

## AM-715 の耳鼻咽喉感染症における基礎的・臨床的検討

三邊武右衛門・村上 温子・上田 良穂・小林 恵子

関東通信病院耳鼻咽喉科

徐 慶一郎・稲福 盛栄

関東通信病院微生物検査科

AM-715 はグラム陰性桿菌のみならず、グラム陽性球菌に対しても抗菌活性を有する quinoline-carboxylic acid の誘導体である。

病巣より分離された coagulase 陽性の *Staphylococcus aureus* 51株では本剤の MIC のピークは 0.20  $\mu\text{g/ml}$  にあり、GNB のうち *Pseudomonas aeruginosa* 30株では、そのピークは 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にみられた。

本剤 200 mg 内服後の血清中濃度のピークは 2 時間にあつて 0.7  $\mu\text{g/ml}$  で、8 時間後にもなお 0.2~0.3  $\mu\text{g/ml}$  が保持された。本剤 200 mg 内服後 2 時間の組織中濃度は、口蓋扁桃ならびに上顎洞粘膜で 0.4~0.45  $\mu\text{g/g}$  を示した。

耳鼻咽喉感染症 35 例に本剤 (600 mg/日) を使用し、著効 12 例、有効 10 例、有効率 62.9% の成績であった。本剤の臨床効果と病巣分離菌に対する MIC 値とは、ほぼ相関することが認められた。

これら 35 例の臨床症例において副作用は 1 例に胃腸障害を訴えたものの他、特別なものは認められなかった。

## 結 言

AM-715 は quinolinecarboxylic acid の誘導体で、グラム陽性菌ならびに陰性菌に広範囲の強い抗菌活性を示している。その化学構造式は Fig. 1 に示すように、6 位にフッ素と 7 位に piperazine を有することが特徴である。

本剤は急性、慢性毒性試験などでの安全性が確認され、経口投与による臨床第 I 相試験で安全性が高く、ヒトにおいては約 40% が尿中に排泄され、また尿中に約 80% は未変化体で存在することがわかっている。

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates to AM-715

Organism	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i>	51			42	8	1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30			5	15	4	4	2
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2						
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2						
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2						

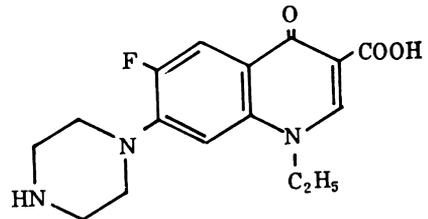
われわれは、本剤について基礎的検討を行ない、耳鼻咽喉感染症の治療に応用し、みるべき成績を収めたので報告する。

## I. 抗菌力試験

## 1. 対象ならびに測定方法

耳鼻咽喉感染症の病巣から分離した *Staphylococcus aureus*、ならびに *Pseudomonas aeruginosa*、*Proteus*、*Enterobacter* などに対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法にしたがって測定した。使用培地は Heart Infusion Agar、希釈液は 1/15 M

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

Table 2 Serum concentration of AM-715 (p.o.)

No. Case	Age	Sex	Dose (mg)	μg/ml				
				1	2	4	6	8hr.
1 K.Y.	20	M	200	0.3	0.6	0.5	0.3	0.2
2 K.M.	36	M	200	0.3	0.8	0.5	0.35	0.3
3 B.B.	22	M	200	0.4	0.9	0.7	0.5	0.4
4 S.M.	24	F	200	0.2	0.5	0.4	0.3	0.2
Average				0.3	0.7	0.5	0.4	0.3

Table 3 Concentration of AM-715 in serum and tissues (2 hour after oral administration)

	Dose (mg)	Case	Serum level (μg/ml)	Tissue level (μg/g)
Palatine tonsilla	200	2	1.1	0.45
Mucous membrane of maxillary sinus	200	2	0.7	0.4

phosphate buffer およびヒト血清を使用し、検定菌は *E. coli* NIHJ JC-2 を用い接種菌量は  $10^6$  cells/ml とした。

2. 成績

病巣分離の *Staphylococcus aureus* 51株の本剤に対する感受性分布は 0.20 μg/ml から 0.78 μg/ml にあり、そのピークは MIC 0.20 μg/ml にみられた。また同様に *Pseudomonas aeruginosa* 30株の感受性分布は 0.20 μg/ml から 3.13 μg/ml の間にあり、そのピークは 0.39 μg/ml

にみられた (Table 1)。また *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* では各2株ずつであるが本剤の MIC はいずれも 0.05 μg/ml であった。

II. 血清中濃度と組織中濃度

1. 対象ならびに測定法

腎機能正常な成人4人に本剤200mgを空腹時に経口投与し、投与前、投与後1, 2, 4, 6, 8時間の血清ならびに内服2時間後の組織中(口蓋扁桃, 上顎洞粘膜)濃度を薄層カップ法によって測定した。

培地は MÜLLER HINTON 培地を、検定菌に *E. coli* NIHJ JC-2 を、希釈は 1/15 M phosphate buffer およびヒト血清を使用した。

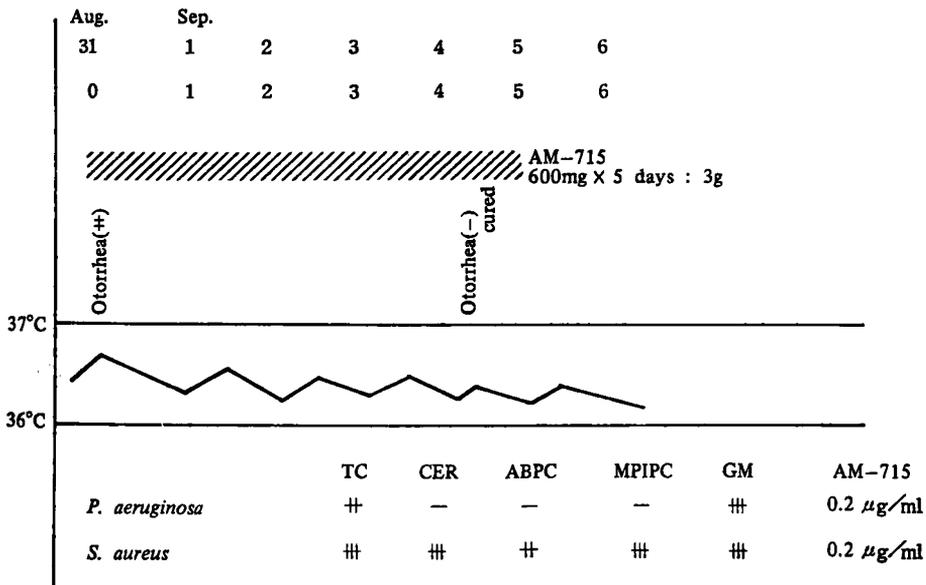
2. 成績

成人4人における血清中濃度のピークは2時間において 0.7 μg/ml で、8時間においてもなお 0.3 μg/ml の濃度が測定された (Table 2)。なお成人4人における内服後2時間の口蓋扁桃および上顎洞粘膜の組織中濃度をみると、それぞれ 0.45, 0.4 μg/g で、その時の血清中濃度の平均値 0.9 μg/ml の約 1/2 であった (Table 3)。

III. 臨床成績

耳鼻咽喉感染症について本剤の経口投与による治療を行なった。治療対象は昭和54年8月から昭和55年2月まで7ヶ月間に関東通信病院耳鼻咽喉科で受診した感染症35例であった。投与法は成人において1日量600mgを3回に分け食後に経口投与を行なった。治療効果の判定は

Fig. 2 N.N. 32y. F Chronic suppurative Otitis media (1)



6日以内に治癒したものを著効，治癒に6日以上  
の投与を要したものを有効，軽快したが治癒に  
いたらなかったものをやや有効，その他を無効とし，4段階に分けて行

なった

1. 化膿性中耳炎における治療成績

急性中耳炎2例，慢性中耳炎15例の計17例に本剤の経

Fig. 3 K.B. 30y. M. Chronic suppurative Otitis media (1)

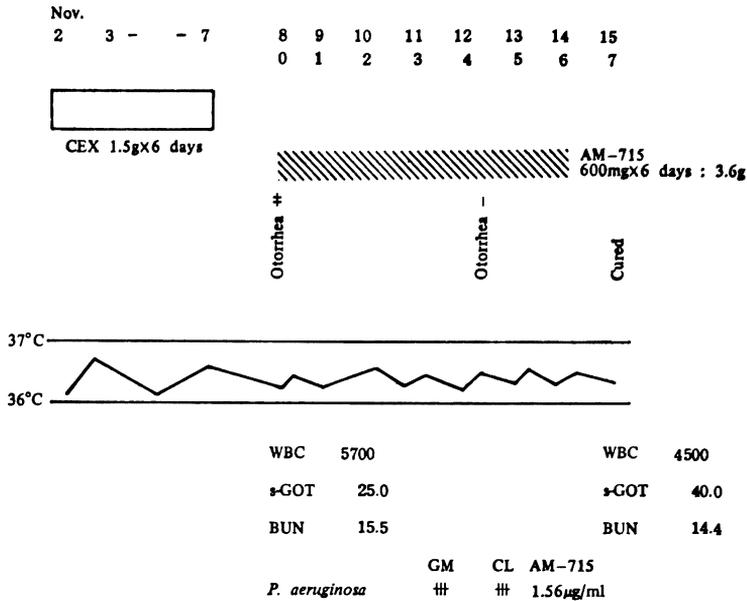


Table 4 Clinical results with AM-715 administration in acute and chronic suppurative otitis media

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organism	MIC(µg/ml) AM-715	Treatment			Side effect	Effect
							Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)		
1	I.G.	28	M	Acute otitis media	No growth		600	8	4.8	-	Good
2	S.H.	35	M	Acute otitis media	No growth		600	6	3.6	-	Good
3	Y.Y.	39	M	Chronic otitis media(r)	<i>Bacillus</i> (G+)		600	7	4.2	-	Fair
4	N.N.	32	F	Chronic otitis media(l)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	0.2 0.2	600	5	3.0	-	Excellent
5	S.H.	55	M	Chronic otitis media(r)	<i>S. aureus</i>	0.78	600	12	7.2	-	Poor
6	K.K.	38	M	Chronic otitis media(l)	<i>S. aureus</i>	0.2	600	6	3.3	-	Good
7	N.N.	41	M	Chronic otitis media(l)	<i>P. aeruginosa</i>	0.39	600	6	3.6	-	Poor
8	T.E.	29	M	Chronic otitis media(l)	<i>P. aeruginosa</i>	0.2	600	6	3.6	-	Excellent
9	O.Z.	47	F	Chronic otitis media(l)	<i>S. aureus</i>	0.2	600	6	3.6	-	Good
10	K.H.	36	F	Chronic otitis media(l)	<i>S. aureus</i>	0.2	600	6	3.6	-	Excellent
11	T.M.	40	M	Chronic otitis media(l)	<i>S. aureus</i>	0.39	600	10	6.0	+ Gastro- enteric trouble	Fair
12	K.S.	33	M	Chronic otitis media(l)	<i>S. epidermidis</i>	0.2	600	6	3.6	-	Good
13	O.Y.	47	M	Chronic otitis media(l)	<i>P. mirabilis</i>	0.05	600	12	7.2	-	Fair
14	O.N.	67	M	Chronic otitis media(l)	<i>S. aureus</i>	0.2	600	8	4.8	-	Good
15	K.B.	30	M	Chronic otitis media(l)	<i>P. aeruginosa</i>	1.56	600	6	3.6	-	Excellent
16	Y.G.	26	M	Chronic otitis media(r)	<i>S. aureus</i>	0.78	600	12	7.2	-	Poor
17	H.W.	50	M	Chronic otitis media(l)	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	600	9	5.4	-	Poor

口投与を行ない、著効4例、有効6例、やや有効3例、無効4例の成績を収めた。無効4例の検出菌は *Staphylococcus aureus* 2株、*Pseudomonas* 2株によるものであった。本剤の使用による副作用は1例に胃腸障害を訴えたもののほかは、特別なものはみられなかった (Table 4)。次に症例を示す (Fig. 2, 3)。

症例 No. 4 N.N. 32歳 家婦 左慢性化膿性中耳炎  
現病歴：小児期から耳漏が時々出ることがあった。昭和54年8月上旬から左耳の耳漏が出るようになり8月31日受診した。

現症：一般所見に異常はなく、左鼓膜は軽度に発赤、粘液膿性の耳漏がみられ、鼓膜の前下部に小穿孔が認められた。感受性試験を行ない、本剤の投与を行なった。

治療経過：3日間の投与で耳漏は著しく減少し、5日間、総量3gの投与で著効を収めた。耳漏からは *Pseudomonas aeruginosa* と *Staphylococcus aureus* が検出され、そのMICはそれぞれ0.20 µg/mlであった。特に副作用はみられなかった (Fig. 2)。

症例 No. 8 K.B. 30歳 男 左慢性化膿性中耳炎  
現病歴：3年前に左中耳炎をおこし、その後時々耳漏を訴えた。今回風邪に続発して耳漏を訴え11月2日に受診した。

現症：一般所見に特別のものなく、左鼓膜は軽度に発赤し膿性の耳漏がみられ、耳漏から感受性試験を行ない、cephalexin 1.5 g、6日間の経口投与を行なったが、効果はみられなかった。

治療経過：耳漏は変りなく流れ出ており、*Pseudomonas*

*aeruginosa* が検出され、本剤のMICは0.20 µg/mlであった。11月8日から本剤を1日量600 mg、6日間の投与を行ない、4日目には耳漏は消退し3.6 gの投与で著効を収めた。治療前後の白血球はそれぞれ5,700、4,500、s-GOTは25、40.0、BUNは15.5、14.4で特別な副作用はみられなかった (Fig. 3)。

## 2. 副鼻腔炎における治療成績

副鼻腔炎9例 (急性副鼻腔炎6例、慢性副鼻腔炎3例) では著効2例、有効3例、やや有効4例で、特に副作用はみられなかった (Table 5)。

次に症例を示す。

症例 No. 5 O.N. 34歳 家婦 急性上顎洞炎

現症歴：昭和54年10月下旬に風邪を引き、鼻漏が出るようになった。風邪の症状が消退してもなお鼻漏が出るため11月7日受診した。

現症：一般所見には特別のものなく、粘液膿性の鼻漏がやや多量にみられ、鼻粘膜の発赤腫脹も中等度にみられた。

レ線写真では両上顎洞に瀰漫性の陰影が認められた。鼻漏から感受性試験を行ない、本剤の経口投与による治療を行なった。

治療経過：本剤1日量600 mg、6日間、総量3.6 gの投与によって、鼻漏は消退し、鼻粘膜の発赤腫脹も正常に復し著効を収めた。鼻漏からは *Haemophilus influenzae* が検出され、その感受性はSM+, TC+, KM+, CER+, ABPC+, CBPC+, PC+, EM+, GM+, AM-715 0.1 µg/mlであった。治療前後の白血球、s-GOT、BUNの値

Table 5 Clinical results with AM-715 administration in paranasal sinusitis

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organism	MIC(µg/ml) AM-715	Treatment			Side effect	Effect
							Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)		
1	T.T.	17	F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	0.2	600	6	3.6	-	Excellent
2	N.Y.	56	M	Acute paranasal sinusitis (r)	No growth		600	10	6.0	-	Good
3	M.Y.	50	F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	0.39	600	12	7.2	-	Fair
4	K.T.	28	F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	0.2	600	11	6.6	-	Fair
5	O.N.	34	F	Acute paranasal sinusitis	<i>H. influenzae</i>	0.1	600	6	3.6	-	Good
6	T.K.	58	M	Subacute paranasal sinusitis (l)	<i>S. aureus</i>	0.2	600	6	3.6	-	Excellent
7	S.S.	26	M	Subacute paranasal sinusitis (l)	No growth		600	12	7.2	-	Fair
8	K.O.	15	M	Chronic paranasal sinusitis	<i>S. pneumoniae</i>	0.78	600	7	4.2	-	Fair
9	U.K.	22	F	Chronic paranasal sinusitis	<i>H. influenzae</i>	0.2	600	12	7.2	-	Good

Fig. 4 O.N. 34y. F. Acute paranasal sinusitis (bilateral)

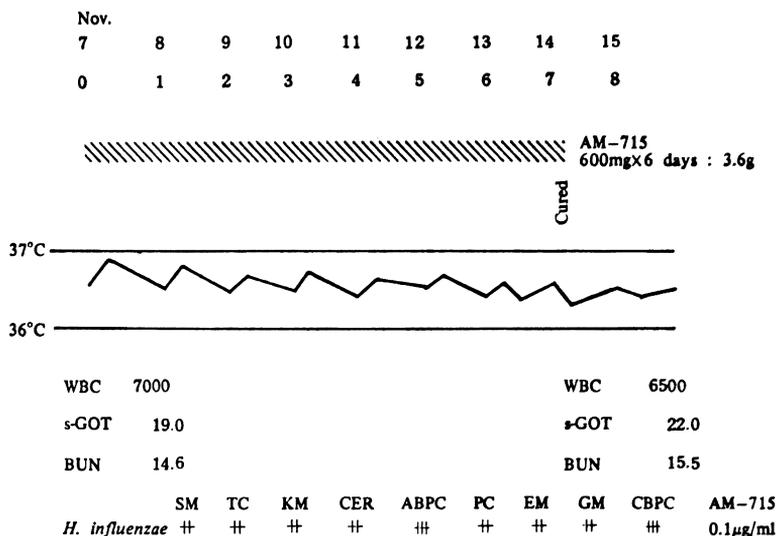


Table 6 Clinical results with AM-715 administration in acute tonsillitis and other diseases

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organism	MIC(µg/ml) AM-715	Treatment			Side effect	Effect
							Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)		
1	M.M.	20	F	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus</i> (β)	0.78	600	4	2.4	-	Poor
2	K.Y.	22	M	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus</i> (α)	0.39	600	4	2.4	-	Excellent
3	S.Z.	28	M	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus</i> (β)	0.39	600	4	2.4	-	Excellent
4	N.G.	31	F	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus</i> (β) (A-group)	0.78	600	4	2.4	-	Good
5	I.I.	28	M	Acute tonsillitis			600	4	2.4	-	Excellent
6	H.D.	20	M	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	0.2	600	4	2.4	-	Excellent
7	U.I.	26	M	Acute peritonsillitis	<i>Streptococcus</i> (α)	0.39	600	4	2.4	-	Excellent
8	K.S.	55	M	Nose furuncle	<i>S. aureus</i>	0.2	600	4	2.4	-	Excellent
9	K.A.	40	F	Gingival-abscess	<i>B. subtilis</i>	0.1	600	6	3.6	-	Fair

Table 7 Clinical results with AM-715

Diagnosis	No. of Cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute suppurative otitis media	2		2		
Chronic suppurative otitis media	15	4	4	3	4
Paranasal sinusitis	9	2	3	4	
Acute tonsillitis	7	5	1	1	
Nose furuncle	1	1			
Gingival abscess	1				1
Total	35	12	10	8	5
		62.9%		37.1%	

はそれぞれ7,000, 6,500, s-GOT 19.0, 22.0, BUN 14.6, 15.5で異常値はみられず, また, 胃腸症状などの副作用もみられなかった(Fig. 4)。

### 3. 急性扁桃炎およびその他の感染症における治療成績

急性扁桃炎7例(腺窩性扁桃炎6例, 扁桃周囲炎1例)鼻癌および歯齦膿瘍の2例に使用して, 著効6例, 有効1例, やや有効1例の成績を取めた。これらの症例において, 特別な副作用はみられなかった(Table 6)。

次に症例を例示する。

症例 No. 7, U.I. 26歳 男 急性扁桃周囲炎

現病歴: 昭和54年8月下旬風邪を引き, 咽頭痛を發し,

Table 8 Efficacy of AM-715 classified by species of bacterial isolates

Organism isolated	Total	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>S. aureus</i>	14	6	3	3	2
<i>S. epidermidis</i>	1		1		
<i>S. pneumoniae</i>	1			1	
<i>Streptococcus</i> ( $\beta$ )	3	1	1		1
<i>Streptococcus</i> ( $\alpha$ )	2	2			
<i>Bacillus</i> (G+)	1			1	
<i>B. subtilis</i>	1			1	
<i>P. aeruginosa</i>	5	3			2
<i>P. mirabilis</i>	1			1	
<i>H. influenzae</i>	2		2		
Total	31	12	7	7	5

次第に症状増強して激しい咽頭痛と嚥下痛を訴えて9月5日受診した。

現症：体温38.2°C，顔貌生氣みられない。咽頭痛ならびに嚥下痛著しく，左口蓋扁桃には発赤と腫瘍がみられた。9月5日から本剤600mgを分3して経口投与を行ない，4日間，2.4gの使用で咽頭痛や嚥下痛も消退し，扁桃の腫脹も消退して，有効の成績を収めた。特別な副作用はみられなかった。

以上耳鼻咽喉感染症35例にAM-715を600mg，分3回，食後に経口投与して，著効12例，有効10例，やや有効8例，無効5例の成績を収めた。

#### IV. 考 案

AM-715はnalidixic acid (NA), piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA), cinoxacin (CINX)などと類似の構造を持つquinolonecarboxylic acid系抗菌剤であり，毒性については安全性が確認されている。約40%が尿中に排泄され，その尿中物質の約80%は未変化体で排泄されている。

AM-715の抗菌力に関してはTable 1に示すようで， $10^8$  cells/ml接種菌量でみると*Staphylococcus aureus* 51株で0.20  $\mu$ g/mlでピークを示し，大多数が0.39  $\mu$ g/ml以下に分布した。*Pseudomonas aeruginosa*では0.39  $\mu$ g/mlにピークがあり0.20  $\mu$ g/mlから3.13  $\mu$ g/mlに分布した。その他*Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*ではいずれも0.05  $\mu$ g/mlのMICを示した。

以上のようにグラム陽性菌ならびに*Pseudomonas*

*aeruginosa*を始めとするGNBに強力な抗菌活性を示しており，臨床的にも良好な治療効果が期待される化学療法剤といえる。

体内動態については200mg 1回投与して血清中濃度および組織中内濃度を測定した(Table 2)。200mg投与では健康成人4人の血清中濃度の平均値をみると2時間で0.7  $\mu$ g/mlでピークを示し，8時間で0.3  $\mu$ g/mlで，12時間でも測定可能であった。血清中濃度は2時間でピークに達し緩徐に尿中に排泄されることを示している。

また200mg経口投与2時間後の口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織中濃度は0.4~0.45  $\mu$ g/gであった(Table 3)。

耳鼻咽喉感染症35例(急性中耳炎2例，慢性中耳炎15例，副鼻腔炎9例，急性扁桃炎7例，歯齦膿瘍1例，鼻瘤1例)に用いて，効著12例，有効10例，やや有効8例，無効5例の成績で有効率は62.9%であった。

また起炎菌に対する細菌学的効果では*Staphylococcus aureus* 14株を始めとするグラム陽性菌23株においては14株に有効な臨床効果が認められ，有効率60.9%であった。*Pseudomonas aeruginosa* 5株のうち3株は著明な臨床効果をあげ，難治の*Pseudomonas*感染症に優れた治療効果を示し，抗菌力の検討からも期待された成績である(Table 8)。

副作用に関して自覚症状では1例胃腸障害を訴えたが，その他特別なものは認められなかった。従って本剤は安全に投与できる薬剤といえることができるが，quinolonecarboxylic acid系抗菌剤に共通な，アレルギー症状，消化器症状，神経症状などに常に注意を払って投与すべきであろう。

#### 文 献

- 1) Piromidic acid 文献論文特集号。Chemotherapy 19: 433~681, 1971
- 2) 第23回日本化学療法学会，新薬シンポジウム。Pipemidic acid, 1975
- 3) 三邊武右衛門，村上温子，小林恵子，徐慶一郎，稲福盛栄：緑膿菌感染症のpipemidic acid trihydrateの経口投与による臨床的検討。耳鼻と臨床，23: 84~86, 1977
- 4) 三邊武右衛門，他：慢性化膿性中耳炎に対するPipemidic acidの薬効評価。耳鼻と臨床，23: 807~827, 1977
- 5) SAMBE, B.; K. JO, & M. INAFUKU: Clinical effects of pipemidic acid on otorhinolaryngeal infections. Especially those caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Current Chemotherapy: 119~120, 1978
- 6) 第28回日本化学療法学会，新薬シンポジウムIII。AM-715，東京，1980

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AM-715 IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

BUEMON SANBE, HARUKO MURAKAMI, RYOHO UEDA and KEIKO KOBAYASHI

Clinic of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

KEIICHIRO JYO and MORIE INAFUKU

Microbiological Laboratory, Kanto Teishin Hospital

Experimental and clinical studies on AM-715, a new quinolinecarboxylic acid analogue, was carried out and the following results were obtained.

1) The peaks of MIC of AM-715 against 51 strains of *Staphylococcus aureus* and 30 strains of *P. aeruginosa* isolated from patients were 0.20  $\mu\text{g/ml}$  and 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

2) The peak of serum levels was obtained at 2 hours after oral administration of 200 mg of AM-715, and the average value of it was 0.7  $\mu\text{g/ml}$ . The concentration of AM-715 was detectable at 8 hours after administration, therefore AM-715 was seemed to be a durable type of the agents. The concentrations in palatine tonsil and mucous membrane of maxillary sinus were 0.4 and 0.45  $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

3) The clinical results in 35 cases of otorhinolaryngological infections were excellent in 12 cases (34.3%) and effective in 10 cases (28.6%). The total efficacy rate was 62.9%. AM-715 was especially expectable for otitis media caused by *P. aeruginosa*.

4) Side effect was observed in only one case as complaint of gastrointestinal trouble.