

気管支肺胞洗浄液による抗生物質の肺内移行に関する研究

後藤 純・田代隆良・後藤陽一郎・那須 勝

大分医科大学医学部第二内科

(昭和 59 年 3 月 15 日受付)

抗生物質の気管支-肺胞系への移行動態を知る目的で、気管支肺胞洗浄液への抗生物質移行濃度について検討を行なった。Piperacillin(PIPC) 2g 静注後、気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage, BAL) を行ない気管支液 (Bronchial lavage fluid, BLF), 肺胞液 (Bronchoalveolar lavage fluid, BALF) に分けて採取し、同時に採血を行なった。検体の採取時間は PIPC 静注後、30 分、40 分、50 分、60 分、120 分、180 分とした。

1. PIPC の血中濃度は 30 分後に平均 $82 \mu\text{g/ml}$ の最高値を示し、以後漸減し 180 分には $11.4 \mu\text{g/ml}$ であった。
2. BLF 濃度は血中濃度に影響を受けずにほぼ一定した値が得られ $0.36 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ (平均±標準偏差, 以下同様) であった。
3. BALF 濃度は平均 $0.61 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$ であったが、血中濃度とほぼ同様の動きを示し、血中濃度のピークよりやや遅れ 50 分後に最高値 $1.12 \mu\text{g/ml}$ で以後漸減した。
4. PIPC 投与後 60 分までの群では BALF 濃度が BLF 濃度より高い値を示したが、120 分以降の群では逆に BLF 濃度が高い値を示した。

感染症の抗生物質療法において、炎症局所への抗生物質の移行濃度を知ることは、その治療に有用な手がかりを与えるものと考えられる。呼吸器感染症では、喀痰について各種抗生物質移行濃度が測定されており、これによって炎症部位の濃度を推測している。しかしながら喀痰は分泌腺、杯細胞よりの分泌物、滲出した血液成分、炎症性産物などより成り、しかも肺胞から気管支系へ向けて絶えず排出されている。したがって抗生物質が、肺胞系-気管支系にどの時相にどの程度の移行があるかということについての検討材料として、喀痰は不適当であると思われる。

気管支-肺胞洗浄 (BAL) は近年呼吸器疾患の新しい診断手技として注目されており、BAL によって得られた液の解析により種々の新しい成績が得られている。

我々は、BAL の一応用として抗生物質の気管支-肺胞系への移行動態を検討し、若干の知見を得たので報告する。

I. 対 象

昭和 58 年 6 月より昭和 58 年 11 月までに当科に入院した呼吸器疾患患者 11 名を対象とした。右中葉に局在病変のある例やびまん性肺炎患で高度な病変のある例は除外した。内訳は、Table 1 に示した。患者の平均年齢は 56.9 歳、平均体重は 56.3 kg であった。

II. 方 法

1. 気管支-肺胞洗浄液採取法

あらかじめ PIPC 2g を滅菌生理食塩水 20 ml に溶解し、数分かけて静注した。その後各症例ごとに時間を変えて洗浄液の採取および採血を行なった。検体の採取は

Table 1 Clinical diagnosis of subjects

Pt. No.	Sex	Age	Weight	Clinical diagnosis	
1	F.F.	M	69	60	Pneumonia
2	T.I.	F	54	53	Interstitial pneumonia
3	E.N.	M	71	55	Lung cancer
4	Y.S.	M	64	61	Pulmonary emphysema
5	H.N.	M	68	65	Pneumonia
6	K.A.	F	45	50	Normal
7	H.O.	M	48	52	Cystic bronchiectasis
8	T.K.	M	51	56	Chronic bronchitis
9	T.M.	M	52	63	Lung cancer
10	N.Y.	M	48	56	Bronchiectasis
11	K.H.	M	56	50	Silicosis

PIPC 投与後 30 分, 40 分, 60 分, 120 分, 180 分目にそれぞれ 2 例ずつ, 50 分に 1 例を行なった。BAL の術式は, 我々の経験や諸家の報告¹⁻⁴⁾により, 目下のところ最も妥当と考えられる以下の方法を用いた。

Flexible bronchofiber scope (Olympus B3R) を用い, 原則として右中葉枝 B³ または B⁴ にウェッジし, 1 区域あるいは亜区域を 1 回 30 ml の生理食塩水の注入および回収を繰り返し, 計 5 回行なった。なお採液に際しては血液成分の混入を避けるため, 50~70 mmHg の低圧吸引を行ない, また第 1 液注入時には, 患者になるべく浅い呼吸をするように指導した。

2. 洗浄液の細胞成分分析および濃度測定

回収された洗浄液は, 第 1 回洗浄液, 2~4 回洗浄液, 第 5 回洗浄液に分けて, それぞれ回収量を測定し, 細胞成分の分析および PIPC 濃度測定を行なった。また洗浄と同時に採血を行ない, PIPC 血中濃度測定を行なった。

採取された洗浄液は 2 層ガーゼで濾過した後, 1,500 rpm 5 分間遠沈し, 細胞成分を沈殿分離した。総細胞数を算定後, 一部は細胞標本を作成し, これに May-Giemsa 染色, Papanicolaou 染色を行ない細胞分類に用いた。

遠沈後の上清および血清は -30°C に凍結保存し, 一括して濃度測定を行なった。濃度測定は Bioassay 法で行ない, 培地は Trypticase Soy Agar を, 検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を用いた。また標準液は, 血中濃度測定にはヒト血漿を, 洗浄液濃度測定には 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.2) を使用した。

III. 成 績

1. 注入洗浄液の回収率 (Table 2)

回収率は, 第 1 液は概して低く全体で 32.1±9.8% であった。これは第 1 液注入ですでに肺動脈域まで達した一部の洗浄液が回収されずに残存するためと考えられた。第 2 液から第 5 液の回収率は 52.3±6.2% であった。また第 1 液から第 5 液までの総量では 71.5±10.0% の回収率であったが, 諸家の報告同様に肺気腫の症例では低い傾向であった。

2. 細胞成分の分析

総細胞数についてみると第 1 回目の回収液は 50×10⁶ cells/dl, 第 5 回目の回収液は 35×10⁶ cells/dl であった。細胞分類では, 第 1 液では, マクロファージは 74.6±10.8%, 好中球が 3.8±3.9%, 好酸球が 2.4±2.9%, 円柱上皮細胞を中心とする気道上皮細胞が 9.1±5.6% にみられた。第 5 液は, そのほとんどがマクロファージで 92.8±4.6%, 次いでリンパ球が 6.1±4.8% を占め, この両者が細胞の大部分を占めていた。

Table 2 Recovery rate of lavage fluid

Pt. No.	Bronchial segment	Infused volume (ml)	Recovery volume (ml)	Recovery rate (%)
1	r-B ⁵	* 30	8	26.7
		** 120	60	50.0
2	r-B ⁵	* 30	7	23.3
		** 120	62	51.5
3	l-B ⁵	* 30	8	26.7
		** 120	55	45.8
4	r-B ⁵	* 30	5	16.7
		** 120	48	40.0
5	r-B ⁵	* 30	10	33.3
		** 120	64	53.3
6	r-B ⁵	* 30	16	53.3
		** 120	75	62.5
7	r-B ⁹	* 30	9	30.0
		** 120	58	48.3
8	r-B ⁵	* 30	12	40.0
		** 120	65	54.2
9	r-B ⁵	* 30	10	33.3
		** 120	65	54.2
10	r-B ⁵	* 30	9	30.0
		** 120	70	58.3
11	r-B ⁵	* 30	12	40.0
		** 120	68	56.7

* BL (Bronchial Lavage)

** BAL (Bronchoalveolar lavage)

以上の第 1 液と第 5 液の性状は, 螺良ら²⁾の報告した気管支洗浄液 (BLF), 気管支肺動脈洗浄液 (BALF) の性状と類似したため, 第 1 液を BLF, 第 5 液を BALF と考え, 以下の検討を行なった。

3. 血中濃度と BLF, BALF 濃度 (Table 3)

血中濃度は 30 分後に平均 82 μg/ml の最高濃度を示し, 以後漸減し 180 分後には平均 11.4 μg/ml であった。

BLF 濃度は, 症例 1, 症例 4 は測定限界以下であったが, 一般に採取時間にかかわらず一定した値をとる傾向を示し, 60 分までの採取液では 0.36±0.23 μg/ml, 120 分以降では, 0.39±0.05 μg/ml, 全体で 0.37±0.18 μg/ml であった。

血中濃度との比をみると, 60 分までの液では 1.0 以下が大多数であったが, 120 分以降では時間の経過とともに高い値が得られた。

BALF 濃度は, 最高値は 50 分後にあり 1.12 μg/ml を示し以降漸減した。60 分までの採取液では 0.77±0.23 μg/ml, 120 分以降では 0.33±0.02 μg/ml の濃度を示し, 薬剤投与早期に肺動脈系へ高い移行がみられた。ま

Table 3 Correlation between BLF, BALF and serum levels

Pt. No.	Sampling time after PIPC IV (min.)	PIPC level ($\mu\text{g/ml}$)			Penetration rate (%)	
		Serum	*BLF	**BALF	BLF/Serum	BALF/Serum
1	30	78	<0.10	0.45	<0.13	0.58
2	30	86	0.62	0.96	0.72	1.12
3	40	65	0.66	0.72	1.02	1.11
4	40	71	<0.10	0.88	<0.14	1.24
5	50	50	0.33	1.12	0.66	2.24
6	60	44	0.46	0.68	1.05	1.55
7	60	42	0.28	0.56	0.67	1.33
8	120	22.5	0.40	0.34	1.78	1.51
9	120	18.6	0.31	0.35	1.67	1.88
10	180	12.2	0.43	0.33	3.52	2.71
11	180	10.6	0.42	0.30	3.96	2.83

* BLF : Bronchial lavage fluid

** BALF : Bronchoalveolar lavage fluid

Fig. 1 BLF and BALF levels after PIPC 2g i.v.

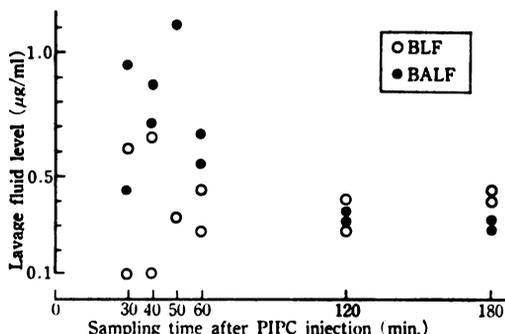
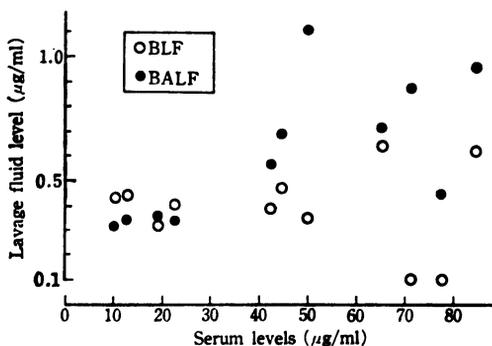


Fig. 2 Correlation between lavage fluid and serum levels

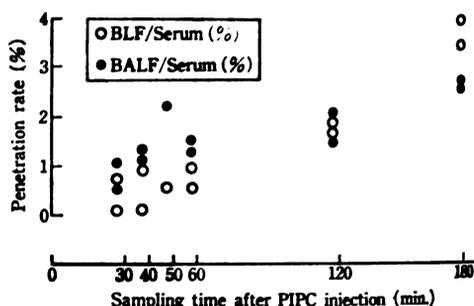


た全体の濃度も $0.61 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$ であり、BLF に比べて約 2 倍高い濃度であった。

血中濃度との比では、採取時間とは関係なくほぼ一定した値が得られた。

4. 採取時間と BLF, BALF 濃度の関係 (Fig. 1)

Fig. 3 Correlation between penetration rate and sampling time



PIPC 投与後の検体採取時間と BLF, BALF 濃度の関係を見ると、BLF と BALF は時間の経過とともに異なった態度をとった。すなわち BLF 濃度は、一部に測定限界以下のものがあり数値にばらつきがみられたが、PIPC 投与後 30 分から 180 分まではほぼ一定した濃度が得られた。一方 BALF 濃度では、50 分値に最高値が得られたが、120 分まで急速に減少し、120 分以降は一定した値が得られた。

PIPC 投与後 60 分までは BALF 濃度は BLF 濃度を上回っていたが、120 分後には両者に差はなく、180 分値では逆に BLF 濃度が上回っていた。

5. 血中濃度と BLF, BALF 濃度の関係 (Fig. 2)

血中濃度と BALF 濃度には正の相関があり ($r = 0.694$)、血中濃度が低くなるほど BALF 濃度も低い傾向が認められ、BALF 濃度は血中濃度に強く影響されることが考えられた。BLF 濃度は血中濃度との関連は薄く、血中濃度の高低にかかわらずほぼ一定した値が得られた。

6. 血中濃度に対する BLF, BALF 濃度比 (Fig. 3) 肺胞移行率 (BALF/Serum %) は時間の経過とともにやや上昇傾向がみられたが、その程度はわずかであった。一方、気管支移行率 (BLF/Serum %) は時間の経過とともに著しく上昇しており、PIPC 静注後 60 分以下では 1% 以下の移行率であったが 180 分では 4 倍の移行率を示した。そのため 60 分までの群では、肺胞系への移行が気管支系への移行より優れていたが、120 分以降では逆に気管支系への移行が優れた結果であった。

IV. 考 察

BAL を呼吸器疾患の診断や治療に用いようとする試みは、1977 年 RAYNOLDS⁹⁾ によって alveolitis に BAL を行ない、本法の有用性が明らかになって以来急速に普及しつつある。本邦でもいくつかの施設においてその臨床診断への応用が試みられ、多くの成果をあげている。

BAL は気管支-肺胞領域に一定量の洗浄液を注入後回収し、回収された液中の細胞ならびに液性成分の分析によって診断に役立てようとするものであるが、採取方法を工夫することにより、気道領域と肺胞領域の洗浄液の二者に分けて採取することが可能である。安岡⁸⁾は、BALF は B⁴ あるいは B⁵ を用い、BLF は下葉気管支を用いる方法により両者の成分を比較しているが、我々は抗生物質の気管支-肺胞系への移行動態の解明を目的としたため、一区域 (S⁴, S⁵) で BLF および BALF の採取を行なった。その結果の細胞成分の分析では、安岡らの報告と類似した成績であった。

気管支肺胞系への薬剤移行に関して種々の報告がある^{9), 10), 18)}。しかし血管内から血管壁を通して気道へと薬剤が移行する薬剤の輸送機能についての明確な証明はないようである。気道への薬剤移行を増加させる因子は多数報告されている。気管支への移行の増加と関連する薬剤の化学構造上の特徴は、多数のベンゼン環の存在であり^{9), 10)}、理論的には抗生物質のタンパク結合の強弱が喀痰内への薬剤移行に影響を与えるとされている¹¹⁾。同様に pH7.4 の血清中でイオン化されない薬剤や易脂溶性の薬剤は、より高い喀痰内移行を示す。さらに最も重要なことは、薬剤の肺胞系への受動的拡散は血中濃度に強く影響され、より高い気管支肺胞系への移行はより高い血中濃度に相関するということである¹²⁻¹⁶⁾。

宿主側の因子としては、 β -ラクタム系薬剤の移行は気管支肺胞系に炎症のある場合に大きく、炎症の消褪とともに減少するとされている¹⁵⁻¹⁷⁾。一方、テトラサイクリン剤やアミノ配糖体剤には、このような相関はみられないとする報告もみられる¹⁵⁾。肺胞系のサーファクタントや気管支系の分泌腺および線毛運動を中心とする Mucociliary clearance により抗生物質は分泌物とともに外

部へ排除されていくが、最終的には抗生物質の血中濃度は減衰し、抗生物質は気管支粘膜を通して血中へと再吸収されるものと考えられている¹⁸⁾。

気道分泌物は、杯細胞、分泌細胞よりの分泌液、肺胞領域から移送される分泌物、濾出した血液成分、さらに気道に炎症のある際には炎症性産物が加わって形成される。喀痰は、肺胞領域-末梢気道-中核気道で連続的に分泌される病的分泌物の総和であるため、気管支肺胞系の局所における薬剤移行動態を解明する検体としては不適當と考えられよう。そこで我々は気管支肺胞系への薬剤移行を知る目的で BAL の応用を試みた。

血中濃度は PIPC 投与 30 分後に最高値を示し以後漸減したが、BLF 濃度は血中濃度に影響を受けずにほぼ一定した値が得られた。一方 BALF 濃度は血中濃度よりピーク時間はやや遅れたが血中濃度とほぼ同様の動きを示した。このため、薬剤投与後 60 分までの血中濃度が高い時相では BALF 濃度が BLF 濃度を上回り、120 分値ではほぼ同等になり、180 分値では BLF が BALF より高い値を示した。すなわち、薬剤投与早期には肺毛細血管分布の豊富な肺胞領域に血中濃度と平行して速やかに薬剤は移行し、その後、時間の経過とともに肺胞濃度は減少し、気管支系へ分泌されるものと考えられた。気管支系への薬剤移行が遅延する理由として、気道領域では分泌細胞、杯細胞を介して薬剤が分泌されるため肺胞領域よりも移行が遅れる点と、肺胞領域で分泌された薬剤が気道系に移送されるのに時間を要する点とが推察された。

我々の方法は、各症例で継続的に BAL を行なうことが困難で全体で評価するためには個体差を考慮しなければならない点、BALF 採取時に肺胞周囲の毛細血管より強制的に薬剤が洗浄液に移行する可能性がある点、BLF に BALF が少量混じる点などが今後の問題点と思われた。しかし、抗生物質の気管支肺胞系への移行動態を解明するための一手段として、本法は有用な方法であると考えられた。

文 献

- 1) 中山 正, 安岡 劭, 河野知弘, 島田久夫, 尾崎敏夫, 後東俊博, 久野悟郎, 螺良英郎: 気管支-肺胞洗浄液に含まれる細胞成分と液性成分の分析。日胸疾会誌 18: 11, 1980
- 2) 安岡 劭, 坂本 崇, 大串文隆, 土居裕幸, 福嶋和文, 河野知弘, 島田久夫, 螺良英郎: 気管支-肺胞洗浄液と気管支洗浄液に含まれる成分の比較分析。日胸疾会誌 21: 4, 340~348, 1983
- 3) 螺良英郎, 安岡 劭: 気管支-肺胞洗浄: 呼吸と循環。31: 5, 461~470, 1983
- 4) 安岡 劭, 坂本 崇, 大串文隆, 土居裕幸, 河野和弘, 島田久夫, 中山 正, 螺良英郎: 気道-肺

- 胞分泌物の分析。日胸痰会誌 21 : 10, 944~952, 1983
- 5) REYNOLDS, H. Y.; J. D. FULMER, J. A. KAZMIEROWSKI, W. C. ROBERS, M. M. FRANK, & R. G. CRYSTAL: Analysis of cellular and protein content of broncho-alveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J. Clin. Invest.* 59 : 165~175, 1977
 - 6) 那須 勝, 齊藤 厚, 堤 恒雄, 広田正敏, 岩永正明, 中富昌夫, 原 耕平: 難治性呼吸器感染症と抗生剤療法。臨床と研究 52 : 238~248, 1975
 - 7) 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 膿膜菌性慢性呼吸器感染症の化学療法。臨床成人病 9 : 1011~1017, 1979
 - 8) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 矢戸春美: 経口抗生物質の臨床応用とペネトレーションをめぐって, *JAMA* <日本語版> 2, 1983
 - 9) SAGGERS, B. A. & D. LAWSON: Some observations on the penetration of antibiotics through mucus *in vitro*.: *J. Clin. Pathol.* 19 : 313~317, 1966
 - 10) SAGGERS, B. A. & D. LAWSON: *In vivo* penetration of antibiotics into sputum in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 43 : 404~409, 1968
 - 11) HAFEZ, F. F. ; S. M. STEWART & M. E. BURNET: Penicillin levels in sputum. *Thorax.* 20 : 219~225, 1965
 - 12) STEWART, S. M.; M. FISHER, J. E. YOUNG & W. LUTZ: Ampicillin levels in sputum, serum, and saliva. *Thorax.* 25 : 304~311, 1970
 - 13) MAESEN, F. P. V.; H. BEEUWKES, B. I. DAVIES, H. J. BUYTENDIJK, P. J. BROMBACHER & J. WESSMAN: Bacampicillin in acute exacerbation of chronic bronchitis—a dose-range study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2 : 279~285, 1976
 - 14) LAMBERT, H. P.: Clinical significance of tissue penetration of antibiotics in the respiratory tract. *Scand. J. Infect. Dis.* 14 (suppl): 262~266, 1978
 - 15) HALPRIN, G. M. & S. M. MCMAHON: Cephalixin concentration in sputum during acute respiratory infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 3 : 703~707, 1973
 - 16) MARKS, M. I.; R. PRENTICE, R. SWARSON, E. COTTON & T. EICKHOFF: TC carbenicillin and gentamicin: Pharmacologic studies in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas* pulmonary infections. *J. Pediatr.* 79 : 822~828, 1971
 - 17) MAY, J. R. & D. M. DELVES: Treatment of chronic bronchitis with ampicillin: some pharmacological observations. *Lancet* 1: 929~933, 1965
 - 18) SMITH, B. R. & J. L. LEFROCK: Bronchial tree penetration of antibiotics. *Chest.* 6 : 904~908, 1963

A PHARMACOKINETIC STUDY ON AN ANTIBIOTIC, PIPERACILLIN, IN THE LUNG BY BRONCHOALVEOLAR LAVAGE

JUN GOTO, TAKAYOSHI TASHIRO, YOICHIRO GOTO
and MASARU NASU

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita.
1-1506, Hazama-cho, Oita 879-56, Japan.

The concentration of an antibiotic transferred to the fluid of bronchoalveolar lavage were determined to investigate the kinetics of transfer of antibiotics to the bronchoalveolar system. After the intravenous injection of 2 g of piperacillin (PIPC), bronchoalveolar lavage (BAL) was performed, and then, bronchial lavage fluid (BLF) and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were collected separately. Blood samples were also collected on the same occasion. These procedures were undertaken 30, 40, 50, 60, 120 and 180 minutes after the intravenous injection of PIPC. The result obtained were as follows.

- 1) The blood level of PIPC reached the mean maximum of 82 $\mu\text{g/ml}$ in 30 minutes, gradually decreasing to a level of 11.4 $\mu\text{g/ml}$ 180 minutes later.
- 2) The BLF level of PIPC was almost constant at $0.36 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm standard deviation), showing no relation to the blood level.
- 3) The BALF level of PIPC, which averaged $0.61 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$, showed a pattern similar to that of the blood level. The BALF level reached the maximum after 50 minutes, a little later than the peak of the blood level, decreasing gradually thereafter.
- 4) The level of PIPC was higher in BALF than in BLF until 60 minutes after the injection, while it was conversely higher in BLF after 120 minutes or more.