

Ciprofloxacin の気管支肺胞系移行に関する検討

宮井 正博

岡山市立市民病院内科*

(平成6年7月25日受付・平成7年1月11日受理)

各種呼吸器疾患を有する26症例において気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を用いてピリドンカルボン酸系化学療法剤 ciprofloxacin (CPFX) の気管支肺胞系移行性を検討した。CPFX 200 mg を単独, またはすでに検討した ofloxacin (OFLX) 200 mg とともに経口単回投与した後2時間の CPFX 濃度は血清で $0.80 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$, 気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) で $0.03 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ であった。一方 OFLX 濃度は血清で $2.36 \pm 1.25 \mu\text{g/ml}$, BALF で $0.15 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ であり, CPFX 濃度は血清, BALF とともに OFLX 濃度におよばなかった。BALF 中 CPFX 濃度は慢性気管支炎, 肺癌および間質性肺炎患者の3群間に有意差を認めなかった。CPFX 濃度のアルブミン補正值に関しては, 血清および BALF の両方で検討できた19例全例において血清の方が BALF より高値をとった。

Key words: ciprofloxacin (CPFX), 臓器 (気管支肺胞) 移行, 気管支肺胞洗浄 (BAL)

従来より抗菌剤の気管支肺胞系移行性に関しては主に喀痰中の抗菌剤濃度を測定することにより評価されてきた¹⁻⁵⁾。著者は, 抗菌剤の気管支肺胞系移行性の新たな評価基準として気管支肺胞洗浄法 (bronchoalveolar lavage: BAL) を導入して種々検討を加えてきた。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 astromycin (ASTM)⁷⁾, ピリドンカルボン酸系化学療法剤 ofloxacin (OFLX)^{8,9)}, モノバクタム系抗生物質 aztreonam (AZT)¹⁰⁾ に関して検討し結果を報告してきた。

前回の OFLX に関する検討では, 経口剤の場合, 薬物の代謝動態に応じ投与後1時間のみならず2時間における検討も重要であることが示された^{8,9)}。今回, ciprofloxacin (CPFX) 200 mg 内服後2時間に BAL を行い血清中および気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中 CPFX 濃度を測定し, OFLX の結果や CMX, ASTM, AZT の結果と比較検討し, 若干の考察を加え報告する。

I. 対象症例と方法

Table 1 に対象症例の性別, 年齢, 診断, BAL 実施部位などを一覧表にした。対象症例は各種呼吸器疾患を有する26症例で, CPFX 200 mg を単独で単回経口投与するグループ I と, すでに検討した OFLX 200 mg と同時に投与するグループ II の2群に分けた。

基礎疾患はグループ I では慢性気管支炎8例, 肺癌4例, 間質性肺炎2例, 好酸球性肺炎・塵肺各1例, グループ II では慢性気管支炎7例, 間質性肺炎2例, 肺癌1例, 全体では慢性気管支炎15例, 肺癌5例, 間質性肺炎4例, 好酸球性肺炎・塵肺各1例であった。

年齢はグループ I では26歳から74歳 (中央値は60歳), グループ II では27歳から79歳 (中央値60.5歳), 全体では26歳から79歳 (中央値60歳), 性別はグループ I では男性12例, 女性4例, グループ II では男性4例, 女性6例, 全体では男性16例, 女性10例であった。気管支ファイバーの実施にあたっては患者本人および患者家族に理解を求め, 書面で同意書を得た。なお, 炎症性疾患では炎症の安定期に, また肺癌症例では末梢型肺癌では病巣を中心として, 肺門型肺癌では化学療法や放射線療法の効果判定の際に原発巣の対側で行った。

BAL の詳細は前論文⁶⁻¹⁰⁾ に詳しく述べたので, ここでは概略のみ記す。グループ I では CPFX 200 mg を単独で単回経口投与し, またグループ II では CPFX 200 mg を OFLX 200 mg とともに単回経口投与し2時間後に BAL を行った。BAL は中葉または舌区の区域枝または亜区域枝で, 滅菌生理食塩水を1回50 ml 注入して行った。BAL は2回行い BAL 実施中採血した。BALF, 末梢血は遠沈し遠沈上清, 血清を分離し CPFX・OFLX 濃度, 総蛋白・蛋白分画を測定した。CPFX・OFLX 濃度の測定はスペシャル・レファレンス・ラボラトリー(株)に依頼して, 高速液体クロマトグラフィーで行った。なおこの測定系での検出限界は $0.01 \mu\text{g/ml}$ である。

II. 結 果

Table 1 に対象症例の性別, 年齢, 診断, BAL 実施部位, 回収量, BALF ならびに血清中の CPFX・OFLX 濃度, 総蛋白・アルブミン比率, CPFX 濃度の

* 岡山市天瀬6番10号

Table 1. Sex, body weight, diagnosis of subjects, recovery volume, origin of BALF, and concentrations of total protein, albumin, ciprofloxacin, and ofloxacin

Group	Case no.	Sex	Age	B.W.	Diagnosis	Origin of BALF		Recovery		Total protein (Albumin)		CPFX concentration		BALF/serum OFLX concentration	
						BALF	(ml)	BALF	serum	BALF	serum	BALF	serum	BALF	serum
(I)	1	M	26	58	Chronic Bronchitis	Rt.B ^s	65	38 (28.46)	6.6 (4.46)	0.03	0.96	0.031	0.031		
	2	M	58	72	Interstitial Pneumonia	Rt.B ^s	40	23 (16.31)	6.8 (4.22)	0.03	0.75	0.040	0.040		
	3	M	70	79	Chronic Bronchitis	Rt.B ^s	50	45 (25.79)	7.2 (4.29)	0.06	1.33	0.045	0.045		
	4	M	60	63.5	Lung Cancer	Rt.B ^s	40	18 (9.34)	6.3 (3.47)	0.03	1.48	0.020	0.020		
	5	M	60	77	Lung Cancer	Rt.B ^s	25	22 (16.10)	6.7 (4.52)	0.05	1.04	0.048	0.048		
	6	M	49	66	Chronic Bronchitis	Rt.B ^s	50	28 (17.67)	7.4 (4.36)	0.05	1.00	0.050	0.050		
	7	M	73	58.5	Lung Cancer	Rt.B ^s	38	20 (9.48)	6.3 (3.25)	0.02	1.34	0.015	0.015		
	8	F	64	61	Chronic Bronchitis	Lt.B ^s	55	27 (19.12)	7.2 (4.54)	0	0.03	—	—		
	9	M	54	49	Lung Cancer	Lt.B ^s	35	23 (12.67)	7.4 (4.17)	0	0.18	—	—		
	10	M	65	47	Interstitial Pneumonia	Lt.B ^s +	22	20 (12.15)	6.8 (3.19)	0	0.08	—	—		
	11	M	70	51	Chronic Bronchitis	Rt.B ^s	30	27 (15.30)	7.1 (4.55)	0	0.21	—	—		
	12	M	57	64	Pneumoconiosis	Rt.B ^s	54	24 (19.01)	7.6 (4.97)	0.02	1.27	0.016	0.016		
	13	F	39	60	Eosinophilic Pneumonia	Lt.B ^s	46	32 (21.89)	7.5 (4.99)	0.04	1.23	0.033	0.033		
	14	F	53	52	Chronic Bronchitis	Rt.B ^s	33	40 (22.88)	7.7 (4.67)	0.06	0.95	0.063	0.063		
	15	F	74	46	Chronic Bronchitis	Rt.B ^s +B ^s	33	38 (24.70)	7.6 (4.12)	0	0.10	—	—		
	16	M	72	45	Chronic Bronchitis	Rt.B ^s	10	32 (24.32)	6.8 (4.16)	0.06	1.46	0.041	0.041		
(II)	17	F	64	70	Chronic Bronchitis	Rt.B ^s	45	22 (14.32)	7.0 (4.83)	0.04	1.19	0.034	0.034	0.16	2.03
	18	F	57	45	Pulmonary Tuberculosis	Rt.B ^s	25	20 (11.40)	6.4 (3.97)	0.04	1.53	0.026	0.026	0.21	3.27
	19	M	79	47	Interstitial Pneumonia	Rt.B ^s	30	30 (11.10)	5.9 (3.37)	0.01	0.19	0.053	0.053	0.23	2.11
	20	M	38	50	Chronic Bronchitis	Rt.B ^s	45	10 (4.45)	7.0 (4.24)	0.02	0.77	0.043	0.043	0.15	1.74
	21	F	72	46	Lung Cancer	Rt.B ^s	60	39 (26.48)	7.8 (4.94)	0.05	1.93	0.026	0.026	0.20	4.86
	22	M	38	—	Chronic Bronchitis	Rt.B ^s	60	28 (21.11)	—	0.02	0.47	0.026	0.026	0.07	1.00
	23	F	41	47.4	Chronic Bronchitis	Rt.B ^s	42	45 (17.33)	8.0 (3.94)	0.03	1.21	0.025	0.025	0.15	2.81
	24	F	69	46	Chronic Bronchitis	Rt.B ^s	55	39 (26.83)	6.5 (4.01)	0.03	0.14	0.030	0.030	0.14	2.24
	25	M	65	47	Interstitial Pneumonia	Rt.B ^s	30	50 (30.20)	7.2 (4.17)	0	0.24	—	—	0.15	3.07
	26	F	27	53	Chronic Bronchitis	Lt.B ^s	65	31 (20.74)	6.6 (3.85)	0.03	0.32	0.094	0.094	0.04	0.42

M: male, F: female, Concentration of CPFX and OFLX: $\mu\text{g/ml}$, Total protein (albumin): mg/dl (in BALF) and g/dl (in serum)
 CPFX: ciprofloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 2. Recovery volume and concentrations of ciprofloxacin in BALF and serum

	Group I	Group II	Total	(unit)
Recovery volume	39.8±14.3	45.7±14.2	42.1±14.2	(ml)
CPFX concentration in BFLF	0.03±0.02	0.03±0.02	0.03±0.02	($\mu\text{g/ml}$)
CPFX concentration in serum	0.84±0.54	0.80±0.63	0.80±0.59	($\mu\text{g/ml}$)
Amount of CPFX in lavage fluid	0.78±0.51	0.82±0.59	0.84±0.54	(μg)
BALF/serum ratio of CPFX concentration	0.037±0.015	0.040±0.022	0.038±0.018	

CPFX: ciprofloxacin

Table 3. Concentration of ciprofloxacin classified by disease ($\mu\text{g/ml}$)

	Group I		Group II		Total	
	BALF	serum	BALF	serum	BALF	serum
Chronic infection	0.03±0.03 (n=8)	0.76±0.56 (n=8)	0.03±0.01 (n=7)	0.80±0.52 (n=7)	0.03±0.02 (n=15)	0.78±0.52 (n=15)
Interstitial lung diseases	0.02±0.02 (n=4)	0.83±0.55 (n=4)	0.01±0.01 (n=2)	0.22±0.04 (n=2)	0.02±0.02 (n=6)	0.63±0.54 (n=6)
Lung cancer	0.03±0.02 (n=4)	1.01±0.58 (n=4)	0.05 (n=1)	1.93 (n=1)	0.03±0.02 (n=5)	1.19±0.65 (n=5)

BALF 対血清比を一覧表にした。この結果をもとに解析する。

Table 2 に回収量, BALF 中 CPFX 濃度, 血清中 CPFX 濃度, BAL 回収 CPFX 量, CPFX 濃度の BALF 対血清比をまとめた。

回収量の平均値±標準偏差値はグループ I では 39.8±14.3 ml, グループ II では 45.7±14.2 ml, 全体では 42.1±14.2 ml と, グループ II で回収量がやや多かった。CPFX 濃度の平均値±標準偏差値はグループ I では血清で 0.84±0.54 $\mu\text{g/ml}$, BALF で 0.03±0.02 $\mu\text{g/ml}$, グループ II では血清で 0.80±0.63 $\mu\text{g/ml}$, BALF で 0.03±0.02 $\mu\text{g/ml}$, 全体では血清で 0.80±0.59 $\mu\text{g/ml}$, BALF で 0.03±0.02 $\mu\text{g/ml}$ とグループ I, II とほぼ同等の数字を示した。一方グループ II の OFLX 濃度は血清で 2.36±1.25 $\mu\text{g/ml}$, BALF で 0.15±0.06 $\mu\text{g/ml}$ であり, 著者が 1991 年に検討した結果血清濃度 3.02±1.30 $\mu\text{g/ml}$, BALF 濃度 0.227±0.154 $\mu\text{g/ml}$ ⁹⁾ よりはやや低値であった。前記のごとく CPFX 濃度は血清濃度, BALF 濃度とも OFLX 濃度におよばなかった。CPFX 濃度の BALF/血清比は 0.038±0.018 であった。

Table 3 に CPFX 濃度を基礎疾患別に示した。間質性肺炎, 塵肺, 好酸球性肺炎を間質性肺疾患としてまとめ, 慢性気管支炎, 間質性肺疾患, 肺癌の 3 群で CPFX 濃度を比較検討した。慢性気管支炎では血清濃度 0.78±0.52 $\mu\text{g/ml}$, BALF 濃度は 0.03±0.02 $\mu\text{g/ml}$, 間質性肺疾患では血清濃度 0.63±0.54 $\mu\text{g/ml}$, BALF 濃度 0.02±0.02 $\mu\text{g/ml}$, 肺癌では血清濃度 1.19±0.65 $\mu\text{g/ml}$, BALF 濃度 0.03±0.02 $\mu\text{g/ml}$ であり, 基礎疾患による CPFX 濃度に有意差を認めなかった。

さらに Table 4 にグループ I, グループ II のそれぞれ

Table 4. Ciprofloxacin/albumin ratio ($\times 10^{-4}$)

Case no.	Group I		Group II	
	BALF	serum	BALF	serum
1	1.1	< 21.5	17	2.8 < 24.6
2	1.8	< 17.8	18	3.5 < 38.5
3	2.3	< 31	19	0.9 < 5.6
4	3.2	< 42.7	20	4.5 < 18.2
5	3.1	< 23	21	1.9 < 39.1
6	2.8	< 22.9	23	1.7 < 30.7
7	2.1	< 41.2	24	1.1 < 3.5
12	1.1	< 25.6	26	1.4 < 8.3
13	1.8	< 24.6		
14	2.6	< 20.3		
16	2.5	< 35.1		

れにつき, CPFX 濃度/アルブミン濃度比を BALF と血清の両方について示した。血清, BALF の両方で比較が可能であった 19 例全例で BALF よりも血清の方が高値であった。

以上の結果より, Table 5 に血清, BALF の両方で CPFX 濃度/アルブミン濃度比の比較が可能であった 19 例について基礎疾患別に CPFX 濃度/アルブミン濃度比をまとめた。血清, BALF とともに間質性肺疾患で低値を示した。

III. 考 察

抗菌剤の呼吸器系への移行性の評価は主に抗菌剤の喀痰内濃度を測定することにより評価されてきた。しかし喀痰内濃度の測定は喀痰が排出される症例に限られるため, 健常者や炎症があっても喀痰が排出されない症例では検討できない。さらに喀痰が採取され喀痰内濃度の測定が可能な症例であっても薬剤を投与して喀痰を採取す

Table 5. Ciprofloxacin/albumin ratio classified by disease ($\times 10^{-4}$)

	Chronic infection	Interstitial pneumonia	Lung cancer	Total
Serum	2.39 \pm 1.04 (n=11)	1.40 \pm 0.47 (n=4)	2.58 \pm 0.67 (n=4)	2.22 \pm 0.95 (n=19)
BALF	23.2 \pm 10.7 (n=11)	18.4 \pm 9.2 (n=4)	36.5 \pm 9.1 (n=4)	25.0 \pm 11.5 (n=19)

るまでの時間が一定ではなく、また喀痰の濃縮の程度や炎症の程度により、喀痰内濃度はさまざまに変化する。これに対し BALF 濃度は、健常者であっても炎症性肺疾患症例、悪性腫瘍症例であっても気管支ファイバーおよび BAL の対象となる症例すべてにおいて検討可能であり、さらに薬剤を投与してから検体を得るまでの時間も任意に設定できるなどの長所もある。以上のような理由から、著者は BAL を応用し、抗菌剤の呼吸器系移行性評価の 1 つの基準として確率するため、種々薬剤に関して検討してきた。

CPFV は 1981 年西ドイツ・バイエル社の研究所で合成された化学療法剤で、グラム陽性菌から緑膿菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、強力な抗菌作用を示すなどの特長がある。日本で使用可能なのは経口剤に限られるが、ヨーロッパや米国では静注用製剤も使用可能である。著者はニューキノロンに関してはすでに OFLX の検討を終了しているが、今回 CPFV の BALF 移行性を検討し、OFLX などの結果と比較検討した。

CPFV 濃度はさきに結果で述べたようにグループ I、II とほぼ同じ成績を示した。つまり OFLX 同時投与による CPFV 濃度への影響は認められなかった。CPFV 濃度は全体では、血清で $0.80 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ 、BALF で $0.03 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ であり、OFLX の血清濃度 $2.36 \pm 1.25 \mu\text{g/ml}$ 、BALF 濃度 $0.15 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ に比較して血清濃度、BALF 濃度とも低値であった。この OFLX 濃度は 1991 年に著者が検討した結果血清濃度 $3.02 \pm 1.30 \mu\text{g/ml}$ 、BALF 濃度 $0.227 \pm 0.154 \mu\text{g/ml}$ よりはやや低値であった。

CPFV も OFLX も同じ 200 mg の投与であるが、血清濃度に関しては、CPFV は $0.80 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ 、OFLX は $2.36 \pm 1.25 \mu\text{g/ml}$ と、OFLX の方が約 3 倍の高値を示している。これは 1 つには CPFV の吸収が OFLX に劣ることが推察される。さらに検討薬剤の BALF 濃度/血清濃度比を比較してみると CPFV は 0.038 ± 0.018 、OFLX は 0.097 ± 0.052 ⁹⁾ と、CPFV も OFLX も BALF 濃度は基本的には血清濃度に相関するものと考えられるが CPFV 濃度の BALF/血清比 0.038 ± 0.018 は OFLX 濃度の BALF/血清比 0.097 ± 0.052 に比較して低値で、血中に吸収された CPFV の BALF 移行性も OFLX におよばなかったことを示している。ただ同じ経口剤との比較では、セフェム抗生物質

cefixime (CFIX) に関する 6 例の検討では CFIX 200 mg 内服後の BALF 濃度は $0.01 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$ 、血清濃度は $3.86 \pm 1.98 \mu\text{g/ml}$ であり^{11,12)}、CPFV の BALF 移行性は CFIX を大きく凌いでおり、CPFV の強力な抗菌力とあわせて考えると CPFV の臨床的有用性は高いものといえる。

今回の著者の検討では BALF 濃度は CPFV は前記のごとく OFLX の約 5 分の 1 であった。OFLX、CPFV とともに 200 mg を単回経口投与した後、切除肺の薬剤濃度を測定した乾らの成績によると¹³⁾、200 mg 投与後 5 時間の肺内濃度は OFLX が $3.41 \pm 1.21 \mu\text{g/g}$ 、CPFV が $1.23 \pm 0.86 \mu\text{g/g}$ と CPFV は OFLX の約 3 分の 1 であった。乾らの報告は薬剤投与後 5 時間であり著者の検討は 2 時間後と条件が若干異なっているため単純に比較できないが、BALF 濃度は肺内濃度をよく反映しているものと考えられ、BAL を用いたこの方法は薬剤の肺内濃度を知る簡便な方法であると考えられる。

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、AZT 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、CPFV においても同様の検討を加え、Table 4 に BALF、血清中の CPFV 濃度/アルブミン濃度比を示した。CPFV 濃度/アルブミン濃度比は、血清、BALF の両方で比較が可能であった 19 例全例で血清の方が BALF よりも高値であり、この点からも、またすでに検討した CMX⁶⁾、ASTM⁷⁾、AZT¹⁰⁾ と比較しても CPFV の BALF 移行性は十分ではないものと考えられた。抗菌作用の強力な CPFV の特長を生かすためには欧米で行われている静脈内投与も考慮する必要があるものと考えられた。

なお本論文の要旨は第 18 回国際化学療法学会 (ベルリン) で発表した。

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: Cephalexin 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 の気管支肺胞系への移行に関する検討 (第1報)。 *Chemotherapy* 37: 1492~1497, 1989
 - 9) 宮井正博, 坪田輝彦, 浅野健夫: Ofloxacin の気管支肺胞系への移行に関する検討 (第2報)。 *Chemotherapy* 39: 791~796, 1991
 - 10) 宮井正博, 坪田輝彦, 浅野健夫: Aztreonam の気管支肺胞系への移行に関する検討。 *Chemotherapy* 39: 673~677, 1991
 - 11) 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性に関する検討。 *日内会誌 (臨時増刊号)* 79: 92, 1990
 - 12) 宮井正博: Aspoxicillin (ASPC) の気管支肺胞系移行性に関する検討。 *Chemotherapy* 42: 1391~1396, 1994
 - 13) 乾 健二, 川原崎茂孝, 水野 浩, 神頭 徹, 田村廉一, 和田洋巳, 人見滋樹: 呼吸器外科領域におけるオフロキサシンとシプロフロキサシンの肺組織移行に関する検討。 *医学と薬学* 26: 159~161, 1991

Bronchoalveolar transfer of ciprofloxacin

Masahiro Miyai

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

To clarify the bronchoalveolar transfer of ciprofloxacin (CPFX), bronchoalveolar lavage (BAL) was carried out in 26 patients with various respiratory diseases 120 minutes after a single oral administration of 200 mg of CPFX in group I and with 200 mg of ofloxacin (OFLX) in group II. Findings were compared with our previous results on cefmenoxime (CMX), astromicin (ASTM), aztreonam (AZT) and aspoxicillin (ASPC).

1. The concentration of CPFX was $0.03 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ in BALF and $0.84 \pm 0.54 \mu\text{g/ml}$ in serum in group I, while the corresponding concentrations in group II were $0.03 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ and $0.80 \pm 0.63 \mu\text{g/ml}$. No significant difference was found in the concentration of CPFX between groups I and II, and there were no drug interactions with OFLX, either.

2. No statistically significant differences in the concentration of CPFX were observed among diseases.

3. Considering the dose and route of administration of CPFX, bronchoalveolar transfer of CPFX was inferior to that of CMX, ASTM, OFLX, AZT and ASPC.