薬	物
---	---

Oxacefem 系抗生物質 (Latamoxef) の 中耳粘膜組織内移行の検討

石田 稔・有賀 秀治・田矢 直三

Tissue Distribution of Latamoxef (LMOX) in the Middle Ear

Minoru Isida, Hideharu Aruga and Naozo Taya

(Suita Municipal Hospital)

Tissue levels of LMOX, an oxacefem antibiotic, were studied in surgical patients with chronic otitis media.

LMOX was administered intravenously in a dose of 2 g, 60 minutes or 120 minutes before the operation conducted under total anesthesia.

Concentrations of mucous membrane in the middle ear after administration of LMOX were 44.9 $\mu\text{g/g}$ at 60 minutes and 30.5 $\mu\text{g/g}$ at 120 minutes. The ratio of LMOX in middle ear tissue to that in the serum was about 40~48 percent. The tissue concentrations exceeded the antibacterial levels of LMOX except for *Pseudomonas aeruginosa* and were thought to be sufficient for prophylaxis. No side effects and no abnormal laboratory findings were observed.

Key words: Oxacefem, mucous membrane, otitis media chronic

緒 言

耳鼻咽喉科疾患のうち、慢性中耳炎を治療する機会は多く、一部の難治性のもの、特に真珠腫性中耳炎には手術が行われる。一般的に中耳炎治療にあたり種々の抗生剤が使用される。しかし、これらの薬剤がどの程度、炎症巣に到達するかは個々の細菌のMICを考える上で重要なことである。

近年新しい Cefem 系抗生剤 Latamoxef (略号: LMOX, 商品名: Shiomarin) は広

域の抗菌スペクトルを有し、 β -lactamase に安定で Cephalosporin 耐性菌にも抗菌性を有すると言われている。Latamoxef は臨床的に種々の耳鼻咽喉科領域の疾患に使われているが、本剤の中耳粘膜組織への移行に関する研究報告は少ない。そこで今回われわれは Latamoxef の中耳粘膜組織内移行を検討したので報告する。

対象及び方法

1. 対象: 1983年8月から1985年7月までに

表 1 LMOXの血中および中耳粘膜組織内濃度 (LMOX 2 g IV)

症 例 No.	イニシャル 年齢, 性別	血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)		中耳粘膜 ($\mu\text{g/g}$)		粘膜/血中比 (%)
		60分	120分	60分	120分	
1	54 F	108.0		44.1		40.8
2	35 M	90.0		47.0		52.2
3	73 F	136.0		43.6		32.1
平 均		111.3		44.9		40.3
4	23 M		53.6		24.3	45.3
5	41 M		74.2		48.8	65.8
6	53 F		55.8		41.9	75.1
7	51 F		59.4		32.5	54.7
8	52 F		58.4		17.7	30.3
9	25 M		80.0		17.8	22.3
平 均	45.2		63.6		30.5	48.0

表 2 シオマリンの臨床分離株に対する抗菌力 (MIC 分布)

菌 名	株 数	シオマリンのMIC ($\mu\text{g/ml}$) : 累積 % を示す											
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
Klebsiella pneumoniae	756	10.2	27.2	66.1	86.5	93.0	94.7	97.1	97.8	98.3	98.8	99.6	100
Proteus mirabilis	581	1.9	20.8	85.9	95.5	96.2		96.9	97.4	98.1	98.8		100
Proteus inconstans	179	15.1	30.7	91.6	96.1	98.9	99.4			100			
Proteus morganii	259	1.5	12.4	84.6	95.0	96.1	96.9	99.2	100				
Proteus rettgeri	122	29.5	50.0	63.9	69.7	77.9	88.5	89.3	95.1	95.9	96.7	97.5	100
Proteus vulgaris	231	0.4	11.7	71.9	94.4	96.5	97.8					98.3	100
Haemophilus influenzae	201	48.8	94.5	96.5	97.5	99.5	100						
Pseudomonas aeruginosa	1,001		0.1	0.2	0.5	0.6	1.3	3.8	17.2	45.3	75.3	90.6	100
Staphylococcus aureus	818	0.9	1.5	2.1	2.9		4.6	11.5	55.0	91.8	96.2	98.0	100
Streptococcus pyogenes	135					23.7	79.3	88.9	93.3	100			
Streptococcus pneumoni	155		0.6		1.3	10.3	47.1	80.6	89.0	92.3	96.1	96.8	100
Bacteroides fragilis	144				9.7	54.9	66.0	73.6	93.1	95.8	98.6	100	

MIC : 日本化学療法学会標準測定法に準じて測定 (接種菌量 : 10^6 個/ml)

当耳鼻科で手術を施行した9症例を対象とした(表1, 2).

年齢は23才から73才(平均45.2才)であり, 男4名, 女5名であった. 他の抗生剤は術前2週間以内には投与しなかった.

2. 方法: 手術方法は中耳根本手術, 鼓室成形術が主体で手術中, 中耳粘膜組織を採取した. LMOXの使用に先立って皮内反応を全例施行し, 陰性例に対して薬剤投与が行われた.

LMOX 2 gを生理食塩液50mlに溶解し, one shot で手術開始時末梢静脈内に注射し, 60分, 120分時の血液および手術時中耳粘膜組織を採取した. 採取した血液を直ちに遠沈して血清を分離し, 凍結保存した. 中耳粘膜組織も, 採取後-20℃に凍結保存し, 濃度測定に供した.

LMOXの濃度測定は E.coli 7437株を検定菌とする Bioassay 法のなかの Agar well 法によって行った.

結 果

1. 血中濃度

LMOX 2 g one shot 静注時の血中濃度は, 60分で90.0~136.0 μ g/ml (平均111.3 μ g/ml), 120分で53.6~80.0 μ g/ml (平均63.6 μ g/ml)であった(表1).

2. 中耳粘膜組織濃度

同様に LMOX 2 g one shot 静注時の中耳粘膜組織濃度は, 60分で43.6~47.0 μ g/g (平均44.9 μ g/g), 120分では17.7~48.8 μ g/g (平均30.5 μ g/g)であった(表1).

3. 中耳粘膜組織と血中濃度の比率

LMOX投与後60分, 120分での中耳粘膜組織と血中濃度の比を見ると, 60分では, 40.3%, 120分では, 48.0%であった(表1).

考 按

抗生物質の組織内移行に関して, 従来から血中濃度の推移や尿中への排泄動態については検索されてきたが, 最近では種々の抗生剤でその組織内濃度についての検索がおこなわれてきている¹⁾²⁾.

感染症の治療に際して, 感染病巣へ抗生物質が十分移行する必要がある, 今回われわれは LMOX 2 gを静脈内へ one shot 投与することによって, 血中濃度, 中耳粘膜組織移行さらに組織と血中との比率を検討した. 抗生物質での治療の際, もちろん正しく細菌学的検査を行い, 原因菌が何であるかを知って薬剤を適切に使用する必要があるのは言うまでもない.

馬場³⁾の報告では, 慢性化膿性中耳炎の耳漏からの検出菌の傾向は急性中耳炎とはかなり異なっており, *S. aureus* (25.5%) や *S. epidermidis* (11.7%) の検出率が高いが, それに次いで *P. aeruginosa* (14.3%), *Proteus sp.* などグラム陰性桿菌群が続く.

最近の動向として, *P. inconstans* やブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌の増加が注目されなければならないと述べている.

同じく登坂⁴⁾の耳鼻咽喉科における感染症のまとめによると, 慢性中耳炎の原因菌として, *S. aureus* 11.3~28.9%, *P. aeruginosa* 6.5~25.5%, *Proteus sp.* 14.0~26.9%と述べ, 同じような傾向を示している.

表2の如く LMOXのMIC表よりMIC80値を読み取ると, *S. pyogenes* と *S. pneumoniae* は, 3.13 μ g/ml, *S. aureus* 12.5 μ g/ml, *H. influenzae* 0.1 μ g/ml, *K. pneumoniae* 0.39 μ g/ml, *P. aeruginosa* 50 μ g/ml, *Proteus sp.* 0.2 μ g/ml, *B. fragilis* 6.25 μ g/ml となる⁵⁾.

今回のわれわれの中耳粘膜組織内への60分, 44.9 μ g/g, 120分, 30.5 μ g/gと上記の菌のMIC80値とを比較検討すると *P. aeruginosa*を除いて, いずれの菌も十分発育を阻止できる値であることがわかる. すなわち LMOXは, *P. aeruginosa*を除くグラム陰性菌および嫌気性菌感染に対しては十分有効と考えられる. 特に手術後感染予防の意味でも十分有用と考えられる. しかし, 時には *in vitro*での感受性が良いのに *in vivo*での臨床効果が悪かったり, またこの逆の現象が起こることも経験し,

このギャップを科学的に解明しなくてはならないが、その一つとして年齢、基礎疾患等を含めた host 側の要因に負うところが大きいと考える。

LMOXをはじめてする第三世代抗生物質の共通の特徴として、グラム陽性菌には抗菌力が弱いという性質があるが、これに関して松本⁶⁾は呼吸器感染症を中心とする臨床治験から、LMOXではそのような性質があるものの、実際の臨床例では投与量を工夫することによって有効性が期待できると述べている。

一方、*P. aeruginosa* が起炎菌である場合、1日2g one shot 静注1回投与だけでは不十分なこともあるので、患者の臨床状態を見て回数を増やすか、他剤との併用も考えた方が良いと思われる。

結 論

Oxacefem 系に属する LMOX を慢性中耳炎患者に対して術前 one shot 2 g 静注し、術中60分、120分に採取した血液および中耳粘膜組織中の LMOX 濃度を測定した。その結果、次のような結論を得た。

1. 血中濃度は、LMOX 投与後60分で111.3 μ g/ml、120分で63.6 μ g/mlであった。

2. 中耳粘膜組織内濃度は、60分で44.9 μ g/g、120分で30.5 μ g/gであった。各々の組織/血中の濃度比は、40.3%と48.0%であった。

3. 以上のような結果から、LMOXは慢性中耳炎において *P. aeruginosa* を除く各種細菌のMIC80値を十分にカバー出来るため、術後の感染予防に対してもかなり有用性の高い薬剤であると考えられた。

4. 副作用は特に認められなかった。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 大田耕造, 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(1):411~417, 1984.
- 3) 馬場駿吉: 細菌感染症の当科における最近の動向—耳鼻咽喉科領域感染症における検出菌の変遷. 耳鼻臨床 71:505~512, 1978.
- 4) 登坂 薫, 他: 耳鼻咽喉科における感染症. 臨床と研究 61(6):55~61, 1984.
- 5) 吉田 正, 他: Oxacefem 系抗生物質6059—Sの in vitro 抗菌作用. Chemotherapy 28 (S-7):86~131, 1980.
- 6) 松本慶蔵, 他: 新しい Oxacefem 系抗生物質6059—Sの臨床応用に関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 28 (S-7):578~594, 1980.

(原稿到着: 昭和60年11月19日
別刷請求先: 石田 稔
〒564 吹田市片山町2丁目13-20
市立吹田市民病院耳鼻咽喉科)