

CLINICAL STUDY ON TISSUE CONCENTRATION ACCORDING TO DOSE OF CEFIXIME (CFIX) IN THE FAUCIAL TONSIL

Yoshihiro Tsuruta¹⁾, Osamu Tanaka, Hiroshi Miyahara and Takashi Matsunaga²⁾

1) Yao municipal hospital

2) Nara Medical University

Thirty three infant patients under going tonsillectomy received CFIX orally in a dose to 5mg/kg or 10mg/kg. Plasma and tonsillar concentration of CFIX were assayed by a microbiological method. Concentration of CFIX in tonsil at a dose of 10mg/kg (0.52, 0.57, 0.50, and 0.49 $\mu\text{g/g}$: 180, 210, 240 and 270 minutes before the

surgery, respectively) was higher than that at a dose of 5mg/kg (0.31, 0.28, 0.31, and 0.33 $\mu\text{g/g}$) with statistical significance in any time ($p < 0.05$). Habitual angina, tonsillar hypertrophy and positive provocation test were factors to decline the effect of dose response.

Cefixime (CFIX) の扁桃組織移行に関する用量検討

鶴田 至宏¹⁾ 田中 治 宮原 裕 松永 喬²⁾

1) 八尾市立病院耳鼻咽喉科

2) 奈良県立医科大学耳鼻咽喉科

はじめに

Cefixime (商品名: セフspan, 以下 CFI X) はグラム陽性菌および陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, β -ラクタマーゼに対し, きわめて安定な経口用セフェム剤である. CFIX は耳鼻咽喉科領域では中耳炎, 副鼻腔炎に適応があり, すでに優れた臨床効果の報告がある. しかし経口抗生剤のため用量の違いによる組織濃度の差は過去検討がなく, 投与量は経験的に決定されているのが現状である. そこで今回, CFIX の用量の差による組織移行性を検討するため, 1日用量 (2回) 10mg/kg (以下10mg群) と

5 mg/kg (以下5 mg群) の2群で口蓋扁桃組織移行を比較検討したので報告する.

対 象

口蓋扁桃摘出術の小児患者33例を対象とした. 内訳は, 10mg群では男性8例, 女性8例の合計16例で, 平均年齢は5.9歳, 平均体重19.7kgであり, 5 mg群では男性10例, 女性7例の合計17例で, 平均年齢6.0歳, 平均体重21.7kgであった. 両群の選択は at random に行い, 二群に差はなく, また肝および腎機能に障害のある患者はなかった. 原則として両側口蓋扁桃を検体とし, 組織濃度を測定できたのべ63扁桃を解析対象とした (Table 1).

小児口蓋扁桃摘出患者33例

	10mg/kg	5mg/kg
対象患者	16例	17例
男性	8例	10例
女性	8例	7例
平均年齢	5.9歳	6.0歳
最年少	4歳	3歳
最年長	9歳	12歳
平均体重	19.7kg	21.7kg
対象扁桃	33検体	30検体

Table 1 Subjects

方 法

手術2日前より、10mg群はCFIX 1日2回10mg/kgを、5mg群は5mg/kgを内服投与し、術当日体重当たり5mgまたは2.5mgを内服後、180分、210分、240分、270分で検体を採取し、生理食塩水で検体を軽く洗浄後直ちに -20°C にて凍結し、検体菌 *Proteuse rettgeri* No.69を用いた薄層平板Cup法で組織濃度を測定し、両群を比較した。また検体採取と同時に採血し、血清濃度も測定比較した。さらに年齢、扁桃肥大度、習慣性炎症の有無、扁桃誘発試験の結果との関係で両群を検討した。

結 果

1) 血清濃度

内服後、180分、210分、240分、270分の血清濃度は10mg群で $3.8\mu\text{g/ml}$ 、 $3.6\mu\text{g/ml}$ 、 $2.7\mu\text{g/ml}$ 、 $2.7\mu\text{g/ml}$ 、5mg群で $2.9\mu\text{g/ml}$ 、 $2.3\mu\text{g/ml}$ 、 $2.7\mu\text{g/ml}$ 、 $2.6\mu\text{g/ml}$ で、5mgに比べ、10mg群では180分、210分有意 ($p<0.05$) に高値であったが、240分以上では両群に差は認められなかつ

た (Fig. 1).

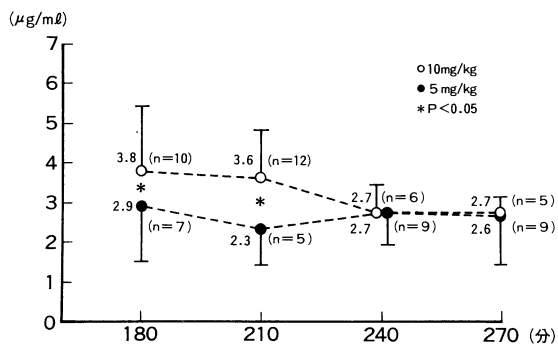


Fig 1 Plasma concentration of CFIX

2) 組織濃度および組織移行性

内服後、180分、210分、240分、270分の口蓋扁桃の組織濃度は10mg群で $0.52\mu\text{g/g}$ 、 $0.57\mu\text{g/g}$ 、 $0.50\mu\text{g/g}$ 、 $0.49\mu\text{g/g}$ 、5mg群で $0.31\mu\text{g/g}$ 、 $0.28\mu\text{g/g}$ 、 $0.31\mu\text{g/g}$ 、 $0.33\mu\text{g/g}$ といずれも10mg群で有意に高値であった ($p<0.05$)。また平均濃度は10mg群 $0.53\mu\text{g/g}$ 、5mg群 $0.31\mu\text{g/g}$ で両群に危険率1%の有意差を認めた (Fig. 2 a)。

各時間での組織/血清濃度比で示される移行率でも、やはり10mg群でいずれでも高値であり、全体の平均移行率では10mg群18%、5mg群13%と両群に危険率5%で有意差を認めた (Fig. 2 b)。

3) 各種背景因子の違いによる組織濃度、移行率

a) 年齢差

年齢差について5歳以下の幼児と6歳以上の学童で比較した。組織濃度は5歳以下では10mgで $0.44\mu\text{g/g}$ 、5mg群では $0.28\mu\text{g/g}$ 、6歳以上ではそれぞれ $0.6\mu\text{g/g}$ 、 $0.36\mu\text{g/g}$ と、年齢差によらず5mg群に比べ、10mg群で有意に高値であった ($p<0.01$)。同じ10mg群でも、6歳以上になると組織濃度の増加は5歳以下に比べて有意に高かった ($p<0.05$, Fig. 3 a)。

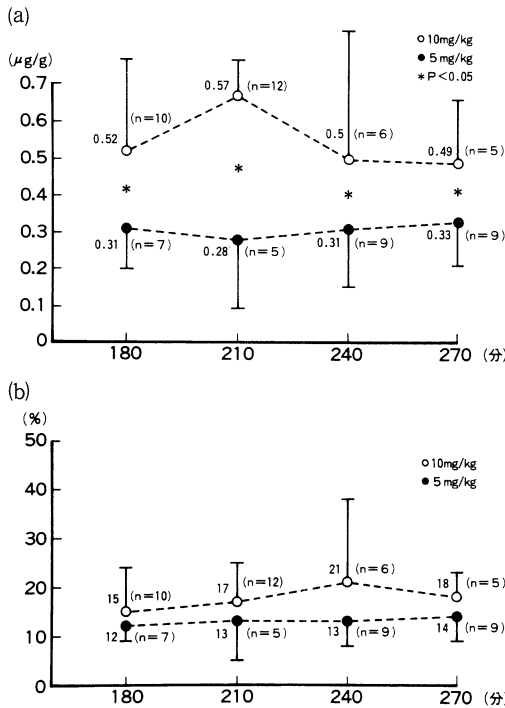


Fig 2 Tonsillar concentration (a) and transfer ratio (b) of CFIX

移行率でも5歳以下では10mg群で14%、5mg群では13%、6歳以上ではそれぞれ20%、13%で、6歳以上では両群の間に有意差を認めた ($p < 0.05$, Fig. 3 b).

b) 扁桃肥大度による差

扁桃肥大をMackenzie I, II度とIII度で組織濃度を比較してみると、I, II度では10mg群で $0.57 \mu\text{g/g}$ 、5mg群で $0.31 \mu\text{g/g}$ 、III度ではそれぞれ $0.46 \mu\text{g/g}$ 、 $0.31 \mu\text{g/g}$ と、肥大の程度によらず、10mg群では、5mg群に比べ有意に高濃度であった ($p < 0.01, 0.05$, Fig. 4 a).

移行率でもI, II度では10mg群で18%、5mgで13%、III度ではそれぞれ16%、13%と、10mg群では高移行率で、I, II度の症例では両群の間に有意差を認めた ($p < 0.05$, Fig. 4 b).

扁桃肥大がIII度の症例では、投与量を増やしても、I, II度の症例ほどには組

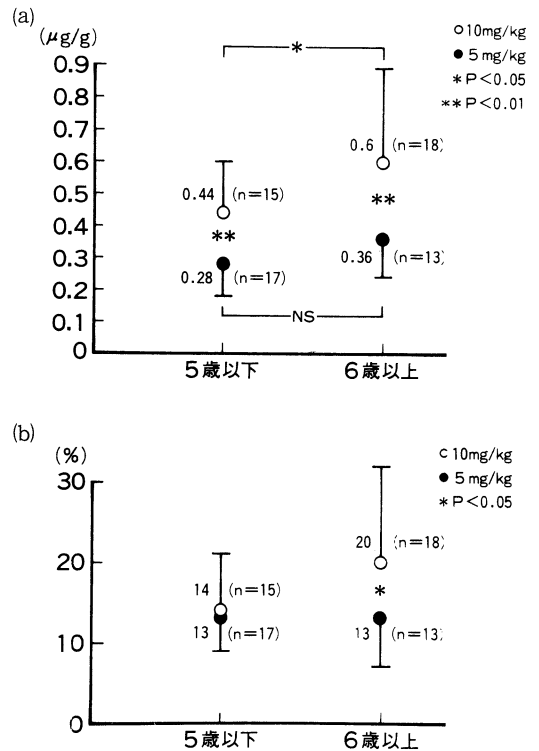


Fig 3 Tonsillar concentration (a) and transfer ratio (b) of CFIX according to age

織濃度・移行率は増加していなかった。

c) 習慣性扁桃炎の既往の有無

習慣性扁桃炎の既往のあるなしで組織濃度を比較してみると、既往なしでは10mg群で $0.55 \mu\text{g/g}$ 、5mg群で $0.28 \mu\text{g/g}$ 、既往ありではそれぞれ $0.52 \mu\text{g/g}$ 、 $0.33 \mu\text{g/g}$ と、既往の有無によらず、10mg群では、5mg群に比べ有意に高濃度であった ($p < 0.05, 0.01$, Fig. 5 a).

移行率では既往なしでは10mg群で19%、5mg群で13%、既往ありではそれぞれ17%、13%と、10mg群では移行率が高い傾向があった (Fig. 5 b).

習慣性扁桃炎患者では、投与量を増やしても、習慣性炎症の既往のない症例ほどには組織濃度・移行率は増加していなかった。

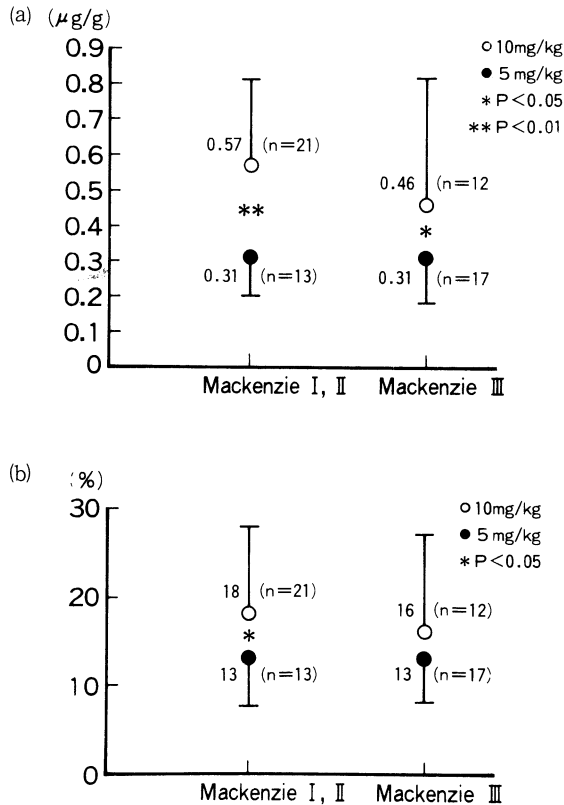


Fig 4 Tonsillar concentration (a) and transfer ratio (b) of CFIX according to hypertrophy

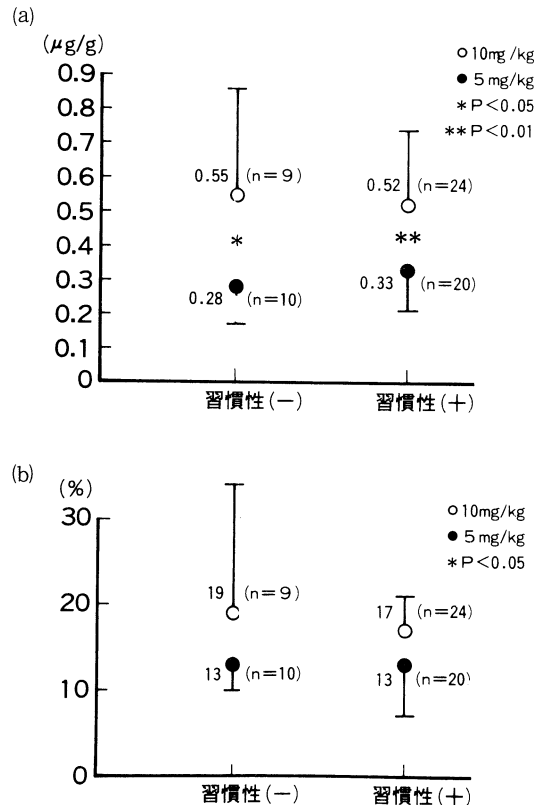


Fig 5 Tonsillar concentration (a) and transfer ratio (b) of CFIX according to habitual angina

d) 扁桃誘発試験の成績

扁桃マッサージによる誘発試験で組織濃度を比較すると、陰性例では10mg群で0.57 µg/g、5mg群では0.30 µg/g、陽性例でそれぞれ0.45 µg/g、0.33 µg/gと、試験結果によらず、10mg群では、5mg群に比べ高濃度であったが、陰性例では両群の間に有意差を認めた (p<0.01, Fig. 6 a)。

移行率でも陰性例では10mg群で18%、5mg群で13%、陽性例ではそれぞれ16%、12%と、10mg群では高移行率で、陰性例では両群の間に有意差を認めた(p<0.05, Fig. 6 b)。

扁桃誘発試験陽性例では投与量を増やしても、組織濃度・移行率は投与量に見

合っては増加していなかった。

考 察

急性陰窩性扁桃炎の起炎菌の報告¹⁾では、CFIXの適応菌種でない *Staphylococcus aureus* を除くと、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* の検出頻度が高く、CFIXのこれらの菌に対する抗菌力は MIC₅₀で、0.1 µg/ml, 0.2 µg/ml, 0.39 µg/ml, 0.05 µg/ml²⁾である。これらは今回の検討結果である組織濃度では5mg/kg投与であっても得られた組織濃度であった。

CFIXの特徴はグラム陽性菌のみならず、*H.influenzae*などのグラム陰性桿菌に対しても有効³⁾で、また上気道感染に対して first choice とされる ABPC に耐性のβ-ラクタマー

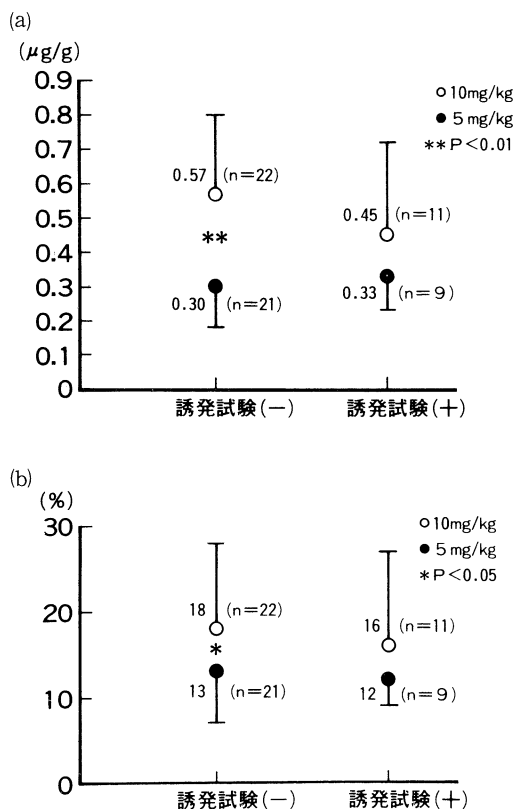


Fig 6 Tonsillar concentration (a) and transfer ratio (b) of CFIX according to provocation test

ぜ産生の *H.influenzae* や *B.catarrhalis* に対しても、強い抗菌力を示すことである⁴⁾。これらが起炎菌となる感染症が増えている現状を考え、本剤の有用性は高いと考えられる。

小児に対する CFIX 投与の報告では、血清濃度は投与量に比例して増加するが、投与後の血清濃度のピークや血中半減期は変わらず、ピークはおおよそ4時間、血中半減期は3-4時間と報告されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。これらの報告では、臨床効果の点でも、2-10mg/kg投与で、きわめて良好なことが報告されているが、投与量の差による有効性の検討はなかった。また成人例で行われた100mg と200mg 投与の違いでも、組織濃度や有効性に差は認められていなかった⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。今回の検討結果では、血清濃度は5mg/kg投与に比べて、10mg/kg投

与では有意に上昇し、180分、210分では約1.5倍であったが、240分以降ではプラトーとなり、5mg/kg投与、10mg/kg投与の差はなくなった。しかし組織濃度では投与後240分以降でも、10mg/kg投与では高濃度を持続していた。5mg/kg投与でも CFIX は十分な抗菌力を期待できる組織濃度であったが、倍量投与することによって、十分な抗菌力を得るだけでなく、有効組織濃度を長時間維持できていた。

抗生剤が有効に作用するためには起炎菌に対する十分な抗菌力と、目的組織への良好な移行性が必要で、小児では抗生剤の投与量は経験的に調節されていることが多い。本剤のような従来の経口セフェム抗生剤と異なる抗菌スペクトルをもった、長い血中半減期¹¹⁾の抗生剤の増量投与は有用な使用方法であり、今回の結果はそれを基礎的に裏付けたといえる。

CFIX はすでに上気道感染に対して良好な臨床効果が報告されており、投与量は一般に小児ではおおよそ3-6mg/kgで、成人では200-400mg/dayである。小児の使用は体重当りにすると、成人よりも多めであり、これはどの抗生剤にも共通である。今回は対象症例が小児の口蓋扁桃摘出例であるため、平均年齢の6歳以上と未満で、年齢による組織濃度の差を検討したところ、結果は6歳以上では同じ10mg/kg投与でも、組織濃度の上昇は5歳以下に比べて有意に高かった。このことは、加齢つまりは組織の成熟が組織濃度の上昇に何らかの影響をもたらしている可能性を示唆し、成人で体重当りにすると小児より少ない目の投与量で有効組織濃度が得られていることにも関係するのかもしれない。

増量投与で臨床効果が高まることが期待できるのは経験的には分かっているが、実際に増量投与をしたくなるような症例で、組織移行性を検討した報告は皆無であり、今回扁桃

所見に基づき、検討してみた。今回の結果では組織反応が亢進していると思われる肥大扁桃や、習慣性扁桃炎の既往があったり、誘発試験陽性の易感染性と思われる扁桃に対してはより強力な抗菌力を得るために、単純に増量投与を行っても予想した組織濃度は得られず、期待した臨床効果を得られない可能性を示した。このような症例では本来の抗菌力である組織濃度を高めるため、血清からの移行性を高める補助薬剤の利用を考慮する必要があるといえよう^{1, 2)}。

ま と め

CFIXの1日用量10mg/kgと5mg/kgの2群で小児口蓋扁桃組織移行を比較検討した。

- 1, 10mg/kg投与では血清濃度は、投与後210分までは有意に高値であったが、240分以降では差はなくなった。
- 2, 10mg/kg投与では投与後270分にわたり、組織濃度で約1.7倍、移行率で約1.3倍、有意に高値であった。
- 3, 6歳以上の学童では5歳以下の幼児に比べ、用量が増すと組織濃度、移行率とも有意に高値となるが、扁桃肥大・習慣性扁桃炎・扁桃誘発試験陽性は用量増加による組織濃度、組織移行を不良とする因子である可能性が示唆された。

参 考 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回日耳鼻総会宿題報告別冊、64-67, 1987.
- 2) 出口浩一 他：Cefixime (CFIX) の臨床分離株の対する抗菌力、Chemotherapy, 33 (S-6) : 20-28, 1985. 他 Chemotherapy 33 (S-6) CEFUZONAM 論文特集号 (1985) を中心に集計
- 3) 小栗豊子 他：臨床材料分離株に対するCefixime (CFIX) の抗菌力について（経口セファロsporin剤との比較）、Chemotherapy, 33 (S-6) : 20-28, 1985.

- 4) 沢 赫代 他：Cefixime (CFIX) の嫌気性菌に対する抗菌力について、Chemotherapy, 33 (S-6) : 59-74, 1985.
- 5) 砂川慶介 他：小児科領域におけるCefixime細粒の基礎的・臨床的検討、J. J. Antibiotics, 33 : 1035-1054, 1986.
- 6) 中島佐知恵 他：小児科領域におけるCefiximeの基礎的・臨床的研究、J. J. Antibiotics, 39 : 1076-1086, 1986.
- 7) Nakashima M. et al : Phase I study of cefixime, a new oral cephalosporin. J Clin Pharmacol, 27 : 425-428, 1987.
- 8) Baba S. et al : The tissue penetration and clinical efficacy of FK 027 in otorhinolaryngology, A review of new oral cephalosporins, Workshop Proc. 14th int' l Congress of Chemotherapy, 65-69, 1985.
- 9) 木下治二 他：耳鼻咽喉科領域におけるCefixime (CFIX) の基礎的ならびに臨床的検討、Chemotherapy, 33 (S-6) : 817-827, 1985.
- 10) 荻野 仁 他：急性扁桃炎、急性咽頭炎などに対するCefixime (CFIX) の臨床評価、Chemotherapy, 33 (S-6) : 828-843, 1985.
- 11) 斎藤 玲：Cefixime (CFIX) の体内動態に関する研究、Chemotherapy, 33 (S-6) : 190-203, 1985.
- 12) 荻野 仁 他：耳鼻科領域感染症に対するCefbuperazone (CBPZ) の使用経験—基礎的・臨床的研究一、耳鼻, 34, 1071-1077, 1988.