

【原著・基礎】

低蛋白血症ラットの頬部炎症巣における levofloxacin の移行性

山崎 隆廣¹⁾・吉位 尚²⁾・大塚 芳基¹⁾・占森 孝英¹⁾¹⁾神戸大学医学部口腔外科学講座*²⁾兵庫県職員健康管理センター歯科

(平成 11 年 12 月 24 日受付・平成 12 年 5 月 8 日受理)

血清アルブミン値の低下が組織移行性に与える影響を検討する目的で、低蛋白血症ラットにカラゲニン頬部膿瘍を作製し、炎症時期別に levofloxacin (10 mg/kg, p.o.) の炎症組織内濃度を測定した。肉芽組織内濃度は、低蛋白血症および正常ラットのいずれにおいても、血清内濃度と類似した推移をとったが、低蛋白血症ラットでは正常ラットに比べて T_{max} は早く、また C_{max} は高値を示した。また、この傾向はカラゲニンによる炎症惹起後の時期 (1 日目と 5 日目) に関係なく認められた。今回の結果は、血清アルブミンの低下に伴う非結合型抗菌薬濃度の上昇が反映されたものと推測されるが、 $T_{1/2}$ については一定の傾向は認められなかった。

Key words: hypoproteinemic rat, buccal abscess, carrageenin, inflammatory tissue concentration, levofloxacin

抗菌薬の移行性を左右する重要な因子の 1 つに蛋白結合率の問題がある。一般に非結合型薬物濃度が高いほど良好な組織移行性を示すとする報告が多い¹⁾²⁾。しかし、生体側の血清アルブミン値の高低がどのように組織内濃度に影響するのかについて検討した報告はあまりみられない³⁾。そこで、今回はキノロン系抗菌薬である levofloxacin (LVFX) について、低蛋白血症ラットの頬部に作製した炎症組織内濃度を測定し、血中アルブミン値の低下が組織移行性に与える影響を検討した。

I. 材料と方法

1) 低蛋白血症ラットの作製について

動物は、体重約 180 g の Wistar 系雄性ラット (日本クレア) を用いた。大塚ら⁴⁾の方法に準じて 8% Casein 含有の飼料を 1 日 4 g に制限して低蛋白血症ラットを作製し、3 週目のラット (以下、低蛋白ラット) を実験に供した。血清蛋白の 3 週目における平均値は、Tp が 4.95 g/dL, Alb は 3.25 g/dL であり、対照群 (以下、正常ラット) に対してそれぞれ 17.8%, 16.1% の低下率であった。正常ラットは、同時期に購入したラットで 20% Casein 含有の標準食 (CE-2, 日本クレア) を自由摂餌させて飼育した。

2) 頬部膿瘍の作製と LVFX 濃度の測定について

低蛋白ラットおよび正常ラットの頬部に吉位ら⁵⁾の方法によりカラゲニン炎症を作製した。正常ラットにおける本炎症モデルは、炎症惹起後 1 日目は浮腫性変化が強く、著明な炎症性細胞浸潤が認められたが、5 日目になると腫脹は限局化し繊維性結合組織と肉芽組織の増生を伴う慢性炎症像を呈していたことから、炎症惹起後 1

日目と 5 日目に LVFX (10 mg/kg) を経口投与することとした。投与後 15, 30, 60, 120, 240, および 360 分 (n=5) で血清、膿瘍内浸出液および周囲肉芽組織を採取し LVFX の移行濃度を測定した。薬剤の濃度測定は、8 mm thick の Paper disc (東洋ろ紙 KK) を用いた薄層平板ディスク法により行い、培地には Heart Infusion Agar (日本水薬製 KK)、検定菌には *Escherichia coli* Kp 株を使用した。

血清と肉芽組織内濃度については、非線形最小自乗法プログラム MULTI を用いて薬動学的解析を行い低蛋白ラットと正常ラットの移行性を比較した。

II. 結果

低蛋白ラットにおける血清と肉芽組織内濃度は、1 日目、5 日目ともに測定点中で投与後 30~60 分値がもっとも高く、以後経時的に低下した。肉芽組織内濃度は、血清と同程度ないしはそれ以上の移行濃度が認められ、類似した時間的推移を示した。浸出液内濃度のピークは、血清や肉芽組織内濃度よりも低かったが、肉芽組織内濃度に比べて長時間持続する傾向がみられ、両者はまったく異なる時間的推移をとった (Fig. 1)。正常ラットにおいても、血清、浸出液および肉芽組織内濃度は低蛋白ラットとほぼ同様の推移を示した。また、肉芽組織内濃度は 1 日目と 5 日目でおよそ同様の推移を示したが、360 分値では 1 日目の肉芽組織内濃度の方が 5 日目に比べて高く持続性が認められた (Fig. 2)。

次に、低蛋白ラットと正常ラットの移行性を炎症時期別に薬動学的パラメーターで比較した。各パラメーターのなかで $T_{1/2}$ は、血清、肉芽組織および浸出液内濃度

のいずれにおいても低蛋白と正常ラットの間に一定の傾向はみられなかった。測定点中の最高濃度の比較では血清内濃度、肉芽組織内濃度とも低蛋白ラットと正常ラットの間に有意差 ($P < 0.05$) が認められた。また、薬動学的解析の結果においても C_{max} と AUC は炎症の時期に関係なく全般に低蛋白ラットの方が高い傾向がみられ、 C_{max} では正常ラットの 1.3~1.8 倍、AUC では 1 日目の肉芽組織内濃度を除いて他は正常ラットの 1.3~2.4 倍高値を示した。 T_{max} は、血清と肉芽組織内濃度については低蛋白ラットの方が早く、正常ラットのおよそ 1/3~1/2 となっていたが、浸出液の T_{max} については血清や肉芽組織内濃度とは逆に低蛋白ラットの方が正常ラットよりも 1.4~1.6 倍長くなっていた。これらの傾向は、1 日目と 5 日目で差はみられなかった (Table 1)。

III. 考 察

蛋白結合率の低い抗菌薬ほど血清に比べて良好な組織移行を示したとする報告¹⁻⁶⁾は比較的多い。しかし、逆に炎症巣内蛋白との結合率が高いと炎症巣からの薬剤の

排泄が緩やかになるため有効濃度の持続時間も長くなり、必ずしも不利ではないとする考え⁷⁾もあり、生体内での蛋白結合の問題はまだ十分に解明されているとはいえない。われわれは、血中アルブミン値の低下が組織移行性に与える影響を検討する目的で、低蛋白ラットに頬部膿瘍を作製し、LVFX の炎症組織内濃度を測定した。その結果、肉芽組織内濃度は血清とほぼ同様の推移を示したが、低蛋白ラットでは正常ラットに比べて T_{max} は早く、 C_{max} は高値であった。ラットにおける LVFX の蛋白結合率は 40~51%¹⁰⁾で、他の抗菌薬と比較すると、高いものでは cefdinir, cefditoren pivoxil, roxithromycin がそれぞれ 89.6%¹¹⁾, 98%¹²⁾, 83.2%¹³⁾、また低いものでは amoxicillin の 17.9%¹¹⁾があるが、LVFX はこれらのほぼ中間の値となっている。今回使用した低蛋白ラットの血清アルブミン値は 3.25 g/dL で、正常ラットよりも 16.1% 低く、そのために非結合型薬物濃度の上昇をきたしたものと考えられる。ただし、浸出液内濃度の T_{max} については、血清や肉芽組織内濃度とは異なり低蛋白ラ

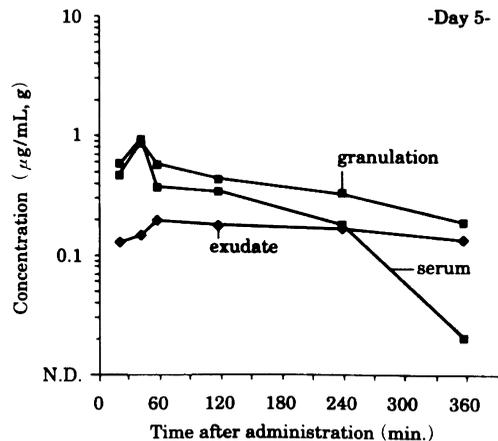
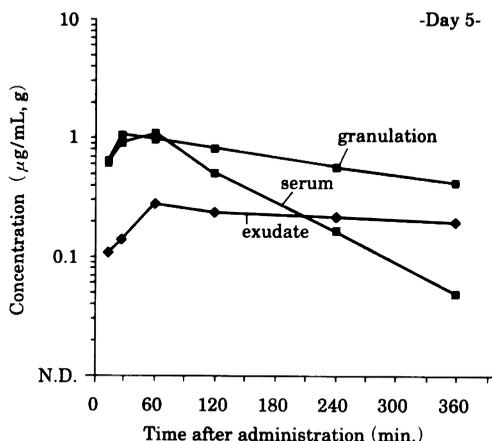
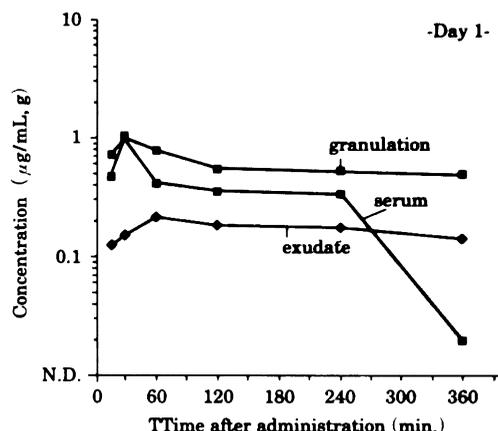
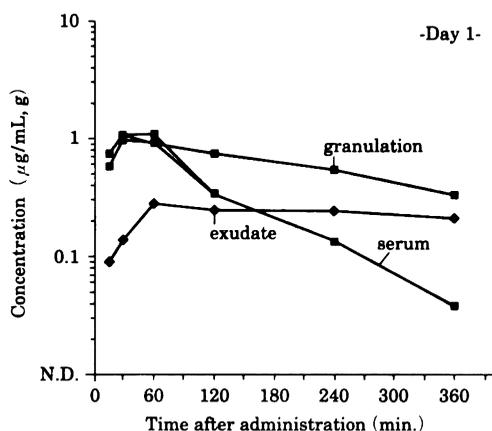


Fig. 1. Concentration of levofloxacin (10 mg/kg, p.o.) in the buccal abscess of hypoproteinemic rats.

Fig. 2. Concentration of levofloxacin (10 mg/kg, p.o.) in the buccal abscess of normal rats.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of levofloxacin (10 mg/kg p.o.) in the buccal abscess of rats

Pharmacokinetic parameter			$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$, g)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, g)	AUC ratio*
Serum	day 1	normal	1.40	0.37	0.82	1.98	
		hypoproteinemic	1.17	0.18	1.37	2.58	
	day 5	normal	1.20	0.42	0.68	1.51	
		hypoproteinemic	1.58	0.15	1.24	3.01	
Granulation	day 1	normal	5.10	0.77	0.81	6.60	3.33
		hypoproteinemic	3.77	0.12	1.08	6.02	2.33
	day 5	normal	2.51	0.63	0.68	2.88	1.91
		hypoproteinemic	4.11	0.16	1.14	6.92	2.30
Exudate	day 1	normal	9.14	1.27	0.20	2.86	1.44
		hypoproteinemic	11.9	1.98	0.27	5.16	2.00
	day 5	normal	10.1	1.21	0.18	2.88	1.91
		hypoproteinemic	9.4	1.73	0.26	3.95	1.31

*Granulation/Serum (AUC), Exudate/Serum (AUC)

ットの方が正常ラットよりも遅くなる傾向がみられたが、この理由については不明である。また、 $T_{1/2}$ に関しては、低蛋白と正常ラットの両者に一定の傾向は認められなかった。

組織移行は局所循環血液量によっても大きく影響され¹⁴⁾、炎症周辺では毛細血管の拡張とそれに伴う透過性亢進のため炎症初期ほど移行がよくなるといわれている¹⁵⁾。Simon¹⁶⁾らや葛西¹⁷⁾らも、炎症組織では炎症の程度に比例して移行濃度は高く、しかも血中濃度が低下しても炎症組織内濃度は比較的長時間高濃度を保つ傾向があると述べている。今回の検討でも、正常ラットでの肉芽組織内濃度は1日目の方が5日目に比べて $T_{1/2}$ は高値を示し持続性が認められたが、正常ラットでの本炎症モデルは、炎症惹起後1日目は炎症性細胞浸潤のため5日目に比べると浮腫性変化が著しいことがその要因と考えられる。しかし、低蛋白ラットでは1日目と5日目における $T_{1/2}$ に差がみられなかった。大塚らは⁷⁾低蛋白ラットにおいてはカラゲニン注入後の炎症反応が正常ラットよりも遅れて現れると述べており、1日目と5日目の炎症の程度に差がなかった可能性も考えられる。

移行性に影響する他の要因として薬物代謝の問題がある。ヒトにおいてはLVFXの経口投与後、約90%が未変化体として尿中に回収される¹⁸⁾が、ラットにおいては肝でも高率に代謝される^{10, 19, 20)}。低蛋白血症では、肝重量の低下や肝血流量の減少によって薬物代謝酵素活性が著しく低下する²¹⁾との報告もある。一方、血清アルブミン値の低下によって非結合型薬物量が増加し、肝における代謝や腎からの排泄が促進されることによって、逆に肝での代謝酵素活性の低下がマスクされてしまうこともあり得る。

今回の検討から、低蛋白血症患者の感染症治療につい

て抗菌薬の体内動態の面から判断すると、血清アルブミン値の低下に伴う非結合型薬物濃度の上昇によって炎症組織での抗菌薬濃度の C_{max} は上昇し、かならずしも不利ではないと考えられた。しかし、先述のごとく低栄養状態の宿主では薬物の体内動態におよぼす変化はきわめて複雑となり、薬物の種類によっても異なるものと推測される。したがって、副作用の発現を抑え、より効果的に抗菌薬を投与するためには、薬物の蛋白結合率や排泄経路などの特徴を十分に考慮し、投与量や投与間隔を決定する必要があると思われる。今後は、蛋白結合率や排泄経路などの異なる種々の薬剤についてもさらに検討していきたい。

文 献

- 1) Barza M: Principles of tissue penetrations of antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (S-C): 7~28, 1981
- 2) 清水喜八郎, 熊田徹平, 戸塚恭一, 他: 炎症巣への β -lactamの移行. *Chemotherapy* 36: 632~639, 1988
- 3) 渡辺泰雄: β -lactam系抗生剤の血清蛋白結合に関する研究. *Chemotherapy* 31: 448~455, 1983
- 4) 渡辺泰雄, 西田亨子, 山本恵美子, 他: ラット pouch内実験的感染系における薬剤の効果—Piperacillin, carbenicillin および Ampicillin について—. *Chemotherapy* 27: 865~869, 1979
- 5) 熊野免彦, 林 敏雄, 北川理恵子, 他: Cephem系抗生剤の家兎胸水中移行について. *Chemotherapy* 35: 99~106, 1987
- 6) 加藤隆一: 臨床薬物動態学—臨床薬理学・薬物療法の基礎として—. p.34~45, 南江堂, 東京, 1996
- 7) 大塚芳基, 吉位 尚: 顎顔面領域の感染症進展に与える白血球減少症および低蛋白血症の影響に関する研究—ラットカラゲニン頬部膿瘍モデルを用いて—. *神大医紀* 58: 215~227, 1998
- 8) 吉位 尚, 赤松宗徳, 桑本聖子, 他: 抗菌薬投与の指標決定に関する実験的研究—頬部炎症巣における抗

- 菌薬移行性一。口科誌 42: 665~680, 1993
- 9) Craig W A, Vogelmann B: Changing concepts and new applications of antibiotic pharmacokinetics. *Am J Med* 77: 24~28, 1984
 - 10) 青木浩之, 岡崎 治, 倉田忠司, 他: DR-3355 の体内動態 (第 1 報): ラットにおける単回経口投与時の吸収, 分布および排泄。薬物動態 6: 113~123, 1991
 - 11) 坂本 博, 峰 靖弘: 経口用セフェム剤 Cefdinir の体内動態。化学療法の領域 8: 519~525, 1992
 - 12) 松元 隆, 生形和幸, 古宮 泉, 他: 新経口セフェム剤, ME 1207 のラット, イヌにおける体内動態一 (Aminothiazole-2-¹⁴C) ME 1207 の経口単回投与試験一。Chemotherapy 40: 131~141, 1992
 - 13) 江角凱夫, 神 義容, 埴 真也, 他: 動物における RU 28965 の吸収, 分布, 代謝および排泄に関する研究。Chemotherapy 36: 148~163, 1988
 - 14) 中村正利: 口腔領域における抗生物質の組織移行に関する研究。十全医会誌 89: 302~323, 1980
 - 15) 古賀賢三郎: 抗生物質の炎症巣への移行について。日口外誌 28: 61~74, 1982
 - 16) Simon C, Malerczyk V, Klaus M: Absorption of bacampicillin and ampicillin and penetration into body fluid (skin blister fluid, saliva, tear) in healthy volunteers. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 14: 228~232, 1978
 - 17) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 他: Cefmetazole の組織内濃度について一とくに炎症組織内濃度の経時の変化について一。Chemotherapy 27: 275~282, 1979
 - 18) Nakajima M, Uematu T, Kanamaru M, et al.: Phase Study of Levofloxacin, (S)-(-)-Ofloxacin. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 23: 515~520, 1992
 - 19) Okazaki O, Kurata T, Tachizawa H: Stereoselective metabolic disposition of enantiomers of ofloxacin in rats. *Xenobiotica* 19: 419~429, 1989
 - 20) Okazaki O, Kurata T, Hakusui H, et al.: Stereoselective glucuronidation of ofloxacin in rat liver microsomes. *Drug Metab. Dispose.* 19: 376~380, 1991
 - 21) 加藤隆一: 臨床薬物動態学一臨床薬理学・薬物療法の基礎として一。p.161~168, 南江堂, 東京, 1996

Penetration of levofloxacin into the buccal abscess in hypoproteinemic rats

Takahiro Yamasaki¹⁾, Takashi Yoshii²⁾, Yoshiki Ohtuka¹⁾
and Takahide Komori¹⁾

¹⁾Department of oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University School of Medicine, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-city, Hyogo, Japan

²⁾Department of Dentistry, Hyogo Prefectural Staff Health Center

The penetration of levofloxacin (10 mg/kg, p.o.) into the buccal abscess induced by carrageenin in hypoproteinemic rats was examined at different inflammatory stages (days 1 and 5) to clarify the influence of low serum albumin levels on pharmacokinetics of the inflammatory tissue concentrations. Both in normal and hypoproteinemic rats, the concentrations of the granulation tissue were equivalent to the serum levels. The T_{max} of the granulation tissue and serum was faster in hypoproteinemic rats than that in normal rats. The C_{max} of the granulation tissue and serum concentrations was also higher in hypoproteinemic rats than that in normal rats. This tendency was found in both inflammatory stages (days 1 and 5 after injection of carrageenin). These results may have been affected by the elevation of free antibiotics which were not bound to the serum albumin in hypoproteinemic rats. However, there were no differences between $T_{1/2}$ in normal and hypoproteinemic rats.