

Levofloxacinの口蓋扁桃内組織移行性と体内動態の検討

中島真幸 藤澤利行 濱崎理佐 鈴木賢二

藤田保健衛生大学第2教育病院耳鼻咽喉科学教室

Investigation on Tonsillar Tissue Penetration in the Faucial Tonsil and Pharmacokinetics of Levofloxacin

Mayuki NAKASHIMA, Toshiyuki FUJISAWA, Risa HAMASAKI, Kenji SUZUKI

Department of Otorhinolaryngology, Fujita Health University The Second Hospital

In order to investigate a effective administration of Levofloxacin (hereinafter referred to as LVFX) based on PK/PD theory, we randomized 10 patients who had a plan to undergo tonsillectomy to LVFX 300mg QD dosing group (Group A, 5 patients) or LVFX 100mg TID dosing group (Group B, 5 patients) and measured LVFX levels in tonsillar tissues, blood, and urine. LVFX levels in tonsillar tissues at 2 hours after administration of LVFX was calculated using Bayesian analysis. LVFX levels in tonsillar tissues at 2 hours after administration of LVFX in Groups A and B were $4.2 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ and $2.3 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$, respectively. Those at 3 hours after administration in Groups A and B were $4.6 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ and $1.8 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$, respectively, and the LVFX level in Group A was twice as much as that in Group B. Thus it was considered that there is a correlation with blood LVFX level. Cmax in Group A was twice as much as that in Group B. Urine LVFX level was measured only in Group A. cumulative urinary excretion rate by 12 hours after administration was 50.3%, which was equivalent to that in the baseline.

In conclusion, as an effective administration based on PK/PD theory, LVFX 300mg QD dosing was considered highly useful for treatment of acute tonsillitis compared to 100mg TID dosing.

はじめに

ニューキノロン系抗菌薬の抗菌作用は濃度依存的であり、AUC/MICや $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ が重要なPK/PDであることが知られている。レボフロキサシンは本邦で最も汎用されているニューキノロン系抗菌薬であるが、現在国内の通常用量は1回100mgの1日3回投与となっている。今回我々は、レボフロキサシンのPK/PD理論に基づく効果的な投与

方法を検討したので報告する。

対象及び方法

藤田保健衛生大学第2教育病院耳鼻咽喉科において、全身麻酔下に両口蓋扁桃摘出術を行った満20～51歳（平均年齢34.2歳）の基礎疾患を有さない男性8例、女性2例の計10例を対象とした。

使用薬剤：商品名クラビット100mg錠

投与方法：扁桃摘出患者10例を誕生月により無作為割付を行い（奇数月生まれをA群，偶数月生まれをB群とした），口蓋扁桃摘出2時間前に，レボフロキサシンをA群は300mg，B群は100mgを服用した。

検体採取方法：レボフロキサシンを内服してから1時間後，10時間後に血液3mlを採取して血中濃度の測定を行った。尿は300mg投与群のみ蓄尿して2時間ごとに尿量と尿中濃度を測定した。口蓋扁桃組織は内服2時間後と3時間後に100mg以上採取して組織内濃度を測定した。

解析方法：被験者背景，単回投与後10時間の血漿中濃度と谷川原らが報告している母集団薬物動態パラメータを用いて，ベイズ解析により各被験者の薬物動態パラメータを算出した。

結 果

1) 被験者背景 (Table 1)：性別，年齢には両群に有意差は認められなかったが，体重はA群では 81.1 ± 10.6 kg，B群では 61.2 ± 15.6 kgであ

り有意差を認めた。血清クレアチニンは両者に有意差は認めなかった。

2) 血中濃度と体内動態 (Table 2)：体重に大きな差があった為，AUC及び C_{max} は60kgで体重換算を行った。AUCはほぼ $28 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ であった。 C_{max} は300mg投与群では約 $2.88 \mu\text{g} / \text{mL}$ ，100mg投与群では約 $1.49 \mu\text{g} / \text{mL}$ であり，300mg投与では100mg投与の約2倍の C_{max} 値を示した。 T_{max} は300mg投与群で3時間後，100mg投与群で2～3時間後であった。

3) 累積尿中排泄率 (Table 3)：尿中濃度測定は300mg投与群にのみ行い，phase Iの際の100mg投与時のデータ¹⁾を用いて比較した。尿中排泄率は今回の300mg投与時の排泄が遅延していた。これは今回の検討で，300mg投与群の体重が大きい事が原因と考えられた。

4) 口蓋扁桃組織内濃度 (Table 4)：摘出した扁桃組織内のレボフロキサシン濃度を測定した。300mg投与群の2時間後の濃度は $4.2 \mu\text{g} / \text{mg}$ ，3時間後は $4.6 \mu\text{g} / \text{mg}$ であり，100mg投与群で

Table 1 Subject Background

	300mg投与群	100mg投与群	検定
男性	5	3	P=0.114
女性	0	2	
年齢	38.2 ± 10.2	30.2 ± 7.5	P=0.190
体重	81.1 ± 10.6	61.2 ± 15.6	P=0.047
血清Cr	0.78 ± 0.08	0.74 ± 0.18	P=0.667
Ccr	148.6 ± 31.3	119.1 ± 17.6	P=0.103

※ Ccrは Cockcroft and Gault式を用いて算出

Table 3 Accumulation of ratio to which LVFX is excreted in urine

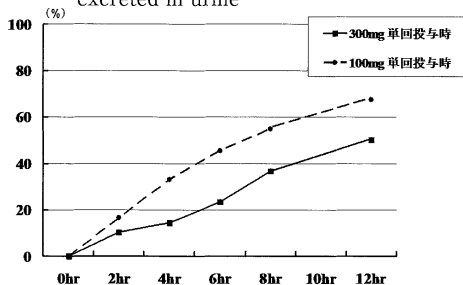


Table 2 Blood level and the inside of the body movement

	体重 (kg)	単回投与後血漿中濃度 (ug/mL)		AUC 換算値 (ug ² h/mL)	C _{max} 換算値 (ug/mL)	T _{max} (hr)
		1hr後	10hr後			
300mg 投与群	92.90	5.847	0.933	28.20	2.863	3
	92.00	0.869	1.033	28.06	2.890	3
	75.25	0.065	1.593	28.09	2.887	3
	69.70	1.120	1.472	28.11	2.883	3
	75.50	4.397	1.156	28.19	2.879	3
100mg 投与群	64.00	0.539	0.422	28.05	1.497	2
	81.10	0.255	0.450	28.11	1.352	3
	45.10	1.899	0.596	28.11	1.493	3
	46.00	2.122	0.805	28.06	1.492	3
	70.00	0.914	0.357	28.00	1.493	2

Table 4 Concentration in organization of palate tonsils

(mg/g)	A群	B群	検定
2hr後	4.2 ± 2.0	2.3 ± 2.0	P=0.061
3hr後	4.6 ± 2.0	1.8 ± 0.6	P=0.017

は2時間後が $2.3 \mu\text{g}/\text{mg}$ 、3時間後が $1.8 \mu\text{g}/\text{mg}$ であった。 C_{max} と同様、300mg投与群では100mg投与群の約2倍を示しており、 C_{max} と扁桃組織内濃度とは相関関係があると考えられた。レボフロキサシンの扁桃組織移行性は、 C_{max} が $2.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、100mg投与時の C_{max} が $1.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった為、移行率としては約160%と「良好である」という結果となった。

考 察

今回300mg単回投与の際の体内動態を示した国内での報告は検索できなかった。200mg投与における臨床効果を示したものとしては、2002年二木らが呼吸器感染症に対して²⁾、また2006年小関らが中耳炎症例に対して³⁾1回100mgの1日3回投与群よりも1回200mg投与を行った群で効果が高かったと報告している。300mg単回投与の臨床効果については2003年藤木らが、急性呼吸器感染症に対して300mg単回投与群の症状が100mgを3回投与した群よりも早期に改善したと報告している⁴⁾。第3回日本耳鼻咽喉科感染症研究会全国臨床分離菌サーベイランスでは、急性扁桃炎から分離された*Streptococcus pneumoniae*や*Streptococcus pyogenes*のレボフロキサシンに対する MIC_{90} は $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ である⁵⁾。これと今回の我々の体内動態データとを合わせて考えると、PK/PD理論によりレボフロキサシンは急性扁桃炎において100mgを3回投与するより300mgを単回投与するのが有用であると考えられた。今後急性扁桃炎に対する臨床効果について比較検討を行っていく予定である。

ま と め

- 1) ニューキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシンのPK/PD理論に基づく効果的な投与方法を検討するため、両口蓋扁桃摘出術施行例に対し血中濃度、扁桃組織内濃度の測定を行った。
- 2) 1回300mg 1日1回投与群の C_{max} は1回100mg 1日3回投与群のそれと比べて約2倍であった。
- 3) 1回300mg 1日1回投与群の口蓋扁桃組織内

濃度は1回100mg 1日3回投与群のそれと比べて約2倍であり、血中濃度との相関があると考えられた。

- 4) PK/PD理論に基づく効果的な投与方法として C_{max} から、急性扁桃炎に対する1回300mg 1日1回投与法は1回100mg 1日3回投与法に比べてより有用性が高いと考えられた。

参 考 文 献

- 1) Nakashima M., Uematsu T., Kanamaru M., Okazaki O. and Hakusui H.: Phase I study of Levofloxacin, (S)-(-)-Ofloxacin, Jpn J Clin Pharmacol, Ther23(2): 515-520, 1992
- 2) 二木芳人, 村上要一, 松島敏春: Levofloxacinの呼吸器感染症に対する基礎的, 臨床的検討, 日化療会誌, 第50巻第7号: 422-428, 2002
- 3) 小関晶嗣, 渡邊暢浩, 村上信五: 中耳炎におけるLevofloxacinの投与方法についての検討, 日耳鼻感染症研究会誌, 第24巻第1号: 91-93, 2006
- 4) 藤木玲, 川山智隆, 相澤久道, 他: 急性呼吸器感染症に対するレボフロキサシンの1回300mg, 1日1回投与法の検討, 呼吸, 第22巻第8号: 814-818, 2003
- 5) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田恂, 他: 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス, 日耳鼻感染症研究会誌, 第22巻第1号: 12-23, 2004

質 疑 応 答

質 問 島田 貴信 (山梨大)

体重, 推定GFRなどのパラメーターが両群で同じになるように割っていないので比較の正当性を欠くように思われたのだが.

応 答

今回はnが小さかったので差が大きく出てしまったと思われます.

連絡先: 中島 真幸

〒454-8509

名古屋市中区尾頭橋3丁目6-10

藤田保健衛生大学第2教育病院耳鼻咽喉科学教室

TEL 052-321-8171