

EFFICACY OF OFLOXACIN AND CIPROFLOXACIN, NEW ANTIMICROBIAL AGENTS OF PYRIDONE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE, ON EXPERIMENTAL SINUSITIS

Kei Ogawa, M.D., Eriko Tabuchi, M.D., Joji Hirota, M.D., Kaneaki Haraguchi, M.D., Motoko Kohno, M.D., Yasuhiro Miyazaki, M.D., Taijiro Imakiire, M.D., Tsutomu Matsuzaki, M.D., Shoji Matsune, M.D., Miss Kazuyo Tanaka, and Masaru Ohyama, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Efficacy of ofloxacin and ciprofloxacin on sinusitis were compared from various points of view using an experimental model of rabbits. Experimental sinusitis was produced by repeated injection of the *Staphylococcus aureus* 209P strain into the maxillary sinus of rabbits three times a week, following general and local (intramaxillary) sensitization with 2.5% egg albumin. Thirteen animals were divided into the following three groups: They composed of two rabbits without drug treatment as the control group, two rabbits treated with ofloxacin and ciprofloxacin for three days, and nine rabbits treated with ofloxacin (N=5) and ciprofloxacin (N=4) for seven days. In addition to the macroscopic findings, morphological changes of the nasal and paranasal mucosa were compared by light microscopy (LM) and scanning electron microscopy (SEM). Furthermore, by staining with alcian blue or acridine orange fluorescence, biochemical smear test of cells and thread-like

components in the nasal discharge, bacteriological examination of sinus secretion, and tissue transfer of the drugs were observed, respectively.

The results obtained were as follows: No significant differences were observed between the two different drug groups in the morphological examination. In the group of the long-term treatment, the sinus mucosal findings of many animals in both drug groups showed some improvement in the SEM observation, but still remained light-microscopically marked evidences of inflammatory changes in their stroma.

It was of the most interesting finding that there was 4-7 times higher concentration of ofloxacin than that of ciprofloxacin in the serum and the nasal and sinus mucosa.

Ofloxacin was considered to be one of the useful antibacterial agents for sinusitis.

家兎実験的副鼻腔炎における抗菌製剤の効果について

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：大山勝教授）

小川 敬・田 渕 えり子・廣 田 常 治・原 口 兼 明
河野 もと子・宮 崎 康 博・今給黎 泰二郎・松 崎 勉
松 根 彰 志・田 中 和 代・大 山 勝

緒 言

われわれは、家兎に実験的副鼻腔炎を作製¹⁾し、同モデルを対象にして蛋白分解酵素²⁾、³⁾抗生物質、さらには両者の併用投与⁴⁾によるこれら薬剤の効果やその相互作用につき多方面からの検討を行ってきた。

今回は、現在臨床試験が実施されているピリドンカルボン酸系の新合成経口抗菌剤であるOfloxacin(第一製薬K.K.)とCiprofloxacin(バイエル薬品K.K.)を、この副鼻腔炎モデルに投与し、その効果を病理組織学的に検討するとともに、鼻汁検査や薬剤の組織移行等をも加味して総合的な比較検討を試みたので、その成績について報告する。

研 究 方 法

1) 実験的副鼻腔炎の作製法(Table 1.)

作製法の概略はTable 1. に示すとおりである。すなわち、卵白アルブミンにて全身感作¹⁾を行った後、アルサス現象陽性例を対象に両副鼻腔に局所感作の目的でアルブミンを注入した。これにより、III型アレルギーを成立させ、上顎洞粘膜の肥厚を起し自然孔を狭小化させんがためである。このような前処置を行った後、家兎は、鹿児島大学医学部附属動物実験施設の感染実験室に移され、空調完備の環境下で以後の感染治療実験が行われた。

予備実験にて、黄色ブ菌 209P株の菌数の経時的変化および培地の種類と流動性の問題を検討した結果、黄色ブ菌をカジトン1/3量と

塞天2/3量の混合液に浮遊させ5時間培養することにより、 10^7 個/mlになることが判明したので、この条件に調整して用いた。すなわちこの培養液 1 mlを副鼻腔感作の終了した家兎の両側副鼻腔に経皮的に3回隔日に注入した。これを2週間放置した後、鼻腔からのback culture で黄色ブ菌が確認されたものについて、以下の実験(Table 2. 3.)を行った。この期間中には鼻汁のスメア検査を行い、細胞学的診断で、全例に急性炎症の生じていることが確認された。

Table 1 .

PREPARATION OF EXPERIMENTAL SINUSITIS IN RABBITS

1st-2nd Week	:Dorsal subcutaneous injection of 2.5% egg albumin, 3 times/week
	↓
	General Sensitization
3rd-4th Week	:Selection of Arthus reaction-positive animals Injection of egg albumin into bilateral paranasal sinus, 3 times/week
	↓
	Local Sensitization
5th Week	:Injection of <i>S. aureus</i> 209P into bilateral paranasal sinus, 3 times/week
6th-7th Week	:Observation period
	↓
	Completion of the Animal Models
8th Week	:Starting administration of the test compounds

2) 薬剤投与方法 (Table 2.)

副鼻腔炎家兎(体重2.5~3kg)13羽を用いて各抗菌剤投与が行われた。その詳細はTable 2.のごとくである。すなわち、i) 対照群：薬剤非投与群である。感染家兎で、実験開始日のものと、7日経過したものの各1羽づつについて投与群との差異を観察した。ii) 短期投与群：両薬剤3日間投与例で、各1羽づつ²⁾である。ネラトンカテーテルを挿入し、そ

れを通じて各薬剤を30mg/kg/day 3日間投与した。なおOfloxacinは水溶性でないためカルボメチルセルロース（薬効への影響は無いことが確認されている）にて懸濁液とし、Ciprofloxacinについては蒸留水に溶解して用いた。iii) 長期投与群：Ofloxacinの5羽と、Ciprofloxacinの4羽からなっている。短期投与例と同量にて7日間連続投与した。この群については、形態学的検討に加え組織移行や細菌学的検討も併わせ行った。

Table 2.

GROUP OF TREATMENT		
Group	No. of animals	
1. Control group (no-treatment)		
0 day	1	
7 day	1	
2. Short-term (3 days) dosing group		
Ofloxacin treatment (30 mg/kg/day)	1	
Ciprofloxacin treatment (30 mg/kg/day)	1	
3. Long-term (7 days) dosing group		
Ofloxacin treatment (30 mg/kg/day)	5	
Ciprofloxacin treatment (30 mg/kg/day)	4	
Total	13	

3) 検索項目 (Table 3.)

薬剤効果判定の目的で、種々のパラメータとして今回はTable3.に示す項目について検討を行った。

Table 3.

INVESTIGATIONAL ITEMS

Parameters for the efficacy evaluation:

(taken before, 3 and 7days after the dosing)

1. Biochemical smear test of cells and fiber-like compounds from nasal discharge
 - a. Alcian blue staining: observation of inflammatory cells and AMPS components
 - b. Acridine orange fluorescence staining: observation of inflammatory cells and DNA components
2. Bacteriological examination (maxillary sinus retention fluid and nasal discharge)
 - a. Bacteria identification
 - b. Measurement of MIC
3. LM observation (maxillary sinus and nasal concha)
4. SEM observation (maxillary sinus and nasal concha)
5. Tissue transfer of the drug
 - a. Serum
 - b. Maxillary sinus mucosa
 - c. Nasal concha mucosa
 - d. Maxillary sinus retention fluid
 - e. Nasal discharge

i) 鼻汁中細胞, 糸状構造物の生化学的塗抹検査

感染の経時変化を追求する上で、その指標となり得る鼻汁に着目し、投与前、投与3日、投与7日目に採取して検索した。また、屠殺時には、上顎洞貯留液を採取し、同様に検討した。塗抹標本に対しては、細胞診で用いられるAlcian Blue染色とAcridine Orange 蛍光染色を行った。前者は酸性ムコ多糖類が関与すると思われるスメア標本における糸状構造物(以下AMPS構造物)の観察のため、また後者は炎症経過中に主として変性白血球に由来すると思われるDNA成分が含まれる糸状ないしは索状構造物(以下DNA構造物)を検索するために行った。鼻汁塗抹検査におけるこれら3つのパラメーターすなわち、炎症細胞AMPS構造物・DNA構造物についてはその量的変化から、各ター・土・十・卅・卅の5段階に分類して、個々の改善度を算定するのに用いた。(Table4.)

Table 4.

Comparison of morphological efficacy of ofloxacin and ciprofloxacin in experimental sinusitis

	nasal smear	nasal concha mucosa				paranasal sinus mucosa			
		Macro.	L M	S E M	Macro.	L M	S E M	M	
Ofloxacin n=5	80	80	80	80	60	60	80		
Ciprofloxacin n=4	75	50	75	75	50	50	75	%	

%-effective cases /total(n=4 or 5) X 100

Table 5

Statistical comparison of tissue concentrations of ofloxacin and ciprofloxacin in experimental sinusitis

	Serum	Nasal concha mucosa	Paranasal sinus mucosa
Ofloxacin (n=5)	4.416 ±0.878 ○	4.01 ±0.954 △	3.53 ±0.70 □
Ciprofloxacin (n=4)	0.601 ±0.317 ●	0.806 ±0.607 ▲	0.758 ±0.497 ■
Ofloxacin / Ciprofloxacin	7.348	4.975	4.657

Result of variance analysis
 ○ ● P<0.001 significant
 △ ▲ P<0.001 significant
 □ ■ P<0.001 significant

ii) 細菌学的検査

感染モデル完成段階での鼻汁, 1週投与終了後の鼻汁ならびに上顎洞貯留液について, 細菌の同定とMICを測定した。(Table6.)

iii) 光顕(LM)的観察

上顎洞, 鼻甲介粘膜について光顕観察を行った。そして, 上皮層病変としては, 上皮肥厚・化生・繊毛脱落・杯細胞増加・細胞浸潤について, 一方固有層病変は, 浮腫・出血・細胞浸潤・腺組織増生等の程度を検索し, これらを総合して, 各試料別病変の程度を高度(卍), 中等度(卐), 軽度(+), 軽微(±)の4段階に分けて判定した。なお, この場合, (+), (±)を改善例とし, 1週投与例での改善率を各々算定した。(Table4.)

iv) 走査電顕(SEM)的観察

教室の評価法に準じて繊毛数の多少により, 繊毛極少数(卍), 繊毛少数(卐), 繊毛中等数(+), 繊毛豊富(±)の4段階に判定した。なお, この場合も, 光顕のそれと同様(+), (±)を改善例とし, 1週投与群での改善率を各々算定した。(Table4.)なお繊毛数のみならず, 顆粒分泌液や上皮の剥脱・陥没・膨隆の度合についても評価を行ったが, これらは繊毛数の増減による分類に一致して変動していた。

v) 薬剤組織移行測定

薬剤長期投与群にて, 薬剤経口投与1時間後に, ペントバルビタール静脈麻酔下に屠殺し, 血清・上顎洞粘膜・鼻甲介粘膜さらには, 可能例については, 鼻汁・上顎洞貯留液についても, 両薬剤の組織ないしは体液内移行濃度を測定した。(Table5, Fig.15.)なお, 血液は心室内を直接穿刺・採取した血液により測定し, また濃度測定は, 検定菌にはE. coli KP測定培地にミュラーヒントン培地(栄研)25.5g/l(PH7.4)を使用するペーパーディスク法⁹⁾によって行われた。

研究成績

1) 肉眼的所見 (Fig.1.2. Table4.)

Fig. 15

Tissue concentrations of ofloxacin (○, △, □) and ciprofloxacin (●, ▲, ■) in nasal and paranasal sinus mucosa in experimental sinusitis 1 hr after 30 mg/kg p.o. single administration

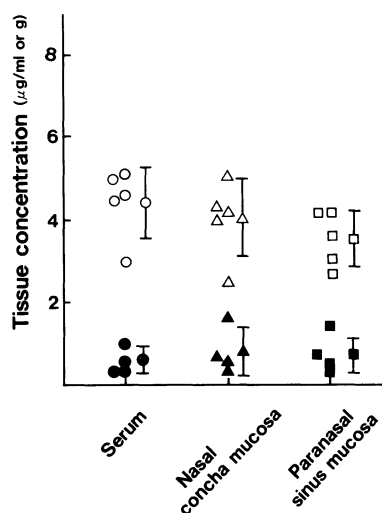


Table 6.

STRAINS ISOLATED FROM SINUS SECRETION AFTER TREATMENT (7 DAYS DOSING)

1. Ofloxacin group (5 animals)

Strain	No.
<i>A. faecalis</i>	2
<i>B. bronchiseptica</i>	1
<i>Corynebacterium sp.</i>	1
<i>Pasteurella sp.</i>	2
<i>P. aeruginosa</i>	2
Total	8

2. Ciprofloxacin group (4 animals)

Strain	No.
<i>A. calcoaceticus</i>	2
<i>B. bronchiseptica</i>	2
<i>Pasteurella sp.</i>	4
Total	8

黄色ブドウ菌を副鼻腔に注入し2週間後には, 鼻前庭に多量の鼻汁が付着しているのが観察された。(Fig.1.) また, 試験開始日の対照群では, 固有鼻腔および副鼻腔に多量の分泌物貯留が認められ(Fig.2.), 鼻副鼻腔粘膜の発赤・腫脹・浮腫等が高度であった。これは薬剤短期投与群および非投与7日目のものにおいても, ほぼ同様の所見であった。一方薬剤長期投与例では鼻汁, 上顎洞貯留液が消失しているものが多く, 粘膜の発赤や肥厚も軽微であった。両薬剤1週投与における肉眼的所見

の改善率はTable4.のごとく、固有鼻腔病変の改善率はOfloxacinが80%, Ciprofloxacinが50%で、一方副鼻腔病変のそれは、60%と50%であり、Ofloxacin で良好な改善傾向がみられた。

Fig. 1. Nasal discharge of experimental sinusitis in rabbit.

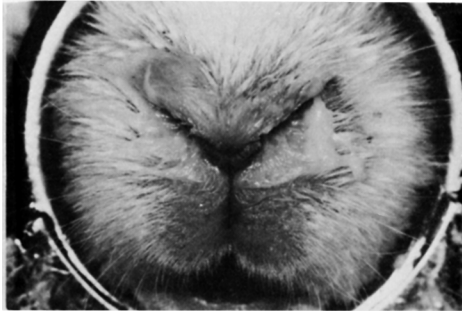
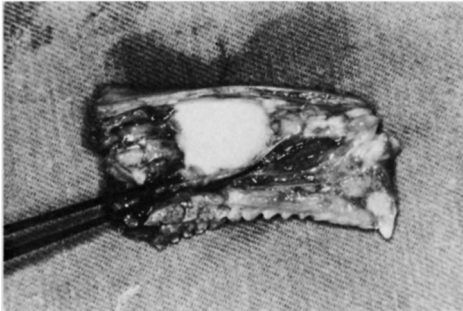


Fig. 2. Suppurative secret retention in maxillary sinus.



2) 鼻汁中細胞・糸状構造物の生化学的塗抹検査成績 (Fig. 3.4.5.6. Table4.)

炎症の急性期では、多量のAMPS成分とDNA成分の混在する状態が多く例にみられたが、薬剤投与により一般にこのような糸状ないしは索状構造物は、鼻汁中より消失する傾向が窺えた。なかでもDNA成分が速やかに鼻汁中より消退する傾向がみられた。Fig. 3.4.は、投与前における多数の白血球や上皮細胞と伴にAMPS, ならびに、DNA成分が出現している状態を示し、Fig. 5.6.は、Ofloxacin 1週投与例でこれらが消失し細胞成分が主体となっている像を示す。このようなスメア検査における、3つのパラメーターを総合して、2

つ以上に改善のみられるものを有効と判定して、それぞれ改善率をみるとOfloxacin 群では80%, Ciprofloxacin 群では75%で、両者ともかなりの改善傾向のみられることが判明した。一方、鼻汁に対応する上顎洞貯留液の観察結果も、ほぼ一致していた。

Fig. 3. AMPS components and inflammatory cells, with alcian blue staining in control.

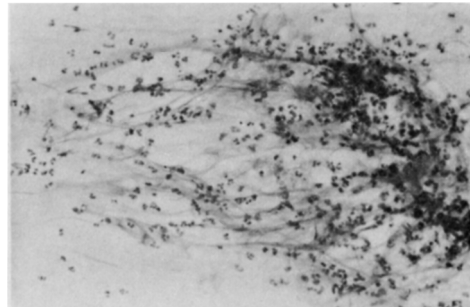


Fig. 4. DNA components and inflammatory cells, with acridine orange fluorescence staining in control.

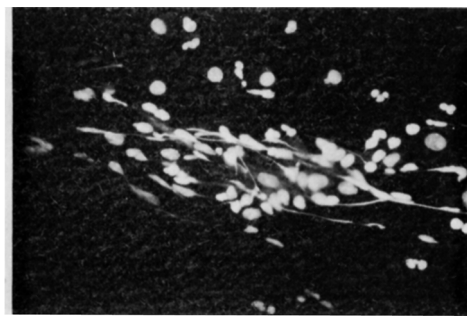


Fig. 5. Inflammatory cells only seen after ofloxacin treatment for 7 days, with alcian blue staining

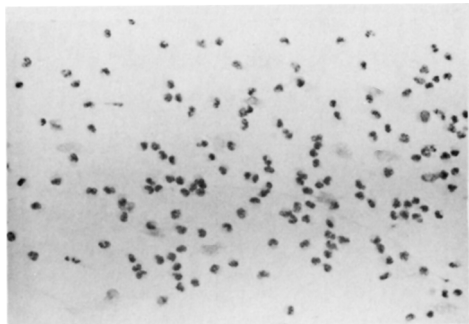
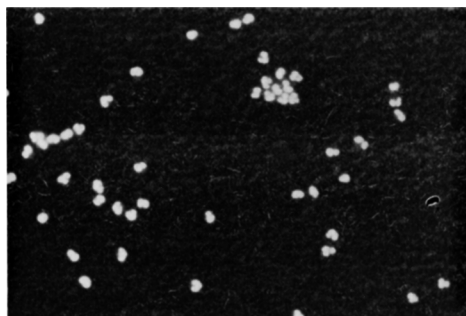


Fig. 6. Nuclei in inflammatory cells only yield fluorescence.



3) 形態学的観察成績

a) 光顕的観察成績 (Fig.7.8.9.10. Table4.)

Fig.7.は、非投与例で、治験開始日の上顎洞粘膜 LM 所見である。一見して明らかのように強い炎症所見がみられ、粘膜上皮の重層化あるいは剥脱、空胞化、繊毛細胞の消失、杯細胞の増加さらに固有層では高度の円形細胞浸潤と腺増生等が観察される。このような光顕所見は、投与3日目の短期投与群においても残存していた。一方、長期投与例では、Fig.8.のOfloxacin 投与例のように、上皮の良好な修復状態が観察され、豊富な繊毛や一層に配列する乱れない基底細胞が認められる。しかし、粘膜下には、依然として腺増生や円形細胞浸潤がなお残存しているのが観察された。これらの変化は、Ciprofloxacin 投与例でも同様で、上顎洞粘膜については薬剤1週投与例では、上皮層の修復に比し固有層病変の改善の遅れが観察された。一方、鼻甲介病変では、投与前対照群の光顕所見 (Fig. 9.) にみるごとく、上皮層、固有層とも強い炎症細胞浸潤がみられ、特に上皮の重層化、杯細胞の増生等が著明であった。Fig.10. は Ciprofloxacin 1週投与の鼻甲介光顕所見を示すが、固有層に軽度の浮腫がみられるが、上皮層はよく保たれ、ほぼ生理条件下にみられる所見に修復されていた。このように一般に下甲介病変の方が、上顎粘膜に比し改善傾向

は良好であった。以上の光顕所見での改善率をまとめたのが、Table4.である。その結果、両薬剤間には、顕著な差異は認められなかった。

Fig. 7. Maxillary sinus mucosa in control.

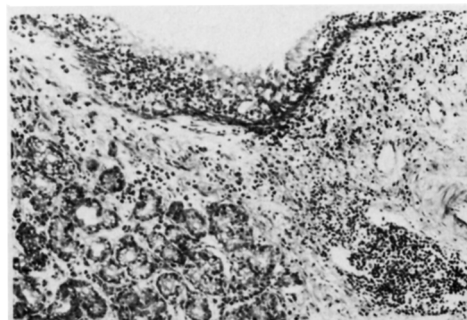


Fig. 8. Maxillary sinus mucosa after ofloxacin treatment for 7 days.

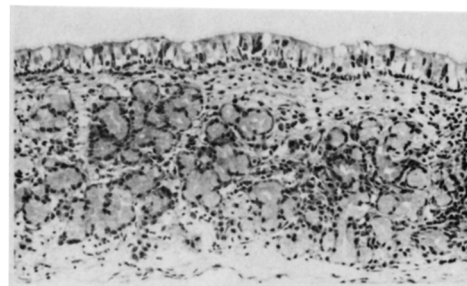


Fig. 9. Nasal concha mucosa in control.

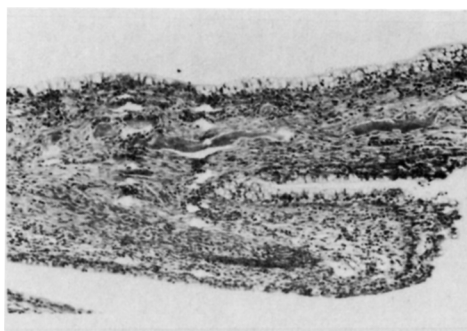
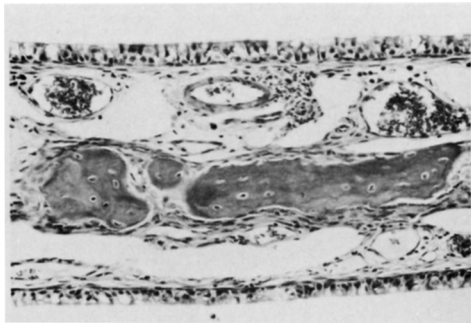


Fig. 10. Nasal concha mucosa after ciprofloxacin treatment for 7 days.

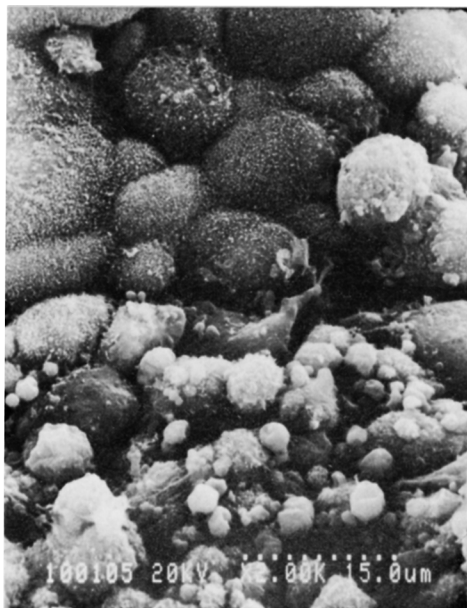


b) SEM的観察成績

(Fig. 11.12.13.14. Table4.)

両薬剤間での、粘膜表面微細構造上の明確な差異は見出し得なかった。Fig.11は投与前対照群の上顎洞粘膜所見を示すが、繊毛細胞は、ほぼ消失し、広範囲にわたり無繊毛細胞域に変化している。また各所に、粘液顆粒の放出像や無繊毛細胞の円蓋状膨隆、さらには

Fig. 11. SEM figure of maxillary sinus mucosa in control.



胞体内容が流出した痕跡像や、表面にruffle様構造を有する白血球と異われる細胞の遊出像等々が認められる。Fig.12はOfloxacin 1週投与群のSEM像である。粒液顆粒の付着は認められるが、豊富な繊毛がmetachronal waveを呈している像が窺われ、上皮層の改善傾向が強く示唆された。他方、鼻甲介では、非投与例7日目ではFig.13.のように、細胞表面の陥凹像や膨隆像が著明で、個々の細胞間隙が不明な部分も散見された。しかし薬剤1週投与では、Fig.14.のCiprofloxacin群にみるように、多角形の無繊毛細胞が整然と敷石状に配列し、随所に繊毛細胞も観察された。このようなSEM所見は、顕顕所見でみられた薬剤1週投与例でのそれらと全く一致していた。SEM観察における両薬剤の改善率はTable 4.の通りである。いずれも75%以上の改善率をしめし、これは鼻汁所見の改善率とほぼ一致していた。

Fig. 12. SEM image of maxillary sinus mucosa after ofloxacin treatment for 7 days.

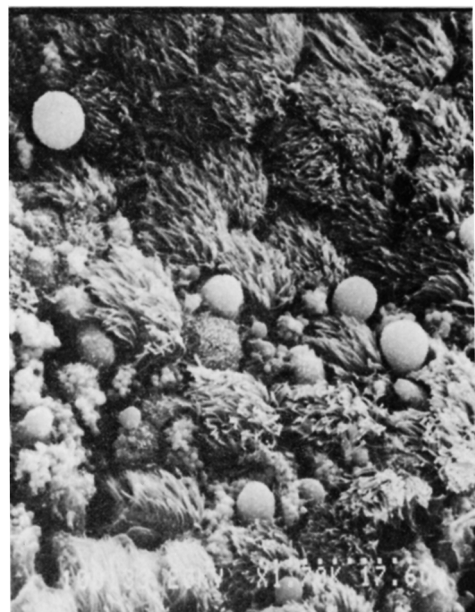


Fig. 13. SEM image of nasal concha mucosa in control.



4) 薬剤組織内移行成績 (Table 5, Fig. 15.)

Fig. 15. は、薬剤1週投与後の血清・鼻甲介粘膜・上顎洞粘膜の組織移行の結果を図示したものである。また、それぞれの平均値と両投与群間での分散分析検定成績をまとめると Table 5. のようになる。

A. 血清中濃度

Ofloxacin投与群では平均(以下m) $4.416 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、Ciprofloxacinでは $0.601 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、前者が約7.3倍有意に移行していた。

B. 鼻甲介粘膜内移行濃度

Ofloxacin投与群では $m = 4.01 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、Ciprofloxacin群では $m = 0.806 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、約5.0倍前者が有意に移行していた。

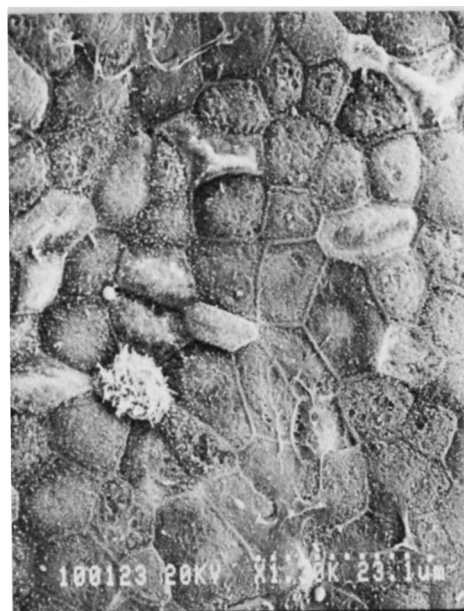
C. 上顎洞粘膜内移行濃度

Ofloxacin投与群では $m = 3.53 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、Ciprofloxacin群では $m = 0.758 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、約4.7倍前者がよく移行していた。

D. 上顎洞貯留液中移行濃度

貯留液が微量の症例があり、全例については検索はし得なかったが、Ofloxacin 4例では $0.600 \sim 2.500$, $m = 1.375 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、一方Ci-

Fig. 14. SEM image of nasal concha mucosa after ciprofloxacin treatment for 7 days.



profloxacin 2例では、0.175, 0.207 で $m = 0.191 \mu\text{g}/\text{ml}$ となり、前者が約7.2倍移行が良好であった。

E. 鼻汁内移行濃度

鼻汁が微量であったため、参考程度にその計測値を挙げてみると、Ofloxacin 群5例では $1.25 \sim 5.050 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、またCiprofloxacin 4例では $0.133 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ をしめし、前者で移行が良いことが窺われた。

5) 細菌学的検討成績 (Table 6.)

感染成立家兎においては、鼻汁のback cultureにて黄色ブ菌を確認し得た。一方、薬剤1週投与での上顎洞貯留液あるいはぬぐい液について菌検索を施行したが、Table 6. に示すように黄色ブ菌は検出されず、no growthの1例を除き常在菌と考えられる菌株が検出された。なお今回用いられた黄色ブ菌 209PのMICは、接種菌数 10^6 個/mlで、Ofloxacinにて0.19, Ciprofloxacinで0.10, また菌数 10^8 個/mlでそれぞれ0.39, $0.19 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。すなわち今回使用したブ菌についてはCiprofloxacinが、MICの点で約2倍すぐれていたこ

とになる。

考 按

今回、われわれは、家兎の実験的副鼻腔炎に対して、現在臨床治験が実施されている2種の新合成抗菌剤について、種々のパラメーターを用いてその効果の比較検討を試みた。ところで、この副鼻腔炎モデルはわれわれの過去の報告において、薬効を形態学的変化でもって、評価する点では非常に有用であることがしめされている。また、現在本実験モデルについて、生化学的立場から検討する試みも行なわれつつある。このような実験モデルの利点は、何よりも感染の程度や起炎菌を一律に設定し得る点にある。したがって、ほぼ同条件下にある副鼻腔炎に所望の薬剤を投与して、総合的な薬効を比較検討することは非常に有意義で理想的な実験モデルと考えられよう。

今回のパラメーター中、両薬剤間で大きな差異がみられたのは、その組織移行についてであった。臨床例での組織移行の検討では、投与から組織摘出までの時間がまばらになりがちで、また消化吸収状態での個人差が大きいためデータのバラツキがみられるが、このような一定管理下にある実験モデル群では、摘出時間や、内服状態もほぼ一定にコントロール可能で、極めて正確なデータを得ることができると考えられる。今回の実験結果からはOfloxacinの血清や鼻副鼻腔粘膜への移行がCiprofloxacinよりも5~7倍すぐれていることが判明したが、このような事実は両剤の各種動物での他臓器で得られた結果とも一致する。臨床例にても山本、小幡、等の報告にみるように耳鼻咽喉科領域感染巣へのOfloxacinの移行は、他の抗菌剤よりもすぐれていることが判明している。また元来、移行し難いとされている上顎洞貯留液や鼻汁についてもOfloxacinは、かなりの移行がみられており他剤にみられない特徴と考えられる。血清比

は、Ofloxacin群が鼻甲介粘膜で $m=0.908$ 、上顎洞粘膜では $m=0.799$ 、一方、Ciprofloxacin群ではそれぞれ $m=1.341$ 、 1.261 と後者の方が血清から組織への移行は良好であるが、Ofloxacinの高い組織移行から考えれば、とくに問題とはならないであろう。

一方、組織形態学的検索成績においては、上顎洞粘膜に関し、SEM所見では両薬剤の1週投与例で、纖毛上皮の修復像が観察されたが、光顕所見では、粘膜固有層に細胞浸潤が残存したり、腺増生所見が続くものが少なくなかった。以上の如く、今回の実験では両抗菌剤の1週投与例では、特に組織形態学的な変化の点では差はみられなかった。このことは、病巣への薬剤移行の問題以外に局所における薬物作用の違いを暗示するものである。今後、薬物の局所効果やdose responseの問題を含めて検討すべき課題でもある。このような修復状態に関する組織形態学的所見の差は、鼻甲介粘膜では見出されず、光顕所見とSEM所見がほぼ一致していた。これは、おそらく病変が上顎洞を主体に強かったためと考えられる。

次に塗抹検査においては、1週投与でほぼ鼻汁の消失をみるものがあり、残存する例でも細胞や糸状構造物の減少が確認された。副鼻腔炎モデルにおいて、鼻汁中成分を経時的に観察し、それにより粘膜病変の変動をある程度予測することが可能であった。臨床面でも充分応用可能なことを意味している。

以上のような組織形態学的所見を基にしてその改善率をTable 4.よりの算術平均でみるとOfloxacin群での有効率は74.3%、Ciprofloxacin群のそれでは64.3%であった。一方、当教室における両薬剤の急性副鼻腔炎に対する有効率は、Ofloxacinが70%(7/10)、またCiprofloxacinが89%(8/9)をしめしており、臨床レベルのそれとは数字的に多少の差はあるが、この実験モデルの有用性を裏付けるも

のと考えられる。

ところで、経口化学療法剤の臨床効果は、その薬剤の抗菌力が最も重要な因子であり、さらに血中・組織への移行が高濃度であれば臨床効果もそれだけ期待できるのは言うまでもない。本実験に使用されたOfloxacinは、Ciprofloxacinに比し抗菌力は、今回使用された黄色ブドウ菌209Pに関してやや劣っているが、組織移行の点でそれを補足してあまりあるすぐれた長所を有する抗菌剤と結論されよう。

結 語

家兎実験的副鼻腔炎を対象に、新合成抗菌剤OfloxacinとCiprofloxacinの薬効を主として組織形態学的検索と薬物組織移行の問題を中心に検討した。その結果、次のような成績が得られた。

1. 家兎実験的副鼻腔炎における総合改善率は、Ofloxacin 74.3%、Ciprofloxacin 64.3%であった。

2. 鼻汁の塗抹検査や、鼻副鼻腔粘膜の光顕およびSEM所見では両薬剤間に特に有意差を認めなかった。

3. 両薬剤1週投与SEM所見では、改善傾向を、一方光顕所見では粘膜上皮の修復傾向に対し、固有層に強い炎症所見を残す例が少なくなかった。

4. 薬物組織移行は、血清・鼻副鼻腔粘膜においてOfloxacinがCiprofloxacinに比し有意に高い移行を示していた。

以上の成績より、Ofloxacinは副鼻腔炎に対して、極めて有用性の高い抗菌剤と考えられた。

(本研究を行うにあたり、細菌感染実験に際しては、本学泌尿器科学教室大井好忠教授の御指導と御協力を得た。ここに記して心から感謝する。)

参 考 文 献

- 1) MAEYAMA T: A Study of experimental sinusitis in rabbits. *Auris Nasus Larynx* (Tokyo) 8:87-98, 1981.
- 2) 大山勝他: 実験的副鼻腔炎に対するセアプロロゼ S の治療効果—光顕的ならびに走査電顕的観察成績—。耳鼻臨床 74: 487-498, 1981.
- 3) 小川敬他: 家兎実験的副鼻腔炎に対する薬物療法—光顕的ならびに走査電顕的観察成績—, 日耳鼻 85: 1235-1236, 1982.
- 4) 小川敬他: 家兎実験的副鼻腔炎における薬物組織移行に関する研究—蛋白分解酵素剤の抗生物質組織移行におよぼす効果—。耳鼻 29: 618-626, 1983.
- 5) 小川敬他: 鼻汁中細胞・線維様構造物の生化学的塗抹検査, 耳喉投稿中
- 6) 山本誠他: DL-8280の副鼻腔粘膜移行および副鼻腔炎に対する臨床効果, 耳鼻 30: 477-483, 1984.
- 7) 小幡悦朗他: 咽喉頭炎に対するDL-8280の臨床使用経験。耳鼻 30: 470-476, 1984.
- 8) 斎藤寿他: 耳鼻咽喉科感染症にたいするBAYo9867(Ciprofloxacin)の基礎的・臨床的研究。投稿予定。
- 9) DL-8280新薬シンポジウム, 第30回日本化学療法学会西日本支部総会(昭57年名古屋)
- 10) BAYo9867の概要。
バイエル薬品株式会社

質 疑 応 答

質問 松永 亨（阪大）

- 1) 薬剤の移行において正常粘膜, 慢性炎症, 急性炎症粘膜に差があるか。
- 2) 実験的副鼻腔炎の発生にアナフィラトキシンと細菌の投与など考え得るか。
- 3) 実験的副鼻腔炎の自然経過について問う。

応答 小川 敬（鹿大）

- 1) 正常例における組織移行は, 検討しておりません。追試したいと思います。
- 2) アナフィラトキシンと細菌を副鼻腔に注入して炎症モデルを作るというのは, エンドトキシンによる同モデルを含めて, 興味深いことで, 今後追求すべき問題と思われます。
- 3) 炎症モデルに薬剤を投与せず長期放置した例は, 検討しておりません。ある程度軽快するものも見られると思いますが, 一方, 副鼻腔自然孔の狭窄が持続すれば慢性炎症モデルへの移行も予想されるところであり, 今後検討したいと思います。

質問 森 慶人（名市大）

炎症の程度によって抗菌剤の組織移行に差があるか, お教え下さい。

応答 小川 敬（鹿大）

組織移行に関して, 急性炎症で経時的には測定しておりませんが, 非投与 Control 例で, 投与後に比しはるかに高い組織移行を示しているものがありました。

質問 中井義明（大阪市大）

副鼻腔と中耳乳突蜂巣では, 骨部の炎症病像にかなり差があるが骨部への薬物の移行は如何でしたか。

応答 小川 敬（鹿大）

実験的副鼻腔炎で骨に組織学的変化が少ない理由は, 不明です。副鼻腔粘膜への薬物組織移行については, 骨を除去して粘膜についてのみ検討しました。