

## OFLOXACIN CONCENTRATION IN MIDDLE EAR AND OTORRHEA

Michiaki Yokoyama, Takuma Sakoda, Hiroki Arai  
and Tadao Enomoto

Department of Otorhinolaryngology, Wakayama Red Cross Hospital

The concentration of Ofloxacin (OFLX) into middle ear and otorrhea following oral administration of OFLX (200mg) was studied. The mean level of OFLX in middle ear was  $2.88 \mu\text{g/g}$  (1 h),  $3.18 \mu\text{g/g}$  (2 hrs),  $2.65 \mu\text{g/g}$  (3 hrs) after administration and those were higher than that of serum level (1 h:  $2.75 \mu\text{g/ml}$ , 2 h:  $2.48 \mu\text{g/ml}$ , 3 h:  $2.16 \mu\text{g/ml}$ ). The mean level of OFLX in otorrhea was  $2.56 \mu\text{g/ml}$  (1 h),  $2.80 \mu\text{g/ml}$  (2 hrs),  $1.75 \mu\text{g/ml}$

(3 hrs) after administration. The most frequent organism isolated from otorrhea was *Staphylococcus aureus* (26.8%) and *Pseudomonas aeruginosa* (17.4%), *Staphylococcus epidermidis* (12.8%) were followed. The  $\text{MIC}_{80}$  was  $0.39 \mu\text{g/ml}$  with *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*,  $3.13 \mu\text{g/ml}$  with *Pseudomonas aeruginosa*. So, OFLX is very effective for suppurative otitis media caused by such organisms except for *Pseudomonas*.

## Ofloxacin の中耳粘膜および耳漏移行の検討

横山 道明 裕田 猛真  
新井 宏紀 榎本 雅夫

和歌山赤十字病院耳鼻咽喉科

### はじめに

Ofloxacinは第一製薬研究所において合成されたニューキノロン系の合成抗菌剤であり Fig. 1 に示す構造式を有する。本剤はグラム陽性菌のみならずグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、既に耳鼻咽喉科領域でもその有効性が実証されている<sup>1)</sup>。今回さらに、中耳化膿性疾患に対する有用性を評価する目的でOfloxacinの中耳粘膜および耳漏への移行を検討したので報告する。

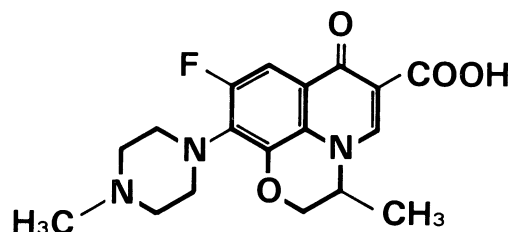


Fig 1. Chemical structure of Ofloxacin

対象および方法

1. 対象

1990年6月から1990年8月までに和歌山赤十字病院耳鼻咽喉科で外来または入院治療を行った慢性中耳炎（真珠腫を含む）患者17例（男性8例，女性9例）を対象とした。年齢は20歳～81歳，平均54.4歳であった。

2. 薬剤投与および検体採取

Ofloxacin200mgをできるだけ少ない水で服用し，鼓室形成術を施行した患者では投与後1，2，3時間後に中耳粘膜を採取し，直径6mmのペーパーディスクに吸着，直ちに栓付きプラスチック製マイクロ試験管に入れ-20℃で凍結保存した。また，粘膜採取時に肘静脈から1.5ml採血し，血清分離後，-20℃で凍結保存した。外来患者では鼓膜穿孔近く外耳道に流出している耳漏を前述のペーパーディスクに吸着採取し，同様にマイクロ試験管に入れ-20℃で凍結保存した。

3. 濃度測定法

Agar well法にて行った。検定菌としては中耳粘膜組織ではE.coli kp株，耳漏および血清ではB.subtilis ATCC 6051株を用いた。

4. 耳鼻咽喉科領域における検出分離菌

当科外来患者における鼻・副鼻腔，扁桃，中耳の感染症起炎菌を1990年5月2日から1990年8月31日までの4カ月間において検索した。検体保存輸送用シードスワブ1号(栄研)を用いて鼻汁，上顎洞洗浄液，扁桃陰窩，耳漏から検体を採取した。分離培地は扁桃陰窩ぬぐい液および鼻汁，上顎洞洗浄液では血液寒天培地，チョコレート寒天培地，BTB乳糖寒天培地，サブロー寒天培地を用い，耳漏には必要に応じてブルセラHK寒天培地（嫌気培養）を加え，35度C21～48時間培養を行った。分離した各菌株について同定を行った。

成績

1. 中耳粘膜中，血清中濃度（Table 1，Fig. 2）

Ofloxacin投与後1，2，3時間後の平均中耳粘膜中濃度はそれぞれ2.88，3.18，2.65  $\mu\text{g/g}$ であり2時間値が最も高かった。同時点の血清中平均濃度はそれぞれ2.75，2.48，2.16  $\mu\text{g/ml}$ であり，1時間値が最も高く，以後経時的に下降した。どの時点でも中耳粘膜中濃度の方が血清中濃度より高い値を示した。

Case	Age	Sex	Diagnosis	Time after administration					
				1hr		2hrs		3hrs	
				tissue	serum	tissue	serum	tissue	serum
1	47	male	OMC	2.13	2.95	4.39	2.72	3.91	2.38
2	57	male	OMC	1.35	2.46	1.55	2.71	1.49	2.38
3	48	female	OMC	1.95	2.75	2.43	2.47	2.43	1.98
4	53	female	Chole	2.52	2.82	3.97	2.30	3.01	2.35
5	34	male	Chole	4.34		3.57	2.70	2.43	1.93
6	41	female	Chole	4.88			1.93		1.92
mean 46.7				2.88	2.75	3.18	2.48	2.65	2.16

OMC:otitis media chronica  
Chole:cholesteatoma

Table 1. Ofloxacin concentration of middle ear and serum ( $\mu\text{g/g}$ ,  $\mu\text{g/ml}$ )

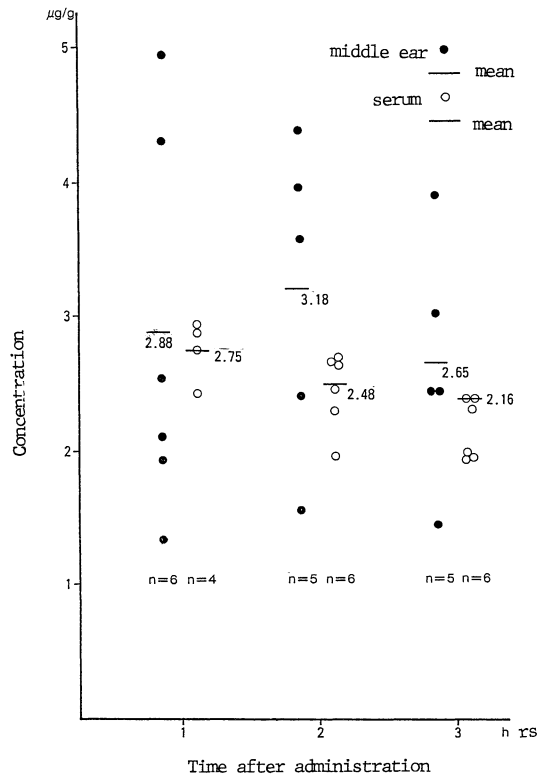


Fig.2. Ofloxacin concentration of middle ear and serum

2. 耳漏中濃度 (Table 2, Fig. 3)

Ofloxacin投与後1, 2, 3時間後の平均耳漏中濃度はそれぞれ2.56, 2.80, 1.75  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり2時間値が最も高い値を示した。

3. 耳鼻咽喉科領域の検出分離菌

外来患者からの検出分離菌において扁桃で

Case	Age	Sex	Diagnosis	Time after administration		
				1hr	2hrs	3hrs
1	56	female	OMC	3.71		
2	56	female	OMC	2.13		
3	56	male	Chole	3.87		
4	81	male	OMC	2.73		
5	48	male	OMC	2.79		
6	20	female	OMC	1.49	4.27	1.86
7	81	male	OMC	2.01		
8	61	female	OMC	1.77		
9	61	female	OMC		1.33	
10	76	female	OMC			1.25
11	48	male	OMC			2.15
mean	58.5			2.56	2.80	1.75

OMC: otitis media chronica  
Chole:cholesteatoma

Table 2.Ofloxacin concentration of otorrhea( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

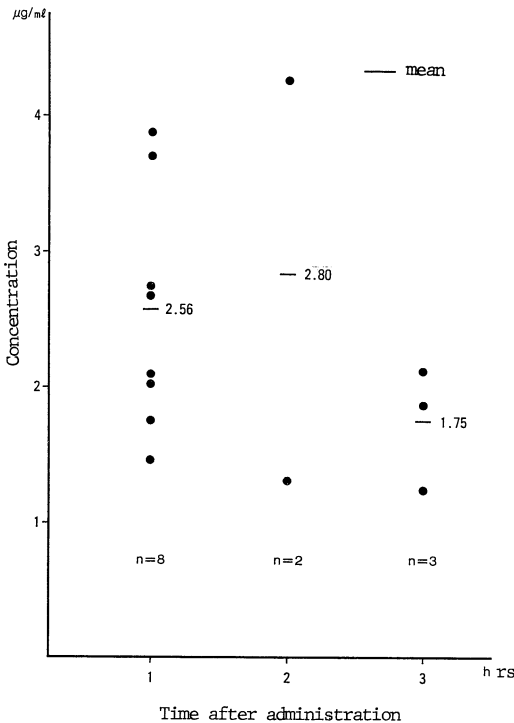


Fig.3. Ofloxacin concentration of otorrhea

は63株中*S.  $\alpha$ -haemolyticus*が21株 (33.3%), *S.aureus*が13株 (20.6%), *H.influenzae*が10株 (15.9%)と多かった。鼻・副鼻腔では51株中*H.influenzae*が22株 (43.1%), *S.pneumoniae*が11株 (21.6%)と多かった。耳では149株中*S.aureus*が40株 (26.8%), *P.aeruginosa*が26株 (17.4%), *S.epidermidis*が19株 (12.8%), *Coagulase negative S.*が12例 (8.1%), *Aspergillus*が9例 (6.0%)の順であった。(Table 3)。

Organisms	Tonsil	Nose	Ear	Others
<i>S. aureus</i>	13(20.6%)	4(7.8%)	40(26.8%)	14
<i>S. <math>\alpha</math> haemolyticus</i>	21(33.3%)	3		33
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	26(17.4%)	19
<i>H. infuenzae</i>	10(15.9%)	22(43.1%)	7	6
<i>S. epidermidis</i>		2	19(12.8%)	3
<i>S. pneumoniae</i>	1	11(21.6%)	2	9
Coagulase(-) S.	1		12(8.1%)	
<i>S. pyogenes</i> (group A)	7(11.1%)	1		2
<i>Aspergillus spp</i>			9(6.0%)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1		5	2
<i>Candida spp</i>	1		6	1
<i>Xanthomonas maltophilia</i>			1	6
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	1	2	2
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1	5(9.8%)		
<i>Acinetobacter spp</i>				6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		1	3
<i>S.group G</i>	4			
<i>Corynebacterium spp</i>			4	
<i>P. cepacia</i>			2	1
<i>Aspergillus funiginatus</i>			3	
<i>Proteus mirabilis</i>			2	
<i>Escherichia coli</i>			1	1
<i>S. spp</i>				2
<i>Enterobacter aerogenes</i>			1	1
<i>Eikenella corrodens</i>				2
<i>Klebsiella oxytocea</i>			1	1
<i>Flavobacterium spp</i>				1
<i>Bacteroides melanino. melaninogenicus</i>				1
<i>Peptococcus spp</i>			1	
Gram(+) rods			1	
<i>Enterococcus faecalis</i>			1	
<i>Enterococcus avium</i>				1
<i>Serratia marcescens</i>			1	
<i>Pseudomonas spp</i>			1	
<i>Bacillus spp</i>		1		
Total	63	51	149	116

Table 3. Isolated organisms (5.2-8.31.1990)

考 察

感染症の治療に際しては、感染病巣へ抗生物質が目的起炎菌に対するMIC以上の濃度で移行することが必要である。

我々の施設において起炎菌の内、扁桃では*S.  $\alpha$ -haemolyticus*, *S.aureus*が、鼻・副鼻腔では*H.influenzae*, *S.pneumoniae*が多く検出されたのに対して耳では*S.aureus*, *P.aeruginosa*, *Aspergillus*が多く検出された。他の

施設において國本<sup>2)</sup>らは慢性中耳炎の起炎菌378株中、*P.aeruginosa*が25.1%最も多く、*S.aureus*が18.5%、*Proteus*属が15%の順であったと報告している。また、馬場<sup>3)</sup>らも慢性化膿性中耳炎では*S.aureus*、*P.aeruginosa*、*S.epidermidis*の頻度が高く、急性化膿性中耳炎では*S.pneumoniae*、*S.epidermidis*、*H.influenzae*の頻度が高いと報告している。このように、中耳化膿性疾患の治療においてはグラム陽性球菌のみならずグラム陰性桿菌に対しても効力のある幅広いスペクトラムの抗菌剤が要求される。

Ofloxacinの中耳粘膜中への移行は投与後1～3時間で平均値2.65～3.18  $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、2時間値が最高であった。また、これらはいずれも血清中濃度より高値を示した。耳漏中の移行は同様の時間で平均値1.75～2.80  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、やはり2時間値が最も高値を示した。一方、五島<sup>4)</sup>らはOfloxacinのMIC<sub>90</sub>でみた抗菌力は*S.aureus*、*S.epidermidis* 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*Proteus*属0.10～0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*P.aeruginosa* 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったと報告しており、我々の得た耳漏中、中耳粘膜中の濃度は*P.aeruginosa*を除けば十分これらをカバーしていると思われる。*P.aeruginosa*についても中耳粘膜での2時間値はMIC<sub>90</sub>を越えておりその有用性はかなり高いことが推測される。しかし、近年、*P.aeruginosa*や*S.aureus*（とくにMRSA）のOfloxacinに対する耐性株の増加も指摘されている<sup>5)</sup>。このような例においてはImipenemなど有効な薬剤をすみやかに

に使用することも肝要であろう。

中耳化膿性疾患に対して注射用セフェム系の抗生剤の有用性は指摘されているが<sup>6)</sup>、経口でも十分な耳漏中や組織中濃度が得られるOfloxacinは外来での治療や術後の感染予防に患者に負担をかけることなく簡便に使用することができる、その有用性は高いと思われる。

#### おわりに

Ofloxacinは中耳粘膜中、耳漏中への移行から考えて*P.aeruginosa*、MRSA、*Aspergillus*を除く中耳化膿性疾患の起炎菌に対してきわめて有用であることが示唆された。

#### 文 献

- 1) 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* 32:1043～1049, 1984.
- 2) 國本 優, 他: 慢性中耳炎の細菌学的検討. *耳鼻* 36:32～36, 1990.
- 3) 馬場駿吉, 他: 耳鼻咽喉科領域—中耳炎. 化学療法の領域 2:1070～1074, 1986.
- 4) 五島嵯智子, 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* 30:22～46, 1984.
- 5) 後藤 元, 他: 本邦におけるOfloxacin耐性菌の現況—1986年から1988年にかけての分離状況と他の抗菌薬に対する感受性. *Chemotherapy* 38:1～8, 1990.
- 6) 横山道明, 他: Cefuzonamの耳漏移行に関する検討. *耳鼻臨* 83:319～326, 1990.

#### 質 疑 応 答

質問 中野雄一（新潟大）

真珠腫の場合、採取部位はどこか、また活動性炎症例か。

応答 横山道明（和歌山赤十字病院）

真珠腫の炎症の程度については検討していない。