

“THE DISTRIBUTION OF LATAMOXEF SODIUM (LMOX) INTO NECK LYMPHNODE IN MAN.”

Megumi Kumai, Yoshihiro Naitoh, Tokuji Unno

Department of Otorhinolaryngology, Asahikawa Medical School.

The serum and lymphnode distribution was investigated after the i.v. injected LMOX of 2.0g. The used cases were one with sub-mandibular lymphadenitis and 17 with malignant tumors in the head and neck. The latter consisted of tonsil and oral cavity (5 cases), larynx (6 cases), hypopharynx (2 cases) and thyroid gland (4 cases) origin. They were operated including hemi-(or bi-) lateral neck dissection.

The serum and lymphnode were taken 60 min. and 120 min. after the i.v. injected LMOX. Materials were freezed at -20°C and the concentration of LMOX was later examined by bioassay used *Escherichia coli* 7437.

The mean concentration of LMOX in serum, 1 hour and 2 hours after 2g i.v. injection, were $100.2 \pm 18.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ and $62.0 \pm 21.8 \mu\text{g}/\text{ml}$.

The concentration of LMOX in lymphnode were $18.6 \pm 10.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ and $10.4 \pm 6.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ respectively. The transition rate was calculated as 19.3% and 18.2%.

The above observation and the antibacterial activity of LMOX suggest that LMOX is especially useful in the treatment of head and neck infections and also in the prophylactic treatment of head and neck surgeries.

Latamoxef Sodium (LMOX) の ヒト頸部リンパ節への移行について

旭川医科大学耳鼻咽喉科

熊井 恵美・内藤 義弘・海野 徳二

はじめに

抗生物質投与時、感染巣への移行状態を常に念頭に入れておかねばならない。組織への移行は、組織や薬剤の種類、投与方法により大きく変化すると言われている。

耳鼻咽喉科領域の抗生剤組織内移行については、口蓋扁桃、上顎洞粘膜、中耳腔浸出液などで諸家の報告が見られるが^{①②}リンパ節内への移行を調べたものは少ない。

また、近年、当科領域の感染症において、グラム陰性菌及び嫌気性菌が分離される事が多くなってきており、その病原性について注目されてきている。

今回我々は血清及び頸部リンパ節を用いて Latamoxef sodium (商品名: シオマリン, 以下LMOX と略す) の組織内移行について検討したので報告する。LMOXは、広範囲の抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性菌、

嫌気性菌, β -lactamase 産性によるペニシリン系及びセフェム系抗生物質耐性菌に有効と言われている抗生物質である。

〔材料および方法〕

1. 対象

当科にて、頸部手術を施行した患者18名を対象とした。顎下部リンパ節腫脹の1例を除き、17名全てが頭頸部悪性腫瘍患者で、原発巣は、扁桃及びび口腔内腫瘍5例、喉頭腫瘍6例、下咽頭腫瘍2例、甲状腺腫瘍4例であった。

16名に片側または両側の頸部郭清術を施行した。対象は全て、重篤な肝機能、腎機能障害を有していない患者とした(図1)。

図 1.

Patients	
Malignant Tumor	
Tonsil & Oral Cavity	5
Larynx	6
Hypopharynx	2
Thyroid Gland	4
	Hemi-(or Bi-) lateral Neck Dissection
	16 cases

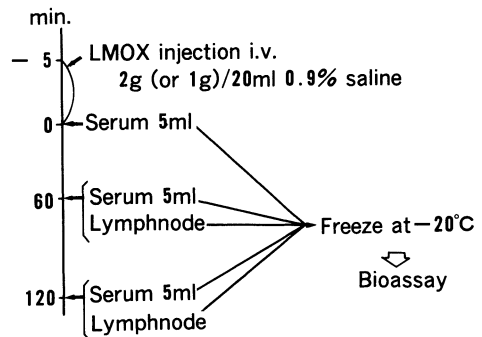
Inflammation	
Submandible	1
Total	18 cases

2. 方法

術中、LMOX 2g (または 1g) を生食20mlに溶解し、約5分間で静注した。血清は、静注終了直後、60分後および120分後に、約5mlずつ採血し、直ちに血清分離後-20℃に凍結保存した。リンパ節は、できるだけ血行遮断することなく、60分後、120分後に採取し、 $\frac{1}{2}$ を直ちに-20℃に凍結保存し、 $\frac{1}{2}$ を病理検査に提出した。重量は、0.5g以上を目標としたが、0.216~2.216gであった。各検体は凍結保存のまま、塩野義製薬に送付しLMOXの濃度測定を行なった(図2)。

図 2.

ASSAY SCHEDULE

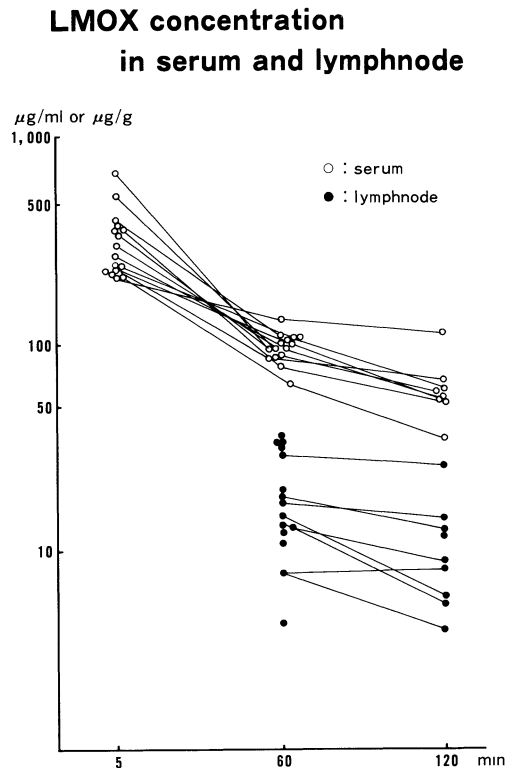


3. 生物学的検定法(Bioassay法)

LMOX 濃度測定は、Escherichia Coli 7437株を検定菌として用いた平板agar wellによる生物学的定量法により行なった^③。

結 果

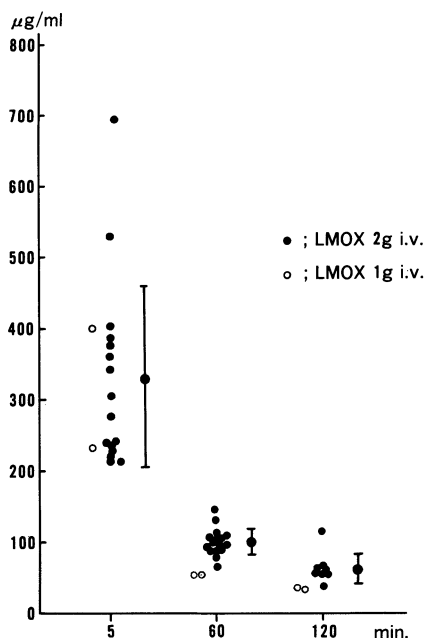
図 3.



LMOX 2g 静注後の血清内濃度は、Mean \pm SD で1時間値 (n=16) $100.2 \pm 18.9 \mu\text{g/ml}$

(65.0~133.0 $\mu\text{g/ml}$), 2時間値 (n = 9) 62.0 \pm 21.8 $\mu\text{g/ml}$ (35.2~115.0 $\mu\text{g/ml}$) であった (図 3)。同様に LMOX 1g 静注後の血清内濃度は, 1時間値 (n = 2) 54.4 $\mu\text{g/ml}$, 2時間値 33.1 $\mu\text{g/ml}$ であった (図 3, 4)。2g 静注群の血清濃度は, 1g 静注群の約2倍であった。

図 4 .
LMOX concentration in serum



LMOX 2g 静注後の頸部リンパ節内濃度は, 1時間値 (n = 16) 18.6 \pm 10.6 $\mu\text{g/g}$ (3.32 ~ 35.4 $\mu\text{g/g}$), 2時間値 (n = 9) 10.4 \pm 6.8 $\mu\text{g/g}$ (2.9~25.7 $\mu\text{g/g}$) であった。同様に, LMOX 1g 静注後の頸部リンパ節内濃度は, 1時間値 (n = 2) 12.2 $\mu\text{g/g}$, 2時間値 8.36 $\mu\text{g/g}$ であった (図 5)。

2g 静注群の頸部リンパ節内濃度は, 1時間値で 1g 静注群の約2倍であった。

次にリンパ節内濃度の血中濃度に対する%, すなわちリンパ節内移行率を求めると, 2g 静注群 (n = 16) では, 1時間値 19.3%, 2時間値 18.2% であり, 1g 静注群 (n = 2) では, 各々, 22.5%, 24.9% であった (図 6)。

図 5 .
LMOX concentration in lymphnode

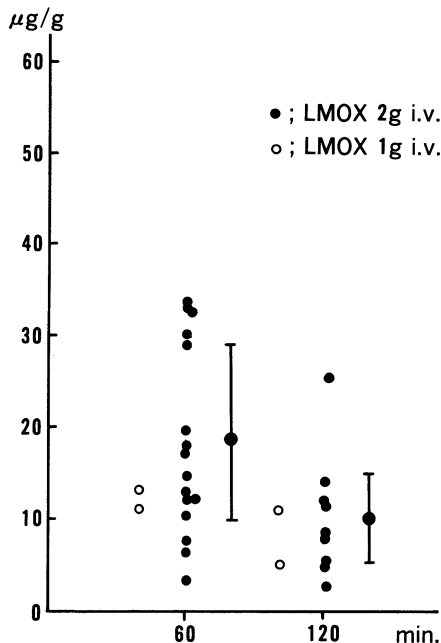
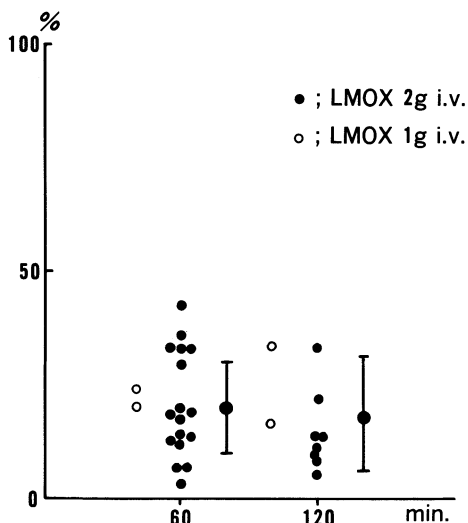


図 6 .
Transition Rate
$$\left(\frac{\text{LMOX conc. in lymphnode}}{\text{LMOX conc. in serum}} \times 100 \right)$$



考 察

抗生物質の組織内移行を確実に把握する事は、臨床上、極めて重要である。耳鼻咽喉科領域においても諸家の報告^③がなされているが、リンパ節への移行についての報告は少ない。しかし、臨床上、リンパ節炎を呈した際、最も有効な抗生剤の撰択をする必要があり、リンパ節への抗生剤の移行を調べる意義は大きい。また、近年、嫌気性菌が分離される感染症が増えてきている。^④当科領域においても、慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎、口腔内感染症などにみられるといわれている。また、扁桃周囲炎、頸部リンパ節炎などの起炎菌となる可能性も高い。

そこで主にグラム陰性菌及び嫌気性菌に強い抗菌力を有するLMOXを用いて、頸部リンパ節への移行について検討した。検体は、一例を除き17例全て悪性腫瘍患者（うち16例に頸部郭清術施行）より採取したものであり、正常人リンパ節とは必ずしも一致するとは限らないが、リンパ節採取に限界がある以上、やむを得ないと考える。

LMOXの血清内濃度は1g静注群では、1時間値 $54.4\mu\text{g/ml}$ 、2時間値 $33.1\mu\text{g/ml}$ と、山田らの報告^⑤($47.7\mu\text{g/ml}$ 、 $29.2\mu\text{g/ml}$)とほぼ同様で、2時間静注群では、1時間値 $100.2\pm 18.9\mu\text{g/ml}$ 、2時間値 $62.0\pm 21.8\mu\text{g/ml}$ と1g静注群の約2倍となりdose-responseがあると考えられる。LMOXの1g静注リンパ節内濃度は、太田ら^①の口蓋扁桃組織内濃度(1g静注、 $10.4\pm 1.5\mu\text{g/g}$)とほぼ同様の、 $12.2\mu\text{g/g}$ であり、2g静注では、1g静注群の約2倍の $18.6\pm 10.6\mu\text{g/g}$ であったが、分散が大きくなった。1g静注群は $n=2$ であり、母集団を増やして検討する必要がある。

また、リンパ節内濃度(2g静注、1時間値)は、太田らの報告によると上顎洞粘膜内濃度(1g注、1時間値 $20.8\mu\text{g/g}$)とほぼ等し

い為、Dose-responseがあると考えれば、上顎洞粘膜の約 $\frac{1}{2}$ 濃度を有する。

組織内移行率は、太田らの報告^①では口蓋扁桃(LMOX 1g静注)で1時間値26.8%、2時間値17.5%であり、上顎洞粘膜では、それぞれ、43.6%、44.9%であった。今回の検討では、リンパ節内移行率は、1g静注群で22.5%、24.9%であり、2g静注群では、19.3%、18.2%で、口蓋扁桃とほぼ同様であり、上顎洞粘膜の約 $\frac{1}{2}$ であった。組織間の血流量などの差によるものもあると考えられるが、リンパ節内濃度及び移行率は、口蓋扁桃とほぼ等しいと考えられた。

LMOXのMIC80値との関係についてみると、耳鼻咽喉科領域で多く分離される菌のうち、*Streptococcus pyogenes* $3.13\mu\text{g/ml}$ 、*Haemophilus influenzae* $0.1\mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella pneumoniae* $0.39\mu\text{g/ml}$ 、*Bacteroides fragilis* $6.25\mu\text{g/ml}$ であり、LMOX 2g静注1時間値の濃度 $18.6\pm 10.6\mu\text{g/g}$ で、菌の発育を十分阻止できると考えられた。しかし、*Pseudomonas aeruginosa*のMIC80値は $50\mu\text{g/ml}$ であり、菌の発育を十分阻止できないと考えられた。

ま と め

- 1) LMOXの頸部リンパ節内濃度は、2g静注1時間値は $18.6\pm 10.6\mu\text{g/g}$ 、2時間値は $10.4\pm 6.8\mu\text{g/g}$ 、1g静注1時間値は $12.2\mu\text{g/g}$ 、2時間値は $8.36\mu\text{g/g}$ であった。
- 2) LMOXの頸部リンパ節内移行率は、2g静注1時間値は19.3%、2時間値は18.2%、1g静注1時間値は22.5%、2時間値は24.9%であった。
- 3) LMOXのリンパ節内濃度と菌のMIC80値との関係から、耳鼻咽喉科領域の感染症の中で、慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎、口腔内感染症ばかりでなく扁桃炎、扁桃周囲炎、頸部リンパ節炎および副咽頭間隙膿瘍などにもLMOXは有効であろう。

今後、臨床使用例との検討が必要であると思われる。

参 考 文 献

- 1) 太田耕造他：Latamoxef の口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織内移行について，基礎と臨床，18：411～417，1984。
- 2) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における6059-Sに関する基礎的ならびに臨床的研究，CHEMOTHERAPY，28(S-7)：983～994，1980。
- 3) 木村靖雄他：6059-Sの微生物学的定量法による体液内濃度測定法に関する検討，CHEMOTHERAPY，28，S-7：178～187，1980。
- 4) 上野一恵：嫌気性菌の病原的意義，最新医学，34(7)：1429，1976。
- 5) 山田秀雄他：6059-Sの健常人における吸収・排泄，CHEMOTHERAPY，28(S-7)：251，1980。

質 疑 応 答

質問 松永 亨（大阪大）

抗生物質の組織移行の程度を支配しうる最も大きな要因は何と考えるか。

応答 熊井恵美（旭川医大）

- ①同一薬剤・同様投与方法による他の研究者の報告と比較すると，リンパ節内移行は，口蓋扁桃への移行と，ほぼ同じと考えられた。
- ②移行に一番影響を与える要因は，血流量ではないかと考える。

追加 馬場駿吉（名市大）

最近のピリドンカルボン酸系合成抗菌剤は一般にリンパ組織への移行がよい。薬剤の組織移行はもちろん血行の良否が大きな要因であるが，薬剤そのものもつ組織との親和性もその要因として重要である。