

オフロキサシン経口投与による中耳手術後 感染予防効果および血清、中耳組織内濃度の比較

植木 義裕 河野 浩万
原 由紀代 森 満 保

宮崎医科大学耳鼻咽喉科

THE EFFECT OF PROPHYLACTIC USE OF OFLOXACIN IN MIDDLE EAR SURGERY AND ITS TISSUE TRANSFER

Yoshihiro Ueki, Hirokazu Kawano,
Yukiyo Hara and Tamotsu Morimitsu

Department of Otorhinolaryngology, Miyazaki Medical College

The effect of prophylactic use of Ofloxacin in middle ear surgery and its tissue transfer were studied in our hospital. This series consisted of 25 patients: 12 cholesteatoma otitis media, 6 simple chronic otitis media, 5 previously operated cases and 2 other cases.

Ofloxacin was administered orally at a dose of 600mg a day for 1-3 days preoperatively and at least 7 days postoperatively. Ofloxacin concentration in middle ear mucosa and serum was measured by HPLC method.

The results are summarized as follows.

1) Clinical efficacy rate was 95.7%, which was comparable to the rate obtained

by intravenous administration of penicillins or cephems.

2) The mean level of Ofloxacin concentration in middle ear mucosa was $3.21 \mu\text{g/g}$, which was higher than that in serum level ($1.65 \mu\text{g/ml}$).

3) In 4 cases (16%) side effects (2 uncomfartableness of stomach, 1 diarrhea and increase of ALP) were recognized. As they were slight or mild, the drug can be continued.

It was concluded that oral administration of Ofloxacin was safe and its transfer into middle ear mucosa was very excellent, thus it was effective in prophylaxis of infection in middle ear surgery.

はじめに

中耳手術における術後感染予防に対しては、主としてペニシリン系、セフェム系をはじめとする広域抗生物質の点滴静注をすることが

多い¹⁾。我々の施設でも中耳手術後にはこれらの抗生物質の点滴静注を基本として行ってきた。しかしながら経口抗生物質で同様の効果が得られれば患者及び医療側の負担が軽減

される。そこで我々は今回経口合成抗菌剤であるオフロキサシンを用いた中耳手術後感染予防効果について検討し、更にオフロキサシンの血清及び中耳組織への移行性について比較検討したので報告する。

対象と方法

1990年4月から1992年9月までに宮崎医科大学耳鼻咽喉科で中耳手術を行なった患者25例(男性10例, 女性15例)を対象とした。年齢は17才から63才, 平均42.9才であった。診断名および術式の内訳を Table 1 に示す。

diagnosis	cases
simple chronic otitis media	6
adhesive otitis media	1
cholesteatoma otitis media	12
previously operated ear	5
external auditory canal cholesteatoma	1

operation	cases
simple tympanoplasty	7
tympanoplasty with mastoidectomy	14
tympanoplasty with mastoidoplasty	3
tympanoplasty with external auditory canalplasty	1

Table 1 diagnosis and performed operation

手術前1-3日間, 手術後最短1週間, オフロキサシン600mg/日を1日3回に分けて経口投与した。術後感染予防効果の判定は術後1週間の第1交換時に主治医が行ない, 感染性耳漏が認められれば無効, 創分泌液のみであれば感染予防効果有効とした。解熱鎮痛剤, 抗炎症剤は原則として併用しないこととしたが, 併用した場合も解析対象とした。また手術当日は術前朝空腹時にオフロキサシン200mgを内服させ, 投与約2時間後に中耳粘膜又は肉芽組織を術創より採取し同時に採血を行った。採取した組織と血清は凍結保存した後 HPLC 法にてオフロキサシンの濃度を測定した。また耳漏を認めた症例には可能な限り細菌学的検査を行なった。

臨床検査(血液学的検査, 血液生化学的検査)はオフロキサシン投与前後に可能な限り行ない副作用の有無についても観察を行なった。

結果

1. 術後感染予防効果

判定不能とした2例を除く23例中22例において術後感染予防効果が認められ高い有効率が得られた(有効率95.7%)。感染の認められた1例は術前に多剤耐性の *Pseudomonas aeruginosa* が検出されていた症例であり他剤を点滴静注で併用するも耳漏停止までに長期間を要した症例であった。

副作用は25例中4例(16%)に認められたが消化器症状3例(胃部不快感2例, 軟便1例), 血清ALP上昇1例で, いずれも軽度ないし中等度で投薬を減量, 中止した症例はなかった。

2. 血清, 中耳組織への移行 (Table 2)

オフロキサシンの手術前投薬から中耳組織

No	time after administration (min.)	serum ($\mu\text{g/ml}$)	tissue ($\mu\text{g/g}$)	tissue/serum
1	110	0.86	5.19	6.05
2	135	1.43	7.32	5.15
3	88	0.74	4.38	5.92
4	117	0.42	0.37	0.88
5	80	1.15	2	1.74
6	120	1.64	4.38	2.67
7	165	0.69	0	0
8	135	1.01	14.18	14.04
9	165	1.81	8.64	4.77
10	150	1.77	1.91	1.08
11	120	0.64	0	0
12	110	0.78	0	0
13	90	0	0	
14	210	1.4	8.64	6.17
15	170	0.95	3.5	3.68
16	180	3	0	0
17	110	1.28	0.78	0.61
18	90	7.18	2.72	0.38
19	120	4.01	5.05	1.26
20	200	0.63	1.51	2.4
21	150	0.96	1.45	1.51
22	110	2.98	2.57	0.86
23	160	2.35	1.63	0.69
24	130	2.46	3.56	1.45
25	115	1.11	0.46	0.41
mean	133.2	1.65	3.21	2.57

Table 2 Ofloxacin concentration of middle ear mucosa mucosa and serum

および血清の採取までに要した時間は80分から210分で平均133.2分であった。血清中濃度は0から7.18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、平均1.65 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、中耳組織内濃度は0から14.18 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、平均3.21 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。また組織内濃度/血清中濃度比は0から14.04平均2.57で血清中よりも中耳組織内により高濃度に移行する傾向が認められた (Fig. 1)。

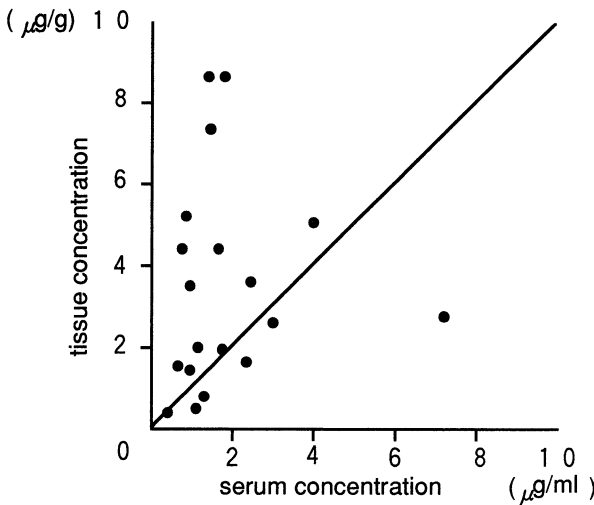


Fig. 1 Ofloxacin concentration between middle ear mucosa and serum.

考 察

新川, 木村らは慢性中耳炎における術前の耳漏からの検出菌としては *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* の順に多く, 術後は *P. aeruginosa*, *S. aureus* の順に多いと報告している²⁾³⁾。また高山らは慢性中耳炎, 真珠腫性中耳炎において *S. aureus*, *Corynebacterium*, *Coagulase negative staphylococcus*, *P. aeruginosa* が術前の耳漏の検出菌として多かったと報告している⁴⁾。従って中耳手術を行なう際にはこれらの検出菌に対して感受性を有しかつ抗菌スペクトルの広い薬剤の使用が望ましい。オフロキサシンはニューキノロン系合成抗菌剤でありグラム陽性菌, 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、また従来の同系薬剤に比べ投与量に相関したより高い血中濃度が得られ、中耳粘膜, 耳漏中にも移行が良好であるとされている⁵⁾。

今回我々は中耳手術後にオフロキサシンを経口投与しその術後感染予防効果及び血清, 中耳組織内移行性について検討した。その結果23例中有効22例, 有効率95.7%と高い有効率が得られた。また組織内濃度/血清中濃度比は平均2.57で組織内移行に優れていた。

尚, 術後感染予防で判定不能と判断した2例のうちの1例は術前の細菌検査でオフロキサシンに感受性のない *Corynebacterium* が検出された事が術後に判明し止むなく他の抗生剤を点滴静注で併用したものである。またもう1例は真珠腫性中耳炎の症例で術後に耳漏は認めず, 組織内濃度/血清中濃度比1.45と組織内移行良好であったものの聴力低下をきたしたので内耳炎を併発した可能性も考えられるため判定不能とした。

豊嶋らは各種中耳手術を行なった71症例に対してオフロキサシン経口投与による術後感染予防効果を91.5%に認めその有用性を報告している¹⁾。また横山らはオフロキサシンの経口投与後の中耳粘膜内濃度が2時間後で最高値となりいずれも血清中濃度より高値を示し, 耳漏中への移行も2時間後が最高値であったと報告している⁶⁾。我々の症例では25例中14例 (56%) において組織内濃度が血清中濃度を上回ったのみであったが術後感染予防効果は95.7%と高値であった。

以上のことからオフロキサシン経口投与は中耳手術後の感染予防に有効で組織内移行も優れており従来の点滴静注に劣らない効果が得られるものと考えられた。また副作用は16%に認められたがいずれも軽度ないし中等度であり投薬を中止せざるをえない様な症例はなく安全性も確認された。更に経口投与であるため医療側の負担が軽減され, 点滴静注と

比較して安価である事から患者側の負担も軽減されるものと思われる。

文 献

- 1) 豊嶋 勝 他：中耳手術後感染予防に対するオフロキサシンの有用性について。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 9：248-252, 1991.
- 2) 新川 敦 他：慢性中耳炎の術後感染と抗生剤の使用法、選択について。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 7：51-55, 1989.
- 3) 木村栄成 他：慢性中耳炎の耳漏と術後感染症の頻度と細菌学的検索。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 3：39-43, 1985.
- 4) 高山幹子 他：病原体からみた耳鼻咽喉科疾患と抗菌薬の選択－緑膿菌－。JOHN S 8：1557-1561, 1992.
- 5) 横山道明 他：Ofloxacinの中耳粘膜および耳漏移行の検討。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 9：74-77, 1991.

質 疑 応 答

質問 新川 敦（東海大）

- ① OFLX使用は他剤併用で行ったものかどうか。
- ② 術者による影響はなかったのか。

応答 植木義裕（宮崎医大）

- ① 原則はオフロキサシン単独投与であるが1例多剤耐性緑膿菌が認められた症例で点滴静注を併用した。しかし、術後にも耳漏を認め、効果は無効であった。
- ② 術者は1人ではないが術者による治癒率の差はないと思われた。