

STUDIES ON THE TISSUE CONCENTRATIONS OF CEFUZONAM SODIUM IN MAXILLARY SINUS MUCOSA, NASAL FLUID AND WOUND EXUDATE

Masaaki Hiyoshi, Hidehiro tsuneoka, Mitsunari Takaba, Yasuhiro Fujii

Nagato Hospital, Yamaguchi-prefecture

Toru Sekitani, Mitsuie Masuda, Masahiko Ogata

Department of Otolaryngology, Yamaguchi University School of Medicine

We measured the concentration of cefuzonam sodium in serum, maxillary sinus mucosa and nasal fluid after intravenous injection of 1.0g. and two days after the nose operation, we also measured the concentration in serum and wound exudate after intravenous drip infusion for 1 hour.

The mean concentrations reached $40.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ in serum and $23.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ in maxillary sinus mucosa at 40 minutes and $13.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ in serum and $1.18 \mu\text{g}/\text{ml}$ in nasal fluid

at 60 minutes after intravenous injection.

The mean concentrations reached $10.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ in serum and $2.27 \mu\text{g}/\text{ml}$ in wound exudate at 60 minutes after intravenous drip infusion.

These level are above the MIC80's of mean pathogenic organism.

Therefore, it may be concluded that cefuzonam sodium is very usefull drag for treatment of the sinusitis and the postoperative infection.

セフゾナム (CZON)の上顎洞粘膜・分泌物移行 および薬剤感受性成績の検討

日吉 正明

山口県厚生連長門総合病院耳鼻咽喉科

常岡 英弘 高場 満也

山口県厚生連長門総合病院検査科

藤井 康宏

山口県厚生連長門総合病院院長

関谷 透 増田 光家 緒方 正彦

山口大学医学部耳鼻咽喉科学教室

1. 緒 言

Cefuzonam sodium (コスモシン[®]、CZON、以下セフゾナムと略)は新半合成セファロスポリン注射剤である。このセフゾナムはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)にも抗菌力を有し、好気性及び嫌気性グラム陽性菌またグラム陰性菌まで幅広い抗菌力を示すとされている。従って鼻科領域感染症に対して

有効性が期待されるが、鼻科領域とくに手術創への移行については未だ十分に検討されていない。

今回我々は鼻副鼻腔炎症例を対象に上顎洞粘膜、鼻汁及び手術後2日目の鼻腔分泌物への移行について、また鼻副鼻腔炎症例の中鼻道由来の検出菌について検討したので報告する。

2. 対象及び方法

セフゾナム組織移行の検討は、鼻副鼻腔炎の診断で副鼻腔根本手術を施行した症例中、セフゾナム皮内テスト陰性の成人15症例を対象とした。方法は次の通りである。手術前日の朝セフゾナム1gを静注し、静注直後及び60分後に鼻汁及び血液を採取した。翌日全身麻酔下に手術を施行し、セフゾナム1g静注直後に血液また40分後に上顎洞粘膜及び血液を採取した。手術終了後より朝夕2回セフゾナム1gをフルクトラクト注200mlに溶解し、1時間かけて点滴静注した。手術後2日目の朝、セフゾナム点滴終了直後及び1時間後に鼻腔分泌物及び血液を採取した(図1)。

方 法

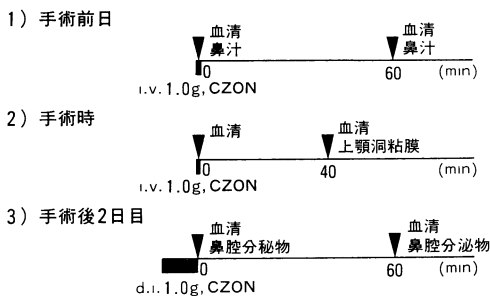


図1 血清及び各組織の採取方法 (i. v. 1.0g CZON) はセフゾナム1.0g 静注、(d. i. 1.0g CZON) はセフゾナム1.0g 点滴静注を示す。

なお手術時に鼻副鼻腔に充填したワセリンタンポンの間に流出した液を鼻腔分泌物とした。また鼻腔分泌物採取までワセリンタンポンを留置した。

採取した試料は測定まで凍結保存し、測定は薄層カップ法を用いた。測定は三菱油化メディカルサイエンスに依頼した。

鼻副鼻腔炎検出菌は1987年7月より1988年6月までの1年間に当科外来を受診した鼻副鼻腔炎114例の中鼻道より採取したもので

ある。

3. 結 果

セフゾナム1g 静注時の上顎洞粘膜、鼻汁及び血清中濃度をまとめた(表1及び図2)。

CZON 1.0g 静注時 血清、上顎洞粘膜及び鼻汁中濃度

症 例	血 清 (µg/ml)			上顎洞粘膜 (µg/g)	鼻 汁 (µg/ml)	
	0 min	40 min	60 min	40 min	0 min	60 min
1	268.0	35.4	15.6	16.5	0.16	1.72
2	93.8		16.6	17.7	0.31	1.26
3	82.8	10.2	6.30	8.36	0.67	0.57
4	113.0	37.9	16.8	21.7		
5	268.0	55.4		29.8		
6	249.0	46.6		54.4		
7	226.0	23.8		13.0		
8	158.0	67.4		38.8		
9	139.0	74.8		32.0		
10	95.3	37.3		13.1		
11	80.3	25.0		18.4		
12	74.2	31.6		16.8		
Mean±S.D.	152.3±74.9	40.5±19.3	13.8±5.0	23.4±13.2	0.38±0.26	1.18±0.58

表1 セフゾナム1.0g 静注時の血清、上顎洞粘膜及び鼻汁中濃度

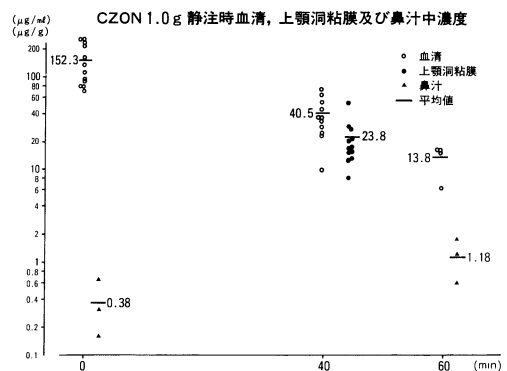


図2 セフゾナム1.0g 静注時の血清、上顎洞粘膜及び鼻汁中濃度

平均値±S.D.を求めると、上顎洞粘膜は静注40分後23.4±13.2µg/ml、鼻汁は静注直後0.38±0.26µg/mlまた60分後、1.18±0.58µg/ml及び血清は静注直後152.3±74.9µg/ml、40分後40.5±19.3µg/mlまた60分後13.8±5.0µg/mlであった。各々移行率を求めると、上顎洞粘膜静注40分後は平均61.2% (最大116.7%、最小22.6%) 及び鼻汁は静注直後0.4% (0.18%、0.06%) また60分後9.2% (11.0%、7.6%) であった。

セフゾナム 1g 点滴静注時の鼻腔分泌物及び血清中濃度をまとめた (表2及び図3)。

CZON 1.0g 点滴静注時 血清及び鼻腔分泌物濃度 (手術後2日目)

症 例	血 清 (µg/ml)		鼻 腔 分 泌 物 (µg/ml)	
	0 min	60 min	0 min	60 min
1	58.4	4.54	1.55	5.37
5	160.0	12.4	2.79	7.10
6	116.0	16.3	4.81	2.62
7	65.3	9.88	0.68	0.97
10	110.0	9.77	3.30	0.27
11	70.2	13.9		0.72
12	45.5		2.09	1.80
13	66.8	11.0	1.16	1.17
14	65.9	12.1	1.45	1.52
15	64.0	4.07	0.48	1.12
Mean ± S.D.	82.2 ± 35.2	10.4 ± 4.0	2.03 ± 1.39	2.27 ± 2.22

表2 セフゾナム 1.0g 点滴静注時の血清及び鼻腔分泌物濃度 (手術後2日目)

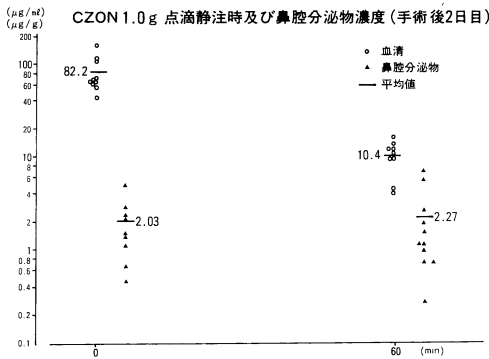


図3 セフゾナム 1.0g 点滴静注時の血清及び鼻腔分泌物濃度 (手術後2日目)

鼻腔分泌物は点滴静注直後 2.03 ± 1.39 µg/ml また 60 分後 2.27 ± 2.22 µg/ml 及び血清は点滴静注直後 82.2 ± 35.2 µg/ml また 60 分後 10.4 ± 4.0 µg/ml であった。移行率を求めると点滴静注直後平均 2.4 % また 60 分後 28.9 % であった。

1987 年 7 月より 1988 年 6 月まで 1 年間の中鼻道由来鼻副鼻腔炎検出菌をまとめた (表 3)。

114 例より 183 株を検出した。*H. influenzae* 58 株 (31.7 %)、*S. pneumoniae* 39 株 (14.8 %)、*B. catarrhalis* 27 株 (14.8 %)、*S. aureus* 27 株 (14.8 %) の順であった。全例ではな

鼻副鼻腔炎検出菌及び MIC80

検 出 菌	株 数	MIC80 (µg/ml)
<i>S. aureus</i>	27 (14.8%)	1.56
Coagulase (-) <i>staphylococcus</i>	15 (8.2)	3.13
<i>S. pneumoniae</i>	39 (21.3)	≤ 0.1
<i>S. pyogenes</i>	6 (3.3)	≤ 0.1
<i>H. influenzae</i>	58 (31.7)	≤ 0.1
<i>B. catarrhalis</i>	27 (14.8)	0.78
<i>Klebsiella sp.</i>	2 (1.1)	0.2
<i>Enterobacter sp.</i>	3 (1.6)	25
<i>P. mirabilis</i>	1 (0.5)	≤ 0.1
<i>Morganella morganii</i>	1 (0.5)	≤ 0.1
<i>P. aeruginosa</i>	4 (2.2)	100
計	183	

(長門総合病院, 1987.7~1988.6) (Chemotherapy, 1986)

表3 鼻副鼻腔炎検出菌及び MIC80

いが 3 濃度ディスク法によるセフゾナムの感受性について検討した。(++) 以上を感性有りとすると結果は以下の通り。*S. aureus* は 88.5 %、また *P. aeruginosa* は 25.0 % でありこれ以外は全て 100 % であった。このため表では組織濃度と比較検討のため報告¹⁾ などより MIC80 を併記した。

4. 考 察

鼻科領域感染症そして手術後の二次感染に対しセフゾナムは有効性が期待される。しかしこの基礎的検討として、上顎洞粘膜への移行については検討した報告²⁾³⁾があるが鼻汁あるいは手術後の鼻腔分泌物への移行について検討した報告はない。そこで今回は、手術前の鼻汁及び手術時の上顎洞粘膜とともに手術後の鼻腔分泌物への移行について検討した。

腹部手術後の抗生物質の腹腔内滲出液移行を検討した報告⁴⁾では手術 2 日目が安定とされており、今回は手術後 2 日目の鼻腔分泌物への移行について検討した。なお手術後は点滴静注が多用されると判断し、手術前及び手術時はセフゾナム 1g 静注としたが、手術後はセフゾナム 1g 点滴静注とした。結果は前述の通りである。また鼻副鼻腔炎検出菌は *H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis* 及び *S. aureus* の順であった。各検出菌の MIC80 は表 3 の通りである。今回検出していないが *B. fragilis* の MIC80 は 6.25 µg/ml である。

セフゾナム 1g 静注時の上顎洞粘膜、鼻汁及び血清の各濃度を表示した図2にさらに各検出菌の MIC80 値を併記した (図4)。

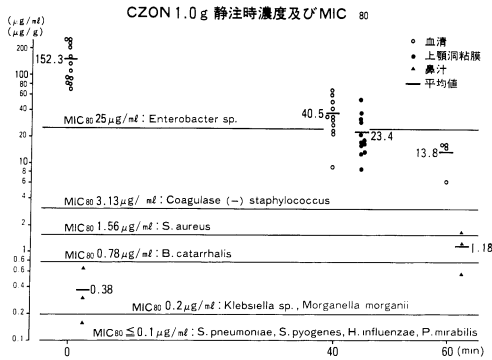


図4 セフゾナム 1.0g 静注時各組織濃度及び鼻副鼻腔炎検出菌の各 MIC80

セフゾナム 1g 静注時の鼻汁移行率は平均 2.8% (最大 9.2%、最小 0.2%) でありセフゾナム系抗生物質として十分な移行率と判断する。また血清 (静注直後、40 分後及び 60 分後) 及び上顎洞粘膜 (40 分後) のセフゾナム濃度は *P. aeruginosa* (2.2%) 及び *Morganella morganii* (0.5%) を除く 97.8% の細菌の MIC80 以上である。また鼻汁中濃度 (静注 60 分後) は 74.3% の細菌の MIC80 以上であり、通常の使用では十分満足できるものとする。ただし鼻汁中濃度を考慮すると、症例によってはセフゾナム投与量または投与方法の検討が必要と考える。

セフゾナム 1g 点滴静注時の鼻腔分泌物及び血清の各濃度を表示した図3にさらに各細菌の MIC80 値を併記した (図5)。血清 (点滴静注直後及び 60 分後) のセフゾナム濃度は *P. aeruginosa* (2.2%) 及び *Morganella morganii* (0.5%) を除く 97.8% の細菌の MIC80 以上である。また鼻腔分泌物 (点滴静注直後及び 60 分後) は *P. aeruginosa* (2.2%)、*Morganella morganii* (0.5%) 及び *Coagulase (-) staphylococcus* (8.2%) を除く 89.1% の細菌の MIC80 以上であり、

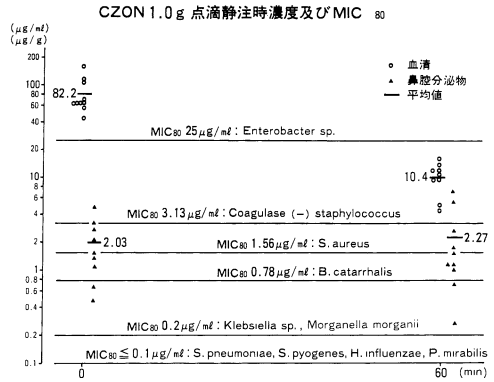


図5 セフゾナム 1.0g 点滴静注時各組織濃度及び鼻副鼻腔炎検出菌の各 MIC80

通常の使用では十分満足できるものとする。実際、セフゾナム 1g を使用したこの 15 症例では手術後二次感染は認めなかった。セフゾナム 1g 点滴静注時、点滴静注直後及び 60 分後の鼻腔分泌物濃度がほとんど変化しなかったことは投与方法などの検討を要するが、セフゾナムは鼻科領域感染症に対し有効と判断した。

5. ま と め

1. セフゾナムの鼻科領域組織移行及び鼻副鼻腔炎検出菌について検討した。
2. 上顎洞粘膜濃度 (1g 静注、40 分後) は平均 23.4 µg/ml 及び鼻汁中濃度は (1g 静注、60 分後) は 9.2 µg/ml であった。
3. 鼻腔分泌物濃度 (1g 点滴静注、手術 2 日後) は平均 2.27 µg/ml であった。
4. セフゾナム 1g 静注及び点滴静注及び点滴静注時組織濃度は主要検出菌の MIC80 以上である。
5. セフゾナムは鼻科領域感染症に有効と判断した。

6. 文 献

- 1) 岡田 淳、他：L-105 の細菌学的評価、Chemotherapy 34 (S-3) : 57-63、1986
- 2) 藤巻 豊、他：L-105 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性の基礎的、臨床的研究、

Chemotherapy 34 (S-3) : 707-712、1986
3) 森 慶人、他 : 耳鼻咽喉科領域における L-105 の基礎的ならびに臨床的検討、Chemo-

therapy 34 (S-3) : 713-720、1986
4) 相川直樹、他 : 腹部手術後腹腔内浸出液、
化学療法の領域 3 (6) : 831-836、1987

質 疑 応 答

質問 内藤雅夫 (保衛大)
薬剤投与方法として静注と点滴静注とどちら
が粘膜移行が良いでしょうか。

返答 日吉正明 (山口県厚生連 長門総合
病院)

CZON1g 静注及び点滴静注の直接の比較は
行っていない。