

## 薬剤の胸膜透過性の検討

天理よろづ病院, 胸部外科

カレッド・レシャード

(昭和56年12月24日受付)

### はじめに

従来より膿胸や胸膜炎の治療のため起因菌に有効な抗生剤が胸腔内に注入され, または抗生剤溶液による洗滌が行われている。一方, 癌性胸膜炎の治療や胸腔内への術中播種の予防として, 抗癌剤の全身投与とともに胸腔内投与も行われている。このように, 胸膜病変に対する化学療法においては全身はもちろん, 局所投与もなされているが, それら薬剤の胸膜を介しての相互移行については充分には知られていない。そこで, 著者は胸腔内に注入した抗生剤や抗癌剤の血中への移行, また全身投与時の胸水への移行を正常胸膜例と胸膜肥厚例とについて検討したので報告する。なお, 胸膜肥厚の有無は胸水糖値と血糖値の相関々係により検討し, 更に胸膜生検や術中に採取した標本の病理組織学的所見によって確認した。

### 対象と方法

#### 1. 使用薬剤

a) 抗生剤: アミノ配糖体系として Tobramycin (以下 TOB) と Streptomycin (以下 SM), Cephalosporin 系として Cefazolin (以下 CEZ) を使用した。

b) 抗癌剤: 抗癌剤としては Mitomycin C (以下 MMC), Adriamycin (以下 ADM), Cyclophosphamide (以下 CPA) および Futraful (以下 FT) を使用した。

#### 2. 投与法および測定時間

胸腔内投与時, それぞれの薬剤を蒸留水 20 ml に溶解したものをを用いた。筋注や静注時は附属の溶解液に溶して使用した。

抗生物質は TOB 60 mg, SM 1 g, CEZ 2 g を用いた。抗癌剤は MMC 10 mg, ADM 20 mg, CPA 1 g, FT 750 mg (坐薬) を使用した。それら薬剤の血中および胸水中濃度を投与前, 投与後15分, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間, 症例によって8時間, 24時間まで経時的に測定した。

#### 3. 症例および投与法

患者の年齢分布は16才~80才である。対象疾患は自然気胸, 結核性胸膜炎, 膿胸や癌性胸膜炎及び各種の開胸術時感染の予防などである。これら症例を胸腔内注入群と全身投与群とに分けた。

胸腔内に TOB を注入した群は36例で, また筋注後, その胸水中濃度を10例について測定した。SM 1 g を胸腔内に注入し, その血中濃度を測定したものは6例で, また結核性胸膜炎の6例には SM を筋注した後, その胸水中濃度を

表1 Measuring Methods

Antibiotics	Agar-Well method
MMC	Bioassay (Using E.coli)
ADM	Fluorescent method
CPA	Friedman m.
FT	Traycer m.

測定した。CEZ 2 g の胸腔内注入群も 6 例である。MMC 10 mg を胸腔内に注入したのは15例で、5 例に静注後にその胸水中濃度を測定した。12例の胸腔内に ADM 20 mg を投与した後、経時的にその血中濃度を測定し、4 例に ADM を静注した後その胸水中濃度を測定した。CPA を 3 例に静注し、また FT 坐薬を 4 例に投与した後にそれぞれの胸水中濃度を測定検討した。

#### 4. 薬剤濃度の測定方法

抗生剤の微生物学的定量法として、Bacillus subtilis ATCC 6633 を検定菌とする寒天孔平板拡散法 (Agar-Well 法) を用いた。また抗癌剤の血中および胸水中濃度は、MMC では E. Coli を使った bioassay 法、ADM では蛍光法、CPA では Friedman 変法、そして FT では Traycer 法により測定した (表 1)。

以下の各図における記号、単位に関する約束事項をまず述べておく。

図中縦軸は薬剤の血中および胸水中濃度を  $\mu\text{g/ml}$  単位で、横軸は時間を示し、●は胸膜肥厚のない症例の薬剤濃度を、○は胸膜肥厚を有する症例の薬剤濃度を示している。

胸膜肥厚の有無の判定は胸水糖値によった。即ち図 1 で示した如く、血糖値に比較し胸水糖値が低値を

Correlation of sugar level in serum and pleural fluid

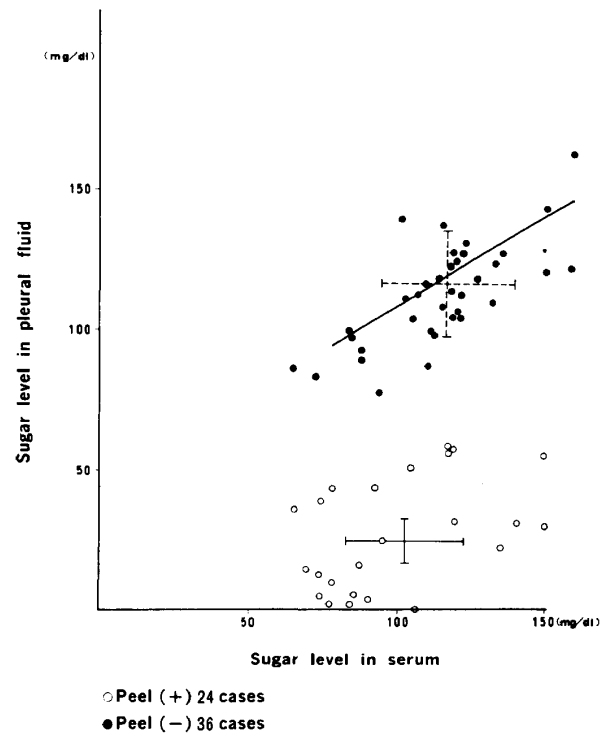


図 1

示すものは胸膜肥厚例と判定されるからである。

なお、MMC, ADM および FT の濃度は片対数グラフで現わされている。

### 成 績

#### 1. 胸腔内投与群

a) 抗生剤の胸腔内投与時の血中濃度。

図 2 では、TOB 60 mg が胸腔内に注入された36例の血中濃度が示されている。●で示されている胸膜肥厚のない症例では30分以内で血中濃度は最高値である  $3.48 \mu\text{g/ml}$  に達し、筋注時の最高血中濃度よりやや低いものの、全身的にも十分な有効濃度が得られる。またその半減期も筋注時とほぼ同じである。これに比して、胸膜肥厚のあった10例では、その血中濃度の最高値は  $0.87 \mu\text{g/ml}$  と低く、TOB の MIC 値である  $1.56 \mu\text{g/ml}$  にも達していない。即

Sequential changes of concentration of TOB in serum after intrapleural instillation of TOB 60mg

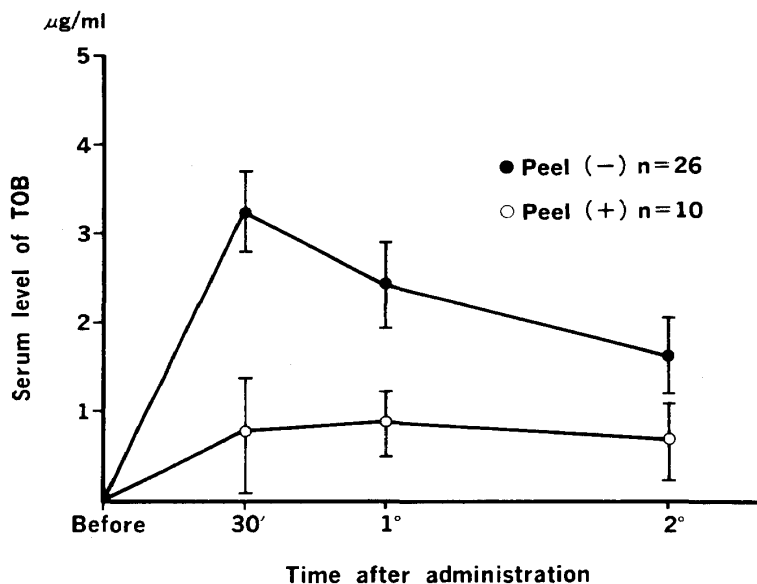


図 2

ち、胸膜からの TOB の吸収はその肥厚のために遅延している。

図3は SM 1g を6例の胸腔内に注入した後に測定した血中濃度を示したものである。SM の最高血中濃度は、投与1時間後に得られ、27.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。そして、その減少傾向は SM の筋注時とはほぼ同様で、血中での有効濃度は投与2時間後まで維持された。しかし、胸膜肥厚例では最高値到達時間も遅延し、またその最高血中濃度も低値を示している。

CEZ の胸腔内注入時の血清中濃度は図4で示した通りである。CEZ も他の抗生剤と同様な傾向を示し、胸膜肥厚のない症例では30分以内で最高血中濃度の108  $\mu\text{g/ml}$  が得られ、またその減少傾向も速やかである。○で示された胸膜肥厚例では、その最高血中濃度は平均 39.6  $\mu\text{g/ml}$  で、胸膜肥厚のない症例より1時間遅延しており、血中内に高濃度を長時間維持している。

b) 抗癌剤の胸腔内投与時の血中濃度

図5は、MMC 10mg を胸腔内に投与した際のものである。○で示された8例は胸膜肥厚の

Sequential changes of concentration of SM in serum after intrapleural instillation of SM 1g

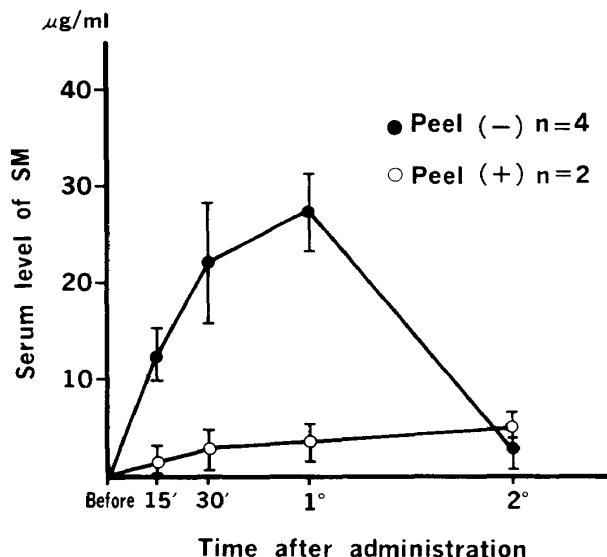


図3

完成された長期胸水貯留例で、これら症例では血中に移行した MMC の量は微量で、その最高血中濃度は平均 0.007  $\mu\text{g/ml}$  で、投与2時間目に得られている。そして、その減少傾向もゆるやかで、投与8時間後まで血中に有効な濃度として測定される。それに対して、●で示さ

Sequential changes of concentration of CEZ in serum after intravenous infusion of CEZ 2g

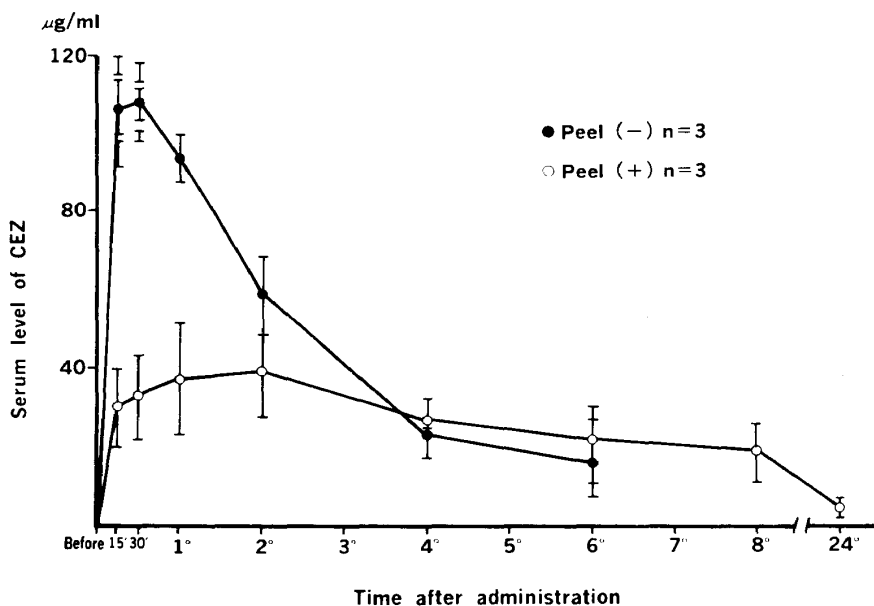


図4

Sequential changes of concentration of MMC in serum, after intrapleural instillation of 10mg of MMC

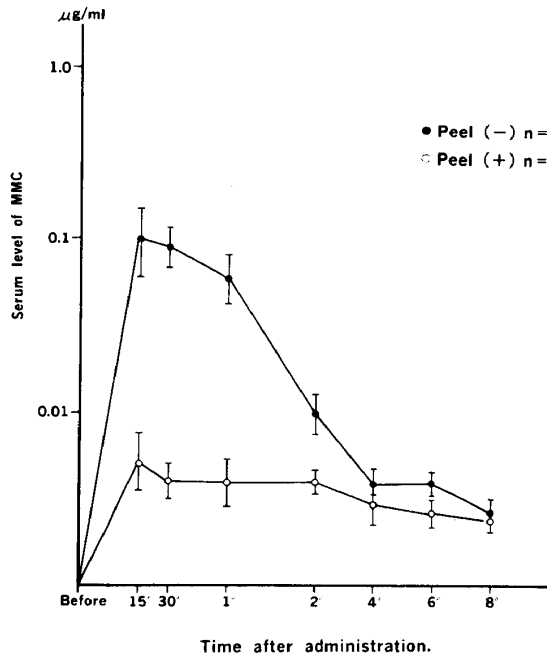


図 5

Sequential changes of concentration of ADM in serum, after intrapleural instillation of 20mg of ADM

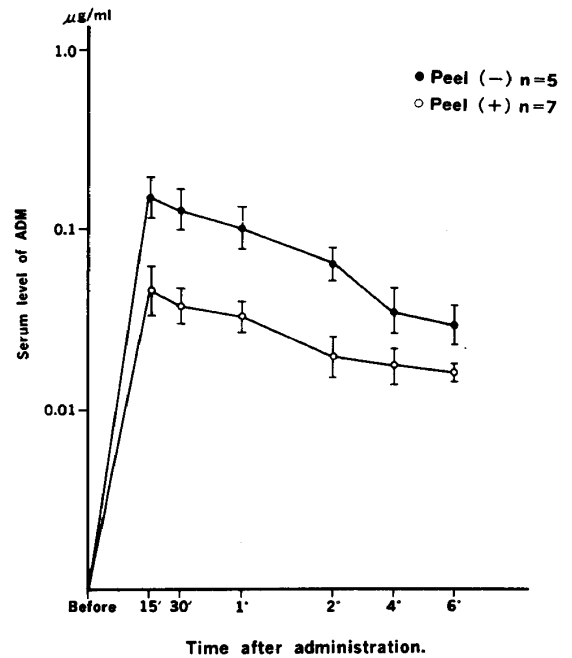


図 6

れた胸膜肥厚のない胸水貯留早期例や開胸術での閉胸直前に胸腔内に投与された症例では、MMC の最高血中濃度は  $0.1 \mu\text{g/ml}$  で、投与30分後に得られた。またその減少傾向も迅速である。

図 6 は開胸術での閉胸直前や癌性胸膜炎に対するドレナージ中などに、胸腔内に ADM 20 mg を投与した際の血中濃度の推移を示す。正常またはそれに近い胸膜を有する5例の最高血中濃度は  $0.18 \mu\text{g/ml}$  で、点滴静注時の ADM

Sequential changes of concentration of TOB in pleural effusion after intramuscular injection of TOB 60mg

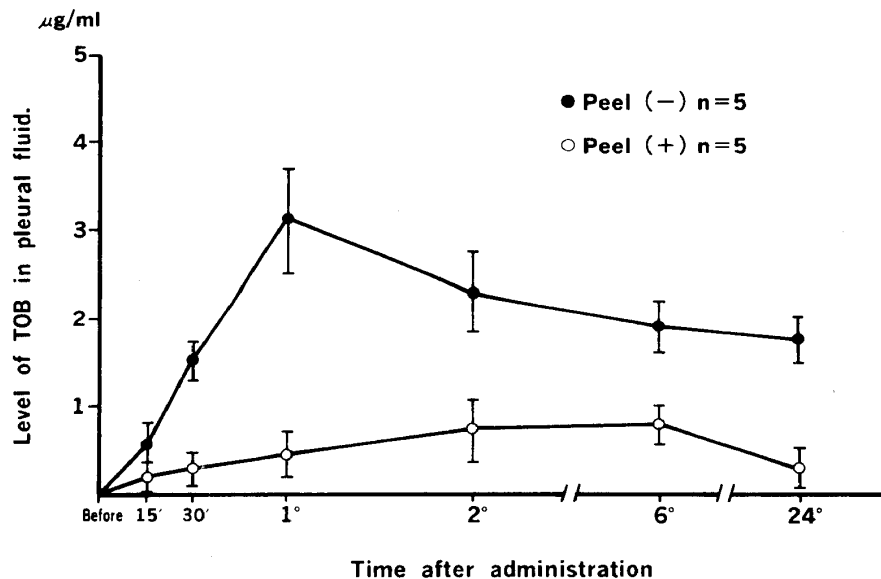


図 7

の濃度よりやや低い値となっている。それに比し、胸膜肥厚の強度な7例では ADM の最高血中濃度は  $0.08 \mu\text{g/ml}$  で、正常胸膜例の最高血中濃度の50%以下となっている。その減少傾向にもはっきりした差が現われている。

2. 筋注および静脈内投与群

a) 抗生剤の筋注時の胸水中濃度

胸水が貯留した10例に対して胸腔ドレナージを行った後に TOB 60 mg を筋注し、その胸水への移行について検討した。胸水貯留早期例では、胸膜肥厚はなく、TOB の胸腔内への移行は迅速で、胸腔内投与群の血中濃度と同様に1時間以内で最高値に達する。図7で示した様に、胸膜肥厚のある5例では、TOB の胸水中濃度は低く、またその減少傾向も緩慢である。

図8は結核性胸膜炎の6例に対してドレナージ中 SM 1 g を筋注した後、その胸水中の SM 濃度を測定したものである。胸膜肥厚のある3例の SM の胸水中濃度は低く、投与24時間後まで次第に蓄積され、 $10.8 \mu\text{g/ml}$  の値として保たれている。胸膜胼胝のない3例では、SM の胸水中濃度は投与1時間後、平均  $22.5 \mu\text{g/ml}$  まで上昇し、正常胸膜群と大差はなく、また胸

膜よりの再吸収も迅速である。この事実は抗生剤の胸膜透過性はその胼胝の有無に大きく左右されることを示唆している。

b) 抗癌剤の全身投与時の胸水中濃度。

5例に対する MMC 10 mg 静脈内投与後の胸水中濃度は図9の如くである。強度の胸膜肥厚を有する2例では、最高胸水中濃度は  $0.01 \mu\text{g/ml}$  で、投与4時間後に得られ、その後も胸水中に蓄積され、投与24時間後まで測定される。胸水貯留初回例では、胸水中の MMC の濃度は、胸腔内投与時の血中濃度と大差はなく、投与30分後に最高胸水中濃度が得られ、また胸腔からの再吸収も迅速である。

図10は ADM 20 mg を静脈内投与した後に測定した胸水中の ADM 濃度を示す。○で示された胸膜肥厚を有する2例では、最高胸水中濃度は  $0.085 \mu\text{g/ml}$  で、その後も減少せず、投与24時間後まで  $0.068 \mu\text{g/ml}$  の値を維持している。それに対し、胸水貯留早期例（病理組織学的に胸膜の変化の微小なもの）の最高胸水中濃度は胸膜正常例のそれとほぼ等しい。そして、その減少傾向も速くて、胸膜肥厚例と対照的である。

Sequential changes of concentration of SM in pleural effusion after intramuscular injection of SM 1g

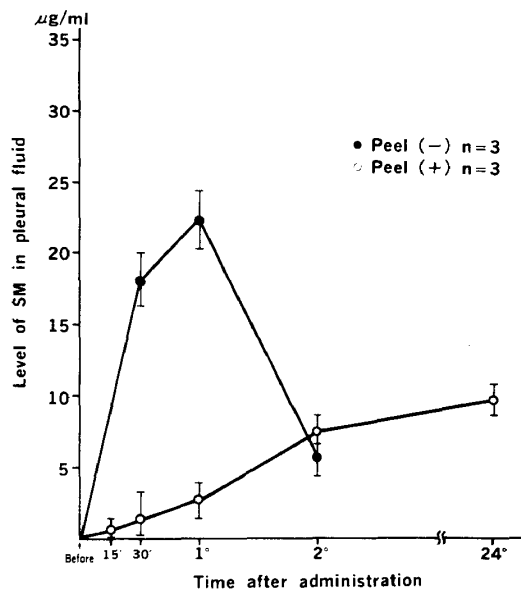


図8

Sequential changes of concentration of MMC in pleural fluid after intravenous infusion of 10mg of MMC

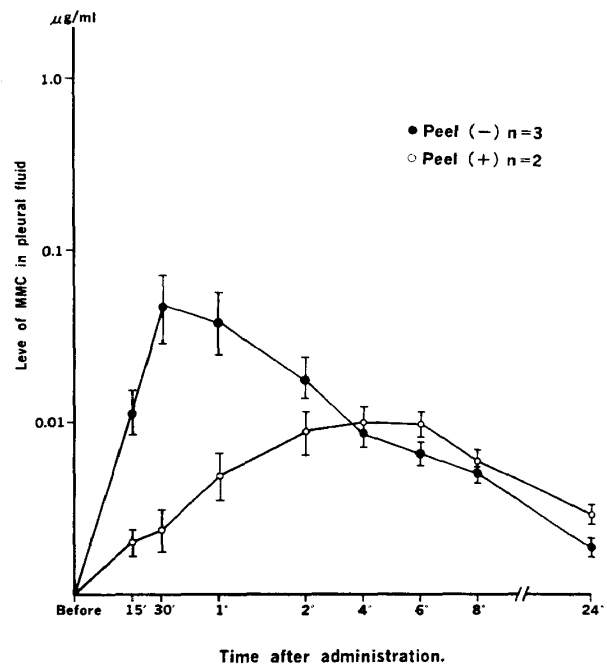


図9

Sequential changes of concentration of ADM in pleural fluid after intravenous injection of 20mg of ADM

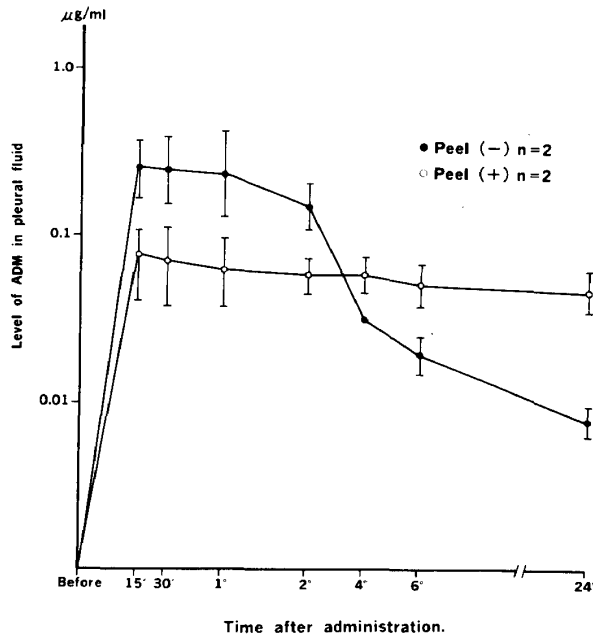


図10

CPA や FT などの masked compounds は主として肝臓において活性化されて局所へ移行する薬剤であるため、全身投与が主体である。図11は胸膜肥厚を有する3例に CPA 1g を静注した後、その胸水中濃度を n-mole Eq/ml で

示している。胸膜肥厚度により胸水中の CPA 濃度が決定され、肥厚の少ない2例での最高胸水中濃度は1時間後に得られ、43 n-mole Eq/ml の値を示すのに対し、○で示された胸膜肥厚の強度な症例での最高胸水中濃度は遅れて、8時間目に 35 n-mole Eq/ml となっている。いずれの症例でも投与24時間後までに有効な濃度として測定される。

FT 坐薬 750 mg を肛門内に挿入し、この薬剤の胸水中への移行を調べた成績は図12の如くである。FT 投与後より、その胸水中濃度およびその活性物質である 5FU としての濃度を測定している。胸膜肥厚の強度な2症例および胸膜肥厚の少ない2例では、他の薬剤と同様な傾向がみられ、胸水中への薬剤の移行は胸膜の肥厚度により大きく左右されている。

考 案

従来より開胸術や胸腔ドレナージに際しての感染防止や、膿胸や各種の胸膜炎の治療の目的で抗生剤や抗癌剤の全身投与と並んで胸腔内注入も行われている。しかし、その際での薬剤の血中や胸水中分布や濃度については十分に知られていない。そこで、著者は胸腔内に注入した

Sequential changes of Concentration of CPA in pleural fluid after intravenous instillation 1g of CPA.

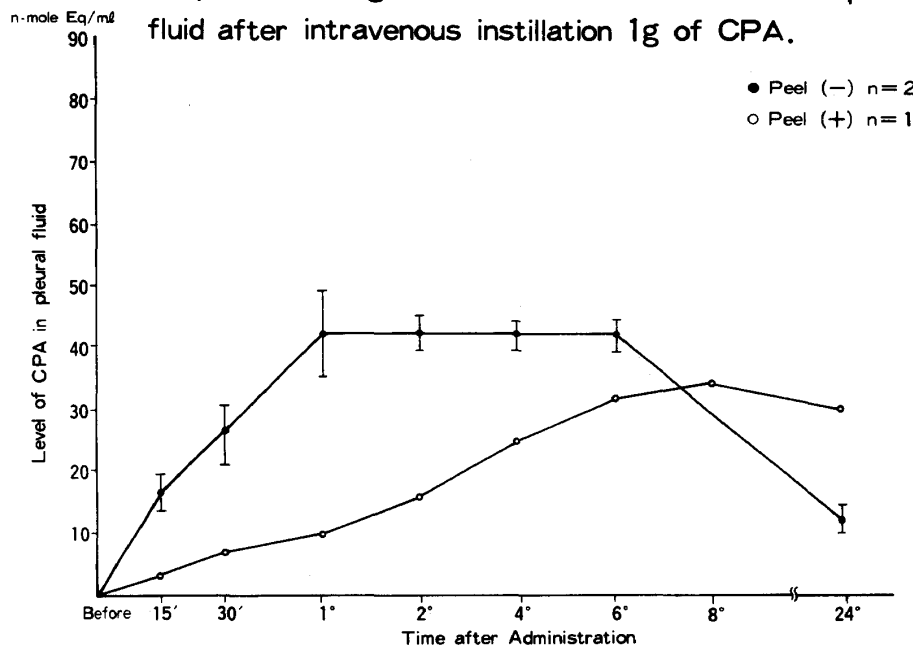


図11

Sequential changes of concentration of FT-207 and 5FU in pleural effusion after suppository instillation of 750mg of FT

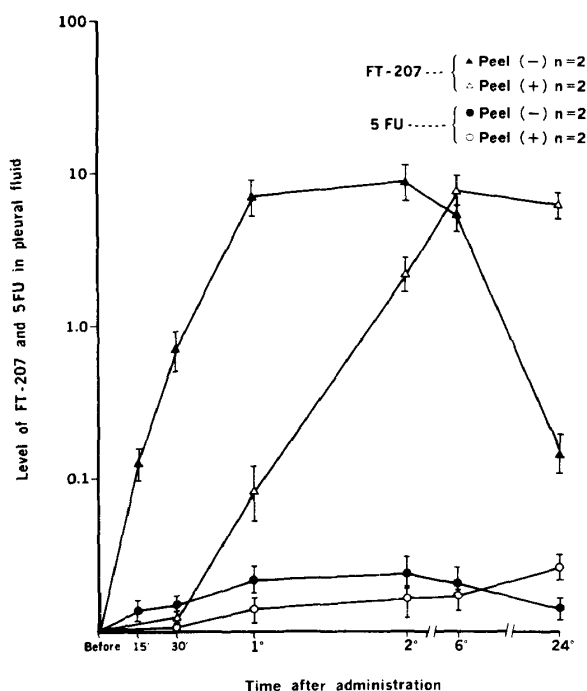


図12

薬剤の血中への移行や、全身投与時の胸水中への移行などを正常胸膜例と胸膜肥厚例について検討し、併せて臨床応用について考察を加えてみたい。

各種の胸膜炎における胸水貯留は胸水の産生と吸収のバランスが崩れることにより生ずる。このような胸膜からの吸収の著明な減少は胸膜肥厚、胸部の運動の減少や周囲組織での循環不全などによって招来される<sup>1,2,3)</sup>。胸膜からの薬剤の吸収は上述した因子の他に胸水量、胸膜の接触面積の他に、薬剤の種類、安定性、代謝および分子量によって左右される。佐川ら<sup>4,5)</sup>は5FU, MMC, PSP, および BLM の各薬剤を犬の胸腔内、静脈内に投与した後、その血中および胸水中濃度を経時的に測定した結果、最も高分子である BLM に対する胸膜透過性は他の薬剤より遅延したことを報告し、胸膜透過性は薬剤の分子量の大きさに規定されることを示唆している。しかし、今回著者が使用した薬剤では分子量間に大差はないため、著者の成績では、胸膜透過性に及ぼす薬剤の分子量の影響は少ないものと考えた。

最近、薬剤に対する胸膜透過性について種々な研究がなされている<sup>6,7)</sup>が、胸膜透過性に及ぼす胸膜肥厚の影響は十分に検討されていない。G. K. Thorsrud<sup>8)</sup>は1965年にそれらの因果関係を推定し、また本間ら<sup>9,10)</sup>は、胸膜の肥厚の程度を胸部 CT にて把握し、胸腔内に投与した MMC の体内動態を検討した結果、胸膜透過性はその肥厚度に影響されることを報告している。しかし、中山<sup>9)</sup>は28例の癌性胸膜炎症例の胸腔内に 5FU, MMC, BLM を投与したところ、胸腔から血中への抗癌剤の移行を抑制するものは胸膜自体の変化ではなく、むしろその drainage system である胸壁の静脈系やリンパ系の障害の程度によると報告している。勿論、胸膜透過性を左右する因子として胸膜肥厚以外の因子を無視して考えることはできないであろう。しかし、胸膜以外の胸壁の循環障害はなく、肺の虚脱および胸水量のほぼ一定な症例では、胸膜透過性に影響を及ぼす因子としては胸膜肥厚が最も重要な因子といえよう。つまり、胸膜炎により起こる胸膜肥厚の過程で、胸膜の毛細血管やリンパ管の周囲に生じる細胞浸潤などの結果、小さな毛細血管やリンパ管が破壊され、徐々に結合織層が癒着化し、これらの変化により胸膜透過性が低下する<sup>11)</sup>。

著者がこの度、胸腔内や血中に抗生剤および抗癌剤を投与した後、その血中や胸水中濃度を測定したところ、胸膜正常群では、各薬剤の筋注や静注時の血中濃度とほとんど変わらない値を得た。一方、胸膜肥厚のある例ではその移行が低下し、特に胸腔内投与時には、各薬剤の胸水中濃度は6～24時間まで高値を示している。薬剤の有効性には、血中および胸水中濃度のみではなく、局所での持続時間も大きく関与している。このように胸膜肥厚のある症例では胸腔内に投与された薬剤は長時間胸腔内に貯留するので、特に時間依存性の薬剤の胸腔内注入はより有効な投与方法と考えられる。

一方、薬剤の有効性とともにもその安全性も重要な課題である。よって、全身的な副作用の少ない局所療法は、限局性疾患である胸膜炎に対して好ましい治療法である。清水ら<sup>12)</sup>はウサ

ギの胸腔内に CET, CEZ, CTZ を投与した後測定したその血中濃度は長時間高濃度を維持することを示唆し、また Kulka ら<sup>13)</sup> は、一般細菌性膿胸に対し、平均95日間の全身療法を行っても無効であった13例に対して、有効な抗生剤の胸腔内投与を行ったところ、4～9日間で臨床的には症状が軽快したことを報告し、著者が主張している、胸膜肥厚による薬剤の胸膜透過性の低下や局所療法の有用性および安全性を支持している。

著者は上述した成績を臨床応用したところ、気管支瘻等を伴わない膿胸や細菌性胸膜炎に対する治療成績では90%の成功率を得ている。また150例の癌性胸膜炎症例に対する治療成績は、胸腔穿刺や胸腔ドレナージおよび全身療法を行ったが、薬剤の胸腔内投与を行えなかった群での成功率（日本肺癌学会、化学療法効果判定基準の著効および有効率）は、50%に過ぎなかったのに対して、抗癌剤の局所療法を行った群では82%の成功率を得た<sup>14)</sup>。従って、胸膜肥厚を有する胸膜炎や膿胸例では、薬剤の胸腔内注入がより効果的といえる。

なお、胸腔から薬剤の吸収および排泄は毛細血管やリンパ管より行われるとされている。その際、分子量の小さな物質は毛細血管より、また分子量の大きなものはリンパ管より吸収される。Albini ら<sup>15)</sup> はウサギで、Starling ら<sup>16)</sup> は犬で、そして、Courtice ら<sup>17)</sup> は猫においてこれらの事実を証明している。

胸水貯留の原因となる胸膜の病変は血管、リンパ管およびその周辺から始まり、それによって血管の透過性が増強される。Al-Ibrahim ら<sup>18)</sup> は胸水貯留の原因として、血管の透過性の増強、および胸膜の毛細血管やリンパ管の病的閉塞、そしてそれにより臓側胸膜の吸収の低下をあげている。このように、胸膜からの吸収は主に臓側胸膜より行われるとされている。しかし、自験例のうち、高度の自然気胸を来した3例や一側肺切除術を受けた症例の胸腔内に抗生剤を投与し、気胸例での再膨張が得られる前2～6時間までに測定した抗生剤の血中濃度は、再膨張を得てから測定した症例と大差はなかったの

で、著者は胸膜からの吸収は臓側胸膜のみより行われるのではなく、壁側胸膜からも行われるも考えている。

## 結 論

開胸術や自然気胸、癌性胸膜炎の患者の胸腔内に感染防止の目的で抗生剤を、一方、膿胸や各種胸膜炎の患者には治療の目的で抗生剤や抗癌剤を胸腔内、および全身的に投与し、その濃度を血中、および胸水中に測定し、その薬剤に対する胸膜の透過性を検討した。その結果次のような結論を得た。

1. 薬剤の胸膜透過性は胸膜肥厚度に逆相関した。
2. 正常胸膜例においては、薬剤の胸腔内投与時、十分な血中濃度が得られるため、副作用の面からその胸腔内投与の限界量は筋注や静注時と同様に考慮すべきである。
3. 胸膜肥厚例では、薬剤は胸腔内に長時間高濃度を維持するので、薬剤の胸腔内直接投与は、全身的な副作用は少なく、より効果的と考えられる。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った寺松孝教授、関西電力病院の人見滋樹先生ならびに天理よろづ病院の北野司久先生に深甚なる謝意を表す。

〔尚、本論文の要旨は第20回、第21回日本胸部疾患学会総会（1980年広島、1981年仙台）、第21回日本肺癌学会総会（1980年東京）、および第7回アジア太平洋胸部疾患学会（1981年香港）において発表した。〕

## References

- 1) Friedman, M. F. and Slater, E.: Malignant pleural effusion. *Cancer Treat Rev.* 5, 49, 1978.
- 2) 太田満夫：癌性胸膜炎の診断と治療。肺と心 25, 1, 1978.
- 3) 中山修二：制癌剤を指標としてみた癌性胸膜腔の透過性。肺癌。18:2, 171, 1978.
- 4) 佐川圭助：胸腔内投与制癌剤の胸水中および血中濃度の経時的推移。第I報。BLM についての成績。肺癌。15:1, 41, 1975.
- 5) 佐川圭助：胸腔内投与制癌剤の胸水中および血中



- 濃度の経時的推移. 第Ⅱ報. 制癌剤 MMC, 5-FU および色素剤 PSP についての成績. 肺癌16:2, 141, 1976.
- 6) 小室康男, 西島昭吾, 本間 威, 他: 癌性胸膜炎に対する局所注入療法. 肺癌 20:1, 21, 1980.
- 7) Wilson, J. L., Herrod, C. H., Searle, G. L. et al.: The absorption of blood from the pleural space, Surg. 48: 4, 766, 1960.
- 8) Thorsrud, G. K.: Pleural reaction to irritants, Acta Chir Scand. 355, 1965.
- 9) 本間 威, 小室康男, 西島昭吾, 他: 抗癌剤胸腔内の投与時の生体動態 I. Adriamycin の成績. 癌と化学療法 7:1, 167, 1980.
- 10) 本間 威, 米田修一, 小室康男, 他: 抗癌剤胸腔内の投与時の生体動態 II. MMC の成績. 癌と化学療法 7:4, 700, 1980.
- 11) レシャード, K. 池修, 北野司久, 人見滋樹, 他: 胸膜の抗生剤の透過性. 最新医学 36:11, 2201, 1981.
- 12) 清水辰典: 化学療法剤の胸水中移行に関する研究. Jap. Antibiot. J., 13: 2, 50, 1978.
- 13) Kulka, F. Kahàn, I.L. and Vigh, E.: Local treatment of thoracic empyema with tri-tetracycline complexes. Arzneimittel-For. 27: 7, 1503, 1977.
- 14) レシャード, K. 池 修, 北野司久, 他: 癌性胸膜炎に対する治療成績および抗癌剤の胸膜透過性. 肺癌, 22:2, 139, 1982.
- 15) Albini, B.: The pathogenesis of pericardial, pleural and peritoneal effusions in rabbits with serum sickness. Labo. Inves. J. 37: 1, 64, 1977.
- 16) Starling, E. H. and Tubby, A. H.: On absorption from and secretion into the serous cavities. J. Phys. 16, 140, 1894.
- 17) Courtice, F. C. and Simmond, W. J.: Physiological significance of lymph drainage of the serous cavities and lungs. J. Phys. 34, 419, 1954.
- 18) Al-Ibrahim, M. S. and Holzman, R. S.: Bilateral pleural effusion with plasmodium flaciparum infection. Amr. J. Tropic. Med. 24: 6, 910, 1975.
- 19) 前里和夫, レシャード, K., 人見滋樹, 寺松 孝: 胸膜炎および膿胸の病態とその治療. 外科治療, 42: 6, 697, 1980.
- 20) 清水辰典: 化学療法剤の胸腔内投与に関する研究 日本胸疾会誌, 15: 5, 251, 1977.
- 21) Pinner, M. and Moerke, G.: Pleural effusions laboratory findings and clinical correlations. Am. Rev. Tubercul. 22: 121, 1930.

## PLEURAL PERMEABILITY TO ANTIBIOTICS AND ANTICANCER DRUGS

**Khaled Reshad**

*Department of Thoracic Surgery, Tenri Hospital, 200 Mishima-cho, Tenri city, Nara pref., JAPAN*

In the treatment of pyothorax and pleurisy, effective antibiotics against the etiological bacilli have been instilled into the thoracic cavity or antibiotic solutions have been used to irrigate the cavity. For carcinomatous pleurisy, anticancer drugs have been administered systemically or locally, and for prophylaxis against the spread of cancer cells anticancer drugs have been placed in the pleural cavity during operation. Besides these local therapies, systemic medication has, of course, also been given. However, the transport of these agents to and from through the pleura is not yet completely understood. Therefore, we studied the movement of antibiotics and anticancer drugs through the pleura into the blood following intrapleural instillation and into the pleural fluid after systemic therapy. The results were evaluated in patients with unthickened and those with thickened pleura.

In patients with unthickened pleura, permeability was rapid, but in those with thickened pleura permeability showed a negative correlation with pleural thickening. Thus, after intrapleural instillation, drugs remain at high levels for a long time within the pleural cavity and are thought to be more effective in patients with pleural thickening.