

COMBINED USE OF OFLOXACIN AND ANTI-INFLAMMATORY ENZYME PREPARATIONS

In 5 healthy adults, the effect of the combined use of ofloxacin (OFLX, a synthetic antimicrobial agent) and anti-inflammatory enzyme preparations was studied by determining salivary transfer of OFLX. In this study, subjects were treated with OFLX (200 mg) alone or with a combination of OFLX (200 mg) and pronase (9000 units), serrapeptase (10 mg) or lysozyme (20 mg). Serum and salivary OFLX levels were determined 1, 2, 3, and 5 hours after treatment. The following results obtained.

(1) After treatment with OFLX alone, serum C_{max} was $1.17 \mu g/ml$, serum $T_{1/2}$

was 4.46 hours, and the salivary C_{max} was $1.25 \mu g/ml$.

(2) Combination of OFLX with any of the anti-inflammatory enzyme preparations resulted in no significant change in the above-mentioned parameters compared to their values recorded after treatment with OFLX alone.

(3) These results suggest that, in term of salivary transfer of OFLX in healthy adults, the combined use of OFLX and anti-inflammatory enzyme preparations does not differ from treatment with OFLX alone.

オフロキサシンと消炎酵素剤の併用について

野入 輝久 神 昌 俊子 田 矢 直三 石 田 稔

吹田市民病院耳鼻咽喉科

荻野 仁 松 永 亨

大阪大学医学部耳鼻咽喉科

緒 言

消炎酵素剤と抗生剤との併用効果については、従来から多数の報告がある。我々も本研究会において、Cefbuperazone とプロナーゼの併用効果について、組織移行性が増強されることを報告した¹⁾²⁾。またクロラムフェニコールやアンピシリンなどの経口吸収性は、

消炎酵素剤との併用により亢進することも報告されている³⁾⁴⁾。

合成経口抗菌剤であるオフロキサシン (OFLX) は、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、耳鼻科領域感染症に対し極めて有用な薬剤のひとつであるが、本剤の経口吸収性や組織移行性が消炎酵素剤との併用に

より増大されるならば、本剤の有用性はさらに増大し、あるいは投与量の低減化が期待できる。そこで今回我々は、健常人におけるOFLXと消炎酵素剤の併用効果について検討を行った。

対象及び方法

① 対象

被験者は健常成人5名(男2名、女3名)で、年齢24～33歳(平均28.6歳)、体重51～69kg(平均63.2kg)である。

② 薬剤および投与量

薬剤および投与量は、OFLX200mg(200mg錠×1)、プロナーゼ9000単位(9000単位カプセル×1、エンピナスP[®])、セラペプターゼ10mg(10mg錠×1、ダーゼン[®])およびリゾチーム20mg(10mg錠×2、ノイチーム[®])である。

③ 投薬および試料採取

各被験者に食後1時間後にOFLX200mgを単独投与し、薬剤投与1、2、3および5時間後に血液および唾液を採取した。次いで1週間の休薬期間をおき、OFLXと各消炎酵素剤との併用投与をクロスオーバー法にて行い、単独投与時と同様のスケジュールで試料を採取した。唾液は口腔内に貯留した自然唾液を用いた。血液は直ちに遠心分離して血清を分取し、血清および唾液試料は測定まで凍結保存した。

④ 測定

血清および唾液中のOFLXの濃度測定は、薄層平板ディスク法により実施した。検定菌は*E. coli* Kp株、培地にはミューラーヒントン寒天培地(栄研)を用いた。検量線標準液は血清についてはヒト血清、唾液については、0.1Mリン酸緩衝液、PH7.0をそれぞれ用いて調製した。本法による測定限界は、血清0.19 μg/ml、唾液0.1 μg/ml以下である。

結果

OFLXと各消炎酵素剤併用時の血清中濃度

および唾液中濃度を表1、表2に示す。

薬剤(mg)		OFLX濃度(μg/ml)				T 1/2 (hr)	AUC (μg·hr/ml)
		1hr	2hr	3hr	5hr		
OFLX(200)	A	1.04	0.95	0.70	0.48	3.42	3.52
	B	1.48	1.09	1.07	0.70	3.35	4.88
	C	1.17	0.71	0.84	0.53	4.42	3.67
	D	<0.19	0.85	0.89	0.72	9.05	2.91
	E	2.17	0.77	0.84	0.46	2.06	4.66
	Mean ±S.D.	1.17 0.79	0.87 0.15	0.87 0.13	0.58 0.12	4.46 2.70	3.93 0.74
OFLX(200) + プロナーゼ-P (9000単位)	A	1.38	1.05	0.65	0.45	2.42	3.86
	B	1.16	1.08	0.85	0.62	3.95	4.14
	C	1.13	0.96	1.25	0.46	3.23	4.43
	D	0.92	0.92	0.84	0.69	6.46	3.79
	E	1.96	0.64	0.88	0.54	5.04	4.46
	Mean ±S.D.	1.31 0.40	0.93 0.17	0.89 0.22	0.55 0.10	4.22 1.58	4.14 0.28
OFLX(200) + セラペプターゼ(10)	A	0.59	0.74	0.88	0.58	3.32	3.23
	B	1.39	1.14	1.05	0.60	2.95	4.71
	C	1.01	0.71	0.70	0.50	4.07	3.27
	D	<0.19	0.75	0.88	0.71	8.64	2.78
	E	1.12	0.90	0.66	0.54	2.68	3.55
	Mean ±S.D.	0.82 0.54	0.85 0.18	0.83 0.16	0.59 0.08	4.33 2.46	3.51 0.65
OFLX(200) + リゾチーム(20)	A	0.99	0.81	0.73	0.55	4.86	3.45
	B	<0.19	1.04	1.20	0.75	4.23	3.59
	C	<0.19	0.24	0.78	0.57	4.30	1.98
	D	0.68	0.97	0.88	0.76	6.54	3.73
	E	1.08	0.78	0.76	0.59	3.77	3.59
	Mean ±S.D.	0.55 0.52	0.77 0.31	0.87 0.19	0.64 0.10	4.74 1.08	3.27 0.65

表1 OFLX単独および消炎酵素剤併用時の血清中濃度

薬剤(mg)		OFLX濃度(μg/ml)				AUC (μg·hr/ml)
		1hr	2hr	3hr	5hr	
OFLX(200)	A	1.31	1.10	0.82	0.47	4.11
	B	1.53	1.50	1.06	0.72	5.34
	C	1.15	0.83	0.44	0.41	3.05
	D	0.99	0.81	0.50	0.52	3.07
	E	1.25	1.52	1.17	0.44	5.00
	Mean ±S.D.	1.25 0.20	1.15 0.35	0.80 0.33	0.51 0.11	4.11 0.94
OFLX(200) + プロナーゼ-P (9000単位)	A	1.17	1.25	0.68	0.52	3.96
	B	1.73	1.98	0.66	0.71	5.41
	C	1.27	0.72	0.60	0.40	3.29
	D	0.37	1.13	0.73	0.73	3.33
	E	1.77	0.90	0.51	0.54	3.68
	Mean ±S.D.	1.26 0.57	1.20 0.48	0.64 0.08	0.58 0.14	3.93 0.78
OFLX(200) + セラペプターゼ(10)	A	1.32	1.20	1.60	0.61	5.53
	B	2.19	1.51	1.10	0.77	6.12
	C	1.47	0.60	0.63	0.61	3.63
	D	<0.10	0.78	1.11	0.57	3.02
	E	<0.10	1.62	0.88	1.18	4.12
	Mean ±S.D.	1.00 0.97	1.14 0.44	1.06 0.36	0.75 0.25	4.48 1.16
OFLX(200) + リゾチーム(20)	A	0.48	1.05	1.14	0.50	3.74
	B	<0.10	1.70	1.52	0.94	4.92
	C	<0.10	0.29	0.61	0.46	1.67
	D	0.50	0.90	0.87	0.83	3.54
	E	1.25	0.85	0.71	0.31	3.48
	Mean ±S.D.	0.45 0.51	0.96 0.51	0.97 0.27	0.61 0.27	3.47 1.04

表2 OFLX単独および消炎酵素剤併用時の唾液中濃度

① 血清中濃度

OFLX 単独および各消炎酵素剤併用時の血清中濃度は表 1 に示す如くで、最高血清中濃度 (Cmax) および同到達時間 (Tmax) は、OFLX 単独投与群、プロナーゼ併用群、セラペプターゼ併用群およびリゾチーム併用群でそれぞれ、 $1.17 \pm 0.79 \mu\text{g}/\text{ml}$ (投与 1 時間後)、 $1.31 \pm 0.40 \mu\text{g}/\text{ml}$ (投与 1 時間後)、 $0.85 \pm 0.18 \mu\text{g}/\text{ml}$ (投与 2 時間後) および $0.87 \pm 0.19 \mu\text{g}/\text{ml}$ (投与 3 時間後) であった。いずれの消炎酵素剤の併用においても、OFLX 単独投与群と比べて Cmax に有意差は認められなかったが、セラペプターゼやリゾチーム併用群で Tmax の遅延傾向が認められた。また OFLX 単独投与群、プロナーゼ併用群、セラペプターゼ併用群およびリゾチーム併用群の生物学的半減期 ($T_{1/2}$) は、それぞれ 4.46 時間、4.22 時間、4.33 時間および 4.74 時間であり、濃度曲線下面積 (AUC) はそれぞれ 3.93、4.14、3.51 および $3.27 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であった。いずれの消炎酵素剤併用群において、 $T_{1/2}$ および AUC は、OFLX 単独投与群のそれらに対して有意差は認められなかった。

② 唾液中濃度

唾液中濃度は表 2 に示す如くで、唾液中 Cmax および Tmax は、OFLX 単独投与群 $1.25 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ (1 時間後)、プロナーゼ併用群 $1.26 \pm 0.57 \mu\text{g}/\text{ml}$ (1 時間後)、セラペプターゼ併用群 $1.14 \pm 0.44 \mu\text{g}/\text{ml}$ (2 時間後)、リゾチーム併用群 $0.97 \pm 0.27 \mu\text{g}/\text{ml}$ (3 時間後) であり、いずれの併用群においても Cmax に有意差は認められなかったが、Tmax は血清濃度と同様にセラペプターゼ併用群、リゾチーム併用群において遅延傾向が認められた。また AUC はそれぞれ 4.11、3.93、4.48、 $3.47 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であり、単独投与群と消炎酵素剤併用群の間で有意差を認めなかった。

考 察

OFLX は耳鼻科領域感染症に対して、極めて有用な薬剤であることが知られている。我々の検討でも、OFLX は慢性炎症、急性炎症を問わず 80% を越す有効率が得られた⁵⁾。そこで、OFLX が消炎酵素剤の併用により、従来他の抗生剤で認められている経口吸収性や組織移行性の増大が認められるならば、本剤の有用性はさらに増加すると考えられ、今回の検討を行った。消炎酵素剤として日常臨床に繁用されているプロナーゼ、セラペプターゼ、リゾチームを用い、健常人の唾液移行についての併用効果を検討した訳であるが、表 1、表 2 に示す如く、OFLX の血清濃度、唾液中濃度は、単独投与時と比較しいずれの消炎酵素剤の併用においても有意差を認めなかった。すなわち、消炎酵素剤の併用効果は OFLX の場合は認めないという結果であった。

従来からの報告で認められている抗生剤と消炎酵素剤の併用効果が、今回の検討では何故認められなかったのであろうか。以下にその理由を述べてみる。

まず第一に、消炎酵素剤の投与方法の問題がある。今回の我々の検討では、OFLX と消炎酵素剤の同時単回投与を行ったが、従来の報告は消炎酵素剤を事前に複数回投与していることが多い。図 1 に上顎洞粘膜移行に関する CBPZ とプロナーゼの併用効果を示すが、この際プロナーゼは CBPZ の投与前 3 日間投与されている⁷⁾。したがって今回の結果は、消炎酵素剤の投与が不十分だった可能性がある。

消炎酵素剤の併用効果の作用機序はまだ不明な点があるが、一般的には炎症局所の壊死物質を分解することにより組織移行が助長されると考えられている。今回の検討は健常人における唾液移行であり、非炎症部位の移行をみているため、消炎酵素剤の併用効果が認められなかったことも考えられる。

また OFLX は、従来の薬剤に比較し組織

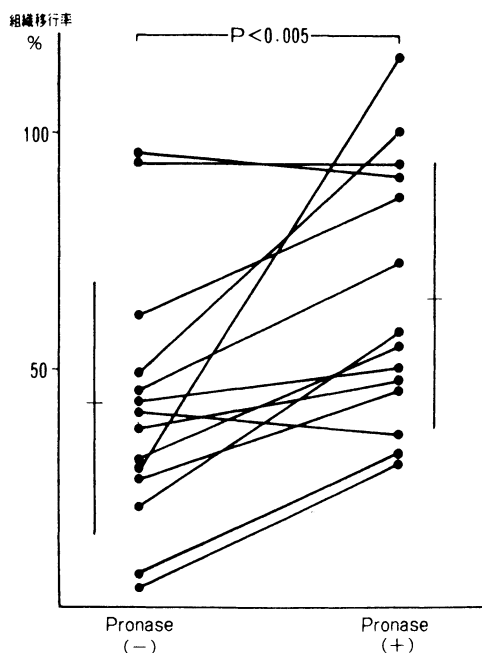


図1 プロナーゼの有無によるCBPZ組織移行率

が認められた⁶⁾。唾液移行に関しても、血清濃度と同程度の移行を示すことが報告されており⁷⁾、今回の我々の結果も同様であった。すなわち単独投与時にすでに組織移行がすぐれているために、消炎酵素剤の併用効果が発現しにくいことも考えられた。

今回の結果から OFLX と消炎酵素剤の併用効果を支持する結果は得られなかったが、前述したような理由により併用効果が発現しなかった可能性があり、今後さらにこれらの点の検討が必要であると考えられる。

参考文献

- 1) 荻野仁 ほか：Cefbuperazone の耳鼻科領域組織移行－ Pronase の併用効果について－. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 5 (1) : 64～68, 1987.
- 2) 荻野仁 ほか：Cefbuperazone と Pronase の併用効果について. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 6 (1) : 6～10, 1988.
- 3) 大木稔文 ほか：慢性副鼻腔炎に対する抗生物質と酵素製剤の併用療法について. 交通医学 24 : 538～540, 1970.
- 4) 由良二郎 ほか：外科領域軟部組織感染症に対するリゾチーム（ノイチーム）と抗生物質（ampicillin, amoxycillin）の併用について. Chemotherapy 26 : 605～608, 1978.
- 5) 荻野仁 ほか：耳鼻咽喉科領域感染症に対する Ofloxacin の臨床評価. 耳鼻 33 (6) : 994～1000, 1987.
- 6) 野入輝久 ほか：副鼻腔炎の抗菌剤療法について－Ofloxacin の組織移行について－. 耳鼻展 31 : 1065～1068, 1988.
- 7) 佐々木次郎：唾液. 化学療法の領域 3 (6) : 864～871, 1987.

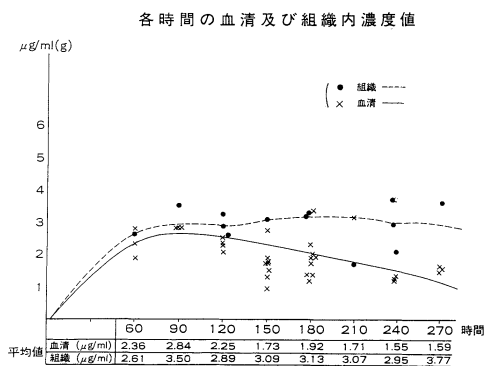


図2 OFLX 200mg内服後の血清及び上顎洞粘膜内濃度

移行性がすぐれていることが知られている。図2に OFLX 200mg 投与後の上顎洞粘膜移行を示すが、血清濃度を上回る良好な組織移行