

Fosfomycin の肺胞腔内移行に及ぼす炎症の影響について

—ラットにおける気管支肺胞洗浄法による検討—

加藤政仁・多代友紀・吉友和夫・林 嘉光・都筑瑞夫
 伊藤 剛・宇佐美郁治・松浦 徹・黒木秀明・山本和英
 足立 暁・岸本明比古・武内俊彦
 名古屋市立大学第一内科

(昭和62年3月5日受付)

正常ラットおよび肺炎ラットに対し、Fosfomycin (FOM), 100 mg/kg 筋注し、投与 30 分後、1 時間後、2 時間後に気管支肺胞洗浄 Bronchoalveolar lavage (以下 BAL と略す) を行ない回収された BAL 液中の FOM 濃度を測定した。

- 1) 繰り返す BAL により BAL 液中の濃度は急速に低下し、BAL 7~8 回目には測定不能となった。
- 2) 10 回の BAL による FOM の総回収量は投与 30 分後で正常群 $21.7 \pm 3.9 \mu\text{g}$ 、肺炎群 (*P. aeruginosa* IFO 3445 $10^8/\text{ml}$ を 20 ml 噴霧) $46.4 \pm 14.6 \mu\text{g}$ 、投与 1 時間後は正常群 $14.1 \pm 5.4 \mu\text{g}$ 、肺炎群 $36.2 \pm 11.1 \mu\text{g}$ であり、ともに肺炎群が高値を示した ($P < 0.01$)。しかし投与 2 時間後は正常群 $9.1 \pm 2.0 \mu\text{g}$ 、肺炎群 $11.2 \pm 2.8 \mu\text{g}$ であり両者間に差はみられなかった。
- 3) 血清中濃度は投与後 30 分、1 時間、2 時間すべてにおいて正常群と肺炎群とに差はみられなかった。
- 4) BAL を施行していない別の群で測定した投与後 30 分の肺組織内総 FOM 量は正常群と肺炎群の間に差を認めなかった。
- 5) 肺炎ラットでの BAL 液中 FOM 濃度の上昇は、炎症により毛細血管上皮および肺胞上皮の透過性が亢進したためと考えた。

肺炎は肺実質である肺胞腔内に炎症の主座があり、そのため同部への抗生剤の移行の良否は肺炎治療に重要な意味をもっている。抗生剤の気管支肺胞腔内移行は一般的には喀痰濃度の測定により検討した報告が多いが¹⁻⁴⁾、正常時と炎症時とを比較した報告はほとんどみあたらない。私どもは Ampicillin (ABPC) の気管支肺胞腔内移行を検討するため、ラットを用いて気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage (以下 BAL と略す) を行ない回収された BAL 液中の ABPC 濃度を測定し正常時と肺炎時とを比較した成績について報告した⁵⁾。今回 Fosfomycin (FOM) についても同様の検討を行なったので報告する。

I. 方 法

実験動物

Specific pathogen free の SD 系ラット (体重 250~270g) を用い、1 群 5 匹とした。なおラットは購入後飼育室に最低 2 週間飼育し、健康を確認後実験に供した。BAL の方法

エーテル麻酔下に腹部大動脈より脱血し屠殺。気管切開にて挿管し BAL を施行した。BAL の方法は、pH 7.0, 1/15 M の生食加リン酸バッファー (PBS) を 15 cm 水柱圧で自然落下により肺内に注入し、落下終了後直ちに 15 cm 水柱圧の自然落下により回収した。BAL は 10 回行ないそれぞれ個々に BAL 液中の FOM 濃度を測定した。PBS の注入量および回収量は Fig. 1 のごとく、1 回目は 8.5 ml が注入され、6 ml 回収、2 回目以降は 8 ml 注入、8 ml 回収であり、10 回目は死腔部分も回収し、回収量は 10.5 ml となった。

FOM 投与方法および投与量

大腿部に 100 mg/kg 筋注し、30 分後、1 時間後、2 時間後に BAL を施行した。

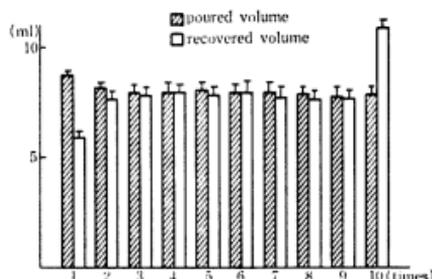
肺臓器内総 FOM 量

投与 30 分後の肺臓器内 FOM 濃度を正常群、肺炎群ともに BAL を施行していない別の群で測定し、肺の重量から肺内総 FOM 量を計算した。

FOM 濃度測定法

Fig. 1 Recovery of lavage fluids

About 8.5 ml of buffer was poured in and about 6 ml was recovered in the first lavage. In the 2nd to 9th lavages the recovered volume was almost equal to the poured volume. The recovered volume in the last lavage was about 10.5 ml because of recovery from the dead space in the lungs and the apparatus tubes.



Proteus sp. (MB-838) を検定菌とする薄層カップ法で行なった。標準希釈液の調整には血清中濃度はコーンセラを、肺組織内濃度には PBS を使用した。

肺炎ラットの作製

噴霧感染装置を用い、*P. aeruginosa* IFO 3445 10^9 /ml を 20 ml 噴霧し、18~24 時間後に実験に供した。肺炎の作製には、1) 安定した BAL が行なえる程度の軽い肺炎であること、2) 感染菌の β -lactamase により抗生剤が分解されないこと、3) 肺炎の作製に再現性があること、などを考慮して *P. aeruginosa* IFO 3445 を選択し、噴霧菌量を 10^9 /ml に設定した⁴⁾。

II. 結果

a) BAL による回収濃度の推移

FOM 投与 30 分後での BAL 液中濃度の推移を示すと、正常群では BAL 1 回目の濃度は $1.80 \pm 0.80 \mu\text{g/ml}$ であり、その後 BAL 液中濃度は急速に低下し BAL 7 回目以降は測定不能であった。肺炎群では BAL 1 回目の濃度は $2.16 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ であり、BAL 2 回目にピークを示しその後 BAL 液中濃度は急速に低下し BAL 8 回目以降は測定不能であった (Fig. 2)。

b) BAL による FOM の総回収量

BAL による回収液量とその FOM 濃度の成績から、10 回の BAL による FOM の総回収量を計算すると、投与 30 分後は正常群 $21.7 \pm 3.9 \mu\text{g}$ 、肺炎群 $46.4 \pm 14.6 \mu\text{g}$ 、投与 1 時間後は正常群 $14.1 \pm 5.4 \mu\text{g}$ 、肺炎群 $36.2 \pm 11.1 \mu\text{g}$ であり、ともに肺炎群が高値を示した ($P < 0.02$, $P < 0.01$)。しかし投与 2 時間後は正常群 $9.1 \pm 2.0 \mu\text{g}$ 、肺炎群 $11.2 \pm 2.8 \mu\text{g}$ であり両者間に差は

Fig. 2 The progress of FOM concentration with each lavage at 0.5 hr after administration of FOM 100 mg/kg

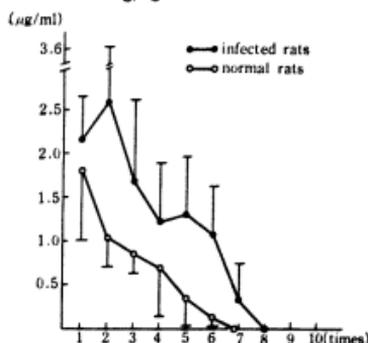
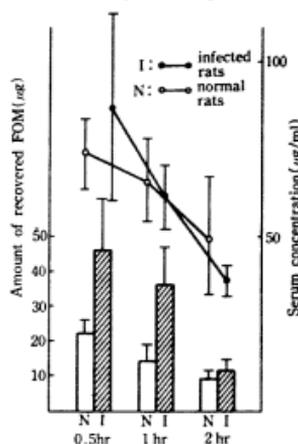


Fig. 3 Serum concentration and amount of recovered FOM by 10 lavages



みられなかった (Fig. 3)。

c) 血清中 FOM 濃度

正常群では投与 30 分後 $74.2 \pm 9.9 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 $65.8 \pm 11.9 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 $49.7 \pm 16.6 \mu\text{g/ml}$ であり、肺炎群では投与 30 分後 $86.8 \pm 26.5 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 $61.2 \pm 9.3 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 $37.0 \pm 3.5 \mu\text{g/ml}$ であり血清濃度の推移は正常群と感染群の間に差はみられなかった (Fig. 3)。

d) 肺内総 FOM 量 (Table 1)

BAL を施行していない別の群で測定した投与 30 分後の肺内総 FOM 量は正常群 $22.4 \pm 13.0 \mu\text{g}$ 、肺炎群 $21.8 \pm 11.9 \mu\text{g}$ であり両群間に差はみられなかった。なお、肺炎群の肺重量は正常群に比して 1.2~1.3 倍であ

Table 1 Amount of recovered FOM by 10 lavages and amount of FOM in lungs

	A Amount of recovered FOM by 10 lavages (μg)	B Amount of FOM in lungs (μg)	A/B
Normal rats n=5	21.7 \pm 3.9	22.4 \pm 13.0	0.97 \pm 0.17
Infected rats n=5	46.4 \pm 14.6*	21.8 \pm 11.9	2.13 \pm 0.67**

Data is expressed in mean \pm SD.

* P<0.02, ** P<0.01.

Table 2 Correlation between penetration rate and time after administration

time(hour)	Penetration rate ($\frac{\text{amount of recovered FOM by 10 lavages}}{\text{serum concentration}}$)		
	0.5 hr.	1 hr.	2 hr.
Normal rats n=5	0.31 \pm 0.06	0.23 \pm 0.12	0.20 \pm 0.09
Infected rats n=5	0.58 \pm 0.23*	0.60 \pm 0.19*	0.30 \pm 0.06

Data is expressed in mean \pm SD.

* P<0.05

った。

e) BAL による FOM の総回収量と肺臓器内濃度との比 (Table 1)

FOM の肺間質から BAL 液中への移行性を投与 30 分後での BAL による FOM の総回収量と肺臓器内 FOM 量との比として表わすと、正常群 0.97 \pm 0.17, 肺炎群 2.13 \pm 0.67 であり肺炎群が高値を示した (P<0.01)。

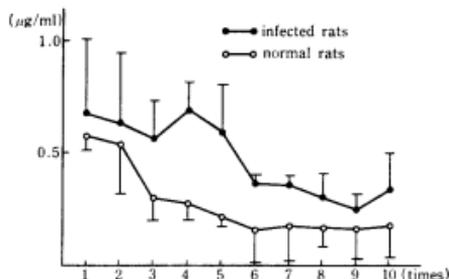
f) BAL による FOM の総回収量と血清中濃度との比 (Table 2)

FOM の血液から BAL 液中への移行性を BAL による FOM の総回収量と血清中濃度との比として表わすと、投与 30 分後では正常群 0.30 \pm 0.07, 肺炎群 0.58 \pm 0.23, 1 時間後では正常群 0.23 \pm 0.12, 肺炎群 0.60 \pm 0.19 であり肺炎群が高値を示した (P<0.05)。しかし投与 2 時間後では正常群 0.20 \pm 0.09, 肺炎群 0.30 \pm 0.06 であり両者間に差はみられなかった。

III. 考 案

抗生剤の気管支肺胞内移行の検討の手段として、ラットを用いて気管支肺胞洗浄 (BAL) を行ない回収される抗生剤濃度を測定する方法の意義について、私どもは ABPC を用いて先に報告した⁴⁾。今回同様の方法で

Fig. 4 The progress of ABPC concentration with each lavage at 0.5 hr after administration of ABPC 100 mg/kg



FOM について検討した。

Fig. 4 は先に報告した ABPC 100 mg/kg 筋注 30 分後の 10 回の BAL による回収濃度の推移である。FOM は繰り返す BAL により BAL 液中濃度は急速に低下したが、ABPC では濃度の低下は徐々にであった。すなわち ABPC と FOM とでは血中および間質から BAL 液中への移行性に差があると考えられた。この移行性の差は分子量 (FOM: 182.0, ABPC: 403.5) や蛋白結合率 (FOM: 0%, ABPC: 10~34%) などを含めた物理化学

的性状の差が関係していると思われるが不明な点が多く、検討抗生剤を増して今後明らかにしたいと思う。

肺炎時には抗生剤の BAL 液中濃度が増加することが ABPC の成績から明らかとなったが⁴⁾、FOM の検討でも同様の結果が得られた。FOM の血中濃度や肺臓器内濃度は正常時と肺炎時とで差がみられないが気管支肺胞腔内濃度は肺炎時で増加したことから、この増加の原因は炎症により毛細血管上皮や肺胞上皮の透過性が亢進し BAL の際に拡散して BAL 液中移行したものと思われる。

BAL による FOM 回収量と血中濃度との比を経時的にみると、正常群では投与後 30 分、1 時間、2 時間でほとんど変化がみられなかったが、感染群では投与後 30 分、1 時間は正常群より高値を示し、血中濃度が低下した投与後 2 時間では低下し正常群と同等になった。この成績は、血中から肺胞腔への移行には閾値があり正常では血中濃度がこの閾値を超えないためほぼ一定の移行性であるが、感染群では閾値が低下し投与後 30 分、1 時間で血中濃度が閾値より高値となるため移行性が上昇し、投与後 2 時間では血中濃度が閾値よりも低下するため移行性が正常群と同等となると考えることができた。

FOM の喀痰内移行率を最高喀痰中濃度と最高血中濃度との比でみると、副島ら⁶⁾は 8.5%、松本ら⁷⁾は 5% 前後と報告している。一方 ABPC のそれは力富ら¹⁾は 0.67%、BERGOGNE-BEREZIN⁸⁾は 3% と報告している。喀痰中濃度は炎症巣からの分泌液が喀痰として喀出されるまでの時間的ずれ、気道分泌液からの再吸収、患者個々の喀痰喀出能力の差、呼吸器系基礎疾患の内容および重症度の差、炎症の程度による差、喀痰内の β -lactamase などの抗生剤不活化酵素の存在などのためにその成績はバラツキが多い。そのため単純に両者を比較できないが、一般に FOM の喀痰内移行は ABPC よりも良好とされてい

る。今回の BAL による成績も BAL 液中移行は FOM が ABPC より良好であり喀痰中移行と相関した成績であった。抗生剤の喀痰内移行のメカニズムはまだまだ解明されておらず興味ある結果と考えた。

文 献

- 1) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症治療における抗生物質の体液濃度測定の意味— β -ラクタム剤について—。Chemotherapy 34: 250~260, 1986
- 2) 深谷一太, 早川道夫, 北本 治: 抗生剤の喀痰中および血中濃度の呼吸器感染症治療における意義にかんする研究。Chemotherapy 18: 252~258, 1970
- 3) 原 耕平, 青藤 厚, 那須 勝, 堤 恒雄, 中富昌夫, 岩永正明, 伊藤宏治: 呼吸器感染症における抗生剤大量療法と喀痰内濃度測定の意味に関する研究。Chemotherapy 21: 1898~1899, 1973
- 4) 加藤政仁, 多代友紀, 吉友和夫, 林 嘉光, 都筑瑞夫, 伊藤 剛, 宇佐美都治, 松浦 徹, 黒木秀明, 山本和英, 足立 峻, 岸本明比古, 武内俊彦: Ampicillin の肺胞腔内移行におよぼす炎症の影響について—ラットにおける気管支肺胞洗浄法による検討—。Chemotherapy 投稿中
- 5) 岸本明比古, 都筑瑞夫, 林 嘉光, 多代友紀, 加藤政仁, 加藤政仁, 山本俊幸, 武内俊彦: ラット噴霧感染における初期細胞反応に対するエタノールの影響。感染症誌 60: 745, 1986
- 6) 副島林浩, 田野吉彦, 松島敏春, 直江弘昭: 静注用 Fosfomicin についての検討 (とくに体液内濃度について)。Chemotherapy 23: 3389~3395, 1975
- 7) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 木村久夫, 西岡きよ, 野口行雄, 山根誠久, 本田一陽: Fosfomicin の臨床的研究。Chemotherapy 23: 3671~3675, 1975
- 8) BERGOGNE-BEREZIN, E.: Penetration of antibiotics into the respiratory tree. J. Antimicrob. Chemother. 8: 171~174, 1981

EFFECTS OF INFLAMMATION ON THE PENETRATION
OF FOSFOMYCIN INTO THE BRONCHOALVEOLAR
SPACES : EVALUATION WITH BRONCHOALVEOLAR
LAVAGE IN RATS

MASAHITO KATO, TOMONORI TASHIRO, KAZUO YOSHITOMO, YOSHIMITSU HAYASHI,
MIZUO TSUZUKI, GO ITO, IKUJI USAMI, TOORU MATSUURA, HIDEAKI KUROKI,
KAZUhide YAMAMOTO, AKIRA ADACHI, AKIHIKO KISHIMOTO
and TOSHIHIKO TAKEUCHI

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City
University, School of Medicine

Fosfomycin (FOM), 100 mg/kg, was injected intramuscularly in normal and pneumonic rats. After 0.5 hr, 1 hr and 2 hr bronchoalveolar lavage (BAL) was carried out 10 times and the concentration of FOM recovered in the BAL fluids was measured.

The following results were obtained :

- 1) The concentration of FOM in BAL fluid at 0.5 hr after administration decreased rapidly with each lavage and FOM in BAL fluids after 7 th~8 th lavage is not detectable.
- 2) In the pneumonic rats (20 ml solution containing *P. aeruginosa* IFO 3445 10⁹/ml was sprayed), the total recovery of FOM following ten BAL procedures was 46.4±14.6 μg in 0.5 hr and 36.2±11.1 μg in 1 hr and these were much greater than those in the normal group (21.7±3.9 μg in 0.5 hr and 14.1±5.4 μg in 1 hr), and those difference were significant (P<0.02, P<0.01). There is no difference of the recovery in 2 hr between the normal rats and the pneumonic rats.
- 3) There are no difference of serum concentration in 0.5 hr, 1 hr and 2 hr between the normal rats and the pneumonic rats.
- 4) There is no difference of amount of FOM in lungs in 0.5 hr between the normal rats and the pneumonic rats.
- 5) The increased FOM concentration in the BAL fluid of the pneumonic rats were thought to be due to the augmented permeability of the capillary vessels and alveolar layer caused by inflammation.