

## CFDNの鼓室内移行濃度

寺 蘭 富 朗 大 島 渉 日 向 誠  
進 藤 昌 彦 濱 雄 光 石 坂 成 康

京都第二赤十字病院気管食道科・耳鼻咽喉科

### CONCENTRATION OF CEFDINIR IN THE TISSUE OF MIDDLE EAR

Tomio Terazono, Wataru Oshima, Makoto Hyuga,  
Masahiko Shindo, Takemitsu Hama, Shigeyasu Ishizaka

Department of Otolaryngology and Bronchoesophagology,  
Kyoto Second Red Cross Hospital

31 patients, whom were taken tympano-plastic operations in our hospital for about recent one year, were administrated CFDN 600mg per day for 5 days before their operations.

Ear discharge of 67% patients was decreased or diminished and 94% patients were judged effective in clinical. The concentration of CFDN in the middle ear mucous membrane was two times of that in the serum in 40% patients. These mea-

surments were performed from 5 to 6 hours after the last drug administration. The mean concentration value in the serum all patients was  $0.41 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$  and that in the middle ear mucous membrane was  $2.66 \pm 4.43 \mu\text{g}/\text{g}$ .

In conclusion, CFDN is one of efficient antibiotic drugs to treat chronic otitis media, especially for patients before operations.

#### はじめに

Cefdinir (CFDN) は比較的新しい経口セフェム剤であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌におよぶ幅広い抗菌スペクトルを有する。特にブドウ球菌には強い抗菌力があるとされ、耳鼻咽喉科領域では外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎に適応を持っている。

今回われわれは、このCFDNを慢性中耳炎の術前症例に投与して有用性を検討すると共に、術中に採取した中耳組織内の濃度を測定したので報告する。

#### 対象と方法

対象は平成4年6月から平成5年2月までに当科にて鼓室形成術を施行した症例のうち31例で、男性20例と女性11例である。年齢は16歳から64歳までであった。また病型は慢性化膿性中耳炎12例と真珠腫性中耳炎19例である。

投与方法は鼓室形成術5日前よりCFDN 600mgを分三にて手術当日の朝まで服用させた。投与前後の細菌学的効果判定を行うとともに、鼓室粘膜や、耳漏の性状、自覚症状の

程度等による臨床効果判定を行なった。また、術中に鼓室粘膜を採取と同時に採血を行って両者のCFDN濃度を測定した。検体の採取は最終投与後約5時間から6時間後に行なった。

## 結 果

### 1. 細菌学的効果

投与前に菌の検出されたのは15例であり、内訳は *Staphylococcus epidermidis* が最多で6例、ついで *Staphylococcus aureus* 4例、*Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, 各2例、*Proteus mirabilis* 1例であった。このうち菌の消失ないし減少と判定されたのは10例である。消失例では *S. epidermidis* が多く、*S. aureus* の一部と *Proteus mirabilis* では菌交代を認めたが、術後 MRSA の検出はなかった。*Providencia* の2例は、ともに不変であった。

### 2. 臨床効果

臨床効果の判定はおもに耳漏の量、性状、鼓室粘膜の状態により行なった。著効1例(3%)、有効11例(36%)、やや有効17例(55%)、無効2例(6%)の結果であった。著効例は36歳男性の真珠腫症例で、術直前には耳漏が停止し、検出されていた *S. epidermidis* も消失した。

### 3. 鼓室内濃度

測定された30例のCFDNの血清中濃度は、検出限界以下の4例を除き、0.05~0.86  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で平均  $0.41 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$  (標準偏差) であった。一方鼓室粘膜中濃度は25例で測定した。濃度の測定は bioassay 法により行なったが、検体が微量の例が多く、検出限界以下が10例あった。最高値は17.4  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。これは64歳男性の真珠腫症例で、術前に検出した *S. epidermidis* は消失し、臨床効果判定は有効であった。検出限界以下の例を0として計算すると平均値は  $2.66 \pm 4.43 \mu\text{g}/\text{g}$  となった。また血清中濃度の2倍以上であった症例が、

10例(40%)あった(Table 1)。

症例	血清( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	鼓室粘膜( $\mu\text{g}/\text{g}$ )
1	0.38	N.D
2	0.51	N.D
3	0.59	
4	0.05	5.45
5	0.39	1.63
6	N.D	N.D
7	0.23	2.2
8	0.33	
9	0.56	N.D
10	0.05	
11	0.54	N.D
12	0.38	0.42
13	0.61	0.22
14	0.28	8.69
15	0.27	N.D

Table 1-1 Tissue concentration of Cefdinir

## 考 察

CFDNはその化学構造より2-Aminothiazolyl基による抗菌スペクトルと、抗菌力の増強、Hydroxyimino基による $\beta$ ラクタマーゼに対する安定性、およびブドウ球菌属に対する抗菌力の増強、Vinyl基による経口吸収性の向上を図ったセフェム系抗生剤である(Fig. 1)。適応菌種としてはブドウ球菌属、レンサ球菌属からグラム陰性菌、嫌気性菌におよぶ広いスペクトラムを有する。

当施設における鼓室形成術前の検出菌種は、

症例	血清( $\mu\text{g/ml}$ )	鼓室粘膜( $\mu\text{g/g}$ )
16	N.D	N.D
17	0.37	N.D
18	0.61	1.9
19	0.58	1.54
20	0.11	17.4
21	N.D	1.74
22	0.62	N.D
23	0.86	N.D
24	0.52	0.12
25	0.3	3.96
26	0.65	0.22
27	0.23	
28	0.41	
29	N.D	8.95
30		
31	0.17	12.1

Table 1-2 continued (N.D : not determined  
blank : unmesured)

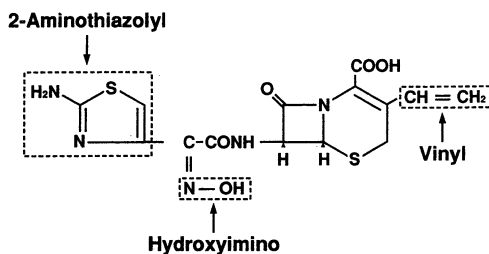


Fig. 1 Chemical structure of Cefdinir

慢性化膿性中耳炎, 真珠腫性中耳炎とも, 1987年以降グラム陽性菌の比率がグラム陰性菌を上回るようになってきている. また, 術後は術前と同系統の菌が検出される頻度が高い. したがって, グラム陽性菌に強く, 陰性菌にもスペクトラムを有するCFDNは鼓室形成術術前の経口投与薬剤として適当な抗生物質のひとつと考えられる.

今回の検討では対象を手術直前の症例に限ったため, 外来処置にて既に菌の消失している症例や, 耳漏の停止している症例が多かったため, これらの症例に対しては臨床効果判定を術後経過まで含めて行なった. 術前5日間の投与期間は, 入院期日にあわせて設定したためやや不十分であることが懸念されたが, 予想以上の有効例が認められた.

抗生物質の中耳への移行の指標としては分泌液中の濃度が用いられることが多く, 検体採取が困難なために中耳粘膜中の濃度を測定した報告は少ない. CFDNの中耳分泌液中濃度は投与後3.5から8時間で $0.02\sim 0.12\mu\text{g/g}$ と報告されている<sup>1)2)</sup>. 今回の測定では平均で血清中濃度の約6倍の濃度が得られており, 当然ながら, 分泌液中よりかなり高い濃度で移行している. 血中濃度の2倍以上の鼓室粘膜内濃度が得られた症例ではすべて $1\mu\text{g/g}$ を越えており, ほとんどの適応菌種における $\text{MIC}_{90}$ を上まわっている. ただし, 鼓室粘膜濃度と臨床効果は必ずしも相関はしていないと思われた. 小島ら<sup>3)</sup>はnew quinolone系合成抗菌剤のEnoxacinを術前に投与して中耳組織内濃度を測定している. 結果は最終投与後5~15時間で血清中濃度 $0.53\sim 1.92\mu\text{g/ml}$ , 中耳組織内濃度 $1.20\sim 9.13\mu\text{g/g}$ であり, 9例中8例で血清濃度より中耳組織内濃度が高かったと報告している. 測定値も含め今回の結果と同様の傾向を示している. 鶴田ら<sup>4)</sup>はCZON1gの1回静注にて中耳, 上顎, 扁桃への移行濃度を測定し, 中耳への移行は他の

部位よりも劣ることを報告している。またこの際の中耳粘膜中濃度は投与後120分で0.8  $\mu\text{g/g}$ であった。今回の測定結果は、経口投与にもかかわらずその値よりもかなり高い。これは5日間の投与による蓄積があったためと推定される。術前の抗生剤投与が長期にわたれば術後に不要な菌交代を惹起する可能性もあり、臨床的にやや有効以上が94%を占めたことをあわせて考えれば、術前投与の期間として5日間は、ほぼ妥当な期間ではないかと考えられた。

### ま と め

平成4年6月から平成5年2月までに京都第二赤十字病院耳鼻咽喉科・気管食道科にて鼓室形成術を施行した症例のうち、31例にCFDN 600mgを分三にて手術当日の朝まで5日間服用させ以下の結果を得た。

1. 術前に菌の検出された15例中10例で菌の消失もしくは減少を認めた。
2. 29例 (94%) で臨床的にやや有効以上と判定された。
3. 測定が可能であった25例中10例 (40%) で血清中濃度の2倍以上の鼓室粘膜濃度が得られた。

以上より、CFDNは慢性中耳炎、特に鼓室形成術前の投与に有用な薬剤と考えられた。

### 参 考 文 献

- 1) 河村生三 他：耳鼻咽喉科領域感染症に対する Cefdinir の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 37 suppl 2 : 1043-1051, 1989.
- 2) 征矢野 薫 他：耳鼻咽喉科領域感染症における Cefdinir の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 37 suppl 2 : 1053-1061, 1989.
- 3) 小島俊己 他：エノキサシンの中耳、上顎洞粘膜への移行の検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 10 : 96-101, 1992.
- 4) 鶴田至宏 他：CZON (コスモン) の中耳・上顎洞粘膜および扁桃への組織移行性の検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 9 : 142-146, 1991.

### 質 疑 応 答

**質問** 鶴田至宏 (八尾市立)

測定限界以下の例、異常高値例の取り扱いはどうするのか。また平均濃度の計算ではどうしたのか。

**質問** 新川 敦 (東海大)

CFDN等のCefemでは組織内濃度は血清濃度を越えないのではないかと。

**応答** 寺菌富朗 (京都第二赤十字)

他にも高濃度の症例があり最高値も有効値に含めた。検出限界以下は0として平均を求めた。血清濃度はほぼ一定であり組織濃度と相関はないと思われた。

**応答** 寺菌富朗 (京都第二赤十字)

報告の通りであり局所濃度が血清濃度を越える例があると考えている。