

PENETRATION OF ASPOXICILLIN INTO OTORRHEA

Jun Kawakubo

Department of Otorhinolaryngology, Kosei Chuo General Hospital

Buemon Sanbe

Department of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

Koichi Deguchi

Research Department, Tokyo Clinical Research Center

Penetration of Aspoxicillin(ASPC) into otorrhea was studied in patients with suppurative otitis media by intravenous or intramuscular administration of 1g ASPC. The following results were obtained.

1) In 4 cases administered intravenously, the serum level of ASPC was 45.32-75.0 $\mu\text{g/ml}$ at 0.5 hour after, and the peak level in otorrhea was reached 5.09-29.69 $\mu\text{g/ml}$ at 0.5-2 hours after.

The level in otorrhea decreased gradually, but the level over 6.25 $\mu\text{g/ml}$ maintained for 4 hours in the 2 cases.

2) After intramuscular injection, the peaks of serum level of ASPC were 28.13-68.75 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour and the level in otorrhea was 10.94-3.91 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours.

Aspoxicillin(TA-058)静注および筋注後の 耳漏中濃度について

厚生中央病院耳鼻咽喉科

川久保 淳

関東通信病院耳鼻咽喉科

三 辺 武右衛門

東京総合臨床検査センター研究部

出 口 浩 一

諸 言

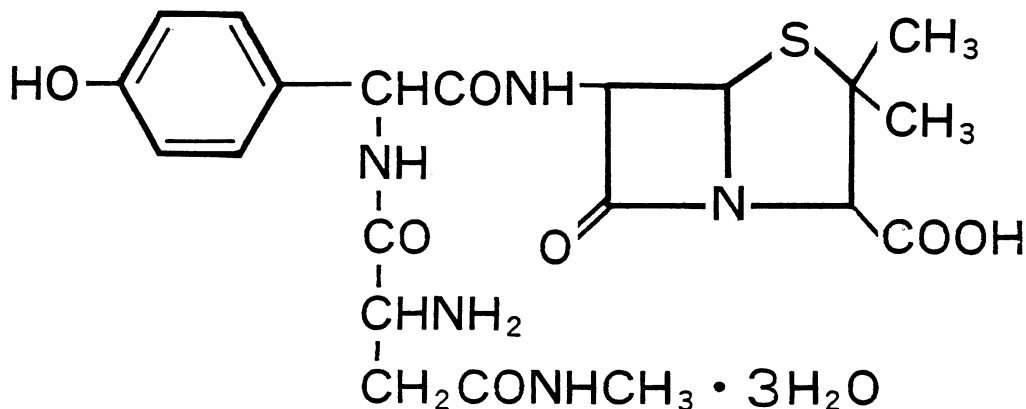
Aspoxicillin(TA-058, 以下「ASPC」)は田辺製薬株式会社が開発した6位側鎖にN⁴-

メチル-D-アスパラギンを有するPenicillin系抗生物質であり、その化学構造式は図1に示すとおりである。本剤はグラム陽性菌、グ

ラム陰性菌に抗菌力を有し殺菌作用は比較的強いといわれている。特にin vitroよりin vivoにおける効果に優れ、各種実験感染症で優れた治療効果が認められている。¹⁾

先に著者らは、本剤が耳鼻咽喉科領域感染症に対して優れた臨床効果を示し、安全性も高く、かつ口蓋扁桃、鼻内粘膜等への移行性

図1 化学構造



Aspoxicillin (M. W. 547. 58)

1) 対象ならびに測定法

32~71才の化膿性中耳炎患者6名を対象とし、薬剤は筋注または静注により投与した。即ちASPC 1 g 筋注例(0.5%塩酸リドカイン3 mlに溶解し、緩徐に筋肉内投与)では慢性化膿性中耳炎2例、ASPC 1 g 静注例(20mlの注射用蒸留水に溶解した後、緩徐にone shot静注)では術後の4症例を対象とした。術後の症例は炎症が鎮静した慢性化膿性中耳炎2例および多量の膿汁流出を認める慢性中耳炎の急性増悪を示す2例である。これら6例について薬剤の血清および耳漏中濃度を経時的に測定した。

耳漏の採取には測定用濾紙(6 mm)を耳道中に挿入し十分に耳漏を濾紙にしみこませて実施し、また耳漏採取時に採血し、血清を分離した。これら測定用検体を直ちにドライアイスにて凍結させ、東京総合臨床検査センターに急送して濃度測定を行った。測定はペーパー

も良好であることを報告した。²⁾さらに化膿性中耳炎(比較対照試験³⁾)および副鼻腔炎を対象とした各臨床試験の成績からも本剤が当科感染症に対し有用であると認められている。

今回著者らは成人の化膿性中耳炎を対象として本剤の耳漏中への移行について検討したのでその成績を報告する。

ディスク法によりMicrococcus luteus を検定菌としてトリプトソイ寒天培地を用いて実施した。

さらに測定値からGaus - Newton法またはSimplex法を用いて薬物動力的解析を行った。

2) 成績

ASPC 1 g 静注例では図2、表1に示すように、血清中濃度の30分値は45.32~87.5 μ g/mlであり、4時間値を測定できた2例においては各々6.65, 6.25 μ g/mlであった。各症例について算出した半減期(以下「T_{1/2}」)、曲線下面積(以下「AUC」)の平均はそれぞれ1.27 hr, 158.4 μ g/ml \cdot hrであった。また耳漏中濃度のピークは投与後2時間までに認められ、5.09~29.69 μ g/mlであった。4時間値を測定し得た2例においては各々8.21, 1.42 μ g/mlの濃度であった。各症例のT_{1/2}の平均は1.99 hr, AUCの平均は58.0 μ g/ml \cdot hrであった。

一方ASPC 1 g 筋注例では図3、表2に示すとおりであった。2例の最高血清中濃度はいずれも投与後1時間に認められ、それぞれ68.75、28.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、耳漏中濃度は2

時間値(10.94、3.91 $\mu\text{g}/\text{ml}$)にピークが認められた。各症例の血清中および耳漏中濃度のT $\frac{1}{2}$ は各々1.43、2.30hr、AUCは162.7、19.5 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ であった。

図2 血清および耳漏中ASPC濃度 (1 g, 静注)

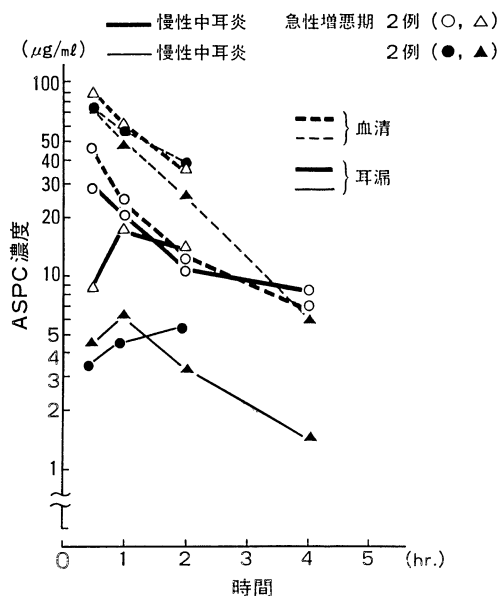


図3 血清および耳漏中ASPC濃度 (1 g, 筋注)

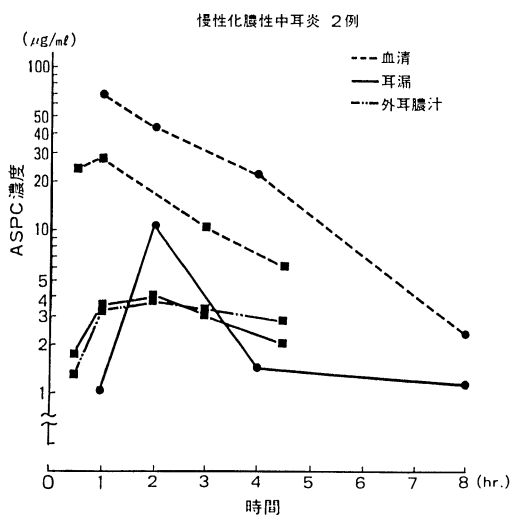


表1 ASPCの血清および耳漏中への移行性 (1 g 静注)

No	NAME	Time (hr.)	0.5	1	2	3	4
1	Y.S. △	血清中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	87.5	59.38	35.94	—	—
2	G.M. ○		45.32	23.44	12.5	—	6.65
3	G.M. ▲		75.0	50.0	26.57	—	6.25
4	I.S. ●		75.0	56.25	37.5	—	—
1	Y.S. △	耳漏中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	8.6	17.19	13.24	—	—
2	G.M. ○		29.69	20.32	10.94	—	8.21
3	G.M. ▲		4.30	6.07	3.33	—	1.42
4	I.S. ●		3.33	4.30	5.09	—	—

表2 ASPCの血清および耳漏中への移行性(1g筋注)

No	NAME	Time (hr.)	0.5	1	2	3	4	4.5	8
1.	S.K. ●	血清中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	—	68.75	43.75	—	22.66	—	2.35
2.	Y.S. ■		24.22	28.13	15.63	10.55	—	6.07	—
1.	S.K. ●	耳漏中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	—	1.03	10.94	—	1.42	—	1.12
2.	Y.S. ■		1.76	3.52	3.91	3.03	—	2.06	—
2.	Y.S. ■	外耳膿汁 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	—	3.33	3.72	3.33	—	2.84	—

3) 考 按

抗生物質による治療効果は濃度に依存するとともに感染病巣部位における有効濃度の維持時間が重要因子とされている⁴⁾。従って中耳炎の症例は耳漏中の薬剤濃度を測定することが重要であると考えられる。

今回ASPC 1gを静注あるいは筋注により投与し、耳漏中への薬剤移行を検討した。その結果は図2, 3, 表1, 2に示すとおりで良好な成績が得られた。

静注例における症例No.2と3は同一患者の病期の異なるもの、即ち周囲蜂巣から湧き上がるように耳漏が流出した時期(慢性中耳炎急性増悪期)(症例No.2)とそれから6ヶ月後、粘性耳漏が認められ慢性症を呈する時期(No.3)のもので、両時期の耳漏中濃度に著しい差が認められ、特に急性増悪期に高値であることは注目される。この傾向は他の2症例を含めた上で比較しても同様なことがいえる。

従って本剤の耳漏中移行は急性増悪期に特に高いことが推察される。

筋注例においては症例が少ないこともありバラツキが認められたが、血清および耳漏中への薬剤移行は良好であると考えられる。

次に起炎菌に注目すると、近年慢性中耳炎耳漏からの検出菌はS. aureus, S. epidermidis等の検出率がなほ高いと報告されている⁵⁾。新薬シンポジウムの結果から求めたS. aureusに対する本剤の75%MICは6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, S.

epidermidis 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, S. pyogenes 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, H. influenzae 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となりこれらと前述した耳漏中薬剤濃度を考え合わせると本剤は十分な濃度で感染病巣部位に移行していると推察される。

参 考 文 献

- 1) 西野武志, 石井信男, 谷野輝雄: 半合成ペニシリン系抗生物質TA-058に関する細菌学的評価・Chemotherapy 32(S-2): 47~66, 1984.
- 2) 三辺武右衛門, 上田良穂, 岡田淳, 稲福盛栄: TA-058の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床試験成績。Chemotherapy 32(S-2): 755~763, 1984.
- 3) 馬場駿吉, 他: 化膿性中耳炎に対するAspoxicillinの薬効評価—Sulbenicillinとの比較対照試験—耳鼻と臨床 投稿中
- 4) 尾花芳樹, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析。Chemotherapy 26(S-4): 41-47, 1978.
- 5) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムIII, TA-058, 1982.(東京)