

AN EXPERIMENTAL STUDY OF THE ESTIMATION OF MIDDLE EAR MUCOSAL ANTIBIOTICS CONCENTRATION, USING AN ACUTE OTITIS MEDIA MODEL OF GUINEA PIG.

Yutaka Fujimaki, Shozo Kawamura, Ginichiro Ichikawa,
Rinya Sugita, and Haruhisa Horikawa
Dept. of Otorhinolaryngology Juntendo Univ. School of Medicine

Koichi Deguchi
Tokyo Clinical Reserch Center

The middle ear mucosal antibiotic level was estimated, using an acute otitis media model of guinea pig. Streptococcus pneumoniae was used for pathogen. S. pneumoniae was cultured for about 24 hour in the Trypticase Soy Broth and its concentration was ordered for about 10^7 CFU/ml. 0.1ml of the broth was injected into the bulla of the guinea pig.

50mg/kg of cefotetan and 100 mg/kg of fosfomycin was injected intramuscularly the next day.

For estimation of tissue antibiotic concentrations, specimens of the middle ear mucosa and serum obtained by operation from animals given intramuscular injection

of the drugs were assayed by the thin agar layer-cup method, using Proteus sp. and E.coli as the test organisms.

Average tissue levels were as follows: cefotetan (n=3) 15 min. serum $115 \pm 7 \mu\text{g/ml}$, mucosa $19.2 \pm 1.7 \mu\text{g/g}$, 30 min., $90 \pm 5 \mu\text{g/ml}$, $20.9 \pm 4.7 \mu\text{g/g}$, 60 min., $24 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$, $8.4 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$, 120 min., $2.6 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$, $11.9 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$. fosfomycin (n=3) : 15 min. serum $200.2 \pm 49 \mu\text{g/ml}$, mucosa $24.9 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$, 30 min. $153.8 \pm 5.2 \mu\text{g/ml}$, $54.3 \pm 25.6 \mu\text{g/g}$, 60 min. $110.1 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$, $89.2 \pm 42 \mu\text{g/g}$, 120 min. $38.7 \pm 10.6 \mu\text{g/ml}$, $27.9 \pm 2.4 \mu\text{g/g}$.

モルモット急性中耳炎モデルを用いた 中耳粘膜への抗生剤の移行の研究

順天堂大学耳鼻咽喉科学教室

藤 卷 豊・河 村 正 三・市 川 銀一郎
杉 田 麟 也・堀 川 治 久 ・・

東京総合臨床検査センター研究部

出 口 浩 一

はじめに

動物を用いた局所感染モデルは耳鼻科領域でもいくつか報告されている。中耳炎モデルでは、チンチラおよび犬を用いたモデルが報告されている。また、著者らも昨年の第12回¹⁾日本耳鼻咽喉科感染症研究会にて報告した。このモルモット中耳炎モデルを用いて、ヒトでは採取が困難である急性炎症期中の中耳粘膜内濃度および血清中濃度を測定し、抗生物質の中耳炎に対する薬効評価の一手段になればと考え報告した。

方 法

使用動物には Hartley 系モルモット、雄、体重250ないし300gのものを用いた。使用菌には、小児急性中耳炎より分離したⅢ型以外の *Streptococcus pneumoniae* を用いた。菌は Tripticase soy broth (栄研) 中で、37℃、約24時間培養し、菌量を 10^7 CFU/ml に調整した。モルモットへの菌液の接種は、エーテル麻酔下に仰臥位に固定し、中耳骨包の一部を露出し、27G注射針にて菌液0.1mlを中耳骨包内に注入した。

薬剤の投与は、感染翌日大腿筋に筋注した。投与薬剤には cefotetan および fosfomycin を用いた。薬剤投与量は cefotetan が50mg/kg fosfomycin が100mg/kgとした。

血清および中耳粘膜の採取は筋注後15分、30分、1時間、2時間後に行った。血液は下大静脈よりエーテル麻酔下に採取した。中耳粘膜は、血液採取後、中耳骨包を分離し、採取した。血液は血清を分離し、血清は濃度測定時まで-20℃に凍結保存した。中耳粘膜は秤量後、M/15リン酸緩衝液 (pH7.0) にて10倍希釈しホモジナイズした。検定菌には CTT では *E. coli* NIHJ を FOM では *Prot-eus sp.* (MB-838) を用いた。濃度測定には Agar well 法を用い、検量線は血清ではモルモット血清を、また、中耳粘膜内濃度測定時にはM/15リン酸緩衝液を用いて調整

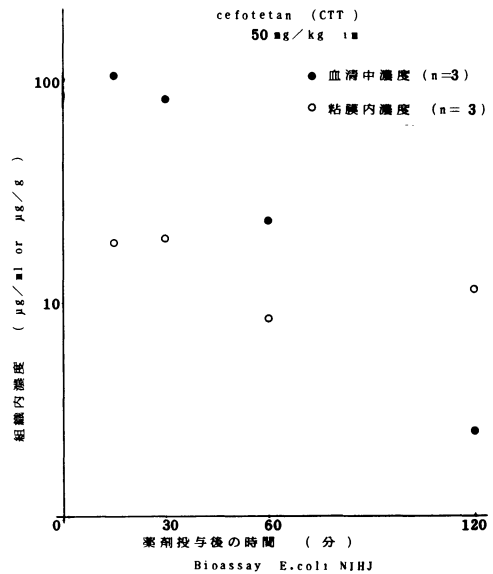
した。

結 果

S. pneumoniae 接種翌日の中耳粘膜は、肉眼的には著明に発赤、肥厚を呈していた。中耳内に膿汁を認めたものも散見した。今回はできるだけ中耳粘膜のみを採取した。

cefotetan 50mg/kg投与群の結果を図1に示した。1群3匹の平均値を血清中濃度は closed circle にて、また、中耳粘膜内濃度は open circle にて示した。15分、血清 $115 \pm 7 \mu\text{g/ml}$ 、中耳粘膜 $19.2 \pm 1.7 \mu\text{g/g}$ 、30分、血清 $90 \pm 5 \mu\text{g/ml}$ 、粘膜 $20.9 \pm 4.7 \mu\text{g/g}$ 、60分、血清 $24 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$ 、粘膜 $8.4 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ 、120分、血清 $2.6 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ 、粘膜 $11.9 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ であった。

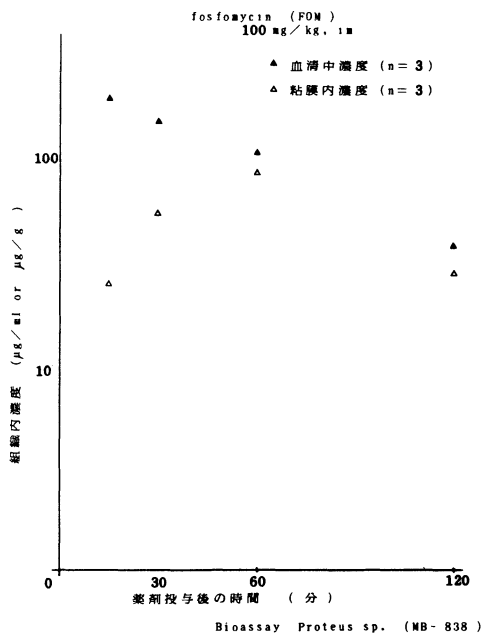
図1 薬剤投与後の血清中濃度と中耳粘膜内濃度



fosfomycin 100mg/kg投与群の結果を図2に示した。1群3匹の平均値を血清中濃度は closed triangle にて、また、中耳粘膜内濃度は open triangle にて示した。15分、血清 $200.2 \pm 49 \mu\text{g/ml}$ 、粘膜 $24.9 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$ 、30分、血清 $153.8 \pm 5.2 \mu\text{g/ml}$ 、粘膜 $54.3 \pm 25.6 \mu\text{g/g}$ 、60分、血清 $110.1 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$ 、粘膜 $89.2 \pm$

42 $\mu\text{g/g}$, 120分, 血清38.7 \pm 10.6 $\mu\text{g/ml}$, 粘
 膜27.9 \pm 2.4 $\mu\text{g/g}$ であった。

図2 薬剤投与後の血清中濃度と中耳
 粘膜内濃度



考 察

C T TおよびF O Mともに, 血清中濃度は一定の漸減傾向を示し, 一方, 中耳粘膜内濃度はC T Tでは30分値が, F O Mでは60分値が最大であった。また血清中濃度に対する中耳粘膜内濃度の比率をみると, C T Tでは60分値までは血清中濃度が大きくても, 120分値では粘膜内濃度が大きくなっている。F O Mでは, 血清中濃度が粘膜内濃度に比し各点で大きくても, 60分値および120分値では, 血清中濃度に対する中耳粘膜内濃度の比率は72~81%となっている。

感染症に抗生剤を投与する際, その抗菌力, 抗菌スペクトルと共に, 病巣組織への抗生剤の移行の良悪は治療効果を左右するものと思われる。著者らは今までにいくつかの薬剤につきヒトでの耳鼻咽喉科領域組織への移行につき報告した。これらは, 組織の性質上, 扁桃, 上顎洞粘膜に関するものが主であり, 耳

漏への移行の検討は cefotetan において2例について行っている。成人に1回1gを静注し, 耳漏中濃度は1時間値, 0.48 $\mu\text{g/ml}$ および4.7 $\mu\text{g/ml}$ を, 2時間値, 0.39, 0.94, 24.5 $\mu\text{g/ml}$ を, 4時間値3.75, 2.6, 9.8 $\mu\text{g/ml}$ を検出した。この結果ではC T Tの耳漏移行は一例では良好であった。疾患を中耳炎に限定した場合, ヒトでは, 中耳粘膜内濃度を測定することは検体採取の点より困難である。今回のモルモット中耳炎モデルを用いた移行実験では, 中耳粘膜への薬剤の移行は良好であり, また, 2剤とも比較的類似した傾向を認めた。

ま と め

S. pneumoniae を使用菌とした。モルモット急性中耳炎モデルを用いて, cefotetan および fosfomycin のモルモット中耳粘膜への移行につき検討した。

cefotetan では, 中耳粘膜内濃度は30分値で最大となり, 120分値では中耳粘膜内濃度が血清中濃度に比し大となった。

fosfomycin では, 中耳粘膜内濃度は60分値で最大となり, 60分および120分においては中耳粘膜内濃度の血清中濃度に対する比率は78~81%であった。

両剤とも中耳粘膜への移行は良好であった。

文 献

- (1) 藤巻豊, 河村正三, 市川銀一郎, 杉田麟也, 堀川治久: モルモットによる実験的急性化膿性中耳炎の病理学的所見, 日耳鼻感染症会誌, 1, (1), 53~56, 1983.
- (2) 藤巻豊, 河村正三, 杉田麟也, 大沢博之, 出口浩一, 小島敏昌, 市川正人: 上気道炎分離株に対するセフェム系抗生剤の抗菌力ならびに組織内濃度の検討, 耳鼻臨床, 75: 11, 2235~2247, 1983.
- (3) 藤巻豊, 河村正三, 杉田麟也: cefotetan の耳鼻咽喉科領域組織への移行性について, Jap. J. Antibiotics. 36: 6, 1317~

1324, 1983.

質 疑 応 答

質問 馬場駿吉（名市大）

正常時と炎症時の粘膜内薬剤移行濃度に差があるかどうか、検討されていたらお知らせいただきたい。

応答 藤巻 豊（順大）

私達の系でも、本来正常な粘膜への移行に関しても検討すべきと考えるが、採取可能な正常粘膜は約3 mgと微量である。この量での微量測定法については今後の課題としたい。