

CONCENTRATION OF ASPOXICILLIN IN MAXILLARY SINUS MUCOSA AND NASAL SECRETION.

Tetsuhiko Inokuma, Toru Sekitani, Yoshihiko Okinaka,
Hiroshi Yamashita, Keiji Moriya¹⁾ and Masaaki Hiyoshi²⁾

Department of Otolaryngology, Yamaguchi University, School of Medicine¹⁾
Otolaryngology clinic, Nagato General Hospital²⁾

We measured the concentration of Aspoxicillin in maxillary sinus mucosa and nasal secretion at each interval after i. v. administration (one shot after/or drip infusion).

1. At the intravenation, the concentration of the maxillary sinus mucosa was accumulated rapidly.
2. The concentration of the maxillary sinus mucosa sufficiently surpassed MI-

C₈₀ of S.aureus S.pneumoniae and H. influenzae.

3. On the concentration of the nasal secretion, group of the 60 minutes' drip infusion was the half-life more longer than its of the 30 minutes' drip infusion.
4. The concentration of the nasal secretion sufficiently surpassed MIC₈₀ of S. pneumoniae and H.influenzae.

Aspoxicillinの上顎洞粘膜組織及び 鼻汁中への移行に関する検討

猪熊 哲彦・関谷 透・沖中 芳彦
山下 裕司・守谷 啓司¹⁾・日吉 正明²⁾

山口大学医学部耳鼻咽喉科教室¹⁾

長門総合病院耳鼻咽喉科²⁾

はじめに

Aspoxicillin (以下ASPCと略)は6位側鎖N4-メチル-D-アスパラギンを有する新半合成ペニシリン注射剤で、本薬剤はグラム陽性並びにグラム陰性菌に広範囲の抗菌力を有し比較的殺菌作用が強いとされている。従って、耳鼻咽喉科領域の感染症に対しても有効性が期待されているが、鼻科領域への移行に関しては未だ十分に検討されていない。今回

我々は鼻副鼻腔炎症例を対象に上顎洞粘膜への移行及び健康成人の鼻汁中への移行について検討を行ったので報告した。

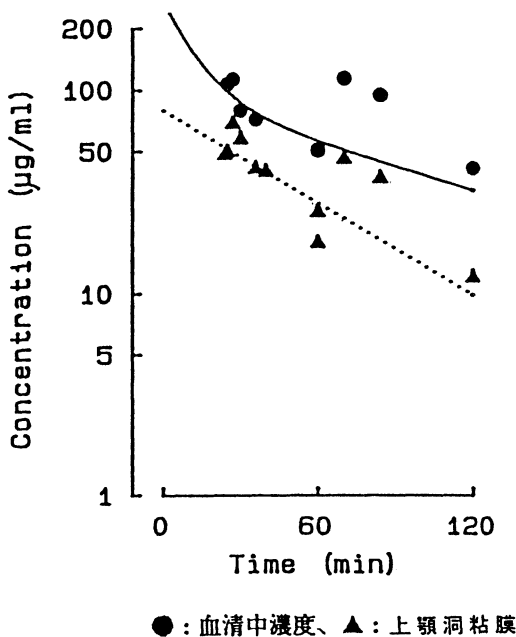
方法及び結果

ASPCの上顎洞粘膜への移行の検討は、鼻副鼻腔炎の診断で鼻副鼻腔根本術を施行した症例で、ASPC皮内テスト陰性の成人9症例を対象とした。方法は、ASPC 2gを生理食塩水20mlで溶解後静注を行い、上顎洞粘膜採取

時に同時に血液を採取した。採取した上顎洞粘膜はガーゼで付着した血液を除去した後、測定まで凍結保存とし、薄層ディスク法で測定した。

ASPC 2gを静注時の血清中濃度と上顎洞粘膜内濃度を経時的にプロットしたものを示す。測定期間中の上顎洞粘膜内濃度の消失推移は、血清中濃度の減少より若干速いようであったが、概ね平行していた(図1)。

図1 血清中濃度及び上顎洞粘膜濃度 (ASPC 2g: 静注)



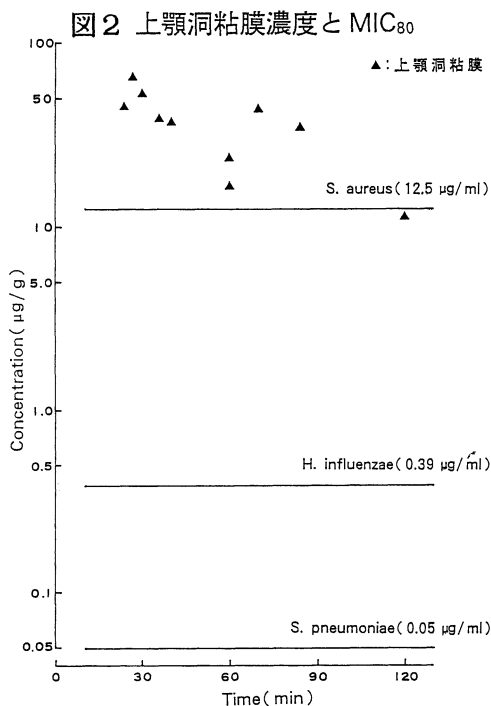
次に上顎洞粘膜への移行について検討を行った。上顎洞粘膜への移行率は静注後25分後で45.9%であり、30分後前後で移行率はピークを認め、120分後でも約30%の移行率を示した。ASPCの上顎洞粘膜への移行率は良好であり、初期の時点よりその比率が得られていることより考え、移行も速やかであると推定された(表1)。

次に上顎洞粘膜濃度と臨床分離株MIC₈₀について検討を行った。副鼻腔炎の主要検出菌であるブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエン

表1 ASPCの上顎洞粘膜組織移行

Time (min)	血清 (µg/ml)	粘膜 (µg/g)	粘膜/血清 (%)
25	108.1	49.6	45.9
27	113.8	68.5	60.2
30	79.9	57.5	72.0
36	72.0	41.2	57.2
60	51.3	25.1	48.9
60	50.8	17.7	34.8
70	115.0	46.1	40.1
84	95.2	37.0	38.9
120	41.4	12.0	29.0

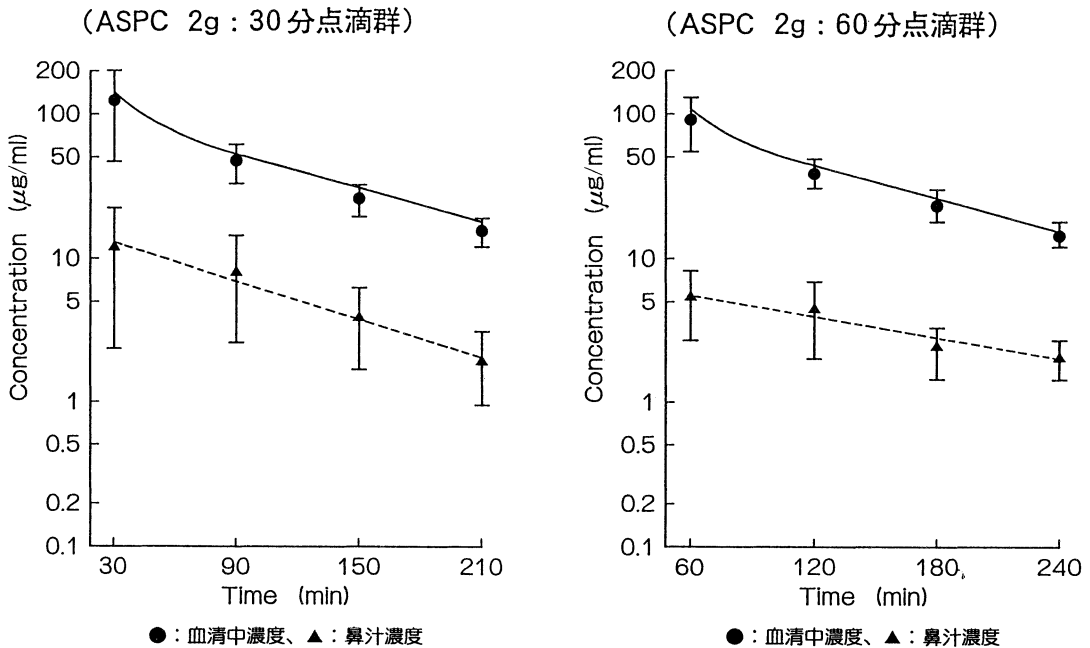
ザ桿菌を対象とした。上顎洞粘膜濃度は各採取標本でMIC₈₀以上を示した(図2)。



更に鼻汁中への移行について検討を行った。検討方法は、鼻疾患を有しない健康成人各々6名ずつの2群、即ち30分点滴投与群と60分点滴投与群に分けてそれぞれ検討した。

まず、ASPC 2gを生理食塩水100mlに溶解後点滴静注を行った。30分点滴投与群では点

図3 血清中濃度及び鼻汁中濃度



点滴終了時の血清中濃度の平均値±S.D.を求めると125.1±67.9 µg/ml、90分後は43.9±13.8 µg/ml、150分後は23.9±5.9 µg/ml、210分後は14.1±3.3 µg/ml、点滴終了直後の鼻汁中濃度は11.9±9.6 µg/ml、90分後は8.1±5.6 µg/ml、150分後は3.8±2.2 µg/ml、210分後は1.9±1.0 µg/mlであった。

60分点滴投与群では点滴終了時の血清中濃度の平均値±S.D.は92.0±37.8 µg/ml、120分後は37.8±9.0 µg/ml、180分後は22.4±5.7 µg/ml、240分後は14.1±2.8 µg/ml、次に点滴終了直後の鼻汁中濃度は5.5±2.8 µg/ml、120分後は4.5±2.5 µg/ml、180分後は2.3±0.9 µg/ml、240分後は2.0±0.6 µg/mlであった(図3)。

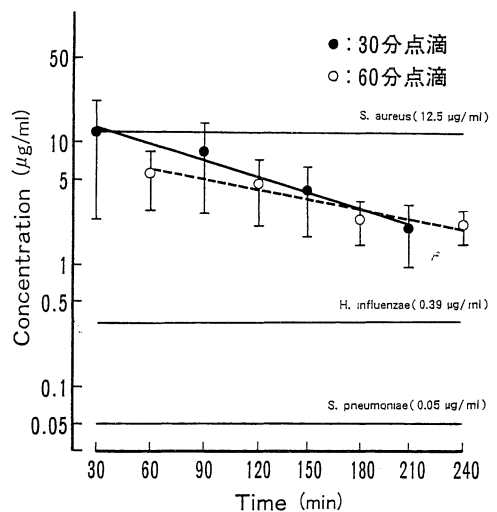
鼻汁中への移行率を求めると30分点滴投与群では点滴終了直後の鼻汁中への移行率の平均値±S.D.は5.79±3.8%で最小は3.14%、最大は11.71%であった。

60分点滴投与群では点滴終了直後の鼻汁中

への移行率の平均値±S.D.は9.47±4.0%で最小は4.36%、最大は15.07%であった(図3)。

両群の鼻汁中濃度の推移について検討すると、30分点滴投与群の消失半減期は1.1時間、

図4 鼻汁中濃度とMIC₃₀



60分点滴投与群では1.9時間と60分点滴投与群の方が消失半減期が長く、点滴投与では60分点滴の方が有効であると考えられた。

鼻汁中濃度と臨床分離株のMIC₉₀について検討を行った。上顎洞粘膜移行で検討した3種の菌でみると肺炎球菌及びインフルエンザ桿菌では十分にカバーしていたが、ブドウ球菌においては両群でMIC₉₀を上回ることができなかった(図4)。

考 察

本薬剤は他のペニシリン注射剤に比べ最も長い血中濃度半減期と最も低い血清蛋白結合率を有し、体液・組織、とりわけ炎症病巣へ良好に移行する。この良好な体内動態と強い溶菌的殺菌作用が相まってMICから予想される以上の効果を *in vivo* で発揮することが本薬剤の特徴と言われている。今回の我々の検討では、上顎洞粘膜への移行は初期より比較的高い濃度が得られ、ASPCの副鼻腔炎症例への投与は有効であると考えられた。

鼻汁中への薬剤の移行に関する検討はほとんどされておらず、第18回日耳鼻感染症研究会で共同演者の日吉がCZON投与に於ける鼻汁中濃度について報告しているが、CZON1g静注時の鼻汁移行率は平均2.8% (最大9.2%、最小0.2%) であり、投与方法に違いがあるものの今回の検討結果と比べASPCの鼻汁への移行率は30分点滴投与群で平均9.47%、60分点滴投与群では平均5.79%でありその移行は十分であるとする。今回の検討は健康成人を対象としているが、通常炎症病巣では薬剤濃度が高くなるとされており、このことより副鼻腔炎症例では、今回の移行濃度より高くなると推定される。以上よりASPCは鼻科領域感染症に対して有効であると判断した。

ま と め

Aspoxicillin 2g (ドイル[®]、以下ASPCと略)の静注及び点滴静注時の上顎洞粘膜及び鼻汁中への移行を検討した。

1. ASPC 2g静注時、上顎洞粘膜への移行は速やかであった。
2. 上顎洞粘膜濃度はブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌のMIC₉₀を上回っていた。
3. ASPC 2g点滴静注時の鼻汁中濃度は60分点滴投与群の方が消失半減期が良好であった。
4. 鼻汁中濃度は肺炎球菌、インフルエンザ桿菌のMIC₉₀を上回っていた。

参 考 文 献

1. 三辺武右衛門、他：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.
2. 木下治二、他：TA-058の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討。CHEMOTHERAPY 32(S-2)：764-770, 1984.
3. 関谷忠雄、他：耳鼻咽喉科領域感染症に対するTA-058の臨床試験成績。CHEMOTHERAPY 32(S-2)：771-774, 1984.
4. 松本慶蔵：ペニシリン系抗生物質－耳鼻咽喉科領域感染症－医薬ジャーナル社 287-300, 1988.