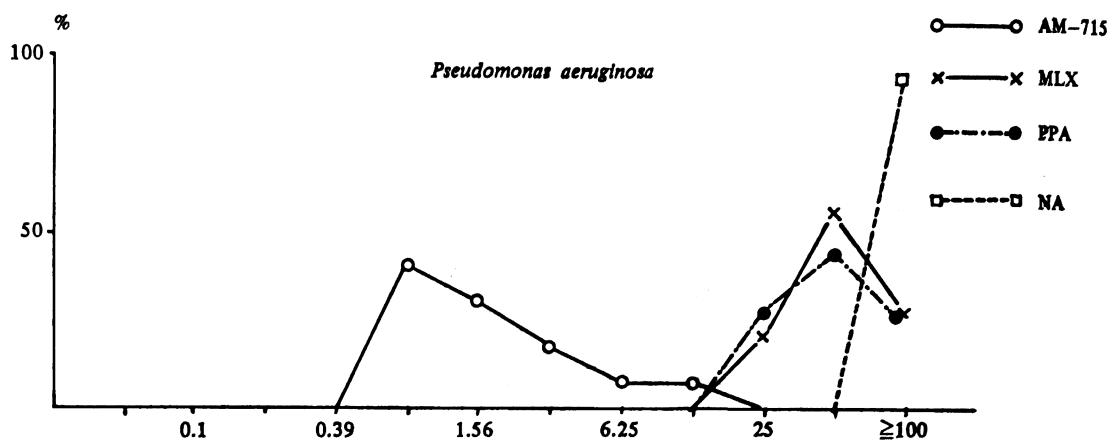


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated bacteria to AM-715, MLX, PPA and NA



性膀胱炎 24 例, 慢性膀胱炎 1 例である。投与量は 1 日 300 mg を分 3 にして経口投与し治療日数は 4~7 日に及び投与総量は 1,200~2,100 mg である。起炎菌は *E. coli* 20 例, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *Citrobacter* および *Enterobacter* と *S. faecalis* 混在, それぞれ 1 例で, いずれも初回に尿中菌数が 10^5 /ml 以上証明されている。臨床効果の判定は尿中細菌の消失, 自覚症状の消失, 改善, 尿沈査所見をもとに下し, 3 日以内に尿中の菌の消失と自他覚的所見の消失をみたものを著効(++)、尿中菌の消失と自他覚的所見の改善がみられたものを有効(+), 尿中菌の消失しないものを無効(-)とした。以上の急性尿路感染症の成績は, 24 例中著効 13 例, 有効 10 例の結果を得, 無効 1 例であった。無効例は *E. coli* が尿中より検出された膀胱炎であるが本剤投与 5 日後, 自他覚所見の改善がみられず, 尿中菌が交代して *Enterobacter* と *Proteus* sp. が検出された症例である。

次に子宮頸癌 IV 期に合併した慢性膀胱炎の 1 例(症例 5)は尿中より *Enterobacter* と *S. faecalis* の 2 種菌が分離されたが本剤を 4 日間投与するも, 膀胱症状ならびに尿中菌の消失がみられず無効と判定した (Table 3)。

2. 骨盤内感染症

子宮内膜炎 3 例, 子宮付属器炎 3 例, 計 6 例に本剤を使用した。1 日投与量は 300~400 mg (分 3~4), 投与日数は 4~6 日間である。本症の効果判定基準は本剤投与により主要自他覚的所見が 3 日以内に改善し, その後治療した場合を有効(+)とした。以上の成績は, 子宮内膜炎では 3 例中 1 例, 子宮付属器炎では 3 例中 2 例が有効であった。(Table 4)

このうち症例 1 の子宮内膜炎, 症例 5 の子宮付属器炎はいずれも流産後の感染にて, 軽熱, 下腹痛, 子宮体部

圧痛抵抗, 付属器圧痛抵抗を認めたが薬剤投与により両者とも自他覚的所見の改善をみ, 6 日間の治療で有効と判定した。症例 2, 3 の子宮内膜炎例は, 本剤 4~5 日の投与にも拘らず軽熱, 下腹痛, 子宮体部圧痛などの自他覚的所見が改善せず無効であった。

3. 産褥乳腺炎

産褥 2~3 週に発生した乳腺炎例(症例 7)は本剤投与後, 乳房の発赤, 腫脹が増大し, 膿瘍化したため切開に至り無効であった。

4. 外性器感染症ほか

症例 8 の外陰部瘻, 症例 9 の尿道周囲膿瘍は本剤投与 5~6 日, 小切開併用により有効であった。なお前者は *Klebsiella* と *S. epidermidis*, 後者は *S. epidermidis* と *Corynebacterium* を検出した。

症例 10 のバルトリン腺炎は本剤を 4 日間投与したが鶏卵大の膿瘍を形成し無効と判定し, 切開を行った(膿瘍より *E. coli* 分離)。

5. 臨床成績の総括

以上の臨床効果をまとめると, 尿路感染症における有効率は 92% (25 例中 23 例が著効, 有効), 骨盤内感染症は 6 例中 3 例有効(有効率 50%), 外性器感染症は 2 例中 1 例有効, 尿道周囲膿瘍の 1 例は有効であったが, 産褥乳腺炎の 1 例は無効であった。

これらを総括した全症例 35 例中, 著効 13 例 (37.1%), 有効 15 例 (42.9%), 無効 7 例 (20.0%) で有効率 80% という結果が得られた (Table 5)。

尿路感染症の起炎菌別の臨床効果では, 分離頻度の高い *E. coli* では 20 例中 19 例に臨床効果および細菌消失効果が認められたが, これは対象が主として外来における急性単純性膀胱炎患者であることに起因しているためと

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

No.	Case	Time (After administration)	Maternal serum	Umbilical cord serum	Amniotic fluid
1	K.N.	50'	N.D.	N.D.	
2	T.Y.	1° 10'	0.21	N.D.	N.D.
3	E.N.	1° 20'	0.32	0.11	0.19
4	Y.S.	2°	0.24	0.06	0.06
5	S.T.	2° 05'	0.11	N.D.	N.D.
6	T.I.	2° 30'	0.14	N.D.	
7	S.S.	2° 40'	0.31	0.29	
8	S.C.	3°	0.23	0.12	0.09
9	K.Y.	4° 55'	0.33	0.18	

* N.D. <0.05 μ g/ml

Table 3 Clinical results of AM-715 (Urinary tract infection)

No.	Case	Age	Diagnosis	Organism		Treatment			Symptom		Urinary sediment		Effect	Side effect
				Before	After	Daily dose (mg)	Duration (day)	Total (mg)	B	A	B	A		
1	R.N.	45	Cystitis (acute)	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ /ml (-)	300	4	1200	+	-	+	-	+	-
2	H.T.	25	Cystitis (acute)	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ /ml (-)	300	6	1800	+	-	+	-	+	-
3	C.S.	28	Cystitis (acute)	<i>E. coli</i>	ABPC (-)	300	6	1800	+	-	+	-	+	-
4	K.M.	44	Cystitis (acute)	<i>E. coli</i>	(-)	300	7	2100	+	-	+	-	+	-
5	T.T.	24	Cystitis (acute)	<i>E. coli</i>	(-)	300	4	1200	+	-	+	-	+	-
6	T.N.	35	Cystitis (acute)	<i>P. mirabilis</i>	(-)	300	4	1200	+	-	+	-	+	-
7	T.S.	73	Cystitis (acute)	<i>E. coli</i>	(-)	300	4	1200	+	-	+	-	+	-
8	S.M.	34	Cystitis (acute)	<i>E. coli</i>	(-)	300	4	1200	+	-	+	-	+	-
9	Y.N.	52	Cystitis (acute)	<i>Enterobacter</i>	(-)	300	6	1800	+	-	+	-	+	-
10	J.F.	25	Cystitis (acute)	<i>E. coli</i>	(-)	300	6	1800	+	-	+	-	+	-
11	C.S.	37	Cystitis (acute)	<i>E. coli</i>	(-)	300	6	1800	+	-	+	-	+	-
12	H.K.	24	Cystitis (acute)	<i>E. coli</i>	8×10 ⁴ /ml (-)	300	5	1500	+	-	+	-	+	-
13	K.O.	34	Cystitis (acute)	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ /ml (-)	300	6	1800	+	-	+	-	+	-
14	C.T.	35	Cystitis (acute)	<i>Citrobacter</i>	>10 ⁵ /ml (-)	300	7	2100	+	-	+	-	+	-
15	U.S.	49	Cystitis (chronic) (Uterine cervical cancer)	<i>Enterobacter</i> (+) <i>S. faecalis</i> (+)	(+) (+)	300	4	1200	+	±	+	+	-	-
16	N.F.	40	Cystitis (acute) (Post uterine myoma)	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ /ml (-)	300	7	2100	+	-	+	-	+	-
17	H.K.	37	Cystitis (acute) (Post uterine myoma)	<i>E. coli</i>	(-)	300	4	1200	+	-	+	-	+	-
18	M.T.	27	Cystitis (acute) (Post uterine myoma)	<i>E. coli</i>	(-)	300	4	1200	+	-	+	-	+	-
19	M.T.	24	Cystitis (puerperal) (Intoxication)	<i>Klebsiella</i>	>10 ⁵ /ml (-)	300	5	1500	+	-	+	-	+	-
20	E.F.	28	Cystitis (puerperal) (Intoxication)	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ /ml (-)	300	6	1800	+	-	+	-	+	-
21	M.Y.	46	Cystitis (puerperal) (Intoxication)	<i>E. coli</i>	(-)	300	5	1500	+	+	+	+	-	-
22	M.T.	32	Cystitis (puerperal) (Intoxication)	<i>E. coli</i>	(-)	300	6	1800	+	-	+	-	+	-
23	K.K.	26	Cystitis (puerperal) (Intoxication)	<i>E. coli</i>	(-)	300	4	1200	+	-	+	-	+	-
24	K.K.	66	Cystitis (puerperal) (Intoxication)	<i>E. coli</i>	(-)	300	4	1200	+	-	+	-	+	-
25	H.K.	30	Cystitis (puerperal) (Intoxication)	<i>E. coli</i>	(-)	300	4	1200	+	-	+	-	+	-

B: Before A: After

Table 4 Clinical results of AM-715 (Genital infection and others)

No.	Case	Age	Diagnosis	Organism	Treatment			Remarks	Effect	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (day)	Total (mg)			
1	M.Y.	28	Endometritis (Post abortion)	n.d.	400	6	2400	Abdominal pain ↓ Tenderness of uterin body	+	-
2	Y.M.	24	Endometritis	n.d.	300	5	1500	Fever → Hemorrhoea Abdominal pain ↓ Tenderness of uterin body →	-	-
3	S.F.	28	Endometritis	n.d.	300	4	1200	Abdominal pain → Tenderness of uterin body →	-	-
4	S.I.	24	Adnexitis	n.d.	300	6	1800	Fever ↓ Abdominal pain ↓ T'e & R'e of r-Ad ↓ W. 12,700-8,800	+	-
5	S.Y.	33	Adnexitis (Post abortion)	n.d.	400	6	2400	Fever ↓ Abdominal pain ↓ T'e & R'e of r-Ad ↓ W. 9,700-6,900	+	-
6	N.T.	28	Adnexitis	n.d.	300	6	1800	Abdominal pain → T'e & R'e of r-Ad →	-	-
7	T.M.	24	Puerperal mastitis	n.d.	300	4	1200	Fever → Pain, redness and swelling of right breast → Abscess	-	-
8	K.M.	20	Furuncle of perineum	<i>Klebsiella</i> <i>S. epidermidis</i>	300	5	1500	Redness, Pain ↓ Incision	+	-
9	K.S.	30	Abscess of periurethra	<i>S. epidermidis</i> ⊕ <i>Corynebacterium</i>	300	6	1800	Mild pain ↓ Pustule of ↓ Kleinfinger spitgröber	+	-
10	M.A.	48	Bartholinian abscess	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	300	4	1200	Redness, Swelling ↑ Abscess of hühnereigroben → Incision	-	-

Table 5 Summary of clinical effect after AM-715 administration

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Urinary tract infection	25	13 (52.0)	10 (40.0)	2 (8.0)	23/25 (92.0)
Endometritis	3		1	2	3/6 (50.0)
Adenexitis	3		2	1	
External genital infection	2		1	1	1/2 (50.0)
Abscess of periurethra	1		1		1/1 (100.0)
Puerperal mastitis	1			1	0/1
Total	35	13 (37.1)	15 (42.9)	7 (20.0)	28/35 (80.0)

Table 6 Clinical and bacteriological effect by the type of causative organism (Urinary tract infection)

Organism	No. of strain	Clinical effect			Bacteriological effect		
		Excellent	Good	Poor	Eliminated	Unchanged	Replaced
<i>E. coli</i>	20	11	8	1	19		1
<i>Klebsiella</i>	1		1		1		
<i>P. mirabilis</i>	1	1			1		
<i>Enterobacter</i>	1		1		1		
<i>Enterobacter</i> <i>S. faecalis</i>	1			1		1	
<i>Citrobacter</i>	1	1			1		

思われる。そのほか *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *Citrobacter* をそれぞれ起炎菌とする症例においても臨床効果および細菌消失効果が認められた (Table 6)。

6. 副作用

本剤の経口投与による副作用は認められなかった。また一部の症例では投与前後の肝機能 (s-GOT, s-GPT), 腎機能 (BUN, 尿蛋白) を検討したが、尿路感染症以外の対象で投与後の尿蛋白出現もみられず、さらに s-GOT, s-GPT, BUN にも異常所見を認めなかった (Fig. 3)。

考 案

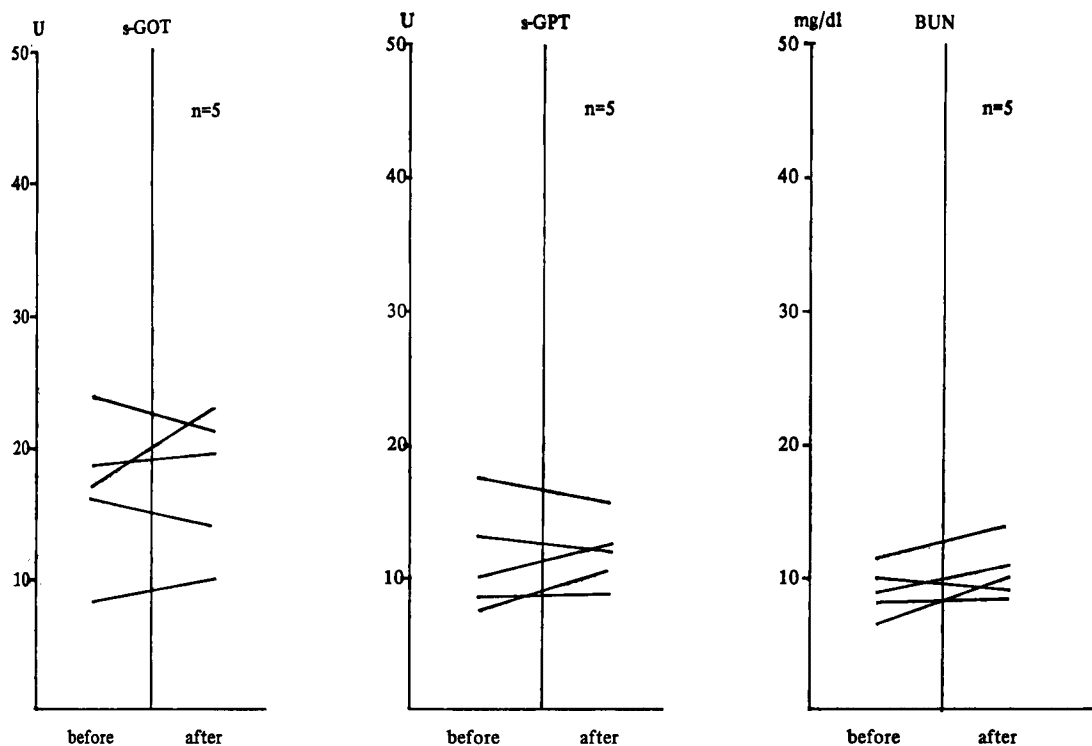
近年登場したキノリンカルボン酸系の合成抗菌剤のなかで、AM-715 は吾領域の性器および尿路感染症の主要起炎菌である *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp. などのグラム陰性桿菌に対して、従来の NA, PPA, MLX より

優れた抗菌活性を有することをわれわれは臨床分離株の検討で立証することができたが、特に *Pseudomonas* と *Serratia* に対する抗菌作用の強い点は同系統の抗菌剤にみられないユニークな特徴と地位を占めるものである。

本剤の吸収・排泄に関しては、第28回日本化学療法学会の新薬シンポジウムにおいて 200 mg 1 回投与で血中濃度の peak 値は1時間後に平均 0.77 $\mu\text{g/ml}$, 6~8 時間の尿中排泄率 25% という集計結果が得られているが、この点は同系統薬剤と類似した成績と考えられる。また母児間移行についても立証できたが、ただ症例により移行の様相に「バラツキ」がみられることは否めない。

臨床応用成績であるが、産婦人科領域では本剤の抗菌スペクトルからみて、骨盤内感染症、外性器感染症、尿路感染症などが主な対象疾患となり、且つ経口剤の点で軽症ないし中等度感染症が臨床対象となると考えられる。

Fig. 3 Laboratory findings before and after administration of AM-715



今回外来患者を中心とした計35例の治療成績で80% (28例有効)と高い有効率を収めたことから本剤はグラム陰性桿菌が分離される尿路感染症並びに起炎菌の分離が困難な場合が多い骨盤内感染症の初期治療に期待できると思われる。なお産科領域として周産期感染症に対する本剤の臨床応用を試みていないのでこの点の評価については今後の検討にまきたい。

副作用については、今回の治験では経験しなかった。新薬シンポジウムでの報告では、消化器症状、アレルギー症状など4.7%の発生頻度であり、同系薬剤に比較して少なく、安全な薬剤であると考えられた。

本論文の要旨は第28回日本化学療法学会総会(1980)並びに第60回産婦学会関東連合地方会(1980)で発表した。

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) 松田静治, 柏倉 高, 丹野幹彦: 産婦人科領域における AB-206 の臨床応用。Chemotherapy 26: 365~371, 1978
- 3) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉 高, 藤田 克: Pipemidic acid に関する臨床検討。臨床婦人科産科, 30: 79~83, 1976

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

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA, MIKIHICO TANNO,
MASARU FUKUDA, MASAOKI SUZUKI, AKINORI SEIDA
and HIROSHI FURUYA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

Fundamental and clinical studies on AM-715, a new synthetic antibacterial agent, were carried out in the field of obstetrics and gynecology and the following results were obtained.

1. *In vitro* antibacterial activities of AM-715 were examined on clinically isolated bacteria comparing with those of MLX, PPA and NA. It was found that AM-715 was superior to those control agents against *E. coli*, *Klebsiella* and *P. mirabilis*. AM-715 was recognized to have excellent antibacterial activities on *P. aeruginosa* and *Serratia*.
2. In a few cases, transference of AM-715 into umbilical cord blood was observed and its concentration reached to about 50% of maternal serum concentration. While the transference of the drug into umbilical cord blood and amniotic fluid varied by cases.
3. AM-715 was applied clinically in 35 cases with genital and urinary tract infections, and AM-715 was effective in 23 of 25 cases with UTI, in 3 of 6 cases with pelvic infections, 1 of 2 cases with external genital infection and 1 with abscess of periurethritis, the total effectiveness of AM-715 was 80% (28 of 35 cases).
4. No noteworthy side effects were observed.