頭頸部領域における LMOX の組織内移行

神 均・朴沢 二郎・斉藤 久樹

北山 裕隆・福士 栄治

Tissue Distribution of Latamoxef (LMOX) in Patients
Undergoing Head and Neck SurgeryHitoshi Jin, Jiro Hozawa, Hisaki Saito,
Yutaka Kitayama and Eiji Fukushi
(Hirosaki University)

After infusing LMOX (1 or 2 g) intravenously in 57 patients undergoing head and neck surgery, the drug's concentrations in serum and the various tissues were investigated. The maximum concentration in all tissues except the cervical skin was higher with a 2 g infusion than with a 1 g infusion. The time to reach the maximum concentration in serum and the tissues were 0.5 hours and 0.5~1.5 hours respectively.

The ratio of the concentration in tissues to that of serum was large in the following order; tongue>salivary gland>nasal or paranasal mucosa>tonsil>cervical fat.

No side effects of LMOX were observed.

Key words: latamoxef, drug concentrations, tissue serum

はじめに

耳鼻咽喉科、頭頸部外科の日常診療において、抗生剤の点滴静注が広く行われているが、抗生剤が組織内にどのように移行するか十分に検討されておらず、Latamoxef（商品名：シオマリオン、以下 LMOX と略す）に関しても、副鼻腔粘膜、扁桃、中耳粘膜、頸部リンパ節に関する報告があるのみである（石田¹⁾、太田²⁾、熊井³⁾、森岡⁴⁾ら）。

今回我々は耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域の手術を施行した症例を対象として術前に LMOX 1g 又は 2g を点滴静注し手術時に採取した血

清および組織の LMOX 濃度を測定し、鼻・副鼻腔粘膜、鼻茸、頸部筋肉、頸部脂肪、唾液腺、舌、扁桃等に対し同剤がどのように移行するのかを文献的考察を加え報告した。

LMOX は塩野義製薬で開発され、図1のような構造式をもつオキサセフェム系抗生物質であり、抗菌スペクトラムは広範囲で特にグラム陰性菌及び嫌気性菌に対し強い抗菌力を示とされている。また β -lactamase に極めて安定なため、ペニシリン系・セフェム系抗生物質性耐菌にも有効とされ、耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域にも広く使用されている薬剤である。

方法ならびに対象

対象は昭和61年1月から12月までに弘前大学医学部耳鼻咽喉科において手術を受けた患者56例である。

投与量および投与方法は、全身麻酔の場合麻酔導入後 LMOX 1g 又は 2g を30分で点滴静注し、局所麻酔の場合は、手術開始15分前より LMOX 1g 又は 2g を30分で点滴静注した。検体として、組織0.5g~1.0gを採取した後血液等の付着物を十分洗浄し直ちに凍結保存した。血清は組織摘出時に LMOX 点滴の反対側静脈より全血で5ml (血清として3ml以上) 採血し、直ちに血清分離の上凍結保存した。測定は木村⁵⁾らの方法に準じ *Escherichia coli* を検定菌として Bioassay の Agar well 法を用いて行った。

採取された検体数は、LMOX 1g 点滴では血

図1 Latamoxef (LMOX) の化学構造式

清28, 鼻・副鼻腔粘膜16, 鼻茸4, 唾液腺2, 頸部筋肉1, 頸部脂肪1, その他の組織5であり, LMOX 2g 点滴例では血清28, 鼻・副鼻腔粘膜14, 鼻茸8, 唾液腺5, 頸部筋肉6, 頸部脂肪2, 舌1, 扁桃1, その他の組織8であった。

図2 LMOX の血中濃度

1g 点滴静注例, 2g 点滴静注例とも最高濃度到達時間は0.5時間であった。最高濃度は1g 点滴例では 83.8μg/g であり, 2g 点滴例では 152.1 μg/g であった。

図3 LMOX の血中濃度と粘膜内濃度

1g 点滴例における鼻・副鼻腔粘膜内濃度の最高濃度到達時間は0.95時間, 最高濃度は 27.3μg/g であった。また, 2g 点滴例における同所の最高濃度到達時間は0.51時間, 最高濃度は 49.1μg/g であった。両者とも血中のピークに遅れを生じている。

成 績

図2に示すように採取血清の LMOX 濃度 (μg/ml) を縦軸にとり, 点滴静注開始から採取までの時間 (hr) を横軸に表したグラフ中に, 得られたデータをプロットし, 両者の関係を示すシュミレーションカーブを作製した.

LMOX 1g 点滴例における血清 LMOX 最高濃度到達時間 (Tmax) は0.5時間であり, 最高濃度 (Cmax) は 83.8μg/ml, 半減期 (t 1/2) は2.67時間であった. 一方, 2g 点滴例においては Tmax : 0.5時間, Cmax : 152.1μg/ml, t 1/2 : 1.59時間であった. 即ち, 血清における LMOX 最高濃度到達時間は 1g, 2g いずれの点滴例においてもほぼ等しいが, 2g

点滴例が 1g 点滴例に比べ長時間にわたり高い濃度を示した.

図3は 1g 及び 2g 点滴例における LMOX の血中濃度と鼻・副鼻腔粘膜内濃度とを比較したグラフである. 1g 点滴例における鼻・副鼻腔粘膜内の LMOX 最高濃度到達時間 (Tmax) は0.95時間, 最高濃度 (Cmax) は 27.3 μg/g であるのに対し, 2g 点滴例における最高濃度到達時間 (Tmax) は0.51時間, 最高濃度 (Cmax) は 49.1μg/g であり, 双方とも血中濃度よりも遅れてピークに達するが, 2g 点滴例の方が速くピークに達するという結果が得られた. 尚, 同じグラフ上に鼻・副鼻腔領域の代表菌株 (H. influezae St. pneumoniae

表1 LMOX の各組織内濃度および血中濃度と血中濃度に対する組織内濃度の比較

組 織	点滴 (g)	開 始 後 採 取 時 間 (分)	組 織 內 濃 度 (mg/14)	開 始 後 採 取 時 間 (分)	血 中 濃 度 (μg/g)	組織濃度／ 血 清 濃 度 (%)
鼻 茸	1 g	7	1.72	10	23.9	7.2
		39	7.35	39	46.9	15.7
		50	21.2	47	48.0	44.2
		62	15.0	39	46.9	
	2 g	30	29.1	69	78.8	
		35	56.4	35	121.0	46.6
		40	55.5	35	125.0	44.4
		41	33.3	37	130.0	25.6
		44	58.2	45	143.0	40.7
		48	42.6	35	121.0	35.2
		63	50.7	147	65.9	
		87	28.7	50	95.3	
唾 液 腺	1 g	56	19.0	57	35.5	53.5
		60	17.2	60	61.4	28.0
	2 g	60	24.6	110	75.8	
		63	35.4	182	32.8	
		78	25.2	182	32.8	
		80	12.5	195	25.3	
	126	17.2	110	68.0	25.3	
扁 桃	2 g	38	30.2	38	149.0	20.3
頸部筋肉	1 g	67	3.33	67	36.6	9.1
	2 g	15	5.88	215	25.3	
		39	12.7	85	102.0	
		40	10.4	60	106.0	9.8
		60	23.4	85	102.0	22.9
87		11.4	87	87.0	22.4	
	98	11.5	100	68.0	16.9	
頸部脂肪	1 g	31	11.5	331	141.0	8.2
	2 g	47 120	9.33 12.1	110 75	75.8 102.0	11.9
舌	2 g	55	48.6	60	106.0	45.8

Bacteroides fragilis) の MIC 80 値を表示したが何れをも遥かに上回る濃度であった. 表 1 に各臓器の組織内濃度を示した. 鼻・副鼻腔粘膜を除くその他の組織内濃度を, 縦軸に濃度, 横軸に時間をとったグラフ面にプロットしてみたところ, 今回の結果では, シュミレーションカーブを描くことは不能であったが, 各々の最高濃度到達時間は 0.5~1.5 時間にあることがうかがわれ, 各臓器間に最高濃度到達時間と濃度に多少の差は認められたが, 最高濃度到達時間は 0.5 より 1.5 時間の間にあると思われ, その時間帯において頸部筋肉を除く各組織は何れも MIC 80 値より高い濃度を示した.

血中濃度に対する組織内濃度の比較は図 1 に示すように, 臓器ごとの差があり, 最高到達時間帯においてこれを比較した場合, 舌, 唾液腺のように循環血流量が多い臓器では高く, 鼻・

図 4 血中濃度に対する組織内濃度の比率の変化 0~3 時間において唾液腺では比率上昇後の下降がみられ, 鼻茸, 鼻・副鼻腔粘膜では上昇を示す傾向があった.

副鼻腔粘膜, 筋肉では低く, 脂肪ではさらに低い値を示した.

一方, その経時的推移を調べてみると, 筋肉, 唾液腺では最高濃度に到達後, 組織・血中濃度比の低下がみられるのに対し, 鼻・副鼻腔粘膜, 鼻茸ではさらに上昇がみられた (図 4).

考 案

耳鼻咽喉科・頭頸部外科において, 使用する抗生物質は感染病巣へ十分移行し, さらに十分の抗菌力を有することが必要であり, 我々としてもその抗生物質の組織内濃度, および組織移行性を十分把握していなければならない.

今回, 我々は LMOX 1g, または 2g を点滴静注することによって血中濃度, 組織内濃度さらに血中濃度に対する組織内濃度の比率を検討した.

血中 LMOX 濃度は点滴終了時に最高濃度に達し, 以後指数関数的に減少を示し, その傾向は 1g 点滴例, 2g 点滴例とも同様であったが最高濃度は 1g 点滴例の場合 $83.8\mu\text{g/ml}$, 2g 点滴例の場合 $152.1\mu\text{g/ml}$ となり dose response があると考えられた. なお, LMOX 2g 点滴例の血中濃度は 30 分値が, 約 $150\mu\text{g/ml}$, 1 時間値が約 $100\mu\text{g/ml}$ であり, 森岡ら⁴⁾の行った 30 分値 $116\sim 142\mu\text{g/ml}$, 1 時間値 $57.4\sim 100\mu\text{g/ml}$ とほぼ等しい時間的推移を示した.

組織内濃度は例えば, 鼻・副鼻腔粘膜においては最高濃度到達時間は 1g 点滴例で 0.95 時間, 2g 点滴で 0.51 時間であり, 血中における最高濃度到達時間に遅れ, 組織における最高濃度到達は 0.5~1.5 時間にあると考えられた.

組織内移行に関しても臓器別に差を生じ, 血中 LMOX 濃度に対する組織内濃度の比率は, 鼻・副鼻腔粘膜, 鼻茸においては時間とともに上昇する傾向があり, 唾液腺, 頸部筋肉では一旦上昇した後に下降する傾向を示した (図 4).

次に, 最高濃度に到達していると思われた LMOX 点滴後 0.5~1.5 時間における各組織の

移行度を血中濃度に対する比率でみると(図3・4, 表1), 舌では約45%, 唾液腺で約40%, 耳茸, 鼻・副鼻腔粘膜で約30%, 扁桃で約20%, 頸部脂肪で約10%という結果が得られた. 扁桃において低い値を示したことについては, 太田²⁾らの報告(1 g 点滴, 1 時間値26.8%), および高須⁶⁾が行った Cefotiam (CTM) の口蓋扁桃組織内移行における結果と類似した. 組織移行性は我々の行った LMOX 点滴静注では舌>唾液腺>鼻茸, 鼻・副鼻腔粘膜>扁桃>頸部筋肉という結果が得られたが, 三好⁷⁾の行ったセファメジン 2 g 点滴静注では鼻・副鼻腔群>耳下腺群, 甲状腺群>扁桃群という結果を示しており我々の結果と相違がみられるが, 抗生物質の違い, 摘出時間の相違も影響しているものと思われる.

LMOX の抗菌力について, 血中および組織濃度と菌の LMOX における MIC 80 値でみると耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域の感染において比較的多く分離される菌(杉田による⁸⁾)の LMOX の MIC 80 値は, *haemophilis influenzae* 0.1 μ g/ml, *streptococcus pneumoniae* 3.13 μ g/ml, *bacteroides fragilis* 6.25 μ g/ml となっており頸部筋肉を除いてはいずれの菌も十分発育を阻止できる濃度値であることがわかった. 一方, *pseudomonas aeruginosa* ではその MIC 80 値はおおよそ 50 μ g/ml であり, 今回の我々の得た結果では発育阻止には不十分であり, 患者の状態をみて投与量, 投与方法を変えるか, 他の抗生物質を併用したほうが良いのではないかと考えられた. このことは石田¹⁾の中耳への LMOX の移行についての報告, 熊井³⁾の LMOX のヒト頸部リンパ節への移行についての検討と同様であった.

また, 今回の点滴静注にて副作用はとくにみられなかったものの, ショックなどの副作用も報告されており, 投与にあたっては十分の注意を必要とするのはいうまでもない.

結 語

耳鼻咽喉科・頭頸部外科手術を施行した56例を対象として, LMOX 1 g 又は 2 g 点滴静注後の血中および組織内濃度を測定し, 次の結果を得た.

1) 最高濃度到達時間は血中では点滴終了後直ちに最高濃度に達するのに対し, 組織内の最高濃度到達時間は 1 g および 2 g 点滴例とも 0.5~1.5時間であった.

2) 最高濃度到達時間帯での組織濃度の血中濃度に対する比率は, 舌>唾液腺>鼻茸, 鼻・副鼻腔粘膜>扁桃>頸部脂肪の順であった.

3) 耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域における各臓器の組織移行濃度は, 頸部筋肉を除き感染の主たる起炎菌に対して, 十分の効果を期待できる濃度であると思われた.

4) 今回の LMOX 点滴静注において副作用はとくに認められなかった.

参考文献

- 1) 石田 稔, 他: Oxacefem 系抗生物質 (Lata-moxef) の中耳粘膜組織内移行の検討. 耳鼻臨床 79: 1887~1890, 1986.
- 2) 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.
- 3) 熊井恵美, 他: Latamoxef sodium (LMOX) のヒト頸部リンパ節への移行について. 基礎と臨床 20: 4: 885~888, 1986.
- 4) 森岡 保, 他: ラタモキシセフナトリウム (LMOX) の副鼻腔粘膜移行について. 日本鼻科学会誌 22: 1: 262, 1984.
- 5) 木村靖雄, 他: 6056-S の微生物学的定量法による体液内濃度測定法に関する検討. Chemotherapy 28 Suppl 7: 178~187, 1980.
- 6) 高須賀信夫, 他: Cefotiam (CTM) の上顎洞粘膜及び口蓋扁桃組織内移行について. 耳展 補 2: 20~28, 1982.
- 7) 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.
- 8) 杉田麟也: 耳・鼻・咽喉科感染症. 日本臨床 44: 4: 39~44, 1986.

原稿採択: 昭和63年 8 月 7 日
別刷請求先: 神 均
〒036 弘前市在府町 5
弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室