

# ラット実験的滲出性中耳炎における グレパフロキサシン (GPFX) の影響

金 隆 澤 榎 本 冬 樹 市 川 銀一郎

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科教室

## Effect of Grepafloxacin (GPFX) on Experimental Rat Otitis Media with Effusion

Kim RYUUTAKU, Fuyuki ENOMOTO, Ginichirou ICHIKAWA

Department of Otolaryngology, Juntendo University.

We examined the effect of the grepafloxacin (GPFX) on the Experimental Rat Otitis Media with Effusion. There is no difference between LPS group and GPFX group on the accumulation cells in the middle ear effusion. GPFX was suppressed the level of protein, IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  in the MEE. These result suggest that GPFX may play an important role in the inflammation of middle ear.

### はじめに

従来より抗菌作用を期待して使用されていた抗生物質に抗菌作用以外の作用があることが副鼻腔炎、滲出性中耳炎に対する EM の少量長期投与により報告されている<sup>1)</sup>。以前我々は本学会で、実験的中耳炎に EM を投与し、EM が実験的中耳炎に有効であることを報告している。

一方、近年ニューキノロン系合成抗菌剤においても抗菌作用以外の抗炎症様作用を有するとの報告がなされている<sup>2)</sup>。

今回我々は広範囲の抗菌スペクトラムを有するニューキノロン系合成抗菌剤であるグレパフロキサシン（以下 GPFX）の抗菌効果以外の作用を調べるために実験的滲出性中耳炎モデルを用い炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$ 、IL-1 に対する効果を検討した。

### 対象及び方法

体重 200g~300g の鼓膜が正常な SD ラットを用いた。GPFX の投与量は各々 100mg, 50mg, 10mg/kg とし、投与期間は中耳炎作成の 2 週間前より中耳滲出液回収まで連日 1 回投与した。

ラット中耳炎モデルは無菌的に調整した LPS を経鼓膜的に中耳に注入して作成した<sup>3)</sup>。

また、対象として左の中耳には PBS を注入した。

中耳炎作成後 24 時間後に中耳を PBS で洗浄し、滲出液、滲出細胞を回収した。

### 結 果

前回我々が報告した EM では有意に抑制効果を認めていたが、GPFX を投与した群の滲出細胞数は、10mg, 50mg, 100mg 共に LPS 単独投与に比較し抑制を認めなかった (Fig.1)。

更に滲出細胞数は約 90% の好中球優位とな

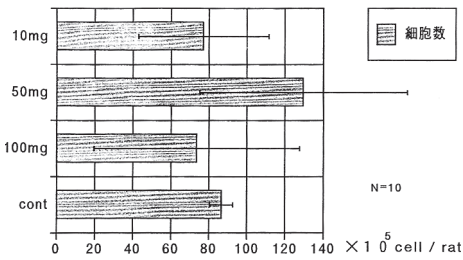


Fig1. Cell number of accumulation cells in MEE

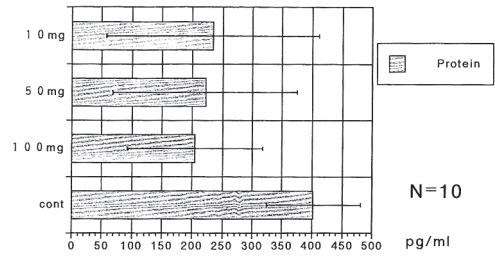


Fig2. Protein level in the MEE

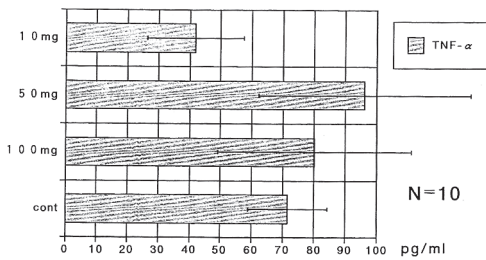


Fig3. TNF level in the MEE

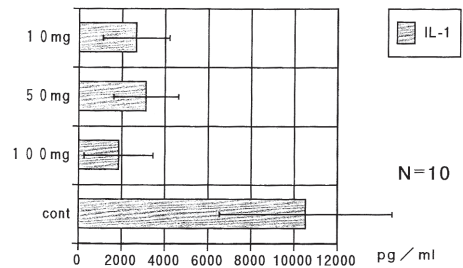


Fig4. IL-1 level in the MEE

リンパ球，マクロファージは10%以下とLPS単独投与と差を認めなかった。

中耳滲出液中のタンパク量はLPS群に比べGPFX群では若干の抑制を認めた (Fig.2)。しかし、EMでは有意に抑制していたためタンパク量の抑制効果もEM投与の方が高い傾向にあった。

中耳滲出液中のTNF- $\alpha$ はLPS単独投与と比較し10mgでは抑制効果を認めたものの、50mg、100mgでは抑制効果を認めなかった (Fig.3)。

中耳滲出液中のIL-1はGPFX投与にて各々10mg、50mg、100mg共有意に抑制されていた (Fig.4)。

### 考 察

TNF- $\alpha$ 、IL-1は急性期の炎症に関与するサイトカインとして知られており、種々の生理活性がある。

TNF- $\alpha$ は好中球の活性を促進させ、IL-1は好中球の遊走を促進させ炎症を増悪させる方向に働くと考えられている<sup>4)</sup>。

実験的中耳炎におけるEMとGPFXの効果と比較してすると

1. EMは実験的中耳炎において滲出細胞数、タンパク及びTNF- $\alpha$ を有意に抑制したが、GPFXを投与した群では有意差を認めなかった。
2. GPFXを投与した群の実験的中耳炎のIL-1は有意に抑制されていた。

EM少量投与では、無菌性のLPS投与に対しては滲出液中の細胞数、タンパク質を著明に抑制した。データには示さないがGPFX投与では無菌性と考えられるLPS投与では抑制効果はEMに比べ低かったものの自然発生の中耳炎、細菌が関与する炎症に対してはGPFX投与効果はEM少量投与に比べ高いという印象があった。

このように、今回の我々の実験は前回のEMの実験に比べ細胞数、タンパク量に関して抑制が認められず、細胞個々の活性の差によるものも考えられるが、サイトカインがどのように中耳の炎症に関与しているか、今後共検討する必

要があると思われた。

### 参 考 文 献

- 1) 榎本冬樹・市川銀一郎・長岡 功・山下辰久：実験的中耳炎に対するエリスロマイシンの作用機序の検討. 日耳鼻 99 : 1126-1135. 1996.
- 2) Sasabe H, Terasaki T, Tsuji A, Sugiyama Y: Carrier mediated hepatic uptake of quinolone antibiotics in the rat. J Pharmacol EXP Ther 282: 162-171.

1997.

- 3) 榎本冬樹・市川銀一郎・長岡 功・山下辰久：ラット実験的滲出性中耳炎のアラキドン酸代謝産物の変動. 日耳鼻 98 : 959-993. 1995.
- 4) 洲崎春海, 浅野和人 ; ロキシシロマイシン少量長期投与による IL-1 $\beta$  と TNF $\alpha$  の産生抑制 in vivo における実験的検討. 耳展 40 補冊 2 164-168. 1997.

---

### 質 疑 応 答

質問 富山道夫 (とみやま病院)

①GPFX の抗炎症効果は Dose dependont かどうか.

②GPFX と他のニューキノロン剤の抗炎症効果の比較について

応答 金 隆澤 (順天堂大)

本実験で Dose dependert ではなかった.

追加 榎本冬樹 (順天堂大)

GPFT の抗炎症効果は invitro では濃度依存症であった.

LVFX を試行しましたが, 細胞数の抑制は認められなかった.

連絡先 : 金 隆澤

〒113-0033 東京都文京区本郷 2 丁目 1-1

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科

学教室

TEL 03-3813-3111 FAX 03-5689-0547