

COMPOUND USE OF FOM AND DKB AS THE OTIC SOLUTION

Ikuo Fukuda, Kazuo Ohki, Shiro Yoshimura,
Toru Inamori, Haruo Wakutani, Jumpei Kimura,
Yoshio Umetani and Toru Minatogawa
Dept. of Otolaryngology, Hyogo College of Medicine

FODK [compound of Fosfomycin calcium (FOM) and Dibekacin sulfate(DKB)] otic solution, an antibiotic preparation made for the inveterate chronic middle ear infections was evaluated in this study. The survival test to *psedomonas aeruginosa* in rats suggested that the most effective combination ratio was 10 : 1 of FOM and DKB, then, 5% of FODK was prepared as the mixture of 5% of FOM and 0.5% of DKB and 10% of FODK was prepared as the mixture of 10% of FOM and 1% of DKB. Five percent of FODK solution was used in 15 cases(chronic suppurative middle ear infection in 11 cases, cholesteatomatous middle ear

infection in 2 cases, postoperative middle ear infection in 2 cases) and its clinical results were as follows : good in 5 cases, fair in 7 cases, poor in 3 cases and effectiveness rate in general was 80%. Ten percent of FODK was applied to cases (chronic suppurative middle ear infection in 8 cases, cholesteatomatous middle ear infection in 1 case) and its clinical results were as follows : good in 5 cases, fair in 1 case, poor in 3 cases and effectiveness rate in general was 67%. Side effect was noted in 2 cases (reddness and/or erosion of the auricle and external auditory meatus.).

ホスミンとパニマイシンの合剤による点耳薬の使用経験

兵庫医科大学耳鼻咽喉科学教室 (主任：雲井健雄教授)

福 田 郁 夫・大 城 和 夫・吉 村 史 郎
稲 守 徹・涌 谷 治 夫・木 村 純 平
梅 谷 芳 雄・湊 川 徹

はじめに

今日一般に使用されている抗生物質の点耳薬は単剤によるものがほとんどである。しかし最近の難治性の慢性中耳炎の耳漏の停止の

ためには単剤のみの使用では十分な抗菌スペクトルを得ることができないことをしばしば経験する。そこで今回私たちは2系列の抗生物質、すなわちホスホマイシン系のホスミン

ンとアミノ糖系のパニマイシンの合剤を作り、基礎実験を行った後、その結果をふまえ臨床試用した。

基礎実験とその成績

a) 実験方法：緑膿菌 3.5×10^7 CFU (Clony formjg unit) を各グループ 8 匹ずつのマウスに投与し、1 時間後にホスミシンとパニマイシンを同時皮下投与し、以後 7 日間にわたってその生死を観察した。

b) 実験成績：ホスミシン 2 mg とパニマイシン 0.2 mg の場合、ホスミシン 1 mg とパニマイシン 0.1 mg の場合およびホスミシン 0.5 mg とパニマイシン 0.1 mg の場合に 8 匹全部が生存した。つまり、ホスミシンとパニマイシンの比率が 5 : 1, 10 : 1 の際に、各剤単独と比較して有効であることが判明した(表 1)。ついで、各々の FIC (Fractional Inhibitory Concentration) index を求めたところ、5 : 1 の時には 0.43, 10 : 1 の時には 0.93 の値を示してホスミシンとパニマイシンの比率が 10 : 1 の際に相乗効果のあることが分かった。

(表 2)

表 1 Ps. aeruginosa IAM 1007 接種の実験用マウスに対する FOM と DKB の単独及び併用の観察結果 (マウス 8 匹)

DKB (mg/mouse)	F O M (mg/mouse)								DKB 単独
	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.063	
0.4									8
0.2			8	7					7
0.1				8	8				5
0.05					7	3			0
0.025						3	1		
0.0125							1	0	
FOM 単独	6	6	3	1	0				

Challenge dose : 3.5×10^7 CFU/mouse

表 2 ホスミシン(FOM)とパニマイシン(DKB)の配合比率 10 : 1, 5 : 1 時の FIC index

Time (hr)		FOM : DKB	ED ⁵⁰ (mg/mouse)		F I C index
FOM	DKB		FOM	DKB	
1		単 独	2.65		
	1			0.08	
1	1	10 : 1	0.265	0.027	
1	1	5 : 1	0.32	0.064	

臨床実験

a) 対象および方法：昭和 58 年 5 月から 10 月末までの期間中に兵庫医大耳鼻科外来を訪れた慢性中耳炎患者のうち、耳漏から細菌の検出された 24 例（化膿性 19 例、真珠腫性 3 例、中耳根治術後 2 例）を対象とした。

使用した薬剤は、前述の表 2 の実験結果より 10 : 1 の配合のホスミシンとパニマイシンの合剤（以下略して FODK）である。10% ホスミシンと 1% パニマイシンの合剤を 10% FODK と定め、また 5% ホスミシンと 0.5% パニマイシンの合剤を 5% FODK とした。

使用方法としては局所点耳とし、1 日 2 回（朝、夕）、1 回 0.5 ml 使用させ冷所保存とした。5% FODK は 15 例に 10% FODK は 9 例に使用した。

b) 臨床成績

効果判定は、岩沢¹⁾の方法に従って耳漏と耳漏中の検出菌とともに消失したものを有効、菌は消失したが耳漏は消失していないものをやや有効、耳漏・菌ともに消失していないものを無効とする 3 段階評価を行った。

① 5% FODK の点耳成績 (表 3)

15 例中 5 例に、投与前の耳漏検査で黄色ブドウ球菌が検出され、2 例に緑膿菌が検出された。点耳後、黄色ブドウ球菌の存在していた症例での効果は、有効 4 例、やや有効 1 例であった。緑膿菌の検出された症例では 2 例ともやや有効であった。

② 10% FODK の点耳成績 (表 4)

10 例中 7 例に、投与前耳漏検査で黄色ブドウ球菌が検出され、4 例にプロテウス菌が検出された。点耳によって黄色ブドウ球菌検出症例の効果は、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。プロテウス菌に対しては、全例とも無効であった。

③ 5% と 10% FODK との点耳総合成績および副作用の比較

検出菌型を無視して全体として 5% FODK

と10% FODK とを比較すると、5% FODK では有効5例、やや有効3例、無効3例であり、一方10% FODK では有効5例、やや有効1例、無効3例で5% FODKの方が有効であった。また副作用の面では、5% FODK、10% FODKともに1例ずつに認められ、その2例とも外耳道、耳介に発赤・びらんを生じたもので、点耳を中止することにより速やかに消失した。

表3 5% FODK による点耳の結果

No	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolate	Days of care	Side effect	Effect
1	H.H.	27	♂	真珠腫性中耳炎	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	-	+
2	Y.S.	29	♂	慢性化膿性中耳炎	<i>Proteus mirabilis</i>	7	-	-
3	J.M.	35	♂	真珠腫性中耳炎	<i>Proteus inconstans</i>	7	-	+
4	S.I.	32	♀	中耳根治術後	<i>Pseudomonas spp.</i>	7	-	-
5	K.H.	39	♀	中耳根治術後	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Proteus mirabilis</i>	14	+	+
6	K.Y.	47	♀	慢性化膿性中耳炎	<i>Pseudomonas spp.</i>	7	-	-
7	Y.K.	64	♂	慢性化膿性中耳炎	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Haemophilus spp.</i>	7	-	+
8	E.Y.	49	♀	慢性化膿性中耳炎	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	-	+
9	Y.N.	34	♂	慢性化膿性中耳炎	<i>Staphylococcus aureus</i>	7	-	+
10	Y.N.	34	♂	慢性化膿性中耳炎	<i>Staphylococcus aureus</i>	7	-	+
11	R.N.	44	♂	慢性化膿性中耳炎	<i>Pseudomonas spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i>	22	-	+
12	S.S.	45	♀	慢性化膿性中耳炎	<i>Staphylococcus aureus</i>	12	-	+
13	T.M.	30	♂	慢性化膿性中耳炎	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	40	-	+
14	U.K.	57	♀	慢性化膿性中耳炎	<i>Pseudomonas spp.</i>	21	-	+
15	F.T.	50	♀	慢性化膿性中耳炎	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas spp.</i>	14	-	+

表4 10% FODK による点耳の結果

No	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolate	Days of care	Site effect	Effect
1	K.K.	24	♀	左慢性中耳炎	<i>Staphylococcus aureus</i>	7	-	+
2	H.M.	34	♂	左真珠腫性中耳炎	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Proteus sp.</i>	7	+	-
3	K.M.	67	♀	右慢性中耳炎	<i>Staphylococcus aureus</i>	14	-	+
4	Y.S.	29	♂	慢性化膿性中耳炎	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus sp.</i>	21	-	-
5	K.H.	47	♀	右慢性中耳炎	<i>Staphylococcus aureus</i>	7	-	+
6	Y.I.	64	♀	両慢性中耳炎	<i>Staphylococcus aureus</i>	14	-	+
7	K.T.	17	♀	右慢性中耳炎	<i>Proteus mirabilis</i>	28	-	-
8	K.T.	28	♀	左慢性中耳炎	<i>Staphylococcus aureus</i>	7	-	+
9	A.O.	6	♀	左慢性中耳炎	<i>Staphylococcus aureus</i>	7	-	+

考 察 結 語

慢性中耳炎の通院治療に際して単剤の点耳薬の効果についてしばしば不十分さを感じることが少なくない。そこで合剤、特に作用機序の異なる2剤の配合でより高い効果を得られ

ないかと考えて検討したのが本報告である。

松川らは、ホスミシンの点耳を行い、慢性中耳炎に対して43%の有効率を得たと報告しており、点耳薬ではないがホスミシンと他の抗生剤との併用で抗菌作用がより顕著になることも報告されている。作用機序の異なるアミノ配糖体を併用することは薬理効果から考えて合理的であると云えよう。一方アミノ配糖体の点耳使用は、耳鼻科医にとって若干のためらいを覚えるものである。しかし大谷らは動物実験でアミノ配糖体単独投与でみられた内耳障害を、ホスミシンを併用することによって内耳障害を予防できた例を報告している。またアミノ配糖体による腎障害がホスミシンの併用により軽減されるのはライソゾームの障害予防によるものといわれており、内耳でも同様の障害予防効果が期待される。そこでホスミシンとパニマイシンの合剤による点耳を検討した。動物実験によってホスミシンとパニマイシンとが10:1の時に相乗効果が認められたので、その比率で点耳剤を配合し、また濃度は、松川らの報告や、眼科領域におけるホスミシン点眼薬濃度などを考慮し、5%と10%との2種を作製した。

臨床結果をみると、5% FODKでは有効率80%であり十分満足できる結果を得た。10% FODKでは、有効率67%とやや低値であったが、ホスミシン単独使用の松川らの成績にくらべて効果が高まっていることが分る。

このように作用機序の異なる2剤の配合によって相乗効果を得られ、またアミノ配糖体の内耳への障害の可能性を減じるこの組み合わせは、臨床への応用性も高く今後の中耳局所療法として期待が持たれる。

5%および10%FODK点耳薬を作製し、慢性中耳炎24例に使用し、有効率5%液で80%、10%液で67%であった。2例に耳介・外耳に湿疹が発現したが、点耳剤の中止によって直ちに消

消失した。

文 献

- 1) 岩沢武彦：ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌による慢性化膿性中耳炎に関する知見，耳鼻咽喉科臨床，72：1341-1358，1979.
- 2) 松川純一他：新しい抗生剤 Fosfomycin の耳鼻咽喉科領域感染症に対する治療成績，Chemotherapy. 23：2029-2035，1975.
- 3) A. Rodriguez et al：Synergic activity of fosfomycin association with other antibacterial agents, Drugs Exptl. Clin. Res., 6：281-288，1980.
- 4) 大谷巖他：アミノ配糖体薬剤の聴器毒性に対する Fosfomycin の影響について，Ear Res. Jpn., 13：115-119，1983.
- 5) J. P. Morin et al：Interference of fosfomycin with lysosomal membrane integrity of rat kidney cells, Drugs Exptl. Res., 4：63-66，1978.
- 6) A. Bertelli et al：Reduced gentamycin nephrotoxicity by fosfomycin association, Future Trends Chemother., 4：429-432，1981.
- 7) S. Inoue et al：Protective effect of fosfomycin on the experimental nephrotoxicity induced by dibekacin, J. Pharm. Dyn., 5：659-669，1982.

質 疑 応 答

質問 藤巻 豊（順天堂大）

- 1) 全身投与の場合，ホスミシンとパニマイシンを併用すると耳毒性が低下するといわれるが，局所投与での合剤とする理由は何か。ホスミシンのみの耳浴液から検討を始めるべきではないか。

質問 岩沢武彦（札幌逓信）

- 2) 点耳液の抗生剤の濃度を5%，10%とされたが，その濃度決定の目安をどうされたか。

緑膿菌と耐性ブ菌に特に ABPC, AMPC を使用されているか，他に抗緑膿菌性抗生剤を使用されたか。

応答 福田郁夫（兵庫医大）

- 1) 作用機序の異なる2種の抗生物質ホスミシンとパニマイシンの合剤の比率を検討する為，マウスへの全身投与をおこないました。局所反応をみるための実験ではないので，局所投与は行ないませんでした。

アミノ配糖体薬剤による腎障害がホスミシンの併用により軽減されるという報告がありましたので，これを点耳に用いてはどうかということが合剤を用いるきっかけとなりました。

ホスミシン単独では，用いておりません。

- 2) 眼科領域においてホスミシンを点耳に用いており，粘膜に刺激を与えない最高濃度が5%ということで5%のFODKを用いました。そして更に当初5%FODKでは，効果が低いように思われたので，10%FODKを用いました。

追加 馬場駿吉（名市大）

アミノ配糖体には耳毒性があるので，出来るだけ中耳への局所使用は避けた方がよいと考えている。FOM単独で十分な治療効果があればそれに越したことはない。ぜひFOM単独使用に関して検討をねがいたい。