薬 物

OFLX耳用液の炎症性耳疾患への有用性

中村 一¹⁾・福島 英行¹⁾・長谷部誠司²⁾
伊藤 真理³⁾・林 正彦³⁾・須藤 正治⁴⁾
永原 國彦⁴⁾・大八木章博⁵⁾・西川 益子⁵⁾
高北 晋一⁵⁾・田渕 圭作⁵⁾・宮田 耕志⁵⁾
北村 溥之⁵⁾・内藤 恵里⁶⁾・高木 明⁶⁾
勝見 容子⁷⁾・桐山 眞樹⁷⁾・田辺 正博⁷⁾
廣野 喜信⁸⁾・山本 悦生⁸⁾

Usefulness of Ofloxacin Otic Solution

Hajime Nakamura and Hideyuki Fukushima (Kyoto University),
Seiji Hasebe (Otsu Red Cross Hospital), et al

The clinical efficacy of ofloxacin otic solution was evaluated in acute purulent otitis media, exacerbation of chronic purulent otitis media, chronic purulent otitis media, otitis externa and myringitis. Two to ten drops of 0.3% ofloxacin otic solution were administrated once or twice a day for 7 days.

1) The rate of clinical efficacy (excellent and good responses) judged by the doctor in charge was 75.9% (44/58), and judged by the peer review committee it was 61.5% (16/26).

2) The rate of bacteriological elimination was 93.1% (27/29).

3) The efficacy rate was higher in patients with chronic purulent otitis media treated twice a day (84.4% (27/32)) than in those treated once a day (65.4% (17/26)) ($P < 0.1$), but no significant difference was observed between the two administration methods in patients with other diseases.

4) In the patients with a history of operation, the rate of clinical efficacy was 83.3% (10/12), similar to that in those without a history of operation (73.8% (31/42)).

5) None of the 71 patients examined had any side effects.

6) It was concluded that ofloxacin otic solution is useful.

Key words: otic solution, treatment, otitis media

1) 京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室
3) 滋賀県立成人病センター耳鼻咽喉科
5) 天理よろづ相談所病院耳鼻咽喉科
7) 大阪赤十字病院耳鼻咽喉科

2) 大津赤十字病院耳鼻咽喉科
4) 国立京都病院耳鼻咽喉科
6) 関西電力病院耳鼻咽喉科
8) 神戸市立中央市民病院耳鼻咽喉科

はじめに

ofloxacin(以下 OFLX)は、第一製薬㈱で開発された図1のような構造式を持ついわゆるニューキノロン系合成抗菌剤である。本剤は現在までに経口抗菌剤として検討され、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して強い抗菌力をもつことが知られている¹⁾。また、良好な腸管吸収性と組織移行性を示し、耳鼻科領域の感染症に対してもその有効性と安全性が報告されている²⁾。

今回、本剤の耳用薬が開発され、第一相臨床試験および第二相臨床試験がすでに行なわれ、その安全性と有用性が確認されている³⁾⁴⁾。我が施設のにおいても、びまん性外耳炎、慢性中耳炎等に使用し、2, 3の知見を得たので報告する。

対象および方法

1. 対 象

平成元年2月から同年9月のあいだに京都大学医学部附属病院およびその関連7施設の耳鼻咽喉科(表1)を受診し、急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎急性増悪症、慢性化膿性中耳炎、鼓膜炎および外耳炎と診断された患者を対象とし、年齢、性別は問わないこととした。ただし、下記に該当する患者は対象から除外することとした。

- ①中耳分泌物のない患者(ただし外耳炎は除く)
- ②急性乳様突起炎、急性錐体炎、中耳骨破壊像が認められ、局所化学療法の対象でない患者

図1 Ofloxacin の化学構造

- ③起炎菌が本剤に対して明らかに耐性である患者(真菌およびウイルス単独感染の場合)
- ④ピリドンカルボン酸系抗菌剤にアレルギーの既往のある患者
- ⑤投与開始前2週間以内に OFLX が、また投与1週間以内にピリドンカルボン酸系抗菌剤が投与されている患者
- ⑥その他、主治医が不適当と判断した患者

2. 使用薬剤

0.3%OFLX 耳用液(1 ml 中に OFLX 3 mg 含有)を使用した。

3. 投与量、投与方法および投与期間

1) 患側耳の外耳道および鼓室内を十分清拭後、年齢に応じて2~10滴(0.1~0.5 ml)を外耳道を満たすまで点耳し、約10分間の耳浴を1日1回または朝夕2回行い、その後余分の耳用液を清拭することとした。なお、耳用液は家庭にも持ち帰らせ、患者自身または家族に点耳させてもよいこととし、使用説明書を耳用液に添付した。

なお、1日投与回数については1日1回の群と2回の群とに、施設毎にふり分けた。

2) 原則として投与期間は7日間とした。

4. 投与中止

下記のような場合は投与を中止しても差し支えないが、投与中止時点で所定の検査を実施し、中止理由とともに記録することとした。

- ①主治医が治癒と認めた場合(ただし最低3日間は投与することとした)
- ②副作用のため投与継続ができない場合

表1 参加施設(順不同)

1. 京都大学	耳鼻咽喉科
2. 大津赤十字病院	耳鼻咽喉科
3. 滋賀県立成人病センター	耳鼻咽喉科
4. 国立京都病院	耳鼻咽喉科
5. 天理よろづ相談所病院	耳鼻咽喉科
6. 関西電力病院	耳鼻咽喉科
7. 大阪赤十字病院	耳鼻咽喉科
8. 神戸市立中央市民病院	耳鼻咽喉科

③症状が悪化した場合または不変の場合(ただし、可能な限り3日間は投与することとした)

④対象から除外すべき患者の条件が投与開始後判明した場合

⑤その他、主治医が中止の必要を認めた場合

5. 併用薬剤および局所処置

試験期間中は他の抗菌薬、ステロイド剤および消炎鎮痛剤など試験薬剤に影響を及ぼすと考えられる薬剤の全身または局所投与は原則として行わないこととした。

ただし、治療上、止むを得ず他薬剤の全身の併用または局所処置を行った場合、あるいは特別の耳処置を施した場合には、その内容を具体的に記録することとした。

6. 症状観察および細菌学的検査

1) 症状観察

自覚症状および他覚的所見については次のような基準に従い原則として投与開始前、投与開始後3日目および7日目に経過を観察することとした。また両側耳に病変がある時は重症の方を、症状が同等の時は右側を対象とすることとした。

(1)自覚症状

耳 痛 : 3 (高度), 2 (中等度),
1 (軽度), 0 (なし)

耳 漏 : 3 (多量), 2 (中等量),
1 (少量), 0 (なし)

耳閉塞感 : 3 (高度), 2 (中等度),
1 (軽度), 0 (なし)

(2)他覚的所見

鼓膜・鼓室粘膜, 外耳道の発赤 :
3 (高度), 2 (中等度),
1 (軽度), 0 (なし)

鼓膜・鼓室粘膜, 外耳道の膨隆 :
3 (高度), 2 (中等度),
1 (軽度), 0 (なし)

鼓膜穿孔 : 3 (大), 2 (中),
1 (小), 0 (なし)

中耳(外耳)分泌物量 :

3 (多量), 2 (中等量),
1 (少量), 0 (なし)

中耳(外耳)分泌物性状 :

3 (膿性), 2 (粘膿性),
1 (粘性または漿液性),
0 (なし)

2) 細菌学的検査

中耳(外耳)分泌物の細菌学的検査は投与開始前および投与終了後〔中耳(外耳)分泌物が残存した場合のみ〕に必ず行うこととした。即ち集中検査を実施するため中耳(外耳)分泌物検体を、輸送用培地(TCS ポーター: クリニカルサプライ社製)に接種した後、東京総合臨床検査センター研究部に送付し、細菌の分離同定およびOFLXの最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法に従って測定した。一方、集中検査とは別に各施設においても必要に応じて細菌学的検査を実施することとした。

3) 聴力検査

原則として投与開始前および投与終了後に聴力検査を実施することとした(ただし外耳炎は除く)。

4) 副作用

副作用が疑われる症状の発現をみた場合は、その症状、程度、発現・消失時期、処置および試験薬剤との因果関係などについて詳細に記録することとした。

7. 効果判定

1) 臨床効果

(1)主治医判定臨床効果

投与終了時に自覚症状および他覚的所見の推移から主治医が総合的に評価し、①著効、②有効、③やや有効、④無効の4段階で判定した。

(2)統一判定臨床効果

急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎急性増悪症および慢性化膿性中耳炎の患者を対象に、馬場らが設定し、化膿性中耳炎の薬効評価に広く用いられている表2の基準⁵⁾に従って、①著効、②有効、③やや有効、④無効の4段階で判定した。

表2 統一臨床効果判定基準(馬場駿吉, 他:1989³⁾より転載)

- ①評価観察日は、投与開始日、投与開始後3日目および7日目(投与終了時)とする。
- ②評価項目として、下記の観察項目をとり上げ、それぞれ次のような配点(カッコ内)を行う。
(急性化膿性中耳炎)
- 耳 痛: 高度～中等度 (2), 軽度 (1), なし (0)
- 耳 閉 塞 感: 高度～中等度 (2), 軽度 (1), なし (0)
- 鼓膜・鼓室粘膜の発赤: 高度 (3), 中等度 (2), 軽度 (1), なし (0)
- 中 耳 分 泌 物 量: 多量 (3), 中等量 (2), 少量 (1), なし (0)
- (慢性化膿性中耳炎急性増悪症, 慢性化膿性中耳炎)
- 耳 閉 塞 感: 高度～中等度 (2), 軽度 (1), なし (0)
- 鼓膜・鼓室粘膜の発赤: 高度 (3), 中等度 (2), 軽度 (1), なし (0)
- 中 耳 分 泌 物 量: 多量 (3), 中等量 (2), 少量 (1), なし (0)
- 中 耳 分 泌 物 性 状: 膿性 (3), 粘膿性 (2), 粘性または漿液性 (1), なし (0)
- ③投与開始日と投与開始後3日目および7日目との配点の差を各症状ごとにとり、次式に従って計算し、投与開始後3日目および7日目における改善度を点数化する。
(急性化膿性中耳炎)
- $$\frac{\text{耳痛} + \text{耳閉塞感} + \text{鼓膜・鼓室粘膜の発赤}}{\text{有症状項目数}} + \text{中耳分泌物量}$$
- (慢性化膿性中耳炎急性増悪症, 慢性化膿性中耳炎)
- $$\frac{\text{耳閉塞感} + \text{鼓膜・鼓室粘膜の発赤} + \text{中耳分泌物性状}}{\text{有症状項目数}} + \text{中耳分泌物量}$$
- ④投与開始後3日目および7日目における改善度を次のように判定する。

実 数	改 善 度
4点以上	著明改善 …………… I
3点以上～4点未満	改 善 …………… II
1点以上～3点未満	やや改善 …………… III
1点未満	改善せず …………… IV

- ⑤臨床効果判定は投与開始後3日目の評価と7日目の評価を組み合わせ、下記のように判定する。

		投与開始後 3 日目改善度			
		I	II	III	IV
投与開始後 7 日目改善度	I	著 効			
	II	有 効			
	III	やや有効			
	IV	無 効			

(付則)

①上記判定基準で有効あるいはそれ以下と判定された症例であっても、投与開始後7日目(投与終了時)に評価項目のすべてが消失していれば著効とする。

②上記判定基準でやや有効あるいはそれ以下と判定された症例であっても、投与開始後7日目(投与終了時)に中耳分泌物が消失していれば、他の評価項目が残っていても有効とする。

③上記判定基準で著効と判定された症例であっても、投与開始後7日目(投与終了時)に中耳分泌物が残存していれば、有効とする。

④「投与開始後3日目」は、当日の観察がない場合、2日目→4日目→1日目→投与開始日の順でこれに充てる。また、「投与開始後7日目」は、当日の観察がない場合、6日目→8日目→9日目→10日目→5日目→4日目の順でこれに充てる。

2) 細菌学的効果

中耳(外耳)分泌物中の起炎菌および中耳(外耳)分泌物の所見の推移から下記の5段階で判定した.

- ①消 失:分泌物または分泌物中の起炎菌が消失したもの
- ②一部消失:分泌物中の複数の起炎菌の一部が消失したもの
- ③不 変:分泌物中の起炎菌が消失しなかったもの
- ④菌交代:分泌物中の起炎菌が消失し,新たに出現した交代菌が明確に起炎性を有しているもの
- ⑤不 明:種々の理由により細菌学的効果の判定ができなかったもの

3) 安全性

発現した副作用と, その処置などから下記の基準で判定した.

- ①副作用なし:全く副作用がない
- ②副作用は起きたが,軽度で継続投与可能(処置なし):特に処置を必要としないで投与量を継続投与できた
- ③副作用は起きたが,軽度で継続投与可能(処置あり):処置をして,規定投与量を継続投与できた
- ④副作用で投与中止(処置なし):副作用のため投与を中止したが,特に処置を必要としなかった
- ⑤副作用で投与中止(処置あり):副作用のため投与を中止し,それに対して処置をした

表 3 症例の内訳

内 訳		1 日 1 回投与群	1 日 2 回投与群	計(例)
総 投 与 症 例		32	42	74
除 外 症 例		0	3	3
理 由	投与前化学療法あり (キノロン剤)	0	3	3
	脱 落 症 例	6 (2)	7 (1)	13 (3)
理 由	投与開始日以降来院せず	0	1 (1)	1 (1)
	投与期間5日間未満	3 (2)	3	6 (2)
	規定の観察無し(11日以上あき)	2	1	3
	併 用 薬 違 反	1	2	3
主治医判定臨床効果解析症例		26	32	58
内 訳	急性化膿性中耳炎	0	3	3
	慢性化膿性中耳炎急性増悪症	5	3	8
	慢性化膿性中耳炎	8	7	15
	外 耳 炎	11	15	26
	鼓 膜 炎	2	3	5
	そ の 他	0	1	1
統一判定臨床効果解析症例		13	13	26
安全性解析採用症例		30	41	71
有用性解析採用症例		26	32	58

()内は安全性解析不採用症例

4) 有用性

臨床効果および安全性を総合的に勘案し, ①極めて有用, ②有用, ③やや有用, ④どちらともいえない, ⑤有用性なしの5段階で判定した.

試験成績

1. 検討症例

1) 総投与症例とその内訳

投与された症例の内訳は表3に示すとおりである.

総投与症例は74例〔1日1回投与(1回法)32例, 1日2回投与(2回法)42例〕であり, この内本剤投与前に抗菌剤の投与を受けた3例(2回法)を除外とし, 規定された観察を行い得なかった13例(1回法6例, 2回法7例)を脱落とし, 主治医判定臨床効果解析採用例は58例(1

回法26例, 2回法32例)となった. 主治医判定臨床効果解析採用例の疾患別内訳は, 急性化膿性中耳炎が3例, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症が8例, 慢性化膿性中耳炎が15例, 外耳炎が26例, 鼓膜炎5例, その他(真珠腫性中耳炎)1例であった. また, 化膿性中耳炎のみについて行った統一判定臨床効果解析採用例は26例(1回法13例, 2回法13例)であった.

安全性については, 投与後に再受診しなかった1例(2回法)と投与期間が3日間未満であった2例(1回法)の計3例を除く71例(1回法30例, 2回法41例)について解析した.

また, 有用性については, 副作用による中止例がなかったため, 主治医判定臨床効果解析採用例58例(1回法26例, 2回法32例)が解析対象

表4 症例の背景

項 目		急性化膿性 中耳炎	慢性化膿性 中耳炎 急性増悪症	慢性化膿性 中耳炎	外耳炎	鼓膜炎	その他	合計	χ^2 検定
性	男	1	2	4	13	2		22	N.S.
	女	2	6	11	13	3	1	36	
年 齢	～9歳			1				1	N.S.
	10～19歳			1	5			6	
	20～29歳			3	4			7	
	30～39歳	1		2	4			7	
	40～49歳	1	2	4	4	1		12	
	50～59歳		5		4		1	10	
	60～69歳	1		1	3	2		7	
	70～79歳		1	3	1	2		7	
重 症 度	80歳～				1			1	N.S.
	軽 症			3	11	3		17	
	中等症	3	7	11	13	2	1	37	
	重 症		1	1	2			4	
投化 与学 前療 法	な し	3	4	10	22	4	1	44	N.S.
	あ り		3	5	4	1		13	
	不 明		1					1	
投 与 期 間	～4日間				2			2	N.S.
	～8日間	1	4	4	14	1		24	
	～15日間	2	1	5	9	3		20	
	～28日間		3	2	1	1	1	8	
	29日間～			4				4	

となった。

2) 臨床効果解析採用例の背景

主治医判定臨床効果解析採用例58例の背景を表4に示す。性別については、男性22例、女性36例であり、年齢は40歳代を中心に7歳から81歳まで広く分布していた。また、投与期間は8日間までが全体の約45%を占め、最高43日間まで投与された。一方、本剤投与前に採取した耳漏よりの検出菌は58耳中44耳(76%)に認められ(表5)、その内、単独菌の感染によるものは36耳に認められ、*Staphylococcus aureus*, *coagulase negative staphylococci* (以下 *CNS*), *Pseudomonas aeruginosa* の3菌種で、その83%をしめていた。

また、複数の菌の感染が認められたものは8耳であった。これらの OFLX に対する MIC は表6のごとく、*Staphylococcus aureus* で 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *CNS* は 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* は 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 細菌学的効果

疾患別の細菌学的効果は、本剤投与前と投与終了後の2回とも細菌学的検査を行い得た29例について検討した(表7)。中耳炎では、1日の投与回数にかかわらず13例全例で菌の消失を見た。その他の疾患群においてもびまん性外耳炎で12例中2例(16.7%)に菌交代を認めたのみで、全体の菌消失率は93.1%と高率であった。

表5 投与前検出菌

菌 種 名			急性化膿性 中 耳 炎	慢性化膿性 中 耳 炎 急性増悪症	慢性化膿性 中 耳 炎	外耳炎	鼓膜炎	その他	合 計
単 独 菌 感 染	グラム陽性	<i>S. aureus</i>	1		5	6			12
		<i>CNS*</i>		1	2	4	4	1	12
		<i>Corynebacterium</i>			1				1
	小 計		1	1	8	10	4	1	25
	グラム陰性	<i>K. oxytoca</i>		2					2
		<i>P. aeruginosa</i>	1	2	1	1	1		6
		<i>A. xylosoxydans</i>				1			1
		<i>P. mirabilis</i>			1				1
	小 計		1	4	2	2	1		10
	嫌気性菌	<i>P. prevotii</i>			1				1
単独菌感染合計		2	5	11	12	5	1	36	
複 数 菌 感 染	<i>S. aureus</i> ＋ <i>P. aeruginosa</i>				1	1			2
	<i>S. aureus</i> ＋ <i>C. parapsilosis</i>			1					1
	<i>CNS*</i> ＋ <i>Streptococcus</i> ＋ <i>Aspergillus</i>			1					1
	<i>CNS*</i> ＋ <i>S. sanguis</i>					1			1
	<i>CNS*</i> ＋ <i>Aspergillus</i>			1					1
	<i>C. diversus</i> ＋ <i>S. marcescens</i>					1			1
	<i>K. pneumoniae</i> ＋ <i>X. maltophilia</i>				1				1
	複数菌感染合計			3	2	3			8
合 計			2	8	13	15	5	1	44

* *CNS* : *coagulase negative staphylococci*

表 6 起炎菌の OFLX に対する感受性分布

菌 種 名	MIC (μg/ml) [接種菌液濃度 10 ⁸ CFU/ml]													MIC ₈₀	合 計
	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	
<i>S. aureus</i>				10 (66.7)	3 (86.7)		1 (93.3)		1 (100)						15
CNS*				8 (53.3)	5 (86.7)	1 (93.3)	1 (100)								15
<i>P. aeruginosa</i>						4 (50.0)	2 (75.0)	2 (100)							8
総 株 数		4 (8.0)	2 (12.0)	18 (48.0)	9 (66.0)	7 (80.0)	5 (90.0)	2 (94.0)	2 (98.0)					1 (100)	50

* CNS : coagulase negative staphylococci
()内は累積百分率

表 7 投与回数別細菌学的効果

診 断 名	回/日	消 失	一 部 消 失	不 変	菌交代	合 計	消失率 (%)
急性化膿性 中 耳 炎	2	1	0	0	0	1	100
慢性化膿性 中 耳 炎	1	2	0	0	0	2	100
急性増悪症	2	3	0	0	0	3	100
慢性化膿性 中 耳 炎	1	3	0	0	0	3	100
	2	4	0	0	0	4	100
外 耳 炎	1	4	0	0	0	4	100
	2	6	0	0	2	8	75.0
鼓 膜 炎	1	0	0	0	0	0	—
	2	3	0	0	0	3	100
そ の 他	2	1	0	0	0	1	100
総 合	1	9	0	0	0	9	100
	2	18	0	0	2	20	90.0
	全症例	27	0	0	2	29	93.1

3. 臨床効果

主治医判断で有効以上の評価を得たものは、急性化膿性中耳炎で66.7%，慢性化膿性中耳炎急性増悪症87.5%，慢性化膿性中耳炎60%，外耳炎88.5%，鼓膜炎40.0%であった(表8)．さらに，1日の投与回数別に比較を行った結果，慢性化膿性中耳炎および総合で，2回法が優れ

る傾向が見られたが他の疾患では，投与回数と効果の間に有意差は見られなかった(表9)．また，統一判定では，有効以上は，急性化膿性中耳炎33.3%，慢性化膿性中耳炎急性増悪症75.0%，慢性化膿性中耳炎60.0%であった(表10)．さらに，慢性化膿性中耳炎急性増悪症8例，慢性化膿性中耳炎13例，外耳炎15例について，

表 8 主治医判定臨床効果

診 断 名	著 効	有 効	やや 有効	無 効	合 計	著 効 (%)	有効以上 (%)
急性化膿性 中 耳 炎	2	0	0	1	3	66.7	66.7
慢性化膿性 中 耳 炎 急性増悪症	2	5	1	0	8	25.0	87.5
慢性化膿性 中 耳 炎	3	6	4	2	15	20.0	60.0
外 耳 炎	12	11	1	2	26	46.2	88.5
鼓 膜 炎	0	2	2	1	5	0.0	40.0
そ の 他	0	1	0	0	1	0.0	100
総 合	19	25	8	6	58	32.8	75.9

表 9 投与回数別主治医判定臨床効果

診 断 名	回/日	著 効	有 効	やや 有効	無 効	合 計	著 効		有効以上		検 定 (W)
							%	検 定 (χ^2)	%	検 定 (χ^2)	
急性化膿性 中 耳 炎	2	2	0	0	1	3	66.7	—	66.7	—	—
慢性化膿性 中 耳 炎 急性増悪症	1	2	2	1	0	5	40.0	N. S.	80.0	N. S.	N. S.
	2	0	3	0	0	3	0.0		100		
慢性化膿性 中 耳 炎	1	1	2	3	2	8	12.5	N. S.	37.5	P= 0.057+	N. S.
	2	2	4	1	0	7	28.6		85.7		
外 耳 炎	1	4	6	0	1	11	36.4	N. S.	90.9	N. S.	N. S.
	2	8	5	1	1	15	53.3		86.7		
鼓 膜 炎	1	0	0	1	1	2	0.0	—	0.0	N. S.	N. S.
	2	0	2	1	0	3	0.0		66.7		
そ の 他	2	0	1	0	0	1	0.0	—	100	—	—
総 合	1	7	10	5	4	26	26.9	N. S.	65.4	P= 0.093+	N. S.
	2	12	15	3	2	32	37.5		84.4		

表10 統一判定臨床効果

診 断 名	著 効	有 効	やや 有 効	無 効	合 計	著 効 (%)	有効以上 (%)
急性化膿性 中 耳 炎	0	1	1	1	3	0.0	33.3
慢性化膿性 中 耳 炎 急性増悪症	1	5	2	0	8	12.5	75.0
慢性化膿性 中 耳 炎	5	4	4	2	15	33.3	60.0
総 合	6	10	7	3	26	23.1	61.5

表11 中耳炎手術歴有無別主治医判定臨床効果

診 断 名	手術歴	著 効	有 効	やや 有 効	無 効	合 計	著 効 (%)	有効以上 (%)
慢性化膿性 中 耳 炎 急性増悪症	あ り	2	3	1	0	6	33.3	83.3
	な し	0	2	0	0	2	0.0	100
慢性化膿性 中 耳 炎	あ り	0	2	1	0	3	0.0	66.7
	な し	3	4	3	2	12	25.0	58.3
外 耳 炎	あ り	1	1	0	0	2	50.0	100
	な し	11	10	1	2	24	45.8	87.5
鼓 膜 炎	あ り	0	1	0	0	1	0.0	100
	な し	0	1	2	1	4	0.0	25.0
総 合	あ り	3	7	2	0	12	25.0	83.3
	な し	14	17	6	5	42	33.3	73.8

表12 有用性

診 断 名	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	合 計	極めて 有用(%)	有用以上 (%)
急性化膿性 中 耳 炎	1	1	0	0	1	3	33.3	66.7
慢性化膿性 中 耳 炎 急性増悪症	2	5	0	1	0	8	25.0	87.5
慢性化膿性 中 耳 炎	3	6	3	2	1	15	20.0	60.0
外 耳 炎	12	10	1	2	1	26	46.2	84.6
鼓 膜 炎	0	2	1	2	0	5	0.0	40.0
そ の 他	0	1	0	0	0	1	0.0	100
総 合	18	25	5	7	3	58	31.0	74.1

検出菌が単独の群と複数の群とに分け、臨床効果を見たが、両群ともに高率に有効以上の評価が得られた(図2)。また、中耳炎の手術既往の有無で臨床効果を比較したが、急性増悪症で有効以上83.3%、慢性化膿性中耳炎で66.7%、外耳炎で100%と術後例においても良好な結果を得た(表11)。

4. 安全性

安全性解析採用例71例において本剤によると考えられる副作用は全く認められなかった。

また、聴力検査を行った10例についても全例何らの異常も認められなかった。

5. 有用性

有効性と安全性を勘案した有用性を表12に示した。有用以上の有用率は急性化膿性中耳炎で66.7%、慢性化膿性中耳炎急性増悪症87.5%、

慢性化膿性中耳炎60.0%、外耳炎84.6%、鼓膜炎40.0%であった。

考 按

耳感染症に対する保存治療としては、抗生剤、抗菌剤の全身投与とともに局所への点耳療法が広く行われている。その利点としては、局所投与により高濃度の薬剤を直接病巣に作用させ得ること、全身への副作用がきわめて少ない点などがあげられる。従来、点耳用薬としては、アミノグリコシド系やクロラムフェニコールなどの抗生物質が用いられてきた。しかし、これらの薬剤は長期間の投与により感音性難聴を引き起こすという報告もあり⁶⁾、治療対象ならびに使用方法に制限があった。また、耐性菌も増加の傾向にあり、より安全で広い抗菌スペクトルをもつ点耳用薬剤が必要とされてきた。

図2 感染形態別主治医判定臨床効果

今回我々が使用した OFLX 耳用液は、既存の点耳剤で懸念されていた聴器に対する影響が動物試験により検討されており、安全性が確認されている⁷⁸⁾。また、中耳炎や外耳炎の主たる起炎菌である黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌や、難治となりやすい緑膿菌などのグラム陰性菌の双方に対して強い抗菌力を持ち、組織移行性もすぐれていることが報告されており¹⁷⁾、得られた結果もそれに裏づけられていた。

すなわち、試験成績に示した様に投与開始時の主な起炎菌であった *S. aureus* および *P. aeruginosa* に対して高い感受性(それぞれ MIC₈₀ 値が 0.78 µg/ml, 6.25 µg/ml)を示し、全分離菌においても同様の結果(MIC₈₀ 1.56 µg/ml)が得られ、臨床的にも細菌学的効果(表7)の結果では1日投与回数別にいかかわらず非常に高い消失率(93.1%, 27/29)を示した。

主治医により判定された臨床効果では鼓膜炎の有効率がやや劣っていたが、今回の検討では最も症例の多かった外耳炎で著効率46.2%, 有効率88.5%と良好な成績が得られ、全疾患を合わせた総合臨床効果においても、75.9%と満足すべき成績が得られた。

また投与回数別主治医判定臨床結果(表9)において、慢性化膿性中耳炎および総合で2回法が1回法より優れる傾向が見られたが、外耳炎では両者共に非常に高い有効率(1回法90.9%, 2回法86.7%)で、疾患によっては1日1回投与でも高い臨床効果が得られることが分かった。中耳炎の統一判定による臨床効果では、主治医による判定より低い有効率であった。これは、前者の基準が投与開始後3日目、7日目での中耳分泌物の推移に重点をおき、症状のスコアの差により効果判定を行っていることから、全体の症状推移の観察を行っている主治医の判定と乖離したものと考えられる。

また感染形態別の主治医臨床効果では、複数菌感染症例が単独に比べ、治癒が遅延し有効率が落ちると一般に考えられたが、中耳炎、外耳

炎を併せた総合臨床効果において、複数菌感染症例も同様に優れた有効率を示した。

今回の臨床試験においては、通常点耳薬の試験対象から除外される中耳炎手術既往症例も対象とされた。その主治医判定臨床効果(表11)における有効率は、手術歴のある症例で83.3%(10/12)、手術歴の無い症例で73.8%(31/42)と手術歴があっても良好な成績が得られており、OFLX 耳用液の有用性を示すものと考えられた。

以上、我々が今回得た OFLX 耳用液の臨床成績は、点耳薬という耳科局所用剤のみによって化膿性中耳炎、外耳炎を治療し得ることを示しており、安全性も高く評価に値すると考えられた。

ま と め

1. OFLX 耳用液を外耳炎と中耳炎に使用し細菌学的効果を含めた総合評価で有効率75.9%と良好な結果を得た。

2. 1日1回の使用で、複数の細菌による感染例や、術後例に対しても本薬剤は有効であることがわかった。

文 献

- 1) 勝 正孝, 斎藤 篤: 総説[最新の抗菌薬 XVI] Ofloxacin. *Jpn J Antibiot* **39**: 889~904, 1986.
- 2) 河村正三, 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.
- 3) 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.
- 4) 馬場駿吉, 小林武弘, 高坂知節, 他: Ofloxacin 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.
- 5) 馬場駿吉, 稲垣光昭, 海野徳二, 他: 化膿性中耳炎に対する Flomoxef (FMOX) の薬効評価. *耳鼻* **35**: 673~693, 1989.
- 6) Ginsberg IA, Rudnick MD and Huber PS: Aminoglycoside ototoxicity following middle

ear injection. Ⅲ. Comparative quantitative analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 77 : 17~24, 1980.

- 7) 昇 卓夫, 花牟礼豊, 松崎 勉 : 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.
- 8) 佐藤喜一, 宮崎 巨, 荒木伸彦, 他 : オフロキ

サシン耳用液の内耳に及ぼす影響に関する実験
的研究. 耳鼻 35 : 58~64, 1989.

（原稿受付：平成3年9月18日
原稿採択：平成3年10月4日 急載
別刷請求先：中村 一
〒420 静岡市追手町10-93
静岡市立静岡病院耳鼻咽喉科）