

## A STUDY ON CEFTIZOXIME CONCENTRATION IN THE TONSIL

Shinji Sato, Hiromitsu Tamaki, Masafumi Sakagami, Mamoru Miyaguchi,  
Mahito Ito, and Shunichi Sakai

Department of Otolaryngology, Kagawa Medical School

The concentration of Ceftizoxime(CZX) in the tonsils and serums after intravenous injection of 1g. of CZX were examined.

Bacterial examination was performed for both of the surface and core of tonsils.

- 1) The CZX activity was demonstrated in the tonsils at the concentration ranged from 13.3 to 21.2 $\mu\text{g/g}$  about 60 minutes after injection. Even 261 minutes 1.10 $\mu\text{g/g}$  was demonstrable.
- 2) The CZX activity was demonstrated in the serums at the concentration range from 73.6 to 36.5 $\mu\text{g/ml}$  about 60 minutes after injection.

3) The CZX activity of the tissue was adequate to 38.7% of the content in serum collected at the time of resection.

4)  $\alpha$  streptococci. and Neisseria were isolated from both of the surface and core of all 5 tonsils.

H.influenzae, Group-A  $\beta$  streptococcus and S.pneumoniae were also isolated from both of the surface and core.

5) Histopathological examination showed that severe chronic inflammation was often observed in the tonsillar tissue that had low distribution of CZX from serum.

### Ceftizoximeの口蓋扁桃組織への移行について

香川医科大学耳鼻咽喉科学教室

佐藤 信次・玉置 弘光・阪上 雅史

宮口 衛・伊東 真人・酒井 俊一

#### はじめに

Ceftizoxime(以下CZX)は、新しい第3世代のセファロスポリン系抗生剤であり、特にグラム陰性桿菌、嫌気性菌に強い抗菌力を有するとされている。今回我々はCZXについて、その口蓋扁桃組織内濃度および血清濃度を測定し、移行度を検討した。また移行度と扁桃組織像について若干の検討を加えた。

一部の症例に対して、扁桃表面と扁桃中心部よりの菌検索を試みたので概要につき報告する。

#### 対象・方法

対象：昭和59年1月より7月まで当院耳鼻科にて入院し手術を行った慢性扁桃炎6名、病巣扁桃2名、扁桃肥大10名、計18名、35例の口蓋扁桃組織である。内訳は成人7名、小

児11名(体重分布は14kg~80kg), 年齢分布は 3才から65才であった(表1)。

表1 CZXの血清、口蓋扁桃組織内濃度

No.	症例	年齢	性別	体重 kg	採取時間(組織) min	組織内濃度 (A) $\mu\text{g/g}$	採取時間(血清) min	血清内濃度 (B) $\mu\text{g/ml}$	移行率 A/B %
1	K. H.	3	M	14	35	21.2	35	43.5	48.7
					60	13.3			
2	K. M.	5	M	17	27	26.1	37	57.7	23.2
					37	13.4			
3	H. T.	4	F	18	16	34.2	17	154.0	22.2
					48	27.0			
4	T. T.	5	M	16	39	7.3	39	74.4	9.8
					49	5.4			
5	A. H.	5	M	17	10	83.2	9	151	55.1
					20	25.7			
6	K. K.	5	F	17	15	63.9	15	120	53.3
					30	43.8			
7	M. I.	5	F	22	14	33.9	12	104	32.6
					27	24.2			
8	S. Y.	6	M	22	13	56.9	23	151	27.6
					23	41.6			
9	M. K.	6	M	18	35	44.2	35	91.7	48.2
					55	21.2			
10	Y. M.	8	F	35	41	21.7	41	37.1	58.5
					61	18.1			
11	R. S.	8	F	24	43	14.4	44	58.8	24.5
					61	14.4			
12	H. U.	35	M	80	25	9.27	25	23.3	39.8
					53	6.15			
13	M. T.	20	F	58	2	64.9	6	80.0	81.0
					10	32.0			
14	S. A.	20	M	52	52	10.2	53	26.8	38.1
					75	10.8			
15	T. T.	28	M	56	214	2.04	214	6.32	32.3
					261	1.10			
16	K. G.	44	F	44	159	9.3	196	12.7	66.1
					196	8.4			
17	H. O.	65	M	65	77	1.31	77	23.3	5.62
					92	2.75			
18	K. K.	53	M	52	135	7.98	135	14.7	54.3
					155	10.7			

方法：1)薬剤投与方法と組織・血清の採取法; CZX1 gを注射用蒸留水に溶解後、数分をかけてone shot静注した。その後全麻下で扁桃摘出手術を開始し、任意の時間にまず左口蓋扁桃を、次に右口蓋扁桃を摘出した。また、摘出と同時に静脈血を3cc採取し、血清濃度測定用に供した。2)組織および血清濃度測定; 扁桃を1/15M Phosphate buffer(pH7.0)洗浄後ホモジネートし、遠沈分離後の上清液を用いた。濃度測定は、Bacillus ATCC 6633及びE. coli NIHJ-JC2を検定菌としたペーパーディスク法を用い血中濃度はコンセーラで、組織中濃度は1/15M Phosphate buffer

(pH7.0)で作製した検量線を用いた。なお測定は藤沢薬品中央研究所に依頼した。また残余の扁桃組織の病理学的診断は大学病理部に依頼した。3)扁桃からの検菌法; 表面よりの細菌の検菌は術前ないし術中にtranswabにて陰窩を中心に採取した。また5例の扁桃に滅菌メスにて半割後、その中心部の細片を採取しケンキポータに入れ、直ちに病院検査部に提出した。好気性菌の培養の培地には①ヒツジ血液寒天培地②B T B培地③チョコレート寒天培地、嫌気性菌の培養の培地には、①ヒツジ血液寒天培地②G A M寒天培地を用いた。

## 結 果

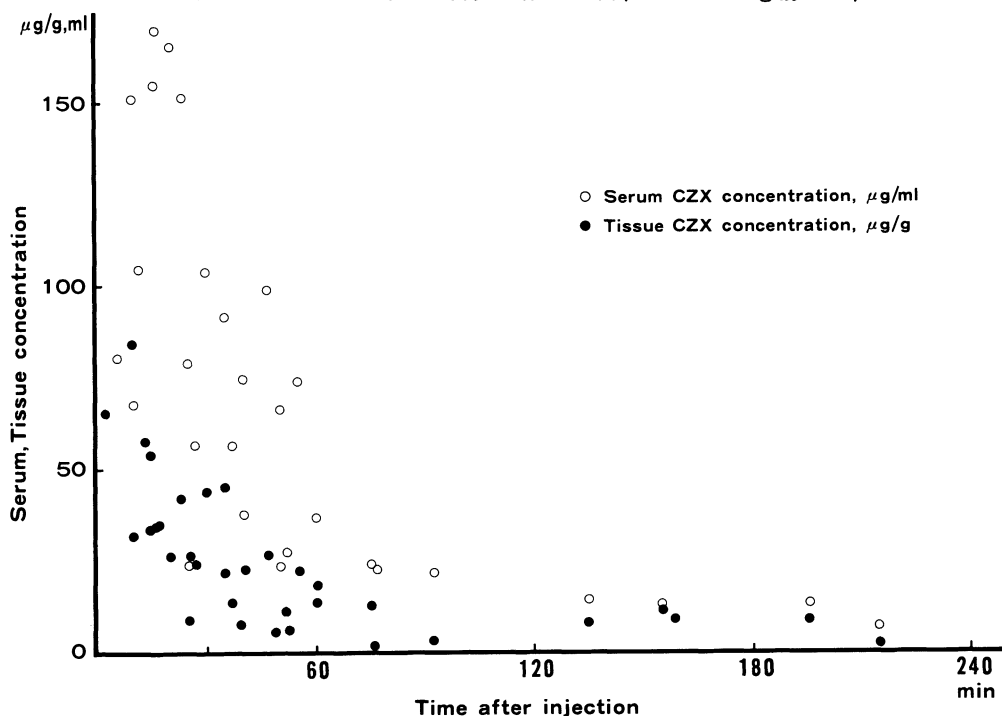
### 1) 組織内濃度及び血中濃度(表1, 図1)

静注から摘出までの時間をみると60分以内が25例, 61~120分4例, 121~240分5例, 240分以上1例と, 採取時間は多くは60分以内であった。組織内濃度は最高83.2 $\mu\text{g/g}$ 最低1.10 $\mu\text{g/g}$ と広く分布したが, 全般に高い活性値を得た。組織の濃度と時間的關係をみると, 静注後が濃度が最も高く, 以下時間とともに急速に減少していった。10分後は83.2 $\mu\text{g/g}$ と32.0 $\mu\text{g/g}$ の2例, 30分前後では最高44.2 $\mu\text{g/g}$ 最低21.2 $\mu\text{g/g}$ , 60分前後は最高21.2 $\mu\text{g/g}$ 最

低13.3 $\mu\text{g/g}$ , 261分後でも1.10 $\mu\text{g/g}$ の値を得た。血清濃度は最高154.0 $\mu\text{g/ml}$ 最低4.32 $\mu\text{g/ml}$ の値をとり, 30分以内では全て濃度は50.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上で, 60分後では最高73.6 $\mu\text{g/ml}$ 最低36.5 $\mu\text{g/ml}$ , 120~180分では最高14.7 $\mu\text{g/ml}$ 最低12.0 $\mu\text{g/ml}$ というように漸減し, 260分後では, 4.32 $\mu\text{g/ml}$ という値を得た。

次に組織内濃度と血清濃度との比, すなわち組織移行度をみると(表1), 合計33例の平均は38.7%で, 多くは20~60%の間に集中しており, 20~30%の間の移行度を示すのが多かった。

図1 CZXの血清及び扁桃組織内濃度(CZX 1g静注時)



### 2) 扁桃表面と中心部からの細菌の検索(表2)

35例中5例について検討した。表面から分離された菌株数は合計18株, 1扁桃につき平均3.6株であり, 扁桃中心部からは合計17株, 1扁桃につき3.4株であった。このうち表面, 中心部ともに存在したのが14株, 4株が表面のみ, 3株が中心部のみと表面および中心部

ともに分離される割合が多かった。*α strept. Neisseria*は全扁桃の表面および中心部より分離された。他に*H. influenzae*, A群 $\beta$  strept., *S. pneumoniae*なども表面, 中心部同時に分離されていた。中心部のみに分離されたのは, A群 $\beta$  strept., バクテロイデス, 酵母様真菌おのおの1株ずつ3株であった。

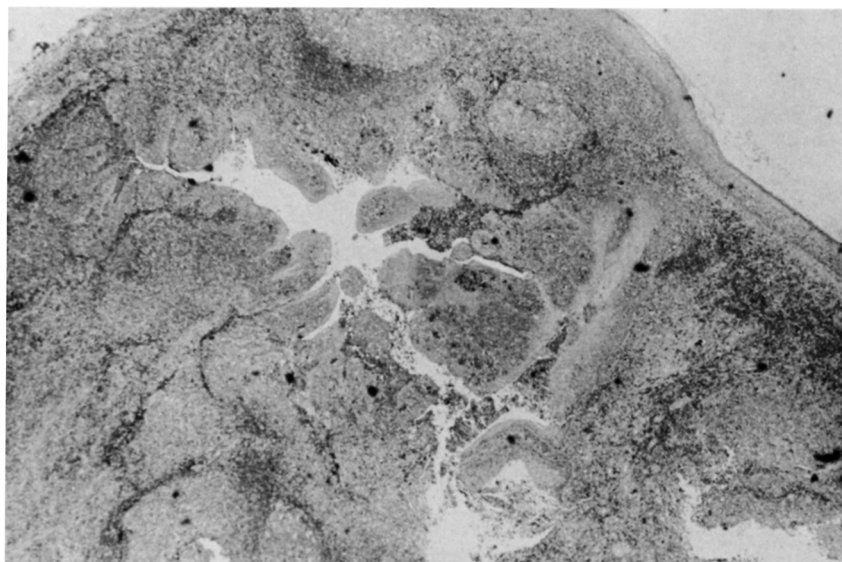
表2 Organisms isolated in 5 Excised Tonsils

	surface only	core only	surface&core
<b>好気性菌</b>			
Gram-positive cocci			
streptococcus pneumoniae	0	0	1
α streptococci	0	0	5
Group A-β streptococci	0	1	1
Gram-negative cocci			
Neisseria	0	0	5
Gram-negative bacilli			
Haemophilus influenzae	0	0	2
Pseud. aeruginosa	1	0	0
Klebsiella pneumoniae	1	0	0
Acinet. calcoaceticus	1	0	0
Ent. cloacae	1	0	0
<b>嫌気性菌</b>			
Gram-negative bacilli			
Bacteroides melaninogenicus intermedius	0	1	0
<b>真菌</b>			
酵母様真菌	0	1	0
<b>計</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>14</b>

3) 移行度と組織像

例数が少ないが、C Z Xの移行率の良好な扁桃と不良な扁桃の組織像を比較してみた。図2は移行の良好な例(症例16, 移行率66.1%)であるが、陰窩に少数の膿栓は認めるにすぎなかった。これに対し、移行率の悪い例

図2



の図3では(症例3, 移行率22.3%, 27.3%)隔壁の肥厚が著明である。この他に移行率の悪い例には、陰窩深部までの膿栓が著明にある例や血管壁肥厚などがみられる傾向にあった。

図3



### 考 按

抗生物質療法において重要なポイントは、十分な抗菌力を有し、目的とする組織への移行な良好な薬剤を使用することである。第3世代のセファロスポリン系のCZ Xは、蛋白結合率が低く、組織への移行がよいといわれている<sup>3)</sup>。我々の結果でも十分な抗菌力をもつ高い濃度の値が得られており、また扁桃への移行率も平均38.7%であった。しかしながら、以上の結果は急性炎症状態でないものであり、炎症の場合の移行率を正確に反映しているとはいえない。移行性に関していえば、血管の透過性、扁桃の組織像などが関係するものと推察できる。扁桃摘出時には各扁桃はほとんど急性炎症所見のない状態であるが、その組織像と移行率との関係を検討してみたところ、移行の不良な扁桃の組織像では慢性炎症の強い像がみられる傾向にあった。現在の段階では、例数が少ないこともあり断定的なことはいえない。さて扁桃表面と中心部の細菌叢に好気性菌と嫌気性菌が存在し、表面と中心部では異なることが最近よくいわれている<sup>1) 2)</sup>。Brookら<sup>1)</sup>は、再発性扁桃炎の小児(1年に5回以上扁桃炎を繰り返す)の扁桃表面と中心

部との細菌叢が異なる事を示し、特に中心部にβラクタマーゼ産生する嫌気性菌のバクテロイデスが多く分離されるという。我々の結果では、嫌気性菌の分離は1株にしか過ぎなかった。これは症例数5例と少ないうえに、選択した対象もBrookらの基準に合致するものでなかったためと考えられる。今後薬物の移行と組織像、扁桃表面と中心部の細菌叢の関係につき、さらに検討する予定である。

### ま と め

Ceftizoxime(CZX) 1 gを静注後、扁桃組織および血清内濃度を測定した。また、5例の扁桃の表面と中心部よりの細菌の分離を行った。

- 1) CZXを静注後、約60分後の組織内濃度は13.3~21.2 $\mu\text{g/g}$ であった。261分後でも1.10 $\mu\text{g/g}$ の値を得た。
- 2) 血清中のCZXの活性値は約60分後で36.5~73.6 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。
- 3) CZXの組織への移行率は平均38.7%であった。
- 4) 扁桃5例全てに $\alpha$  strept. Neisseria が表面、中心部より分離された。H. influenzae, A群 $\beta$  strept., S.pneumoniae も表面お

よび中心部より同時に分離された。

5) 移行率の不良な扁桃組織には強い慢性炎症の像がみられる傾向にあった。

#### 参 考 文 献

1) Brook et al: Surface vs Core-Tonsillar Aerobic and Anaerobic Flora in Recurrent Tonsillitis. JAMA 244: 1696-1698, 1980.

2) 長井克明ら: 摘出扁桃組織細菌叢の検討. 日耳鼻感染症研究会会誌 2(1);116~119, 1984.

3) 波多野努ら: 耳鼻咽喉科領域における Ceftizoxime の基礎的ならびに臨床的検討. Jap. J. Antibiotics 34(12); 1571-1582, 1981.

---

#### 質 疑 応 答

**質問** 古内一郎 (独協医大)

扁桃表面の細菌叢は唾液の細菌叢と同じであるのか。

**応答** 佐藤信次 (香川医大)

$\alpha$  strept., Neisseria に関しては口腔内常在菌とされており両者に差はないと思う。