

Ofloxacin (OFLX) の気管支肺胞系移行に関する検討 (第2報)

宮井 正博・坪田 輝彦・浅野 健夫

岡山市立市民病院内科*

(平成3年2月25日受付・平成3年5月14日受理)

各種呼吸器疾患を有する24症例において気管支肺胞洗浄法を行いピリドンカルボン酸系化学療法剤 ofloxacin (OFLX) 200 mg 内服後2時間における気管支肺胞系移行を検討した。OFLX 濃度は血清で $3.02 \pm 1.30 \mu\text{g/ml}$ 、気管支肺胞洗浄液で $0.227 \pm 0.154 \mu\text{g/ml}$ であった。気管支肺胞洗浄液中の OFLX 濃度は肺癌群、慢性炎症群および間質性肺炎群の3群間では、有意差を認めなかった。今回の成績は前回報告した OFLX 200 mg 内服1時間後の気管支肺胞洗浄液濃度 $0.08 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ ばかりでなく、すでに検討した cefmenoxime (CMX), astromicin (ASTM), aztreonam (AZT) をも凌ぐものと考えられた。血清および気管支肺胞洗浄液の両方で OFLX/アルブミン比が検討できた22例中21例において血清よりも気管支肺胞洗浄液の方が高値をとった。

Key words: Ofloxacin (OFLX), 臓器 (気管支肺胞) 移行, 気管支肺胞洗浄 (BAL)

従来より抗菌剤の気管支肺胞系移行性に関しては主に喀痰中の抗菌剤濃度を測定することにより評価されてきた¹⁻⁵⁾。我々は、抗菌剤の気管支肺胞系移行性を評価するために気管支肺胞洗浄法 (bronchoalveolar lavage: BAL) を導入し、すでにセフェム系抗生物質 cefmenoxime (CMX)⁶⁾、アミノ配糖体系抗生物質 astromicin (ASTM)⁷⁾、ピリドンカルボン酸系化学療法剤 ofloxacin (OFLX)⁸⁾、モノバクタム系抗生物質 aztreonam (AZT)⁹⁾ に関して検討し結果を報告してきた。前回の OFLX に関する検討では、OFLX 200 mg 内服後1時間における検討のみならず OFLX 内服後2時間における検討の重要性が示唆された。今回、OFLX 200 mg 内服後2時間に BAL を行い血清中および気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中の OFLX 濃度を測定し、前回の OFLX 200 mg 内服後1時間における結果や CMX, ASTM, AZT の結果と比較検討し、若干の考察を加え報告する。

I. 対象症例

各種呼吸器疾患を有する24症例で、その内訳は慢性気管支炎11例、肺癌5例、間質性肺炎3例、び慢性汎細気管支炎・肺結核症各2例、胸膜炎1例であった。年齢は22歳から75歳で中央値は56.5歳であった。性別は男性12例、女性12例であった。炎症性疾患では炎症の安定期に BAL を行った。対象症例は制酸剤を投与されていない症例に限定された。

II. 方法

BAL の詳細は前論文⁸⁾ に詳しく述べたので、ここでは概略のみ記す。ペンタゾシン、ヒドロキシジンプモエート、硫酸アトロピン、燐酸コデインで前処置した後、気管支ファイバーを中葉または舌区の区域枝または亜区域枝にウェッジし、滅菌生理食塩水を1回50 ml 注入し、吸引器にて回収した。BAL は OFLX 200 mg を内服後2時間で行った。BAL は2回行い BAL 実施中採血した。BALF、末梢血は遠沈し遠沈上清、血清を分離し OFLX 濃度、総蛋白・蛋白分画を測定した。OFLX 濃度の測定は前論文と同じく第一製薬(株)中央研究所に依頼し、血清は bio-assay および高速液体クロマトグラフィー¹⁰⁾ で、BALF は蛍光検出高速液体クロマトグラフィー¹¹⁾ で測定した。この蛍光検出高速液体クロマトグラフィー検出限界は2 ng/ml であり、この測定系では検出量0.5~100 ng/ml の範囲で良好な直線を示し、その相関係数は $r = 0.9997$ である¹¹⁾。

III. 結果

前回検討した OFLX 200 mg 内服後1時間での成績をグループ I、今回検討した OFLX 200 mg 内服後2時間での成績をグループ II として、Table 1 に対象症例の性別、年齢、診断、BAL 実施部位、回収量、BALF ならびに血清中の OFLX 濃度・総蛋白・アルブミン比率、OFLX 濃度 BALF 対血清比を一覧表にし

* 岡山市天瀬6番10号

Table 1-1. Sex, age, diagnosis of patients, recovery volume, origin of BALF and ofloxacin concentration

Group	Case no.	Sex	Age	Diagnosis	Origin of BALF	Recovery (ml)	Concentration of ofloxacin		BALF/Serum ratio of ofloxacin	Total Protein (albumin)		
							BALF	Serum (1 h)		Serum (2 h)	BALF	Serum
I	1	F	73	Lung cancer	Rt. B ⁴	40	47.7	0.85	—	0.056	17 (12.41)	7.0 (4.06)
	2	F	62	Interstitial pneumonia	Lt. B ⁴	30	16.2	0.117	0.2	0.138	80 (15.97)	7.0 (2.62)
	3	M	57	Lung cancer	Lt. B ⁴	30	5.8	—	—	—	27 (18.36)	6.0 (3.94)
	4	M	56	Interstitial pneumonia	Rt. B ⁵	55	130.5	2.83	3.11	0.046	54 (27.81)	7.0 (3.87)
	5	M	75	Interstitial pneumonia	Rt. B ⁵	26	93.2	3.04	3.0	0.031	48 (31.52)	6.5 (3.55)
	6	M	57	Chr. bronchitis	Rt. B ⁴	30	322.6	2.8	—	0.115	64 (34.11)	6.8 (4.47)
	7	M	75	Lung cancer	Lt. B ^{3c}	25	6.8	1.97	1.79	0.003	52 (49.45)	5.1 (4.62)
	8	M	67	Lung cancer	Rt. B ⁴	20	144.2	3.03	1.69	0.048	25 (13.60)	7.8 (4.49)
	9	F	67	Interstitial pneumonia	Lt. B ⁴⁺⁵	45	9.2	nd	1.69	—	25 (14.78)	5.0 (4.98)
	10	M	70	Lung cancer	Rt. B ⁴	40	50.9	0.82	—	0.061	33 (11.39)	6.5 (3.99)
	11	M	84	Lung cancer	Lt. B ⁴⁺⁵	12	57.0	1.05	—	0.054	70 (38.01)	6.2 (3.99)
	12	M	51	Lung cancer	Rt. B ⁴	20	174.8	2.28	—	0.077	24 (—)	6.5 (4.64)
	13	F	59	Pulmonary tuberculosis	Lt. B ⁴	25	3.7	0.0425	—	0.087	49 (31.56)	7.0 (4.56)
	14	F	61	Chr. bronchitis	Rt. B ⁴ +B ⁵	18	195.7	—	2.64	—	—	6.8 (3.49)
	15	M	57	Lung cancer	Rt. B ⁴ +B ⁵	32	19.9	0.25	2.11	0.079	—	7.0 (4.69)
	16	M	75	Lung cancer	Rt. B ⁴ +B ⁵	45	2.4	0.82	—	0.003	30 (13.89)	7.1 (3.31)
	17	M	78	Chr. bronchitis	Rt. B ⁴	45	152.7	3.09	—	0.049	16 (10.99)	7.6 (4.30)
	18	F	77	Chr. bronchitis	Rt. B ⁴	45	91.7	1.58	—	0.058	18 (11.99)	6.7 (4.10)
	19	M	51	Lung cancer	Rt. B ⁴	22	70.8	—	—	—	30 (14.04)	6.8 (4.64)
	20	F	67	Pulmonary tuberculosis	Rt. B ⁴ +B ⁵	52	94.4	3.49	3.19	0.027	215 (120)	7.4 (4.85)
	21	M	72	Pulmonary tuberculosis	Lt. B ⁴⁺⁵	20	172.6	4.31	—	0.040	14 (7.924)	6.4 (4.02)
	22	F	60	Bronchial ulcer	Rt. B ⁵	42	50.3	0.9	2.85	0.056	32 (16.22)	6.7 (4.57)
	23	F	46	Interstitial pneumonia	Lt. B ⁴⁺⁵	58	8.0	0.066	—	0.121	—	—
	24	F	65	Lung cancer	Lt. B ⁴⁺⁵	25	18.8	0.24	0.38	0.078	25 (15.48)	7.3 (4.46)
	25	M	67	Lung cancer	Rt. B ⁵	20	81.3	3.21	3.11	0.025	26 (18.56)	7.8 (4.88)
	26	M	40	Chr. bronchitis	Rt. B ⁴	65	54.7	3.58	—	0.015	—	—

BALF: bronchoalveolar lavage fluid M: male, F: female, nd: not detected
 Concentration of ofloxacin: ng/ml (in BALF) and $\mu\text{g/ml}$ (in serum) Total protein (albumin): mg/dl (in BALF) and $\mu\text{g/dl}$ (in serum)

Table 1-2. Sex, age, diagnosis of patients, recovery volume, origin of BALF and ofloxacin concentration

Group	Case no.	Sex	Age	Diagnosis	Origin of BALF	Recovery (ml)	Concentration of ofloxacin		BALF/Serum ratio of ofloxacin	Total Protein (albumin)		
							BALF	Serum (1 h)		Serum (2 h)	BALF	Serum
II	27	F	73	Chr. bronchitis	Lt. B ^s	45	225.4	—	3.18	0.071	48 (27.50)	7.5 (4.90)
	28	M	66	Lung cancer	Rt. B ⁺ +B ^s	30	274.7	—	2.93	0.094	44 (21.12)	7.0 (3.55)
	29	M	49	Chr. bronchitis	Lt. B ^{++s}	35	213.0	—	1.74	0.122	36 (20.48)	8.4 (5.41)
	30	M	57	Interstitial pneumonia	Rt. B ⁺	43	117.0	—	5.22	0.224	35 (20.51)	6.7 (4.42)
	31	F	51	Lung cancer	Rt. B ^s	55	218.3	—	3.42	0.064	29 (20.13)	—
	32	M	72	Pleuritis	Rt. B ^s	40	298.6	—	4.15	0.072	56 (29.47)	7.0 (3.80)
	33	M	51	Pulmonary tuberculosis	Rt. B ⁺	30	172.8	—	1.45	0.119	25 (15.78)	7.1 (4.54)
	34	M	60	Chr. bronchitis	Lt. B ⁺	55	238.1	—	2.17	0.110	19 (9.31)	7.9 (5.07)
	35	F	56	Diffuse panbronchiolitis	Rt. B ⁺	35	72.7	—	2.02	0.036	10 (6.55)	7.0 (4.28)
	36	M	64	Lung cancer	Lt. B ^{++s}	10	266.2	—	2.44	0.109	77 (40.12)	7.6 (4.34)
	37	M	53	Chr. bronchitis	Rt. B ⁺	40	377.28	—	3.58	0.110	82 (40.43)	7.2 (4.19)
	38	F	72	Chr. bronchitis	Rt. B ^s	42	388.64	—	5.03	0.080	24 (14.93)	7.2 (3.71)
	39	M	68	Lung cancer	Rt. B ^s	40	245.46	—	2.64	0.090	41 (25.22)	7.8 (4.49)
	40	M	22	Chr. bronchitis	Rt. B ⁺ +B ^s	40	53.32	—	1.34	0.040	35 (15.54)	—
	41	F	53	Chr. bronchitis	Rt. B ^s	11	543.19	—	4.16	0.130	150 (72.3)	9.0 (3.74)
	42	F	69	Chr. bronchitis	Rt. B ^s	55	173.2	—	2.24	0.077	39 (26.83)	6.5 (4.01)
	43	M	64	Interstitial pneumonia	Lt. B ^{++s}	70	533.12	—	3.14	0.170	762 (189.73)	10.0 (3.28)
	44	F	44	Lung cancer	Lt. B ^{++s}	55	95.22	—	0.45	0.210	42 (26.04)	8.0 (4.45)
	45	F	41	Interstitial pneumonia	Rt. B ⁺	42	162.3	—	3.21	0.051	45 (17.33)	8.0 (3.94)
	46	M	38	Chr. bronchitis	Rt. B ⁺	45	123.73	—	2.18	0.057	10 (4.45)	7.0 (4.24)
	47	F	72	Pulmonary tuberculosis	Rt. B ⁺	60	532.09	—	4.86	0.109	39 (26.48)	7.8 (4.94)
	48	F	50	Diffuse panbronchiolitis	Rt. B ⁺ +B ^s	25	45.8	—	4.86	0.009	89 (56.25)	7.3 (4.94)
	49	F	43	Chr. bronchitis	Rt. B ⁺	30	60.34	—	—	—	25 (16.75)	—
	50	F	75	Chr. bronchitis	Lt. B ^{++s}	20	28.42	—	0.34	0.083	47 (22.04)	6.0 (2.20)

BALF: bronchoalveolar lavage fluid M: male, F: female, nd: not detected

Concentration of ofloxacin: ng/ml (in BALF) and μ g/ml (in serum) Total protein (albumin): mg/dl (in BALF) and g/dl (in serum)

た。Table 2 に回収量, BALF 中 OFLX 濃度, 血清中 OFLX 濃度, BAL 回収 OFLX 量, OFLX 濃度 BALF/血清比をまとめた。

今回の検討 (グループ II) では, 回収量は 11 ml から 70 ml で平均値±標準偏差値は 40.65±15.46 ml, OFLX 濃度は血清で 0.45 µg/ml から 5.22 µg/ml で

平均値±標準偏差値は 3.02±1.30 µg/ml, BALF で 0.046 µg/ml から 0.543 µg/ml で平均値±標準偏差値は 0.227±0.154 µg/ml であった。OFLX 濃度は BALF/血清比は 0.036 から 0.224 で平均値±標準偏差値は 0.097±0.052 であった。

Table 3 に BALF 中および血清中 OFLX 濃度を基

Table 2. Recovery volume of BALF, ofloxacin concentration in BALF and serum, and amount of ofloxacin in BALF

	Group I		Group II		(Unit)
	Range	Mean±SD	Range	Mean±SD	
Recovery volume	12-65	34.12±14.07	11-70	40.65±15.46	(ml)
Ofloxacin concentration in BALF (1 h)	2.4-322	79.8±77.6	(ng/ml)
(2 h)	45.8-543.19	227±154	(ng/ml)
Ofloxacin concentration in serum (1 h)	0.04-4.31	1.83±1.36	(µg/ml)
(2 h)	0.2-3.19	2.15±1.04	0.45-5.22	3.02±1.30	(µg/ml)
Amount of ofloxacin in lavage fluid	0.11-9.68	2.68±2.60	0.57-37.32	9.48±8.94	(µg)
BALF/Serum ratio of ofloxacin concentration	0.003-0.138	0.058±0.036	0.036-0.224	0.097±0.052	

Table 3. Concentration of ofloxacin in BALF and serum classified by disease

(unit: µg/ml)

	Group I			Group II	
	BALF (1 h)	Serum (1 h)	Serum (2 h)	BALF (2 h)	Serum (2 h)
Lung cancer	0.057±0.051 (n=12)	1.45±1.09 (n=11)	1.82±0.98 (n=5)	0.220±0.073 (n=5)	2.38±1.14 (n=5)
CI/TB	0.136±0.098 (n=8)	2.70±1.44 (n=7)	2.00±1.36 (n=5)	0.222±0.167 (n=16)	3.07±1.35 (n=15)
IP	0.051±0.057 (n=5)	1.51±1.64 (n=4)	2.92±0.39 (n=2)	0.271±0.228 (n=3)	3.86±1.18 (n=3)
Total	0.080±0.078 (n=25)	1.83±1.36 (n=22)	2.15±1.04 (n=12)	0.227±0.154 (n=24)	3.02±1.30 (n=23)

CI, chronic inflammation; TB, pulmonary tuberculosis; IP, interstitial pneumonia

Table 4. Ofloxacin/albumin ratio in BALF and serum ($\times 10^{-4}$)

Case no.	Group I			Group II								
	BALF	Serum	Case no.	BALF	Serum	Case no.	BALF	Serum	Case no.	BALF	Serum	
1	3.84>0.21		16	0.17<0.25		27	8.20>0.65		37	9.33>0.85	48	0.81<0.98
2	1.04>0.03		17	13.89>0.72		28	13.01>0.83		38	26.03>1.36	50	1.29>0.15
4	4.69>0.73		18	7.65>0.39		29	10.40>0.32		39	9.73>0.59		
5	2.93>0.78		20	0.79>0.72		30	5.70>1.18		41	7.51>1.11		
6	9.46>0.63		21	21.78>1.07		31	10.84>0.80		42	6.46>0.56		
7	0.14<0.43		22	3.10>0.20		32	10.10>1.09		43	2.81>0.96		
8	10.60>0.67		24	1.21>0.05		33	10.95>0.32		44	3.66>0.10		
10	4.47>0.21		25	4.38>0.66		34	25.57>0.43		45	9.37>0.81		
11	1.50>0.26					35	11.10>0.47		46	27.80>0.51		
13	0.12>0.01					36	6.64>0.56		47	20.09>0.98		

礎疾患別に検討してみた。慢性気管支炎、び慢性汎細気管支炎、肺結核症を慢性感染症とすると、慢性感染症では血清中 OFLX 濃度は平均値±標準偏差値で $3.07 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ 、BALF 中濃度は $0.222 \pm 0.167 \mu\text{g/ml}$ であり、肺癌の血清中 OFLX 濃度 $2.38 \pm 1.14 \mu\text{g/ml}$ 、BALF 中 OFLX 濃度 $0.220 \pm 0.073 \mu\text{g/ml}$ や間質性肺炎の血清中 OFLX 濃度 $3.86 \pm 1.18 \mu\text{g/ml}$ 、BALF 中 OFLX 濃度 $0.271 \pm 0.228 \mu\text{g/ml}$ と比較して有意差を認めなかった。

最後に Table 4 にグループ I、グループ II のそれぞれにつき、OFLX 濃度/アルブミン濃度比を BALF と血清の両方について示した。

IV. 考 察

OFLX 200 mg 内服 1 時間後に BAL を行った前論文では OFLX 200 mg 内服 1 時間後の BALF 濃度は $0.080 \pm 0.078 \mu\text{g/ml}$ 、血清中濃度は 1 時間値が $1.83 \pm 1.36 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間値が $2.15 \pm 1.04 \mu\text{g/ml}$ であった。BALF 中 OFLX 濃度の血清中 OFLX 濃度に対する比は、 0.058 ± 0.036 であることより BALF 中 OFLX 濃度は血清中 OFLX 濃度に比例するものと考えられた。上記のごとく血清中 OFLX 濃度は 1 時間値よりも 2 時間値の方が高値であり、したがって BALF 中 OFLX 濃度に関しては投与後 2 時間での検討が必要であると考えられた。

今回の検討では OFLX 200 mg 内服 2 時間後の BALF 濃度は $0.227 \pm 0.154 \mu\text{g/ml}$ であった。これは 1 時間値 $0.080 \pm 0.078 \mu\text{g/ml}$ を大きく凌ぐのみならず、CMX 1 g 静注 1 時間値 $0.29 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$ 、ASTM 筋注 1 時間値 $0.10 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ 、AZT 1 g 静注 1 時間値 $0.26 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ ⁹⁾ をも凌ぐものである。

ピリドンカルボン酸系化学療法剤は血清濃度が低値であるのに反して高い臨床効果を示すといわれている。今回の検討でも同量 (200 mg) が投与された ASTM と比較して BALF 濃度は約 2.8 倍であり、OFLX の投与量の 5 倍にあたる 1 g が静注された CMX や AZT とほぼ同等の BALF 濃度が得られ、投与量や投与経路を考慮すると CMX や AZT の気管支肺胞系移行性に勝るものと考えられる。また、Table 4 に BALF、血清中の OFLX 濃度/アルブミン濃度比を示した。OFLX 濃度/アルブミン濃度比は、グループ I、グループ II ともに BALF において高値を示しているが、グループ I に比較して特にグループ II では顕著である。

今回の成績は OFLX の気管支肺胞系移行の良好さや呼吸器感染症における良好な臨床成績に対する 1 つ

の根拠を与えるものと考えられた。また BAL を用いて内服の抗菌剤の気管支肺胞系移行性を検討する際には、BAL 実施時間は薬剤の体内動態を考慮して決定することが重要であると考えられた。

V. 結 語

気管支肺胞洗浄法を用いてピリドンカルボン酸系化学療法剤 ofloxacin (OFLX) 200 mg 内服時の気管支肺胞系移行を検討した。OFLX の気管支肺胞洗浄液濃度は前回の 1 時間値 $0.08 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ に対し、2 時間値 $0.227 \pm 0.154 \mu\text{g/ml}$ であった。この値はすでに検討した cefmenoxime (CMX)、astromicin (ASTM)、aztreonam (AZT) を凌ぐ優れた成績であり、OFLX の良好な気管支肺胞系移行性を示す 1 つの根拠になるものと考えられた。

なお本論文の要旨は第 31 回日本胸部疾患学会総会 (大阪) において発表した。

文 献

- 1) 那須 勝, 後藤 純: 臓器内濃度および分泌物濃度の測定とその意義。喀痰と分泌物, 化学療法の領域 3: 825~830, 1987
- 2) Stewart S M, Fisher M, Young J E and Lutz W: Ampicillin levels in sputum, serum and saliva. Thorax 25: 304~311, 1970
- 3) Halprin M and McMahon S M: Cephalexin concentrations in sputum during acute respiratory infections. Antimicrob. Agents Chemother. 3: 703~707, 1973
- 4) Lambert H P: Clinical significance of tissue penetration of antibiotics in the respiratory tract. Scand. J. Infect. Dis, Suppl. 14: 262~266, 1978
- 5) Smith B R and LeFrock J L: Bronchial tree penetration of antibiotics. Chest 83: 904~908, 1983
- 6) 宮井正博, 坪田輝彦, 浅野健夫: Cefmenoxime の気管支肺胞系への移行に関する検討。Chemotherapy 36: 911~915, 1988
- 7) 宮井正博, 坪田輝彦, 浅野健夫: Astromicin の気管支肺胞系への移行に関する検討。Chemotherapy 37: 1258~1263, 1989
- 8) 宮井正博, 坪田輝彦, 浅野健夫: Ofloxacin の気管支肺胞系への移行に関する検討 (第 1 報)。Chemotherapy 37: 1492~1497, 1989
- 9) 宮井正博, 坪田輝彦, 浅野健夫: Aztreonam の気管支肺胞系への移行に関する検討。Chemotherapy 39: 673~677, 1991
- 10) 津村光義, 佐藤敬善, 采 孟, 立澤晴男: DL-8280 の体内動態 第 1 報 Bioassay 法と HPLC 法によるイヌとサルにおける吸収、排泄の比較。Chemotherapy 32(S-1), 1179~1183, 1984
- 11) Matsubayashi K, Une T and Osada Y: A new fluorimetric high performance liquid chromatographic method for determination of ofloxacin in

BRONCHOALVEOLAR TRANSFER OF OFLOXACIN (OFLX) (II)

Masahiro Miyai, Teruhiko Tsubota and Kenwo Asano

Department of Medicine, Okayama City Hospital,

6-10 Amase, Okayama 700, Japan

To clarify the time course of the bronchoalveolar transfer of ofloxacin (OFLX), bronchoalveolar lavage (BAL) was performed in 24 patients with various respiratory diseases 120 min after a single oral administration of 200 mg of OFLX (group II). Findings were compared with our previous results on OFLX 60 min after a single oral administration of 200 mg of OFLX (group I), and those on cefmenoxime (CMX), astromicin (ASTM) and aztreonam (AZT).

1. The concentration of OFLX in BALF ranged from 2.4–322 ng/ml in group I, and 45.8–543.19 ng/ml in group II. The mean value \pm standard deviation was 79.8 ± 77.6 ng/ml in group I, and 227 ± 154 ng/ml in group II.

2. No statistical difference in the concentration of OFLX was observed among diseases.

3. With respect to dose and route of administration, bronchoalveolar transfer of OFLX was superior to that of CMX, ASTM and AZT.

4. The OFLX/albumin ratio was higher in BALF than in serum and there was smooth transfer of OFLX to the bronchoalveolar system.