

## DIFUSION OF NEW ANTIBIOTICS INTO TISSUE IN ENT FIELDS

Atsushi Shinkawa, Yutaka Ogawa, Makoto Sakai, Hirosato Miyake

Department of Otolaryngology, Tokai University, School of Medicine

We made fundamental studies of five new oral drugs. A M-715 (new quinolone), TE-031 (macrolide), SCE-2174 (cefem), CS-807 (cefem) and T-3262 (new quinolone). When 200mg of 2 hours, and a mean of  $1.85 \mu\text{g/g}$  in various ENT tissues concurrently sampled. When 150mg of TE-031 was administered, a mean of  $0.50 \mu\text{g/ml}$  appeared in the blood, and a mean of  $3.82 \mu\text{g/g}$  in ENT tissues. When 200mg of SCE-2174 was administered, a mean of  $1.83 \mu\text{g/ml}$  in the blood,

and a mean of  $0.86 \mu\text{g/g}$  in ENT tissues. When 100mg of CS-807 was administered, a mean of  $0.89 \mu\text{g/ml}$  in the blood, and a mean of  $0.29 \mu\text{g/g}$  in ENT tissues. When 150mg of T-3262 was administered, a mean of  $0.46 \mu\text{g/ml}$  in the blood, and a mean of  $0.63 \mu\text{g/g}$  in ENT tissues. The transfer rates of these drugs were as followed: AM-715 336%, TE-031 764%, SCE-2174 47%, CS-807 32%, TE-031 137%.

### 各種内服新抗生剤の組織内移行性の検討

東海大学医学部耳鼻咽喉科教室

新川 敦・小川 裕・坂井 真・三宅 浩郷

#### はじめに

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症からの分離菌は、化学療法 of 普及・汎用また生体側の条件の変化により、その検出菌及び薬剤感受性分布が徐々に変化してきており、抗生剤を使用する医師側もそれに応じて投与薬剤を変更していく必要がある。またその抗生剤も感受性分布の変化にともなって開発がなされている。我々はそれらの新しい抗生剤の知識についての情報を知り、有効に安全にこれら薬剤を使用する必要がある。

細菌感染症において薬剤を選択するためには、まずその菌の感受性を検討し、さらに薬剤の体内動態を検討し、患者における安全性を検討することが必要である。

耳鼻咽喉科領域における組織での薬剤の体内動態の検討はあまり行われていない。近年になって、徐々に組織内移行に関する報告が散見されるようになってきた。

今回我々は、最近開発中の5種類の薬剤の耳鼻咽喉科領域への組織への移行性を検討し、併せて文献的考察を行ったので報告する。

#### 対象及び方法

昭和60年4月から昭和62年3月までの2年間に、東海大学医学部耳鼻咽喉科で手術を行った患者計55名について手術時に採取した組織を用いてその組織内濃度を測定し、同時に採取した血清における血清中濃度その率から、組織内移行率について検討した。

採取した症例の内訳は中耳炎14例、副鼻腔

炎25例，扁桃炎12例，顎下腺炎3例及び耳瘻孔1例であった。それぞれ組織採取時間を想定し，その2時間前に各々の常用量（表1）を一回量のみ服用させた。組織は付着する血液を生食水ガーゼにて拭い，また血液は組織採取と同時に採血を行ったものを，直ちに遠沈により血清を分離し，それぞれを直ちにマイナス80度Cにて冷凍保存し，検体の集積をおこなった。

表1. 各種抗生剤について

AM-715 (ニューキノロン系)	1回200mg	1日600mg内服
TE-031 (マクロライド系)	150mg	450
SCE-2174 (セフェム系)	200mg	600
CS-807 (セフェム系)	100mg	200
T-3262 (ニューキノロン系)	150mg	450

各薬剤ごとに一定量に達したところで血清，組織の一括測定をそれぞれの方法（表2）でおこなった。

表2. 各種抗生剤組織内濃度測定法

AM-715	XIII V-2 (HPLC、蛍光検出法)
TE-031	ペーパーディスク法 (M. Luteus ATCC9341株)
SCE-2174	Agar-WELL法 (P. rettgeri ATCC9250株)
CS-807	ペーパーディスク法 (E. coli NIHJ JC-2)
T-3262	ペーパーディスク法 (E. Coli株)

組織採取部位についてはAM-715は中耳粘膜6例，上顎粘膜5例の11例であり，TE-031は扁桃4例，上顎粘膜2例，中耳粘膜1例の7例について検討し，SCE-2174は扁桃4例，副鼻腔粘膜4例，中耳粘膜2例，顎下腺1例の11例でおこなった。CS-807は扁桃4例，副鼻腔粘膜4例，中耳粘膜3例，顎下腺1例の13例であり，T-3262は副鼻腔粘膜9例，中耳粘膜2例，耳瘻孔1例，顎下腺1例の13例で検討した。（表3）

表3. 各種抗生剤の症例内訳

	中耳粘膜	副鼻腔粘膜	扁桃	顎下腺	耳瘻孔	
AM-715	6例	5				11例
TE-031	1	2	4			7
SCE-2174	2	4	4	1		11
CS-807	3	5	4	1		13
T-3262	2	9		1	1	13
合計	14例	25例	12例	3例	1例	55例

## 結 果

AM-715の200mg一回投与後の2時間目の血清中濃度は $0.40\sim 0.77\mu\text{g}/\text{ml}$ （平均 $0.55\mu\text{g}/\text{ml}$ ）を示した。また組織内濃度は $0.29\sim 4.64\mu\text{g}/\text{g}$ （平均 $1.85\mu\text{g}/\text{g}$ ）であり，その組織への移行率は336%を示した。

TE-031の150mg一回投与後の2時間目の血清中濃度は $0.09\sim 1.45\mu\text{g}/\text{ml}$ （平均 $0.50\mu\text{g}/\text{ml}$ ）を示した。また組織内濃度は $1.80\sim 6.30\mu\text{g}/\text{g}$ （平均 $3.82\mu\text{g}/\text{g}$ ）であり，その組織への移行率は764%であった。

TE-031の150mg一回投与後の2時間目の血清中濃度は $0.09\sim 1.45\mu\text{g}/\text{ml}$ （平均 $0.50\mu\text{g}/\text{ml}$ ）を示した。また組織内濃度は $1.80\sim 6.30\mu\text{g}/\text{g}$ （平均 $3.82\mu\text{g}/\text{g}$ ）であり，その組織への移行率は47%であった。

CS-807 100mgの1回投与後の2時間目の血清中濃度は $0.14\sim 2.08\mu\text{g}/\text{ml}$ （平均 $0.89\mu\text{g}/\text{ml}$ ）であった。また組織内濃度は $0.14\sim 0.34\mu\text{g}/\text{g}$ （平均 $0.29\mu\text{g}/\text{g}$ ）であり，その組織への移行率は32.6%であった。

T-3262 150mg投与後の2時間目の血清中濃度は $0.17\sim 0.92\mu\text{g}/\text{ml}$ （平均 $0.46\mu\text{g}/\text{ml}$ ）であった。また組織内濃度は $0.44\sim 0.91\mu\text{g}/\text{g}$ （平均 $0.63\mu\text{g}/\text{g}$ ）であり，その組織への移行率は137%を示した。

各組織別の各種薬剤の移行率については，

殆ど差異を認めなかったが、各症例がばらばらの少数例であり、意味のないものであった。

これら結果をまとめて表4に示した。薬剤の投与量が異なるために、その濃度で単純に比較することは出来ない。そこで組織内への移行率で検討すると、マクロライド系のTE-031が764%と最も組織への移行が良く、ついでニューキノロン系のAM-715が336%、同じくニューキノロン系のT-3262が137%といずれも血中濃度を上回る組織内濃度を示した。セフェム系の薬剤であるSCE-2174が47%、CS-807が32.6%という成績であった。

表4. 組織内濃度及び移行率(内服2時間後)

	血清中濃度(平均)	組織内濃度(平均)	移行率
AM-715 200mg	0.55 μg/ml	1.85 μg/g	336%
TE-031 150mg	0.50	3.82	764
SCE-2174 200mg	1.83	0.86	47
CS-807 100mg	0.89	0.29	32
T-3262 150mg	0.46	0.63	137

表5. 各種薬剤の臨床成績と組織内移行(東海大学耳鼻科Phase II)

	症例数	有効以上	有効率	組織移行率
AM-715	20	17	85.0%	336%
TE-031	36	20	55.6	764
SCE-2174	25	18	73.7	47
CS-807	25	20	80.0	32
T-3262	36	27	75.0	137

この組織内移行と同時期に平行して施行した臨床成績とを単純に比較して表5に示したが、臨床症例のばらつき、症例ごとの標準偏差など単純に比較することは出来ないが、有

効率とその組織移行率とは全くの相関を示さなかった。むしろ組織への移行性の良いTE-031が有効率ではもっとも低い臨床成績であった。

### 考 案

マクロライド系薬剤は組織への移行性が強く、好中球あるいはマクロファージへの移行が非常に高いと言われる。Johnsonの実験では細胞内に細胞外濃度の20倍となったとの報告があり、またヒトの好中球を使った実験では血中の約13倍に成ったとしている。こういった現象から、マクロライド系薬剤の組織への移行性の高さは細胞膜の受動的な移動ではなく、細胞内への能動的な移動があるのではないかと考えられている。血中濃度が上がらなくても、細胞内では非常に高くなるという点で、菌に対する細胞の反応をブロックする可能性がある。

この理論的な裏付けに基づいて、近年では下気道におけるインフルエンザ菌に対する、EMの少量の長期投与が推奨されている。

マクロライド系新抗生剤であるTE-031においても耳鼻咽喉科領域に高い組織移行性を示した。これは臨床的に耳鼻咽喉科領域感染症での成績の低さはその抗菌スペクトルの問題でもあるが、短期間における臨床成績としてみていると言う点で割り引いて考える必要があると思われ、より長期的な投与による各種有効菌における検討をする必要があるものとする。これは気道粘膜の防御系の破壊による二次的な菌の繁殖を理解するうえで重要な問題と考えている。

またニューキノロン系薬剤の組織への移行率の高さについては、種々の報告がある。その広い抗菌スペクトラムから、現在では耳鼻咽喉科領域感染症に対して、とくに慢性疾患の急性増悪症では第一選択の薬剤とされている。しかし、当初安全性の高い薬剤とされて

いたが、薬剤の発売後における他剤との併用についての安全性の検討はなされておらず、ENXとフェンプフェンとの併用で中枢障害が惹起されることなどが明らかにされるにつれ、ニューキノロン系薬剤のその組織への移行性の高さとともに今後注意する必要があるものと考えている。

我々はこのニューキノロン系薬剤の一つであるOFLXでのアナフィラキシーショックの1例を経験しているのでここに簡単に記載する。

症例 14歳男 傷病名：内耳窓破綻症、  
経過：潜水時にポンという音がして難聴を自覚し、近医にて突難として加療するも聴力不変であった。紹介により当院受診、内耳窓破裂症を疑い直ちに内耳窓閉鎖術施行する。

術後2日間のセフェム系抗生剤点滴ののち術後3日目からOFX200mg開始。第1回目投与後10分してから呼吸困難、全身発赤腫脹、一時は血ガスで $PO_2$ 68まで下降したが $O_2$ 及びステロイドにて救命することができた。その臨床経過からアナフィラキシーショックと考えられた。この症例から、ニューキノロン系薬剤はその組織内移行の良さとの関連性を考えると、今後とも充分注意して使用する必要があるものと考えられる。

セフェム系薬剤であるCS-807とSCE-2174は従来のセフェム系薬剤とほぼ同様の組織内移行を示した。これら薬剤は従来量よりさらに少量で臨床的に有用性を示しており、今後の臨床での有用性が期待される。

## ま と め

過去2年間に行った新しい経口抗生剤の耳鼻咽喉科領域の組織内移行について検討した。

1. 検討した薬剤は開発段階であるAM-715, TE-031, SCE-2174, CS-807, T-3262の5種類である。
2. マクロライド系のTE-031ではその組織への移行が最もよく、次いでニューキノロン系のAM-715, T-3262, ついでセフェム系のSCE-2174, CS-807の順であった。
3. 組織内移行と臨床成績には一定の関係はないことが推察された。また組織への移行性が高い薬剤においては、充分にその組織毒性をも考慮する必要がある。
4. 感染症に対する抗生剤の使用法としては、まず原因菌を決定すること。次いで、その菌に対する抗菌力を考えるとともに、その薬剤の組織内移行の程度を考えることが大切である。

## 文 献

1. 第35回 日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムI, TE-031, 盛岡, 1987
2. 新川 敦他: 耳鼻咽喉科感染症におけるAM-715の組織内移行, 分泌物中移行の検討, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌5: 60-63, 1987
3. 第33回 日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588, 東京, 1985
4. 第35回 日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, CS-807, 盛岡, 1987
5. 第33回 日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウムI, SN-407, 大阪, 1985

## 質 疑 応 答

質問 田中久夫 (新潟大)

抗生物質を移行性で、薬剤を評価する場合、移行率を重視するのはどうか？

返答 新川 敦 (東海大)

移行率を検討したのは、新抗生剤においてのものを検討したもので、その程度から、MICとを比較することが臨床上は重要となる。