

THE PENETRATION OF CEFAMANDOLE INTO MIDDLE EAR EFFUSION IN CHRONIC OTITIS MEDIA WITH EFFUSION (SECOND REPORT)

Michio Tomiyama MD

Department of Otolaryngology, Niigata University, School of Medicine, Niigata

We already examined antimicrobial therapy to OME and the penetration of Cefamandole (CMD) into Middle ear effusion (MEE) was studied. In result the penetration of CMD into MEE was very rapid and elimination was rapid, too. In this report further examina-

tion of the penetration of CMD was done. Methods were almost same as stated in the previous paper. The penetration of CMD were investigated in the transitional ratio and the differences between serous MEE and mucoid MEE, right ear and left ear.

Cefamandoleの滲出性中耳炎貯留液への移行について（第2報）

新潟大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任中野雄一教授）

富山 道夫・田中 久夫・今井 昭雄

長岡日赤

井口 正男

秋田日赤

荒井 辰彦

はじめに

無菌性中耳炎とされてきた滲出性中耳炎（以下OMEと略す）が、近年小児のOMEについては *H. influenzae*, *S. pneumoniae* を始めとする細菌の関与が立証されてきた。すでにわ

れわれはOME に対する抗生物質療法に着目し、中耳貯留液(middle ear effusion 以下MEEと略す)へのCefamandole sodium (以下CMDと略す)の移行を報告した¹⁾。その結果 *H. influenzae*, *S. pneumoniae* 各々の MIC

を上回るMEE中への移行が認められた。今回はさらに症例数を増やし薬剤移行について若干の文献的考察を加え報告する。

対 象

1985年4月より1986年8月までに長岡日赤病院及び秋田日赤病院を受診した小児のOME患者のうち全身麻酔下に鼓室チューブ留置術、アデノイド切除術、扁桃摘出術を施行した患者25名を対象とした。年齢分布、性別を表1に示す。OMEの診断は耳鏡検査、聴力検査、インピーダンスオージオメトリーによった。また臨床経過より最低3ヶ月以上MEEが存在したと思われる症例のみに限定した。抗生物質の濃度測定は、18例については1症例につき左右のMEEを混合し1検体として扱った。これは一側では測定に必要なMEEの量に不足したためである。残る7例については測定方法の検討により微量な検体の測定が可能となったため右耳左耳を別々に測定した。

表1 対象患者の年齢分布と性別

	男 児	女 児	合 計
4 歳		1	1
5 "	5	7	12
6 "	4	2	6
7 "	3	1	4
8 "		1	1
9 "		1	1
合計	12 名	13 名	25 名

方 法

抗生物質はMEE から検出される頻度が高い *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の両者に強い抗菌力を持つ静注用CMDを使用した。注射用蒸留水10mlに溶解したCMD1000mgをone shot 静注後、全身麻酔下にアデノイド切除術、扁桃摘出術に先立ち鼓膜切開術を施行した。切開後図1に示す吸引セットにてMEEを採取し、静注後の時間を記録した。MEEは直ちに-20℃に凍結保存した(7例について

はMEE 採取と同時に18例については静注30分後と1時間後に採血した)。抗生物質濃度は凍結後すべて1週間以内に測定した。濃度測定は、*E. coli* 7437 を検定菌とするBand culture 法によって行った。血清は希釈せずM-EEは20倍希釈を用いた。

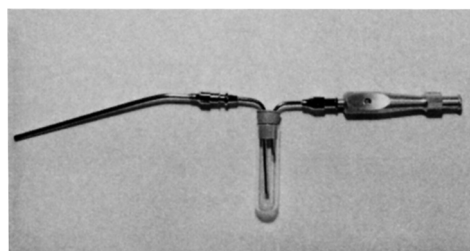


図1 MEE採取に用いた吸引セット

結 果

血清中の抗生物質濃度は図2のように30分値で $118.7 \pm 25.4 \mu\text{g/ml}$ 、1時間値で $39.6 \pm 10.1 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm 1SD) であった。図3にM-EE中の抗生物質濃度を示す(mucoid type黒丸, serous typeを白丸で示す)。15分値で $22.6 \mu\text{g/ml}$ 、 $48.2 \mu\text{g/ml}$ と非常に速やかな移行を示しピークは静注後約20分のところにあると思われた。

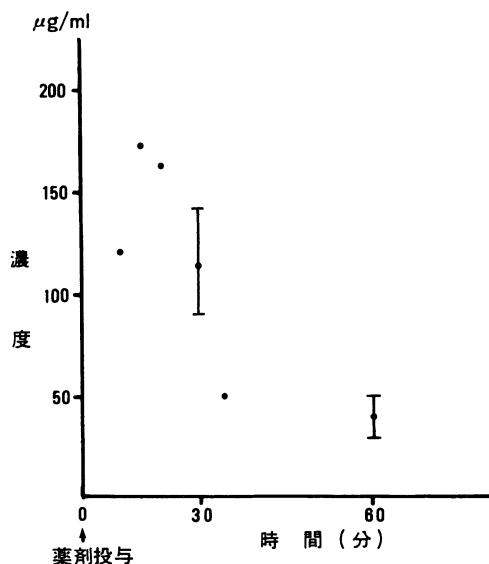


図2 Cefamandole1000mg静注後の血清中濃度

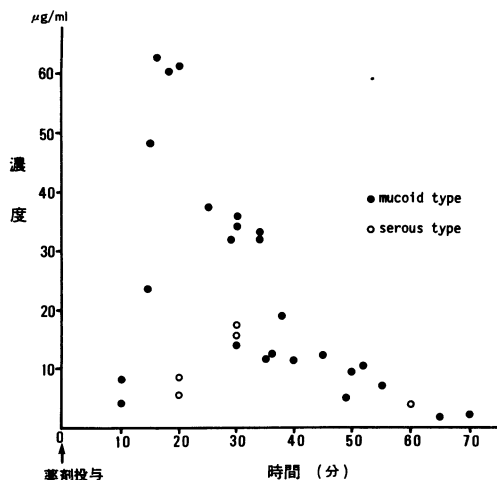


図3. Cefamandole1000mg静注後のMEE 中濃度

表2に右耳左耳を別々に測定しえた7例につきMEE中濃度,血清中濃度,移行率(MEE中濃度を血清中濃度で除したもの)及び貯留液の性状を示す(症例2の左耳と症例7の右耳は正常耳)。症例1,3,4は左右ともほぼ同様な移行であったが症例5,6はかなり異なった移行を示した。移行率については,35分値で65.1%と高い移行率である一方10分値では3.8%,7.1%と非常に低い移行率を示した。

表2. Cefamandole1000mg静注後のMEE 中濃度

症例	検体の採取時間	右耳貯留液中濃度		左耳貯留液中濃度		血清中濃度 µg/ml
		µg/ml 移行率 貯留液の性状	µg/ml 移行率 貯留液の性状	µg/ml 移行率 貯留液の性状	µg/ml 移行率 貯留液の性状	
1	10分	4.7 3.8% mucoid	8.6 7.1% mucoid			120.5
2	15分	22.6 13.1% mucoid				172.6
3	20分	6.3 3.9% serous	9.4 5.8% serous			162.8
4	30分	13.4 17.7% mucoid	16.9 22.1% serous			76.2
5	30分	36.2 25.2% mucoid	15.4 10.1% serous			143.4
6	35分	11.1 21.8% mucoid	33.2 65.1% mucoid			51.0
7	60分		4.1 19.2% serous			21.4

考 察

すでにわれわれは,OMEに対する抗生物質療法及び抗生物質のMEE 中への移行について報告した。今回は前回の報告に症例数を加えさらに検討を進めた。まず血液中濃度については10分値で120.5µg/ml,15分値で172.6µg/mlと非常に速やかな血中濃度上昇を示したが以後は前回の報告と同様に下がり方が早いのが目立った。次にMEE 中への移行については図3に示すごとく速やかな移行であったが,20分値で右耳6.3µg/ml,左耳9.4µg/ml(両耳ともserous type)と低い移行を示した症例もあり個体差も大きいのではないかと考えられた。

貯留液の型の違いによる移行の違いについては,serous typeは5検体しか測定できなかったが図3に示すごとくmucoid typeに比べて低い移行であった。

薬剤移行の左右差については表2に示すごとく3例はほぼ同様な移行だが2例はかなり異なった移行を示した。症例6についてはMEEの性状の違いによる移行の違いとも考えられるが症例5については両側mucoid typeであるのにもかかわらず右耳が11.1µg/ml,左耳が33.2µg/mlとかなり異なった移行を示している。

すなわち抗生物質のMEE 中への移行には個体差,左右差及びMEEの性状の違いなどが複雑に関与するものと考えられる。この移行の違いについて若干の文献的考察を加える。

一般に多くの抗生物質は血中において血清蛋白と結合し蛋白結合型抗生物質と遊離型抗生物質および薬剤イオンに分かれ,血液及び組織内の水中で濃度平衡を保っている²⁾。中耳においては図4に示すような形で平衡状態を保っているものと思われる。薬剤が血中よりMEE中へ移行するためには血管壁と細胞膜の2つのバリアーを透過する事が必要になる。この場合血漿蛋白や細胞質蛋白のような可溶

性高分子に結合した蛋白結合型抗生物質及び薬剤イオンは細胞膜を透過できず、遊離型抗生物質のみ透過しうる³⁾。また血管壁の薬剤透過性は組織の炎症の程度により異なり、炎症組織であれば蛋白結合型抗生物質も血管壁を透過しうる⁴⁾。OME の組織は血管拡張など慢性炎症の像を示すと⁵⁾の報告があり、蛋白結合型抗生物質も図4のごとく血管壁を透過しうると思われる。

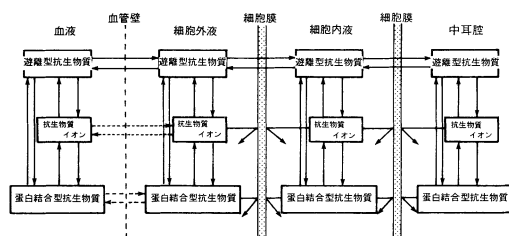


図4. 中耳における抗生物質の薬物動態

Ingvarssonらは⁶⁾Penicillin Vの急性中耳炎（以下OMAと略す）貯留液中への移行を見て抗生物質の炎症組織への易移行性を証明している。すなわちPenicillin Vを連続投与した場合、投与後1日目、2日目では非常に高い中耳内貯留液中濃度を保っているが炎症がおさまってくる投与後6日目ではOMAの重要な病原菌である*H. influenzae*のMICを下回る程の低い濃度しか得られなかった、と報告している。

さて血液中よりMEE中への移行には薬剤の濃度勾配が必要なことはすでに報告した¹⁾。しかし投与初期には最大の濃度勾配があるにもかかわらず10分間値で3.8%と低い移行率を示している。これは①血細胞外液への移行は速やかであろうが細胞膜の存在により細胞内液への移行が遅れる事②MEE中に達した薬剤がMEE中に分布拡散するのに時間がかかる事の2つの理由が考えられる。遊離型抗生物質が細胞膜を透過しうる事は前述したが、とすれば遊離型抗生物質の濃度が高い薬剤すなわち蛋白結合率が低い薬剤が組織内移行に

は有利ではないかと考えられる。しかし比較的速やかなMEE中への移行を示すCMDとCefaclorは前者が60%、後者が50%と中等度の結合率であるのに対し、5%の結合率である^{1) 7)}Erythromycinはかなり低い結合率であるにもかかわらず1回投与ではMEE中への移行はみられず蛋白結合率だけで移行のしやすさを論じる事はできない。遊離型抗生物質の細胞膜の透過のしかたも一様でなく、薬剤の特性によりまた細胞の状態及び組織の炎症の程度により異なるものと思われる。またOMEの病期(Tos⁸⁾の言う初期、分泌期、退行期)の違いも抗生物質移行に大きな影響を及ぼしていると考えられる。杯細胞や粘膜下の血管の新生が著しい分泌期には移行が速やかであろうことは容易に想像される。これらが抗生物質移行の個体差をもたらしている要因と思われる。

またMEEの型の違いによる移行の違いについてはserous typeは血清成分が優位であり組織像でも血管透過性の亢進像を示すという報告よりはserous typeのほうが移行が良好なのではないかと考えられるが、今回の測定では逆の結果がでている。文献的には有意の差は無いとの報告もあるが、左右差の問題も含め今後症例を積み重ね検討する必要がある。

最後にCMDの排泄についてみると移行と同様に非常に速やかなのが目立つ。移行率でみると表2に示したごとく60分値で19.2%と30分値とほぼ同様な数値を示している。しかし投与後40分より60分にかけてCMDはMEE中で急激な濃度低下を示すことより考えると、投与後60分では濃度勾配の低下のために図4において血管より中耳腔への薬剤移行よりも中耳腔より血管への薬剤移行が有意になっている状態と思われる。とすれば60分値の移行率は真の意味の移行率は示していないものと考えられる。

MEE中の薬剤の消失過程は、耳管よりの排

泄及び中耳腔内における薬剤の代謝による影響も考えねばならず複雑な様相を呈している。

お わ り に

CMDのMEE中への移行について図4に示すモデルを作成し若十の文献的な考察を加えた。

MEE中へのCMDの移行と排泄は前回の報告と同様に速やかであったが、移行の左右差や個体差及びMEEの型による移行の違いについて検討すべきである事がわかった。今回の研究では症例数が少なくはっきりした結論はでなかったが、今後さらに症例を積み重ね検討する必要がある。

参 考 文 献

- 1) 富山道夫：Cefamandoleの滲出性中耳炎貯留液中への移行について(第1報)一投稿中
- 2) 武市直範他：セフトゾキシムの扁桃組織内移行について。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌1：65—67, 1983
- 3) 花野 学他：薬の体内動態—ファーマコカイネティクスの実際—。P, 3—6, 1981,
- 4) 植手鉄男：抗生物質 選択と臨床の実際, P, 188—191, 1986
- 5) 高坂知節他：滲出性中耳炎, P, 67—82, 1985
- 6) Ingvarsson, L. : Concentration of Penicillin V in serum and Middle Ear Exudate During Treatment of Acute Otitis Media. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol, Supple 68 : 275 - 277, 1980
- 7) Krauze, P. J. : Penetration of Amoxicillin, Cefaclor, Erythromycin - Sulfisoxazole, and Trimethoprim - Sulfamethoxazole into the Middle Ear Fluid of Patients with Chronic Serous Otitis Media. The Journal of Infectious Diseases . 145 : 815 - 821 , 1981
- 8) Tos, M. : Pathogenesis and pathology of chronic otitis media. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. , 89 : Suppl 68 : 91 - 96, 1980
- 9) 茂木五郎：滲出性中耳炎, P, 91—93, 1985
- 10) Lim, D. J. , Birck, H. : Ultrathin pathology of the middle ear mucosa. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. , 80 : 838-853, 1971
- 11) Lildholdt, T. : Pharmacokinetics of Cefaclor in Chronic Middle Ear Effusions. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol, Suppl. 84 : 2 - 7, 1981