

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF CHRONIC PARANASAL SINUSITIS AND SERUM LEVELS OF EXTERNAL AGENT FOSFOMYCIN (FOM)

Yutaka Ogawa, Atsushi Shinkawa, Hideshige Kimura,
Hideaki Takahashi, Hiroshiro Miyake

Department of Otolaryngology, Tokai University, School of Medicine

We treated 16 cases of chronic paranasal sinusitis via radical surgery on the paranasal sinus, inserting fosfomycin (FOM) tampon gauze into the nasal cavity and paranasal sinus. In these 16 cases, maxillary sinus was bacteriologically examined 3 times of each patient; surgery's day, postoperative days 4 and 7. In addition, serum FOM levels were measured in 16 cases at postoperative days 1 and 4.

FOM in the ointment gauze remained stable, free from titer problems even after autoclave sterilization.

Intraoperative fluid retained in the maxillary sinus yielded the greatest amount of gram-positive coccus, Coagulase negative

staphylococci, while a large amount of various gram-negative bacilli was detected from the maxillary sinus at postoperative day 4. At postoperative day 7, a large amount of anaerobes was detected.

Bacteria detected in our 1984 study were compared with these recently detected. Better results were obtained in the current study on bacterial negativity.

The average of serum FOM levels at postoperative day 1 was $6.35 \mu\text{g}/\text{ml}$, and was $4.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ at postoperative day 4.

Inserting of FOM tampon gauze in the nasal cavity and paranasal sinus seems to be effective in preventing postoperative infection.

慢性副鼻腔炎の細菌学的検討 と局所外用ホスホマイシンの血清中濃度

小川 裕 新川 敦 木村 栄成
高橋 秀明 三宅 浩郷

東海大学医学部耳鼻咽喉科教室

はじめに

我々は副鼻腔根本術を施行した症例の術後感染予防に対して、全身的には抗生剤を経口や点滴静注にて投与し、局所的には止血目的

も含めて、抗生剤含有のタンポンガーゼを鼻・副鼻腔に挿入留置している。

今回、我々は外用剤として適用があり、グラム陽性・陰性菌に対して殺菌作用が認めら

れている¹⁾局所外用ホスホマイシン (FOM) 軟膏タンポンガーゼを作成し、副鼻腔根本術を施行した症例に対して鼻・副鼻腔に挿入留置した。使用した軟膏中のFOMの安定性を検討し、更にこれらの症例において細菌学的検索及び血清中FOM濃度を測定したので報告する。

対象と方法

対象は平成2年2月から5月までの間に慢性副鼻腔炎と診断し、手術適応と考えられた患者16例(16洞)であり、その内訳は男性12例(12洞)，女性4例(4洞)で10歳代後半から40歳代が多かった(Fig 1)。

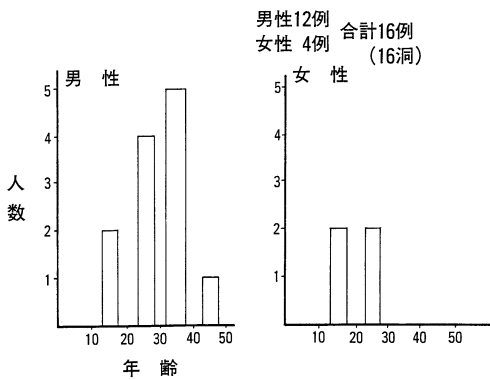


Fig 1 症例の男女・年齢別分布

局所外用ホスミン1500mgと白色ワセリン100gを混合し、この軟膏10gを2.5cm×300cmガーゼに、オートクレーブで加熱浸潤させ滅菌操作し、作成したFOM軟膏タンポンガーゼを副鼻腔根本術を施行した16例の鼻・副鼻腔に挿入留置した。術中の上顎洞貯留液の細菌学的検索、タンポンガーゼ抜去時の術後4日目と術後7日目に下鼻道対孔より上顎洞内を擦過して細菌学的検索を施行した。また術後1日目、術後4日目の血清中FOM濃度を測定した。なお術当日より3日間のフロモキシセフを2.0g/日、分2で点滴にて投与した(Fig 2)。

細菌の分離同定、FOM、DKB (ジベカシ

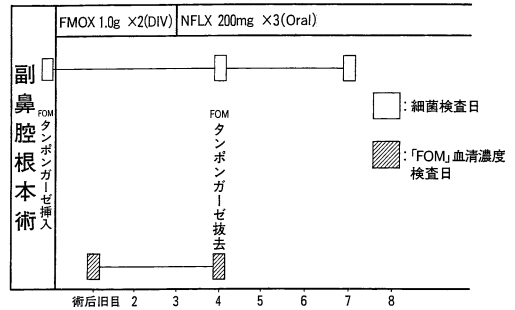


Fig 2

ン)のMIC(最小発育阻止濃度)は上顎洞分泌物をTCSポーターに採取し東京総合臨床検査センターで行った。またTranswabを用いて当院中央検査部でも分離同定した。血清中FOM濃度は、明治製菓研究部で測定した。これらの結果と1984年の当院での検討結果も併せて検討した。

結果

1. 上顎洞検出菌

術中貯留液からは、グラム陽性球菌であるCoagulase negative *staphylococcus* (C.N.S)が7例と一番多く検出され、つぎに*Haemophilus influenzae* 3例であった。術後4日目の対孔よりの上顎洞内からは、C.N.Sが減少し*Pseudomonas aeruginosa*などの多種のグラム陰性桿菌が多く検出され、術後7日目では、*Lactobacillus minutus*などの嫌気性菌が目立って検出された。なお菌陰性は、それぞれ3例18.8%，6例37.5%，5例31.3%であった(Table 1, 2)。

当科では飯田ら(1983年)²⁾、中山ら(1984年)³⁾が上顎洞の細菌学的検索を行いすでに報告している。中山らの報告した(27例)術中上顎洞貯留液からの検出菌と今回(16例)の検出菌を比較した。両方ともグラム陽性球菌が多く検出されていたが、今回と比較して中山らの報告では、特に*Streptococcus a-hemolyticus* 9例、*Staphylococcus aureus* 4例と多く検出されていた(Table 3)。

症例	術中	術後4日目(タンボン抜去時)	術後7日目
1	<i>H. influenzae</i>	<i>S. sanguis</i> <i>K. oxytoca</i>	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>Lactobacillus minutus</i>
2	<i>Streptococcus</i> sp.	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Eubacterium limosum</i>
3	C.N.S. <i>S. milleri</i>	(-)	<i>S. sanguis</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
4	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	(-)
5	C.N.S.	<i>Lactobacillus minutus</i>	C.N.S. <i>A. calcoaceticus</i>
6	C.N.S.	(-)	<i>Corynebacterium</i> sp.
7	C.N.S.	C.N.S.	C.N.S. <i>P. aeruginosa</i>
8	C.N.S.	<i>E. faecalis</i>	(-)
9	<i>H. influenzae</i>	(-)	<i>Lactobacillus minutus</i>
10	C.N.S.	<i>E. aerogenes</i>	<i>Lactobacillus minutus</i>
11	C.N.S.	<i>X. maltophilia</i>	(-)
12	(-)	(-)	<i>S. aureus</i>
13	<i>Serratia marcescens</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	C.N.S.	C.N.S.
14	(-)	(-)	(-)
15	(-)	(-)	(-)
16	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>

Table 1 各症例の上顎洞検出菌

	術中		術後4日目		術後7日目	
	菌種	例数	菌種	例数	菌種	例数
GP	C.N.S.	7	C.N.S.	2	C.N.S.	3
	<i>S. milleri</i>	1	<i>S. sanguis</i>	1	<i>S. aureus</i>	1
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	<i>E. faecalis</i>	1	<i>S. sanguis</i>	1
R					<i>Corynebacterium</i> sp.	2
GN	<i>H. influenzae</i>	3	<i>H. influenzae</i>	1	<i>P. aeruginosa</i>	2
	<i>P. aeruginosa</i>	1	<i>P. aeruginosa</i>	2	<i>A. calcoaceticus</i>	1
	<i>Serratia marcescens</i>	1	<i>K. oxytoca</i>	1		
			<i>E. aerogenes</i>	1		
			<i>X. maltophilia</i>	1		
Anaerobe	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	<i>Lactobacillus minutus</i>	1	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1
					<i>Lactobacillus minutus</i>	3
					<i>Eubacterium limosum</i>	1
菌陰性	3		6		5	
	(18.8%)		(37.5%)		(31.3%)	

Table 2 経時的に見た上顎洞検出菌

Table 4 に中山らと今回の各年代別の術中と術後4日目の上顎洞の検出菌群と例数を表した。中山らではジベカシン(DKB)軟膏タンボンガーゼを鼻・副鼻腔に挿入留置し、セフアロチン(CET)を4.0g/日、分2で点滴にて術当日より3日間投与していた。今回はホスホマイシン(FOM)軟膏タンボンガーゼを鼻・副鼻腔に挿入留置し、フロモキシセフ(FMOX)を2.0g/日、分2で点滴にて術当日より3日間投与しているために単純には比較検討できないが、中山らの上顎洞の菌陰性例は術中27

例中10例37.0%から術後4日目7例25.9%に低下し、今回は16例中3例18.8%から6例37.5%に上昇しており、今回の方が菌陰性率に

		1984年(27例)		1990年(16例)	
		菌種	例数	菌種	例数
GP	C	<i>S. epidermidis</i>	6	C.N.S.	7
		<i>S. aureus</i>	4		
		<i>S. α-hemolyticus</i>	9	<i>S. milleri</i>	1
		<i>Micrococcus</i> sp.	1	<i>Streptococcus</i> sp.	1
	R	<i>Corynebacterium</i> sp.	2		
GN	C				
	R	<i>H. influenzae</i>	1	<i>H. influenzae</i>	3
		<i>P. cepacia</i>	1	<i>P. aeruginosa</i>	1
		<i>Citrobacter diversus</i>	1	<i>Serratia marcescens</i>	1
		<i>E. coli</i>	1		
Anaerobe		<i>Peptococcus</i> sp.	1	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1
		<i>Propionibacterium</i> sp.	1		
		<i>Bacteroides</i> sp.	1		
菌陰性		10		3	
		(37.0%)		(18.8%)	

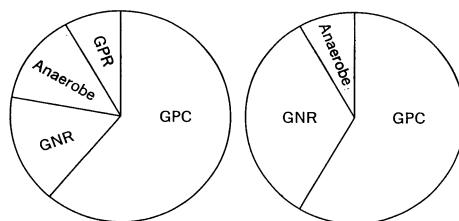


Table 3 年代別上顎洞検出菌(術中時)

	術中		術後4日目(タンボン抜去時)	
	検出菌群	例数	検出菌群	例数
27例	●	8	●	8
	●●	1	●○	2
DKB	●▲	1	●■	1
(タンボン)	●●▲	1	●●■	1
ガーゼ	●●●▲	1	●●■▲	2
	●●●■	1	●●□	1
CET	●■□	1	■	1
(DIV)	●▲▲	1	●□□□	1
	□	2	○□	1
			■□□	1
1984年	菌陰性例	10	菌陰性例	7
	(37.0%)		(25.9%)	
16例	●	7	●	3
FOM	●●	1	●□	1
(タンボン)	□	4	□	4
ガーゼ	□▲	1	▲	2
FMOX				
(DIV)	菌陰性例	3	菌陰性例	6
1990年	(18.8%)		(37.5%)	

●: グラム陽性球菌 ■: グラム陽性桿菌 ○: グラム陰性球菌 □: グラム陰性桿菌 ▲: 嫌気性菌

術後膿性鼻漏排せ例

1984年 27例中 9例(33.3%)
1990年 16例中 2例(12.5%)

Table 4 経時的に見た上顎洞検出菌群(年代別)

関しては良好な結果であった。

2. 血清中FOM濃度及びMIC

血清中FOMの濃度は、平均値で術後1日目が6.35 μg/ml、術後4日目が4.05 μg/mlであった。この血清中FOM濃度は、術中上顎洞貯留液からの全検出菌の約40%をカバーできる程度であった (Fig 3)。

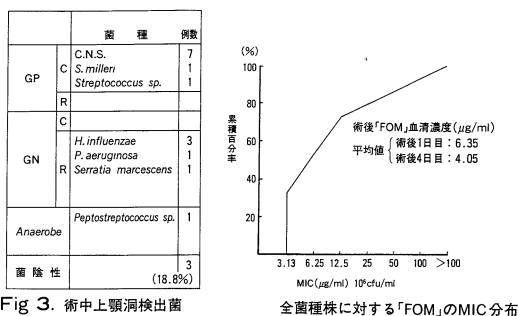


Fig 3. 術中上顎洞検出菌 全菌種株に対する「FOM」のMIC分布

3. 軟膏タンポンガーゼ中のFOMの安定性

オートクレーブにて (120℃, 30分) 滅菌操作しているために、FOMの安定性が問題となったが、局所外用ホスホマイシンと白色ワセリンを練合して0.5%の軟膏に調整し、オートクレーブ (120℃, 30分) し、室温で力価と外観について経過的に検討した。Table 5のごとく3週間経過しても外観は変化なく力価は95%以上であり、安定性については問題はなかった。

	項目	Initial	1W後	2W後	3W後	4W後
オートクレーブ	力価	98.0(100)	96.2(98)	95.6(97)	95.2(97)	87.4(88)
滅菌あり	外観	微黄色	同 左	同 左	同 左	同 左
オートクレーブ	力価	102.2(100)	101.0(99)	101.4(99)	98.8(97)	99.2(97)
滅菌なし	外観	微黄色	同 左	同 左	同 左	同 左

力価：理論値に対する%で表した。
()内は配合直後の力価を100として残存率を表した。

Table 5. 軟膏ガーゼにおけるFOMの安定性

考 按

慢性副鼻腔炎の減少、軽症化⁴⁾が言われており、その上に薬物療法の発達や保存的手術療法の開発により副鼻腔根本術の適応は減少していると考えられるが、依然として副鼻腔根本術を必要とする症例があることも事実で

ある。特に鼻茸を伴っている慢性副鼻腔炎は、保存的療法に抵抗し手術の対象となることが多い。今回我々の症例も16例中13例が鼻茸を伴っていた。

今回の症例においては、手術時まで継続的に近医耳鼻咽喉科で加療した期間は、平均1年6ヶ月(最短4ヶ月, 最長2年6ヶ月)であり (Table 6), 多種の抗生剤が患者に投与されていたことが推測される。このために慢性副鼻腔炎の術中上顎洞貯留液における検出菌は、直ちに主なる起炎菌とは判断するのは困難であるが、他の報告⁵⁾と同じように検出率が高いC.N.S, *H. influenzae*を多く検出した。

	手術時までの期間	症状発現期間	男・女	年齢	紹介の有無
1	1年5ヶ月	約 3年	女	19	有
2	2年2ヶ月	5年	男	18	有
3	1年8ヶ月	8年	男	20	有
4	1年6ヶ月	6年	女	24	有
5	2年3ヶ月	10年	男	21	有
6	1年6ヶ月	5年	男	32	有
7	8ヶ月	2年	男	18	有
8	2年6ヶ月	9年	男	21	有
9	2年1ヶ月	12年	女	18	有
10	1年2ヶ月	5年	男	27	有
11	1年3ヶ月	6年	男	36	有
12	2年3ヶ月	4年	男	37	有
13	4ヶ月	12年	女	23	無
14	5ヶ月	1年	男	35	有
15	1年7ヶ月	6年	男	40	有
16	1年6ヶ月	3年	男	37	有

平均期間：1年6ヵ月

Table 6 手術時まで継続的に近医耳鼻咽喉科で加療した期間

中山らと今回の症例の比較検討で、菌陰性については中山らでは術中37.0%から術後4日目25.9%に減少しているが、今回は18.8%から37.5%と上昇していた。また、術後2週間以内に膿性鼻漏排泄の著明例は、中山らでは27例中9例33.3%で、今回では16例中2例12.5%であり、今回の方が臨床的に術後経過

が良好であった。

局所外用FOMは、グラム陽性菌・グラム陰性菌に対して殺菌的効果が認められているが、MICにおいてはCPやDKBと比較してC.N.S.に対する抗菌力は弱いようである¹⁾。しかし局所外用剤として耳に使用した場合には、高濃度のFOMが得られるために、臨床的には良好な結果が報告されている⁶⁾。

今回測定した血清中FOM濃度では、術中全検出菌の40%程度しかカバー出来ないが、軟膏中のFOMは15mg/gであり、鼻・副鼻腔には高濃度のFOMが存在していたと思われ、術後局所感染予防に対して効果があったと考えている。

我々がFOM軟膏タンポンガーゼを作成使用した理由は、局所外用FOMはグラム陽性菌・グラム陰性菌に対して殺菌的効果が認められていることと、もう一つの大きな理由は保険医療が大部分を占めている現況下では、注射用の抗生剤を外用使用することが困難になつて来ているからである。

FOM軟膏タンポンガーゼを鼻・副鼻腔に挿入留置することは、社会的に容認できる方法であり、局所の術後感染予防に対して臨床的に有効であると思われた。

ま と め

1. FOM軟膏タンポンガーゼを作成し、術後鼻・副鼻腔に挿入留置した。
2. FOM軟膏タンポンガーゼ中のFOMは、力価的に問題はなく安定していた。
3. 上顎洞の検出菌は、術中ではグラム陽性

球菌、術後4日目ではグラム陰性桿菌、術後7日目では嫌気性菌が多かった。

4. 中山らの報告と今回の検出菌と術後経過について比較検討した。今回の方が菌陰性率及び術後経過は良好であった。
5. 血清中のFOMの濃度は、術後1日目の平均値は6.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、術後4日目の平均値は4.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。
5. FOMタンポンガーゼの鼻・副鼻腔挿入留置は、術後感染予防に対して臨床的に有効であると思われた。

参 考 文 献

- 1) 出口浩一 他：耳用Fosfomycinの臨床細菌学的検討，Jap. J. Antibiotics 39:2344-2354, 1986.
- 2) 飯田政弘 他：慢性副鼻腔炎の検出菌について，日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 vol. no.1:100-104, 1983.
- 3) 中山むつみ 他：慢性副鼻腔炎の検出菌について，日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 vol.2 no.1: 1-8, 1984.
- 4) 夜陣絃治 他：副鼻腔炎の成因，生活環境との関係，耳鼻咽喉科・頭頸部外科MO OK No1: 1-9, 1986.
- 5) 金子 裕：急性・慢性副鼻腔炎，JOHN S vol.4 no.4:47-53, 1988.
- 6) 馬場駿吉 他：耳用Fosfomycin (FOM)の慢性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する二重盲検比較試験成績，耳鼻 32:868-923, 1986.

質 疑 応 答

質問 日吉正明（山口県長門総合病院）

副鼻腔根本術術後のタンポン挿入状態下で全身投与した抗生剤は通常の粘膜がある状態に比較して高濃度が分泌物中に移行するのではないか。そうするとFMOXとFOMの相乗

作用としてターゲットとなる細菌は新たにでてこないか。

応答 小川 裕（東海大）

全身的に投与した抗生剤の局所（上顎洞内分泌物）の濃度については、測定していない。