

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON FOSFOMYCIN OTOTOPICAL SOLUTION

Koji Sera, Nobuhai Tagashira, Koji Yazin, and Yasuo Harada

Department of Otorhinolaryngology Hiroshima University School of Medicine

1. Clinical study

Clinical evaluations of ototopical solution with 3% FOM were performed for 21 patients of chronic suppurative otitis media (5 cases) and its acute exacerbation (16 cases).

The results were obtained as follows.

1) The over all clinical effect was excellent in 9 cases, good in 6, fair in 5, poor in 1, clinical effectiveness rate was 71.4%.

2) Especially, a satisfactory clinical response was obtained in mixed infection.

3) No side effects were observed in any case.

2. Experimental study

0.2ml (10mg) of 5% Fosfomycin solution was injected into the tympanic cavity of guinea pigs once a day for 7 days. Scanning electron microscopic study (SEM) was performed to observe the effect of the drug on outer hair cells of the organ of Corti and on vestibular sensory epithelia. No degenerative changes were observed in outer hair cell cilia of the organ of Corti and vestibular sensory cilia at one day, 7 days, 14 days, and one month after injection.

耳用Fosfomycinの臨床的及び実験的検討

広島大学医学部耳鼻咽喉科

世 良 公 志・田 頭 宣 治

夜 陣 紘 治・原 田 康 夫

緒 言

耳鼻咽喉科領域における抗生剤の局所療法は、種々の中耳疾患に用いられる有用な治療法の一つであり、聴覚器障害のない新しい局所用製剤の開発が待たれていた現状である。

今回、我々は新しく中耳局所製剤として開発された耳用Fosfomycin(FOM)を使用し、

その有効性及び安全性について検討する機会を得たので、その成績と、併わせて耳用FOMを用いた動物実験を行なったので、その結果について報告する。

I 臨床的検討

1) 対象及び方法

対象症例は、昭和60年1月から昭和60年3

月の間に化膿性中耳炎と診断された21例である。内訳として慢性化膿性中耳炎5例、慢性化膿性中耳炎急性増悪症16例であり、年齢は13才から87才、性別は男性11例、女性10例だった。

投与方法は、患側耳の外耳道及び鼓室内を十分清拭後、3%耳用FOMを約0.5ml(10滴)滴下し、約10分間の耳浴を1日2回行ない、投与期間は原則として7日間とした。

臨床効果としては、自・他覚的所見(耳痛、耳閉寒感、鼓膜・鼓室粘膜の発赤、腫脹、鼓膜穿孔、中耳分泌物の量及び性状)の推移より原則として表1に示す判定基準により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。細菌学的検討は、中耳分泌物をTCSポーターに接種して、東京総合臨床検査センター研究部(代表 出口浩一先生)に送付し、菌の培養、分離同定を依頼した。分離菌の消長により表2に示す基準に従い5段階で判定した。なお、投与中、中耳分泌物が消失した場合は細菌が消失したものとみなし、菌の検索は行なわなかった。

2) 成績

本剤の臨床効果は表3に示す如く、慢性化膿性中耳炎5例に対する有効率は100%であり、慢性化膿性中耳炎急性増悪症16例に対する有効率は62.5%であった。両者を合わせた全21症例では有効率71.4%と高い有効率を示した。

一方、本剤の細菌学的効果は表4に示す如く、完全消失率は総合で64.7%、菌交代を含めると82.4%と高い除菌率が認められた。単独感染17例の分離菌はS. aureusが7例で最も多く、以下Staphylococcus sp. (coagulase negative) 4例、S. marcescens、Aspergillus sp. 各2例、S. pneumoniae、Penicillium sp. 各1例だった。混合感染は4例みられたが、そのうち1例は、P. aeruginosaが関与していた。単独感染例の細菌消失

表1 臨床効果判定基準

- 著効：耳漏が7日以内に消失したもの。
- 有効：耳漏の量が7日以内に2段階改善(3：多量→1：少量)したものまたは1段階改善(3：多量→2：中等量、2：中等量→1：少量)であっても、他の症状が明らかに改善したと判定されたもの。
- やや有効：耳漏の量が7日以内に1段階改善したもの。または改善が認められなくても、他の症状が明らかに改善したと判断されたもの。
- 無効：症状の改善が認められないもの。

表2 細菌学的効果判定基準

- ①消失：耳漏の消失又は耳漏中の起炎菌が消失したもの。
- ②一部消失：耳漏中の複数の起炎菌の一部が消失したもの。
- ③不変：耳漏中の起炎菌が消失しなかったもの。
- ④菌交代：交代菌が明確に起炎性を有しているもの。
- ⑤不明：種々の理由により細菌学的効果の判定が出来なかった場合。

表3 臨床効果

疾患名	例数	著効	有効	やや有効	無効	有効率 (%)
慢性化膿性中耳炎	5	1	4			100
慢性化膿性中耳炎急性増悪症	16	8	2	5	1	62.5
計	21	9	6	5	1	71.4

表4 細菌学的効果

疾患名	例数	消失	一部消失	不変	菌交代	不明	消失率 (%)	消失率 [*] (%)
慢性化膿性中耳炎	5	2		1		2	66.7	66.7
慢性化膿性中耳炎急性増悪症	16	9	1	1	3	2	64.3	85.7
計	21	11	1	2	3	4	64.7	82.4

* 消失
消失+一部消失+菌交代+不変

** 消失+菌交代
消失+一部消失+菌交代+不変

率は64.3%（菌交代を含めると85.7%）で、臨床効果も70.6%の高い成績が得られた。混合感染4例についても、臨床効果、細菌学効果とも単独感染例とほぼ同様の効果が得られた。特にP. aeruginosa が関与していた混合感染例では細菌学的効果は不明であったが、

投与3日目で鼓室粘膜炎状態の改善と中耳分泌物の軽減がみられ、有効例であった。（表5，6）なお、耳用FOMによると思われる副作用は全21症例においてみられなかった。

表5 分離菌別臨床効果

分離菌		例数	著効	有効	やや有効	無効	有効率(%)
単 独 感 染	<u>S.aureus</u>	7	2	2	3	0	57.1
	<u>Staphylococcus sp.</u> (Coagulase negative)	4	2	1	1	0	75.0
	<u>S.pneumoniae</u>	1		1			100
	<u>S.marcescens</u>	2		1		1	50.0
	<u>Aspergillus sp.</u>	2	2				100
	<u>Penicillium sp.</u>	1	1				100
小 計		17	7	5	4	1	70.6
混 合 感 染	<u>P.mirabilis</u> + <u>S.intermedius</u>	1	1				100
	<u>C.freundii</u> + <u>P.magnus</u>	1	1				100
	<u>Corynebacterium sp.</u> + <u>Staphylococcus sp.</u> (Coagulase negative)	1			1		0
	<u>P.mirabilis</u> + <u>P.aeruginosa</u>	1		1			100
小 計		4	2	1	1	0	75.0
合 計		21	9	6	5	1	71.4

表 6 分離菌別細菌学の効果

分 離 菌		例数	消 失	一 部 消 失	不 変	菌交代	不 明	消失率* (%)	消失率** (%)
単 独 感 染	<u>S. aureus</u>	7	3		2	2		42.9	71.4
	<u>Staphylococcus sp.</u> (Coagulase negative)	4	3			1		75.0	100
	<u>S. pneumoniae</u>	1					1	—	—
	<u>S. marcescens</u>	2					2	—	—
	<u>Aspergillus sp.</u>	2	2					100	100
	<u>Penicillium sp.</u>	1	1					100	100
	小 計	17	9	0	2	3	3	64.3	85.7
混 合 感 染	<u>P. mirabilis</u> + <u>S. intermedius</u>	1	1					100	100
	<u>C. freundii</u> + <u>P. magnus</u>	1	1					100	100
	<u>Corynebacterium sp.</u> + <u>Staphylococcus sp.</u> (Coagulase negative)	1		a) 1				0	0
	<u>P. mirabilis</u> + <u>P. aeruginosa</u>	1					1	—	—
	小 計	4	2	1	0	0	1	66.7	66.7
合 計		21	11	1	2	3	4	64.7	82.4

a) Staphylococcus sp.
(Coagulase negative) 消失

*
$$\frac{\text{消 失}}{\text{消失} + \text{一部消失} + \text{不変} + \text{菌交代}}$$

**
$$\frac{\text{消 失} + \text{菌交代}}{\text{消失} + \text{一部消失} + \text{不変} + \text{菌交代}}$$

II 動物実験

1) 実験方法

実験材料は、Preyer 耳介反射正常、鼓膜所見正常、体重250~350gのハートレー系モルモット18匹を使用した。モルモットはネンブータル麻酔下に、両耳とも耳後切開により

外耳道後壁を露出、切開し、鼓膜を直視下においた上、更に手術用顕微鏡下にてアトム4号Tubeを鼓室内に挿入し、留置した。

投与方法として、左耳に5%耳用FOM0.2mlを1日1回、7日間連続してTubeより鼓室内に投与した。同時にコントロールとして、同

様の方法で右耳に生理食塩水 0.2ml を投与した。最終投与後、24時間、7日、2週間、1ヶ月後に断頭し、走査型電子顕微鏡(SEM)にて蝸牛、前庭器を観察した。SEM観察の為に試料作製方法は、モルモットをネブタール麻酔下、2.5%グルタルアルデヒド、2%パラホルムアルデヒド等量混合液により、心腔内より灌流固定後、断頭し直ちに側頭骨を摘出した。骨胞を開放後、同固定液中で24時間固定した後、蝸牛、前庭器の摘出を行ない、摘出試料を2%タンニン酸、2%オスミウム酸による導伝染色後、上昇エタノール系列にて脱水、酢酸イソアミルで置換後、臨界点乾燥(CO₂)、白金スパッタコーティングを行なった。観察には、JSM・T200, HITAC-HIS-800 形走査電子顕微鏡を使用した。

なお、骨胞開放時に膿の貯留や中耳粘膜の肥厚など、中耳炎所見のみられた6匹は観察より除外した。

2) 実験結果

FOM及び生理食塩水投与後、24時間、7日間、2週間、1ヶ月の全例において、コルチ器全回転では、特に著明な形態学的変化は認められなかった。(図1)

半規管膨大部稜、卵形囊斑、球形囊斑でもコルチ器と同様、FOM投与24時間、7日、2週間、1ヶ月後では、明らかな異常はみられなかった。(図2)

考 按

化膿性中耳炎の化学療法として局所療法は全身投与とともに日常診療で繁用される方法である。一般に耳科用局所製剤として使用される薬剤の条件としては、広範囲の抗菌スペクトルを持つ事、抗原性のない事、局所刺激のない事などの条件が挙げられる。しかしながら現在まで市販されている耳科用局所製剤であるフラジオマイシン、クロラムフェニコールの長期間使用により、聴器障害を惹起した報告は、すでに数見されるところである。¹⁾²⁾

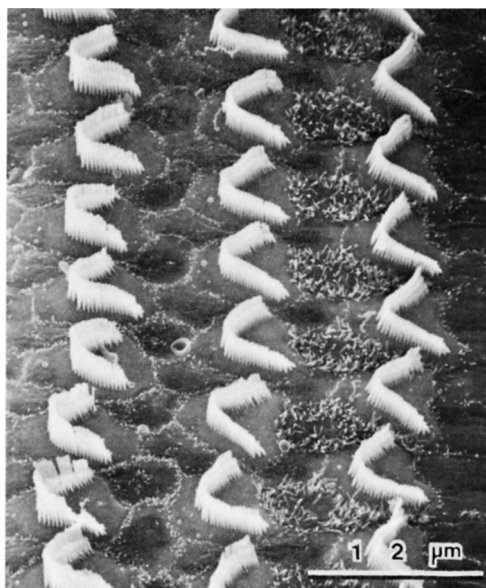


図1 FOM投与7日後のコルチ器基底回転。外有毛細胞の配列の乱れや消失はみられない。

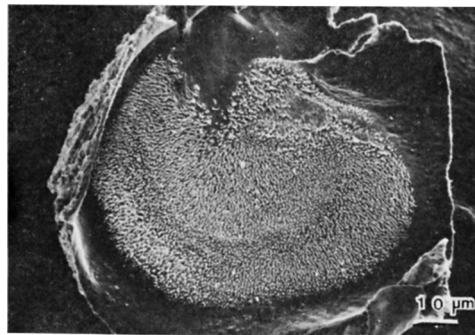


図2 FOM投与7日後。卵形囊斑striola部には特に変化はみられない。

FOMは抗原性はなく、毒性も低く、³⁾ グラム陽性菌をはじめ、グラム陰性菌などに対して広範囲な抗菌力が認められており、⁴⁾ すでに臨床面で幅広く応用されている。今回、開発された耳用FOMを用いて、すでに河村らは、本剤の0.5%、1%、3%液を用い、化膿性中耳炎を対象として用量設定比較試験を実施しているが、総合的に3%液が最も優れた成績を示したと結論している。⁵⁾ 今回、我々は3%

耳用FOMの有効性,安全性について慢性化膿性中耳炎及び慢性化膿性中耳炎急性増悪症を対象として臨床的に検討した。その結果,総合有効率は71.4%と従来の経口剤の効果と比べ優るとも劣らない成績が得られた。分離菌別では,単独感染例では総合で70.6%の有効率が得られた。混合感染例は4例存在したが,細菌消失率については単独感染例とほぼ同率であり,混合感染症の陰菌についても期待される成績が得られた。次に動物実験についてみると,一般にコルチ器有毛細胞の耳毒性薬剤による障害様式についての報告では,現在のところ,基底回転の外有毛細胞が実験の条件の如何にかかわらず,障害を受けやすいと⁶⁾⁷⁾考えられている。一方,前庭器の耳毒性薬剤による障害様式の報告では,半規管膨大部稜では障害は中央部より始まり,周辺へと拡大していき,また平衡斑ではstriola部が最も易傷害性が強いと⁸⁾⁹⁾されている。今回,我々が5%耳用FOMのモルモットの内耳に対する影響をSEMを用いて観察した結果,コルチ器,半規管膨大部稜及び平衡斑では,耳用FOMによると思われる形態的变化はみられなかった。臨床的にも副作用は全例みられず,臨床的効果と共に,今後耳用FOMは有用な局所用製剤になりうるものと思われた。

ま と め

慢性化膿性中耳炎5例及びその急性増悪症16例に対して,耳用FOMの臨床的検討を行なうと共に,モルモットの内耳に対する影響をSEMを用いて検索した。

- 1) 総合有効率は71.4%で,混合感染例に対しても優れた臨床効果を示した。

- 2) 本剤によると思われる副作用は認められなかった。
- 3) SEMでは蝸牛,前庭器とも特に形態学的変化はみられなかった。

参 考 文 献

- 1) 松丸秀明:0.5%クロロマイセチン液(耳科用)点耳により難聴,耳鳴をきたした一症例,耳鼻咽喉科10:48~51,1964
- 2) 野村恭也:点耳薬性難聴について耳鼻咽喉科展望18:541~546,1975
- 3) 小枝武美他:Fosfomycin-Na 塩の毒性的研究(第1~3報),Tap, J, Antibiot, 32(1):61~105,1979
- 4) 五島嵯智子他:Fosfomycinのin vitro, in vivo抗菌作用 Chemotherapy 23(5):1653~1661,1975
- 5) 河村正三他:耳用Fosfomycin の化膿性中耳炎に対する用量設定比較試験成績,耳鼻と臨床 投稿中
- 6) 秋吉正豊:抗生物質による聴器障害の病理 Medicina 10(7):881~888,1973
- 7) Lundquist, P. G. and Wersall, J: Kanamycin induced changes in cochlear hair cells of the guinea pigs. Zeitschr. Zellforsch. 72:543~561,1966
- 8) Wersall, J., et al.: Sensory hair fusion in vestibular sensory cells after gentamycin exposure. Arch. Ohr-Nose-und Kehrl-K-Heilk 200:1,1971
- 9) 原田康夫:中耳毒性薬物の前庭期に及ぼす影響。耳鼻咽喉科23:604~608,1977

質 疑 応 答

質問 福島典之(帝京大学)

臨床に用いるには,長期間の動物実験が必要と思われる。長期間実験のデータがあれば,その結果を御教示いただきたい。

応答 世良公志(広島大)

長期間投与の動物実験のデータは持ちあわせていない。