

耳鼻咽喉科領域における AM-715 の臨床的検討

栗山 一夫・馬場廣太郎・奥沢 裕二・馬場 由子
佐藤 克廣・古内 一郎
獨協医科大学耳鼻咽喉科学教室

新開発の経口用合成化学療法剤 AM-715 について検討し、以下の結果を得た。

1) 臨床分離株の AM-715 に対する感受性分布：

各病巣から分離された菌株に対する本剤の MIC を測定した。最多検出菌種である *Staphylococcus aureus* 24 株は MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 1 株、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に 1 株のほかはすべて 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、分布のピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、*Staphylococcus epidermidis* では 10 株中 8 株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に集中し、2 株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、*S. aureus* に対する成績に比べて *in vitro* 抗菌活性でやや劣る傾向がみられた。*Streptococcus pyogenes* (group A) も本剤に対して *S. epidermidis* に類似した感受性分布を示した。グラム陰性菌では *Escherichia coli* 9 株に対する MIC は $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ ですぐれた抗菌力を認めたが、*Pseudomonas aeruginosa* 8 株では期待した抗菌活性は認められず、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に一峰性のピークを持つ MIC 分布がみられた。

2) 臨床効果：

急性化膿性中耳炎 11 例、慢性化膿性中耳炎 33 例、そのほかの耳鼻咽喉科領域感染症 11 例に本剤を 1 日 600 mg \sim 800 mg、3 \sim 4 分割内服投与した。有効率は、急性化膿性中耳炎では 81.8% と著明な効果が認められたが、慢性化膿性中耳炎では 57.6% とやや劣る成績を示した。また、咽頭感染症では 7 例中 5 例 (71.4%) で有効であったが、副鼻腔関連の感染症では 4 例中 2 例 (50%) の有効率に留まった。

3) 宿主防御能に及ぼす影響：

対象患者のうち 3 名の volunteer について AM-715 を 7 日間連続投与後における非特異的および特異的防御能に及ぼす影響を検討したが、宿主防御能障害を来す結果は認められなかった。

4) 副作用：

55 例中食思不振 4 例、悪心 3 例、めまい 1 例、四肢のしびれ感 1 例の計 9 例 (16.4%) に副作用を認めたが、いずれも可逆性のもので、臨床検査所見に影響を及ぼす重篤なものはみられなかった。

結 言

新開発 quinoline 系合成抗菌剤 AM-715 は従来の同系の薬剤に比較して広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌に対しても優れた抗菌活性を示すことを特長とする¹⁾。

近年感染症の変貌は著しく、特にグラム陰性桿菌感染症の増加については各科領域より多くの報告が寄せられるようになってきており、その対策として、これらのグラム陰性桿菌に対し強力な抗菌性を示す薬剤が相次いで開発されてきている。

今回われわれは主として化膿性中耳炎を対象とし、AM-715 について *in vitro* 抗菌力および臨床効果を検討するとともに、若干の症例について AM-715 の宿主防御能に及ぼす影響の検討を併せ行ったので報告する。

対象および方法

1) 抗菌力試験

各病巣分離の菌株について、日本化学療法会標準法に従い、寒天平板希釈法により MIC を測定した。なお接種菌量は 10^8 cells/ml に調整した。

2) 臨床効果の検討

(1) 対象

昭和 54 年 10 月 25 日から昭和 55 年 7 月 14 日までの約 9 カ月間に獨協医科大学耳鼻咽喉科受診の外来および入院患者 55 例 (男子 30 例、女子 25 例、年齢 7 \sim 76 歳) を対象症例として検討した。

(2) 投与方法

7 歳の女兒 1 例について 1 日投与量 300 mg の 3 分割投与を行ったほかは、1 日投与量を 600 \sim 800 mg とし、3 \sim 4 分割内服投与とした。

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to AM-715

Organisms		MIC										Total
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100	
Gram (+)	<i>S. aureus</i>	4	5	7	3	3	1				1	24
	<i>S. epidermidis</i>				8		2					10
	<i>S. pyogenes</i>			1	2	1		2	1			7
	<i>S. pneumoniae</i>							1				1
	<i>Lactobacillus</i> sp.						1					1
Gram (-)	<i>N. meningitidis</i>		1									1
	<i>Br. catarrhalis</i>	1		1								2
	<i>H. influenzae</i>			1								1
	<i>E. coli</i>	1	2	1	5							9
	<i>P. mirabilis</i>							1				1
	<i>P. vulgaris</i>							1				1
	<i>K. pneumoniae</i>					2						2
	<i>P. aeruginosa</i>				1	1	4			1	1	8
	<i>A. calcoaceticus</i>							1				1
<i>C. albicans</i>											1	1
<i>Peptostreptococcus</i>					2							2
<i>B. fragilis</i>									1	2		3
Total		6	8	11	21	7	8	6	1	2	5	75

(3) 効果判定基準

投与効果の判定は著効, 有効, やや有効, 無効の4段階により行ったが, 最も検討症例数の多かった化膿性中耳炎については大多数の症例で投与日数が7日以内であったため, 一応投与開始後第3日の病態から以下に記す基準により判定した。

著効: 投与開始後3日以内に耳漏の停止, 原因菌の培養陰性化および耳痛その他の自・他覚所見の消失をみたもの。

有効: 同じく3日以内に耳漏の著減ならびにその他の自・他覚症状の改善が認められたもの。

やや有効: 3日以内に耳漏の減少傾向が明らかであったもの。

無効: 上記の諸症状の改善が認められないか, 症状の増悪をみたもの。

その他の疾患についても化膿性中耳炎に準じて判定を行った。

3) 宿主防御能の検討

検討症例中から volunteer として協力の得られた3名について非特異的および特異的防御能の一端について検討した。

a) NBT test: PARK²⁾らの方法により白血球の食食系機能を検討したが, NBT 値は螺良³⁾の見解に基づき

12%以上を陽性とした。

b) 殺菌能テスト: QUIE⁴⁾の方法に準じて白血球殺菌能を検討した。この際対照として3人の健康成人の新鮮血清を用いたほか, 被検菌には *S. aureus* 209P 株を使用した。

c) 白血球遊走能: 吉永⁵⁾の BOYDEN 変法 chamber により白血球遊走能を測定した。

d) 補体蛋白: C3 の溶血活性測定に代えて C3 蛋白量の測定を市販の免疫拡散板 M-Partigen-C3c (日本ヘキスト KK 製) により行った。なお測定に先立ち, 別売の標準抗血清 Human-C3c/ C3c human (Behringwerke AG 製) を用いて検量線の作成を行った。

e) 免疫グロブリン: IgG, IgA, IgM の3クラスについて Tri-Partigen-IgG, -IgA, -IgM (いずれも日本ヘキスト KK 製) による一元免疫拡散法により測定した。この場合もそれぞれの標準抗血清 Ig-Standard (Behringwerke AG 製) による検量線作成を行った。

結 果

1) *in vitro* 抗菌活性

各臨床分離株の本剤に対する感受性分布を Table 1 に示した。 *S. aureus* 24 株では MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に1株ずつ分布したほかはすべて 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以

Table 2 Clinical response of AM-715 to acute otitis media

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size (10^8 cells/ml)	Treatment		Total (mg)	Clinical response	Side effect
							Dose (mg \times times) per day	Duration (days)			
1	O. T.	21	M	Acute otitis media	<i>S. aureus</i>	0.78	200 \times 3	4	2400	Excellent	-
2	M. N.	7	F	Acute otitis media	<i>E. coli</i>	≤ 0.2	100 \times 3	7	2100	Excellent	-
3	T. S.	59	M	Acute otitis media	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i>	1.56 1.56	200 \times 3	7	4200	Excellent	-
4	Y. S.	54	M	Acute otitis media	<i>S. epidermidis</i>	1.56	200 \times 3	9	5400	Poor	-
5	I. O.	15	M	Acute otitis media	<i>S. pyogenes</i> (Group A)	1.56	200 \times 3	6	3600	Good	-
6	T. S.	21	M	Acute otitis media	<i>S. aureus</i>	1.56	200 \times 4	4	3200	Excellent	-
7	H. H.	30	M	Acute otitis media	<i>S. aureus</i>	≥ 100	200 \times 4	5	4000	Poor	Anorexia
8	A. K.	43	M	Acute otitis media	<i>S. epidermidis</i>	1.56	200 \times 4	6	4800	Good	Nausea
9	M. S.	17	M	Acute otitis media	<i>S. aureus</i>	0.78	200 \times 4	6	4800	Good	-
10	T. M.	16	M	Acute otitis media	<i>S. aureus</i>	≤ 0.2	200 \times 4	6	4800	Excellent	-
11	H. N.	20	M	Acute otitis media	<i>S. pyogenes</i> (Group A)	0.78	200 \times 4	7	5600	Good	Dizziness

下に分布し、分布のピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。*S. epidermidis* は10株中2株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、8株が $1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布した。また、*S. pyogenes* 7株は $0.78 \mu\text{g/ml} \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

グラム陰性菌では、*E. coli* 9株が高い感受性を示し、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布した。*P. aeruginosa* 8株の本剤に対する感受性は *E. coli* のそれに比べて低く、 $1.56 \mu\text{g/ml} \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、うち4株は $6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

2) 臨床治療効果

急性化膿性中耳炎11例に対しては著効5例、有効4例、無効2例という結果が得られた (Table 2)。また慢性化膿性中耳炎33例では著効6例、有効13例、やや有効6例、無効7例、脱落症例1例であった (Table 3)。そこで著効および有効例を治験効果の明らかであったものとして有効率を算定すると、急性化膿性中耳炎 81.8%、慢性化膿性中耳炎 57.6% となり、今回の検討からは慢性症よりも急性症に対して治験効果の高いことが認められた。なお脱落症例1例は無効例中に含めた。

次に検出菌種別の有効性を概観してみると、急性症、慢性症のいずれにおいても、*S. aureus* 検出例に高い有効性がみられたが、*S. pyogenes* (group A) および *S. epidermidis* に対しては臨床の有効性においてやや劣る傾向が認められた (Table 2, 3)。

また急性咽頭感染症および副鼻腔関連疾患に対しての有効率はそれぞれ 71.4% および 50.0% であったが、この場合も *S. aureus* の関与する症例群において高い有効性がみられた (Table 4)。

3) 副作用

食思不振4例、悪心3例、めまい1例、四肢のしびれ感1例が認められたが、臨床検査所見からは血液、肝、腎に対する影響は認められず、いずれも休業もしくは投薬中止により回復をみた。

4) 宿主防御能の検討成績

Volunteer として協力の得られた3名、すなわち慢性化膿性中耳炎2名、急性化膿性中耳炎1名についてAM-715を7日間投与における宿主防御能の変動等について検討した。

対象患者3名のAM-715投与前後の検出菌の菌種、菌量の変動および臨床検査所見を Table 5, 6 に示す。なお非特異的および特異的防御能は対照とした健康成人3名についても測定し、比較検討した。

A. 非特異的防御能

a) NBT test: 対象患者3例中2例は投与前値が感染を示唆する陽性値 ($> 12\%$) を示したが、*S. pyogenes* 検出の1例は NBT 値 9% の陰性値を示した。これは

Table 3 Clinical response of AM-715 to chronic otitis media (1)

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size (10^8 cells/ml)	Treatment			Clinical response	Side effect
							Dose (mgX times per day)	Duration (days)	Total (mg)		
1	M. K.	40	M	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. pyogenes</i> (Group A)	3.13	200X3	4	2400	Fair	-
2	K. M.	41	M	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.39 1.56	200X3	6	3600	Excellent	-
3	K. Y.	62	M	Chronic otitis media	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.56 6.25	200X3	7	4200	Excellent	-
4	M. S.	22	M	Chronic otitis media	<i>K. pneumoniae</i>	3.13	200X3	7	4200	Poor	-
5	M. Y.	37	F	Chronic otitis media(exacer.)	<i>E. coli</i>	1.56	200X3	7	4200	Good	-
6	T. K.	53	M	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. aureus</i>	3.13	200X3	7	4200	Good	-
7	M. O.	36	F	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. epidermidis</i> <i>N. meningitidis</i>	1.56 0.39	200X3	7	4200	Fair	-
8	S. M.	46	F	Chronic otitis media	<i>S. epidermidis</i>	1.56	200X3	7	4200	Good	-
9	S. I.	48	M	Chronic otitis media	<i>S. pyogenes</i> (Group A) <i>K. pneumoniae</i>	12.5 3.13	200X3	7	4200	Poor	-
10	K. S.	39	M	Chronic otitis media	<i>E. coli</i>	1.56	200X3	7	4200	Good	-
11	K. H.	58	M	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	12.5 1.56	200X3	7	4200	Poor	-
12	M. H.	28	M	Chronic otitis media(exacer.)	<i>Lactobacillus</i>	6.25	200X3	7	4200	Excellent	-
13	K. T.	38	M	Chronic otitis media(exacer.)	<i>P. vulgaris</i>	12.5	200X3	7	4200	Good	-
14	K. U.	55	F	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. aureus</i>	3.13	200X3	14	8400	Good	-
15	S. O.	76	F	Chronic otitis media(exacer.)	<i>P. aeruginosa</i>	6.25	200X3	12	7200	Fair	-
16	H. T.	60	M	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. epidermidis</i> <i>C. albicans</i>	1.56 100	200X3	7	4200	Excellent	-
17	K. D.	36	M	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	0.78 0.39	200X3	8	4800	Excellent	-
18	T. O.	59	M	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.78 0.25	200X3	8	4800	Good	-
19	H. W.	71	M	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. aureus</i>	0.78	200X4	4	3200	Good	-
20	T. K.	41	M	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. pyogenes</i> (Group A)	12.5	200X4	4	3200	Poor	-
21	H. I.	52	F	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. pyogenes</i> (Group A)	25	200X4	3	2400	Poor	-
22	N. O.	49	F	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.78 3.13	200X4	4	3200	Excellent	-
23	M. S.	38	F	Chronic otitis media(exacer.)	<i>S. pyogenes</i> (Group A)	1.56	200X4	6	4800	Good	-

Table 3 Clinical response of AM-715 to chronic otitis media (2)

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Treatment			Clinical response	Side effect
						Inoculum size (10^8 cells/ml)	Inoculum size (10^6 cells/ml)	Dose (mg \times times per day)	Duration (days)	Total (mg)		
24	K. M.	42	M	Chronic otitis media (exacer.)	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	6.25 0.39		200 \times 4	4	3200	Dropped	-
25	K. K.	57	M	Chronic otitis media (exacer.)	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	0.25 0.78		200 \times 4	6	4800	Good	Hypoesthesia
26	S. K.	48	M	Chronic otitis media (exacer.)	<i>P. aeruginosa</i>	>100		200 \times 4	5	4000	Poor	-
27	T. O.	59	F	Chronic otitis media (exacer.)	<i>S. aureus</i>	0.39		200 \times 4	4	3200	Good	-
28	T. M.	49	M	Chronic otitis media (exacer.)	<i>S. epidermidis</i>	6.25		200 \times 4	4	3200	Fair	-
29	S. I.	62	F	Chronic otitis media (exacer.)	<i>A. calcoaceticus</i>	12.5		200 \times 4	4	3200	Fair	Nausea
30	H. I.	52	F	Chronic otitis media (exacer.)	<i>E. coli</i>	1.56		200 \times 4	5	4000	Fair	-
31	S. K.	43	F	Chronic otitis media (exacer.)	<i>S. aureus</i>	0.39		200 \times 4	4	3200	Good	-
32	M. I.	61	F	Chronic otitis media (exacer.)	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.56 50		200 \times 4	4	3200	Good	Anorexia
33	U. S.	56	M	Cholesteatoma	<i>S. epidermidis</i> <i>H. influenzae</i>	1.56 0.78		200 \times 3	7	4200	Poor	-

Table 4 Clinical response of AM-715 to other oto-laryngological diseases

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Treatment			Clinical response	Side effect
						Inoculum size (10^8 cells/ml)	Inoculum size (10^6 cells/ml)	Dose (mg \times times per day)	Duration (days)	Total (mg)		
1	F. S.	47	F	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>Br. catarrhalis</i>	0.39 0.78		200 \times 3	4	2400	Excellent	-
2	Y. K.	46	F	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	1.56		200 \times 3	6	3600	Good	Nausea
3	S. T.	35	F	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	0.39		200 \times 3	4	2400	Excellent	-
4	H. O.	62	F	Acute tonsillitis	<i>S. epidermidis</i> <i>B. fragilis</i> <i>Br. catarrhalis</i>	6.25 ≥ 100 ≤ 0.2		200 \times 3	8	4800	Fair	Anorexia
5	Y. M.	49	F	Peritonsillar abscess	<i>B. fragilis</i>	50		200 \times 3	4	2400	Poor	-
6	Y. W.	46	M	Peritonsillar abscess	<i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>B. fragilis</i> <i>S. aureus</i>	1.56 ≥ 100 ≤ 0.2		300 \times 3	4	3600	Good	-
7	T. I.	31	F	Acute pharyngitis	<i>S. aureus</i>	≤ 0.2		200 \times 3	4	2400	Excellent	-
8	K. O.	28	F	Chronic sinusitis	<i>S. aureus</i>	3.13		200 \times 3	7	4200	Good	-
9	H. K.	48	F	Chronic sinusitis	<i>P. mirabilis</i>	12.5		200 \times 3	7	4200	Poor	-
10	W. N.	27	F	Acute maxillary sinusitis	<i>S. aureus</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.78 1.56		200 \times 3	4	2400	Good	-
11	Y. I.	47	M	Cancer of the maxillary sinus	<i>P. aeruginosa</i>	6.25		200 \times 3	7	4200	Poor	-

Table 5 Laboratory findings (1)

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms				
					Isolates		Number of cells		MIC ($\mu\text{g/ml}$)
					B.*	A.*	B.	A.	
1	K. D.	36	M	COM**	<i>S. aureus</i>	0	4.1×10^9	0	0.78
					<i>E. coli</i>	0	2.2×10^{11}	0	0.39
2	M. S.	38	F	COM	<i>S. pyogenes</i> (group A)	0	2.2×10^6	0	1.56
3	H. N.	20	M	AOM***	<i>S. pyogenes</i> (group A)	0	0.7×10^6	0	0.78

*B.=before, A.=after; **COM=chronic otitis media ***AOM=acute otitis media

Table 6 Laboratory findings (2)

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC		s-GOT		s-GPT		Al-P (K-K unit)		BUN (mg/dl)	
					B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	K. D.	36	M	COM	492	515	16.2	16.6	5700	6200	12	14	7	9	6.3	6.6	—	—
2	M. S.	38	F	COM	390	397	12.2	12.4	5100	7300	11	10	4	5	6.0	5.8	13.9	14.2
3	H. N.	20	M	AOM	456	420	11.6	11.0	9600	6000	8	10	6	7	7.1	7.2	14.3	13.2

S. pyogenes 感染症でしばしばみられる false negative によるものと思われる。

対照健康人3例はいずれも12%以下の陰性値であった。
b) 白血球殺菌能: 60分培養後の培養0分に対する生残菌数を百分率で表わした。

薬剤投与期間が短いと断定的なことは言えないが、今回の検討からは患者群、対照群ともに白血球殺菌能低下は認められなかった。

c) 白血球遊走能: pore size $3 \mu\text{m}$ のミリポアフィルターを用いて検討した結果遊走能不全はみられなかった。

d) 補体蛋白: AM-715 投薬7日後の結果からは補体蛋白量の有意低下は認められなかった。

以上の結果をTable 7に示す。

B. 特異的防御能:

患者群では健康対照群に比較して免疫グロブリン各クラスとも高値を示したが、投薬後は患者群においては全例免疫グロブリン3クラスの低下傾向がみられた。このことは投薬による検出菌の陰性化により特異的防御能の修復を示唆しているものとも考えられる (Table 8)。

考 察

抗微生物薬の臨床適応に際して理想とするところは①投与法が容易であること、②毒性の低いこと、③吸収、排泄がすみやかに行われること、④抗菌活性がすぐれていることなどであろう。

新開発合成化学療法剤 quinolinecarboxylic acid 誘導

体AM-715は投与形式が経口であり、外来患者に対しても投薬が容易であることも利点の1つとして挙げられる。また臨床薬理試験の成績からも低毒性であり安全性の高い薬剤であるといわれ、また尿中排泄率等は同系薬剤よりやや劣るとしながらも、生体内での代謝を受けにくく大部分が未変化体のまま排泄されるという¹⁾。

ところで最近では感染症の変貌が著しく、現在一般に繁用されている抗微生物薬に感受性を示さない菌株も多く検出されるようになってきている。

AM-715はその開発経緯によると *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* などグラム陽性、陰性菌に幅広い抗菌性を示すとある。

そこでAM-715についてわれわれの検討し得た範囲内で抗菌力および宿主防御能に及ぼす影響について考察を行ってみた。

本剤が高い抗菌活性を示すといわれる菌種のうち今回の検討症例55例から検出した主な菌株についての抗菌力 (Table 1) および臨床効果について述べると、混合検出例も含めて最も多く検出されたのは *S. aureus* (24株検出) であり、その MIC 分布は $0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークをもつ一峰性のパターンを示した。しかもほとんどの菌株の MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下で、2株のみが $6.25 \mu\text{g/ml}$ および $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。また臨床効果も24例中21例 (87.5%) に著効~有効という結果が得られた。

E. coli 9株の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 5株, $0.39 \mu\text{g/ml}$ 2株, $0.78 \mu\text{g/ml}$, $<0.2 \mu\text{g/ml}$, 各1株であり、臨床効果

Table 7 Laboratory findings (3)

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	NBT (%)		Bactericidal capacity of PMN (60/0 min.) (%)		Chemotaxis		C3	
					B	A	B	A	B	A	B	A
1	K. D.	36	M	COM	22	10	9.1	12.4	97.5	94.3	71.3	68.2
2	M. S.	38	F	COM	9	11	7.7	12.5	88.7	91.4	65.8	59.7
3	H. N.	20	M	AOM	15	8	4.8	6.8	108.6	110.5	92.4	93.2
4	K. K.	48	M	normal	5	3	4.5	6.9	112.4	115.8	96.3	92.7
5	J. K.	22	M	normal	7	5	3.8	4.7	126.2	118.5	102.0	98.4
6	S. K.	42	F	normal	5	6	5.0	6.2	87.2	90.4	95.3	98.2

Table 8 Laboratory findings (4)

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	IgG		IgA		IgM (mg/dl)	
					B	A	B	A	B	A
1	K. D.	36	M	COM	2237	1865	428	376	374	225
2	M. S.	38	F	COM	1963	1746	268	245	433	265
3	H. N.	20	M	AOM	1645	1558	295	286	220	185
4	K. K.	48	M	normal	1352	1478	235	164	108	85
5	J. K.	22	M	normal	1125	1210	227	258	87	94
6	S. K.	42	F	normal	1257	1342	168	175	245	253

も *E. coli* 単独検出例 1 株がやや有効, *S. pneumoniae* との混合検出例が無効であったほかはすべて著効ないしは有効という結果を示した。

しかし期待された *P. aeruginosa* に関しては単独検出例 3 例中やや有効 1 例, 無効 2 例という成績で予期した効果は認められなかった。

ただ *S. aureus* を主体とする他菌種との混合検出例では、いずれも著効～有効という結果をみており、これは MAIBACH ら⁶⁾ のいう bacterial interference により *P. aeruginosa* が抑制されたためとも考えられる。

次に宿主防御能に及ぼす影響であるが、患者群および健康成人対照群のいずれにおいても非特異的ならびに特異的防御能に対する阻害作用と思われるものは認められなかった。

本実験では観察期間が短時日 (7 日間) であるため長期間投与後の影響については解明されていないくらいはあるが、本来抗微生物薬は投与開始後数日以内にその効果の発現がみられるものであり、7 日間投与を行っても症状の改善傾向が認められない場合はより有効な他の薬剤に変更すべき性質をもつものであることから考えて、

7 日間投与での観察は必ずしも不十分な検討期間ではなく、宿主防御能に関する安全性の指標として一応の評価はなし得るものと思われる。

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, 1980
- 2) PARK, B. H.; S. M. FIKING & E. M. SMITHWICK: Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. *Lancet* 2: 532~534, 1968
- 3) 螺良英郎, 後東俊博, 香西勝人: NBT テスト。臨床と細菌 1: 92~99, 1974
- 4) QUIE, P. G.; J. G. WHITE, B. HOLMES & R. A. GOOD: *In vitro* bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes: Diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood. *J. Clin. Invest.* 46: 668~679, 1967
- 5) 進藤宙二監修: 免疫学・アレルギー学実験法, chemotaxis factor (吉永 秀, 林 秀男). 401~413, 文光堂, 東京, 1971
- 6) MAIBACH, H. I.; W. G. STRAUSS & H. R. SHINEFIELD: Bacterial interference relating to chronic furunculosis in man. *Brit. J. Derm.* 81, Supp. 1: 69~76, 1969

CLINICAL STUDIES ON AM-715 IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

KAZUO KURIYAMA, KOHTARO BABA, YUJI OKUZAWA, YUKO BABA,
KATSUHIRO SATO and ICHIRO FURUUCHI

Department of Otorhinolaryngology, Dokkyo University, School of Medicine
(Director: Prof. ICHIRO FURUUCHI)

A new chemotherapeutic agent, AM-715, was evaluated and the following results were obtained.

1) *In vitro* susceptibility of clinical isolates to AM-715:

MICs of AM-715 against various strains isolated from each site of infection were measured. *Staphylococcus aureus*, which was most frequently isolated from the patients of the present study, was highly susceptible to AM-715, and the MICs against 24 strains of *S. aureus* mostly distributed from ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ to 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (peak: 0.78 $\mu\text{g/ml}$) except for each one strain at 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and < 100 $\mu\text{g/ml}$, respectively. *Staphylococcus epidermidis* seemed less susceptible to AM-715 as compared with *S. aureus*, and the MICs against 10 strains of *S. epidermidis* distributed at 1.56 $\mu\text{g/ml}$ (8 strains) and 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (2 strains). *Streptococcus pyogenes* (group A) showed a similar susceptibility to that of *S. epidermidis*.

The susceptibility of *Escherichia coli* to AM-715 was excellent and 9 strains distributed from < 0.2 $\mu\text{g/ml}$ to 1.56 $\mu\text{g/ml}$, while that of *Pseudomonas aeruginosa* did not meet our expectation and 8 strains distributed widely having a peak at 6.25 $\mu\text{g/ml}$.

2) Clinical efficacy:

AM-715 was orally given to 11 patients with acute otitis media, to 33 patients with chronic otitis media and to 11 patients with other infections diseases in the field of otorhinolaryngology. The daily dose level was mostly 600 mg t.i.d. or 800 mg q.i.d., and the clinical efficacy was evaluated after 3 days administration.

Excellent or good efficacy was obtained in 9 (81.8%) of 11 patients with acute otitis media, in 19 (57.6%) of 33 patients with chronic otitis media, in 5 (71.4%) of 7 patients with acute pharyngeal infections and in 2 (50%) of 4 patients with acute paranasal infections, respectively.

3) Influence on host defense mechanisms:

Several approaches were carried out with respect to non-specific and specific host defense mechanisms in three volunteers among the patients. Laboratory investigations on each volunteers showed no untoward drug-related changes.

4) Side effects:

As side effects, 4 cases of anorexia, 3 cases of nausea and each one case of dizziness and hypoesthesia were found, but all of these side effects were transient.