

実験的化膿性中耳炎モルモットにおける aspoxicillin の 中耳粘膜および中耳貯留液中への移行

奥野 哲・佐久間由光・山口東太郎

田辺製薬株式会社生物研究所*

(平成元年1月31日受付)

小児の中耳炎から分離した肺炎球菌を用いて、モルモット化膿性中耳炎モデルを作製し、aspoxicillin (ASPC), 対照薬剤として、mezlocillin (MZPC) および piperacillin (PIPC) を 40 mg/kg 耳静脈内投与し、得られた薬動学的パラメーターに基づいて、感染部位への移行性を比較検討した。

次いで、ASPC のフェニル基に導入された水酸基およびアミノ酸側鎖である N^4 -メチル-D-アスパラギン基が感染部位への薬剤の移行にどのような影響を及ぼしているかを調べるため、ASPC および構造の関連したペニシリン剤を 40 mg/kg 耳静脈内投与し、検討した。

その結果、ASPC のアミノ基に導入された N^4 -メチル-D-アスパラギン基およびフェニル基に導入された水酸基は感染部位への移行を増大させることが明らかとなった。感染部位での濃度曲線下面積 (AUC) は血清での AUC と良好な相関関係を示した。

Key words: 肺炎球菌性モルモット中耳炎モデル, aspoxicillin, 感染部位移行性, 薬動学的パラメーター, AUC

細菌感染症に対する化学療法の基本事項として、*in vitro* の抗菌力のみならず抗菌剤の感染部位における濃度、移行性などを解析することが必要と考えられる。しかしながら多くの感染症において、ヒトでは検体の採取が制限され解析を困難にさせている。そこで有用な動物モデルの作製およびそのモデルを用いて、抗菌剤の薬効評価や感染部位への移行性を検討することはヒトでの治療に有用な知見を与えるものと考えられる。

急性化膿性中耳炎は鼻炎などの上気道の感染症にひき続いて発症し、主要な検出菌は肺炎球菌とインフルエンザ菌であり、この2種で検出菌の70~80%を占めると報告されている¹⁾。本実験に用いた細菌は小児急性化膿性中耳炎より分離された肺炎球菌である。本菌を用いてモルモットに中耳炎を発症させ、ASPC の感染部位(中耳粘膜および中耳貯留液)への移行性を検討し報告した²⁾。

また、我々はラットを用いた体内動態研究においてASPCの化学構造上の特徴であるフェニル基に導入された水酸基がASPCの高い血清中濃度と長時間の持続、尿中排泄促進などに大きな役割を果たしていることを明らかにした³⁾。

今回、さらにASPCの置換基と感染部位への移行性との関係を明らかにする目的でモルモット化膿性中耳炎モデルを作製し、ASPCをはじめとするペニシリン剤を投与し検討した。ASPCは化学構造上からアシル型ペニシリンに分類される⁴⁾。そこでウレイド型ペニシリン剤であるMZPCおよびPIPCを対照薬剤として用い、感染部位への移行性を検討した。次いで、ASPCの化学構造上の特徴であるフェニル基に導入された水酸基およびアシル側鎖である N^4 -メチル-D-アスパラギン基がASPCの感染部位への移行性にどのように関与しているかを明らかにするため、両方共に持たないampicillin (ABPC)、水酸基を持たないdehydroxyaspoxicillin⁵⁾ (AB-ASPC)、 N^4 -メチル-D-アスパラギン基を持たないamoxicillin (AMPC)を用いて比較検討したので報告する。使用したペニシリン剤の構造をFig. 1に示す。

I. 実験材料および方法

1. 使用菌株

小児の中耳炎から分離し、継代保存している *Streptococcus pneumoniae* を用いた。

2. 接種菌液調製

* 戸田市川岸 2-2-50

	R ₁	R ₂
AMPC	OH	
ABPC	H	H
ASPC	OH	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ -\text{COCH}^D \\ \\ \text{CH}_2\text{CONHCH}_3 \end{array}$
AB-ASPC	H	
PIPC	H	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ // \quad // \\ -\text{CO}-\text{N} \quad \text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$
MZPC	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{CO}-\text{N} \quad \text{N}-\text{SO}_2\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$

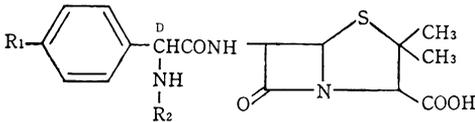


Fig. 1. Structure of ASPC and other penicillins

凍結保存した *S. pneumoniae* を 40°C の温水で溶かし、10% 馬血清添加トリプトソイブイオン (TBS: 栄研化学) に 1% 植菌し、次いで 37°C で 2~3 時間振とう培養し、 $10^6 \sim 10^7$ CFU/ml の接種菌液を調製した。

3. 使用動物

ハートレイ系モルモット、雄、体重 250~330 g を用いた。

4. 感染動物の作製

モルモットをエーテル麻酔下に仰臥位に固定して、頸下部を切開し、露出した中耳骨包に 22 G 注射針で小孔を穿ち、上記の様に調製した菌液 (0.1 ml/耳) を注入した。切開部は菌液接種後直ちに外科用ホッチキスで閉鎖した。

5. 使用薬剤

aspoxicillin (ASPC: 田辺製薬)

dehydroxyaspoxicillin (AB-ASPC: 田辺製薬有機化学研究所合成品)

amoxicillin (AMPC: アンチビオチコス社)

ampicillin (ABPC: 明治製薬)

mezlocillin (MZPC: バイエル薬品)

piperacillin (PIPC: 富山化学)

6. 薬剤の投与

各種ペニシリン剤を注射用蒸留水に溶解し、耳静脈内に 40 mg/kg を投与した。

7. 血清の採取

菌接種翌日に薬剤を投与し、7.5 分、15 分、30 分、1 時間および 2 時間後に、大腿動・静脈を切断して採血した。採血した血液は 30~60 分間室温に放置後、2,800 rpm、15 分間遠心分離して血清を分離した。

8. 中耳粘膜および中耳貯留液の採取

上記に示した方法により放血致死させたモルモットのの中耳骨包を摘出して、マイクロピペットを用いて中耳貯留液を採取した。次いでピンセットを用いて中耳粘膜を剝離した。中耳粘膜、中耳貯留液は採取できない例もあり、また、採取できても量が少なすぎて濃度測定が不可能な例も認められた。

9. 血清、中耳粘膜および中耳貯留液中濃度の測定

ASPC は *Escherichia coli* ATCC 27166 および *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を被検菌とするペーバーディスク法で濃度を測定した⁶⁾。

AB-ASPC、MZPC および PIPC は *Escherichia coli* ATCC 27166、ABPC と AMPC は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を被検菌とするペーバーディスク法で濃度を測定した³⁾。

薬動学的パラメーターは非線形最小二乗法により算出した。

中耳粘膜および中耳貯留液中の薬剤濃度測定には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で調製した標準液を、血清中濃度測定にはモルモット血清で調製した標準液を用いてそれぞれ標準曲線を作製した。なお、中耳粘膜は剝離後重量を測定し、1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を 100 μ l 加え、小型ガラスホモゲナイザーを用いて氷冷下でホモゲナイズし、3,000 rpm、20 分遠心分離後上澄液を測定に供した。中耳貯留液は同上の緩衝液を用いて 2~3 倍希釈し、測定に供した。

10. 薬剤の中耳粘膜および中耳貯留液中移行率の算出

薬剤の中耳粘膜および中耳貯留液中移行率は次式に従って算出した。

$$\text{移行率}(\%) = \frac{\text{感染部位中濃度の AUC}}{\text{血清中濃度の AUC}} \times 100$$

II. 成 績

1. 実験的化膿性中耳炎モルモットにおける aspoxicillin, mezlocillin および piperacillin の静脈内投与時の中耳粘膜および中耳貯留液中移行

ASPC, MZPC および PIPC をそれぞれ 40 mg/kg 耳静脈内投与したときの血清、中耳粘膜および中耳貯留液濃度推移を Table 1 に、薬動学的パラメーターを Table 2 に示した。

1) ASPC, MZPC および PIPC の血清中濃度推移

Table 1. Time course changes of concentrations of ASPC and other penicillins in the serum, petrosal mucous membrane and middle ear effusion after an intravenous bolus injection of 40 mg/kg in guinea pigs with pneumococcal otitis media

Specimen	Drug	Mean concentration ($\mu\text{g/ml}$, g) \pm standard error				
		7.5 min	15 min	30 min	60 min	120 min
Serum	ASPC	83.7 \pm 3.52 ^{a)}	62.1 \pm 3.98	32.0 \pm 0.94	10.4 \pm 1.39	ND ^{b)}
	AB-ASPC	89.8 \pm 7.50	51.9 \pm 2.37	23.6 \pm 1.58	3.0 \pm 0.38	ND
	AMPC	84.7 \pm 4.91	40.1 \pm 3.52	10.9 \pm 1.40	1.6 \pm 0.27	ND
	ABPC	57.9 \pm 3.67	23.6 \pm 1.13	4.6 \pm 0.21	0.5 \pm 0.03	ND
	MZPC	62.3 \pm 3.92	35.3 \pm 2.42	6.6 \pm 1.48	0.6 \pm 0.04	ND
	PIPC	92.8 \pm 4.23	56.7 \pm 4.58	14.9 \pm 1.77	1.1 \pm 0.24	ND
Membrane	ASPC	25.3 \pm 3.10	18.1 \pm 2.76	16.6 \pm 3.43	8.5 \pm 2.24	1.9 \pm 0.13
	AB-ASPC	18.3 \pm 7.01	16.0 \pm 8.70	10.2 \pm 1.60	ND	ND
	AMPC	15.4 \pm 1.25	10.8 \pm 1.30	6.3 \pm 0.51	1.5 \pm 0.34	ND
	ABPC	14.4 \pm 1.54	7.5 \pm 0.35	3.3 \pm 0.69	1.1 \pm 0.16	ND
	MZPC	24.4 \pm 2.99	15.4 \pm 1.22	5.1 \pm 0.64	ND	ND
	PIPC	27.1 \pm 2.77	19.7 \pm 2.10	12.3 \pm 2.67	ND	ND
Effusion	ASPC	30.5 \pm 2.54	22.1 \pm 1.24	12.5 \pm 1.25	9.8 \pm 1.59	4.0 \pm 0.84
	AB-ASPC	17.6 \pm 2.32	17.2 \pm 6.53	10.2 \pm 1.16	4.7	ND
	AMPC	19.4 \pm 2.39	10.1 \pm 0.72	6.3 \pm 0.68	2.5 \pm 0.33	1.2 \pm 0.20
	ABPC	19.3 \pm 0.90	11.7 \pm 0.91	3.7 \pm 0.73	1.5 \pm 0.15	ND
	MZPC	21.9 \pm 3.06	10.5 \pm 1.42	5.7 \pm 0.55	1.1 \pm 0.21	ND
	PIPC	19.3 \pm 1.47	15.0 \pm 1.99	11.0 \pm 1.66	4.8 \pm 1.19	1.9 \pm 0.28

^{a)} Each value represents the mean of 3 to 8 animals \pm standard error

^{b)} ND, not detected.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of ASPC and other penicillins after an intravenous bolus injection of 40 mg/kg in guinea pigs with pneumococcal otitis media

Drug	Serum		Petrosal mucous membrane			Middle ear effusion		
	AUC ^{a)}	$t_{1/2}$ ^{b)}	AUC	$t_{1/2}$	M/S ^{c)}	AUC	$t_{1/2}$	E/S ^{d)}
ASPC	46.1	17.3	19.6	29.8	42.5	21.6	53.8(β)	46.9
Dehydroxy-ASPC	37.8	10.8	12.5	26.0	33.1	12.2	26.2	32.3
ABPC	20.5	8.1(β)	5.3	14.7	25.9	6.8	21.3(β)	33.2
AMPC	31.8	14.0(β)	7.5	15.6	23.6	9.1	27.4(β)	28.6
MZPC	22.4	7.6	8.3	9.9	37.1	7.7	12.8	34.4
PIPC	37.4	8.1	14.8	20.2	39.6	13.9	34.1(β)	37.2

^{a)} $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, g

^{b)} min

^{c)} AUC in membrane/AUC in serum \times 100 (%)

^{d)} AUC in effusion/AUC in serum \times 100 (%)

投与後 7.5 分における ASPC, MZPC および PIPC の血清中濃度はそれぞれ 83.7 ± 3.52 , 62.3 ± 3.92 および $92.8 \pm 4.23 \mu\text{g/ml}$ であった。その後時間の経過と共に ASPC と対照薬剤である MZPC および PIPC との濃度推移の差が大きくなり、1 時間では ASPC: 10.4 ± 1.39 , MZPC: 0.6 ± 0.04 , PIPC: $1.1 \pm 0.24 \mu\text{g/ml}$ となった。これら濃度推移の差は $t_{1/2}$, AUC_{0-2} の値に反映し、Table 2 に示すように、 $t_{1/2}$, AUC_{0-2} はそれぞれ ASPC: 17.3 分, $46.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, MZPC: 7.6 分, $22.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, PIPC: 8.1 分, $37.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ で ASPC の $t_{1/2}$ は他の 2 剤よりも約 2 倍長く、 AUC_{0-2} も大きい値を示した。

2) ASPC, MZPC および PIPC の中耳粘膜中濃度推移

Table 1 に示すように、ASPC, MZPC および PIPC の中耳粘膜中濃度はいずれも投与後 7.5 分に最高濃度を示した。ASPC は $25.3 \pm 3.10 \mu\text{g/g}$, MZPC は $24.4 \pm 2.99 \mu\text{g/g}$, PIPC は $27.1 \pm 2.77 \mu\text{g/g}$ であった。その後時間の経過と共に、減少したが ASPC は 1 時間では $8.5 \pm 2.24 \mu\text{g/g}$, 2 時間でも $1.9 \pm 0.13 \mu\text{g/g}$ の濃度を維持し、他の 2 剤が 1 時間および 2 時間では検出できなかったのに対して明らかな差が認められた。これら濃度推移の差は血清中濃度推移での結果と同様に $t_{1/2}$, AUC_{0-2} に反映し、Table 2 に示すように、ASPC の $t_{1/2}$ は 29.8 分, AUC_{0-2} は $19.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$, MZPC は 9.9 分, $8.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$, PIPC は 20.2 分, $14.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ であった。

3) ASPC, MZPC および PIPC の中耳貯留液中濃度推移

Table 1 に示すように、ASPC, MZPC および PIPC の中耳貯留液中濃度はいずれも投与後 7.5 分に最高濃度を示した。

ASPC は $30.5 \pm 2.54 \mu\text{g/ml}$, MZPC は $21.9 \pm 3.06 \mu\text{g/ml}$, PIPC は $19.3 \pm 1.47 \mu\text{g/ml}$ であった。その後 3 剤共に時間の経過と共に減少したが、ASPC は投与後 2 時間でも $4.0 \pm 0.84 \mu\text{g/ml}$ の濃度を維持し、他の 2 剤 (PIPC: $1.9 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$, MZPC: 検出できず) よりも高く、明らかな差が認められた。これら濃度推移の差は血清中、中耳粘膜中濃度推移での結果と同様に、 $t_{1/2}$, AUC_{0-2} の値に反映し、Table 2 に示すように、 $t_{1/2}$, AUC_{0-2} はそれぞれ ASPC: $53.8 (\beta)$ 分, $21.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, MZPC: 12.8 分, $7.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, PIPC: $34.1 (\beta)$ 分, $13.9 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。

2. 実験的化膿性中耳炎モルモットにおける aspoxicillin の構造と中耳粘膜および中耳貯留液中移行性

ASPC, AB-ASPC, ABPC および AMPC をそれぞれ

40 mg/kg 耳静脈内投与し、経時的 (7.5, 15, 30 分, 1, 2 時間) に採取した時の血清、中耳粘膜および中耳貯留液中濃度推移を Table 1 に示した。Table 2 には薬動学的パラメーターを示した。

1) ASPC, AB-ASPC および ABPC の血清中濃度推移

アシル化の血清中濃度推移に対する影響を検討するために、ABPC と AB-ASPC (N^4 -メチル-D-アスパラギン ABPC) を比較すると、AB-ASPC の血清中濃度は ABPC よりもいずれの時間においても高く推移した。 AUC_{0-2} 値は ABPC: $20.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ に対し、AB-ASPC: $37.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり約 1.8 倍高い値を示した。 $t_{1/2}$ は ABPC: $8.1 (\beta)$ 分, AB-ASPC: 10.8 分であった。

以上の結果より、 N^4 -メチル-D-アスパラギン側鎖は血清中濃度を上昇させることが明らかとなった。

次いでフェニル基へ水酸基を導入することによる効果を検討するために、ASPC と AB-ASPC の血清中濃度推移を比較すると、投与後 15 分までは両剤にほとんど差がなかったが、時間の経過と共に血清中濃度推移に差が認められ ASPC の血清中濃度は高くかつ持続していた。 $t_{1/2}$, AUC_{0-2} 値は AB-ASPC: 10.8 分, $37.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ に対し、ASPC: 17.3 分, $46.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ でいずれも高い値を示し、水酸基の導入は血清中濃度の上昇と持続に関与していることが明らかとなった。

2) ASPC, AB-ASPC および ABPC の中耳粘膜中濃度推移

ABPC と AB-ASPC を比べると、血清中濃度推移と同様に、AB-ASPC の中耳粘膜中濃度は ABPC よりもいずれの時間においても高く推移した。 AUC_{0-2} 値は ABPC: $5.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ に対して AB-ASPC: $12.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ となり約 2.3 倍高い値を示した。 $t_{1/2}$ は ABPC は 14.7 分, AB-ASPC は 26.0 分であった。

以上の結果より N^4 -メチル-D-アスパラギン側鎖は、血清中濃度と同様に中耳粘膜中濃度を上昇させることが明らかとなった。また、 $t_{1/2}$ より中耳粘膜濃度を持続させることも判明した。

次いで AB-ASPC と ASPC を比較すると、ASPC の中耳粘膜中濃度は AB-ASPC よりもいずれの時間においても高く推移した。

AUC_{0-2} , $t_{1/2}$ 値は AB-ASPC: $12.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$, 26.0 分に対して ASPC: $19.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$, 29.8 分といずれも高い値を示し、水酸基の導入は高い中耳粘膜中濃度を与えることが判明した。

3) ASPC, AB-ASPC および ABPC の中耳貯留液中濃度推移

AB-ASPC と ABPC を比較すると、投与後 7.5 分値は両剤共にほぼ同様であったが、その後時間の経過と共に AB-ASPC は ABPC よりも高く推移した。

以上の結果より、 N^4 -メチル-D-アスパラギン側鎖は血清中濃度および中耳粘膜炎中濃度と同様に、中耳貯留液中濃度を上昇させることが明らかとなった。

次いで AB-ASPC と ASPC を比較すると、ASPC の中耳貯留液中濃度は AB-ASPC よりもいずれの時間においても高く推移した。

AUC_{0-2} , $t_{1/2}$ 値は AB-ASPC : $12.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 26.2 分に対して ASPC : $21.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 53.8 (β) 分といずれも約 2 倍の値を示し、水酸基の導入は高い中耳貯留液中濃度および持続に大きな役割を果たしていると考えられた。

4) ASPC および AMPC の血清中濃度推移

さらにアシル化の効果を検討するためにフェニル基に水酸基を有する AMPC と AMPC に N^4 -メチル-D-アスパラギン基を導入した ASPC について検討を行った。

ASPC と AMPC の投与後 7.5 分における血清中濃度は両剤共にほぼ同様であったが、その後時間の経過と共に ASPC は高く推移した。

AUC_{0-2} 値は AMPC : $31.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ に対して、ASPC : $46.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ で約 1.4 倍高い値を示した。ASPC の $t_{1/2}$ は 17.3 分、AMPC は 14.0 (β) 分であった。このように、ABPC と AB-ASPC との比較で得られた結果と同様な結果が得られ、AMPC との比較においても N^4 -メチル-D-アスパラギン基の導入により、血清中濃度が上昇することが認められた。

5) ASPC および AMPC の中耳粘膜炎中濃度推移
中耳粘膜炎中濃度はいずれの時間も ASPC の濃度が AMPC の濃度を上回った。 AUC_{0-2} , $t_{1/2}$ 値は AMPC :

$7.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$, 15.6 分に対して、ASPC : $19.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$, 29.8 分で ASPC はいずれも高い値を示し、 N^4 -メチル-D-アスパラギン側鎖は高い中耳粘膜炎中濃度と持続に関与していることが明らかとなった。

6) ASPC および AMPC の中耳貯留液中濃度推移
中耳貯留液中濃度も中耳粘膜炎中濃度と同様に ASPC の濃度が AMPC をいずれの時間においても上回った。

7) ASPC およびその他のペニシリン剤の中耳粘膜炎および中耳貯留液移行率

中耳粘膜炎および中耳貯留液移行率は Table 2 に示した。

ASPC の中耳粘膜炎移行率は 42.5%、中耳貯留液移行率は 46.9% となり、いずれも他の 5 剤より優れた結果であった。

3. 血清中濃度曲線下面積 (AUC_{0-2}) と感染部位 (中耳粘膜炎および中耳貯留液) 中濃度曲線下面積 (AUC_{0-2}) の相関性

血清中濃度曲線下面積と中耳粘膜炎および中耳貯留液中濃度曲線下面積との相関性を Fig. 2 に示す。ASPC をはじめとする 6 種のペニシリン剤を 40 mg/kg 耳静脈投与後の感染部位中濃度曲線下面積は血清中濃度曲線下面積が上昇するにつれ高い値を示し、両者の間には危険率 1% 以下で有意な正の相関関係が認められた。中耳粘膜炎中濃度曲線下面積 (Y) と血清中濃度曲線下面積 (X) との直線回帰の式は $Y=0.50 X-4.97$, $r=0.921$ ($p<0.01$)、また、中耳貯留液中濃度曲線下面積 (Y) と血清中濃度曲線下面積 (X) の直線回帰の式は $Y=0.51 X-4.93$, $r=0.925$ ($p<0.01$) となった。

III. 考 察

本研究における中耳炎モデルの作製⁷⁾では、取り扱いが容易であること、また、自然感染中耳炎および内耳炎の感染頻度が少ないことなどを考慮して、モルモットを

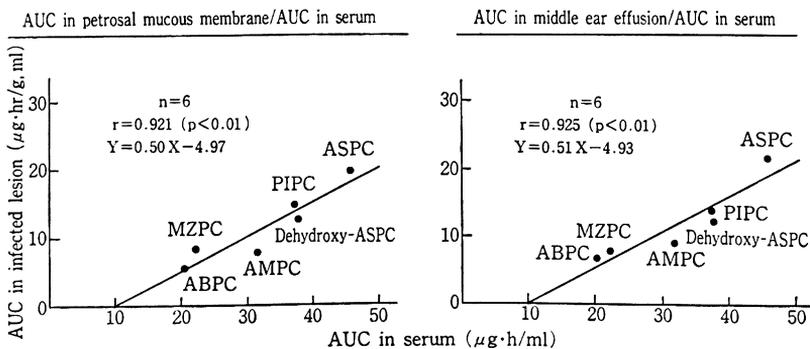


Fig. 2. Correlation between AUC values in infected lesions and those in serum for ASPC and other penicillins after an intravenous bolus injection of 40 mg/kg in guinea pigs with pneumococcal otitis media

使用した。

実験的化膿性中耳炎モデルを用いた中耳粘膜への抗菌剤の移行は藤巻らによって fosfomycin およびセフェム系抗生物質, cefotetan⁹⁾, cefixime⁹⁾, T-2588¹⁰⁾が報告されている。ペニシリン系抗生物質に関してはすでに ASPC および sulbenicillin について著者らが報告している⁹⁾。今回さらに各種ペニシリン系抗生物質の中耳粘膜および中耳貯留液への移行について詳細な検討を行なった。

髄膜炎では正常と感染ではペニシリン剤の髄液への移行性が大きく異なる結果が得られている¹¹⁾。同様に中耳粘膜への薬剤の移行も正常と感染では異なるのかどうか興味を持たれるが、正常モデルの中耳粘膜は少量のため採取が困難であり、検討できなかった。微量分析の進歩が著しい今日、この問題は今後の検討課題となるだろう。

最初に ASPC とウレイドペニシリンである MZPC および PIPC を中耳炎モデルに 40 mg/kg 耳静脈内投与し、比較検討した。

ASPC は対照薬剤である PIPC および MZPC と比べて感染部位への移行性の良好なペニシリン剤であることが示唆された。

抗菌剤の感染部位への移行性を評価するためには、血清および感染部位中濃度推移より AUC を求め、その百分率を移行率とし、用いるのが最も良い方法と考えられる。

以上の検討の結果より ASPC はウレイドペニシリン剤である PIPC および MZPC に比べ感染部位への移行に優れたペニシリン剤であることが判明したので、さらに ASPC のフェニル基に導入された水酸基およびアシル側鎖である *N*⁴-メチル-D-アスパラギン基の感染部位への移行に及ぼす影響について ASPC, AB-ASPC, AMPC および ABPC を中耳炎モデルに 40 mg/kg 静脈内投与し検討した。

ASPC, AB-ASPC および ABPC の血清中濃度推移および半減期の比較より水酸基の導入は血清中濃度の上昇と持続に影響を及ぼしていることが明らかとなった。すでに我々はラットを用いた ASPC の体内動態の研究において、フェニル基への水酸基の導入が血清中濃度の上昇と持続に大きな役割を果たしていると報告⁹⁾したが、今回、実験的化膿性中耳炎モデルにおいても同様な結果が得られた。さらに水酸基の導入は感染部位すなわち中耳粘膜および中耳貯留液中濃度の上昇と持続にも関与していることが判明した。

同様に *N*⁴-メチル-D-アスパラギン側鎖は血清、中耳

となった。

以上の結果より、ASPC の *N*⁴-メチル-D-アスパラギン側鎖は感染部位（中耳粘膜、中耳貯留液）への移行に関与している側鎖と推測され、フェニル基に導入した水酸基との協力作用で、ASPC は感染部位への良好な移行および持続性を発揮しているものと考えられた。これら ASPC の有する感染部位への良好な移行および持続などの優れた性質は ASPC が化膿性中耳炎に対して優れた臨床成績¹²⁾を示した大きな理由の一つとして考えることができる。

続いて薬剤の血清中濃度が感染部位への薬剤の移行および持続にどのように関与しているか調べるために、血清中濃度曲線下面積 (AUC₀₋₂) と感染部位 (中耳粘膜および中耳貯留液) 中濃度曲線下面積 (AUC₀₋₂) との相関性を ASPC を含む 6 剤を使用して検討を行なった。

感染部位の AUC₀₋₂ は、血清の AUC₀₋₂ が上昇するにつれ大きい値を示し、両者の間には危険率 1% 以下で有意な正の相関関係が認められた。以上の結果は、モデル化膿性中耳炎モデルにおいて、血清中濃度が高く、AUC の大きい ASPC のようなペニシリン剤は感染部位 (中耳粘膜および中耳貯留液) への移行も良好であることを示唆するものである。このように中耳炎感染部位への各薬剤の移行は血清中濃度を良く反映した結果となり、血清中濃度推移から感染部位 (中耳粘膜および中耳貯留液) への移行がペニシリン剤については推測できるのではないかと考えられる。このことは化膿性中耳炎の治療において、薬剤の選択に際し有用な基礎的知見を与えるものと思われる。

謝 辞

本研究に際し、貴重な御助言をいただいた田辺製薬株式会社 前澤 功博士に深謝致します。

文 献

- 1) 杉田麟也: 感染菌の変貌 (現状と今後)。日本臨牀 44: 795~800, 1986
- 2) 杉田麟也, 河村正三, 藤巻 豊, 渡辺 勲, 出口浩一, 前澤 功, 遠藤幸夫, 佐久間由光, 奥野 哲, 山口東太郎: 実験的化膿性中耳炎モデルにおける Aspoxicillin (TA-058) の中耳骨粘膜および中耳貯留液中への移行に関する研究。耳鼻と臨床 31: 135~143, 1985
- 3) OKUNO S, MAEZAWA I, SAKUMA Y, MATSUHITA T, YAMAGUCHI T: Effect of the hydroxyl group of the *p*-hydroxyphenyl moiety of aspoxicillin, a semisynthetic penicillin, on its pharmacokinetic property. J. Antibiot. 41: 239~246, 1988
- 4) 山口東太郎: 注射用ペニシリン剤。化学療法の領域 3: 998~1005, 1987

- 5) WAGATSUMA M, SETO M, MIYAGISHIMA T, KAWAZU M, YAMAGUCHI T, OHSHIMA S: Synthesis and antibacterial activity of asparagine derivatives of aminobenzylpenicillin. *J. Antibiot.* 36: 147~154, 1983
- 6) 谷 佳都, 他: TA-058 の体液内濃度測定法 I. 微生物学的定量法. *Chemotherapy* 32 (S-2): 99~111, 1984
- 7) 藤巻 豊, 河村正三, 市川銀一郎, 杉田麟也, 堀川治久, 出口浩一: モルモットによる実験的急性化膿性中耳炎の病理学的所見 (第一報). *日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌* 1: 53~56, 1983
- 8) 藤巻 豊, 河村正三, 市川銀一郎, 杉田麟也, 堀川治久, 出口浩一: モルモット急性中耳炎モデルを用いた中耳粘膜への抗生剤の移行の研究. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌* 2: 79~82, 1984
- 9) 藤巻 豊, 河村正三, 杉田麟也, 渡辺 勲, 中村美弥子, 浅井俊治, 出口浩一: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する Cefixime (CFIX) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 33 (S-6): 796~806, 1985
- 10) 藤巻 豊, 河村正三, 堀川治久, 渡辺 洋: 耳鼻咽喉科領域における T-2588 の臨床的, 基礎的研究. *Chemotherapy* 34 (S-2): 913~926, 1986
- 11) 春日 修, 谷 佳都, 芝田和夫, 石井信男, 奥野哲, 佐久間由光, 前澤 功, 山口東太郎: ラット肺炎球菌性髄膜炎モデルにおける aspoxicillin の治療効果および髄液中移行. *Chemotherapy* 36: 103~108, 1988
- 12) 馬場駿吉他: TA-058 の化膿性中耳炎に対する薬効評価. *Chemotherapy* 32: 416~417, 1984

PENETRATION OF ASPOXICILLIN INTO MIDDLE EAR EFFUSION AND PETROSAL MUCOUS MEMBRANES IN GUINEA PIGS WITH EXPERIMENTAL SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

SATOSHI OKUNO, YOSHIMITSU SAKUMA and TOUTARO YAMAGUCHI

Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd., 2-2-50
Kawagishi, Toda, Saitama 335, Japan

A clinical isolate of *Streptococcus pneumoniae* from an infant with otitis media was used to prepare an experimental otitis media model in guinea pigs. Aspoxicillin (ASPC), mezlocillin (MZPC) and piperacillin (PIPC) were administered to the models at a dose of 40 mg/kg by intravenous injection. On the basis of the pharmacokinetic parameters thus obtained, the penetration of ASPC into the infected lesions was compared with those of MZPC and PIPC.

In order to examine the substitution effect of a hydroxy- and *N*⁴-methyl-D-asparagine moiety to the phenyl and amino groups of ampicillin on the penetration into the infected lesions, ASPC and other structure-related penicillins were administered intravenously at a dose of 40 mg/kg via the ear.

Analysis of the results revealed that the *N*⁴-methyl-D-asparaginyl and hydroxyl groups introduced into the amino and phenyl groups of ampicillin increased the drug penetration into the infected lesions.

Good correlations between the AUC values of penicillins in the infected lesions and those in the serum were observed.