

抗生物質の気管支・肺胞系における吸収に関する研究

野 口 行 雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

(昭和 56 年 8 月 17 日受付)

肺における抗生物質の吸収部位を知る目的で実験を行なった。呼吸器疾患患者の気管支内に選択的肺胞気管支造影用カテーテル (16 Fr.)、気管支カテーテル (16~18 Fr.)、Ödeman-Ledin グリーンカテーテル (外径 2.4 mm) の 3 種のカテーテルで SISO, ABPC, CEZ を注入し経時的に採血してその血清中濃度を測定した。その結果、SISO の吸収は肺胞中心で肺動脈からの吸収、ABPC・CEZ は気管支中心で気管支動脈からの吸収を示す成績が得られた。

家兎気管に 18 ゲージのエラスト針を穿刺し SISO, ABPC, CEZ, TP, LCM, MINO を濃度、容量、薬剤用量を変えて注入して経時的に採血し、その血清中濃度を測定した。SISO は濃度依存性の吸収を示し、ABPC・CEZ は容量依存性の吸収を示した。TP・LCM は濃度・容量によらず、薬剤用量依存性の吸収を示した。MINO は強酸性で気道刺激が強く、吸収に一定の傾向を示さなかった。

健康成人男子 5 名に TOB 60 mg, ABPC 500 mg, CEZ 500 mg を超音波ネブライザーで吸入せしめ、ピーク血清中濃度それぞれ 0.54, 2.84, 1.50 $\mu\text{g/ml}$, 尿中排泄率それぞれ 4.6, 14.7, 11.8 % を得た。肺線維症および肺気腫各 1 例に SISO, ABPC, CEZ を吸入せしめ血清中濃度、尿中排泄率、喀痰中濃度を測定した。いずれも肺気腫症例の方が高値を示した。

呼吸器感染症に対する吸入療法の歴史は、BARACH ら¹⁾が 1942 年実験的肺結核症に対してプロミン (promin) の吸入療法の研究を行なったことに始まる。抗生物質の吸入療法については、1944 年 BRYSON ら²⁾のペニシリン G についての報告が最初のものである。その後 GAENSLER ら³⁾ (1949 年) はペニシリン G 10 万単位の筋注、気管支内注入、エロゾル吸入時のヒトの血清中濃度を測定し、それぞれ 1.05, 0.17, 0.12 単位のピーク濃度を得たことを報告している。その後、抗生物質が次々と発見されるにつれ抗生物質の肺からの吸収についての研究報告^{4~9)}が増えてきたが、肺からの抗生物質の吸収理論に基づく化学療法のあり方は確立されていない。

MILLER⁷⁾はその吸入療法に関する総説の中で、肺から吸収が悪い、もしくは吸収されない抗生物質として Fradiomycin, Bacitracin, Amphotericin B, Nystatin, Kanamycin, Polymyxin B, Gentamicin を挙げている。しかし、KM については松本⁸⁾の報告によれば、直接気管支内に選択的肺胞気管支造影用カテーテルで噴霧注入すると筋注に匹敵する血清中濃度が得られ、PL については KAPLAN ら⁹⁾の百日咳患児のエロゾル治療時の血清中濃度が筋注時の 1/2 であったという報告があり、MILLER の考えが必ずしもすべて正しいというわけではない。即ち、肺における抗生物質の吸収のメカニズムが解明されていないために混乱が生じていると考えられ

る。

今日まで、エロゾル粒子の抗生物質が気管支で吸収されるのか、肺胞で吸収されるのか、あるいは肺胞に粒子が到達しにくいために吸収が低いのかなどの吸収部位、エロゾル粒子の抗生物質濃度が高い時に吸収がよいのか、あるいは濃度に関係なく粒子数 (容量) が多い時に吸収がよいのかなどの吸収のメカニズムが明らかではない。そこで、筆者は臨床実験と動物実験により抗生物質の肺における吸収部位を明確にし、吸収のメカニズムを明らかにすべく研究を行ない、新知見を得たので報告する。

I. 方 法

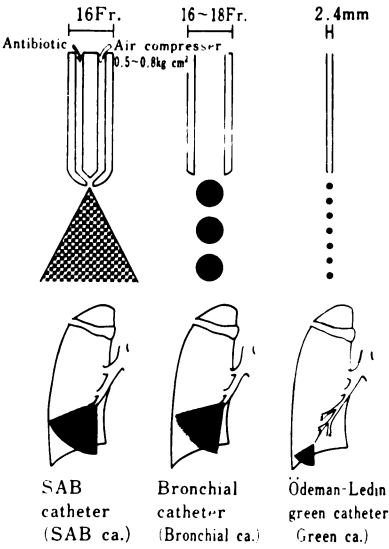
1. 臨床実験

1) 抗生物質の患者気管支内注入後の血清中濃度測定
Sisomicin (SISO), Ampicillin (ABPC), Cefazolin (CEZ) の 3 抗生物質を Fig. 1 に示す 3 種のカテーテル、即ち 16 Fr. の選択的肺胞気管支造影用カテーテル¹⁰⁾ (Selective Alveolo-Bronchography, SAB), 16 Fr. のメトラ氏ゾンデまたは 18 Fr. のフレキシブル気管支カテーテル¹¹⁾, 外径 2.4 mm の Ödeman-Ledin グリーンカテーテル¹²⁾を用い、Table 1 に示す延べ 68 例の呼吸器疾患患者の気管支内に SISO 50 mg または 75 mg, ABPC 500 mg, CEZ 500 mg を生理食塩水で 2 ml になるように溶解して注入した。注入はレントゲンテレビ透視下で行ない、SAB カテーテルでは下葉 B¹⁰ の区域

Table 1 The number of patients treated with antibiotics by intrabronchial catheters

Diagnosis	Antibiotics		
	Sisomicin	Ampicillin	Cefazolin
Chronic bronchitis	11	9	2
Chronic bronchobronchiolitis	8		1
Bronchiectasis	14		5
Pulmonary emphysema	3	3	2
Pulmonary fibrosis	6		
Pulmonary tuberculosis	1	1	
Lung cancer	2		
Total	45	13	10

Fig. 1 Intrabronchial catheters



気管支内に 0.5~0.8 kg/cm² の圧力で噴霧注入することにより、選択的肺動気管支造影所見と対比すれば、抗生物質溶液を肺胞・細気管支領域に大量に注入することが可能である。気管支カテーテルでは下葉 B¹⁰ の区域気管支内に注射器による注入を行なうことにより、気管支造影所見と対比すれば、注入量が 2 ml と少量なので末梢気管支にはあまり到達せず、比較的太い気管支内に留まる。グリーンカテーテルでは下葉 B¹⁰ の末梢の気管支内に挿入して注射器による注入を行ない、末梢気管支内にコンパクトに圧入することになる。

採血は抗生物質注入後 1, 2, 3 時間に行ない、血清中濃度を測定した。また、採血は必要に応じて注入後 15 分, 30 分にも行ない、血清中濃度の測定を行なった。

2) 抗生物質のエロゾル吸入後の血清中濃度測定

① 5 名の健康成人男子 (平均年齢 21.5 歳, 平均体重 67.4 kg) に超音波ネブライザー (立石電機 OMRON NE-U 10) を用い TOB 60 mg, ABPC 500 mg, CEZ 500 mg の吸入を行なった。抗生物質単独では気道を刺激し、咳嗽を誘発するといわれている⁷⁾ ので予防を目的に 0.5% サルブタモール液 0.2 ml を加え、生理食塩水で 10 ml になるように溶解した。吸入時間は 20 分間で吸入終了後 30 分, および 1, 2, 3 時間に採血し、血清中濃度を測定した。また、4 時間までの尿中濃度も測定し、尿中排泄量を求めた。

② 肺線維症および肺気腫の症例各 1 例に SISO 50 mg, ABPC 500 mg, CEZ 500 mg を超音波ネブライザー (肺線維症症例: 日本光電 TUR-3000, 肺気腫症例: 立石電機 OMRON NE-U 10) にて①と同様に 0.5% サルブタモール液 0.2 ml を加え、吸入せしめた。血清中濃度、尿中排泄量の測定も①と同様である。4 時間までの喀痰中濃度を、喀痰を 20% N-アセチルシステイン液 1/5 量を加えてホモジナイズして測定した。

3) 抗生物質濃度測定

検定プレートを用いるカップ法で行ない、培地は, Trypticase Soy Agar (BBL®) を用い, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした。標準曲線はアミノ配糖体剤については pH 8.0, β-ラクタム剤については pH 7.2 のリン酸緩衝液の希釈系列にて作製し、濃度は最小自乗法により計算で求めた。

2. 動物実験

1) 家兎気管支造影

家兎において気管・気管支内に注入した抗生物質溶液が肺のどの部位まで到達するかを知るために家兎の気管支造影を行なった。家兎を固定台に背位固定し、気管露

出後 18 ゲージのエラスト針を穿刺し、この穿刺針を通して水性プロピリオン（水性ディオノジール®）をX線テレビ透視下で注入し、1 ml, 5 ml, 10 ml 注入時の気管支造影を行ない、X線撮影を行なった。

2) 家兎気管内抗生物質注入後の血清中濃度測定

体重約 3 kg の雄性家兎（日本白色種）を固定台に背位固定し、前頸部に約 3 cm の縦切開を加え、気管を露出、18 ゲージのエラスト針（長さ 7 cm）を穿刺後、抗生物質溶液を約 15 度の傾斜の頭部高位で注入し、そのままの姿勢で 5 分間置いたあと固定台からはずして腹位に戻した。注入後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間に腹位固定して耳介の静脈または動脈から採血し、カップ法で血清中濃度を測定した。注入した抗生物質は SISO, ABPC, CEZ, TP, LCM, MINO の 6 薬剤である。注入は 1 群 3 羽とし、抗生物質濃度を一定にし注入量を 1 ml, 5 ml, 10 ml と増量した場合、注入量を 2 ml と一定にし濃度を高～中～低濃度（10:2:1）と変えた場合、抗生物質の一定量を 10 ml, 5 ml, 1 ml で溶解して注入した場合の三者について比較を行なった。LCM, MINO については後二者についてのみ検討し、MINO は 1 群 1 羽のみで行なった。

3) 抗生物質濃度測定

濃度測定方法は臨床実験の項と同じである。MINO についてのみ培地は Müller-Hinton Agar (BBL®) を用いた。

II. 成 績

1) 臨床実験成績

1) 抗生物質の患者気管支内注入後の血清中濃度

① 注入全症例の成績：Fig. 2 に血清中濃度を患者体重当りの投与量で補正した値（ $\mu\text{g/ml/mg/kg}$ ）の平均値

を図示した。SISO はグリーンカテーテル、SAB カテーテル、気管支カテーテルの順に吸収がよく、1 時間値はそれぞれ 6.47 ± 1.25 , 5.88 ± 0.64 , $4.03 \pm 0.37 \mu\text{g/ml/mg/kg}$ （平均値 $\pm$ 標準誤差）で、末梢気道内によく注入されるほど血中移行、即ち吸収がよい結果であった。

ABPC においては気管支カテーテルが最も吸収がよく、次いでグリーンカテーテル、SAB カテーテルで、その 1 時間値はそれぞれ 0.40 ± 0.05 , 0.25 ± 0.02 , $0.24 \pm 0.02 \mu\text{g/ml/mg/kg}$ （平均値 $\pm$ 標準誤差）で、SISO とは逆に太い気管支側での吸収がよい結果であった。

CEZ においてはグリーンカテーテルの成績は低く、気管支カテーテル、SAB カテーテルの順に吸収がよく、1 時間値はおのおの 0.46 ± 0.22 , $0.29 \pm 0.03 \mu\text{g/ml/mg/kg}$ （平均値 $\pm$ 標準誤差）であり、ABPC と同一傾向であった。

② 同一症例同一気管支内注入時の成績：Fig. 3 に同一症例の一定気管支内に抗生物質を注入した時の血清中濃度を示した。左のグラフは肺線維症患者の右 B¹⁰ 内に SISO 75 mg を注入した時の成績である。Fig. 2 に示した体重当りの投与量で補正した値の成績と同様にグリーンカテーテル、SAB カテーテル、気管支カテーテルの順に気道から血中への移行、即ち吸収がよい成績であった。

右のグラフは慢性肺気腫（小葉中心性）患者の右 B¹⁰ 内に ABPC 500 mg を注入した ABPC 血中移行の成績である。Fig. 2 に示した成績と同様に気管支カテーテル、グリーンカテーテル、SAB カテーテルの順に吸収がよい成績であった。グリーンカテーテルによる末梢気道注入の成績で、注入後 15 分ですでにピークに達しており、吸収が速やかに行なわれていることを示してい

Fig. 2 Absorption of intrabronchial antibiotics in patients

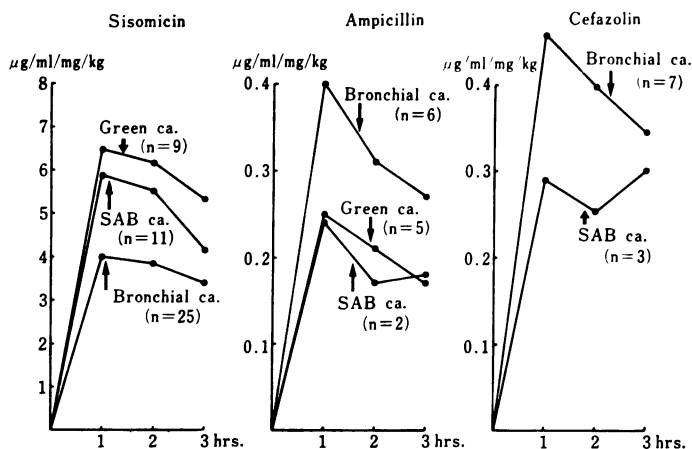


Fig. 3 Absorption of intrabronchial antibiotics in two patients (Serum concentrations)

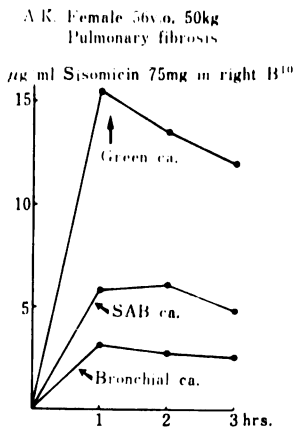
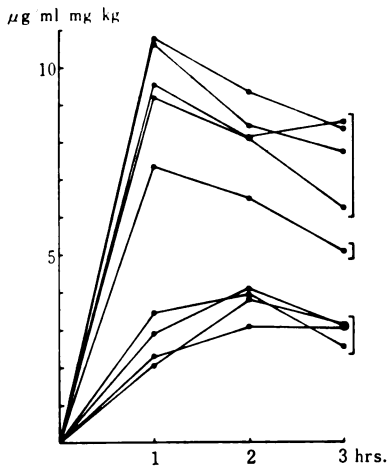


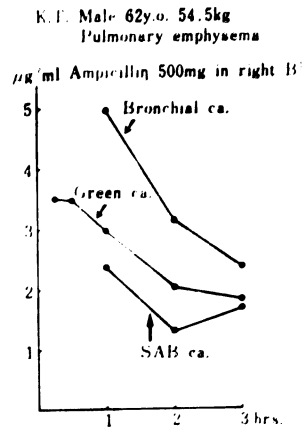
Fig. 4 Absorption of intrabronchial sisomicin in patients administered by green catheter (n=9)



る。

③ SISO のグリーンカテーテル注入時の成績：SISO の最も吸収のよい注入法であるグリーンカテーテルによる注入例 9 例の各個の成績を Fig. 4 に示した。即ち、吸収がよい群、中等度の群、低い群の 3 群に分かれた。この成績を解析するため ^{99m}Tc -MAA による肺動脈血流シンチグラムの所見と対比したところ、吸収がよい群では注入区域の Perfusion は正常、低い群では Perfusion の欠損、中等度の群では Perfusion のバラツキを認めた。

以上の①②③の臨床実験成績から SISO は主に肺胞から肺動脈系を介して吸収され、一方 ABPC, CEZ は肺胞



の関与は少なく主として気管支から、したがって気管支動脈を介して吸収されと考えられる。

2) 抗生物質のエロゾル吸入後の血清中濃度成績

① 健康成人男子の血清中濃度および尿中排泄量：

Fig. 5 に 5 名の健康成人男子に TOB 60 mg, ABPC 500 mg, CEZ 500 mg を吸入せしめた時の血清中濃度と 4 時間までの尿中排泄量を平均値で示した。エロゾル発生量は抗生物質溶液 10 ml の 70~80% であった。TOB の成績では $0.54 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同じ) のピーク血清中濃度とエロゾル発生量に対して 4.6% に相当する 1.9 mg の尿中排泄が得られ、ABPC の成績では $2.84 \pm 0.84 \mu\text{g/ml}$ のピーク血清中濃度と 14.7% の尿中排泄率が認められ、CEZ の成績では $1.50 \pm 0.56 \mu\text{g/ml}$ のピーク血清中濃度と 11.8% の尿中排泄率が得られた。

ボランチアの吸入中の自覚症状は、TOB には無味無臭、無刺激性、ABPC には苦味と悪臭、吸入開始時の咳嗽の誘発、むかつきなどの刺激性、CEZ には苦味があった。

② 呼吸器疾患患者 2 症例の血清中濃度および尿中排泄量：Fig. 6 に SISO 50 mg, ABPC 500 mg, CEZ 500 mg の吸入時の血清中濃度、4 時間までの尿中排泄量を示した。エロゾル発生量は、症例 1 (日本光電製超音波ネブライザー) では用いた量の約 55%、症例 2 (立石電機製超音波ネブライザー) では用いた量の約 80% であった。

SISO の成績は、血清中濃度が測定感度以下 ($0.2 \mu\text{g/ml}$) であったが、尿中排泄が認められた。4 時間までの咯痰中への排泄量は症例 1 で 0.99 mg, 症例 2 で 12 mg であった。尿中排泄率を (尿中排泄量) $\div$ (エロゾル発生

Fig. 5 Absorption of aerosolized antibiotics in 5 volunteers

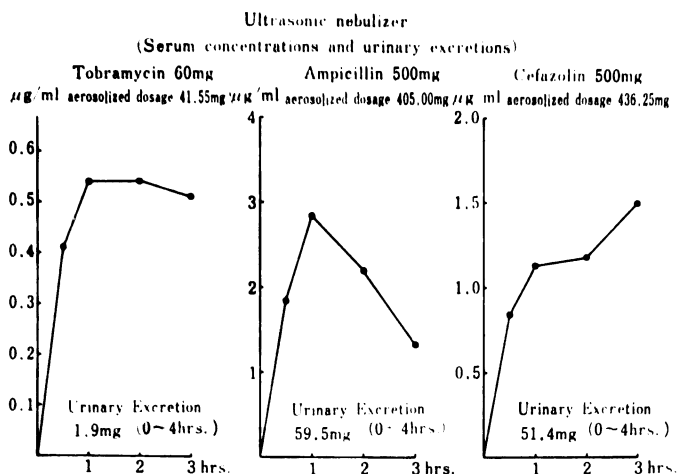
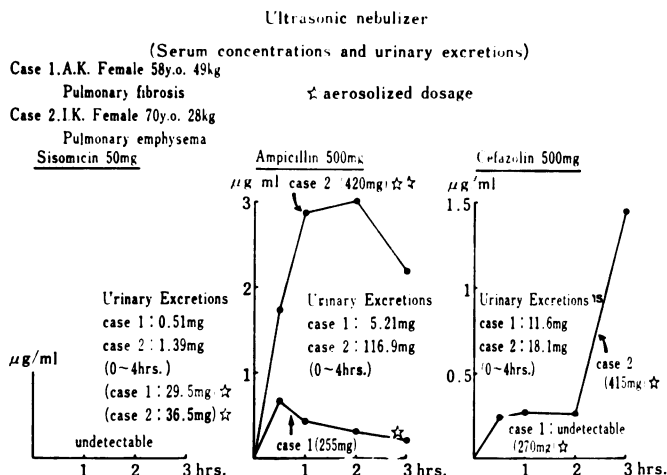


Fig. 6 Absorption of aerosolized antibiotics in two patients



量-喀痰中排泄量)×100 で求めると、症例1で 1.8%, 症例2で 5.7% であった。ABPC の成績では、血清中ピーク濃度が症例1で 0.67 μg/ml, 症例2で 3.01 μg/ml, 喀痰中排泄量が症例1で 6.96 mg, 症例2で 12 mg であり、尿中排泄率はそれぞれ 2.1%, 28.7% であった。CEZ の成績では、血清中濃度が症例1で測定感度以下 (0.2 μg/ml), 症例2ではピーク濃度が 1.45 μg/ml であった。喀痰中排泄量は症例1で 6.5 mg, 症例2で 30.5 mg であり、尿中排泄率はそれぞれ 4.4%, 4.7% であった。

超音波ブライザーの性能に差があり、エロゾル発生量が異なったため血清中濃度を比較することはできないが、尿中排泄率はいずれの抗生物質においても症例2 (肺気腫) よりも症例1 (肺線維症) で低く、その一因として以下のことが考慮されよう。即ち、気管支造影所

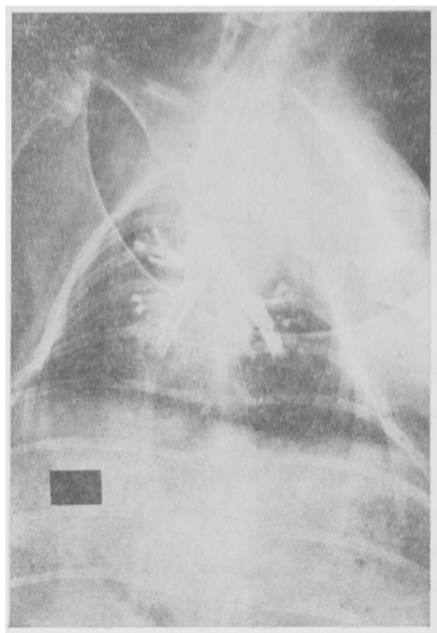
見から肺線維症例では、不均等な線維化の分布により周囲からの牽引で気管支の走行が不規則となり、肺活量低下と相俟って吸入されたエロゾル粒子の肺内分布が充分でなく、一方、肺気腫例では枯枝状の気管支の狭窄はあるものの気管支の走行に不規則性は少ないのでエロゾル粒子の肺内分布は肺線維症例よりもよく、その結果エロゾル粒子の着床もよいためあって尿中排泄率に差が出たものと考えられるが、さらに局所の病変の差も考慮されねばならないだろう。

2. 動物実験成績

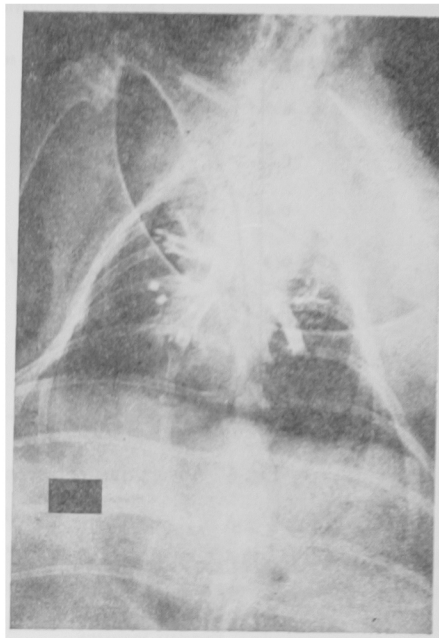
1) 家兎気管支造影所見

Fig. 7 (1)~(4)に家兎気管支造影のレントゲン写真を示した。造影剤 1~2 ml の注入では気管および左右の気管支が造影され、肺泡には造影剤が到達していない。造影剤 5~10 ml の注入では肺泡も造影され、造影剤が

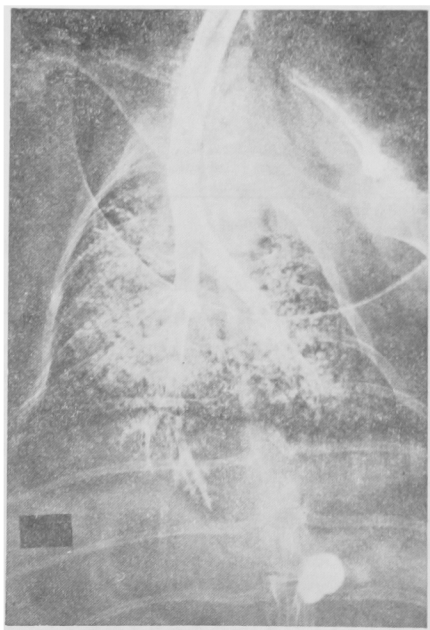
Fig. 7 Bronchogram in a rabbit using aqueous dlonosil (1) 1 ml, (2) 2 ml, (3) 5 ml, (4) 10 ml



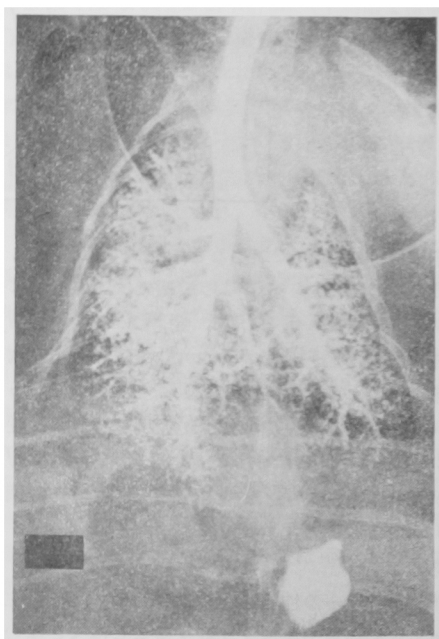
(1)



(2)



(3)



(4)

Fig.8-1 Absorption of intrabronchial sisomicin in 3 rabbits

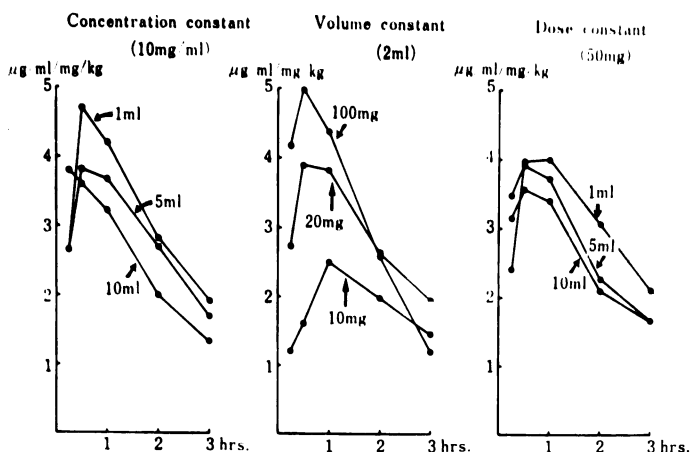
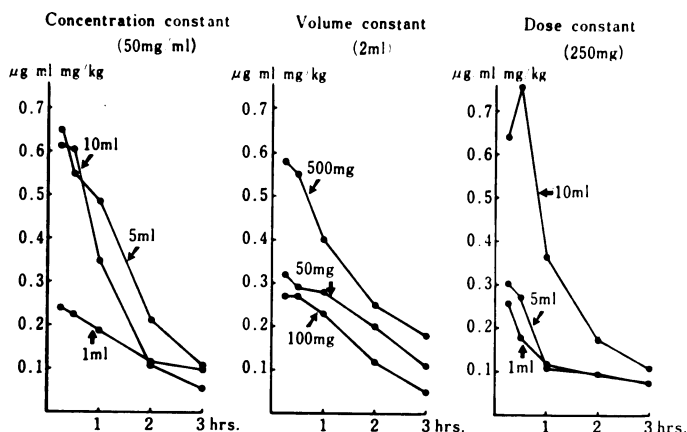


Fig.8-2 Absorption of intrabronchial ampicillin in 3 rabbits



気管・気管支を充満している。また、咳嗽のため食道・胃に造影剤が嚥下された。X線撮影終了後家兎は呼吸困難となり、窒息で斃死した。

気管支造影剤の粘稠度は抗生物質溶液の粘稠度よりほかに高く、家兎においては気管内注入により抗生物質溶液が気道末梢に容易に到達し、1mlでも肺胞に達していると推察される。

2) 家兎気管内6種抗生物質注入後の血清中濃度成績
家兎血清中濃度を家兎体重当りの投与量で補正した値($\mu\text{g/ml/mg/kg}$)で比較を行ない、その成績の平均値をFig.8(1)~(6)に図示した。

Fig.8(1)に示したSISOの成績について三者を比較すると濃度一定および用量一定では吸収に差が少なく、容量一定の場合に差異が多く認められ高濃度溶液程吸収がよい成績が得られた。即ち、SISOは濃度依存性の吸

収(Concentration dependent absorption)の特徴を持ち、本剤の吸収のメカニズムは濃度勾配による単純拡散の吸収と考えられた。

Fig.8(2)に示したABPCの吸収のパターンについて比較すると、その特徴は容量が多い場合に良い吸収が認められ、かつ高濃度での吸収もよい傾向にあることである。CEZの吸収はFig.8(3)に示したが、ABPCと同様容量の多い場合に吸収がよいことが特徴であり、高濃度群でも吸収がよい傾向にあった。以上、ABPC、CEZの吸収は容量に主に依存(Volume dependent absorption)し、かつ濃度勾配による吸収も行なわれていると考えられる。

TPについてはFig.8(4)に示したが、SISO、ABPC、CEZの吸収とは異なり、濃度差、容量差は吸収に影響を及ぼさなかった。なお、測定限界値は12.5 $\mu\text{g/ml}$ で

Fig.8-3 Absorption of intrabronchial cefazolin in 3 rabbits

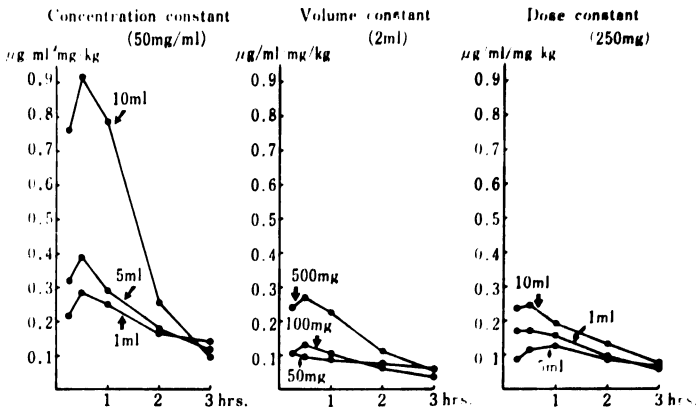
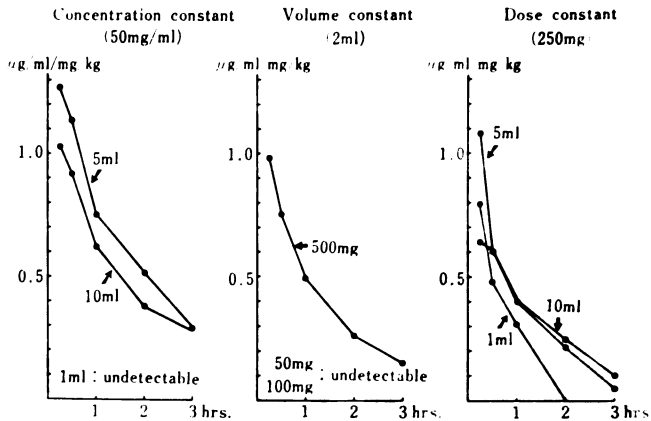


Fig.8-4 Absorption of intrabronchial thiamphenicol in 3 rabbits



あった。Fig.8 (5) に LCM の成績を示したが、TP と同じ吸収パターンを示した。これら TP, LCM の結果は薬剤量にのみ依存する吸収 (Dose dependent absorption) であることを示し、吸収は濃度および容量には余り関係なく行なわれていると考えられる。なお、LCM 300 mg/ml の溶液 2 ml を注入した家兎 1 羽において注入直後から咳嗽、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼが生じ、約 5 分後に窒息の状態にて斃死した。剖検肺には肉眼的に点状の出血巣が認められた。同じ注入量でもう 1 羽実験を行なったところ同じ症状を呈したが死亡には至らなかった。15 分後に空気栓塞で死亡せしめた剖検肺には両側に点状の出血巣を認めた。しかし、肺の組織学的検討では有意な所見を認めなかった。100mg/ml の濃度では気道刺激症状があったものの斃死することなく実験し得た。

MINO については一定容量および一定用量の注入を行なった。Fig.8 (6) にその成績を示したが、注入直後から咳嗽が激しく、MINO が強酸性で気道を刺激するためと思われた。

III. 考 察

松本⁸⁾は KM をネブライザーで患者に吸入させた場合に血清中に抗菌活性を認めなかったが、SAB 用カテーテルで患者気管支内に直接噴霧注入した場合に血中に抗菌活性を認め、また、CER¹³⁾については同様に SAB 用カテーテルで気管支内に直接噴霧注入した時に血中に移行することを示した。KM は、ジェット式ネブライザーによるエアゾル粒子が肺内の吸収部位に充分到達しないために、血中への移行が認められず、気管支内に直接噴霧注入した時に吸収部位に充分量の KM 粒子が到達するために血中に移行したと解釈できる成績で、KM が末

Fig. 8-5 Absorption of intrabronchial lincomycin in 3 rabbits

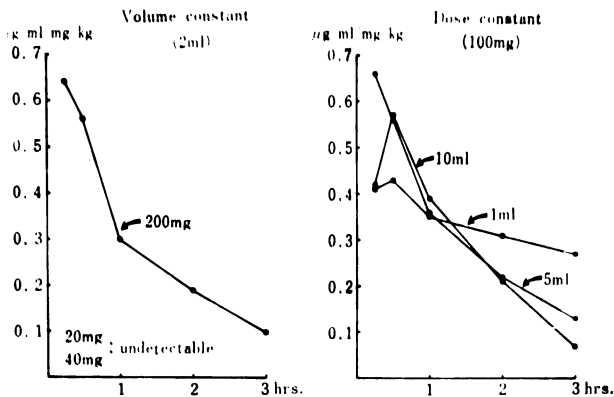
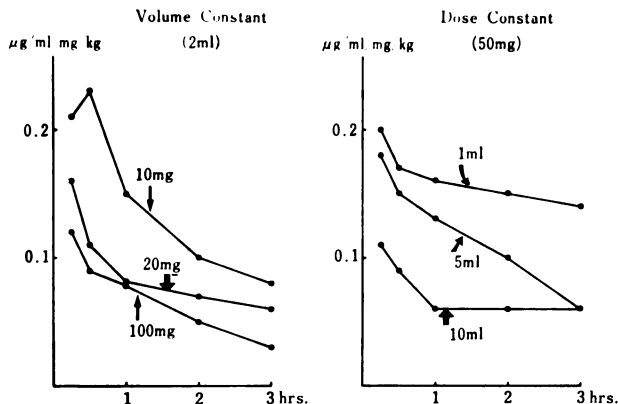


Fig. 8-6 Absorption of intrabronchial minocycline in a rabbit



梢気道あるいは肺胞で吸収されることを示唆している。それに対し CER の噴霧注入は主に気管支内感染の治療を目的としたもので、吸収部位・吸収のメカニズムの解析の対象になる成績は得られていない。一方、諸外国の報告^{8-7,9,14-18})をみても抗生物質の肺における吸収部位および吸収のメカニズムについては明確にされていない。

SISO (分子量 447.5, 水溶性) の吸収は臨床実験では肺胞レベルの吸収、動物実験では濃度依存性の吸収がその特徴であり、この成績は肺胞壁の示す生理学的特徴である拡散によって肺胞レベルで単純吸収されるものと推察される。さらに超音波ネブライザーによるアミノ配糖体剤 TOB と SISO の吸入成績はこの考え方を支持しているといえよう。即ち、超音波ネブライザーによるエロゾル粒子はジェット式ネブライザーによるエロゾル粒子よりも均一で小さな粒子であり、肺胞レベルまで粒子が到達し着床する¹⁹⁾といわれている。超音波ネブライザー

による TOB と SISO の吸入ではエロゾル粒子が末梢気道・肺胞に到達・着床し、血中へ移行する結果、血中あるいは尿中に抗菌活性が認められるのである。ジェット式ネブライザーではエロゾル粒子は末梢気道・肺胞にまで到達し難いために吸収され難いあるいは吸収されない抗生物質としてアミノ配糖体剤 GM, KM, FRM (NM) が MILLER の総説の中で挙げられたものと推察される。

ABPC (分子量 371.4, 水溶性), CEZ (分子量 476.49, 水溶性) はそれぞれ Na 塩で溶液中では陰イオンとして存在する。両者の吸収は、臨床実験では気管支における吸収を、動物実験では濃度勾配による吸収も示しつつ容量依存性の吸収を示し、このことから吸収のメカニズムを推定すると、陰イオンが気管支壁からイオン濃度勾配の影響を受けて吸収されるものと考えられ、そのため吸収面積が大きいほど吸収がよかったのであろう。家兎の気管支造影の成績から、注入造影剤量が増すに従い気管支を充満しており、注入抗生物質容量が増えるに従い気

管支に分布する量が増すものと思われる。それ故、容量依存性の吸収が主として気管支で行なわれたものと推察される。

一方、TP、LCM については患者に対する気管支内投与の安全性が不明であるので動物実験のみを行なった。TP、LCM はいずれも塩酸塩で水溶性かつ脂溶性でもある。ともに投与薬剤用量依存性の吸収を示し、SISO や ABPC、CEZ と全く異なる吸収様式を示した。気管支・肺胞のいずれからも容易に吸収されるものと推測される。

以上のことを物質の膜透過性のメカニズム²⁰⁾から考察すると、SISO は濃度勾配による単純拡散、ABPC・CEZ は帯電粒子の拡散——正に荷電した生体膜の細孔を通して陰イオンが通過する拡散、濃度勾配だけでなく吸収面積が大きく関与する——、TP・LCM は脂溶性粒子の拡散——生体膜中の脂質層に物質が溶解し、膜内を移動し、他側の水層に移行する——というメカニズムで吸収されると推定される。

さて、以上の新しい抗生物質の気道における吸収の理論から、肺における抗生物質の局所化学療法を考察してみると、呼吸器感染症における局所注入療法あるいはエロゾル吸入療法の適応となる疾患は、全身投与が無効な難治性慢性気道感染症が第一にあげられるが、気管支・細気管支の内腔に存在する病原菌とその周囲の感染病巣に対しても有効な抗生物質が望ましいものである。それ故、吸入あるいは注入された ABPC や CEZ などの β -ラクタム剤は主に気管支から吸収され、内腔に存在する細菌はもちろん気管支壁の炎症病巣に存する病原細菌に対しても有効であると推定され、局所化学療法剤の第一選択剤と考えられる。アミノ配糖体系抗生物質は抗菌力が強い点で気管支内細菌の除菌には有効と思われるが、気管支からの吸収がみられないので気管支周囲の細菌に対しては無効の可能性が高い。適応の第二は全身投与と局所療法の併用である。教室におけるマウス肺炎桿菌性肺炎の動物実験レベルにおいては併用療法の有効性^{21,22)}が確認されており、今後症例を重ね注意深く検討し臨床的に明らかにしていく必要がある。

抗生物質全身投与時の肺における分泌部位については未だ明らかにされていないが、抗生物質の肺における吸収部位と分泌部位が同じと仮定すれば理解しやすい事実が多い。教室における慢性気道感染症に対する抗生物質の喀痰中への移行の成績²³⁻²⁷⁾によれば、 β -ラクタム剤はピーク血清中濃度の約 0.2~2% のピーク喀痰中濃度が得られ、気道分泌物中濃度が起炎菌の MIC を超えれば臨床的・細菌学的に有効であることが多い。アミノ配糖体剤においては喀痰への移行率が 30~40% に達する

が、気道分泌物中へ起炎菌の MIC 値以上に証明されても臨床的・細菌学的に無効であることが少なくない。これらのことを勘案すると、 β -ラクタム剤は気管支から分泌されるために気管支壁の病巣にも有効であり、アミノ配糖体剤は肺胞から分泌されるため抗生物質を含んだ分泌物が病巣気道を必ずしも経由せずに喀痰として喀出されるため無効な場合があるものと推論される。したがって抗生物質の気管支内投与時の吸収部位と全身投与時の分泌部位が同一であると考えすることは矛盾がなからう。

化学療法上、局所療法においても副作用は考慮されねばならない。アミノ配糖体剤は全身投与時に腎毒性・聴器毒性につき注意されているが、吸入療法・局所注入療法においてもアミノ配糖体剤は肺胞から吸収されると考えられるので、高濃度のエロゾル粒子を肺胞に大量に着床させたり、高濃度溶液を注入した場合、全身投与時と同様の副作用発現の可能性が高いので投与量や投与方法についての吟味が必要である。

一方、抗生物質吸入時に呼吸機能に変化を来すとの報告もある。即ち、気管支喘息または慢性気管支炎症例に GM²⁰⁾、SM²⁰⁾、PL²⁰⁾ の吸入後可逆性の閉塞性換気障害が惹起され、その原因として局所のヒスタミン遊離が推定されている。家兎において LCM 300 mg/ml の溶液 2 ml を注入した時、チアノーゼを来し窒息状態で斃死した理由は閉塞性換気障害が高度に惹起されたためとも考えられるが、今後の検討を必要としよう。PL と同じペブタイド系抗生物質 CL について、May²⁰⁾は吸入療法に用いる場合の方法について 150 万単位を 3 ml の生理食塩水に溶解し 1 日 3 回吸入すると述べ、有効症例も記載しているが閉塞性換気障害の惹起については記載していない。また、筆者は家兎の実験で CL 50 万単位を生理食塩水 2 ml に溶解して注入した時に LCM 注入時と同様の状態で斃死したのを経験した。家兎において高度の閉塞性換気障害が惹起されたことが推察され、動物種差による感受性の相違も考慮されよう。

抗生物質の吸入療法・局所注入療法において抗生物質の換気機能に及ぼす影響、あるいは局所のヒスタミン遊離についての検討、換気機能正常者には影響が少なく、閉塞性換気障害を有する症例ではなぜ換気機能が低下するのか、高濃度の抗生物質が気管支・肺胞に障害を及ぼすか否かについての検討、さらには抗生物質の全身投与時と比較して吸入療法による治療効果の優劣を臨床的あるいは気管支粘膜の生検などによる病理組織学的検討など今後に残された問題が多々ある。筆者は上記のように今後に残された問題を解決する糸口ともなる従来不明であった抗生物質の肺における吸収部位について初め

で明確になし得たが、今後の発展を踏まえてもこの新知見の意義を痛感している。

〈謝辞〉 稿を終るにあたり、終始変わらぬ御助言、御指導と御校閲を賜った松本慶蔵教授に深く感謝申し上げるとともに、この研究が当教室全員の協力なくしてなしえなかったものであることを付し、謝意を表します。

文 献

- 1) BARACH, A. L.; N. MOLOMUT & M. SOROKA : Inhalation of nebulized promin in experimental tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 46 : 268~276, 1942
- 2) BRYSON, V.; E. SANSOME & S. LASKIN : Aerosolization of penicillin solution. *Science*, c : 33~35, 1944
- 3) GAENSLER, E. A.; J. F. BEAKEY & M. S. SEGAL : Pharmacodynamics of pulmonary absorption in man. I. Aerosol and intrabronchial penicillin. *Ann. Int. Med.* 31 : 582~594, 1949
- 4) SWEENEY, J. C : Intratracheal injection of antibiotics in the California sea lion, *Zalophus californianus*, and bottlenosed dolphin, *Tursiops truncatus*. *J. Wildlife Dis.* 13 : 49~54, 1977
- 5) TRNOVEC, T.; J. NAVAROVÁ, M. KETTNER, M. GREGUŠKOVÁ, Š. BEZEK, A. GAJDOŠÍK & A. KYOELOVÁ : Pharmacokinetics of gentamicin administered intratracheally to rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14 : 165~167, 1978
- 6) J. KLASTERSKY; F. CARPENTIER-MEUNIER, L. KAHAN-COPPENS & J. P. THYS : Endotracheally administered antibiotics for gram-negative bronchopneumonia. *Chest* 75 : 586~591, 1979
- 7) MILLER, W. F. : Aerosol therapy in acute and chronic respiratory disease. *Arch. Intern. Med.* 131 : 148~155, 1973
- 8) 松本慶蔵 : 呼吸器感染症の基礎と臨床。日医会誌 58 : 1345~1348, 1967
- 9) KAPLAN, S.; A. E. FISCHER & J. L. KOHN : Treatment of pertussis with polymyxin B (aerosporin). *J. Pediat.* 35 : 49~57, 1949
- 10) 中村 隆, 滝沢敬夫, 滝島 任, 金野公郎, 星野文彦, 倉科達也, 畑山 武 : 選択的肺胞-気管支造影。Selective Alveolo-Bronchograph. 臨放 13 : 501~512, 1968
- 11) 池田茂人, 小野良祐, 藤野忠彦, 金子昌弘 : 選択的気管支造影と肺胞気管支造影。内科 6 : 955~962, 1976
- 12) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山敏一 : 新しい気管支局所採痰法。日本医事新報 2296 : 15~19, 1968
- 13) 松本慶蔵, 横山敏一, 荒井澄夫, 西岡きよ, 中村隆 : 難治性呼吸器感染症と重症細菌性感染症の化学療法, PC 系抗生物質と Cephalosporin C 系抗生物質の大量点滴療法, II) 基礎的研究。最新医学 25 : 1915~1921, 1970
- 14) BARACH, A. L.; F. H. SILBERSTEIN, E. T. OP-PENHEIMER, T. H. HUNTER & M. SOROKA : Inhalation of penicillin aerosol in patients with bronchial asthma, chronic bronchitis, bronchiectasis and lung abscess : preliminary report. *Ann. Int. Med.* 22 : 485~509, 1945
- 15) LAMMERS, T. und K. HEROLD : Über die Inhalationstherapie mit antibiotischen Stoffen. *Beitrag zur Klinik der Tuberkulose.* 10 : 158~164, 1951
- 16) RAMIREZ-R, I. & E. F. O'NEILL : Endobronchial polymyxin B : Experimental observations in chronic bronchitis. *Chest* 58 : 352~357, 1970
- 17) KLASTERSKY, J.; C. GEUNING, E. MOUAWAD, & D. DANEAU : Endotracheal gentamicin in bronchial infections in patients with tracheostomy. *Chest* 61 : 117~120, 1972
- 18) BEERENDT, R. F.; G. G. LONG & J. C. WALKER : Treatment of respiratory *Klebsiella pneumoniae* infection in mice with aerosols of kanamycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 8 : 585~590, 1975
- 19) HATCH, T. F. & P. GROSS : Pulmonary deposition and retention of inhaled aerosols. Academic Press. New York (1964)
- 20) PARK, C. P. : Membrane transport and metabolism, ed. by KLEINZELLER, A. & TOTYK, A. p. 19, Academic Press (1961)
- 21) 野口行雄, 松本慶蔵, 田口幹雄, 永武 毅, 宇塚良夫, 宮崎昭行, 力富直人, 吉田俊行 : マウス実験肺炎における吸入療法に関する研究。日胸疾会誌 18 (Suppl) : 252~253, 1980
- 22) 宇塚良夫 : 第 28 回日本化学療法学会西日本支部総会, 30 分特別講演 (N)。長崎, 1980
- 23) 松本慶蔵, 木村久男, 野口行雄, 宇塚良夫, 西岡きよ, 山根敏久, 本田一陽, 菊地金男, 須田雅夫, 平田一夫, 海法裕男, 加藤 守 : Tobramycin に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 23 : 915~928, 1975
- 24) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA : Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. *Chemotherapy* 4 : 73~78, 1976
- 25) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄, 野口行雄, 今岡 誠, 玉置公俊, 羅 士易, 岩崎温子, 井手政利, 木村久男 : T-1220 の基礎的・臨床的研究—緑膿菌性慢性呼吸器感染症を中心に—。Chemotherapy 25 : 1105~1121, 1977
- 26) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 野口行雄, 渡辺貴和雄, 鈴木 寛, 永武 毅, 羅 士易, 井手政利 : Ticarcillin の基礎的・臨床的研究—慢性呼吸器感染症を中心に—。Chemotherapy 25 : 2641~2649, 1977

- 27) 松本慶蔵, 野口行雄, 永武 毅, 宇塚良夫, 鈴木 寛, 玉置公俊, 渡辺貴和雄, 羅 士易, 井手政利 : PC-904 に関する基礎的・臨床的研究—呼吸器感染症を中心に—. *Chemotherapy* 26 : 383~393, 1978
- 28) DALLY, M. B.; S. KURRIE & A. B. X. BREBLIN : Ventilatory effects of aerosol gentamicin. *Thorax* 33 : 54~56, 1978
- 29) DICKIE, K. J & W. J. de GROOT : Ventilatory effects of aerosolized kanamycin and polymyxin. *Chest* 63 : 694~697, 1973
- 30) MAY, J. R.: The chemotherapy of chronic bronchitis and allied disorder. 2nd ed. p. 58. The English University Press LTD(London)

BRONCHOPULMONARY ABSORPTION OF ANTIBIOTICS

YUKIO NOGUCHI

The Department of Internal Medicine, Institute for Tropical
Medicine, Nagasaki University

The purpose of the present paper is to determine the absorption sites and mechanisms of various antibiotics in the lung.

Serum concentration of sisomicin, ampicillin, and cefazolin were measured in patients with pulmonary diseases after intrabronchial administration through selective alveolo-bronchography (SAB) catheter, bronchial catheter and Ödeman-Ledin green catheter. It is known that antibiotic solution is injected mainly peripheral airways and alveoli if it is administered through SAB catheter and green catheter. On the other hand, the solution is known to be injected chiefly into more proximal bronchi through bronchial catheter. The serum levels of sisomicin were higher after administration through SAB catheter and green catheter than bronchial catheter. The levels were higher in segment without defect of pulmonary artery circulation. The serum levels of ampicillin and cefazolin were higher after administration through bronchial catheter than SAB catheter and green catheter.

Serum concentration of sisomicin, ampicillin, cefazolin, thiamphenicol and lincomycin were measured in rabbits after intrabronchial administrations through teflon tube (0.8 mm in diameter ; 70 mm in length). The higher concentration solution sisomicin was administered into rabbit's lung, the better absorbed by pulmonary blood stream (concentration dependent absorption). The larger volume solution of ampicillin and cefazolin was administered into rabbit's lung, the better absorbed by pulmonary blood stream (volume dependent absorption). The larger dose solution of thiamphenicol and lincomycin was administered into rabbit's lung, the better absorbed by pulmonary blood stream (dose dependent absorption).

From the basis of these data it was concluded that sisomicin was absorbed in alveoli by the mechanism of simple diffusion and that ampicillin and cefazolin were absorbed in bronchi.

Serum and urinary concentrations tobramycin (60 mg), ampicillin (500 mg) and cefazolin (500 mg) were measured in five volunteers after aerosol administration using ultrasonic nebulizer. Peak serum levels of tobramycin, ampicillin and cefazolin were 0.54 $\mu\text{g/ml}$, 1.84 $\mu\text{g/ml}$ and 1.50 $\mu\text{g/ml}$ respectively. Urinary excretion rate of tobramycin, ampicillin and cefazolin were 4.6%, 14.7% and 11.8% respectively. Serum and urinary concentrations of sisomicin, ampicillin and cefazolin were measured in two patients. Serum and urinary levels of three antibiotics were higher in a patient with pulmonary emphysema than in another with pulmonary fibrosis.