

## 扁桃周囲膿瘍におけるレボフロキサシンの 組織移行性に関する検討

黒野 祐一 早水 佳子 田中 紀充  
大堀 純一郎 林 多聞 川島 雅樹

鹿児島大学大学院聴覚頭頸部疾患学

### Penetration of Levofloxacin into Palatine Tonsils in Peritonsillar Abscess.

Yuichi KURONO, Yoshiko HAYAMIZU, Norimitsu TANAKA,

Junichiro OHORI, Tamon HAYASHI, Masaki KAWABATA

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

The penetration of levofloxacin (LVFX) into palatine tonsils, pus, and serum in patients with peritonsillar abscess was determined and the clinical issues of this disease were discussed. Twenty-two patients with peritonsillar abscess who underwent abscess tonsillectomy and 4 patients with chronic tonsillitis who underwent ordinal tonsillectomy were enrolled in the study. After oral administration with 200 mg of LVFX, the samples of serum, pus in the abscess, and palatine tonsils were obtained and the concentrations of LVFX in those tissues were determined by high-pressure liquid chromatography. Both mean concentrations in serum and pus peaked 2 hours after the administration, reaching  $3.1 \mu\text{g/ml}$  and  $2.1 \mu\text{g/ml}$ , respectively. In contrast, the penetration of LVFX into tonsils was higher than that into serum. Although there were no differences in the peak mean levels of LVFX in tonsils between peritonsillar abscess and chronic tonsillitis, the ratio of LVFX level in tonsil to that in serum was highest in the tonsils of chronic tonsillitis followed by the tonsils having abscess and that without abscess of peritonsillar abscess.

Those results suggest that surgical drainage such as puncture and discussion of the abscess is essential for the treatment of peritonsillar abscess and that the administration of antibiotics having good tissue penetration is needed to prevent the exacerbation after those surgical treatments. Further, the use of antibiotics highly penetrating into tonsils such as LVFX in the early treatment for acute tonsillitis might be effective to reduce the occurrence of peritonsillar abscess.

はじめに

扁桃周囲膿瘍は比較的稀な疾患であるが、その多くが日常診療で頻繁に遭遇する急性扁桃炎から続発する。また、本症は穿刺や切開排膿などの外科的処置を必要とし、これにより劇的に軽快するが、排膿が不十分なときは容易に再燃する。したがって、本症の治療には口蓋扁桃組織ならび膿瘍内への移行が優れる抗菌薬を用いることが重要となる。一方、急性扁桃炎の治療には、その起炎菌としてA群β溶連菌が検出される頻度が高いことから、ペニシリン系抗生剤が使用されることが多いが、重症例ではニューキノロン系抗菌薬とくにレボフロキサシン(LVFX)を用いることが推奨されている<sup>1)</sup>。LVFXの口蓋扁桃組織移行についてはこれまでもいくつかの研究がなされているが<sup>2)3)</sup>、扁桃周囲膿瘍に関する報告はない。

そこで、本研究ではLVFXの扁桃周囲膿瘍症例の口蓋扁桃そして膿汁への組織移行を観察し、本症に対する抗菌薬の使用における問題点について検討した。

対象および方法

平成17年1月から平成18年9月までに、当科で即時膿瘍扁桃摘出術を施行した中等症の扁桃周囲膿瘍症例22例と、対照として通常の待機的口蓋扁桃摘出術を行った慢性扁桃炎症例4例を対象とした。手術は全例全身麻酔下に行い、手術室入室の1時間前にLVFX(100mg)を2錠内服させた。手術は全例全身麻酔下に行い、扁桃周囲膿瘍症例では膿汁と血液を採取したのちに、患側、健側の順に口蓋扁桃を摘出した。慢性扁桃炎症例では両側口蓋扁桃と血液を検体とした。摘出された口蓋扁桃は生理食塩水で十分に洗浄したのちに組織中心部を切り出し、これを膿汁ならびに血液から分離した血清とともに-20℃に保存した。これをまとめて三菱化学ビーシーエル(東京)に送付し、膿汁および口蓋扁桃組織は0.1Mリン酸緩衝液(pH7.0)を5倍量加えて

ホモジナイズし、その遠心上清そして血清中のLVFX濃度を高速液体クロマトグラフィー法により測定した。

結 果

1. 血清中LVFX濃度

LVFX内服から血液採取までの時間別に個々の症例の血清中LVFX濃度を記すと、その平均値は服薬後2時間で最高値3.1μg/mlを示した。(Fig.1)

2. 膿汁中LVFX濃度

膿汁についても血清と同様にLVFX内服から膿汁採取までの時間でLVFXの濃度を記すと、血清と同じく服薬後2時間で最高値を示した。しかし、その値は2.1μg/mlと血清と比較して低値であった。(Fig.1)

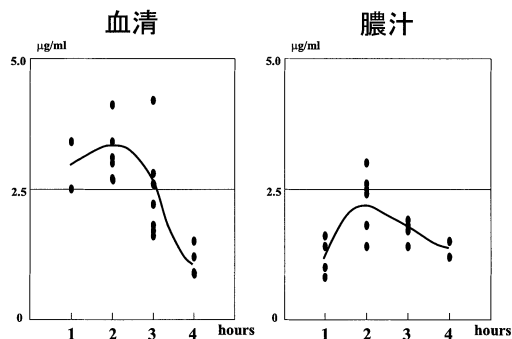


Fig.1 Penetration of levofloxacin into serum and peritonsillar abscess

3. 口蓋扁桃組織内LVFX濃度

扁桃周囲膿瘍症例の患側口蓋扁桃組織内LVFX濃度の平均値は服薬後2.5時間で最高値3.2μg/gを示した。(Fig.2) 健側口蓋扁桃組織内の平均濃度の最高値も3.1μg/gと患側とほとんど差はないが、患側よりも少し遅れ、服薬後3時間で最高値を示した。(Fig.2)

慢性扁桃炎については服薬後3時間からの成績しか得られなかったが、この時点で平均濃度は最高値3.5μg/gを示した。(Fig.2)

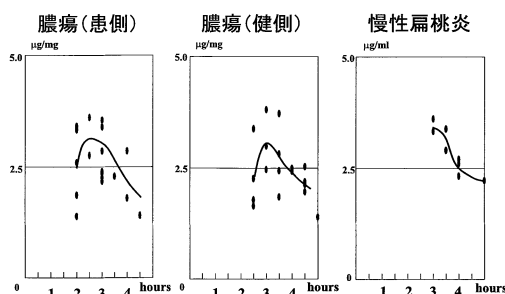


Fig. 2 Penetration of levofloxacin into tonsils

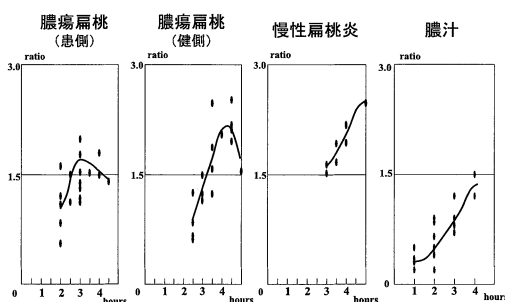


Fig. 3 Tissue/serum ratio of levofloxacin

#### 4. 組織/血清比

血清中LVFX濃度の経時的推移から標準曲線をもとめ、膿汁/血清の比をみると、ほとんどの検体が1以下となり、膿汁への移行は扁桃実質組織と比較して少なかった。(Fig. 3) また、扁桃/血清の比の最高値は、慢性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍健側、扁桃周囲膿瘍患側の順に高く、そしてそれに至るまでの時間も長い傾向が認められた。(Fig. 3)

#### 考 察

LVFXの口蓋扁桃組織への移行は、慢性扁桃炎を対象としていくつかの研究がすでになされている。中島ら<sup>2)</sup>は、100mg投与群と300mg投与群とを比較し、血清中のCmaxが100mg投与群で1.49 µg/ml, 300mg投与群で2.88 µg/ml, Tmaxは100mg投与群で2～3時間, 300mg投与群で3時間であったと報告している。口蓋扁桃については服薬後2時間に測定し、100mg投与群で2.3 µg/g,

300mg投与群では4.2 µg/gであり、LVFXの口蓋扁桃への移行が他の抗菌薬と比較して非常に優れていると述べている。馬場ら<sup>3)</sup>は今回の研究と同じ200mg投与群でも検討し、血清中平均濃度が3時間後に最高値2.86 µg/mlとなり、口蓋扁桃も同じく3時間後に最高値5.91 µg/gに達したと報告している。これらの値を我々の成績と比較すると、血清中濃度はほぼ同じであるが、口蓋扁桃組織内濃度は扁桃周囲膿瘍も慢性扁桃炎もともに我々の成績のほうが低値であった。口蓋扁桃は辺縁部と中心部とで組織構築や血管の走行が異なっており、同じ扁桃組織でも検体の採取部位によって薬物濃度が異なると推測される。中島ら<sup>2)</sup>そして馬場ら<sup>3)</sup>の報告には検体の採取部分が明記されていないが、我々は口蓋扁桃組織の中心部を検体として採取しており、この採取部位の違いが測定値に関係しているのかもしれない。

扁桃周囲膿瘍の膿汁と口蓋扁桃組織とでLVFXの移行を比較すると、膿汁中の濃度は口蓋扁桃よりも低値であった。このような検討は今回の研究が初めてであり、他の抗菌薬について言及することはできないが、血清や口蓋扁桃への移行がより優れるLVFXでの成績であることから、他の薬剤でも同様の傾向を示すと推測される。扁桃周囲膿瘍以外では、LVFXの耳漏への移行が検討され、同様に血清よりも耳漏中の濃度が低いことが知られている<sup>3)</sup>。しかし、鼓室腔は骨組織に囲まれており、解剖が異なる口蓋扁桃と同一に評価することはできない。その一方で、扁桃周囲膿瘍が血行に富む咽頭に発生するにもかかわらず膿汁への薬物移行が少ないことは、本疾患の病態や治療を考える上で重要な所見と考えられる。たとえば、扁桃周囲膿瘍の発生部位が扁桃被膜外か被膜内かについては古くから論議がなされているが、膿汁中の薬物濃度が血清よりも低値であることは、膿瘍が血流の乏しい被膜の内側に発生する可能性を示唆している。さらに、扁桃周囲膿瘍に対する外科的処置とし

で穿刺や切開排膿が行われるが、膿汁への薬物移行が少ないことは、これらの外科的処置の妥当性と必要性を支持するものと考えられる。一方、これらの処置は容易な方法ではあるが、排膿が不十分なことが懸念される<sup>4)</sup>。したがって、こうした外科的処置の後には、膿汁への薬物移行が少ないことを考慮して、組織移行に優れた抗菌薬を高用量投与することが扁桃周囲膿瘍の再燃や再発を予防するために重要と思われる。ちなみに、LVFXの膿汁中平均濃度が低いとは言え、その最高値2.1 µg/mlは*S.pyogenes*をはじめ多くの急性扁桃炎および扁桃周囲膿瘍の起炎菌のMIC<sub>90</sub>を上回っており<sup>5)</sup>、本薬剤がその選択肢の一つになりうると考えられる。

扁桃周囲膿瘍は片側性に発症することが多いが、その理由については未だ明確にされていない。本症が急性扁桃炎や咽頭炎の抗菌薬治療後も発症することから、抗菌薬の薬物移行に患側と健側とで差があるかもしれないと考え、LVFXの口蓋扁桃への移行を患側と健側そして慢性扁桃炎とで比較した。その結果、濃度の最高値には差は認めなかったが、最高値に達するまでの時間は扁桃周囲膿瘍健側が扁桃周囲膿瘍患側より長く、血清中濃度との比は慢性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍健側、扁桃周囲膿瘍患側の順に高い傾向を認めた。すなわち、扁桃周囲膿瘍の患側は抗菌薬が速やかに移行するものの、その後急速に濃度が低下して高い組織内濃度が十分な時間保たれないために膿瘍が発生すると推測される。したがって、急性扁桃炎・咽頭炎の初期治療に際して、薬剤感受性のみならず組織移行を考慮した抗菌薬の選択をすることが、扁桃周囲膿瘍の予防のひとつになりうると考えられる。

### ま と め

扁桃周囲膿瘍におけるLVFXの組織移行を観察した。その結果、膿汁中の濃度が血清や扁桃と比較して低いこと、扁桃周囲膿瘍患側は健側ならびに慢性扁桃炎と比較して薬物の移行は速や

かであるものの、その後の扁桃/血清の比が急速に低下することが示された。これらの結果から、扁桃周囲膿瘍に対しては外科的な排膿処置が必須であり、外科的処置後も組織移行に優れた抗菌薬を高用量用いることが必要と考えられる。また、急性扁桃炎・咽頭炎の初期治療においても、薬剤感受性だけでなく組織移行も考慮した抗菌薬の選択が重要と思われる。

### 参 考 文 献

- 1) 原淵保明, 坂東伸幸: 急性咽頭・扁桃炎. 口咽科 17: 189-195, 2005.
- 2) 中島真幸, 藤澤利行, 濱崎理佐, 他: Levofloxacinの口蓋扁桃内組織移行性と体内動態の検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 25: 125-127, 2007.
- 3) 馬場駿吉, 宮本直哉, 柳内 統, 他: Levofloxacin (DR-3355) の耳鼻咽喉組織内移行性に関する研究. CHEMOTHERAPY 40: 326-333, 1992.
- 4) 余田敬子: 扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍の診断と治療. JOHNS 20: 698-704, 2004.
- 5) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 他: 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 22: 12-23, 2004.

連絡先: 黒野 祐一

〒890-8520

鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

鹿児島大学大学院聴覚頭頸部疾患学

TEL 099-275-5410 FAX 099-264-8296

E-mail u196kuro@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp