

プロナーゼ投与による オフロキサシン組織濃度の基礎的検討

鶴田 至宏 金田 宏和 岡本 英之

八尾市立病院耳鼻咽喉科

乾 洋史 菊岡 政久 田中 治 宮原 裕 松永 喬

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科

衛 藤 幸男 南 有紀

済生会奈良病院耳鼻咽喉科

PHARMACOKINETIC STUDY ON COMBINATION EFFECT OF OFLOXACIN AND PRONASE

Yoshihiro Tsuruta, Hirokazu Kanata, Hideyuki Okamoto
Department of Otorhinolaryngology, Yao municipal hospital

Hiroshi Inui, Masahisa Kikuoka, Osamu Tanaka, Hiroshi Miyahara, Takashi Matsunaga
Department of Otorhinolaryngology, Nara Medical University

Yukio Eto, Yuki Minami
Department of Otorhinolaryngology, Saiseikai Nara hospital

We investigated the effect of the combined use of ofloxacin and pronase by determining the transfer of ofloxacin into the mucous membrane of the maxillary sinus and palatal tonsilla. Pronase given orally for 4 days before surgery proved to

increase tissue concentration of ofloxacin due to increase of serum concentration and penetration rate of ofloxacin. It is suggested that ofloxacin may be more useful in combination with pronase.

はじめに

副鼻腔炎をはじめ、咽喉頭炎、中耳炎の慢性疾患は薬物療法の進歩にもかかわらず、保存的治療によってもなかなか軽快をみず、投与期間も長期になり、臨床医にとっては厄介な疾患である。感染症の薬物療法では原因菌に十分な抗菌力のある抗生剤を、感染病巣に

良好に移行させることが肝心である。以前より消炎酵素剤の併用により抗生剤の組織移行が増強されることが報告されているが、耳鼻咽喉科領域感染症では未だ、経口合成抗菌剤との併用で組織移行増強の報告はない。そこで今回慢性扁桃炎および慢性副鼻腔炎におけるオフロキサシン（以下OFLX）の組織移行

におよぼすプロナーゼの影響を、OFLX 単独群（以下単独群）と OFLX・プロナーゼ併用群（以下併用群）とで検討した。

対 象

対象は平成4年4月より平成5年3月の間に八尾市立病院および奈良県立医科大学、済生会奈良病院の耳鼻咽喉科で手術治療を行った慢性扁桃炎および副鼻腔炎患者で、扁桃炎は単独群12例（23歳～59歳：平均33.6歳）の17検体、併用群19例（15歳～63歳：平均28.3歳）の34検体、副鼻腔炎は単独群10例（18歳～72歳：平均35.1歳）の12検体、併用群13例（20歳～75歳：平均43.4歳）の20検体であった。

方 法

1) 検体採取方法

単独群では OFLX 200mg を術前に 1 回内服後、投与後60～240分で、組織を摘出し、検体を採取し、直ちに -20°C にて凍結した。組織摘出と同時に血液を採取し、冷蔵保存の上血清を分離、凍結保存した。

併用群では術前4日よりプロナーゼ54000チロジン単位を1日3回内服し、手術当日に OFLX 200mg、プロナーゼ18000チロジン単位を内服後、同様の血清、組織を採取した。両側慢性副鼻腔炎手術症例では、一側で単独群、他側で併用群とし、同一時間で検体を採取した。

2) OFLX 濃度測定方法

血清、組織濃度の測定方法は高速液体クロマトグラフィー法（HPLC）で測定し、測定最低値は血清濃度で $0.01\mu\text{g}/\text{ml}$ 、組織濃度で $0.01\mu\text{g}/\text{g}$ である。測定はSRL社に依頼し、実施した。

結 果

1) 慢性扁桃炎症例

慢性扁桃炎症例の OFLX 血清濃度・組織濃度の測定結果と組織/血清濃度比で示される移行率を Table 1 に示す。単独群では60分、

測定時間	単独群				併用群			
	検体数	平均血清濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	平均組織濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	移行率 (%)	検体数	平均血清濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	平均組織濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	移行率 (%)
60分					2	0.30	0.26	87
90分	3	1.53	2.37	154	4	2.19	3.72	170
120分	2	2.00	2.99	150	4	2.32	3.66	158
150分	6	2.13	3.14	147	10	1.62	2.76	170
180分	5	1.90	2.50	132	6	2.00	2.60	130
210分	1	1.70	2.52	148	3	1.78	2.12	119
240分					5	1.14	1.58	139

Table 1 慢性扁桃炎症例

240分の測定結果がないが、血清濃度、組織濃度の最高値は共に150分で $2.13\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $3.14\mu\text{g}/\text{g}$ で、移行率の最高値は90分で154%であった。一方、併用群では血清濃度の最高値は120分で $2.32\mu\text{g}/\text{ml}$ 、組織濃度の最高値は90分で $3.72\mu\text{g}/\text{g}$ であった。移行率の最高値は90分と150分の170%で、単独群に比べてより長時間に渡って、より高い移行率を示していた。

単独群・併用群で血清濃度曲線を比較すると、併用群では150分で測定値が低く検出されているものの、単独群が投与後120分～150分にピークをむかえるのに比べ、併用群では投与後90～120分でピークとなり、投与後早期からより高濃度となっていた（Fig. 1）。

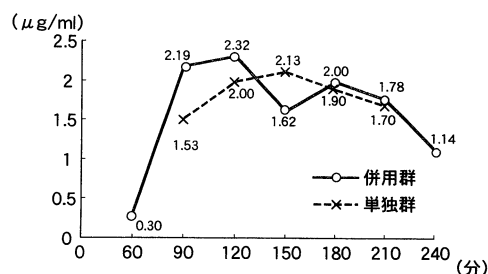


Fig. 1 慢性扁桃炎症例の血清濃度曲線

さらに単独群・併用群で組織濃度曲線を比較すると、単独群が投与後120分～150分にピークをむかえるのに比べ、併用群では投与後90～120分でピークとなり、血清濃度と同様に、投与後早期からより高濃度となっていた（Fig. 2）。

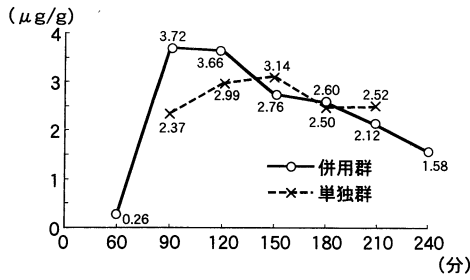


Fig. 2 慢性扁桃炎症例の組織濃度曲線

2) 慢性副鼻腔炎症例

慢性副鼻腔炎症例のOFLX 血清濃度・組織濃度の測定結果と組織/血清濃度比で示される移行率を Table 2 に示す。単独群では血清濃度の最高値は210分で2.49 μg/ml、組織

測定時間	単独群				併用群			
	検体数	平均血清濃度 (μg/ml)	平均組織濃度 (μg/g)	移行率 (%)	検体数	平均血清濃度 (μg/ml)	平均組織濃度 (μg/g)	移行率 (%)
60分	1	0.27	0.28	104	3	0.07	0.03	43
90分	2	1.57	1.29	82	3	2.00	1.79	90
120分	3	1.38	1.95	141	1	1.82	1.81	99
150分	3	1.47	1.25	85	7	1.75	1.69	97
180分	2	1.91	1.50	79	4	1.81	1.98	109
210分	1	2.49	1.55	62	2	2.13	1.91	90

Table. 2 慢性副鼻腔炎症例

濃度の最高値は120分で1.95 μg/g で、移行率の最高値は120分で141%であった。一方、併用群では血清濃度の最高値は210分で2.13 μg/ml、組織濃度の最高値は180分で1.98 μg/g で、移行率の最高値は180分の109%であった。移行率でみると単独群の120分のみが141%と、とくに高い結果であったが、併用群では90分以降つねに90%以上の移行率を維持しており、単独群に比べより良好な移行結果を示したと言える。

単独群・併用群で血清濃度曲線を比較すると、副鼻腔炎症例では各測定時点の検体数が少ないこともあり、血清濃度は投与後180分以降に上昇しているが、単独群、併用群ともに90分でピークをむかえ、単独群に比べ、併用群でより高濃度であった (Fig. 3)。

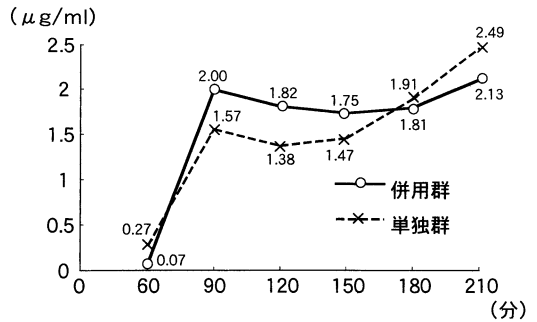


Fig. 3 慢性副鼻腔炎症例の血清濃度曲線

さらに単独群・併用群で組織濃度曲線を比較すると、単独群の120分のみが1.95 μg/g と、とくに高い結果であったが、単独群、併用群ともに投与後90~120分でピークをむかえ、その後プラトーとなり、併用群でより高濃度のまま210分まで推移していた (Fig. 4)。

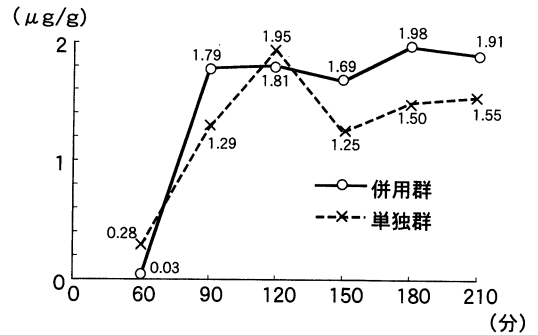


Fig. 4 慢性副鼻腔炎症例の組織濃度曲線

また同一患者で、OFLX 単独および OFLX・プロナーゼ併用の比較では、血清、組織濃度ともに、併用では単独に比べ高値であり、とくに組織濃度では上昇率が良好であった (Fig. 5)。

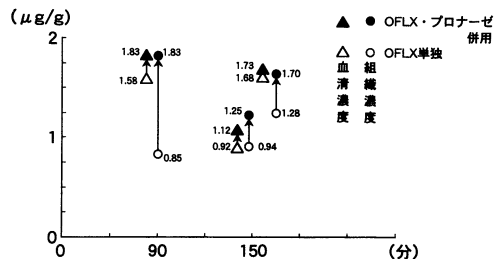


Fig. 5 慢性副鼻腔炎の同一症例での濃度推移の比較

考 察

プロナーゼは放線菌 *Streptomyces griseus* の産生する蛋白分解酵素で、耳鼻咽喉科領域の炎症性疾患、とりわけ慢性副鼻腔炎の保存的治療に用い、良好な臨床効果を認めている¹⁾。プロナーゼの薬理作用は粘液分泌物の融解作用、抗炎症作用に加え、抗生素と併用することで炎症組織への抗生素の移行性促進効果が報告されている²⁾³⁾⁴⁾。そこで今回経口合成抗菌剤 OFLX を用い、慢性扁桃炎および慢性副鼻腔炎における抗生素組織移行におよぼすプロナーゼの影響を検討した。従来、こうした抗生素・消炎酵素剤併用の報告では使用薬剤は静脈投与の抗生素であり、投与直後に血中濃度のピークがあり、その濃度はプロナーゼ併用にかかわらず一定であったと考えられる。今回の検討は経口抗生素を用いたため、プロナーゼ併用により投与早期から OFLX 血清濃度の上昇が認められ、さらに血清からの組織移行率の上昇が加わることによって、組織濃度が上昇することがわかった。

対象組織による違いでは、組織濃度の変化は血行の豊かな扁桃ではより早期から上昇することが認められ、移行率も高かったが、組織内からの洗い流しによると思われる組織濃度の低下も、比較的早くから起こっている。一方、血行の比較的少ない副鼻腔粘膜では組織濃度は早期から上昇し、プラトーとなり長時間高濃度、高移行率を示すことがわかった。こうした扁桃と副鼻腔粘膜の組織濃度変化のパターンは以前著者が報告した静脈投与抗生素と同様であった⁵⁾。

OFLX はニューキノロン系の合成抗菌剤であり、嫌気性菌を含むグラム陽性菌ならびに陰性菌に対して広い抗菌スペクトルと抗菌力を有し、他の同種薬剤に比べて抗菌力が強く、組織移行性に優れているとされている⁶⁾⁷⁾。副鼻腔炎や扁桃炎の慢性炎症では経過中に急性増悪をみるのが特徴であり、この場合単

純な急性炎症に比べて組織への抗生素移行性は低下することが報告されている⁸⁾。前述のように OFLX は、とくに慢性炎症の急性増悪症状の改善に高い臨床的・細菌学的効果を指摘されているが⁹⁾、今回の検討では、OFLX にプロナーゼを併用することで、プロナーゼ本来の抗炎症効果と OFLX の細菌学的効果増強の相乗効果が期待でき、従来の治療の難治例に対し、試みてみるべき薬物併用療法といえよう。

ま と め

慢性扁桃炎および慢性副鼻腔炎ではプロナーゼ併用により、OFLX 組織濃度は投与早期から上昇し、しかも長時間高い濃度を維持することが示され、抗菌力増加が基礎的に示唆された。組織濃度の上昇には、プロナーゼ併用による OFLX の組織移行率が上昇したと OFLX の血清濃度が上昇したことが関係していた。このことにより OFLX にプロナーゼを併用することで、他の臓器への移行性を高める可能性も示唆された。

参 考 文 献

- 1) 生駒尚秋, 高岡基雄, 他: 慢性副鼻腔炎に対するプロナーゼの臨床効果. 耳展24 (補4): 372-378, 1981.
- 2) 荻野 仁: Cefubperazone の耳鼻科領域組織移行-Pronase の併用効果について. 日本感染症研究会誌 5: 64-68, 1987.
- 3) 後藤 純, 他: 抗生物質の気管支肺胞系移行に及ぼす蛋白分解酵素の影響. 臨床と研究 67: 953-956, 1990.
- 4) 若山尚士, 他: セフペラゾン (CBPZ) の喀痰中移行に及ぼすプロナーゼの影響. 臨床と研究 68: 923-926, 1991.
- 5) 鶴田至宏, 他: CZOM (コスモシン) の中耳・上顎洞粘膜および扁桃への組織移行性の検討. 日本感染症研究会誌 9: 142-146, 1991.
- 6) 三邊武右衛門, 他: DL-8280 の耳鼻咽喉

- 感染症における基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 32 : 1019-1029, 1984.
- 7) 松本文夫 : 新キノロン剤. *内科* 59 : 1087-1092, 1987.
- 8) 杉田麟也 : 耳鼻咽喉科領域の感染症, *臨床と微生物* 14 : 74-79, 1987.
- 9) 玉木典子, 他 : タリビットの耳鼻咽喉感染症における検討. *耳鼻臨床* 82 : 1667-1673, 1989.

質 疑 応 答

質問 松永 亨 (大阪)

プロナーゼでオフロキサシンの組織内濃度が少し増加していることが, どのような臨床的意義をもっているのか.

質問 新川 敦 (東海大)

2群間の比較をなさっておられるが, プロナーゼ投与群で高いという結果は統計的な検討はなされているか.

応答 鶴田至宏 (八尾市立)

組織濃度の上昇は抗生剤本来の目的には必須であり, 難治例では併用療法は有効な手段と考える.

応答 鶴田至宏 (八尾市立)

OFLXは単回投与であり, 両群で有意差は認めなかった. 消炎酵素剤併用で組織濃度上昇傾向が存在するという結果であった.