上気道炎分離株に対するセフェム系抗生剤の 抗菌力ならびに組織内濃度の検討

藤巻 豊・河村 正三・杉田 麟也*・大沢 博之**

出口 浩一***・小島 敏昌・市川 正人****

A Study on Antimicrobial Activity and Tissue Levels of a Cephem Antibiotic in Upper Respiratory Tract Infection

Yutaka Fujimaki, Shozo Kawamura and Rinya Sugita

(Juntendo University)

Hiroyuki Osawa

(Koshigaya Municipal Hospital)

Koichi Deguchi

(Tokyo Clinical Research Center)

Toshimasa Kojima and Masato Ichikawa

(Products Development Laboratories Sankyo Co., Ltd)

The usefulness of cefmetazole (CMZ), a cephem antibiotic, in the treatment of upper respiratory tract infections was assessed in respect to antibacterial activity and antibiotic concentrations in tissues.

The *in vitro* antibacterial activity was determined by the re-revised minimum inhibitory concentration (MIC) assay procedure of the Japanese Society of Chemotherapy. For estimation of tissue antibiotic concentrations, specimens of the palatine tonsilla and maxillary sinus mucosa obtained at operation from patients given an intravenous dose of 1-2 g of CMZ or cefazolin (CEZ) were assayed by the thin agar layer-cup method and sensitivity disc method, using *Micrococcus luteus* ATCC 9341 or *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as the test organism, respectively.

Results:

- 1) The antimicrobial susceptibility tests revealed an increased activity against *Haemophilus influenzae* and indole-positive *Proteus* isolates.
- 2) There was a remarkable proximity of the MIC and minimum bactericidal concentration (MBC) of CMZ against the various clinical isolates *in vitro*.

*順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室

**越谷市立病院耳鼻咽喉科

***東京総合臨床検査センター研究部

****三共(株)生産技術研究所

- 3) Ten to 40% of the serum level of CMZ were demonstrated in the maxillary sinus mucosa and palatine tonsils. These tissue levels sufficiently surpassed the MICs of frequent isolates from upper respiratory tract infections.
- 4) The tonsil level of CEZ, another cephem antibiotic, was about the same as that of CMZ, but the rate of transfer from the serum to tonsils was less variable in the case of CEZ.

The results indicate considerable usefulness of CMZ in the treatment of upper respiratory tract infections.

緒 言

感染症に対する治療目的に抗生物質を投与するときには、病巣における分離頻度の高い菌に対して抗菌力を有する薬剤を投与することが大切である。また、投与された薬剤は病巣において有効な組織内濃度に達し、しかも、その濃度を一定時間持続することが必要である。

耳鼻咽喉科領域での抗生物質の組織移行に関しては、高須¹⁾、三好²⁾、岩沢³⁾⁴⁾、三吉⁵⁾、守安⁶⁾らの報告がある。

今回、著者らはセファマイシン系抗生物質、Cefmetazole（以下 CMZ と略す）の上気道炎に対する有用性を基礎的に検討した。

CMZ はセファロスポリン骨格の 7 α 位にメトキシ基の入ったセファマイシン系構造を有する薬剤である（図 1）。

●略 号：CMZ

●化学名：sodium 7,3-cyanomethylthioacetamido-7 α -methoxy-3-
[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl-3-cephem-
4-carboxylate

●化学構造式

図 1 セフメタゾールの構造式

いままでに、本剤は β -lactamase を産生するセファロスポリン耐性菌、ペニシリン耐性菌にもすぐれた抗菌力を示すこと、および、強い抗菌力を有し、殺菌的に作用することが報告されている。

今回、著者らは日常診療にてえられた細菌学的検索の結果をまじえ、CMZ の上気道炎に対する有用性を基礎的に検討し、興味ある知見がえられたので文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

1) 対象

対象症例は1980年2月より1981年9月までに順天堂大学耳鼻咽喉科、江東病院耳鼻咽喉科および越谷市立病院耳鼻咽喉科に入院し扁桃摘出術を受けた15才以下の小児23例および慢性副鼻

腔炎根治術を受けた15才以上の成人30例である。扁桃摘出術は全身麻酔（GOF）にて、慢性副鼻腔炎根治術は局所麻酔（0.5% キシロカイン+20万倍アドレナリン）にて行なった。

2) 細菌学的検討

i) 薬剤のMIC (Minimum inhibitory concentration) 測定

以下の細菌学的検査は東京総合臨床検査センター研究部で行なった。MIC測定は、日本化学療法学会MIC測定法(再改訂)⁸⁾に従った。接種菌量は 10^6 CFU/ml, 10^8 CFU/ml の両方である。

平板培地はMIC測定用培地(日水)およびTCS-Agar(栄研)を基礎培地とした7%ウサギ血液寒天培地, GAM寒天培地(日水), チョコレート寒天培地を使用した。

増菌用および菌液調製用培地にはtrypticase soy broth(BBL)およびGAMブイヨン培地(日水)を用いた。

菌接種は、内径1.5mmのエーゼを用い、菌液の調製および判定方法はMIC再改訂法⁸⁾に従った。

ii) 薬剤のMBC (Minimum bactericidal concentration) 測定

検定菌は、グラム陽性球菌では Staphylococcus aureus FDA 209P JC-1 を、グラム陰性桿菌では Escherichia coli NIHJ JC-2 を用いた。下記の種々の濃度のCMZと接触させ、経時的に生菌数を測定した。実験開始時には、菌量をいずれの場合も 10^{6-7} CFU/ml に調製した。CMZ濃度は、0, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25 μ g/ml と変え、CMZ添加後48時間まで生菌数を測定した。なお E. coli NIHJ JC-2, S. aureus FDA 209P JC-1 に対するCMZのMICはそれぞれ1.56, 0.78 μ g/mlであった。

3) 組織内濃度測定

CMZ 0.6, 1あるいは2 gを静脈内に one shot 注射後、一定時間後に組織を摘出し付着血液を生理食塩水で十分洗い落したのち測定時間まで -80°C に凍結保存した。同時に静脈血も採取し血清分離後 -80°C に凍結保存した。組織は1%PBS(phosphate buffer solution)(pH 6.0)を加えてホモジェナイズし抽出液部分を Micrococcus luteus ATCC 9341 を試験菌とする薄層ディスク法で測定した。これら試

料の測定には1%PBS(pH 6.0)で標準液系列を作成した。血清の測定は上記試験菌を用いる薄層カップ法で行ない、標準液系列の作成には Moni-Trol I を用いた。えられた血清中CMZ濃度の薬動学的解析には以下に示す two compartment open model を使用し、(1)式で血清中CMZ濃度をシミュレートした。

$$\begin{array}{ccc}
 \text{Central} & & \text{Tissue} \\
 \text{Compartment} & & \text{Compartment} \\
 \text{Dose} \rightarrow \text{Cp} & \xrightleftharpoons[k_{21}]{k_{12}} & \text{Ct} \\
 & \downarrow \text{kel} & \\
 \text{Cp} = \frac{\text{Dose}(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{\text{Dose}(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} & & \dots\dots\dots (1)
 \end{array}$$

α : 分布速度定数

β : 消失速度定数

V_c : Central Compartment の分布容積

k_{12} : Central Compartment から Tissue Compartment への移行速度定数

k_{21} : Tissue Compartment から Central Compartment への移行速度定数

なお、上記のパラメーターのうち、 α , β , k_{12} , k_{21} は真下⁷⁾らが報告した健康人にCMZを1 g 静脈内投与後得られた血清中CMZ濃度の時間推移のデータを(1)式にフィットさせて繰り返し、重み付き最小二乗法で計算するという方法によって求めた。このようにして得た $\alpha = 9.12 (\text{h}^{-1}) = 0.152 (\text{min}^{-1})$, $\beta = 0.69 (\text{h}^{-1}) = 0.0115 (\text{min}^{-1})$, $k_{21} = 4.55 (\text{h}^{-1}) = 0.0758 (\text{min}^{-1})$ を(1)式に代入して(1)'式を得た。(1)式に得られた各被験者の血清中濃度を代入し、各被験者の V_c を求め、(2)式により算術平均した $\bar{V}_c$ を(1)式に代入して、血清中CMZ濃度をシミュレートした。

$$V_c = \frac{1}{C_p} \left(\frac{\text{Dose}(\alpha - k_{21})}{(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{\text{Dose}(k_{21} - \beta)}{(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \right) \dots\dots\dots (1)'$$

$$V_c = \frac{\sum_{t=1}^n \cdot V_{cn}}{n} \dots\dots\dots (2)$$

また, この時の組織中のCMZ濃度は(3)式で記述されることから同様に $k_{12}=3.85(\text{h}^{-1})=0.0642(\text{min}^{-1})$ を使用して $\bar{V}_t$ を求め, 組織中のCMZ濃度をシミュレートした.

$$C_t = \frac{k_{12} \cdot \text{Dose}}{\bar{V}_t (\alpha - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) \dots \dots \dots (3)$$

$\bar{V}_t$: Tissue Compartment の分布容積

なお, 小児患者の場合は, $\beta=0.69(\text{h}^{-1})=0.0115(\text{min}^{-1})$ のかわりに, CS-1170 小児科科領域研究会発表データ(1977~1978)にもとづいて算出した $\beta=0.85(\text{h}^{-1})=0.0142$

(min^{-1})を用いた.

さらに, 従来より存在するセフェム系薬剤である Cefazolin (以下CEZと略す)を用いて 0.5g および 1g one shot 静注の際の血清中濃度および口蓋扁桃中濃度を測定した.

これらとは別に, 上顎洞粘膜3検体を用いて組織内濃度測定におよぼす血液の影響をみるために組織より血液を除去しなかった例, 軽く除去した例および生理食塩液で洗浄した例につき組織内濃度を測定し, 比較検討した.

結 果

1. 抗菌力

表1は耳鼻咽喉科領域で分離された菌種, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* および *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides melaninogenicus* のCMZに対する感受性を示したものである⁹⁾.

i) *S. aureus* (124 strains)

10^8CFU/ml におけるMICのピークは 1.56

$\mu\text{g/ml}$ を示した. そして $\geq 50\mu\text{g/ml}$ の高いMICを示す株は2株(1.6%)であった. 一方, 10^6CFC/ml におけるMICのピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった.

ii) *S. pyogenes* (86 strains)

0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の2箇所には大部分の株が集まる成績であった.

iii) *S. pneumoniae* (75 strains)

S. pyogenes とほぼ同様, 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.78

表1 耳鼻咽喉科領域臨床分離菌株のCMZに対する感受性

	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g}/\text{m}\ell$)													
		0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus aureus</i> (124 strains)	10^8			2	5	46	51	16		2		2			
	10^6			2	10	62	40	6	2		2				
<i>Streptococcus pyogenes</i> (86 strains)	10^8			4	45	35	2								
	10^6		2	6	46	32									
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (75 strains)	10^8			3	31	41									
	10^6		1	5	36	33									
<i>Haemophilus influenzae</i> (80 strains)	10^8						10	26	37	5	2				
	10^6						14	38	26	2					
<i>Peptococcus</i> spp.* (56 strains)	10^8	2	7	17	11	13	4	2							
	10^6	3	9	22	10	8	4								
<i>Peptostreptococcus</i> spp.** (60 strains)	10^8		4	9	10	18	13	6							
	10^6		6	10	14	16	10	4							
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> (24 strains)	10^8	3	8	9	2		2								
	10^6	4	8	10		2									

* *Peptococcus magnus*: 19, *Peptococcus prevotii*: 14, *Peptococcus asaccharolyticus*: 8
Peptococcus constellatus: 4, *Peptococcus* spp.: 11

** *Peptostreptococcus anaerobius*: 16, *Peptostreptococcus intermedius*: 19, *Peptostreptococcus* spp.: 25

出口浩一他 J.J.A.投稿中⁹⁾より引用

$\mu\text{g/ml}$ の 2 箇所 に 大部分 の 株 が 集 ま る 成 績 で あ っ た。

iv) *H. influenzae* (80 strains)

10^8CFU/ml で $6.25\mu\text{g/ml}$, 10^6CFU/ml で $3.13\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを示した。

v) *Peptococcus* spp. (56 strains)

10^8CFU/ml では $\leq 3.13\mu\text{g/ml}$, 10^6CFU/ml では $\leq 1.56\mu\text{g/ml}$ で 100% の 株 の 発 育 を 阻 止 し た。このうち 10^6CFU/ml で, $\leq 0.39\mu\text{g/ml}$ のきわめて小さい MIC を示した成績は 78.6% で あ っ た。

vi) *Peptostreptococcus* spp. (60 strains)

Peptococcus spp. の成績とほぼ同様の成績であったが, 10^6CFU/ml で $\geq 1.56\mu\text{g/ml}$ の中等度の MIC を示す株は 23.3% で, これらは *Peptococcus anaerobius* で あ っ た。

vii) *B. melaninogenicus* (24 strains)

10^8CFU/ml では, $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ で 83.3% の 株 の 発 育 を 阻 止 し た。

2. CMZ の臨床移行濃度における抗菌作用

臨床病巣において予想される濃度での CMZ の抗菌作用を, *E. coli*, *S. aureus* の 2 種類の菌を対象に調べた。*S. aureus* において, 2 時間後までは対照を除き, いずれの CMZ 濃度

においても, 濃度に比例した菌量の減少を認めた。4 時間後では, $0.78\mu\text{g/ml}$ (1 MIC) 以上の CMZ 濃度で菌量は $10^4 \sim 10^2$ レベルまでの範囲にて, CMZ 濃度に比例した菌量の減少を認めた。8 時間後では $1.56\mu\text{g/ml}$ (2 MIC) 以上の濃度では菌量はゆるやかな減少を示したが, $0.78\mu\text{g/ml}$ (1 MIC) の CMZ 濃度では菌量は 30 分後とほぼ同量の 10^5 レベルへと増加し, 以後増加を示した。24 時間後および 48 時間後の培養では, $1.56\mu\text{g/ml}$ (2 MIC) 以上の濃度においては生菌は検出しなかった (図 2)。

E. coli においても, *S. aureus* と同様に 2 時間目までは対照を除き, CMZ 濃度に比例した菌量の減少を認めた。4 時間目では, $1.56\mu\text{g/ml}$ (1 MIC) の CMZ 濃度では 10^4CFU/ml と菌量は減少した。 $3.13\mu\text{g/ml}$ (2 MIC) および $6.25\mu\text{g/ml}$ (4 MIC) では生菌は検出しなかった。 $0.78\mu\text{g/ml}$ ($\frac{1}{2}\text{MIC}$) 以下の濃度では菌量は実験開始時の濃度あるいはそれ以上に増加した。8 時間目では, $1.56\mu\text{g/ml}$ (1 MIC) の濃度では菌量は 10^3CFU/ml と減少した。24 時間目および 48 時間目では, $3.13\mu\text{g/ml}$ (2 MIC), $6.25\mu\text{g/ml}$ (4 MIC) の濃度で

図 2 CMZ の臨床的移行濃度における抗菌作用一経時的な生菌の消長 (MIC, MBC) について一

図 3 CMZ の臨床的移行濃度における抗菌作用一経時的な生菌の消長 (MIC, MBC) について一

は生菌を検出しなかった(図3)。

以上より *S. aureus*, *E. coli* では, MIC と MBC は1 管差で, きわめて接近していることがわかった。

3. 組織内濃度

図4に, 小児患者にCMZ 1g 投与したときの血清中濃度と扁桃中濃度を示した。投与後30分の平均扁桃中濃度は $30.0\mu\text{g/g}$ ($n=3$) であり, 180分後にも $1.4\mu\text{g/g}$ ($n=1$) の力価が検出された。これに対し, 投与後30分の平均血清中濃度は $124\mu\text{g/ml}$ ($n=5$) で, 165分にも $18.8\mu\text{g/ml}$ ($n=1$) であった。これら実測値に対し, two compartment open model により求めた simulation curve はよく一致した。

図5には, 扁桃中濃度と血清中濃度の相関関係を示した。この図には1g 投与例の他に, 2g および 0.6g 投与例も併示したが, 扁桃中濃度は血清中濃度の増大と対応して増大することが予期された。1g 投与例と2g 投与例につ

いて求めた相関係数はそれぞれ 0.8585 ($n=19$), 0.9188 ($n=8$) であり両濃度間には有意の正の相関 ($P<0.01$) があることが確認された。

また両投与量での回帰直線の勾配からCMZの扁桃中濃度は血清中濃度の20~25%程度と推定された。実際に症例ごとの扁桃中濃度と血清中濃度の比率(扁桃中移行率)を求め, 血清中濃度に対してプロットしたのが図6である。1例を除きすべてが10%以上の移行率を示したが, 大部分のものは10~30%の範囲に集中した。

次に, CMZの対照薬剤であるCEZの口蓋扁桃中濃度を検討した結果を表2に示す。対象は小児11例, 成人3例の計14例であり, 0.5g 投与例6例, 1g 投与8例である。

扁桃中濃度を対応する血清中濃度に対してプロットしたのが図7である。0.5g 投与と1g 投与での相関係数はそれぞれ 0.9799 , 0.9219 であり, 両濃度間には有意な正の相関 ($P<0.01$)

図4 CMZ 1g 静注後の血清中および扁桃中CMZ 濃度

図5 CMZの血清中および扁桃中濃度

図6 CMZ 静注後の扁桃・血清中濃度比

表2 CEZ の血中および扁桃中濃度

症 例(性)	年 令	投 与 量	採取時点 (min.)	CEZ 濃度 (μg/ml)	
				血 清	扁 桃
A.M.(♂)	6	0.5g, i.v.	25	63.0	7.4
A.H.(♂)	6	"	20	148.0	21.0
S.Y.(♂)	8	"	120	41.8	6.8
K.K.(♂)	6	"	75	53.5	8.5
O.A.(♂)	9	"	70	36.7	7.4
N.T.(♂)	9	"	90	30.5	4.4
T.S.(♀)	19	1.0g, i.v.	25	—	23.8
			37	72.0	—
S.K.(♂)	8	"	20	178.0	33.2
K.M.(♂)	11	"	40	63.0	11.8
S.T.(♂)	8	"	65	75.5	12.1
K.K.(♂)	6	"	33	75.5	23.7
M.N.(♂)	13	"	60	40.5	5.1(右)
			75	—	5.8(左)
Y.T.(♀)	48	"	100	38.0	6.6
O.T.(♂)	34	"	80	38.0	6.1

が認められた。両投与量での回帰式の勾配から、CEZの扁桃中移行率は13~20%程度と推定される。症例ごとに求めたCEZの扁桃中移行率も図8のごとく10~20%という狭い範囲に集中している。

ここで、CEZとCMZとを小児に対し1g投与し、それぞれ、40分値、60分値を測定した症例につき比較してみる。40分値では、表2の如く、CEZの扁桃中濃度は11.8 μg/g (n=1)であった。一方、CMZの40分値は3例に

図7 CEZ の血清中および扁桃中濃度

図8 CEZ 静注後の扁桃・血清中濃度比

て, $10.9\mu\text{g/g}$, $12.2\mu\text{g/g}$, $31.1\mu\text{g/g}$ を示した(図4). また, 60分値では, CEZは $5.1\mu\text{g/g}$ ($n=1$)であり, CMZは2例にて $10.0\mu\text{g/g}$, $12.1\mu\text{g/g}$ であった. 以上より, 2剤の口蓋扁桃中濃度はほぼ近似した値を示した.

成人患者にCMZ 2gを投与したときの血清中濃度と上顎洞粘膜中濃度を図9に示した. 投与後30分の平均上顎洞粘膜中濃度は $43.4\mu\text{g/g}$ ($n=5$)で210分後にも $2.9\mu\text{g/g}$ ($n=1$)の濃度が検出された. 一方, 投与後30分の平均血清中濃度は $105\mu\text{g/ml}$ ($n=11$)で270分後でも $6.9\mu\text{g/ml}$ ($n=1$)の濃度を示した. これら実測値に対し two compartment open modelにより求めた simulation curve はよく一致した. 上顎洞粘膜中濃度と血清中濃度の間にも図10の如く有意な正の相関 ($P<0.05$)が見られたが, プロットのバラツキは扁桃の場合より大きかった. 扁桃について行なったと同様に症例ごとのCMZの上顎洞粘膜への移行率 $\left[\left(\text{上顎洞粘膜中濃度} / \text{血清中濃度} \right) \times 100 \right]$ を求め

血清中濃度に対してプロットしたのが図11である. 移行率が4%以下のものはなかったが, 大部分は15~45%という広い範囲に分布した.

図10 CMZ 2g 静注後の血清中および上顎洞粘膜中濃度

図9 CMZ 2g 静注後の血清中および上顎洞粘膜中濃度

図11 CMZ 2g 静注後の上顎洞粘膜・血清中濃度比

考 察

感染症の治療において抗生物質の果たす役割は、感染病巣で起炎菌に対して十分な抗菌力を発揮することにある。

耳鼻咽喉科領域、特に上気道では、検体採取時に、定着常在細菌叢の混入が避けられないことが多い。そのため、日常診療において起炎菌の同定には熟慮が必要であり、抗生物質の使用にあたっては、起炎菌の感受性を考慮した上に、組織移行性および副作用をも考え合せて、適切な抗生剤を使生することが望ましい。

この観点から、まず定着常在細菌叢について考察を加えたい。

はじめに、正常常在細菌叢を考える一助として、出口¹⁰⁾の健康成人の唾液から分離した細菌叢に関する報告がある(表3)。

それによると、健常時に有意に常在細菌叢を構成している菌種としては、嫌気性菌の方が量的には多いが、好気性菌もかなりの位置を占めている。好気性で有意に定着的に常在している菌種としては、 α -streptococcus, γ -

streptococcus, *Corynebacterium* spp. (*C. diphtheriae* を除く), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* group D (*Enterococcus* group), *Neisseria* spp. (*N. meningitidis* を除く), *Haemophilus parahaemolyticus* などがあげられている。

出口¹¹⁾はまた、1977年6年～1979年5月までの2年間で東京総合臨床検査センターに提出された検体のうち、主として扁桃炎、上咽頭炎の0歳児から高齢者までの患者試料から検出した菌の分布を報告している(表4)。

出口¹¹⁾によると、扁桃部からの検出菌は β -streptococcus group A, B 等が1,096症例中632症例で57.7%, *S. aureus* が13.4%, *S. pneumoniae* が7.5%で、これらを合わせると78.6%となり、グラム陽性球菌が約8割を占めることになる。

同じく、出口¹⁰⁾は鼻・副鼻腔炎患者材料からの検出菌についても報告している(表5)。こ

表3 健常成人の唾液から分離した細菌叢
(好気性菌) ー40名ー

菌 名	分離頻度 (%)	菌数 / ml (log)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	2 ~ 3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	65	3 ~ 5
<i>Micrococcus</i> spp.	20	2 ~ 4
<i>Aerococcus viridans</i>	15	2 ~ 4
α -streptococcus	100	5 ~ 7
β -streptococcus (group A)	2.5	2
" (group B)	10	2 ~ 3
" (others)	5	2 ~ 3
γ -streptococcus	85	3 ~ 5
<i>Streptococcus</i> group D*	60	3 ~ 4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25	2 ~ 3
<i>Corynebacterium</i> spp.	70	4 ~ 5
<i>Lactobacillus</i> spp.	25	4 ~ 5
<i>Bacillus cereus</i>	35	2 ~ 3
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	85	2 ~ 4
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	70	2 ~ 4
<i>Haemophilus influenzae</i>	15	3 ~ 4
<i>Neisseria</i> spp.	100	5 ~ 6
glucose-fermentative GNR	45	2 ~ 3
glucose-nonfermentative GNR	10	2 ~ 3
yeast-like organism	37.5	2 ~ 3

* enterococcus group 出口浩一 メディヤサークル26.1, 1981 から引用

表4 上気道感染症患者検出菌

1977. 6 ~ 1979. 5

扁桃部採取粘液	分離 菌株 名	上咽頭部採取粘液
147株 10.5%	<i>Staphylococcus aureus</i>	36株 11.1%
18 1.3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 1.5
4 0.3	<i>Micrococcus</i> spp.	3 0.9
580 41.3	β -streptococcus (group A)	24 7.4
37 2.6	" (group B)	5 1.5
15 1.1	" (others)	2 0.6
82 5.8	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	88 27.2
139 9.9	<i>Haemophilus influenzae</i>	68 21.0
40 2.9	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	11 3.4
8 0.6	<i>Haemophilus</i> spp.	4 1.2
11 0.8	<i>Escherichia coli</i>	2 0.6
3 0.2	<i>Citrobacter</i> spp.	0 0
37 2.6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 2.5
5 0.4	<i>Klebsiella</i> spp.	2 0.6
46 3.3	<i>Enterobacter</i> spp.	15 4.6
15 1.1	<i>Serratia marcescens</i>	7 2.2
4 0.3	<i>Proteus</i> spp.	1 0.3
42 3.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 1.2
8 0.6	<i>Pseudomonas</i> spp.	1 0.3
17 1.2	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	6 1.9
52 3.7	anaerobes	0 0
30 2.1	yeast-like organism	10 3.1
63 4.5	others	22 6.8
1,403 100.0	合 計	324 100.0

患者の年齢分布は0才から高齢者を含む。ただし、小児の占める割合が高い。

出口浩一 メディヤサークル26.5, 1981 から引用

表5 鼻・副鼻腔炎患者採取材料から検出菌

1678. 7~1980. 6

慢性鼻・副鼻腔炎 (急性増悪を含む) ~28症例~		検 出 菌 種	急性鼻・副鼻腔炎 ~426症例~	
株数	分離頻度(%)		株数	分離頻度(%)
84	11.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	79	11.4
18	2.4	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	1.7
10	1.3	<i>Micrococcus spp.</i>	17	2.5
4	0.5	<i>β-streptococcus</i>	53	7.7
12	1.6	<i>α-streptococcus</i>	18	2.6
7	0.9	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	314	45.5
5	0.7	<i>Streptococcus faecalis</i>	2	0.3
19	2.5	<i>Corynebacterium spp.</i>	11	1.6
195	26.0	<i>Haemophilus influenzae</i>	106	15.4
17	2.2	<i>Haemophilus spp.</i>	15	2.2
23	3.0	<i>Neisseria spp.</i>	20	2.9
16	2.1	<i>Escherichia coli</i>	3	0.4
8	1.0	<i>Citrobacter spp.</i>		
27	3.6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	0.7
5	0.7	<i>Klebsiella ozaenae</i>	2	0.3
8	1.0	<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>	6	0.9
20	2.6	<i>Enterobacter spp.</i>		
14	1.8	<i>Serratia spp.</i>		
11	1.4	<i>Proteus spp.</i>		
88	11.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0.1
35	4.6	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	2	0.3
30	4.0	other NF-GNR		
17	2.2	<i>Peptococcus spp.</i>	4	0.6
9	1.2	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2	0.3
5	0.7	<i>Bacteroides fragilis</i>		
11	1.4	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	1	0.3
8	1.0	<i>Bacteroides spp.</i>	1	0.3
6	0.8	<i>Fusobacterium spp.</i>	2	0.3
6	0.8	other anaerobes		
28	3.7	yeast-like organism	5	0.7
13	1.7	others	9	1.3
759	100	合 計	690	100

出典: 山口県医学会雑誌 26. 1. 1981 年より引用

表6 Bacteria isolated from maxillary sinus

Organism	No. of strains	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	7.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	12.4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11	9.8
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	14	13
<i>Haemophilus influenzae</i>	19	16.9
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	0.8
<i>Corynebacterium (aerobic)</i>	2	1.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	5.3
<i>Pseudomonas cepacia</i>	2	1.8
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	1	0.8
<i>Klebsiella</i>	1	0.8
<i>Serratia</i>	3	2.7
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0.8
<i>Peptostreptococcus</i>	8	7.1
<i>Peptococcus</i>	2	1.8
<i>Veillonella</i>	2	1.8
<i>Bacteroides</i>	1	0.8
<i>Propionibacterium</i>	3	2.6
<i>Lactobacillus</i>	4	3.5
<i>Microaerophilic streptococci</i>	10	8.5
Total	113	100

藤巻豊他 嫌気性菌感染症研究会講演記録 1981 年より引用

これらの報告は実地臨床医家から提出される検体についてのものがほとんどであり、いわゆる primary care を行っている施設のデータを示している。

急性鼻・副鼻腔炎患者の検体からは、426症例から *S. pneumoniae* が 314株検出され、検出率73.6% (注: 表の%は分離総株数比、以下文中は症例分離比、つまり各々の菌が検出されるチャンス) と圧倒的に多く、ついで *H. influenzae* 24.9%, *S. aureus* 18.5%, *β-streptococcus* (group A, G etc.) 12.4% などである。

S. pneumoniae, *S. aureus*, *β-streptococcus* は単独検出例が多く、*H. influenzae* は他菌種 (特に、*S. pneumoniae*) との混在例が大部分を占めている。

慢性鼻・副鼻腔炎では *Pseudomonas aeruginosa* 29.5%, *S. aureus* 28.2%, *Klebsiella pneumoniae* などの腸内細菌科のグラム陰性桿菌、緑膿菌以外のブドウ糖非発酵性グラム陰性

桿菌(NF-GNR)、また、嫌気性菌もかなり検出される。このうち、*S. aureus* が検出される場合は、単独検出例が多く、急性増悪期としての傾向を示すが、グラム陰性桿菌(*H. influenzae* を除く)や嫌気性菌が検出される場合は複数菌の混在例が多く、複雑な様相を示す臨床例が大部分を占めている。

一方、著者ら¹²⁾が行なった、上顎洞穿刺を行なったか、或いは手術時に上顎洞内の貯留液の細菌培養を行なった症例での検出菌を表6に示した。

好気性菌では、*H. influenzae* 16.9%, *Streptococcus haemolyticus* 13%, *S. epidermidis* 12%, *S. pneumoniae* 9.8%, *S. aureus* 7.1% などであり、他に、*P. aeruginosa* 5.3% などが比較的高い検出率を占めた。

また、嫌気性菌では *Microaerophilic streptococci* 8.5%, *Peptostreptococcus* 7.1% などが主な検出菌であった。なお、副鼻腔炎よりの嫌気性菌検出率は、馬場¹³⁾ 15.1%, 栗山¹⁴⁾

28.6%, 著者ら¹²⁾ 26%であった。また、嫌気性菌が単独に検出された症例も、馬場¹³⁾ 5.4%, 著者ら¹²⁾ 10%と比較的高率であった。

以上は扁桃炎、鼻・副鼻腔炎での検出菌の文献的考察である。

次に、耳鼻咽喉科領域での抗生物質の組織移行に関するいままでの報告と今回の著者らの成績と比較検討したい。

セファロスポリン抗生剤では、CEZに関し、高須¹⁾ら、三好²⁾、岩沢³⁾の報告があり、著者らも前述の如く、14例につき、CEZの口蓋扁桃中濃度を測定した。

いずれの研究者も投与量および投与方法は異なるものの、血清中濃度、口蓋扁桃中濃度、上顎洞粘膜中濃度を測定している。

扁桃中濃度：高須¹⁾は成人にCEZ 250mgおよび500mgの筋注を行ない、投与1時間後にそれぞれ平均 $3.4\mu\text{g/g}$ ($n=3$), $7.6\mu\text{g/g}$ ($n=3$) の濃度を検出している。岩沢³⁾は500mg筋注6例につき報告している。平均では、筋注1時間後にて、組織内濃度 $7.1\mu\text{g/g}$, 血清中濃度 $13.3\mu\text{g/ml}$ であり、組織移行率は53%であった。三好²⁾は、15例にCEZ 2gを点滴静注し、投与25分後より、2時間14分後まで検討した。三好²⁾によると、血清より組織への移行率は1.1%~52.2%であり、10~30%の範囲に集中した。

一方、著者らがCEZ投与後測定した口蓋扁桃中濃度は表2に示した。これと図4に示したCMZの値を比較すると、40, 60分値で、ほぼ同じ値を示した。さらに、血清より口蓋扁桃への移行率について検討すると、CEZは10~20%の範囲に分散し(図8)。CMZは10~30%の範囲に分散した(図6)。両者を比較すると、CMZに比しCEZはバラツキが少なかった。

上顎洞粘膜中濃度：高須¹⁾の報告では、CEZ投与1時間後にて、250mg筋注3例では、平均 $1.5\mu\text{g/g}$, 500mg筋注3例では、平均 $3.5\mu\text{g/g}$ であった。岩沢³⁾はCEZ 500mg筋注3例において、投与1時間後では、組織内濃度平均

$3.3\mu\text{g/g}$, 血清中濃度平均 $11.7\mu\text{g/ml}$ と報告している。三好²⁾は、2g 30分間の点滴静注後58分、1時間3分の組織内濃度はそれぞれ77, $100\mu\text{g/g}$ であり、7例で34.9~85.5%と高い組織移行率を報告している。

著者らがCMZを用いて行なった結果と比較すると、口蓋扁桃中濃度でも、また血清より口蓋扁桃組織への移行率に関してもCEZとほぼ類似した値を示した。上顎洞粘膜への移行では、著者らの成績は岩沢、高須らの成績とほぼ近似した値を示した。三好らの報告では、高須¹⁾および岩沢³⁾の報告と同一薬剤を用いたにも拘らず、上顎洞粘膜中濃度が前二者に比し大であった。この原因として例えば注射剤の投与経路の違いや、組織に付着する血液の処理の問題などが考えられる。

上顎洞粘膜は組織が小さいのでこれに血液が付着すれば測定値に与える影響も大きい。

著者らは手術時採取した上顎洞粘膜に関し、ほぼ同一の検体量を一方は洗浄せず、ガーゼにて軽く血液を除去し、他方は、十分な生理食塩液中で軽く洗浄し血液を除去し、その組織内CMZ濃度を測定し、前処置の違いによる組織内濃度を比較検討し、結果を表7に示した。血清より上顎洞粘膜へのCMZの移行率について比較するに、洗浄前の上顎洞粘膜中濃度は63%~

表7 CMZ 2g 静注後の血清中および上顎洞粘膜中濃度

症 例	投与後の 時 間 (min.)	CMZ濃度 ($\mu\text{g/ml}$ or g)		
		血 清	上顎洞粘膜	
			洗浄前	洗浄後*
1. K. T. 30yrs, ♀	90	19.2	30.6 (160)*	7.65 (40)
2. T. S. 44yrs, ♂	195	8.1	6.2 (77)	3.24 (40)
3. T. S. 18yrs, ♂	60	23.0	14.7 (63)	10.2 (44)

*: 粘膜の採取の際に生理食塩水で洗浄したことを示す。

※: 括弧内の数値は血清より上顎洞粘膜への移行率(%)を表わす。

77%, 160%とバラツキを示したが, 生理食塩液中にて洗浄した例では40~44%の移行率でありほぼ一定値を示した. 上顎洞粘膜中濃度は組織型により差を生じると思われるが, 口蓋扁桃中濃度に比し一般に少量を測定に用いる傾向にあるので, 上記のデータを考えあわせると測定前に生食にて洗浄するなど一定の前処置を加えることが好ましいと考えられる.

また, 他の薬剤の組織移行に関して耳鼻咽喉科領域における報告には, 岩沢⁴⁾の Amino-benzyl Penicillin (ABPC), 三吉⁵⁾らの Sulfbenzyl-Penicillin (SBPC), 守安⁶⁾の ABPC, Methylchlorophenylisoxazolyl, penicillin (MCI-PC), Aminodeoxykanamycin (AKM) についてのものがある.

なお, 今回 *S. aureus* および *E. coli* を用いて行ったMIC, MBCに関する実験において, MIC以上のCMZ濃度においては, 4時間目までは直線的に菌数の減少を認めた. いままでに, ある1株からいくつかのコロニーを分離し薬剤感受性を測定すると, その感受性は均一ではないとの報告¹⁵⁾はいくつかある.

生体では, 薬剤は最高濃度に達した後, 次第に排泄され, 濃度は減少していく. 今回の検討からCMZ投与後扁桃中濃度と上顎洞粘膜中濃度は図4と図9の如く推移することがわかった. それらと, 図2, 図3に示した1.56 μ g/mlがMICである菌の場合には, 加藤¹⁵⁾や藤井¹⁶⁾の言うように, 1.56 μ g/mlの周囲の値がMICである菌が存在しても, 1.56 μ g/mlのCMZ濃度が組織内に4時間は保たれるため, 生体の防御作用もあり, *in vitro*の実験以上に菌数は減少するかもしれない. また, 1/2MICの濃度にて, 実験では2時間は菌の増加を阻止している. これにより, 今回と同様の組織内濃度を保つのなら, MICが1.56あるいは3.13 μ g/mlの菌に対しては約6時間は薬剤が有効に作用するものと思われる.

以上, 今回著者らの行なった実験および臨床分離頻度の高い菌に対するCMZのMICは, 3.13 μ g/ml以下のものがほとんどであり, これら疾患に今回の投与量にて治療を行なうのなら, CMZはMICとMBCが接近し, 殺菌的に作用することからも, 有効な薬剤と思われた.

ま と め

上気道炎に対する新セフェム系抗生剤CMZの有用性につき, 基礎的に検討を加えた.

①薬剤感受性では, 上気道炎での分離頻度の高い *S. aureus*, β -streptococcus, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対するMICは良好であった.

②グラム陰性桿菌, グラム陽性球菌の一例としてそれぞれ *E. coli*, *S. aureus* についてMICとMBCを調べたところ, MICとMBCは接近しており, 良好な殺菌作用が期待できる.

③組織内濃度について血清中より, 組織への移行率でみると, 血清中濃度に関係なく口蓋扁桃組織では, 10~30%に集中した. CEZでは, 10~20%に集中し, CMZの場合よりバラツキが少なかった. これに対し, 上顎洞粘膜組織ではCMZの移行率は15~45%の範囲に集中した.

以上よりCMZは上気道炎に対しては有用な薬剤と思われる.

稿を終るにあたり, 終始御世話いただいた三共株式会社学術部中村康夫氏に深謝いたします.

文 献

- 1) 高須照男, 他: 耳鼻咽喉科領域における Cefazolin の基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy*: 18: 5; 836~843, 1970.
- 2) 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: 11; 1719~1727, 1980.
- 3) 岩沢武彦: Cefazolin に関する基礎的; 臨床的研究. *Chemotherapy*: 18: 5, 812~825, 1970.
- 4) 岩沢武彦: Aminobenzyl Penicillin の抗菌力吸

- 収, 排泄ならびに組織移行に関する研究. 耳鼻臨床 63: 4; 413~422, 1970.
- 5) 三吉康郎, 他: Sulfbenzyl-Penicillin の慢性副鼻腔炎粘膜ならびに慢性扁桃炎組織移行に関する研究. 耳鼻臨床 67: 9; 889~894~1974.
- 6) 守安靖廉, 他: 抗生剤の血中及び鼻腔・副鼻腔粘膜組織内濃度に関する 2, 3 の知見. 耳鼻臨床 66: 4; 443~482, 1973.
- 7) 真下啓明, 他: C S-1170に関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 26: 5; 193~202, 1978.
- 8) M I C 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (M I C) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981.
- 9) 出口浩一, 他: 耳鼻咽喉科臨床分離菌株に対する第二世代セフェム系剤の感受性. J. J. A.: 投稿中.
- 10) 出口浩一: primary infection を主とした患者から検出される細菌の様相—検出される菌種の特徴について—その 1. メディヤ・サークル 26: 1; 1~8, 1981.
- 11) 出口浩一: primary infection を主とした患者から検出される細菌の様相—検出される菌種の特徴について—その 3. メディヤ・サークル 26: 5; 31~36, 1981.
- 12) 藤巻豊, 他: 上顎洞炎の検出菌について第11回嫌気性菌感染症研究会講演記録. エーザイ (1980), pp. 43~45.
- 13) S. Baba: Anaerobic barteria isolated from chronic nasal sinusitis. In "Clinical Significance of Non-Sporeforming Bacteria in Clinical Bacteriology" Sym. No.40, Jpn. Soc. Microbiol., p. 44, Nagoya City, Japan, 1966.
- 14) 栗山一夫: 耳鼻咽喉科領域の病巣, とくに副鼻腔炎における無芽胞偏性嫌気性菌についての検討. Chemotherapy 27: 5; 760~765, 1979.
- 15) 加藤博, 他: Cefalothin Sodium の殺菌効果 (第2報) — Cefalothin Sodium の血中濃度に3回 simulate した in vitro model system による E. coli 3 株の生菌数変化および感受性に関する population analysis —. 最新医学 35: 9; 1887~1894, 1980.
- 16) 藤井良知Ⅲ.: 抗菌剤その 1. 小児呼吸器感染症と合成ペニシリン—なぜペニシリンは昔ほど効かないのか—. 胸部疾患: 8: 8, 1043~1052, 1964.

原稿到着: 昭和57年3月1日

急載別刷請求先: 藤巻 豊

〒113 東京都文京区本郷3-1-3

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室