

## Astromicin の気管支肺胞系移行に関する検討

宮井 正博・坪田 輝彦・浅野 健夫

岡山市立市民病院内科\*

(平成元年3月18日受付)

気管支肺胞洗浄法を用いてアミノ配糖体系抗生物質 astromicin (ASTM) の気管支肺胞系移行を検討した。ASTM 200 mg 筋注1時間後、生理食塩水 100 ml で気管支肺胞洗浄を行なった。対象症例 16 例の ASTM 濃度は血清で  $8.96 \pm 2.49 \mu\text{g/ml}$ 、気管支肺胞洗浄液で  $0.10 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$  であった。気管支肺胞洗浄液中の ASTM 濃度は肺癌群、慢性炎症群および間質性肺炎群の3群間に有意差を認めなかった。ASTM の気管支肺胞系への移行性は前回報告した cefmenoxime とほぼ同等であり、血清および気管支肺胞洗浄液の両方で ASTM/アルブミン比が検討できた 11 例中 6 例において血清よりも気管支肺胞洗浄液の方が高値をとり、ASTM は気管支肺胞系への移行がよいものと考えられた。また同一症例においては炎症の増悪期には気管支肺胞洗浄液中 ASTM 濃度は安定期の数倍の値を示した。

**Key words:** Astromicin (ASTM), 臓器 (気管支肺胞) 移行, 気管支肺胞洗浄 (BAL)

感染症の化学療法の原則は、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。我々は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 (broncho-alveolar lavage: BAL) を行なってきた。今回アミノ配糖体系抗生物質 astromicin (ASTM) 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結果を報告するとともに、前回報告した cefmenoxime (CMX) の結果<sup>1)</sup>と比較検討した。

## I. 対 象

対象は各種呼吸器疾患を有する患者 16 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。基礎疾患は肺癌 7 例、慢性気管支炎 5 例、間質性肺炎 3 例、び慢性汎細気管支炎 1 例であった。年齢は 26 歳から 86 歳までで、中央値は 61 歳、性別は男性 10 例、女性 6 例であった。

## II. 方 法

ASTM 200 mg を蒸留水または 1% キシロカイン 2 ml に溶解し、筋肉内投与し、ASTM 筋注後約 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-パモエート 25 mg を筋注し、2% キシロカインで噴霧麻酔を行なったのち、ASTM 筋注後 60 分前で行なった。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 50 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 ASTM 濃度、総蛋白・蛋白分画を測定した。ASTM 濃度の測定は、スペシャル・レファレンス・ラボラトリー(株)に依頼し、高速液体クロマトグラフィーで測定した。

## III. 結 果

Table 1 に対象症例の診断、年齢、回収量、BALF ならびに血清中の ASTM 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 ASTM 濃度、血清中 ASTM 濃度、BAL 回収 ASTM 量をまとめた。回収量は 10 ml から 55 ml で平均値±標準偏差値は  $29.94 \pm 14.32 \text{ ml}$ 、BALF 中 ASTM 濃度は  $0.02 \mu\text{g/ml}$  から  $0.21 \mu\text{g/ml}$  で平均値±標準偏差値は  $0.10 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ 、血清中 ASTM 濃度は  $6.04 \mu\text{g/ml}$  から  $13.79 \mu\text{g/ml}$  で平均値±標準偏差値は  $8.96 \pm 2.49 \mu\text{g/ml}$  であった。以上の結果より回収 ASTM 量は  $0.2 \mu\text{g}$  から  $8.40 \mu\text{g}$ 、平均値±標準偏差値は  $2.65 \pm 2.20 \mu\text{g}$  と計算された。

対象症例を肺癌群、慢性気管支炎・び慢性汎細気管支炎群 (慢性炎症群)、間質性肺炎群の 3 群に分けた。Table 3 に疾患群別に BALF ならびに血清中の ASTM 濃度をまとめた。3つの疾患群の間には ASTM 濃度に

\* 岡山市天瀬 6-10

Table 1. Diagnosis and age of patients, recovery volume and astromicin concentration, total protein and albumin in BALF and serum

Case no.	Diagnosis	Age	Recovery (ml)	Concentration of ASTM*		Total protein (albumin)**	
				BALF	Serum	BALF	Serum
1	DPB	54	25	0.16	10.34	0.027 (63.5%)	6.7 (70.4%)
2	LC	75	40	0.21	12.40	0.051 (64.7%)	6.6 (62.3%)
3	CB	46	35	0.04	7.90	0.045 (61.3%)	7.1 (60.7%)
4	LC	49	33	0.12	—	0.043 (52.2%)	7.7 (55.5%)
5	LC	76	25	0.04	—	0.051 (51.5%)	6.6 (63.7%)
6	LC	43	50	0.04	6.81	0.025 (67.0%)	6.4 (64.8%)
7	LC	79	10	0.17	6.04	0.153 (35.6%)	6.8 (64.0%)
8	CB	54	10	0.02	7.06	0.057 (65.2%)	7.0 (61.0%)
9	CB	51	20	0.12	—	0.069 (44.8%)	8.2 (58.9%)
10	IP	62	40	0.04	8.28	0.080 (20.0%)	7.0 (37.5%)
11	LC	57	30	0.03	7.17	0.051 (65.6%)	7.3 (68.4%)
12	LC	73	15	0.12	10.20	0.026 (69.3%)	7.0 (58.1%)
13	IP	55	55	0.09	10.80	0.054 (51.5%)	6.7 (60.4%)
14	IP	75	26	0.10	13.79	0.048 (66.3%)	6.5 (59.9%)
15	CB	54	50	0.10	6.74	0.075 (67.9%)	6.3 (62.4%)
16	CB	66	15	0.20	—	—	7.2 (62.2%)

DPB : diffuse panbronchiolitis

LC : lung cancer

CB : chronic bronchitis

IP : interstitial pneumonia

\* :  $\mu\text{g/ml}$  \*\* :  $\text{g/dl}$  (%)

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

	Range	Mean $\pm$ SD	(unit)
Recovery volume of lavage fluid	10-55	29.94 $\pm$ 14.32	(ml)
ASTM concentration in BALF	0.02-0.21	0.10 $\pm$ 0.06	( $\mu\text{g/ml}$ )
ASTM concentration in serum	6.04-13.79	8.96 $\pm$ 2.49	( $\mu\text{g/ml}$ )
Amount of ASTM in lavage fluid	0.2-8.4	2.654 $\pm$ 2.200	( $\mu\text{g}$ )

SD : standard deviation

関し有意差を認めなかった。

ASTM 濃度のアルブミンに対する比を Table 4 にまとめた。ASTM/アルブミン比は BALF で  $0.06 \times 10^{-3}$  から  $0.93 \times 10^{-3}$ 、血清で  $0.14 \times 10^{-3}$  から  $0.35 \times 10^{-3}$  と血清に比較して BALF の方が高値を取る傾向があり、BALF と血清で同時に ASTM 濃度が比較できた 11 例中 6 例において BALF の方が高値であった。

また炎症と気管支肺胞系への移行に関しては 55 歳、特発性間質性肺炎症例において検討した (Table 5)。第 1 回目の BAL は間質性肺炎の急性増悪期である 1987 年 10 月 27 日、左 B<sup>4</sup>a において行なわれた。また第 2 回目の BAL はプレドニソロン投与により病状の安定した 1988 年 1 月 11 日に右 B<sup>5</sup> において行なわれた。部位は異なっていたが生理食塩水 100 ml の注入に対し回

Table 3. Astromicin concentration in BALF and serum

	BALF	Serum
Lung cancer	0.10±0.07 (n=7)	8.52±2.68 (n=5)
Chronic bronchitis/DPB	0.11±0.07 (n=6)	8.01±1.63 (n=4)
Interstitial pneumonia	0.08±0.03 (n=3)	10.96±1.78 (n=3)
Total	0.10±0.06 (n=16)	8.96±2.49 (n=12)

DPB: diffuse panbronchiolitis

n : number of patients

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

Case no.	BALF		Serum
1	0.93	>	0.22
2	0.64	>	0.30
3	0.15	<	0.18
7	0.31	>	0.14
8	0.06	<	0.17
10	0.25	<	0.32
11	0.09	<	0.18
12	0.66	>	0.25
13	0.32	>	0.27
14	0.31	<	0.35
16	0.20	>	0.17

BALF&gt;Serum: 6 cases

BALF&lt;Serum: 5 cases

収量はともに 55 ml (55%) とまったく同じ回収量を示した。1 回目が ASTM 濃度 0.84  $\mu\text{g/ml}$ , 総蛋白 0.36 g/dl (アルブミン 43.7%), 2 回目が ASTM 濃度 0.09  $\mu\text{g/ml}$ , 総蛋白 0.054 g/dl (アルブミン 51.5%) と急性

増悪期には安定期に比較して, ASTM 濃度で 9.3 倍, 総蛋白で 6.7 倍 (アルブミンで 5.7 倍) の濃度を示した。

## 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。

前論文でも述べたが, 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った<sup>2-6)</sup>。1983 年頃より気管支肺胞洗浄法を導入し, BALF を用いた検討が行なわれるようになった<sup>7-11)</sup>。我々もすでに cefmenoxime (CMX) の BALF への移行に関して検討してきた<sup>1)</sup>。こうした BALF を用いた検討の多くはペニシリン系抗生物質あるいはセフェム系抗生物質に関するものであり<sup>1,8,9,11)</sup> アミノ配糖体系抗生物質に関する検討はいまだ認められない。

ASTM は 1977 年協和発酵中央研究所で発見・開発され<sup>12)</sup>, 2 糖類という従来のアミノ配糖体系抗生物質とはまったく異なる構造を有している<sup>13)</sup>。ASTM はアミノ配糖体系抗生物質に認められる腎毒性・耳毒性の副作

Table 5. Effect of inflammation on astromicin diffusion to broncho-alveolar lumina in a case of idiopathic interstitial pneumonia

	Origin of BAL	Recovery	ASTM concentration*		Total protein (albumin)**	
			BALF	Serum	BALF	Serum
Acute phase (1987.10.27)	Lt.B <sup>4</sup> a	55 ml	0.84	8.47	0.360 (43.7%)	7.0 (55.3%)
Chronic phase (1988.1.11)	Rt.B <sup>5</sup>	55 ml	0.09	10.80	0.054 (51.5%)	6.7 (60.4%)

\*: ASTM concentration:  $\mu\text{g/ml}$ 

\*\*: Total protein (albumin): g/dl

用が非常に軽微で、臓器移行性に優れるという特長を持っている。

上田らの報告<sup>14)</sup>では ASTM 4 mg/kg 筋注1時間後の血中濃度の平均値は 10.08  $\mu\text{g/ml}$ 、また斉藤らの報告<sup>15)</sup>では ASTM 200 mg 筋注1時間後の血中濃度の平均値は 13.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。また松本らは<sup>16)</sup> ASTM 200 mg 筋注2時間後の喀痰中濃度は 1.68  $\mu\text{g/ml}$ 、局所痰中濃度は 8.40  $\mu\text{g/ml}$  から 10.4  $\mu\text{g/ml}$  であったと報告している。今回の検討では ASTM 200 mg 筋注1時間後の血中濃度は 6.04  $\mu\text{g/ml}$  から 13.79  $\mu\text{g/ml}$ 、平均値±標準偏差値は 8.96±2.49  $\mu\text{g/ml}$  であり、上田らや斉藤らの報告<sup>14,15)</sup>に比較してやや低値をとった。

前回 CMX に関する検討では1回の洗浄量は 100 ml で2回実施したのに対し、今回の ASTM に関する検討では1回 50 ml で2回と、洗浄量は2分の1であった。また ASTM の投与量は 200 mg と CMX の 1 g に対して5分の1の量であった。したがって単純に比較はできないが、洗浄量が2分の1であったので希釈に関しては CMX の2倍の濃度があり、投与量に関しては5分の1であったので、CMX の場合に比べて  $2 \times 1/5 = 0.4$  倍になっている計算になる。CMX の BALF 中濃度の平均値が 0.289  $\mu\text{g/ml}$  であったからこの 0.4 倍は 0.116  $\mu\text{g/ml}$  となり、今回の BALF 中 ASTM 濃度の平均値 0.10  $\mu\text{g/ml}$  とほぼ同等と考えられた。以上の計算はあくまで仮定の話で、同一薬剤であっても1回の投与量が異なれば必ずしも投与量に比例した気管支肺胞移行を示さないであろうし、気管支肺胞洗浄量に比例した希釈を示さないであろうことは容易に考えられる。しかも CMX が静脈内投与であるのに対して ASTM の場合は筋肉内投与で、投与方法が異なるものを同一条件では比較できないが、1つの比較の尺度にはなるであろう。現在我々は aztreonam (AZT) を用いて同一薬剤における投与量の違いによる BALF 移行に関して検討中であり、結果がまとまりしだい報告したい。

Table 3 に疾患群別に ASTM の移行を検討したが、肺癌群、慢性気管支炎・び慢性汎細気管支炎群（慢性炎症群）および間質性肺炎群の3群の間に有意差を認めなかった。前回の CMX に関する検討でも疾患群の間に有意差を認めなかった<sup>11)</sup>が、今回も同様の結果が得られた。

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の消失と共に喀痰内抗生物質濃度が低下することが知られている<sup>17-19)</sup>。今回 55 歳男性、特発性間質性肺炎症例において、急性増悪期である 1987 年 10 月 27 日とプレドニソン投与により症状の安定した 1988 年 1 月 11 日の2回 BAL を行なうことができ、その成績を比較

検討することができた。BAL を行なった部位は1回目は左 B<sup>4</sup>a、2回目は右 B<sup>5</sup> と部位は異なっていたが生理食塩水 100 ml の注入に対し回収量はともに 55 ml (55%) とまったく同じ回収量を示した。炎症安定期が ASTM 濃度 0.09  $\mu\text{g/ml}$ 、総蛋白 0.054 g/dl (アルブミン 51.5%) であるに対し、炎症増悪期には ASTM 濃度 0.84  $\mu\text{g/ml}$ 、総蛋白 0.36 g/dl (アルブミン 43.7%) と炎症増悪期には炎症安定期に比べて ASTM 濃度で約9倍、総蛋白およびアルブミン濃度で約6倍の値を示した。炎症の急性期には血管透過性が亢進し、薬剤も高濃度に移行することが実際に BALF でも示された。Cef-tizoxime (CZX) を用いた小林らの検討では、CZX の BALF 移行性は炎症の程度によると報告されており<sup>20)</sup>、興味深い結果である。

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。前回の CMX に関する検討の際と同様に Table 4 に BALF、血清の両方について ASTM 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 11 例中6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 ASTM は気管支肺胞系への移行が良好であると結論できる。

今回の検討では ASTM の投与は筋肉内投与であり、静脈内投与に比べて不利なのではないかと想像していたが、良好な成績を示した。近年アミノ配糖体系抗生物質に関しても、点滴静注の保険適用が認められてきており、ASTM も 1988 年 1 月より点滴静注が可能となった。ASTM 点滴静注により以前にも増して確実な臨床効果が期待されている。機会があれば ASTM 点滴静注による投与の際の BALF 移行に関しても検討し、今回の成績と比較したい。

## V. ま と め

16 例の各種呼吸器疾患を有する症例において BAL を行ない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た。ASTM 筋注1時間後の濃度は血清で 8.96±2.49  $\mu\text{g/ml}$ 、BALF で 0.10±0.06  $\mu\text{g/ml}$  であり、気管支肺胞系への移行性に関しては前回検討した CMX とほぼ同様と考えられた。また ASTM 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、ASTM 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 36 回日本化学療法学会総会（神戸）において発表した。

## 文 献

- 1) 宮井正博, 坪田輝彦, 浅野健夫: Cefmenoxime の気管支肺胞系への移行に関する検討. *Chemotherapy* 36: 911~915, 1988
- 2) 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*の領域, 3: 825~830, 1987
- 3) STEWART S M, FISHER M, YOUNG J E, LUTZ W: Ampicillin levels in sputum, serum and saliva. *Thorax*, 25: 304~311, 1970
- 4) HALPRIN M, MCMAHON S M: Cephalexin concentrations in sputum during acute respiratory infections, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 3: 703~707, 1973
- 5) LAMBERT H P: Clinical significance of tissue penetration of antibiotics in the respiratory tract, *Scand. J. Infect. Dis, Suppl. 14*: 262~266, 1978
- 6) SMITH B R, LEFROCK J L: Bronchial tree penetration of antibiotics, *Chest*, 83: 904~908, 1983
- 7) 西山秀樹, 山本孝吉, 前川暘夫, 笹田昌孝, 須藤芳正: 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
- 8) 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
- 9) 加藤政仁, 服部素子, 都筑端夫, 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 Sulbencillin との比較一. *日胸誌*, 23: 888~894, 1985
- 10) 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
- 11) 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 との供用効果について一. *新薬と臨床*, 36: 267~273, 1987
- 12) NARA T, YAMAMOTO M O, KAWAMOTO I, TAKAYAMA K, OKACHI R, TAKASAWA S, SATO T, SATO S: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. I. Producing organism, fermentation and biological properties of fortimicins. *J. Antibiotics*, 30: 533~540, 1977
- 13) EGAN R S, STANASZEK R S, CIROVIC M, MULLER S L, TADANIER J, MARTIN J R, COLLUM P, GOLDSTEIN A W, De VAULT R L, SINCLAIR A C, FAGER E E, MITSHER L A: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. III. Structural identification. *J. Antibiotics*, 30: 552~563, 1977
- 14) 上田 泰, 斉藤 篤, 嶋田基五郎, 大森雅久, 柴孝也, 山路武久, 井原裕宜, 北条敏夫, 加地正伸, 三枝幹文, 宮原 正: KW-1070(Fortimicin) の臨床第1相試験. *Chemotherapy* 29 (S-2), 194~201, 1981
- 15) 斉藤 玲, 篠原正英, 佐藤 清, 富沢磨須美: KW-1070 の体内動態に関する研究. *Chemotherapy* 29 (S-2): 202~209, 1981
- 16) 松本慶蔵, 山本真志, 吉田俊昭, 渡辺貴和雄, 木村久男, 高杉良吉, 今岡 誠, 松尾宋祐, 王文雄: 新アミノ配糖体系抗生剤 KW-1070 の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 29 (S-2), 345~352, 1981
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 小林幹夫, 桃木 茂, 浅井寿彦, 吉村修一, 加藤士郎, 中元隆明: 呼吸器感染症における BALF 中 ceftizoxime 移行性とフィロネクチン・シアル酸との関係. *Chemotherapy* 36 (6): 457, 1988

## TRANSFER OF ASTROMICIN (ASTM) TO THE BRONCHOALVEOLAR SYSTEM

MASAHIRO MIYAI, TERUHIKO TSUBOTA and KENWO ASANO

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

We studied the transfer of astromicin (ASTM) to the bronchoalveolar system using bronchoalveolar lavage (BAL), and compared findings with previous results for cefmenoxime (CMX). The relation between inflammation and bronchoalveolar transfer was investigated. The subjects were 16 patients with various respiratory diseases: 7 with lung cancer, 5 with chronic bronchitis, 3 with interstitial pneumonia, and 1 with diffuse panbronchiolitis. BAL was performed 60 minutes after intramuscular injection of 200 mg of ASTM and the ASTM concentration in serum and BAL fluid (BALF), total protein and albumin were measured. The ASTM concentration was measured by high performance liquid chromatography and the following results were obtained.

- 1) The concentration of ASTM was 6.04-13.79  $\mu\text{g/ml}$  in serum, and 0.02-0.21  $\mu\text{g/ml}$  in BALF.
- 2) The mean value  $\pm$  standard deviation of ASTM concentration was  $8.96 \pm 2.49 \mu\text{g/ml}$  in serum, and  $0.10 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$  in BALF.
- 3) The transfer of ASTM to BALF was similar to that of CMX in the previous study, and smooth transfer to the bronchoalveolar system was recognized.
- 4) The ASTM/albumin ratio was higher in BALF than in serum.
- 5) In a case of idiopathic interstitial pneumonia, the level of ASTM in BALF was about ten times higher in the acute exacerbation phase than in the stable phase.