

CLINICAL STUDY ON THE TRANSFER OF CEFAMANDOLE SODIUM INTO THE MUCOUS MEMBRANES OF MAXILLARY SINUS AND NASAL CAVITY

Toshiaki O-Uchi, Yoshihiro Koseki, Hitoshi Shimada, Hiroki Itoh, Tsuneo Inoue, Yoshie Inoue and Yasuo Tanaka
(Department of Otolaryngology, Dokkyo University School of Medicine, Koshigaya Hospital)

We studied the transfer of Cefamandole sodium (CMD) into the effusion of maxillary sinus and into the mucous membranes of maxillary sinus and of nasal cavity in 18 cases of chronic sinusitis. The concentration of CMD in these tissues and that in the serum at the same time were compared after the intravenous drip infusion of 2g of CMD. The mean time lag between the start of injection of CMD and obtaining the tissues was 90.2 minutes in the effusion of maxillary sinus, 93.4 minutes in the mucous membrane of maxillary sinus and 112.5 minutes in the mucous membrane of nasal cavity, respectively.

The following results were obtained.

- (1) The mean concentration of CMD in the effusion of maxillary sinus was $5.9\mu\text{g/ml}$ and that in the serum at the same time was $21.4\mu\text{g/ml}$. Namely, the mean transfer rate into the effusion of maxillary sinus was 27.6%.
- (2) The mean concentration of CMD in the mucous membrane of maxillary sinus was $12.0\mu\text{g/g}$ and that in the serum at the same time was $23.6\mu\text{g/ml}$. Namely, the mean transfer rate of CMD into the mucous membrane of maxillary sinus was 50.8%.
- (3) The mean concentration of CMD in the mucous membrane of nasal cavity was 8.1

$\mu\text{g/g}$ and that in the serum at the same time was $15.8\mu\text{g/ml}$. Namely, the mean transfer rate of CMD into the mucous membrane of nasal cavity was 51.3%. There was no significant difference of transfer rate of CMD between in the mucous membrane of maxillary sinus and in the mucous membrane of nasal cavity.

- (4) The concentration of CMD in all three kinds of tissue was beyond the minimum inhibitory concentration (MIC) against the bacteriae such as *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* which could be the main organisms causing chronic sinusitis.

Cefamandole sodiumの上顎洞粘膜及び 鼻腔粘膜組織への移行に関する検討

(獨協医科大学越谷病院耳鼻咽喉科)

大内 利昭・小関 芳宏・島田 均・伊藤 博喜

井上 庸夫・井上 良江・田中 康夫

1. はじめに

注射用セフェム系抗生物質であるCefamandole sodium (以下CMDと略) は大部分のグラム陽性菌及びグラム陰性菌にバランスのとれた抗菌力を示し、特に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*等のグラム陽性菌、*Haemophilus influenzae*等のグラム陰性菌に強い抗菌力を示すとされている。従って、耳鼻咽喉科領域感染症に対してもその有効性が期待されるが、本剤の耳鼻咽喉科領域組織への移行については未だ十分検討されていない。そこで今回我々は慢性副鼻腔炎症例を対象として、本剤の鼻・副鼻腔粘膜への組織内移行につき検討したのでその結果を報告する。

2. 対象及び方法

①対象：昭和62年4月から62年8月までの間に当科で手術を施行した慢性副鼻腔炎症例18例を対象とした。18例の内訳は男性15例、女性3例であり、年齢は16才～54才(平均38.4才)であった。両側手術例は第1回手術側のみを検討対象とし、その結果対象側は右側6例、左側12例であった。

②方法：まず対象18例全例にCMDの皮内テストを施行し陰性であることを確認した。また手術10日前よりCMDを含む吸入も行わないこととした。手術は18例中16例を全身麻酔下に、2例を局所麻酔下に施行したが、原則として麻酔開始30分前より、生理食塩水100

mlに溶解したCMD 2 gを30分間で点滴静注した。そして手術時に上顎洞貯留液、上顎洞粘膜、下鼻道側壁粘膜を採取し、これと同時に採血を行い、血清3 mlを採取した。上顎洞粘膜及び下鼻道側壁粘膜は生理食塩水で3回の洗浄を行い付着した血液を除去した。上顎洞粘膜及び下鼻道側壁粘膜は18例全例で検討資料とすることができたが、上顎洞貯留液は明らかに血液の混入したものは検討対象より除き、結果として18例中10例のみを検討対象とした。このようにして得られた組織材料及び血清は直ちに凍結保存を行い、シオノギ製薬製造部第5試製部門へ送付し、1週間以内にCMDの濃度測定を行った。CMDの濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Band Culture 法で行い、標準液の調整には0.1Mリン酸緩衝液を用いた。なお採取した上顎洞粘膜及び下鼻道側壁粘膜の重量は最低10mg、最高は500mgであったが、ほとんどは100mg前後であった。CMDの濃度測定に際してはこれらの全量を使用した。

3. 結果

①CMD 2 g点滴静注時の血清中濃度 :Figure 1 に今回の検討で得られたCMD 2 g点滴静注後の血清中濃度を示した。

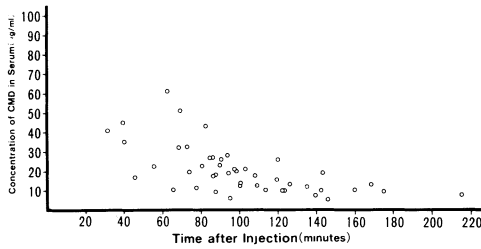


Figure 1: Concentration of CMD in the serum along the time course after the start of injection of CMD. The abscissa indicates the time (minutes) after the start of injection of CMD and the ordinate means the concentration of CMD in the serum($\mu\text{g}/\text{ml}$).

②上顎洞貯留液へのCMDの移行：Table 1に上顎洞貯留液中のCMD濃度、同時刻の血清中CMD濃度、及びCMD点滴静注開始よ

Case	Time after Injection (minutes)	Concentration in Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Concentration in Effusion ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
3	160	9.7	0.6
4	84	26.4	16.2
6	68	31.7	5.0
10	77	11.0	5.6
11	120	25.5	1.8
13	31	40.3	11.3
15	100	12.3	3.8
16	87	17.5	3.8
17	86	16.6	9.9
18	89	22.6	0.5
Mean±S.D.	90.2±31.8	21.4±9.3	5.9±4.8

Table 1: Comparison between the concentration of CMD in the serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$) and that in the effusion of maxillary sinus($\mu\text{g}/\text{ml}$) in 10 cases of chronic sinusitis.

り上顎洞貯留液採取までの時間を示した。CMD点滴静注開始より上顎洞貯留液採取までの時間は31分から120分に及んでおり平均90.2分であった。血清中CMD濃度は9.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ か

ら40.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に及んでおり平均21.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。上顎洞貯留液中CMD濃度は0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から11.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に及んでおり平均5.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。以上の結果よりCMDの上顎洞貯留液への平均移行率を求めると27.6%であった。

Case	Time after Injection (minutes)	Concentration in Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Concentration in Mucous Membrane ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	126	12.9	2.3
2	39	44.4	10.6
3	175	9.6	2.5
4	85	26.8	19.6
5	90	25.9	3.2
6	72	32.1	7.6
7	45	16.2	4.1
8	108	17.6	15.2
9	98	19.6	12.5
10	87	8.4	3.5
11	143	18.7	8.3
12	62	60.6	43.8
13	40	34.3	15.4
14	82	42.4	15.7
15	123	9.6	8.8
16	109	12.5	7.4
17	100	13.0	12.5
18	97	20.6	22.2
Mean±S.D.	93.4±34.5	23.6±13.9	12.0±9.6

Table2: Comparison between the concentration of CMD in the serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$) and that in the mucous membrane of maxillary sinus ($\mu\text{g}/\text{g}$) in 18 cases of chronic sinusitis.

③上顎洞粘膜へのCMDの移行：Table 2に上顎洞粘膜内CMD濃度、同時刻の血清中CMD濃度、及びCMD点滴静注開始より上顎洞粘膜採取までの時間を示した。CMD点滴静注開始より上顎洞粘膜採取までの時間は39分から143分に及んでおり平均93.4分であった。血清中CMD濃度は8.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から60.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に及んでおり平均23.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。上顎洞粘膜内CMD濃度は2.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ から43.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ に及んでおり平均12.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。以上の結果よりCMDの上顎洞粘膜への平均移行率を求めると50.8%であった。

④下鼻道側壁粘膜へのCMDの移行：Table 3に下鼻道側壁粘膜内CMD濃度、同時刻の血清中CMD濃度、及びCMD点滴静注開始

Case	Time after Injection (minutes)	Concentration in Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Concentration in Mucous Membrane ($\mu\text{g/g}$)
1	146	5.1	2.4
2	55	22.2	6.3
3	215	7.8	1.7
4	94	18.2	8.5
5	103	20.8	10.3
6	80	21.9	5.9
7	65	9.7	3.5
8	142	9.8	8.0
9	135	11.4	5.4
10	95	5.6	1.3
11	168	12.9	5.9
12	69	50.5	26.9
13	73	18.0	25.1
14	93	27.3	7.1
15	138	7.6	4.0
16	122	9.9	4.9
17	113	10.0	4.3
18	119	15.1	13.4
Mean \pm S.D.	112.5 \pm 39.5	15.8 \pm 10.5	8.1 \pm 7.0

Table 3: Comparison between the concentration of CMD in the serum ($\mu\text{g/ml}$) and that in the mucous membrane of lateral wall of inferior meatus ($\mu\text{g/g}$) in 18 cases of chronic sinusitis.

より下鼻道側壁粘膜採取までの時間を示した。CMD点滴静注開始より下鼻道側壁粘膜採取までの時間は55分から168分に及んでおり平均112.5分であった。血清中CMD濃度は5.1 $\mu\text{g/ml}$ から50.5 $\mu\text{g/ml}$ に及んでおり平均15.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。下鼻道側壁粘膜内CMD濃度は1.3 $\mu\text{g/g}$ から26.9 $\mu\text{g/g}$ に及んでおり平均8.1 $\mu\text{g/g}$ であった。以上の結果よりCMDの下鼻道側壁粘膜への平均移行率を求めると51.3%であった。

⑤各組織へのCMD移行率の比較：Table 4に上顎洞貯留液、上顎洞粘膜、下鼻道側壁粘膜へのCMDの移行率を比較して示した。下鼻道側壁粘膜への移行率が51.3%と最も高かったが、上顎洞粘膜へのそれとは大差は認められなかった。これに対し上顎洞貯留液への移行率は27.6%と最も低く、上顎洞粘膜及び下鼻道側壁粘膜への移行率に比べ約1/2であった。

⑥副作用：今回対象とした18例全例でCMD

	Concentration in Serum ($\mu\text{g/ml}$) (Mean \pm S.D.)	Concentration in Tissue ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$) (Mean \pm S.D.)	Mean Transfer Rate (%)
Effusion in Maxillary Sinus	21.4 \pm 9.3	5.9 \pm 4.8	27.6
Mucous Membrane in Maxillary Sinus	23.6 \pm 13.9	12.0 \pm 9.6	50.8
Mucous Membrane in Nasal Cavity	15.8 \pm 10.5	8.1 \pm 7.0	51.3

Table 4: Summary of the mean concentration of CMD in the serum and that in the tissues and the mean transfer rate of CMD into the three kinds of tissue.

の点滴静注施行中及び点滴静注後に何ら副作用は認められなかった。

4. 考 察

今回の検討でCMD 2 g点滴静注投与時の平均組織内移行率は上顎洞貯留液では27.6%、上顎洞粘膜では50.8%、下鼻道側壁粘膜では51.3%であるという結果を得た。これまで我々が渉猟し得た限りではCMDの鼻・副鼻腔領域組織への移行に関する報告は片岡らの報告をみるのみである。片岡らは慢性副鼻腔炎症例8例を対象としてCMD 1 gを点滴静注し、上顎洞粘膜への平均移行率は73.5%であったと報告している。

これまでも種々のセフェム系抗生物質の副鼻腔粘膜組織への移行率が検討され報告されている。これらの報告をみると、薬剤投与量の相違、投与方法の相違、薬剤投与開始から組織採取までの時間の相違等により、その組織内移行率を一様に比較することはできないが、概ね25%~50%前後の移行率を示している。今回の我々の検討でも上顎洞粘膜及び下鼻道側壁粘膜へのCMDの移行率は約50%であり、CMDはこれまで報告された種々のセフェム系抗生物質と同様にすぐれた鼻・副鼻腔粘膜組織への移行性を有すると考えられた。

慢性副鼻腔炎の起炎菌については報告年代により多少の変遷があるとはいえ、*Staphy-*

lococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* 等が主な起炎菌として報告され、混合感染も多いとされている。¹¹⁾⁻¹⁴⁾

これらの細菌に対するCMDのMIC¹⁵⁾⁻¹⁹⁾と今回の検討で得られた各組織内濃度を比較すると、上顎洞貯留液、上顎洞粘膜及び下鼻道側壁粘膜のいずれにおいてもその組織内濃度は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* に対するMIC₈₀ 値を十分凌駕しており、これらの細菌に対してはCMDは十分有効な抗生物質であると考えられた。しかしCMDの *Pseudomonas aeruginosa* に対するMICは高いため、この細菌が起炎菌である場合には他剤の併用が必要であると思われた。

以上の結果及び今回の検討では副作用が全く認められなかったことよりCMDは慢性副鼻腔炎症例に対して非常に有用な抗生物質であると結論した。

5. ま と め

慢性副鼻腔炎症例18例を対象に Cefamandole sodium (CMD) 2g 点滴静注時の上顎洞貯留液、上顎洞粘膜、下鼻道側壁粘膜への組織内移行率につき検討し、以下の結果を得た。

- ①上顎洞貯留液の平均CMD濃度は 5.9 μ g/ml、同時刻の平均血清中濃度は21.4 μ g/mlであり、上顎洞貯留液への平均移行率は27.6%であった。
- ②上顎洞粘膜の平均CMD濃度は12.0 μ g/g、同時刻の平均血清中濃度は23.6 μ g/mlであり、上顎洞粘膜への平均移行率は50.8%であった。
- ③下鼻道側壁粘膜の平均CMD濃度は8.1 μ g/g、同時刻の平均血清中濃度は15.8 μ g/mlであり、下鼻道側壁粘膜への平均移行率は51.3%であった。
- ④各組織内濃度は慢性副鼻腔炎の主な起炎菌と考えられる *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influen-*

zae 等に対するCMDのMIC₈₀ 値を十分凌駕するものであった。

⑤全症例で副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 片岡真吾、小林仁和、宮国泰明・他：耳鼻咽喉科領域における CEFAMANDOLE SODIUM (ケフドール) の組織内移行の検討。日耳鼻89:1269, 1986.
- 2) 岩沢武彦：Cefazolin に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 18:812-824, 1970.
- 3) 三好豊二、岸本誠司、平本道昭・他：セファメジン点滴時の組織内濃度。耳鼻臨床73:1719-1727, 1980.
- 4) 石田 稔、荻野 仁、玉置弘光・他：Cefmenoxime の耳鼻咽喉科組織への移行に関する検討。耳鼻臨床75:1747-1752, 1982.
- 5) 藤巻 豊、河村正三、杉田麟也・他：上気道炎分離株に対するセフェム系抗生剤の抗菌力ならびに組織内濃度の検討。耳鼻臨床75:2235-2247, 1982.
- 6) 竹林脩文、宮脇修二：耳鼻咽喉科領域におけるセフォチアムの基礎的検討。耳鼻臨床76:2017-2021, 1983.
- 7) 藤本政明、藤本明子、齊藤龍介・他：Cefmetazole の耳鼻咽喉科領域組織（鼓室および乳突洞粘膜、上顎洞粘膜、口蓋扁桃組織）への移行とその臨床効果に関する検討。診療と新薬21:1965-1970, 1984.
- 8) 大田耕造、東 文生、大村正樹・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.
- 9) 大矢良人、荻野 仁、松永 亨・他：CTTの副鼻腔粘膜組織移行。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌4:18-21, 1986.
- 10) 荻野 仁、後藤和彦、松永 亨・他：Cefbuperazone の耳鼻科領域組織移行

—Pronase の併用効果について—。

日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 5 : 64-68, 1987.

- 11) Fredrick, J. and Braude, A. :
Anaerobic infection of the paranasal sinuses. N Engl J Med 290 : 135-137, 1974.
- 12) 馬場駿吉：細菌感染の当科における最近の動向。耳鼻臨床71 : 505-511, 1978.
- 13) 藤巻 豊、河村正三、市川銀一郎・他：副鼻腔炎における検出菌の検討。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 2 : 9-12, 1984.
- 14) 熊谷陽子、大内利昭、小関芳宏・他：慢性副鼻腔炎症例の手術時における細菌学的検討。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 5 : 36-41, 1987.

- 15) 小酒井 望、岡田 淳、小栗豊子・他：臨床材料から分離した各種病原細菌に対する Cefamandole の抗菌力について。Chemotherapy 27(s-5) : 16-23, 1979.
- 16) 今村博務、小林とよ子、渡辺 泉・他：Cefamandole の細菌学的検討。Chemotherapy 27(s-5) : 29-41, 1979.
- 17) 西野武志、平井芳美：セファロsporin系抗生物質 Cefamandole に関する細菌学的評価。Chemotherapy 27(s-5) : 42-58, 1979.
- 18) 沢江義郎、柳瀬敏幸：Cefamandole の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 27(s-5) : 289-299, 1979.
- 19) 重野芳輝、朝長昭光、林 敏明・他：Cefamandole に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27(s-5) : 300-314, 1979.

質 疑 応 答

質問 三宅浩郷（東海大）

- ①上顎洞粘膜の病理組織学的変化と、CMDの移行濃度との関係は？
②下鼻道側壁粘膜採取の意味は？

返答 大内利昭（獨協医大越谷病院）

- ①粘膜採取に際しては明らかな洞内ポリープの部分は避けた。線維化の強いものでは移行率が低い印象を受けたが、他では明らかな差はないようだった。②節骨洞粘膜はほぼ上顎洞粘膜と同じと考え、中鼻道の粘膜採取は行わなかった。下鼻道側壁粘膜は対孔造設の際、容易に採取することができるためこれへの移行率を検討した。