

慢性化膿性中耳炎に対する OFLX 耳用液の使用経験

中村 昭彦 浅井 忠雄
島田 均 馬場 廣太郎

獨協医科大学耳鼻咽喉科学教室

USE OF OFLX OTIC SOLUTION FOR CHRONIC PURULENT OTITIS MEDIA

Akihiko Nakamura, Tadao Asai, Hitoshi Shimada, Kohtaro Baba.

Department of Otorhinolaryngology, Dokkyo University School of Medicine

We studied single administration of OFLX otic solution and its combined administration with oral antibiotics in patients with purulent otitis media. The subjects included 84 out-patients with chronic purulent otitis media who visited our department. OFLX otic solution alone was administered to 46 patients (18 males and 28 females), and OFLX otic solution was administered in combination with the oral administration of antibiotics in 38 patients (22 males and 16 females).

We checked volume and properties of the middle ear secretion, flare of the tympanic membrane, and mucous membrane of the tympanic cavity before and after the administration of OFLX. The administration of OFLX alone was very effective

in 19 patients (41.3%), effective in 12 (26.1%), slightly effective in 5 (10.9%), and ineffective in 10 (21.7%), while the combination administration of OFLX and antibiotics was very effective in 7 patients (18.4%), effective in 20 (52.7%), slightly effective in 4 (10.5%), and ineffective in 7 (18.4%). The effective rate (very effective and effective) was 67.4% in the OFLX administration group, while it was 71.1% in the combination group.

No side effects were observed. Bacteriological study showed that both administrative methods were effective in patients with MSSA, while both administrative methods were rather ineffective in patients with MRSA or fungus.

はじめに

Oflxacin (以下 OFLX) は、ニューキノロン系合成抗菌剤で、グラム陰性桿菌のみならず、グラム陽性球菌、*Bacteroides fragilis* を含む偏性嫌気性菌に対して強い抗菌力を有

することが知られている¹⁾²⁾。OFLX は経口剤がこれまでに広く使用されており、その良好な腸管吸収性や組織移行性、さらに耳鼻咽喉科をはじめ各科領域の感染症に対する有用性が報告されている³⁾。また OFLX には点眼

液・耳用液の外用薬もあり、耳用液は中耳・外耳化膿性疾患に有効で安全性も確認され、その有用性が評価されていることから広く使用されている⁴⁾。そこで今回我々も中耳化膿性疾患に対し retrospective に調査を行い、OFLX 耳用液の単独使用及び経口抗生剤との併用使用の効果・有用性・細菌学的検査結果と効果との関係などについて検討し報告する。

対象および方法

1) 対象

1993年1月から1994年4月までに当科外来を受診した慢性化膿性中耳炎患者84名が対象で、このうち OFLX 耳用液を単独使用したものは、男性18名・女性28名の合計46名、年齢は10歳から84歳まで平均51.8歳であった (Table 1)。また OFLX 耳用液とともに抗生剤の内服を併用したものは、男性22名・女性16名の38名で、年齢は6歳から72歳まで平均47.7歳であった。

	男	女	計	平均年齢
OFLX単独群	18名	28名	46名	51.8歳
内服併用群	22名	16名	38名	47.7歳
計	40名	44名	84名	

Table 1 Subjects

今回の検討において対象の選択は以下の条件をもって行った。

- ①中耳分泌物を伴う患者
- ②耳鏡所見、耳単純X線写真より慢性化膿性中耳炎と診断され、真珠腫性中耳炎でない患者
- ③OFLX 耳用液投与前にピリドンカルボン酸系抗菌剤が投与されていない患者
- ④ピリドンカルボン酸系抗菌剤にアレルギーの既往のない患者

2) 方法

前述の条件を満たした慢性化膿性中耳炎患

者に対し、0.3% OFLX 耳用液を1日2回、朝・夕に点耳しその後約10分耳浴させた。この療法を原則として1週間行った。併用薬は、内服薬併用群では抗生剤・消炎鎮痛剤等を使用した。抗生剤内服はニューキノロン系以外のものとした。

3) 検討事項

検討項目は、自覚症状・他覚所見・耳漏の細菌学的検査・聴力検査で、自覚症状としては耳漏・耳痛・耳閉感などを問診した。他覚的所見は中耳分泌物の量や性状、鼓膜・鼓室粘膜の発赤などで、中耳分泌物の量及び鼓膜・鼓室粘膜の発赤の程度により、高度(3点)・中等度(2点)・軽度(1点)・なし(0点)の4段階に分け点数化し、効果判定に用いた。

細菌学的検査は原則として OFLX 耳用液使用前に、中耳分泌物に対して行ったが OFLX 耳用液使用后、分泌物の量が増加したものは菌交代も考慮しさらに検査を行った。

聴力検査は薬剤投与前に行い、投与後聴力低下を患者自身が訴えたときのみさらに行った。

4) 副作用

全身・局所に副作用が疑われる所見がみられた場合、その種類、頻度、発現日、処置、転帰および試験薬剤との因果関係について調べた。

5) 効果判定

OFLX 耳用液投与前後に中耳分泌物量及び鼓膜・鼓室粘膜の発赤の程度を比較し、効果判定を行った (Table 2)。すなわち、OFLX 使用后、中耳分泌物が消失し、鼓膜・鼓室粘膜の発赤がなくなった症例を著効、中耳分泌物量と鼓膜・鼓室粘膜の発赤の合計点の改善が4点以上のものを有効、2点及び3点のものをやや有効、1点から-1点のものを無効とした。なお自覚症状の変化は効果判定の補助的なものとした。

臨床効果に副作用出現の有無・程度による

中耳分泌物量 : 多量(3点), 中等度(2点), 少量(1点), なし(0点)
 鼓膜・鼓室粘膜 : 高度(3点), 中等度(2点), 軽度(1点), なし(0点)
 の発赤

⇩

OFLX耳用液使用前後で、両項目の点数の合計点を比較

⇩

著効 : 中耳分泌物が消失し、鼓室・鼓膜の発赤がなくなったもの
 (薬剤投与後 0点)
 有効 : 4点以上改善
 やや有効 : 2点~3点改善
 無効 : 改善が1点以下

Table 2 Method of Effect Assessment

安全性を加えて総合判断を行い、極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用性なしの5段階に有用度を判定した。

結 果

1) 臨床効果・有用度

OFLX耳用液の投与条件を満たし、効果判定が可能であった症例は84例で、このうちOFLX耳用液単独使用例は46例、抗生剤内服の併用例は38例であった。

OFLX耳用液単独使用群では、著効が19例(41.3%)、有効が12例(26.1%)、やや有効5例(10.9%)、無効は10例(21.7%)であったのに対し、抗生剤内服併用例ではそれぞれ7例(18.4%)、20例(52.7%)、4例(10.5%)、7例(18.4%)であった(Table 3)。

	著効	有効	??有効	無効	有効率
OFLX耳用液 単独使用群 (46例)	19例 (41.3%)	12例 (26.1%)	5例 (10.9%)	10例 (21.7%)	(67.4%)
抗生剤内服 併用例 (38例)	7例 (18.4%)	20例 (52.7%)	4例 (10.5%)	7例 (18.4%)	(71.1%)

Table 3 Clinical effect

有効以上の有効率は、単独使用群で67.4%、内服併用例では71.1%であった。OFLX耳用液による副作用はとくに認めず、有用度は前

述の臨床効果と差はみられず、著効が極めて有用、有効が有用、やや有効がやや有用、無効が有用性なしと同等のものとなった。

2) 細菌学的検討

OFLX耳用液投与前の細菌学的検査にて起因を同定できた症例のうち、細菌が単独で検出されたものを対象に検討を行った。OFLX耳用液単独使用群は28例、抗生剤内服併用例は23例の計51例であった。単独使用群のうちMethicillin sensitive *S.aureus* (MSSA)は11例にみられ、このうち著効は6例(54.5%)、有効は3例(27.3%)、やや有効は2例(18.2%)と有効率は81.8%であった。Methicillin resistant *S.aureus* (MRSA)は3例にみられ、著効・有効はなく、3例ともすべて無効であった。他に *Pseudomonas aeruginosa*などが認められたが、それらの細菌と臨床効果との関係はTable 4のごとくである。

抗生剤内服併用例23例についてみると、MSSAは11例にみられ、このうち著効は4例(37.4%)、有効は6例(54.5%)、やや有効が1例(9.1%)と有効率は90.9%であった。一方MRSAは3例にみられたが、有効が1例にみられたものの、やや有効1例、無効1例と有効率33.3%であった。他の細菌と臨床効果との関係は同様にTable 4に示すごとくである。

さらに2種類以上の細菌が検出された症例は単独使用群6例、抗生剤内服併用例15例であった。単独使用群6例中著効は1例(16.7%)、有効はなし、やや有効2例(33.3%)、無効は3例(50.0%)であり、有効率は50.0%であった。抗生剤併用例15例についてみると著効は4例(26.7%)、有効は8例(53.3%)、やや有効3例(20.0%)、無効はなしで、有効率は80.0%であった。

3) 背景因子に関する検討

まず重症度について、すなわち重症例と中等度以下の症例との間のOFLX耳用液使用に

	OFLX単独使用群					抗生剤内服併用群				
	著効	有効	やや有効	無効	計	著効	有効	やや有効	無効	計
MSSA	6	3	2	0	11	4	6	1	0	11
MRSA	0	0	0	3	3	0	1	1	1	3
<i>S. epidermidis</i>	3	1	0	0	4	0	1	0	0	1
<i>S. pneumoniae</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>Corynebacterium</i>	2	0	0	1	3	0	1	0	1	2
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	2	0	2	0	4	0	0	4
<i>Enterobacter</i>	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0
<i>A. xylosoxydans</i>	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0
<i>Aspergillus</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Yeast like cells	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Table 4 Relationship between bacteriological study and clinical effect

による効果の差異について検討した (Table 5). 重症度の判定は中耳分泌物の量及び鼓膜・鼓室粘膜の発赤の程度により行い、前述の合計点数が7点以上のものを重症、6点以下のものを中等度以下とした。OFLX 耳用液単独使用群では46例中、重症例は34例で、このうち著効が13例 (38.2%), 有効が8例 (23.5%), やや有効4例 (11.8%), 無効が9例 (26.5%) と有効率は61.8%であった。重症度が中等度以下の症例12例ではそれぞれ6例 (50.0%), 4例 (33.3%), 1例 (8.3%),

1例 (8.3%) と有効率は83.3%であった。

抗生剤内服併用群38例中、重症例は32例で、このうち著効7例 (21.9%) 有効16例 (50.0%), やや有効2例 (6.2%), 無効7例 (21.9%) で有効率は71.9%であった。重症度が中等度以下の症例は6例で、それぞれ0例、4例 (66.7%), 2例 (33.3%), 0例で有効率は66.7%であった。OFLX 耳用液単独使用群で重症度が中等度以下のものに高い有効率が得られた。

次に抗生剤内服併用群において、内服抗生剤の種類と臨床効果との関係について調べた (Table 6)。第一・二・三代セフェム系、ペニシリン系、マクロライド系、テトラサイクリン系を併用薬として用いたが、内服薬と臨床効果との間に差異は認められなかった。

そこで今回の検討で治療無効であった17例 (OFLX 単独使用群10例および抗生剤内服併用7例) における検討をさらに行った (Table 7)。薬剤使用前での細菌検査では、MRSAを認めたものは4例で、アスペルギルスなどの真菌4例、MSSA・アスペルギルスをとも

		著効	有効	やや有効	無効	有効率
OFLX 単独 (46例)	重症例 (34例)	13例 (38.2%)	8例 (23.5%)	4例 (11.8%)	9例 (26.5%)	61.7%
	中等度以下 (12例)	6例 (50.0%)	4例 (33.3%)	1例 (8.3%)	1例 (8.3%)	83.3%
抗生剤 内服 併用 (38例)	重症例 (32例)	7例 (21.9%)	16例 (50.0%)	2例 (6.2%)	7例 (21.9%)	71.9%
	中等度以下 (6例)	0例 (0%)	4例 (66.7%)	2例 (33.3%)	0例 (0%)	66.7%

Table 5 Severity and clinical effect

	著効	有効	特効	無効
第一世代セフェム系	1	7	2	2
第二世代セフェム系	1	3	0	1
第三世代セフェム系	1	6	1	2
ペニシリン系	1	1	0	0
マクロライド系	1	0	0	1
テトラサイクリン系	2	3	1	1

Table 6 Study on internal use of antibiotics based on antibiotic guideline

に認めたものが1例, *Corynebacterium* 2例, *P. aeruginosa* 1例であった。MRSA は全6例中4例が無効, アスペルギルス等の真菌は複数菌感染を含め, 5症例認めたが5例とも無効であった。

考 察

化膿性中耳炎の治療法としては, 抗生剤の経口投与や点耳薬の使用が広く行われているが, 耳用液による局所療法の利点としては, 局所濃度が高くなり, MICの高い菌にも有効なことや, 全身的副作用が少ないことなどがあげられる⁵⁾。

OFLEX 耳用液はグラム陰性菌のみならず陽

	患者 (年齢・性)	重症度	起因菌	内服併用薬
1	50歳 F	重	M R S A	CFDN
2	20歳 F	重	不明	CCL
3	14歳 M	重	不明	なし
4	50歳 M	重	<i>S. pyogenes</i>	CCL
5	61歳 M	重	<i>Corynebacterium</i>	なし
6	45歳 F	重	<i>P. aeruginosa</i>	なし
7	66歳 F	重	不明	なし
8	52歳 F	重	M R S A	なし
9	56歳 F	中等度	<i>Corynebacterium</i> <i>S. epidermidis</i>	なし
10	36歳 F	重	<i>Aspergillus</i>	CTM
11	66歳 M	重	不明	MINO
12	46歳 F	重	<i>Corynebacterium</i> <i>Aspergillus</i>	なし
13	53歳 F	重	Yeast like cells	EM
14	51歳 F	重	M R S A	なし
15	61歳 F	重	<i>Corynebacterium</i>	なし
16	45歳 F	重	M R S A	なし
17	30歳 F	重	M S S A <i>Aspergillus</i>	CFTM-PI

Table 7 Study on ineffective cases

性菌に対しても強い抗菌力を示すが¹⁾²⁾、慢性化膿性中耳炎の起因菌として朴澤ら⁶⁾は *S. aureus* が49%, *S. epidermidis* が15%, *P. aeruginosa* が26%, 小山ら⁷⁾はそれぞれ26%, 20%, 31%と報告しており、これらの細菌に対し OFLX は強い感受性をもつ。OFLX 耳用液の臨床的効果については、これまでに河村ら⁸⁾や馬場ら⁹⁾がその有用性について報告しており、また耳毒性などの安全面や抗原性のないことも確認されている¹⁰⁾¹¹⁾。そこで今回慢性化膿性中耳炎に対し、局所療法として OFLX 耳用液の使用を試み、単独使用での有用度、内服薬併用での有用度、起因菌と効果との関係などについて検討してみた。

その結果 OFLX 耳用液の単独使用では67.4%, 抗生剤内服併用では71.1%の有効率を得た。この有効率はあまり高くないように思えるが、無効例のほとんどが MRSA や真菌による感染であったことを考慮すれば、十分効果のあるものと思われた (Table 4, 7)。Table 4 において OFLX に感受性のない MRSA や真菌を除いてみると、OFLX 耳用液単独使用群で有効率は72%, 内服併用群で88.9%になる。

重症度と臨床効果について検討すると、OFLX 単独使用にて重症度の低い症例に有効率が高く、重症例で効果の低い傾向がみられた。また重症例では抗生剤内服を併用した方が有効率が、10%よいとの結果を得た。

内服併用薬として、どの系統の抗生剤を使用するのが望ましいかを検討してみたが、症例数の少ないこともあり、抗生剤内服薬の種類による効果の違いを見いだすことはできなかった。

治療効果に最も影響を及ぼすものは起因菌の種類で、今回の検討において菌の同定が可能で、その菌が単菌感染であったものでは、*S. aureus* は全体で28例 (このうち MSSA が22例, MRSA が6例) であった。MSSA 22例

中19例で有効以上の効果が得られ、無効例はなかった。MRSA 6例では有効は1例のみでやや有効が1例、無効が4例と MRSA の治療の難しさを改めて知ることとなった。とくに OFLX 耳用液単独では MRSA が検出された3例はすべて無効であった。有効例1例では Minomycin を併用したもので、細菌検査での感受性もみられた。他のグラム陽性菌については耳用液単独でも内服薬併用でも十分な効果が得られた。

グラム陰性菌、特に *P. aeruginosa* については、OFLX 単独使用では、2例ともやや有効であったのに対し、内服薬併用では、4例とも有効との結果が得られ、*P. aeruginosa* に関して、内服薬の併用が望ましいと思われた。

今回の検討における無効例17例に対し、起因菌との関係を調べると起因菌の判定できた13例中8例に MRSA または真菌類がみられた。これらに対して OFLX は感受性をもたないばかりか、菌交代により増悪することもあり、薬剤使用前の十分な注意が必要である。なお OFLX 耳用液を使用した全86例では耳毒性や過敏症などの副作用はみられなかった。

以上のことより、OFLX 耳用液は慢性化膿性中耳炎に対し、有用な薬剤であるが、MRSA や真菌が疑われる症例ではまず細菌・真菌検査を行い、菌を同定したのち使用すべきであると思われた。

ま と め

- 1) 慢性化膿性中耳炎患者84名に対し OFLX 耳用液を使用した。単独使用は46名で、抗生剤内服併用は38名であった。
- 2) 有効率は OFLX 単独使用で67.4%, 抗生剤内服併用で71.1%であった。
- 3) 重症度と臨床効果との関係では、OFLX 単独使用で重症度が中等度以下の症例で有効率が高かった。
- 4) 細菌学的検討では、OFLX 耳用液の感受

性のある細菌に対しては効果は十分認められたが、MRSA や真菌類などに対しては効果は著しく低かった。

参 考 文 献

- 1) Sato K. et al : In vitro and in vivo activity of DL-82880, a new oxazime derivative. Antimicrob Agents Chemother 22 : 548-553, 19982.
- 2) 勝 正孝, 齊藤 篤 : 最近の抗菌薬 X VI ofloxacin. Jap J Antibiotics 39 : 889-904, 1986.
- 3) 河内正三, 藤巻 豊, 岩沢武彦, 他 : 化膿性中耳炎 (急性, 慢性の急性増悪, 慢性) に対する DL-8280 の薬効評価 - Pipemidic acid との二重盲検試験法による比較検討 -, 耳鼻 30 : 642-670, 1984.
- 4) 中村 一, 福島英行, 長谷部誠司, 他 : OFLX 耳用液の炎症性耳疾患への有用性. 耳鼻臨床 85 : 293-305, 1992.
- 5) 馬場駿吉, 小林武弘, 高坂知節, 他 : OFLX 耳用液の化膿性中耳炎に対する用量比較試験成績. 耳鼻 36 : 537-563, 1990.
- 6) 朴澤孝治, 湯浅 涼, 神林潤一 : 慢性中耳炎起因菌の最近の傾向と薬剤感受性 - ホスホマイシンを中心として -, 耳鼻臨床 77 : 8 ; 1687-1691, 1984.
- 7) 小山郁郎, 那須初好, 堀 陽, 伊藤裕之, 他 : 当院における慢性中耳炎からの起因菌について. 神奈川県総合リハビリテーションセンター紀要No.17 : 33-36, 1990.
- 8) 河村正三, 市川銀一郎, 上原紀夫, 他 : Ofloxacin 耳用液の化膿性中耳炎に対する早期第 II 相臨床試験成績, 耳鼻36 : 523-536, 1990.
- 9) 馬場駿吉, 小林武弘, 齊藤 滋, 他 : Ofloxacin 耳用液の慢性中耳炎及び慢性化膿性中耳炎急性増悪に対する二重盲検比較試験成績, 耳鼻36 : 564-589, 1990.
- 10) 昇 幸夫, 花牟礼豊, 松崎 勉, 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.
- 11) 高見光孝, 和賀井信彦, 服部浩之, 荒内龍夫 : 新合成抗菌剤 DL-8280 の抗原性に関する検討, 日化療会誌32, S-1 : 1171-1177, 1984.

質 疑 応 答

質問 野村隆彦 (愛知医大)

OFLX 単独治療群と OFLX および内服抗生剤併用群の比較で、内服抗生剤の治療上の意義は少なかったように思われるが演者の御意見は？

応答 中村昭彦 (獨協医科大学)

経過が長く耳漏の量が多い重症例に対しては、複数菌感染の可能性が考えられるため、内服薬併用が望ましい。