

EFFICACY OF EARDROP MEDICATIONS —INFECTION-FREE PERIOD AND RECURRENCE OF OTORRHEA—

Kenji Suzuki M.D., Yasuhiro Ito M.D.,
Hiroshi Kunii M.D., and Shinobu Ito M.D.

Department of Otolaryngology, Toyohashi City Hospital

Takanori Yamashita

Department of clinical bacterial examination, Toyohashi City Hospital

Isato Tsuge M.D., and Shunkichi Baba M.D.

Department of Otolaryngology, Nagoya City University Medical School

Eardrop therapy is a frequently applied treatment, which is very useful for increasing the efficacy of highly concentrated medications administered directly to the ear. With this type of therapy, side effects associated with general administration are prevented. Occasionally, however, eardrop medications are administered continuously over a long period without any beneficial effect.

We examined twenty-three patients with chronic otitis media and its acute exacerbation at the Department of Otorhinolaryngology, Toyohashi City Hospital using newly developed non-ototoxic eardrop medications, namely, Cefmenoxime (CMX: 8 cases), Fosfomycin (FOM: 6 cases), and Ofloxacin (OFLX: 9 cases). In the patients who suffered a recurrence of otorrhea, we measured the period from the end of administration to the time of recurrence and noted the type of bacteria involved. We also noted the minimal inhibitory concentration (MIC) of the medication.

The following results were obtained.

1. Eight cases treated with CMX showed no recurrence of otorrhea.
2. Out of six cases treated with FOM, three (50%) showed recurrence of otorrhea. One infected with *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) showed recurrence with *S.aureus* 2 weeks after elimination of otorrhea. Another with *S.aureus* showed recurrence with FOM resistant Gram positive rods (GPR) 2 months after treatment. In addition, one case, in which *Pseudomonas aeruginosa* was detected previously, showed recurrence with *Pseudomonas sp.* resistant to FOM.
3. Only one case out of 9 treated with OFLX showed recurrence of otorrhea 2 months after the end of administration. *S.aureus* was detected, and the recurrence rate calculated to be 11.1%.
4. In total, 19(82.6%) out of the 23 cases remained free of otorrhea for a long period following completion of eardrop administration. Recurrence was noted in 4 cases (17.4%).
5. It is considered advisable to discontinue

needless treatment with eardrop medications after elimination of bacteria, however, patient follow-up examinations

should be conducted after cessation of treatment.

点耳薬の効果 — 除菌後の耳漏停止期間と再発について —

鈴木 賢二 伊藤 靖浩 国井 博史 伊藤 志のぶ

豊橋市民病院耳鼻咽喉科

山下 峻徳

豊橋市民病院中検微生物

柘植 勇人 馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科学教室

はじめに

点耳療法は、局所に直接高濃度に薬剤を投与することで有効性を高め、全身投与に付随する副作用を回避することができるため極めて有効であり、繁用されている治療法である。しかし一方では有効性を欠いた薬剤が漫然と投与されることもあり注意を要する¹⁾。

今回、最近開発されてきた耳毒性を持たないとされる抗生物質あるいは抗菌剤 Cefmenoxime (CMX)²⁾、Fosfomycin (FOM)³⁾、Ofloxacin (OFLX)⁴⁾の点耳薬投与により除菌された後の経過、すなわち投薬終了後の耳漏停止期間および再発耳漏中の検出菌につき検討したのでその詳細につき若干の文献的考察を加え報告する。

対象および方法

豊橋市民病院耳鼻咽喉科を受診した慢性中耳炎および慢性中耳炎急性増悪症で、各点耳薬投与により除菌されたCMX投与群(8症例)、FOM投与群(6症例)、OFLX投与群(9症例)を対象とした。それぞれについて耳漏停止期

間および再発耳漏中の検出菌と投与薬剤のMIC (Minimal inhibitory concentration) につき検討した。外来受診は原則として2～4週に一度として経過観察を行った。

成績

1) CMX投与群

Table 1にCMX投与により除菌された8症例の動向を示した。すなわちCMX投与前の検出菌では*Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) が3例、*Staphylococcus epidermidis* (*S.epidermidis*) が3例のうち1例は*Proteus inconstans* (*P.inconstans*) との混合感染であり、*Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) と*Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*) の混合感染が1例、*P. inconstans*が1例であった。それぞれの菌に対するCMXのMICをみると0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ といずれも極めて良好であり、*S.aureus*の1例が除菌までに2週間を要した以外はすべて1週間以内に除菌されている。耳漏停止期間は、4か月以上から7か月以上とすべての症例におい

て耳漏停止状態が続いており、耳漏再発率は0%であった。

2) FOM投与群

Table 2 にFOM投与により除菌された6症例の動向を示した。FOM投与前の検出菌は、*S.aureus*が5例、*Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) が1例であり、*S.aureus*の

1例は*Streptococcus pyogenes*との混合感染であった。FOMのMICは3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と幅広く分布していた。除菌までの期間は、*P.aeruginosa*の1例が3週間を要したが、その他はすべて1週間以内に除菌された。しかし本投与群では、3症例(50%)に再耳漏が認められた。*S.aureus*の1例は投与

case No.	organism	MIC	week until elimination	eliminated period	recurrent organism	MIC
1	<i>S. aureus</i>	0.10	1	more than 6 months		
2	<i>S. aureus</i>	0.39	1	more than 6 months		
3	<i>S. aureus</i>	0.39	2	more than 5 months		
4	<i>S. epidermidis</i>	0.39	1	more than 7 months		
5	<i>S. epidermidis</i>	0.20	1	more than 6 months		
6	{ <i>S. epidermidis</i> <i>P. inconstans</i>	{ 0.20 1.56	{ 1 1	more than 7 months		
7	{ <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	{ 0.10 0.39	{ 1 1	more than 4 months		
8	<i>P. inconstans</i>	0.78	1	more than 7 months		

CMX : cefmenoxime ; MIC : minimal inhibitory concentration

Table 1. Tendency of CMX

case No.	organism	MIC	week until elimination	eliminated period	recurrent organism	MIC
1	<i>S. aureus</i>	6.25	1	2 weeks	<i>S. aureus</i>	3.13
2	<i>S. aureus</i>	125	1	2 months	G P R	100†
3	<i>S. aureus</i>	3.13	1	more than 4 months		
4	<i>S. aureus</i>	125	1	more than 4 months		
5	{ <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	{ 3.13 125	{ 1 1	more than 5 months		
6	<i>P. aeruginosa</i>	25	3	3 weeks	<i>Pseudomonas sp.</i>	100†

FOM : fosfomycin ; MIC : minimal inhibitory concentration ; GPR : gram positive rods

Table 2. Tendency of FOM

終了後2週間で再耳漏がありMIC3.13 μg/mlの*S.aureus*が検出され、他の*S.aureus*の1例は耳漏停止2か月後にFOM耐性のGram positive rods (GPR)を有意の検出菌とする再耳漏を認め、さらにFOM投与前に*P.aeruginosa*を検出した1例は3週間後に耳漏再発しFOM耐性の*Pseudomonas sp.*が検出された。その他の3症例は、4か月以上あるいは5か月以上の耳漏停止が続いている。

3) OFLX投与群

Table3にOFLX投与により除菌された9症例の動向を示した。投与前検出菌は*S.aureus*が5例、*P.aeruginosa*が3例、*H.influenzae*が1例であり、*S.aureus*の1例は*Pseudomonas sp.*との混合感染であった。また他の*S.aureus*

の1例は、Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)であった。

OFLXのMICは、0.2 μg/ml~3.13 μg/mlと極めて良好であり、除菌までに*S.aureus*の1例が3週間を要し、*S.aureus*と*Pseudomonas sp.*の混合感染の1例が2週間を要したのみで、他はすべて1週間以内に除菌された。耳漏再発が認められたものは、MIC1.56 μg/mlの*S.aureus*の1例のみ(11.1%)で、投与終了2か月後に*S.aureus*が検出され、そのMICは3.13 μg/mlであった。*P.aeruginosa*の2例は、手術までの3か月間および3.5か月間耳漏は認めず、その他の症例ではすべて5か月以上から7か月以上に渡り耳漏停止状態が続いている。

case No.	organism	MIC	week until elimination	eliminated period	recurrent organism	MIC
1	<i>S. aureus</i>	1.56	3	2 months	<i>S. aureus</i>	3.13
2	<i>S. aureus</i> (MRSA)	0.2	1	more than 6 months		
3	<i>S. aureus</i>	0.39	1	more than 5 months		
4	<i>S. aureus</i>	0.39	1	more than 6 months		
5	{ <i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas sp.</i>	{ 1.56 0.2	{ 1 2	} 2 more than 7 months		
6	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	1		3 months (till operation)	
7	<i>P. aeruginosa</i>	1.56	1	3.5 months (till operation)		
8	<i>P. aeruginosa</i>	3.13	1	more than 7 months		
9	<i>H. influenzae</i>	0.2	1	more than 5 months		

OFLX : ofloxacin ; MIC : minimal inhibitory concentration ;
MRSA : methicillin resistant *staphylococcus aureus*

Table 3. Tendency of OFLX

考 察

過去において、その物理化学的安全性、広域抗菌スペクトル、低抗原性、低局所刺激性、耐性菌を生じにくい、などの点耳薬としての条件を満たす⁵⁾ことより承認されてきた薬剤は、耳毒性を有することが基礎的、臨床的に報告されている⁶⁾⁻⁹⁾。

慢性中耳炎あるいはその急性憎悪症の起炎菌として*S.aureus*, *S.epidermidis*, *P.aeruginosa*, *Proteus*属、プトウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR) 等が重要視されており¹⁰⁾¹¹⁾, CMX, FOM, OFLX 3剤はこれらの菌種に対し一部を除き有効で、点耳薬としての条件を満たしており、さらに最も重要なことであ

るが安全性の面からも満足できるものであろう。

我々はすべてに上記3剤の長期連用における臨床的除菌効果、副作用について検討し、点耳薬の連続投与は3週間までを限度として、連続投与2週間目には真菌感染を惹起する可能性があり、漫然と点耳薬を連続投与すべきでないことを報告¹⁾しているが、第一線の臨床では比較的長期に渡り連続投与されている²⁾ようである。

今回これらの使用により除菌され、点耳を終了した後の耳漏停止期間と耳漏再発、すなわち耳漏停止後の予防的點耳薬投与の必要性について検討した。その成績は図1～図3に示したが、それぞれの検討症例数がCMX 8例、FOM 6、OFLX 9例と少ないことは否めないが、ある程度の傾向は考察されよう。

CMXでは*P.aeruginosa*以外の菌種に対して有用であることが示された。FOMでは単剤での有用性はやや低いが、他の経路と同様に併用療法での有用性は高いと考えられよう。OFLXでは慢性中耳炎の2大起炎菌である。*S.aureus*、*P.aeruginosa*に対し有効であり、極めて有用であるといえよう。以上の成績を総合すると耳漏停止後の点耳薬の予防的投与は必要ではないと結論されよう。

ま と め

CMX、FOM、OFLX点耳薬投与にて除菌された慢性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性憎悪症患者の点耳薬投与終了後の耳漏停止期間および再発耳漏中の検出菌について検討した。全体でみると23症例中19例(82.6%)は点耳薬投与終了後に耳漏停止状態が長期に渡り持続していた。耳漏再発は4例(17.4%)にみられ、2例は投与前と同じ菌種、2例は投与前とは種類の異なる耐性菌であった。以上より、除菌後はいたずらに点耳薬を連用することは避け、投与終了として経過観察することがよいと考えられた。

参 考 文 献

- 1) 鈴木賢二, 他: 最近開発された点耳薬の長期連用による有効性と副作用. 耳鼻37掲載予定
- 2) 佐藤喜一, 他: CMX耳用液の聴器へおよび影響に関する実験的研究. 耳鼻 30: 157-166, 1984.
- 3) 佐藤喜一, 他: Fosfomycinの内耳に対する安全性に関する実験的研究. 耳鼻 31: 1237-1242, 1985.
- 4) 昇 卓夫, 他: 耳用オフロキサシン剤の聴器へおよび影響に関する実験的研究. 耳鼻 34:1028-1034, 1988.
- 5) Blaug S. M., et al: A medicated aerosol foam for otitic application. Am. J. Hosp. Pharmacy 20:326-329, 1963.
- 6) 志多 亨, 他: 蝸牛諸電気現象の上からみたChloramphenicol succinate鼓室内注入の影響. 耳喉 50:421-428, 1978.
- 7) Ginsberg I. A., et al: A minoglycoside ototoxicity following middle ear injection. III. Comparative quantitative analysis. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl 77:17-24, 1980.
- 8) 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 10:48-51, 1964.
- 9) 野村恭也: 点耳薬性難聴について. 耳展 18:541-546, 1975.
- 10) 鈴木賢二, 他: 薬物の組織内移行からみた用法・用量-全身投与の見地から. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 6:136-142, 1988.
- 11) 鈴木賢二, 他: 当科における最近5年間の臨床分離菌の動向. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 7: 1-5, 1989.
- 12) 河原田和夫: 点耳療法での真菌対策. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 8:56-57, 1990.