

## EFFECT OF OFLX TO EXPERIMENTAL SINUSITIS IN RABBITS

Shoji Matsune, Taijitrou Imakiire, Masahiko Egawa,  
Atsushi Sameshima, Kouji Deguchi, Masru, Ohyama.

(Kagoshima University)

To estimate the effect of ofloxacin (OFLX) injected into the paranasal sinuses of purulent sinusitis, experimental sinusitis was achieved in 10 rabbits with using *S.aureus* (209P strain). Those 10 rabbits were classified into 2 groups; the former 5 rabbits (group 1) with 0.3% OFLX for 3 days and the latter 5 rabbits (group 2) with it for 7 days continuously. In every rabbit, the right side sinus was used for the injection of OFLX and the left side for the control. After the procedure of OFLX-injection into the sinuses, all 10 rabbits were sacrificed under anesthesia

to estimate histopathologically. In the group 1, although the sinus mucosa was still edematous and thick, no purulent secretion was found on the right side. In the group 2, sinus mucosa was found to be quite similar to the normal one on the right side microscopically. In both groups 1 and 2, the left side was obviously more pathological than the right side. Those findings were considered to be based on the effect of OFLX.

Key words : OFLX, experimental sinusitis, rabbit

## オフロキサシンの実験的副鼻腔炎家兎への投与効果

松根 彰志 今給黎 泰二郎 江川 雅彦  
鮫島 篤史 出口 浩二 大山 勝

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

### はじめに

副鼻腔炎に対する抗菌剤による副鼻腔洞内注入療法やネビュライザー療法は、外来通院にて行える保存的治療方法の一つとして、広く耳鼻咽喉科領域にて定着している治療方法である。ところで、ニューキノロン系経口抗菌薬オフロキサシン(以後OFLX : ofloxacin)は、フッ素(F)の導入が薬剤の菌体膜透過性を向上させ、緑膿菌を含むグラム陰性菌お

よびグラム陽性菌に対して強い抗菌力を示すと考えられており、耳鼻咽喉科領域を含む広い領域で優れた治療効果をあげている。<sup>1)2)</sup>

今回、当教室にて既に確立されている家兎による実験的副鼻腔炎モデル<sup>3)4)</sup>を用いてOFLXの副鼻腔炎に対する洞内局所投与による効果を形態学的に比較検討したので考察を加え報告する。

研究方法

1) 実験的副鼻腔炎家兎の作成 (Fig. 1)

まず、全ての日本白色家兎に対して2.5%卵白アルブミン1 mlを週3回、アルサス反応陽性が認められるまで皮下注射を行ない全身感作を行なった。アルサス反応陽性が認められた時点で両側副鼻腔洞内に2.5%卵白アルブミン1 mlを週3回、2週間注射し局所感作を行なった。

続いて *P.aeruginosa* エンドトキシン1 mlを同様に隔日で3回両側副鼻腔洞内に注射した。その後、*S.aureus* (209P株) ( $10^8$  / ml) カジトン培地溶液 (Na Cl 0.5g, カジトン 1.0g, イーストエキス 0.3g, 寒天 0.3g) を週3回両側副鼻腔洞内に膿性鼻漏が認められるまで注入した。この時、鼻汁菌検査にて、*S.aureus* 注入による鼻汁中 *S.aureus* 陽性を確認した。対象には陽性が確認された10羽の家兎を用いた。

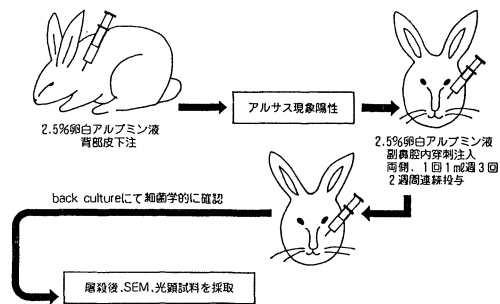


Fig. 1 Protocol to make experimental sinusitis in rabbits.

2) OFLX 投与実験

以上のようにして作製された実験的副鼻腔炎家兎に対し0.3% OFLX 1 mlを右側副鼻腔洞内に注射し、対照として基剤のみ1 mlを左側副鼻腔洞内に注射した。10羽中5羽を3日間連続投与群 (第1群) とし、残りの5羽を7日間連続投与群 (第2群) とした。

3) 形態学的観察

薬剤投与期間終了後、充分な静脈麻酔の後

屠殺し、両側副鼻腔を開放した。

a) 肉眼による観察

副鼻腔洞内の膿汁貯留の有無、粘膜の浮腫、肥厚性変化の有無について観察し、以下の如く判定した。

膿汁貯留

- 2+ : 副鼻腔内に充満。
- + : 副鼻腔内に充満していないが認められる。
- : 貯留なし。

粘膜所見

- 2+ : 著明な浮腫および肥厚。
- + : 軽度の浮腫および肥厚。
- : 浮腫、肥厚なし。

b) 光顕による観察

肉眼的観察の後、副鼻腔洞粘膜を一部骨壁より剥離採取し10%ホルマリンにて充分固定した後、パラフィン包埋後薄切しヘマトキシリン-エオジン染色を行い光顕下に観察を行なった。

c) 走査電顕による観察

残りの副鼻腔洞粘膜を骨壁を付けたままで、粘膜面を生理食塩水で洗浄し、2.5%グルタルドで固定した。1%オスミウム酸にて後固定の後、2%タンニン酸、1%オウミウム酸にて導電染色を施行した。脱水乾燥処理後、白金蒸着を行い走査電顕 (日立 S-800) にて観察を行なった。

3日間連続投与群

	OFLX 側 膿汁貯留	粘膜所見	対照側 膿汁貯留	粘膜所見
1	-	-	+	2+
2	-	+	2+	2+
3	-	+	+	+
4	-	+	2+	2+
5	-	-	-	+

7日間連続投与群

1	-	-	+	2+
2	-	-	+	+
3	-	-	+	+
4	-	-	+	+
5	-	+	+	-

Table 1 Effect of OFLX to sinus mucosa of experimental sinusitis in rabbits.

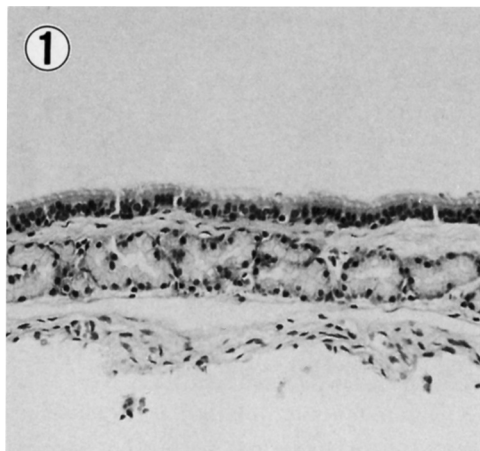
結 果

a) 肉眼による観察結果 (Table 1)

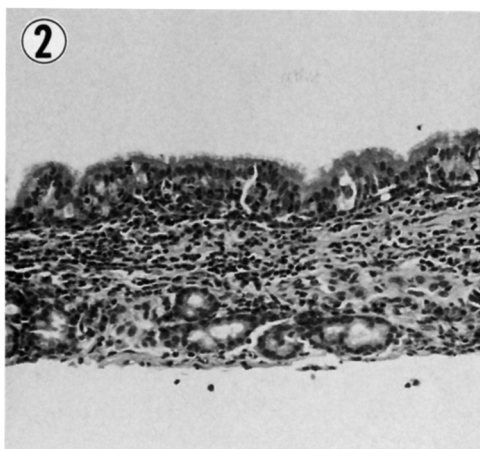
第1群で既に OFLX 投与側に膿汁貯留は認められず、対照側とは著しい違いを認めた。第2群では OFLX 投与側でさらにいっそうの粘膜所見の改善も認められた。一方で、対照側でも、膿汁貯留、粘膜所見ともに第1群の対照側と比較して改善傾向が認められた。

b) 顕微鏡による観察結果 (Fig. 2)

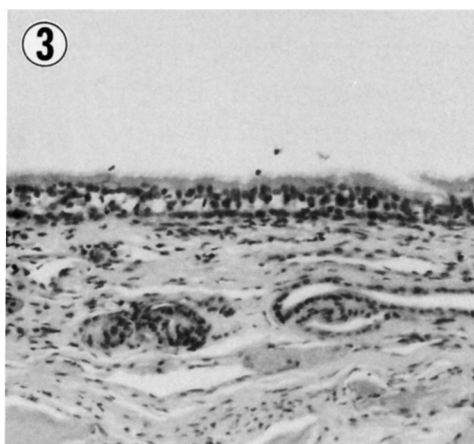
第1群では対照側に円形細胞の著しい浸潤を認め、OFLX 投与側でも比較的軽度の円形細胞の浸潤が、固有粘膜層の肥厚とともに認められた。第2群では対照側に依然円形細胞



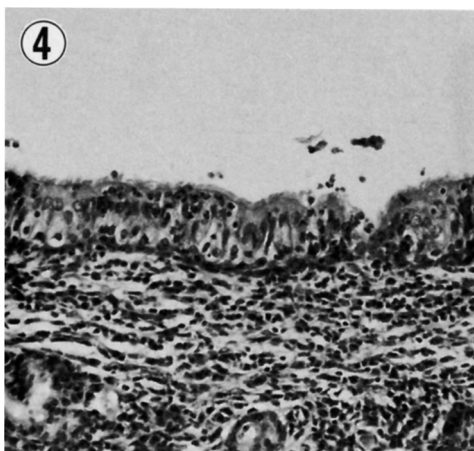
1) Normal sinus of rabbit stained with H&E.



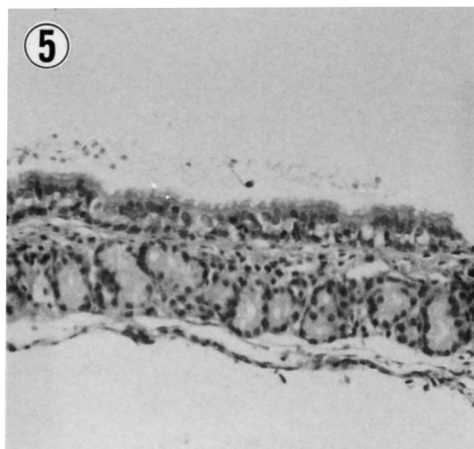
2) Sinus mucosa obtained from left sinus as control of Group 1 (H&E).



3) Sinus mucosa obtained from right sinus to see the effect of OFLX of Group 1 (H&E)



4) Sinus mucosa obtained from left sinus as control of Group 2 (H&E).



3) Sinus mucosa obtained from right sinus to see the effect of OFLX of Group 2 (H&E).

の強い浸潤が認められたのに対し、OFLX投与側では円形細胞の浸潤や粘膜層の肥厚ともかなり消失しており、正常に近い粘膜が認められるまでに回復していた。

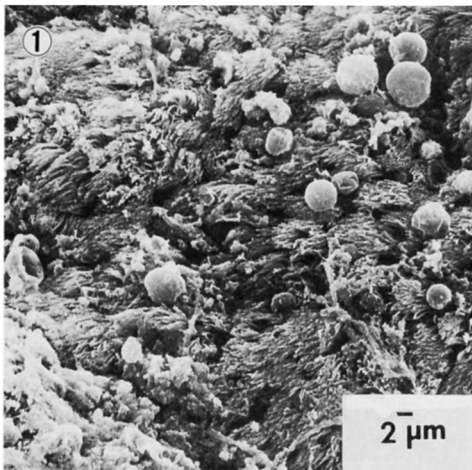
c) 走査電顕による観察結果 (Fig. 3)

第1群ではOFLX投与側で、なお分泌機能亢進を認める部分と、分泌機能はほぼ正常で繊毛が豊富にある部分とが混在していた。繊毛が豊富な部分では繊毛の癒着はさほど認めず、幼若繊毛像も見られた。このとき対照

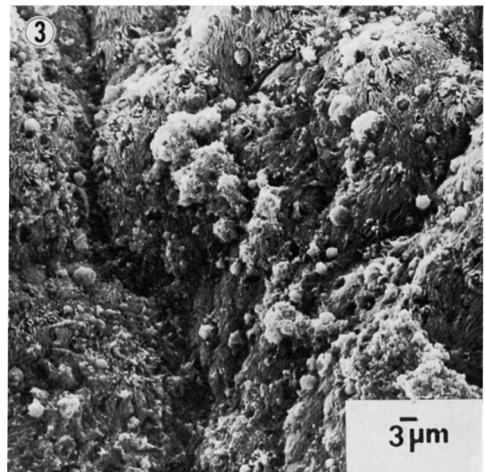
側で、著しい繊毛の乱れや粘液産生像とそれに伴う繊毛の癒合像が見られた。第2群ではOFLX投与群で軽度の繊毛の乱れを呈するほぼ正常の繊毛像が見られたが、対照群では依然著しい粘液産生を伴う繊毛の乱れ、癒合像が認められた。

考 察

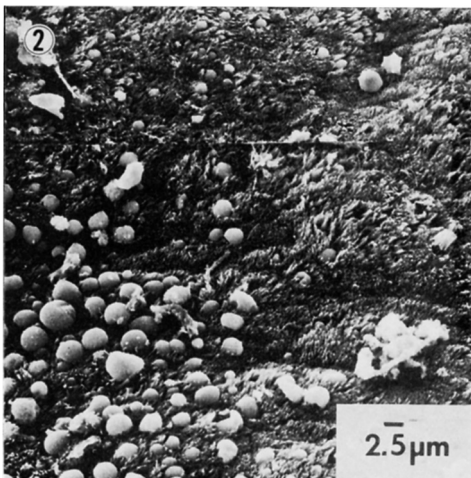
家兎を用いた実験的副鼻腔炎モデルの有用性については、各種薬剤による治療成績を中心に数多くの報告<sup>5)6)7)</sup>が既に当教室よりな



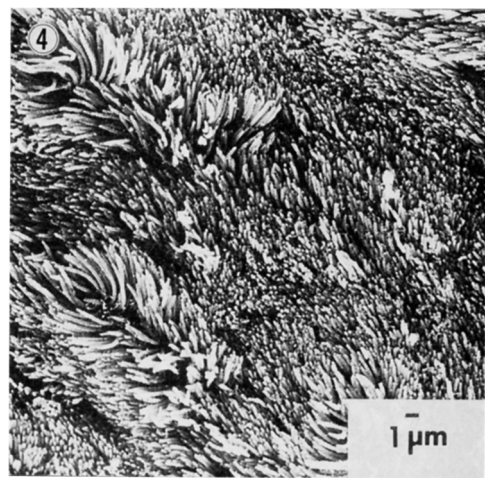
1) Sinus mucosa obtained from left sinus as control of Group 1 (SEM).



3) Sinus mucosa obtained from left sinus as control of Group 2 (SEM).



2) Sinus mucosa obtained from right sinus to see the effect of OFLX of Group 1 (SEM).



4) Sinus mucosa obtained from right sinus to see the effect of OFLX of Group 2 (SEM).

Fig. 3

されている。副鼻腔、鼻甲介の形態や自然孔の大きさなど解剖学的な家兎とヒトとの違いという問題はあがるが、<sup>8)9)10)</sup>副鼻腔洞内に容易に直接菌体、薬剤を穿刺注入できる点で家兎モデルは優れている。今回のような感染実験において、菌体の洞粘膜への定着が感染の初期段階としてたいへん重要である。<sup>11)12)</sup>卵白アルブミンによる全身感作および洞内局所投与は、洞粘膜の浮腫性腫脹、洞自然孔の狭小化により菌体定着を促進すると考えられ、エンドトキシンの洞内投与はさらにその効果を増すことが期待された。また、菌体投与の際、自然孔からの鼻内への流出を減らすためにカジトン溶液の粘稠性にも留意した。以上のようにして菌体の洞粘膜への定着をはかる一方で、得られた膿性鼻漏については back culture で *S.aureus* が陽性であるか否かが必ず確認された。

ところで、肉眼的観察では、0.3% OFLX 3日間連続投与で膿汁貯留を認めず基剤のみを投与した場合と比べ著しい効果が認められたが、光顕的あるいは電顕的観察では、円形細胞の浸潤、分泌機能の亢進、繊毛の乱れや癒合などが依然広範に認められ炎症の完全な終息には至っていなかった。しかし、0.3% OFLX 7日間連続投与では、光顕的あるいは電顕的観察でも対照（基剤のみ投与）群と比べ明らかな炎症の治癒所見が認められた。肉眼的観察において、基剤のみの投与でも、第1群よりも第2群において一定の改善傾向が見られたが、これは洗浄効果と思われる。しかし、先に述べた光顕あるいは電顕での観察成績でも明らかなように洗浄効果が必ずしも病理組織学的な炎症の治癒を意味するものでなく、抗菌剤による局所療法の有用性は今回のOFLX投与実験においても再確認された<sup>13)</sup>と言える。

## 参 考 文 献

- 1) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域におけるDL-8280に関する基礎的ならびに臨床的研究，*Chemotherapy*, 32 : 1001-1012, 1984.
- 2) 杉田麟也，河村正三，藤巻 豊，出口浩一：耳鼻咽喉科感染症に対するDL-8280の使用経，*Chemotherapy*, 32 : 1013-1018, 1984.
- 3) 前山拓夫，大山 勝：感染症の実験モデルと化学療法－耳鼻科－，*化学療法の領域*，1 : 853-861, 1985.
- 4) Maeyama T : A study of experimental sinusitis in rabbits. *Auris Nausus Larynx* (Tokyo), 8 : 87-98, 1981.
- 5) 前山拓夫，松根彰志，大山 勝 他：副鼻腔炎に対する薬物療法－実験的副鼻腔炎に対するCarbocisteineの効果－，*耳鼻展*，29 : 447-457, 1986.
- 6) 小川 敬，大山 勝，前山拓夫，花田武浩，島 哲也：家兎実験的副鼻腔炎における薬物組織移行に関する研究－蛋白分解酵素剤の抗生物質組織移行におよぼす効果－，*耳鼻と臨床*，29 : 618-626, 1983.
- 7) 大山 勝，前山拓夫，勝田兼司，昇 卓夫，大野郁夫，山本 誠，花牟礼豊，小川敬，松山博文，小幡悦朗，斉藤 寿，坂本邦彦，深水浩三：実験的副鼻腔炎に対するセアプロゼSの治療効果－光顕的ならびに走査電顕的観察成績－，*耳鼻臨床*，74 : 487-498, 1981.
- 8) 松根彰志，宮崎康博，上野員義，前山拓夫：副鼻腔自然孔の病理組織学的検討－1，実験的副鼻腔炎家兎を用いて－，*耳鼻展*，29 : 255-262, 1986.
- 9) 松根彰志：家兎副鼻腔自然孔の機能形態学的研究－三次元的微小血管構築の観察と病態組織化学的検索を中心に－，*耳鼻臨床*，81 (Supp126) : 48-63, 1988.

- 10) 深水浩三, 松根彰志, 松崎 勉, 宮崎康博, 昇 卓夫: 自然孔の病態について, 耳鼻咽喉科, 59: 295-299, 1987. : インフルエンザ菌の中耳粘膜への定着性について, 化学療法の領域, 4: 873-877, 1988.
- 11) 松根彰志, 花牟礼豊, 上野員義, 鶴丸浩士, 大山 勝: 実験的副鼻腔炎における粘膜病態の組織化学, Therapeutic Rsearch, 8: 33-38, 1988.
- 12) 花牟礼豊, 鶴丸浩士, 西園浩文, 大山勝
- 13) 松根彰志, 鶴丸浩士, 花牟礼豊, 牛飼雅人, 今村洋子, 大山 勝: 副鼻腔炎におけるCefumenoXime (CMX) の局注効果-家兎を用いた組織化学的観察-, 耳鼻臨床, 83: 119-128, 1990.

---

### 質 疑 応 答

**質問** 西村忠郎 (藤田保衛大第2)

ヒトと家兎の鼻副鼻腔の形態の差異が大きく, とくに自然口の開存が大きいため, 副鼻腔炎作製にご苦労はなかったか. また, 薬液注入後, 直ちに排出されなかったか.

**応答** 松根彰志 (鹿児島大学)

モデル作製時, (a)十分な感作, (b)エンドトキシンの追加投与, (c)培地溶液の粘張性を高める, (d)back cultureでの確認に注意しております.