薬 物

注射用リラシリン（SB-PC）の慢性化膿性中耳炎に
対する局所的応用に関する検討

し みず ゆうすけ ふじたに てつぞう い の ぐち しゆん ふくつし のりひこ くば た よういちろう
志水 雄輔・藤谷 哲造・井之口 順・福辻 範彦・窪田洋一郎*1

くも い たけ お みなと がわ とおる
雲 井 健 雄・湊 川 徹*2

こば やし たか よし
小 林 孝 良*3

たに ぐち さと み かわ むら りよう
谷 口 郷 美・川 村 諒*4

つじ かづ え
辻 一 江*5

なか がわ いわお
中 川 巖*6

とり やま かず きよ
鳥 山 一 清*7

I 緒 言

耳鼻咽喉科領域の感染症においても、その病巣局所から起炎菌を釣菌し、その同定と共に感受性検査を行い適当な薬剤を使用することが重要であることはもちろんである。しかし抗生物質の普及とその乱用により薬剤耐性の問題、更には菌交代現象の問題が大きくクローズアップされてきた。本科領域の最も多い慢性炎症の一つである慢性化膿性中耳炎においても、現在最大の問題は耐性ブドウ球菌および二次感染としての緑膿菌、変型菌感染などのグラム陰性桿菌感染症であろう。

Topical Use of 5% sulbenicillin for Chronic Suppurative Otitis Media —It's Clinical in 72 case—

Yusuke Shimizu, Tetsuzo Fujitani and Jun Inoguchi, Norihiko Fukutsuji and Yoichiro Kubota

Takeo Kumoi and Toru Minatogawa

Takayoshi Kobayashi

Satomi Taniguchi and Ryo Kawamura

Kazue Tuji

Iwao Nakagawa

Kazukiyo Toriyama

*1 神戸大学耳鼻咽喉科学教室（主任 服部 浩教授）

*2 兵庫医科大学耳鼻咽喉科学教室

*3 緒方耳鼻咽喉科

*4 神戸中央市民病院耳鼻咽喉科

*5 甲南病院耳鼻咽喉科

*6 三菱神戸病院耳鼻咽喉科

*7 川崎病院耳鼻咽喉科

慢性中耳炎の保存的治療を目的として以前より各種抗生物質の全身および局所使用が報告されている。その中、特に局所投与では上記細菌を目的として、各種の抗菌性物質が使用されているが、ペニシリンの局所使用については、手術時を除いて少い。この理由は抗菌性物質使用による耐性ブドウ球菌症の増加と、脚光をあげた薬剤アレルギーの発現によると考えられる。

この中、特にブドウ球菌のもつ Penicillinase に対する Penicillinase 抵抗性 Penicillin の出現が待たれた。その後 fermentation で得た 6-amino-penicillanic acid を基本として合成の aminobenzyl penicillin (AB-PC) 更には, carbenicillin (CB-PC) が発表された。これらは、グラム陰性桿菌に抗菌力を示すが Penicillinase 抵抗性は少ない。我々は、最近、化学構造上 ampicillin (AB-PC) および carbenicillin (CB-PC) と類似し、AB-PC の amino 基, CB-PC の carboxyl基が, sulfo 基に置換された合成ペニシリンで抗菌スペクトラムは、AB-PC と類似し、しかも CB-PC と同様に緑膿菌および変形菌に抗菌力を有し、更には、PC-G 耐性ブドウ球菌の産生する Penicillinase に比較的安定と言われる sulbenicillin (SB-PC) が、本邦で開発され、その製剤である、注射用リラシリンを武田薬品工業より供与された。

今回は本剤を慢性中耳炎患者の局所に、溶液として使用して、その基礎的、臨床的效果を検討したので、成績を報告する。

表 1

II 使用薬剤について

前記の如くリラシリンは、6-aminopenicillanic acid 誘導体の研究の結果開発された広範囲抗菌スペクトルをもつ合成ペニシリン、スルベニシリンナトリウムで、耐性ブドウ球菌の他に、緑膿菌、変形菌などのグラム陰性菌に広く抗菌力を示すと言われ、注射用として1バイアル中にスルベニシリンナトリウム1g(力価)、

2g(力価)および5g(力価)を含有する3種類の製剤があり、白色～淡黄色の粉末で、作用は殺菌的で、最小発育阻止濃度でも殺菌作用を示す。また本剤は化学的に比較的安定で、リラシリン5%溶液は、室温に保存すれば3日、冷所に保存すれば7日後まで、残存力価は、ほとんど変化せず、安定であると言われている。

III 治療対象

前記の治療施設で1973年2月より Pilot study を行なった後、5月より11月迄に加療した外来患者中で中耳炎が証明した慢性化膿性中耳炎および、中耳炎術後感染症72例を対象とし

た、本剤局所使用前に皮内テストにより、ペニシリンアレルギーの有無を調査し、陽性者は除外した。

IV 投与 方 法

注射用リラシリン1g(力価)を注射用蒸溜

水20mlに溶解した5%溶液を1回0.5～1ml

宛10分間局所使用した。なお、本剤使用中は、他の抗菌性物質の全身投与回数は、1日1〜2回とし、医師もしくは患者自身により投与された。または局所投与は、全く行なっていない。

V 菌の検出および感受性検査

初回りリシリン5%溶液局所使用前に採取した耳漏より、細菌学的に菌種同定および薬剤に対する感受性テストを行い、その最小発育阻止濃度を測定した。またリシリン局所使用後10日しても耳漏があるものは菌交代現象を疑って再度検査を行った。

VI 治療効果と判定基準

慢性化膿性中耳炎に対する5%リシリン溶液の局所使用の治療効果判定の基準は、1週間以内に、耳漏が消失し、鼓室が乾燥し、耳漏の菌培養陰性、肉芽組織の消退治癒したことが、他覚的に証明されたものを著効とし、耳漏が減少し、鼓室は軽度に湿潤しているが、発赤、腫脹が消失し、耳漏中の細菌が消失して自覚的にも症状が改善されたものを有効、その他に、無効および、悪化の4段階を設定し、主として他覚的に判定した。

VII 治療成績

1973年5月より、11月迄に加療した72例の年令、性別分布は、表2の如くで、男45例、女27例で、20才代24例、30才代21例で症例中最も多い。

(36.8%)で、変形菌12株、緑膿菌10株、大腸菌8株が含まれている。これら分離菌株の中、黄色ブドウ球菌18株、

表2 年令・性別分布

年令(才)	男	女	計
0〜10		1	1
11〜20	4	2	6
21〜30	18	6	24
31〜40	11	10	21
41〜50	6	4	10
51〜60	2	3	5
61〜70	3	1	4
71〜80	1		1
計	45	27	72

これらの症例より、10%ブドウ糖加ワイスラーの血液寒天培地を用いて耳漏中の細菌を分離培養し、起炎菌を同定した結果は表3に示す如くである。72症例より分離された細菌は、114株で、グラム陽性球菌が最も多く、47株(41.2%)の中、ブドウ球菌は44株で、その大部分を占めている。一方グラム陰性桿菌は、42株

表3 病巣より検出された細菌(114株)

菌名	株数
Staphylococcus aureus	29
Staphylococcus epidermidis	15
α-Streptococcus	1
β-Streptococcus	2
Corynebacterium	12
Clostridium	1
Micrococcus	1
Neisseria	1
E. coli	8
Enterobacterium	2
Klebsiella	1
Proteus	12
Providencia	7
Morganella	1
Alkaligenes	1
Pseudomonas	10
Gram-positive bacteria	1
Gram-negative bacteria	1
Candida	6
糸状菌	2

表 4 Sensitivity Distribution of Clinical Isolates.
a) Staphylococcus aureus (18 strain)

antibioticus \ mcg/ml	≤0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	≥1600
SB-PC		1	2	6	2							7
CB-PC	1		2	7								7
AB-PC	5	5		1								7
GM	3	4	2	2						2	3	2

b) Staphylococcus epidermidis (8 strain)

antibioticus \ mcg/ml	≤0.98	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	≥1600
SB-PC		1	4			2						1
CB-PC		1	2	3	1							1
AB-PC	6	1										1
GM	5		1		1						1	

c) Genus Pseudomomas (5 strain)

antibioticus \ mcg/ml	≤0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	≥1600
SB-PC				1	1		2		1			
CB-PC					2		2				1	
AB-PC					1	1						3
GM		2				1	1			1		

表皮ブドウ球菌 8 株，および緑膿菌 5 株の計31 株を対象として，その最小発育阻止濃度，(MIC) を，日本化学療法学会の指定基準に，従って，リラシリンと共に CB-PC, AB-PC, および GM について測定した。

その結果は，表 4 に示す如くである。黄色ブドウ球菌に対するリラシリンの MIC は，CB-PC のそれと全く類似した成績を示す。この関係は，表皮ブドウ球菌においても同様で，前者では，MIC が 6.25mcg/ml にピークをもち，後者では，3.13～6.25mcg/ml にピークをもつ，緑膿菌群では，リラシリン，CB-PC は，ほぼ同様の MIC 値を示すが，AB-PC は，これらより高値を示し，GM は，これらよりやや低値を示す。

5 %リラシリン局所使用時の，総合治療効果の成績を，表 5 に示す。毎日通院せしめ局所お

よび外耳道を清掃しつつ本剤を使用したもの，すなわち医師により，毎日 1 回局所使用された症例は72例中44例で，著効15例，有効16例，無効13例で，有効率31/44 (70.5%) である。

毎日通院できなかった症例は，28例で，患者自身に，本剤を渡して，スポイドにより，局所に使用させた症例である。すなわち，来院日以外は，局所および外耳道の使用前後の清掃は行なわず，多くは，朝夕 1 日 2 回使用させている。28例のうちの，その成績は，著効 7 例，有効11例，無効 4 例，悪化 1 例で，不明 5 例（7 日までに来院しないため効果判定できなかった例）で，18/23 (78.3%) の有効率であった。

起炎菌に対するリラシリンの MIC と，総合効果の関係をみると，表 6 に示すごとく，6.25mcg/ml 以下と 100mcg/ml 以上の効果は，12.5～50mcg/ml の効果よりよい傾向にあ

表 5 SB-PC の総合治療効果

患者の区別	総 合 効 果				例数	有効率(%)
	著効	有効	無効	悪化		
毎日通院させた例	15	16	13		44	31/44 70.5
毎日通院できなかった例*	7	11	4	1	23	18/23 78.3

*毎日通院できなかった症例28例中7日以内に効果判定できなかった3例は除いた。

表 6 MIC と総合効果との関係

MIC			≤0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	≥1600
効 果	著効	18	1	1	3	4	2	1	2		1			3
	有効	16		1	3	4	1	2	2	1	1			1
	無効	11				1	2	3	2					3
	悪化													
例 数		45	1	2	6	9	5	6	6	1	2	0	0	7
有効率%		34/45 75.6	100	100	100	88.9	60.0	50.0	66.7	100	100	0	0	57.1

った。これは、今回用いた薬液濃度が 50000 mcg/ml と、起炎菌の MIC に比較して、はるかに高濃度であることを考慮すると MIC による効果の差とは、考えがたく、むしろ局所注入療法という投与形式に起因するためであろうと思われる。すなわち、局所注入療法においては、ただ薬液注入のみならず、物理的に、ポリツツェルで外耳道に加圧するとか、経耳管通気を行なうとかして、薬液を十分炎症局所に広く作用させたかどうかによる違いが、効果に影響するものと考えられる。

検出起炎菌別にみた、5%リラシリン局所使用の治療効果を、67例を対象に行なった成績を、表7に示す。グラム陽性菌群では、73.9%，グラム陰性菌では、86.7%，混合感染群では、66.5%となる。これによると、黄色ブドウ球菌に対する効果は、期待したより悪いが、一方グラム陰性桿菌に対する効果は、予想したよりよかった。すなわち本剤の、5%溶液の局所使用は、緑膿菌、変形菌などの従来加療に困っていた菌属に対して有効である。

表8は、5%リラシリン局所使用による副作用を、一括表示したものである。副作用は、9例(12.5%)にみられ、外耳の発赤、皮膚炎、痒感など、局所的な症状のみであり、全身的なものはなかった。その発現時期は、およそ使用1週目ごろであった。

また、副作用の発現したものは、毎日通院できずに、患者自身が局所に注入していた群にのみ発生して、毎日通院した群には、1例もなかったことから、このような局所投与は、外耳道鼓室の清掃などを、毎日しながら、薬液を注入することが大切であることを示唆している。

なお、本実験に先立って行われた pilot study において、20%リラシリン溶液を、慢性中耳炎の、局所に使用した場合の副作用は、25例中17例(68.0%)にみられ、5%リラシリン溶液使用時の如き副作用が発現した。この中、全身に薬疹を生じたものが、1例あり、本例は、投与前ペニシリン皮内テストを、行なって居らず、発疹発現後の皮内テストは、強陽性であり、本剤使用にあたっては、皮内テストが、必

表 7 検出菌別にみた治療効果

検 出 菌		総 合 効 果				例数	有効率(%)	
		著効	有効	無効	悪化			
グラム陽性菌	Staph. aureus	5	3	6		14	8/14	57.1
	Staph. epider.	1	4			5	5/5	100.0
	Streptococcus	1				1	1/1	100.0
	Corynebact.	1	2			3	3/3	100.0
小 計		8	9	6		23	17/23	73.9
グラム陰性菌	E. coli	1	1			2	2/2	100.0
	Proteus		3	1		4	3/4	75.0
	providencia	1	1			2	2/2	100.0
	Pseudomonas	4	1			5	5/5	100.0
	Alcaligenes				1	1	0/1	0.0
	菌種不明		1			1	1/1	100.0
小 計		6	7	2		15	13/15	86.7
混 合 感 染		8	11	9	1	29	19/29	66.5
総 計		22	27	17	1	67	49/67	73.1

毎日通院できなかった症例のうちで7日以内に効果判定をしていない5例は除いた。

表 8 副作用一覧表

No.	副 作 用 名	発現時期	処 置	発 現 後 消えたか	投与中止 の有無
1	軽度外耳皮フ炎，外耳皮フ癢痒感	5 日目	リンデロンVG クリーム塗布	10日目	無
2	鼓室岬の発赤	4 日目	なし，自然消退	1 週間	無
3	外耳炎症，鼓室発赤	7 日目	ダーゼン投与	20日目	無
4	外耳皮フ炎，耳痛	3 日目	リンデロン軟膏塗布中止により消失	14日目	有
5	薄灰白寒天状の苔が鼓室に附着 外耳の発赤	14日目 7 日目	リンデロンVG クリーム塗布	21日目	無
6	癢痒感	14日目	プレデックス投与	3 日目	無
7	癢痒感 耳 痛	12日目 10日目	コリマイ点耳	3 日目 6 日目	無
8	外耳道充血・腫脹疼痛，外耳道， 耳入口部，耳介に湿疹	30日目	なし	12日目	無
9	癢痒感	28日目	清拭	1 週間	無
合 計		副作用発現例数 9 例 9/72（12.5%）			

要であることを痛感させる。

VIII 考按および結語

耳鼻咽喉科領域の炎症の特長は頭蓋形成骨の含気蜂窩に発生する炎症が多く、このため蜂窩の粘膜の腫脹は中耳または鼻腔への自然路を狭小化また閉鎖し、一方その骨膜は mucoperiostium のため骨に炎症が波及し、炎症が慢性化して、慢性化し易い病理解剖学的特色を有している。

またその起炎菌の推移も抗菌性物質発現以前の連鎖球菌優性より、耐性ブ球菌が主体と変遷している。慢性中耳炎における起炎菌でもその主体はその約半数が、ブ球菌により、また他の半分の中大多数は変形菌、緑膿菌、大腸菌により占められている。すなわち慢性中耳炎の起炎菌からして、その保存的な治療を行う場合には、これらの主要菌に作用する抗菌性物質を使用しなければならない。今回の我々の成績ではグラム陽性球菌48株中44株がブ球菌で、グラム陰性桿菌34株中変形菌12株、緑膿菌10株で全グラム陰性桿菌の2/3を占めている。したがって、これら起炎菌株より本疾患の化学療法には、これらに対してできるだけ種類の薬剤で治療しえる薬剤を使用するのが最も便利であろう。耐性ブ球菌に対する薬剤はかなり多いが、緑膿菌、変形菌に対する薬剤は、比較的少く、アミノ配糖体系の GM, ポリミキシン系のコリスチンおよびポリミキシンBなどがある。一方グラム陽性菌、陰性菌に開発された合成ペニシリンの一つである AB-PC には抗緑膿菌作用はないが、今回供試したりラシリン(SB-PC)は、CB-PC と同様緑膿菌変型菌にも効果のある広範囲なペニシリンであり、更に、耐性ブドウ球菌の産生する β -lactamase には、AB-PC, CB-PC より安定である。従って今回慢性中耳炎症例に対して本剤を使用した。

慢性中耳炎の保存的加療にあたって、抗菌性物質の使用は全身的に内服または注射による投与法と、局所に溶液として使用する場合がある。本川によれば慢性中耳炎患者にペニシリンを投与した場合の局所耳漏中および血中濃度を急性中耳炎のそれと比較している。その成績は血中濃度 10:5 ~0.5 の割に局所耳漏中にペニシリンが見られ、急性中耳炎の方が慢性中耳炎よりも高濃度に見られるという。この原因には炎症の強さの差、また Barrier の差などが考えられる。そこで慢性炎症の場合には直接炎症の局所に薬剤を使用させる局所注入法が重要となる。局所使用の利点は簡単に行え、局所に高濃度に作用させることであろう。また抗菌性物質の全身投与では in vitro と in vivo の成績が必ずしも一致しないことが問題となるが、局所では理論的には比較的 in vitro の値が in vivo で使用する場合にそのまま信用できる点にある。しかし一方抗菌性物質の多くは炎症肉芽などから吸収されないから炎症局所の表在性菌に対する作用のみである点は全身投与より劣る。

本剤の局所使用の濃度は 50000mcg/ml もの高濃度であったため MIC が比較的高くても、濃度により充分おぎなえるため、特に緑膿菌に対しては優秀な結果を示した。CB-PC との MIC の比較では非常に類似した値を得た。しかしリラシリン5%溶液は、有効性の点においては、十分満足できるものであるが、その使用方法には、注意を要する。すなわち、一般に慢性中耳炎の局所療法にいえることであるが、薬剤の局所使用前後の清掃が重要であり、これを行なわないと、局所の炎症などの副作用が生じて、症状の改善を著しく阻害することがみられる。

本剤による局所使用の副作用は、投与を中止しステロイドなどを使用すれば、数日中に回復し得る。Pilot study 中にペニシリン皮内反応をあらかじめ行わなかった症例に1例全身皮疹を見た。この1例以外に全テスト症例で皮内反応陽性者はなかったが、やはり皮内反応は必要である。本剤は広い抗菌 Spectrum を持ち、しかも日本で開発された最小発育阻止濃度でも殺菌的に作用する薬剤で、中耳局所に使用しても安定で、しかも緑膿菌に有効な他の薬剤ゲンタマイシン、ストレプトマイシンの如き聴器毒でもない点から、本剤の中耳局所への注入使用は推奨される。

更に慾をいえば、これとステロイドの消炎効果の併用、症例によっては局所の壊死物質を溶解除去するが如き酵素剤の併用が理想的であろう。

参 考 文 献

- 1) 三辺, 他 : Sulfobenzylpenicillin の耳鼻咽喉科領域における基礎的, 臨床的検討, *Chemotherapy* **19**(8) : 1072, 1971.
- 2) 菊地, 他 : 慢性中耳炎の起炎菌とその薬剤感受性, *日大医誌*, **26** : 319, 1967.
- 3) 本川 : 中耳炎分泌中への抗生物質の移行に影響する因子, 特に中耳 *Pneumatisation* との関係に就て, *日耳鼻* **5** : 159, 1957.
- 4) 中沢, 他 : 合成ペニシリン Sulfobenzylpenicillin に関する細菌学的評価 *Chemotherapy* **19** (8) : 867, 1971.

（原稿到着：昭和49年3月7日
別刷請求先：武田薬品工業株式会社学術情報第三課
大阪市東区道修町 2～27）