

# 副鼻腔炎術後治療への応用

## —術後副鼻腔の抗生剤分布濃度—

新潟大学 耳鼻咽喉科

山 岸 益 夫, 中 野 雄 一

### はじめに

慢性副鼻腔炎術後はネビュライザーによって上顎洞にかなり高濃度の薬液が到達し、本療法のよい適応になると思われる。しかし実際にどの程度の薬液が術後上顎洞に到達するのか詳細はいまだ不明である。そこで今回は臨床に即し、術後5日目の上顎洞における薬剤分布濃度を検討した。さらに薬剤分布濃度と上顎洞体積あるいは交通路の面積との関係についても検討を加えた。

### 対象および方法

対象は平成3年2月から8月までに当科で慢性副鼻腔炎の診断にて上顎洞篩骨洞根本手術を行った症例15例、25洞である。

測定方法は手術終了時に円形のゴアテックスシートを上顎洞内に留置し、術後5日目に薬液を7分ほど噴霧後、これを抜去した。その後シート上に付着した抗生剤濃度をBioassayまたはHPLC法にて測定し、単位面積当りで分布濃度

を算出した(図1)。

使用抗生剤はホスホマイシン(FOM, ホスミン<sup>®</sup>)3%溶液(30 mg/ml)およびフロモキシセフ(FMOX, フルマリン<sup>®</sup>)10%溶液(100 mg/ml)を用いた。薬液はそれぞれ1回につき2 ml ずつ用い、これをジェット(永島医科機器社製)あるいは超音波ネビュライザー(日本光電TUR-3200)で両鼻腔に噴霧した。

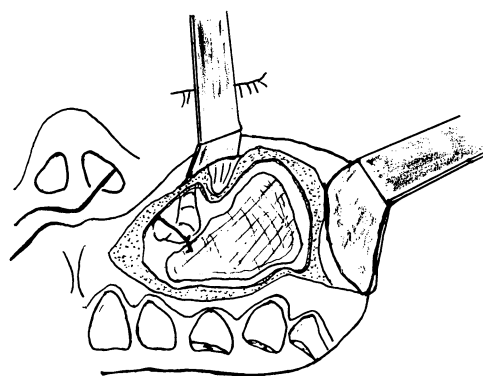


図1 測定方法

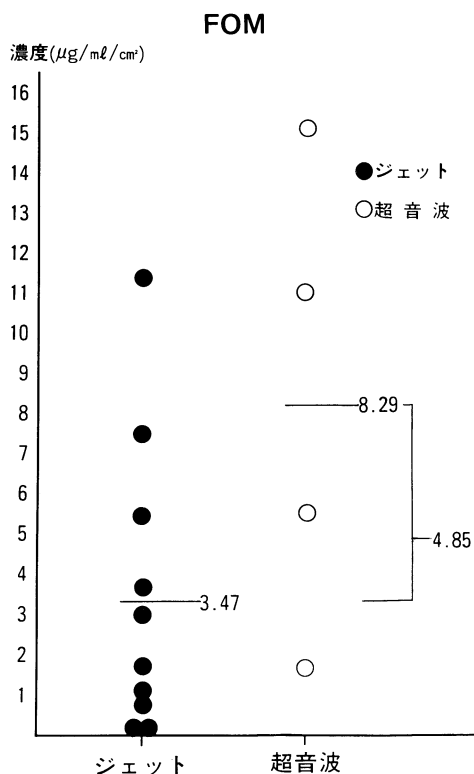


図2 術後上顎洞へのFOM分布濃度(Bioassay法)

## 結果

### 1. 上顎洞内抗生剤分布濃度

FOM 17例, FMOX 8例について測定を行った。このうち FOM 3例および FMOX 2例は測定時ゴアテックスが著しく変形していたため、統計から除外した。FOM の分布濃度は0~15.1  $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$  であり、平均 4.85  $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$  であった。ジェットと超音波を比較すると超音波で分布濃度が高い傾向を示したが、統計的有意差は認められなかった(図2)。FMOX の分布濃度は3.42~18.94  $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$  で平均 8.99  $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$  であった(図3)。

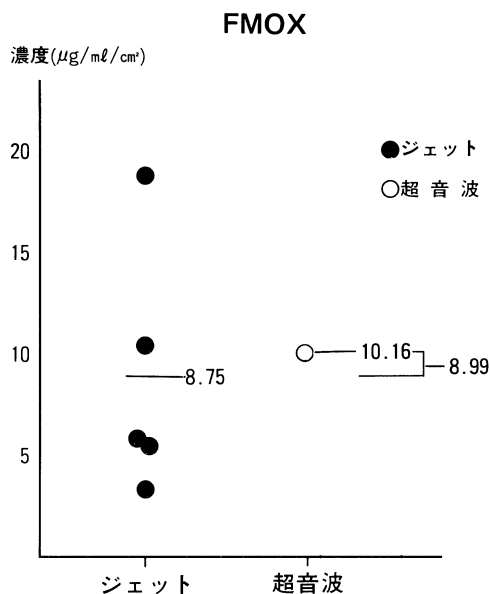


図3 術後上顎洞へのFMOX分布濃度(HPLC法)

### 2. 上顎洞体積と分布濃度の関係

上顎洞内の清掃が終了した時点で自然口を閉鎖し、上顎洞内に生食を満たしてその容積を測定した。これをもって上顎洞体積とし、この体積と薬剤分布濃度の関係を検討した。FOM では術後上顎洞体積と分布濃度に相関係数 - 0.73 の負の相関関係がみられ、体積が小さいほど高濃度に分布していた(図4)。FMOX でも同様に相関係数 - 0.87の負の相関関係がみられた(図5)。

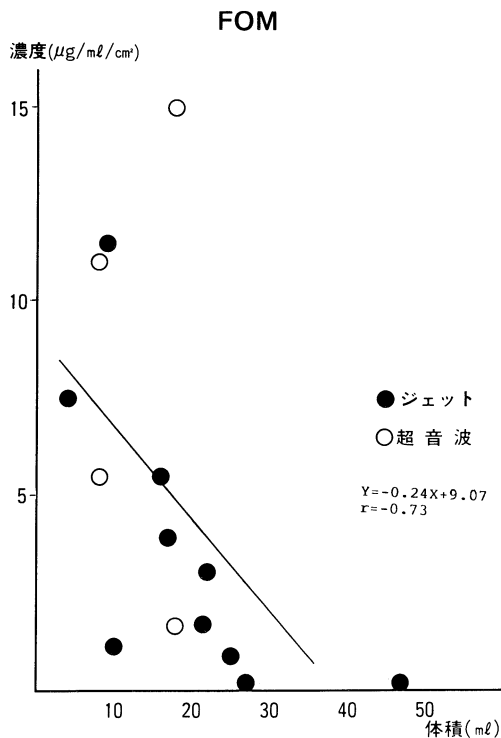


図4 上顎洞体積とFOM分布濃度

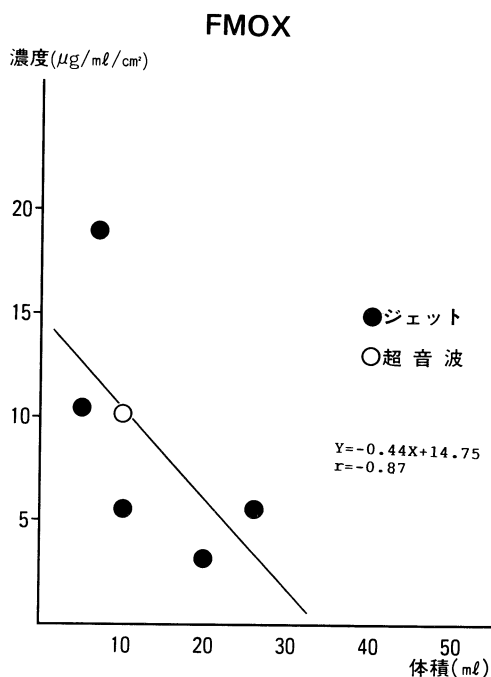


図5 上顎洞体積とFMOX分布濃度

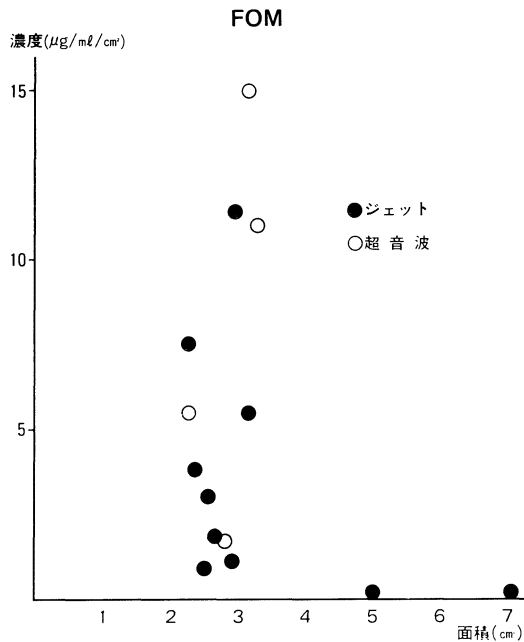


図6 交通路の大きさと FOM 分布濃度

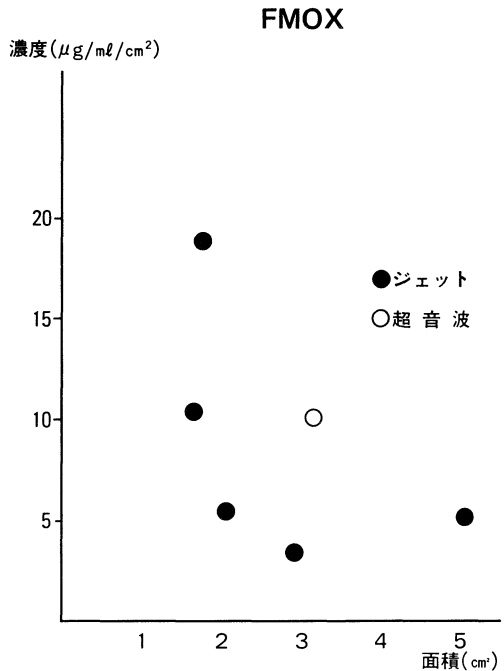


図7 交通路の大きさと FMOX 分布濃度

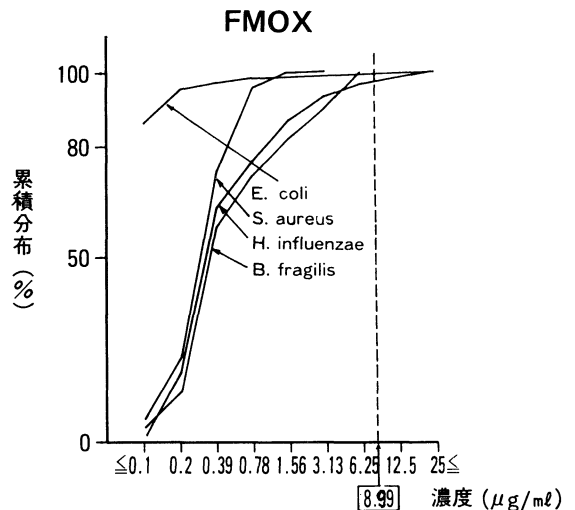
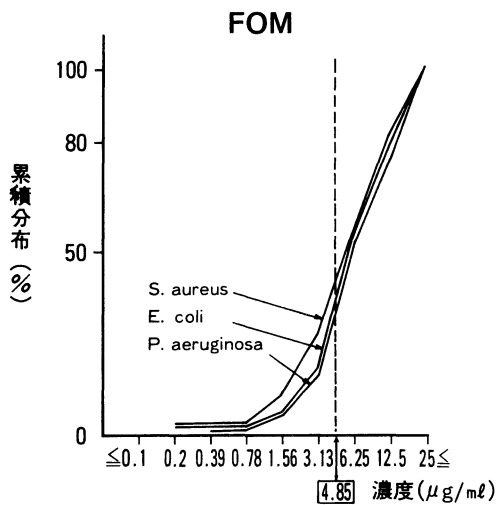


図8 平均分布濃度による細菌の抑制率

(薬剤感受性のグラフは FOM および FMOX の drug information より引用)

### 3. 交通路の面積と分布濃度の関係

手術が終了した時点で拡大された自然口および後部篩骨洞が一体となった交通路の最大縦径と横径を測定した。この積をもって交通路の面積とし、この面積と薬剤分布濃度の関係を検討

した。FOM および FMOX とも明らかな相関関係はみられなかった (図6, 7)。

### 4. 平均分布濃度による細菌の抑制率

慢性副鼻腔炎で高頻度に検出される S. aure-

us, H. influenzae, E. coli, P. aeruginosa などの菌種に対する抑制率を今回の平均分布濃度で検討すると, FOMで30から40%, FMOXで90から100%であった(図8)。

## 考 察

現在慢性副鼻腔炎の治療手段としてネビュライザーが広く使用されているため, 上顎洞内へのネビュライザーによる抗生剤移行の研究も基礎的, 臨床的に多くの報告がみられる。このうち副鼻腔モデルによる実験からは上顎洞に薬液を到達させるために持続的に鼻腔内圧を変化させ, 上顎洞内への空気の入出を起すような工夫が必要であるといわれる<sup>1,2)</sup>。また実際の副鼻腔炎症例では血管収縮剤によりあらかじめ粘膜の腫脹を取り除くなどの処置が必要であることも明らかにされている<sup>3)</sup>。

これに対して慢性副鼻腔炎術後, 特に上顎洞篩骨洞根本術後は広い交通路が鼻腔と上顎洞間に形成されるため, 相当量の薬液が上顎洞に到達するものと思われ, ネビュライザー療法のよい適応となることは容易に想像される。今回の検討でもFOMおよびFMOXともかなり高濃度に上顎洞に到達していた。この濃度で術後実際に細菌の発育を抑制できるかどうかが重要であるが, 上顎洞分離菌種として一般的にみられるS. aureus, H. influenzae, E. coli, P. aeruginosaなどに対してはFMOXの平均分布濃度が $8.99 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$ であることから充分抑制が可能であることがわかった。一方FOMの $4.85 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$ では抑制率はあまり高くないが, もともと本剤はSerratia, Proteus属, 耐性ブドウ球菌など特殊な菌種に対して感受性が強いものであり, これらの菌種に対しては80%以上の抑制率が見込まれる。

ネビュライザー機器の違いによる到達度の差については, 超音波症例が少ないためなんともいえない。しかし統計的有意差はなかったものの, FOMでは超音波の方が平均値でジェットをかなり上回っており, 今後の検討に示唆を与えてくれるものであろう。

術後の薬剤分布濃度と上顎洞体積あるいは交

通路の面積との関係であるが, 上顎洞体積が小さいものほど薬液が容易に洞全体に分布するという結果であった。しかしこのことは逆に大きい上顎洞では深部まで到達しにくいということにもなる。というのはFOMで大きい上顎洞を持つ2例において分布濃度が最低検出域値以下であったことは, ゴアテックスシートが留置してあった深部まで薬液が充分到達しなかった可能性が考えられるからである。また通常は自然口が大きいほど薬剤到達度は上昇すると考えられるが, 術後では抗生剤分布濃度と交通路面積に相関関係がみられなかった。これはいずれの症例も十分な大きさの交通路が形成されていたため, 交通路の大きさによる影響が少なかったものと思われる。

今回の研究より慢性副鼻腔炎術後はネビュライザーにより上顎洞に比較的高濃度の薬液が到達するという結果が得られた。このことはすでに広く臨床で使用されている副鼻腔術後へのネビュライザーの適用に根拠を与えるものといえよう。

## まとめ

慢性副鼻腔炎で上顎洞篩骨洞根本術を行った症例にFOM3%溶液およびFMOX10%溶液のネビュライザー(両鼻腔噴霧)を行い, 以下の結果を得た。

1. 上顎洞篩骨洞根本術後の上顎洞にはFOM, FMOXとも高濃度の薬液が到達する。
2. FOMではジェットよりも超音波ネビュライザーのほうが高濃度に到達するが, 統計的有意差はない。
3. 上顎洞体積が小さいほど高濃度に分布する。
4. 術後上顎洞内細菌の抑制にはネビュライザー療法が有用と思われる。

本論文の要旨は第15回日本医用エアロゾル研究会(1991年10月6日, 新潟市)パネルディスカッション「エアロゾル療法—副鼻腔炎術後治療への応用」において発表した。

## 文 献

- 1) 今野義昭 : エアロゾル療法と鼻・副鼻腔のエアロダイナミクス, 第80回日耳鼻パネル資料 : 27~38, 1978.
- 2) 兵 昇 : ネビュライザー療法の適応と限界—副鼻腔炎を中心として(特にエアロゾル発生装置, 病態の面より), 第11回日本医用エアロゾル研究会パネル資料 : 44~50, 1987.
- 3) 馬場駿吉 : 上気道感染症にたいするエアロゾル療法の臨床的検討, 第80回日耳鼻パネル資料 : 69~73, 1978.