

CLINICAL EFFICACY OF ROKITAMYCIN IN OTITIS MEDIA

Hitoshi Ogino, Toru Matsunaga

(Osaka University)

We have conclusions studied the clinical efficacy of rokitamycin (RKM) tablet in 19 patients for acute suppurative otitis media and 53 patients for acute exacerbation of chronic otitis media.

1. The overall efficacy rates of RKM were 89.5% (the bacteriological efficacy rates were 68.4%) in acute suppurative otitis media and 64.2% (52.8%) in acute exacerbation of chronic otitis media respectively.
2. In the acute exacerbation of chronic otitis media, the ratio of *S.aureus* was 54.4% in all the dominant strains isolated, while the ratio of GPC was 64.9%.

The change of the dominant strains isolated for the case of the days after onset: the ratio of *S.aureus* was 75.0% (GPC: 87.5%) for the case of within 6 days, while 55.0% (65.0%) for the case of 7~13 days, and 47.1% (52.9%) for the over 14 days respectively.

3. Clinical efficacy of the acute exacerbation of chronic otitis media classified by the days after onset, the efficacy rate of RKM decreased dependent on the prolongation of the days after onset.
4. These results suggest that the usefulness of RKM for the acute exacerbation of chronic otitis media was promising for the case of earlier phase.

中耳炎に対するロキタマイシンの有用性について

荻野 仁 松永 亨

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

I. 緒 言

ロキタマイシン (RKM, リカマイシン錠) は、殺菌作用を有した¹⁾²⁾新しいマクロライド系抗生剤で、さらに、好中球、マクロファージ内へ高い移行性を示し³⁾⁴⁾、食細胞との協力的殺菌作用を有することが知られている。また、従来からのマクロライド系抗生剤と比

較し、各種グラム陽性球菌に対し強い抗菌力を有し⁵⁾⁶⁾、耐性菌も少なく⁵⁾⁶⁾、吸収が胃液酸度に影響されない⁷⁾ため、中・高年齢層に多い⁸⁾低酸ないしは無酸症例においても良好な血中濃度が得られるという特徴を有している。

今回我々は、これらの特徴を有するRKM

を中耳炎に対して使用し、良好な結果を得たので報告する。

II. 対象および方法

昭和62年4月より63年9月の間に、大阪大学、大阪府立病院、大阪労災病院、大阪回生病院、市立吹田市民病院、東大阪市立中央病院、箕面市立病院、西宮市立中央病院、市立川西病院の耳鼻咽喉科を受診し、急性化膿性中耳炎もしくは慢性中耳炎急性増悪症と診断された症例を対象とした。

RKMは、1日量600mg（6錠）を3回に分けて経口投与し、投与期間は3日以上とした。併用薬は原則として禁止したが、消炎鎮痛剤が併用された場合も解析対象とした。

臨床効果は、主治医判定および本剤の中耳炎に対する二重盲検試験⁹⁾で用いられた委員会判定基準を準用した統一判定により、「著効」「有効」「やや有効」「無効」の4段階に判定し、「有効」以上で有効率を求めた。

細菌学的検査は、薬剤投与前には必ず施行し、投与後にも耳漏が残存する場合は可能な限り施行した。細菌学的効果は、「陰性化」「菌交代」「不変」「不明」の4段階で判定し、「陰性化」と「菌交代」を合わせて菌消失率を求めた。なお、投与後に耳漏が消失した場合は「陰性化」と判定した。

分離菌に対する薬剤感受性は、RKM、エリスロマイシン（EM）、セファクロール（CCL）、エノキサシン（ENX）についての最小発育阻止濃度（MIC）を検討した。

投与前菌陰性例や真菌単独分離例は、臨床効果、細菌学的効果の判定からは除外したが、安全性の検討は、薬剤投与例全例を対象に行った。

III. 結果

1. 臨床効果

急性化膿性中耳炎（以下急性中耳炎と略）21例と慢性中耳炎急性増悪（以下慢性中耳炎と略）61例が集積されたが、解析対象は19例

と53例となった。

急性中耳炎の有効率は、主治医判定で89.5%、統一判定で79.0%であり、慢性中耳炎では、主治医判定64.2%、統一判定62.3%であった（表1）。

表1

表1 臨床効果

1. 急性化膿性中耳炎

	著効	有効	やや有効	無効	合計	有効率（無効以上）
主治医判定	7	10	1	1	19例	17/19 89.5%
統一判定	12	3	3	1	19例	15/19 79.0%

2. 慢性中耳炎急性増悪

	著効	有効	やや有効	無効	合計	有効率（無効以上）
主治医判定	15	19	14	5	53例	34/53 64.2%
統一判定	24	9	15	5	53例	33/53 62.3%

消炎鎮痛剤の併用例は、急性中耳炎1例、慢性中耳炎8例であったが、併用の有無による有効率には差を認めなかった。

2. 患者年代別臨床効果

慢性中耳炎例の年代別臨床効果は、表2に示す如くで、40才未満62.5%、40～50才66.7%、50才以上56.3%の有効率（統一判定）で、各年代層において差を認めなかった。

表2

表2 慢性中耳炎急性増悪 患者年代別臨床効果（統一判定）

	著効	有効	やや有効	無効	合計	有効率（無効以上）
<40才	7	3	6	0	16例	10/16 62.5%
40才～50才	11	3	4	3	21例	14/21 66.7%
50才～	6	3	5	2	16例	9/16 56.3%

3. 罹病期間別臨床効果

慢性中耳炎の罹病期間（耳漏が出現してからの期間）別の臨床効果は、表3に示す如くで、罹病期間が6日以下では68.8%、7～13

表3. 慢性中耳炎急性増悪 罹病期間別臨床効果（統一判定）

	著効	有効	やや有効	無効	合計	有効率（無効以上）
<6日	9	2	3	2	16例	11/16 68.8%
7日～13日	7	5	5	1	18例	12/18 66.7%
14日～	7	1	6	1	15例	8/15 53.3%

日では66.7%に対し、14日以上では53.3%の有効率で、有意差は認めないが罹病期間が長期化するにつれて有効率が減少する傾向を示した。

4. 起炎菌別臨床効果

慢性中耳炎の起炎菌別臨床効果は、グラム陽性菌単独感染が75.8%であるのに対しグラム陰性菌単独感染では37.5%であった(表4)。

表4. 慢性中耳炎急性増悪 起炎菌別臨床効果 (主治医判定)

		著効	有効	全有効	無効	合計	有効率
単 独 感 染	グラム陽性球菌						
	S. aureus	10	12	3	3	28例	78.6%
	S. epidermidis	2	1	1	0	4例	75.0%
	other GPC	0	0	1	0	1例	0%
GPC 計		12	13	5	3	33例	75.8%
分 離 株	グラム陰性細菌						
	P. aeruginosa	1	3	4	1	9例	44.4%
	Proteus. sp	0	1	2	1	4例	25.0%
	other GNR	0	1	2	0	3例	33.3%
GNR 計		1	5	8	2	16例	37.5%
混合分離		2	1	1	0	4例	75.0%

5. 細菌学的効果

慢性中耳炎例において、グラム陽性菌37株、グラム陰性菌19株が分離された。表5に示す如くS.aureusの菌消失率は64.5%と高率で、グラム陽性菌全体でも64.9%の菌消失率であったが、グラム陰性菌については26.3%の菌消失率にすぎなかった。

表5. 慢性中耳炎急性増悪 起炎菌別細菌学的効果

		陽性化	菌交代	不変	不明	合計	菌消失率
グ ラ ム 陽 性 菌	S. aureus	20	0	7	4	31例	20/31 64.5%
	S. epidermidis	3	0	0	1	4例	3/4 75.0%
	other GPC	1	0	1	0	2例	1/2 50.0%
	GPC 計	24	0	8	5	37例	24/37 64.9%
グ ラ ム 陰 性 菌	P. aeruginosa	2	1	1	7	11例	3/11 27.3%
	Proteus. sp	1	0	1	2	4例	1/4 25.0%
	other GNR	1	0	0	3	4例	1/4 25.0%
	GNR 計	4	1	2	12	19例	5/19 26.3%

6. 罹病期間別起炎菌

慢性中耳炎の起炎菌を罹病期間別に比較すると、罹病期間が延長するについてS.aureusをはじめとするグラム陽性菌の分離頻度は減

少し、グラム陰性菌が増加した(表6)。

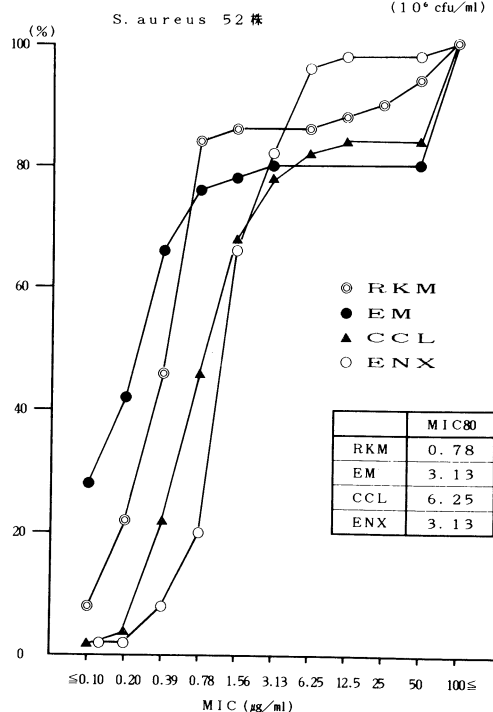
表6. 慢性中耳炎急性増悪 罹病期間別起炎菌

	1~3日	4~6日	7~9日	10~13日	14日~
S. aureus	8 (88.9%)	4 (57.1%)	7 (58.3%)	4 (50.0%)	8 (47.1%)
S. epidermidis		1 (14.3%)	1 (8.3%)		1 (5.9%)
other GPC		1 (14.3%)	1 (8.3%)		
GPC 計	8 (88.9%)	6 (85.7%)	9 (75.0%)	4 (50.0%)	9 (52.9%)
P. aeruginosa	1 (11.1%)	1 (14.3%)	1 (8.3%)	3 (37.5%)	4 (23.5%)
Proteus. sp					3 (17.6%)
other GNR			2 (16.7%)	1 (12.5%)	1 (5.9%)
GNR 計	1 (11.1%)	1 (14.3%)	3 (25.0%)	4 (50.0%)	8 (47.1%)
合計	9 (100%)	7 (100%)	12 (100%)	8 (100%)	17 (100%)

7. 臨床分離 S.aureus に対するMIC

中耳炎全症例よりS.aureusは52株分離された。図1にこの臨床分離S.aureusに対するRKM, EM, CCL, ENX各々のMICの累積分布を示す。RKMのMIC₈₀は4剤の中で最も低く、S.aureusに対し強い抗菌力を示した。

図1. 臨床分離株に対する感受性分布



8. 安全性

副作用の発現を3例(3.7%)に認めた(表7)2例についてはRKMの継続投与が可能であり、投与が中止された1例も症状は速やかに回復した。

表 7. 副作用発症事例

症例	年齢	性別	診断名	副作用症状	発生日	投与	転帰	因果関係	併用薬
1	73才	女	急性化膿性中耳炎	体がだるい	1日目	継続	不変	可能性あり	有
2	54才	男	慢性中耳炎急性増悪	胸やけ・げっぷ	12日目	継続	不変	可能性あり	有
3	36才	男	慢性中耳炎急性増悪	発疹・そう痒感	2日目	中止	回復	有	無

IV. 考 察

近年、種々の抗生剤、特に新経口セフェム剤の開発が相次ぎ、耳鼻咽喉科領域にも臨床応用されている。しかし、これらの抗生剤はグラム陽性菌、特に*S.aureus*に対する抗菌力がやや劣るものが多い。現在もなお耳鼻咽喉科領域感染症においてグラム陽性菌の関与する割合は高く、これらに対して前述した特性を有するRKMの有用性が期待され、実際にRKMが種々の耳鼻咽喉科領域感染症に高い有効性を示す⁵⁾⁹⁾ことが報告されている。今回我々は、中耳炎に対する臨床検討を行ったが、急性中耳炎に対し主治医判定で89.5%、統一判定で79.0%、慢性中耳炎に対し主治医判定で64.2%、統一判定で62.3%の高い有効性が得られた。

従来のマクロライド系抗生剤は、服薬後の吸収性に問題があったが、RKMは製剤設計によりバイオアベイラビリティーの改善が計られており、胃酸による分解を受けにくく⁷⁾、また、中・高齢層に多い⁸⁾低酸ないしは無酸症例においても良好な血中濃度が維持される⁷⁾ことが知られている。今回の臨床検討において、いずれの年齢層においても高い有効率が得られたことは、良好かつ安定した吸収性を反映した結果と言える。

慢性中耳炎の主な起炎菌としては、*S.aureus*、*P.aeruginosa*、*Proteus spp*などが知られている。今回の我々の結果では、*S.aureus*が過半数の例より分離され、従来の報告と比べて高い頻度であった。この分離頻度を罹病期間(耳漏が出現してからの期間)別にみると、表6に示した如く、感染早期では*S.aureus*の分離頻度が高く、10日以上になると*P.aeruginosa*などのグラム陰性菌が高率に分離されるようになった。従来の起炎菌の報告は、罹病期間の長期化した症例が主となっていると考えられる大学病院などでの結果であり、慢性中耳炎においても感染早期については*S.aureus*の関与が極めて大きいのではないかと考えられた。

RKMは中耳炎に対し、従来の他の抗生剤と比較しほぼ同等の有効率が得られ、安全性にも特に問題が無いため、有用な薬剤であると言える。また、繁用されている他系統の抗生剤と比較するとき、薬価が低いことは、抗生剤の選択基準のひとつとしての経済性を満足させるものである。

以上、RKMは、急性中耳炎に高い有効性を示し、慢性中耳炎についてもグラム陽性菌の関与する頻度の高い感染早期例に特に有効であることから、中耳炎に対する第一選択剤としうる抗生剤であると考えられた。

文 献

- 1) 鳥屋 実, 他: TMS-19-Qの細菌学的検討. CHEMOTHERAPY, 32 (S-6) : 1~11, 1984.
- 2) 諸星 敏郎, 他: 新しいマクロライド系抗生物質TMS-19-Qに関する細菌学的研究. CHEMOTHERAPY, 32 (S-6) : 12~25, 1984.
- 3) 真崎美矢子, 他: マクロライド系抗生剤のヒト好中球内への移行に関する研究. CHEMOTHERAPY, 35 (9) : 709~713, 1987.

- 4) Yoshikazu Tasaka et al : Rokitamycin uptake by alveolar macrophages. Jpn. J. Antibio., 41 (7) : 836~840, 1988.
- 5) 原 耕平 : Rokitamycin. Jpn. J. Antibio., 40 (11) : 1851~1860, 1987.
- 6) 出口 浩一, 他 : 外来呼吸器感染症由来株に対するRokitamycinの抗菌力. 化学療法の領域, 3 (7) : 115~127, 1987.
- 7) 森下 真孝 : 新規マクロライド系抗生物質製剤ロキタマイシン錠の製剤設計とその評価. 化学療法の領域, 3 (4) : 75~82, 1987.
- 8) Hiroyasu Ogata et al : Development and evaluation of a new peroral test agent ga-test for assesment of gastric acidity. J. Pharm. Dyn., 7 : 656~664, 1984.
- 9) 河村 正三, 他 : 化膿性中耳炎に対するTMS-19-Q・GC錠とMidecamycinの薬効比較成績. 耳鼻臨床, 78 (3) : 439~463, 1985.