

## DIFFUSION OF AM-715 INTO TISSUE AND SECRETIONS IN SINUSITIS AND OTITIS MEDIA

Atsushi Shinkawa, Mamoru Miyanaga, , Keisuke Takeda, Hitoshi Hagino, Eiki Furuya and Hirosato Miyake \*

We measured the concentration of AM-715, a member of the pyridone carbonylic acid derivatives, in serum, tissue and secretion in 6 patients with chronic sinusitis and 5 patients with chronic otitis media. When administering 200 mg of the drug, the serum concentration was between 0.40 and 0.77  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , with an average concentration of 0.55  $\mu\text{g}/\text{ml}$

(n=9) after 2 hours. The average tissue concentrations reached 1.23  $\mu\text{g}/\text{g}$  in maxillary sinus mucosa (n=5) and 2.36  $\mu\text{g}/\text{g}$  in middle ear mucosa (n=6). The average concentrations were 0.99  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in maxillary sinus fluids (n=3) and 4.46  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in otorrhea (n=3). The drug concentrations in the fluids thus reflect the drug concentrations in the respective tissues.

### 耳鼻咽喉科感染症におけるAM715の組織内移行、分泌物中移行の検討

東海大学医学部耳鼻咽喉科教室

新川 敦・宮 永 守・武田 啓 介  
萩野 仁志・古屋 栄基・三宅 浩 郷

#### はじめに

耳鼻咽喉科感染症のなかで、慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎は日常診療で毎日遭遇するごく一般的な疾患である。これらの疾患においては、通常抗生剤が選択されるが、その有効性は局所からの分離された菌に対する抗菌スペクトルや感受性テストに従って投与されている。しかし、これらの方法は *in vitro* の検査法であり、生体内の *in vivo* での検査法ではない。すなわち、抗生剤の生体内での動態を

直接反映する検査法とは言えない。体内動態を見るためには対象臓器内への薬剤移行性をみる必要がある。しかし、この点についての検討は従来までは不十分であり、耳鼻咽喉科関係での報告はごく限られた抗生剤にのみ報告されているに過ぎない。

今回我々は内服用の抗菌剤であるAM715（商品名バクシダール）について、薬剤移行性を検討するため、内服後の各時間における血清中濃度と、組織内濃度（上顎洞粘膜、鼓

室乳突洞粘膜) また分泌物中濃度(耳漏, 上顎洞貯留液) を測定し, 若干の知見を得たので報告する。

### 対象と方法

症例: 昭和60年4月から昭和60年12月までの間に, 東海大学医学部耳鼻咽喉科にて手術を受けた慢性中耳炎6例, 慢性副鼻腔炎5例を対象とした。年齢は23歳から48歳までの成人患者でいずれも初回手術例である。

手術直前または一定時間前に原則として組織採取2時間前にAM715 200mgを内服させ, 型どおりに鼓室形成術また全副鼻腔根本術を施行し, 検査可能な組織量を得るために, 一定量の組織が採れるもののみをその対象とし, 上顎洞粘膜は犬歯窩の粘膜を原則として採取した。また手術の際にできるだけ血液が混入しないように上顎洞貯留液また耳漏を採取した。

組織採取, 貯留液採取また採血の時間を記録したのちに, 血液は遠沈により血清を分離し, ただちにマイナス80度Cにて冷凍保存し, 検体の集積をおこなった。

検体が一定量に達したところで, 血清, 組織, 分泌物内濃度の測定を行った。組織内濃度は組織を秤量後PH7.0 1/15Mリン酸Bufferを4倍量(ml)添加し, POLYTRON PT10/35にてホモジナイズし, 3000rpmで30分遠心分離後上清を試料とした。

但し, 微小組織については適宜希釈倍率を調整した。全ての濃度測定はXXXVⅢ-2 (HPLC, 螢光検出法) で濃度測定をおこなった。

表1. 中耳炎患者の組織濃度

症例No	患者名	性	年齢(歳)	体重(kg)	中耳粘膜		耳漏中濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	血清中濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	組織内移行率(%)	耳漏中移行率(%)	AM-715投与量(検体採取日まで)	投与期間	部位	術式	手術時間	副作用
					重量(mg)	濃度( $\mu\text{g}/\text{g}$ )										
1	Y. A.	F	41	58.2	3	1.89	0.24	0.56	337.5	42.9	200×4	7	左	鼓室形成術	2h	(-)
2	E. T.	F	44	53.0	10	0.29	/	0.04	725.0	/	200×5	7	右	"	"	(-)
3	Y. T.	M	25	61.0	20	1.13	/	0.17	664.7	/	200×1	7	右	"	"	(-)
4	M. K.	M	40	65.0	4	4.64	1.93	0.67	692.5	288.1	200×1	7	右	"	"	(-)
5	S. S.	M	36	62.0	20	4.50	11.2	0.99	454.5	1131.3	200×17	7	右	"	"	(-)
6	M. Y.	M	41	55.0	112	1.70	/	0.87	195.4	/	200×5	14	左	"	"	(-)
平均			37.8	59.0	28.2	2.36	4.46	0.55	429.1	810.9						

経時的な血清中濃度は投与後1時間から5時間後まで1時間毎に血液を採取し, ただちに遠沈し血清を分離し保存した。また経日的推移を検討するためにAM715投与開始後7日間に服後2時間時点での血清を採取し, 保存し一括して濃度測定をおこなった。

### 結果

1) AM715投与後の組織内濃度と分泌物中濃度については表1, 表2に示した。表1の中耳炎では6例について検討され, 粘膜重量は3~112mgの検体についてその組織内濃度が検索され, その結果,  $0.29\mu\text{g}\sim 4.64\mu\text{g}/\text{g}$  (平均 $2.36\mu\text{g}/\text{g}$ )であった。また耳漏については3例が耳漏を採取することが出来, それらは $0.24\mu\text{g}\sim 11.2\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。それに対し血清中の濃度は平均 $0.55\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 中耳粘膜組織内濃度は平均 $2.36\mu\text{g}/\text{g}$ と組織内移行率は429.1%と高い移行率を示した。また耳漏中のAM715の濃度もばらつきはあるものの42.9~1131%と高い移行率を示した。

副鼻腔炎症例(表2)では上顎洞粘膜重量は100mg~3620mgの検体について検索された。その結果上顎洞粘膜内のAM715の濃度は $0.72\mu\text{g}\sim 2.03\mu\text{g}/\text{g}$ (平均 $1.23\mu\text{g}/\text{g}$ )であった。また上顎洞貯留液は3例で採取でき,  $0.46\sim 1.74\mu\text{g}/\text{ml}$ のAM715の濃度が検出された。血清中の濃度平均は $0.56\mu\text{g}/\text{ml}$ であるのに対し, 上顎洞粘膜濃度は平均 $1.23\mu\text{g}$ 組織移行率でいうと219.6%であり約2倍の高い組織移行を示した。上顎洞貯留液への移行率は93.8%~378.3%とこれも血清中濃度を上回るAM715移行が得られている。

表2. 副鼻腔炎患者の組織濃度

症例No	患者名	性	年齢(歳)	体重(kg)	上顎洞粘膜		上顎洞貯留液中濃度(μg/ml)	血清中濃度(μg/ml)	組織内移行率(%)	貯留液中移行率(%)	AM-715投与量(検体採取日まで)	投与期間	部位	術式	手術時間	副作用
					重量(mg)	濃度(μg/g)										
7	M.T.	M	43	61.8	420	0.98	/	0.26	376.9	/	200×1	7	上顎洞	多洞開放術	1h	(-)
8	H.T.	M	24	64.0	3,170	1.04	0.46	0.46	226.1	100.0	200×1	7	"	"	"	(-)
9	Y.T.	M	23	51.4	3,620	0.72	/	0.83	86.7	/	200×1	7	"	"	"	(-)
10	O.M.	M	48	50.5	480	2.03	0.76	0.81	250.6	93.8	200×1	7	"	"	"	(-)
11	K.Y.	M	44	67.0	100	1.37	1.74	0.46	297.8	378.3	200×4	7	"	"	"	(-)
平均			36.4	58.9	1,558	1.23	0.99	0.56	219.6	176.8						

表3. 上顎洞粘膜への薬剤移行

	AM-715 200mg				AT-2266 200mg				DL-8280 200mg				BAY-0-9867 200mg			
	例数	上顎洞(μg/g)	血清(μg/ml)	移行率(%)	例数	上顎洞(μg/g)	血清(μg/ml)	移行率(%)	例数	上顎洞(μg/g)	血清(μg/ml)	移行率(%)	例数	上顎洞(μg/g)	血清(μg/ml)	移行率(%)
札幌通信病院	4	0.34	0.75	45.3					3	1.23	1.52	80.9				
関東通信病院	2	0.40	0.70	57.1					4	2.78	2.13	130.5				
名古屋市立大学	1	0.21	0.65	32.3	7	2.00	1.11	180.2	2	2.28	2.05	111.2	4	0.54	1.10	49.1
順天堂大学									2	3.05	2.15	141.9			0	
鹿児島大学													11	0.98	0.66	148.5
東海大学	5	1.23	0.56	219.6												

考 案

今回我々はこのAM 715内服投与後の耳鼻咽喉科組織内濃度と分泌物中濃度について、時間的推移を含めての関係について検討した。

内服抗生剤での組織内濃度の検討はまだ少なく、本薬剤の系統であるピリドンカルボン酸系の薬剤では、AT-2266について馬場らが報告し、DL-8280についての村井ら、三辺ら、杉田ら、岩沢らの報告がある。またBay-0-9867では森ら、齊藤らの報告がある。それらの結果を我々の結果と対比させたものが表5である。これらピリドンカルボン酸系の薬剤では殆どが血中濃度に比し、高い組織内濃度が得られており、我々の結果とほぼ同様の結果が得られている。いずれもその採取に伴う難しい手続きから症例数は少ないながら、これらのピリドンカルボン酸系の薬剤は、血中濃度より高い組織内濃度が得られるのがその特徴と云うことができる。

また中耳分泌物への薬剤移行については、いままでには殆んど報告がない。馬場らはAT-2266での中耳分泌物濃度をガーゼ法で18例について検討し、0.35~8.01μg/mlの成績

を得ている。杉田らは1例ではあるがDL-8280において200mg投与後1時間0.3、2時間で1.15、3時間後には0.52μg/mlの成績を報告している(表4)。我々は3例ではあるが0.24から11.2μg/mlとばらつきは大きいものの、血清中濃度2時間値平均0.55μg/mlに比し、充分なる耳漏中濃度を検出している。

表4. 耳漏および上顎洞貯留液中への薬剤移行

	東海大学	鹿児島大学
薬剤	AM-715 200mg	BAY-0-9867 200mg
上顎洞貯留液(μg/ml)	0.99(n=3)	0.05(n=7)
血清(μg/ml)	0.58	0.76
移行率(%)	170.7	6.6
耳漏(μg/ml)	4.46(n=3)	
血清(μg/ml)	0.74	
移行率(%)	602.7	

また鼻汁中また上顎洞貯留液中の薬剤濃度については中耳での報告と同様に馬場らが4例について鼻汁について0.56~2.13μg/mlと、また杉田らは1例の上顎洞貯留液について投与後2時間後に1.0μg/mlであったとし、我々

の3例での結果 $0.46\sim 1.74\mu\text{g}/\text{ml}$  (平均 $0.99\mu\text{g}/\text{ml}$ ) とほとんど同様の結果を報告している。

本薬剤では血清中濃度より組織内濃度, 分泌物中濃度が高い, すなわち血清中よりの移行率の高い薬剤であると考え。これは文献的考察からピリドンカルボン酸系の薬剤の特徴であるともいえる。

本薬剤における中耳炎, 副鼻腔炎の有用性については極めて高い成績が得られており, その臨床効果の良い成績の裏付けには今回我々が検討した, このような本薬剤の特徴もその一因ではないかと考えている。

**表5.** 中耳分泌物(耳漏)および上顎洞貯留液(鼻汁)中への薬剤移行

A T-2266 200mg	D L-8280 200mg
名古屋市立大学	順天堂大学
○中耳分泌物濃度(ガーゼ法) (n=18) $0.35\sim 8.01\mu\text{g}/\text{ml}$	○耳漏 1h後: $0.3\mu\text{g}/\text{ml}$ (n=1)2h後: $1.15$ " 3h後: $0.52$ "
○鼻汁中濃度 (n=4) $0.56\sim 2.13\mu\text{g}/\text{ml}$	○上顎貯留液 (n=1)2h後: $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$

### ま と め

1) 耳鼻咽喉科領域の慢性中耳炎6例, 慢性副鼻腔炎5例の手術症例について, ピリドンカルボン酸系抗菌剤であるAM 715の血清中濃度, 組織内濃度, 分泌物中濃度を測定した。  
2) AM 715の血清中濃度は全経過を通じ $0.77\sim 0.40\mu\text{g}/\text{ml}$  (2時間値平均 $0.55\mu\text{g}/\text{ml}$ ) (N=90)であったのに対し, 平均組織内濃度は上顎洞粘膜で $1.23\mu\text{g}/\text{g}$  (N=5), 中耳粘膜で $2.36\mu\text{g}/\text{g}$  (N=.6)高い組織内濃度であった。

3) 分泌物中濃度は上顎洞貯留液が $0.99\mu\text{g}/\text{ml}$  (N=3), 耳漏が $4.46\mu\text{g}/\text{ml}$  (N=3)と組織内濃度と同様に高い分泌物中濃度であった。

### 文 献

1. 三辺武右衛門他: AM-715の耳鼻咽喉科感染症における基礎的臨床的検討。Chemotherapy 29(suppl 4): 738-744, 1981
2. 馬場駿吉他: 耳鼻咽喉科各種感染症に対するAT-2266の臨床評価。Chemotherapy 32(suppl 3): 1038-1060, 1984
3. 村井兼孝他: 耳鼻咽喉科領域におけるDL-8280の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 32(suppl 1): 1043-1049, 1984
4. 三辺武右衛門他: DL-8280の耳鼻咽喉科感染症における基礎的臨床的検討。Chemotherapy 32(suppl 1): 1019-1029, 1984
5. 森 慶人他: 耳鼻咽喉科領域におけるBAY-0-9867の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 33(suppl 7): 978-985, 1985
6. 馬場駿吉ほか: 化膿性中耳炎に対するNorfloxacinの臨床効果について, 耳と臨。32: 843-867, 1986
7. 杉田麟也他: 耳鼻咽喉科感染症にたいするDL-8280の使用経験。Chemotherapy 32(suppl 1): 1013-1018, 1984
8. 齊藤 寿他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対するBAY-0-9867の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 33(suppl 7): 995-1009, 1985