

## PENETRATION OF ASPOXICILLIN (ASPC) TO THE TONSILLAR TISSUE

Hitoshi Ogino, Toru Matsunaga

(Osaka University)

A study of penetration of Aspoxicillin (ASPC) to the tonsillar tissue yielded the following results.

- 1) ASPC was efficiently penetrated to the tonsil. Its tonsillar concentration was equilibrated at about one-fifth of its serum concentration and remained at a level higher than the MIC of the primary causative bacteria of otorhinolaryngologic infections for a long period.
- 2) ASPC appeared to be present in a free form in the serum and tonsillar tissue.

This is considered to be a reason for the good penetration of ASPC.

- 3) Drip infusion over 2-3 hours is considered to be suitable for administration of ASPC from the viewpoint of Time Above MIC.
- 4) In discussing the tissue penetration of drugs, the actual tissue concentration must be examined by subtracting the fraction derived from blood contained in the resected tissue.

## 扁桃組織へのAspoxicillin (ASPC) の移行について

荻野 仁・松永 亨

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

### I. 緒 言

アスポキシリン (ドイル<sup>®</sup>、以下ASPCと略) はグラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌に至る幅広い抗菌スペクトルを有するペニシリン剤で、その作用は殺菌的である。

本剤はペニシリン注射剤中最も低い血清蛋白結合率 (8.4%) と最も長い血中濃度半減期 (1.6時間) を有し、体液・組織とりわけ炎症巣へ良好に移行する<sup>1)2)</sup>。耳鼻咽喉科領域においても喀痰<sup>3)4)</sup>、耳漏<sup>5)</sup>、上顎洞粘膜・鼻腔粘膜<sup>6)</sup>、扁桃組織<sup>6)</sup>などへの優れた移行

性が報告されている。この優れた体内動態と強い溶菌的殺菌作用が相まって最小発育阻止濃度 (MIC) から予想される以上の効果を *in vivo* で発揮することを特徴としている<sup>7)</sup>。

今回我々はペニシリン剤中最も血清蛋白結合率の低い ASPC に着目し、その扁桃移行について2、3の観点から検討を加えた。すなわち血清および扁桃組織中の ASPC 総濃度と蛋白非結合型の遊離濃度を測定し、血清中濃度と扁桃組織移行の相関を検討した。さらに組織濃度については摘出組織中のヘモグロビ

ン濃度を測定し、血液の混入を是正した真の扁桃組織濃度について考察を加えた。

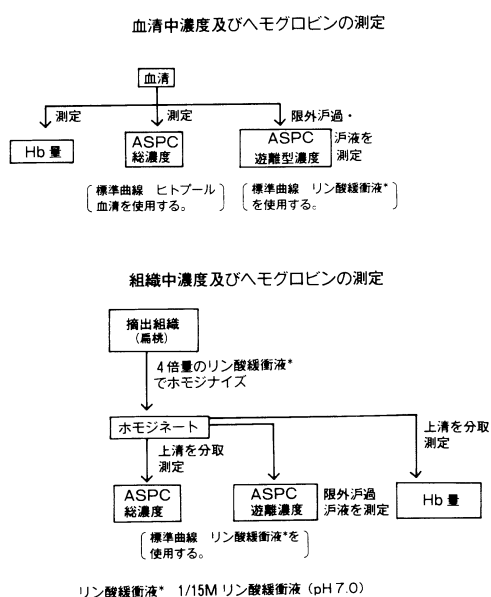
### II. 対象および方法

対象は昭和63年3月から63年10月の間に、大阪大学医学部附属病院、大阪府立病院、吹田市民病院、大阪府立成人病センター、大阪回生病院、大阪警察病院、川西市民病院、富田林病院で扁桃摘出術を行った18名36例である。年齢は3~44歳(平均18.8歳)で、いずれも本剤の皮内反応試験陰性で、腎障害、肝障害のない患者である。

手術実施(組織採取)の30~180分前にASPCを成人には2g、小児には1gをone shot 静注した。摘出した扁桃は組織表面に付着している血液をガーゼで拭い、凍結保存し濃度測定に供した。同時に末梢静脈血を採取し、血清を分離し試料とした。

ASPCの濃度測定はE. coli ATCC 27166を試験菌とするペーパーディスク法<sup>8)</sup>で行い、血清および組織中総濃度と蛋白非結合型遊離濃度の測定は図1に示す手順に従って行った。

図 1



### ASPC 測定用試料調製の手順

またヘモグロビン (Hb) はシアンメトヘモグロビン法によって、術前血清および摘出組織抽出液中の量を測定した。

なお組織中のHb濃度から、混入血液由来のASPC濃度を是正した真の扁桃組織濃度は次式により求めた。

$$\text{真の扁桃組織濃度} = \frac{\text{全扁桃組織濃度} - \text{組織中Hb}}{\text{術前血清中Hb}} \times \text{血清中濃度}$$

### III. 結果

36例の対象より得られた血清および組織中ASPCの総濃度、遊離濃度は表1の如くであった。

表 1

ASPC 静注後 (2g) の血清中及び扁桃組織中濃度

投与後時間 (hr)	血清	扁桃組織	補正* 扁桃組織
0.50	82.5	30.2	20.9
0.50	125.1	25.7	5.7
0.50	116.8	24.4	8.2
0.50	125.7	23.9	10.3
0.50	191.0	37.3	16.6
0.50	118.6	31.3	8.0
0.50	76.5	22.3	19.0
0.50	97.5	24.2	10.1
0.50	97.4	18.0	11.9
0.50	133.0	23.9	9.7
1.00	73.9	19.0	11.1
1.00	89.3	18.3	9.0
1.00	74.4	17.3	10.4
1.00	68.3	18.0	2.3
1.00	51.2	15.6	8.6
1.00	43.0	9.2	3.6
1.00	65.8	10.2	6.1
1.00	69.8	8.2	2.5
1.50	34.2	6.7	5.0
1.50	32.7	4.9	3.5
1.50	51.4	3.3	-9.4
1.50	28.4	5.2	1.0
1.83	28.4	7.7	6.1
2.00	29.9	4.4	2.5
2.17	51.4	8.4	0.7
2.25	9.9	3.0	2.1
2.33	20.6	3.7	0.7
2.33	14.6	2.4	1.0
2.33	17.3	5.4	1.5
2.33	14.8	5.4	2.6
2.42	9.9	3.0	2.1
2.50	15.0	3.0	0.8
2.75	12.0	1.8	0.2
2.83	32.1	7.8	4.3
2.83	10.7	3.3	1.3
3.00	7.9	2.4	1.2

単位: μg/ml

\*補正扁桃組織中濃度 = 扁桃組織中濃度 - 血清中濃度 × (組織中ヘモグロビン量 / 血液中ヘモグロビン量)

小児の投与量は成人の1/2量であるが、体重当たりの投与量は成人とほぼ等しいため、全例を成人に2g投与したものと仮定してデータを集計、解析した。

(1) 血清および扁桃組織中濃度

表1で示した血清中濃度、扁桃組織中濃度を、2コンパートメントオープンモデルにあてはめ、非線形最小二乗法により濃度推移を解析した。

図 2

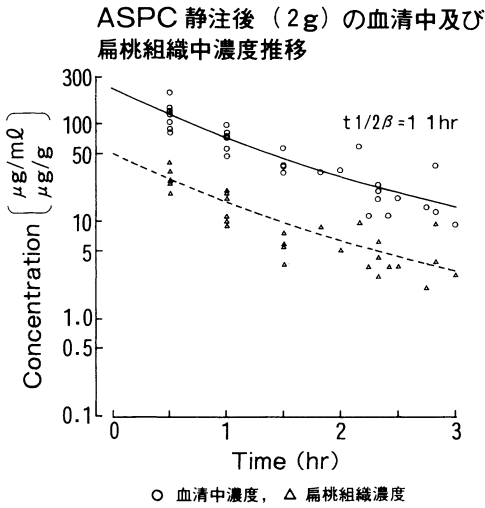


図 3

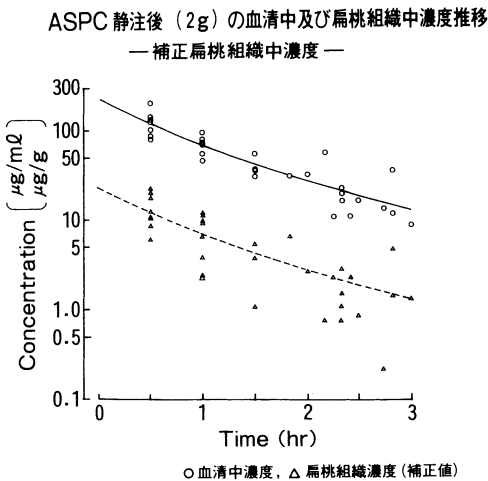


図2、3に示す如く血清中濃度は静注後速やかに減少し、健康成人で得られた結果と同様の推移を示した。全扁桃組織濃度、血液成分を除いた真の扁桃組織濃度も血清中濃度と平行して推移し、移行率はそれぞれ22.2%、11.4%であった。(表2)。

表 2

ASPCの扁桃組織移行率

採取時間 (分)	症例数	血清中濃度 (μg/ml)	扁桃組織濃度 (μg/g)	移行率 (%)	血管系除外扁桃組織 真の組織濃度 (μg/g)	移行率 (%)
30	10	76.5~191.0	18.0~37.3	18.0~36.6	5.7~20.9	4.6~25.3
		平均: 116.4	平均: 26.1	平均: 23.3	平均: 12.2	平均: 11.7
60	8	43.0~89.3	8.2~19.0	11.7~30.5	2.3~11.1	3.4~16.8
		平均: 67.0	平均: 14.5	平均: 21.9	平均: 6.8	平均: 10.2
90	4	28.4~51.4	3.3~6.7	6.4~19.6	0.9~5.0	1.8~14.6
		平均: 36.7	平均: 5.0	平均: 14.8	平均: 3.2	平均: 9.7
110	4	9.9~51.4	3.8~8.4	14.7~30.3	1.1~6.1	8.4~21.5
		平均: 29.9	平均: 5.9	平均: 22.1	平均: 3.0	平均: 16.1
135	6	9.9~20.6	3.0~5.4	16.4~36.5	0.7~2.6	3.4~21.2
		平均: 15.4	平均: 3.8	平均: 25.4	平均: 1.5	平均: 10.5
150	4	7.9~32.1	1.8~7.8	15.0~32.4	0.2~3.4	1.8~15.2
		平均: 15.7	平均: 3.8	平均: 25.6	平均: 1.5	平均: 9.9
全平均	36	46.9	9.9	22.2	4.7	11.4

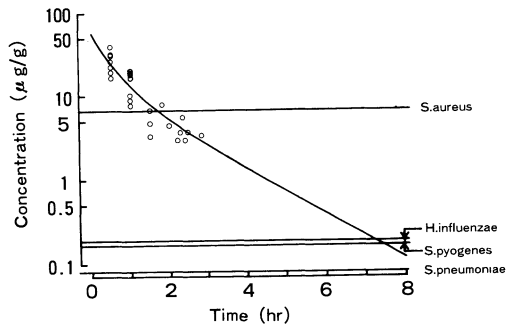
$$\text{真の扁桃組織濃度} = \frac{\text{扁桃組織中Hb}}{\text{血清中Hb}} \times \text{血清中濃度}$$

(2) ASPCの扁桃移行と Time above MIC<sub>75</sub>

ASPC 2g one shot 静注時の扁桃濃度の予測推移と、急性陰窩性扁桃炎の主たる起炎菌に対するASPCのMIC<sub>75</sub>を対応させて、図4に示した。

図 4

ドイルの扁桃組織移行とMIC<sub>75</sub>



その結果、扁桃組織におけるMIC<sub>75</sub>以上の濃度維持時間 (Time Above MIC<sub>75</sub>) は、S. aureus 1.9hr、H. influenzae 7.2hr、S. pyogenes 7.3hr、S. pneumoniae 10hr と推定された。

(3) 血清中および扁桃組織中遊離濃度

血清および扁桃へ移行したASPCの総濃度に対する遊離濃度の割合はASPC濃度に関係なくほぼ一定の値を示し、血清では96~100%、扁桃組織では96~102%であった。

(表3)。

表 3

ASPCの血清中及び扁桃中遊離濃度 2g 静注

採取時間 (分)	症例数	血清遊離濃度 (T) (μg/mL)	血清遊離濃度 (F) (μg/mL)	遊離濃度の割合 (%)	扁桃遊離濃度 (T) (μg/g)	扁桃遊離濃度 (F) (μg/g)	遊離濃度の割合 (%)
30	10	76.5~191.0 平均: 116.4	68.1~173.5 平均: 111.7	96.0	18.0~37.3 平均: 26.1	14.9~37.1 平均: 25.6	98.1
60	8	43.0~89.3 平均: 67.0	43.8~87.1 平均: 65.1	97.2	8.2~19.0 平均: 14.5	8.0~18.9 平均: 14.0	96.6
90	4	28.4~51.4 平均: 36.7	26.3~50.9 平均: 35.5	96.7	3.3~6.7 平均: 5.0	3.3~6.2 平均: 4.8	96.0
110	6	9.9~51.4 平均: 29.9	9.1~53.8 平均: 29.8	99.7	3.0~8.4 平均: 5.9	3.0~9.6 平均: 6.0	101.7
140	4	9.9~20.6 平均: 15.4	9.1~21.8 平均: 14.8	96.1	3.0~5.4 平均: 3.8	3.0~5.4 平均: 3.8	100.0
160	4	7.9~32.1 平均: 15.7	7.8~30.6 平均: 15.2	96.8	1.8~7.8 平均: 3.8	2.1~7.6 平均: 3.7	97.4
全平均	36	46.9	45.4	96.8	9.9	9.7	98.0

IV. 考 察

抗生剤を評価する場合、抗菌力、抗菌スペクトルとともに、組織移行も重要な因子であり、従来から多数の抗生剤についての組織移行の検討が行われている。扁桃組織移行についても、いくつかの抗生剤について報告されている。今回の我々の結果も含めて表4に

抗生物質の扁桃組織移行

抗生物質	投与量	投与方法	投与後採取時間 (分)	血清中濃度 (μg/mL)	組織中濃度 (μg/g)	移行率 (%)	例数	報告者
ASPC	2g	i.v.	30	116.4	26.1	23.3	10	荻野 仁 1989
LMOX	2g	i.v.	30	133.3	22.4	16.8	4	由良和代 1987
CTT	2g	i.v.	30	151.0	28.8	19.1	5	石田 登 1988
MZPC	2g	i.v.	30	17.4	1.7	9.8	5	渡多野秀 1979
ABPC	30mg/kg	i.v.	30	68.0	7.4	10.9	5	松本和彦 1983
CEC	30mg/kg	i.v.	30	85.0	6.3	7.4	5	松本和彦 1983
CMX	30mg/kg	i.v.	30	51.0	8.9	17.5	3	松本和彦 1983
ASPC	2g	i.v.	60	67.0	14.5	21.9	8	荻野 仁 1989
PIPC	1g	i.v.	60	9.7	5.0	51.5	7	岩沢武彦 1977
CZON	1g	i.v.	60	21.5	4.2	19.5	3	馬場敏吉 1986
AZT	1g	i.v.	50~60	66.7	2.5	3.7	3	大山 勝 1985

ニシリン系、セフェム系抗生剤の扁桃組織移行を文献的に比較した結果<sup>9)~15)</sup>を示すが、ASPCの扁桃移行は良好な部類に属し、その対血清比は20%を越えていた。

β-ラクタム剤の組織移行に関して、清水らは血中での蛋白非結合型遊離濃度が高いほど炎症巣への移行が良好であると報告している<sup>6)</sup>。ASPCはペニシリン系抗生剤のなかで最も低い蛋白結合率を有し、今回の我々の結

果でも血清中においてその大部分(96~100%)が遊離型として存在するため、高い扁桃組織移行を示したと言える。

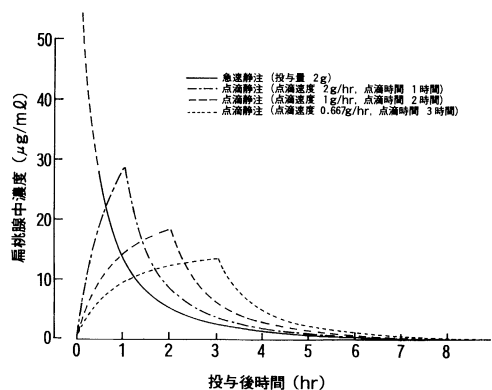
一方炎症局所において、抗生剤がその薬効を発揮するのは遊離型として存在する抗生剤である。組織中での遊離濃度を測定することは一般に困難とされているが、今回我々は荒田<sup>8)</sup>らの方法に準じて扁桃組織内のASPCの遊離濃度を測定したが、血清中と同様にASPCはその大部分が遊離型として存在することが明らかになった。すなわちASPCは図2で示した扁桃組織内濃度の大部分が薬効を発揮すると言える。

また清水<sup>7)</sup>は抗生剤の投与方法と抗菌効果について考察しているが、β-ラクタム剤の場合は濃度の持続時間(Time Above MIC)が重要な要因としている。図4にASPC 2g one shot 静注時の扁桃組織濃度と各種細菌のMIC<sub>75</sub>の関係を示したが、*S.aureus*を除き他の細菌に対するTime Above MIC<sub>75</sub>は7時間以上と長時間高濃度が維持され、臨床的にも極めて有効と考えられる。

さらに今回のone shot 静注の結果から得られた濃度推移をもとに、点滴時間を様々に変化させた時の血清中および扁桃組織中濃度の予測を行ったが、図5に示す如くTime

図 5

ASPC 2g 静脈内投与後の扁桃組織中濃度予測曲線



Above MIC<sub>75</sub>は点滴時間を長くすることにより延長し、たとえばS.aureusに対するTime Above MIC<sub>75</sub>も3.7hrとなり、臨床的にはone shot 静注よりも2～3時間で点滴静注した方が、より効果的であると考えられた。

以上扁桃組織移行についての結果を述べてきたが、手術時採取した組織を用いて組織移行を検討する場合には、組織に付着した血液や組織内血管に存在する血液中に含まれる抗生剤が混入し、真の組織移行とは言い難い。そこで今回新しい試みとして、組織中のHb濃度を測定し、それから血液由来の抗生剤濃度を測定し、それを除外した真の組織移行についても検討を行った。その結果、血清中濃度の11.4%が移行していることが判明したが今後は組織への薬剤移行を検討する場合には摘出組織に混在する血液由来の濃度を除いたいわゆる真の組織濃度について考慮すべきであると考えられた。

## 文 献

- 1) 河野啓一、他：ペニシリン系抗生物質製剤「ドイル静注用」の製剤設計と安定性。化学療法の領域 5 : 5 ; 878~886, 1989.
- 2) 春日 修、他：ラット肺炎球菌性髄膜炎モデルにおけるaspoxicillinの治療効果および髄液移行。Chemotherapy 36 : 2 ; 103~108, 1988.
- 3) 松本慶蔵、他：新規半合成Penicillin剤TA-058に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32 : S-2 ; 417~434, 1984.
- 4) 原 耕平、他：TA-058に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32 : S-2 ; 408~416, 1984.
- 5) 三辺武右衛門、他：Aspoxicillinの耳鼻咽喉感染症に対する筋肉内注射による基礎的並びに臨床的検討。耳鼻臨床 78 : 5 ; 763~777, 1985.
- 6) 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.
- 7) 松本慶蔵：Aspoxicillin. Jpn. J. Antibiotics 40 : 7 ; 1221~1242, 1987.
- 8) 谷 佳都：TA-058の体液内濃度測定法。Chemotherapy 32 : S-2 ; 99~111, 1984.
- 9) 由良和代、他：Latamoxefの口蓋扁桃および上顎骨組織移行について。耳鼻臨床 80 : 5 ; 851~854, 1987.
- 10) 石田 稔、他：扁桃組織への抗生剤の移行について。診断と新薬 25 : 1 ; 61~66, 1988.
- 11) 波多野努、他：最近の $\beta$ -Lactam抗生物質の扁桃組織移行濃度。日扁桃誌 18 : 1, 1979.
- 12) 松本和彦、他：ペニシリン系およびセフェム系抗生物質の扁桃内移行に関する研究。耳喉 55 : 12 ; 1039~1043, 1983.
- 13) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域におけるT-12-20に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 25 : 5 ; 1487~1499, 1977.
- 14) 馬場駿吉、他：耳鼻咽喉科領域におけるL-105の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 33 : S-3 ; 713~719, 1985.
- 15) 大山 勝：Azthreonam (SQ26,776)の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 33 : S-1 ; 906~909, 1985.
- 16) 清水喜八郎、他：炎症巣への $\beta$ -lactamの移行。Chemotherapy 36 : 9 ; 632~639, 1988.
- 17) 清水喜八郎：感染症と化学療法。日本医事新報 No.3385,P24, 1989.
- 18) 荒田次郎、他：皮膚。化学療法の領域 4 : 2 ; 306~310, 1988.

---

質 疑 応 答

**質問** 松永 亨（阪大）

向後、組織移行については、つねに血液の混入を是正した値を必要とするか。

**応答** 荻野 仁（阪大）

扁桃組織以外についても、組織中の血液の混入を是正して、組織移行を論じるべきと考える。

**追加** 日吉正明（長門総合病院）

抗生物質の組織移行性を検討する場合、手術前あるいは非手術時を想定した検査及びその補正が必要と考える。が一方手術後状態を想定その為の移行性を検討する必要もある。