

THE DISTRIBUTION OF IMPENEM INTO MASTOIDAL MUCOSA, ETHMOIDAL MUCOSA AND TONSIL IN MAN

Haruo Ito, Shunkichi Baba, Takehiro Kobayashi,
Shinji Kato, and Tetsuya Kasashima

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School

We measured the concentration of Imipenem, a member of the β -lactam antibiotic, in plasma and tissue (mastoidal mucosa, ethmoidal mucosa and tonsil) in 6 patients with chronic otitis media, 12 patients with chronic sinusitis, 8 patients with chronic tonsillitis, and 3 patients

with tonsillar focal infection.

After administration of 500mg of the drug, the transition rate was calculated as 11.3% in mastoidal mucosa (n=6), 10.9% in ethmoidal mucosa (n=12) and 8.8% in tonsil (n=11).

Imipenemの耳鼻咽喉科領域組織移行について

伊藤 晴夫 馬場 駿吉 小林 武弘
加藤 眞二 笠島 哲也

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

<はじめに>

耳鼻咽喉科感染症のうち、中耳炎、副鼻腔炎および扁桃炎は頻度の多い疾患である。それらの細菌感染症に対して抗生物質を使用することが多い。抗生物質を選択する場合、抗菌スペクトルや感受性テストのみでなく、体内動態として、対象臓器への薬物移行性も知っておくと有用である。

Imipenem/Cilastatin sodium (商品名チエナム)は、 β -ラクタム系抗生物質であり、グラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対し強い抗菌力を示し、細菌の β -ラクタマーゼに対してきわめて安定である。

今回我々は、抗菌力を持つImipenemの乳突洞粘膜、篩骨洞粘膜、扁桃及び血漿中濃度

を測定し、若干の知見を得たので報告する。

<対象と方法>

対象症例は、昭和63年4月から昭和63年11月までの間に、名古屋市立大学耳鼻咽喉科にて手術を受けた、慢性中耳炎3例、真珠性中耳炎3例、慢性副鼻腔炎12例、慢性扁桃炎8例、扁桃病巣感染症3例であり、年齢は10才から67才までである。

方法は、鼓室形成術、鼻内篩骨洞手術、口蓋扁桃摘出術施行患者に、チエナム0.5gを生理食塩水100mlに加えて30分間で点滴静注し、それぞれ適時、組織を採取した。同時に採血を行い、4000rpm 5分間にて遠心分離して血漿とした。血液をよくふき取った組織片および血漿に安定化剤として1 M.EMS緩衝液を

検体量によって4~50倍量加え、ただちに-80°Cに凍結し濃度を bioassay 法にて測定した。すなわち、*B.subtilis* ATCC12432を検定菌、Brain Heart Infusion 寒天倍地を測定用倍地としたペーパーディスク法にて施行した。

＜結 果＞

その成績を組織別に示した。(Table 1~3) 乳突洞粘膜への移行濃度は、最小1.82

Table 1. Plasma and Mastoidal mucosa concentration of Imipenem 500mg

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Time (min.)	Plasma (μg/ml)	Mastoid (μg/g)	Mastoid Plasma (%) x100
1	10	M	28	0	85.5	12.3	14.4
2	26	M	58	0	55.0	10.5	19.1
3	59	M	66	20	89.7	4.63	5.2
4	56	F	50	80	35.3	4.91	13.9
5	43	M	58	70	18.3	1.82	10.0
6	62	F	54	50	48.8	2.68	5.5
average							11.3

Table 2. Plasma and Ethmoidal mucosa concentration of Imipenem 500mg

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Time (min.)	Plasma (μg/ml)	Ethmoid (μg/g)	Ethmoid Plasma (%) x100
1	30	F	59	50	67.2	8.97	13.4
2	47	M	61	40	41.8	13.3	31.8
3	58	F	43	35	52.9	3.59	6.8
4	54	M	72	0	49.3	3.39	6.9
5	54	F	48	0	68.3	7.27	10.6
6	47	F	49	10	65.5	2.54	3.9
7	67	M	63	10	69.2	14.5	20.9
8	55	F	54	35	79.0	6.21	7.9
9	59	M	55	10	69.4	6.12	8.8
10	74	F	51	15	85.4	4.29	5.0
11	50	F	50	5	71.5	7.67	10.7
12	66	F	59	15	70.3	3.03	4.3
average							10.9

Table 3. Plasma and Tonsil concentration of Imipenem 500mg

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Time (min.)	Plasma (μg/ml)	Tonsil (μg/g)	Tonsil Plasma (%) x100
1	32	F	50	40	42.4	1.91	4.5
2	30	F	43	60	36.7	4.15	11.3
3	38	M	67	30	23.4	1.96	8.4
4*	37	M	66	30	30.8	2.86	9.3
5*	29	F	48	30	43.4	5.23	12.1
6	16	F	46	20	44.3	4.90	11.1
7	9	M	34	19	92.3	8.24	8.9
8*	18	F	53	20	45.6	4.46	9.8
9	13	M	34	27	16.9	0.93	5.5
10	23	F	45	30	50.7	3.11	6.1
11	23	F	49	30	44.8	4.33	9.7
average							8.8

* Focal infection

μg/g から最高12.3 μg/g であり、血漿に対する移行率は5.2%から19.1%、6例の平均で11.3%であった。

篩骨洞粘膜への移行濃度は2.54 μg/g から14.5 μg/g、血漿に対する移行率は3.9%から31.8%、12例の平均で10.9%であった。

口蓋扁桃への移行濃度は0.93 μg/g から8.24 μg/g、血漿に対する移行率は4.5%から12.1%、11例の平均で8.75%であった。

すなわち、組織別移行率は良好な順に乳突洞粘膜、篩骨洞粘膜、口蓋扁桃であった。年齢及び性別による差は特にみられなかった。

次に、組織内濃度と疾患別に予想される起炎菌に対するMICを比較した。(Figure 1, 2, 3,)

Figure 1

Fig. 1 Plasma and Mastoidal Mucosa Concentration of Imipenem 500mg

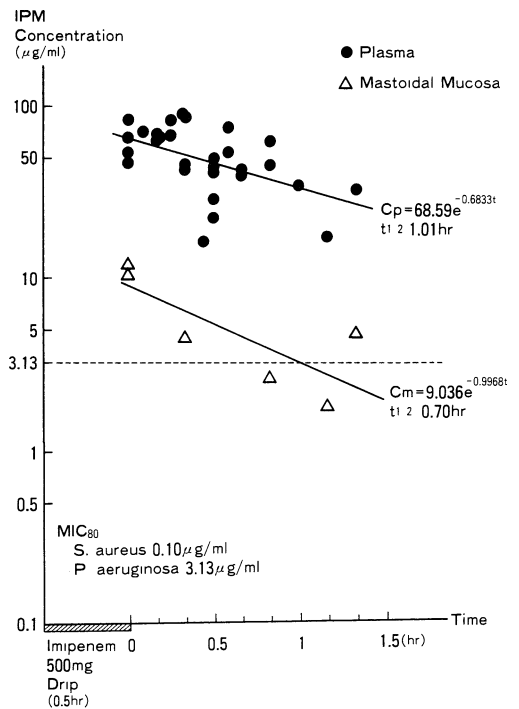
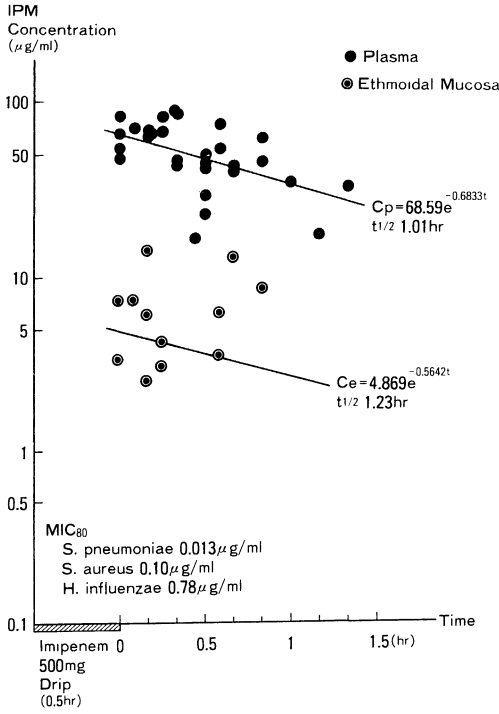


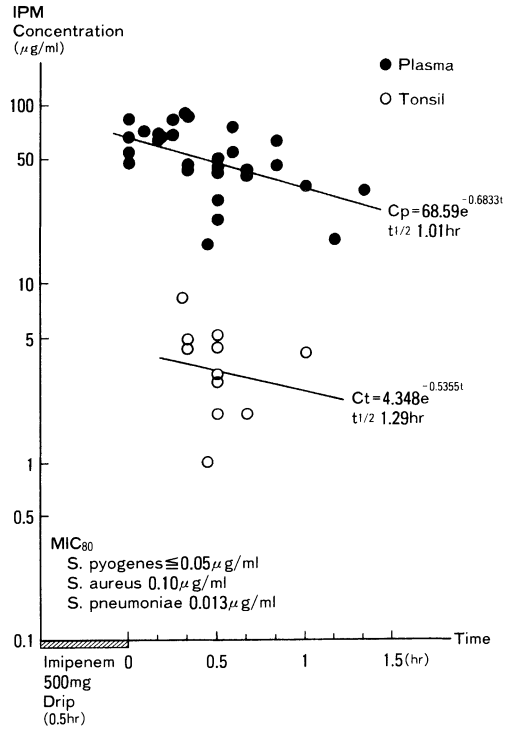
Fig. 2
Plasma and Ethmoidal Mucosa Concentration of Imipenem 500mg



血漿および組織内濃度を縦軸に対数値で、横軸に Imipenem 投与終了時から検体採取時間を示し、採取時間別の濃度をプロットし薬動力学的にそれぞれの回帰曲線を求めた⁵⁾。血漿の回帰曲線はすべてをトータルして $C_p = 68.59e^{-0.6833t}$ $t_{1/2} 1.01hr.$ と計算された。乳突洞粘膜の場合、回帰式は $C_m = 9.036e^{-0.9468t}$ $t_{1/2} 0.70hr.$ である。中耳炎の主要起炎菌は *S.aureus*、*P.aeruginosa* であり¹⁾、各々の臨床分離株の MIC_{80} は 0.10、3.13 である。中耳組織内濃度は *P.aeruginosa* の MIC_{80} 値を、Imipenem 500mg 投与後 1 時間程度は上回ることが予想される。

篩骨洞粘膜の場合、回帰式は、 $C_e = 4.869e^{-0.5642t}$ $t_{1/2} 1.23hr.$ である。副鼻腔炎の主要起炎菌は、*S.pneumoniae*、*H.influenzae*、*S.aureus* であり¹⁾、各々の臨床分離株の MIC_{80} 値は 0.013、0.78、0.10 であり、篩骨洞粘

Fig. 3
Plasma and Tonsil Concentration of Imipenem 500mg



膜濃度は充分それらを上回っている。

口蓋扁桃の場合、回帰式は、 $C_t = 4.348e^{-0.5355t}$ $t_{1/2} 1.29hr.$ である。扁桃炎の主要起炎菌は、*S.pyogenes*、*S.aureus*、嫌気性菌などであるが¹⁾、うち MIC_{80} 値が高値であるのは臨床分離株の *S.aureus* の 0.10 であり、扁桃内濃度は充分それらを上回っていることがわかる。

＜考 察＞

IPM/CP は、耳鼻科領域感染症に対して、極めて有用な薬剤であることが知られている⁴⁾。

今回我々は、Imipenem 投与後の耳鼻咽喉科領域組織内濃度と血漿に対する移行率について時間的推移を含めての関係について検討した。1 剤で中耳、副鼻腔、扁桃への移行を検討したものはまだ少なく、CEZ について三好らは、組織移行性は、副鼻腔＞扁桃と報

告しており、CMZについて、藤本らは、中耳>副鼻腔>扁桃と報告しており、我々と同様であった²⁾³⁾。しかし、実際の投与の有効率は組織移行の一番悪い扁桃炎が最もよいことが知られており、炎症の治癒は抗菌剤の組織移行だけではおしはかれないことがわかる。なおこの Imipenem は力価の経時変化が早く、-80℃凍結までの処理を直ちにすばやく行うことが大切である。

しかし、このように優れた薬は乱用による耐性菌の出現が心配であり、実地使用に際しては、あくまでセカンドチョイスとしておくべきで、切り札としておくことが肝要であろう。

＜ま と め＞

1. Imipenem 500mg 30分点滴時の組織移行性を乳突洞粘膜6例、篩骨洞粘膜12例、口蓋扁桃11例について検討した。
2. 血漿に対する組織移行率は、乳突洞粘膜(平均11.3%)>篩骨洞粘膜(平均10.9%)>口蓋扁桃(平均8.8%)の順であった。

3. 組織内濃度は予想された起炎菌のMIC値を充分カバーした。

＜文 献＞

- 1) 馬場駿吉：上気道細菌感染の成立機序とその臨床 第89回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告
- 2) 藤本政明：Cefmetazoleの耳鼻咽喉科領域組織（鼓室及び乳突洞粘膜、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・第21巻、第10号15～20
- 3) 三好豊三、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) 鈴木賢二、他：耳鼻咽喉科領域における Imipenem, Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的ならびに臨床的検討 CHEMOTHERAPY VOL.33 S-4 1109-1116 VOL.L985.
- 5) 佐々木二郎：抗菌性物質のモニタリングと臨床応用 歯薬療法 5 : 181, 1986.

質 疑 応 答

質問 松永 亨(阪大)

扁桃への組織移行が篩骨洞、中耳粘膜のそれより低い理由について

質問 仙波哲雄(武田総合病院)

本薬剤は溶解した場合に力価の低下が著しいが、直前に溶解して使用したものと比べてよいか。60分点滴で検討した例があるか。

応答 伊藤晴夫(名市大)

- ① 薬物の組織親和性の差であろうが、どうしてかはよく検討していない。
- ② 炎症がなくとも、動物実験同様に、中耳粘膜>副鼻腔粘膜>扁桃の順に移行率がよいと思われる。

応答 伊藤晴夫(名市大)

- ① 直前に溶解して使用した。また、その後の処理も早く、また、低温にして施行した。
- ② 60分点滴のデータはとっていない。