

## Cefmenoxime の気管支肺胞系への移行に関する検討

宮井 正博・坪田 輝彦・浅野 健夫

岡山市立市民病院内科\*

(昭和63年4月20日受付)

抗生物質の気管支肺胞系への移行を検討する目的で気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を行なった。Cefmenoxime (CMX) 1g 静注1時間後、生理食塩水 200 ml で BAL を行なった。CMX 濃度は血清で  $41.5 \pm 16.10 \mu\text{g/ml}$ 、BAL 液 (BAL fluid : BALF) で  $0.289 \pm 0.271 \mu\text{g/ml}$  であった。BALF 中の CMX 濃度は慢性炎症群および肺線維症・間質性肺炎群に比較して肺癌群において高値をとる傾向が認められた。血清および BALF の両方で CMX/アルブミン比が検討できた 12 例中 8 例において血清よりも BALF の方が高値をとり、CMX は気管支肺胞系への移行が良いものと考えられた。

**Key words :** Cefmenoxime, 気管支肺胞洗浄, 臓器移行

感染症の化学療法原則は、起炎菌を同定し抗菌スペクトラムを有する抗生剤を選択するとともに、感染臓器への移行の良い薬剤を使用することである。1982年、いわゆる第3世代セフェム系抗生物質が市販され、重症感染症の治療成績は大きく改善した。しかし第3世代セフェム系抗生物質の気管支肺胞系への移行動態は充分検討されているとはいえない。今回我々は、第3世代抗生物質の気管支肺胞系への移行動態を検討する目的で、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を行ない、cefmenoxime (CMX) の BAL 液 (BAL fluid : BALF) および血清中の濃度を測定したので若干の考察を加えて報告する。

## I. 対象

各種呼吸器疾患を有する患者 18 例で、呼吸器感染症を合併している症例では、感染がほぼ治癒している時期に行なった。Table 1 に示すごとく、基礎疾患は治癒期の肺炎 5 例、肺癌 4 例、慢性炎症 3 例、肺線維症・間質性肺炎 3 例、び慢性汎細気管支炎 2 例、塵肺 1 例であった。年齢は 26 歳から 86 歳まで、中央値は 61 歳、性別は男性 14 例、女性 4 例であった。

## II. 方法

CMX 1g を 20% ブドウ糖 20 ml または生理食塩水 20 ml に溶解し、静脈内投与し、CMX 静注後約 60 分で BAL を行なった。BAL は検査前 30 分前に前処置として硫酸アトロピン 0.5 mg、ペンタゾシン 15 mg、ヒドロキシジン-バモエート 25 mg を筋注し、2% キシロカインで噴霧麻酔を行なった後、CMX 静注後 60 分

後で行なった。気管支ファイバー (オリンパス BF-10) を中葉または舌区の区域枝または亜区域枝にウェッジし、滅菌生理食塩水を 1 回 100 ml 注入し吸引器で回収した。BAL は 2 回行ない、BAL 実施中採血した。BALF は遠沈して上清を分離し、血液は血清を遠沈分離してそれぞれ CMX 濃度、総蛋白・蛋白分画を測定した。

CMX 濃度の測定は、三菱油化メディカルサイエンス (株) に依頼し、血清は *Escherichia coli* NIHJ JC-2 を、BALF は *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とした bioassay (薄層カップ法) で測定した。

## III. 結果

Table 1 に対象症例の年齢、性別、診断、洗浄部位、回収量、BALF ならびに血清中の CMX 濃度、総蛋白、アルブミン比率を一覧表にした。さらに Table 2 に回収量、BALF 中 CMX 濃度、血清中 CMX 濃度、BAL 回収 CMX 量をまとめた。回収量は 21 ml から 90 ml で平均値±標準偏差は  $60.94 \pm 24.20 \text{ ml}$ 、BALF 中 CMX 濃度は 0.035 から  $0.962 \mu\text{g/ml}$  で平均値±標準偏差は  $0.289 \pm 0.271 \mu\text{g/ml}$ 、血清中 CMX 濃度は 13.5 から  $65.2 \mu\text{g/ml}$  で平均値±標準偏差は  $41.5 \pm 16.10 \mu\text{g/ml}$  であった。以上の結果より回収 CMX 量は 2.45 から  $65.41 \mu\text{g}$ 、平均値±標準偏差は  $16.33 \pm 17.769 \mu\text{g}$  と計算された。

Table 3 に疾患群別に BALF ならびに血清中の CMX 濃度をまとめた。肺癌群で BALF 中 CMX 濃度が高い傾向を認め、BALF 中 CMX 濃度に関しては肺癌群と

Table 1. Age, sex and diagnosis of patients, recovery volume, origin of BALF and CMX concentration, total protein and albumin in BALF and serum

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Origin of BALF	Recovery (ml)	Concentration* of CMX		Total protein (albumin)**	
						BALF	serum	BALF	serum
1	43	M	pneumonia	Rt. B <sub>5</sub>	70	0.035	—	0.01 (53%)	7.0 (53%)
2	26	M	pneumonia	Rt. B <sub>5</sub>	40	0.085	—	0.01 (51%)	7.1 (57%)
3	53	F	diffuse panbronchiolitis	Rt. B <sub>5</sub>	90	0.127	—	0.02 (63%)	6.7 (70%)
4	53	M	chronic inflammation	Rt. B <sub>5</sub>	80	0.038	—	0.014 (49%)	7.2 (60%)
5	57	M	pneumoconiosis	Lt. B <sub>4+5</sub>	88	0.0346	52.2	0.036 (59%)	6.5 (60%)
6	52	F	diffuse panbronchiolitis	Rt. B <sub>4+5</sub>	30	0.292	34.3	0.02 (59%)	6.6 (63%)
7	78	M	lung cancer	Lt. B <sub>4+5</sub>	40	0.962	54.8	0.2 (21%)	8.1 (43%)
8	47	F	interstitial pneumonia	Lt. B <sub>4+5</sub>	40	0.398	26.9	0.039 (52%)	6.1 (55%)
9	71	M	pneumonia	Rt. B <sub>4</sub>	40	0.764	57.2	0.05 (64%)	6.0 (59%)
10	60	M	chronic inflammation	Rt. B <sub>4+5</sub>	85	0.039	13.5	0.024 (58%)	7.2 (62%)
11	70	M	pulmonary fibrosis	Rt. B <sub>5</sub>	85	0.514	53.5	0.06 (45%)	6.7 (59%)
12	59	M	pneumonia	Rt. B <sub>4+5</sub>	90	—	28.9	0.06 (42%)	7.0 (68%)
13	79	F	chronic bronchitis	Rt. B <sub>5</sub>	60	0.227	57.6	0.022 (64%)	7.4 (66%)
14	64	M	pneumonia	Rt. B <sub>5</sub>	85	0.040	49.6	0.03 (61%)	6.8 (58%)
15	62	M	lung cancer	Lt. B <sub>6</sub>	21	0.177	31.7	0.049 (53%)	8.4 (62%)
16	74	M	interstitial pneumonia	Lt. B <sub>5</sub>	55	0.190	65.2	0.035 (54%)	7.0 (60%)
17	66	M	lung cancer	Rt. B <sub>5</sub>	40	—	19.7	0.025 (53%)	6.7 (58%)
18	86	M	lung cancer	Rt. B <sub>5</sub>	30	0.382	36.9	0.05 (38%)	6.2 (43%)

\* Concentration of CMX :  $\mu\text{g/ml}$ , \*\* Total protein (albumin) :  $\text{g/dl}$  (%)

Table 2. Recovery volume of lavage fluid, CMX concentration in BALF and serum and amount of CMX in lavage fluid

	Range	Mean $\pm$ SD (unit)
Recovery volume of lavage fluid	21-90	60.94 $\pm$ 24.20 (ml)
CMX concentration in BALF	0.035-0.962	0.289 $\pm$ 0.271 ( $\mu\text{g/ml}$ )
CMX concentration in serum	13.5-65.2	41.57 $\pm$ 16.10 ( $\mu\text{g/ml}$ )
Amount of CMX in lavage fluid	2.45-65.41	16.33 $\pm$ 17.769 ( $\mu\text{g}$ )

SD : standard deviation

Table 3. CMX concentration in BALF and in serum

	CMX concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) in	
	BALF	serum
Pneumonia	0.231 $\pm$ 0.356 (n = 4)	45.23 $\pm$ 14.65 (n = 3)
Lung cancer	0.507 $\pm$ 0.407 (n = 3)	35.78 $\pm$ 14.59 (n = 4)
Chronic inflammation /DPB	0.145 $\pm$ 0.113 (n = 5)	35.10 $\pm$ 22.06 (n = 3)
IP/pulmonary fibrosis	0.369 $\pm$ 0.162 (n = 3)	48.53 $\pm$ 19.63 (n = 3)
Pneumoconiosis	0.346 (n = 1)	52.2 (n = 1)
Total	0.289 $\pm$ 0.271 (n=16)	41.57 $\pm$ 16.10 (n=14)

DPB : diffuse panbronchiolitis, IP : interstitial pneumonia  
n : number of patients

Table 4. CMX/albumin ratio in BALF and serum ( $\times 10^{-3}$ )

Case no.	BALF		Serum
5	0.16	<	1.33
6	2.45	>	0.82
7	2.35	>	1.59
8	1.96	>	0.80
9	2.39	>	1.61
10	0.28	<	0.30
11	1.90	>	1.36
13	1.61	>	1.18
14	0.22	<	1.25
15	0.68	>	0.60
16	1.03	<	1.56
18	1.99	>	1.37

BALF&gt;serum: 8 cases

BALF&lt;serum: 4 cases

慢性炎症群、肺癌群と肺線維症・間質性肺炎群の間で  $p$  値が  $0.05 < p < 0.1$  であり、有意差を認めなかったものの、肺癌群の BALF で高値をとる傾向がうかがわれた。

CMX 濃度のアルブミンに対する比を Table 4 にまとめた。CMX/アルブミン比は BALF で  $0.16 \times 10^{-3}$  から  $2.48 \times 10^{-3}$ 、血清で  $0.30 \times 10^{-3}$  から  $1.62 \times 10^{-3}$  と血清に比較して BALF の方が高値をとる傾向があり、BALF と血清で同時に CMX 濃度が比較できた 12 例中 8 例において BALF の方が高値であった。

#### IV. 考 察

感染症の化学療法の基本は起炎菌を同定し、起炎菌に対し抗菌スペクトルを有する抗生物質を使用すると同時に感染臓器に移行の良い抗生物質を選択することだと考えられる。抗生物質の気管支肺胞系への移行に関しては、従来より喀痰中の抗生物質濃度を測定することが一般的であり、抗生物質の喀痰内濃度の検討は抗生物質の呼吸器系への移行性の一つの指標として必須と考えられている<sup>1-4)</sup>。一般的に  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の喀痰移行率はペニシリン系、セフェム系ともに 1~10% とされている<sup>5)</sup>。しかし喀痰には分泌物、炎症性産物が含まれ、しかも喀痰排出困難な症例では測定できず、喀痰の濃縮の程度により修飾を受けるなどの欠点を持ち、抗生物質の気管支肺胞系への移行モデルとしては不適当な点がいくつか認められる。BAL は近年呼吸器疾患における新しい検査手技として注目されており、BALF の細胞成分、液成分について種々の検討がなされ、次々と新しい知見が得られており、BAL は呼吸器病学における必須の検査としての地位を確立したといえよう<sup>6,7)</sup>。

BALF を用いて抗生物質の気管支肺胞系への移行を検討する報告は、西山らの sulfamethoxazole-trimetho-

prim 合剤の検討に始まり<sup>8)</sup>、後藤らの piperacillin (PIPC) の検討<sup>9)</sup>、加藤らの cefotiam (CTM), sulbenicillin (SBPC) の検討<sup>10)</sup>、田沢らの fosfomycin の検討<sup>11)</sup>などいくつかの報告がある。BAL による検討に関しても、陰圧をかけて回収することにより、血液の混入が避けられないことや気管支壁や肺胞壁の血管の透過性が亢進し抗生物質が BALF 中に流入する可能性があること、さらには粘膜表面麻酔として使用されるキシロカインの影響が除去できないなどの問題もある。陰圧をかけることにより気管支壁や肺胞壁から BALF 中に具体的にどの程度抗生物質が流入するかについてはいまだ定説がなく、今後の検討が必要である。しかし分泌液が喀痰として排出されるまでの時間的ずれや喀痰の排出能力に影響されないため、現時点では各種薬剤の気管支肺胞系への移行に関する検討モデルとしては最適であると考えられる。

今回の検討では回収量が  $60.94 \pm 24.20$  ml とやや悪い傾向があった。このことの一因として、基礎疾患として慢性閉塞性肺疾患など各種の呼吸器疾患を有していたことが考えられる。今回の検討では CMX 1g 静注後 1 時間の血中濃度は  $41.5 \pm 16.10$   $\mu\text{g/ml}$  と従来の報告と比較して妥当な値であったが<sup>12)</sup>、BALF 中 CMX 濃度は  $0.289 \pm 0.271$   $\mu\text{g/ml}$  と非常に高い値を示した。加藤らは CTM, SBPC についてそれぞれ 2g 静注後、生理食塩水 150 ml で BAL を行ない BALF 中濃度が CTM で最高  $0.252$   $\mu\text{g/ml}$ 、SBPC で計算上平均  $0.207$   $\mu\text{g/ml}$  と報告している。今回の検討では、静注した CMX の投与量が 1g と加藤らの報告の半量であったにもかかわらず、CTM, SBPC の BALF 中濃度を凌ぐ結果を得た。最近発表された小林らの報告<sup>13)</sup>でも同様の傾向が得られており、同一条件で検討されていないため厳密な意味での比較は困難だが、CMX は CTM, SBPC よりも高濃度の移行を示すものといえよう。一般的にセフェム系抗生物質に比較してペニシリン系抗生物質の方が呼吸器系への移行が良好であることが知られている。PIPC に関する検討では、PIPC 2g 静注後の BALF 濃度が平均  $0.61 \pm 0.29$   $\mu\text{g/ml}$  であったと報告されている<sup>9)</sup>。PIPC の投与量が 2g と CMX の投与量の倍であったことを考えると CMX の成績はこれに迫るものといえよう。

疾患群別に CMX の移行を検討すると、Table 3 のように肺癌群で BALF 中に高濃度の移行を認める傾向があった。有意差検定では肺癌群と慢性炎症群および肺癌群と間質性肺炎・線維症群の間で  $p$  値が  $0.05 < p < 0.1$  となり、肺癌群の BALF 中濃度が高値をとる傾向にあったが有意差はでなかった。従来より炎症部位では血管の透過性が亢進するため、高濃度に薬剤が移行するとい

われており、炎症の改善や起炎菌消失とともに喀痰中抗生剤濃度が低下することが知られている<sup>14-16</sup>。今回の検討では、炎症所見の改善した症例を対象としたため、炎症と抗生剤の BALF 中移行に関し検討することができなかった。我々は CMX に引き続いてアミノ配糖体系抗生物質 astromicin (ASTM) の気管支肺胞系への移行を検討している<sup>17</sup>。ASTM に関しては、炎症と抗生剤の BALF 中移行について検討することができたのであらためて報告したい。

今回の検討でも、治療期ではあるが肺炎群で BALF 中濃度が高値を示すのではないかと予想していたが、予想に反する結果となった。肺癌群では BAL を行なった部位は原発巣の反対側であったため、腫瘍による閉塞性肺炎の可能性は少ないものと考えられた。悪性腫瘍症例では、一般的に血管の透過性が亢進している可能性も示唆されて興味深い。

BAL では気管支ファイバーをウェッジする部位や洗浄量などにより希釈の程度はさまざまに変化する。そのため目的とする成分の BALF 中濃度を比較する時には BALF 中のアルブミン濃度との比を求めることが一般的に行なわれている。Table 4 に BALF、血清の両方について CMX 濃度とアルブミンの比を求めた。BALF と血清で同時に比較が可能であった 12 例中 8 例において血清より BALF における方が高値で、この点からも CMX は気管支肺胞系への移行が良好であると結論できる。

### V. ま と め

18 例の各種呼吸器疾患を有する症例において BAL を行ない、第 3 世代セフェム系抗生物質 CMX の気管支肺胞系への移行を検討した。CMX 静注 1 時間後の濃度は血清で  $41.57 \pm 16.10 \mu\text{g/ml}$ 、BALF で  $0.289 \pm 0.271 \mu\text{g/ml}$  であり、従来、検討されている薬剤に比較して BALF で高値を示した。また CMX とアルブミンの比を比較しても血清に比べて BALF で高値をとり、CMX は気管支肺胞系への移行が良好であり、呼吸器感染症において優れた臨床効果が期待される。

なお本論文の要旨は第 25 回日本胸部疾患学会総会(東京)において発表した。

### 文 献

- 1) STEWART S M, FISHER M, YOUNG J E, LUTZ W : Ampicillin levels in sputum, serum, and saliva. *Thorax* 25 : 304~311, 1970
- 2) HALPRIN M, MCMAHON S M : Cephalixin concentrations in sputum during acute respiratory infections. *Antimicrob Agents Chemother* 3 : 703~707, 1973
- 3) LAMBERT H P : Clinical significance of tissue penetration of antibiotics in the respiratory tract. *Scand J Infect Dis (Suppl.)* 14 : 262~266, 1978
- 4) SMITH B R, LEFROCK J L : Bronchial tree penetration of antibiotics. *Chest* 83 : 904~908, 1983
- 5) 那須 勝, 後藤 純 : 臓器内濃度および分泌物濃度の測定とその意義: 喀痰と分泌物。化学療法領域, 3 : 825~830, 1987.
- 6) REYNOLDS H Y, FULMER J D, KAZMIEROWSKI J A, ROBERTS W C, FRANK M M, CRYSTAL R G : Analysis of cellular and protein content of broncho-alveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* 59 : 165~175, 1977
- 7) 安岡 功, 坂本 崇, 多串文隆, 土居裕幸, 福嶋和文, 中山耕二, 河野知弘, 島田久夫, 螺良英郎 : 気管支肺胞洗浄液と気管支液に含まれる成分の比較分析。日胸誌 21 : 340~348, 1983
- 8) 西山秀樹, 山本孝吉, 前川暢夫, 笹田昌孝, 須藤方正 : Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤の慢性呼吸器疾患感染症に対する臨床効果と作用機序の検討。臨床と研究 60 : 3250~3256, 1983
- 9) 後藤 純, 田代隆良, 後藤陽一郎, 那須 勝 : 気管支肺胞洗浄による抗生物質の肺内移行に関する研究。Chemotherapy 32 : 692~697, 1984
- 10) 加藤政仁, 服部素子, 都築端夫, 加藤錠一, 林嘉光, 吉友和夫, 多代友紀, 南条邦夫, 宇佐見郁治, 黒木秀明, 岸本明比古, 早川富博, 鈴木幹三, 山本敏幸, 武内俊彦 : 正常気道における抗生剤の気管支肺胞内移行について一気管支肺胞洗浄法による cefotiam と sulbenicillin の比較一日胸誌 23 : 888~894, 1985
- 11) 田沢公樹, 中島宏昭, 笠原慶太, 周東千鶴, 高橋昭三 : 抗生物質の気管支肺胞系への移行と気管支基底膜のフィブリン沈着との関係。日胸誌 24 : 1247~1252, 1986
- 12) 斎藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村裕樹, 小田柿栄之輔, 篠原正英, 佐藤 清, 富沢磨須美, 中山一郎, 木下与四男, 氏家 昭, 熊野博之, 宮田敏夫, 松井克彦, 丹呉幹彦 : Cefmenoxime (SCE-1365) に関する研究。Chemotherapy 29 : 269~284, 1981
- 13) 小林幹夫, 藤野博巳, 中元隆明, 徳田良一, 吉村正治 : Cephem 系抗生物質 cefmenoxime の気管支肺胞洗浄液中への移行に関する臨床的検討一 Serrapeptase との併用効果について一。新薬と臨床 36 : 267~273, 1987
- 14) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山敏一, 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知見及び喀痰中抗生物質の動態知見。日本胸部臨床 30 : 17~25, 1971
- 15) 深谷一太, 早川道夫, 北村 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: 252~258, 1970
- 16) MARKS M I, PRENTICE R, SWARSON R, COTTON E K, EICKHOFF T C: Carbenicillin and gentamicin: Pharmacologic studies in patients with cystic fibrosis and pseudomonas pulmonary infections. J Pediatr 79: 822~828, 1971
- 17) 宮井正博, 坪田輝彦, 浅野健夫: アミノ配糖体系抗生物質 astromicin (ASTM) の気管支肺胞系への移行に関する検討: 第36回日本化学療法学会総会口演 (1988)

## BRONCHOALVEOLAR TRANSFER OF CEFMENOXIME

MASAHIRO MIYAI, TERUHIKO TSUBOTA and KENWO ASANO

Department of Medicine, Okayama City Hospital,  
6-10, Amase, Okayama 700, Japan

Our major objective in this study was to clarify the transfer of antibiotics into the bronchoalveolar lumen. Bronchoalveolar lavage (BAL) was performed in 18 patients with various respiratory diseases: 5 with pneumonia (cured phase), 4 with lung cancer, 3 with chronic inflammation, 3 with interstitial pneumonia or pulmonary fibrosis, 2 with diffuse panbronchiolitis and one with pneumoconiosis. BAL was performed 60 min after i.v. injection of 1g of CMX. CMX concentration, total protein and albumin were measured in serum and in BAL fluid (BALF). CMX concentration was tested by bioassay. The following conclusions were obtained.

- 1) CMX concentrations ranged from 0.035-0.962  $\mu\text{g/ml}$  in BALF and from 13.5-65.2  $\mu\text{g/ml}$  in serum.
- 2) Mean value and standard deviation of CMX concentration were  $0.289 \pm 0.271 \mu\text{g/ml}$  in BALF and  $41.5 \pm 16.10 \mu\text{g/ml}$  in serum.
- 3) CMX/albumin ratio showed a higher value in BALF than in serum.
- 4) CMX concentration in BALF was higher than those of cefotiam and sulbenicillin.