

Ceftizoxime (CZX, エポセリン®) の中耳組織内移行濃度の検討

—One shot 静注, 点滴静注の比較—

鈴木 賢二¹⁾・板谷 純孝²⁾・栢植 勇人³⁾松田 十四³⁾・馬場 駿吉³⁾¹⁾豊橋市民病院耳鼻咽喉科*²⁾厚生連海南病院耳鼻咽喉科³⁾名古屋市立大学耳鼻咽喉科教室

(平成2年9月22日受付・平成2年12月15日受理)

1987年1月より1989年2月までに名古屋市立大学および豊橋市民病院において、手術を行った慢性中耳炎患者32例を対象として、ceftizoxime (CZX) 2.0 gを手術時 one shot 静注(IV)あるいは30分かけ点滴静注(DI)し、投与開始後30分、60分、90分、120分に中耳組織および血液を採取した。移行濃度測定は中耳組織については *Escherichia coli* NIHJ JC-2 を用い、血清については *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いて Disk 法にて行った。またその他の注射用 β -ラクタム剤の中耳組織内移行濃度と比較検討し、以下の成績を得た。

i) 血清中への移行を検討し、CZX は IV ではやや長く血中に残り、DI では血中からやや速く消失するようであった。

ii) 中耳組織内への移行を検討し、CZX は IV、DI いずれにおいても投与開始後90分でピーク値となったが、DIの方がIVより中耳組織内への移行が良好であると考えられた。

iii) 組織/血清移行濃度比を検討し、CZX はすべての採取時間においてDIがIVを上回る移行比を示していた。

iv) 他の注射用 β -ラクタム剤の中耳組織内移行濃度と比較すると、IVではやや低めであるが、DIでは他剤に優るとも劣らない中耳組織内移行および移行率が示した。

以上よりCZXは中耳組織内移行に関しては、点滴静注による投与が最も効果が期待され、他の β -ラクタム系抗生剤に優るとも劣らない移行を示し、有用であると結論した。

Key words : CZX, 中耳組織内移行, 静注・点滴静注の比較

最近の抗生物質を中心とする抗菌剤の開発には、目覚ましいものがある。これらの中で、ceftizoxime [CZX : エポセリン®] は、グラム陽性菌、グラム陰性菌にわたる広い抗菌活性の範囲を有し¹⁾、我々耳鼻咽喉科領域でも繁用されている薬剤の一つといえよう。さて急性中耳炎・慢性中耳炎急性増悪症の起炎菌をみても、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* 等が重要と思われ²⁾、本剤の抗菌活性を鑑みると、*P. aeruginosa* を除く菌種を cover しておりこれらの疾患および中耳手術後の感染予防等に有用性が高いと考えられる。しかしその有用性を示す礎となるべき本剤の中耳組織内移行については充分検討されているとは言いがたく、特に one shot 静注および点滴静注の相方で充

分の検討症例数をもって経時的に検討した報告はみられない。今回、名古屋市立大学付属病院および豊橋市民病院において中耳手術を施行した32例について、本剤の血中濃度および中耳組織内移行濃度につき、one shot 静注および点滴静注それぞれにおいて経時的に比較検討し、あわせて我々が今まで検討してきた注射用 β -ラクタム系抗生物質の中耳組織内移行濃度³⁾とCZXのそれを比較検討したので報告する。

I. 対象および方法

1987年1月より1989年2月までに名古屋市立大学付属病院および豊橋市民病院において手術を行った慢性中耳炎患者32例を対象とした。年齢は13歳から64歳で、40歳代が10例と最も多く、その平均年齢は38.2

歳であった。体重は 42 kg から 78 kg で平均 60.0 kg であった。性別では男性 16 例、女性 16 例であった。CZX 2.0 g を手術時 one shot 静注あるいは 30 分かけ点滴静注し、投与開始後 30 分、60 分、90 分、120 分にそれぞれ中耳組織および血液を採取した。採取した中耳組織は、ただちに生理食塩液付きガーゼにて圧迫し可及的に血液成分を除き、凍結保存した。血液は採血後ただちに遠沈分離を施し、血清をやはり凍結保存した。移行濃度測定は、藤沢薬品工業中央研究所の協力を得て、薄層 Disk 法にて行った。すなわち、中耳組織については、*Escherichia coli* NIHJ JC 2 を検定菌として用い、Trypticase Soy agar (BBL) で 2 回植え継ぎ、同 broth で 37°C、24 時間培養し、Nutrient agar (Difco) を測定培地として 0.5% (v/v) の割合で接種した。血清については、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 (市販芽胞懸濁液、北研、約 2×10^9 CFU/ml) を検定菌とし、クエン酸ナトリウム培地 (クエン酸三ナトリウム培地 10 g/l、ポリペプトン 5 g/l、Beef extract 3 g/l、寒天 10 g/l) を測定培地として、市販懸濁液を 0.1% (v/v) の割合で接種した。また標準曲線作成のため CZX 原末を 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0 ダイアット

ロン) で溶解し 1,600 $\mu\text{g/ml}$ (力価) に調整し、同緩衝液にて標準希釈系列を作成した。血清試料については、標準ヒト血漿 (日赤) にて希釈系列を作成した。それぞれの検定菌を接種した測定培地を直径 90 mm の減菌シャーレ (ニプロ製) に 7 ml ずつ分注し固化させ十分に乾燥したものを使用し、ペーパーディスク (東洋製作所製; 直径 8 mm、薄手) に標準液および検液を充分しみ込ませ、測定用培地上で 37°C 18 時間培養後阻止円径を測定した。1 種の検液につき 3 枚のディスクを用い、3 個の阻止円径の平均値より濃度を求めた。

II. 成 績

1. CZX の血清中移行濃度

Fig. 1 に CZX 2.0 g one shot 静注 (IV) および点滴静注 (DI) における、血清中への CZX 移行濃度の経時的变化を示した。それぞれの値は平均値 ± 標準偏差で示した。IV では投与開始 30 分で 7 例平均 81.6 ± 29.7 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分で 12 例平均 67.7 ± 29.7 $\mu\text{g/ml}$ 、90 分で 6 例平均 64.8 ± 17.4 $\mu\text{g/ml}$ 、120 分で 7 例平均 53.1 ± 20.5 $\mu\text{g/ml}$ の血清中移行がみられた。また DI では、投与開始後 30 分で 8 例平均 152.6 ± 42.7 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分で 6 例平均 76.3 ± 13.6 $\mu\text{g/ml}$ 、90 分で 5 例平均 42.1 ± 11.8 $\mu\text{g/ml}$ 、120 分で 7 例平均 53.1 ± 20.5 $\mu\text{g/ml}$ の血清中移行がみられた。

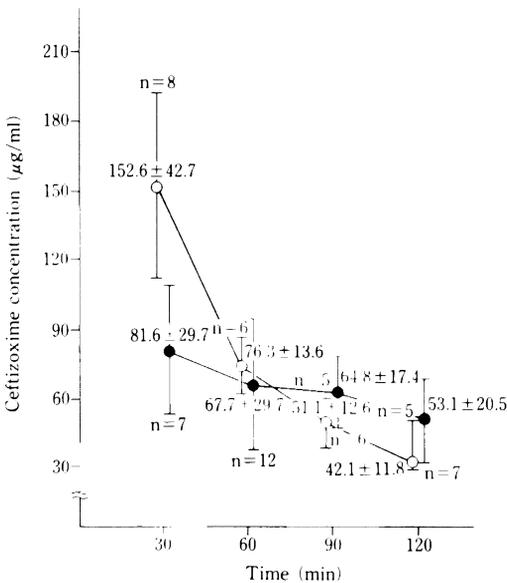


Fig. 1. Serum levels of ceftizoxime (CZX) after IV injection or drip infusion. ●—2 g IV injection; ○—2 g drip infusion. Time: minutes after the start of administration; n: number of samples. Figures indicate mean ± standard deviation

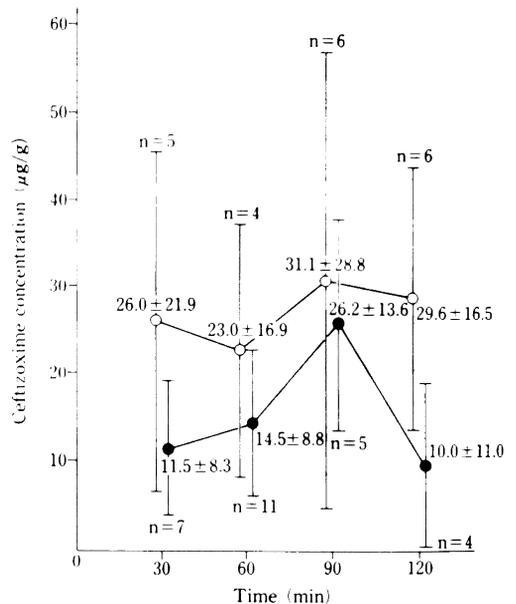


Fig. 2. Tissue levels of ceftizoxime (CZX) after IV injection or drip infusion. ●—2 g IV injection; ○—2 g drip infusion. Time: minutes after the start of administration; n: number of samples. Figures indicate mean ± standard deviation

12.6 $\mu\text{g/ml}$, 120 分で 5 例平均 $42.1 \pm 11.8 \mu\text{g/ml}$ の血清中移行がみられた。CZX は IV では血中に残りやすく、DI では IV よりやや早く血中から消失した。投与開始後 30 分では DI, IV 群間にフェーズの違いがあり統計学的検討は避けたが、60 分、90 分、120 分では t 検定にて、危険率(P)がそれぞれ 0.5148, 0.1755, 0.3125 で DI, IV 群間に統計学的有意差はみられなかった。

2. CZX の中耳組織内移行濃度

Fig. 2 に CZX 2.0 g IV および DI における中耳組織への移行濃度の経時的变化を示した。それぞれの値は平均値 \pm 標準偏差で示した。IV では、投与開始後 30 分で 7 例平均 $11.5 \pm 8.3 \mu\text{g/g}$, 60 分で 11 例平均 $14.5 \pm 8.8 \mu\text{g/g}$, 90 分で 5 例平均 $26.2 \pm 13.6 \mu\text{g/g}$, 120 分で 4 例平均 $10.0 \pm 11.0 \mu\text{g/g}$ の中耳組織内移行がみられた。DI では、投与開始後 30 分で 5 例平均 $26.0 \pm 21.9 \mu\text{g/g}$, 60 分で 4 例平均 $23.0 \pm 16.9 \mu\text{g/g}$, 90 分で 6 例平均 $31.1 \pm 28.8 \mu\text{g/g}$, 120 分で 6 例平均 $29.3 \pm 16.5 \mu\text{g/g}$ の中耳組織内移行がみられた。IV, DI いずれも投与開始後 90 分でピーク値となり、DI ではややバラツキが大きいうであった。DI, IV 群間の t 検定による統計学的検討では、30 分、60 分、90 分、120 分において、危険率 (P) がそれぞれ 0.2186, 0.2164, 0.7330, 0.0768 で有意差は認められなかったが、実数上は IV より DI の方が良好であった。

3. CZX の中耳組織/血清移行濃度比

Fig. 3 に CZX の中耳組織内移行と血清中移行の濃度比の IV および DI における経時的变化を示した。またそれぞれの値は平均値 \pm 標準偏差で示した。すなわち IV では、投与開始後 30 分で 7 例平均 $14.9 \pm 9.4 \%$, 60 分で 11 例平均 $20.8 \pm 9.9 \%$, 90 分で 5 例平均 $39.4 \pm 17.0 \%$, 120 分で 4 例平均 $20.2 \pm 17.7 \%$ であり、DI で

は投与開始後 30 分で 5 例平均 $16.1 \pm 16.5 \%$, 60 分で 4 例平均 $33.5 \pm 22.7 \%$, 90 分で 4 例平均 $59.5 \pm 54.0 \%$, 120 分で 4 例平均 $67.0 \pm 43.9 \%$ であった。中耳組織への移行率は、DI, IV 群間の t 検定による統計学的検討では、30 分、60 分、90 分、120 分において、危険率(P)がそれぞれ 0.8740, 0.3525, 0.5190, 0.0958 で有意差はみられなかったが、実数上は IV より DI の方が良好であり、IV では投与開始後 90 分で移行率のピークを示

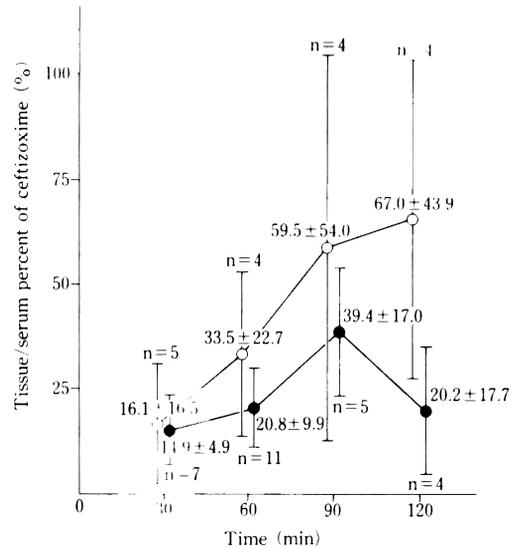


Fig. 3. Tissue/serum levels of ceftizoxime (CZX) after IV injection or drip infusion. ●—2 g IV injection; ○—2 g drip infusion. Time: minutes after the start of administration; n: number of samples. Figures indicate mean \pm standard deviation

Table 1. Concentration of β -lactam agents in middle ear tissue

Agent	Route	Dosage (mg)	Time (min)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)	Tissue / Serum (%)
Ceftizoxime	IV	2,000	60	14.5	20.8
Cefotiam	IV	1,000	60	11.6	61.6
Latamoxef	IV	2,000	60	44.9	40.3
Flomoxef sodium	IV	1,000	60	20.5	103
Ceftizoxime	DI	2,000	120	29.3	67.0
Cefsulodin	DI	1,000	120	16.3	92.1
Imipenem/cilastatin sodium	DI	500	30	9.14	11.9

Time: minutes after the start of administration, IV: intravenous infusion, DI: drip infusion.

したが、DI では移行率の最大値は投与開始後 120 分以後と思われた。

4. CZX と他の注射用 β -ラクタム系抗生物質との中耳組織内移行の比較

Table 1 に我々が現在までに行ってきた各種 β -ラクタム系抗生物質と CZX との IV および DI における中耳組織内移行濃度および組織/血清移行濃度比³⁾を示した。IV においては、投与量は 2.0 g あるいは 1.0 g

Table 2. Comparison of reports on serum concentration of ceftizoxime ($\mu\text{g/ml}$)

Reporter	Time (min)						
	30	45	60	90	100	120	180
Tozuka et al. ⁵⁾ (1984) 1 g IV	110 n = 1	80 n = 1			27.1 n = 1		
Takeda et al. ⁶⁾ (1985) 1 g IV			26.9 n = 3	22.0 n = 1		16.7 n = 3	15.3 n = 2
Present study (1990)	2 g IV	81.6 n = 7	67.7 n = 12	64.8 n = 6		53.1 n = 7	
	2 g DI	152.6 n = 8	76.3 n = 6	51.1 n = 5		42.1 n = 5	

IV: intravenous infusion, DI: drip infusion, Time: minutes after the start of administration, n: number of samples.

Table 3. Comparison of reports on middle ear tissue concentration of ceftizoxime ($\mu\text{g/g}$)

Reporter	Time (min)						
	30	45	60	90	100	120	180
Tozuka et al. ⁵⁾ (1984) 1 g IV	63.0 n = 1	16.8 n = 1			7.9 n = 1		
Takeda et al. ⁶⁾ (1985) 1 g IV			27.1 n = 3	20.9 n = 1		14.1 n = 3	14.4 n = 2
Present study (1990)	2 g IV	11.5 n = 7	14.5 n = 11	26.2 n = 5		10.0 n = 4	
	2 g DI	26.0 n = 5	23.0 n = 4	31.1 n = 6		29.3 n = 6	

IV: intravenous infusion, DI: drip infusion, Time: minutes after the start of administration, n: number of samples.

Table 4. Comparison of reports on tissue/serum levels of ceftizoxime (%)

Reporter	Time (min)						
	30	45	60	90	100	120	180
Tozuka et al. ⁵⁾ (1984) 1 g IV	57.3 n = 1	21.0 n = 1			29.2 n = 1		
Takeda et al. ⁶⁾ (1985) 1 g IV			100.7 n = 3	95.0 n = 1		84.4 n = 3	94.1 n = 2
Present study (1990)	2 g IV	14.9 n = 7	20.8 n = 11	39.4 n = 5		20.2 n = 4	
	2 g DI	16.1 n = 5	33.5 n = 4	59.5 n = 4		67.0 n = 4	

IV: intravenous infusion, DI: drip infusion, Time: minutes after the start of administration, n: number of samples.

であり検体採取時間はすべて投与後 60 分であった。投与量を考慮すると、CZX は他剤より比較し中耳組織内への移行は 14.5 $\mu\text{g/g}$ とやや低いようであり、移行率も 20.8 % と低めであった。DI では、投与量の差を考慮しても、29.3 $\mu\text{g/g}$ と他剤に優るとも劣らない移行を示しており、移行比も 67.0 % と優れたものであった。

III. 考 察

CZX は藤沢薬品工業(株)中央研究所で開発された第 3 世代のセフェム系抗生物質であり、その幅広い抗菌活性から我々の領域においても繁用されている薬剤の一つであると言えよう。しかし、その有効性の礎となるべき組織内移行濃度については、扁桃・副鼻腔では充分検討されているが⁴⁻⁶⁾、中耳ではわずかに戸塚ら⁶⁾、竹田ら⁷⁾が少数例で検討しているのみである。戸塚ら、竹田らの報告と本研究における移行濃度の経時的变化について、Table 2 に血清中移行を、Table 3 に中耳組織中移行を、Table 4 に中耳組織内と血清中への移行比をそれぞれ比較し示した。戸塚ら、竹田らは CZX 1.0 g を用い、我々は CZX 2.0 g を用いて検討しており dose の差を考慮し、戸塚ら、竹田らの報告のうち検討症例数が少ないための 2, 3 の異常値を除くと、ほぼ同等の移行を示しているといえよう。本研究における IV, DI を比較すると Fig. 1 に示したごとく、IV では CZX は血清中に長く残り、DI では比較的早く消失している。すなわち、IV と比較し DI では、体外に

早く排泄されるかあるいは組織内により多く移行するかのいずれかであろうと考えられる。そして、Fig. 2 に示したように中耳組織へは IV より DI での移行の方が良好であり、また Fig. 3 に示したように組織/血清移行比は DI では高くなっている。

以上より、DI では IV より中耳組織内への移行が良好であり、中耳組織内に長くとどまると考えられよう。また Table 1 に示したように、他の β -ラクタム剤との比較においても、IV ではやや低めの移行であるが 14.5 $\mu\text{g/g}$ を示しており、これは *P. aeruginosa* 以外のグラム陽性菌、グラム陰性菌を cover するに充分の移行濃度である。さらに DI においては CZX は 29.3 $\mu\text{g/g}$ ときわめて良好な中耳組織内移行を示しており、本剤の有用性の一端が窺われている。

IV. ま と め

本研究で示した、CZX の IV・DI における血清中移行、中耳組織内移行、中耳組織/血清移行比の成績より、CZX の投与は、IV より DI の方がより高濃度に、より長時間に渡り、中耳組織に薬剤を移行させ、より有効であろうと考えられ、DI による投与が推奨される。

文 献

- 1) 五島瑳智子, 辻 明良, 小川正俊, 金子康子, 宮崎修一, 桑原章吾: 3 位に置換基のない新 cephalosporin 誘導体 ceftizoxime の抗菌作用の特

- 徴について。Chemotherapy 28 (S 5): 7~23, 1980
- 2) 鈴木賢二, 板谷純孝, 植植勇人, 松田十四, 山下峻徳, 馬場駿吉: 当科における最近5年間の臨床分離菌の動向。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌7:1~5, 1989
 - 3) 鈴木賢二: 薬物の組織内移行からみた用法・用量・全身投与の見地から。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌6:136~142, 1988
 - 4) 波多野努, 馬場駿吉, 本堂一潤, 和田健二, 村井兼孝, 木下治二, 伊藤博隆, 鈴木康人, 丸尾猛: 耳鼻咽喉科領域における ceftizoxime の基礎的ならびに臨床的検討。Jap J Antibiotics 34 (12): 1571~1582, 1981
 - 5) 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 (7): 1621~1637, 1981
 - 6) 戸塚元吉, 他 (16施設): 耳鼻咽喉科領域におけるセフトゾキシム (CZX) の組織内移行性に関する検討。臨床と研究 61: 4058~4064, 1984
 - 7) 竹田泰二, 他 12名: 中耳炎憎患, 特に内耳刺激症併発症例の ceftizoxime 集中治療。耳鼻臨床 78 (10): 2163~2173, 1985

CONCENTRATION OF CEFTIZOXIME (CZX) IN MIDDLE EAR TISSUE: INTRAVENOUS INJECTION VS DRIP INFUSION

Kenji Suzuki

Department of Otorhinolaryngology Toyohashi City Hospital,
3-1 Matsuba-cho, Toyohashi 440, Japan

Sumitaka Itaya

Department of Otorhinolaryngology Koseiren Kainan Hospital

Isato Tsuge, Toshi Matsuda, and Shunkichi Baba

Department of Otorhinolaryngology Nagoya City University Medical School

Ceftizoxime (CZX) 2.0 g was administered by intravenous injection (IV) or a 30-minute drip infusion (DI) to 32 patients with chronic otitis media operated on at the Nagoya City University Hospital or Toyohashi City Hospital from January 1987 through February 1989. Middle ear tissue and blood samples were collected 30, 60, 90 and 120 minutes after treatment was initiated and transitional concentrations of CZX were determined by the disk method using *Escherichia coli* NIHJ JC-2 for middle ear tissue and *Bacillus subtilis* ATCC 6633 for serum as indicator organism. Concentrations of CZX were also compared with those of other β -lactam agents in middle ear tissues. The following results were obtained:

- i) CZX remained in the circulation slightly longer when administered IV than by DI.
- ii) CZX tissue concentration peaked at 90 min after both IV and DI administration, with DI exhibiting a higher concentration.
- iii) DI produced higher tissue/serum transitional concentration ratios, than IV administration, irrespective of collection time.
- iv) Comparing the middle ear tissue concentration of CZX with that of other β -lactam agents, CZX levels were slightly lower with IV and higher with DI administration.

The above results suggest that CZX administered by drip infusion is efficacious and that its tissue concentration is as good as that of other β -lactam agents.