

## 家兎吸引性肺炎モデルにおける抗生物質の気管支・肺胞系への移行の検討

石井 芳樹・小林 淳・北村 諭

自治医科大学呼吸器内科

(昭和62年6月2日受付)

抗生物質の気管支肺胞系への移行を検討するため、家兎の一侧肺のみ塩酸注入による吸引性肺炎を作製し、肺炎側と健常側における Cefmetazole (CMZ) の移行の差異を比較した。また、重力による肺血流分布の差異が薬剤移行に与える影響も検討した。

1. 肺組織および気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中への CMZ の移行は、健常側と比較し、肺炎側において有意に良好であった。

2. 気管支肺胞系への移行は、血中濃度とほぼ平行し良好であった。

3. 重力による肺血流分布の多いと考えられる部位で肺組織への薬剤移行が良好であった。

これらの結果より、CMZ の気管支肺胞系への移行は、受動的拡散が主体であり、炎症部位では blood-broncho-alveolar barrier が破壊されるため移行が促進されると考えられた。

抗生物質療法においては、その薬剤が起病菌に対し感受性があるとともに炎症局所へ充分に移行することが必要である。そして、その移行動態を検討することは重要であるが、同一個体、同一臓器においても病巣部位と健常部位ではその移行は異なるものと考えられる。この点を解明するために、家兎の一侧肺のみ吸引性肺炎を作製し、抗生物質の気管支、肺組織および気管支肺胞洗浄液 (BALF) への移行について肺炎側と健常側の差異を検討した。また、同時に、重力による肺血流分布の差異が肺組織への薬剤移行に与える影響も検討した。

## I. 対象および方法

日本白色種家兎 (体重 3 kg 前後) をネブタール (25 mg/kg) 静注にて麻酔後、気管切開を行ない挿管し、約 30 度右側臥位半立位としポリエチレンカテーテルにて右肺のみに 0.1 N 塩酸 (1 ml/kg) を注入して一侧吸引性肺炎を作製した。60 分放置後、仰臥位とし頸静脈に挿入したカテーテルより Cefmetazole (CMZ) 100 mg/kg を one shot 静注、5, 10, 20, 30, 40, 60, 90 分後にネブタール (50 mg/ml) 3 ml を急速静注し屠殺した。また、それまでの間、経時的に頸動脈に挿入したカテーテルより CMZ 血中濃度測定用の採血をした。屠殺後直ちに心肺標本を摘出し、肺血管系に残存する血液を一定量の生理食塩水によって洗い出した。気管よりポリエチレンチューブ (外径 5 mm) を主気管支にウェッジし片肺ずつ生食 10 ml で 3 回、計 30 ml で洗浄し回収液を BALF とした。肺組織標本は Fig. 1 のごとく、仰臥位における肺内血流分布の upper zone として下葉前部

(L<sub>1</sub>), middle zone として下葉側部 (L<sub>2</sub>), lower zone として下葉背部 (L<sub>3</sub>) の 3 か所についてできるだけ末梢側より左右両側肺からそれぞれ採取した。また同時に気管 (B<sub>1</sub>)、主気管支 (B<sub>2</sub>)、葉気管支 (B<sub>3</sub>) の組織も採取した。血清、組織および BALF 中の CMZ 濃度は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を試験菌とする Bioassay 法 (disc 法)<sup>1,2</sup> により測定した。また、BALF 中総蛋白量の測定は Lowry 法によって行なった。実験結果の推計学的解析は Student の t-test を用いて行ない、危険率 0.05% 以下を有意差ありとした。

## II. 成績

## 1. CMZ 血中濃度の変化

Fig. 1 Diagram of sampling position

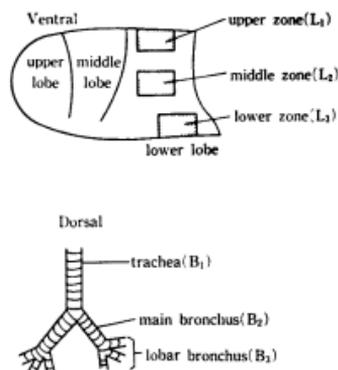


Fig. 2 Plasma concentrations of CMZ after intravenous administration (100 mg/kg)

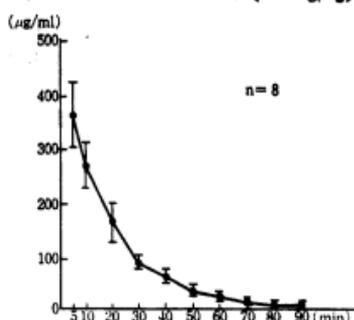
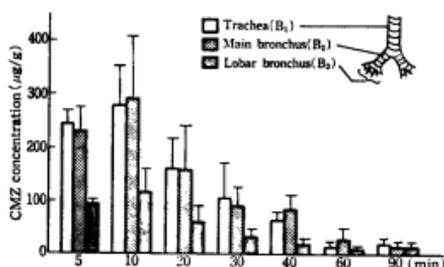


Fig. 3 Change in CMZ concentration in various parts of rabbit tracheobronchial tissue after intravenous administration



CMZ (100 mg/kg) 静注後の血清中濃度は5分後の  $366.4 \pm 59.3 \mu\text{g/ml}$  より急速に減少し、90分後には  $9.2 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$  となった。半減期は18分であった (Fig. 2)。

### 2. 気管・気管支組織中への移行

気管 (B<sub>1</sub>) および主気管支 (B<sub>2</sub>) 中 CMZ 濃度は、静注後10分でそれぞれ  $283.2 \pm 72.3$ ,  $295.7 \pm 112.2 \mu\text{g/ml}$  と最高値をとり、以後血中濃度の変化と平行して急速に減少し、90分後には  $20.6 \pm 7.3$ ,  $16.1 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$  となった。葉気管支 (B<sub>3</sub>) では、10分後  $92.4 \pm 11.2 \mu\text{g/ml}$  であり、B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> と比較し全体に低値であったが、ほぼ同様な変化を示した (Fig. 3)。

### 3. 肺組織への移行

下葉背側部 (L<sub>2</sub>) では、左右とも静注後10分でそれぞれ  $170.9 \pm 46.8$ ,  $208.5 \pm 46.3$  と最高値となり、以後急速に減少した。左右の L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> いずれの部位においても同様な変化を示した (Fig. 4: 左右 L<sub>2</sub> のみ提示)。

### 4. 重力による肺血流量差の薬剤移行への影響

Fig. 4 Change in CMZ concentration in lung tissue (L<sub>2</sub>) from both lungs after intravenous administration

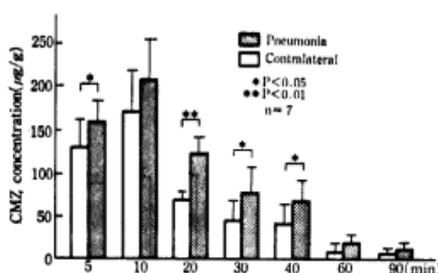


Fig. 5 CMZ concentration in various parts of rabbit lung tissue 30 min after intravenous administration

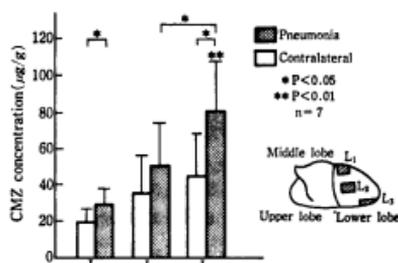
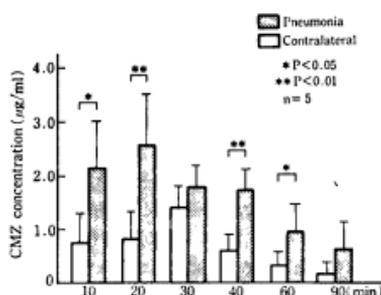
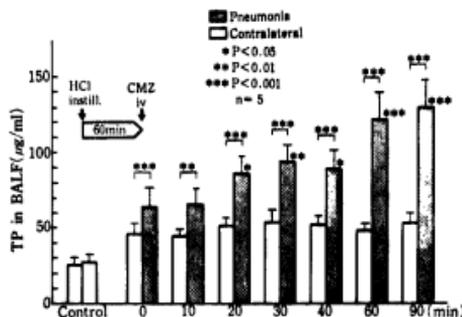


Fig. 6 Change in CMZ concentration in BALF after intravenous administration



静注30分後における肺組織中濃度を部位別に比較すると、肺炎側、健常側のいずれにおいても  $L_1 < L_2 < L_3$  の関係を認め、仰臥位において重力による肺血流量の多いと考えられる部位ほど組織中濃度が高値であった。とくに肺炎側でその差が大きかった。また、L<sub>1</sub>, L<sub>3</sub> においては、肺炎側で有意に高値を示した (Fig. 5)。

Fig. 7 Change in total protein level in BALF



### 5. BALF 中への移行

BALF の回収率は 80~90% と良好であった。BALF 中 CMZ 濃度は、肺炎側では 20 分後に  $2.57 \pm 0.93 \mu\text{g/ml}$  と最高値をとり、健常側ではこれよりやや遅れ 30 分後に  $1.42 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$  と最高値を示し、以後漸減した。また、いずれの時間においても肺炎側で高値であった (Fig. 6)。

### 6. BALF 中総蛋白質の変動

塩酸注入前のコントロールの BALF 中総蛋白質量は、左右それぞれ  $28.2 \pm 4.3$ ,  $25.3 \pm 5.2 \mu\text{g/ml}$  であった。60 分放置後は、肺炎側で  $64.2 \pm 12.3 \mu\text{g/ml}$ 、健常側で  $46.2 \pm 6.2 \mu\text{g/ml}$  と増加していた。実験は、この時点で CMZ を静注し行なったが、その後肺炎側では漸増し、CMZ 静注後 90 分では  $118.7 \pm 14.9 \mu\text{g/ml}$  となった。これに対して、健常側では有意な変化は示さなかった (Fig. 7)。

## III. 考 察

抗生剤の気管支肺胞系への移行を検討することは、治療効果を予測するうえで極めて重要である。その対象として、従来、喀痰や気管支分泌物中の濃度が用いられてきたが、これらは、気道系全体の分泌物の総和であり、その由来が一定しないなど局所の移行動態の検討には適していない<sup>9</sup>。そこで、最近では気管支肺胞洗浄液 (BALF) が比較的リアルタイムに薬剤の移行を知りうることなどから多用されるようになってきた<sup>9</sup>。しかし、多くの場合、正常肺みでの検討がなされているが、または、各種肺炎症例を対象としている場合でも、個体差や病変の程度にも差があり病巣部と健常部での薬剤移行の比較検討は難しかった。そこで我々は、同一個体において片側にのみ肺炎を作製することによって、肺炎側と健常側での薬剤動態の差異を検討した。

気管支肺胞系における薬剤移行の経路は、血管内の血液より血管壁を通り間質に、さらに肺胞壁や気管支壁を

越えて腔内へと受動的拡散によって移行するものと考えられている<sup>10,11</sup>が、薬剤によってはその移行が必ずしも血中濃度と相関せず、受動的拡散以外に能動的分泌も関与しているといわれている<sup>12</sup>。今回の実験では、CMZ 濃度は気管・気管支、および肺組織では、静注後 10 分後に、BALF 中では、肺炎側で、20 分後、健常側で、30 分後に最高値を示したのち、ほぼ血中での変化と同様に減少を認めた。このように、CMZ は多少の delay をもつものの、比較的速やかに組織や BALF 中へ移行し、血中濃度とはほぼ平行して変化していることより、その移行は受動的拡散が主体であると考えられた。

肺炎側と健常側の比較検討では、肺組織、BALF とも病側により高濃度の移行が認められた。とくに、BALF 中への移行は、肺炎側において高濃度であっただけではなく、最高値への到達時間も早かったことから、炎症部位では、量的にも、時間的にも移行が促進されることがわかった。一般に炎症が存在する部位では、blood-broncho-alveolar barrier の破壊により抗生剤の移行が良好となるといわれている<sup>13</sup>。これは、permeability の亢進により、free の薬剤の受動的拡散の増加と蛋白質に結合した薬剤の漏出が増加するためと考えられる。さらに、高度の炎症や機械的刺激により気道出血をおこすと血中の抗生物質が自由に移行してくる。本実験は、肺炎の急性期に行なわれており、炎症は進行過程であり、肺胞および気道への蛋白質等の浸出も漸増している時期のため、この影響が薬剤移行に影響を及ぼすかと考えられたが、実際には大きな影響はみられず、血中濃度とはほぼ平行した変化であった。

また、重力による肺血流分布の多いと考えられる lower zone において、より肺組織への薬剤移行が良好であったことから、CMZ の気管支肺胞系への移行は、受動的拡散によるものであり、血流量にも依存することが示された。

なお、本論文の要旨は、第 27 回日本胸部疾患学会総会 (1987 年、東京) において発表した。

## 文 献

- 佐橋佳郎, 小島敏昌, 市川正人, 笹原邦宏: CS-1170 の体液内濃度測定法に関する研究。Chemotherapy 26 (S-5): 127~137, 1978
- 蓮藤英世, 河合賢司, 前田敏彦, 五十嵐 勇, 田島政三, 菅原真一: 新セファマイシン系抗生物質 CS-1170 の各種動物における吸収, 分布, 代謝ならびに排泄。Chemotherapy 26 (S-5): 99~114, 1978
- 後藤 純, 田代陸良, 後藤陽一郎, 那須 勝: 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。Chemotherapy 32: 692~696, 1984
- 石原陽子, 北村 諭, 高久史郎:  $\beta$ -Lactam 系抗

- 生物質 Cefotiam の肺・気管支内分布に関する実験的研究。Jap. J. Antibiotics 36 : 2665~2669, 1983
- 5) PENNINGTON, J. E.: Kinetics of penetration and clearance of antibiotics in respiratory secretions. Lung Biology in Health and Disease. Vol. 1. Immunologic and Infectious Reactions in the Lung. (Edited by KIRKPATRICK, C. E. and REYNOLDS, H. Y.) Marcel Dekker, pp. 355~374, 1977
- 6) HALPRIN, G. M. & S. M. MCMAHON: Cephalixin concentrations in sputum during acute respiratory infections. Antimicrob. Agents Chemother. 3 : 709~707, 1973
- 7) MAY, J. R. & D. M. DAVIS: Treatment of chronic bronchitis with ampicillin. Lancet i : 929~933, 1965

## PENETRATION OF CEFMETAZOLE TO BRONCHO-ALVEOLAR SPACE

YOSHIKI ISHII, JUN KOBAYASHI and SATOSHI KITAMURA

Department of Pulmonary Medicine, Jichi Medical School, Tochigi, Japan.

The distribution of cefmetazole to broncho-alveolar space after i.v. administration was studied in rabbits with unilateral acid aspiration pneumonia. Penetration to the side with pneumonia and the opposite intact side were compared. The effect of gravitational blood flow on drug distribution was also evaluated. The following results were obtained.

- 1) Concentrations of CMZ in lung tissue and broncho-alveolar lavage fluid were significantly higher on the pneumonia side than on the intact side.
- 2) Penetration to broncho-alveolar space was closely related to the drug concentration in serum.
- 3) Distribution of CMZ in the lung was proportional to the gravitational blood flow.

These findings indicate that the penetration of CMZ to broncho-alveolar space is mainly due to a passive diffusion mechanism; and that when inflammation is present, this mechanism is probably facilitated by the breakdown of the "blood-broncho-alveolar barrier".