薬 物

去痰剤併用時の CZX の篩骨蜂巢粘膜移行

三輪 高喜¹⁾・北 桂子¹⁾・田守亜希子¹⁾
中橋 明子¹⁾・作本 真²⁾・木村 恭之³⁾
岡部 陽三⁴⁾・長山 郁生¹⁾・古川 侃¹⁾

Effects of Ambroxol on the Transfer of Ceftizoxime into the Ethmoid Cell Mucosa

Takaki Miwa, Keiko Kita, Akiko Tamori, Akiko Nakahashi,
Ikuo Nagayama and Mitsuru Furukawa
(Kanazawa University)

Makoto Sakumoto
(Fukui Prefectural Saiseikai Hospital)

Yasuyuki Kimura
(Ishikawa Prefectural Central Hospital)

Yohzo Okabe
(NTT Kanazawa Hospital)

Ceftizoxime and ambroxol were administered in combination to patients with chronic sinusitis, who required surgical treatment. The transfer of ceftizoxime in combination with ambroxol into the ethmoid cell mucosa was compared to that of ceftizoxime alone. Ethmoid cell mucosal concentrations of ceftizoxime 90–120 minutes after intravenous administration of 1 g of ceftizoxime alone ranged from 0.21 to 14.3 $\mu\text{g/g}$. Plasma concentrations ranged from 9.51 to 31.6 $\mu\text{g/ml}$, and the tissue distribution rate (ethmoid cell mucosal c./plasma c.) was 31%. When ambroxol was administered in combination with ceftizoxime, ethmoid cell mucosal concentrations of ceftizoxime ranged from 1.04 to 9.66 $\mu\text{g/g}$. Plasma concentrations ranged from 6.7 to 33.5 $\mu\text{g/ml}$, and the tissue distribution rate was 38%. In patients administered ceftizoxime alone, the tissue distribution rates of ceftizoxime were comparatively variable. The mean distribution rates however, were nearly the same in both groups. On the basis of these findings, it was concluded that the concentrations of ceftizoxime in the ethmoid cell mucosa and the plasma were scarcely affected even when ceftizoxime was administered in combination with ambroxol. Ethmoid cell mucosal concentrations and plasma concentrations of ceftizoxime are typically maintained at MIC_{80} values for period of 4 hours or more, in the treatment of various clinical isolates including organisms causing respiratory infection. This suggests that the therapeutic effects of ceftizoxime can be obtained clinically even when it is used alone. Concomitant use of ambroxol is however, considered to be useful supplemental therapy since the antibacterial activity of ceftizoxime is supported by the improvements in sinusitis induced by ambroxol.

Key words : ambroxol, ceftizoxime, ethmoid cell mucosa

1) 金沢大学医学部耳鼻咽喉科学教室
3) 石川県立中央病院耳鼻咽喉科

2) 福井県済生会病院耳鼻咽喉科
4) NTT 金沢病院耳鼻咽喉科

はじめに

呼吸器系疾患の治療には、気管支分泌物のドレナージを促進し、臨床効果の改善をはかることを目的に去痰剤が使用されることが多い。当然のことながら他剤との併用療法が多くなるが、去痰剤の種類あるいは併用される薬剤の種類によっては相互にその影響をうけ副作用の増幅や軽減のみならず体内動態の面でも変化しうる可能性が考えられる¹⁾。われわれは、耳鼻咽喉科領域における慢性副鼻腔炎あるいは篩骨洞嚢胞等の症例に対して、その局所における薬剤濃度が臨床的に有効濃度に達しているか否か、また、去痰剤併用時に抗菌薬の体内動態がどのような影響をうけるかを検討する目的で本研究を行った。検討薬剤としては、耳鼻咽喉科領域における主要起因菌に強い抗菌力を有する注射用セフェム薬、ceftizoxime (以下 CZX と略す) と、去痰剤として ambroxol (以下 MUC と略す) を使用し両剤併用時の CZX の篩骨蜂巢粘膜での濃度の変動を比較検討し、臨床での有用性を考察した。

対象と方法

1. 対 象

金沢大学医学部耳鼻咽喉科に1994年2月から1996年3月までの間に受診し、明らかに副鼻腔炎の所見を有し篩骨蜂巢に対する手術を必要とする症例を対象とした。また、原則として本試験に際しては本人に口頭で試験の内容を説明し、同意を得た被検者のみを対象とし、15歳以上、腎機能正常者とし、性別は問わないこととした。なお、試験は全てプロトコールに準じて実施した。

2. 試験薬剤および投与方法

1) 薬 剤

抗菌剤として注射用セフェム薬、CZX (エポセリン®, フジサワ薬品) の1g 力価を用い、去痰剤として MUC (ムコソルバン®, 帝人) の15mg 錠を用いた。

2) 投与方法

CZX 単独群(12例)と MUC 併用群(13例)の2群を設けた。CZX 単独群は組織摘出予定時間の1～2時間前に1g 力価を1回静脈注射をし、投与時刻を調査票に記録した。

CZX と MUC 併用群では MUC を手術3日前より1日3錠(45mg/日)を経口投与し、試験当日 CZX は組織摘出予定時間の1～2時間前に1g 力価を1回静脈注射をし、投与時刻を調査票に記録した。

3) 薬剤濃度の測定法

(1) 検体採取と検体保存

採取する組織は篩骨蜂巢粘膜とし、CZX 投与1～2時間後に約1g を採取した。採取後、直ちに生理食塩水で軽く洗浄し、附着している血液を除去した後、乾燥した滅菌ガーゼで水分を除去し、滅菌サンプル瓶に入れて検体処理時まで -20°C 以下で保存した。血液はCZX 投与後の組織採取とほぼ同時刻に3ml を採血し直ちにヘパリンを添加し遠心分離後、血漿を滅菌スピッツ管に入れて測定時まで -20°C 以下で保存した。組織採取および採血時刻は調査表に記録した。

(2) 検体処理

組織はその重量に対し2倍量の99%エタノールを加え、ポリトロンホモジナイザーで均質化した後、3,000 rpm、15分遠心分離後上清を検液とした。

(3) 濃度測定

CZX の濃度は *Bacillus subtilis* ATCC6633 を試験菌とするディスク法で測定した。測定培地にはクエン酸培地(クエン酸ナトリウム1.0%, ポリペプトン0.5%, 肉エキス0.3%, 寒天末0.3%)を用い、 37°C 、20時間培養後、阻止円を測定し、次の方法で作成した検量線から含有濃度を算出した。即ち、組織中濃度の算出には66.6%のエタノールを含有する1/15 M リン酸緩衝液(99%エタノール2量+1/15 M リン酸緩衝液1量)で作成したCZX の検量線から、また、血漿中濃度の算出には Moni-Trol I (デイト社)で作成した検量線から、それぞれ組織g 当たり($\mu\text{g/g}$)あるいは血漿ml 当たり($\mu\text{g/ml}$)の濃度を求めた。なお、本実験は三菱油化 BCL にて測定した。

成 績

1. 篩骨蜂巢粘膜中濃度

CZX 単独投与群ではCZX 1g 静注後90～120分時の篩骨蜂巢粘膜中濃度は $0.21\sim 14.3\mu\text{g/g}$ に達した(表1, 図1)。最長の210分後においても $1.76\mu\text{g/g}$ の濃度が得られた。これらの濃度はほぼ同時刻に採取した血漿中濃度の $9.51\sim 31.6\mu\text{g/ml}$ に対し $1.6\sim 62.1\%$ の移行率を示した。一方、MUC を併用した群においては篩骨蜂巢粘膜中濃度は $1.04\sim 9.66\mu\text{g/g}$ であり、血漿中濃度に対する移行率は $15.5\sim 76.7\%$ に相当した。CZX 単独群と MUC 併用群での篩骨蜂巢粘膜および血漿中の平均濃度には差はなく、MUC がCZX の組織濃度に有意な影響

表1 篩骨蜂巢粘膜中濃度および血漿中濃度

検体 No.	篩骨蜂巢粘膜中濃度(A)		血漿中濃度(B)		比率(A/B)
	時間(分)	濃度($\mu\text{g/g}$)	時間(分)	濃度($\mu\text{g/ml}$)	
1	90	8.79	90	22.5	39.1
2	90	12.60	90	31.6	39.9
3	105	9.80	105	22.2	44.1
4	120	0.87	90	9.51	9.1
5	120	0.21	120	12.8	1.6
CZX 単独 6	120	9.93	120	16.0	62.1
7	120	0.35	120	14.9	2.4
8	120	3.77	120	12.2	30.9
9	120	14.30	120	23.9	59.8
10	135	8.79	135	15.7	56.0
11	150	4.07	120	23.2	17.5
12	210	1.76	120	17.3	10.2
平均値 (標準偏差)		6.27 (1.44)		18.5 (1.81)	31.1 (6.46)
1	90	6.26	90	31.4	20.2
2	90	6.00	90	33.5	17.9
3	90	5.87	90	26.4	22.2
4	120	9.66	120	12.7	76.1
5	120	2.49	120	9.79	25.4
CZX + MUC 6	120	5.08	120	12.4	41.0
7	120	8.25	120	25.8	32.0
8	120	8.90	120	13.5	65.9
9	120	6.04	120	7.87	76.7
10	120	4.86	120	12.9	37.7
11	120	6.26	120	20.3	30.8
12	135	6.34	135	24.5	39.4
13	150	1.04	150	6.70	15.5
平均値 (標準偏差)		6.19 (0.71)		18.3 (2.53)	38.5 (5.91)

を及ぼすとはいえなかった。一方、移行率の比較では CZX 単独群31.1%に対し MUC 併用群では38.5%と併用群の方がやや移行性が良好となる傾向が認められた。しかし、CZX 単独群における著しい低値例を除外すると両群の移行率はほぼ同率となった。なお、篩骨蜂巢粘膜中濃度と血漿中濃度との相関性は低かったが、それは検体のサンプリング時間が2時間前後に集中していることに大きく起因しているものと考えられた。これらの結果から、CZX は MUC の体内動態に影響をうけにくい薬剤と判断された。そこで両群をまとめて回帰し、本剤の半減期を求めると組織中では72分、血漿中では60分となった(図2)。

2. 組織移行濃度から予測される CZX の有効性

耳鼻咽喉科感染症の主要起因菌は *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* に加えて *Pep-
tostreptococcus* 等が挙げられる(表2)²⁾。1995年臨床分離菌に対する CZX の MIC₈₀ はペニシリン耐性 *S. pneumo-
niae* 以外の菌種に対しては強い抗菌力を示した²⁾。図2
の回帰式から推定すると CZX の篩骨蜂巢粘膜には2
 $\mu\text{g/g}$ が3.5時間以上、0.5 $\mu\text{g/g}$ が4時間以上持続する
ことが予測された。本剤は篩骨蜂巢粘膜に平均的に6.19
~6.27 $\mu\text{g/g}$ という高濃度が測定されており、CZX 1g
の投与によって感染局所における主要起因菌を殺菌する
に十分な有効濃度と作用時間が維持されることが明らか

図1 CZX 単独および MUC 併用時の CZX の篩骨蜂巢粘膜および血漿中濃度

図2 CZX の篩骨蜂巢粘膜および血漿中濃度

表2 1995年度臨床分離株の薬剤感受性²⁾

菌種菌株	薬剤	ceftizoxime (CZX)	cefazolin (CEZ)	ceftazidime (CAZ)	flomoxef (FMOX)
<i>H. influenzae</i> (48)		0.03	16	0.12	4
<i>M. catarrhalis</i> (50)		0.5	4	0.12	0.25
<i>S. pyogenes</i> (50)		0.015	0.12	0.12	0.25
<i>S. pneumoniae</i> (140)		2	2	8	2
PC 感受性 <i>S. pneumoniae</i> (68)		0.25	0.12	1	0.25
<i>Peptostreptococcus</i> (37)		0.25	0.12	2	0.25

MIC₈₀; µg/ml

となった。

考 察

呼吸器感染症においては起因菌に対する適切な化学療法が最も重要であることは言うまでもないが、化学療法の実施と同時に喀痰排出の促進等の補助療法の意義を無視することはできない。なかでも呼吸器疾患時に一般に実施される気管支分泌液のドレナージは気道感染症の予防に重要な意味をもつ。本報で用いたMUCは肺表面活性物質や気道液の分泌促進作用を有し、気道壁の潤滑作用を促す薬剤といわれている³⁴⁾。その証拠として、吉田ら³⁾は11症例について喀痰排出量とIgG、S-IgA、lysozymeの産生量を検討した結果、MUCの投与によって、喀痰排出量の増加と共にIgGとlysozymeの分泌量も増加することを明らかにした。一方、MUCとの併用によってもたらされる抗菌剤の血清中、組織中濃度の変化に関しては主に動物レベルで検討されており、藤村ら⁵⁾は、ラットを用いてcefixime（以下CFIXと略す）の移行性について検討した結果、血清中および肺組織中共にCFIXの移行性が増加することを確認した。この原因として血中からの能動的移行によるものであろうと考察している。今岡⁶⁾もrifampicin（以下RFPと略す）、ampicillin（ABPC）、cephalexin（CEX）の移行性についてマウスを用い検討した結果、IgG、S-IgA、lysozymeの増加と共に血清および肺組織中への薬剤の移行性は3薬剤ともMUCとの併用により増加することを確認している。上記3薬剤のうち最も肺組織への移行性の優れたRFPを選び、陳旧性肺結核症症例（3例）で試験した結果、RFPの喀痰中濃度が有意に上昇することを報告している⁶⁾。われわれは、これらのデータに基づいて

CZXとMUCの併用によってCZXの篩骨蜂巢粘膜への移行性が増加するのではないかと仮定し、本研究を行ったが、MUCの併用はCZXの体内動態にはほとんど影響がないことが判明した。このことは逆に治療指針として未知数の変動要因を考慮しながら投与量を設定する必要があると考え、むしろ治療薬を処方する上で容易であると思われる。

次にCZXの耳鼻咽喉科領域における他の組織への移行性について文献的に検討した。抗菌剤の組織移行性は感染部位、炎症の程度により変動するが、採取した組織の処理法、測定上の精度の問題等にもバラツキの要因がある。従って、異なる施設間のデータを同一比較することは問題があるものの、治療上の参考資料としての意義は大きいと考え、耳鼻咽喉科領域における他の組織移行性について検討された文献値と比較してみた（表3）^{7)~9)}。戸塚ら⁷⁾のデータによれば、CZX 1g静注後30~60分という短い時間帯での移行濃度は扁桃組織には10.0 µg/g、上顎洞粘膜には27.3 µg/g、鼻茸には19.8 µg/gとなっている。これらの濃度から血清中濃度に対する移行率を算出すると69%となった。さらに時間を延長して90~120分帯においても5.43~16.5 µg/gが組織内に得られ、血清に対して37~79%の移行率を示した。この成績は我々の篩骨蜂巢粘膜中濃度および移行率と比較的近似していた。また、田中ら⁸⁾の研究においてもCZXの2g/30分の点滴では上顎洞粘膜濃度は12.9 µg/gであった。同様に鈴木ら⁹⁾もCZX 2gの30分点滴後の中耳組織中のCZX濃度を測定した結果、高い濃度が得られ、血清中濃度に対する移行率においても本剤の組織移行性の良さが明らかとなった。このようにCZXは単剤で耳鼻咽喉科領域の感染起因菌に対する抗菌力を上回る濃度が、組

表 3 耳鼻咽喉組織内濃度の比較

投与方法	組 織	組織濃度/血清濃度(%)		引用文献
		30~60分	90~120分	
CZX 1 g, 静注	篩骨蜂巢粘膜	ND	7.34/18.7 (37) n=8	本 報
CZX 1 g, 静注	口蓋扁桃	10.0/38.5 (27) n=10	5.43/14.8 (37) n=3	戸塚ら ⁷⁾ を改変
	上顎洞粘膜	27.3/44.7 (69) n=8	16.5/22.3 (79) n=2	
	鼻茸	19.8/38.3 (51) n=12	16.2/22.0 (77) n=3	
CZX 2 g, 30分点滴	上顎洞粘膜	ND	12.9/38.6 (32) n=7	田中ら ⁸⁾ を改変
	口蓋扁桃	10.1/53.7 (22) n=6	5.48/25.8 (20) n=6	
CZX 2 g, 静注	中耳組織	14.5/67.7 (21) n=11	26.2/64.8 (39) n=5	鈴木ら ⁹⁾ を改変
CZX 2 g, 30分点滴	中耳組織	23.0/76.3 (34) n=4	31.1/51.1 (60) n=6	

組織: $\mu\text{g/g}$, 血漿・血清: $\mu\text{g/ml}$

織各部位で長時間持続する事実から, CZX の治療効果は単剤でも十分期待できることが示唆された. また, そのことは耳鼻咽喉科領域での臨床成績からも証明されている¹⁰⁾.

抗菌薬の開発状況を振り返ってみると, 感染症における起因菌の変動と新しい抗菌薬の開発が繰り返されてきた. MRSA の出現も第三世代セフェム薬の濫用により増加したともいわれ, 現在では第三世代セフェムの使用が控えられている. しかし, ブドウ球菌を除くグラム陽性菌およびグラム陰性菌の広い菌種に対して第三世代セフェムは極めて強い抗菌力と殺菌力を有していることを無視することはできない. 従って, 中耳炎, 副鼻腔炎等の主要起因菌や腸内細菌群に起因する感染症には, 第三世代セフェムをうまく選択して使用することが必要となる. CZX は第三世代セフェム薬として代表的な特徴を有する注射剤で, 重症感染症の第一選択薬として現在使用されている ceftazidim (CAZ) や flomoxef (FMOX) に比較して決して劣らない抗菌力を有している. 本剤は β -lactamase に対する安定性と組織移行性に裏打ちされた治療効果がすでに多くの臨床研究から証明されている. 慢性副鼻腔炎は重症感染症に至ることはまれではあるが長期間の治療を要する感染症であり, その理由として薬剤が移行しにくいことが挙げられている. 本研究では去

痰剤, MUC を併用しても CZX の濃度上昇という期待した結果は得られなかった. しかし, 去痰剤併用によって宿主の喀痰分泌促進ならびに気道壁の潤滑作用が得られ, 抗菌剤の本来の作用が発揮できれば十分その目的は果たせており, 補助療法も有用な方法と考えられた.

ま と め

副鼻腔炎の所見を有し, 手術を要する症例を対象に注射用セフェム薬, CZX の篩骨蜂巢粘膜中への移行性を, 去痰剤, MUC 併用時と比較した.

1) CZX の 1 g 静注 90~120 分後の篩骨蜂巢粘膜中濃度は 0.21~14.3 $\mu\text{g/g}$ に達し, 210 分後でも 1.76 $\mu\text{g/g}$ が検出された.

2) MUC の併用は CZX の篩骨蜂巢粘膜中濃度にはほとんど影響を及ぼさなかった.

3) 篩骨蜂巢粘膜中濃度における CZX の濃度レベルは, 耳鼻咽喉科感染症の主要起因菌を殺菌するのに十分な有効濃度と作用時間が維持されることが明らかとなった.

4) MUC の併用は宿主の気道潤滑作用を改善することにより, 抗菌剤本来の作用の発現を促し, 補助療法として有用な方法と考えられた.

参考文献

- 1) Wiemeyer JCM: Influence of ambroxol on the bronchopulmonary level of antibiotics. *Arzneim Forsch* **31**: 974, 1981.
- 2) 横田好子, 星野和夫, 瀬戸 勇, 他: 1995年度臨床分離株の注射用セフェム薬に対する薬剤感受性. *Pharma Medica* **15**: 132~147, 1997.
- 3) 吉田俊昭, 山本真志, 松本慶蔵, 他: 去痰剤 Ambroxol の喀痰中抗菌活性物質への影響についての研究. *Chemotherapy* **35**: 728, 1987.
- 4) 長岡 滋, 山中栄一, 滝沢敬夫, 他: Ambroxol 投与による喀痰中のリン脂質の変動について. *薬理と治療* **12**: 2483, 1984.
- 5) 藤村政樹, 倉島一喜: Cefixime 単独ならびに塩酸アンブロキソール併用時の血清ならびに肺組織中抗生物質濃度に関する研究. *Prog Med* **8**: 2825, 1988.
- 6) 今岡 誠: 呼吸器感染症の化学療法における去痰剤併用効果に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* **34**: 262, 1986.
- 7) 戸塚元吉, 阿部治彦, 石田博義, 他: 耳鼻咽喉科領域におけるセフトゾキシム (CZX) の組織移行性に関する検討. *臨床と研究* **61**: 4058, 1984.
- 8) 田中弘之, 小林仁和, 宮国泰明, 他: 耳鼻咽喉科領域における Ceftizoxime (CZX) の血性中濃度および組織内移行. *耳鼻臨床* **80**: 1609, 1987.
- 9) 鈴木憲二, 板谷純孝, 馬場駿吉, 他: Ceftizoxime (CZX, エボセリン) の中耳組織内移行濃度の検討 —One shot 静注, 点滴静注の比較—. *Chemotherapy* **39**: 229, 1991.
- 10) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Ceftizoxime に関する基礎的ならびに臨床的研究. *耳鼻臨床* **74**: 1621, 1981.

(原稿受付: 平成9年2月27日
原稿採択: 平成9年3月19日
別刷請求先: 三輪高喜
〒920 金沢市宝町13-1
金沢大学医学部耳鼻咽喉科学教室)