



2012年6月20日放送

## 「肺内抗菌薬濃度測定と感染症治療への応用」

北海道大学大学院 呼吸器内科学教授  
西村 正治

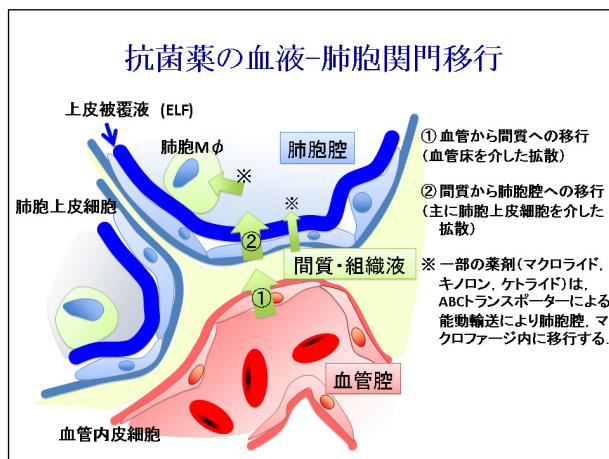
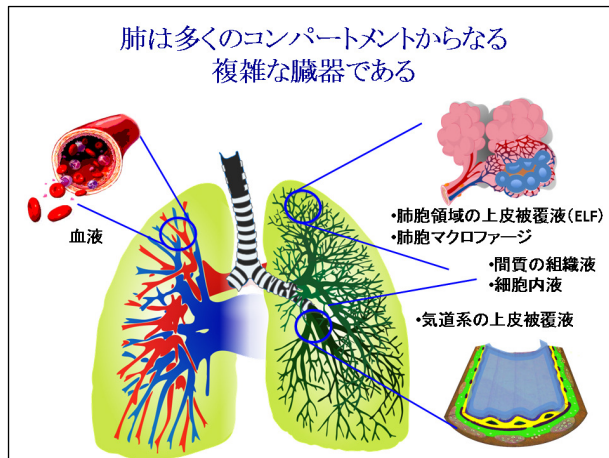
### はじめに

きょうは、気管支鏡下マイクロサンプリング法を用いた気道上皮被覆液中の薬物動態についてお話しします。

薬物治療をする際に、血液中のPK/PD理論というのは大変重要です。つまり、薬物を投与した場合に、体の中にどのように薬物が行きわたるかということを考える学問です。その場合、肺は多くのコンパートメントからなる大変複雑な臓器であるということが重要です。

血液中の薬物動態をみるのとは違って、肺内の薬物動態を知ることは容易ではありません。肺は、気道系、肺胞系、血管系が複雑に絡み合った臓器だからです。肺胞の表面には肺胞上皮を覆ういわゆる被覆液があり、肺胞腔内には肺胞マクロファージがあります。また、肺胞間質には組織液があり、上皮被覆液との間で行き来があります。

さて、肺胞の中をさらに細かく見てみると、抗菌薬の血液・肺胞関門の移行ということを考えなければなりません。その場合、血液から間質の組織液



中にしみ出た薬物は、さらに肺胞上皮を介して、あるいは、細胞間隙を通り抜けて肺胞腔の中に入ります。そこには肺胞マクロファージがいますので、薬物によってはABCトランスポーターによる能動輸送により肺胞マクロファージの中に取り込まれるものもあります。こういった薬物はさらに肺胞内から細胞外へ再放出されますので、肺胞腔内の薬物動態は大変複雑です。以上は肺炎の場合の薬物動態ですが、一方、気道感染の場合は気道上皮細胞を覆う液性成分、つまり気道上皮被覆液中の薬物動態が重要となります。

肺の中の薬物動態を知ろうという試みはこれまでも様々ありました。しかし、気道上皮被覆液中の薬物動態を直接反復測定するという試みはこれまで一度もありませんでした。

### 気管支鏡下マイクロサンプリング法

そこで私どもは、気道上皮被覆液中の薬物動態を直接知るために、気管支鏡下マイクロサンプリング法という方法を導入いたしました。この方法は、気道上皮被覆液を反復微量サンプリングすることによって、その中の薬物動態を連続的に測定しようという試みです。この方法は、慶応大学の故石坂彰人教授が開発された方法でありまして、もともとは気道上皮被覆液中におけるバイオマーカーや腫瘍マーカー測定のために用いられました。

気管支鏡下マイクロサンプリングを具体的に説明します。

気管支鏡を肺内に導入した後、気管支鏡を介してプローブを挿入します。このプローブの先には液体を容易に吸収する吸収体がついており、その吸収体を約10秒間気管支壁に接触させることによって、検体を採取するという方法です。その微量の採取標本から薬物濃度をどのように算出するかについて、次に説明いたします。

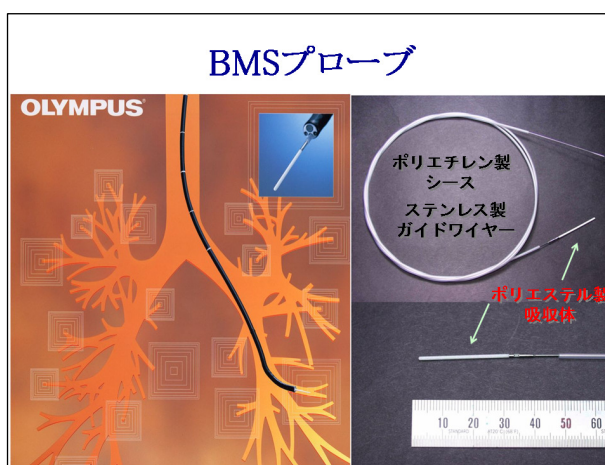
1回に採取される量は約15マイクロリットルです。それを3回繰り返すことによって、平均50マイクロリットル弱の採取液が得られます。それを2ccの生理食塩水に攪拌します。プローブの湿重量と乾燥

### 気管支鏡下マイクロサンプリング法

- 気管支鏡下マイクロサンプリング法 (bronchoscopic microsampling; BMS)は、微量な気道上皮被覆液(ELF)を低侵襲に経気管支鏡的に反復して採取することができる方法である。

Ishizaka A, et al. Crit Care Med 2001
- この方法は、ELFにおけるKL-6、VEGFなどのバイオマーカーや腫瘍マーカーの測定、病原微生物の半定量等に有用であると報告されている。

Ishizaka A, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004  
Sasabayashi E, et al. Chest 2007, Kodama T, et al. Respir Med 2009



重量を測定することで検体重量が正確に求められますので、結果として希釈濃度がわかります。その結果、気管支上皮被覆液中の薬物濃度もわかるのです。

### レボフロキサシンを用いて

この方法を使って、私どもは初めに、レボフロキサシン単回内服後の血液と気管支上皮被覆液中の薬物動態を調べました。健常成人10人を対象といたしまして、採血と気管支鏡検査を繰り返すことによって、薬物動態を連続してモニターしたということであります。その結果、気管支上皮被覆液においても血液と同様に、初め1、2時間後にピークがあり、その後、段階的に濃度が減っていく現象を確認することができました。これは、世界で初めて気道上皮被覆液中の薬物動態を経時的にモニターした結果です。

### テリスロマイシンを用いて

次に、テリスロマイシンを用いました。

テリスロマイシンを単回内服後と、5日間継続的に内服して、その最終日に内服した後に同じ時間経過で比較しました。そうしますと、単回内服1回の場合と5日間内服後では血液レベルでは同じような薬物動態を示すのに対して、気道上皮被覆液では、単回内服と比べて5日間内服後には、はるかに高い濃度レベルで推移しました。

この実験においては、さらに別の機会に単回内服後あるいは5日間の最終内服後3時間後に気管支肺胞洗浄も行なっています。気管支肺胞洗浄で得られるものは気道上皮ではなく主として

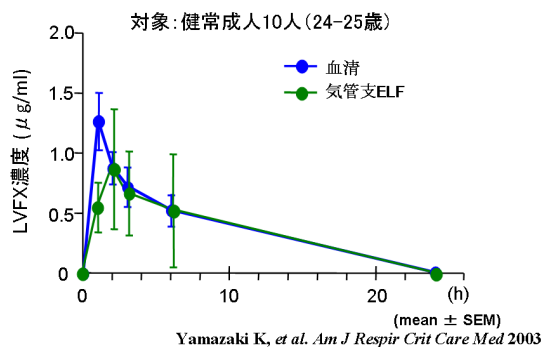
### 薬物濃度の算出方法

1. BMSプローブ先端の吸収体のみを切断しサンプル管に収める。
2. 切断した吸収体の重量(湿重量)を測定する。
3. 2mlの生理食塩水をサンプル管に加えて1分間攪拌し、採取粘液を生理食塩水中に溶出させる。液体成分を別のチューブに移し保存する。
4. 回収した吸収体切断片を乾燥させ、重量(乾燥重量)を測定する。  

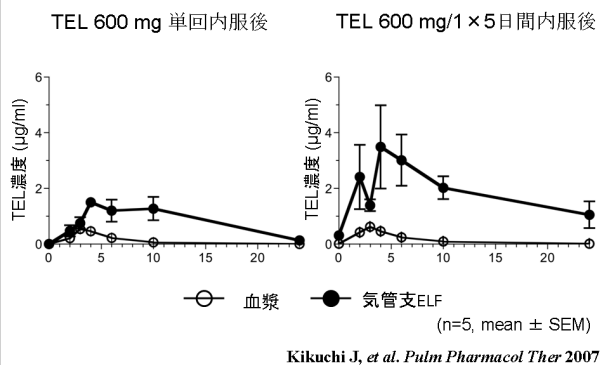
$$\text{粘液採取量} = \text{湿重量} - \text{乾燥重量}$$
6. 希釈に使用した生理食塩水(2 ml)と粘液採取量から薬物濃度を計算する。

$$\text{気管支ELF中薬物濃度} = \text{希釈後濃度} \times \frac{2(\text{ml}) + \text{粘液採取量}(\text{ml})}{\text{粘液採取量}(\text{ml})}$$

### レボフロキサシン単回内服後の血清・気管支ELF中濃度



### テリスロマイシン内服後の薬物動態



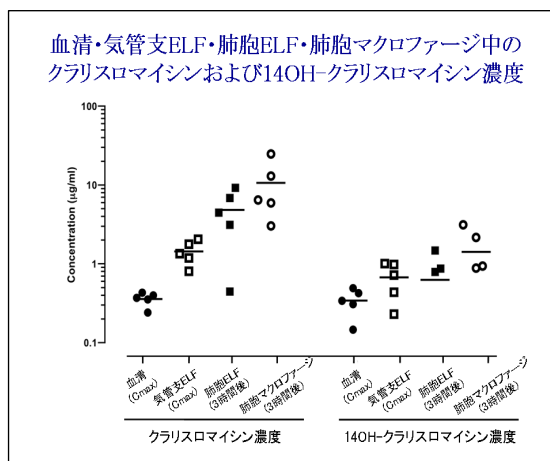
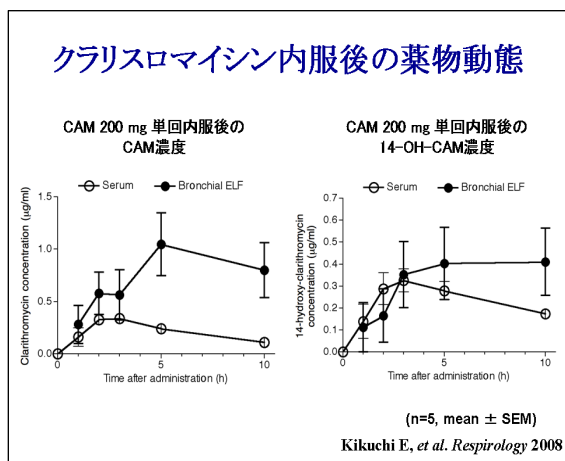
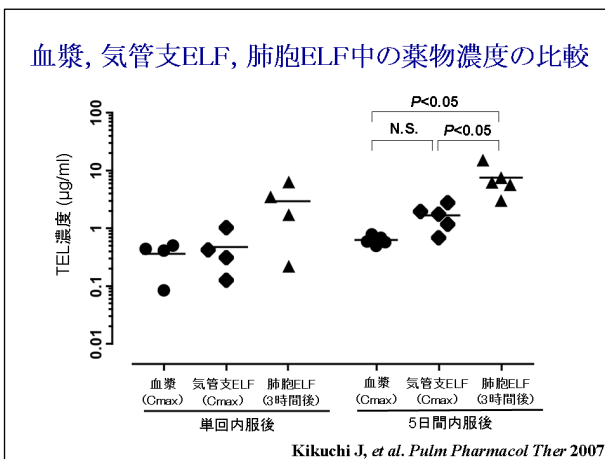
肺胞上皮被覆液の検体です。つまり、今回は、血液、気管支上皮被覆液、肺胞上皮被覆液と3つの異なるコンパートメントにおける薬物動態の差異を示すことができたのです。

### クラリスロマイシンを用いて

次は、マクロライド系のクラリスロマイシンです。

この薬剤は肝臓で代謝されて14OH-クラリスロマイシンに変化します。そこで、クラリスロマイシンと代謝産物である14OH-クラリスロマイシンの両者の濃度を異なるコンパートメントで比較しました。予想されたように、血液レベルに比べると、気管支上皮被覆液の薬物濃度ははるかに高く、肺胞上皮被覆液ではさらに高かったのです。また、気管支肺胞洗浄で得られた肺胞マクロファージを壊して、細胞内液の薬物濃度を調べることによって肺胞マクロファージがたしかに薬物を取り込んでいることを証明しました。

ちなみに、代謝産物である14OH-クラリスロマイシンは、クラリスロマイシン本体とは異なる動きを示しました。3つのコンパートメント間の濃度勾配ははるかに小さいのです。



さらに、私どもは別のクラスの薬剤、ガチフロキサシンを使って、健常者と慢性気管支炎患者間で比較しました。結論だけ述べると、予想に反して、慢性気管支炎患者の気道上皮被覆液中薬物濃度は血液レベルと変わりがありませんでした。健常者において、血液より高い濃度勾配を呈したことは対照的です。

これまでの成績をまとめます。私どもは経気管支鏡下マイクロサンプリン法を用いることで、健常者及び慢性気管支炎患者において、初めて経口抗菌薬内服後の気道上皮被覆液中の薬物動態を明らかにすることができました。そして、血液、気管支上皮被覆液、肺胞上皮被覆液の間には異なる薬物動態が存在することを証明したのです。なお、データは示しておりませんが、この検査法の再現性も検討しています。同時に異なる気管支から採取した場合、あるいは期間を置いて同一条件で同一気管支から採取した場合、等々の検討をすることによって再現性も確かめています。

### ここまでの結果のまとめ

- 健常成人およびBALの施行困難な慢性気管支炎患者においても、経口抗菌薬内服後の気管支上皮被覆 (ELF) 液中の薬物動態を明らかにすることができた。
- 血液、気管支ELF、肺胞ELFの間には異なる薬物動態が存在する。
- 同時に異なる気管支から採取したELFにおいても、あるいは期間を置いて同一条件で同一気管支から採取したELFにおいても、薬物濃度はほぼ一致する。

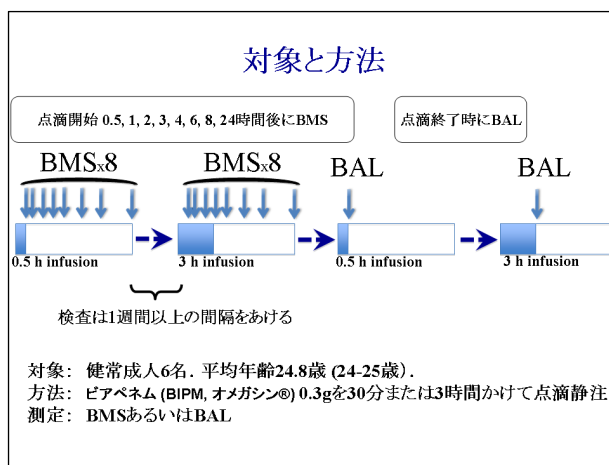
### カルバペネム系の薬物動態

最後に、カルバペネム系の薬物動態について考えてみましょう。

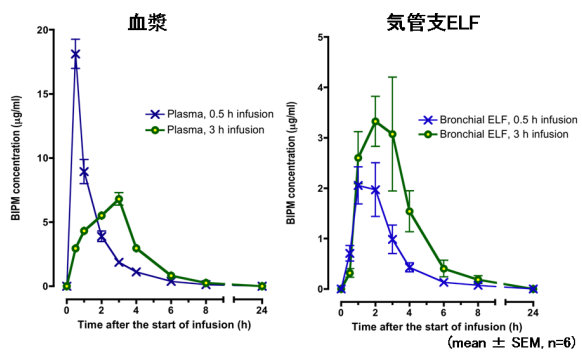
この薬は、抗菌薬の濃度が MIC を超える時間、すなわち T オーバー MIC が抗菌効果と相関するということが既によく知られています。そのため、30分で行う急速静注よりも3時間かけてゆっくり点滴静注するほうが、血液レベルで見ると限りにおいて、T オーバー MIC が長いと報告されています。

それでは、この点滴時間の長短による効果時間の差は気道上皮被覆液中においても見られるのでしょうか？

血液レベルで見ると、30分点滴の場合には約1時間後にピークがあり、その後急速に低下するというカーブを描きます。それに対して、3時間点滴の場合には、ピークが点滴開始後3～4時間後にあり、その後、なだらかに低下します。当然ながら、血液中のピーク値は30分点滴では非常に高いのに対して、3時間点滴では中等度にとど



### 3時間点滴と30分点滴における血漿および気管支ELF中ピアペネム濃度の比較



まります。

次に気管支上皮被覆液の結果をみてみましょう。大変驚いたことには、30分点滴に比べて3時間点滴のほうがどの時間帯においても血液レベルより高い濃度で推移しているのです。つまり、Area of Under Curve (AUC)で見ると明らかに3時間点滴で面積が大きくなります。同一の薬物を同等量点滴しても、30分点滴と3時間点滴の場合では、気管支上皮被覆液中の薬物動態を見る限り、圧倒的に後者が有利であることがわかります。

この研究は、血液から気道上皮被覆液への薬物の移動がカルバペネム系では濃度依存性、時間依存性の特徴を有していることを意味します。このような知見は、気道感染症あるいは肺炎に対する抗菌薬の開発、評価に大変有用な情報をもたらすものと私どもは考えております。

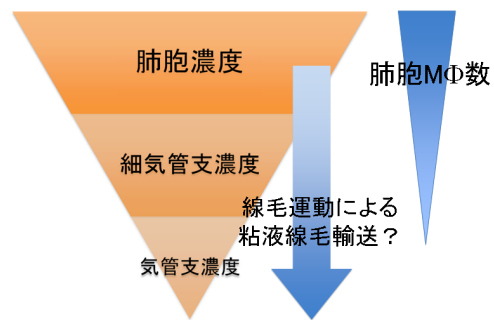
#### 本研究の意味するところ

- BIPM 3時間点滴は30分点滴と比べて気道上皮被覆液への薬剤移行性が高まる.
- 気管支ELFと肺胞ELFは異なったPK/PD特性を有する.
- 気道感染症・肺炎に対する抗菌薬の開発、評価に有用な情報をもたらす可能性がある.

#### 気道上皮被覆液における薬物濃度勾配について

最後に、肺の中、とくに肺胞と気道における薬物濃度勾配について改めて整理してみましょう。ニューキノロン系やマクロライド系の薬剤は、肺胞マクロファージに能動的に取り込まれます。こういった薬剤の場合には肺胞腔内の濃度が一番高くなるということがわかりました。薬剤は、肺胞マクロファージに取り込まれた後、再放出され、それが繊毛運動による粘液繊毛輸送によって太い気道に向かって運ばれます。そのため、肺胞から細気管支、気管支へと上皮被覆液中では薬物濃度勾配が生じている可能性があるのです。

#### ELFにおける薬物濃度勾配 —肺胞マクロファージに取り込まれる薬剤—



一方、気管支上皮被覆液の薬物濃度はそれ以外にも決定因子があります。言うまでもなく、気道壁を流れる血液からの直接的な移行が第一義的に重要です。その移行には、薬物が脂溶性であるか水溶性であるか、あるいは、薬物を運搬する蛋白との結合能力も重要かもしれません。さらには、薬物の代謝が生体内のどこでどのくらいの速度で起こっているかも各コンパートメントの濃度に大きな影響を与えるはずです。

つまり、肺のような複雑な臓器では、それぞれのコンパートメントによって薬物濃度

は異なり、それぞれのコンパートメントではそれぞれ独立に多数の因子が薬物動態に影響を与えているのです。肺炎や気管支炎の抗菌薬治療を考えるときに、肺内のコンパートメントによって薬物動態が異なるのだという認識を持つことは大変重要であると考えます。