

## 慢性中耳炎に対するレヴォフロキサシンの臨症効果

酒井正喜 岸本 厚 森 淳

竹内 淳 西村 忠郎

藤田保健衛生大学第2病院耳鼻咽喉科学教室

森島 夏樹 早野 嘉晃

中津川市民病院

宇留間 善之 村山 誠

健康保険東濃病院

柴田 修宏 秋田 泰孝

ヨナハ総合病院

岸 龍彦

泰玄会病院

### Clinical Effect of Levofloxacin on Chronic Otitis Media

Masaki SAKAI, Atsushi KISHIMOTO, Jun MORI, Jun TAKEUCHI, Tadao NISHIMURA  
Department of Otolaryngology, Fujita Health University Second Hospital

Natsuki MORISHIMA, Yoshiaki HAYANO  
Nakatsugawa City Hospital

Yoshiyuki URUMA, Makoto MURAYAMA  
Tono Health Insurance Hospital

Nobuhiro SHIBATA, Yasutaka AKITA  
Yonaha General Hospital

Tatsuhiko KISHI  
Taigenkai Hospital

We administrated levofloxacin (LVFX) at a dose of 200mg three times daily to 40 patients with acute aggravation of moderate to severe chronic suppurative otitis media in order to assess its utility and safety. The antimicrobial activity, blood levels, tissue levels, and other relevant parameters were also investigated to obtain evidence supporting the utility of LVFX. LVFX was classified as markedly effective in 28 patients

(70%), moderately effective in 9 patients (22.5%), and slightly effective in 1 patient (2.5%), while 2 patients (5%) were unchanged. It was classified as very useful in 26 patients (65%), moderately useful in 11 patients (27.5%), slightly useful in 1 patient (2.5%), and not useful in 2 patients (5%). The utility rate (very useful plus moderately useful) was 92.5%. Although the MIC of LVFX for MRSA was as high as 6.25 to 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , this drug generally showed satisfactory antimicrobial activity against 2 strains of MSSA (MIC: 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ) and GPR (0.78 $\mu\text{g/ml}$ ). Satisfactory LVFX levels were achieved in the mucosa of the middle ear.

A slight increase in the GPT level and mild leukopenia were noted in 1 patient each. However, three were mild changes and no severe adverse reactions occurred.

These results indicate that LVFX (600mg/day) is useful for treating acute aggravation of moderate to severe chronic suppurative otitis media.

## I. はじめに

レボフロキサシン (以下 LVFX とす) はラセミ体であるオフロキサシン (以下 OFLX とす) の一方の光学異性体 L 体であり<sup>1)</sup>, 耳鼻咽喉科感染症に優れた有用性が認められている OFLX の約 2 倍の抗菌活性を有し, 当科領域感染症において良好な成績を示すことが報告されている<sup>2-4)</sup>.

今回我々は, 中等症以上の慢性化膿性中耳炎の急性増悪症に対し LVFX を 1 日 600mg (分 3) で投与しその有用性と安全性を検討した。さらに本剤の有用性評価の裏付けとして細菌感受性および, 血中濃度, 組織内濃度等についても検討した。

## II. 対象および方法

### 1. 対象

対象は, 平成 8 年 1 月より平成 8 年 8 月までに, 藤田保健衛生大学第 2 病院, 中津川市民病院, 健康保険東濃病院, ヨナハ総合病院, 泰玄会病院のそれぞれ耳鼻咽喉科を受診した慢性化膿性中耳炎患者のうち 16 歳以上で中等症以上のもの 40 例であり, 男性 25 例, 女性 15 例, 平均年齢は 56.7 歳であった。

### 2. 方法

薬剤は, LVFX 100mg 錠を使用し, 用法用

量としては LVFX 200mg を 1 日 3 回食後に経口投与した。投与期間は原則として 3 日以上, 14 日間を限度とした。

### 3. 観察および検討項目

投与開始時, 投与開始 3~4 日後, 投与開始 6~8 日後および投与終了時に以下の項目について検討した。検討項目は, 自覚症状として耳閉塞感を, 他覚所見として中耳粘膜の発赤, 中耳分泌物の量と性状について。細菌検査として細菌の分離, 同定および LVFX 感受性について。臨床検査としては可能なものに血液, 生化学的検査について検討し, 副作用, 偶発症についても観察を行った。

### 4. 評価

担当医は試験薬剤終了時に自覚症状, 他覚所見を総合し, 臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効, の 4 段階に判定した。また副作用および偶発症を観察し概括安全性を, 安全, ほぼ安全, 安全性に問題あり, 安全でない, の 4 段階に判定した。有用性は臨床効果と, 概括安全性を併せて判断し極めて有用, 有用, やや有用, 有用でない, の 4 段階に判定した。細菌学的効果については起炎菌の消長をもとに菌消失, 菌一部消失, 菌交代, 不変, の 4 段階に判定した。

### Ⅲ. 結 果

#### 1. 臨症効果, 概括安全性と有用性

臨床効果としては著効 28 例 70%, 有効 9 例 22.5%, やや有効 1 例 2.5%, 無効 2 例 5% であった。概括安全性は安全が 38 例 95%, ほぼ安全が 2 例 5% であった。ほぼ安全の 2 例は 1 例に白血球の軽度低下, 1 例に GPT の軽度上昇を認めたがいずれも軽度であり, その後の観察で正常化した。その他重篤な副作用は現われなかった。これらを勘案した有用性では極めて有用が 26 例 65%, 有用が 11 例 27.5%, やや有用が 1 例 2.5%, 有用でないが 2 例 5% であり極めて有用と有用を加えた有用率は 92.5% であった。

#### 2. 細菌学的効果

細菌学的効果としては菌消失が 37 例 92.5%, 菌交代が 1 例 2.5%, 不変が 2 例 5% であった。

#### 3. 検出菌の LVFX 感受性と細菌消失率 (Table 1)

検出された細菌は 51 株であり, 耳漏から

*Candida* の検出された 2 例を加えると 13 例に複数の菌が検出された。検出菌の内訳は *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) が 18 株と最多でそのうち 3 株が MRSA であった。ついで C.N.S. 9 株うち *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) 5 株で *Staphylococcus* 属が全体の半数以上を占めた。その他 *Corynebacterium* 属 7 株, *Streptococcus* 属 4 株, *Enterococcus faecalis* 3 株, *Pseudomonas* 属 3 株うち *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 2 株で, その他は表の如くであった。LVFX の感受性では検査の実施された 33 株についてみると, *P. aeruginosa* の 1 株が感受性 (-) であり, 今回の検討で検出率の高かった *Staphylococcus* 属, *Corynebacterium* 属では, 感受性がやや低下している傾向が見られた。その他の菌では LVFX はおおむね良好な感受性を維持していた。細菌消失率について見ると今回検出された細菌のうち MRSA 1 株, *P. aeruginosa* 1 株と, 菌交代にて出現した *Pseudomonas stutzeri* (*P. stutzeri*) 1 株が消失

Table 1 Sensibility and Disappearance Ratio of Isolated Bacterias

Isolated Bacteria	No.of Straines	Sensibility of LVFX						Disappearance Ratio (%)
		(3+)	(2+)	(+)	(+-)	(-)	Not Done	
<i>S.aureus</i> (MSSA)	15	9	1	2	0	0	3	15/15 (100)
<i>S.aureus</i> (MRSA)	3	0	0	2	0	0	1	2/3 (66.6)
<i>S.epidermidis</i>	5	1	1	2	0	0	1	5/5 (100)
C.N.S.	4	2	0	1	0	0	1	4/4 (100)
<i>S.pneumoniae</i>	2	0	0	0	0	0	2	2/2 (100)
<i>S.alpha haemolyt</i>	1	0	0	0	0	0	1	1/1 (100)
F group <i>Streptococcus</i>	1	0	0	0	0	0	1	1/1 (100)
<i>E.faecalis</i>	3	1	1	0	0	0	1	3/3 (100)
<i>Corynebacterium</i> spp.	7	1	2	2	0	0	2	7/7 (100)
<i>K.oxytoca</i>	1	0	0	0	0	0	1	1/1 (100)
<i>P.mirabillis</i>	2	1	0	0	0	0	1	2/2 (100)
<i>P.aeruginosa</i>	2	0	0	0	0	1	1	1/2 (50)
<i>P.stutzeri</i>	1	1	0	0	0	0	0	0/1 (0)
G.P.R.	2	0	0	0	0	0	2	2/2 (100)
G.N.R.	1	1	0	0	0	0	0	1/1 (100)
G.P.C.	1	0	0	0	0	0	1	1/1 (100)

しなかったが、その他の菌は消失した。

この結果から今回 LVFX を 600mg/day 投与したことが、感受性のやや劣る細菌に対しても良好な効果をもたらした、このことが消失率が高かった原因の1つと推測された。

#### 4. 検出菌の MIC (Table 2)

検出菌のうち MIC を測定し得た 5 株について表 2 に示した。MRSA では  $6.25\mu\text{g/ml}$ 、 $12.5\mu\text{g/ml}$  と MIC は高値をしめしたが、MSSA においては 2 株とも  $0.2\mu\text{g/ml}$ 、GPR では  $0.78\mu\text{g/ml}$  とおおむね良好な感受性を有していた。

Table 2 MIC of LVFX

Although the MIC of LVFX for MRSA was as high as  $6.25$  to  $12.5\mu\text{g/ml}$ , this drug generally showed satisfactory antimicrobial activity against 2 strains of MSSA (MIC :  $0.2\mu\text{g/ml}$ ) and GPR ( $0.78\mu\text{g/ml}$ ).

Isolated Bacteria	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Bacteriological effect
MRSA	6.25	No change
MRSA	12.5	Disappearance
MSSA	0.2	Disappearance
MSSA	0.2	Disappearance
G.P.R.	0.78	Disappearance

#### 5. LVFX の中耳組織移行 (Table 3)

協力の得られた 3 例について、LVFX の中耳組織移行を測定した。方法としては LVFX 200mg を単回経口投与し、その 1~3 時間後に採血と同時に中耳組織を採取し、SRL にて高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。症例 1 では組織内濃度は血中濃度の約 4 倍の  $5.16\mu\text{g/mg}$  と高い移行をしめした。また症例 3 では血中濃度の約 1.5 倍の移行が見られた。症例 2 では中耳組織では LVFX は検出域値以下であったがこれは手技的問題のほか内服から組織採取までの時間のばらつきによるものと考えられた。

Table 3 LVFX level

Satisfactory LVFX levels were achieved in the mucosa of the middle ear.

Case	LVFX levels in serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	LVFX levels in organs ( $\mu\text{g/g}$ )
1	1.30	5.16
2	0.41	(-)
3	0.18	0.25

## IV. 考 察

LVFX はラセミ体である OFLX の一方の光学異性体 L 体であり<sup>1)</sup>、耳鼻咽喉科感染症に優れた有用性が認められている OFLX の約 2 倍の抗菌活性を有し、当科領域において良好な組織移行を示すことが報告されている<sup>2,4)</sup>。しかし、OFLX は発売以来長年経過しやや感受性の低下した菌も出現してきており、これは OFLX の活性体である LVFX の細菌感受性にも直接影響していると考えられる。今回の検討でも検出菌の多くを占めた Staphyrococcus 属、Corynebacterium 属で LVFX の感受性の低下傾向が見られた。また症例によるばらつきはあるが LVFX 200mg 単回経口投与にて中耳粘膜への高い移行が確認され、これは馬場ら<sup>5)</sup>の結果とも同様の傾向を示した。MIC の測定では MRSA で  $12.5\mu\text{g/ml}$  と高値を示したものが細菌学的には消失しており、LVFX は  $0.4\sim 0.8\mu\text{g/ml}$  の濃度において *S. aureus* のバイオフィーム形成を阻害するとの報告を考慮すると、この結果にはニューキノロン系抗菌剤の sub-MIC での効果の関与が推測された。また一般にニューキノロン系抗菌剤は濃度依存的に作用することが知られており、一回の投与量を 200mg と高くしたことが感受性の低下した細菌にも有用であったものと考えた。これらのことが関係して今回ではこれまでの報告<sup>6)</sup>に比し

高い有効率を示したものと考えた。今回の結果から、感染症が中等症や重症と判断された場合、感受性の低下した細菌も考慮に入れると LVFX 600mg/day 投与は有用であると考えられた。

#### V. 総括

1. 中等症以上の慢性化膿性中耳炎急性増悪症 40 例に LVFX 600mg/day を投与しその有効性と安全性について検討した
2. 有効率 92.5%、有用率 92.5% と良好な結果を得た
3. 1 例に GPT の軽度上昇、1 例に白血球の軽度低下を認めたがいずれも軽度であり重篤な副作用は認めなかった
4. LVFX は中耳粘膜に対し良好な組織移行を示した
5. LVFX 600mg/day 投与は中等症以上の慢性化膿性中耳炎急性増悪症に有用であると考えた

#### VI. 参考文献

- 1) Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, and Furukawa M: Synthesis

and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 163-164, 1986

- 2) Atarashi S, Yokohama S, Yamazaki K, Sakano K, Imamura M, and Hayakawa I: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin and its fluoromethyl derivative. *Chem Pharm Bull* 35: 1886-1902, 1987
- 3) Une T, Fujimoto T, Sato K, and Osada Y: *In vitro* activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1336-1340, 1988
- 4) Fujimoto T and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity of DR-3355, the S-(-)-isomer of ofloxacin. *Chemotherapy* 36: 268-276, 1990
- 5) 馬場駿吉, 他: Levofloxacin (DR-3355) の耳鼻咽喉組織内移行性に関する研究, *Chemotherapy* 40 (S-3): 326-333, 1992
- 6) 石井哲夫, 他: Levofloxacin の中耳炎および外耳炎に対する第Ⅲ相一般臨床試験, *Chemotherapy* 40 (S-3): 334-351, 1992

#### 質疑応答

**質問** 内藤雅夫 (名古屋市)

大学病院と周辺の病院との間に治療成績に相違がみられたでしょうか。

**質問** 夜陣紘治 (広島大学)

高い有効性が得られた原因の 1 つとして、Biofilm の破壊作用も考えられるが、この点に関してコメントがあるか。

**応答** 酒井正喜 (藤田保健衛生大学)

有意差は不明だが大学病院より市中病院の方が有効率が高い印象があった。

**応答** 酒井正喜 (藤田保健衛生大学)

バイオフィームは、菌それぞれの MIC によるのではなく濃度によって破壊される可能性が考えられ、MIC の高い菌でもその sub MIC にて LVFX が何らかの効果を示している可能性を考えた。

(連絡先: 酒井正喜)

〒454 名古屋市巾川区尾頭橋 3-6-10

藤田保健衛生大学坂文種病院耳鼻咽喉科)