

TISSUE CONCENTRATION AND CHANGE OF THE FLORA AFTER THE ADMINISTRATION OF LINCOMYCIN TO THE PATIENT WITH CHRONIC SINUSITIS

Masanori Ogawa, Kunio Sakai, Hiroshi Saika, Kentaro Ashida

Kansai Rosai Hospital

Toru Matsunaga, Ryoto Oya
Osaka University

Koichi Deguchi

Tokyo Clinical Research Center

Lincomycin(LCM) is especially effective to chronic sinusitis. We administrated LCM only once before the radical operation of this disease. During the operation peripheral blood, maxillary sinus mucosa, and discharge retained were obtained. Concentration of LCM in these specimens were determined.

To 5 of these patients, 600 mg of LCM was administrated intramuscularly, and after 1 hr. mean concentration in the mucosa was

7.75 $\mu\text{g/g}$.

To another 4 of these patients, 1500 mg of LCM was administrated intravenously for 1.5 hr. by drip infusion, and when it is completed, mean concentration in the mucosa was 33.8 $\mu\text{g/g}$.

Through the study of M. I. C, we could estimate the efficacy of LCM to Haemophils Influenzae if it is administrated in dose of 1500 mg.

慢性副鼻腔炎におけるリンコマイシンの 組織移行と細菌叢に与える変化について

小川 雅規・酒井 国男・雑賀 宏

芦田 健太郎（関西労災病院）

松永 亨・大矢 良人（大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室）

出口 浩一（東京総合臨床検査センター研究部）

はじめに

慢性副鼻腔炎患者の上顎洞貯留液からは近年嫌気性のグラム陽性球菌が優勢に検出される^{1) 2)}。これらの症例には嫌気性菌に対し安定した抗菌力を有するリンコマイシン（以下LCM

と略）の投与が推奨されている³⁾が、組織移行や細菌叢に与える変化については必ずしも十分には検討されていない。今回我々は上顎洞篩骨洞根本術の対象となった症例において術前 LCM を 1 回投与し、血清濃度、上顎洞貯留

液・上顎洞粘膜への移行濃度を測定した。又、術前3日間 LCM 投与した例では投与前後における細菌叢の変化を検討したので報告する。

対象および方法

1. 組織移行

対象は16才～55才の男性6名女性3名の計9例で、うち5例は上顎洞粘膜摘出予定時刻の1時間前に LCM600mgを筋注した。他の4例は LCM 1500mgを5%ブドウ糖液250mlに溶解し摘出予定時刻の1.5時間前より点滴静注開始し、摘出直前に点滴終了するよう調節した。手術時、静脈血・上顎洞貯留液・上顎洞粘膜を同時に採取し、粘膜は附着した血液をガーゼで軽く拭い、静脈血は凝固後直ちに遠心器で血清を分離した。血清・貯留液・粘膜は各々-66℃で凍結し5日以内に東京総合臨床検査センター研究部に送付し、Micrococcus luteus ATCC 9341を用いた cup plate methodによる bioassay にて LCM の濃度を測定した。

2. 細菌叢の変化

対象は20～55才の男性5名女性2名の計7例で、手術の3日・2日・1日前の計3回にわたり LCM を投与した。1回投与量は600mg 3例, 1500mg 2例, 3000mg 2例で、投与方法は600mg例では筋注, 1500mg・3000mg例では5%ブドウ糖液に溶解し1時間で点滴静注した。上顎洞貯留液は1回目は LCM 投与開始直前に下鼻道より穿刺して採取し, 2回目は3日後の手術時に上顎洞前壁を削開した時点で粘膜を直接穿刺して採取した。検体は直ちにケンキポーターに入れ速達便で東京総合臨床検査センター研究部に送付した。同所においては菌種の検索とあわせて検出株の M. I. C. を日本化学療法学会標準法で測定した。又、嫌気性菌の同定は VPI-manual API-20A にもとづいて行った。

成 績

1. 組織移行

表1に LCM の血清濃度, 上顎洞貯留液・上顎洞粘膜への移行濃度を示し, 図1にその平均値をグラフで示した。600mg例において血清濃度は平均20.02μg/ml, 上顎洞貯留液濃度は平均2.91μg/ml (血中濃度比14.5%), 上顎洞粘膜濃度は平均7.75μg/g (血中濃度比38.7%)であった。一方1500mg例においては血清濃度は平均78.92μg/ml, 上顎洞貯留液濃度は平均8.31μg/ml (血中濃度比10.53%), 上顎洞粘膜濃度は平均33.8μg/g (血中濃度比42.9%)であった。以上の如く1500mg例においては600mg例と比較して dose response が認められた。

表1 LCMの移行実測値

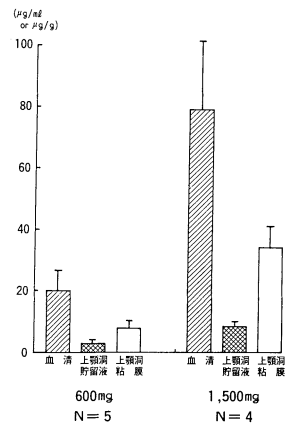
A. 600mg投与例

症例	年齢	性別	体重(kg)	血清濃度(μg/ml)	上顎洞貯留液		上顎洞粘膜	
					濃度(μg/ml)	移行率(%)	濃度(μg/g)	移行率(%)
1	16	M	57	17.19	4.30	25.0	8.60	50.0
2	35	F	51	20.32	1.46	7.2	5.48	27.0
3	37	M	73	10.16			4.69	46.2
4	34	M	78	24.28	2.55	10.5	10.96	45.14
5	22	M	60	28.16	3.33	11.8	9.0	32.0
平均				20.02	2.91	14.5	7.75	38.7

B. 1500mg投与例

6	39	M	60	106.26	10.16	9.56	22.74	21.4
7	51	M	65	87.52	8.21	9.38	40.64	46.4
8	55	F	48	46.88	8.99	19.2	32.84	70.1
9	20	F	52	75.0	5.89	7.85	39.08	52.1
平均				78.92	8.31	10.53	33.83	42.9

図1 LCMの移行平均値



2. 細菌叢の変化

表2に LCM 3日間投与前後の検出菌とその M. I. C. を示した。投与前に検出菌の認められた6例のうち4例が投与後に消失し、他の2例は菌種が変化した。これらはグラム陽性球菌の消失例が大半だが、中に *Haemophilus influenzae* などのグラム陰性桿菌の消失例も認められる。

表2 LCM 3日間投与後の細菌叢の変化

症例	1回投与量 (mg)	投与前の検出菌	M.I.C. ($\frac{10^4}{10^7}$)	投与後の検出菌	M.I.C. ($\frac{10^4}{10^7}$)
1	600	<i>Haemophilus influenzae</i>	12.5	(-)	
			6.25		
2	600	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.39	(-)	
			0.39		
			0.39		
3	600	<i>Streptococcus intermedius</i>	0.2	(-)	
			>100		
4	1,500	(-)		(-)	
5	1,500	<i>Peptococcus magnus</i>	0.78	<i>Peptococcus prevotii</i>	0.39
			0.78		0.39
6	3,000	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.39	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.78
			>100		0.39
			>100		
7	3,000	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.39	(-)	
			0.39		

考 察

慢性副鼻腔炎の上顎洞貯留液より検出される主な菌種は好気性では *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, 嫌気性では *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* 等である。表3は関西労災病院での手術対象例15例より検出菌種を示すが、*Staphylococcus epidermidis* が多く、*Streptococcus pyogenes* がなかった他はほぼ上記のような諸家の報告と同様の結果であった。これらの検出菌種を M. I. C. という面から今回の検討と比較してみたい。

表3 上顎洞貯液からの検出菌種 (15例)

検出菌種	検出株数	検出頻度 (%) (24株12対し)	検出頻度 (%) (15例12対し)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	12.5	20.0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	20.8	33.3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	4.2	6.7
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	12.5	20.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4.2	6.7
<i>Escherichia coli</i>	1	4.2	6.7
<i>Proteus mirabilis</i>	1	4.2	6.7
<i>Citrobacter diversus</i>	1	4.2	6.7
<i>Peptococcus spp.</i>	6	25.0	40.0
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2	8.3	13.3
なし			6.7
合計	24		

表1の如く600mg投与例では上顎洞粘膜に、 $7.75\mu\text{g/g}$ の移行濃度を示したが、これは好気性および嫌気性のグラム陽性球菌の M. I. C. を上まわるものである。この事は LCM がこれらグラム陽性球菌に対し臨床的に特に有効である事を裏付けている。嫌気性菌のうち大部分はグラム陽性球菌であるが、グラム陰性桿菌も若干検出される。その代表的菌種は *Bacteroides fragilis* であり、今回は検討できなかったが1980年に出口が臨床分離株について検討した成績によると M. I. C.₉₀ で $3\sim 13\mu\text{g/ml}$ となっている。即ち LCM は600mg投与で上顎洞より検出される嫌気性菌の殆どに対し有効性が期待される。次に、好気性のグラム陰性桿菌に対しては LCM は一般的に抗菌力が不十分とされているが、そのうち特に検出頻度の高い *Haemophilus influenzae* では、M. I. C. は $25\mu\text{g/ml}$ 程度となっている。今回の検討において LCM の上顎洞粘膜への平均移行濃度は600mg投与例では $7.75\mu\text{g/g}$ でこれを下回るが、1500mg投与例では $33.83\mu\text{g/g}$ と上回っている。今回の検討のうち表2の症例1において *Haemophilus influenzae* が検出され、この場合 M. I. C. が $12.5\sim 6.25$ で、600mg 3回投与後菌の消失をみている。

今回細菌叢の変化に関しては投与量や投与回数の違いと効果との関係について必ずしも十分な例数について検討できなかったが、以上に述べた移行濃度と M. I. C. との関係についての考察から、LCM は1500mg投与で、慢性副鼻腔炎の代表的な検出菌に対してその発育を抑制することができるといえる。

ま と め

慢性副鼻腔炎の手術対象例に LCM を 1 回投与し、血液・上顎洞貯留液・上顎洞粘膜への移行を測定した。又、LCM を 3 回投与した例では上顎洞貯留液の細菌叢を投与前後に調べた。600mg 1 回投与例 5 例の平均では、血清濃度は 20.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、上顎洞貯留液は 2.91 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、上顎洞粘膜は 7.75 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。一方 1mg 1 回投与例 4 例の平均では各々、78.92 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、8.31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、33.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ となり 600mg 例をかなり上回った。LCM 3 回投与例では 1 回量 600mg 3 例、1500mg 2 例、3000mg 2 例で 3 日間にわたり、3 回投与し、これら 7 例のうち 6 例において細菌叢の変化がみられ、うち 4 例では菌の消失をみた。今回の検討と M. I. C. の関係から、LCM は慢性副鼻腔炎の検出菌のうち 600mg 投与でグラム陽性球菌・嫌気性菌に、又、1500mg 投与で *Haemophils influenzae* に対してもその発育を抑制可能な上顎洞粘膜濃度が得られるといえる。

参 考 文 献

- 1) 高須昭男, 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科感染症, 鼻・副鼻腔の感染症。耐性と化学療法, 353~354, 医学書院, 1974。
- 2) 出口浩一: 臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相, 鼻・副鼻腔炎患者採取材料からの検出菌。21~27, ビーチャム薬品株式会社(非売品) 1983。
- 3) 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科感染症, 感染症の動向, 副鼻腔炎, 細菌感染症の動向。100~101, 医薬の門社, 1982。
- 4) 杉田麟也: 耳鼻咽喉科領域感染症における最近の傾向について。順天堂医学 24: 284~290, 1978。
- 5) 出口浩一: 臨床分離菌株の *Lincomycin* 系および *Macrolide* 系に対する感受性。Jap. J. Antibiotcus 34: 419~424, 1981。

質 疑 応 答

質問 杉田麟也(順大)

LCM 投与前後で洞内の菌が変化している症例の鼻内所見はどうか、鼻汁は消失するか?

応答 小川雅規(関西労災)

詳細な記録はありませんが、全例鼻内には鼻漏が認められました。今回の検討は全て中鼻道閉塞例であり、上顎洞内の所見と鼻漏を比較する場合、中鼻道の閉塞の有無によって、別々に検討する必要がありますと思われる。

追加 岩沢武彦(札幌通信)

LCM の血中濃度は高く、しかも組織内移行が良好な薬剤で、グラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマなどに抗菌スペクトルを有し、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎急性増悪症などにおける起炎菌を認める症例には優れた抗菌治療効果の期待できる薬剤と思われる。しかし、本剤使用による偽膜性大腸炎の副症状は注意すべきであろう。