

AN EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY ON FOSFOMYCIN EAR DROP SOLUTION

Yutaka Fujimaki, Shozo Kawamura, Hiroshi Watanabe, Haruhisa Horikawa
and Eiichi Kato

Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University, School of Medicine

Takao Kasai, Hiromi Takada, and Yuzo Kazuno

Chemotherapy, Pharmacology and Toxicology Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

Koichi Deguchi

Section of Study, Tokyo Clinical Reserch Center

An experimental and clinical study on FOM ear drop solution showed the followings :

(1) About $20\mu\text{g/g}$ of FOM was assayed in otorrhea 80 minutes after 0.5ml of 0.03 % FOM was dropped.

$0.063\mu\text{g/ml}$ and $0.084\mu\text{g/ml}$ of FOM was assayed 30 minutes after 0.5ml of 3% FOM was dropped.

(2) Middle ear mucosal and serum level

of FOM was assayed by normal and otitis media model of guinea pig. FOM was absorbed more rapidly in otitis media model than healthy one.

(3) Clinical efficacy rates in otitis media showed as followings : 33.3% in chronic otitis media and 82.6% in acute exacerbation of chronic otitis media.

耳用 Fosfomycin の耳鼻科感染症に

対する基礎的，臨床的研究

順天堂大学耳鼻咽喉科学教室

藤 卷 豊・河 村 正 三・渡 辺 洋

堀 川 治 久・加 藤 栄 一

明治製菓株式会社、薬理安全性研究所化学療法一室

笠 井 隆 夫・高 田 ひろみ・数 野 勇 造

東京総合臨床検査センター研究部

出 口 浩 一

はじめに

Fosfomycin (FOM) は *Staphylococcus aureus* および *Pseudomonas aeruginosa* に抗菌スペクトルを有する薬剤である。

慢性化膿性中耳炎の治療の一手段として、抗生物質を耳浴という方法で用いることは、日常臨床では多く行われている。今回、著者らは耳用 FOM の中耳炎に対する有用性を基礎的、臨床的に検討したので報告する。

研究方法

(1) 基礎的研究

(i) ヒト耳漏中および血清中濃度の測定

慢性化膿性中耳炎急性増悪症にて来院した成人患者を対象として、耳漏中濃度は 0.03% 耳用 FOM を用い、また、血清中濃度は 3% 耳用 FOM を用いて、それぞれ 0.5ml を 10 分間耳浴、清拭後に、耳漏中濃度測定時には、直径 6 mm のペーパーディスクを用いて耳漏を採取した。また、血清中濃度は一定時間後に採血し、血清を分離して、検体とした。

耳漏中濃度は *Escherichia coli* NIHJ JC-2 株を検定菌とする paper disc 法により測定した。なお、培地には Nutrient agar (Difco) を用いた。

血清中濃度の測定に際しては、イオンクロマト用アニオンカラムを用いて FOM を分離濃縮した後、更に吸引加温濃縮して高感受性菌により力価を検定する方法を採用した。検定菌には *E. coli* HW 8236 株を使用した。

(ii) モルモット急性中耳炎モデルを用いた組織移行。

著者らが今までに報告したと同様の方法を用いてモルモット急性中耳炎モデルを作製し、炎症を有する際に局所投与した場合の薬剤の中耳粘膜・貯留液内の濃度および血清中濃度を測定した。また、対照群として炎症を有さない鼓室へ薬剤を投与した際の組織中濃度を測定した。使用薬剤には 3% 耳用 FOM を用いた。投与量は中耳炎例では 0.05ml、正常例で

は 0.1ml を各鼓室内へ経鼓膜的に投与した。検体の採取は中耳炎例では 15 分、30 分、1、2、3、5 時間にて、また、正常例では 1、3、5、7、9、24 時間に行った。FOM の濃度測定は *Proteus sp.* MB 838 株を検定菌とする disc 法により行った。

(2) 臨床的研究

慢性化膿性中耳炎およびその急性増悪症を対象とし、3% 耳用 FOM を 1 回 0.5ml、1 日 2 回、1 回 10 分間耳浴し、その有用性につき検討した。対象は 15 歳以上の成人とし、1 ないし 2 週間本剤を投与した。

結果

(i) ヒト耳漏中および血清中濃度

表 1 に測定結果を示した。10 分後より 80 分後までの耳漏中濃度を 4 例にて測定した。例数は少ないが、漸減傾向を示し、30 分および 80 分後においても約 20 $\mu\text{g/g}$ の FOM を検出した。一方、3% 耳用 FOM を投与した後の血清中濃度は 30 分後で、0.063 $\mu\text{g/ml}$ および 0.084 $\mu\text{g/ml}$ を検出し、60 分後で 0.010 $\mu\text{g/ml}$ であった。

表 1

FOM concentration in otorrhea
(0.03% FOM 0.5ml/10min.)

| Case | FOM Concentration ($\mu\text{g/g}$) | | | |
|------|---------------------------------------|---------|---------|---------|
| | 10 min. | 15 min. | 30 min. | 80 min. |
| 1 | 87.50 | | | 20.32 |
| 2 | | 42.19 | | |
| 3 | | | 24.22 | |
| 4 | 40.63 | | 21.10 | |

(ii) モルモット中耳粘膜および血清への移行

図 1 には感染モデルでの中耳粘膜および中耳貯留液内濃度と血清中濃度の測定結果を示した。成績は 4 例平均でそれぞれ投与 15 分後で 5368 $\mu\text{g/g}$ 、1.46 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分後で 2755 $\mu\text{g/g}$ 、1.82 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後、1001 $\mu\text{g/g}$ 、2.85 $\mu\text{g/ml}$ 、

3時間後, 978 $\mu\text{g/g}$, 2.05 $\mu\text{g/ml}$, 5時間後, 300 $\mu\text{g/g}$, 0.18 $\mu\text{g/ml}$ であった。

図2には正常モルモットの中耳腔内の粘膜, 貯留液および血清中濃度の平均を示した。それぞれ, 投与60分後で4700 $\mu\text{g/g}$, 6.08 $\mu\text{g/ml}$, 3時間後, 3105 $\mu\text{g/g}$, 1.19 $\mu\text{g/ml}$, 5時間後, 1764 $\mu\text{g/g}$, 0.74 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(iii) 臨床効果

慢性化膿性中耳炎3例, 慢性化膿性中耳炎急性増悪23例の合計26例について臨床効果を検討した。臨床効果は, 慢性化膿性中耳炎では有効1, やや有効2であり, 臨床効果は33.3%であった。慢性化膿性中耳炎急性増悪症では, 著効15例, 有効4例, やや有効1例, 無効3例であり, 有効率は82.6%であった。全体での有効率は76.9%であった。

表2にはMICと臨床効果との相関を示した。S.aureus 検出例では, S.aureus のMICは6.25 $\mu\text{g/ml}$ および12.5 $\mu\text{g/ml}$ であったが, やや有効は2例のみであり, 有効率は80%であった。P.aeruginosu 検出例は7例であり, MICは25 $\mu\text{g/ml}$ より400 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが, その内4例に菌消失がみられ, いずれも著効であった。

考 察

耳浴という局所療法のみにて慢性化膿性中耳炎およびその急性増悪症を治療するには, 薬剤による副作用が発現しない濃度で, 十分な濃度の薬剤が一定時間鼓室内に留ることが必要である。表1より, 臨床で用いた3%耳用液を使用した場合には今回の実験で用いた量の100倍量が投与されることとなり, 30分および80分後においても, おおよそ2,000 $\mu\text{g/g}$ のFOMが検出されたこととなる。これより, 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示す菌株に対しても十分量の薬剤が投与される結果となり, これらに対しても優れた臨床効果が認められた。これは, 耳用FOMの濃度は3%が適切であることを示唆すると考えられた。

図1

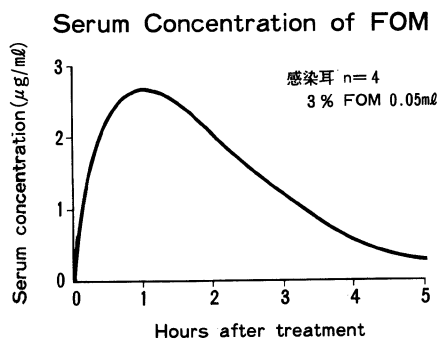
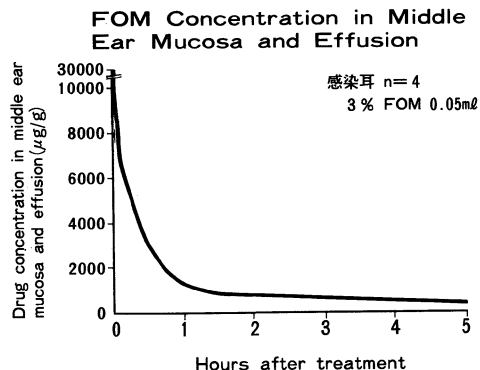


図2

