

耳鼻咽喉科領域感染症に対する AM-715 の臨床治験

佐藤 喜一・市川 朝也・山田 洋子

金沢医科大学耳鼻咽喉科教室

AM-715 を耳鼻咽喉科領域感染症26例に1回200 mg, 1日3回, 4~7日間投与し, 次の結果を得た。

1. 急性中耳炎7例については著効3例(42.9%), 有効4例(57.1%), 有効率100%の成績を得た。
2. 慢性中耳炎の急性増悪11例については著効5例(45.5%), 有効5例(45.5%), 有効率91%の成績を得た。
3. 急性扁桃炎6例では著効4例(66.7%), 有効2例(33.3%), 有効率100%の成績を得た。その他の2例も著効であった。
4. 自覚的にも副作用は全くみられなかった。

はじめに

AM-715 は1977年杏林製薬研究陣によつて開発された合成抗菌剤である。AM-715 は化学構造式から *nalidixic acid* 類縁化合物であり同系列に包含される抗菌剤である。これまでの抗菌力に関する基礎的研究データでは緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して *gentamicin*, *ampicillin*, *carbenicillin* より強い抗菌活性を示していることが注目されている¹⁾。

今回, われわれの領域でAM-715 の臨床効果を検討したので, その成績を報告する。

I. 対象

治験対象は金沢医科大学付属病院耳鼻咽喉科外来を訪れた中耳炎18例(内訳:急性中耳炎7例,慢性中耳炎の急性増悪1例),急性扁桃炎6例,急性副鼻腔炎1例および急性喉頭炎1例の計26例であった。26例の性別は男15例,女11例であった。年齢は17歳より69歳までであった。

AM-715 の投与開始前の症状の重症度は中耳炎の18例のうち中等症は17例で1例は軽症であった。急性扁桃炎6例中,重症は1例,中等症4例,軽症は1例で副鼻腔炎例は中等症であり,咽頭側索炎を伴った急性喉頭炎例も中等症であった。

AM-715 を投薬する以前に抗生物質の投与を受けていた例は急性中耳炎で2例にみられた。また,いずれの症例でも薬剤アレルギーは否定されている。

II. 投薬方法と投与量

投薬は経口投与でAM-715錠200 mgを1回量として1日3回投与した。あらかじめ5日分を投薬し,内服す

るようにし,また5日目には必ず来科するように指示した。しかし26例中2例は4日間で内服を中止していた。また2例は6日間,2例は7日間内服した。

また,いくつかの症例にポンタール,エピナールの消炎鎮痛剤を併用し,また中耳炎患者には必要に応じて鼓膜切開あるいはリンデロンA点耳を試みた例もあつたがAM-715の効果判定に大きく影響したとは考えていない。

III. 効果判定

臨床効果の判定は耳鼻咽喉科感染症研究会の薬効判定基準案を参考として行った。すなわち中耳炎では耳痛,鼓膜発赤,腫脹と耳漏分泌の4症状を観察し5日以内に全ての症状がなくなった場合を著効,2症状まで残存した場合を有効,5日目以降で症状は改善しているが遅延しているものをやや有効,それ以外を無効とした。扁桃炎では咽頭痛または嚥下痛と扁桃の発赤,腫脹,膿苔の4症状に注目し,症状の改善度は中耳炎の場合と同じ基準で著効,有効,やや有効,無効の別を判定した。副鼻腔炎では鼻漏,中下鼻甲介の発赤,腫脹,浮腫を4症状とし,喉頭炎では嚥下痛,喉頭の発赤,浮腫,腫脹を4症状としてその経過を観察した。

起炎菌の検索は初診時,病巣部から採取して行なった。26症例から分離された菌は *S. aureus* が最も多く,ついで *H. parahaemolyticus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae* など54株であった(Table 3)。菌量は集落の数から(+) (++) (++)と表現したが正確な菌量の測定は行なわなかった。細菌学的効果判定は行なわなかったが分泌物が消失したか否かによって判断した。なお感受性試験は全例で行なつた。有用性の判定は臨床効果,細菌学的効果,副作用などを参考にして主治医判定とし,非常に満足,満足,

Table 1 Clinical summary of cases treated with AM-715 (1)

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Organisms	Effect	Side effect
				Dosage (mg)	Duration (days)			
1	K.M.	17 M	Acute otitis media (R)	200×3	5	<i>Neisseria</i> (++) <i>α-Streptococcus</i> (++) <i>H. influenzae</i> (+) <i>γ-Streptococcus</i> (++) GPC (+) <i>S. epidermidis</i> 5 col.	Excellent	-
2	T.D.	17 M	Acute otitis media (R)	200×3	5	<i>S. pneumoniae</i> (+~++) <i>Diphtheroid</i> (H~++)	Good	-
3	Y.K.	32 F	Acute otitis media (R)	200×3	5	<i>S. aureus</i> (+~++)	Excellent	-
4	T.N.	19 F	Acute otitis media (R)	200×3	5	<i>H. influenzae</i> (H~++)	Good	-
5	K.T.	19 M	Acute otitis media (L)	200×3	5	<i>S. aureus</i> (++)	Excellent	-
6	Y.E.	22 F	Acute otitis media (L)	200×3	5	<i>H. influenzae</i> (H~++) <i>α-Streptococcus</i> 10 col.	Good	-
7	Y.Y.	25 M	Acute otitis media (L)	200×3	5	<i>Neisseria</i> 4 col.	Good	-
8	C.D.	31 F	Chronic otitis media (L)	200×3	6	<i>S. aureus</i> (++) GPC (++)	Excellent	-
9	H.S.	37 F	Chronic otitis media (L)	200×3	4	<i>S. aureus</i> (++) <i>Diphtheroid</i> (++) <i>K. pneumoniae</i> 3 col. GPC (+)	Excellent	-
10	Y.W.	52 M	Chronic otitis media (R)	200×3	5	<i>S. aureus</i> (++) GPC (++)	Excellent	-
11	M.K.	50 M	Chronic otitis media (L)	200×3	7	<i>S. aureus</i> (++)	Good	-
12	T.A.	55 F	Chronic otitis media (L)	200×3	7	<i>S. aureus</i> (++)	Good	-
13	K.H.	24 M	Chronic otitis media (L)	200×3	5	<i>H. influenzae</i> (++) <i>S. epidermidis</i> (+) <i>Neisseria</i> 50 col.	Excellent	-
14	S.O.	37 F	Chronic otitis media (L)	200×3	5	<i>S. aureus</i> (++)	Excellent	-
15	K.A.	38 F	Chronic otitis media (R)	200×3	5	<i>P. aeruginosa</i> (++)	Fair	-
16	T.N.	18 M	Chronic otitis media (R)	200×3	5	<i>S. epidermidis</i> (++)	Good	-
17	I.D.	40 M	Chronic otitis media (R)	200×3	5	<i>Acinetobacter anitratus</i> (H~++) <i>Diphtheroid</i> (H~++) <i>S. epidermidis</i> 20 col.	Good	-
18	S.I.	45 F	Chronic otitis media (L)	200×3	5	<i>S. epidermidis</i> (++)	Good	-
19	M.A.	26 M	Acute tonsillitis	200×3	5	<i>H. influenzae</i> (++) <i>α-Streptococcus</i> (+~++)	Excellent	-
20	T.M.	31 M	Acute tonsillitis	200×3	5	<i>H. parahaemolyticus</i> (H~++) <i>S. aureus</i> (+) <i>α-Streptococcus</i> (H~++)	Excellent	-
21	T.D.	32 M	Acute tonsillitis	200×3	6	<i>β-Streptococcus</i> (++) GPC (+) <i>H. parahaemolyticus</i>	Good	-
22	M.N.	29 F	Acute tonsillitis	200×3	4	<i>H. parahaemolyticus</i> (++) <i>H. parainfluenzae</i> (+) <i>Neisseria</i> (+)	Excellent	-

Table 1 Clinical summary of cases treated with AM-715 (2)

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Organisms	Effect	Side effect
				Dosage (mg)	Duration (days)			
23	T.T.	69 M	Acute tonsillitis	200x3	5	<i>S. aureus</i> 25 col.	Good	-
24	Y.O.	26 F	Acute tonsillitis	200x3	5	<i>S. aureus</i> (+) <i>H. parahaemolyticus</i> (+~++)	Excellent	-
25	A.M.	32 M	Acute paranasal sinusitis	200x3	5	<i>H. influenzae</i> (++) <i>S. pneumoniae</i> (++~++)	Excellent	-
26	S.N.	17 M	Acute laryngitis	200x3	5	α - <i>Streptococcus</i> (++) γ - <i>Streptococcus</i> (++) <i>H. parahaemolyticus</i> (+) <i>Neisseria</i> (++)	Excellent	-

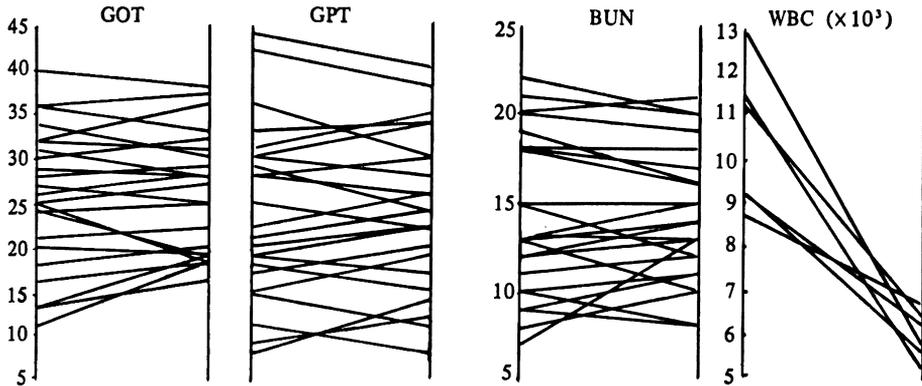
Table 2 Overall clinical efficacy of AM-715 in the case of ORL

Clinical effect Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Effect rate (%)
Chronic otitis media	5	5	1		91
Acute tonsillitis	4	2			100
Acute paranasal sinusitis	1				100
Acute laryngitis	1				100
Total	14	11	1		96.2

Table 3 Organisms isolated from the subjects

Diagnosis Organisms	Acute otitis media	Chronic otitis media	Acute tonsillitis	Acute paranasal sinusitis	Acute laryngitis	Total
<i>S. aureus</i>	2	6	3			11
<i>S. epidermidis</i>	1	4				5
α - <i>Streptococcus</i>	2		2		1	5
β - <i>Streptococcus</i>			1			1
γ - <i>Streptococcus</i>	1				1	2
<i>S. pneumoniae</i>	1			1		2
GPC	1	3	1			5
<i>Neisseria</i>	2	1	1		1	5
<i>K. pneumoniae</i>		1				1
<i>P. aeruginosa</i>		1				1
<i>H. influenzae</i>	3	1	1	1		6
<i>H. parainfluenzae</i>			1			1
<i>H. parahaemolyticus</i>			4		1	5
<i>Diphtheroid</i>	1	2				3
<i>Acinetobacter</i>		1				1
Total	14	20	14	2	4	54

Fig. 1 Laboratory findings



まずまず、不満、非常に不満の5段階で判定した。副作用が発現した場合は本剤と関係あるかどうかを詳細に観察することにした。

IV. 成績

各症例ごとの成績は Table 1 に示し、臨床効果のみをまとめたものは Table 2 に示した。これをまとめてみると大体次のようになる。急性中耳炎の7例中、著効3例(42.9%)、有効4例(57.1%)であり有効率は100%であった。慢性中耳炎の急性増悪の11例中著効5例(45.5%)、有効5例(45.5%)、やや有効1例(9.0%)で有効率は91%であった。中耳炎例で起炎菌別にみると *S. aureus* が8例にみられ、いずれも著効、有効であった。*S. epidermidis* の5例でも有効率100%であった。しかしながら慢性中耳炎にみられた *P. aeruginosa* 1例では、やや有効であった。扁桃炎の6例では4例(66.7%)に著効、2例(33.3%)に有効であり有効率は100%であった。副鼻腔炎、喉頭炎のそれぞれの例でも著効を示した。全症例から有効率を求めると96.2%であり、期待値以上の有効率が得られた。副作用について精査したが、26例中、皆無であった。また血液像、肝機能および BUN (Fig. 1) において投与後に異常値が出現したものはなかった。最後に主治医判定による有用性は26例中25例(9.62%)に満足度が得られ、これは有効率と一致した。

V. 考察

AM-715 は nalidixic acid (NA), piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA), cinoxacin (CINX) などと類似の

構造をした quinolonecarboxylic acid 系抗菌剤で、6位にフッ素、7位にピペラジン環を有することによって、従来の NA 系薬剤に比べ、抗菌活性が一段と強力であり、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ており、耳鼻咽喉科領域への有用性が期待された。

われわれは中耳炎18例(急性中耳炎7例、慢性中耳炎急性増悪の11例)、急性扁桃炎6例、急性副鼻腔炎1例および急性喉頭炎1例の計26例に本剤を投与し、著効14例、有効11例、やや有効1例で96.2%の有効率をえた。また起炎菌では *S. aureus* 11株、*S. epidermidis* 5株などグラム陽性球菌31株と *H. parahaemolyticus* 6株、*H. influenzae* 5株などグラム陰性菌23株による単独感染あるいは混合感染においても、*P. aeruginosa* を起炎菌とする慢性中耳炎の1例でやや有効であった以外、全て有効以上であり、本剤の *in vitro* の抗菌力と臨床成績が一致しており、副作用も少く耳鼻咽喉科領域においても有用な薬剤であると考えた。

VI. まとめ

本学耳鼻咽喉科外来を訪れた26例の患者にAM-715を4日ないし7日間(1日量200mg×3回)使用した治験で、有効率96.2%の良好な結果を得たので報告した。

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

CLINICAL EXPERIENCE OF AM-715 IN THE OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

KIICHI SATO, TOMOYA ICHIKAWA and YOKO YAMADA

Department of Otorhinolaryngology, Kanazawa Medical University

Clinical studies were made on AM-715 in 26 patients suffering from various diseases in the field of otorhinolaryngology. AM-715 was administered orally at a daily dose level of 600 mg for a duration of 4~7 days, and the following results were obtained.

- 1) For the group of 7 acute otitis media, therapeutic effect was excellent in 3 cases (42.9%), good in 4 cases (57.1%), and clinical efficacy rate was 100%.
- 2) For the group of 11 chronic otitis media, therapeutic effect was excellent and good in each 5 cases (45.5%), and clinical efficacy rate was 91%.
- 3) For the other group including 6 acute tonsillitis, each one case of acute paranasal sinusitis and acute laryngitis, the clinical efficacy rate was 100%.
- 4) No side effect was observed as the subjective symptoms and in laboratory findings.