

THE TISSUE DISTRIBUTION OF CEFOTIAM IN THE TONSIL WITH HABITUAL AHGINA

Tomoya Ichikawa, Syuji Ogura, Itsuko Fugieda, Kimiko Asano, Kenjiro Yoshimi

Red Cross Medical Center, Otolaryngology

A study was made on whether or not there is any difference in the transfer of Cefotiam (CTM) to the tonsil according to the severity of tonsillitis.

CTM 1g was dissolved in physiological saline solution 100ml; the solution was administered by drip infusion in 30 minutes; 60 minutes after initiation of the infusion, the tonsil was removed to examine the concentration.

As for the concentration in the tissue, it was $6.761\mu\text{g/g}$, $\text{SE}=0.676$, $\text{N}=53$ in the tonsil. It averaged $10.80\mu\text{g/g}$, $\text{SE}=1.730$, $\text{N}=17$ in the mucosa of maxillary sinus and $26.438\mu\text{g/g}$, $\text{SE}=3.602$, $\text{N}=13$ in nasal polyp.

The concentration in the tonsil was significantly low compared with that in nasal polyp and paranasal mucosa ($P<0.05$).

The concentration in sera averaged $22.575\mu\text{g/ml}$, $\text{SE}=1.898$, $\text{N}=77$.

The case of tonsil totaled 53. They were broken down to 30 men and 23 women; their age ranged from 46 years, the oldest to 16 years, the youngest, averaging 27.6 years; their body weight was 84kg, the highest and 42.2kg, the lowest, averaging 57.0kg.

As for the severity of tonsillitis, symptoms were divided into 6 parameters, namely, 1) since than 5 years ago, 2) suffers tonsillitis more than 4 times a year, 3) pharyngeal pain so severe that the patient

cannot take meal, 4) always accompanied by fever of 38°C or over, 5) ASO being more than 333 and 6) past history of peritonsillitis.

The severity of tonsillitis was classified according to the number of applicable parameters.

The case with a total of 3 parameters or more numbered 33, the average being $5.516\mu\text{g/g}$, $\text{SE}=0.597$.

By contrast, the case with a total of 2 or less numbered 20, the average being $8.967\mu\text{g/g}$, $\text{SE}=1.378$.

The difference between the two was significant ($P<0.05$).

The results showed that the severer the clinical symptoms were, the lower was the concentration of CTM.

Histologically, the group with a total of 3 parameters or more tended to show marked degeneration such as hyalinization and irregular alignment of the collagen fibers in the capsule of tonsil, edema between the fibers, infiltration of inflammatory cells, occasionally bacteria and hypertrophy of elastic fiber compared with the group with a total of 2 parameters or less.

The blood vessel of the tonsil runs along this capsule. So, it is possible that the inflammatory change in the capsule has a direct effect on the blood vessel, resulting in the poor blood flow.

セフォチアムの扁桃への移行について

日赤医療センター耳鼻科

市川朝也・小倉脩二・藤枝伊都子

浅野公子・吉見健二郎

はじめに

習慣性扁桃炎の急性増悪時における治療では、起炎菌に対して感受性のある抗生剤を充分投与してもなかなか奏効しないことがある。炎症を繰り返すうちに抗生剤の扁桃への移行が悪くなっているのではないかと疑問になる。また組織へ移行した抗生剤の濃度は究めて正確に測定されるようになった。扁桃摘出術に際してセフォチアム（以下CTMと略）を投与し摘出した口蓋扁桃（以下扁桃で統一）の薬剤濃度を測定した。

対 照

対照は昭和57年3月より昭和58年7月までに当科において習慣性扁桃炎により扁桃摘出術を受けた38例、両側を別々に測定した症例もあるため、のべ53例である。男性18例のべ30例、女性20例のべ23例。体重は最高は84kg最低は42.2kg、平均は57.0kgであった。(Table1)

これとは別に対照として同時期に慢性副鼻腔炎でコルドウエル＝ルック手術を受けた17例の上顎洞粘膜、および鼻茸摘出術を受けた13例の鼻茸組織である。

症例について

女	20症例	23例
男	18症例	30例
総 数	38症例	53例
年 令	最 高	46才
	最 低	16才
	平 均	27.6才
体 重	最 高	84kg
	最 低	42.4kg
	平 均	57.0kg

Table 1 The case of tonsil

方 法

薬剤の測定方法

測定は大阪の武田薬品生物研究所で行った。Agar well法という生物学的定量法を用いた。培地のなかに抗生剤に感受性を有する細菌を一定量混入しておく。抗生剤を含んだ組織からの抽出液を培地に一定量滴下する。一定時間の後この場所を中心に阻止円を形成する。この阻止円の大きさは抗生剤の量に応じるので、組織に移行した抗生剤の量は求めることができる。

CTMの濃度を測定する場合は、D.S.T寒天40gを蒸留水1ℓに溶解したもの100mlとProteus mirabilis ATCC 21100を 1.2×10^9 Cells/mlに調製した溶液1mlを混和し、水平の台の上で直径9cmのシャーレに10ml注入、この平皿寒天に直径8mmの穴をあけ、バッファーで希釈した抽出液を50 μ ℓ注入する。34℃で20時間培養すると組織に移行した濃度に応じた大きさの阻止円を形成する、この直径をコンピューターが自動的に読み取り標準曲線に内挿しCTMの濃度が求められる。

(Fig. 1)

薬剤の投与方法

CTM 1gを生食100mlに溶解し30分かけて点滴静注した。点滴開始時点より60分後に摘出を完了するようにした。摘出組織はガーゼにて軽く血液を拭ったあと直ちに凍結させ武田薬品生物研究所へ送った。

習慣性扁桃炎の重症度の分類方法

臨床症状の重症度を点数で評価することに

した。六つの条項を設け、その一つ条項に合致するとき1点とし合計点をその症例のscoreとして求めると0点、1点、2点の症例は14例20側。3点の症例は13例18側。4点、5点の症例は11例15側であった。各条項を説明すると、当科で一般に行なっている扁桃摘出の適応に基づいて、扁桃炎が、1) 年4回以上、2) 食事が取れない程度の激しい咽頭痛を認め、3) 38°C以上の発熱があり。また、4) 5年以上既往を有する。さらに5) 扁桃周囲炎の既往を認める。6) A S O 値 333以上あるかどうか参考にした。(Table2) もしすべて合致すれば、6点満点となる。

**CTMの体内内濃度測定法
(アガーウエル法)**

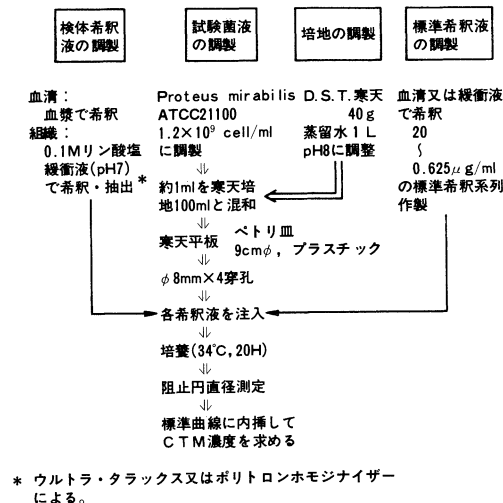


Fig. 1 : Method for determining concentrations of Cefotiam

点数評価の条項

- 1) 5年以上前から扁桃炎がある
- 2) 年4回以上の熱発作
- 3) 38°C以上の高熱
- 4) 激しい咽頭痛(食事がとれない程度)
- 5) A S O 333以上
- 6) 扁桃周囲炎の既往

Table 2 : Parameters for clinical symptoms

病理組織的検討の方法

scoreの高いものと低いもので病理組織的に差があるかどうか摘出した扁桃で濃度測定に必要な量の残りをヘマトキシリン=エオジン染色および被膜を中心にみるためエラスチカ=ワンギーソンを用いて検索した。

結 果

CTMの組織移行

60分値で比べると、扁桃は平均6.761 μg/g, S E = 0.676, N = 53。これに対して副鼻腔は平均10.80 μg/g, S E = 1.73, N = 17。鼻茸は平均26.44 μg/g, S E = 3.60, N = 13。血清は平均22.57 μg/ml, N = 77であった。(Table3) 扁桃への移行は副鼻腔粘膜や鼻茸に比べて可成り低かった。(三つの群は危険率5%で有意差を認めた。)

**CTMの各組織内および血清中濃度
60分値 CTM 1 g 30分 D. I.**

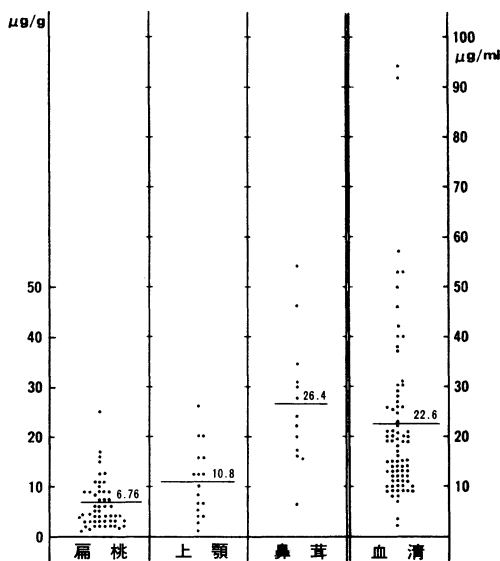


Table 3 : Transfer of CTM to the tissue 習慣性扁桃炎の重症度よりみた移行

それぞれ得点別におよその臨床症状を説明するとscore 0 : いびきの治療の為に扁桃摘出を行なった。

score 1 : 2例とも食事が出来ない程度の咽頭痛が最近5年間以内に出現した。しかし、

熱発は著明ではなく回数も年3回以下である。

score 2：おおむね38℃以上の熱発を伴う咽頭痛が最近5年間以上続いている。しかし年3回以下である。

score 3：おおむね38℃以上の熱発を伴う咽頭痛が年4回以上しかも5年間以上続いている。

score 4, 5：3の症状に加えてA S O値が333以上であったり、あるいは扁桃周囲炎の既往があったりする。(Table4)

60分値では (Table5)

score	平均	S E	例数
0, 1, 2	8.967	1.378	20
3	5.689	0.912	18
4, 5	5.309	0.756	15

傾向としては score 2以下と3以上で差が認められるように見える。0, 1, 2の群と3, 4, 5の群と比較して t 検定を行なった。

score	平均	S E	例数
0 ~ 2	8.967	1.378	20
3 ~ 5	5.516	0.597	33

score 0 ~ 2 群と3 ~ 5 群の比較では前者のほうが移行濃度は高かった。(危険率5%で有意差あり)

組織学的検討

我々が便宜上 score 分類した習慣性扁桃炎の重症度が組織学的変化を反映しているかどうか検討してみると score 0, 1, 2の群ではH-E染色では実質部を観察するとリンパ小節がふくよかに密に認められるが(Fig. 2) score 3, 4, 5の群ではリンパ小節が萎縮した数も少なくなっているし線維化組織もみられる。(Fig.3)さらにエラスチカ=ワンギーソン染色で被膜を観察してみると、前者ではコラーゲン線維が波打ちながら密に積み重なっており、弾力線維もこれに沿ってみられる。(Fig.4)これに対して後者はコラーゲン線

扁桃炎の臨床評価と扁桃組織内濃度

(CTM 1 g 30分点滴静注60分値)

症例NO	年齢	性別	体重(kg)	5年以上前	年4回以上	高熱38℃以上	強い咽頭痛	A S O値333以上	扁桃周囲炎	移行濃度	濃度(μg/g)
1	25	男	63.0	○	○	○	○	○	○	5	6.28
2	21	男	58.5	○	○	○	○	○	○	5	3.02
3	16	男	68.8	○	○	○	○	○	○	4	9.01
4	16	女	50.0	○	○	○	○	○	○	4	6.93
5	26	女	52.2	○	○	○	○	○	○	4	6.81
6	29	男	70.0	○	○	○	○	○	○	4	6.19
7	31	男	61.0	○	○	○	○	○	○	4	3.51
8	32	女	58.4	○	○	○	○	○	○	4	3.02
9	33	男	84.0	○	○	○	○	○	○	4	2.35
10	25	男	54.0	○	○	○	○	○	○	4	1.99
11	35	男	75.0	○	○	○	○	○	○	4	1.80
12	27	男	62.0	○	○	○	○	○	○	3	15.1
13	22	女	51.0	○	○	○	○	○	○	3	13.7
14	27	女	45.5	○	○	○	○	○	○	3	9.60
15	30	男	70.8	○	○	○	○	○	○	3	9.02
16	20	女	49.5	○	○	○	○	○	○	3	6.98
17	18	女	52.2	○	○	○	○	○	○	3	4.58
18	23	女	55.0	○	○	○	○	○	○	3	4.43
19	28	女	45.0	○	○	○	○	○	○	3	4.36
20	33	女	42.4	○	○	○	○	○	○	3	4.09
21	43	男	56.0	○	○	○	○	○	○	3	4.03
22	35	男	48.0	○	○	○	○	○	○	3	3.80
23	23	女	56.4	○	○	○	○	○	○	3	2.37
24	16	男	67.0	○	○	○	○	○	○	3	1.97
25	26	男	58.0	○	○	○	○	○	○	2	16.4
26	21	女	44.0	○	○	○	○	○	○	2	11.6
27	22	女	49.5	○	○	○	○	○	○	2	11.5
28	34	男	74.0	○	○	○	○	○	○	2	9.93
29	35	男	57.6	○	○	○	○	○	○	2	8.89
30	31	女	55.0	○	○	○	○	○	○	2	7.91
31	24	女	52.0	○	○	○	○	○	○	2	6.35
32	33	男	74.4	○	○	○	○	○	○	2	6.30
33	25	女	46.4	○	○	○	○	○	○	2	4.23
34	28	女	51.0	○	○	○	○	○	○	2	3.33
35	35	男	56.5	○	○	○	○	○	○	2	3.22
36	46	女	53.5	○	○	○	○	○	○	1	25.6
37	30	女	44.5	○	○	○	○	○	○	1	2.30
38	34	女	45.0	○	○	○	○	○	○	0	3.17

Table 4 : Concentration in the tonsillar tissue as viewed by the clinical severity of tonsillitis

扁桃炎の程度と扁桃組織内濃度

60分値 CTM 1 g 30分 D. I.

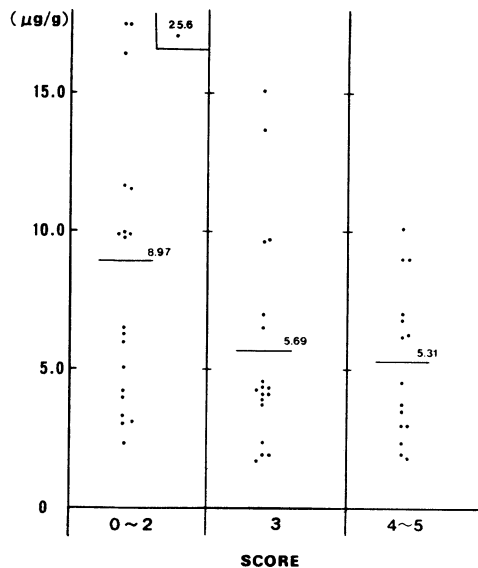


Table 5 : Comparison of concentrations in the tonsillar tissue as viewed by the clinical severity of tonsillitis

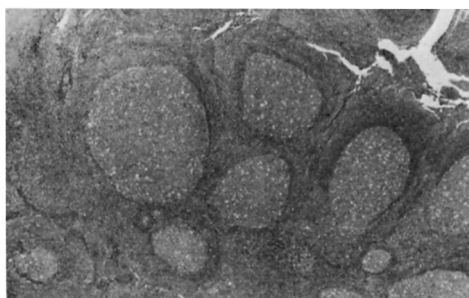


Fig. 2 : Tonsil parenchyma in mild cases of H-E stain

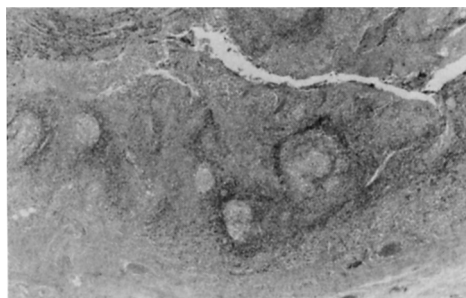


Fig. 3 : Tonsil parenchyma in severe cases of H-E stain

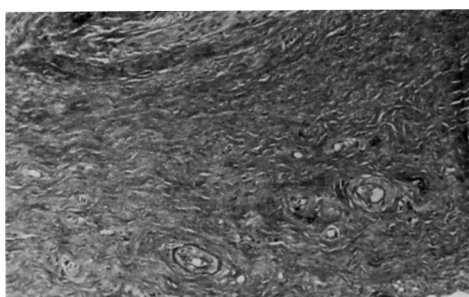


Fig. 4 : Capsule of tonsil in mild cases of Elastica-von Gieson's stain

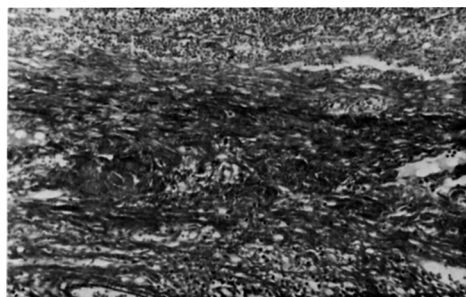


Fig. 5 : Capsule of tonsil in severe cases of Elastica-von Giesson's stain

維が硝子化し粗に並ぶ、炎症細胞が増加し細菌が認められた症例もあった。弾力線維は太く見られ配列が乱れているように見えた。(Fig. 5) 以上の様な傾向が認められ、scoreの高いものは組織学的にも炎症の程度が強いと云うことができた。

考 察

組織へのCTMの薬物移行は60分値で鼻茸>上顎粘膜>扁桃の順であった。鼻茸は、充血・浮腫および炎症細胞の浸潤により起こった粘膜の局所的肥大である。上顎粘膜よりさらに細血管の非常に豊富な組織であり、このためCTMの移行濃度も高かったようである。扁桃はリンパ小節の集合体であり血管は上皮下及び筋層との間の結合織に沿って観察される。このため血流は鼻茸や上顎粘膜に比べて少ない。この血流量の差が三つの別々の組織

の薬物移行の差に反映されたようである。

一方、扁桃の血管の特徴は動脈が多数に分かれて筋層との間の結合織を貫き、実質内に入り込んだ結合織に沿って走行している。この被膜と呼ばれる部位が炎症により変化すればこれに沿って走行している血管も機能が悪くなり扁桃全体の血流に影響をうけることが予想される。このことから扁桃炎の重症度が組織移行濃度の差に反映されているものと考えた。

参 考 文 献

- 1) Bennett et al : Antibiotic Assay of Specimens. Appl. Microbiol. 14 : 170-177, 1966
- 2) 畚野 剛, 前田憲一 : Cefotiam の体液内濃度測定. Chemotherapy 27 : 106-111, 1979

- 3) 波多野 努他：抗生物質の扁桃移行濃度。
日扁桃誌, 19: 1-4, 1980
- 4) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域におけるCe-fotiamに関する基礎的、臨床的研究。耳鼻
臨床, 75: 1593-1608, 1982
- 5) 深町正雄：習慣性扁桃炎の組織学的研究。
耳喉, 33: 171-183, 1961
- 6) 中山将太郎：扁桃の被膜について。耳喉,
51: 1033-1040, 1979
- 7) 前田憲男他：扁桃被膜の病理組織形態,
日耳鼻, 87: 1409, 1984

質 疑 応 答

質問 馬場駿吉（名市大）

急性炎症の場合は、炎症が強いほど組織移行が増加すると思われる。先生のおっしゃる重症度は、慢性炎症における陳旧度と考えてよいか。

質問 本多芳男（慈大）

fibrosisの強い扁桃の場合、扁桃全体に対する抗生剤の移行濃度の低いことはわかるが、リンパ組織や陰窩への移行は？

質問 松永 亨（大阪大）

扁桃癒着の有無と抗生物質移行の程度の差異について

応答 藤枝伊都子（日赤医療センター）

①手術時点での炎症の程度であり、慢性炎症と考えられる。

②被膜の結合組織が増加、硝子化し、被膜がひ脈管の硬化をもたらすと同時に、髄質部に存在する毛細リンパ管の網目様構造をも破壊し局所の循環不全をひき起こすので、細菌に到達しにくいと考えられる。

③扁桃炎の程度がひどければ癒着も強いとおもわれるので抗生物質移行も低下すると考えられる。