薬 物

化膿性中耳炎に対する Norfloxacin の使用経験

久保 将彦¹⁾・浜口 富美²⁾・稲垣 政志³⁾
坂倉 健二⁴⁾・坂倉 康夫⁵⁾

A Clinical Study of Norfloxacin in the Treatment of Otitis Media

Masahiko Kubo (Matsusaka Chuo Hospital), Fumi Hamaguchi (Chusei General Hospital),
Masashi Inagaki (Yokkaichi City Hospital), et al

1) Norfloxacin was given to 53 patients with otitis media. It was effective in 95.0% of those with acute suppurative otitis media, and in 63.6% of those with acute exacerbation of chronic otitis media.

2) Cultures showed elimination of bacteria in 92.3% of those with acute suppurative otitis media, and in 62.5% of those with acute exacerbation of chronic otitis media.

3) The antibacterial activity of Norfloxacin was excellent against both gram-positive cocci and gram-negative rods.

4) No side effect was noted except for diarrhea in one patient.

These results indicate that Norfloxacin is a useful antibacterial agent in the treatment of otitis media.

Key words: Norfloxacin, otitis media, clinical usefulness

はじめに

Norfloxacin (以下 NFLX と略す) はピリドンカルボン酸系のキノリン系に属する合成抗菌剤で、その6位にフッ素、7位にピペラジン環を有しており、従来の同系の薬剤に比べ抗菌力がグラム陰性桿菌には一段と強く、黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌に対してもすぐれた抗菌力をもつことが特徴である。

今回、我々は耳鼻咽喉科領域の代表的な感染

症の1つである化膿性中耳炎に対する NFLX の効果を検討する機会を得たので報告する。

対象および投与方法

1988年7月から9月までに松阪中央総合病院、中勢総合病院、市立四日市病院、山本総合病院の各耳鼻咽喉科外来を受診した急性化膿性中耳炎20例(男9例、女11例)、慢性化膿性中耳炎急性増悪症33例(男13例、女20例)の計53例を対象とした。年齢分布は16歳から78歳であっ

1) 松阪中央総合病院耳鼻咽喉科
3) 市立四日市病院耳鼻咽喉科
5) 三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 中勢総合病院耳鼻咽喉科
4) 山本総合病院耳鼻咽喉科

た. 妊婦 および授乳中の患者, nalidixic acid 系薬剤にアレルギーの既往歴を有する患者, 重篤な合併症を有する患者, 15歳未満の患者は対象から除外した.

投与方法は NFLX 1日量 600 mg を1日3回毎食後に内服させた. 投与期間は7日間を原則としたが, 症例によっては3日~17日間投与した. 併用薬剤は症例に応じて解熱鎮痛剤, 消炎酵素剤を用いた. また局所処置としては必要に応じて生理食塩水による耳洗浄を行なったが, 抗生剤, ステロイド剤による耳浴は避けた.

臨床効果の判定基準

臨床効果判定は自覚症状および他覚的所見の改善度を考慮して著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で評価した. すなわち自覚症状として耳痛, 耳閉感, 他覚的所見として鼓膜または鼓室粘膜の発赤・腫脹, 中耳分泌物が NFLX 投与後5日以内に消失したものを著効, 7日以内に消失したものを有効, 7日以内に改善がみられたものの消失には至らなかったものをやや有効, 7日たっても全く改善傾向のみられなかったものを無効とした. また投与前後にできるかぎり中耳分泌物の培養, 同定を行ない検出菌の推移を観察するとともに3濃度ディスク法による NFLX の検出菌に対する感受性検査を行なった.

臨床成績

1. 臨床効果判定 (表1)

全症例の臨床効果は53例中著効18例, 有効22例, やや有効5例, 無効8例で, 著効と有効を合わせた有効率は75.5%であった. これらの中で急性化膿性中耳炎20例をみると著効12例, 有効7例, 無効1例と95.0%の有効率が得られたのに対し慢性化膿性中耳炎急性増悪症33例では著効6例, 有効15例, やや有効5例, 無効7例で, 有効率は63.6%と急性例に比べて低率であった.

2. 細菌学的効果

細菌学的に効果の判定された症例は急性化膿性中耳炎20例中12例 (うち混合感染1例を含

む), 慢性化膿性中耳炎急性増悪症33例中30例 (うち混合感染2例を含む) であった. それぞれに検出菌の種類ならびにその消失率をみると, 急性化膿性中耳炎では (表2) 黄色ブドウ球菌が8例と最も多く, 次いで表皮ブドウ球菌が3例みられ, グラム陰性菌は緑膿菌とエンテロバクターが1例ずつ検出され, 黄色ブドウ球菌1例を除いて菌が消失しており, 菌消失率は92.3%であった. 慢性化膿性中耳炎急性増悪症では (表3) 急性例と比べて緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌が多く検出されており, 菌消失率も62.5%と低率であり, 特に緑膿菌とコリネバクテリウムに対する効果が不良であった. 急性および慢性を合わせた検出菌別の菌消失率は黄色ブドウ球菌86.7% (13/15), 表皮ブドウ球菌100% (6/6), コリネバクテリウム0% (0/3), 緑膿菌33.3% (3/9), 他のグラム陰性桿菌75.0% (6/8) であった.

3. 検出菌の薬剤感受性と細菌学的効果

表4に3濃度ディスク法による検出菌別の感受性分布を示した. 代表的な菌種では黄色ブドウ球菌が15株中14株, 表皮ブドウ球菌は6株すべてが(卅)の感受性を示し, 緑膿菌も9株中7

表1 臨床効果判定

診断名	著効	有効	やや有効	無効	計	著効率 (%)	有効率 (%)
急性化膿性中耳炎	12	7	0	1	20	60.0	95.0
慢性化膿性中耳炎急性増悪症	6	15	5	7	33	18.2	63.6
計	18	22	5	8	53	34.0	75.5

表2 急性化膿性中耳炎検出菌別消失率

	菌種	消失	減少	不変	不明	消失率 (%)
G (+)	黄色ブドウ球菌	7		1		7/8 (87.5)
	表皮ブドウ球菌	3				3/3 (100)
G (-)	緑膿菌	1				1/1 (100)
	エンテロバクター・エロージェネス	1				1/1 (100)
計		12		1		12/13 (92.3)

株が(卅)であり、グラム陽性菌のみならずグラム陰性菌に対しても良好な感受性が得られた。しかし緑膿菌に関しては感受性が(卅)の7例中4例が菌消失に至らず、薬剤感受性と細菌学的効果が一致しない症例も多くみられた。またコリネバクテリウムは薬剤感受性が(++)が1例、(+)が2例で比較的感受性は不良であった。

4. 副作用

53例中1例(1.9%)に下痢がみられたが、症状は軽度であり投与の中止には至らず、投与終了後すみやかに改善した。他の52例には特記すべき副作用はみられなかった。

考 按

Norfloxacin は1977年杏林製薬で経口合成抗菌剤として開発されてから多くの基礎的、臨床的検討がなされており、化膿性中耳炎に対してはaminobenzyl penicillin (ABPC)やpipemidic acid (PPA)を対照薬とした二重盲検試験によりその有用性が確認されている¹⁾²⁾。今回の我々の検討でも急性化膿性中耳炎で95.0%、慢性化膿性中耳炎急性増悪症で63.6%の有効率が得られ、他の報告^{3)~5)}と同様良好な成績であった。

表 3 慢性化膿性中耳炎急性増悪症検出菌別消失率

	菌 種	消失	減少	不変	不明	消失率(%)
G (+)	黄色ブドウ球菌	6	1			6/7(85.7)
	表皮ブドウ球菌	3				3/3 (100)
	その他のグラム陽性球菌	4				4/4 (100)
	コリネバクテリウム		1	1	1	0/3 (0)
G (－)	緑膿菌	2	3	3		2/8(25.0)
	シュードモナス・セパシア	2				2/2 (100)
	シュードモナス・プチダ	1				1/1 (100)
	エンテロバクター・エロジェネス			1		0/1 (0)
	セラチア・マルセッセンス		1			0/1 (0)
	大腸菌	1				1/1 (100)
	その他のグラム陰性桿菌	1				1/1 (100)
	計	20	6	5	1	20/32(62.5)

NFLX の特徴としては、1) 従来の同系統の薬剤である nalidixic acid や pipemidic acid と比べてグラム陰性菌、特に緑膿菌に対してすぐれた抗菌力を持つこと、2) グラム陽性菌に対しても抗菌力が強く、最近問題になっているメチシリン－セフェム耐性黄色ブドウ球菌に対して耐性を持つことが少ないこと⁶⁾が挙げられている。一方化膿性中耳炎の起炎菌としては急性では黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌が多く、慢性では黄色ブドウ球菌、緑膿菌、プロテウスが多いとされており、起炎菌の種類とそれに対する NFLX の抗菌力をみた場合、急性化膿性中耳炎のみならず他の経口剤では難治であった慢性化膿性中耳炎急性増悪症にも有効であると考えられる。事実その代表的な起炎菌である緑膿菌に対する NFLX の感受性をみると、今回の結果では9例中7例が(卅)で、(++)と(+)が1例ずつと良好な結果であった。また田中ら⁶⁾も他剤難治症例においても10例全例で(卅)の感受性を示したとしており、緑膿菌に対する抗菌力は非常にすぐれたものがある。しかし感受性が良好であるにもかかわらず

表 4 検出菌別感受性

感受性		卅	++	+	－	計
菌 種						
G (+)	黄色ブドウ球菌	14	1			15
	表皮ブドウ球菌	6				6
	その他のグラム陽性球菌	4				4
	コリネバクテリウム		1	2		3
G (－)	緑膿菌	7	1	1		9
	シュードモナス・セパシア	1		1		2
	シュードモナス・プチダ		1			1
	エンテロバクター・エロジェネス	1	1			2
	セラチア・マルセッセンス	1				1
	大腸菌	1				1
	その他のグラム陰性桿菌	1				1
	計(%)	36 (80.0)	5 (11.1)	4 (8.9)	0 (0)	45 (100)

菌消失に至らなかった症例も少なからずみられ、今回の結果をみても緑膿菌の菌消失率は33.3%と低率であった。他の報告をみても⁶⁾⁷⁾、慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対しては薬剤感受性の結果が良好でも期待したほどの臨床効果が得られないことがあることを指摘しており、慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する薬物療法の問題点といえよう。

そこで問題となるのが耳漏へのNFLXの移行である。NFLXの効果の悪い原因が耳漏への移行が少ないことにあるか否かは重要な問題であるが、これに関する報告は極めて少ない。新川ら⁸⁾は鼓室形成術を行なった6症例においてNFLXの血清中濃度と中耳粘膜における濃度を測定し、うち3例については耳漏中濃度を測定しているが、それぞれの平均濃度は0.55 µg/ml, 2.36 µg/ml, 4.46 µg/mlであり、血清中濃度に比べはるかに高い組織内ならびに耳漏中濃度が得られたとしている。また杉田ら³⁾は慢性中耳炎増悪をきたし耳漏が多量にでている成人2例について血中濃度と耳漏中濃度を測定し、1例はほぼ等しく、他の1例では耳漏中濃度が血中濃度の約半分であったと報告している。症例数が少なく確定的なことは言えないが、以上の報告をみた限りでは症例によりかなりのばらつきがあるもののNFLXの耳漏への移行は良好であるといえよう。耳漏中濃度と臨床効果との関係を検討した報告はこれまでにみられず、緑膿菌が検出された症例ではNFLXの耳漏への移行が不良なことが多いか否かなど今後検討すべき課題も多い。さらに慢性化膿性中耳炎の病態によっては薬物療法に限界がある場合も多く、外科的治療も積極的に行なうことも肝要かと思われる。

まとめ

1. 急性化膿性中耳炎20例、慢性化膿性中耳炎急性増悪症33例に対してNFLXを投与し、それぞれ95.0%, 63.6%の有効率を得た。

2. 検出菌の消失率は急性化膿性中耳炎で92.3%, 慢性化膿性中耳炎で62.5%であった。

3. 検出菌に対するNFLXの感受性はグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌ともに良好であった。

4. 副作用は53例中1例(1.9%)にみられた。

以上の結果より本剤は化膿性中耳炎に対して有効かつ安全な薬剤であると考えられる。

尚、本論文の要旨はバクシダール学術講演会(1988年10月6日, 津)において口演した。

文 献

- 1) 馬場駿吉, 和田健二, 波多野努, 他: 急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対するAM-715の薬効評価—ABPCとの二重盲検比較試験一。耳鼻臨床 75: 1835~1858, 1982.
- 2) 馬場駿吉, 和田健二, 波多野努, 他: 急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対するNorfloxacinの薬効評価—Pipemidic acidとの二重盲検試験法による比較検討一。耳鼻 29: 44~62, 1983.
- 3) 杉田麟也, 河村正三, 出口浩一, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症におけるAM-715の基礎的・臨床的検討。耳鼻臨床 75: 1859~1865, 1982.
- 4) 野田益弘, 柿音高, 有重秀三: 慢性化膿性中耳炎および急性・慢性副鼻腔炎に対するバクシダールの使用経験。診と薬 25: 946~950, 1988.
- 5) 原口兼明, 深水浩三, 大山勝: 中耳炎, 副鼻腔炎に対するNorfloxacinの臨床的検討。診と薬 25: 1139~1144, 1988.
- 6) 田中久夫, 川名正博, 中野雄一, 他: 慢性化膿性中耳炎急性増悪症例に対するNFLX(Norfloxacin)の使用経験—他剤難治性症例(緑膿菌およびメチシリン—セフェム耐性黄色ブドウ球菌)についての検討一。耳展 31補5: 497~502, 1988.
- 7) 花牟礼豊, 昇卓夫, 勝田兼司, 他: 耳鼻咽喉科感染症に対するAM-715の臨床的検討。耳鼻臨床 74: 163~169, 1981.
- 8) 新川敦, 宮永守, 三宅浩郷, 他: 副鼻腔炎, 中耳炎におけるAM-715の組織内移行, 分泌物中移行の検討。耳鼻 32: 966~972, 1986.

(原稿採択: 平成元年4月7日)
別刷請求先: 久保将彦
〒515 松阪市鎌田町145
松阪中央総合病院耳鼻咽喉科)