

THE CLINICAL EVALUATION FOR THE EFFICACY OF ONCE A DAY METHOD WITH OFLX IN OTITIS MEDIA CHRONICA.

Mikiko Takayama, Tetsuo Ishii

Department of Otolaryngology, Tokyo Women's
Medical College, Tokyo

Parameters of antibiotic effect are ① the peak concentration of drug in blood, ② time above MIC and ③ area under curve (AUC). In addition to these parameters, recently, the postantibiotic effect (PAE) has got much attention for the efficacy of antibiotics. PAE means that the regrowth of bacteria are inhibited for a certain period of time after contacting the aminoglycosid with the bacteria. PAE was found out to decrease side effects such as ototoxicity and renal toxicity.

We investigated the effect of OFLX in 42 patients in otitis media chronica to comparing 600mg TID with 300mg once a day method. Twenty of the patients were given 600mg TID and 22 were given 300mg once

a day for 7 days. The clinical efficacy was 47.4% for 600mg TID method, the bacteriological efficacy in two groups was 36.8% and 60.0%, and clinical usefulness in two groups was also 47.4% and 72.7%. These differences in two groups statistically significant. That is, 300mg once a day method was significantly effective in all assessments except bacteriological efficacy.

The bacteriological eradication rates were 50.0% in the 600mg TID and 64.3% in the 300mg group for *S aureus*, 60.0% and 80.8% for *Corynebacterium*, and was 25.0% and 50.0% for *P aeruginosa*. Once a day dose method of OFLX was the effective administration for otitis media chronica.

慢性中耳炎に対する OFLX の 1 日 1 回投与法の検討

高山 幹子 石井 哲夫

東京女子医科大学耳鼻咽喉科学教室

はじめに

感染症に対しての抗生物質の投与法は、最小阻止濃度 (MIC) を越える血中濃度を維持する目的で行われて来た。従って有効な抗生物質の濃度を得るためには頻回の投与が必要であった。しかしアミノ配糖体においては長

期間投与することは、腎濃度を高くし腎毒性を来す頻度が高くなることが知られて来た。一方耳毒性についても投与後のピーク濃度よりもむしろピーク値間の濃度の持続が耳毒性と関係があるということがわかって来た¹⁾。このことから従来の抗生物質の投与法の再検

討がなされはじめた。

Eagle がすでに述べているように、細菌を短時間抗生物質に接触させた場合、細菌の再増殖が一定期間起らないということに注目し postantibiotic effect (PAE) として各種抗生物質について検討されはじめた²⁾。今回慢性中耳炎に対して OFLX の PAE を検討したので報告する。

対象および方法

当科外来を受診した慢性中耳炎症例の16歳から73歳までの42症例について OFLX を1日600mg分3回投与群と1日300mg 1回投与群について7日間投与後の臨床効果、細菌学的効果および有用性について検討を行った。さらにグラム陽性菌 (*S.aureus*, *Corynebacterium*)、グラム陰性菌 (*P.aeruginosa*) に対する効果についても比較検討を行った。なお600mg分3回投与群は20例、300mg 1日1回投与群は22例であった (Table 1)。

	投与法 症例数	600mg分3回 投与群	300mg once a day 投与群
	男性	17	9
女性	25	11	14
合計	42 (例)	20 (例)	22 (例)

Table 1 Administration method and number of subjects

結 果

1) 臨床効果

自覚症状の耳漏の消失については600mg群では消失9例、改善4例の計13例 (65%) であった。一方300mg群では消失14例、改善4例の計18例 (82%) であった。他覚症状では分泌物の量は600mg群では11例 (55%)、300mg群では20例 (91%)、発赤については各々12例 (60%)、18例 (82%)、腫脹では各々9例 (53%)、20例 (91%) と

いずれも300mg群の方が消失、改善が高頻度にみられた。以上より臨床効果について判定すると600mgの著効と有効は9例 (47.4%)、300mg群では16例 (72.7%) で、有意に300mg群が有効であった (Table 2)。

	極めて有用	有用	やや有用	有用なし	判定不能	計	有用例数/母数 (有用率)
							有用以上
600mg群	1	8	3	7	1	20	9/19 (47.4%)
300mg群	9	7	3	3	0	22	16/22 (72.7%)

※母数=全症例数-判定不能例数
P<0.05

Table 2 Usefulness according to clinical efficacy

2) 細菌学的効果

耳漏中の細菌が消失したものを比較すると600mg群では7例 (36.8%)、300mg群では12例 (60%) であり300mg群の方が細菌学的効果が高かった (Table 3)。

	消失	一部消失	不変	交代	不明	計	消失例数/母数 (消失率)
							消失
600mg群	7	3	8	1	1	20	7/19 (36.8%)
300mg群	12	2	6	0	2	22	12/20 (60.0%)

※母数=全症例数-不明例数

Table 3 Usefulness according to bacteriological efficacy

これを検出株の多いものについてその消失率を検討すると、グラム陽性菌では *S.aureus* の菌消失率は600mg群では5/10 (50.0%)、300mg群では9/14 (64.3%) で300mgの方が菌の消失率が高かった。 *Corynebacterium* については各々消失率は6/10 (60.0%)、8/10 (80.0%) で300mg群で消失率が高かった (Fig 1)。

グラム陰性菌では *P.aeruginosa* は600mg群では1/4 (25.0%)、300mg群では1/2 (50.0%) と300mg群で消失率が高かった (Fig 2)。

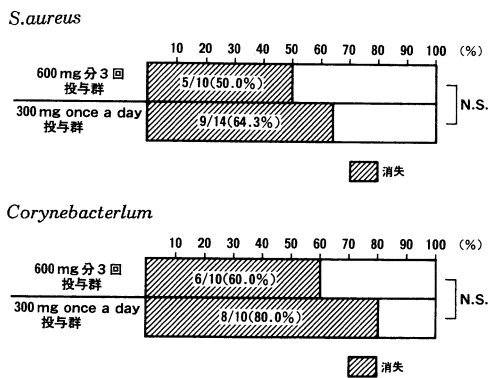


Fig 1 Bacteriological eradication rates (Gram positive bacteria)

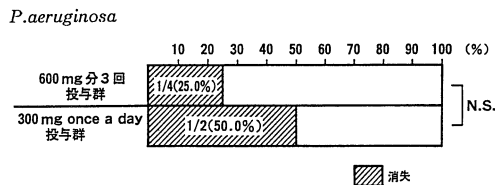


Fig 2 Bacteriological eradication rates (Gram negative bacteria)

3) 有用性

耳漏の消失，菌の消失が短期間に消失もしくは減少した極めて有用なものは600mg群では1例，300mg群では9例であった。投与7日後に耳漏，菌の消失したものは各々の群で8例と7例で，この有効以上を比較すると600mg群では9例（47.4%）300mg群では16例（72.7%）と有意に300mg群で有用性を認めた（Table 4）

	著効	有効	やや有効	無効	不明	計	有効例数/母数 (有効率)
							有効以上
600mg 群	1	8	3	7	1	20	9/19 (47.4%)
300mg 群	9	7	3	3	0	22	16/22 (72.7%)

※母数=全症例数-不明例数
P < 0.05

Table 4 Usefulness of OFLX

考 察

抗生物質の有効性のパラメーターとして①

血中のピーク濃度，② MIC（最小発育阻止濃度）を越える濃度の持続（time above MIC）②AUC（area under curve）があげられており，現在汎用されているβ-ラクタム剤の臨床効果と最も関連のあるパラメーターはtime above MICであり，アミノ配糖体，ニューキノロン剤ではAUCが臨床効果と関連性がある。そこでアミノ配糖体とニューキノロン剤では1回投与のAUCを増加させる投与方法が考慮されるようになった。これはPAE（postantibiotic effect）として抗菌薬が短時間細菌と接触した後に持続する細菌増殖抑制効果と関連している。そこで今回ニューキノロン剤であるOFLXの従来通りの600mgを1日3回に分けて投与する群と1日300mgを1日1回投与する群でその有効性を慢性中耳炎について比較検討を行った。

これによると細菌学的効果以外の，臨床効果，有用性のいずれにおいても1日300mg 1回投与群が有意に効果があった。これは自覚症状の耳漏の減少でも300mg群で有効であり，他覚症状の中耳分泌物の量でも1日300mg群で高度に消失が認められた。

細菌学的にはグラム陽性菌については*S. aureus* *Corynebacterium* とともにその消失率は300mg投与群でより高い効果を認めた。グラム陰性菌では*P. aeruginosa* について300mg群で高頻度に菌の消失がみられた。これらはアミノ配糖体と同様にニューキノロン剤でもグラム陽性菌、陰性菌でもPAEが認められることゝ一致した。

PAEのメカニズムは抗菌薬の作用部位に一時的に薬剤が結合し非致命的障害を与えると考えられる，さらにPAE期にある細菌では白血球の殺菌効果に対して感受性が高いことが知られている。今回のニューキノロン剤OFLXの有効性は1日1回投与300mg群で臨床効果，有用性ともに通常投与群よりも有意に高かったことから難治例ではさらに300mg

を1日2回投与することの有用性も示唆された。また、PAEは濃度と接触時間に依存性であることと抗生剤は初回投与に比べ2回目の投与は効果が低下するという first exposure effect も考え、初回から1日1回300mg投与を開始した方がより効果的である。

ま と め

ニューキノロン剤 OFLX を通常投与量の1日600mg分3回投与群20例と1日1回300mg投与群22例と比較し、臨床効果、有用性ともに300mg投与群で有意な有効性が認められた。これはPAEの有用性によるものであった。

質 疑 応 答

質問 大谷 巖 (福島医大)

300mg 1回投与の方が有意に有効であったことは、300mgと200mgの違いによると考えてよいか。

質問 新川 敦 (東海大)

600mg群と300mg群の菌種の配分に差がなかったか。

追加 出口浩一 (東京総合臨床

検査センター研究部)

PAEは2MIC以上で生じるとされているため、移行濃度が重要であるが、この場合のポイントはC-maxである。報告された有効率は十分な理論的根拠を有する。

応答 高山幹子 (東京女子医大)

300mgと200mgの血中および耳漏中の移行濃度を測定した結果、明らかに300mgの移行がよかかった。このことから投与量の違いによって考えてよいと思う。

応答 高山幹子 (東京女子医大)

症例は無作為に抽出してあるので特に問題はないと考える。