

## 慢性中耳炎におけるFOMの使用経験

関西医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：熊沢忠躬教授）

鈴鹿有子・綾仁信夫・天野一・野添恒幹  
奥野吉昭・福武知重・熊沢忠躬

### はじめに

外来を訪れる慢性化膿性中耳炎患者に対して投与薬剤を選択することは重大かつ困難である。菌感受性の問題に加え最近セファロスポリン系薬剤の耐性菌増加もあり、ここで新しい抗生物質登場の必要性が高まっている。

Fosfomycin(FOM)はStreptomyces fradiaeより分離された新しいタイプの抗生物質で、分子量も小さく広域抗菌スペクトルを持ちグラム陽性菌・陰性菌に対し殺菌的に作用すると云われている。作用機序が特異的で細胞壁合成過程の初期段階を阻害する初めての薬剤である。経口剤としてカルシウム塩(FOM-Ca)、注射薬としてナトリウム塩(FOM-Na)が使われる。

菌感受性があるにも如らず効果発現の遅延する耳内感染性に対しこのFOMの特異性を生かすことによって、薬剤の移行を検索する。

### FOMの耳漏中移行濃度

#### 1. 検出菌と薬剤感受性

慢性化膿性中耳炎患者38症例における耳内検出菌と感受性の結果は表Iの如くで、FOMはグラム陽性菌・陰性菌に巾広く良好な感受性を持つことがわかる。

#### 2. FOMの耳漏中濃度と臨床効果

##### 実験方法

慢性化膿性中耳炎患者のうち18歳以上の成人16例を対象に耳漏の細菌検査、FOM-Caの耳漏中移行濃度そして臨床効果の判定として耳漏の量的変化について調べた。投与方法はFOM Cap〔1Capsule中FOM-Ca500mg(力

価)含有〕1日3gを3回に分け5日から14日間経口投与し、薬剤の耳漏中移行濃度測定は2日から10日目に行なった。耳漏採取に際しては6mmの濾紙を挿入し耳漏吸収後凍結、Proteus Sp. MB838を検定菌にPaper disk法にて行なった。

##### 実験成績

FOM Cap 投与後の耳漏中濃度と臨床効果は表2の示す通りである。投与前の耳漏より合計19株の菌が分離され、グラム陽性菌14株陰性菌5株。臨床効果については耳漏の推移を基準に分類すると、

- ①著明改善：1週間以内に耳漏消退
- ②改善：2週間以内に耳漏消退、或るいは1週間以内に耳漏減少
- ③やや改善：2週間以内に耳漏減少
- ④不変：2週間以内に耳漏減少を認めない
- ⑤悪化：耳漏の増量

著明改善は16例中4例(25%)、改善6例(37.5%)、やや改善2例(12.5%)、不変3例(18.75%)、悪化1例(6.25%)であった。著明改善と改善を合わせると62.5%、更にやや改善を含めると75%の有効率であった。

薬剤の耳漏中濃度と臨床効果の関係をみると著明改善の4例(症例1,2,4,10)では2.74~5.09 $\mu$ g/mlの移行があり、著明改善からやや改善までの有効結果をみた症例では、2.55~5.09 $\mu$ g/mlの移行濃度を示した。一方、不変ないし悪化の4例は1.76~2.35 $\mu$ g/mlと低かった。以上の結果よりFOM-Ca1日3g投与して10日目までの耳漏中濃度が2.55 $\mu$ g/ml以

上を示した症例は臨床的に有効な結果が認められると云える。

症例16は1週間投与にも如らず臨床効果が不変であった為FOM-Na(2g/100ml)を点耳薬として使用し、1日1回耳浴の経口投与との併用により2週間で耳漏消失をみた。このことから感受性のある抗生物質を1週間投与しても効果が上がらない時には耳漏中への移行が悪いのではないかと考え、局所療法の併用も考慮すべきである。

3. FOM-Ca経口投与後の経時的耳漏中濃度

実験方法

慢性化膿性中耳炎の2症例にFOM-Ca 経

口投与し耳漏中への経時的移行を調べた。症例17はFOM-Cap 1gを午前8時と12時に服用させ2時間毎に測定した。症例18は両側中耳炎(中耳所見に左右差なし)の場合である。

実験成績

表3に示す通り症例17は投与後2時間では1.56 $\mu$ g/ml以下であるが、2時間毎に経時的に増加し又追加内服によって増加することから蓄積効果もあると考えられる。

症例18においては両日共右側への移行度が高く、同じ個体でも左右差があることがわかる。

表1 当科外来における慢性中耳炎検出菌の薬剤感受性

	検査株数	検 査 薬 剤						
		AB PC	SB PC	CET	DKB	MINO	EM	FOM
Staph. aureus	17	#(12) #(2) +(3)	#(15) #(1) +(1)	#(17)	#(12) #(1) +(4)	#(16) #(1)	#(12) -(5)	#(17)
Staph. epidermidis	3	#(2) #(1)	#(3)	#(3)	#(2) +(1)	#(1) #(2)	#(1) #(2)	#(3)
Str. faecalis	1	##	-	#	##	##	##	-
Coryne	1	##	##	#	##	#	+	##
Ps. aeruginosa	3	-(3)	#(2) #(1)	-(3)	#(2) -(1)	#(3)	+(3)	#(1) #(1) +(1)
Pseudo. species	2	#(1) -(1)	#(2)	-(2)	#(2)	#(2)	#(1) #(1)	#(2)
Pr. inconstans	5	#(4) +(1)	#(4) +(1)	#(2) #(1) -(2)	#(2) #(1) -(2)	#(2) +(3)	#(1) -(4)	#(3) #(1) -(1)
Pr. mirabilis	3	#(3)	#(3)	#(3)	#(1) #(2)	#(2) +(1)	#(1) -(2)	#(3)
Pr. vulgaris	1	##	##	#	##	#	+	##
Pr. rettgerella	1	-	##	-	-	+	-	#
Moraxella sp.	1	##	+	-	-	+	-	#

表2 FOM経口投与後の耳漏中移行濃度と臨床効果

症例	氏名	性	年齢	細菌検査	投与量 (g) × (日数)	耳漏中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	測定日 (~日目)	副作用	耳漏の推移	臨床効果
1	T.S.	♀	52	Staphy. epid.	3.0 × 7	4.30	3	なし	# → -	著明改善
2	Y.T.	♀	65	Staphy. epid.	3.0 × 7	2.74	2	下痢	# → -	著明改善
3	N.Y.	♀	49	Staphy. aureus	3.0 × 5	2.55	4	なし	# → +	改善
4	S.M.	♀	62	Staphy. aureus	3.0 × 7	3.52	5	軟便	# → -	著明改善
5	T.U.	♂	34	Staphy. aureus Acromobacter	3.0 × 11	2.84	4	なし	# → -	改善
6	K.H.	♀	58	Pseudo. aerug. Staphy. epid.	3.0 × 7	2.55	4	なし	# → +	改善
7	T.T.	♂	23	Proteus vulgaris	3.0 × 14	2.74	10	なし	# → +	やや改善
8	I.F.	♀	70	Staphy. epid.	3.0 × 7	2.93	7	なし	# → +	改善
9	T.M.	♂	21	Pseudo. aerug. Staphy. aureus	3.0 × 14	3.52	7	なし	# → -	改善
10	R.Y.	♀	39	(-)	3.0 × 7	5.09	4	なし	# → -	著明改善
11	Y.H.	♂	56	Staphy. aureus	3.0 × 11	2.74	7	軟便	# → -	改善
12	M.Y.	♀	68	Pseudo. aerug. Staphy. aureus	3.0 × 14	2.55	5	なし	# → +	やや改善
13	K.M.	♂	30	Staphy. epid	3.0 × 7	2.35	4	なし	+ → #	悪化
14	T.Y.	♂	36	Staphy. aureus	3.0 × 5	2.29	2	下痢	+ → +	不変
15	Y.Y.	♂	42	Staphy. aureus	3.0 × 7	1.96	7	なし	+ → +	不変
16	T.T.	♀	51	Staphy. aureus	3.0 × 14	1.76	7	なし	# → # → - (耳浴)	不要 (耳浴にて改善)

表3 FOM経口投与後経時的耳漏中濃度

症例	氏名	性・年齢	体重	患側	投与方法	耳漏中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
17	S.I.	♂・27才	81kg	左側	○ 8 AM 500mg × 2 cp ○ 12 AM 500mg × 2 cp	10 AM (2 H) < 1.56 12 AM (4 H) 2.65 2 PM (6 H) 2.74 [ 2 H] 4 PM (8 H) 3.13 [ 4 H]
18	J.N.	♂・53才	45kg	両側	500mg × 2 cp × 3回 × 2日	右側 左側 1日後 2.93 1.96 2日後 5.09 3.50

測定法：Bioassay paper disk method.

血中濃度と組織内移行濃度

1. FOM-Naの血中濃度と組織内移行濃度

実験方法

当科入院患者の慢性中耳炎手術例3耳を対象とした。FOM-Na2g含有100ml液を60分点滴静注終了直後及び60分後の静脈血・中耳内組織を採取した。

測定方法はProteus Sp. MB838を検定菌としてBioassay cup plate methodで行われた。

実験結果

表4の如く、点滴静注直後と60分後の血中濃度を比較すると約50%に減少している。一方組織内濃度では60分後も70~80%の活性を

保っている。組織内へは血中の約半分が移行し、その活性持続が長いことがわかる。

2. FOM-Caの血中濃度と組織内移行濃度

実験方法

慢性中耳炎手術例8耳を対象にFOM-Cap 1g又は2gを術前に経口投与し、約4時間後静脈血、中耳内組織を採取した。

実験結果

表5に示す様に3例において血中のそれぞれ40%、35%、20%の活性が組織内に認められた。血中濃度の高いことが必要条件であるが、そこに病理組織像の違いがいかに関与するかは今後の課題である。

表4 FOM2g点滴静注後の血中濃度と組織内移行濃度

症例	氏名	性・年齢	患側	体重	血中濃度(μg/ml)		組織内濃度(μg/g)		病理組織像
					終了直後	終了後60分	終了直後	終了後60分	
18	J.N.	♂・53才	左側	45 kg	203.6	128.2	100.9	72.0	ビマン性炎症
19	T.H.	♀・53才	左側	63.5kg	105.4	51.3	60.1	49.4	ビマン性炎症
20	A.U.	♀・50才	左側	61.5kg	280.4	108.8	127.5	91.3	ビマン性炎症

測定法：Bioassay cup plate method.

表5 FOM経口投与後の血中濃度と組織内移行濃度

症例	氏名	性・年齢	体重(kg)	患側	投与量(mg)	血中濃度(μg/ml)	組織内濃度(μg/g)	病理組織像
17	S.I.	♀ 27才	81	左側	500mg×2 cp.	3.0	1.3	ビマン性炎症 耳聾
21	H.K.	♂ 24才	44	右側	500mg×2 cp.	5.0	0	浮腫性病変
22	K.E.	♂ 52才	54.5	左側	500mg×4 cp.	10.8	3.8	ビマン性炎症
23	M.H.	♂ 41才	56	左側	500mg×4 cp.	13.4	2.8	ビマン性炎症
24	T.O.	♀ 19才	51.5	左側	500mg×4 cp.	6.7	0	陳旧性炎症
25	M.H.	♀ 64才	60.5	左側	500mg×4 cp.	3.4	0	浮腫性病変
26	R.M.	♀ 41才	45	左側	500mg×4 cp.	4.1	0	陳旧性炎症
27	S.H.	♂ 36才	80	右側	500mg×4 cp.	1.4	0	ビマン性炎症

測定法：Bioassay cup plate method.

## 考 按

FOMはその特異的な抗菌作用により耳鼻科領域においても十分その効果が期待できる薬剤といえる。

著者らは慢性化膿性中耳炎患者にFOMを投与し、実験結果について検討を加えた。

今回経験した16例における臨床効果の著明改善と改善を合わせた62.5%、やや改善を含めた75%という有効率は浅野<sup>6)</sup>の35%、71%に比べ高かった理由として、自験例では耳漏細菌検査での単独菌症例の多さが関与していると考えられる。

耳漏中への抗生剤移行濃度に関しては栗山<sup>7)</sup>らの報告があり、鼓室内出現時間及び排出時間が著しく遅延し24時間値にピークがあると述べている。

次に静注用抗生剤の血中・組織移行濃度を調べた報告をみると血中濃度は100~299 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に集中している。伴う組織内濃度は多様性を示すが、50%程度の活性を測定し得た。

今回我々がFOM経口投与における血中及び組織移行濃度を測定したのは、今迄慢性中耳炎に対する化学療法の主体をなす経口投与による薬剤移行濃度に関する報告をみなかったことと、このFOM製剤が持つ特異性の1つである分子量が小さく組織移行が良好であることを利用できると考えた。

耳鼻咽喉科領域における臓器でFOM-Caを用いた古田<sup>2)</sup>らの報告、FOM-Naの組織内移行を報告した岩沢<sup>5)</sup>らの値にみる如く、扁桃や上顎洞粘膜への移行率は中耳組織内より高値を示し、臨床的效果を比べてみてもうなずけるものである。

症例数も少なく確定的ではないが、経口投与法により従来報告をみなかった測定結果を検討し得たということはFOMの特異性より可能であったと思われる。

## 結 語

FOM-Ca, FOM-Naを用いて慢性化膿性中

耳炎における臨床効果、耳漏中・血中・組織移行濃度について検討した結果次のような成績を得た。

1. 慢性化膿性中耳炎16症例においてFOM-Cap 3 gを1~2週間投与し75%の有効率を得た。
2. FOM-Cap 3 g投与後10日目迄における耳漏中濃度が2.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した症例は臨床効果においても有効性が認められ、2.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の場合は改善をみなかった。
3. 薬剤経口投与後の耳漏中移行は経時的漸次増加を示し、追加投与により蓄積をみた。又両側性の場合は移行に左右差があった。
4. FOM-Na点滴静注直後と1時間後で移行濃度を比べると、中耳組織内は血中の50%活性を示し、その持続は長かった。
5. FOM-Ca経口投与後組織内活性測定例は8例中3例で、血中濃度に対する移行率はおよそ20~40%であった。

## 文 献

- 1) 経口用Fostomycin(FOM-Ca)論文特集号, Chemotherapy 23: 1649~2061, 1975
- 2) 古田茂ほか: Fostomycinの血中濃度と組織内移行に関する基礎的研究。耳鼻と臨床28: 232~237, 1982
- 3) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における経口用Fostomycinに関する基礎的ならびに臨床的研究。耳鼻22: 258~275, 1976
- 4) 坂本裕ほか: 耳鼻咽喉科領域重症感染症に対する静注用新抗生剤Fostomycinについての臨床的研究。Chemotherapy 23: 3623~3628, 1975
- 5) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域におけるFostomycin-Naに関する基礎的、臨床的研究。耳鼻22: 276~289, 1976
- 6) 浅野公子ほか: 慢性化膿性中耳炎に対するFostomycin経口投与の臨床効果について。基礎と臨床16(9): 495~498, 1982
- 7) 栗山一夫: 抗生剤の体液および耳漏中の

濃度測定に関する研究。耳喉49(5): 361  
~364, 1977

8) 森 弘: 慢性中耳炎病巣組織への抗生物

質の移行Cetazolin Sodiumによる。耳鼻  
臨床75(4): 915~920, 1982

---

### 質 疑 応 答

**質問** 内藤雅夫 (名保大)

FOMの耳漏移行濃度からみてどの苗種に  
効果が期待出来るか。

**応答** 綾仁信夫 (関西医大)

2.55 $\mu$ g/ml以上で有効であった症例はS.  
aureusが検出菌の主体であり検出菌がP.ae-  
ruginosa aeruginosaないしS.epidermidis  
症例において臨床効果が良好であった場合で  
は3.13 $\mu$ g/ml以上の耳漏移行を示していた。

**追加** 野村隆彦 (愛知医大)

- ① 中耳浮腫粘腺の場合には薬剤の組織移行  
が悪いことは同感である。
- ② FOM局所投与を我々も難治性の慢性化  
膿性中耳炎患者に行って良い結果を得てい  
る。