

【原著・基礎】

耳鼻咽喉科領域における arbekacin の組織移行に関する研究

菅澤 正・高砂 江佐夫

東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科聴覚音声外科学教室*

(平成 11 年 4 月 16 日受付・平成 11 年 7 月 12 日受理)

頭頸部腫瘍手術施行患者を対象に arbekacin (ABK) の血清中動態および耳鼻咽喉科領域における組織内移行を検討した。ABK, 100 mg または 200 mg を 30 分かけて静脈内点滴投与したときの最高血清中濃度は、それぞれ 8.1 $\mu\text{g/ml}$ および 14.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、その後それぞれ 1.6 h および 2.4 h の半減期で消失した。また、分布容積は、それぞれ 11.1 L および 12.5 L であった。耳鼻咽喉科領域における組織内濃度を測定したところ、鼻腔粘膜、口腔粘膜、咽頭粘膜、胸鎖乳突筋、頸部脂肪組織等の各組織内濃度と同時点における血清中濃度との比は 0.10~0.56 であり、組織に占める細胞外液量比率に近似し、これらの組織において ABK が主として細胞外液に分布していることが示唆された。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌が存在する細胞外液中濃度を考えると、100 mg 投与、200 mg 投与いずれの場合も MIC₉₀ 以上の濃度を維持しており、ABK は十分有効性を発揮しうると考えられる。

Key words: arbekacin, 耳鼻咽喉科領域, 組織内移行, 血清中濃度

硫酸アルベカシンはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) にアミノグリコシド系抗生物質中もっとも優れた抗菌力を示し¹⁾、また、本邦で抗 MRSA として承認されている vancomycin (VCM) および teicoplanin (TEIC) と同等の抗菌力を示している²⁾。現在、MRSA 感染により敗血症、肺炎を対象疾患として成人、小児において臨床使用されており、1990 年上市以来優れた臨床効果が認められている。

抗菌薬の臨床での有効性は、原因菌に対する抗菌薬の最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) と菌が存在する病巣部位への薬物移行性の良否によって決まってくる。前者は比較的容易に測定しうるのに比べ、後者の臨床での測定はきわめて困難であり、通常動物試験結果より推定されることが多い。ヒトの病巣部位である臓器、組織内薬物濃度を正確に測定したデータは、MIC データと合わせて、有効性を判断していく上で貴重なデータとなる。薬物動態を分析すると、抗菌薬の効果と関係する可能性があるパラメータには、抗菌薬の血清中 peak 濃度、time above MIC, area under the curve (AUC) 等がある。たとえば、1 日投与量が同じで投与回数を増加させると peak 濃度は低下し、time above MIC は延長するが、AUC はほとんど変化しない。アミノグリコシド薬の殺菌力は、*in vitro* 試験で検討すると、濃度依存性殺菌作用を示すため、このような血清中濃度および病巣部位で濃度を知ることが、治療効果および安全性を高める上で有益となる。

今回、著者らは、頭頸部腫瘍手術施行患者において、血清中濃度と鼻腔粘膜、口腔粘膜、咽頭粘膜 (粘膜は粘膜下層を含めて切除している)、胸鎖乳突筋、頸部脂肪組織などを採

取し上気道感染症に際し病巣部位となりうる耳鼻咽喉科領域における組織内濃度を測定したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科に受診し、MRSA の検出例および本研究の意義を理解し、ハベカシン注射液[®]投与に同意した手術施行患者 28 症例を対象とした。患者の年齢は 27 歳~74 歳で、平均 58.4 歳、体重は 35 kg~75 kg、平均 52.9 kg であった。全症例とも頭頸部癌患者で、手術を必要とする症例であった。なお、各患者には本研究の内容などを十分説明したのち、文書により参加についての自由意志による同意を得た。

2. 投与方法および試料の採取

ハベカシン注射液[®]を arbekacin (ABK) の投与量 (力価換算)として 100 mg または 200 mg となるよう 15 分から 30 分かけて手術中麻酔科医により時間を指定し静脈内に点滴投与した (No.18 と No.22 の被験者は 15 分、No.14 の被験者は 20 分、その他は 30 分の点滴投与)。点滴投与終了後、静脈血の採血を行うとともに摘出手術を行う組織を採取し、血液は血清を、組織はその一部を薬物濃度測定に供した。なお、No.25, 27, 28 の被験者では、血液のみを採取した。

3. 薬物濃度測定法

組織はその約 0.5 g に精製水約 1 ml を加え、超音波破砕器でホモジナイズし、遠心分離した上清液を試料とした。血清および組織ホモジネート上清に内部標準物質として dibekacin を含む 3.5% 過塩素酸水溶液を加え、除蛋白した後、遠心分離した上清を *o*-phthalaldehyde

を用いたポストカラム液体クロマトグラフ (HPLC) 法で測定した。HPLC は、LC-10 型 (島津製作所) を用い、カラムに Inertsil ODS-2 4.6 mm I.D. × 150 mm (GLSCIENCE)、プレカラムに Inertsil ODS-2 4.6 mm I.D. × 10 mm (GLSCIENCE) を使用した。移動相は、1-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.08135 g と 1.2-エタンジスルホン酸ナトリウム 8.19560 g を精製水約 800 ml に溶解し、酢酸で pH を 3.30 に合わせた後、全量を 1,000 ml にしたものとアセトニトリルを混合し調整した。移動相中のアセトニトリルは、17.0~18.5% (V/V) を目安とし、ピークの形状、溶出時間などにより判断し、必要な場合は調整を行った。カラム温度を 50°C に保持し、移動相の流速を 1.0 ml/min とした。ラベル (*o*-phthalaldehyde) 試薬は、ほう酸 24.73 g と水酸化カリウム 21.32 g を精製水 1,000 ml に溶解し、これに、*o*-phthalaldehyde 0.8 g をメタノール 10 ml に溶解させ、2-メルカプトエタノール 2 ml を加え、さらに 30% ブリッジ液を 3 ml 加えて均一にした溶液を加え良く混合したものをラベル試薬とした。反応槽は、0.25 mm I.D. × 10 m, 反応温度を 50°C にセットし、ラベル試薬を 0.8 ml/min の流速にし、蛍光検出器 RF-10 A (島津製作所) でラベル体を検出した。

4. 薬物動態解析

ABK の薬物動態パラメータは、100 mg, 200 mg の投与量ごとに 30 分点滴投与を行った症例の血清中 ABK 濃度データを用いて薬物動態解析により求めた。100 mg 投与群では、14 症例 31 ポイント、200 mg 投与群では、11 症例 34 ポイントのデータ (15 分点滴投与の 2 症例および 20 分点滴投与の 1 症例は解析から除外した) を 1-compartment model にあてはめ、解析ソフト Winnonlin Nonlinear Estimation Program を使用し、非線形最小二乗法により解析した。AUC_{0-∞}, 分布容積, 全身クリアランス等の薬物動態値は、コンパートメント解析して得られたパラメータより算出した。また、組織中 ABK 濃度については、測定時点における組織中濃度/血清中濃度比を算出した。

II. 成績

ABK 100 mg あるいは 200 mg を 30 分間で静脈内点滴投与したとき、それぞれの血清中 ABK 濃度を投与群

別に薬物動態解析を行い、結果を Table 1 に示した。さらに、血清中濃度実測値と薬物動態解析により得られたパラメータから算出したシミュレーションカーブを投与量別に Figs. 1, 2 に示した。

Table 1 に示しているように、ABK を 100 mg 投与後の薬物動態パラメータは、投与終了直後の血清中濃度シミュレーション値 (C_{max}): 8.0 μg/ml, 消失半減期 (T_{1/2}): 1.6 h, AUC_{0-∞}: 20.9 μg·h/ml, 全身クリアランス (Cl_{tot}): 4.8 L/h, 分布容積 (V_d): 11.1 L であった。また、200 mg 投与後の薬物動態パラメータは、C_{max}: 14.9 μg/ml, T_{1/2}: 2.4 h, AUC: 55.5 μg·h/ml, Cl_{tot}: 3.6 L/h, V_d: 12.5 L であった。C_{max}, AUC_{0-∞} は投与量にほぼ比例して増加しており、dose response が認められた。

各組織内の ABK 濃度を Table 2 に示した。表中の時間は点滴終了時を起点としたときの時間を表している。組織内への分布を示す指標として、組織の採取と同時刻または 10 分差以内に採血した血清中濃度との比 (Tissue/Serum) を算出し、同表に示した。なお、3 症例数がある場合には、組織/血清中濃度比の平均値および標準偏差を算出したが、この算出にあたっては、定量限界以下 (<0.2 μg/g-tissue) の値を 0 として扱った。その結果、粘膜における組織/血清中濃度比は、0.27 ± 0.23 および 0.34 ± 0.22 であった。また、筋肉中の組織/血清中濃度比は、0.12 ± 0.13 および 0.32 ± 0.40 であった。その他、Fat および Tongue のそれらは、それぞれ 0.10 ± 0.16 および 0.33 ± 0.42 であった。

III. 考察

感染症の治療には、抗菌薬の適性使用が不可欠のものである。しかし、優れた抗菌薬の効果を過信し、安易な使用が行われたことにより MRSA, PRSP および多剤耐性菌が出現し治療に難渋していることも衆知の事実である。

これら抗菌薬の中で、アミノグリコシド薬は、投与方法とその安全性および有効性におよぼす投与スケジュールが大きく影響することが報告されている³⁾。アミノグリコシド薬は、濃度依存的に殺菌作用を示し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌にも postantibiotic effect (PAE) が現われ、また、この PAE も濃度依存的である^{4,5)}。したがって、本剤は、有効性と薬物動態のパラメータの相

Table 1. Pharmacokinetic parameters of arbekacin after intravenous infusion for 30 min at the dose of 100 mg or 200 mg

Dose (mg)	Number of subjects	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/ml)	Cl _{tot} (L/h)	V _d (L)
100	14	8.1	1.6	20.9	4.8	11.1
200	11	14.9	2.4	55.5	3.6	12.5

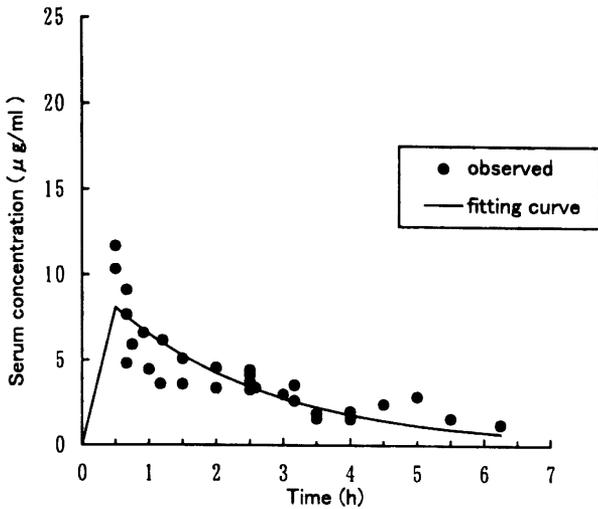


Fig. 1. Serum concentrations of arbekacin after intravenous infusion for 30 min. at the dose of 100 mg.

Number of subjects: 16

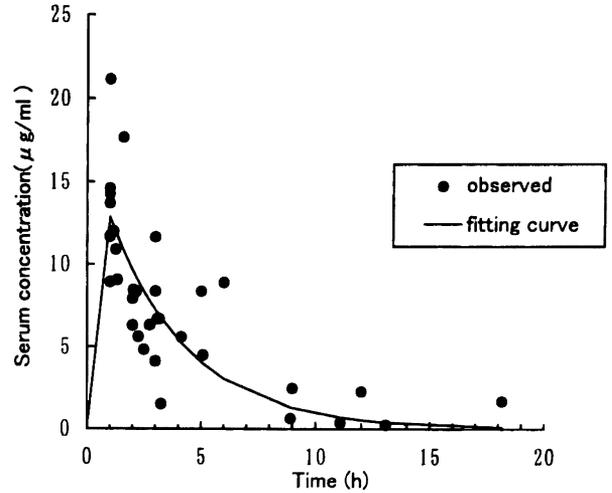


Fig. 2. Serum concentrations of arbekacin after intravenous infusion for 30 min. at the dose of 200 mg.

Number of subjects: 12

関関係を見た場合、AUCが有効性にきわめて重要である。このような観点から、アミノグリコシド薬は細かく分けて投与するよりも、まとめて1日1回の投与方法が理論的に優れている⁶⁾。また、1日1回投与方法が分割投与方法よりも腎毒性を軽減することが報告されている⁷⁾。

このために今回、薬剤濃度をモニタリングすることが重要なことと考え、血清中の薬剤濃度と耳鼻科領域の組織濃度を測定した。本解析結果は、多数の被験者の血清中濃度を解析したものであり、一人の被験者から得られた濃度推移の解析ではないことから、当然個体間変動が入ってくる。この個体間変動を考慮して、100 mg投与と200 mg投与の薬物動態パラメータを比較すると、消失半減期、分布容積、全身クリアランスといった薬物動態パラメータは、投与量による変化がなくほぼ一定である。一方、 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は、投与量とほぼ比例した値を示した。すなわち、この投与量の範囲で、本剤の血清中薬物濃度は、投与量に比例して推移していた（線形性を示した）。健康成人におけるABKの消失半減期は約2時間^{8,9)}であり、今回の結果も消失半減期は約2時間であった。また、分布容積は12~19Lであることが報告^{8,9)}されているが、今回の被験者の体重を考慮に入れると分布容積もほぼ同等であり、健康成人との薬物動態の差はないものと考えられた。

組織中ABK濃度については、ポイント数が少ないため同時点で採取した組織/血清中濃度比を算出した。この値は、理論的には分布が定常状態に達した後は一定の値を示すこととなる。今回の結果は、いずれの組織においても組織中濃度/血清中濃度比は1以下であった。とりわけ、今回の測定した組織で測定ポイントが多数あった胸鎖乳突起、粘膜などの血清中濃度比は0.1~0.3

を示し、この値はすでに報告している組織における細胞外液量の占める割合¹⁰⁾と一致する値であった。一般にABKを初めとするアミノ配糖体系抗生物質は、水溶性が高く細胞膜を通過しないため、腎臓を除いたその他の臓器、組織では細胞内には分布せず、細胞外液まで分布していると考えられている。事実、今回の結果においても血清中濃度から求めた分布容積は体重1kgあたり0.2~0.25Lを示し、ヒトの体重に対する細胞外液量比率と一致する。これらのことから、ABKは今回測定した組織においては主として細胞外液に分布すると考えられる。一方、ABKのヒト血清蛋白結合率は、臨床濃度範囲において3~12%であり¹¹⁾、低い値であることから、今回組織濃度を測定した時点において、組織細胞外液中のABK濃度はほぼ血清中ABK濃度に近似していると考えられる¹²⁾（文献6でセファゾリンを例にシミュレーション解析がなされている）。MRSAに対するABLの MIC_{90} は1.56 $\mu\text{g/ml}$ であるが、MRSA菌が生存している細胞外液中濃度は MIC_{90} 以上の濃度を持続しており、組織細胞外液中においても血清中と同様、十分効果を発揮しうると考察される。事実、術前MRSAが検出された症例においても術中より5日間のABK投与により全例が術後MRSA感染を回避し得た。

以上のことから、アミノグリコシド薬の臨床における有効性と安全性を高めるための血中濃度のモニタリング(TDM)は、重要なことが示唆された。

文 献

- 1) 出口浩一, 横田のぞみ, 古田昌美, 他: 血液, 呼吸器由来メチシリン耐性黄色ぶどう球菌の各種アミノ配糖体抗生物質に対する感受性. *Chemotherapy* 35: 476~481, 1987

Table 2. Tissue and serum concentrations of arbekacin after intravenous infusion

Organ	Mucosa										
Subject no.	19	22	21	20	6	2	8	11	12	14	13
Dose (mg)	100	100	100	100	100	100	100	100	200	200	200
Time (h)*	0.25	0.58	0.75	2.08	2.67	3.50	4.00	4.50	1.50	1.67	2.58
Tissue (µg/g)	1.98	2.29	1.54	0.84	<0.2	<0.2	1.21	0.75	1.36	4.72	0.75
Serum (µg/ml)	5.89	5.23	6.16	3.38	3.55	1.54	2.43	2.87	7.93	6.30	11.66
Tissue/Serum	0.34	0.44	0.25	0.25	0.00	0.00	0.50	0.28	0.17	0.75	0.06
Mean ± SD	0.27 ± 0.23 (n** = 11)										

Organ	Pharyngeal					Maxillary sinus mucosa	Tracheal mucosa	Cervical esophagus
Subject no.	18	4	3	5	28	15	16	1
Dose (mg)	100	100	200	200	200	200	200	200
Time (h)*	0.75	1.50	2.00	4.50	4.50	2.50	0.67	5.75
Tissue (µg/g)	1.63	0.84	1.26	6.06	0.91	4.06	1.00	0.64
Serum (µg/ml)	5.10	4.56	4.82	8.38	4.49	8.38	3.60	1.23
Tissue/Serum	0.32	0.18	0.26	0.72	0.20	0.48	0.28	0.52
Mean ± SD	0.34 ± 0.22 (n** = 5)							

Organ	Muscle										
Subject no.	19	16	17	4	20	6	9	10	7	2	8
Dose (mg)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Time (h)*	0.25	0.67	1.00	1.50	2.08	2.67	3.00	3.00	3.50	3.50	4.00
Tissue (µg/g)	1.45	1.09	<0.2	<0.2	0.72	<0.2	<0.2	0.37	<0.2	<0.2	<0.2
Serum (µg/ml)	5.89	3.60	3.59	4.56	3.38	3.55	1.88	1.57	2.00	1.54	2.43
Tissue/Serum	0.25	0.30	0.00	0.00	0.21	0.00	0.00	0.23	0.00	0.00	0.00
Mean ± SD	0.12 ± 0.13 (n** = 18)										

Organ	Muscle (continued) Sternocleidomastoid muscle									
Subject no.	11	12	23	3	24	13	26	18	21	1
Dose (mg)	100	200	200	200	200	200	200	100	100	100
Time (h)*	4.50	1.50	1.75	2.00	2.50	2.58	4.50	0.75	0.75	5.75
Tissue (µg/g)	<0.2	2.02	0.75	1.09	0.37	0.60	1.60	1.01	<0.2	0.94
Serum (µg/ml)	2.87	7.93	5.61	4.82	4.12	11.66	4.49	5.10	6.16	1.23
Tissue/Serum	0.00	0.25	0.13	0.23	0.09	0.05	0.36	0.20	0.00	0.76
Mean ± SD	0.12 ± 0.13 (n** = 18)							0.32 ± 0.40 (n** = 3)		

Organ	Fat					Tongue		
Subject no.	9	10	2	7	13	1	12	23
Dose (mg)	100	100	100	100	200	100	200	200
Time (h)*	3.00	3.00	3.50	3.50	2.58	5.75	1.50	1.75
Tissue (µg/g)	<0.2	0.60	<0.2	<0.2	1.27	1.00	0.34	0.73
Serum (µg/ml)	1.88	1.57	1.54	2.00	11.66	1.23	7.93	5.61
Tissue/Serum	0.00	0.38	0.00	0.00	0.11	0.81	0.04	0.13
Mean ± SD	0.10 ± 0.16 (n** = 5)					0.33 ± 0.42 (n** = 3)		

Organ	Nasal septum	Palatine tonsil
Subject no.	15	11
Dose (mg)	200	200
Time (h)*	2.50	4.50
Tissue (µg/g)	4.68	1.34
Serum (µg/ml)	8.38	2.87
Tissue/Serum	0.56	0.47

*Time after cessation of intravenous infusion of arbekacin

**Number of subjects

- 2) 高橋孝行, 松本文夫, 宮崎修一: 1997 年度分離メチシリン耐性ブドウ球菌に対する arbekacin, vancomycin および teicoplanin の *in vitro* 抗菌力の比較。日化療会誌 47: 103~107, 1999
- 3) 戸塚恭一: アミノ配糖体の腎毒性軽減からみた投与方法。医療ジャーナル, 34: 593-598, 1998
- 4) Watanabe T, Ohashi K, Matsui K, et al.: Comparative studies of the bactericidal, morphological and post-antibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Antimicrob, Chemother. 39: 471~476, 1997
- 5) Craig W A, Gudmundsson S: Postantibiotic effect. Lorian V. ed. Antibiotics in Laboratory Medicine. Williams and Wilkins. Baltimore, 403~431, 1991
- 6) Freeman C D, Nicolau D P, Belliveau P P, et al.: Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for Clinical practice. J. Antimicrob. Chemother. 39: 677~686, 1997
- 7) 山本 敬, 小山 優, 中川圭一: HBK の臨床第一相試験。Chemotherapy 34 (S-1): 104~116, 1986
- 8) 山作房之助, 鈴木康稔, 新開祥彦, 他: 健康成人被験者における HBK の薬動力学的研究。Chemotherapy 34 (S-1): 117~128, 1986
- 9) 清水喜八郎, 国井乙彦, 戸塚恭一: アミノ配糖体薬の 1 日 1 回療法, アミノ配糖体薬の新しい使い方 (清水喜八郎監修), p 85~110, 中外医学社, 東京, 1990
- 10) Tsuji A, Yoshikawa T, Nishide K, et al: Physiologically based pharmacokinetic model for β -lactam antibiotics I: Tissue distribution and elimination in rats. J. Pharm. Sci. 72: 1239~1252, 1983
- 11) 三富奈由, 松元 隆, 藤垣正夫他: ラットにおける Arbekacin の吸収, 分布及び排泄。40: 357~364, 1983
- 12) Tsuji A, Nishide K, Minami H et al: Physiologically based pharmacokinetic model for cefazolin in rabbits and its preliminary extrapolation to man. Drug Metab. Disp. 13: 729~739, 1985

Arbekacin concentrations in serum and otolaryngological tissues in patients

Masashi Sugasawa and Esao Takasago

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

Arbekacin (ABK) concentrations in serum and otolaryngological tissues were determined in patients who had undergone an operation. Maximum serum concentrations of ABK after intravenous infusion of 100 mg and 200 mg for 30 min were 8.1 $\mu\text{g/ml}$ and 14.9 $\mu\text{g/ml}$, respectively, whereafter the serum concentrations decreased with the half-lives of 1.6 h and 2.4 h. The volumes of distribution were 11.1 L and 12.5 L respectively. ABK distribution into otolaryngological tissues was expressed as the tissue/serum concentration ratio. The ratios were 0.10~0.56 in otolaryngological tissues which were similar to the extracellular fluid space in the tissues. This implies that ABK is distributed into the extracellular fluid where MRSA organisms exist. From pharmacokinetic consideration, the ABK concentrations in the extracellular fluid of the tissues examined will be maintained at a high enough level more than MIC_{90} as well as the serum concentration in both cases of 100 mg and 200 mg administration.