

THE CONCENTRATION OF AZTREONAM IN MUCOUS MEMBRANE OF MAXILLARY SINUS IN MAN

Michiko Ikeda, Mamoru Otuka, Tadahiko Ino
Ai Ona, Kikuko Waki

Department of Otorhinolaryngology, The Second
National Tokyo Hospital

We measured the concentration of Aztreonam (AZT) in serum and mucous membrane of maxillary sinus by bioassay in 16 patients (18 sinuses) with chronic sinusitis. We took blood and membrane at operation 60 min., 120min., 180min. and 240min. after i. v (one shot) injection of AZT 1g.

The mean concentration of AZT in muc-

ous membrane of maxillary sinus were as follows; $9.1 \pm 1.9 \mu\text{g/g}$ (60min.), $11.1 \pm 3.8 \mu\text{g/g}$ (120min.), $9.2 \pm 3.4 \mu\text{g/g}$ (180min.) and $1.8 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$ (240min.). There was peak at 120min. It was over MIC₉₀ of AZT to G-negative strains.

It was considered from the above results that AZT is useful drug in sinusitis.

Aztreonam (AZT) の上顎洞粘膜への移行について

池田 美智子 大塚 護 猪 忠彦
小名 愛 脇 幾久子

国立東京第二病院耳鼻咽喉科

はじめに

Aztreonam (以下AZTと略す)は、世界初の全合成によるモノバクタム系抗生剤で、選択的にグラム陰性菌に作用し、強い殺菌力を有すると言われている。

その適応症の一つに、副鼻腔炎があるが、今回我々は、AZTの慢性副鼻腔炎患者の血清及び上顎洞粘膜内濃度を測定し、その組織移行性より、当薬剤の有効性を検討した。

対象及び方法

対象は、昭和63年11月より平成元年10月迄に、手術の目的で当科に入院した慢性副鼻腔

炎患者16例18側。男13例、女3例。年齢は16才より62才、平均38才。体重は49kgより103kg、平均65.8kgだった。

方法は、手術の当日、AZT 1gと生食水20mlの溶解液を約5分間かけて静注し、1時間後に血液及び上顎洞粘膜を採取。2時間、3時間、4時間後は上顎洞粘膜のみを採取した。血液は遠沈により血清に分離し、上顎洞粘膜は生食水にて洗浄して、直ちに-20℃に凍結保存、積水クリニカルボラトリーに輸送し、カップ法による生物学的検査法にて濃度を測定した。

カップ法による生物学的検査法

検定菌: E. coli ATCC27166

検定倍地: ペプトン0.6%, 酵母エキス0.3%, 肉エキス0.15%, ブドウ糖0.1%, 寒天1.5%, pH6.5~6.6

- 1) 直径10cmガラスシャーレに滅菌後55°Cの水浴中で恒温に保った培地20mlを注入し、水平上で固化
- 2) 検定菌1%を接種し、48°Cで保温した培地4mlを重層し、水平上で固化
- 3) 寒天平板上にステンレス鋼製カップ(内径6mm, 外径8mm, 高さ10mm)を立て、その中に検液(血清, 上顎洞粘膜抽出液)200ulを注入
- 4) 35°C, 16~20時間培養
- 5) 生じた菌発育阻止円の直径を計測し, A-ZT標準希釈系列より作られた検量線から, 検液中の濃度を読みとる.

結 果

1時間後は, 6例8側に行い, 平均血清中濃度 $48.8 \pm 11.0 \mu\text{g/ml}$, 上顎洞粘膜内濃度 $9.1 \pm 1.9 \mu\text{g/g}$, 移行率 $18.3 \pm 8.4\%$. 2時間, 3時間, 4時間後の平均上顎洞粘膜内濃度は, 各々4例, 4例, 2例に行い, 11.1 ± 3.8 , 9.2 ± 3.4 , $1.8 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$ だった (Table 1, 2). 1時間~4時間後の上顎洞粘膜内濃度を比較すると, 2時間後にピークを認めた.

Case No.	Age	Sex	B. W. (kg)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Maxillary Sinus ($\mu\text{g/g}$)	Maxillary Sinus serum (%) $\times 100$
1	31	M	67	61.9	4.5	7.3
2	21	M	71	42.1	7.6	18.0
3	53	M	60	58.6	11.8	20.1
4	29	M	103	36.7	9.1	24.6
4	29	M	103	54.4	11.8	21.6
5	55	F	54	60.2	19.7	32.7
6	51	M	75	39.2	3.9	9.8
6	51	M	75	37.5	4.5	11.9
mean				48.8 ± 11.0	9.1 ± 1.9	18.3 ± 8.4

Table 1 The concentration of Aztreonam (AZT) in serum and mucous membrane of maxillary sinus and its transfer rate 60min. after intravenous injection of AZT 1g

120min. (mean 11.1 ± 3.8)

Case No.	Age	Sex	B. W. (kg)	Maxillary sinus ($\mu\text{g/g}$)
7	32	M	69	17.1
8	62	M	70	3.4
9	16	M	60	5.5
10	39	F	53	18.2

180min. (mean 9.2 ± 3.4)

Case No.	Age	Sex	B. W. (kg)	Maxillary sinus ($\mu\text{g/g}$)
11	55	M	61	19.2
12	39	M	72	4.4
13	24	F	50	6.8
14	30	M	49	6.4

240min. (mean 1.8 ± 0.7)

Case No.	Age	Sex	B. W. (kg)	Maxillary sinus ($\mu\text{g/g}$)
15	51	M	69	2.4
16	22	M	67	1.0

Table 2 The concentration of AZT in mucous membrane of maxillary sinus 120min., 180min., and 240min. after intravenous injection of AZT 1g

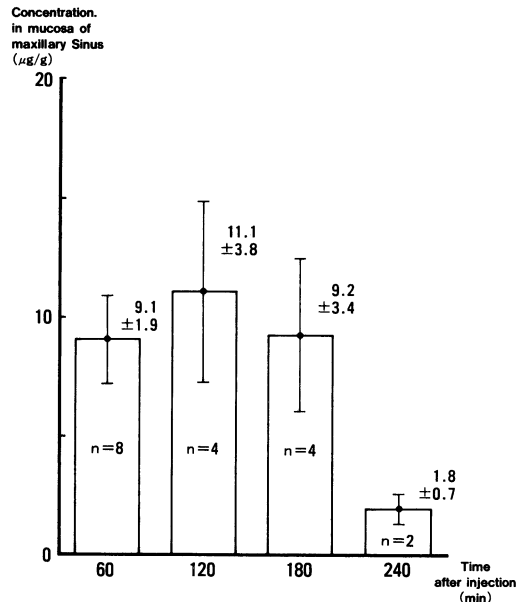


Fig 1 The concentration of Aztreonam (AZT) in mucous membrane of maxillary sinus 60min., 120min., 180min., and 240min. after intravenous injection of AZT 1g

AZTの血清中半減期は、1.85時間である。よってその頃に組織では最高濃度に達していることになる。(Fig.1)。

上顎洞粘膜内濃度と病変との関係を検討した。病変の程度は、鼻内所見、上顎洞の手術時所見より軽度、中等度、高度に分類した。1時間後の平均は、軽度は2症例で上顎洞粘膜内濃度4.5 μ g/g、移行率9.6%、中等度は3症例で6.8 μ g/g、17.5%、高度は3症例で14.4 μ g/g、24.9%であった。病変が高度になる程高値を示す傾向がみられた。これは、炎症による血管の増生及び透過性の亢進等を反映しているものと思われる (Table 3)。

Pathologic change	Case (n)	Serum (μ g/ml)	Maxillary Sinus (μ g/g)	Transfer rate (%)
Mild	2	49.7	4.5	9.6
Moderate	3	39.3	6.8	17.5
Severe	3	57.7	14.4	24.9

3 groups divided by degree of pathologic changes

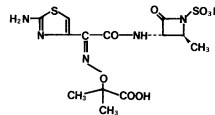
	Nasal polyp	Secretion in Maxillary Sinus	pathologic change in mucous membrane of maxillary Sinus
Mild	-	-	+
Moderate	+	-	+
	-	+	+
Severe	+	+	+

Table 3 The relationship between the concentration of AZT 1g 60min. after i. v injection and the degree of pathologic change in mucous membrane of maxillary sinus

考 按

AZTは、 β -ラクタム系注射用抗生剤で、その構造式はFig 2の如くである。その基本骨格は単環で、ペニシリン系、セフェム系の2環と異なる。この構造的特性により、 β -ラクタマーゼ及びデヒドロペプチダーゼに安定で、生体内ではほとんど代謝されることなく高濃度に尿中に排泄され、副作用も少ないとされている。¹⁾²⁾

Chemical structure of AZT



Basic structure of β -Lactam antibiotics

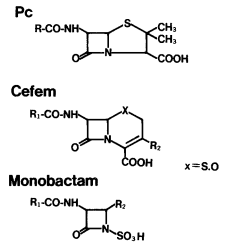


Fig 2 Chemical structure of AZT and the difference in their basic structure among AZT, Pc. and Cefem.

その抗菌スペクトルは、選択的にグラム陰性菌に作用し、Table 4の如く、他剤と比較しても強い殺菌力を有している。³⁾

isolated stains	AZT		CPZ		CTX		LMOX		CMZ	
	MIC ₁₀	MIC ₅₀	MIC ₁₀	MIC ₅₀	MIC ₁₀	MIC ₅₀	MIC ₁₀	MIC ₅₀	MIC ₁₀	MIC ₅₀
<i>Pseudomonas</i>	3.31	8.74	5.29	16.7	15.0	38.3	17.3	47.2	>100	>100
<i>Serratia</i>	0.18	0.81	4.60	45.3	0.53	3.10	1.53	11.0	22.4	>100
<i>Escherichia Coli</i>	≤ 0.1	≤ 0.1	0.19	1.33	≤ 0.1	≤ 0.1	0.11	0.28	0.63	1.25
<i>H. influenzae</i>	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	2.35	2.96
<i>Protus mirabilis</i> (Indol-negative)	≤ 0.1	≤ 0.1	0.65	1.27	≤ 0.1	0.1	0.13	0.22	1.98	4.31
<i>Proteus</i> (Indol-positive)	≤ 0.1	≤ 0.1	1.17	5.56	≤ 0.1	0.46	0.13	0.32	3.93	19.8
<i>Klebsella</i>	≤ 0.1	0.12	0.29	2.13	≤ 0.1	≤ 0.1	0.13	0.32	0.74	3.97
<i>Enterobacter</i>	0.17	10.8	1.04	21.3	0.47	22.1	0.39	8.38	>100	>100
<i>Citrobacter</i>	≤ 0.1	8.51	0.86	71.8	0.18	14.4	0.36	10.3	>100	>100

Table 4 MIC of AZT to G-negative strains isolated from the patients

一方副鼻腔炎の起炎菌について、沢山の報告がされており、検出率の順位の多少の違いはあるが、その主要なものとして、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*等が挙げられている。近年グラム陰性桿菌特に緑膿菌や変形菌の検出率増加が指摘されている。^{4)~13)}馬場等¹⁴⁾の報告によれば、副鼻腔炎患者からの分離菌は、グラム陽性菌15株、グラム陰性菌17株、嫌気性菌1株で、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*が高頻度に分離されている (Table 5)。それらグラム陰性菌17株のAZTに対する感受性分布は、CMX, CPZ, LMOXより優れている (Fig. 3)。

中でも検出率の一番高いH.influenzaeでは、MICのピークは0.025 μg/mlにあり、全株が、0.1 μg/ml以下に分布している (Fig. 4)。

Isolated strains		n	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Positive	<i>S. aureus</i>	7													7
	<i>S. epidermidis</i>	5													5
	<i>S. anginosus</i>	1													1
	<i>S. sunguis</i>	1												1	1
	<i>Corynebacterium sp</i>	1													1
	Total	15													1
Negative	<i>H. influenzae</i>	9	4	2	3										
	<i>P. aeruginosa</i>	1							1						
	<i>P. maltophilia</i>	1													1
	<i>P. morganii</i>	1	1												
	<i>E. coli</i>	1			1										
	<i>E. aerogenes</i>	1				1									
	<i>K. rhinoscleromatis</i>	1		1											
	<i>A. calcoaceticus</i>	1											1		
	<i>C. freundii</i>	1							1						
	Total	17	5	3	4	1			2					1	1
	Reference	<i>P. asaccharolyticus</i>	1											1	
Total		1											1		

Table 5 The distribution of MIC of AZT to pathogens isolated from patients with sinusitis

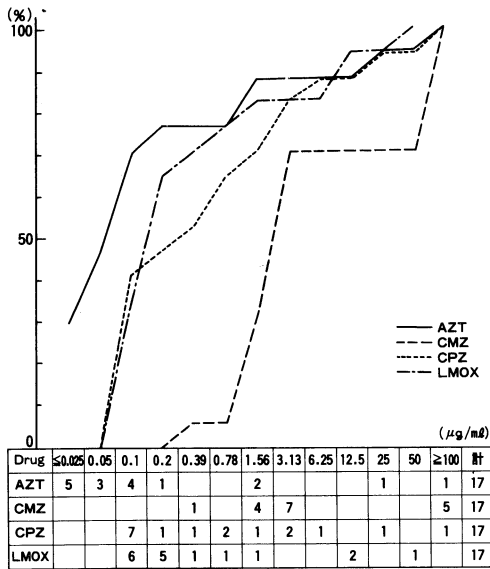


Fig. 3 Sensitivity distribution of 17 G-negative strains from the patient with sinusitis to AZT.

今回の我々の成績と、AZTのグラム陰性菌に対するMICを比較してみるとFig. 5の如くなる。上顎洞粘膜内濃度は、MICを越える濃度であった。

以上より、AZTは副鼻腔炎に対して有効な薬剤と思われる。

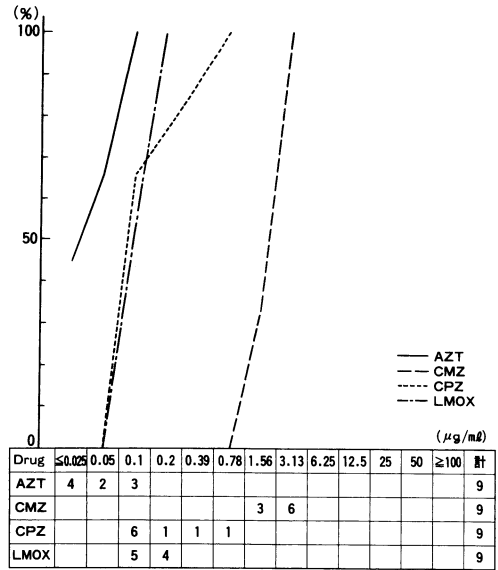


Fig. 4 Sensitivity distribution of H.influenzae to AZT.

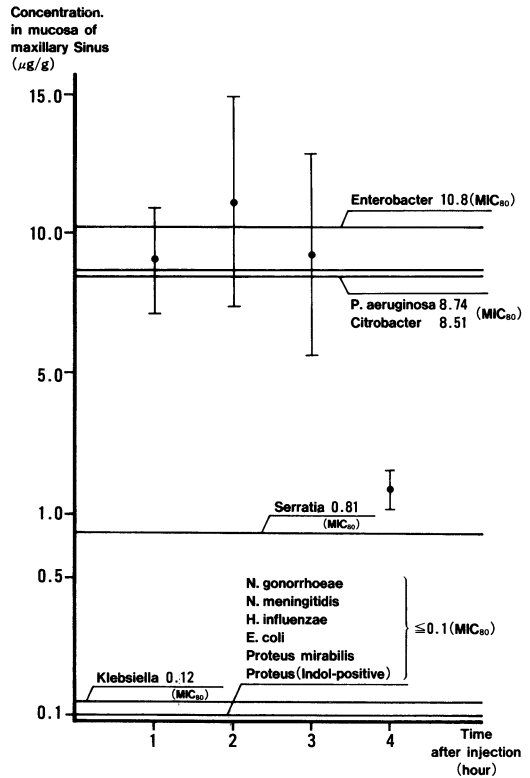


Fig. 5 The concentration of AZT in mucous membrane of maxillary sinus and its MIC₅₀ to G-negative strains.

ま と め

1. 慢性副鼻腔炎患者手術例(16例18側)に對して, AZT 1gをone shot静注し1時間, 2時間, 3時間, 4時間後の血清及び上顎洞粘膜内濃度を, 生物学的検査法(カップ法)により測定した
2. 上顎洞粘膜内濃度は, 1時間値 $9.1 \pm 1.9 \mu\text{g/g}$, 2時間値 $11.1 \pm 3.8 \mu\text{g/g}$, 3時間値 $9.2 \pm 3.4 \mu\text{g/g}$, 4時間値 $1.8 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$ で, 2時間後にピークを認めた.
3. 上顎洞粘膜内濃度と病変との関係は, 病変が高度になる程高く, その1時間値平均は, 病変の軽度 $4.5 \mu\text{g/g}$, 中等度 $6.8 \mu\text{g/g}$, 高度 $14.4 \mu\text{g/g}$ であった.
4. 副鼻腔炎の起炎菌は, *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*等の検出率が高い. 上顎洞内粘膜濃度はその*H.influenzae*, *P.aeruginosa*に対するAZTのMICを充分超える濃度であった.
従って, AZTは副鼻腔炎に対して有効な薬剤と思われる.

文 献

- 1) Sykes RB et al : Azthreonom (SQ26, 776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic Gramnegative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 21 : 85-92, 1982.
- 2) 第30回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Azthreonom (SQ26, 776), 東京 1983.
- 3) Mitsuyashi NAKASHIMA et al : Pharmacokinetics and Safety of Azthreonom in Healthy Japanese Volunteers. 臨床薬理 16 : 409-416, 1985.
- 4) 熊谷陽子 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誌 5 : 36-41, 1987.
- 5) 藤巻 豊 他 : 副鼻腔における検出菌の検討, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2 : 9-12, 1984.
- 6) 内藤雅夫 他 : 小児急性鼻副鼻腔炎における細菌学的検討, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 8 : 91-96, 1990.
- 7) 日吉正明 他 : セフゾナム (ZON) の上顎洞粘膜, 分泌物移行及び薬剤感受性成績の検討, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 7 : 77-85, 1989.
- 8) 関谷 透, 猪熊哲彦 : 中耳炎・副鼻腔炎, 臨床と研究 66 : 71-74, 1989.
- 9) 河村正三 : 耳鼻咽喉科領域, 臨床と薬物治療 11 : 104-108, 1988.
- 10) 杉田麟也 : 耳鼻咽喉科の感染症, 臨床と微生物 14 : 74-79, 1987.
- 11) 森本高弘 他 : 副鼻腔炎の細菌学的検討, 耳鼻臨床 78 : 増2 ; 1308-1314, 1985.
- 12) 馬場駿吉 : 耳鼻咽喉科領域, 診断と治療 74 : 74-79, 1986.
- 13) 伊藤博隆 : 耳鼻咽喉科領域感染症, 臨床成人病増刊号 : 275-279, 1987.
- 14) 馬場駿吉 他 : 副鼻腔炎に対するAztreonomの薬効評価, 耳鼻と臨床 32 : 93-112, 1986.

質 疑 応 答

質問 藤巻 豊 (市川市)

一般臨床において、*P.aeruginosa*のみが検出されたり、グラム陰性菌のみが上顎洞より検出される症例は多いとは感じていないが、モノバクタムの副鼻腔炎での使い方についてお教え下さい。

応答 池田美智子 (国立東京第二病院)

今回は臨床的検討及び細菌学的検査は行っていませんのでお答えできませんが、文献的には*P.aeruginosa*の検出率の高い報告はかなりあります。グラム陽性、グラム陰性共に抗菌力のある抗生剤を慢然と使用するよりはグラム陰性菌の疑われる症例には、本剤の様なグラム陰性に選択的に作用する殺菌力の強い薬剤を使用すべきと考えます。