

気道感染を併発した慢性呼吸器疾患での Norfloxacin 治療の検討

—経時的喀痰中濃度解析を中心として—

前野 秀夫・稲富 恵子・吉良 枝郎

順天堂大学呼吸器内科

(昭和 61 年 5 月 30 日受付)

気道感染を併発した 14 例の慢性呼吸器疾患の患者 (DPB 9 例, CB 2 例, BE, IIP, PSS 各 1 例) に 8 時, 12 時, 18 時の 3 回各 Norfloxacin (NFLX) 200 mg を投与し臨床効果を判定すると同時に, 7 時から 23 時まで 1 時間毎に採痰した全量について喀痰量, 喀痰比重, 喀痰中 NFLX 濃度を測定した。臨床効果を判定できた 12 例中有効は 4 例 (33.3%), やや有効は 7 例 (58.3%), 無効は 1 例 (8.4%) であった。14 例での平均 1 日喀痰量は 54 ml, 平均痰比重は 0.93 であった。喀痰量の日内変動をみると 10 時から 14 時の間に喀出ピークが認められ, 1 日量の 47.6% がこの時間帯に喀出された。喀痰比重の日内変動は殆ど認められず, いずれの喀痰も 0.9~1.0 の間に位置した。喀痰中 NFLX 濃度は午前中は低く, 午後高く, 投与回数が増すに従って高値を示す傾向が認められた。DPB 群での喀痰中 NFLX 濃度のピークは 16 時から 17 時の間で 0.32 $\mu\text{g/ml}$, 非 DPB 群でのピークは 20 時から 21 時の間で 0.33 $\mu\text{g/ml}$ であった。DPB の患者を二次的気管支細気管支拡張を伴う群と伴わない群に分けて検討すると, 拡張病変を伴う群では伴わない群に比べて午前中の喀痰中濃度が明らかに低く, 進展した症例での抗菌剤の移行の遅さが示唆された。

計 13 例の *P. aeruginosa* 株での MIC の検索結果では, NFLX による 80% 累積発育阻止濃度は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

慢性呼吸器疾患は病理形態学および生理機能的に、一部では免疫学的に吸入異物に対する排除機構の障害された状態であり、感染に対する生体側防御機能も低下した状態と解される。そのため感染を併発する機会も増加する。一旦感染を起こすと基礎病変をもたないもの比べて治療に反応しにくく、治療期間も長期化しがちである。また最近の傾向として慢性呼吸器疾患患者の痰の検出菌も、抗菌剤に反応しにくい *P. aeruginosa* の出現頻度が増加してきており¹⁾、このことも治療上の難さの一因と考えられる。特に *P. aeruginosa* 感染を併発したびまん性汎細気管支炎 (以下 DPB) の患者において治療の難治化が問題になる。種々の抗緑膿菌剤が開発された今日においても、昭和 57 年度の厚生特定疾患、間質性肺炎疾患研究班の研究報告によると、DPB 症例の 5 年生存率は依然 30% に到達していない²⁾。このような症例では、間歇的な入院による集中的な抗生剤治療、気道浄化治療の実施はもとより、それ以上、外来での細かな対処、特に感染症状の増悪に対する切実な対応が必要となってくる。今回我々は、慢性呼吸器疾患を基礎にもつ呼吸器感染症患者に Norfloxacin (NFLX) 200 mg \times 3/day を経口投与し、NFLX の血中

および喀痰中濃度、痰量、痰重量、痰比重を測定して、本剤の臨床効果を検討した。

I. 対象と方法

今回対象とした症例は、DPB 9 例、慢性気管支炎 (CB) 2 例、気管支拡張症 (BE) 1 例、特発性間質性肺炎 (IIP) および強皮症 (PSS) の肺病変に気道感染を併発したもの各 1 例である。性別は男 9 例、女 5 例、平均年齢は 50.3 歳である。

上記の 14 例に、

1) 経時的な NFLX の喀痰中への移行濃度 ($\mu\text{g/ml}$)、および移行量 ($\mu\text{g/ml}\times\text{sputum:ml}$) を検討するために。

2) 今回対象とした疾患群における気道過分泌、および呼吸器感染の度合評価の一指標として。

以上の目的で 8 時, 12 時, 18 時に各々 NFLX 200 mg を経口投与し、起床後の 7 時から就寝の 23 時まで 16 時間にわたって、1 時間毎に喀出された痰の全量について喀痰中 NFLX 濃度、痰量、痰重量を測定した。また痰重量を痰量で除して痰比重を算出し、その経時的変動も検討した。喀痰はいずれも東京器材製滅菌喀痰処理容器に採取し検査に供した。

対象 14 例中 4 例の患者では、投与第 1 日目の 8 時に NFLX 200 mg を投与し、服用前、服用後 30 分、60 分、120 分、180 分に採血し、血清中 NFLX 濃度を測定した。また 5 例の健常人に同一条件下で NFLX を投与し、その血中濃度を測定し、疾患群と比較検討した。

DPB 9 例では、病変の進展度による NFLX の痰中への移行の差をみるために、二次的気管支細気管支拡張を伴う群を I 群、伴わない群を II 群³⁾として両群間の比較検討も行なった。

喀痰からの検出菌は、*P. aeruginosa* 11 例、*H. influenzae* 2 例、*K. pneumoniae* 1 例であった。臨床効果の判定は、以下に行なった。すなわち、1 週間の間隔で

- 1) 痰量の半減
- 2) CRP の 2 管以上の改善
- 3) 血沈値の初回の半量以下への改善
- 4) 動脈血ガス分析での PaO₂ の 10 mmHg 以上の改善
- 5) 自覚的に著明な呼吸困難の改善

以上のいずれか 1 項目を満たすものを有効と判定し、全く変化しなかったものを無効、その間のものをやや有効とした。何らかの理由によって本剤の投与の中止、または、他剤の併用を必要としたものは予め不明として本分析の対象から除外した。

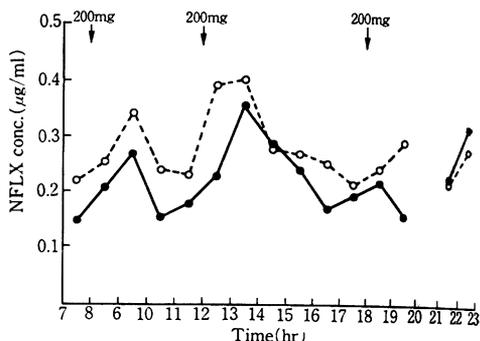
喀痰および血清中の NFLX 濃度測定は、以下のようにして行なった。血清中濃度は、すべて大森ら⁴⁾の方法に準じ、検定菌として *E. coli* NIHJ JC-2、検定培地として Nissui 感性ディスク用培地を用いた Bioassay 法によって行なった。

喀痰中濃度は、測定前に喀痰に各々 1/5 容の 20% N-acetyl-L-cystein (Sigma pH 7.4) を加えて溶解させた後施行した。対象 14 例中 6 例では前述の Bioassay 法によって測定し、12 例は、尾崎ら⁵⁾の方法によりカラムとして Nucleosil 5 CN、移動相として CH₃CN-M/25 H₃PO₄(9:1) を用いた High performance liquid chromatography (HPLC) 法によって測定した。喀痰中濃度を Bioassay, HPLC 両法で測定し得たものは 4 例であった。

基礎的検討として、同一検体を Bioassay, HPLC 両法によって測定し得た 4 例の経時的喀痰中濃度を比較すると (Fig. 1), Bioassay 法では HPLC よりやや高目 (P<0.01) の濃度を呈するものはほぼ同様の経時的濃度変動を示したため、喀痰中濃度の比較検討においては生物学的活性に主眼を置くものとし、Bioassay 法 6 例、HPLC 法のみのも 8 例としそのままの値を集計した。

なお、血清中、および喀痰中の NFLX 濃度の測定

Fig. 1 Hourly changes of NFLX concentration in sputum measured by HPLC (●—●) and bioassay (○····○) simultaneously, after multiple oral administration of 200 mg in 4 patients



NFLX concentrations measured by bioassay were higher than those measured by HPLC (P<0.01)

は、Bioassay, HPLC 両法共に杏林製薬中央研究所にて行なった。

本報告で対象とした全例、および中途離脱した 3 例の緑膿菌感染患者について検出菌の MIC 測定を東京都臨床検査センターにて施行した。

II. 成績

1) 臨床成績

臨床効果は、Table 1 に示す通り 14 例中有効 4 例、やや有効 7 例、無効 1 例、不明 2 例であった。有効例 4 例の疾患別内訳は DPB 3 例 (I 群 2 例, II 群 1 例), PSS+RTI 1 例、喀痰からの分離菌内訳は *P. aeruginosa* 2 例、*H. influenzae*, *K. pneumoniae* 各 1 例であった。やや有効の 7 例の疾患別内訳は、DPB 5 例 (I 群 3 例, II 群 2 例), BE, CB 各 1 例であり、喀痰からの検出菌は全例で *P. aeruginosa* であった。無効の 1 例は、*P. aeruginosa* 感染を伴う I 群の DPB 患者であった。

投与期間は 2 週間~7 か月間であったが、その間いずれの症例でも NFLX によると思われる有意な臨床検査値の異常を認めていない。

副作用については、一過性の嘔気、心窩部痛が各 1 例認められたが、いずれも NFLX を中止することなく対応療法によって軽快した。

2) 血清中 NFLX 濃度の推移 (Fig. 2)

健常人での NFLX 200 mg 服用後の血清中濃度の推移は、30 分後 0.46 ± 0.13 (mean \pm SE: 以下同じ) $\mu\text{g/ml}$ 、60 分後 1.35 ± 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 、120 分後 1.17 ± 0.13 $\mu\text{g/ml}$ 、180 分後 0.85 ± 0.06 $\mu\text{g/ml}$ で、60 分後にピーク (P<0.01) に達し、以後徐々に濃度減衰を始め 180 分後には有意な濃度低下 (P<0.05) を認めた。

Table 1 Clinical summary of NFLX

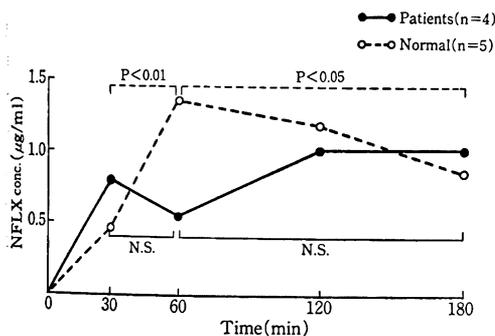
No.	Name	Age	Sex	Disease	Isolated organism	Clinical effect	Side effect	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
1	R.N.	34	F	DPB (I)*	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	Nausea	0.2
2	H.M.	42	M	DPB (I)	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	—	0.39
3	A.I.	51	M	DPB (I)	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	—	N.D.***
4	T.H.	53	F	DPB (I)	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	—	0.78
5	Y.A.	67	M	DPB (I)	<i>P. aeruginosa</i>	Good	—	0.2
6	H.I.	55	F	DPB (I)	<i>K. pneumoniae</i>	Good	—	N.D.
7	M.H.	19	F	DPB (II)	<i>P. aeruginosa</i>	Good	—	0.2
8	Y.W.	55	M	DPB (II)	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	—	0.39
9	J.C.	59	M	DPB (II)	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	—	0.78
10	T.T.	44	F	B.E.	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	Epigastralgia	0.39
11	T.E.	62	M	C.B.	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	—	0.39
12	M.K.	49	M	II+PTI**	<i>P. aeruginosa</i>	Unknown	—	0.39
13	H.K.	47	M	PSS+RTI	<i>H. influenzae</i>	Good	—	N.D.
14	Y.M.	67	M	C.B.	<i>H. influenzae</i>	Unknown	—	0.1

*: Staging of DPB (I : with secondary bronchobronchiolar dilation, II : without secondary bronchobronchiolar dilation).

** : RTI (Respiratory tract infection).

*** : N.D. (Not done).

Fig. 2 Serum concentration of NFLX after single oral administration of 200 mg in 4 patients and 5 healthy volunteers



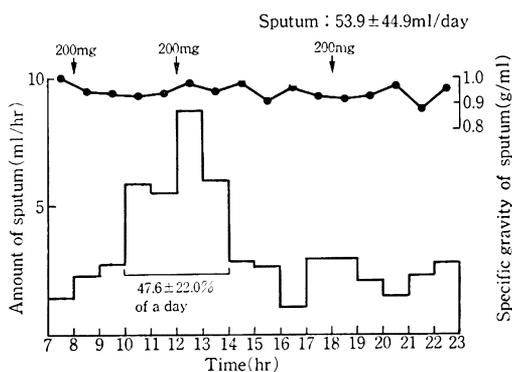
4例の患者 (DPB 2例, CB 1例, PSS+RTI) での血中濃度の推移は, 30分後 $0.80 \pm 0.49 \mu\text{g/ml}$, 60分後 $0.54 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$, 120分後 $1.09 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$, 180分後 $1.11 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$ であり, 30分後に $0.80 \mu\text{g/ml}$ に低下した後有意な変動を示さず, 健常人と異なり 180分後も濃度低下を認めなかった。

今回の検討では, 各測定時間で, 健常群と患者群で有意な血清中濃度の差異を認めなかった。

3) 喀痰量および喀痰比重大の経時的変動

NFLX 投与後に総対象例 (n=14) の平均喀痰量の日変動 Fig. 3 をみると, 採取を始めた7時から喀痰量は

Fig. 3 Hourly changes of the amount and the specific gravity (mean : 0.93) of the sputum in total cases (n=14)



徐々に増加し, 10時を境に 5 ml/hr を越し, 12時から13時の間の痰量が $8.6 \pm 12.6 (\text{mean} \pm \text{SD}) \text{ ml/hr}$ とピークを示した。14時から痰量は減少し, ほぼ $2 \sim 3 \text{ ml/hr}$ の痰が継続して喀出されるにとどまった。10時から14時のピーク時には平均1日喀出痰量 $53.9 \pm 44.9 \text{ ml}$ の $47.6 \pm 22.0\%$ が喀出された。

喀痰比重 (Fig. 3) は7時から23時までの間, ほぼ均一に $0.9 \sim 1.0$ の間にあり有意な変動は認められなかった。1日の平均喀痰比重は 0.93 ± 0.05 であった。

次に14例をDPB群 (n=9) と非DPB群 (n=5)

Fig. 4 Hourly changes of the amount of sputum in DPB and non-DPB patients

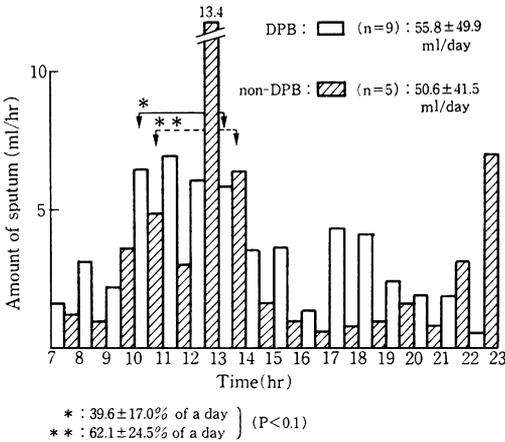
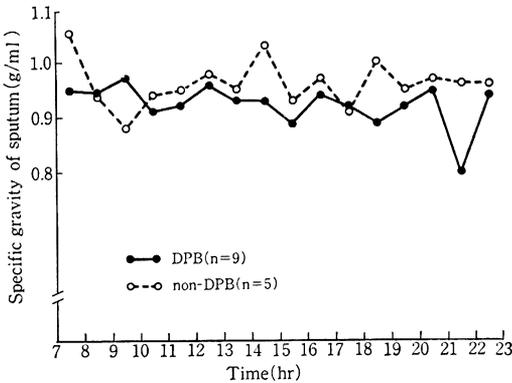


Fig. 5 Hourly changes of the specific gravity of sputum. Non-DPB patients produce higher gravity sputum (mean : 0.96) than that (mean : 0.92) of DPB patients for the most part of a day. (P<0.02)



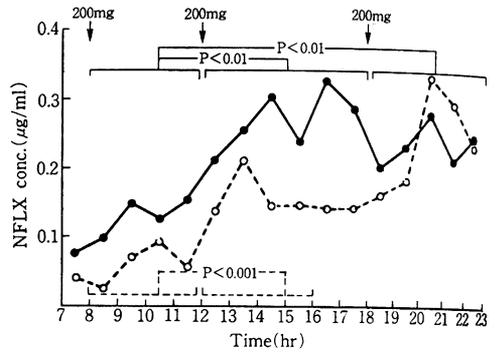
に分けて喀痰量と喀痰比重の経時的変動を検討した (Fig. 4, 5)。

喀痰量については、DPB 群では 10 時から 14 時と、17 時から 19 時の間に二峰性のピークをもつ喀出パターンをとり、非 DPB 群でも 10 時から 14 時、22 時から 23 時の間に同様に二峰性のピークをもつ喀出パターンを認めた。平均 1 日痰量は DPB 群では 55.8 ± 49.9 ml、非 DPB 群では 50.6 ± 41.5 ml であった。10 時から 14 時までの喀出ピーク時の痰量はそれぞれ 1 日量の 39.6 ± 17.0%、62.1 ± 24.5% で、特に非 DPB 群で多く (P<0.1)、1 日痰量の半量以上をこの時間帯に喀出した。

喀痰比重の日内変動をみると、両群共に軽度の変動を示すものの総じて非 DPB 群で高比重をとった (P<0.02)。

4) 経時的喀痰中 NFLX 濃度、および喀痰中への経

Fig. 6 Hourly changes of NFLX concentration in sputum after multiple oral administration of 200mg in DPB patients (●—●) and non-DPB patients (○····○)



時的 NFLX 移行量

Table 2, Fig. 6 に DPB 群 (n=9) と非 DPB 群 (n=5) の経時的喀痰中 NFLX 濃度の推移を示す。両群共に初回 8 時の NFLX 200 mg 投与後、平均喀痰中濃度は次第に増加する傾向を示し、2 回目 12 時の服用後、13 時から DPB 群では 0.2 μg/ml 以上、非 DPB 群でも 0.14 μg/ml 以上の安定した濃度を維持した。DPB 群での経時的喀痰中濃度を NFLX の服用回数によって、8 時から 12 時、12 時から 18 時、18 時から 23 時の 3 群に分けて検討すると、12 時から 18 時 (P<0.001)、18 時から 23 時 (P<0.01) 共に第 1 回目服用後 8 時から 12 時の喀痰中濃度より有意に高濃度を示した。非 DPB 群では、DPB 群に比べて痰の喀出機会が少ないため、8 時から 12 時と 12 時から 16 時の間で喀痰中濃度の比較を行なったが、やはり 2 回目服用後 12 時から 16 時の痰において 8 時から 12 時の痰より高濃度の NFLX が検出された (P<0.01)。

Fig. 7 Changes of NFLX penetrated into sputum in 1 hour after multiple oral administration of 200mg in DPB patients (□) and non-DPB patients (▨)

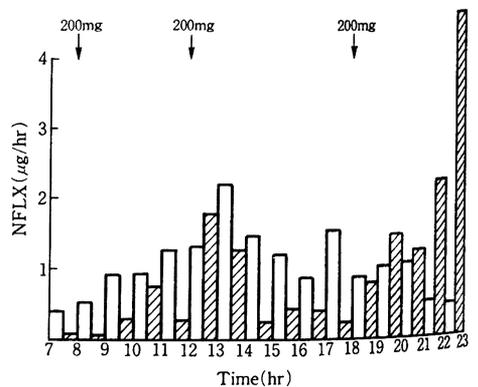


Table 2 NFLX concentrations in sputum after multiple oral administration of 200mg in DPB and non-DPB patients.

DPB patients

Time	Group I						Group II			
	A. I.	R.N.	T.H.	H.M.	Y.A.	H. I.	M.H.	J.C.	Y.W.	Mean*
7- 8	0				0.07		0.15			0.073
8- 9	0		0.02	0.03	0.20	0	0.11		0.31	0.096
9-10	0	0.06			0.08	0.33			0.27	0.148
10-11	0		0.03	0.04	0.11	0.37	0.21		0.10	0.123
11-12	0.08	0.07	0.03	0.04	0.40	0.27	0.18			0.153
12-13		0.14	0.09	0.08	0.27	0.44	0.20			0.196
13-14	0.05	0.22			0.34	0.62	0.21	0.07		0.252
14-15		0.24	0.11	0.10	0.53	0.53		0.17	0.40	0.297
15-16	0.13	0.23	0.13	0.12	0.19	0.60		0.20	0.28	0.235
16-17		0.19			0.37	0.53		0.17		0.315
17-18	0.06	0.18		0.17	0.66	0.44	0.20			0.285
18-19	0.09	0.19		0.15		0.30	0.26	0.13	0.27	0.199
19-20	0.13	0.15		0.18	0.40	0.34			0.16	0.227
20-21	0.16	0.13		0.22	0.36	0.51				0.276
21-22	0.16						0.39	0.08		0.210
22-23	0.14	0.27					0.32			0.243

non-DPB patients

Time	M.K.	T.T.	T.E.	H.K.	Y.M.	Mean*
7- 8	0			0.08		0.040
8- 9	0			0.05		0.025
9-10	0.03	0.14	0	0.11		0.070
10-11	0.03	0.18	0.03	0.13		0.093
11-12	0.04		0.04	0.09		0.057
12-13	0.08	0.16	0.06	0.11	0.26	0.134
13-14	0.12	0.15	0.22	0.12	0.43	0.208
14-15	0.09		0.10	0.09	0.29	0.143
15-16	0.19		0.10			0.145
16-17	0.14					0.140
17-18	0.09					0.140
18-19	0.16					0.160
19-20	0.18					0.180
20-21	0.33					0.330
21-22	0.21	0.37				0.290
22-23	0.17	0.29				0.230

(1) * : Consecutive mean NFLX concentrations in the sputum of DPB patients were higher than those of non-DPB patients ($P < 0.01$).

(2) Open space indicates absence of sputum.

日内推移からみると、総じて DPB 群での喀痰中濃度の方が非 DPB 群のそれより勝った ($P < 0.01$)。

前日 18 時の NFLX 200 mg 投与から 13 時間後の 7 時から 8 時の喀痰中にも DPB 群では平均 $0.07 \mu\text{g/ml}$ 、非 DPB 群でも平均 $0.04 \mu\text{g/ml}$ の NFLX が検出された。

喀痰中への経時的平均 NFLX 移行量 Fig. 7 をみると、DPB 群では 8 時の服用後から喀痰中への移行量が次第に増加し 13 時から 14 時のピークには、 2.21 ± 3.09 (mean \pm SD) $\mu\text{g/hr}$ に達し以後緩徐に減少するパターンをとる。非 DPB 群では 12 時から 13 時に $1.79 \pm 2.86 \mu\text{g/hr}$ と最初のピークに達し、一旦減少した後 18 時から再度移行量は増加し始めるが、痰喀出例数が少なく有意な増加とはいえない可能性がある。

総対象例 ($n=14$) について経時的にみた平均喀痰中 NFLX 濃度 (Fig. 6) と、平均喀痰中 NFLX 移行量 (Fig. 7) の推移を比較検討すると、両者ではほぼ同様 ($P < 0.001$) の経時的変動を示した。この事実は、経口投与された NFLX の喀痰中への移行に対して喀痰量は有意な影響を果さないことを示している。

次に今回対象の主体とした DPB 患者群を、二次的気管支細気管支拡張を伴う I 群 ($n=6$)、伴わない II 群 ($n=3$) に分けて喀痰量および喀痰中 NFLX 濃度の経時的な比較検討を行なった (Fig. 8)。

1 日喀痰量は I 群では 63.3 ± 23.7 (mean \pm SE) ml、II 群では 40.8 ± 15.0 ml であり有意な差を認めなかった。痰の喀出パターンをみると、I 群では 10 時から 14 時の間に 1 日量の 45.5 ± 13.8 (mean \pm SD) % を喀出する大きなピークをもつが、II 群では散発性のピーク以外はほぼ均一な喀出パターンをとった。

Fig. 8 The difference of the hourly changes of NFLX concentration in sputum and the amount of sputum between two groups of DPB patients with (—) and without (---) secondary bronchobronchiolar dilation

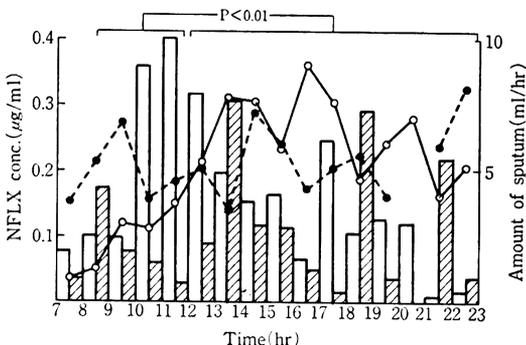
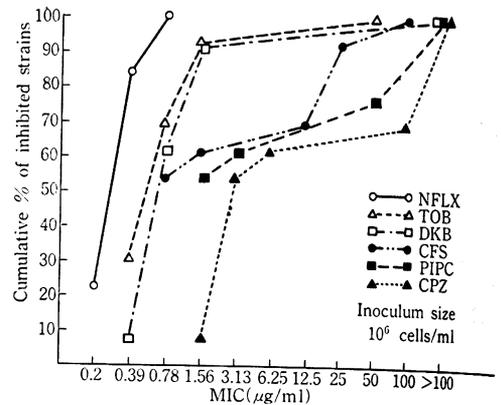


Fig. 9 Susceptibility of *P. aeruginosa* to NFLX (13 clinical isolates)



平均喀痰中 NFLX 濃度の経時的推移をみると、I 群では午前中の NFLX の喀痰中への移行が悪く、11 時から 12 時の間においても $0.15 \mu\text{g/ml}$ に達しないが、午後になると飛躍的に喀痰中濃度は増加する。12 時から 23 時までの経時的喀痰中濃度は有意に 8 時から 12 時までの間の喀痰中濃度を凌いだ ($P < 0.01$)。一方、II 群では 8 時の投与後から直ぐに $0.2 \mu\text{g/ml}$ を越すという喀痰中への移行の良さが認められた。午前中 8 時から 12 時までの喀痰中 NFLX 濃度を I 群と II 群で比較すると、II 群で有意に高濃度を示した ($P < 0.05$)。II 群では投与毎に喀痰中濃度の上昇が認められ、ほぼ恒常的に $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を呈した。

5) *P. aeruginosa* に対する MIC (Fig. 9)

今回対象とした 11 例中 10 例に他の 3 例を加えた計 13 例の緑膿菌呼吸器感染患者の喀痰から分離された緑膿菌を対象に、各種抗菌剤の MIC を検討した。80% 累積発育阻止濃度は NFLX では $0.39 \mu\text{g/ml}$ であり、これまで最も低いとされていたアミノグリコシド系抗生剤 (TOB, DKB 共に $1.56 \mu\text{g/ml}$) を凌いだ。なお、*H. influenzae* 2 例中測定できた 1 例の MIC は $0.1 \mu\text{g/ml}$ で、*K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* の各 1 例は MIC を測定できなかった。

III. 考 察

呼吸器感染症の治療を行なう上で、抗生物質や化学療法剤の血液中および喀痰中濃度を知ることは、(1) 有意病原菌の MIC との対比を行なう、また、それによって投与量の増減を行なう。(2) 血管壁、間質、気管支壁、肺胞および肺実質という血管から気腔内までの薬剤の通過部位での濃度が推測できる、という 2 点で非常に有用である。特に経時的に喀痰中濃度の日内変動を追跡することは、投与した抗菌剤の移行パターンを把握し抗菌剤の投与時間、投与量を決定する上で重要な意味をもつ。

喀痰は、口腔内から喀出されるという生理的機序を経るために、抗菌剤濃度の検討に際しても唾液の影響を受け、必ずしも正確に気道内分泌物中の濃度を反映しているとはいえない可能性がある。しかし、喀痰中濃度の方が唾液中濃度より若干ではあるが高値を示し⁶⁾、Endobronchial sampling による抗菌剤濃度と喀痰中濃度に余り差が認められない⁷⁾などの事実が報告されており、喀出された痰中の薬剤濃度をもって気道内分泌物中への移行を評価することは臨床的に許容されよう。今回対象とした14例中臨床効果を判定できた12例を、有効群(n=4)と、やや有効+無効群(n=8)に分けて検討すると、両群間で1日喀痰量、1日平均喀痰比重、1日平均喀痰中NFLX濃度、平均1日喀痰中へのNFLX移行総量について有意差を認めなかった。

今回の有効群の検討では、No. 5, 7の1日平均喀痰中NFLX濃度はそれぞれ0.28, 0.19 µg/mlであり、ともに検出菌のMICの0.2 µg/mlと同等以上であり、No. 6, 13の1日平均喀痰中NFLX濃度0.43, 0.1 µg/mlもそれぞれ有意菌の75%以上累積阻止濃度0.1, 0.04 µg/ml⁸⁾以上を示した。やや有効+無効群での検出菌の平均MICは0.47 µg/mlと高く、臨床効果判定における両群間の有効性の差は主に有意菌のMICの高低に左右されたものと考えられた。

1日平均喀痰中NFLX濃度と1日喀痰量、1日平均喀痰比重を検討すると、喀痰量との間には有意な相関は認められなかったが、喀痰中NFLX濃度0.2 µg/ml以上の症例と0.2 µg/ml未満の症例とを比較すると、0.2 µg/ml以上の症例では有意に喀痰比重が高く(P<0.05)、全例で0.95以上の高比重を示した。喀痰比重の高さは、膿性痰であることを意味すると考えられ⁹⁾、上記の結果は、SHEILAらの膿性痰程抗菌剤の喀痰中への移行が良いという結果⁸⁾と同様の傾向を示した。

次に気道の構造的破壊の度合の差によるNFLXの喀痰中への移行度の差を検討するために、DPB 9例をI群とII群に分けて比較した。I群では午前中の喀痰中濃度がII群に比べ有意に低いため(P<0.05)、病変の進展した症例では、午前中の気道内分泌物中NFLX濃度を上昇させるためには投与回数を増し、眠前の投与も必要となると考えられた。

臨床効果から判断すると、有効率は33.3%にとどまったが、これは薬剤の有効性の低さによるというよりも対象疾患の難治性^{10, 11)}によると考えた方が妥当で、静注、筋注投与による抗緑膿菌製剤が多種存在する今日においても緑膿菌感染後のDPB症例の5年生存率が30%に達しない¹²⁾ことがそれを証明している。

以上の研究結果は以下のように総括される。本剤の特

徴としては、

(1) 本剤は経口投与後1~2時間で喀痰中濃度のピークが認められる。投与後3~4時間でピークを示すといわれるEM, β-Lactam系薬剤に比べて¹²⁾、肺組織への移行が良いと考えられる。

(2) 痰比重の高い膿性痰を喀出する一症例においても0.2 µg/ml程度の良好な喀痰中濃度を期待し得る。

(3) 気道病変の進展した症例では1回200 mg 1日3回投与では午前中の喀痰中濃度が低いため、眠前を含む1日4回以上の頻回投与が必要と考えられる。

(4) 副作用が少ないため長期投与が可能である。

(5) *P. aeruginosa* に対するMICが低く、緑膿菌感染患者に対し有用である。

以上の諸点がある。

文 献

- 1) 谷本普一：慢性気道感染症の特徴。呼吸4(7)：827~835, 1985
- 2) 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班昭和57年度研究報告書, p. 38~41
- 3) 前野秀夫, 千治松洋一, 稲富恵子, 鷲崎 誠, 本間日巨：びまん性汎細気管支炎進展度判定における選択的肺胞気管支造影の役割について。気管支学5(1)：53~57, 1983
- 4) 大森康男, 村山 哲, 阿部泰夫, 入倉 勉：BioassayによるAM-715の体液濃度測定法に関する研究。Chemotherapy 29 (S-4)：91~97, 1981
- 5) 尾崎敏夫, 内田 広, 入倉 勉：AM-715のヒトにおける代謝に関する研究。Chemotherapy 29 (S-4)：128~135, 1981
- 6) SHEILA M. STEWART, ISOBEL M. E. ANDERSON, G. R. JONES & MARGARET A. CALDER：Amoxicillin levels in sputum, serum, and saliva. Thorax 29：110~114, 1974
- 7) HUGO HAGSTAD：Penetration of ampicillin and amoxicillin into bronchial secretions. Pharmatherapeutica 3, p. 692~697, 1984
- 8) 伊藤 明, 平井敬二, 井上松久, 三橋 進：AM-715に関する細菌学的検討。Chemotherapy 29 (S-4)：1~11, 1981
- 9) 佐竹辰夫, 龍華一男, 笠間清士, 原 通広, 石川 祐：咳と痰の病態生理と臨床。日本医師会雑誌68：445, 1972
- 10) 渡辺一功, 前野秀夫, 磯沼 弘, 池本秀雄：HAPA-Bの臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-5)：216~220, 1985
- 11) 前野秀夫, 工藤英俊, 渡辺一功, 池本秀雄：BRL 28500の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 投稿中
- 12) FRASCINI F, BRAGA P. C. BIELLA G, S CAGLIONE F, MONTOLI C, SCARPAZZA G.: Pharmacokinetics and sputum levels of josamycin after single and multiple administrations in bronchopneumopathic patients. Int. J. Clin. Pharm. Res. III (3)：203~208, 1983

A STUDY OF NFLX FOR CHRONIC RESPIRATORY DISEASE PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT INFECTION

ANALYSIS OF THE SERIAL NFLX CONCENTRATIONS IN HOURLY SPUTUM

HIDEO MAENO, KEIKO INATOMI and SHIRO KIRA
Pulmonary Disease Division, The University of
Juntendo School of Medicine

NFLX concentrations, and the amount and weight of sputum were measured for hourly collected sputum samples (from 7:00 am to 11:00 pm) in patients of chronic respiratory disease (9 DPB, 2 CB, and BE, IIP, PSS) with respiratory tract infection after NFLX administrations at 8:00 am, 12:00 am, 6:00 pm with 200 mg each time.

The Clinical response was good in 4 cases (33.3%), fair in 7 cases (58.3%), poor in 1 case (8.4%) among 12 cases, and there were 2 cases whose clinical efficacy could not judge. The mean amount of sputum was 54 ml/day, and the mean specific gravity of sputum in a day was 0.93 in 14 patients. As the hourly changes of the amount of sputum, expectorated peak (47.6% of a day) was recognized between 10:00 am to 2:00 pm. NFLX concentration in hourly sputum was low in the morning and it increased according to administrated time. The peak level of NFLX concentration in sputum was recognized between 4:00 pm to 5:00 pm in DPB group (0.32 $\mu\text{g/ml}$), and 8:00 pm to 9:00 pm in non-DPB group (0.33 $\mu\text{g/ml}$).

In DPB group, the patients with secondary bronchobronchiolar dilation had lower NFLX concentrations than those without secondary dilation in the morning sputa. NFLX penetration into sputum was considered to delay in the patients with severe air way damage.