

STUDIES ON THE TISSUE CONCENTRATIONS OF CEFME NOXIME IN OTOLARYNGOLOGICAL FIELD

Hiromi Yano
Shinzato Hospital

Shigeru Furuta, Kunihiro Sakamoto and Masaru Ohyama.
Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima

It is important to measure the concentration of antibiotics in tissue for chemotherapy. We measured the concentrations of Cefmenoxime in both serum and tissues which were composed of tonsil, sinus mucosa, nasal and ear discharge after the intravenous injection of the drug in a dose of one gram.

The results obtained were as follows;

1) Mean concentrations of CMX in serum were $37.40 \mu\text{g}/\text{ml}$ at 30 minutes, $17.98 \mu\text{g}/\text{ml}$ at 1 hour $7.14 \mu\text{g}/\text{ml}$ at 2 hours and $3.86 \mu\text{g}/\text{ml}$ at 3 hours. (Fig. 1)

2) Mean concentrations of CMX in tonsils were $11.83 \mu\text{g}/\text{g}$ at 30 minutes, $5.34 \mu\text{g}/\text{g}$ at 60 minutes and $3.67 \mu\text{g}/\text{g}$

at 90 minutes. (Fig. 2). The ratios of the concentrations in serum to those in tonsil were 0.32 at 30 minutes and 0.30 at 60 minutes.

3) The concentrations of CMX in the sinus mucosa were seen above $10 \mu\text{g}/\text{g}$ in less than 90 minutes in many cases.

The ratios of the concentrations in serum to those in the sinus mucosa were 0.40 at 30 minutes and 0.52 at 60 minutes.

4) The concentrations of CMX in ear discharge were shown from $1.33 \mu\text{g}/\text{g}$ to $13.6 \mu\text{g}/\text{g}$.

5) The concentrations of CMX in nasal discharge increased gradually following the drug injection, and the maximum volume was found $3.90 \mu\text{g}/\text{g}$ at 110 minutes.

Cefmenoxime (CMX) の組織内移行濃度に関する研究

新里病院

矢野博美

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

古田 茂・坂本 邦彦・大山 勝

はじめに

Cefmenoxime (CMX)は、武田薬品中央研究所が、合成した第三世代の注射用セフェム系抗生物質で、グラム陰性、グラム陽性の好気性菌および嫌気性菌に広く抗菌力を持つといわれている。しかし、抗生剤の効果を左右するものとしては、その薬物の組織内への移行が重要であり、これを知ることは、投与方法、投与量等を考慮する上でも、大切な指標となる。なかでも、骨髄に囲まれ特異なmucoperiostを有する耳鼻や、リンパ系組織からなる扁桃においては、この問題は、非常に大切である。そこで、今回は、CMXの血清、扁桃、副鼻腔粘膜、鼻汁、耳漏の各組織への移行濃度を測定、検討した結果と若干の興味ある成績が得られたので報告する。

研究方法

対象は、当科にて扁桃摘出術を受けた患者12例24側の扁桃組織、慢性副鼻腔炎にて上顎洞根本手術を受けた患者21例の洞粘膜、慢性化膿性中耳炎患者の耳漏6例、慢性副鼻腔炎患者の鼻汁7例である。これら対象は、全て15歳以上で、体重が40kg以上の例で、行われた。薬物測定にあたっては、まず、術前若しくは、検体採取前に静注用CMX 1gを規定の溶解液で溶解、注射用蒸留水20mlで希釈したものを、約5分かけて、静注した。そして、血液は、静注後30分、1時間、2時間、3時間の各時に採血、血清分離した後、凍結保存した。扁桃摘出術の大半は、局麻下に行い、検体については、血液の影響をふせぐため、十分に水洗、凍結保存した。副鼻腔炎洞粘膜採取についても同様であった。耳漏については、耳処置後にCMXを静注し、毎時間ごとに直径6mmの濾紙ディスクを用いて吸着採取した。鼻汁も同様に鼻処置後、薬剤を静注し、濾紙に吸着した後、ディスクの試験管内に保存した。各検体は、凍結保存状態で、三菱メデイカルサイエンスに送付し、同所でCMX

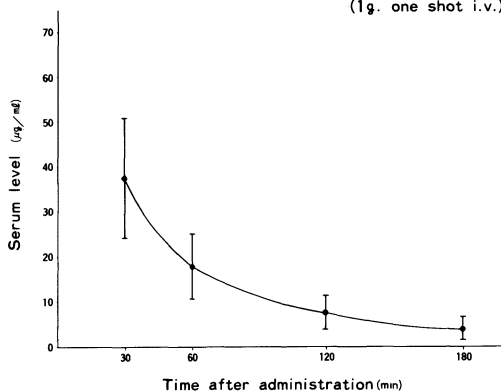
の濃度測定が、行なわれた。血液は、人血漿・リン酸塩緩衝液 (PH7.0)にて、組織等は、リン酸塩緩衝液 (PH7.0)にて希釈され検定菌としては、E. coli. NIHJ. JC-2を用い、アガーウェル法にて測定された。

研究成績

血中濃度については、Fig. 1. に示すとおり、薬剤投与後30分で、 $37.40 \pm 13.45 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、1時間が、 $17.98 \pm 7.31 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、2時間 $7.14 \pm 3.61 \mu\text{g}/\text{ml}$ 3時間後、 $3.86 \pm 2.66 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

Fig 1

Concentration change of CMX in serum
(1g. one shot i.v.)



組織濃度では、まず、摘出扁桃においては、Fig 2.の如く、30分値が、 $11.83 \pm 4.57 \mu\text{g}/\text{g}$ 、60分値が、 $5.34 \pm 1.10 \mu\text{g}/\text{g}$ 、90分値で、 $3.67 \mu\text{g}/\text{g}$ 、の値が得られた。これらの値と同時間後の血中濃度との比をみたものがFig 3.である。

Fig 2

Concentration change of CMX in Tonsil
(1g. one shot i.v.)

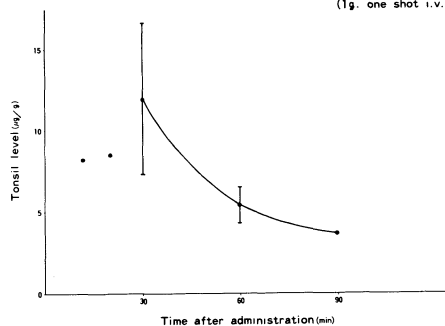


Fig 3

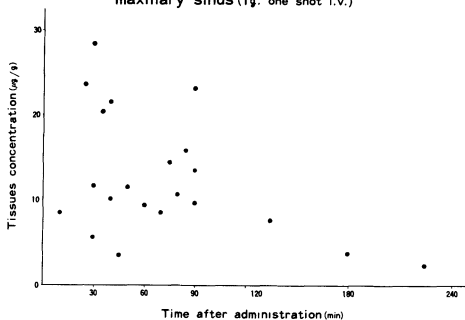
Concentration change of CMX

time (min)	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tonsil ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Tonsil/Serum
30	37.40	11.83	0.32
60	17.98	5.34	0.30

血中濃度／組織内濃度比は、30分値で0.32、60分値で0.30、であった。副鼻腔炎洞粘膜症例21例においては、Fig 4のように、その測定結果にかなりのばらつきがみられた。最高値は、30分後の $28.4\mu\text{g}/\text{g}$ であったが、大多数が、90分以内に既に $10\mu\text{g}/\text{g}$ 以上に達していることが推定された。

Fig 4

Concentration change of CMX in Mucous membrane of maxillary sinus (1g. one shot i.v.)



扁桃症例と同様に血中濃度との比をみると、Fig 5のようになり、30分値では、0.40、60分値で0.52と、扁桃症例より高い値を示した。耳漏内への移行については、症例数が6例と少なく、また、ばらつきもみられたが、 $1.33\mu\text{g}/\text{g}$ から $13.6\mu\text{g}/\text{g}$ までの測定値が得られ、結構、耳漏中へ移行していることが判明した (Fig 6)。

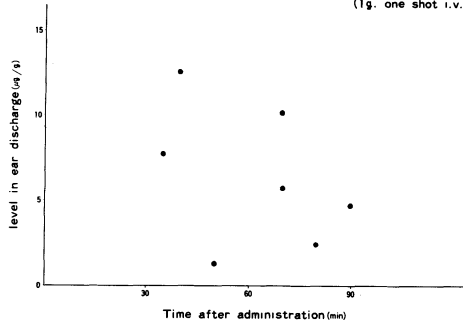
Fig 5

Concentration change of CMX

time (min)	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	maxillary sinus mucosa ($\mu\text{g}/\text{g}$)	tissue/serum
30	37.40	15.29	0.40
60	17.98	9.36	0.52

Fig 6

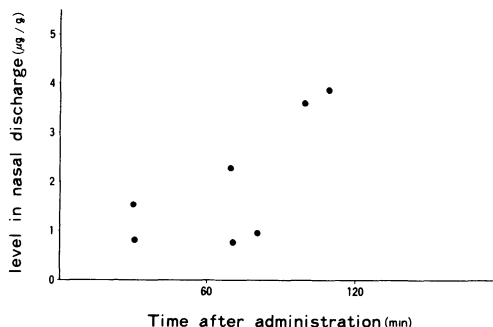
Concentration change of CMX in ear discharge (1g. one shot i.v.)



鼻汁中への移行では、Fig 7にみられるように時間の経過と共に、やや上昇する傾向がみられた。最高値は、110分後の症例で、 $3.90\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

Fig 7

Concentration change of CMX in nasal discharge (1g. one shot i.v.)



考 按

注射用塩酸 Cefmenoxime は、グラム陰性、陽性の好気性および嫌気性菌に強い抗菌力をもつ Broad Spectrum の抗生剤とされている。CMX 静注時の血中濃度については、既に過去、数多くの報告例があり、その半減期は、1g 静注時に約1時間とされている。我々の結果も、これらの報告例に近い値を示した。

扁桃への移行については、二、三の報告があるが、それらは全て、全麻下扁桃摘出についての成績である。今回、我々の成績では、30分

値が、最も高く、これ以前で低い値を示した。ただ、我々の場合、扁桃摘出術は、アドレナリンを含む0.5% Xylocaine による局麻下に行なっているため、これによる血管収縮や機械的な圧迫などにより、扁桃への薬剤移行が、遅れたものと思われる。血中濃度と扁桃組織内濃度との比では、我々の値(30分後0.32, 60分後0.30)は、波多野らの報告¹⁾0.56より低く、松本らの報告²⁾0.20より高かった。ところで、扁桃炎の主な起炎菌については、Fig 8. の様に、連鎖球菌、ブドウ球菌が多くみられる。そのために、扁桃炎の First choice としては、Pc 系やCefem 系でも、第一世代が使われることが多く、第三世代が使われることは少ない。しかしながら、重症感染や混合感染等に際しては、本剤はその扁桃への移行率が高いことより、その効果が十分期待できるものとする。上顎洞粘膜へのCMXの移行をみると、前述したとおり、かなりのばらつきがみられるが、これは各粘膜病態や、炎症過程の差異によるものが考えられる。血中濃度との比では、我々の値は岩沢³⁾の0.20(500 μg 静注後1時間)より高く杉田⁴⁾らの報告したCefotiam (CTM) の上顎洞粘膜への移行率0.50とほぼ同等の値を示した。慢性副鼻腔炎の起炎菌を考慮すると緑膿菌を除いて十分な抗菌力を有することが判っているので、今回の移行濃度からは、その治療効果は十分期待されるものと思われる。

耳漏内移行では、CMXに関しては、他に報告はないが、CTMでは、杉田らが1g 静注後、中等症で30分後9.2μg/g、60分後7.7μg/g、90分後12.7μg/gと、我々の報告とほぼ同等の値を示し、そのピークは40分後にあるとしている。これらの成績は、慢性化膿性中耳炎の起炎菌が、慢性副鼻腔炎のそれとかなりオーバーラップすることが知られているので本剤の有効性は、十分期待される。

鼻汁内移行では、我々の結果で、時間を追う

ごとに上昇傾向があるが、これは大山⁵⁾らが行なったCTMの鼻汁内への移行とほぼ同様の結果であった。このことは洞粘膜での薬剤移行の成績が、60分から90分の時点で高く、以後、減少していることを考え併せ、病的鼻粘膜での薬剤の効態を示すものとして、興味深く思われる。以上、CMXの組織内移行について報告したが、耳鼻咽喉科領域の大多数の感染症では、グラム陽性菌が、主役を演ずることが多いため、この点ではCMXは、既存のいわゆる第一世代の抗生剤にすぐさまとって代わるべきものとは考えられない。しかしながら慢性中耳炎等で、みられるように、その起炎菌に、グラム陰性桿菌、嫌気性菌等との混合感染が多くみられるようになってきている現在、それらに対する十分な抗菌力を持つ抗生剤が必要であることはいうまでもない。今回の組織移行に関する研究成績から、本剤が緑膿菌を除けば、耳鼻科領域感染症に対して十分その効果が期待されることを立証し得たことは、非常に有意義と思われる。

Fig 8

抗菌スペクトラム (CMX)

	菌 種	MIC (μg/ml)
扁桃炎	Staphylococcus aureus	0.30~1.56
	Streptococcus pyogenes	0.006
	Streptococcus pneumoniae	0.006
	Haemophilus influenzae	0.025
慢性化膿性中耳炎	Staphylococcus aureus	0.39~1.56
	Pseudomonas aeruginosa	12.5
	Proteus mirabilis	0.003
	Proteus inconstans	0.006
	Corynebacterium	0.08
慢性副鼻腔炎	Staphylococcus aureus	0.39~1.56
	Pseudomonas aeruginosa	12.5
	Klebsiella pneumoniae	0.0125
	Peptostreptococcus productus	≤0.19

ま と め

扁桃摘出術症例12例24例の扁桃組織、慢性副鼻腔炎症例の洞粘膜21例、慢性化膿性中耳炎症例の耳漏6例、慢性副鼻腔炎症例の鼻汁7例等々における Cefmenoxime の組織内へ

の移行を測定した。その結果、

1. 扁桃では、90分後でも $3.67\mu\text{g/g}$ であった。
2. 副鼻腔粘膜では、3時間45分後でも $2.50\mu\text{g/g}$ を示すなど、十分な薬剤移行が確認された。
3. 耳漏では、ばらつきがみられたが、満足すべき移行がみられた。
4. 鼻汁では、時間を追うごとに移行濃度は、高く、110分後で、 $4.5\mu\text{g/g}$ であった。

参 考 文 献

- 1) 波多野努他：耳鼻咽喉科領域におけるCefmenoxime(SCE-1365)の基礎的ならびに臨床的検討
CHEMOTHERAPY, 29:985~991, 1981.
 - 2) 松本和彦他：Cefmenoxime(CMX)の扁桃内移行に関する研究
CHEMOTHERAPY, 31:522~527, 1983.
 - 3) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域におけるCefmenoxime(SCE-1365)に関する基礎的・臨床的研究
CHEMOTHERAPY, 29:971~983, 1981.
 - 4) 杉田麟也他：耳鼻咽喉科領域感染症における第2世代のセフェム系抗生剤Cefotiamの抗菌力ならびに組織内濃度と臨床効果について、耳鼻臨床, 76:6:1693~1709, 1983.
 - 5) 大山勝 他：Cefotiamの鼻漏移行に関する研究
投稿予定
-