

TISSUE CONCENTRATION OF OFLOXACIN IN TONSIL

Toshio Ogoshi, Tadahiko Hoshino, Keiko Horii, Yoko Takeyasu,
Noriko Takishima, Atsuko Sawaizumi, Yoko Anbe, Naoko Nitta,
Yoshio Takagi, Meri Kato and Nobuo Usui

Department of Otolaryngology, Ohashi Hospital,
Toho University School of Medicine, Tokyo.

We investigated the penetration of ofloxacin into the tonsils in 10 patients of chronic tonsillitis.

The concentration of ofloxacin in tonsils and serum were measured after single oral administration of 200mg of ofloxacin.

The mean tissue level of ofloxacin in the tonsil was $2.34 \mu\text{g/g}$.

The mean serum level of ofloxacin, at 1, 2 and 3 hours after dosing were 2.42, 2.55, $2.29 \mu\text{g/ml}$, respectively.

Ofloxacin の口蓋扁桃組織移行

大越 俊夫・星野 忠彦・加藤 明理・堀井 恵子
高木 芳夫・武安 陽子・沢泉 敦子・滝島 規子
安部 洋子・新田 尚子・臼井 信郎

東邦大学大橋病院耳鼻咽喉科学研究室

I. はじめに

近年における抗生剤、抗菌剤の開発には目覚ましいものがあり細菌感染症の治療に大きな進歩がもたらされた。

細菌感染症に抗菌剤をもちいる場合には起炎菌の決定や薬剤感受性はもとより、薬剤の感染部位への移行が重要なポイントとなる。

今回、我々はピリドンカルボン酸系の広範囲合成抗菌剤である Ofloxacin (商品名: タリビッド、以下 OFLX と略す。) を慢性扁桃腺炎患者に投与しその組織内濃度を測定したので報告する。

II. 対象および方法

1. 対象

対象は昭和63年6月より平成元年2月まで

の間に東邦大学大橋病院耳鼻咽喉科において口蓋扁桃摘出術を受けた慢性扁桃腺炎患者10名(男子5名、女子5名)である。

次の者は除外した。

- ① 16歳未満の者
- ② 妊産婦および授乳婦
- ③ ナリジク酸アレルギーの者

症例は全例とも術前の肝臓、腎臓機能に異常のない症例であり、口蓋扁桃摘出術は全例とも全身麻酔下におこなった。

2. 組織内濃度の測定

(2) 投薬法

手術当日は絶飲絶食とし、また他の抗生剤、抗菌剤の投与も行わなかった。

口蓋扁桃摘出予定の2時間前に5mlの水と

ともに OFLX 100mg 2錠 (200mg) を経口投与した。

(2) 血清中および組織内濃度

OFLX 投与後約1時間後の全身麻酔導入直後と口蓋扁桃摘出直後の2回に肘静脈より採血を行った。尚、口蓋扁桃摘出時は1~8例は2側目(右口蓋扁桃)、9、10例は1側目(左)であった。静脈血3ml採取後ただちに遠心分離をおこない分離血清を凍結保存した。摘出した扁桃は生理食塩水で洗浄しガーゼで不要な血液を除去したのち凍結保存した。OFLX の濃度は Bacillus subtilis ATCC6051 を検定菌とするアガーウェル法で測定した。

III. 結 果

Table 1

Concentration of OFLX in Serum and tonsil (200mg p.o.) n=10

	Name	Age	Sex	Weight (kg)	Tonsil		Serum		Remarks
					Time (min)	Concentration (μg/g)	Time (min)	Concentration (μg/ml)	
1	Y. A.	31	F	59	170	4.79	50 170	3.39 3.22	
2	K. S.	21	M	81	180	0.349	50 180	0.422 4.59	
3	M. K.	21	M	103	145	1.42	55 145	3.16 3.34	
4	T. T.	22	M	53	100	1.47	30 100	5.13 5.46	
5	M. J.	39	F	55	205	2.46	50 205	5.13 1.25	
6	S. M.	28	F	62	140	3.17	70 140	2.81 1.94	
7	S. M.	20	F	46	175	1.98	50 175	1.21 0.811	
8	M. N.	32	F	46	140	4.11	45 140	1.38 1.28	
9	W. H.	28	M	65	110	2.46	60 110	1.11 0.714	Left
10	O. T.	16	M	55	75	1.19	50 75	<0.25 <0.25	Left
Mean ± S.D.	24.8 ± 8.52	62.5 ± 16.58	134.0 ± 41.64	2.34 ± 1.300					

口蓋扁桃摘出術をうけた10例は平均年齢24.8歳、平均身長160.4cm、平均体重62.5kgであった。投薬後、血液採取時間は30分から205分であり、口蓋扁桃摘出までの時間は75分から205分であった。症例1から8までは2側目の右側口蓋扁桃であり、9、10は1側目の左側口蓋扁桃である。

1. 血清中濃度

OFLX 200mg経口投与後の血清中濃度は0.422~5.48 μg/mlであった。症例10では50分後、75分後とも0.25 μg/ml未満であった。

2. 組織内濃度

口蓋扁桃組織内濃度は0.349~4.79 μg/g、

平均2.34 μg/gであった。

IV. 考 察

OFLX は第一製薬株式会社で開発されたニューキノロン系の合成経口抗菌剤である。

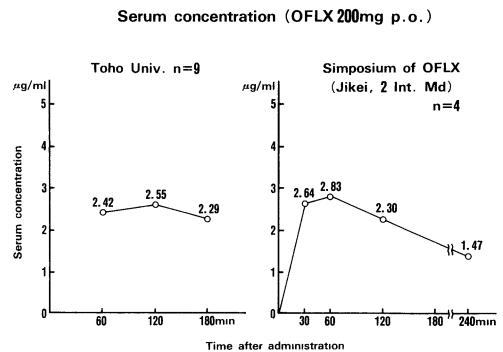
本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有しその作用は殺菌的である。また、吸収、排泄については、投与量に比例した高い血中濃度が得られDose dependentであり、組織移行もよく、投与した量の大部分が未変化体のまま尿中に排泄される¹⁾²⁾³⁾。

耳鼻咽喉科領域における本剤の検討では、馬場ら⁴⁾が耳鼻咽喉科領域感染症に対するすぐれた臨床効果を報告している。さらに馬場⁵⁾は各種抗菌化学療法剤の口蓋扁桃組織移行を調べペニシリン系、セフェム系抗生物質に比し本剤の良好な移行率を報告している。村井ら⁶⁾は本剤200mg 1回経口投与後の血清中濃度および口蓋扁桃4例、上顎洞粘膜2例の組織移行を調べ口蓋扁桃で2.65~7.10 μg/g、上顎洞粘膜で1.40~3.15 μg/gの高い移行を示したと報告しており、また *S.aureus*, *S.epidermidis*, *P.mirabilis*, *P.inconstans*, *K.pneumoniae*, *E.coli*, *P.aeruginosa* においてピペミド酸より高い抗菌力をしめしたとしている。

我々の今回の研究では口蓋扁桃10例で組織内濃度は平均2.34 μg/gであった。

本剤200mg経口投与後の血清中濃度の推移

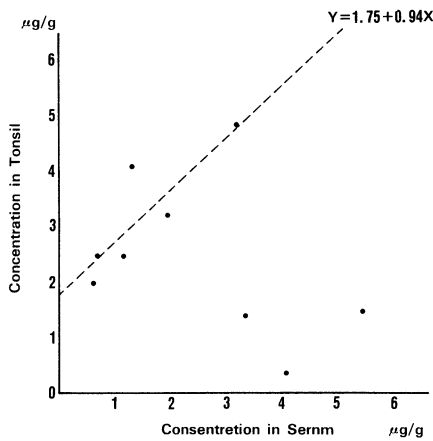
Fig 1



は健康成人では投与後1～2時間で最高値に達し、生物学的半減期は4.5時間といわれている¹⁾。我々の投与後30分から205分間に採血しえた9症例18回の測定値を時間帯の平均値で示すと60分(7回) 2.42 μg/ml、120分(5回) 2.55 μg/ml、180分(4回) 2.29 μg/mlであった。

Fig 2

Relationship between Serum concentration and Tissue concentration



血清中濃度と組織内濃度の関係では高い相関が見られ血清中濃度が高い程組織内濃度も上昇する症例が多かった。相関の低い症例にたいし検討を行ってみたが、術前の腎機能、使用薬剤、検体採取までの時間、病変の違い等に差異はなかった。

次に起炎菌に対する本剤の感受性について検討してみると、出口⁷⁾は耳鼻咽喉科領域の感染症で起炎菌となる菌種の多くは検索技術上の難易度が高く、一方、感染部位に正常常在菌叢があるため誤った起炎菌の判定が行われる場合も多く細菌の検索技術には、高水準が要求されるとしている。これらをふまえて馬場ら⁸⁾が行った成人急性陰窩性扁桃腺炎1184例の報告では、グラム陽性菌72%、グラム陰性菌28%であった。検出頻度の高い菌は

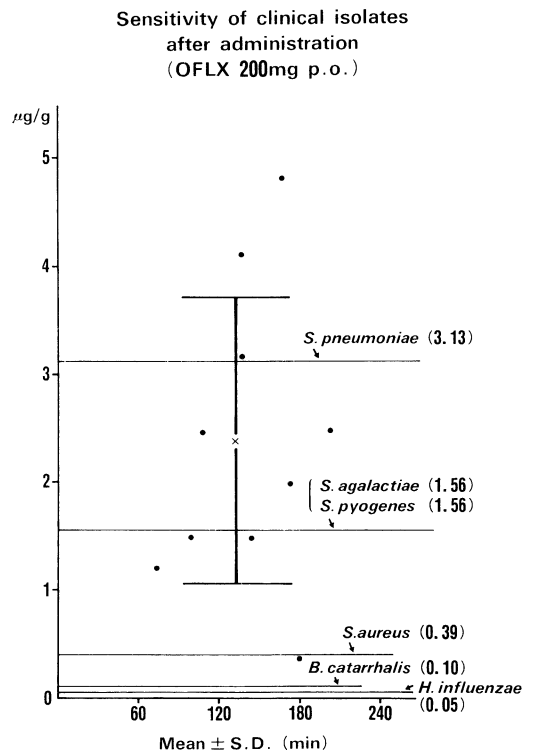
Streptococcus pyogenes 23.4%

Staphylococcus aureus 22.1%
Streptococcus pneumoniae 8.9%
Branhamella catarrhalis 8.8%
Streptococcus anginosus 8.3%
Streptococcus agalactiae 6.2%
Haemophilus influenzae 6.2%

であったと述べている。

OFLXのこれらの菌に対する抗菌力をみるとMIC₈₀の値でFig 3のごとくであり本

Fig 3



剤の200mg経口投与時における血清中濃度および口蓋扁桃組織内濃度においては多くの病原菌に対し、治療に十分な薬剤濃度が移行しているといえよう。ただし、*S.pneumoniae* に対してはMICをこえる薬剤濃度は3例にしか得られなかった。このことは本菌が検出された場合には投与量の変更、あるいは他剤への変更などが必要となる。

尚、全例においてOFLX内服によると思われる副作用は認められなかった。

V. ま と め

慢性扁桃腺炎10例に対しOFLX 200mgを経口投与し組織移行を検討した。

1. 血清中濃度は30分から205分の間では0.25 μg/ml~5.48 μg/mlであった。
2. 口蓋扁桃への移行は平均2.34 μg/mgであった。
3. 組織内濃度、MICよりみたOFLXは扁桃腺感染症対策に高い有用性をもつ抗菌剤であると考えられた。

文 献

1. 第30回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム、DL-8280。Chemotherapy,31: 613-617, 1983.
2. 一原規方、他：DL-8280の第一相臨床試験。Chemotherapy,32(S-1): 118-149, 1984.
3. 五島瑳智子、他：新ピリドンカルボン酸

系合成抗菌剤DL-8280のin vitroおよびin vivoにおける細菌学的評価。Chemotherapy,32(S-1): 22-46, 1984.

4. 馬場駿吉、他：オフロキサシンの耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床効果。日耳鼻感染誌,3: 121-125, 1985.
5. 馬場駿吉、他：扁桃炎の保存的治療。耳喉,57: 865-869, 1985.
6. 村井兼孝、他：耳鼻咽喉科領域におけるDL-8280の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy,32(S-1): 1043-1049, 1984.
7. 出口浩一：各種感染症の起炎菌と各種抗菌性物質の薬剤感受性。日耳鼻感染誌,6: 131-135, 1988.
8. 馬場駿吉：上気道細菌感染の成立機序とその臨床。第89回日耳鼻総会宿題報告別冊,64-67, 1987.

質 疑 応 答

質問 内藤雅夫（保衛大）

扁桃感染症においてはβ溶連菌が検出される機会が多くこの菌種に対してはオフロキサシンをはじめニューキノロン剤のMICは高くなく有用性を強調されるのはいかがかと思えますか。

質問 笠島哲也（名市大）

1. 何法で測定なされたか？
2. 測定法にはいろいろあると思いますが、先生の測定法と他の測定法と比較して、長所・短所がわかればお教えてください。

応答 大越俊夫（東邦・大橋）

OFLXが扁桃炎に最良とは思われないが、耐性などのことを考えると、今後使用してみたい有用な薬と考える。

応答 大越俊夫（東邦・大橋）

1. OFLXの濃度はBacillus subtilis ATCC 6051を検定菌とするアガーウェル法で測定した。
2. ほかの測定法と比較検討したことがありませんのでわかりません。