

耳鼻咽喉科領域における AM-715 の使用経験

斎藤 成明・藤井 一省・三宅 浩郷

東海大学医学部耳鼻咽喉科

新開発のキノリンカルボン酸系の合成抗菌剤AM-715を、上顎癌術後感染症を中心とした耳鼻咽喉科疾患22例に投与し、その臨床効果・細菌学的効果を検討した。投与方法は、原則として1日量800mg、4分服、経口1週間投与とした。

投与対象は、上顎癌術後感染10例、慢性化膿性中耳炎急性増悪5例(真珠腫症例2例を含む)、慢性副鼻腔炎急性増悪4例、急性扁桃炎3例、計22例であった。

臨床効果においては、慢性副鼻腔炎急性増悪の有効率100%、急性扁桃炎は66.7%とよい効果を見たが、慢性化膿性中耳炎急性増悪は40%、上顎癌術後感染は20%と有効率は低かった。

分離菌をグラム陽性菌、陰性菌に分け、臨床効果をみると、グラム陽性菌群の有効率は33%、グラム陰性菌群の有効率は50%、両菌群混合感染群の有効率は43%であった。また、グラム陽性菌・陰性菌別細菌学的効果においては、グラム陽性菌群の消失率は50%、グラム陰性菌群の消失率は67%、両菌群混合感染群は29%の消失率であった。

菌種別細菌学的効果においては *P. aeruginosa* の菌消失率は45.4%と従来の報告¹⁾より低値であったが、他の菌についてはほぼ同様の結果を見た。

緒 言

AM-715 (1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid) は、6位にフッ素、7位にピペラジン環を有し、グラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌にも抗菌力を示す新しい合成抗菌剤である¹⁾²⁾。*Pseudomonas aeruginosa*、ナリジクス酸抵抗性グラム陰性菌、indole positive *Proteus* などに対してもすぐれた抗菌力を示す²⁾。特に本剤の *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は nalidixic acid, carbenicillin, piperimide acid, gentamicin に比し強く²⁾、耳鼻咽喉科領域の難治性感染症により効果を期待できると思われる。

本剤の基礎的、臨床的評価は第28回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムですでに検討され、評価されているが¹⁾、今回我々は耳鼻咽喉科領域の難治性疾患である上顎癌術後創部感染症、慢性化膿性中耳炎急性増悪を中心に本剤の投与を試み、若干の知見を得たので報告する。

使用対象および方法

1) 使用対象および方法

耳鼻咽喉科領域の疾患、すなわち上顎癌術後感染症10例、慢性化膿性中耳炎急性増悪5例(真珠腫症例2例を含む)、慢性副鼻腔炎急性増悪4例、急性扁桃炎3例の計22例を使用対象とした(Table 1)。対象は全例成人であった。

Table 1 Diseases treated with AM-715

Disease	No. of Case
Postoperative infection, maxillary carcinoma	10
Chronic otitis media (acute exacerbation)	5
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	4
Acute tonsillitis	3
Total	22

Table 2 Duration of administration

Duration (day)	7	14	21	Total
Daily dose				
400mg	2	1	1	4
800mg	16	2	0	18
Total	18	3	1	22

使用方法は、AM-715 1日量800mg、経口、1週間投与を原則としたが、症例によってはTable 2のごとく、多少投与量、投与日数が異なるものもある。

AM-715 経口投与前および投与終了後に、局所の膿汁、分泌液中より菌の分離同定を行ない、細菌学的効果もみ

た。なお上顎癌術後感染は、上顎全摘術後の局所に24時間あてたガーゼより菌の分離同定を行なった。

AM-715 投与中は、他の化学療法剤の併用はいっさい行なわなかった。

2) 治療効果の判定基準

AM-715 の各疾患に対する治療効果をみるため、臨床効果と細菌学的効果に分けた。臨床効果は著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けた。以下、各疾患の臨床効果の判定規準を示す。

i) 上顎癌術後創部感染

著効 (Excellent) : AM-715 投与後、局所の菌培養の陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、分泌液の量、性状、創部にあてたガーゼの汚染度などが4日以内に消失改善したもの。

有効 (Good) : 同様の状態が、7日以内に消失改善したもの。

やや有効 (Fair) : 同様の状態が、7日以上経過し、軽快したもの。

無効 (Poor) : AM-715 投与前と比較し、投与後に全く改善傾向のないもの。

ii) 慢性化膿性中耳炎急性増悪

著効 (Excellent) : 菌培養の陰性化、局所の発赤、耳痛、膿性耳漏、難聴などが、AM-715投与後4日以内に消失改善したもの。

有効、やや有効、無効は上顎癌術後感染に準ずる。

iii) 慢性副鼻腔炎急性増悪

著効 (Excellent) : 上顎洞穿刺を行ない、上顎洞内容液より分離同定した菌の培養の陰性化、膿性鼻漏、鼻閉、頭重感などが、4日以内に消失改善したもの。

有効、やや有効、無効は上顎癌術後感染に準ずる。

iv) 急性扁桃炎

著効 (Excellent) : 扁桃腺窩より分離同定した菌の陰性化、発熱、咽頭痛、局所の発赤、腫脹などが4日以内に

消失改善したもの。

有効、やや有効、無効は上顎癌術後感染に準ずる。

細菌学的効果については、菌の消失、存続、菌交代について評価し、消失例数を検出例数で除し消失率を算出した。

臨床成績

耳鼻咽喉科領域における感染症22例に対して AM-715 の経口投与を行ない、1) 疾患別臨床効果、2) グラム陽性菌、陰性菌別臨床効果、3) グラム陽性菌、陰性菌別細菌学的効果、4) 菌種別細菌学的効果について検討した。

1) 疾患別臨床効果 (Table 3)

疾患別臨床効果を Table 3 に示した。有効率は著効例 + 有効例数を症例数で除して算出した。

上顎癌術後感染においては、症例の半数の5例が AM-715 投与前の状態が投与後に全く改善傾向が見られず無効であり、有効例は10例中2例であった。

慢性化膿性中耳炎急性化膿症においては、著効2例、やや有効2例、無効1例であった。著効例は2例共、単純性慢性化膿性中耳炎の症例で、無効例は上鼓室真珠腫症例であった。やや有効、無効の3例共、菌培養の陰性化がみられず、耳漏の消失が遅れる傾向にあるか又は耳漏の停止を見なかった。

慢性副鼻腔炎急性増悪においては、4例共、1週間以内に鼻漏の停止をみ、著効2例、有効2例となった。有効率は100%と、今回の対象疾患中もっとも有効率が高かった。

急性扁桃炎においては、著効1例、有効1例、無効1例で、有効率は66.7%であった。無効例は腺窩性アンギーナ症例で、扁桃腺窩に一致する白苔がなかなか消失せず、咽頭痛も持続した症例であった。

AM-715 の臨床効果を全症例について判定すると、著効5例、有効5例、やや有効5例、無効7例で、有効率

Table 3 Clinical efficacy of AM-715 on various diseases

Disease	Case	Clinical efficacy				Efficacy rate
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Postoperative infection, maxillary carcinoma	10	0	2	3	5	20 %
Chronic otitis media (acute exacerbation)	5	2	0	2	1	40 %
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	4	2	2	0	0	100 %
Acute tonsillitis	3	1	1	0	1	66.7%
Total	22	5	5	5	7	45.5%

Table 4 Clinical efficacy of AM-715 on gram-negative bacilli and positive cocci

Efficacy		Case	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Gram strain							
Gram (-)	Gram(-)	4	0	2	1	1	50 %
	Gram(-) Gram(-)	2	1	0	0	1	50 %
	Total	6	1	2	1	2	50 %
Gram(+)		6	2	0	2	2	33 %
Gram(+) Gram(-)		7	1	2	2	2	43 %
No growth		3	1	1	0	1	66 %
Total		22	5	5	5	7	45.5%

Table 5 Bacteriological efficacy of AM-715 on gram-negative bacilli and positive cocci

Efficacy		Disappeared	Persisted	Superinfection	Total	Disappearance rate
Gram strain						
Gram (-)	Gram(-)	3	1	0	4	75%
	Gram(-) Gram(-)	1	1	0	2	50%
	Total	4	2	0	6	66%
Gram(+)		3	2	1	6	50%
Gram(+) Gram(-)		2	5	0	7	29%
Total		9	9	1	19	47%

は45.5%であった。

2) グラム陽性菌・陰性菌別臨床効果 (Table 4)

これら各疾患の局所より分離同定した菌をグラム陽性菌、陰性菌に分け臨床効果を判定したものが Table 4 である。Gram(-) はグラム陰性菌単独、Gram(-)・Gram(-) は複数のグラム陰性菌が検出できた症例、Gram(+) はグラム陽性菌単独感染、Gram(+)・Gram(-) はグラム陽性菌、陰性菌の混合感染症例である。菌陰性というのは、採取した分泌液に対して菌の培養同定を試みたが菌が分離同定されなかったもので、22例中3例あった。

グラム陽性菌・陰性菌別臨床効果を著効例+有効例を症例数で除した有効率の面からみると、グラム陰性菌のみの感染例の有効率は50%。グラム陽性菌感染は33%、混合感染例の有効率は43%であった。

3) グラム陽性菌・陰性菌別細菌学的効果 (Table 5)

グラム陽性菌、陰性菌別細菌学的効果を Table 5 に示した。消失率の面からみると、グラム陽性菌の消失率は50%、グラム陰性菌のそれは67%、混合感染例は29%で、全症例では、消失率47%であった。

4) 菌種別細菌学的効果 (Table 6)

各症例で検出された菌数の合計は50株であった。菌種別に細菌学的効果を判定した結果を Table 6 に示した。

分離された個々の菌数が少なく確定したことは言いにくいですが、消失率100%の菌は *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter anitratus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Hemophilus parainfluenzae* で、これらはすべてグラム陰性菌であった。消失率50%以下の菌は、*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus inconstans*, α -*Streptococci*,

Table 6 Bacteriological efficacy of AM-715 on various bacteria

Efficacy		Disappeared	Persisted	Total	Disappeared rate
Bacteria					
G(-)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	6	11	45.4%
	<i>Citrobacter freundii</i>	1	0	1	100 %
	<i>Proteus inconstans</i>	0	1	1	0 %
	<i>Actinetobacter anitratus</i>	1	0	1	100 %
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	1	100 %
	<i>Neisseria sp.</i>	3	1	4	75 %
	<i>Serratia marcescens</i>	2	0	2	100 %
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	3	0	3	100 %
	Sub-total	16	8	24	66.7%
G(+)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	2	7	71.4%
	α - <i>Streptococci</i>	0	2	2	0 %
	<i>Staphylococcus aureus</i>	5	3	8	62.5%
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	4	5	20 %
	<i>Corynebacterium</i>	2	2	4	50 %
	Sub-total	13	13	26	50 %
Total		29	21	50	58 %

Staphylococcus epidermidis で、このうち *Proteus inconstans*, α -*Streptococci* には消失例はなかった。がいして、グラム陰性菌に高い消失率がみられた。

5) 副作用

副作用は、62歳女性の腺窩性アンギーナ症例に1日量800 mg 経口投与を開始したところ、服用開始日に全身に発疹の出現をみたが、即日服用中止と強力ミノファージェンC1日40 ml 静注3日間にて軽快した1例のみであった。

考 察

近年、化学療法剤の開発がすすみ、従来みられた菌ではなく、弱毒菌による感染が増加したことは衆知の事実である。耳鼻咽喉科領域の感染症についても同様であると思われる³⁾。

耳鼻咽喉科領域の疾患における検出菌について過去の報告をみると、馬場³⁾によれば、慢性化膿性中耳炎においては、1950年代からそれ以前まで検出率の高かった *Streptococcus* が減少し、*Pseudomonas aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌の検出率が高くなっているとし、三邊⁴⁾らは慢性化膿性中耳炎における検出菌は、*Staphylococcus aureus* が首位をしめ、ついで *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* 群とつづいているという。またその傾向は慢性副鼻腔炎における上顎洞貯留液から

の検出菌についても同様の傾向がうかがわれる。特に梅内ら⁵⁾は、慢性副鼻腔炎上顎洞内貯留液における *Pseudomonas aeruginosa* 緑膿菌の検出率が52.5%に達しているという。

一方、耳鼻咽喉科領域の悪性腫瘍における分離菌は、グラム陰性菌特に *Pseudomonas aeruginosa* を検出していると和田⁶⁾はいう。

このように、耳鼻咽喉科領域の疾患についても、*Pseudomonas aeruginosa* をはじめとする弱毒のグラム陰性桿菌による感染が増加しており、難治性の感染症が増えつつあるのが現状である。

AM-715の *Pseudomonas aeruginosa* に対するMICは0.39 μ g/mlで、nalidixic acid, pipemidic acid, gentamicinより抗菌力は強く²⁾、前述のような状況である耳鼻咽喉科領域の疾患に有用性があると思われる。

そこで、今回我々はこのAM-715を、上顎癌術後感染症、慢性化膿性中耳炎急性増悪、慢性副鼻腔炎急性増悪、急性扁桃炎の計22例に投与した。

臨床効果においては、慢性副鼻腔炎急性増悪、急性扁桃炎の有効率はそれぞれ100%、66.7%とAM-715の臨床的有用性を認めたが、上顎癌術後感染症、慢性化膿性中耳炎急性増悪の有効率は、それぞれ20%、40%と臨床的有用性は認められなかった。

慢性化膿性中耳炎急性増悪についてみると、5例

中2例が真珠腫症例であるが、真珠腫症例を除いた3例、すなわち単純性慢性化膿性中耳炎の有効率は66.7%である。この有効率の差は、慢性化膿性中耳炎において、真珠腫が存在すると、真珠腫内の血行が全くないため薬剤の移行がなく、抗菌性が発揮できないことを意味していると思われる。

グラム陽性菌・陰性菌別臨床効果ならびに細菌学的効果をみると、有意の差はないがどちらかというグラム陰性菌感染症にAM-715は有用性があるように思われた(Table 4, 5, 6)。

菌種別細菌学的効果において注目すべきことは、AM-715投与後の *Pseudomonas aeruginosa* の消失率が新薬シンポジウムにおける耳鼻咽喉科領域疾患の菌種別細菌学的効果¹⁾のデータで100%であるのに対して、我々の症例においては、45.4%と半数以下であったことである。AM-715投与後に *Pseudomonas aeruginosa* の存続をみとめた6例のうち5例が上顎癌術後感染症であった。

上顎癌術後の創部にあてるガーゼに、我々は通常 *Pseudomonas aeruginosa* に抗菌性のある gentamicin, dibekacin の軟膏を塗布し使用しているが、①汚染しやすい開放創であること、②各種制癌治療により、局所の菌に対する抵抗力が落ちていると思われること、③ガーゼ等衛生材料を使用するため、局所に異物を挿入したことになり、感染を助長する結果になるものと思われること、などのためにいったん上顎癌術後の創部に感染がおきると制御しにくく、*Pseudomonas aeruginosa* の存続例

が多かったと思われる。

副作用は、全身に発疹の出現をみたが、投薬中止と強力ミノファージェンC静注にて軽快した1例のみであった。

以上のようにAM-715は、特にグラム陰性菌群に対しての有用性が各機関の報告¹⁾でもみられ、我々の臨床成績でもそれをうらづけるものがあるが、前述の如き理由で、上顎癌術後感染や真珠腫性中耳炎などの局所に特異的因子の認められる疾患においては臨床効果が乏しいと思われる。今後これらの疾患に使用する際には、何らかの投与法の改善が必要であろう。

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) 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 & Chemother.* 17: 103~108, 1980
- 3) 馬場駿吉: 細菌感染症の当科における最近の動向。耳鼻臨床, 71: 5; 505~527, 1978
- 4) 三邊武右衛門, 他: 慢性化膿性中耳炎に対する piperimidic acid の薬効評価。耳鼻と臨床23: 807~827, 1977
- 5) 梅内拓生, 他: 慢性上顎洞炎における緑膿菌について。第7回耳鼻咽喉科感染症研究会, 1977, 6月
- 6) 和田健二: 耳鼻咽喉科手術と化学療法。Chemotherapy 28: 759, 1980

CLINICAL EXPERIENCE OF AM-715 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

SHIGEAKI SAITO, KAZUYOSHI FUJII and HIROSATO MIYAKE

Department of Otorhinolaryngology, Tokai University School of Medicine

AM-715, a new quinolinecarboxylic acid analog, was administered to 22 patients with otorhinolaryngologic diseases at daily doses of 800 mg for 7 to 21 days. Clinical efficacy was 20% in postoperative infection of maxillary carcinoma, 40% in chronic otitis media, 100% in chronic sinusitis and 66.7% in acute tonsillitis.

The bacteriological efficacy of AM-715 on gram-negative bacilli was more prominent than that of gram-positive cocci. As a side effect, examthema of whole body was seen in one patient who suffered from angina lacnaris.