

耳鼻咽喉科領域における Cefotiam hexetil の基礎的研究 —鼻汁、耳漏への移行について—

荻野 仁・入船盛弘・松永 亨
大阪大学耳鼻咽喉科*

津田 守・天津治子・有賀秀治
住友病院耳鼻咽喉科

慢性副鼻腔炎 5 例および中耳感染症 5 例（慢性中耳炎 1 例，中耳炎術後急性増悪 2 例，真珠腫性中耳炎 2 例）を対象に，Cefotiam hexetil 200 mg 内服後の鼻汁，耳漏中移行について検討した。鼻汁中移行は比較的良好で，1 時間後 $0.2 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$ ，2 時間後 $1.9 \pm 1.5 \mu\text{g/g}$ ，3 時間後 $2.5 \pm 4.1 \mu\text{g/g}$ ，5 時間後 $1.1 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ であった。一方，耳漏中移行はばらつきが大きく，5 例中 2 例では投与 4 時間後まで測定下限以下であり，全体でも 1 時間後 $0.4 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ ，2 時間後 $0.9 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$ ，4 時間後 $0.4 \pm 0.5 \mu\text{g/g}$ と，鼻汁中移行に比べて低値を示した。

Key words : Cefotiam hexetil, 鼻汁中移行, 耳漏中移行

注射用セフェム剤であるセフォチアム (CTM) は，耳鼻咽喉科領域感染症に対して従来からしばしば用いられており，すぐれた有効性が報告されている薬剤であるが，注射剤であるためにその使用には制限があり，経口剤の開発が望まれていた。このたび CTM の 4 位のカルボキシル基をエステル化することにより，消化管吸収性が高まり経口投与が可能となった薬剤 cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) が，武田薬品工業 (株) 中央研究所で開発された。

本剤は腸管壁のエステラーゼにより加水分解され，循環血液中では CTM として存在し薬効を発揮する訳であるが，当然のことながら炎症局所に十分量の抗生剤が存在することが必要であり，本剤の組織移行の検討は不可欠であるといえる。CTM の組織移行についてはすでに報告があるが¹⁻⁵⁾，今回我々は CTM-HE の組織移行について，鼻汁，耳漏への移行を検討し，若干の知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

1986 年 8 月から 1987 年 3 月までに大阪大学附属病院および住友病院耳鼻咽喉科を受診した慢性副鼻腔炎 5 例および慢性中耳炎，真珠腫性中耳炎など中耳感染症 5 例を対象として，鼻汁，耳漏への CTM-HE の移行の検討を行った。対象は全例成人であり，治験の開始前に本研究の趣旨を理解し協力を得ることができた患者を対象とした。

昼食後に CTM-HE 200 mg を内服させ，内服後 1，2，3，5 時間後（鼻汁中移行）あるいは 1，2，4 時間後（耳漏中移行）の血清中濃度，鼻汁中濃度，耳漏中濃度を以下の方法で測定した。

① 血清中濃度

所定の時間に血液 4 ml を採取し，直ちに遠心分離後血清を凍結保存し，*Proteus mirabilis* ATCC 21100 株を検定菌としたアガーウェル法で CTM の血清中濃度を測定した。本法では $0.1 \mu\text{g/ml}$ の濃度まで測定可能である。

② 鼻汁，耳漏中濃度

薬剤内服時に，鼻汁，耳漏はできるかぎり吸引除

Table 1 Serum and rhinorrhea levels of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg

Case					Diagnosis	Character of rhinorrhea	Concentration of cefotiam										
No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)			Serum (μ g/ml)	Rhinorrhea (μ g/g)									
								Time after administration (hr)									
								1	2	3	5	1	2	3	5		
1	H.K.	21	M	57	Chronic paranasal sinusitis	mucopurulent	0.5	2.2	2.1	0.9	*	1.5	0.7	0.9			
2	S.I.	21	M	66	Chronic paranasal sinusitis	mucopurulent	3.1	2.8	0.8	0.2	*	*	*	0.5			
3	Y.N.	36	M	45	Chronic paranasal sinusitis	mucopurulent	2.7	2.5			0.2	3.1					
4	S.K.	45	F	47	Chronic paranasal sinusitis	mucopurulent	0.3	0.8	1.3	0.9	0.3	1.4	0.7	0.9			
5	A.I.	55	F	52	Chronic paranasal sinusitis	mucopurulent	0.8	2.6	4.0	0.9	0.7	3.7	8.6	1.9			
Mean $\pm$ S.D.				53 $\pm$ 8	—	—	1.5 $\pm$ 1.3	2.2 $\pm$ 0.8	2.1 $\pm$ 1.4	0.7 $\pm$ 0.4	0.2 $\pm$ 0.3	1.9 $\pm$ 1.5	2.5 $\pm$ 4.1	1.1 $\pm$ 0.6			

* : Undetectable

去し、新たに流出した鼻汁、耳漏を所定の時間に採取した。採取方法は中鼻道内の鼻汁や鼓室内および鼓室外に流出した耳漏を直径 6 mm のペーパーディスク（栄研化学製）でぬぐい、乾燥しないように直ちに栓付プラスチック製マイクロ試験管に入れ、凍結保存後薬剤濃度を測定した。濃度測定は *Providencia rettgeri* 9250 を検定菌としたペーパーディスク法で、本法での測定限界は 0.05 μ g/g である。

II. 結 果

① 鼻汁中濃度

Table 1, Fig. 1 に慢性副鼻腔炎患者 5 名の、血清中濃度および鼻汁中濃度を示す。血清中濃度は薬剤内服 1 時間後には 1.5 $\pm$ 1.3 μ g/ml、2 時間後では 2.2 $\pm$ 0.8 μ g/ml、3 時間後では 2.1 $\pm$ 1.4 μ g/ml、5 時間後では 0.7 $\pm$ 0.4 μ g/ml であり、2 時間後に血清

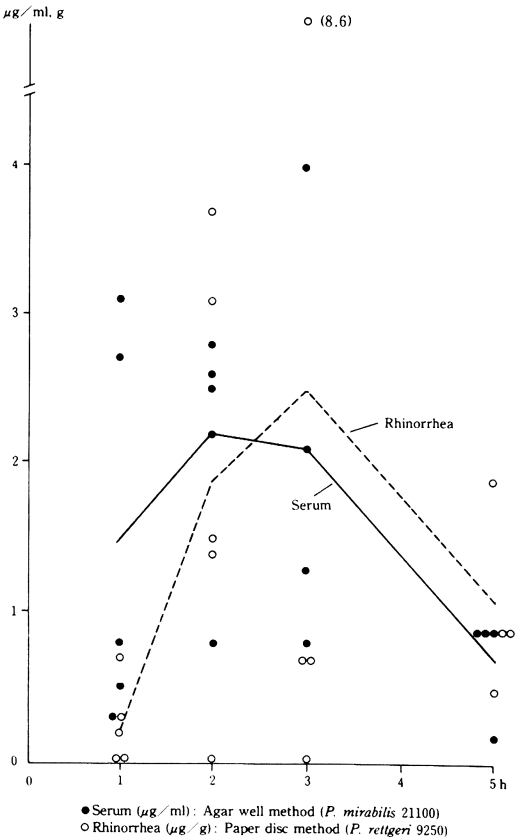


Fig. 1 Serum and rhinorrhea levels of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil 200mg

中濃度のピークを認めた。この血清中濃度の推移は、過去に報告されている健康成人の値と近似していた⁶⁾。

鼻汁中濃度は1例(症例No2)では内服後3時間目まで検出下限以下であったが、他の4例では良好であり、投与2~3時間後に1.4~8.6 $\mu\text{g/g}$ のピーク

を認め、同時期の血清中濃度とほぼ同等かむしろ上回る値を示した。また投与5時間後においても0.5~1.9 $\mu\text{g/g}$ と比較的高い鼻汁中濃度が維持されていた。なお鼻汁の性状は全例粘膿性であり、性状による移行の差の検討は行えなかった。

② 耳漏中濃度

慢性中耳炎1例、中耳炎術後急性増悪2例、真珠腫性中耳炎2例の血清中濃度、耳漏中濃度はTable 2, Fig. 2のごとくで、血清中濃度は薬剤投与後1~2時間でピークを示し、全体では1時間後 2.4 ± 1.4 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 2.0 ± 1.2 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後 0.4 ± 0.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方耳漏中濃度は鼻汁中濃度に比べ低い例が多く、5例中2例では投与4時間後まで測定下限以下であった。しかし、症例4の真珠腫性中耳炎例のごとく、1時間後には1.3 $\mu\text{g/g}$, 2時間後に3.2 $\mu\text{g/g}$, 4時間後でも1.1 $\mu\text{g/g}$ と、血清中

Table 2 Serum and otorrhea levels of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg

Case				Diagnosis	Character of otorrhea	Concentration of cefotiam									
No.	Name	Age	Sex			B.W. (kg)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Otorrhea ($\mu\text{g/g}$)							
								Time after administration (hr)							
								1	2	4	1	2	4		
1	K.N.	24	M	81	Chronic otitis media	purulent	2.1	0.8	0.2	0.6	0.7	0.2			
2	N.Y.	32	M	58	Acute exacerbation of otitis media postoperation	purulent	4.6	2.8	0.4	0.1	0.6	0.7			
3	S.K.	39	M	65	Cholesteatomatous otitis media	purulent	2.5	0.7	0.1	*	*	*			
4	A.H.	42	M	57	Cholesteatomatous otitis media	purulent	2.3	2.5	0.4	1.3	3.2	1.1			
5	T.H.	44	M	68	Acute exacerbation of otitis media postoperation	purulent	0.6	3.3	1.0	*	*	*			
Mean $\pm$ S.D.				66 ± 10	—	—	2.4 ± 1.4	2.0 ± 1.2	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.6	0.9 ± 1.3	0.4 ± 0.5			

* : Undetectable

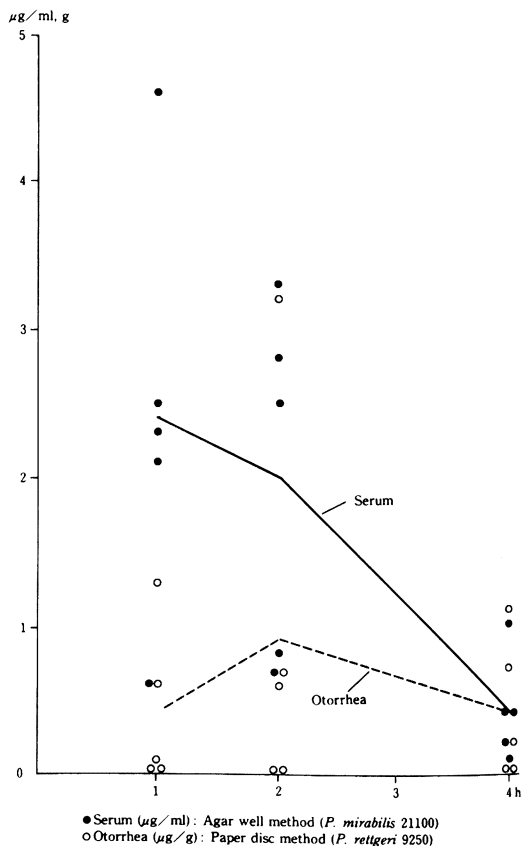


Fig. 2 Serum and otorrhea levels of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil 200mg

濃度を上回る耳漏中濃度を示す例もあり、各症例ごとのばらつきが大きく、疾患による差ははっきりしなかった。耳漏の性状も全例膿性であり、性状による移行の差は検討できなかった。

III. 考 察

感染症治療においては、起炎菌に適した抗菌力を有する抗生剤を用いることは言うまでもないが、通常は投与前に起炎菌が判明することではなく、起炎菌の可能性の高い菌株に対する MIC を考慮して抗生剤を選択することが一般的である。耳鼻咽喉科領域感染症の起炎菌としては *Staphylococcus aureus*,

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* などが一般的であり、今回検討を行った CTM-HE すなわち CTM は、これらの菌株に対して強い抗菌力を有することが知られており、臨床的に高い有用性が期待できる薬剤であると考えられる。しかし、実際に抗生剤が薬効を発揮するのは炎症局所であるために、抗生剤の組織移行の検討はきわめて重要であるといえる。従来から多数の抗生剤の組織移行の検討がなされているが、CTM に関しても石田ら¹⁾, 久保ら²⁾, 杉田ら³⁾, 高須賀ら⁴⁾, 竹林ら⁵⁾の報告があり、中耳粘膜、耳漏、上顎洞粘膜、扁桃などへの良好な移行が報告されてい

Table 3 Clinical efficacy and MIC to causative organisms of cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Clinical effect	Diagnosis	Isolated organism	MIC(μg/ml) (10 ⁶)
1	67	F	Excellent	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>P. mirabilis</i>	≤0.1
2	62	F	Excellent	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	>100 0.2
3	52	F	Excellent	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	0.39
4	48	M	Excellent	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>P. mirabilis</i>	≤0.1
5	58	F	Excellent	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>P. mirabilis</i>	≤0.1
6	59	M	Good	Chronic otitis media	<i>S. aureus</i>	1.56
7	40	F	Good	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	0.39
8	61	F	Good	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	1.56
9	72	M	Fair	Chronic otitis media	<i>P. stutzeri</i>	0.39
10	38	F	Fair	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	0.2
11	57	F	Fair	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	1.56
12	53	M	Fair	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	0.2
13	29	M	Fair	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	0.39
14	35	F	Fair	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>P. mirabilis</i>	≤0.1
15	72	M	Fair	Chronic otitis media acute exacerbation	—	—
16	50	F	Poor	Chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	0.78
17	47	F	Poor	Chronic otitis media acute exacerbation	Coagulase(—) staphylococci	0.2

るが、これらはいずれも静注の結果であり、今回我々は経口剤である CTM-HE の組織移行の検討を行った。

組織移行の検討には、手術時に炎症局所の組織を採取して組織内濃度を測定する方法と、炎症局所の分泌物中の濃度を測定する方法とがあるが、これらはともに一長一短があると考えられる。中耳炎、副鼻腔炎などの主たる炎症の部位は局所の粘膜であると考えられるため、炎症局所の組織内濃度を測定する方がすぐれていると考えられるが、組織に付着した血液や組織の血管内の血液に含まれている抗生剤の影響を受けることや、経時的な濃度測定が困難であることより、今回は鼻汁、耳漏中の濃度測定を実施した。しかし、これらの分泌物は、抗生剤が有効に働いた場合は速やかに消失する傾向にあり、測定に困難な場合があったり、また経時的に分泌物採取可能な症例、すなわち比較的多量の分泌物を認める症例に限られてしまう欠点があるため、当然のことながら炎症局所への組織移行の検討も必要であると言える。

今回の我々の結果では、CTM-HE は鼻汁中には比較的良好な移行を示した。たとえば平均値のみを示すが、1時間後には $0.2 \mu\text{g/g}$ 、2時間後 $1.9 \mu\text{g/g}$ 、3時間後 $2.5 \mu\text{g/g}$ 、5時間後でも $1.1 \mu\text{g/g}$ であり、比較的高濃度が長時間持続していた。一方、耳漏中移行は症例によりばらつきが大きく、5例中2例では投与4時間後まで耳漏中濃度は測定下限以下であり、平均でも1時間後 $0.4 \mu\text{g/g}$ 、2時間後 $0.9 \mu\text{g/g}$ 、4時間後 $0.4 \mu\text{g/g}$ となり、1時間後を除いて鼻汁中移行を下回った。CTM の静注の際の組織内移行を検討した石田¹⁾、久保²⁾の結果でも中耳粘膜移行は上顎洞粘膜移行を下回っていた。

副鼻腔炎や中耳炎の起炎菌としては、前述したごとく *S. aureus*、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*H. influenzae* などが重要であり、これらに対する CTM の MIC は低いものが大多数であり、これらの感染症に対する CTM-HE の有効性が期待できる。しかし、薬剤が十分に効力を発揮するためには炎症局所において、MIC を十分に上回る濃度が数時間持続する必要がある。この観点からみると、鼻汁や耳漏中濃度は必ずしも炎症局所の濃度を反映して

いない可能性はあるが、中耳炎においては起炎菌に対して感受性はあっても有効な組織内濃度の得がたい症例があると考えられる。先に我々は、CTM-HE の臨床的研究を行ったが、慢性中耳炎および慢性中耳炎急性増悪では17例中8例47.1%の有効率であったが、無効例（無効およびやや有効）における起炎菌の MIC は必ずしも高くなく（Table 3）、今回の組織移行の結果を裏付けているものと考えられる。一方、急性中耳炎4例では、全例 *S. aureus* が検出され $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下の低い MIC を示したが、その臨床効果は全例著効であり、MIC を反映する結果が得られた。今回は慢性炎症を対象に鼻汁、耳漏への移行を検討したので急性炎症の際の組織移行は不明であるが、急性炎症の方が炎症局所の血流が良好で、高い組織内濃度が得られるのではないかと考えられ、抗菌力を反映した臨床効果が得られやすいと推定される。杉田³⁾も急性炎症の方が、慢性炎症に比較して組織移行が良好なことを報告しており、いずれにしても今回の検討では、耳漏中への移行が不良な場合が認められるため、慢性中耳炎の際には局所の抗生剤濃度を高めるために、経口投与以外の方法（静注、局所点耳など）も考慮する必要があると考える。

文 献

- 1) 石田 稔, 堀 哲二, 荻野 仁, 松永 亨, 林 治博: 副鼻腔炎の抗生物質療法一要因としての細菌感染一, 抗生物質の組織内移行と各種細菌の MIC について。耳鼻 29: 627~633, 1983
- 2) 久保 武, 浅井英世, 守田雅弘, 田上悦子, 松永亨, 酒井國男, 古川 裕, 奥村新一: Cefotiam の中耳粘膜および耳漏中への移行に関する研究。耳展 26 (補5): 477~481, 1983
- 3) 杉田麟也, 河村正三, 藤巻 豊, 出口浩一: 耳鼻咽喉科領域感染症における第2世代のセフェム系抗生剤 Cefotiam の抗菌力ならびに組織内濃度と臨床効果について。耳鼻臨床 76: 1693~1709, 1983
- 4) 高須 賀信夫, 田中幸穂, 村上信五: Cefotiam (CTM) の上顎洞粘膜および口蓋扁桃組織内移行について。耳展 25 (補2): 98~106, 1982
- 5) 竹林脩文, 宮脇修二: 耳鼻咽喉科領域におけるセフトラムの基礎的検討。耳鼻臨床 76: 2017~2021, 1983
- 6) 横田 健, 斎藤 篤: SCE-2174 の抗菌作用及び体内動態について。第35回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 230, 盛岡, 1987

CEFOTIAM HEXETIL IN THE OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD: TRANSFER INTO RHINORRHEA AND OTORRHEA

HITOSHI OGINO, MORIHIRO IRIFUNE and TORU MATSUNAGA

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Osaka University

4-3-57 Nakanoshima, Kita-ku, Osaka 530, Japan

MAMORU TSUDA, HARUKO AMATSU and SHUJI ARIGA

Department of Otorhinolaryngology, Sumitomo Hospital, Osaka

Cefotiam hexetil (CTM-HE) a pro-drug of cefotiam (CTM), was studied for its transfer into rhinorrhea and otorrhea. The following results were obtained.

CTM-HE was administered to 10 patients, comprising 5 with chronic paranasal sinusitis and 5 with otitis media (1 with chronic otitis media, 2 with acute exacerbation of postoperative otitis media and 2 with cholesteatomatous otitis media) at a dose of 200 mg after meals.

1) CTM levels in rhinorrhea were rather good, being 0.2 ± 0.3 , 1.9 ± 1.5 , 2.5 ± 4.1 and 1.1 ± 0.6 $\mu\text{g/g}$ at 1, 2, 3 and 5 h, respectively.

2) CTM levels in otorrhea, on the other hand, fluctuated and were undetectable until 4 h after dosing in 2 of 5 cases. The averages were 0.4 ± 0.6 , 0.9 ± 1.3 and 0.4 ± 0.5 $\mu\text{g/g}$ at 1, 2 and 4 h, respectively, which were low compared to the transfer levels into rhinorrhea.