

静脈内投与抗生物質の耳漏移行

九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 上村卓也教授)

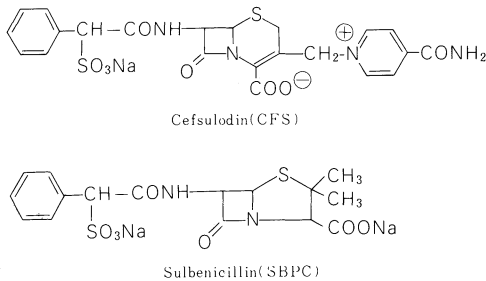
宗 信 夫・牧 島 和 見

渡 辺 宏・増 田 孝

はじめに

Cefsulodin(CFS)は武田薬品工業(株)中央研究所で合成された新しいセフェム系抗生物質¹⁾で、その化学構造式は図-1に示すとおりである。

図1 Chemical structures of cefsulodin and sulbenicillin



7位側鎖は、緑膿菌に抗菌力を示すペニシリン系抗生物質Sulbenicillin(SBPC)と同一である。CFSの特徴はその抗菌力にあり、セフェム剤で初めて緑膿菌に特異的に強い抗菌力を持ち、その強さは、アミノ配糖体系抗生物質のGentamicin(GM)に匹敵する。一方²⁾その他のグラム陰性菌に対する抗菌力は弱い。

すでに、われわれは、CFSを耳鼻咽喉科領域の緑膿菌感染症に使用し、良好な臨床効果が得られることを報告した³⁾。

今回、これらの臨床成績の裏付とするため及びCFSの有用性を評価する目的で、SBPCを対照薬としてCross over法により、本剤の耳漏中移行を比較検討したので、その成績を報告する。

研究方法

1. 対象

耳漏流出のある慢性中耳炎患者7例(男性6例, 女性1例)を対象とした。年齢は14才から68才にわたり、体重は50~66kgであった。これらの患者には、あらかじめCFS及びSBPCの皮内反応テストを行い、陰性であることを確認した。

2. 使用薬剤及び投与方法

CFSは、市販品(Takesulin[®], 武田薬品)の1g製剤を、ソリタT1号(200ml)に溶解し、1時間かけて点滴静注した。

SBPCは、市販品(Lilacillin[®], 武田薬品)の5g製剤を注射用蒸留水(100ml)に溶解し、1時間かけて点滴静注した。

なお、両薬剤間の比較を厳密にするため、投薬はCross over法で行い、薬剤のWash out期間は、少なくとも24時間以上とした。

3. 検体採取

耳漏の採取は、薬剤の投与開始から2時間後に、あらかじめ重量測定済の直径6mmのPaper disc(栄研化学)に外耳に流れ出た耳漏を付着させ、秤量後、プラスチック製ふた付ミニスピッツ(容量1.5ml)に入れ、密栓し凍結保存し、濃度測定用検体とした。

同時に、耳漏中濃度と対比するため、末梢血を肘静脈から採血(約5ml)し、血清を分離し、凍結、濃度測定に供した。

4. 濃度測定法

血清は0.1Mリン酸塩緩衝液(pH7.0)で最終濃度が、標準曲線の濃度範囲になるように

希釈し、CFSはPseudomonas aeruginosa NCTC10490, SBPCはBacillus subtilis ATCC6633を検定菌とするAgar Well 法により測定した。

耳漏は、Paper disc 法により濃度測定した。すなわち、Paper disc に付着したまま、検定菌を含む薄層寒天平板上に貼付し、34℃下1夜培養後、発育阻止円の直径を計測し、標準曲線法により濃度を測定した。

なお、測定限界は、Agar well法の場合、CFS0.2μg/ml, SBPC0.15μg/ml, Paper disc法の場合、CFS0.4μg/g, SBPC0.3μg/gである。

研究成績

7例のCFS及びSBPCの血清中濃度並

びに耳漏中濃度、それぞれの平均値を表-1にまとめて示した。

CFS 1g 1時間点滴静注開始2時間後の平均血清中濃度は、24.87μg/ml, 耳漏中濃度は4.33μg/gであった。従って、耳漏中濃度の血清中濃度との比率は17.4%であった。

一方、対照としたSBPCでは、5g 1時間点滴静注開始2時間後の平均血清中濃度は、137.57μg/ml, 耳漏中濃度は、12.19μg/gで、耳漏と血清中濃度との比率は8.9%となり、CFSの約1/2の移行率であった。

なお、対象患者全例について投薬後に副作用を観察したが、何ら異常は認められなかった。

表1 Antibiotic concentrations in serum and otorrhea at two hours after the start of dosing by one hour drip infusion of 1g cefsulodin or 5g sulbenicillin

Subject (Age, Sex, Body wt.)	Cefsulodin concentrations(μg/mlorg)		Sulbenicillin concentrations(μg/mlorg)	
	in serum	in otorrhea	in serum	in otorrhea
1. M. A. (26, M, 63)	19.0	3.3	104.0	3.2
2. M. T. (37, M, 53)	23.7	n.d.*1	117.0	1.3
3. K. K. (39, M, 63)	23.6	10.0	114.0	5.8
4. M. K. (46, F, 50)	28.5	3.3	191.0	8.6
5. U. Y. (68, M, 52)	30.8	4.2	156.0	27.5
6. T. K. (36, M, 66)	25.1	n.d.	178.0	28.2
7. S. T. (14, M, 60)	23.4	9.5	103.0	10.7
Mean ± S. E.	24.87 ± 1.45	4.33 ± 1.53	137.57 ± 13.91	12.19 ± 4.21

*1 n.d. : not detected

考 按

薬剤の有用性を評価する方法としては、二重盲検法による比較試験を行い、薬剤間の有効性、安全性(副作用)などを比較検討することにより決定する方法が一般的である。しかし、CFSのように緑膿菌だけが有効菌種である注射剤の場合、耳鼻咽喉科領域においては、緑膿菌の分離頻度が比較的高い中耳炎が対象と考えられるが、患者数、背景の均一性、入院加療期間の確保などの面で、比較試

験は極めて実施しにくいのが現状である。

従って、次善の方法として、目的とする疾患の炎症巣(中耳炎の場合には耳漏)への薬剤の移行濃度と分離細菌の阻止率を、対照薬のそれらと対比し、有用性を評価する方法が考えられる。

今回、対照薬としたSBPCは、すでに耳鼻咽喉科領域感染症の適用を取得しており、臨床でも広く使われている。又、CFSと同様にβ-Lactam系の注射薬で、細菌に対する

作用機序が同一であり、体内動態及び安全性もほぼ同様であると考えられたためである。

投与量は、両剤の血中濃度、緑膿菌に対する抗菌力などからCFS 1 g, SBPC 5 gとした。又比較をより厳密にするため背景を均一化し両剤の投薬はCross over法を用いた。

今回の成績で、平均耳漏中濃度は、CFS 4.33 μ g/g, SBPC 12.19 μ g/gとSBPCの投与量がCFSの5倍高かったが、耳漏中濃度は、2.8倍にとどまっていた。血清中濃度はCFS 24.87 μ g/ml, SBPC 137.57 μ g/mlと、投与量に対応した結果であった。従って、耳漏と血清との濃度比率では、CFS 17.4%, SBPC 8.9%とCFSはSBPCの約2倍漏中移行が良好な結果となった。

耳鼻咽喉科領域の感染症患者から分離された緑膿菌に対する各薬剤の抗菌力は、出口ら⁵⁾により報告されている。10⁶/ml接種時のMIC₉₀ (90%の菌株の発育阻止濃度)は、CFS 3.13 μ g/ml, SBPC 50 μ g/mlであり、これらの値を今回の耳漏中濃度と対比してみると、CFSではMIC₉₀を上回っているが、SBPCではMIC₉₀を下回っていた。

以上の成績から、CFSは耳鼻咽喉科領域の緑膿菌感染症の治療薬として、SBPCに比べて有用性があると考えられ、すでに報告したわれわれの臨床成績³⁾を裏付ける成績であった。

ま と め

CFSの有用性を評価するため、SBPCを対照に7例の慢性中耳炎患者を対象としてCross over法により耳漏中移行の比較検討を行い、次の成績を得た。

1. CFS 1 gを1時間で点滴静注開始2時間後の平均耳漏中濃度は、4.33 μ g/gで、SBPC 5 g投与時には、12.19 μ g/gであった。

2. 同時に測定した平均血清中濃度は、CFS 24.87 μ g/ml, SBPC 137.57 μ g/mlで、

投与量に対応した値であった。

3. 各薬剤の耳漏と血清との濃度比率は、CFS 17.4%, SBPC 8.9%で、CFSの耳漏中移行は、SBPCの約2倍良好であった。

4. 以上の成績から、耳鼻咽喉科領域の緑膿菌感染症の治療薬として、CFSはSBPCに比べて有用性がある薬剤と考えられる。

この論文の要旨は日本耳鼻咽喉科学会福岡地方部会第44回学術講演会(昭和57年9月11日)並びに第12回日本耳鼻咽喉科感染症研究会(昭和57年11月13日)において報告した。

参 考 文 献

- 1) Nomura, H.; T. Fugono, T. Hitaka, I. Minami, T. Azuma, S. Morimoto & T. Masuda; Semisynthetic β -lactam antibiotics. 6. Sulfocephalosporins and their antipseudomonal activities. J. Med. Chem. 17: 1312~1315, 1974
- 2) 五島瑳智子, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾: 抗緑膿菌作用を主とするCephalosporin剤 Cefsulodin(SCE-129)の細菌学的評価。Chemotherapy 27(Suppl.2): S 1~S 11, 1979
- 3) 牧嶋和見, 中島 裕, 鳥谷陽一, 村田義治, 渡辺 宏, 金苗修一郎: 耳鼻咽喉科領域感染症に対するCefsulodinの臨床的効果。Jap. J. Antibiotics 35; 2835~2836, 1982
- 4) Bennet, J.V.; J.L. Brodie, E.J. Benner & W.M.M. Kirby: Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. Appl. Microbiol. 14: 170~177, 1966
- 5) 出口浩一, 深山成美, 西村由紀子: 耳鼻咽喉科領域におけるCefotiam, Cefsulodinの臨床細菌学的検討。Jap. J. Antibiotics 35: 1187~1198, 1982

質 疑 応 答

質問 杉田麟也（順大）

抗生剤の耳漏内濃度は症例によりかなりバラツキがあるが、その原因について検討されたか。例えば炎症の程度やPneumatizationの状態はどうであったか。

応答 宗 信夫（九大）

バラツキの因子としてはいろいろ考え得るが、検討していない。