

慢性中耳炎に対するOFLX300mg 1日1回と2回投与法の比較検討

高山 幹子 石井 哲夫

東京女子医科大学耳鼻咽喉科学教室

COMPARISON OF OFLOXACIN AT 300mg ONCE DAILY AND 300mg TWICE DAILY IN CHRONIC OTITIS MEDIA

Mikiko Takayama, Tetsuo Ishii

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

Quinolones are generally recognized to be related to PAE for both gram-positive and gram-negative bacteria. We previously studied ofloxacin (OFLX), a new quinolone, and found that 300mg once daily was significantly more effective than 200 mg t.i.d. (the usual regimen). In this study, we compared 300mg once daily with 300mg b.i.d. in the treatment of chronic otitis media. The clinical efficacy of OFLX at 300mg daily was 59.1% (8 patients), while it was 43.8% (7 patients) at the higher dose. The bacteriological efficacy was respectively 72.7% (8 patients) and 52.9% (9 patients) in the 300-mg and 600-mg groups, while the utility rate was 62.6% (10 patients) and 55.6% (10 patients), respectively. These differences between the two dosage groups were not statistically sign-

ificant, although the efficacy rate was higher at 300mg once daily. This result was apparently dependent on the peak blood OFLX level. The blood OFLX level does not increase when 300mg was given twice daily and the blood level at 2 hrs after administration remains almost constant from day to day. Thus, there is no evidence of the accumulation of OFLX and PAE is suggested. The OFLX level in ear discharge was 42-80% of the blood level, so good transfer of this drug to middle ear exudate was demonstrated. Therefore, the effect on otitis media was related to the peak blood concentration of OFLX following oral administration, and OFLX given at the same dose was equally effective without increasing the number of administrations per day.

は じ め に

抗菌薬の開発はめざましく種々の菌に有効な薬剤が使用されている。この有効な抗菌薬

の、投与法からの検討も行われ、投与回数あるいは投与量によって、いかに有効な抗菌作用を得ることができるかという報告がされて

いる。キノロン剤、アミノ配糖体では post-antibiotic effect (PAE) を持つことより、1日1回投与法で充分細菌学的に効果を得るといわれている。すでに慢性中耳炎で ofloxacin (OFLX) の1日1回300mg投与で、通常の1回200mgを1日3回投与するよりも有効であることを報告した¹⁾。そこで今回は1回300mgを1日1回投与群と2回投与群について、有効性を比較検討したので報告する。

対象および方法

対象は1992年3月より1993年9月までに当科中耳炎外来を受診した耳漏のある慢性中耳炎患者34症例である。症例は22歳から63歳までで男性10例、女性24例であった。1回300mg 1日1回投与群(300mg 1回群)は16例、1回300mg 1日2回投与群(300mg 2回群)は18例であった。これらの症例について7日間投与後の臨床効果、細菌学的効果、有用性について検討した。また、当院中央検査室細菌学検査部で耳漏中より検出されたグラム陽性菌、グラム陰性菌についての有用性についても検討した。さらに1回300mg 1日2回投与群の投与2時間後の血中濃度を測定した。また300mg 1日1回投与群の1例で投与後2時間後の血中および耳漏中の濃度と2日目の投与直前と投与後2時間の血中および耳漏中の濃度を測定したので合わせて報告する。

結 果

1) 臨床効果

自覚症状で耳漏の消失は300mg 1回群では9例(56.3%)、300mg 2回群では10例(58.8%)であった。他覚症状については分泌量の消失は300mg 1回群では8例(50.0%)、300mg 2回群では8例(44.4%)であり、発赤の消失は300mg 1回群では9例(60.6%)、300mg 2回群では7例(38.9%)、腫脹の消失は300mg 1回群では8例(57.1%)、300mg 2回群では7例(43.8%)であった。自覚症状の耳漏以外の他覚症状では分泌物

量、発赤、腫脹いずれも300mg 1回群の方が消失率が高かったが、有意差はなかった。これらの臨床症状から判定した臨床効果では300mg 1回群では有効以上が11例(68.8%)、300mg 2回群で11例(61.1%)、300mg 1回群でより高率に臨床効果が認められたが有意差はなかった(Table 1)。

(): %					
投与群	著 効	有 効	やや有効	無 効	合 計
300 mg 1 日 1 回	6 (37.5)	5 (31.3)	2 (12.5)	3 (18.8)	16例
300 mg 1 日 2 回	5 (27.8)	6 (33.3)	4 (22.2)	3 (16.7)	18例

Table 1 Usefulness according to clinical efficacy

2) 細菌学的効果

OFLX 投与前後の細菌学的検査により検出された菌の有無の明らかな例について、投与後に菌の消失をみたものは300mg 1回群では8例(72.7%)、300mg 2回群では9例(56.3%)であった。消失率は300mg 1回群で高率に認められたが、両者に有意差はなかった(Table 2)。

(): %					
投与群	消 失	一部消失	交 代	不 変	不 明
300 mg 1 日 1 回	8 (72.7)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (9.1)	5
300 mg 1 日 2 回	9 (56.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	4 (25.0)	2

Table 2 Usefulness according to bacteriological efficacy

細菌別に消失率を比較すると *Staphylococcus aureus* は300mg 1回群では80.8%、300mg 2回群では66.7%であった。Coagulase negative *staphylococcus* (CNS) は300mg 1回群、300mg 2回群ともに100%であった。Corynebacterium については300mg 1回群については66.6%、300mg 2回群では100%であった。Pseudomonas aeruginosa では300mg 1回群では症例がなかったが、300mg 2回群では100%、Alcaligenes xylos-

oxydans も300mg 1回群の症例はなかったが、300mg 2回群で33.3%の消失率であった。(Table 3)

	300mg 1日1回			300mg 1日2回		
<i>S. aureus</i>	消失	8/10	80.0%	消失	6/9	66.7%
<i>C. N. S.</i>	消失	1/1	100.0%	消失	2/2	100.0%
<i>Corynebacterium</i>	消失	2/3	66.7%	消失	2/2	100.0%
<i>P. aeruginosa</i>	消失	—	—	消失	2/2	100.0%
<i>A. xylosoxydans</i>	消失	—	—	消失	1/3	33.3%

Table 3 Bacteriological eradication rates

3) 有用性

自・他覚症状、細菌の消失が投与後早期に認められた極めて有用例は300mg 1回群では5例(31.3%)、300mg 2回群では5例(27.8%)、投与後7日後に臨床症状・細菌学的効果が認められた有用な症例と極めて有用な例を合わせると300mg 1回群では16例(62.6%)、300mg 2回群では10例(55.6%)であった。この両者間には有意差はなかったが300mg 1回群でより高い有用性が認められた。

() : %					
投与群	極めて有用	有用	やや有用	有用なし	合計
300 mg 1日1回	5 (31.3)	5 (31.3)	3 (18.8)	3 (18.8)	16例
300 mg 1日2回	5 (27.8)	5 (27.8)	5 (27.8)	3 (16.7)	18例

Table 4 Usefulness of OFLX

以上臨床効果、細菌学的効果、有用性について300mg 1回群と300mg 2回群とに有意差はなかった。そこで重症例6例についてみると、300mg 2回群で*S. aureus* に対し感受性のなかった1例を除外し、300mg 1回群2例、300mg 2回群3例のいずれも有用性があり重症例についても両者間に差はなかった。

4) OFLX の血中および耳漏中移行濃度

1日1回300mg投与後2時間のOFLXの血中濃度は5.80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (両側慢性中耳炎症例)、2.97 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3.68 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。そのうち耳漏中への移行は4.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$

(81%) (左耳) 2.64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (46%) (右耳) 2.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (82%) 2.57 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (70%) と82~46%で平均70%が血中から耳漏へ移行していた。さらに1例では2日目に投与直前0.24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血中濃度で左耳は0.51 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と血中の2倍の濃度が残存し、前日の耳漏中濃度4.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の1%が耳漏中に残留していた。しかし右耳では24時間後の投与直前ではOFLXの残存はなかった。24時間後の投与後の血中濃度は5.24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で血中から耳漏への移行は各々1.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (30%)、2.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (38%)であった。なお、300mg 1回群、300mg 2回群ともに副作用はみられなかった。

考 察

感染症に対して薬剤を選択する場合、起炎菌に対して薬剤感受性の最も良いものを選ぶのが通例である。しかし臨床的な効果はその薬剤の体内動態、感染病巣への薬剤の移行、宿主の病態に関連する。今回の慢性中耳炎の症例は正常状態で中耳の局所に感染があるものであり、体内動態としてのPAEを検討するには適している。またキノロン剤は濃度依存性であり^{2)~5)}、さらにグラム陽性菌ではすべての抗菌剤に、またグラム陰性菌にはアミノ配糖体、キノロン剤にPAEが認められることよりOFLXについてPAEの検討を行った。今回300mgを1日1回と2回投与を行ってみたところ、両者間に有意の差は認められなかった。しかし1日1回の投与群ではより高率に有用性が認められた。

PAEをみる場合半減期の長い薬剤や組織内に残留しやすい薬剤については、組織内に残留する薬剤の作用とPAEとの区別がつきにくいと戸塚⁶⁾も述べている。しかし今回1日600mg分2で投与した血中濃度からみると、半減期の点や組織内残留の心配はなく純粋にPAEとしての効果を検討できたものと考えられる。また耳漏中への移行も良好であり、耳漏

中の残留についても問題はないといえる。しかし300mg 1回群と300mg 2回群で有効性に差がなかったのは、OFLXのPAEの有効性は最高血中濃度が関与しているため1日300mg 1回投与で十分な効果が得られるためであることが分かった。

ま と め

1日300mg 1回群と300mg 2回群について臨床効果、細菌学的効果、有用性を検討したが300mg 2回群より1回群でより高率に有用性がみられたが有意差はなかった。このことからOFLX 1日1回300mg投与で充分であり、最高血中濃度に依存したPAEであることが分かった。

参 考 文 献

1) 高山幹子, 石井哲夫: 慢性中耳炎に対す

るOFLXの1日1回投与法の検討. 耳鼻感染 10: 88-91, 1992,

2) 清水喜八郎, 戸塚恭一, 熊田徹平他: 感染症—抗生物質の新しい考え方. medicine 25: 1334-1349, 1988.

3) 清水喜八郎: 抗生物質の投与計画. 日本医師会雑誌 101: SK 49-SK 52, 1988.

4) 戸塚恭一, 長谷川裕美, 菊池賢他: フェルマコキネティック・パラメーターからの検討. 化学療法の領域 5: 1056-1062, 1989.

5) 清水喜八郎: 抗菌薬療法—最近の話題. JJSH 25: 311-313, 1990.

6) 戸塚恭一: 第42回日本感染症学会東日本地方部会総会. 第40回日本化学療法学会東日本支部総会 抄録集 pp. 51, 1993.

質 疑 応 答

質問 内藤雅夫 (名古屋市)

① ニューキノロン剤のPAEはグラム陽性球菌にもおよぶのでしょうか。

② OFLX 1回300mg 1日1回投与と1回200mg 1日1回投与では差があるのでしょうか。

応答 高山幹子 (東女医大)

① グラム陽性菌に対しては、すべてPAEが認められています。

グラム陰性菌に対しても、キノロン剤はPAEがあります。従ってS.aureusにもPAEはあります。

② 最高血中濃度から理論的には300mg 1回投与の方が有効と考えられます。

しかし、他科での結果では、有意差のある有効性ではないと報告されています。