

薬物の組織内移行からみた用法・用量

順天堂大

藤 卷 豊

耳鼻咽喉科領域細菌感染症の化学療法においては、薬剤の全身投与とともに、局所投与も重要な役割を占めています。この理由としては、全身投与では、耳鼻咽喉科領域への薬剤の移行が、薬剤の体内よりの排出器官ではないために、高い移行が得られにくいこと、他に、解剖学的にみても直接局所への投与が容易で、かつ全身投与と比較しても高い有用性が得られることが多いこと、そして、全身的作用の発現が臨床的に経験されているからかと思えます。

現在、臨床的に行われる局所用法として疾患毎にいろいろな治療が行われていますが、今回は、耳疾患に関しまして述べたいと思えます。

抗生物質製剤は、中耳・外耳の感染症に対しては、従来から局所使用薬として応用され、現在も繁用される治療法の一つとなっています。とりわけ、表-1に示しましたとおり慢性中耳炎に関しては1960年代より報告がなされ、それぞれの薬剤が高い有用性を示しています。しかし、現在市販されているいわゆる点耳薬は Fradiomycin, Colimycin, Chloromycetin, Kanamycin, Chloramphenicol などを主剤とするものであり、これらはいずれも長期間中耳腔に局所使用することにより、感音難聴を来し得るとされています。また、FRMに対する耐性菌の増加は著明となってきました、そしてこれら点耳薬の有用性は次第に低下しているのが現状であります。

最近では、セファロsporin系薬剤のセフメノキシム(CMX)および、ホスホマイシン(FOM)に関しまして、全国組織での有

用性の検討がなされ、私達も参加いたしましたので、このときのデータを中心に述べたいと思います。

CMXおよびFOMに関しまして、まず、局所用剤の適正濃度を決定するための試験が行われました。CMXでは0.5%(5,000 μ g/ml)と1.0%(10,000 μ g/ml)に関して比較しました。また、FOMでは0.5%、1.0%および3.0%の3濃度に関して比較検討しました。

表1

慢性中耳炎用局所製剤に関する報告

報告者	年次	薬 剤
向野 興雄	1961	0.1% Decadron Solution
岩 沢 武彦	1965	Colimycin F 1 ml中 Colimycin 3.0mg Fradiomycin 3.3mg Hydrocortisone Acetate 10.0mg
中島 重隆	1965	Colimycin F
大沢林之助	1965	Colimycin F
小田 雅義	1966	クロマイ点耳液 Chloromycetin 5 mg Dexamethazone 1 mg
酒 井 俊一	1968	Rinderon A液 リン酸ベタメサゾンNa 1mg(0.1%) 硫酸フラジオマイシン 3.5mg(0.35%)
法水正文	1969	Rinderon A液
馬場 駿吉	1985	CMX 耳用液 Cefmenoxime 1% (10,000 μ g/ml)
河村正三,他		
馬場 駿吉	1986	FOM 耳用液 Fosfomycin 3% (30,000 μ g/ml)
河村正三,他		

CMXに関しましては、表-2のとおり、1%耳用液が有効率において、統計学的に片側検定ながら10%の危険率で0.5%液に比較して、優れている傾向を認めました。また、

細菌学的効果でも、1.0%が0.5%液に比較して優れていました。これにより、CMXでは、1.0%液を用いることとしました。

表2 0.5%と1.0%CMX耳用液での臨床効果

CMX濃度	著効	有効	やや有効	無効	計	有効率 (%)	U検定
0.5%	9	8	5	4	26	65.4 (17/26)	Z ₀ =1.4473
1.0%	8	7	2	0	17	88.2 (15/17)	P ₀ =0.0739 (片側) P ₀ =0.1478 (両側)

細菌学的効果

CMX濃度	消失	一部消失	不変	菌交代	不明	計	菌消失率
0.5%	17	0	2	1	6	26	65.4% (17/26)
1.0%	16	0	0	0	1	17	94.1% (16/17)

↑
χ²₀=3.2812
P₀=0.0701

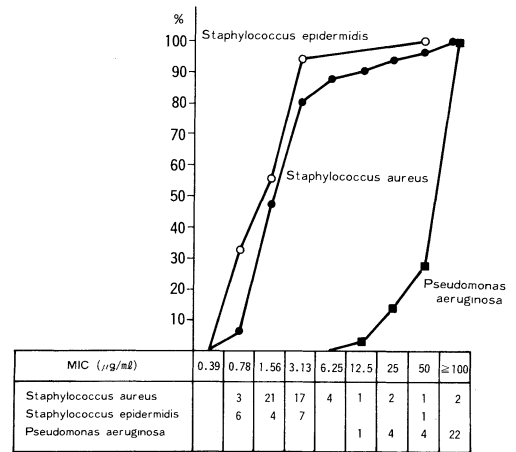
CMX耳用液投与後の薬剤の消長をみる目的で、鼓室内注入10分後および60分後の濃度を測定しました。10分後では約40ないし50 μg/mlが、そして、60分後では約24 μg/mlのCMXが検出されました。これは、60分後においても、投与時の約24%の薬剤が分泌物中に含まれることを示しています。

慢性中耳炎において検出頻度の高い、*S. aureus* および *P. aeruginosa* に対するCMXのMIC分布は表-4のとおりであり、*S. aureus* では0.39より25 μg/ml、*P. aeruginosa* では0.39~100 μg/mlの範囲に集中しました。これに対し、表-3に示したとおり、1%CMX耳用液を局所使用した場合、投与60分後において、中耳分泌物中には、約2500 μg/mlの濃度の薬剤が存在することになり、高濃度の薬剤が長時間存在することにより、十分な抗菌作用が発揮されるものと思われます。

表3 鼓室内注入後のCMX濃度の経時的変化 (100 μg/ml CMX, 10分間鼓室内注入による)

症例	分泌物性状	CMX濃度 (μg/ml)	
		10 min.	60 min.
Y. T. 41 ♀	膿性、拍動性	50.00	—
Y. T. 33 ♂	膿性、拍動性	—	23.44
S. K. 46 ♂	膿性、拍動性	46.88	—
M. H. 51 ♀	膿性、拍動性	40.63	24.22

表4 主な検出菌のMICの分布 (接種菌量: 10⁸ CFU/ml)



FOM耳用液に関しては、1984年に全国組織にて、用量設定のための検討がなされ、表-5に示しましたとおり、有効率では3.0%群が他の群に比較して優れた成績を示し、3.0%FOM耳用液を用いることとなりました。

私達はFOMに関しまして、モルモット急性中耳炎モデルを用いて、FOMを全身投与した場合と、局所投与した場合とで検討しました。

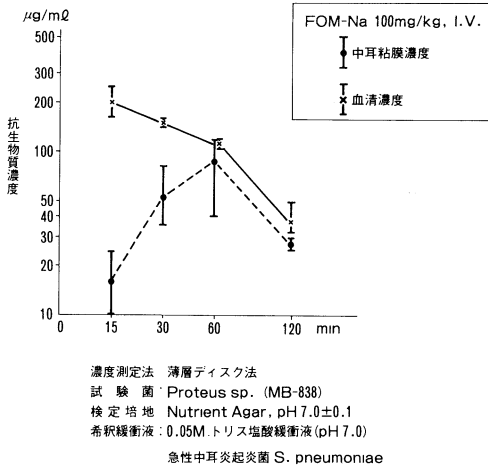
表5

FOM耳用液委員会判定臨床効果

効果 濃度 (%)	例数	著効	有効	やや有効	無効	著効以上		有効以上		やや有効以上		検定 (+)
						%	χ ² 検定	%	χ ² 検定	%	χ ² 検定	
0.5	54	20	10	12	12	37.0	55.6	77.8				
1	60	18	11	16	15	30.0	N.S.	48.3	N.S.	75.0	N.S.	N.S.
3	53	23	10	14	6	43.4	62.3	88.7				

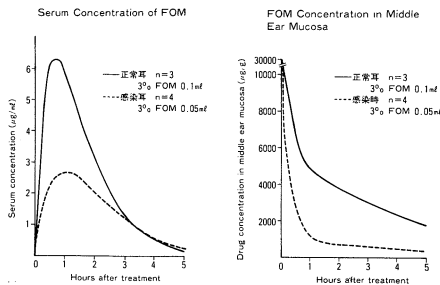
図-1には全身投与例をまず示しました。FOM100mg/kgを静注した際の血清中濃度および、中耳粘膜と貯留液中濃度を示しました。静注後60分に中耳内のFOMはピークを示し、その後、120分までは、血清中濃度とほぼ等量のFOMが存在し、血中濃度と類似した減少を認めています。

図1 実験性急性中耳炎における FOM濃度
モルモット中耳粘膜 (n=3)



次に FOM を局所投与した場合ですが、図-2 には、モルモットを用いて、正常耳と、急性中耳炎モデルの感染耳とに FOM 3% 耳用液を中耳腔に注入した後の結果を示しました。今回、感染耳では、粘膜の炎症のため、正常耳と比較して、中耳腔内へは少量の薬劑しか投与できず、このため、3% FOM を正常耳では 0.1ml, 感染耳では、0.05ml 投与いたしました。

図2 モルモット急性中耳炎モデルでの FOM の組織移行



血清中濃度は、感染耳、正常耳ともに、1 時間後に最大値を示しました。正常耳において、最大値は感染耳の 2 倍を上回りましたが、2 時間以降では、血清中濃度は、正常耳と比較して、感染耳での血清中濃度が、より大きな値を示しました。

また、中耳腔より検出される FOM 濃度は

図2 右側のグラフに示しました。正常耳、感染耳のいずれにおいても、時間の経過とともに漸減いたしますが、中耳腔内よりの薬劑の消失は感染耳においてより速やかである傾向を認めます。

次に、ヒトにおいて、0.03% FOM 耳用液 0.5ml を局所投与し、10 分後に清拭した後の FOM の推移を測定した結果を表-6 に示します。

Case 1 での 10 分後の濃度は $87.50 \mu\text{g/ml}$ であり、80 分後の FOM 濃度は $20.32 \mu\text{g/ml}$ でした。また、Case 4 での 10 分後の FOM 濃度は $40.63 \mu\text{g/ml}$ であり、30 分後では $21.10 \mu\text{g/ml}$, 30 分後に $24.22 \mu\text{g/ml}$ でした。これより、3% 耳用液を使用した場合には、これらの 100 倍、つまり 2000 ないし $4000 \mu\text{g/ml}$ の FOM が中耳腔に存在することになります。

図6 FOM concentration in otorrhea
(0.03% FOM 0.5ml/10min.)

Case	FOM Concentration ($\mu\text{g/g}$)			
	10 min.	15 min.	30 min.	80 min.
1	87.50			20.32
2		42.19		
3			24.22	
4	40.63		21.10	

次に、3% FOM 0.5ml を 10 分間局所使用した後、30 分および 60 分での血清中濃度を測定しました。表-7 のとおり、30 分では 0.063 および $0.084 \mu\text{g/ml}$, 60 分では $0.010 \mu\text{g/ml}$ の FOM が検出されました。

図7 Serum Level of FOM
(3% FOM 0.5ml/10 min.)

Case	FOM Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	
	30 min.	60 min.
1	0.063	
2		0.010
3	0.084	

ここで、参考のため、モルモット急性中耳炎モデルを用いて、セファクロール, TA-058, SBPC, OFLXの血清中濃度および、中耳粘膜内濃度を示します。

CCLの、投与2時間までの組織内濃度では、中耳粘膜内には図3のとおり血清中のおおよそ半量が検出されています。

図3

Serum levels and middle ear mucosa levels of CCL in guinea-pig with acute otitis media after oral administration of 200mg/kg (n=4)

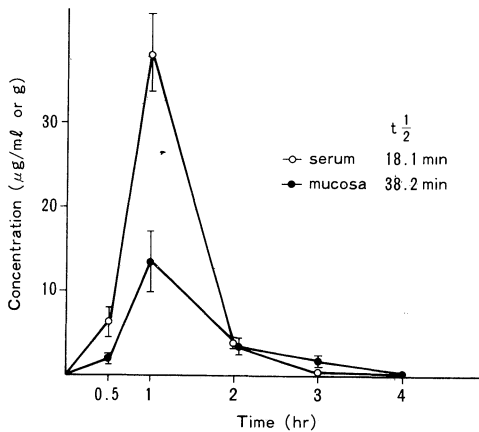


図4

ASPC(TA-058)およびSBPCのモルモット血清、中耳粘膜および浸出液内濃度の推移

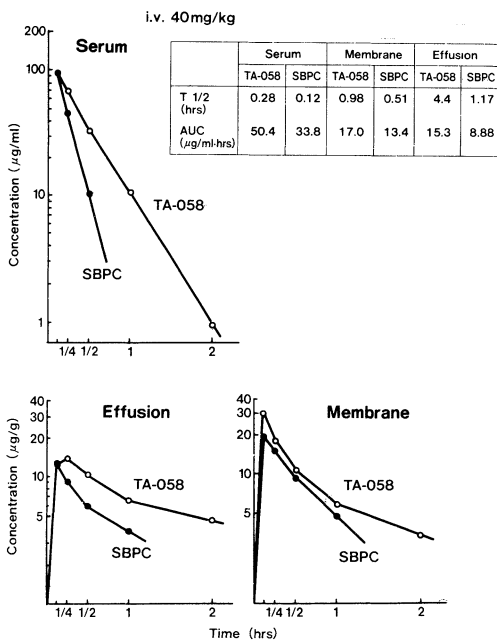


図4はTA-058とSBPCとを全身投与した結果ですが、両剤の半減期の違いと、それに伴う局所への薬剤の移行の差を示しています。

一方、OFLXでは、図5のとおり、血清中濃度に比較的近い濃度の薬剤が、中耳粘膜より検出されています。

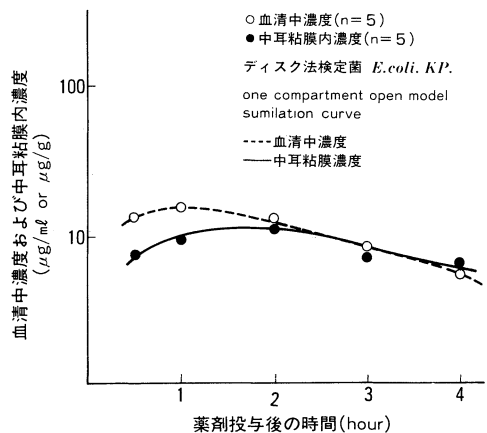
以上のように、全身投与では薬剤により、組織への移行には、バラつきがあるようです。

図5 DL-8280投与後の中耳粘膜内および血清中濃度(50mg/kg)

Time(h)	Concentration	
	Serum(µg/ml)	Tissue(µg/g)
0.5	13.26±5.88	7.50±2.35
1	15.51±2.51	9.40±1.24
2	13.02±3.22	11.10±4.25
3	8.78±1.06	7.40±1.73
4	5.51±2.21	6.67±0.76

mean ± S.D.

DL-8280投与後の血清中、中耳粘膜内濃度



以上、まとめますと、

抗生剤の中耳炎における局所使用では、慢性化膿性中耳炎急性増悪において検出頻度の高い、*S. aureus*, *P. aeruginosa* に関し、MICより、全身投与では耐性菌と考えられる菌に対しても、CMXでは1%, FOMでは3%で高い臨床結果が得られています。

また、これらの濃度での、内耳障害や局所の刺激性などの副作用も発現していません。

これより、用量としては、セフェム系薬剤

では1.0%、FOMでは3.0%が一応の目安かと考えます。

投与期間としては、一週間をまず、目安とし、継続する場合にも二週間を、目安として考えることが適切かと考えます。