

Ceftizoxime の組織内濃度

—骨盤内臓器における1時間点滴投与による成績—

穂 垣 正 暢

帝京大学産婦人科

松 本 ゆ り 子

東京船員保険病院産婦人科

室 之 園 悦 雄

東京大学産婦人科

(昭和 57 年 1 月 9 日 受付)

Ceftizoxime の基礎研究として、子宮、卵巣、卵管での組織内濃度について検討した。対象は子宮全剝術を行なった症例 20 例で、Ceftizoxime 1g 1 時間投与を行ない、投与終了から 1~6 時間までの組織内濃度を測定した。データの解析は一次速度式で回帰し、その濃度式に対する相関係数は子宮内膜の 0.715 を除き 0.752~0.858 であった。血清中濃度に対する各組織への移行率は、子宮内膜で 0.20 で最も低く、その他は 0.4~0.6 の移行率 (子宮筋層; 0.42, 子宮頸部; 0.48, 子宮腔部; 0.52, 卵巣; 0.58, 卵管; 0.41) を示した。半減期(時間)は肘静脈で 1.98, 子宮動脈 1.91, 子宮内膜 2.09, 子宮筋層 1.95, 子宮頸部 1.70, 卵巣 1.78, 卵管 1.89 であった。

また、測定法の基礎研究として対象 2 例につき回収実験を行ない、10 $\mu\text{g/g}$ 添加に対し 9.80 (子宮腔部)~10.6 $\mu\text{g/g}$ (子宮頸管) の値を得た。これは、同様に行なったラット肝、腎の成績とよく一致することを認めた。

近年、産婦人科領域で使用される抗生物質は急速に世代交代が進められている。それは主として、骨盤内臓器の感染症の起因菌が時代とともに変遷するのに対抗することが主因である。しかし、一方で抗生物質の治療法が進歩し、検出菌に対する最小発育阻止濃度を目的とする臓器内濃度と関連させて、最適な抗生物質の選択と投与方法が決定されるようになり、血中濃度のみを考慮していた旧世代の治療法からの脱皮が行なわれようとしていて、治療法についても世代交代が進められるべきではないかと考える。

その意味で、今回、われわれは新しい cephalosporin 剤である Ceftizoxime (CZX) について、その血中濃度、および骨盤内臓器である子宮、卵巣、卵管での組織内濃度につき 1g 点滴投与例の測定を行ない、経時的な濃度推移を明らかにするとともに、測定法の精度につき回収実験を行ない検討したので、その大要を報告する。

I. 試験対象および方法

1) 対象

東京船員保険病院にて、子宮筋腫、子宮内膜症などのため、子宮および子宮付属器摘出を行なった症例 20 例

を対象とした。実施期間は 1980 年 3 月より 6 月までで、いずれも試験前に抗生物質の投与を受けていず、術前検査にて肝機能、腎機能に異常のないことを確認した後に対象とした。対象の年齢、体重、手術時間、出血量などについては一括して Table 1 に示した。

2) 試験方法

(1) 薬物投与

手術前に CZX 1g を 5%ブドウ糖 200ml に溶解し、インフュージョンポンプを用いて正確に 60 分で肘静脈より定量注入した。薬物投与終了から、両側の子宮動、静脈を結紮した時間までをサンプリング時間とし、これが 59 分~420 分の時間経過に均等に分布するよう症例の割りつけを行なった。

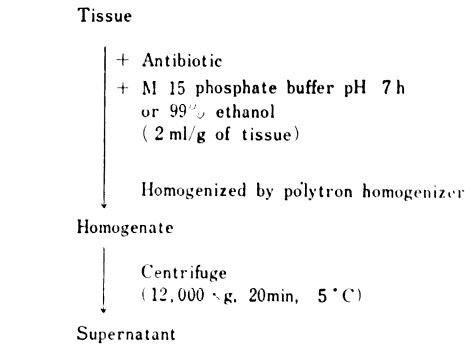
(2) 検体採取

開腹後、両側子宮動静脈を結紮した時点での子宮動脈血および肘静脈血を 3ml 採取し、血清分離後凍結する。次に子宮摘出後直ちに乾燥滅菌ガーゼにて清拭後、摘出子宮より子宮底内膜、子宮底筋層、子宮頸管筋層、子宮腔部、卵巣、卵管を約 1g 分取し、生理食塩水にて数回洗滌後、速やかに凍結保存した。

Table 1 Back ground of patients

Name	Age (yr.)	RBC	Hb	Ht	WBC	GOT	GPT	Al-P	BUN	Uric acid	Cr.	Last menstration		Operation		
												Start (date)	Duration (day)	Date	Duration (min.)	Bleeding volume(ml)
1. Ueda	44	405	12.4	36.6	7,900	12	10	42	15.5	4.0	0.9	5 20	5	5 27	90	82
2. Hirakawa	51	439	13.1	39.2	5,700	17	15	44	13.4	4.1	0.9	2 23	3	3 4	100	358
3. Furuta	41	391	12.0	34.5	5,100	16	8	40	13.8	4.3	0.9	2 23	4	3 6	60	75
4. Yamamoto	48	467	12.0	34.5	11,700	13	13	51	9.9	2.9	1.0	2 28		3 11	95	212
5. Y. Yamazaki	31	438	13.2	39.7	6,100	11	7	57	9.2	2.5	1.0	5 21	6	6 12	85	78
6. Obayashi	48	398	11.9	34.4	5,700	26	35	70	15.8	5.6	0.8	2 2	5	3 13	100	120
7. Shinozaki	41	419	12.9	36.9	4,700	15	14	47	16.2	4.4	0.9	3/15	3	3 25	65	149
8. Ukai	48	388	11.7	34.6	5,300	14	14	49	15.1	5.6	1.0	3 4	9	4 1	90	225
9. Hayashi	40	439	13.9	41.1	5,300	19	15	72	22.3	4.5	1.2			3 27	55	75
10. Satō	55	439	13.6	39.5	6,300	12	9	56	14.8	4.8	1.0	4 7	14	5 20	135	232
11. Komano	47	412	11.7	35.6	7,200	11	14	44	16.5	5.0	1.1	3 8	18	5 13	65	160
12. Oda	39	422	12.6	36.5	5,000	13	13	39	19.4	6.1	1.0	4 11	6	5 6	105	233
13. Hanabusa	37	446	12.7	38.4	4,200	27	31	51	10.0	3.7	0.9	3 10		4 10	65	90
14. Izumida	37	402	12.1	35.7	6,200	11	14	58	12.0	4.0	0.7	3 16	7	4 15	135	409
15. Ōya	47	428	12.0	36.9	5,700	24	42	86	16.1	6.3	0.8	4 26	7	5 8	65	150
16. Yokota	47	425	10.6	32.0	7,200	20	14	64	12.2	4.8	1.1	5 25	5	6 8	80	194
17. Takano	42	415	10.5	30.9	11,800	16	8	50	7.9	3.5	0.8	3 26	4	4 15	130	365
18. Ōmoto	42	438	11.1	35.2	5,500	13	9	58	16.3	4.6	1.1	3 17	6	4 8	100	421
19. Gamanuma	35	428	12.5	37.7	8,500	14	11	50	11.0	4.8	0.8	4 19	5	5 1	60	100
20. Nagumo	36	412	14.2	41.5	6,500	19	15	61	12.2	4.1	1.0	4 12	4	4 24	75	70

Table 2 Recovery test of CZX from tissue



Bioassay

Test organism :
B. subtilis ATCC 6633
 or *E. coli* NIHJ JC 2

Standard solution
 M/15 phosphate buffer :
 Buffer homogenates
 66% ethanol
 ethanol homogenates

3) 測定方法および回収実験方法

検体を解凍後 1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) を加え、ポリトロンホモジナイザーにかけたのち 12,000 G 20分 5°Cにて超遠心分離し、*B. subtilis* ATCC 6633 により Bioassay にて測定した。標準液は M/15 phosphate buffer を用いて調製した。

また、組織からの回収をみるために Table 2 に示すように、抗生剤を投与しない患者から採取した血液および子宮組織に、g または ml 当たり一定量の CZX を添加し、前述の方法でホモジナイズし、CZX 濃度を測定し、添加量に対する測定値の回収率を求めた。

また、同様の実験を摘出ラット、肝および腎についても行った。

4) Pharmacokinetic analysis

今回の症例のように、薬剤投与終了から 1 時間以上経過した後の血清および組織内濃度は、一次速度で消失すると近似的に考えられるので、one compartment model の血清中濃度式に回帰した。すなわち、時間 t での濃度 $C(t)$ は初期濃度を B とすると、(1) 式になる。

$$C(t) = B \times e^{-\beta t} \quad (1)$$

なお、 β は薬剤の血清または組織からの消失速度定数であり、その半減期 ($t_{1/2}$) は、(2) 式

$$t_{1/2} = \frac{\log_e 2}{\beta} = \frac{0.693}{\beta} \quad (2)$$

により得ることができる。

各データを NONLIN program により (1) 式に、

Fig. 1 Serum concentration

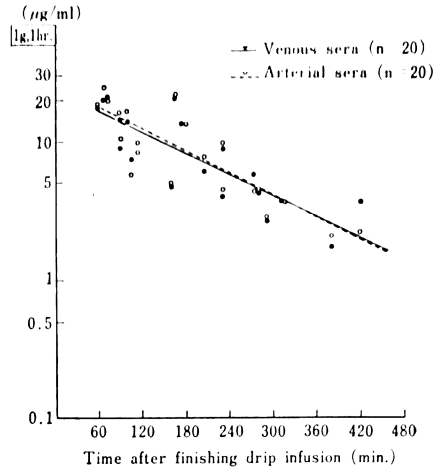


Fig. 2 Ceftizoxime concentrations of endometrium and myometrium

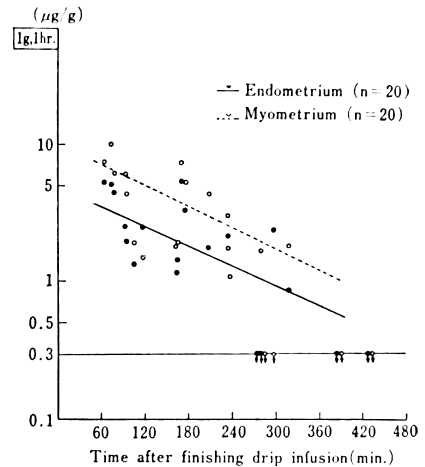


Fig. 3 Ceftizoxime concentrations of cervix and portio vaginalis

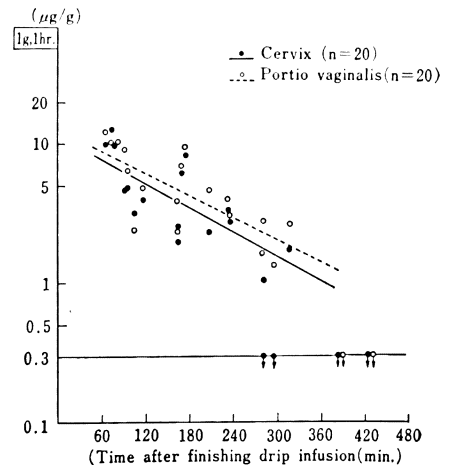
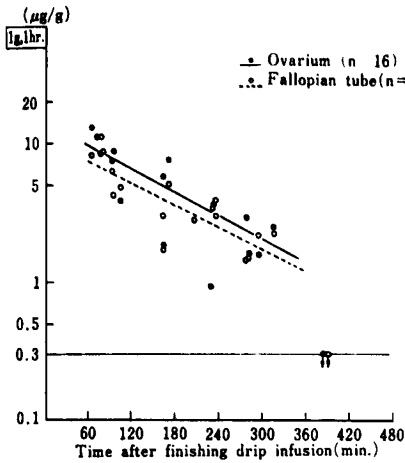


Table 3 Serum and uterine tissue concentrations following one hour drip infusion of one gram cefprozime

Case No.	Diagnosis	Sampling time (min.)	Venous sera ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Arterial sera ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Sampling time (min.)	Endometrium ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Myometrium ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Cervix ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Portio vaginalis ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Ovarium ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Fallopian tube ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Other tissues ($\mu\text{E}/\text{g}$)
1	Myoma of uterus	59	17.5	18.5	65	5.25	7.04	9.92	12.24	13.04	8.13	
2	Myoma of uterus	68	20.0	24.5	78	4.50	6.15	9.80	10.10	8.50	8.60	
3	Myoma of uterus	72	21.0	19.7	74	5.10	9.90	12.60	10.20	11.10	11.10	
4	Myoma of uterus	88	14.4	16.0	93	2.52	6.00	4.64	9.00	7.50	6.30	
5	Myoma of uterus, Adnexitis	90	9.0	10.5	95	1.96	4.36	4.71	6.27	8.82	4.26	
6	Myoma of uterus	100	14.0	16.6	105	1.35	(1.92)	3.15	2.46	3.90	4.77	
7	Adenomyosis of uterus	114	10.0	8.4	117	2.49	(1.50)	3.93	4.80	
8	Myoma of uterus	160	7.5	5.8	164	1.44	2.32	2.00	2.32	1.81	1.71	
9	Myoma of uterus	160	4.8	5.0	164	1.17	1.86	2.52	3.84	5.76	3.00	
10	Adenomyosis of uterus	165	20.8	21.8	170	(5.29)	7.20	6.02	6.87	7.61	4.97	
11	Adenomyosis of uterus	174	13.5	13.5	175	3.24	5.28	8.40	9.35	
12	Adenomyosis of uterus, Chocolate cyst	204	6.3	7.7	207	1.74	4.35	2.34	4.65	...	2.73	
13	Adenomyosis of uterus	230	4.1	4.49	236	1.09	1.76	2.86	2.97	3.78	3.00	
14	Myoma of uterus, Endometritis	231	9.0	9.7	233	2.16	3.00	3.36	4.05	3.66	3.45	Wall of ovarian tumor (1.56 $\mu\text{g}/\text{g}$)
15	Myoma of uterus	272	5.8	4.4	280	<0.30	<0.30	<0.30	1.65	2.93	1.44	
16	Myoma of uterus	279	4.25	4.60	283	<0.30	1.67	1.06	2.80	1.60	1.48	
17	Myoma of uterus, Endometritis	291	2.75	2.91	295	(3.42)	<0.30	<0.30	1.38	1.56	2.13	
18	Myoma of uterus	312	3.74	3.67	317	0.87	1.80	1.74	2.67	2.49	2.22	
19	Myoma of uterus, chocolate cyst, endometritis	380	1.75	2.15	384	<0.30	<0.30	<0.30	<0.30	<0.30	<0.30	
20	Myoma of uterus	420	3.70	3.20	426	<0.30	<0.30	<0.30	<0.30	

Fig. 4 Ceftizoxime concentrations of ovarium and fallopian tube



FACOM 230/80 型 computer により回帰して定数および各 parameter を求めた。

II. 試験成績

1) 血清および組織内濃度

症例ごとの組織内濃度, 肘静脈, 子宮動脈血濃度は薬剤投与から検体採取までの時間が短いものの順に一括して Table 3 に示した。

2) 実測値の回帰

まず, 子宮動脈と肘静脈の測定値を解析し, 実測値と回帰式のグラフを Fig. 1 に示した。初期濃度は 23.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (肘静脈血), 25.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (子宮動脈血), 血清中濃度半減期は, それぞれ 1.98 時間, 1.91 時間である。一次回帰式と実測値の相関係数は, それぞれ, 0.848, 0.858 であり, 両者の濃度推移はほとんど一致した。

子宮内膜, 子宮筋層, 子宮頸管, 子宮腔部, 卵巣, 卵管のそれぞれの組織内濃度についても同様に求めて Fig. 2, 3, 4 に示した。

組織内濃度の初期値は卵巣でもっとも高く, 以下子宮腔部, 子宮頸管, 子宮筋層, 卵管と続き, 子宮内膜でもっとも低値を示した。濃度勾配の変化でみると, 子宮頸管がもっとも高く, 以下卵巣, 卵管, 子宮筋層の順であった。測定値と回帰式との一致度は相関係数の大きさとして評価できるが, 組織内濃度でもっとも高いのは卵管の 0.844 と卵巣の 0.826 であり, 以下子宮筋層, 子宮腔部, 頸管と低下傾向を示し, もっとも低いのは子宮内膜の 0.715 であった (Table 4)。

血清中濃度に対する組織内濃度の比率, すなわち移行率を回帰式より求めた。すなわち, 血清中濃度式をどれだけ平行移動すれば組織内濃度式に合致するかをみた。

その結果, 移行率は子宮内膜で血清中の 20% と最も低く, 次いで卵管 41%, 子宮筋層 42%, 子宮頸部 48%, 子宮腔部 52%, 卵巣 58% となった。

これより子宮内膜の濃度は血清中濃度の 1/5 になり, その他の組織では概ね 1/2 の濃度になる。

3) 組織内濃度の測定誤差の検討

組織内濃度の測定誤差を明らかにするために CZX の回収実験を行なった。実験は, Buffer homogenate および ethanol homogenate の 2 方法につき検討したが, 添加 CZX 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ に対し Table 5 に示すように, Buffer homogenate で 9.52 (血清)~10.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ (子宮頸管) を, ethanol homogenate に対して 8.93 (子宮筋腫)~9.68 $\mu\text{g}/\text{g}$ (血清) の値を得た。

これは測定法が Bioassay であるという制約条件自体による測定誤差と考えられる。

また, ラットの肝および腎についても同様の回収実験を行なってみたが, 10 μg 添加に対し肝で 9.05 (ethanol), 9.70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Buffer homogenate), 腎で 9.30 (ethanol), 9.96 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Buffer homogenate) と, ヒト子宮の際と同様に Buffer homogenate で高値を示すようであるが, この問題については測定ポイントを増やして今後統

Table 4 Pharmacokinetic parameters of CZX based on one compartment model

	n	B ($\mu\text{g}/\text{ml}$, g)	β (/hr. ⁻¹)	$T_{1/2-\beta}$	Coefficiency of correlation
Venous sera	20	23.8	0.350	1.98	0.848
Arterial sera	20	25.5	0.363	1.91	0.858
Endometrium	14	4.9	0.331	2.09	0.715
Myometrium	14	10.3	0.356	1.95	0.777
Cervix	16	11.8	0.407	1.70	0.752
Portio vaginalis	18	12.7	0.360	1.93	0.752
Ovarium	15	14.2	0.389	1.78	0.826
Fallopian tube	16	10.2	0.367	1.89	0.844

Table 5 Recovery of CZX from human uterine tissue

Tissue	Conc. added	Conc. determined	
		Buffer homogenate	Ethanol homogenate
Portio	5 $\mu\text{g/g}$	* $\mu\text{g/g}$	4.56 $\mu\text{g/g}$
	10	9.80	9.28
	30	*	28.8
Cervix	5	*	4.56
	10	10.6	9.49
	30	*	27.2
Leiomyoma	10	9.90	8.98
Endometrium	10	*	9.40
Myometrium	10	*	9.10
Ovarium	10	*	9.35
Fallopian tube	10	*	9.11
Venous serum	10 $\mu\text{g/ml}$	9.52 $\mu\text{g/ml}$	9.68 $\mu\text{g/ml}$

Test Organism: *B. subtilis* ATCC6633

Table 6 Recovery of CZX from rat tissue

Tissue	Conc. added	Conc. determined	
		Buffer homogenate	Ethanol homogenate
Rat liver	5 $\mu\text{g/g}$	6.14 $\mu\text{g/g}$	5.67 $\mu\text{g/g}$
	10	9.70	9.05
	30	30.5	29.6
	50	53.0	48.4
Rat kidney	5	4.81	4.99
	10	9.96	9.30
	30	27.5	28.2
	50	50.2	46.8

Test Organism: *B. subtilis* ATCC6633

計的な解析を行なううえで結論を出すべき問題と思われる。

III. 考 察

抗生物質の有効性を評価するうえで、単に血中濃度のみでなく、作用臓器での組織内濃度と MIC との関係も重要な因子であることは論を待たない。われわれ産婦人科領域でも対象臓器である子宮、卵巣、卵管などにおける組織内濃度が注目を集めるに至り、各種の抗生物質についての報告も散見するようになった^{1)~3)}。

薬剤のヒトにおける組織内濃度は、たやすく測定できるものでなく、いろいろな制約をうける。しかし、血清中濃度は比較的たやすく測定できるので、血清中濃度と組織内濃度の移行率を明らかにすることによって、血清中濃度より組織内濃度を予測できる。その濃度と病原菌

の MIC との関係より投与条件の指標を得ることができよう。われわれの本研究の成績より、Ceftizoxime においては、各組織内濃度は、子宮内膜で血清中濃度の約 1/5 の推移を示し、他の組織では約 1/2 の推移を示すことが明らかになった。

しかし、いかなる濃度を維持するのが治療上適切であるかは、いろいろな論議がなされている。

すなわち、単に病原菌に薬剤が高濃度に作用していることが静菌または殺菌効果をもたらすのではなく、EAGLE ら⁴⁾は、グラム陽性菌を用いて至適の殺菌濃度が存在することを報告している。また、作用濃度のみでなく、作用時間がより殺菌効果に影響するとの VOMEL ら⁵⁾の報告もあり、生体内の抗生物質の濃度変化に対応した静菌、または殺菌効果の分析が今後の大きな問題である

う。

抗生物質の濃度変化 simulation model による予測については、実測値から組織内濃度の推定が行なわれていて、one compartment から出発し、2~3 compartment model へと simulation 技術は高度化しているのが現状である。しかし、このような simulation model はあくまでも model 上での推測に止まるのも事実で、その精度は model が実際の生体系とどの程度によく対応したものであるかについての十分な検討のうえに成り立つべきである。たとえば、組織内濃度ひとつをとってみても、臓器の種類によって大きく異なるのみでなく、炎症部位と血清内濃度あるいは滲出液中濃度との関係についても十分な検討が必要と思われる。

さらに、より基本的な問題として、従来ともすれば十分な検討がなされていなかった検体の採取と測定精度の問題があることは忘れてはならない。特に、生体から手術的に採取した臓器については、組織内毛細血管に含まれる血液成分の排除は臓器によって必ずしも一定でなく、ことに、今回の試験に用いた子宮内膜の如き組織は生体のホルモン動態が変動するのに応じて経日的に複雑な増殖、分泌作用を示し、当然のことながら血液循環動態も変動し、それに応じて薬剤濃度も変化することが予測され、解剖学的な血流動態、月経周期、ホルモン動態を考慮した組織内濃度の検討が必要なものと考えられる。

さらに、より基本的な問題として、Bioassay という測定法の精度について必ずしも現状では満足すべきものではないことがあげられる。今回われわれは、Bioassay による回収率について検討してみたが、溶媒に 1/15 M phosphate buffer を用いた場合と、ethanol 抽出を行なった際には測定値にやや差がある傾向がみられ、全体の測定法の誤差として数%程度を示唆するデータが得られた。このような問題を含めて、抗生物質投与後の組織濃度について今後さらに分析を進める必要があり、simulation model についても生体との対応関係を説明するのに必要充分なできるだけ単純なモデルについて検討することが望ましい。

その意味でわれわれはインフュージョンポンプを使用

した点滴投与で1時間注入を行ない、組織の採取が注入終了から1時間以降であれば、初期濃度 B から一定の拡散定数 β で組織内濃度が低下すると仮定したもっとも単純なモデルで充分であると考えた。これを数学的に表わせば

$$\frac{-dC(t)}{dt} = \beta B \quad (3)$$

となり、これを解くことによって容易に前述の(1)式を得ることができる。(3)式は数学的には単純な one compartment model である。

このように考えるならば、抗生物質投与の殺菌、または、殺菌効果の理論的な分析は、その緒についたばかりで、より詳細な、多元的でしかも、精度の高いデータを駆使して、生体内での抗生物質の作用機序を分析することが今後の大きな問題であるといえよう。その意味で本稿における model 式による組織内濃度の検討が抗生物質の抗菌効果の一つの指標として利用頂ければ幸甚である。

(稿を終わるにあたり、濃度測定、データ解析に際し、御協力を戴いた藤沢薬品工業中央研究所 西田実博士、村川武雄博士にお礼申し上げます)

文 献

- 1) 吉田 威, 佐々木秀敏, 井上芳樹, 服部 浩, 千島研作, 福田真樹, 淵 勲, 野田起一郎: Cefazolin 静注後の血清および婦人科関連臓器内の濃度推移。産婦人科の世界 31: 557~559, 1979
- 2) 産婦人科性器感染症における Sulbencillin 研究会: 産婦人科領域における Sulbencillin (SBPC) の基礎的・臨床的検討。産婦人科の世界 31: 917~939, 1979
- 3) 高瀬善次郎, 他: 産婦人科領域における Ceftizoxime の基礎的・臨床的研究。産婦人科の世界 34: 213~243, 1982
- 4) EAGLE, H. & A. D. MUSSELMAN: The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. J. Bact. 58: 475~490, 1949
- 5) VOMEL, W. & R. HOFFMANN: Grundlagen für die Bewertung der chemotherapeutischen Wirkung von Cefazolin beim Menschen. Infection 2 (suppl. 1): 40~48, 1974

TISSUE CONCENTRATION OF CEFTIZOXIME (CZX)
IN PELVIC ORGANS
FOLLOWING ONE HOUR DRIP INFUSION

MASANOBU HOGAKI

Department of Obstetrics & Gynecology, Teikyo University School of Medicine

YURIKO MATSUMOTO

Department of Obstetrics & Gynecology, Tokyo Seamen's Insurance Hospital

ETSUO MURONOSONO

Department of Obstetrics & Gynecology, University of Tokyo, Faculty of Medicine

Fundamental studies on the effects of ceftizoxime (CZX) was made on the tissue concentration of ovarium, fallopian tube and various parts of uterine tissue. Following the intravenous drip infusion of 1g CZX with constant rate of 1 hour duration, abdominal simple hysterectomy was performed on 20 cases of uterine myoma and endometriosis. The patients were allotted to 6 groups, according to the interval between the finish of CZX infusion and the bilateral ligation of uterine artery ranging from 1 to 6 hours.

Tissue concentration of CZX was measured by disc bioassay method utilizing *Bacillus subtilis* ATCC 6633, and the obtained data was simulated by a simple linear model consisting from one compartment of constant diffusion rate.

The correlation coefficient between the model and data was calculated as 0.858 to 0.752 except for that of endometrium.

The efficacy of tissue penetration was estimated as the ratio between the concentration of various tissue and that of venous sera, resulted in the range of 0.4 to 0.6 (myometrium 0.42, cervix 0.48, portio vaginalis 0.52, ovarium 0.58, and fallopian tube 0.41). While minimum value of 0.2 was observed in endometrium.

Estimated half life of CZX was as follows; 1.98 hours in cubital vein, 1.91 in uterine artery, 2.09 hours in endometrium, 1.95 hours in myometrium, 1.78 hours in ovarium, and 1.89 hours in fallopian tube, respectively.

The recovery rate of CZX was also estimated on 2 cases of hysterectomy, following 10 $\mu\text{g/g}$ addition to the excised tissues, revealing from 9.80 $\mu\text{g/g}$ (portio vaginalis) to 10.6 $\mu\text{g/g}$ (uterine cervix), in good correspondence with the preliminary measurements of 9.70 to 9.96 $\mu\text{g/g}$ in rat liver and kidney.