

細菌性呼吸器感染症治療時における抗生物質の体液中濃度測定の意義

— β -ラクタム剤について—

力富直人・宇塚良夫・永武 毅・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

(昭和60年9月28日受付)

1969年から1984年までの延べ169症例の細菌性呼吸器感染症患者(慢性気管支炎60症例、びまん性汎細気管支炎52症例、肺炎14症例、急性気管支炎2症例、肺化膿症3症例)の急性増悪期にペニシリン系薬剤(PCs)11種、セフェム系薬剤(CEPs)19種、monobactam系薬剤2種を主に点滴静注し、血中濃度、喀痰中濃度、気管支分泌物中濃度および起炎菌の薬剤感受性を最小発育阻止濃度(MIC)により測定し、細菌学的、臨床的效果とこれら薬剤濃度の関係を検討した。PCsでは、喀痰中濃度ピーク値の対血中濃度ピーク値比は0.1~8%に88%分布し、CEPsとmonobactam系薬剤では0.1~8%に97%が分布した。起炎菌のMICを喀痰中濃度ピーク値が超えたものは必ず細菌学的、臨床的效果が認められたのに対し、起炎菌のMICが喀痰中濃度ピーク値より大であったものは効果ありとなしの2群に分かれた。後者の効果なしの群では病巣に近い気管支分泌物中の抗生物質濃度は起炎菌のMICを超えず、効果がみられたものはMICを超えていた。この結果より病巣に近い気管支分泌物中の抗生物質濃度測定が化学療法効果の解析に極めて重要であると思われる。気管支分泌物中濃度の喀痰中濃度ピーク値に対する比はPCsは大部分が1.5~50倍、CEPs、monobactam系薬剤で1~16倍で気管支分泌物中濃度の対血中濃度ピーク値比はPCsで1.5~64.3%、CEPsとmonobactam系薬剤でほぼ1~10%であった。また肺血流シンチグラフィで広範な欠損を示す症例では著しく抗生物質の喀痰中への移行が低下していた。

近年、様々な方法で抗生物質の体液内濃度測定が行なわれ、いろいろな解釈が試みられている。しかしその報告は体内動態のみに限られ、臨床報告でも起炎菌や臨床経過との関係が不明確で、真に喀痰中濃度や気管支分泌物中濃度を臨床効果の立場から、起炎菌のMICとの関連まで掘り下げて解析した研究は少ない。私共は1969年以来¹⁾、細菌性呼吸器感染症の急性期に抗生物質を投与した際の化学療法効果を解析するために、喀痰中抗生物質の濃度測定を行ないその動態に着目した。その後臨床的改善に伴い喀痰中濃度が減少してくることによりBlood-Bronchus-Barrierという概念をMAYら²⁾と同じく提唱³⁾、またKifa-Green-Catheter⁴⁾を用いて気管支分泌物を採取することにより、病巣や、より病巣に近い気管支における細菌叢の研究や抗生物質濃度の研究を行ない⁵⁾、化学療法効果が病巣中への薬剤移行と起炎菌のMICにより決定づけられることを明確にしてきた⁵⁾。

今回の本論文の目的は1969年から1984年までの細菌性呼吸器感染症の急性増悪期に投与されたすべての β -ラクタム剤の喀痰中濃度、気管支分泌物中濃度、血中濃度と起炎菌のMICを検討したところ、これらの測定の

重要性がますます明確になったのでここに報告する。

I. 方 法

(1) 対象患者

対象とした患者は著者の一人、松本が実際に治療を行ないかつ臨床実験を行なってきた1969年から1975年までの、東北大学第1内科に通院あるいは入院中の患者、および1975年から1984年まで長崎大学熱研内科に通院または入院中の患者で、いずれも細菌性呼吸器感染症状が明確な時期を検討対象とした。患者の年齢構成をTable 1に示す。患者のうち一人で複数測定の対象とされたものもあり、延べ件数での年齢構成で示した。延べ176名の患者で男女比はほぼ同数の91対85で、男性は60歳代、女性は70歳代にピークを有していた。なお総数で疾患別総症例数と年齢構成の延べ人数が違うのは3人の患者で複数回測定された際の年齢が違うためである。患者の疾患構成はTable 2に示す。エピソードは同一患者で複数回対象とされたものがあるので、これを延べ件数として表わした。男女いずれも慢性疾患が大半で全体の91%を占め、なかでも慢性気管支炎が男女合わせ42症例60エピソード、以下びまん性汎細気管支

Table 1 Age and sex in patients

Age	Male	Female
10~19		7
20~29	3	2
30~39	5	12
40~49	23	6
50~59	8	17
60~69	36	16
70~79	12	19
80~89	4	6
Total	91	85

Table 2 Backgrounds of patients

Diagnosis	No. of patients	No. of episodes
Chr. bronchitis	42	60
Diffuse pan bronchiolitis (DPB)	24	52
Bronchiectasis	13	30
Chr. pulmonary emphysema CPE	7	8
Pneumonia	8	14
Acute bronchitis	2	2
Lung abscess	2	3
Total	98	169

炎(以後 D. P. B. と略) 24 症例 52 エピソード, 気管支拡張症 13 症例 30 エピソード, 肺炎 8 症例 14 エピソード, 慢性肺気腫(以後 C. P. E. と略) 6 症例 7 エピソード, 急性気管支炎 2 症例 2 エピソード, 肺化膿症 2 症例 3 エピソードの順であった。

(2) 起炎菌と MIC の測定

169 回の感染エピソード中, 起炎菌が明確であったのは 151 回 (89%) で起炎菌は延べ 159 菌株が喀痰定量培養法⁹⁾にて判定された。1 位は *Haemophilus influenzae* の 72 株 (44%), 2 位は *Pseudomonas aeruginosa* 53 株 (32%), 3 位は *Streptococcus pneumoniae* 21 株 (13%), 4 位 *Klebsiella pneumoniae* 5 株 (3%) で *Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli* がそれぞれ 2 株 (1%) ずつで, その他 *Serratia marcescens*, *Pseudomonas maltophilia* 1 株である。MIC の測定は化学療法学会標準法に従った。

(3) 薬剤・投与方法・検体採取法

投与方法は PCs の場合 ABPC が 1.0~2.0 g 4 分割/日(経口)の 4 症例, AMPC 1.0 g 4 分割/日(経口) 1 症例以外はすべて点滴静注投与された。すなわち 250~500 ml の溶解液に 1 g~20 g の薬剤を溶かし, 0.5 時間から 3 時間かけて, 1 日 1 回~3 回点滴静注し

た。CEPs は CER が 1 症例で 0.5 g 筋注 1 日 1 回, CFS が 1 症例で 0.25 g 筋注 1 日 2 回, LMOX の 2 症例で 1 g 静注 1 日 2 回の他はすべて点滴静注によって投与され, その場合の投与量は 1 回 0.25 g から 3 g で 1 日 2 回投与が大半を占めた。Azthreonam⁷⁾, AMA-1080 などの monobactam 系抗生物質は点滴中のアミノ酸が薬剤の抗菌活性に影響を及ぼすので混注を避けた。血中濃度は点滴静注の場合終了時をピークとし, 静注時は注射直後とし, 筋注時, 経口投与の場合は経時的に採血し最も高いもの(2 時間前後)をピーク値とした。喀痰は喀痰採取用カップ(栄研)に経時的に採取させ, 原則的に投与初日の喀痰中で最も高い薬剤濃度をピーク値とした。しかし臨床効果が認められないときや, 急性炎症症状が残る数日以内では期間内の最も高い薬剤濃度をピーク値とした。気管支分泌物は抗生物質初回投与 1 時間以内に Kifa-Green-Catheter⁴⁾を, 東北大学第 1 内科時代は外とうカテーテルを, その後は Flexible broncho fiber 内を通して気管支末梢(径約 2 mm)に軽くウエッジさせ 10 ml の注射筒を用い数回陰圧をかけることにより分泌物を採取, これを同一症例にほぼ同時刻に数箇所の気管支末梢より採取した。検体が少量のときは PBS を加え希釈し, 希釈倍数を濃度假定の際補正した。血痰は血中よりの薬剤の直接移行があるため別わくの濃度として取り扱った。血液, 喀痰, 気管支分泌物ともいづれもできるだけ速やかに濃度測定を行なったが, 保存する場合は -20°C に凍結保存しその後測定に供した。

(4) 抗生物質濃度測定方法 (Table 3)

濃度測定はすべて bioassay によった。詳しくは Table 3 に示す。ABPC, MCIPC, SBPC, CER は当時の測定法に従い pH 7.2 の蒸留水を, IPABPC, AMPC, SBPC, MZPC, TIPC, PIPC, APPC, CEC, CTRX は 1/15 MPBS (pH 7.2) を, それ以外は標準血清またはブール人血清を血中濃度測定用の標準液作製のための溶解液として用いた。喀痰は 1983 年までは PBS 標準希釈系列を用い, 1984 年よりは喀痰中蛋白濃度を考慮し CMNX, Azthreonam, L 105, AMA 1080 は喀痰も血清希釈系列による標準曲線を作成して濃度を計算した。測定前の処理として ABPC, MCIPC, SBPC, CBPC, CER, では PBS を加えてホモジナイズし, CMNX, Azthreonam, AMA 1080, L 105 は無処置で喀痰採取器に入れたままあるいは -20°C 凍結後溶解したホモジナイザーで振とう均一化した。その他の薬剤は 20% N アセチルシステインを 1/4~1/5 加えホモジナイズしたものを測定に供した。気管支分泌物は採取後主として PBS を, その他は N アセチルシステインを等量から数倍加え測定した。後者の N アセチルシステイン添加した

Table 3 Method of bioassay

Antibiotics	Test organisms	Measuring apparatus	Dilution of standard
ABPC	<i>B. subtilis</i> PC 1219	Cup method	Distilled water (pH 7.2)
AMPC	<i>B. subtilis</i> PC 1219	Cup method	1/15 M PBS buffer
IPABPC	<i>B. subtilis</i> PC 1219	Cup method	1/15 M PBS buffer
MCIPC	<i>B. subtilis</i> PC 1219	Cup method	Distilled water (pH 7.2)
CBPC	<i>B. subtilis</i> PC 1219	Cup method	Distilled water (pH 7.2)
SBPC	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	Cup method	1/15 M PBS
MZPC	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	Cup method	1/15 M PBS
TIPC	<i>B. subtilis</i> PC 1219	Cup method	1/15 M PBS
PIPC	<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	Cup method	1/15 M PBS
APPC	<i>B. subtilis</i> PC 1219	Cup method Agar well method	1/15 M PBS
ASPC	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	Cup method	1/15 M PBS→Sp., Bronchial secretes Pooled human serum→Blood
CER	<i>B. subtilis</i> PC 1219	Cup method	Distilled water (pH 7.2)
CEZ	<i>B. subtilis</i> PC 1219	Cup method	1/15 M PBS
CEC	<i>B. subtilis</i> PC 1219	Cup method	1/15 M PBS
CTZ	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	Cup method	1/15 M PBS
CFS	<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10499	Cup method	1/15 M PBS→Sp. Pooled human serum→Blood
CXM	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	Cup method	1/10 M PBS, Pooled human serum→Sp. Pooled human serum→Blood
CTM	<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	Cup method Agar well method	1/15 M PBS→Sp., Bronchial secretes Pooled human serum→Blood
CZX	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	Cup method	1/15 M PBS→Sp. Pooled human serum→Blood
CTZ	<i>M. luteus</i> ATCC 9341	Cup method	1/15 M PBS→Sp., Bronchial secretes Pooled human serum→Blood
CPZ	<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	Cup method Agar well method	1/15 M PBS→Sp., Bronchial secretes Pooled human serum→Blood
LMOX	<i>E. coli</i> 7437	Cup method Agar well method	1/15 M PBS→Sp., Bronchial secretes Pooled human serum→Blood
CMX	<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	Cup method	1/15 M PBS→Sp., Bronchial secretes Pooled human serum→Blood
CTT	<i>E. coli</i> NIHJ	Cup method	1/10 M PBS (pH 7.0)
CBPZ	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	Cup method	1/15 M PBS→Sp. Pooled human serum→Blood
CAZ	<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	Cup method	1/15 M PBS→Sp., Bronchial secretes Moni-Trol I→Blood
CPM	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	Cup method	1/15 M PBS→Sp., Bronchial secretes Pooled human serum→Blood
CMNX	<i>Vibrio percolans</i> ATCC 8461	Cup method	Moni-Trol I
CTRX	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	Cup method	1/15 M PBS
Azthreonom	<i>E. coli</i> ATCC 27166	Cup method	1/15 M PBS, *Moni-Trol I→Sp., Blood
L 105	<i>E. coli</i> NIHJ	Cup method	1/15 M PBS→Sp., Bronchial secretes Moni-Trol I→Blood
AMA 1080	<i>E. coli</i> NIHJ	Cup method	**Consera

* Moni-Trol (DADE) : Standard human serum.

** Consera (Nissui) : Standard human serum.

薬物は LMOX, CAZ の 2 剤であった。略痰の場合、1 孔当たり 200 μ l の検定プレート（日本医科器械）を用いた薄層カップ法で行なったが、気管支分泌物の場合は前記のように処理した後 APPC, CPZ, LMOX は Agar Well 法で、それ以外は略痰と同じく薄層カップ法にて測定した。すなわち 4°C 3 時間の予備拡散後 37°C

18 時間培養して阻止円形を計測、最小 2 乗法による標準曲線の算出、および希釈した検体には濃度の補正換算を行なった。測定法は各薬剤とも数種検討された中で良いものを選んであり、各薬剤により測定法の違いはあるが、その薬剤の体液中濃度を表わすのに適しており、今回の臨床的立場からの検討にも充分耐えうると考えた。

II. 成 績

(1) PCs の略痰中濃度ピーク値/血中ピーク値

(Fig. 1-a)

PCs の略痰中移行率を Fig. 1-a に示す。抗生物質投与時の病巣中濃度の手がかりとして略痰中濃度を検討した。絶対濃度は後述するが、血中より気道への移行の良否を薬剤間で比較するため、血中濃度ピーク値との比で表わした。延べ 56 症例を測定したが、TIPC の場合血痰が 2 例あり、各々 8.66% および 17.27% と高値であったが、これは別扱いとし平均値に含めなかった。平均値は ABPC 0.67%, AMPC 1.80%, IPABPC 3.50%, CBPC 0.92%, SBPC 1.01%, MZPC 1.21%, TIPC 1.14%, PIPC 0.14% であった。ただし PIPC の場合は 0.014% と 0.016% と極端に低いがこの 2 例について検討してみると、肺血流シンチグラム上広範な肺血流途絶を思わせる所見が存在した。APPC は 0.69%, ASPC は 5.3% であった。PCs 全体を概括すると、血痰で高値の TIPC 2 例、肺血流シンチ 広範欠損の為極

Fig.1-a Ratio of sputum peak concentration to plasma peak concentration of penicillins

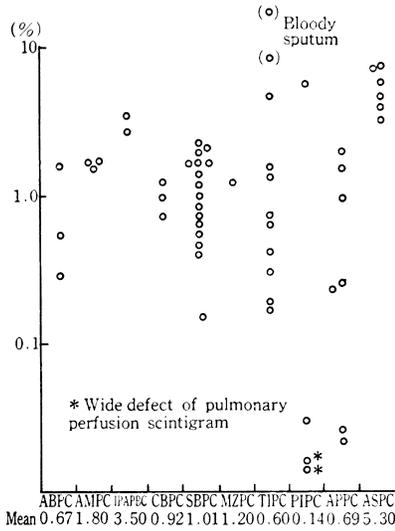


Fig.1-b Ratio of sputum peak concentration to plasma peak concentration of cepheids and monobactams

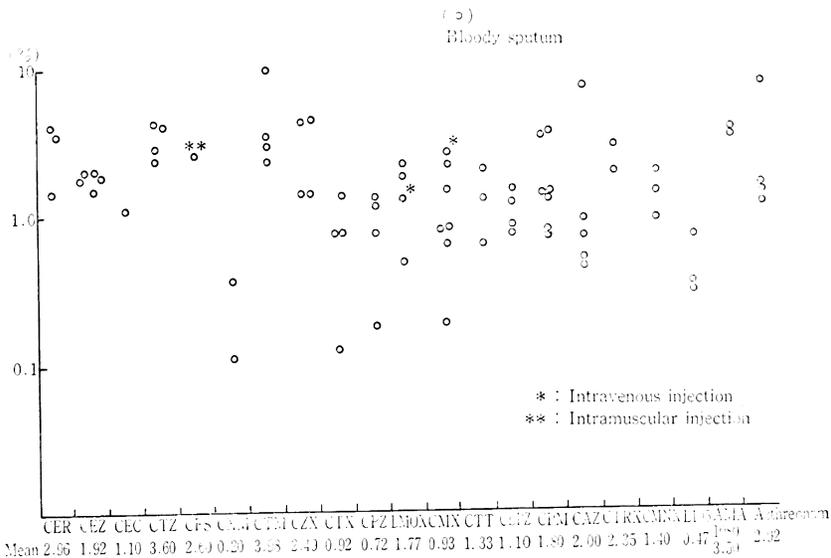


Table 4-a Clinical cases measured MICs of causative organisms and concentration of sputum and intrabronchial secretes

Drug	Patient	Diagnosis	Dose	Causative organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Sputum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Concentration of intrabronchial secretions ($\mu\text{g/ml}$)	Effect
AMPC	M.I. 70 y.o. female 51 kg	DPB	per os $1\text{ g} \times 3$	<i>H. influenzae</i>	0.39	0.55	1.43	+
CTX	S.K. 38 y.o. female 60 kg	Bronchiectasis	D.I. $2\text{ g} \times 2$	<i>H. influenzae</i>	0.013	0.6	<1.5 <1.5 2.4 2.74	+
LMOX	H.T. 66 y.o. male 62 kg	DPB	D.I. $2\text{ g} \times 2$	<i>H. influenzae</i>	0.1	2.4	2.3 5.3 21.7	+
CMX	H.T. 65 y.o. male 64 kg	DPB	D.I. $1\text{ g} \times 2$	<i>H. influenzae</i>	0.025	1.2	2.0 4.4 7.3 12.5	+
CBPZ	T.S. 73 y.o. female 40 kg	CPE	D.I. $1\text{ g} \times 2$	<i>E. coli</i>	0.2	0.84	3.4 2.3	(+)
L 105	T.U. 59 y.o. female 60 kg	Chr. bronchitis	D.I. $1\text{ g} \times 2$	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	0.013 0.013	0.31	0.78 0.41 1.34 0.45	(+)
L 105	O.T. 58 y.o. male 40 kg	CPE	D.I. $1\text{ g} \times 2$	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	0.013 0.013	0.2	0.4 1.2	(+)
L 105	H.H. 45 y.o. male 54 kg	Chr. bronchitis	D.I. $1\text{ g} \times 2$	<i>H. influenzae</i>	0.013	0.11	0.2 0.68 0.46	(+)

MIC < Sputum concentration < Concentration of intrabronchial secretions

Table 4-b Clinical cases measured MICs of causative organisms and concentration of sputum and intrabronchial secretes

Drug	Patient	Diagnosis	Dose	Causative organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Sputum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Concentration of intrabronchial secretions ($\mu\text{g/ml}$)	Effect
SBPC	Y.O. 40 y.o. male 38 kg	DPB.	D.I. $10\text{ g} \times 2$	<i>P. aeruginosa</i>	400	1.34	67 30	--
CEC	T.S. 44 y.o. female 44 kg	DPB	D.I. $3\text{ g} \times 2$	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i>	>100 >100	0.90	1.98 1.84 1.46 1.33	--
PIPC	K.I. 59 y.o. female 45 kg	Bronchiectasis	D.I. $10\text{ g} \times 2$	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	0.07	<0.2	--

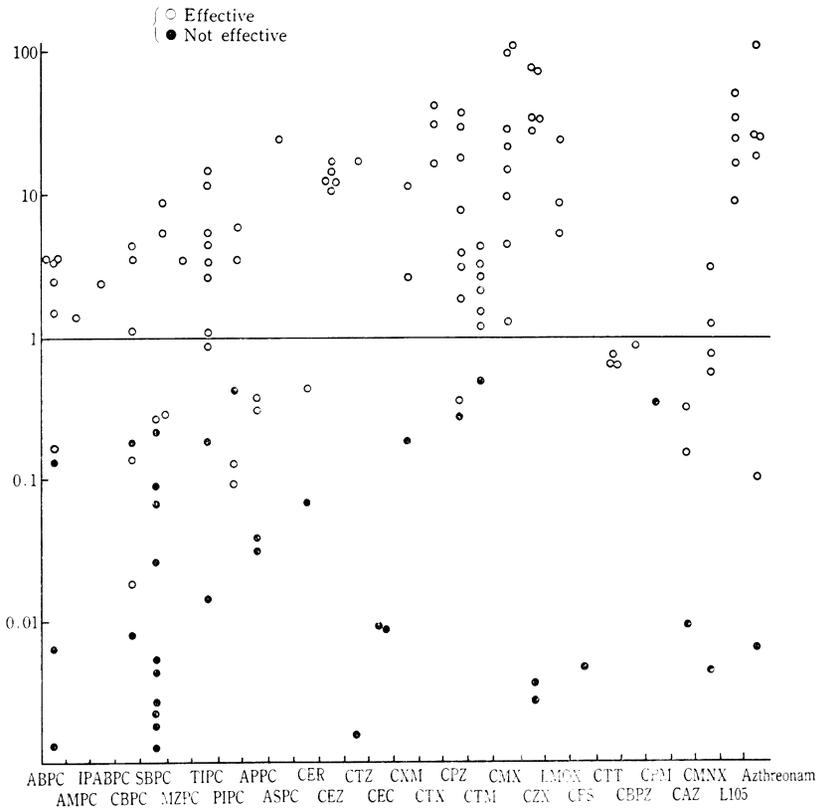
MIC > Concentration of intrabronchial secretions > Sputum concentration

Table 4-c Clinical cases measured MICs of causative organisms and concentration of sputum and intrabronchial secretures

Drug	Patient	Diagnosis	Dose	Causative organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Sputum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Concentration of intrabronchial secretions ($\mu\text{g/ml}$)	Effect
ABPC	Y.S. 18 y.o. female 37 kg	Bronchiectasis	per os $0.5\text{ g} \times 4$	<i>H. influenzae</i>	0.39	0.06	0.84	+
SBPC	M.K. 56 y.o. male 57 kg	DPB	D.I. $10\text{ g} \times 2$	<i>P. aeruginosa</i>	25	7.0	18.4 68.0 37	+
APPC	H.T. 63 y.o. male 58 kg	DPB	D.I. $3\text{ g} \times 2$	<i>P. aeruginosa</i>	1.56	0.60	7.5 1.8	+
TIPC	H.T. 63 y.o. male 60 kg	DPB	D.I. $5\text{ g} \times 2$	<i>H. influenzae</i>	0.39	0.37	5.5 6.1 8.7 13.1	+

Sputum concentration < MIC < Concentration of intrabronchial secretions

Fig.2 Correlation between bacteriological effect and ratio of sputum peak concentration to MIC of causative organisms



端に低い2例を含む PIPC 3 例, また非常に高い ASPC の2例を除く 88% が, 0.1~8% の範囲に分布した。

(2) CEPs および monobactam 系薬剤 2 種の喀痰中ピーク値/血中濃度ピーク値 (Fig. 1-b)

Fig. 1-b に CEPs 19 種延べ 70 症例, monobactam 系薬剤 2 種 6 症例の結果を表示した。CTT の血痰 1 例の 12% は平均より除外した。平均値は CER 2.96%, CEZ 1.92%, CEC 1.10%, CTZ 3.60%, CFS 2.60%, CXM 0.20%, CTM 3.98%, CZX 2.49%, CTX 0.92%, CPZ 0.72%, LMOX 1.77%, CMX 0.93%, CTT 1.33%, CBPZ 1.10%, CPM 1.80%, CAZ 2.00%, CTRX 2.35%, CMNX 1.40%, L 105 0.47%, Azthreonam 2.92%, AMA 1080 3.5% で分布の範囲は PCs とほぼ同じで 0.1~8% に 97% が分布した。また筋注, 静注で移行率の差は認められず, 各薬剤間では CER, CTZ, CFS, CTM, CZX, CAZ, CTRX, Azthreonam, AMA 1080 が 2% 以上の良い移行率を示した。

(3) 喀痰中抗生物質濃度と起炎菌の MIC の比および除菌効果の関係 (Fig. 2)

喀痰中抗生物質濃度の起炎菌への効果について検討するため, 喀痰中抗生物質濃度のピーク値をそのときの起炎菌の MIC で割ったものと除菌効果の関係を解析した。症例は PCs 10 種, CEPs 17 種延べ 139 症例で, 起炎菌は複数菌まで含め全 147 菌株であった。図からも明らかなように喀痰中濃度/起炎菌 MIC: ≥ 1 であればすべて除菌効果が得られた。しかし喀痰中濃度/起炎菌 MIC: < 1 の場合は除菌効果がある場合とない場合が含まれる。この比が 1.0 未満で除菌効果が得られたものは PCs 10 例, CEPs 11 例であるが, そのうち 19 例 (90%) は 0.1 から 1 未満に分布し, 比 0.01 以下では除菌効果が認められたものはなかった。なおこの傾向は薬剤間での違いはないものと思われた。更に比 0.01 以下のものは Azthreonam の *S. pneumoniae* 例を除き全例が緑膿菌が起炎菌であった。

(4) 喀痰, 気管支分泌物中抗生物質濃度および起炎菌の MIC と除菌効果の関係 (Table 4-a, b, c)

喀痰中濃度/起炎菌 MIC: < 1 のものでも除菌効果がみられる場合があり, この疑問を明らかにするために気管支分泌物中濃度を同時測定した 15 症例につき解析した。Table 4-a に示すのは AMPC, CTX, LMOX, CMX, CBPZ, L 105 で, AMPC のみ経口投与であるが, 他症例はいずれも点滴静注で薬剤が投与された。これら 8 症例においてはいずれも起炎菌の MIC を喀痰中濃度が高く, 気管支分泌物中濃度は更に喀痰中濃度を上回っており除菌効果が認められた症例である。CTX の気管支分泌物で 2 か所 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下という表示があるが, 分泌

物を希釈した結果測定感度以下であり阻止円径が測定できないため, 測定最小感度に希釈倍数をかけて表現した。この結果より喀痰中濃度が起炎菌の MIC を超えて, 気管支分泌物中濃度が更にそれより高濃度である場合は除菌効果が明白であった。

Table 4-b に示すのは SBPC, CEC, PIPC, の 3 症例で, 喀痰中濃度が起炎菌の MIC を超えず, 除菌効果が得られなかったものである。気管支分泌物中濃度でも SBPC では 67 $\mu\text{g/ml}$, 30 $\mu\text{g/ml}$ と起炎菌である *P. aeruginosa* の MIC 400 $\mu\text{g/ml}$ を超えず, CEC 症例では気管支分泌物中濃度は 1.98 $\mu\text{g/ml}$, 1.84 $\mu\text{g/ml}$, 1.46 $\mu\text{g/ml}$, 1.33 $\mu\text{g/ml}$ で *P. aeruginosa*, *P. maltophilia* の MIC $> 100 \mu\text{g/ml}$ に及ばず, PIPC でも *P. aeruginosa* の MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に対し, 気管支分泌物中濃度 $< 0.2 \mu\text{g/ml}$ でこれを上回らず, 除菌効果も得られなかった。この結果から気管支分泌物中濃度が起炎菌の MIC を超えないときには, 喀痰中濃度はそれより更に低く細菌学的, 臨床的效果が認められないことがわかった。

Table 4-c は喀痰中濃度が起炎菌の MIC を超えないのに細菌学的効果が得られた ABPC, SBPC, APPC, TIPC, 各 1 症例の解析である。ABPC のみ経口投与で他はいずれも点滴静注投与であった。ABPC の場合 *H. influenzae* の MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であるが喀痰中濃度は 0.06 $\mu\text{g/ml}$ で MIC よりはるかに低い。しかし気管支分泌物中濃度は 0.84 $\mu\text{g/ml}$ で *H. influenzae* の MIC を凌駕しており, 実際に本菌は消失した。SBPC 例でも喀痰中濃度 7.0 $\mu\text{g/ml}$ は *P. aeruginosa* の MIC である 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であるが, 気管支分泌物中濃度は 3 か所で 18.4 $\mu\text{g/ml}$, 37 $\mu\text{g/ml}$, 68.0 $\mu\text{g/ml}$ であり, 18.4 $\mu\text{g/ml}$ を除けば起炎菌の MIC を超えており, 実際にも除菌された。その他の APPC, TIPC の 2 例とも気管支分泌物中薬剤濃度はすべて起炎菌の MIC を上回り, かつ除菌効果が得られている。すなわち喀痰中濃度が起炎菌の MIC 以下で除菌効果が得られたものは気管支分泌物中濃度が通常起炎菌の MIC を上回っていることが明らかとなった。SBPC の 1 例でのみ, 気管支の 1 か所で起炎菌の MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ に近いが 18.4 $\mu\text{g/ml}$ と MIC 以下でありながら実際には除菌された。この理由として sub MIC 下の菌に対する宿主の排除機構が働くことも考えられる⁹⁾。

(5) 症例 1 (Fig. 3)

Table 4-c の APPC 症例を呈示する。本例は 63 歳の DPB 症例で *P. aeruginosa* による急性増悪をおこしたもので喀痰中からは *P. aeruginosa* $10^7/\text{ml}$, また治療前 (7月 21 日) に行なった Kifa-Green-Catheter により得られた気管支分泌物 5 か所の培養においてもすべて

Fig. 3 H. T. 63 y. o., male, 58 kg, Diffuse panbronchiolitis

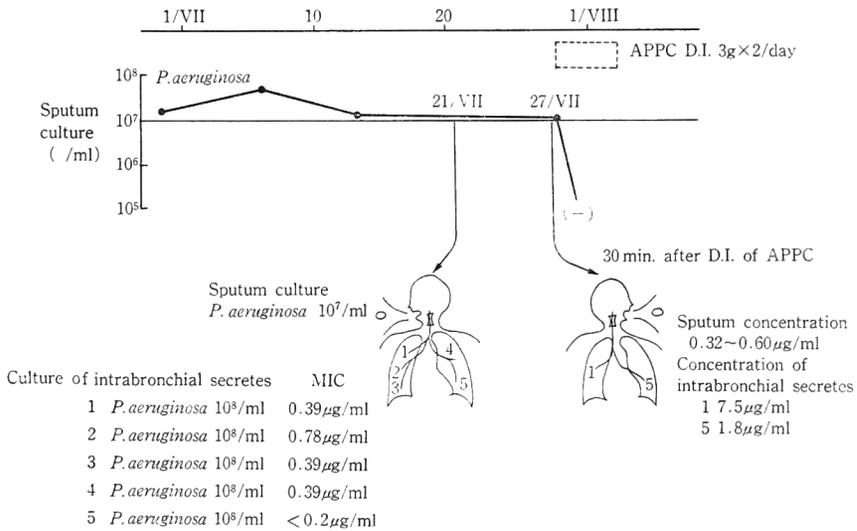
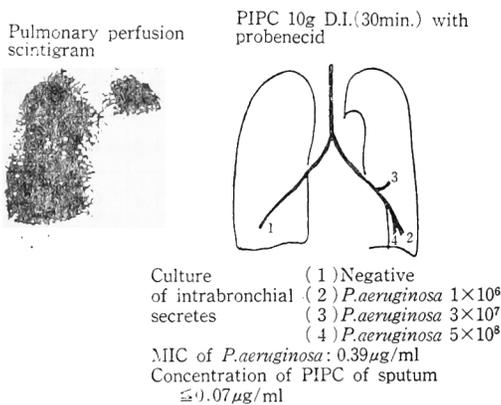


Fig. 4 K. I. 59 y. o., female, 45kg, Bronchiectasis



(6) 症例 2 (Fig. 4)

本例は Table 4-b の PIPC 症例で 59 歳の著明な左の気管支拡張症をもつ女性である。図左に示す肺血流シンチグラムは左下葉下部の広範な欠損を示している。本患者の *P. aeruginosa* 感染増悪時 PIPC 10g をプロベネッドとともに投与した。投与後の気道病巣ごとの菌の分離状況と、投与後の喀痰中の PIPC 濃度を図右側に示した。肺血流が保たれ薬剤の病巣移行が良いと思われる、①右下葉気管支分泌物中からは *P. aeruginosa* は分離されず、血流シンチグラム欠損部位の左中・下葉気管支からの気管支分泌物、②、③、④より 10⁶/ml~10⁸/ml の *P. aeruginosa* を分離した。本剤 10g 投与時の喀痰濃度は 1 個のみ 0.070 μg/ml で、その他は検出不能で *P. aeruginosa* の MIC 0.39 μg/ml には達しなかった。病巣気道への薬剤移行に肺血流の重要性が確認⁹⁾された症例である。

(7) 血中濃度、喀痰中濃度、気管支分泌物中濃度の関係 (Table 5)

1970 年来行なってきた気管支分泌物中濃度測定の実績を血中、喀痰中濃度と合わせて提示する。PCs 7 種 8 症例、CEPs 10 種 12 症例、monobactam 系薬剤 1 種 2 症例で、血液、喀痰中濃度、気管支分泌物中濃度の具体的な数字以外に気管支分泌物中濃度 (C) と血中濃度 (A) の比 C/A、気管支分泌物中濃度 (C) と喀痰中濃度 (B) の比 C/B を表示した。PCs では、C/B は 1.5~50 倍、CEPs および monobactam 系薬剤では 0.94~16.1 倍の間で、LMOX で 1 か所のみみられた 0.94 倍を除けばすべ

P. aeruginosa が 10⁸/ml 分離された。本菌の APPC に対する MIC は、①右上葉分離株 0.39 μg/ml、②右中葉分離株 0.78 μg/ml、③右下葉分離株 0.39 μg/ml、④左中葉分離株 0.39 μg/ml、⑤左下葉分離株 <0.2 μg/ml であった。治療は APPC 3g を 1 時間かけ点滴し初回投与 (7 月 27 日) 約 30 分後に Kifa-Green-Catheter を用い、前回の採痰場所とはほぼ同じ右上葉気管支、左下葉気管支より分泌物を得、これらを喀出痰と同時に薬剤濃度を測定した。喀痰中濃度は 0.60 μg/ml が最高で起炎菌の MIC 0.78 μg/ml に達しないが気管支分泌物中濃度は 1.8 μg/ml、7.5 μg/ml と MIC 以上であった。治療後 *P. aeruginosa* は図示のように喀痰中より消失し、臨床症状、検査所見ともに改善した。

Table 5 Correlation between concentration of plasma, sputum and bronchial secretes

Patient		Diagnosis	Drug	Peak of blood (A) ($\mu\text{g/ml}$)	Peak of sputum (B) ($\mu\text{g/ml}$)	Bronchial secretes (C) ($\mu\text{g/ml}$)	C/B	C/A (%)
Y.S.	18 y.o. (F)	Bronchiectasis	ABPC		0.062	0.45, 0.84	$\times 7.3 \sim 13.5$	
M.I.	70 y.o. (F)	DPB	AMPC		0.55	1.43	$\times 2.6$	
M.K.	56 y.o. (M)	DPB	SBPC	930	7.0	18.4, 37, 68	$\times 2.6 \sim 9.3$	1.9 \sim 7.3
Y.O.	40 y.o. (M)	DPB	SBPC	900	1.34	67, 30, 55	$\times 22.3 \sim 50.0$	3.3 \sim 7.4
H.T.	63 y.o. (M)	DPB	TIPC	210	0.28	5.5, 6.1, 8.7, 13.1	$\times 19.6 \sim 46.8$	2.6 \sim 60.0
K.I.	59 y.o. (F)	Bronchiectasis	PIPC	500	0.07	< 0.2		
H.T.	63 y.o. (M)	DPB	APPC	27.6	0.6	1.8, 7.5	$\times 3.0 \sim 12.5$	6.1 \sim 25.3
S.Y.	31 y.o. (F)	Chr. bronchitis	ASPC	281		22.6, 56.4		8.0 \sim 20.1
T.S.	44 y.o. (F)	DPB	CEC	86.0	0.9	1.33, 1.46, 1.84, 1.98	$\times 1.5 \sim 2.2$	1.5 \sim 2.3
N.M.	F	Chr. bronchitis	CTZ	51.0	1.5	32.8, 32.3	$\times 21.5 \sim 21.8$	63.3 \sim 64.3
H.T.	63 y.o. (M)	DPB	CPZ	317.0		1.3, 3.1, 10.3, 39.4		
S.K.	38 y.o. (F)	Bronchiectasis	CTX	80.9	0.6	< 1.5, < 1.5, 2.74	$\times 4.0 \sim 4.6$	2.9 \sim 3.4
H.T.	66 y.o. (M)	DPB	LMOX	176	2.4	2.27, 5.28, 21.7 (bloody)	$\times 0.94 \sim 2.2$	1.2 \sim 3.0
H.T.	65 y.o. (M)	DPB	CMX	82.4	1.2	2.0, 4.4, 7.3, 12.5	$\times 1.7 \sim 10.4$	2.4 \sim 15.2
T.S.	73 y.o. (F)	CPE	CBPZ	68.0	0.84	3.4, 23 (bloody)	$\times 4.0$	4.5
T.H.	71 y.o. (F)	Chr. bronchitis	CPM	897.8	6.37	38.2, 53.1, 102.5	$\times 6.0 \sim 16.1$	4.3 \sim 11.4
J.I.	73 y.o. (M)	Chr. bronchitis	CAZ	136.4		0.20, 0.48, 1.01, 4.53		0.15 \sim 3.3
T.U.	59 y.o. (F)	Chr. bronchitis	L 105	39.8	0.31	0.41, 0.55, 0.78	$\times 1.3 \sim 4.3$	1.0 \sim 2.0
O.T.	58 y.o. (M)	CPE	L 105	59.5	0.2	0.4, 1.2	$\times 2.0 \sim 6.0$	0.8 \sim 2.0
H.H.	45 y.o. (M)	Chr. bronchitis	L 105	36.4	0.11	0.20, 0.46, 0.68	$\times 1.8 \sim 6.2$	0.5 \sim 1.9
F.A.	72 y.o. (F)	DPB	AMA 1080	58.7	1.91	$\leq 1.4, \leq 1.7, 2.50, 2.66$	$\times 1.3 \sim 1.4$	4.3 \sim 4.5
S.H.	64 y.o. (F)	Chr. bronchitis	AMA 1080	78.4	2.88	$\leq 0.42, 5.2, 32.4$ (bloody)	$\times 1.3 \sim 1.4$	6.6

て気管支分泌物中濃度が喀痰中濃度より高い。しかし倍率は各薬剤ごとで異なり PCs 薬剤間で CEPs, monobactam より差が大きかった。PIPC, CTX, AMA 1080 で感度以下の気管支分泌物中濃度が存在し、表中よりは割愛したが、ちなみに PIPC で 2.9 倍以下、CTX で 2.5 倍以下、AMA 1080 の 2 症例でそれぞれ 0.73 倍以下、0.15 倍以下であった。気管支分泌物中濃度の血中濃度に対する比、C/A を%でみると PCs 1.5 \sim 64.3% と差が大きく、CEPs および monobactam 系薬剤では CAZ の 0.15 \sim 3.3%、L 105 の 0.5 \sim 1.9% を除き 1 \sim 10% の範囲に分布していた。なお血性の気管支分泌物は計算より除外した。

III. 考 察

細菌性呼吸器感染症において、治療における最も重要な因子は病巣中への薬剤の移行である。薬剤移行をめぐって古くから様々の実験があり、1965 年 MAY ら²⁾は ABPC の喀痰中濃度と膿性度の関係に着目した。その後 SAGGERS ら¹⁰⁾により投与量と喀痰中濃度の関係が検

討されたが、しかし前者では同一人の cross-over でなかったこと、後者では cystic fibrosis という特殊な病態の患者を用いたことにより懐疑的な結論に終わっている。我が国では深谷らが 1970 年治療時の抗生物質の喀痰中濃度を測定し報告¹¹⁾したが、細菌学的、臨床的效果との関連は明確でなかった。その後も現在に至るまで様々の抗生物質において、喀痰中濃度¹²⁾、血中濃度の測定¹³⁾、あるいは人や動物を使つての気管支分泌物中濃度測定¹⁴⁻¹⁷⁾が行なわれてきたが、それらはあるいは体内動態のみの研究であったり、臨床的研究においても真に起炎菌を追求しその MIC と喀痰中濃度、気管支分泌物中濃度の関係や臨床効果への影響を厳密に論じたものは殆どない。私共は 1969 年より慢性呼吸器感染症の急性増悪期に ABPC をはじめとするペニシリン大量点滴静注¹⁾を行なつて以来、喀痰中の抗生剤濃度を検討しその結果について報告してきた。すなわち血中濃度と喀痰中濃度との dose response、点滴によるドレナージ効果と薬剤移行の上昇、化学療法効果により炎症が消滅してく

るのに伴い喀痰中 ABPC 濃度が漸減することを観察し、May ら²⁾と同じく Blood-Bronchus-Barrier の概念を提唱した³⁾。しかも 1970 年からは Kifa-Green-Catheter⁴⁾を使用し、ABPC 投与時の気管支分泌物中濃度を測定して以来、種々の抗生物質において、呼吸器感染症の急性期に血中濃度、喀痰中濃度とともに気管支分泌物中濃度を測定し、起炎菌の MIC や細菌学的効果、臨床効果との関連を解析してきた。今回の私達の研究目的は今まで混乱しがちであったこれら薬剤濃度測定の意味を β -ラクタム剤について明らかにすることであり、そのために以下の点に留意して検討した。症例はすべて細菌性呼吸器感染症が明らかでかつ急性期を選び、それ以外は除外した。喀痰中濃度、気管支分泌物中濃度と細菌学的および臨床的効果の関係について経過を追いついたものだけを対象とした。また起炎菌の MIC を可能な限り測定し、薬剤濃度と効果の関係について一層深く解析し得た結論は次のように要約できる。 β -ラクタム剤に限ると、(1) 喀痰中濃度ピーク値が起炎菌の MIC を超えていれば起炎菌は消失し、それに伴う臨床症状の改善がみられること。(2) 喀痰中ピーク濃度値が起炎菌の MIC を超さなくとも細菌学的に起炎菌が消失しそれとともに臨床的効果がみられたものでは、気道病巣あるいはそれに近い気管支分泌物中では起炎菌の MIC を超しているという事実である。つまり病巣中の起炎菌とその部位に到達する抗生物質の濃度の関係こそが化学療法効果の成否を決定するものであり、気管支分泌物中抗生物質濃度は化学療法効果を予測するのに信頼できる指標たりうるということである。もちろん本論文の SBPC の一例にみられたように3か所採取した気管支分泌物中1か所だけ起炎菌の MIC に達せず、しかも細菌学的効果が得られたものについては起炎菌に対する薬剤の sub MIC 効果と宿主の defense mechanism⁵⁾の相乗作用による細菌排除も考えられるが、その実数は私共の成績では極めて少ないものであった。

次に重要なのは、薬物の病巣移行に影響するファクターであるが、第1に血流であり、肺においては肺動脈あるいは気管支動脈の血流を介しての病巣移行が最大の要因である。肺血流シンチグラムはその血流を良く反映し、すでに成績でも示したように血流欠損部位では移行薬剤濃度の低下がみられる⁶⁾。また病巣ごとの血流の不均等性や炎症の程度の不均一による気道ごとの病巣中薬剤濃度の差異も推定され、ある病巣では起炎菌に有効な薬剤濃度に達し得ても、他の病巣では有効濃度に達しないこともある。したがって同一症例でも、喀痰の経時的濃度測定と、気道内分泌物中濃度の各気道ごとの測定の重要性が明らかである。

次に測定法を検討してみると、今回の対象は 1969 年から 1984 年までの 16 年間という長期間にわたっておりその間に開発されたほぼすべての β -ラクタム剤が検討されている。測定法はそのときどきで数種類の方法を考案し、その中で良いと思われたものを選択してある。測定法の全体的な変遷をみると、標準曲線は初期は蒸留水、その後 PBS、最近はプール人血清か、標準血清を使っており、検体としての喀痰の取り扱いも、monobactam 系薬剤では特に薬剤の特性より N アセチルシステインを加えない方がよく、本報告でもそれに従っているが、厳密に論ずれば初期と現在では測定値にわずかの差が存在することは否めない。しかしこれら測定法の違いを考慮した上でもなおかつ、先に述べた喀痰中、気管支分泌物中濃度、起炎菌の MIC とその効果の関係が一貫して変わってはいないのであり、濃度測定の重要性はいささかも失われていない。

測定に影響を与える唾液中の抗生物質濃度¹⁵⁾については幾多の報告がある。我々も PIPC についての論文⁶⁾で論じているが、その混入は防ぐべきで、今回の検討でも殆ど膿性痰を使っており、ホモジナイズすることで更にその影響を排除するよう努めた。

近年 BAL を用いた肺内抗生物質濃度測定¹⁶⁾の報告がみられる¹⁷⁾が、この場合病巣で検討していないこと、更に BAL による強制的薬剤移行が懸念されること、また起炎菌の消失あるいは持続など、起炎菌への効果という化学療法の根本的立場から研究されたものではなく問題が残される。本論文中ですでに述べられたように、 β -ラクタム剤の喀痰中ピーク値/血中ピーク値は 90% が 0.1~8% におさまり、さらに気管支分泌物中濃度/喀痰中濃度が PCs で 1.5~50 倍、CEPs で約 1~16 倍である。これに起炎菌の MIC を考慮すると投与量はおのずと範囲が決まってくるのであり、本来抗生物質の濃度を測定する意義はこのように臨床効果との関連で論ぜられるべきもので、今回の研究でその目的は達成し得たと考える。

β -ラクタム剤以外の抗生物質あるいは抗生剤については私共は長年の研究を行っており、近い機会にこの研究成果をまとめて報告する予定である。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 横山絃一, 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 系抗生物質の大量点滴療法 (II) 基礎的研究. 最新医学 25(9): 1915~1921, 1969
- 2) MAY, J. R. & D. M. DELVES: Treatment of chronic bronchitis with ampicillin, some pharmacological observation. Lancet, May

- 1: 929~933, 1965
- 3) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山紘一, 西岡きよ, 中村隆: 慢性呼吸器感染症における起炎菌の動態と細胞学的所見及び喀痰中抗生物質の動態新知見(付気道感染図)。日本胸部臨床 30: 17~25, 1971
 - 4) 松本慶蔵, 横山紘一, 中村隆: 新しい気管支局所採痰法。日本医事新報 No. 2296: 15~19, 1968
 - 5) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫ら: Cephacetrileの基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 24(1): 141~152, 1976
 - 6) 松本慶蔵, 宇塚良夫ら: 喀痰内細菌叢定量培養(喀痰定量培養法一 $\geq 10^7$ /mlの意義と再検討)。メディヤサークル 29(5): 181~199, 1984
 - 7) 松本慶蔵, 宇塚良夫ら: 呼吸器感染症におけるAzthreonamの基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 33(S-1): 520~534, 1985
 - 8) PAWELZIK, M. & W. OPTERKUCH: Influence of β -lactam antibiotics on the adherence of *Escherichia coli* to the mouse macrophage cell line p.388 D1 In: Proceedings of the 13th Int. Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983.
 - 9) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武毅ら: T-1220(PIPC)の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 25(5): 1105~1120, 1977
 - 10) SAGGERS, B. A. & D. LAWSON: *In vivo* penetration of antibiotics into sputum in cystic fibrosis. Arch. Dis. Child. 43: 404~409, 1968
 - 11) 深谷一太, 早川道夫, 北本治: 抗生剤の喀痰中および血中濃度の呼吸器感染症治療における意義に関する研究。Chemotherapy 18(3): 252~258, 1970
 - 12) MARKS, M. I., et al.: Carbenicillin and gentamicin: Pharmacologic studies in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas pulmonary* infections. The J. of Pediatrics 79(5): 822~828, 1971
 - 13) MCCRAE, M.; J. A. RAEBURN & E. J. HANSON: Tobramycin therapy of infections due to *P. aeruginosa* in patients with cystic fibrosis: Effect of dosage and concentration of antibiotic in sputum. J. of Infectious Dis. 134 (suppl.): 191~193, 1976
 - 14) KLASTERSKY, K.; C. GEUNING, et al.: Endotracheal gentamicin in bronchial infections in patients with tracheostomy. Chest 61(2): 117~120, 1972
 - 15) WONG, G. A.; T. H. PEIRCE, et al.: Penetration of antimicrobial agents into bronchial secretions. The American J. of Medicine 59: 219~223, 1975
 - 16) PENNINGTON, J. E. & H. Y. REYNOLDS: Concentration of gentamicin and carbenicillin in bronchial secretions. The J. of Infectious Dis. 128(1): 63~68, 1973
 - 17) BERGOGONE-BEREZIN, E.; C. MOREL, et al.: Pharmacokinetic study of β -lactam antibiotics in bronchial secretions. Scand. J. Infectious Dis. 14(suppl.): 267~272, 1978
 - 18) STEWART, S. M.; M. E. ISOBEL, et al.: Amoxicillin levels in sputum, serum, and saliva. Thorax 29: 110~114, 1974
 - 19) 後藤純, 田代隆良, 後藤陽一郎, 那須勝: 気管支肺胞洗浄液による抗生物質の肺内移行に関する研究。Chemotherapy 32(10): 692~697, 1984

PENETRATION OF β -LACTAM ANTIBIOTICS INTO SPUTUM
AND BRONCHIAL SECRETES IN BACTERIAL PULMONARY
INFECTIONS : RELATIONSHIP BETWEEN MICs OF
PATHOGENIC ORGANISMS, LEVELS OF
ANTIBIOTICS AND EFFECT

NAOTO RIKITOMI, YOSHIO UZUKA, TSUYOSHI NAGATAKE
and KEIZO MATSUMOTO

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

Antibiotic treatment for bacterial pulmonary infections has been variable. To investigate the factors to determine success or failure in therapy of antibiotic, 169 cases of bacterial pulmonary infections were included in this study. The levels of β -lactams (11 penicillins, 19 cepheims, 2 monobactams) in sputum, blood and bronchial secretes were estimated. MICs of the causative organisms were measured to compare the ratio of the MIC to the peak level of sputum and the levels of bronchial secretes with bacteriological and clinical effect.

In the cases of which the peak level of the antibiotics in sputum or the bronchial secretes exceeded the MIC of the causative organisms, bacteriological and clinical effect was observed. While in the cases of which the peak level in sputum and the levels in bronchial secretes were lower than the MIC of the pathogenic organisms, no bacteriological and clinical effect was shown. Another important factor affected chemotherapeutic effect was penetration of antibiotics from blood to bronchial secretes and sputum. In β -lactams tested, the ratio of the peak sputum level to the peak blood level was almost 0.1~0.8%. The ratio of the levels of bronchial secretes to the peak sputum level ranged from 1.5 to 50 for penicillins, from 1.0 to 16 for cepheims and monobactams.

In conclusion, the most important factor of antibiotic treatment for bacterial pulmonary infections was to achieve the levels of antibiotics superior to the MICs of causative organisms in the site of infection.