

## ENOXACIN (ENX) CONCENTRATION IN THE TISSUES OF MIDDLE EAR AND MAXILLARY SINUS

Toshimi Kojima<sup>1)</sup>, Michitoshi Ohno<sup>1)</sup>, Hiromichi Shirato<sup>1)</sup>,  
Keisuke Mizuta<sup>1)</sup>, Takashi Hiramatsu<sup>1)</sup>, Yatsuji Ito<sup>1)</sup>, Tomoo Suzuki<sup>1)</sup>, Hideo Miyata<sup>1)</sup>,  
Masami Yanagida<sup>2)</sup>, Masahiko Yamada<sup>2)</sup>, Yasunari Shibata<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Gifu University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Gifu Prefectural Gifu Hospital

<sup>3)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Gifu City Hospital

The concentration of Enoxacin (ENX) in the tissues of middle ear and maxillary sinus following oral administration of this drug was studied. At the same time, venous blood was collected as controls. The subjects were 9 surgery patients with chronic otitis media and 23 surgery patients with chronic sinusitis. Patients were administered ENX (200mg×3/day) for 1~14 days before operation. Venous blood and tissues were removed at operation 3~15 hours after the last administration of ENX.

The tissue concentration of ENX in the middle ear was 1.20~9.13  $\mu\text{g/g}$ , and that in the maxillary sinus was 0.59~10.02  $\mu\text{g/g}$ . The serum concentration of ENX was 0.36~2.63  $\mu\text{g/ml}$ . The concentration of ENX in tissues (middle ear and maxillary sinus) was higher than in serum. The transfer ratio tissue/serum was more than 100% except in one patient.

ENX is considered to be a highly useful drug in the treatment of suppressive otitis media and paranasal sinusitis.

## エノキサシンの中耳，上顎洞粘膜への移行の検討

小島 俊己<sup>1)</sup> 大野 通敏<sup>1)</sup> 白戸 弘道<sup>1)</sup> 水田 啓介<sup>1)</sup>  
平松 隆<sup>1)</sup> 伊藤 八次<sup>1)</sup> 鈴木 智雄<sup>1)</sup> 宮田 英雄<sup>1)</sup>  
柳田 正巳<sup>2)</sup> 山田 匡彦<sup>2)</sup> 柴田 康成<sup>3)</sup>

1) 岐阜大学耳鼻咽喉科

2) 県立岐阜病院耳鼻咽喉科

3) 岐阜市民病院耳鼻咽喉科

### I. はじめに

慢性中耳炎の保存的治療，術後治療中に特に緑膿菌感染を来し治療に苦労することがあ

る。また，副鼻腔炎の保存的治療にも困る例がある。最近，new quinolone 系合成抗菌剤が登場し，特に緑膿菌，ブドウ糖非発酵菌を

含めたグラム陰性桿菌や嫌気性菌の一部に対しても抗菌力を持ち、さらにグラム陽性球菌にまで抗菌スペクトルを拡大させている。現在まで、new quinolone 剤の中耳組織内、副鼻腔組織内への移行についての検討は少なく、経口用合成抗菌剤エノキサシン (ENX) の中耳組織内移行を調べた報告はない。今回、慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎に対する new quinolone 系合成抗菌剤の有用性を検討する目的で、岐阜大耳鼻科と2つの関連病院耳鼻科に入院した中耳炎、副鼻腔炎手術症例に ENX を投与し、中耳と上顎洞組織への移行を検討した。

## II. 対 象

1) 中耳炎では、手術を受けるために入院した9例(慢性化膿性中耳炎3例, 真珠腫性中耳炎6例)で、年齢は23歳から73歳(平均47歳)で、男3例, 女6例である (Table 1)。

2) 副鼻腔炎では、手術を受けるために入院した23例で、年齢は19歳から63歳(平均44歳)で、男15例, 女8例である (Table 2)。

## III. 方 法

1) 薬剤投与: 中耳炎, 副鼻腔炎症例とも ENX 1回200mg, 1日3回食後に手術前1~14日間連続で投与した。

2) 検体採取: 手術時に中耳, 副鼻腔より組織を採取し、直ちに凍結保存した。組織採取部位は Table 1, 2 に示したように中耳炎症例では鼓室5例, 乳突洞4例である。

Case	Age	Sex	Diagnosis	Tissues removed
1	23	M	OMC	Antrum
2	44	M	Cholesteatoma	Antrum
3	48	F	Cholesteatoma	Antrum
4	40	F	Cholesteatoma	Tympanum
5	42	M	OMC	Tympanum
6	50	F	Cholesteatoma	Tympanum
7	48	F	OMC	Tympanum
8	73	F	Cholesteatoma	Tympanum
9	55	F	Cholesteatoma	Antrum

OMC: Otitis media chronica

Table 1 Subjects (Otitis media)

Case	Age	Sex	Diagnosis	Tissues removed
1	63	M	CPS	Maxillary sinus
2	25	M	CPS	Maxillary sinus
3	48	M	CPS	Maxillary sinus
4	54	F	r-MS	Maxillary sinus
5	36	F	CPS	Maxillary sinus
6	38	M	CPS	Maxillary sinus
7	38	M	CPS	Maxillary sinus
8	39	M	CPS	Maxillary sinus
9	50	M	CPS	Maxillary sinus
10	25	F	CPS	Maxillary sinus
11	43	M	CPS	Maxillary sinus
12	59	M	CPS	Maxillary sinus
13	51	M	r-MS	Maxillary sinus
14	63	M	CPS	Maxillary sinus
15	49	M	CPS	Maxillary sinus
16	59	F	CPS	Maxillary sinus
17	37	F	CPS	Maxillary sinus
18	33	M	l-MS	Maxillary sinus
19	39	M	CPS	Maxillary sinus
20	19	M	CPS	Maxillary sinus
21	63	F	CPS	Maxillary sinus
22	20	F	CPS	Maxillary sinus
23	57	F	CPS	Maxillary sinus

CPS: Chronic paranasal sinusitis

MS: Maxillary sinusitis

Table 2 Subjects (Paranasal sinusitis)

副鼻腔炎症例では23例全例上顎洞である。組織採取と同時に静脈血を採血し、3000回転10分の遠心分離にて血清を分離し直ちに凍結保存した。

3) 検体測定: 大日本製薬株式会社総合研究所で、大腸菌 Kp 株を試験菌とするアガウェル法により ENX の組織内と血清中濃度を測定した。

## IV. 結 果

1) 中耳炎症例の結果を Table 3 に示した。

ENX 最終投与から検体採取までの時間は5~15時間であった。手術時に検体を採取したため、投与後短時間での組織内濃度の測定はできなかった。中耳組織内濃度は1.20~9.13  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、血清中濃度は0.53~1.92  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。血清中濃度は、投与後時間を経過しても1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上あり、反復投与のため定常状態に達していると考え

られる例もあるが、1 μg/ml以下の症例が5例あり、投与後時間が経過したためにピークを過ぎ血清中濃度が下がりがつあることが考えられる。症例8、9はENX総投与量が1200mgと他の例より少なく、最終投与から検体採取までの時間が15時間と他

の症例よりも長時間経過しているが、中耳組織内濃度が9 μg/g以上、血清中濃度が1 μg/ml以上であった。血清中濃度が早期に定常状態になり、組織内移行の良い症例と考えられた。

血清中濃度に比べ中耳組織内濃度は高く、

Case	Administration method		Time after administration (hr)	Weight of tissue (mg)	Concentration		Transfer ratio Tissue/Serum (%)
	Term (day)	Total dose (mg)			Tissue (μg/g)	Serum (μg/ml)	
1	13	7800	5	7	3.36	0.54	622
2	3	1800	5	20	1.48	0.56	264
3	3	1400	5	20	1.20	1.46	82
4	6	3600	7	28	3.86	0.62	623
5	5	3000	7	9	7.02	1.92	366
6	5	3000	6	17	1.72	0.53	325
7	14	8400	8	12	1.90	0.84	226
8	2	1200	15	7	9.06	1.84	492
9	2	1200	15	95	9.13	1.28	713

Table 3 Concentration of ENX in serum and tissue of the middle ear

Case	Administration method		Time after administration (hr)	Weight of tissue (mg)	Concentration		Transfer ratio Tissue/Serum (%)
	Term (day)	Total dose (mg)			Tissue (μg/g)	Serum (μg/ml)	
1	2	1000	3	362	4.53	2.63	172
2	3	1800	3	335	1.04	0.76	137
3	2	1000	3.5	1740	1.71	1.34	128
4	2	800	4	2040	3.22	1.96	164
5	7	3800	4	1910	0.81	0.48	169
6	9	5000	4	311	1.86	1.08	172
7	14	8000	4	528	4.40	1.57	280
8	2	1200	6	82	2.43	0.78	312
9	5	3000	6	690	0.67	0.56	120
10	9	5000	6	633	1.01	0.99	102
11	2	1200	7	860	0.69	0.46	150
12	2	1200	7	360	0.89	0.86	103
13	5	3000	7	1250	1.97	0.37	532
14	5	3000	7	1060	1.49	1.34	111
15	7	4200	7	526	0.68	0.39	174
16	7	4200	7	2200	2.85	2.57	111
17	10	6000	7	1180	0.84	0.52	162
18	3	1800	8	1120	0.92	0.62	148
19	6	3200	8	445	0.59	0.52	113
20	7	4000	8	1430	0.59	0.36	164
21	7	4000	9	30	10.02	2.43	412
22	10	5800	9	85	2.51	0.73	344
23	1	600	13	9	2.87	1.12	256

Table 4 Concentration of ENX in serum and mucosa of the maxillary sinus

8例で組織内濃度と血清中濃度の比は100%を越え、高い組織内移行を認めた。  
 2) 副鼻腔炎症例の結果を Table 4 に示した。ENX 最終投与から検体採取までの時間は3~13時間であった。上顎洞組織内濃度は0.59~10.02  $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度は0.36~2.63  $\mu\text{g/ml}$ であった。投与後4時間以内に検体を採取し得た7例(症例1~7)についてみると、5例で血清中濃度、組織内濃度とも1  $\mu\text{g/g}$ 、1  $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、1例で組織内濃度のみ1  $\mu\text{g/g}$ 以上と高かった。投与後6時間以上経過すると、血清中濃度は1  $\mu\text{g/ml}$ 以下になる例が16例中12例と多かった。症例23は総投与量600mgで

最終投与から検体採取までの時間が13時間経過していたにもかかわらず、上顎洞組織内濃度は2.87  $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度は1.12  $\mu\text{g/ml}$ であった。また、症例1, 4は総投与量800~1000mgで血清中濃度は1  $\mu\text{g/ml}$ 以上、上顎洞組織内濃度は3  $\mu\text{g/g}$ 以上であった。血清中濃度が早期に定常状態になり、高い組織内濃度が得られた症例と考えられた。しかし、症例5, 9, 15, 17, 19, 20では総投与量は3000mg以上であったが、組織内、血清中濃度とも1  $\mu\text{g/g}$ 以下であった。定常状態になるのに時間を要する症例があることも考えられた。上顎洞組織内濃度と血清中濃度の比では、全例100%以上

Reporter	No. of cases	Dose (mg)	Total dose (mg)	Time after administration (hr) and serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )					
				0.5	1	2	4	6	8 h
Iwasawa	3	200×1	200	0.92	1.44	1.10	0.52	0.30	
Shimada	14	200×1	200	0.34	1.47	1.29	0.73	0.51	0.38
Kojima et.al	32	200×3/day	600~8400				0.48~1.96	0.53~0.99	0.36~1.08

Table 5 Serum concentration of ENX of past reported cases and our cases

Reporter	No. of Cases	Total dose (mg)	Time after administration (hr. min)	Tissues	Concentration	
					Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )
Baba, S. et. al	4	200	1.05~1.50	Tonsil	0.62~4.18	0.41~2.11
	4	600	2.00~2.30		0.15~1.12	0.19~0.93
	3	200	1.25~1.40	M.S.	0.95~2.06	0.76~1.70
	4	600	2.00~3.20		0.54~3.78	0.78~1.30
Iwasawa, T	4	200	2.00	Tonsil	2.66~3.42	1.14~1.18
	4	200	2.00	M.S.	1.46~2.04	1.08~1.12
Kojima, T. et. al	9	1200~8400	5.00~15.00	Tympanum Antrum	1.20~9.13	0.53~1.92
	23	600~8000	3.00~13.00	M.S.	0.59 10.02	0.36~2.63

M.S.: Maxillary sinus

Table 6 Concentration of ENX in serum and tissues of past reported cases and our cases

であり高い組織内移行を認めた。

## V. 考 按

組織内濃度では、純粋な組織ではないが、馬場ら<sup>1)</sup>はENX 1回200mg、1日3回3日間投与で中耳分泌物濃度が1例で8.01  $\mu\text{g}/\text{ml}$  になったと報告している。本報告でも中耳炎の症例8, 9は中耳組織内濃度が9  $\mu\text{g}/\text{g}$ 以上、副鼻腔炎の症例21は上顎洞組織内濃度が10  $\mu\text{g}/\text{g}$ 以上になっており、組織内移行の高い症例があることが考えられる。

血清中濃度について、山口ら<sup>2)</sup>は健康成人にENX 1回200mg、1日2回投与の反復投与試験で、投与3日目から定常状態になり、血清中濃度は1.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったと報告している。関根ら<sup>3)</sup>は健康成人にENX 400mgを1日2回(12時間毎)7日間反復投与し、3日目で降2~5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲でほぼ定常状態に達したと報告している。本報告ではENX 1回200mg、1日3回投与で、中耳炎の症例8, 9, 副鼻腔炎の症例1, 3, 4, 23は2日目までで血清中濃度は1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上となり、早期に定常状態になる例があると考えられる。

ENX 投与後の血清中濃度の経時的变化(Table 5)について、岩沢<sup>4)5)</sup>、島田<sup>6)</sup>は健康成人にENX200mg 1回投与後0.5時間から8時間の血清中濃度を報告している。本報告では、それらの単回投与例より血清中濃度が高く、反復投与の結果と考えられる。しかし、総投与量3000mg以上であるにもかかわらず、中耳炎例の症例1, 4, 6, 7, 副鼻腔炎例の症例9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22のように最終投与から5時間以上経過すると血清中濃度が下がってくる例もみられた。

耳鼻科領域の他臓器におけるENXの組織内濃度との比較(Table 6)では、馬場ら<sup>1)</sup>、岩沢は<sup>4)5)</sup>、ENX投与後の扁桃、上顎洞での組織内濃度を報告している。本報告では総投与量が多いが、中耳での組織内濃度は1.20~9.13  $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、中耳組織への移行は良好

であった。副鼻腔での組織内濃度は0.59~10.02  $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、馬場ら<sup>1)</sup>、岩沢<sup>4)5)</sup>の報告に比べENX最終投与から検体採取までの時間が長いにも拘わらず高値を示した例があり、反復投与の結果と考えられる。

## VI. ま と め

1. ENXの中耳・上顎洞組織内移行について検討した。

対象は慢性中耳炎手術例9例、副鼻腔炎手術例23例であった。

2. 中耳炎では、ENX総投与量1200~8400mg、投与後5~15時間で、中耳組織内濃度は1.20~9.13  $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。副鼻腔炎では、総投与量600~8000mg、投与後3~13時間で上顎洞組織内濃度は0.59~10.02  $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。両者の血清中濃度は投与後3~15時間で0.36~2.63  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

3. 血清中濃度に対する組織内濃度は、中耳炎例では9例中8例において100%以上であり、副鼻腔炎例では23例全例で100%以上であった。中耳・上顎洞組織への移行は良好であった。

## 参 考 文 献

- 1) 馬場駿吉 他：耳鼻咽喉科領域各種感染症に対するAT-2266の臨床評価, Chemotherapy, 32: 1038-1060, 1984.
- 2) 山口俊和 他：AT-2266の生体内動態Ⅲ—ヒトにおけるAT-2266と代謝物の血漿中濃度および尿中排泄, Chemotherapy, 32: 109-115, 1984.
- 3) 関根 豊 他：新ピリドンカルボン酸系抗菌剤エノキサシンの体内動態, 化学療法の領域, 5: 1096-1104, 1989.
- 4) 岩沢武彦：Pyridonecarboxylic acid系合成抗菌剤の抗菌力、血中・組織内移行濃度の比較検討, 臨床と研究, 64: 2979-2986, 1987.
- 5) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域におけるAT-2266に関する基礎的ならびに臨床的研究,

大日本製薬株式会社社内資料

- 6) 島田 馨: 第31回日本化学療法学会総会  
新薬シンポジウムⅢ. AT-2266, 大阪,  
1983.

---

質 疑 応 答

**質問** 松永 喬 (奈良医大)

- ① 中耳炎での鼓室粘膜と乳突洞粘膜の組織移行濃度に差があったか.
- ② 上顎洞粘膜の採取部位は一定か.

**質問** 大谷 巖 (福島医大)

組織移行濃度と血清濃度の比はそれぞれの採取した時間について検討する必要があるのではないか.

**応答** 小島俊己 (岐阜大)

- ① 鼓室と乳突洞で組織内濃度に明らかな差は認めなかった.
- ② 上顎洞の組織採取部位は特に限定しなかった.

**応答** 小島俊己 (岐阜大)

副鼻腔炎症例で投与4時間後までに組織を採取し得た7例で, 5例は血清, 組織内濃度とも高く, 1例は組織内濃度のみ高かった.