

# EXPERIMENTAL STUDY OF OFLOXICIN OTIC SOLUTION FOR THE TREATMENT OF THE ACUTE EXACERBATIONS OF CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA —COMPARATIVE TRIAL OF ORAL ADMINISTRATION AND TOPICAL ADMINISTRATION—

TAKEHIRO KOBAYASHI

Department Otolaryngology, Kasugai City Hospital

SHUNKICHI BABA, NAOYA MIYAMOTO

Department Otolaryngology, Nagoya City University, School of Medicine

In order to evaluate the clinical efficacy and bacteriological effect of Ofloxacin (OFLX) in treating suppurative otitis media, we performed a comparative study. This study compared the topical administration with the oral administration of OFLX. The oral administration group was given OFLX in the daily dose of 600mg. The topical administration group was given 0.3 % OFLX otic solution twice a day.

Clinical efficacy were 77.4% (24/31),

65.4% (17/26) in the topical and oral administration groups. Bacteriologically, the eradication rate were 93.1%, 68.2% in the topical and oral administration groups. Ofloxacin showed strong activities against isolated organisms, including *S.aureus* and *P.aeruginosa*.

From these findings, Ofloxacin otic solution is considered to be a useful drug against the acute exacerbations of chronic suppurative otitis media.

## 慢性中耳炎急性増悪症に対する Ofloxacin (OFLX) の使用経験 — 全身投与と局所投与の比較 —

小林 武弘 伊佐治 広子

春日井市民病院耳鼻咽喉科

馬場 駿吉 宮本 直也 山本 真一郎

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

### はじめに

近年、抗菌化学療法剤の著しい進歩にともない感染症の様相も変化し、最近では薬剤の

耐性化や弱毒菌感染が問題となっているのは周知のごとくである。耳鼻咽喉科領域においても例外ではなく、特に慢性中耳炎にお

いて最も顕著にこの傾向がみられ、全身投与による治療だけでは満足のゆく効果が得られない場合がある。

点耳療法は、局所に直接高濃度の薬剤を投与できることから全身投与に比べ高い治療効果が期待できると予想され、今回、慢性中耳炎急性増悪症を対象にOFLXを用い全身投与と局所投与の効果について比較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

平成3年10月より平成4年7月まで春日井市民病院耳鼻咽喉科外来を受診した慢性中耳炎急性増悪症患者を対象に、OFLXの全身投与と局所投与による治療成績を比較検討した。方法は0.3% OFLX 溶液を1日2回、10分間点耳・耳浴する群（以下、点耳群と略す）とOFLXを1日600mg内服治療する群（以下、内服群と略す）に分け、その臨床効果、細菌学的効果および副作用について比較検討を行なった（Table 1）。

### 慢性中耳炎に対するOFLXの使用経験

**対 象：**慢性中耳炎急性増悪症  
**方 法：**慢性中耳炎急性増悪症患者に対し以下の点耳群および内服群による治療を3日から最長14日まで行う。  
 投与順は交互に点耳群、内服群を選択する。  
 点耳群～OFLX点耳液を1日2回点耳耳浴（10分間）  
 内服群～OFLX 1日600mg内服（分3）  
**観察項目：**耳痛  
 耳閉塞感  
 鼓膜・鼓室粘膜の発赤  
 中耳分泌物量および性状  
**細菌検査：**投与開始日と投与終了日に実施

Table 1

投与方法は、原則として外来受診した順に交互に点耳群か内服群を選択した。点耳群は患側耳の外耳道を十分清拭後、10滴点耳し、10分間の耳浴を朝夕1日2回行うこととし、内服群はOFLX 600mgを1日3回に分け経口投与することとした。

投与期間は3日から最長14日とし、投与期間中は効果に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は行わないこととした。

観察項目は自覚症状として耳痛、耳閉塞感について、他覚所見として鼓膜・鼓室粘膜の発赤、中耳分泌量および性状について観察を行なった。

細菌学的検査は、薬剤投与開始前と、投与終了後中耳分泌物が残存した場合に実施した。細菌の分離同定は春日井市民病院細菌検査室で実施するとともに、平成4年1月以降の検体についてはBMLに送付し、細菌の分離同定およびOFLX, CMX, FOM, DMPPCの最小発育阻止濃度を測定した。

さらに、0.3% OFLX 溶液を局所投与した後の耳漏中のOFLX濃度の経時的推移をみるため、患側耳の外耳道を十分清拭後、0.3% OFLXを10滴点耳し、10分間の耳浴後、余分な耳用液を清拭し、鼓室内に残存した分泌液をペーパーディスクに浸透させ、*B. subtilis* ATCC6051株および*E. coli* Kp株を検定菌とする薄層平板ディスク法によりOFLX濃度を測定した。耳漏の採取時間は点耳開始後10分（すなわち耳浴終了直後）、1時間、2時間、4時間とした。

### 成 績

#### (1) 投与症例の内訳と背景因子

解析対象症例は57例で、点耳群が31例で、内服群が26例であった。症例の背景因子として、患者条件（性、年齢、観察耳側、重症度、基礎疾患、薬剤投与前化学療法）、鼓膜穿孔の大きさについて解析を行なった（Table 2）。その結果、薬剤投与前化学療法以外の項目については両群間の背景因子について偏りは認められなかった。薬剤投与前の化学療法の有無について偏りが認められたのは、内服群で無効であった5症例に対して、あらためて点耳療法を行なったためであり、これらの症例も点耳群として

採用した。

症例の背景

		OFLX点耳	OFLX内服	検定 <sup>a)</sup>
症例数		31	26	
性	男	16	11	$\chi^2$ : N.S.
	女	15	15	
年齢	20~29才	2	0	W: N.S.
	30~39才	3	4	
	40~49才	2	4	
	50~59才	7	7	
	60~69才	10	6	
	70~79才	5	5	
	80才~	1	0	
平均		58.1	56.6	
観察耳側	右	14	11	$\chi^2$ : N.S.
	左	17	15	
重症度	軽症	3	5	W: N.S.
	中等症	27	19	
	重症	1	2	
基礎疾患	なし	25	23	Fisher: N.S.
	あり	6	3	
投与前化学療法	なし	21	25	Fisher: ** P=0.007
	あり	10	1	
穿孔	小	7	10	W: N.S.
	中	24	15	
	大	0	1	

a)  $\chi^2$ :  $\chi^2$ 検定, W: Wilcoxon順位和検定, \*\*: P<0.01, Fisher:  $\chi^2$ 検定 (Fisherの直接法), N.S.: Not significant

Table 2

(2) 検出菌の内訳

点耳群 (31例) では, *S.aureus* が17株で最も多く, 次いで *P.aeruginosa* が4株の順であり, OFLX内服群 (26例) でも同様に, *S.aureus* が14株で最も多く, 次いで *P.aeruginosa* が5株の順であった。検出菌の内訳について検定を行なったが, 両群間には統計学的に偏りは認められなかった (Table 3)。

検出菌に対するMIC分布は, 最近開発された点耳薬の中では最も優れた感受性を示し OFLXは全菌株に対し0.1~12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 次いでCMXは $\leq 0.05 \sim >100 \mu\text{g}/\text{ml}$ , FOMは0.25~ $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の順であった (Table 4)。

(3) 臨床効果

臨床効果の判定は馬場による判定基準<sup>1)</sup>に従って判定を行なった。その結果, 点耳

群が著効4例, 有効20例で有効率は77.4%であり, 内服群は著効2例, 有効15例で有効率は65.4%であった (Table 5)。

検出菌の内訳

検出菌		OFLX点耳	OFLX内服	計	%	検定 <sup>a)</sup>
単独菌感染	<i>S.aureus</i>	15	14	29	50.9	$\chi^2$ : N.S.
	CNS	2	0	2	3.5	
	<i>Staphylococcus</i> sp.	2	1	3	5.3	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	2	3.5	
	グラム陰性菌	<i>P.aeruginosa</i>	4	4	8	
<i>Pseudomonas</i> sp.		2	1	3	5.3	
複数菌感染	<i>S.aureus</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.	2	0	2	3.5	
	<i>P.aeruginosa</i> + <i>K.pneumoniae</i>	0	1	1	1.8	
	<i>K.pneumoniae</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.	1	0	1	1.8	
	no growth	2	4	6	10.5	
	計	31	26	57	100	

<sup>a)</sup>  $\chi^2$ :  $\chi^2$ 検定, N.S.: Not significant

Table 3

検出菌に対するMIC分布

薬剤名	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )												(10 <sup>6</sup> CFU/ml)		
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
OFLX	□	●	●	●	●	●	●	○							
CMX	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
FOM								●	●	●	●	●	●	●	●
DMPPC	○	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□

● *S.aureus* ○ CNS □ *Corynebacterium* sp.  
▼ *P.aeruginosa* ▲ *K.pneumoniae*

Table 4

臨床効果

	著効	有効	やや有効	無効	有効率	検定 <sup>a)</sup>
OFLX点耳	4	20	4	3	77.4% (24/31)	$\chi^2$ : N.S. W: N.S.
OFLX内服	2	15	3	6	65.4% (17/26)	

<sup>a)</sup>  $\chi^2$ :  $\chi^2$ 検定, W: Wilcoxon順位和検定, N.S.: Not significant

Table 5

(4) 細菌学的効果

点耳群31例における検出菌32株の消長は, 26株が消失, 3株が菌交代, 3株が不変で, 菌消失率は90.6%であった。内服群26例における検出菌23株の消長は, 15株が消失, 菌交代が1株, 不変が7株で, 菌消失率は69.6%であった (Table 6)。

細菌学的効果

	消失	菌交代	不変	菌消失率	検定 <sup>a)</sup>
OFLX 点耳	26	3	3	90.6% (29/32)	Fisher: + P=0.051
OFLX 内服	15	1	7	69.6% (16/23)	

<sup>a)</sup> Fisher:  $\chi^2$ 検定 (Fisherの直接法), +: P<0.1

Table 6

分離菌別の細菌学的効果について代表的な菌種をあげると, S.aureus の菌消失率は点耳群が100%, 内服群が78.6%, P.aeruginosa の菌消失率は点耳群が100%, 内服群が50%であった (Table 7).

菌種別細菌学的効果

菌種	投与方法	消失	菌交代	不変	菌消失率 (%)	検定 <sup>a)</sup>
S. aureus	点耳	13	2		100	Fisher: N.S.
	内服	10	1	3	78.6	
Staphylococcus sp.	点耳	2			100	-
	内服	1			100	
P. aeruginosa	点耳	4			100	Fisher: N.S.
	内服	2		2	50	
Pseudomonas sp.	点耳	2			100	Fisher: N.S.
	内服			1	0	

<sup>a)</sup> Fisher:  $\chi^2$ 検定 (Fisherの直接法), N.S.: Not significant

Table 7

(5) OFLX 全身投与無効例に対する0.3% OFLX 点耳薬の効果

内服群で無効であった5症例に対して, OFLX の点耳療法を実施した. その結果は Table 8 に示す通りで, 有効3例, やや有効2例であった (Table 8).

OFLX内服無効症例に対する点耳療法の効果

名前	年齢	性別	投与前検出菌	OFLX内服	投与後検出菌	OFLX点耳	臨床効果	細菌学的効果
M.K.	54	女性	S. aureus (1.56)	600mg×7days	S. aureus (1.56)	1日2回 7日間	有効	消失
K.U.	43	男性	S. aureus	600mg×7days	S. aureus	1日2回 7日間	やや有効	Candida出現
H.K.	72	女性	Pseudomonas sp.	600mg×7days	P. aeruginosa	1日2回 7日間	有効	消失
T.I.	78	男性	P. aeruginosa (3.13)	600mg×7days	P. aeruginosa (6.25)	1日2回 6日間	有効	消失
N.I.	63	男性	Corynebacterium (0.78)	600mg×7days	Corynebacterium (0.78)	1日2回 7日間	やや有効	不変

Table 8

(6) 副作用

内服群で1例に胃腸障害が認められたが, 軽微で投与終了後すみやかに症状は軽快した.

点耳群では, 局所刺激症状, 耳鳴・難聴などの内耳障害, 全身症状等の副作用をきたした症例は1例も無く安全性は極めて高いことが確認された.

(7) 0.3% OFLX 点耳後の耳漏中の OFLX 濃度の経時的推移

OFLX の耳漏中濃度の平均は点耳開始10分後 (耳浴終了直後) で2764  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 点耳開始1時間後で1211  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 同2時間後で449  $\mu\text{g}/\text{ml}$ という結果で起炎菌の MICをはるかに越える薬剤濃度が得られた (Fig. 1).

0.3% OFLX 耳科用液点耳後の耳漏中濃度

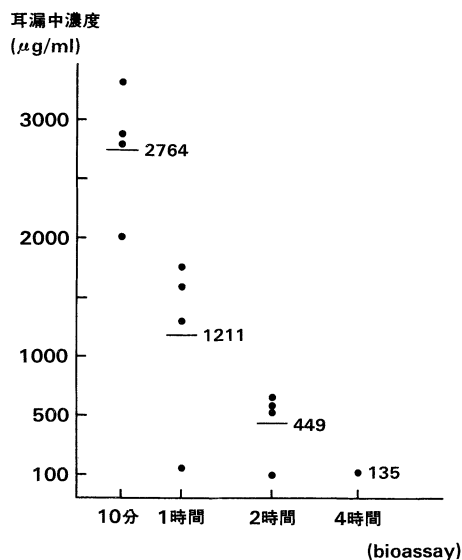


Fig. 1

考 察

OFLX はグラム陽性菌からグラム陰性菌に対し, 幅広く, 強力な殺菌作用を有する合成抗菌剤であり, 耳鼻咽喉科領域の感染症に対

して優れた臨床効果が認められ、経口抗菌化学療法剤の中でも高い評価を受けている。しかしながら、OFLX を経口投与した場合の耳漏中濃度は $0.69\sim 1.2\ \mu\text{g}/\text{ml}$  (200mgを経口投与した場合の2時間後の濃度)<sup>2)3)</sup>であり、MRSA や OFLX に耐性を示す菌種に対して経口投与では十分にカバーしきれない場合もある。点耳療法は、局所に直接薬剤を投与することにより容易に高い局所濃度を得られ、全身投与では十分に治療効果の得られない症例に対しても有効性が期待できる治療法である。特に慢性中耳炎の起炎菌として重要な *S.aureus* や *P.aeruginosa* に対して、経口投与ではこれらの菌種の MIC を十分に越えることはむずかしいが、点耳療法ではこうした菌種に対しても細菌の MIC をはるかに越える高濃度の薬剤接触が簡単な投与方法で得られ、高い有効性が期待できると考えられる。

実際に、0.3% OFLX を点耳した後の耳漏中濃度の平均は、点耳開始10分後(すなわち耳浴終了直後)で $2764\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 、1時間後で $1211\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 、2時間後で $449\ \mu\text{g}/\text{ml}$ という結果で、極めて高い薬剤濃度が得られた。この結果は細菌学的効果に反映され、菌の消失率は *S.aureus* で内服群が78.6%であるのに対し、点耳群では100%であり、この中には MRSA (MIC は OFLX  $6.25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ , CMX  $> 100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ , FOM  $> 100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ , DMPPC  $> 100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ ) が1株含まれ、点耳により除菌された。さらに *P.aeruginosa* では内服群が50%であるのに対し、点耳群は100%であった。全体では内服群が69.6%であるのに対して、点耳群は90.6%と点耳群が優れ、点耳群と内服群との間に明らかな有意差が認められ、点耳療法の優れた効果が証明された。分離菌別の臨床効果では両群間に有意差は認められなかったが、これは症例数が少ないためと考えられ、今後、症例数を増やして再検討する必要があると思われた。

臨床効果については、点耳群が77.4%、内服群が65.4%という結果で両群間に有意差は認められなかった。これは、内服群では細菌学的効果とほぼ同程度の臨床効果が得られたのに対して、点耳群では極めて高い細菌学的効果が得られたのにもかかわらず、臨床効果に反映されてないためと思われる。この原因として、鼓膜の穿孔が小さい症例や、鼓膜の穿孔が大きくても鼓室内に肉芽が充満している症例では、点耳療法だけでは中耳腔の炎症部位すべてに薬剤が行きわたらないことが推測され、有効性を高めるためには鼓室内に十分薬剤を到達させる工夫が必要であると考えられた。したがって、点耳後、軽く耳珠を圧迫したり、患者に時々、嚥下運動をさせ薬剤を鼓室内に十分移行させるとよい。しかし、逆プレッツなど高い圧をかけることは、耳毒性が無いとされている OFLX 点耳薬<sup>4)</sup>でも内耳障害をきたす恐れがあるため禁忌であり、また上気道炎の合併や炎症が乳突蜂巣まで及ぶ症例に対しては、全身投与を併用するなどの注意が必要であろう。また、鈴木ら<sup>5)</sup>が指摘するように、点耳療法は投与方法が簡便なため漫然と長期連用され易く、2週間以上の連続投与では菌交代症などが起こる率が高まることから、長期間使用することは慎まなければならない。

この様な点に注意して用いれば、経口投与では安全性が確立されていない小児や、全身投与が不可能な症例に対しても安全に使用でき<sup>6)</sup>、また経口投与よりも高い有効性が得られることから、OFLX 点耳療法は慢性中耳炎急性増悪症に対して有用性の高い治療法と考えられる。

#### ま と め

- (1) 慢性中耳炎急性増悪症患者を対象に OFLX の点耳療法と内服療法を実施し、その臨床効果、細菌学的効果を比較検討した。
- (2) 臨床効果は、著効と有効を併せた有効率

が点耳群で77.4%、内服群で65.4%であった。

(3) 細菌学的効果は、菌消失率が点耳群で90.6%、内服群で69.6%であった。

(4) 慢性中耳炎急性増悪症に対してOFLXの局所投与は全身投与よりも高い有効性が期待できる治療法であると結論できる。

#### 文 献

- 1) 馬場駿吉, 他: Ofloxacin 耳用液の慢性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する二重盲検比較試験成績. 耳鼻と臨床 365: 64-589, 1990.
- 2) 杉田麟也, 他: 耳鼻咽喉科感染症に対するDL-8280の使用経験. Chemotherapy 32: 1019-1029, 1984.
- 3) 三邊武右衛門, 他: DL-8280の耳鼻咽喉科感染症における基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 32: 1019-1029, 1984.
- 4) 昇 卓夫, 他: 耳用オフロキサシン剤の聴器へ及ぼす影響に関する実験的研究. 耳鼻 34: 1028-1034, 1988.
- 5) 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: 238-244, 1991.
- 6) 馬場駿吉, 他: Ofloxacin 耳用液の小児化膿性中耳炎および外耳炎に対する有用性の検討. 耳鼻 36: 590-604, 1990.