

AM-715 の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討

村井 兼孝・馬場 駿吉・本堂 潤・和田 健二・波多野 努

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

月 山 昌 夫

東海通信病院耳鼻咽喉科

丸 尾 猛

昭和病院耳鼻咽喉科

1) 耳鼻咽喉科感染症患者の病巣から分離した菌株に対する AM-715 の MIC を測定し, *Staphylococcus aureus* 22 株のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり, *E. coli* 3 株は $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* 13 株のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあった。

2) 血清中濃度および組織移行濃度は, いずれも投与 2 時間後で血清中濃度: 400 mg 投与の場合 1.21 $\mu\text{g/ml}$, 200 mg 投与の場合 0.65 $\mu\text{g/ml}$, 口蓋扁桃: 400 mg 投与の場合 0.72 $\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜: 400 mg 投与の場合 0.21 $\mu\text{g/g}$, 200 mg 投与の場合も 0.21 $\mu\text{g/g}$ であった。

3) 耳鼻咽喉科感染症に対して実施した臨床治療の成績は, 著効 16 例, 有効 5 例, やや有効 6 例, 無効 8 例で, 著効, 有効を合わせた有効率は 60% であった。副作用は眩暈, 下痢が各々 1 例にみられた。

AM-715 は, 杏林製薬研究陣によって発見された経口用 nalidixic acid 類緑合成抗菌剤で Fig. 1 に示す構造式を有し, 6 位にフッ素と 7 位に piperazine を有することが特徴である。特に 6 位フッ素化合物は, 類緑化合物よりも強い抗菌活性と広範囲スペクトラムを示し, 緑膿菌を含むグラム陰性菌に対しても強い抗菌活性を示し, 臨床的な有用性が期待されている。今回, 杏林製薬から本薬剤の提供を受ける機会に恵まれ, 耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床試験で若干の成績を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

標準菌株 10 株と耳鼻咽喉科感染症病巣分離菌株のうち, *Staphylococcus aureus* 22 株, *Staphylococcus epidermidis* 5 株, *Proteus mirabilis* 16 株, *Pseudomonas aeruginosa* 13 株, *E. coli* 3 株, *Klebsiella* 3 株についての MIC を測定し, nalidixic acid と比較した。

測定方法は日本化学療法学会標準法に準じ, 感性ディスク用寒天培地平板上に, stamp 式菌接種器を使用して原液を接種し, 18 時間培養ののち発育阻止濃度を測定した。標準菌株の MIC は, Table 1 に示されたごとくで *Staphylococcus aureus* FDA-209 P は $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$, *E. coli* NIHJ JC-2 も $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 は, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。病巣分離菌株では, *Staphylococcus aureus* 22 株の MIC は, Fig. 2-1 に示されたごとくで, AM-715 の MIC のピークは,

Fig. 1 Chemical structure of AM-715

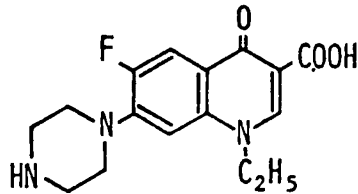
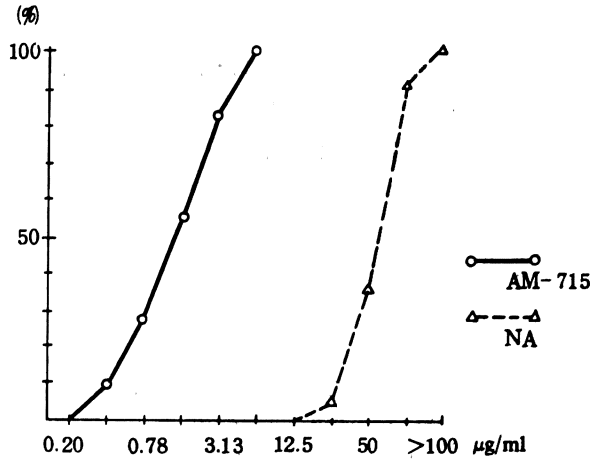


Table 1. MIC of standard strains to AM-715

<i>Staphylococcus aureus</i> FDA-209P	$\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	0.20
<i>Bacillus subtilis</i> MB-32	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633	0.20
<i>Bacillus pumilus</i> IFD-3028	0.78
<i>Bacillus cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC-11778	1.56
<i>Micrococcus lysodeidus</i>	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.20
<i>Proteus vulgaris</i> MB-838	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	6.25

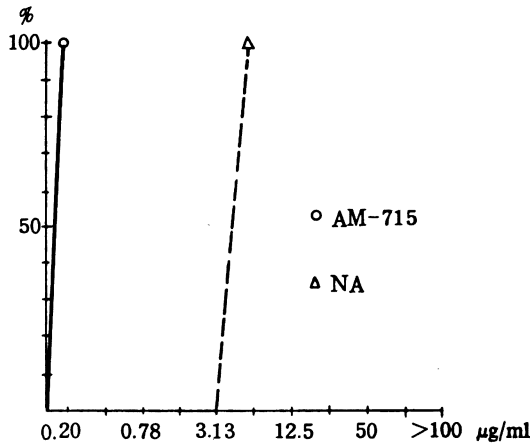
1.56 $\mu\text{g/ml}$ と 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり, *E. coli* 3 株の MIC は Fig. 2-2 のごとく $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ であり, *Pseudomonas*

Fig. 2-1 Sensitivity distribution of *S. aureus* to AM-715 & NA (22 strains)



Drug	MIC (µg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AM-715		2	4	6	6	4					
NA									1	7	12

Fig. 2-2 Sensitivity distribution of *E. coli* to AM-715 & NA (3 strains)

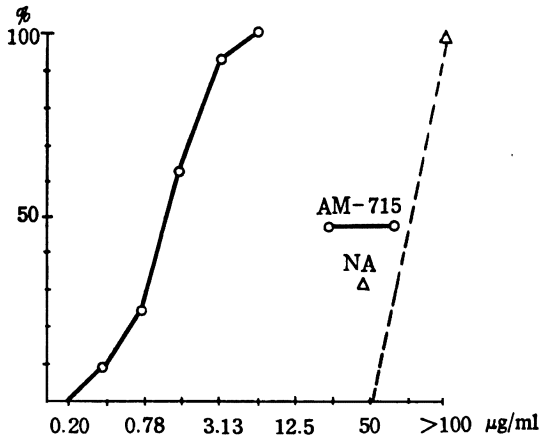


Drug	MIC (µg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AM-715	3										
NA						3					

aeruginosa 13 株の MIC は、Fig. 2-3 のごとくピークは、1.56 µg/ml にあり、*Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* sp. は、Table 2 のごとくであって、

全株良好な感受性を示し、いずれの場合でも、AM-715 の MIC の方が nalidixic acid に比べはるかに優位であることがわかった。

Fig. 2-3 Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* to AM-715 & NA (13 strains)



Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AM-715		1	2	6	3	1					
NA											13

Table 2 Distribution of MICs against isolated strains

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Total
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. epidermidis</i>			3		2							5
<i>P. mirabilis</i>		4	12									16
<i>Klebsiella sp.</i>	2			1								3

II. 血清および扁桃, 上顎洞粘膜内濃度

扁桃1例と上顎洞粘膜2例のAM-715の移行濃度を測定した。症例は扁桃摘出術施行患者あるいは上顎篩骨洞根本術施行患者を対象とし, 臓器摘出2時間前に本剤を服用させ摘出と同時に採血を行ない, 臓器は -20°C に凍結したのちメスにてスライスし, bufferで3倍希釈して強力超音波発生装置(久保田 Insonator Model 200M)にて出力200W, 2~2.3Aで20分間 homogenizeし, 10,000回転10分間の冷却遠沈をしたのち, 上澄を分離し検体とした。また血液は1,000回転5分間の遠沈で血清を分離し検体とした。

検定菌として *E. coli* NIHJ JC-2 を使用, 1晩ハートインフュージョン培地で培養した菌1白金耳をハートインフュージョンブイヨン10mlに接種し, 37°C 18~20時間培養後菌液0.1%を感性ディスク用培地に接種し, 薄

層カップ法にて測定した。検体ならびに原末の希釈は0.1Mリン酸緩衝液pH6.5で行ない標準曲線はFig.3の様に良好な直線性を示した。結果はTable3に示す。

いずれも経口投与2時間後で, 血清中濃度は投与量400mgの場合平均 $1.21\mu\text{g/ml}$, 200mgの場合 $0.65\mu\text{g/ml}$, 口蓋扁桃では400mgの場合 $0.72\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜では

Table 3 Concentration of AM-715 in serum & tissue

Case No.	Name	Sex	Body weight	Dosage	Tissue ($\mu\text{g/g}$)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)
No.1 15	H.S.	F.	45kg	400mg	Tonsils 0.72	1.60
No.2 50	T.T.	F.	46kg	400mg	Sinus membrane 0.21	0.82
No.3 26	A.H.	M.	52kg	200mg	Sinus membrane 0.21	0.65

400mg の場合 0.21 $\mu\text{g/g}$, 200 mg の場合も 0.21 $\mu\text{g/g}$ であった。

III. 臨床成績

急性中耳炎12例, 急性扁桃炎9例, 耳瘻2例, 慢性中耳炎3例, 慢性中耳炎急性増悪9例の計35例につき臨床治験を行なったが, その概要は Table 4 のごとくであった。全例1回200 mg 1日3回投与, 1日量600 mg 投与で期間は3~16日であった。効果判定については, おおむね下記の基準に従っている。

著効: 薬剤投与後3日目までに主な症状が消失し, 所見に著しい改善がみられたもの。

有効: 薬剤投与後6日目までに主な症状が消失し, 所見の改善がみられたもの。

やや有効: 薬剤投与後7日を越えて症状の消失ならびに所見の改善がみられたもの。あるいは6日目までに症状は軽減しても所見の改善が充分でないもの。

無効: 薬剤投与後も主な症状が消失せず所見の改善もみられないもの, あるいは薬剤投与にもかかわらず症状ならびに所見の悪化したもの。

その結果をまとめると Table 5 の様に著効16例, 有効5例, やや有効6例, 無効8例で, 著効有効を合わせた有効率は60%であった。

副作用は, 眩暈と下痢各々1例あった。

症例12は1日量600 mg 投与2日目に眩暈を訴えたが, 1日量を300 mg に減量することにより消失, 以後4日間継続投与可能であった。本症例は訴えを振りどころとし, 前庭機能検査等詳しく検査は施行していない。

症例19は1日量600 mg 投与3日目に下痢を訴えたが, 整腸剤で軽快し, 以後2日間継続投与可能であった。

IV. 考 案

AM-715 は杏林製薬研究所で開発された nalidixic acid 類縁合成抗菌剤で, 緑膿菌を含むグラム陰性菌に強い抗菌活性を示すばかりでなくグラム陽性球菌にも抗菌力をもつとされている。今回われわれの成績でも, 最小発育阻止濃度において, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella* sp. *Pseudomonas aeruginosa* 全株に nalidixic acid に比べはるかに優位であった。血清中濃度, 組織移行濃度は, 前述のようにいずれも投与2時間後で, 血清中濃度: 400 mg 投与の場合 1.21 $\mu\text{g/ml}$, 200 mg 投与の場合 0.65 $\mu\text{g/ml}$, 口蓋扁桃: 400 mg 投与の場合 0.72 $\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜: 400 mg 投与の場合 0.21 $\mu\text{g/g}$, 200 mg 投与の場合 0.21 $\mu\text{g/g}$ であった。組織移行濃度を測定する際, 標準系列の回帰直線について *E. coli* を検定菌とし感性ディスク用培地を使用し調べたところ, Fig. 3 のごとく希釈は pH 6.5 リン酸緩衝液の方が pH 7.5 リン酸緩衝液に比べ, 直線性相関係数が良好で阻止円が大きく出ることがわかった。組織移行濃度が比較的低値であったので pH 6.5 リン酸緩衝液の回帰直線を採用した。

耳鼻咽喉科領域感染症に対して AM-715 1回200 mg 1日3回, 3~16日間経口投与し, その臨床効果を検討したところ, その成績は著効16例, 有効5例, やや有効6例, 無効8例で著効, 有効を合わせた有効率は60%であった。特に本成績から急性中耳炎, 急性扁桃炎に対する有効例が多く, 本剤の有用性がうかがわれた。

Fig. 3 Standard curve of AM-715
Std. bac. *E. coli* NIHJ JC-2
modified MÜLLER HINTON Agar

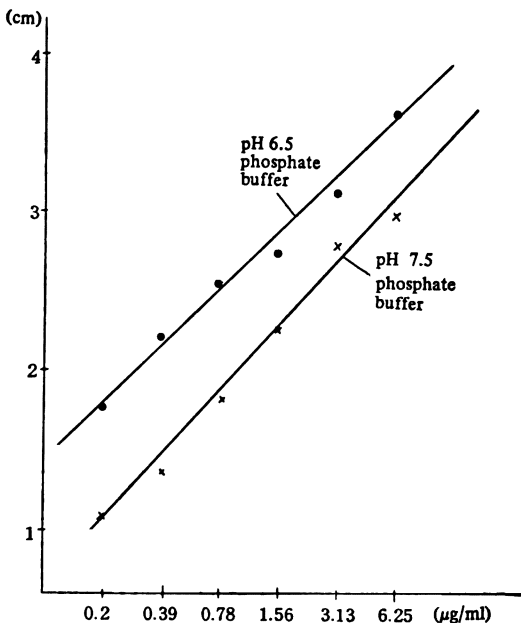


Table 4 Clinical studies of AM-715 (1)

Case Age	Name Sex	Diagnosis	Organisms	Dosage daily dose	Term (day)	Total dose (g)	Symptoms & Progress	Response	Side effect
No. 1 55	H.Y. M	L) Acute otitis media	<i>E. cloacae</i> (++)	600	8	4.8	redness (+)→(-) pus (+)→(-)	Poor	(-)
No. 2 17	T.O. F	R) Chronic otitis media (Acute exacerbation)	NF-GNR (++) <i>P. stuartii</i> (++) <i>S. haemolyticus</i> except ABCG (++)	600	15	9	redness (+)→(-) pus (++)→(-)	Poor	(-)
No. 3 71	T.S. F	L) Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i> (++)	600	7	4.2	otorrhea (++)→(-) redness (+)→(-)	Good	(-)
No. 4 19	Y.M. F	R) Acute otitis media		600	6	3.6	otalgia (+)→(-) redness (+)→(-)	Excellent	(-)
No. 5 22	O.I. M	R) Acute otitis media & externa	NF-GNR (++)	600	5	3	otalgia (+)→(-) redness (++)→(-) swelling (++)→(-)	Excellent	(-)
No. 6 24	K.Y. M	L) Oto-furuncle	<i>S. aureus</i> (+)	600	8	4.8	otalgia (++)→(-) redness (++)→(-) swelling (++)→(-)	Good	(-)
No. 7 35	S.I. F	Acute lacunar tonsillitis		600	6	3.6	sore throat (+)→(-) redness (++)→(-) pus plugs (+)→(-)	Excellent	(-)
No. 8 15	Y.T. F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. haemolyticus</i> Group A (++)	600	4	2.4	sore throat (++)→(-) redness (++)→(-) pus plugs (++)→(-)	Excellent	(-)
No. 9 23	T.T. M	Acute tonsillitis		600	7	4.2	sore throat (+)→(-) redness (+)→(-) pus plugs (+)→(-)	Good	(-)
No.10 37	K.O. M	R) Chronic otitis media		600	10	6	otalgia (+)→(-) redness (++)→(-)	Fair	(-)
No.11 42	M.N. F	L) Oto-furuncle		600	5	3	otalgia (+)→(-) redness (+)→(-)	Excellent	(-)
No.12 54	K.O. F	L) Chronic otitis media	NF-GNR (+)	600 300	2 4	1.2 1.2	redness (+)→(+) pus (+)→(++)	Poor	Dizzi- ness 2 days
No.13 24	N.M. M	L) Acute otitis media	<i>S. aureus</i> (++)	600	3	1.8	otalgia (+)→(+) pus (+)→(++)	Poor	(-)
No.14 13	M.I. M	R) Acute otitis media	-	600	8	4.8	otalgia (++)→(-) pus (++)→(++) swelling (++)→(+)	Poor	(-) Para- cente- sis tym- pani per- form- ed
No.15 42	K.S. M	Acute tonsillitis	<i>α-Streptococcus</i> (++)	600	4	2.4	sore throat (++)→(-) redness (+)→(-)	Excellent	(-)
No.16 38	M.Y. M	L) Chronic otitis media	NF-GNR (++) <i>P. stuartii</i> (++)	600	10	6.0	pus (++)→(++)	Poor	(-)
No.17 45	M.T. M	Acute tonsillitis	<i>S. epidermidis</i>	600	4	2.4	sore throat (++)→(-) red (++)→(-) swelling (++)→(-)	Excellent	(-)
No.18 52	K.H. F	L) Chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	600	3	1.8	otalgia (++)→(-) red (++)→(-) pus (++)→(-)	Excellent	(-)
No.19 31	T.H. M	Acute tonsillitis	<i>Micrococcus</i> sp.	600	5	3.0	sore throat (++)→(++) red (++)→(++)	Poor	Dia- rrhea
No.20 35	Y.T. M	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus</i> sp.	600	3	1.8	sore throat (++)→(++) red (++)→(++)	Poor	(-)

Table 4 Clinical studies of AM-715 (2)

Case Age	Name Sex	Diagnosis	Organisms	Dosage daily dose	Term (day)	Total dose (g)	Symptoms & Progress	Response	Side effect
No.21 38	T.O. F	Acute tonsillitis	<i>S. epidermidis</i>	600	4	2.4	sore throat (++) (-) red (++) (-)	Excellent	(-)
No.22 34	A.T. M	Acute lacunar tonsillitis	<i>K. pneumoniae</i>	600	4	2.4	sore throat (++) (-) red (++) (-) pus plugs (++) (-)	Excellent	(-)
No.23 55	A.H. F	L) Chronic otitis media acute exacerbation		600	7	4.2	pus (++) (-) red (++) (-)	Good	(-)
No.24 54	K.K. F	L) Chronic otitis media acute exacerbation	GNR <i>P. aeruginosa</i> (+)	600	16	9.6	pus (++) (-)	Fair	(-)
No.25 26	T.K. M	L) Chronic otitis media acute exacerbation	<i>Neisseria</i> <i>S. aureus</i> (++)	600	12	7.2	pus (++) (-)	Fair	(-)
No.26 70	A.T. M	R) Chronic otitis media acute exacerbation	<i>A. xylosofidans</i>	600	4	2.4	pus (++) (-)	Fair	(-)
No.27 32	T.K. F	L) Acute otitis media	<i>Neisseria</i> <i>S. aureus</i>	600	4	2.4	otalgia (++) (-) pus (++) (-) red (++) (-)	Excellent	(-)
No.28 56	Z.N. M	R) Chronic otitis media acute exacerbation	GNR <i>P. aeruginosa</i>	600	4	2.4	pus (++) (-)	Excellent	(-)
No.29 30	K.T. F	L) Acute otitis media		600	4	2.4	red (++) (-) pus (++) (-)	Excellent	(-)
No.30 50	T.F. M	L) Acute otitis media	<i>Neisseria</i> <i>S. aureus</i> (+)	600	4	2.4	red (++) (-) pus (++) (-)	Excellent	(-)
No.31 28	R.M. F	R) Acute otitis media		600	12	7.2	otalgia (++) (-) red (++) (-)	Fair	(-)
No.32 33	T.T. F	L) Chronic otitis media acute exacerbation	GNR (+) <i>P. aeruginosa</i>	600	12	7.2	pus (++) (-)	Fair	(-)
No.33 27	T.I. F	R) Acute otitis media		600	4	2.4	otalgia (++) (-) red (++) (-)	Good	(-)
No.34 31	K.M. F	R) Acute otitis media		600	4	2.4	red (++) (-)	Excellent	(-)
No.35 28	Y.K. F	R) Acute otitis media		600	8	4.8	otalgia (++) (-)	Excellent	(-)

Table 5 Clinical results

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Acute otitis media	7	1	1	3	12
Acute tonsillitis	6	1		2	9
Oto-furuncle	1	1			2
Chronic otitis media			1	2	3
Chronic otitis media (Acute exacerbation)	2	2	4	1	9
Total	16	5	6	8	35

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) 馬場駿吉, 本堂 潤, 和田健二, 波多野 努。耳鼻咽喉科領域における pipemidic acid の臨床使用経験。Chemotherapy 23 : 2966~2968, 1975
- 3) 三邊武右衛門, 馬場駿吉, 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
- 4) 橋本昌久, 森野直宜, 宮崎 亀, 景本 昭: ¹⁴C 標 pipemidic acid のラット, マウスにおける吸収, 分布排泄および代謝。Chemotherapy 23 : 2693~2706, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AM-715 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

KANETAKA MURAI, SHUNKICHI BABA, JUN HONDO,
KENJI WADA and TSUTOMU HATANO

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University, Medical School

MASAO TSUKIYAMA

Department of Otorhinolaryngology, Tokai Teishin Hospital

TAKESHI MARUO

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

From the laboratory and clinical studies on AM-715, the following results were obtained

- 1) Activity of AM-715 was measured by the plate dilution method on 62 strains isolated from pathologic materials in our clinic. The peaks were 1.56 and 3.13 $\mu\text{g/ml}$ with *Staphylococcus aureus*, $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ with *E. coli* and 1.56 $\mu\text{g/ml}$ with *Pseudomonas aeruginosa*.
- 2) Tissue (tonsil and sinus membrane) and serum concentrations of AM-715 were determined 2 hours after an oral administration in human. In case of 400 mg dosing, the mean concentrations of AM-715 2 hours after were 1.21 $\mu\text{g/ml}$ in serum, 0.72 $\mu\text{g/g}$ in tonsil and 0.21 $\mu\text{g/g}$ in sinus membrane. In case of 200 mg dosing, they were 0.56 $\mu\text{g/ml}$ in serum and 0.21 $\mu\text{g/g}$ in sinus membrane.
- 3) AM-715 was used clinically in 35 cases of ear, nose and throat infections, and its efficacy rate was 60%.
- 4) Adverse reaction was observed in two cases as dizziness and diarrhea.