

慢性中耳炎に対するLevofloxacinの 投与別の有用性の検討

高山 幹子 河野 聖美 石井 哲夫

東京女子医科大学耳鼻咽喉科学教室

An Effective Administration Regimen of Levofloxacin for Chronic Otitis Media

Mikiko TAKAYAMA, Kiyomi KAWANO, Tetsuo ISHII

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

Antibiotic pharmacokinetic parameters are maximum blood concentration(C_{max}) and the time above minimum inhibitory concentration. Levofloxacin(LVFX), a quinolone, has a C_{max} and also has postantibiotic effect(PAE). In the present study, 31 patients with chronic otitis media were treated with LVFX using several dosing schedules to determine the most effective treatment regimen.

The patients were given LVFX according to one of three regimen: 400mg in 2 divided portions, 200 mg once a daily, or 200 mg in 2 divided portions. Treatment was continued for 7 days. The patients were observed on days 3 and 7 to evaluate clinical and bacteriological response to treatment and usefulness of the treatment regimens.

The clinical response rate was 81.8 % in the patients given 400 mg in two doses, 88.9% in those given 200 mg once daily, and 54.5 % in those given 200 mg in two doses. Bacteria were eradicated in 81.8%, 77.8%, and 54.5% of the patients given 400mg in two doses, 200 mg once daily, and 200 mg in two doses, respectively. Treatment was useful or markedly useful in 81.8 %, 77.8 %, and 54.5 % of patients in the three groups, respectively. The clearance rate for grampositive organism was highest in the 400 mg divided dose group, following by the 200 mg group, and finally by the 200 mg divided dose group. The LVFX was more effective when given at as much dose per treatment as possible whenever the total dose per day is same.

はじめに

多くの抗菌剤が開発され臨床に使用されている。これらのうち耳科領域の感染症には経口抗

菌薬が主な投与方法であるが、一般に経口抗菌薬の使用薬剤は、セフェム剤、キノロン剤、ペニシリン剤の順に多用されている。抗菌薬には濃

度依存性のものと時間依存性のものがあり各薬の特徴を理解した上での薬剤の選択, 投与法が必要である。

キノロン剤である Levofloxacin (LVFX) は濃度依存性の抗菌薬であるとともにアミノ配糖体と同様に postantibiotic effect (PAE) としての抗菌作用も有している。

以上のように濃度依存性と PAE を考慮して LVFX の有効な投与法を慢性中耳炎について検討したので報告した。

対象および方法

1994年8月から1997年7月までに東京女子医大附属病院耳鼻咽喉科において耳漏のある成人の慢性中耳炎31症例を対象とした。症例は男性6例, 女性25例で, 年齢は26歳から79歳の各年齢層にわたって。LVFXの投与法は1日の投与量が400mg分2(11例), 200mg分1(9例), 200mg分2(11例)の3群について行い, 投与期間は7日間までとし, 3日後と7日後に観察し評価した。評価は臨床効果, 細菌学的効果, 有用性について行った。なお細菌学的効果については東京女子医大病院中央検査部の細菌検査室での検出菌の有無により行った。さらに検出菌については, グラム陽性菌とグラム陰性菌の両者の投与1週間後での消失について検討した。

結 果

1) 臨床効果

400mg分2, 200mg分1, 200mg分2の各々について著効・有効を合わせた有効以上は, それぞれ81.8%, 88.9%, 54.5%であった。このうち著効例は400mg分2の45.4%のみであった (Table 1)。

2) 細菌学的効果

耳漏中の菌が消失したものは400mg分2では(81.8%), 200mg分1では(77.8%), 200mg分2では(54.5%)という結果を得た。なお菌交代は認められなかった。(Table 2)

3) 有用性

	著効	有効	やや有効	無効	計
400mg分2	5例 (45.5%)	4例 (36.3%)	1例 (9.1%)	1例 (9.1%)	11例
200mg分1	0	8例 (88.9%)	0	1例 (11.1%)	9例
200mg分2	0	6例 (54.5%)	2例 (18.2%)	3例 (27.3%)	11例

Table 1 Usefulness according to efficacy

	消 失	不 変	計
400mg分2	9例 (81.8%)	2例 (18.2%)	11例
200mg分1	7例 (77.8%)	2例 (22.2%)	9例
200mg分2	6例 (54.5%)	5例 (45.5%)	11例

Table 2 Usefulness according to bacteriological efficacy

	極めて有用	有 用	やや有用	有用性なし	計
400mg分2	5例 (45.5%)	4例 (36.3%)	1例 (9.1%)	1例 (9.1%)	11例
200mg分1	0	7例 (77.8%)	2例 (22.2%)	0	9例
200mg分2	0	6例 (54.5%)	3例 (27.3%)	2例 (18.2%)	11例

Table 3 Usefulness of LVFX

菌 名	400mg分2			200mg分1			200mg分2		
	感染数	消失数	消失率	感染数	消失数	消失率	感染数	消失数	消失率
グラム陽性菌									
<i>S.aureus</i>	7	6	85.7%	5	4	80.0%	4	1	25.0%
C. N. S	3	3	100.0%	1	1	100.0%	2	1	50.0%
<i>Corynebacterium</i>	1	1	100.0%	2	2	100.0%			
グラム陽性桿菌	3	3	100.0%	3	1	33.3%	1	1	100.0%
<i>H.influenzae</i>	1	1	100.0%						
グラム陰性菌									
<i>P.aeruginosa</i>	2	1	50.0%	1	1	100.0%	2	1	50.0%
<i>E.aerogenes</i>				1	1	100.0%			
<i>Acometpnacter</i>				1	1	100.0%			
<i>A.xylosoxydans</i>	1	0	0.0%				1	0	0.0%
グラム陰性桿菌				1	0	0.0%			
グラム陰性桿菌				1	1	100.0%	2	1	50.0%

Table 4 Bacteriological eradication rates for gram positive and negative bacteria

耳漏が消失し乾燥耳となった有用性については, 極めて有用・有用を合わせた有用以上は400mg分2では81.8%, 200mg分1では77.8%, 200mg分2では54.5%であり, 有用性に関しても極めて有用であったものは400mg分

2であった。(Table 3)

以上臨床効果, 細菌学的効果, 有用性のいずれにおいても 400mg 分2, 200mg 分1, 200mg 分2では有意差はないものの 400mg 分2, 200mg 分1, 200mg 分2の順で有効, 菌消失, 有用性が高かった. なおいずれの投与方法においても副作用はみられなかった. また今回の細菌別効果はグラム陽性菌では 400mg 分2, 200mg 分1, 200mg 分2の順で高い菌の消失率を認めている. さらにグラム陰性菌についても同様の傾向が見られた (Table 4).

考 察

感染症に対する治療は起炎菌に対する有効な抗菌剤の使用にある. 従来の抗菌剤の有効性¹⁾は一つは体内動態による選択, つまり組織内の濃度が MIC 以上であること=用量(濃度)依存性, 他の一つは抗菌活性の特徴からの選択つまり殺菌に要する時間=時間依存性の2つがあり, 各々の抗菌薬によりこれらの特性を考慮した上での抗菌薬の使用が重要である.

実際にはペニシリン系, セフェム系は時間依存型薬剤であり, キノロン系, アミノグリコシド系は濃度依存型薬剤である. つまりペニシリン系, セフェム系は MIC を超えている時間が重要で頻回の投与が必要となる. これに対しキノロン系, アミノグリコシド系は最高血中濃度が重要であり, 1回の投与量を多くすることが有用な投与方法であるとされている²⁾⁻⁴⁾. この1回の投与量を多くする方法は, 抗菌薬が短時間細菌と接触した後に持続する増殖抑制効果で, 好中球などの組織の防御因子が働く MIC 以下の濃度 (subMIC) による効果でないものを postantibiotic effect (PAE) と定義されている. また, PAE は薬剤の濃度, 接触時間に依存して延長する傾向を示す.

細菌の側から見た PAE は, グラム陽性菌に対してはほとんどすべての抗菌薬に存在する. グラム陰性菌に対しては, アミノグリコシド系やテトラサイクリン系などの蛋白合成阻害薬や

キノロン系の薬剤などの核酸合成阻害薬には存在するがカルバペネム系薬剤以外のβ-ラクタム薬の多くには存在しない. さらに宿主の感染防御の状態により PAE が異なる. つまり白血球数に依存して PAE の延長が認められる.

以上の薬物動態により慢性中耳炎に対してキノロン系薬剤である LVFX を投与して PAE を検討した.

1992年にキノロン系薬剤である OFLX の経口投与によって 600mg 分3の群と 300mg 分1の群とを比較し, 臨床効果, 細菌学的効果, 有用性ともに 300mg 1日1回投与方法が 600mg 分3の群より有効であることを報告した⁵⁾. 今回は同じキノロン系薬剤である LVFX について 400mg 分2, 200mg 分1, 200mg 分2の3群つまり1回量を 200mg で1日2回と1回投与群と 100mg を1日2回投与した群での有用性について検討した. 臨床効果については 200mg を2回量として投与した群では 81.8%で, 200mg を1回量として投与した群の 88.9%の方が有効率は高かったが, 前者では著効例が 45.5%もの高率に認められたことより, キノロン系が濃度依存性であることを示している. さらに 200mg を1日1回投与した群の有効率が 88.9%であるのに対し 100mg を1日2回投与した群が 54.5%であったことは, PAE のある薬剤は1日の投与量が同じであれば1回量を増量して投与した方がより有効であることを示している. さらに細菌学的効果においても菌の消失が 400mg 分2では 81.8%と最も高率で次いで 200mg 分1が 77.8%, 200mg 分2では 54.5%と LVFX の濃度依存性に加えて, PAE の存在を示している. 有用性に関しても同様の結果を得た. この投与方法は米国における LVFX の添付文書中の承認内容からも知ることができる. つまり耳鼻咽喉科領域では急性副鼻腔炎では 500mg を1日1回の投与が承認されている. この場合は注射剤も含まれているが副作用は下痢 1.2%, 嘔気 1.2%などで全体で 6.2%である.

しかし今回の投与法では副作用はなかった。

また今回の細菌別効果はグラム陽性菌では400mg分2, 200mg分1で高い菌の消失率を認め、グラム陰性菌についても同様の傾向が見られた。

ま と め

LVFXのPAEを考慮した有効な投与法を1日400mg分2, 200mg分1, 200mg分2について慢性中耳炎で検討した結果

- 1) 臨床効果, 細菌学的効果, 有用性について400mg分2が最も有効であり, ついで200mg分1が有効であった。これはLVFXのPAEと濃度依存性を考慮した有効な投与法であるといえる。
- 2) グラム陽性菌の消失率は400mg分2, 200mg分1, 200mg分2の順に高かった。

- 3) LVFXの投与法は1日投与量が同じ場合可能な限り1回量を多くする投与法が有用であった。

参 考 文 献

- 1) 戸塚恭一: 抗菌薬療法 抗菌薬の使い方, 日本医師会誌, 110: 36~39, 1993
- 2) 戸塚恭一: PAE-体内動態から-, 化学療法の領域, 10: 451~456, 1994
- 3) 清水喜八郎: 抗菌薬療法-最近の話題, JJSHP, 26: 311~313, 1990
- 4) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬のPAEと投与法, 総合臨床, 37: 2187~2190, 1998
- 5) 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

質 疑 応 答

質問 鈴木賢二 (名市大)

血中濃度, 組織内濃度について検討されていたら教えて下さい。LVFX投与症例の投与量の選択方法につき御教示下さい。

応答 高山幹子 (東女医大)

組織移行は100mg投与で1mg移行します。耳漏への移行も症例により差はありますがMICを充分上まわる量が移行しています。症例の選択は封筒方式で行っていますので, 問題ないと考えます。

質問 市川銀一郎 (順天堂大学)

1. 重症度の問題は,
2. 効果判定はいつ行っているか,

応答 高山幹子 (東女医大)

1. 重症のものに関しても400mg分の2で1回量を多くしたもの, さらにトータル量を多くしたものがよく効く。
2. 投与7日後です。

質問 湯田厚司 (三重大学)

重症例に対してLVFX400mgを分1で投与

する方法は, PAE効果からより有用になると予想されるか。

応答 高山幹子 (東女医大)

400mg分1の投与量は, 重症例の投与法としては興味ある方法です。しかし基本的な投与量からして今回は行いませんでした。外国での投与量も参考にはなると思います。

質問 市川銀一郎 (順天堂大学)

重症度と投与量との関係は

応答 高山幹子 (東女医大)

重症例については, 各3群ともほぼ同じ症例ずつになっています。重症例でも400mg分2, 200mg分1では有効でした。

連絡先: 高山幹子

〒162-0054 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学耳鼻咽喉科

TEL 03-3353-8111 FAX 03-5269-7351