

呼吸器感染症の化学療法における去痰薬併用効果 に関する基礎的・臨床的研究

—特に Rifampicin と Ambroxol の併用効果を中心として—

今 岡 誠

島根県立中央病院内科

(長崎大学熱帯医学研究所内科)

(昭和60年8月28日受付)

マウスに抗生物質 Rifampicin (RFP), Ampicillin (ABPC), Cephalexin (CEX) を単独経口投与した場合と、去痰薬 Ambroxol, Carbocysteine, Serratiopeptidase を各々併用投与した場合の血清、肺、肝および腎内の各抗生物質濃度を測定した結果、従来の報告とほぼ同様に去痰薬併用投与時に一部あるいはすべての組織内濃度にピーク値の明らかな上昇が認められたが、特に Ambroxol 併用投与時に著しく高値で、各抗生物質間では特に RFP と Ambroxol の併用時の血清および肺内濃度において顕著に認められ、ピーク値で 46~137% の増加を示した。ヒトに RFP 単独および Ambroxol 併用投与した場合の血清、喀痰中濃度および尿中回収率を比較検討した場合も併用時に各々高値を示し、喀痰中濃度において 24 時間累積値で 3~4 倍の増加を認めた。その増加作用機序を検討するため、これら喀痰中の IgG, secretory IgA, Lysozyme の濃度を測定した結果、IgG 濃度増加率において喀痰中 RFP 増加率との間に明らかな相関関係を認めた。secretory IgA および Lysozyme が気管支分泌腺から分泌されるのに対し、IgG は血中から漏出されると考えられるので、Ambroxol による RFP の喀痰中濃度増加作用は血中からの能動的移行を高める作用の関与が示唆された。なお、IgG はオプソニン効果および好中球遊走能亢進作用も有するが、Ambroxol の喀痰中 IgG 濃度増加作用は気道の局所感染防禦能を高める点でも化学療法との併用は意義あるものと認められる。

呼吸器感染症の化学療法における気管支分泌物のドレナージは気道感染を予防する上で臨床上重要な意味をもち、この目的のために一般に去痰薬を併用する。抗生物質と蛋白分解酵素あるいは Bromhexine との併用により病巣中の抗生物質濃度が高まるとの報告^{1,4)}、また抗生物質と Ambroxol との併用によりラットあるいはマウスを用いた動物試験で臓器中特に肺内の抗生物質濃度が高まるとの報告^{5,6)}がある。しかし、抗生物質と去痰薬との併用効果については抗生物質と消炎酵素剤との併用効果に関する報告に比べ詳細な検討は少ない^{7,8,9)}。われわれは抗生物質と去痰薬の併用が体内および分泌物中の抗生物質にどのような影響を与えているのかについて動物実験および臨床試験において詳細な検討を行ない興味ある知見を得たので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

去痰薬として、Ambroxol (帝人, Mucosolvan), Carbocysteine (杏林, Mucodyne), Serratiopeptidase (武田, Dasen) を用い、各々の一定量を 0.1% Tween 80

水溶液に混入し、ミキサーで充分混和して溶解し、0.2ml 投与で Ambroxol と Serratiopeptidase は 1 mg/kg, Carbocysteine は 25 mg/kg になるように調整した。抗生物質として RFP, ABPC, CEX を用い、各々 RFP 50 mg/kg, ABPC 30 mg/kg, CEX 30 mg/kg の濃度になるように調整した。

2. 投与方法および検体作製

7 週齢の ddy 系マウス、オス体重平均 20 g の 3 匹を 1 群とし、抗生物質単独および抗生物質と去痰薬との混合物をそれぞれ経口ゾンデで強制投与した後、RFP の場合は 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間ごとに、ABPC および CEX の場合は 15 分, 30 分, 1, 2, 3, 4, 6 時間ごとにマウスを脱血屠殺し、血液から血清を分離した。放血後、開腹し、肺、肝、腎を摘出し、生理食塩水で数回洗浄後、各々の臓器ごとに重量を測定し、その 2 倍量の pH 7.2 のリン酸緩衝液を加え、ホモジナイザーで磨砕し、その上清を臓器中の抗生物質濃度測定用検体とした。屠殺、解剖、検体処理は 15 分以内に終了するようにし、直ちに検体は -20°C に保存した。

Fig.1 Tissue concentration of RFP following oral administration to mice in dose of 50 mg/kg—Mouse : ddy, 7 w ♂, n=3—

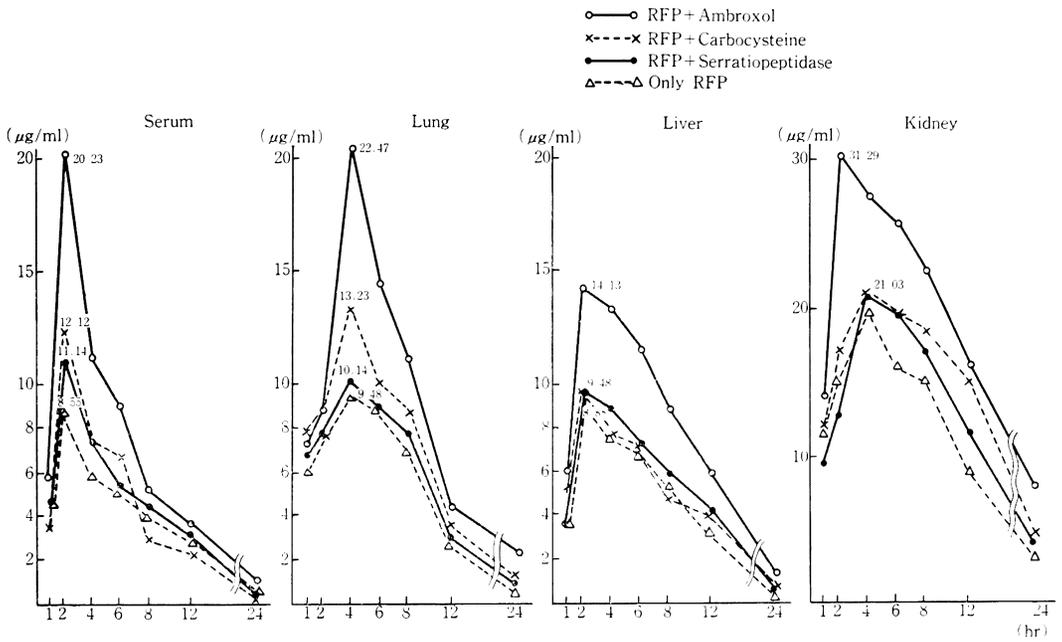


Fig.2 Tissue concentration of ABPC following oral administration to mice in dose of 30 mg/kg (Single dose p. o.)—Mouse : ddy, 7 w ♂, n=3—

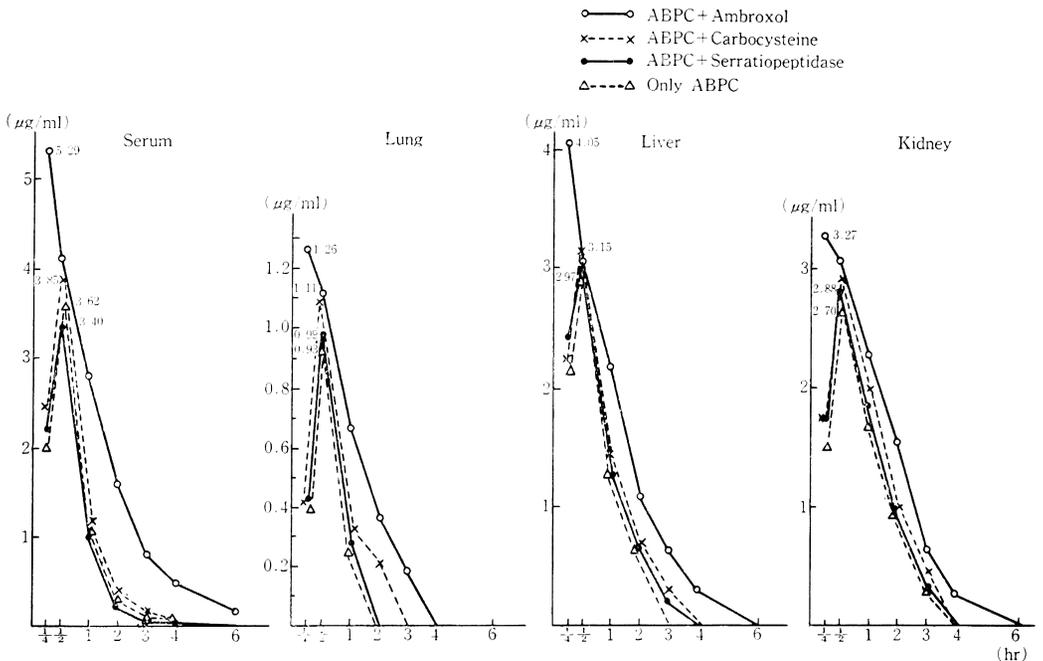


Fig. 3 Tissue concentration of CEX following oral administration to mice in dose of 30 mg/kg (Single dose p.o.)—Mouse : ddy, 7 w ♂, n=3—

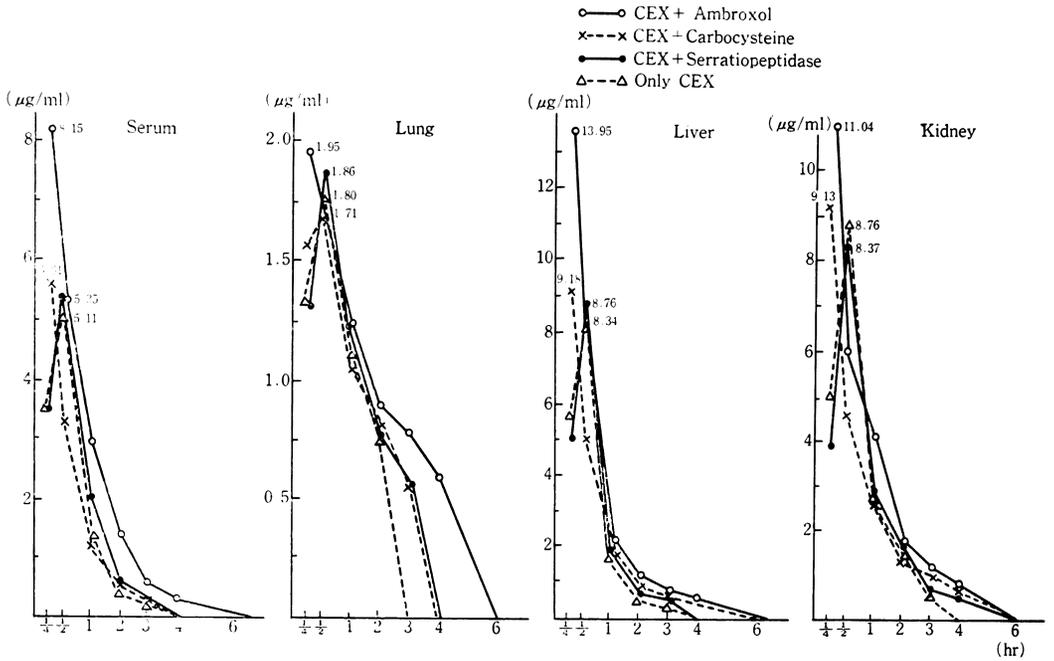


Fig. 4 Serum levels of RFP in humans

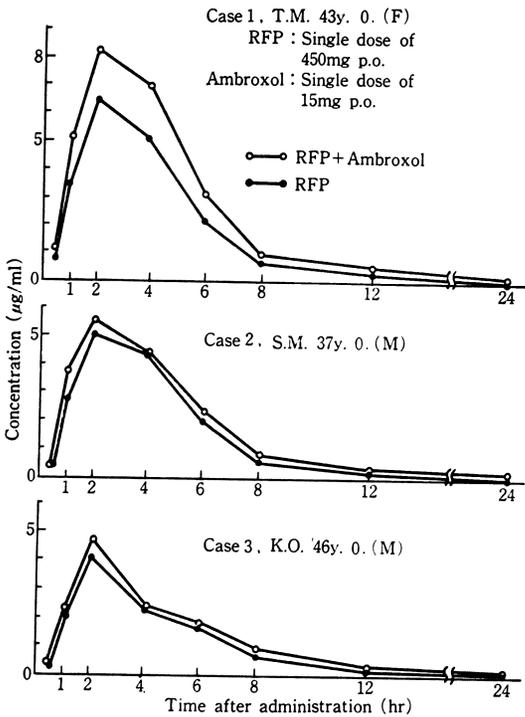


Fig. 5 Sputum concentration and volume of RFP

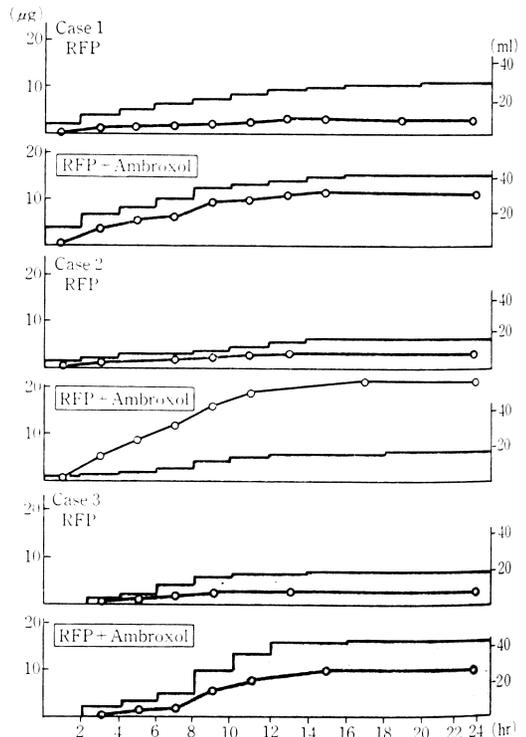


Table 1 Sputum concentration of RFP administered 450 mg orally in humans (p.o. single dose)

Case 1 RFP

| Time after admi. | 20' | 50' | 1'35' | 2' | 2'20' | 3'20' | 3'50' | 4'15' | 5'35' | 6'15' | 7'35' | 8'40' | 9'20' | 11'45' | 12'20' | 12'50' | 15'15' | 18'10' | 23'30' | Total |
|------------------------------------|-----|-----|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| Sputum vol. (ml) | 1.0 | 1.0 | 2.0 | 1.5 | 1.5 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.0 | 1.0 | 2.0 | 2.0 | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 1.0 | 1.0 | 0.5 | 1.5 | |
| Concentration ($\mu\text{g/ml}$) | 0 | 0 | 0 | 0.12 | 0 | 0.34 | 0.15 | 0.24 | 0.15 | 0.11 | 0 | 0.21 | 0.11 | 0.24 | 0.13 | 0.13 | 0.15 | 0.18 | 0 | |
| Total content (μg) | 0 | 0 | 0 | 0.18 | 0 | 0.34 | 0.15 | 0.36 | 0.15 | 0.11 | 0 | 0.42 | 0.11 | 0.48 | 0.39 | 0.13 | 0.15 | 0.09 | 0 | 3.06 |

RFP+Ambroxol

| Time after admi. | 25' | 50' | 1'15' | 2' | 3'10' | 3'40' | 3'50' | 4'10' | 5'15' | 6'20' | 6'45' | 8' | 9'10' | 9'50' | 11'30' | 12'40' | 14'5' | 23'20' | Total |
|------------------------------------|-----|-----|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|--------|--------|-------|--------|-------|
| Sputum vol. (ml) | 5.0 | 3.0 | 1.0 | 1.5 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.5 | 1.5 | 2.5 | 2.0 | 1.5 | 2.0 | 2.5 | 2.0 | 2.5 | 2.0 | 1.5 | |
| Concentration ($\mu\text{g/ml}$) | 0 | 0 | 0.13 | 0.09 | 0.18 | 1.03 | 0.54 | 0.21 | 0.64 | 0.13 | 0.21 | 0.75 | 0.24 | 0.64 | 0.46 | 0.34 | 0.29 | 0 | |
| Total content (μg) | 0 | 0 | 0.13 | 0.14 | 0.36 | 2.06 | 1.08 | 0.53 | 0.96 | 0.33 | 0.42 | 1.13 | 0.48 | 0.6 | 0.92 | 0.85 | 0.58 | 0 | 11.57 |

Table 2 Sputum concentration of RFP administered 450 mg orally in humans (p.o. single dose)

Case 2 RFP

| Time after admi. | 1'20' | 3'5' | 6'40' | 7'25' | 7'50' | 8'5' | 9' | 10'40' | 12'5' | 13'15' | 23'25' | Total |
|------------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|------|------|--------|-------|--------|--------|-------|
| Sputum vol. (ml) | 2.5 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 0.5 | 1.0 | 2.0 | 1.5 | 2.0 | 2.0 | |
| Concentration ($\mu\text{g/ml}$) | 0 | 0.34 | 0.54 | 0.18 | 0.21 | 1.03 | 0.15 | 0.24 | 0.13 | 0.11 | 0.09 | |
| Total content (μg) | 0 | 0.34 | 0.54 | 0.18 | 0.21 | 0.52 | 0.15 | 0.48 | 0.20 | 0.22 | 0.18 | 3.02 |

RFP+Ambroxol

| Time after admi. | 50' | 2'35' | 3'50' | 4'30' | 7'20' | 9'10' | 9'50' | 10'25' | 11'35' | 16'15' | 23'35' | Total |
|------------------------------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|
| Sputum vol. (ml) | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 3.0 | 1.0 | 2.0 | 2.0 | 1.0 | |
| Concentration ($\mu\text{g/ml}$) | 0 | 0.75 | 2.69 | 3.71 | 3.16 | 1.95 | 0.29 | 2.29 | 0.24 | 1.21 | 0.15 | |
| Total content (μg) | 0 | 0.75 | 4.04 | 3.71 | 3.16 | 2.93 | 0.87 | 2.29 | 0.48 | 2.42 | 0.15 | 20.8 |

Table 3 Sputum concentration of RFP administered 450 mg orally in humans (p.o. single dose)

Case 3 RFP

| Time after admi. | 3'30' | 5'20' | 7'35' | 7'55' | 8'40' | 9'10' | 12'35' | 23'25' | Total |
|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|
| Sputum vol. (ml) | 2.5 | 3.0 | 3.0 | 1.5 | 1.5 | 3.0 | 2.0 | 1.5 | |
| Concentration ($\mu\text{g/ml}$) | 0.21 | 0.15 | 0.13 | 0.18 | 0.15 | 0.09 | 0.21 | 0.09 | |
| Total content (μg) | 0.53 | 0.45 | 0.39 | 0.27 | 0.23 | 0.27 | 0.42 | 0.14 | 2.7 |

RFP+Ambroxol

| Time after admi. | 3'10' | 3'50' | 4'25' | 6'35' | 8'46' | 9'50' | 11'10' | 14'20' | 14'55' | 23'15' | Total |
|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|
| Sputum vol. (ml) | 2.0 | 2.0 | 4.0 | 3.2 | 3.0 | 10.0 | 9.0 | 3.0 | 5.0 | 1.5 | |
| Concentration ($\mu\text{g/ml}$) | 0.15 | 0.09 | 0.16 | 0.05 | 0.21 | 0.34 | 0.29 | 0.15 | 0.34 | 0.11 | |
| Total content (μg) | 0.30 | 0.18 | 0.64 | 0.16 | 0.63 | 3.4 | 2.61 | 0.45 | 1.7 | 0.17 | 10.24 |

3. 抗生物質濃度測定法

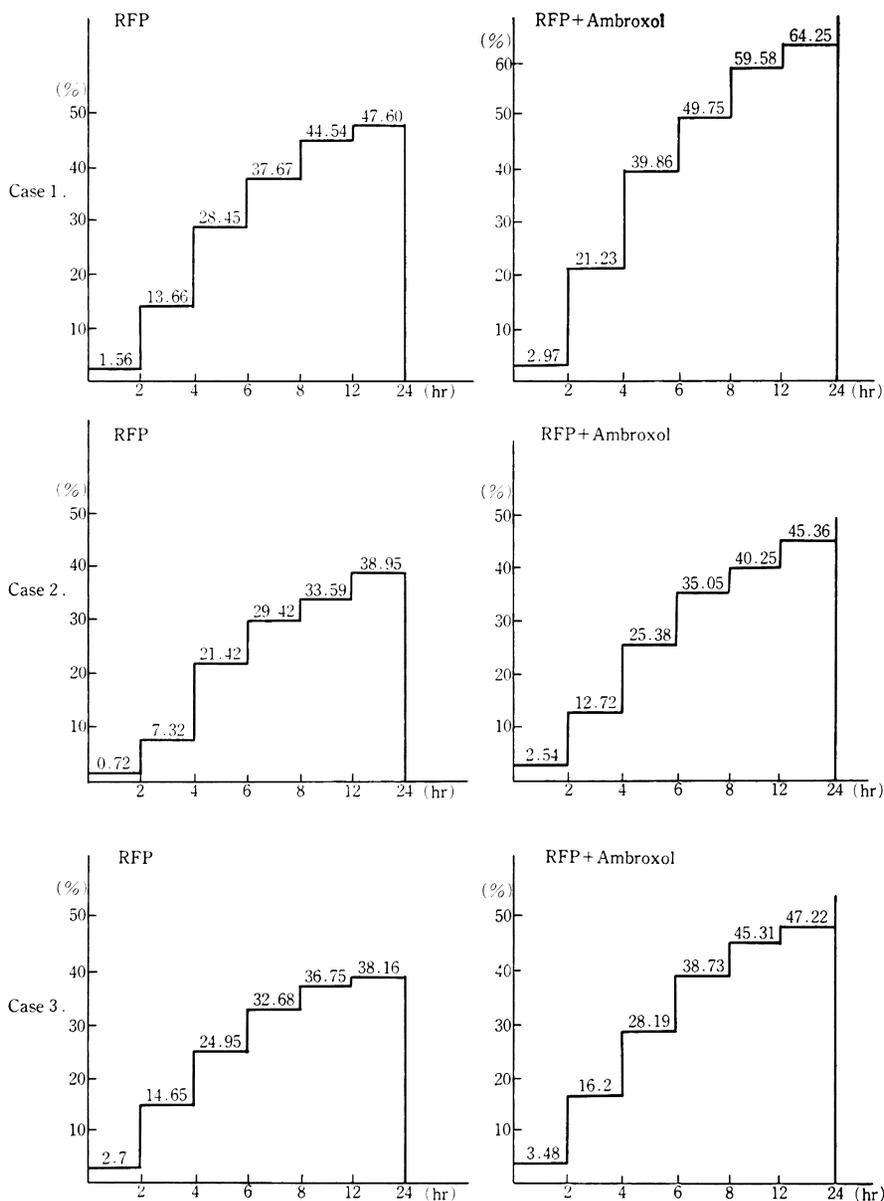
濃度測定はいずれも薄層カップ法による生物学的測定で行ない、検定菌には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた。濃度測定用培地は Triptosoy Agar (BBL) を使用した。

4. RFP と Ambroxol 併用時の血清、喀痰、尿中

RFP 濃度測定法 (臨床例)

1日の喀痰量 10 ml 以上を喀出する陳旧性肺結核患者 3名に RFP 450 mg 単独および Ambroxol 15 mg との併用投与を行ない、採血は投与 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後に、喀痰は喀出するごとにすべて、採尿は投与 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後に採取し、冷凍保存した。各検体の

Fig. 6 Urinary recovery rate of RFP administered 450 mg orally in humans



RFP 濃度の測定はいずれも 薄層カップ法による生物学的測定で実施し、検定菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633, 培地は Triptosey Agar (BBL) を使用した。なお、喀痰はこれと等容積の N-acetyl cysteine リン酸緩衝液と混合し、常温で充分ホモジナイズした後 RFP 濃度を測定した。

5. RFP と Ambroxol 併用時の喀痰中免疫グロブリン (IgG, secretory IgA), Lysozyme の測定法 (臨床例)

1日の喀痰量 10 ml 以上を喀出する陳旧性肺結核患者 3名に RFP 450 mg 単独および Ambroxol 15 mg との併用投与を行ない、喀痰を経時的に採痰した。喀痰は N-acetyl cysteine で溶解後高速遠心し、その上清を検

体とし、免疫グロブリン (IgG, secretory IgA) は LIA 法で、Lysozyme は菌懸濁法を用いて測定した。

II. 成 績

1. RFP

RFP 50 mg/kg 単独および Ambroxol 1 mg/kg, Carbocysteine 25 mg/kg, Serratiopeptidase 1 mg/kg との混合物をマウスに経口投与した場合の血清, 肺, 肝, 腎内 RFP 濃度の経時変化を Fig. 1 に示した。RFP 単独に比べ、去痰薬併用例の血中および組織内濃度は増加した。特に Ambroxol 併用時の血中濃度はピーク値で 136%, 肺内濃度はピーク値で 137% と 2 倍以上の増加を示した。肝および腎内濃度でもピーク値上昇を示し腎ではピークに達する時間が短縮した。

2. ABPC

ABPC 30 mg/kg 単独および Ambroxol 1 mg/kg, Carbocysteine 25 mg/kg, Serratiopeptidase 1 mg/kg との混合物をマウスに経口投与した場合の血清, 肺, 肝, 腎内 ABPC 濃度の経時変化を Fig. 2 に示した。ABPC 単独に比べ、Ambroxol 併用投与時にピークに達する時間が短縮した。また血中濃度はピーク値で 46%, 肺内濃度はピーク値で 35% 増加を示した。他の去痰薬の併用投与は ABPC 単独に比べ、ほとんど変化がみられなかった。

3. CEX

CEX 30 mg/kg 単独および Ambroxol 1 mg/kg, Carbocysteine 25 mg/kg, Serratiopeptidase 1 mg/kg との混合物をマウスに経口投与した場合の血清, 肺, 肝, 腎内 CEX 濃度の経時変化を Fig. 3 に示した。CEX 単独に比べ、Ambroxol 併用投与時および Carbocysteine 投与時にピークに達する時間が短縮した。Ambroxol

併用投与時の血中および組織内濃度が CEX 単独および他の去痰薬併用時に比べ最も高く、血中濃度はピーク値で 59%, 肺内濃度はピーク値で 8%, CEX 単独よりも増加した。

4. ヒト投与時の血中, 喀痰中, 尿中 RFP 濃度

陳旧性肺結核患者 3 名に RFP 450 mg 単独および Ambroxol 15 mg 併用投与を行ない、経時的に血清, 喀痰, 尿中 RFP 濃度を調べた結果を以下に示した。

(1) 血清

RFP 単独および Ambroxol 併用投与した場合の血清

Fig. 7 Composition of RFP concentration in sputa before and after administration of ambroxol

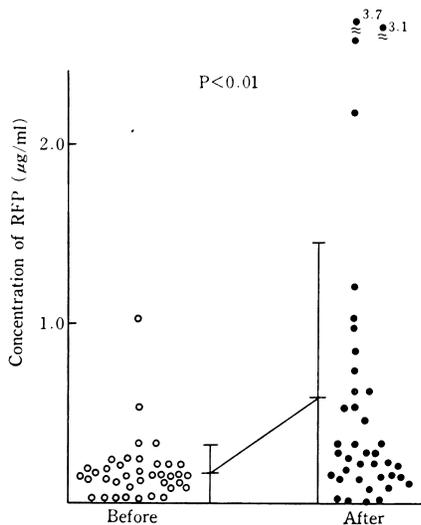


Fig. 8 Composition of sputum volume and antibacterial agents in sputa before and after administration of ambroxol (3 cases)

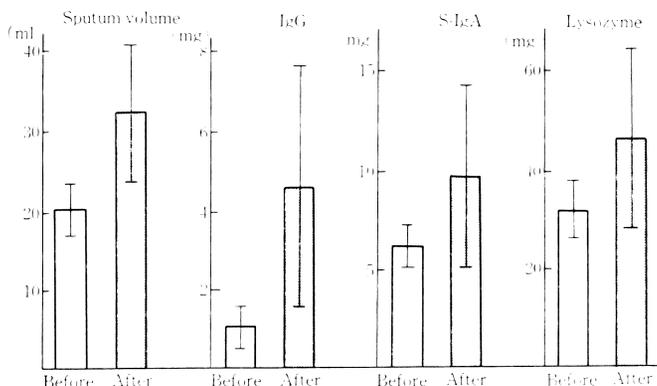
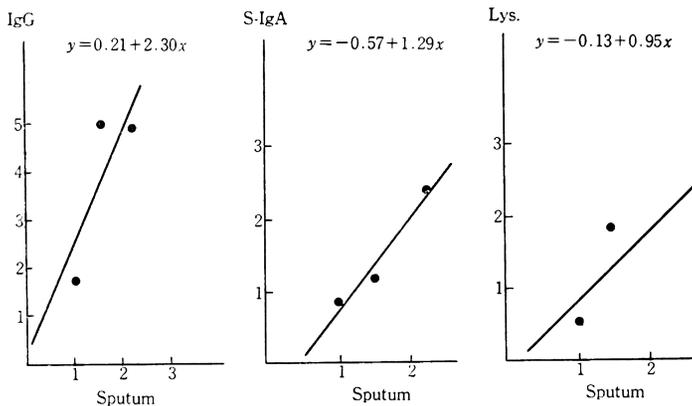


Fig. 9 Correlation between increasing rate of sputum and antibacterial agents in sputa (3 cases)



RFP 濃度の経時的变化を Fig. 4 に示した。RFP 単独に比べ、Ambroxol 併用投与の方が3例とも投与後の経過時間を通じて若干増加した。

(2) 喀痰

RFP 単独および Ambroxol 併用投与した場合の喀痰量と喀痰中 RFP 濃度の経時变化を Table 1, 2, 3, Fig. 5 に示した。RFP 単独に比べ、Ambroxol 併用例の喀痰中 RFP 濃度はいずれも増加し、24 時間累積値で 3.8～6.8 倍を示した。Case 1, Case 3 の場合には喀痰量が増加したが、Case 2 の場合は RFP 単独と比べ、喀痰量に変化がないにもかかわらず喀痰中 RFP 濃度は 24 時間累積値で 6.8 倍を示した。

(3) 尿

RFP 単独および Ambroxol 併用投与した場合の尿中の RFP 排泄率の経時变化を Fig. 6 に示した。RFP 単独に比べ、Ambroxol 併用例は3例とも排泄率が上昇した。

5. 喀痰中 IgG, secretory IgA, Lysozyme

Ambroxol による喀痰中 RFP 濃度の増加作用の作用機序を解明するため、陳旧性肺結核患者3名に RFP 450 mg 単独、Ambroxol 15 mg 併用投与を行ない、喀痰中 RFP 濃度、IgG, secretory IgA, Lysozyme 量を測定した結果を以下に示した。

(1) RFP

RFP 単独に比べ、Ambroxol 併用投与した場合の喀痰中 RFP 濃度は Fig. 7 のように、有意の増加を示した。

(2) IgG, secretory IgA, Lysozyme

RFP 単独および Ambroxol 併用投与した場合の喀痰量と喀痰中 IgG, secretory IgA, Lysozyme 量を Fig.

8 に示した。Ambroxol 併用投与例の喀痰中 IgG 量は 2～5 倍の増加を示し、secretory IgA および Lysozyme 量も喀痰量増加に伴い軽度の増加を示した。また、喀痰量と IgG, secretory IgA, Lysozyme 量の相関関係を Fig. 9 に示した。Ambroxol 併用投与後の喀痰中 IgG の増加率は RFP 濃度の増加率と明らかな相関関係がみられた。

III. 考 察

呼吸器感染症に対する化学療法において去痰薬の併用はほとんど常時行なわれているが抗生物質と消炎酵素剤の併用効果に関する報告に比べ、抗生物質と去痰薬の併用に関する詳細な検討は少ない^{7,8,9)}。去痰薬を呼吸器感染症に投与する際、その本来の作用である喀痰の流動性を高め気道ドレナージ効果を促進し臨床症状の改善に寄与することが第一の目的とされているが、それとともに抗生物質の組織内濃度を高め化学療法効果をも促進するとの想定のもとに去痰薬併用投与時の喀痰内抗生物質濃度を測定し、濃度上昇を認めたとの報告があるが^{1-6,10)}。OTC 単独と Bromhexine 併用投与の際の喀痰中濃度測定において慢性気管支炎急性増悪例を対象とした Bönert¹⁾の報告で約2倍、肺膿瘍を中心とした Bacher²⁾の検討では3～4倍上昇が認められている。今回のわれわれの検討は1回投与のみで喀痰中濃度も24時間累積値についてであったが、3例の陳旧性肺結核症を対象とした RFP と Ambroxol 併用投与時の喀痰中 RFP 濃度において3.8～6.8倍もの上昇を認めた。連用投与時における検討も今後必要と考えられるが、既に松本⁴⁾は気管支拡張症を対象とした ABPC と Bromhexine 併用投与に際し2週間の長期観察を行ない、その喀痰中濃度において ABPC 単独投与時 0.04～0.06 μg/ml であったもの

が、去痰剤併用投与後約2倍に上昇が認められ併用投与6日目より臨床症状の明らかな改善を認めたと報告している。

われわれは抗生物質と去痰剤の併用投与に際し併用効果出現の作用機序にまで更に検討を加えるべく、まずマウスを用いた動物実験でPC系、CEP系各1剤とRFP¹¹⁾を加えた3剤の抗生物質各単独とAmbroxol, Carbocysteine, Serratiopeptidaseの3種去痰剤併用投与時の各抗生物質濃度に従来の報告とほぼ同様の併用効果を認め、そのなかでも特に併用効果の顕著であったRFPとAmbroxolの併用投与時の喀痰中濃度における併用効果を中心に臨床的検討を加えた。その結果、わずか3例についてはあるが、いずれの症例でも3倍以上の上昇を認めた。動物実験同様Ambroxolが1回投与のみであったために、去痰薬本来の作用たる気道分泌物増加作用を充分発揮しえなかったCase2においても、喀痰中濃度は24時間累積で6.8倍も増加した事実は去痰薬(Ambroxol)による単純な1日喀痰量増加による喀痰中抗生物質(RFP)総量の増加でなく、去痰薬による抗生物質の能動的移行促進作用の存在を推察させた。

その作用機序を解明すべく、同一臨床例で経時的に得られた喀痰中IgG, secretory IgA, Lysozyme濃度を測定した結果、それらの去痰薬(Ambroxol)併用投与後の増加率はIgGにおいてRFPの増加率と有意の相関関係を示し、IgGが血中からの能動的移行性を有していることより去痰薬(Ambroxol)の抗生物質喀痰中移行増加作用の作用機序はIgGの気道への移行と同一の動態と推察され、secretory IgAやLysozymeのごとき分泌隙からの移行ではなく血中からの能動的移行と推察された。この推論はCase2で認めたような去痰薬投与にても1日喀痰量の増加はほとんど認められないにもかかわらず喀痰中への抗生物質(RFP)の移行性が去痰薬投与後有意に亢進した事実と矛盾せず、上記作用機序の推察をむしろ強く支持するものといえる。

PC系およびCEP系抗生物質に比較し、RFPにおいてより顕著に併用効果が認められたことに対する解析は未だ充分に行ない得ていないが、一つの仮説としてその分子量に注目すれば分子量の高い抗生物質において比較的低分子量の抗生物質より併用効果が高かったことは

単なる去痰薬による気道分泌物増加に付随した抗生物質の喀痰への移行でなく、その存在が想定されているblood-bronchus barrierと仮称される部位への去痰薬の直接的作用に伴い、抗生物質の移行率の上昇をきたしている可能性が推察される。

稿を終えるにあたり、御指導および御校閲を賜った長崎大学熱帯医学研究所内科 松本慶蔵教授、および本研究に多大の御協力を頂いた教室の山本真志、吉田俊昭、渡辺貴和雄、田中宏史、土橋賢治の各氏に甚大な感謝の意を表します。

文 献

- 1) BÜRGI, H.: Erste Klinisch-experimentelle Erfahrungen mit dem Mucolyticum Bisolvon. Schweiz. Med. Wschr. 95: 274~278, 1965
- 2) BACH, H., et al.: The Effects of Bromhexine on Oxytetracycline Penetration into Sputum. South Am. Med. Jou. 46: 1512~1514, 1972
- 3) 羽田 同, 他: 抗生剤単独並びにビスルボン併用時の喀痰内抗生剤濃度に関する研究。薬物療法 8: 2079~2084, 1975
- 4) 松本慶蔵: 呼吸器感染症。内科29(2): 205~214, 1972
- 5) WIEMEYER, J. C. M.: Influence of Ambroxol on the Bronchopulmonary Level of Antibiotics. Arzneimittel-Forschung 31(1): 6, 974~976, 1981
- 6) 松前昭廣, 他: 気道粘液溶解剤 NA 872 (Ambroxol hydrochloride) 投与時における抗生物質の血中・肺中変化について。Chemotherapy 31(2): 202~206, 1983
- 7) 西本幸男, 他: ビソルボン(Bisolvon)の肺結核患者に対する臨床効果について。診断と治療 54: 1746~1752, 1966
- 8) 副島林造, 他: Rifampicinの基礎的臨床的研究。診療 23(臨6): 1076~1083, 1970
- 9) 長岡 滋, 他: Ambroxol (NA 872)の薬理作用についての研究。薬理と治療 9(5): 1845~1854, 1981
- 10) 深谷一太, 他: 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かんする研究。Chemotherapy 18: 252~258, 1970
- 11) FURESZ, S., et al.: Rifampicin: A new Rifampicin. Arzneimittel-Forschung 17: 534~537, 1967

PRECLINICAL AND CLINICAL INVESTIGATION ABOUT
COMBINATION EFFECTS OF EXPECTORANTS IN
CHEMOTHERAPY OF INFECTIOUS
RESPIRATORY DISEASES

MAKOTO IMAOKA

The Department of Internal Medicine, Shimane Prefectural Center Hospital
(The Department of Internal Medicine, Institute for Tropical
Medicine, Nagasaki University)

After oral administration of rifampicin(RFP), ampicillin(ABPC) or cephalexin(CEX) alone to mice, on the one hand, and after treatment of animals with combination of these antibiotics plus expectorants, ambroxol, carbocysteine and serratiopeptidase, on the other hand, the blood concentrations of these antibiotics were determined in serum, lung, liver and kidney. As a result, an evident increase in peak level(C_{max}) was noted in a part of or all of these tissues after combination treatment with expectorant, as has been reported. Especially when ambroxol was used, the peak level increased significantly. After combination of RFP plus ambroxol, the antibiotic concentrations increase remarkably in serum and lung, the peak level increasing by 46~137%.

In comparison between administration of RFP alone and combination in serum and sputum and the urinary recovery rate in human, it was found that these parameters increased more after administration of RFP in combination with ambroxol. Especially, 24-hr cumulative antibiotic concentration in sputum increased up to 3~4 times. In order to study the mechanism of this elevation, the concentrations of IgG, secretory IgA and lysozyme were measured in 24-hr sputum. As a result, a clear relationship was found between % increase in IgG concentration and % increase in RFP concentration in sputum. Since secretory IgA and lysozyme are secreted from secretory glands of the bronchi while IgG is released from blood, the increase in RFP concentration in sputum due to ambroxol was regarded as a result of passive migration of RFP from blood into sputum. IgG has an opsonin effect and increases the migration ability of neutrophil, and the combination of ambroxol, which increases IgG concentration in sputum, in chemotherapy can be considered to be significant at least from the viewpoint that the defensive ability of airway against local infection will increase.