

Aztreonam (AZT) 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3年1月19日受付・平成3年4月9日受理)

各種呼吸器疾患を有する24症例に気管支肺胞洗浄を行いモノバクタム系抗生物質 aztreonam (AZT) の気管支肺胞系移行性につき検討した。AZT 1g 静注1時間後の血清中 AZT 濃度は $62.01 \pm 21.32 \mu\text{g/ml}$, 気管支肺胞洗浄液中濃度は $0.26 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$, AZT 2g 静注1時間後の血清中 AZT 濃度は $106.47 \pm 27.20 \mu\text{g/ml}$, 気管支肺胞洗浄液中濃度は $0.58 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ であった。AZT 静注1時間後の血清中濃度および気管支肺胞洗浄液中濃度は、投与量にほぼ比例した。AZT の気管支肺胞系移行性はすでに検討した cefmenoxime, astromicin とほぼ同等であった。また炎症性疾患であっても炎症の安定期であれば AZT の気管支肺胞系移行性は基礎疾患によらず一定であった。

Key words: aztreonam (AZT), 臓器 (気管支肺胞) 移行, 気管支肺胞洗浄 (BAL)

従来より抗菌薬の気管支肺胞系移行性に関しては主に喀痰中の抗菌薬濃度を測定することにより評価されてきた¹⁻⁵⁾。我々は、抗菌薬の気管支肺胞系移行性を評価するために気管支肺胞洗浄法 (bronchoalveolar lavage: BAL) を導入し、すでにセフェム系抗生物質 cefmenoxime (CMX)⁶⁾, アミノ配糖体系抗生物質 astromicin (ASTM)⁷⁾, ピリドンカルボン酸系抗菌薬 ofloxacin (OFLX)⁸⁾ に関して検討し結果を報告してきた。今回モノバクタム系抗生物質 aztreonam (AZT) の気管支肺胞系移行性につき検討し, CMX, ASTM, OFLX の結果と比較すると同時に, AZT 1g 静脈内投与と2g 静脈内投与の2群にわけ薬剤の投与量と気管支肺胞系移行性に関して検討したので, 若干の考察を加え報告する。

I. 対象症例

Table 1 に対象症例の性, 年齢, 診断, BAL 実施部位を一覧表にした。対象症例は各種呼吸器疾患を有する24症例で, 24症例を2群に分け AZT 1g 静脈内投与群をグループ I, AZT 2g 静脈内投与群をグループ II とした。基礎疾患の内訳はグループ I では慢性気管支炎・肺癌各4例, 肺結核症・間質性肺炎各2例, グループ II では慢性気管支炎5例, 肺癌4例, 肺結核症・び慢性汎細気管支炎・間質性肺炎各1例であり, 全体では慢性気管支炎9例, 肺癌8例, 肺結核症・間質性肺炎各3例, び慢性汎細気管支炎1例であった。年齢はグループ I では22歳から73歳で中央値は60歳, グループ II では38歳から72歳で中央値は56.5歳であり, 全体では22歳から73歳, 中央値は

56.5歳であった。性別はグループ I では男性9例, 女性3例, グループ II では男性8例, 女性4例であり, 全体では男性17例, 女性7例であった。Table 2 にグループ別に性別, 年齢, 基礎疾患をまとめたが, 2群の間に基礎疾患, 年齢, 性別に差を認めなかった。炎症性疾患では炎症の安定期に BAL を行った。

II. 方法

BAL の詳細は前論文⁶⁻⁸⁾ に詳しく述べたので, ここでは概略のみ記す。ペンタゾシン, ヒドロキシジnPamoエート, 硫酸アトロピン, 燐酸コデインで前処置した後, 気管支ファイバー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, 生理食塩水を1回50ml 注入し, 吸引器にて回収した。BAL はグループ I では AZT 1g を, グループ II では AZT 2g を生理食塩水20ml または20%ブドウ糖20ml に溶解し, 静脈内投与し投与後1時間で行った。BAL は2回行い BAL 実施中肘静脈より採血した。気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF), 末梢血は遠沈し上清, 血清を分離し AZT 濃度, 総蛋白・蛋白分画を測定した。AZT 濃度の測定は高速液体クロマトグラフィーによった。なおこの測定系での検出限界は $0.1 \mu\text{g/ml}$ である。

III. 結果

Table 1 に対象症例別に BALF 中および血清中 AZT 濃度, 総蛋白・アルブミン濃度を記した。なお検出限界以下であったものは便宜上 $0 \mu\text{g/ml}$ として計算した。

* 岡山市天瀬6番10号

Table 1. Sex, age, diagnosis, origin of BALF, recovery volume and aztreonom concentration

Group	Case no.	Sex	Age	Diagnosis	Origin of BALF	Recovery (ml)		Concentration of AZT		BALF Serum ratio of AZT		Total Protein (albumin)	
								BALF	Serum	BALF	Serum	BALF	Serum
I (1 g i.v.)	1	M	51	Lung cancer	Rt. B ⁴	22	0.4	50.9	0.008	30	14.04	6.8	4.64
	2	M	58	Pulmonary tuberculosis	Rt. B ⁴	40	0.4	44.9	0.009	30	14.88	6.8	3.77
	3	M	72	Pulmonary tuberculosis	Lt. B ⁴⁺⁵	20	<0.1	40.7	—	14	(7.92)	6.4	4.02
	4	F	46	Interstitial pneumonia	Lt. B ⁴⁺⁵	58	<0.1	50.8	—	27	15.09	—	—
	5	M	56	Chr. bronchitis	Rt. B ⁴	65	0.4	49.8	0.008	66	42.04	7.0	4.22
	6	M	68	Lung cancer	Rt. B ⁵	20	0.2	37.5	0.005	26	18.56	7.8	4.88
	7	M	56	Lung cancer	Rt. B ⁶	32	0.5	—	—	38	(22.27)	6.7	3.92
	8	F	22	Interstitial pneumonia	Rt. B ⁵ _a	66	0.5	101.1	0.005	19	(14.63)	6.7	4.76
	9	M	26	Chr. bronchitis	Rt. B ⁴	65	0.21	68.3	0.003	38	28.46	6.6	4.46
	10	F	64	Chr. bronchitis	Lt. B ⁵	55	<0.1	94.1	—	27	19.12	7.2	4.54
	11	M	73	Lung cancer	Rt. B ⁵ _a	39	0.31	73.0	0.004	43	(19.87)	6.9	3.36
	12	M	72	Chr. bronchitis	Rt. B ⁵	10	0.25	71.0	0.004	40	(22.88)	7.7	4.67
II (2 g i.v.)	13	M	49	Lung cancer	Rt. B ⁴ +B ⁵	30	0.32	—	—	44	21.12	7.0	(3.55)
	14	M	57	Interstitial pneumonia	Rt. B ⁴	43	0.45	71.7	0.006	35	(20.51)	6.7	4.42
	15	F	51	Lung cancer	Rt. B ⁵	55	0.27	97.9	0.003	29	20.13	8.2	4.33
	16	M	51	Pulmonary tuberculosis	Rt. B ⁴	30	0.2	63.5	0.003	25	15.78	7.1	4.54
	17	M	60	Chr. bronchitis	Lt. B ⁴	55	0.2	99.6	0.002	19	(9.31)	7.9	5.07
	18	F	56	Diffuse panbronchiolitis	Rt. B ⁴ _a	35	0.3	140.4	0.002	10	(6.55)	7.0	(4.28)
	19	M	65	Lung cancer	Lt. B ⁴⁺⁵	10	1.5	106.4	0.014	77	40.12	7.6	4.34
	20	M	53	Chr. bronchitis	Rt. B ⁴	40	1.5	158.6	0.009	82	40.43	7.2	(4.19)
	21	F	72	Chr. bronchitis	Rt. B ⁵	42	0.4	101.9	0.004	24	14.93	7.2	(3.71)
	22	M	68	Lung cancer	Rt. B ⁵	40	0.6	129.2	0.005	41	25.22	7.6	4.63
	23	F	69	Chr. bronchitis	Rt. B ⁵	55	1.2	97.1	0.012	39	26.88	6.5	4.01
	24	M	38	Chr. bronchitis	Rt. B ⁴	45	<0.1	104.9	—	10	4.45	7.0	4.24

BALF: bronchoalveolar lavage fluid.

AZT: aztreonom

Concentration of AZT: $\mu\text{g/ml}$ Total protein (albumin): mg/dl (in BALF) and $\mu\text{g/dl}$ (in serum)

Table 2. Sex, age and underlying disease of subjects in groups I and II

	Sex (Male:Female)	Age (Median)	Underlying Disease		
			Chr. infection	Interstitial Pneumonia	Lung Cancer
Group I (1 g i.v.)	9:3	22-73 (60)	6	2	4
Group II (2 g i.v.)	8:4	38-72 (56.5)	7	1	4

Table 3. Aztreonam concentration and diseases in groups I and II

	Group I (1 g i.v.)		Group II (2 g i.v.)	
	BALF concentration	Serum concentration	BALF concentration	Serum concentration
Chr. Infection	0.21±0.18 (n=6)	61.47±20.22 (n=6)	0.54±0.57 (n=7)	109.43±31.12 (n=6)
Interstitial pneumonia/ Pneumoconiosis	0.25±0.35 (n=2)	75.95±35.57 (n=2)	0.45 (n=1)	71.7 (n=1)
Lung cancer	0.35±0.12 (n=4)	53.80±17.93 (n=3)	0.67±0.57 (n=4)	111.17±16.19 (n=2)
Total	0.26±0.19 (n=12)	62.01±21.32 (n=11)	0.58±0.52 (n=12)	106.47±27.20 (n=11)

(unit: $\mu\text{g/ml}$)

血清 AZT 濃度はグループ I で $37.5 \mu\text{g/ml}$ から $101.1 \mu\text{g/ml}$ で平均値±標準偏差値は $62.01 \pm 21.32 \mu\text{g/ml}$, グループ II で $71.7 \mu\text{g/ml}$ から $158.6 \mu\text{g/ml}$ で平均値±標準偏差値は $106.47 \pm 27.20 \mu\text{g/ml}$. BALF 中濃度はグループ I で検出限界以下から $0.5 \mu\text{g/ml}$ で平均値±標準偏差値は $0.26 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ で, グループ II で検出限界以下から $1.5 \mu\text{g/ml}$ で平均値±標準偏差値は $0.58 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ であった. AZT 濃度の BALF/血清比はグループ I で 0.003 から 0.009 , グループ II で 0.002 から 0.014 であった.

Table 3 に BALF 中および血清中 AZT 濃度を基礎疾患別に検討してみた. 慢性気管支炎, び慢性汎細気管支炎, 肺結核症を慢性感染症とした. グループ I では慢性感染症では血清中 AZT 濃度は平均値±標準偏差値で $61.47 \pm 20.22 \mu\text{g/ml}$, BALF 中濃度は $0.21 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$ であり, 肺癌の血清中 AZT 濃度 $53.80 \pm 17.93 \mu\text{g/ml}$, BALF 中 AZT 濃度 $0.35 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ や間質性肺炎の血清中 AZT 濃度 $75.95 \pm 35.57 \mu\text{g/ml}$, BALF 中 AZT 濃度 $0.25 \pm 0.35 \mu\text{g/ml}$ と比較して有意差を認めなかった. グループ II では慢性感

染症では血清中 AZT 濃度は平均値±標準偏差値で $109.43 \pm 31.12 \mu\text{g/ml}$, BALF 中濃度は $0.54 \pm 0.57 \mu\text{g/ml}$ であり, 肺癌の血清中 AZT 濃度 $111.17 \pm 16.19 \mu\text{g/ml}$, BALF 中 AZT 濃度 $0.67 \pm 0.57 \mu\text{g/ml}$ や間質性肺炎の血清中 AZT 濃度 $71.7 \mu\text{g/ml}$, BALF 中 AZT 濃度 $0.45 \mu\text{g/ml}$ と比較して有意差を認めなかった.

Table 4 に BALF, 血清それぞれの AZT 濃度のアルブミン濃度に対する比を一覧表にした. グループ I では 8 例, グループ II では 10 例において BALF と血清とで同時に AZT 濃度/アルブミン濃度比の検討が可能であった. 血清中よりも BALF 中の方が比が大きかったものは, グループ I では 5 例, グループ II では 5 例. 逆に BALF 中よりも血清中の方が大きかったものはグループ I では 3 例, グループ II では 5 例であった.

IV. 考 察

従来より抗菌薬の気管支肺胞系移行性に関しては主に喀痰中の抗菌薬濃度を測定することにより評価されてきた. 我々は, 抗菌薬の気管支肺胞系移行性を評価

Table 4. Aztreonam/albumin ratios in groups I and II ($\times 10^{-4}$)

Case no.	Group I (1 g i.v.)		Case no.	Group II (2 g i.v.)	
	BALF	Serum		BALF	Serum
1	28.49	>	10.97	14	21.94 > 16.22
2	26.88	>	11.91	15	13.41 < 22.61
5	9.51	<	11.80	16	12.67 < 13.99
6	10.78	>	7.68	17	21.48 > 19.64
8	34.18	>	21.24	18	45.80 > 32.80
9	7.38	<	15.31	19	37.39 > 24.52
11	15.60	<	21.73	20	37.10 < 37.85
12	10.93	<	15.20	21	26.79 < 27.46
				22	23.79 < 27.90
				23	44.73 > 24.21

するために気管支肺胞洗浄法を導入し、種々薬剤の気管支肺胞系移行性を検討し結果を報告してきた。気管支肺胞洗浄法を用いた検討は、以下に述べるような長所を有する。1) 喀痰内濃度を測定する方法は、喀痰が排出される時期に限定されるのに対し、気管支肺胞洗浄法を用いた検討は喀痰排出の見られない時期においても可能である。2) 気管支肺胞洗浄法を用いた検討では、薬剤を投与した時間と気管支肺胞洗浄を行う時間の間隔を自由に設定できる。3) 動物実験や手術材料を用いた検討では血液の混入を避けることが困難であるが、この方法では血液の混入が少ない。しかし、こうした一連の検討の中での1つの問題点は、洗浄量や投与量の異なる種々薬剤の薬剤濃度を単純に比較することの困難性であった。BALを行う際の洗浄量に関しては最初に行ったCMXの場合のみ200 mlであったが、ASTM、OFLX以降は100 mlに統一することで解決したが、薬剤の投与量と薬剤濃度との問題は依然として未解決のままであった。この問題を解決するため今回AZTを用いた検討を行った。AZT 1 g 静注1時間後の血清AZT濃度は $62.01 \pm 21.32 \mu\text{g/ml}$ 、BALF濃度は $0.26 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ 、AZT 2 g 静注1時間後の血清AZT濃度は $106.47 \pm 27.20 \mu\text{g/ml}$ 、BALF中濃度は $0.58 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ であった。AZT静注1時間後の血清濃度および気管支肺胞洗浄液中濃度は、投与量にほぼ比例した。以上の結果は系統の異なる薬剤間の気管支肺胞系移行性を論じる際の1つの指標と根拠を与えてくれるものと考えられる。

AZTのBALF中濃度に関しては、我々がすでに報告したCMX 1 g 静注時の $0.29 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$ やASTM 200 mg 筋注時の $0.10 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ とほぼ同等と考えられた。我々はOFLX 200 mg 内服2時間

(24例)、同じくピリドンカルボン酸系抗菌薬 ciprofloxacin (CPFX) 200 mg 内服2時間 (24例)の検討を終了させており、ASTM点滴投与やペニシリン系抗生剤 aspoxillin (ASPC)、さらには少数ではあるがAZTと同じくモノバクタム系抗生剤 carmonam (CRMN) に関しても検討を進めている⁹⁾。CRMNに関しては5症例で $0.22 \mu\text{g/ml}$ とAZTとほぼ同等。CPFXは200 mg 内服2時間後で $0.03 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ 、ASPC 1 g 静注1時間後では $0.15 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ であり、AZTはCPFX、ASPCより気管支肺胞系移行性が良好である。

またBALにおいては、分泌物や酵素が生理食塩水により希釈されるためBALF中のアルブミン濃度に対する比をもって評価されることが一般的である。CMX、ASTM、OFLXにおいても薬剤濃度の対アルブミン比を1つの評価基準としたが、AZTにおいても同様の検討を加えTable 4に一覧表にまとめた。BALFにおける薬剤濃度/アルブミン濃度比はAZT 1 g 静注時では 7.38×10^{-4} から 34.18×10^{-4} で、CMX 1 g 静注時における⁹⁾ 3.16×10^{-4} から 24.5×10^{-4} と同等以上の成績を示した。またASTM 200 mg 筋注時⁷⁾の対アルブミン濃度比は 0.9×10^{-4} から 3.1×10^{-4} であった。ASTMに関する検討ではASTMの投与量が200 mgとAZTやCMXの5分の1であったことを考慮しても、AZT濃度の対アルブミン比はASTMと比較して同等以上であるといえる。BALFと血清との比較では、グループI、グループIIともAZT/アルブミン比がBALFよりも血清で大きいものと逆に血清よりBALFで大きいものと同数であった。

V. 結 語

気管支肺胞洗浄法を行いモノバクタム系抗生物質 aztreonam (AZT) の気管支肺胞系移行性について検討した。AZT 1 g 静注 1 時間後の血清中 AZT 濃度は $62.01 \pm 21.32 \mu\text{g/ml}$ 、気管支肺胞洗浄液中濃度は $0.26 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ 、AZT 2 g 静注 1 時間後の血清中 AZT 濃度は $106.47 \pm 27.20 \mu\text{g/ml}$ 、気管支肺胞洗浄液中濃度は $0.58 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ あった。AZT の気管支肺胞系移行性はすでに検討した cefmenoxime, astromicin とほぼ同等であった。AZT の血清中濃度および気管支肺胞洗浄液中濃度は、投与量に比例した。

なお本論文の要旨は第 38 回日本化学療法学会総会(長崎)において発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) Stewart S M, Fisher M, Young J E, Lutz W: Ampicillin levels in sputum, serum and saliva.

Thorax 25: 304~311, 1970

- 3) Halprin M, McMahon S M: Cephalixin concentrations in sputum during acute respiratory infections, Antimicrob. Agents Chemother. 3: 703~707, 1973
- 4) Lambert H P: Clinical significance of tissue penetration of antibiotics in the respiratory tract. Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 14: 262~266, 1978
- 5) Smith B R, LeFrock J L: Bronchial tree penetration of antibiotics. Chest 83: 904~908, 1983
- 6) 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
- 7) 宮井正博, 坪田輝彦, 浅野健夫: Astromicin の気管支肺胞系への移行に関する検討。Chemotherapy 37: 1258~1263, 1989
- 8) 宮井正博, 坪田輝彦, 浅野健夫: Ofloxacin (OFLX) の気管支肺胞系移行に関する検討(第 1 報)。Chemotherapy 37: 1492~1497, 1989
- 9) 宮井正博, 坪田輝彦, 浅野健夫: 気管支肺胞洗浄法(BAL)を用いた抗菌剤の気管支肺胞系移行に関する検討。日内会誌(臨時増刊号), 79: 92, 1990

TRANSFER OF AZTREONAM (AZT) 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 aztreonam (AZT) to the bronchoalveolar system, using bronchoalveolar lavage (BAL) and compared the findings with our previous results for cefmenoxime (CMX), astromicin (ASTM) and ofloxacin (OFLX). The subjects were 24 patients with various respiratory diseases: 9 with chronic bronchitis, 8 with lung cancer, 3 each with pulmonary tuberculosis and interstitial pneumonia and one with diffuse panbronchiolitis. BAL was performed 60 min after a single intravenous injection of 1 g (group I) or 2 g (group II) of AZT. The concentration of AZT, total protein and albumin were measured in serum and in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and the following results obtained.

1) In group I, the concentration of AZT was 37.5—101.1 $\mu\text{g/ml}$ in serum, and 0—0.5 $\mu\text{g/ml}$ in BALF, the mean value \pm standard deviation being $62.01 \pm 21.32 \mu\text{g/ml}$ and $0.26 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$, respectively.

2) In group II, the concentration of AZT was 71.7—158.6 $\mu\text{g/ml}$ in serum, and 0—1.5 $\mu\text{g/ml}$ in BALF, the mean value \pm standard deviation being $106.47 \pm 27.20 \mu\text{g/ml}$ and $0.58 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$, respectively.

3) The concentration of AZT in BALF and serum was in proportion to the intravenous dose of AZT.

4) No significant statistical difference among diseases was noted in the concentration of AZT.

5) The transfer of AZT to BALF was similar to that of CMX, ASTM and OFLX in our previous study.