

Cefmenoxime(CMX) の扁桃内移行に関する研究

松本 和彦・船井 洋光・船坂宗太郎
 東京大学医学部附属病院分院耳鼻咽喉科

(昭和 57 年 10 月 18 日受付)

著者らは、今回新しく開発された合成 cephalosporin 系抗生物質である Cefmenoxime (CMX) について、血中濃度と扁桃内濃度を経時的に測定し、これを基にして扁桃炎に対する CMX の理想的な投与方法を考えてみた。方法は全麻下扁桃摘出に手術前に本剤を静注した。20 mg/kg が 13 例、30 mg/kg、40 mg/kg が各 3 例の計 19 例から血中濃度および扁桃内濃度を経時的に測定し、両者の指数回帰方程式を求めたところ、20mg/kg、30mg/kg、40mg/kg それぞれの血中濃度 $=94.219 \times (0.971)^t$ 、 $149.21 \times (0.969)^t$ 、 $283.175 \times (0.973)^t$ 、扁桃内濃度 $=17.393 \times (0.962)^t$ 、 $21.27 \times (0.978)^t$ 、 $24.804 \times (0.987)^t$ という式が得られた。扁桃の炎症に対し CMX が用いられるような場合には、扁桃内濃度が 0.78~3.13 $\mu\text{g/g}$ 程度を維持できればよいと考え、各投与量を 1 回静注した場合と、同じ量を 1 時間および 2 時間かけて点滴静注した場合のいずれが最も長い時間この扁桃内濃度を維持しうるかをマイクロコンピュータを用い simulation した。結果は、扁桃内濃度が 0.78~3.13 $\mu\text{g/g}$ 程度を維持しうる時間は、同じ投与量ならば 1 回静注よりも 1 時間かけての点滴静注、さらに 2 時間点滴静注した方がより長い時間有効扁桃内濃度を保ちうる事が判明した。このことから推察すると、扁桃炎に対して CMX を使用する場合は、およそ 1 回 20~30 mg/kg を 1 日 2 回、2 時間かけて点滴静注すれば目的を達しうると考えられる。

われわれ臨床医が抗生物質を用いる場合に、その体内動態を知っておくことはその他の事柄を知ると同様に重要なことである。また最近、次々と新しい抗生物質が開発されてきており、これら新規開発薬についての体内動態を知ることは投与量、投与経路を決める際に重要な因子となりうる。

われわれは、今回武田薬品株式会社が開発した合成の cephalosporin 系製剤である Cefmenoxime(略号 CMX) につき体内動態、特に血中濃度と扁桃内濃度を測定し、これを基にして扁桃の感染症に対して理想的な投与方法を考えてみたので以下に述べてゆく。

I. 研究方法

1. 対象

研究対象は、昭和 55 年 12 月から昭和 57 年 3 月までの間に東京大学医学部附属病院分院耳鼻咽喉科で全身麻酔による扁桃摘出術を行なった 19 例(男 13 例、女 6 例)であり、年齢は Table 1 のように 10 歳以下が 15 例と全体の 78.9% を占めている。これらの症例に対し、全身麻酔開始後、手術に先立ち Cefmenoxime (以下 CMX と略す) を静脈内に投与した。CMX は規定の溶解液で溶解し、注射用蒸留水 10~20 ml で希釈した。これを約 5 分間かけて静注した。

投与量は 20mg/kg が 13 例 (68.4%)、30mg/kg お

よび 40mg/kg が各 3 例 (15.8%) であった (Table 1)。

2. 血中濃度および扁桃内濃度の測定

CMX の血中濃度の測定には投与終了後 5 分、10 分、20 分、30 分、40 分、50 分、60 分にそれぞれ静脈血を採取した。扁桃内濃度の測定には経時的に一側扁桃を 2~3 個に分割しつつ摘出し、1 症例につき 4 個以上の標本を得るようにした。採取した血液標本は血清分離後凍結し、扁桃は摘出後直ちに冷凍して保存し測定に供した。得られたサンプルは、血清は 20mg/kg が 93 本、30 mg/kg が 21 本そして 40 mg/kg が 18 本の合計 132 本、扁桃は 20 mg/kg が 55 個、30 mg/kg が 12 個そして 40 mg/kg が 14 個の合計 81 個、サンプルの総数は 213 件を数えた。

Table 1 Age and administration doses distribution of cases

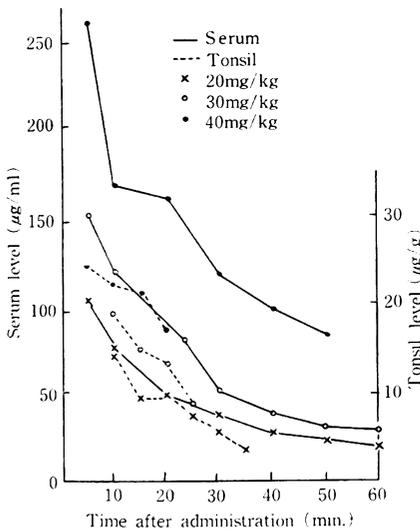
Age	Doses			Total
	20 mg/kg	30 mg/kg	40 mg/kg	
≤10 Yrs.	10 (4)	3	2	15 (4)
11~20	2 (2)			2 (2)
21≤	1		1	2
Total	13 (6)	3	3	19 (6)

() : Female

Table 2 Concentration change of CMX in serum and the tonsil

Time after administration (min.)	Doses and concentration					
	20mg/kg		30mg/kg		40mg/kg	
	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tonsil ($\mu\text{g/g}$)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tonsil ($\mu\text{g/g}$)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tonsil ($\mu\text{g/g}$)
5	102	—	150	—	260	24.4
10	75	14.4	118	19.0	167	22.2
15	—	9.5	—	15.0	—	21.3
20	50	9.9	79	13.2	160	17.4
25	—	7.6	—	8.9	—	—
30	38	5.9	51	—	117	—
35	—	3.9	—	—	—	—
40	28	—	38	—	98	—
50	24	—	30	—	83	—
60	20	—	29	—	—	—

Fig. 1 Concentration change of CMX in serum and the tonsil as a function of time after administration. Mean of cases given by 20 mg/kg, 30mg/kg and 40mg/kg intravenously



すべてのサンプルについて CMX の濃度の測定を武田薬品株式会社医薬研究所において行なった。血清は人血漿、扁桃はリン酸塩緩衝液 (pH7.0) で希釈し、検定菌として *Proteus mirabilis* を用い、アガーウェル法で測定した。

3. 測定結果

CMX 20mg/kg, 30mg/kg, 40mg/kg をそれぞれ 1 回静注した場合の各時間ごとの血中濃度および扁桃内濃度の平均値を Table 2 に示した。またそれぞれの濃度の時間推移をグラフに表わしたものが Fig. 1 である (Table 2, Fig. 1)。

Table 3 Tonsil/Serum ratio of CMX level

Doses (mg/kg)	Tonsil/Serum ratio		
	Measured (%)	Mean (%)	By regression equation (%)
20	8~48	20	18.5
30	11~26	18	14.3
40	7~21	11	9.8

これら 3 つの投与量につき、血中濃度と扁桃内濃度の比をみると、血中濃度の 20mg/kg では 8~48%、30mg/kg では 11~26%、そして 40mg/kg では 7~21% が扁桃内へ移行したことになる。これを平均値でみると、20mg/kg では 20%、30mg/kg では 18%、そして 40mg/kg では 11% となった (Table 3)。

4. 投与量の算出

CMX を扁桃の感染症に対して使用する場合の投与量算出の基準をつくらうと考えた。そのため次のような操作を行なった。まず、実測で得られたすべてのデータを用い血中濃度と扁桃内濃度の相関関係を調べた。すなわち、相関関係 (r) を求めこの有意性を自由度 $f_1=1$, $f_2=34$ の F 分布を利用して検定したところ、危険率 0.5% でも相関関係を認め、その回帰直線方程式は $Y=4.12+6.0889X$ (X =血中濃度, Y =扁桃内濃度) となった。この式から計算すると、扁桃内移行率は 15.4% となった (Fig. 2)。

次に、血中および扁桃内濃度の時間推移について実測で得た値を最小自乗法による指数関数にあてはめ、マイクロコンピュータで指数回帰方程式を求めたところ、20mg/kg を 1 回静注の場合の血中濃度 $=94.219 \times (0.971)^t$, 扁桃内濃度 $=17.393 \times (0.962)^t$, 30mg/kg の場合の血中濃度 $=149.21 \times (0.969)^t$, 扁桃内濃度 $=21.27 \times$

Fig.2 Correlogram between concentration in serum and the tonsil

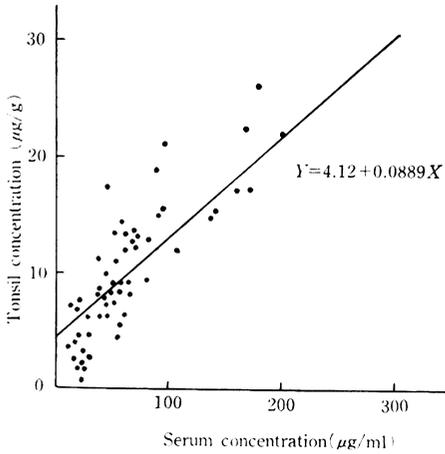
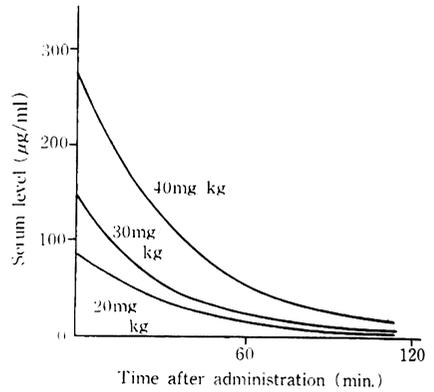


Fig.3 Fitting curves computed from measured concentration of CMX in serum



Regression equation :
 40 mg/kg ; Serum concentration = $283.175 \times (0.973)^t$
 30 mg/kg ; Serum concentration = $149.21 \times (0.963)^t$
 20 mg/kg ; Serum concentration = $94.219 \times (0.971)^t$
 t : time after administration (min.)

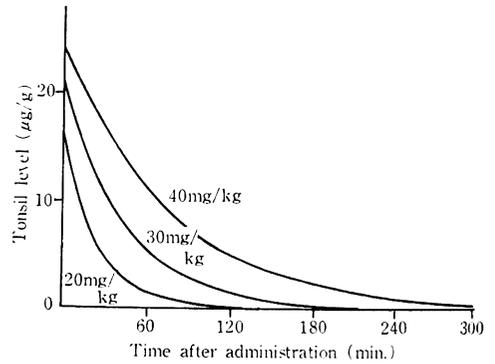
(0.978)^t,そして 40 mg/kg の場合の血中濃度 = $283.175 (0.973)^t$,扁桃内濃度 = $24.804 \times (0.987)^t$ (ただし, t : 投与後時間, 分) という式が得られた。これら6つの方程式についてその回帰係数の有意性を検定すると, いずれも危険率0.5%で有意性を認めた。

これら3つの異なる投与量のときの血中および扁桃内濃度の時間推移を, 縦軸に濃度, 横軸に時間をとりグラフに表わすと, それぞれ Fig. 3, Fig. 4 のようになる (Fig. 3, Fig. 4)。

また, 扁桃への移行率をこれら6つの式から計算すると, 20mg/kg の場合は18%, 30mg/kg では14%, そして40mg/kg の場合は9%となった。

さて, 扁桃内濃度を示す上記3つの式からそれぞれの投与量を1回静注した場合に, 扁桃内濃度が 0.78 µg/g, 1.56 µg/g, 3.13 µg/g をそれぞれ上回る時間を計算すると, 0.78 µg/g とした場合, 20mg/kg では80分, 30mg/kg では149分, 40mg/kg では264分, 1.56 µg/g とすると, 20mg/kg では62分, 30mg/kg では117分, 40mg/kg では211分, そして3.13 µg/g とすると, 20mg/kg では44分, 30mg/kg では86分, 40mg/kg では158分となった (Table 4)。

Fig.4 Fitting curves computed from measured concentration of CMX in tonsil

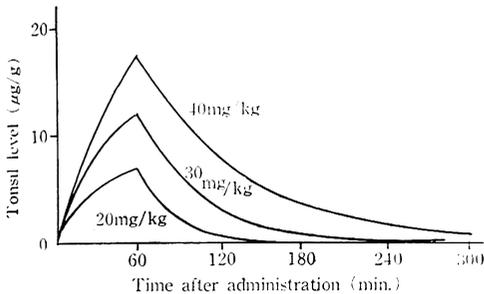


Regression equation :
 40 mg/kg : Tonsil concentration = $24.804 \times (0.987)^t$
 30 mg/kg : Tonsil concentration = $21.27 \times (0.978)^t$
 20 mg/kg : Tonsil concentration = $17.393 \times (0.962)^t$
 t : time after administration (min.)

Table 4 Relation between administration doses and duration of concentration in the tonsil after CMX administration

Tonsil concentration (µg/g)	one shot i. v.			60min. i. v. drip			120min. i. v. drip		
	20 mg/kg (min.)	30 mg/kg (min.)	40 mg/kg (min.)	20 mg/kg (min.)	30 mg/kg (min.)	40 mg/kg (min.)	20 mg/kg (min.)	30 mg/kg (min.)	40 mg/kg (min.)
0.78	80	149	264	113	179	295	155	217	329
1.56	62	117	211	91	146	240	129	181	272
3.13	44	86	158	67	110	182	79	136	210

Fig. 5 Simulation curve of the tonsil concentration, which show 3 cases of administration of CMX such as 20 mg/kg, 30 mg/kg and 40 mg/kg intravenous drip injection for 1 hour



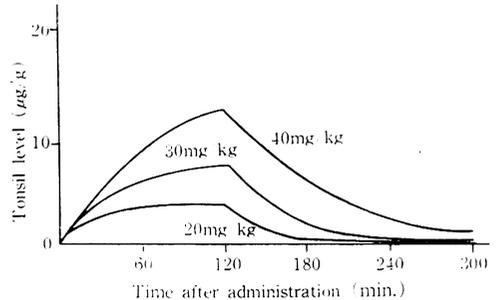
次に、これら3つの方程式から、それぞれの投与量を1時間および2時間かけて点滴静注した場合の扁桃内濃度の時間推移をマイクロコンピュータを用いて simulation した。縦軸に扁桃内濃度、横軸に時間をとりグラフに表わすとそれぞれ Fig. 5, Fig. 6 のようになる。

この両者の場合について、先の1回静注の場合と同様に扁桃内濃度が $0.78 \mu\text{g/g}$, $1.56 \mu\text{g/g}$, $3.13 \mu\text{g/g}$ をそれぞれ上回る時間を計算すると、1時間点滴静注の場合は、 $0.78 \mu\text{g/g}$ とすると、 20mg/kg では113分、 30mg/kg では179分、 40mg/kg では295分、 $1.56 \mu\text{g/g}$ とすると、 20mg/kg では91分、 30mg/kg では146分、 40mg/kg では240分、そして $3.13 \mu\text{g/g}$ とすると、 20mg/kg では67分、 30mg/kg では110分、 40mg/kg では182分となった。また、2時間点滴静注の場合は、 $0.78 \mu\text{g/g}$ とすると、 20mg/kg では155分、 30mg/kg では217分、 40mg/kg では329分、 $1.56 \mu\text{g/g}$ とすると、 20mg/kg では129分、 30mg/kg では181分、 40mg/kg では272分、そして $3.13 \mu\text{g/g}$ とすると、 20mg/kg では79分、 30mg/kg では136分、 40mg/kg では210分と計算された (Table 4)。

II. 考 察

Cefmenoxime (CMX) は武田薬品中央研究所で開発された注射用の半合成 cephalosporin 系抗生物質であり、分類上第Ⅲ世代といわれるものに属している。その抗菌スペクトラムは、*Serratia*, *Bacteroides fragilis* まで拡大され、*Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, Indole陽性 *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter* に対する抗菌活性が、*in vitro*, *in vivo* とともに優れている。また、細菌の産生する β -lactamase に対しても安定で、既存の cephalosporin 耐性菌に対しても強い抗菌活性を示すといわれている¹⁻³⁾。

Fig. 6 Simulation curve of the tonsil concentration, which show 3 cases of administration of CMX such as 20 mg/kg, 30 mg/kg and 40 mg/kg intravenous drip injection for 2 hours



さて、今回 CMX の血中濃度、扁桃内濃度の測定結果をみると、症例による差異がみられるものの、概ね投与量に比例した濃度推移を示している。これらの値を他の報告と比べてみよう。しかし従来、この種の資料は非常に少ない。波多野⁴⁾は、3例の扁桃例に $20 \sim 26 \text{mg/kg}$ の CMX を1回静注した後の扁桃内移行率をみた結果、56% という非常に高い値であったと述べている。また岩沢⁵⁾は、CMX 500mg 1回静注後1時間の扁桃への移行を4例につき調べた結果、およそ $21 \sim 28\%$ の扁桃内移行率であったと報告している。これら諸家の値は、われわれの値と近似しているものの、いずれも少数例であり、われわれのように体重当りの投与量を決め、多数の症例を経時的に測定した資料は皆無である。そして経時的に採血および扁桃サンプルを得ることにより、より正確に血中濃度と扁桃内濃度の比率が計算しうると考える。

一方、他の抗生物質と比べるとどうであろうか。われわれ⁶⁾が以前に報告した Ampicillin 30mg/kg を静注して得られたデータから得た指数回帰方程式は、血中濃度 $= 163.73 \times (0.9745)^t$ 、扁桃内濃度 $= 15.30 \times (0.9732)^t$ で、扁桃内移行率は9.3%であった。このデータと比べると CMX の方が扁桃内移行率は良いことになる。

ところで、今回の目的は CMX を臨床に使用する際の一つの基準を求めることにあるので、血中および扁桃内濃度の時間推移について、測定によって得られたすべてのデータをマイクロコンピュータを用い最小自乗法による指数関数にあてはめ、指数回帰方程式を求めたところ実測値とよく一致した結果が得られた。これら6つの方程式から血中濃度と扁桃内濃度の比についてみると、いずれの方程式も指数関数の底はほぼ同じである。このことは血中および扁桃内濃度の係数比が時間に無関係に一定の比をもつことを示しており、これは Fig. 2 に示した

ように両者の相関関係としても証明された。しかし、投与量によって扁桃内移行率は異なっている。そこで、この結果からみると、投与量を増加すると扁桃内移行率が低下すると考えざるを得なくなるが、今回の測定は先に述べたように 20mg/kg が 13 例であるのに対し、30mg/kg・40mg/kg は各 3 例と症例数に差があることなどから判断して、ここで投与量と扁桃内移行率を論ずることは早計であると考ええる。そこで今回は、とりあえず前述の 3 つの投与量を基準として臨床での投与量の基準を作成したわけである。

ところで、一般に耳鼻咽喉科領域の感染症の分離菌は、耐性ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* などのほかに *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* sp. などのグラム陰性桿菌や嫌気性菌などもあげられている。このうち扁桃感染症では前 4 者の頻度が高く、したがって治療に際しては cephem 系第Ⅲ世代の注射薬である CMX が第一選択として用いられる場合は少ないと考える。しかし、第一選択の薬剤に抵抗性を示す重症感染症や嫌気性菌が主体となる扁桃周囲膿瘍などの場合には、本剤が使用されることになろう。そして、これらの場合の多くは MIC と MBC が極めて接近しているという本剤の特徴を考慮すると、扁桃内濃度が 0.78~3.13 μg/g 程度を維持できれば良いとの考えから、前述の 3 種類の投与量について、1 回静注の場合のほかに各方程式から同じ量を 1 時間および 2 時間点滴静注した場合の simulation をマイクロコンピュータを用いて作成した。そして、それぞれの場合について 0.78 μg/g, 1.56 μg/g, 3.13 μg/g 以上の扁桃内濃度を維持し得る時間を計算した。この結果を Table 4 に示したが、0.78~3.13 μg/g 程度の扁桃内濃度を得るには、CMX の投与量を同じとすれば、1 回静注より 1 時間点滴静注、1 時間より 2 時間点滴静注の方がより長い時間一定濃度以上を維持しうることが判明した。さらに、先に述べたように、この式は実測値よりも 2~3% 低く計算されていること、扁桃に炎症がある場合には抗生物質の扁桃への移行率が上昇することなどを考え合わせると、重症扁桃感染症に対し本剤を使用する場合には 1 回 20~30mg/kg を 1 日 2 回 120 分ずつ点滴静注することによって、ほぼ合理的に治療が行なえることになる。

以上のように、扁桃を対象として simulation により CMX の投与方法の基準を作成することができたが、この結果は扁桃以外の諸臓器に対してもある程度あてはまると考えられる。しかし、この方法はあくまでも一つの基準を作るための操作であり、dose response の問題も

未解決であるし、他の抗生物質にも同様に応用できるか、さらに投与経路⁷⁾により差異が生じるか否かなど今後検討せねばならぬ問題である。

III. ま と め

1. 扁桃摘出術症例 19 例に対して Cefmenoxime (CMX) を 20mg/kg, 30mg/kg, 40mg/kg 静注して経時的に得られた血中濃度と扁桃内濃度を血液サンプル 132 本、扁桃サンプル 81 個につき測定した。

2. 各投与量ごとに得られたデータをマイクロコンピュータにより指数回帰方程式を計算し、さらに同じ量を 1 時間および 2 時間かけて点滴静注した場合の扁桃内濃度の時間推移の simulation を作成し検討した。

3. この結果、扁桃へは血液中の 10~18% が移行し、扁桃内濃度を 0.78~3.13 μg/g 以上に保つには、同じ投与量ならば 1 回静注より 1 時間点滴静注、さらに 2 時間点滴静注した方がより長い時間有効な扁桃内濃度を保ちうる事が判明した。

4. 扁桃炎に対し CMX を使用する場合は、概ね 1 回 20~30mg/kg を 1 日 2 回、2 時間ずつかけて点滴静注すれば目的を達しうると考えた。

文 献

- 1) 三橋 進: Cefmenoxime (SCE-1365) の抗菌力および β -lactamase に対する安定性について。Chemotherapy 29: 1~7, 1981
- 2) 五島 瑛智子, 辻 明良, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 7 位に methoxyimino 基, 3 位に methyl-terazolthiomethyl 基を有する Cephalosporin 系新誘導体 Cefmenoxime (SCE-1365) の細菌学的評価。Chemotherapy 29: 8~31, 1981
- 3) 小此木研二, 久野光造, 木田 誠, 三橋 進: Cefmenoxime (SCE-1365) の β -lactamase 安定性。Chemotherapy 29: 188~193, 1981
- 4) 波多野 努, 馬場駿吉, 本堂 潤, 和田健二, 村井兼孝, 木下哲二, 杉山和子: 耳鼻科領域における Cefmenoxime の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 29: 985~991, 1981
- 5) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Cefmenoxime に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 29: 971~983, 1981
- 6) 松本和彦, 船井洋光, 船坂宗太郎: アンピシリンの扁桃内濃度に関する研究。Chemotherapy 30: 193~198, 1982
- 7) 松本和彦: Ciclacillin, Ampicillin の血中濃度および扁桃内濃度にかんする臨床的研究。The Japanese Journal of Antibiotics 32: 1196~1202, 1979

A STUDY ON CEFMENOXIME CONCENTRATION IN THE TONSIL

KAZUHIKO MATSUMOTO, M. D., HIROAKI FUNAI, M. D. and SOTARO FUNASAKA, M. D.

Department of Otolaryngology, Tokyo University Branch Hospital, Tokyo, Japan

The concentrations of cefmenoxime (CMX) in serum and the tonsil after intravenous administration were investigated in order to study the definite doses of CMX against tonsillitis. Doses of 20 mg/kg, 30 mg/kg and 40 mg/kg of CMX were given intravenously in 13, 3 and 3 patients respectively. Immediately after i. v. injection, patients underwent tonsillectomy. The CMX concentrations in serum and tonsil were measured at scheduled intervals after administration. Fitting curves were computed from measured concentration of CMX in serum and the tonsil. The regression equations were as follows;

$$20 \text{ mg/kg : Serum concentration (S. C.)} = 94.219 \times (0.971)^t$$

$$\text{Tonsil concentration (T. C.)} = 17.393 \times (0.962)^t$$

$$30 \text{ mg/kg : S. C.} = 149.21 \times (0.969)^t, \text{ T. C.} = 21.27 \times (0.978)^t$$

$$40 \text{ mg/kg : S. C.} = 281.175 \times (0.973)^t, \text{ T. C.} = 24.804 \times (0.987)^t$$

(t : time after administration)

Curves of CMX concentration in the tonsil for intravenous drip injection were simulated from these equations and figured as a function of time by a microcomputer. This simulation suggested that 2 hours drip injection could maintain CMX concentration of $0.78 \mu\text{g} \sim 3.13 \mu\text{g/g}$ in the tonsil for much longer time than 1 hour drip or one shot injections when the same dose of CMX was administered.

Based on these results, we proposed a preferable usage of CMX against tonsillitis, that is, to use 20~30 mg/kg of CMX drip infusion twice a day.