

THE CLINICAL INVESTIGATION OF OFLOXACIN (OFLX) ON OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

Masahisa Kikuoka¹⁾, Takasi Matsunaga¹⁾, Hiroshi Miyahara¹⁾, Yoshihiro Tsuruta¹⁾, Kazuhiko Nario¹⁾, Hiroyuki Kitamura²⁾, Kennosuke Mizukami³⁾, Kazuhiro Ohta⁴⁾, Isao Koh⁴⁾, Kounosuke Wakuta⁵⁾, Katsuya Akioka⁶⁾, Mariko Tanaka⁶⁾, Yukio Etoh⁷⁾, Takashi Ueda⁷⁾, Masao Matsumoto⁸⁾, Kazutaka Ueda⁸⁾

- 1) Nara Medical University
- 2) Tenriyoro Hospital
- 3) Kohriyama General Hospital
- 4) Nara Prefectural Mimuro Hospital
- 5) Nara Prefectural Nara Hospital
- 6) Haibara General Hospital
- 7) Saiseikai Nara Hospital
- 8) Tenri City Hospital

A multi-clinical trial was carried out to evaluate the efficacy of Ofloxacin (OFLX) on the chronic otorhinolaryngological infections.

OFLX was administered orally at a dose of 600mg a day, and clinical and bacteriological examination were performed.

The results were as follows ;

1. The overall clinical efficacy rate was as high as 78.5%.

2. The incidence of OFLX resistant strains ($MIC \geq 3.13 \mu g/ml$) was 13%.

3. The concentration of OFLX in tonsil and serum were measured by HPLC in surgical patients. The tissue concentration reached higher than that of serum.

4. It was concluded that OFLX is a useful drug for treating chronic otorhinolaryngological infections.

耳鼻咽喉科領域感染症に対する Ofloxacin

(OFLX) の臨床的検討

—多施設共同研究による臨床効果の変遷について—

菊岡 政久¹⁾, 松永 喬¹⁾, 宮原 裕¹⁾
 鶴田 至宏¹⁾, 成尾 一彦¹⁾, 北村 溥之²⁾
 水上 健之亮³⁾, 太田 和博⁴⁾, 康 勲⁴⁾
 和久田 幸之助⁵⁾, 田中 真理子⁶⁾, 秋岡 勝哉⁶⁾
 衛藤 幸男⁷⁾, 上田 隆志⁷⁾, 松本 雅央⁸⁾
 上田 和孝⁸⁾

- 1) 奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室
- 2) 天理よろづ相談所病院耳鼻咽喉科
- 3) 郡山総合病院耳鼻咽喉科
- 4) 県立三室病院耳鼻咽喉科
- 5) 県立奈良病院耳鼻咽喉科
- 6) 榛原総合病院耳鼻咽喉科
- 7) 済生会奈良病院耳鼻咽喉科
- 8) 天理市立病院耳鼻咽喉科

はじめに

Ofloxacin (OFLX) は第一製薬(株)研究所が開発したニューキノロン系合成抗菌剤である。本剤は幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、耳鼻咽喉科領域感染症における優れた有用性はすでに報告¹⁾⁻⁴⁾されている。しかしながら、発売以来6年が経過し、臨床の場での使用量の増加と共に耐性菌の出現などが問題になりつつある。今回我々は、耳鼻咽喉科領域感染症における臨床効果の変遷の有無を知る目的で、多施設同一プロトコールによる臨床試験を行った。また、臨床分離菌に対するMICや口蓋扁桃組織移行性について基礎的検討も行ったので、その結果のまとめを各施設を代表して報告する。

対象および方法

1. 対 象

平成2年12月から平成3年4月までに標記に示す奈良県下8施設の耳鼻咽喉科外来を受診し、急性増悪を含む慢性感染症と診断された69症例を対象とした。疾患の内訳はTable 1に示すとくであり、年齢は16から77歳

(平成49.7歳)、性別は男性27例、女性42例であった。

慢性中耳炎	5例
慢性中耳炎急性増悪	41例
慢性副鼻腔炎	5例
慢性副鼻腔炎急性増悪	10例
慢性扁桃炎急性増悪	8例
合 計	69例

Table 1 対 象 疾 患

2. 投与方法

OFLXは毎食後200mg、1日3回経口投与し、投与期間は最低5日間、14日間の投薬を原則とした。

3. 効果判定

臨床効果は馬場ら⁵⁾の判定基準に準じ、著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価し、有効率を算定した。また細菌学的検査は、原則として薬剤投与前および終了時に行い、分離菌の消長により消失率を算定した。なお、臨床分離菌69株に対し寒天平板希釈法を用い

てOFLXのMICを測定した。

4. 口蓋扁桃組織移行性の検討

口蓋扁桃摘出術11症例について組織移行性を検討した。前投薬と共にOFLX 200mgを経口投与し、各時間後に摘出された口蓋扁桃組織および血清濃度を高速液体クロマトグラフィー法(HPLC)にて測定した。

結 果

1. 疾患別臨床効果 (Table 2)

全症例の臨床効果は著効25例、有効26例、やや有効10例、無効4例、判定不能4例で有効率は78.5%であった。疾患別では中耳疾患83.3%、副鼻腔疾患53.3%、扁桃疾患100%であった。また、病型別でみると慢性感染症の急性増悪に高い有効率が認められた。

2. 分離菌別臨床効果 (Table 3)

グラム陽性菌単独感染81.3%、グラム陰性菌単独感染80%、混合感染68.8%で、全分離菌の有効率は77.4%であった。また、耳鼻咽喉科領域感染症で検出されることの多いS.au-

reusは、単独感染中21症例と最も多く有効率は85%であった。

3. 分離菌別細菌学的効果 (Table 4)

グラム陽性菌単独感染66.7%、グラム陰性菌単独感染40%、混合感染41.7%で、全分離菌の消失率は57.4%であった。

4. MIC (Table 5)

分離菌全体では87% (60株)は1.56 μg/ml以下の良好なMICを示したが、MIC 3.13 μg/ml以上を示す耐性菌の出現率はS.aureusは7.4% (2株)、S.epidermidisは16.7% (1株)、P.aeruginosaは25% (1株)に認められた。

5. 口蓋扁桃組織移行性 (Fig 1)

口蓋扁桃組織におけるOFLXの組織内濃度は、投与後90分2.96 μg/g、120分2.23 μg/g、150分2.80 μg/g、180分3.10 μg/g、210分1.86 μg/gであり、いずれの時間帯においても血清濃度より高値を示した。

疾患名	臨床効果					症例数	有効率 (%)	
	著効	有効	やや有効	無効	判定不能			
慢性中耳炎	1		1	2	1	5	25.0	83.3
慢性中耳炎急性増悪	17	17	4		3	41	89.5	
慢性副鼻腔炎	1		2	2		5	20.0	53.3
慢性副鼻腔炎急性増悪	2	5	3			10	70.0	
慢性扁桃炎急性増悪	4	4				8	100.0	
計	25	26	10	4	4	69	78.5	

$$\text{有効率 (\%)} = \frac{\text{著効} + \text{有効}}{\text{著効} + \text{有効} + \text{やや有効} + \text{無効}} \times 100$$

Table 2 疾患別臨床効果

検出菌		臨床効果					症例数	有効率 (%)	
		著効	有効	やや有効	無効	判定不能			
単 独	グラム 陽性 菌	S.aureus	9	8	2	1	1	21	85.0
		S.epidermidis	2			1		3	66.7
		Staphylococcus sp.	1					1	100.0
		S.pneumoniae	1					1	100.0
		Streptococcus sp.		1				1	100.0
		Corynebacterium sp.	1	1	1			3	66.7
		Micrococcus sp.	1	1	1			3	66.7
小計		15	11	4	2	1	33	81.3	
感 染	グラム 陰性 菌	P.aeruginosa	1	1				2	100.0
		H.influenzae							
		Alcaligenes xylooxidans	1					1	100.0
		Acinetobacter sp.		1	1			2	50.0
小計		2	2	1			5	80.0	
単 独 感 染		17	13	5	2	1	38	81.1	
混 合 感 染		5	6	3	2	3	19	68.8	
合 計		22	19	8	4	4	57	77.4	

$$\text{有効率 (\%)} = \frac{\text{著効} + \text{有効}}{\text{著効} + \text{有効} + \text{やや有効} + \text{無効}} \times 100$$

Table 3 分離菌別臨床効果

検出菌		細菌学的効果					症例数	消失率 (%)	
		消失	一部消失	交代	不変	判定不能			
単 独	グラム 陽性 菌	S.aureus	11	4	1	3	2	21	63.2
		S.epidermidis	1		1	1		3	66.7
		Staphylococcus sp.	1					1	100.0
		S.pneumoniae	1					1	100.0
		Streptococcus sp.	1					1	100.0
		Corynebacterium sp.	1	1		1		3	33.3
		Micrococcus sp.	2				1	3	100.0
小計		18	5	2	5	3	33	66.7	
感 染	グラム 陰性 菌	P.aeruginosa	1	1				2	50.0
		H.influenzae							
		Alcaligenes xylooxidans	1					1	100.0
		Acinetobacter sp.		1		1		2	0.0
小計		2	2		1		5	40.0	
単 独 感 染		20	7	2	6	3	38	62.9	
混 合 感 染		5	5		2	7	19	41.7	
合 計		25	12	2	8	10	57	57.4	

$$\text{消失率 (\%)} = \frac{\text{消失} + \text{交代}}{\text{消失} + \text{一部消失} + \text{交代} + \text{不変}} \times 100$$

Table 4 分離菌別細菌学的効果

菌種	総株数	MIC (μg/ml)													耐性菌出現率 (%)	
		≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤		
S.aureus	27				6	15	3	1			1	1				7.4
S.epidermidis	6					4	1		1							16.7
Staphylococcus sp.	6			1	1	2	1					1				16.7
S.pneumoniae	3								3							0.0
β-Streptococcus	3					1		2								0.0
Streptococcus sp.	2						1	1								0.0
Corynebacterium	3				2	1										0.0
Micrococcus sp.	3			2			1									0.0
P.aeruginosa	4	1				1		1	1							25.0
Pseudomonas sp.	1										1					100.0
E.coli	1				1											0.0
E.agglomerans	1		1													0.0
E.aerogenes	1				1											0.0
H.influenzae	3	3														0.0
Alcaligenes xylosoxidans	3							1			2					100.0
Acinetobacter sp.	2			1	1											0.0

Table 5 分離菌に対するOFLXの抗菌力

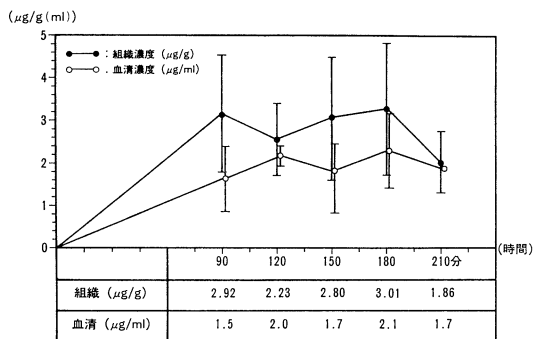


Fig 1 Ofloxacinの口蓋扁桃組織及び血清濃度

考 察

耳鼻咽喉科領域の慢性感染症は軽症化の傾向にあるものの、罹病期間が長く菌交代現象や薬剤耐性を獲得する機会が増加し、起炎菌の種類や性格が変化していることは他科領域と同じである。また近年、OFLXに代表されるニューキノロン剤においても耐性菌の出現状況やその耐性化機構に関する報告⁶⁾⁻⁷⁾が散見されるようになり、発売当時に認められた優れた有効性の変遷が注目されるようになった。

た。村井ら¹⁾は1984年、耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的ならびに臨床的検討を行い、有効率は78.9%であったと報告しており、その後も馬場ら²⁾、79.9%、荻野ら³⁾81.7%、太田ら⁴⁾、64.7%と高い臨床評価が認められている。今回我々の臨床的検討では、急性増悪を含む慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎、慢性扁桃炎を対象としたが、その有効率は78.5%と高く、発売当時に認められた臨床効果とほぼ同様の結果が得られ、その優れた有効性が再確認された。一方、MIC 3.13 μg/ml以上を示す耐性菌の出現率はS.aureus 7.4%、S.epidermidis 16.7%、P.aeruginosa 25%に認められ、この数年間における耐性化が確認された。しかし、これら耐性菌のMICは25 μg/ml以下にとどまっており、OFLXの有効性が現在も良好に保たれていると考えられた。

また今回、OFLX 200mg経口投与90分から210分後の口蓋扁桃組織移行性について検討した。平均値は組織濃度2.59 μg/g、血清濃度1.8 μg/mlであり、組織濃度はいずれの時

間帯においても血清濃度より高値を示し、その優れた組織移行性が証明された。また、扁桃炎の一般的な起炎菌に対し、*S.pneumoniae*を除く大部分の菌種ではMIC₈₀を越える組織濃度に到達していることが確認された。

尚、副作用発現率は2.9%であった。その内訳は下剤1例、胸やけ1例で、いずれも服薬中止によりすみやかに改善された。

結 語

急性増悪を含む慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎、慢性扁桃炎、計69症例に対するOFLXの臨床的検討を行い、全体として78.5%と高い有効率が再確認された。87% (60株)の臨床分離菌は良好なMICを示したが、MIC 3.13 μ g/ml以上を示す耐性菌は、*S.aureus* 7.4%、*S.epidermidis* 16.7%、*P.aeruginosa* 25%に認められた。また、OFLXの口蓋扁桃組織濃度は、いずれの時間帯においても血清濃度より高値を示し、その優れた組織移行性を示した。

文 献

- 1) 村井兼孝, 他: 耳鼻咽喉科領域におけるDL-8280の基礎的ならびに臨床的検討, *Chemotherapy*, 32: 1043-1049, 1984.
- 2) 馬場駿吉, 他: オフロキサシンの耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床効果, *日本耳鼻咽喉科感染症研究会会報*, 3: 1-5, 1985.
- 3) 荻野 仁, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対するOfloxacinの臨床評価, *耳鼻*, 33: 994-1000, 1987.
- 4) 太田和博, 他: 慢性中耳炎, 慢性副鼻腔炎に対するタリビット錠の治療成績, *基礎と臨床*, 23: 472-482, 1989.
- 5) 馬場駿吉, 他: 慢性化膿性中耳炎に対する抗菌薬効果判定基準の研究-臨床評価項目の妥当性と寄与度の検討-, *Chemotherapy*, 33: 653-660, 1985.
- 6) 後藤 元, 他: 本邦19施設における新キノロン剤耐性菌の現況, *化学療法の領域*, 7: 95-101, 1991.
- 7) 平井敬二: キノロン耐性について, *化学療法の領域*, 7: 39-45, 1991.