

CLINICAL STUDY ON TISSUE CONCENTRATIONS OF CEFUZONAM (CZON) IN THE MUCOUS MEMBRANE OF MIDDLE EAR AND MAXILLARY SINUS, AND FAUCIAL TONSIL

Yoshihiro Tsuruta, Humiko Hata, Katsuari Yane, Noriko Kashiwagi, Nobuya Fujita, Yoshiyuki Kitaoku, Osamu Tanaka, Hiroshi Miyahara and Takashi Matsunaga

Nara Medical University

The concentrations of CZON was determined by HPLC in surgical patients with chronic medial otitis, sinusitis and tonsillitis. At the same time, venous blood was collected as controls. One gram of CZON was injected intravenously prior to surgery.

The time course of mean tissue CZON level was as follows: In the mucous membrane of middle ear, 3.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 15 minutes, 7.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 30 minutes and 2.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 1 hour (the tissue half time: 21.3 minutes). In the mucous membrane of maxillary sinus, 10.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 15 minutes, 12.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 30 minutes and 3.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 1 hour (the tissue half time: 22.9 minutes). In the tonsil, 13.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 15 minutes, 9.9

$\mu\text{g}/\text{g}$ at 30 minutes and 2.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 1 hour (the tissue half time: 13.6 minutes). The concentration were high in the mucous membrane of maxillary sinus and tonsil. but was low in the mucous membrane of middle ear. In the formers the transfer ratio reached its peak 15 to 30 minutes after administration, but in the latter reached 30 to 60 minutes after administration, The order of the transfer ratio at each region was above 25 presents.

The tissue concentrations exceed the MIC's of frequent isolates from these infections. CZON is considered to be highly useful drug in the treatment of these infections.

CZON (コスモシン) の中耳・上顎洞粘膜 および扁桃への組織移行性の検討

鶴田 至宏 畠 史子 家根 旦有 柏木 令子
藤田 信哉 北奥 恵之 田中 治 宮原 裕
松永 喬

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

(主任: 松永 喬教授)

はじめに

セフゾナムナトリウム、商品名コスモシン(以下CZON)は*S.aureus*に対してCEZとほぼ同等の抗菌力をもち、グラム陰性菌に対してもいわゆる第三世代セフェム剤と同等の抗菌力を示す新しいタイプのセフェム系抗生剤である。本剤の耳鼻咽喉科感染症に対する有効性の高さはこの幅広い抗菌スペクトルをもった本剤の特徴を示すものと思われる¹⁾²⁾。またメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対しても抗菌力を示すことが知られている。

今回本剤の耳鼻咽喉科疾患慢性病変での有用性を検討するために、中耳・上顎洞粘膜、口蓋扁桃の3部位での組織内濃度および経時的組織移行性を検討したので報告する。

対象

対象は慢性副鼻腔炎患者19例(男性14例, 女性5例, 年齢分布: 17~61歳, 平均38歳)慢性扁桃炎患者16例(男性12例, 女性4例, 年齢分布: 10歳~44歳, 平均19歳), 慢性中耳炎患者11例(男性2例, 女性9例, 年齢分布: 16~52歳, 平均35歳)である。いずれも手術時に中耳・上顎洞粘膜, 口蓋扁桃を摘出したもので病的組織である。

方法

CZON 1 gを生理食塩水20 mlに溶解して1~2分で静脈内投与し, 15分, 30分, 60分, 90分, 120分後のいずれかで経時的に手術検体を採取し, 滅菌生理食塩水で軽く洗浄後, 直ちに-20℃にて凍結し, 組織内濃度を高速液体クロマトグラフィー法(HPLC)で測定した。また全例で検体採取と同時に採血し, 血清中濃度を測定し, 投与に問題のないことを確認した。

なお扁桃では検体内の組織内Hb濃度を測定し, 混在する血液成分を患者血清中Hb濃度および血清中濃度で補正した組織内濃度も調べた。

結果

1. 組織内濃度および移行性

中耳粘膜におけるCZONの組織内濃度は投与後15分で $3.7 \mu\text{g/g}$, 30分で $7.2 \mu\text{g/g}$, 60分で $2.9 \mu\text{g/g}$ で, これらの値から得たシュミレーションカーブによる最高濃度は投与後26分で $5.9 \mu\text{g/g}$, 組織内半減期は21分であった(Fig 1)。図中にはCZONの MIC_{80} を付記した(Fig 2, 3も同様)。

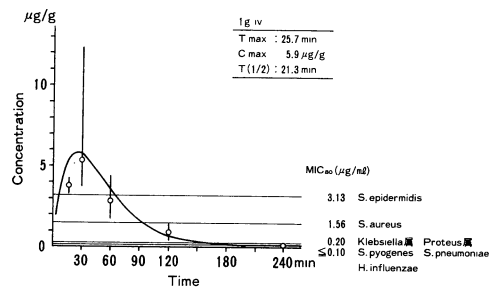


Fig 1 The time course of mean tissue CZON level in the mucous membrane of middle ear (n=11)

上顎洞粘膜におけるCZONの組織内濃度は投与後15分で $10.5 \mu\text{g/g}$, 30分で $12.3 \mu\text{g/g}$, 60分で $3.3 \mu\text{g/g}$ で, これら平均値から得たシュミレーションカーブによる最高濃度は投与後17分で $10.7 \mu\text{g/g}$, 組織内半減期は23分であった(Fig 2)。

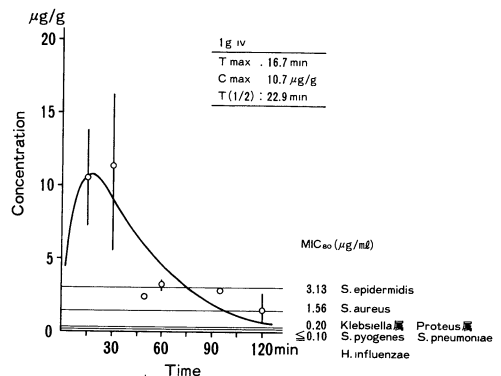


Fig 2 The time course of mean tissue CZON level in the mucous membrane of maxillary sinus (n=19)

口蓋扁桃におけるCZONの組織内濃度は投与後15分で13.0 $\mu\text{g/g}$, 30分で9.0 $\mu\text{g/g}$, 60分で2.0 $\mu\text{g/g}$ で, これら平均値から得たシュミレーションカーブによる最高濃度は投与後14分で13.1 $\mu\text{g/g}$, 組織内半減期は14分であった (Fig 3).

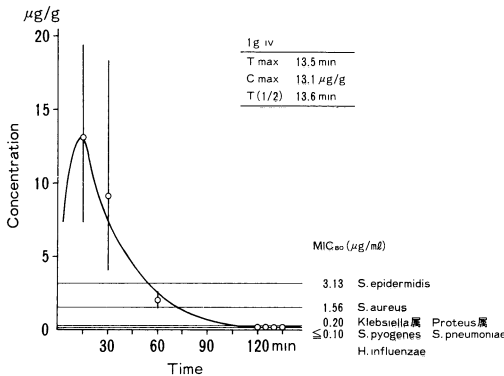


Fig 3 The time course of mean tissue CZON level in the faucial tonsil (n=16)

各々の平均組織内濃度と全例での血清中濃度の比で求めた組織移行性では, 中耳粘膜で投与後30分で高率となり, 60分で最高値25.7%となった. 上顎洞粘膜では投与後30分で最高値35.8%, さらに60分でも29.2%と高率を持続していた. 口蓋扁桃では30分で最高値26.2%となるものの, 投与後15分から30分が移行性が高率で, 60分ではすでに低下が認められた (Table 1).

	15min	30min	60min	120min
血清中濃度 (N=46)	52.0	34.4	11.3	8.7 ($\mu\text{g/ml}$)
中耳粘膜中濃度 (N=11)	3.7	7.2	2.9	0.8 ($\mu\text{g/g}$)
移行率	7.1	20.9	25.7	9.2 (%)
上顎洞粘膜中濃度 (N=19)	10.5	12.3	3.3	1.5 ($\mu\text{g/g}$)
移行率	20.2	35.8	29.2	17.2 (%)
口蓋扁桃中濃度 (N=16)	13.0	9.0	2.0	0.2 ($\mu\text{g/g}$)
移行率	25.0	26.2	17.7	2.5 (%)

Table 1 The transfer ratio of CZON

2. 組織内Hb濃度による組織内濃度の補正

口蓋扁桃で組織内Hb濃度による組織内濃度の補正ができた症例5例について実測値と補正値の差を検討した (Fig 4).

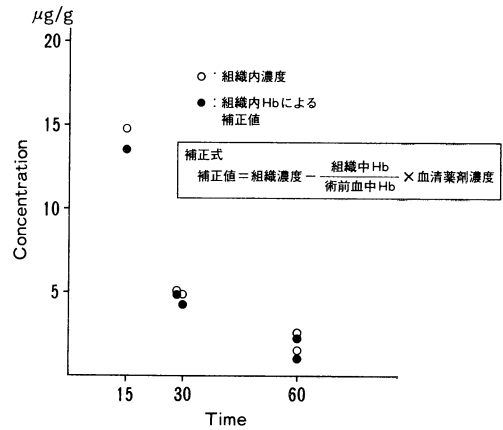


Fig 4 Connection for mixed serum Hb in the faucial tonsil (1g iv)

Fig 4の白丸が平均値, 黒丸が補正値で, 現実の組織内濃度はもとの実測値に比べ軽度低下していることが分かる. 両者の関係はおおよそ平行したもので, 低下は10%以下であった.

考 察

耳鼻咽喉科領域の抗菌薬組織移行性の検討では中耳・上顎洞粘膜, 口蓋扁桃を対象としたものは多いが, 同一薬剤でこの3部位を比較した報告は少ない. われわれの結果では中耳・上顎洞粘膜は投与後立ち上がりが遅く, 組織濃度の最高値は30分であった. 組織移行率では上顎洞粘膜は投与後30分に最高値となるが, 中耳粘膜はさらに遅く, 投与後60分であった. 一方扁桃は投与後15分で, 最高濃度, 最高組織移行率を示し, 血行が豊富なことと関係があると考えられる. しかし扁桃では組織内濃度の減少も早く120分後では検出限界の低値であった. これらの平均値から描いたシュミレーション曲線では組織移行は扁桃, 上顎洞粘膜, 中耳粘膜の順で, 早くピークに達し, かつ減少していくことが分かる.

われわれの報告した口蓋扁桃の組織内濃度は藤巻ら¹⁾, 森ら²⁾の報告した本剤の結果に比べて, より高濃度で, 上顎洞粘膜の最高濃

度とほぼ同程度であった。同一抗生剤による組織濃度の比較では上顎洞粘膜は扁桃よりも高濃度であるという報告³⁾⁻⁶⁾が多いようである。これらは投与後約30分の結果の比較であり、投与後30分の時点ではわれわれの結果も上顎洞粘膜は扁桃の約1.5倍を示していた。しかし扁桃では投与後15分という早期に最高濃度を認め、それとの比較では上顎洞粘膜とほぼ変わらない組織内濃度であった。また中耳粘膜での経時的組織移行を調べた報告は少ないが、上顎洞粘膜のおよそ2/3と報告されており⁷⁾⁸⁾、われわれの結果に近いものであった。中耳粘膜の組織内濃度は、今回測定した組織中では最も低く扁桃、上顎洞粘膜の約1/2であり、中耳病変でより長時間の持続的高移行率を得るためには消炎酵素製剤などの併用も考慮するのがよいと考えられた⁹⁾。

血中濃度と組織内濃度は、とくに炎症病巣では濃度がピークに達するのに時間差があり、組織内濃度がピークに達する時点では血中濃度を上回ることも多いといわれている¹⁰⁾。原因としては測定上の問題、組織のpHなどの炎症状態、薬剤毎による組織からの排出性の違いなどによると思われるが、たいてい投与後30分以上に認められており³⁾⁷⁾⁸⁾、血中濃度の低下にともない組織内濃度がそれを上回るようである。組織別では扁桃よりも上顎洞粘膜で両者の濃度比が逆転することが多く³⁾⁷⁾⁸⁾、われわれの結果のように組織内濃度が血中濃度の変化に比べて遷延する傾向が、こうした結果をもたらしている可能性がある。

検討した3部位いずれでもCZONは25%以上の良好な移行率を示し、1g投与による平均組織内濃度は本剤の抗菌力から判断すると十分な値が得られていた。今回の結果は、耳鼻咽喉科の代表的な感染症と考えられる慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎、慢性扁桃炎で検出される、*S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Peptostrepto-*

coccus sp., *Bacteroides fragilis*に対するCZONのMIC₉₀ (それぞれ1.56 μg/ml, 3.13 μg/ml, 0.10 μg/ml以下, 0.10 μg/ml以下, 0.10 μg/ml以下, 0.10 μg/ml, 3.13 μg/ml¹¹⁾)をいずれの部位でも上回っており、臨床的有効性が、組織移行性の上でも裏付けられたといえる。

今回扁桃組織5例で組織内Hb濃度による組織内濃度の補正を行ってみたところ、補正值はもとの平均値に比べ、約10%低下していることが分かった。手術時採取した検体を用いて組織内濃度を検討する場合には、組織内の血液成分や組織表面の付着血液の影響を完全には除外できない。とくに組織が塊状となるものでは10%程度過大評価していることを考慮しなければならないといえる。

まとめ

耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症として慢性副鼻腔炎、慢性扁桃炎、慢性中耳炎症例でCZONの組織移行を検討した。

1gr静注後、1時間以内に中耳粘膜で26%、上顎洞粘膜で36%、口蓋扁桃で26%の良好な移行性を示し、上顎洞・中耳粘膜では投与後30、60分で、口蓋扁桃では投与後15、30分で組織内濃度は高値であった。これらのことより慢性中耳炎、慢性扁桃炎、慢性副鼻腔炎の起炎菌となる連鎖球菌や黄ブ菌に対し強い抗菌力をもつ本剤の臨床的有効性が、組織移行性の上でも確認された。

文 献

- 1) 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*, 34:707-711, 1986.
- 2) 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, *Chemotherapy*, 34:713-719, 1986.
- 3) 石田 稔 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.

- 4) 守安靖廉 他：抗生剤の血中および鼻腔・副鼻腔粘膜組織内濃度に関する2, 3の知見, 耳鼻臨床, 66: 443-482, 1973.
- 5) 三好豊二 他：セファメジン点滴時の組織内濃度, 耳鼻臨床, 73: 1719-1727, 1980.
- 6) 太田耕造 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.
- 7) 馬場駿吉 他：化膿性中耳炎に対するCeftazidimeの基礎的・臨床的検討, 耳鼻, 35: 563-579, 1989.
- 8) 馬場駿吉 他：副鼻腔炎に対するCeftazidimeの基礎的・臨床的検討, 耳鼻, 35: 580-596, 1989.
- 9) 萩野 仁 他：耳鼻科領域感染症に対するCefbuperazone (CBPZ) の使用経験-基礎的・臨床的研究-, 耳鼻, 34:1071-1077, 1988.
- 10) 真下啓明：体内動態からみた投与方法, 臨床と研究, 59: 3190-3193, 1982.
- 11) 渡辺 彰 他：L-105の抗菌力および呼吸器感染症に関する臨床的検討. Chemotherapy, 34: 175-192, 1986. 他 Chemotherapy 34 CEFUZONAM論文特集号 (1986) を中心に集計

質 疑 応 答

質問 三宅浩郎 (東海大)
粘膜の炎症性反応の度合との関係はいかがでしたか.

応答 鶴田至宏 (奈良医大)
X線学的所見の程度で検討したが, 病変の重軽による差はなかった.