

扁桃周囲膿瘍における レボフロキサシン500mgの扁桃組織移行性の検討

大堀 純一郎 吉福 孝介 早水 佳子 黒野 祐一

鹿児島大学大学院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

Penetration of Levofloxacin 500mg into Palatine Tonsils in Peritonsillar abscess.

Junichiro OHORI, Kousuke YOSHIFUKU, Yoshiko HAYAMIZU, Yuichi KURONO

Department of Otolaryngology, Head and Neck surgery Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental sciences

The present study was performed to evaluate the ability of oral levofloxacin (LVFX) 500mg to penetrate into palatine tonsil and abscess fluid which obtain peritonsillar abscess patients. 9 patients with peritonsillar abscess who underwent abscess tonsillectomy were enrolled in the study. After oral administration with 500mg of LVFX, the samples of serum, abscess fluid, and palatine tonsils were obtained and the concentrations of LVFX in those tissues were determined by liquid chromatography. Mean concentrations of LVFX in serum were 3.5 μ g/ml at 60 minutes after administration. Mean concentration in tonsils having abscesses, tonsils without abscess, and pus were 5.85 μ g/ml, 5.85 μ g/ml, and 1.5 μ g/ml, respectively. Further, concentration of LVFX among tonsil, pus, and serum showed a strong correlation. The LVFX concentration into tonsil tissue and pus were about twice and 0.5 times that of serum. These results suggested that levofloxacin have good tissue penetration ability but not penetrate into the pus. For getting high concentration of LVFX into tonsils, it is necessary to increase the serum concentration. However, surgical drainage such as puncture, incision and drainage, abscess tonsillectomy is essential for treatment of peritonsillar abscess.

はじめに

Levofloxacin (LVFX) は、高い組織移行性を有する薬剤として、重症扁桃炎の第一選択薬の一つとして挙げられている。近年 PK/PD 理論により、500mg 1日1回投与法が導入された。我々は以前 LVFX200mgを用いた扁桃周囲膿瘍に対する組織移行性を検討したが、500mg 1回投与に関する扁桃周囲膿瘍症例に対する組織移行は検討され

ていない。そこで今回我々は、LVFX500mgを用いて扁桃周囲膿瘍の口蓋扁桃および膿汁への組織移行について検討した。

対象および方法

16歳以上の扁桃周囲膿瘍患者で、扁桃周囲膿瘍に対する即時膿瘍扁桃摘出術が必要な患者を対象とした。手術は全身麻酔下に行い、執刀約1時

間前に、LVFX (500mg) 1錠を患者に内服させた。膿瘍扁桃摘出術を開始する直前に、両側の扁桃中心から扁桃組織を採取し、膿瘍腔からの穿刺により膿汁を採取した。扁桃組織採取と同時に末梢から血液を採取した。採取した扁桃組織と膿汁のサンプルは、血液から分離された血清とともに - 20℃に保存した。これらをまとめて三菱化学ビーシーエル (東京) に送付し、血清は高速液体クロマトグラフィー法、扁桃組織、膿汁は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析を用いて各サンプルのLVFX濃度を測定した。

結 果

1. 対象患者の内訳

対象となった患者は9例 (男性7例, 女性2例) であった。年齢は19歳から55歳 (平均35歳) であった。LVFX内服からサンプル採取までの時間は45分から90分 (平均61分) であった。

2. 血清のLVFX濃度

すべての症例における血清中のLVFX濃度は、0.3µg/mlから6.0µg/ml (平均2.9µg/ml) であった。血清採取時間に差があるため、服薬から血清採取までの時間と各患者のLVFXの血清濃度の分布を示す (Fig. 1)。LVFXのTmaxの平均値は約60分とされているため、60分で採取できた症例のみの血清中の濃度を検討するとその平均値は3.5µg/mlであった。

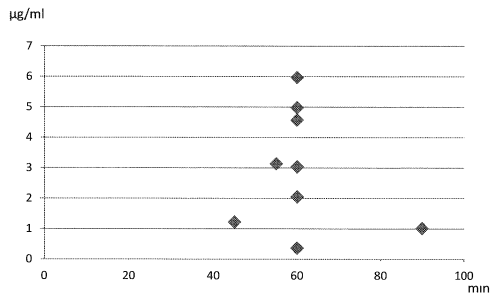


Fig. 1 Penetration of levofloxacin into serum

3. 扁桃組織内と膿汁中のLVFX濃度

膿汁中のLVFX濃度は0.06µg/gから5.9µg/g (平均1.5µg/g), 患側扁桃の口蓋扁桃組織内濃度は0.6mg/gから14.9µg/g (平均5.85µg/g), 健側扁桃の口蓋扁桃組織内濃度は0.5µg/gから12.6µg/g (平均5.85µg/g)であった (Fig. 2).

4. 血清濃度と、扁桃組織内濃度、膿汁中濃度の相関

血清のLVFX濃度のばらつきが大きいいため、血清濃度と扁桃組織内濃度、膿汁中濃度との相関を検討した。患側扁桃、健側扁桃、膿汁と血清との相関係数は、それぞれ、0.96, 0.97, 0.80と強い正の相関を認めた (Fig. 3).

5. 組織 / 血清比

血清中LVFX濃度と扁桃組織濃度、膿汁には強い正の相関がみられたため、組織 / 血清比を検討した。血清濃度と比較して、扁桃組織濃度は約2倍の組織濃度を認めた。また膿汁は血清濃度と比較して0.5倍と膿汁へのLVFXの移行は少なかった (Fig. 4)。扁桃

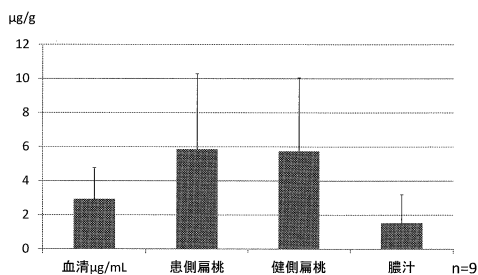


Fig. 2 Penetration of levofloxacin into tonsils and pus

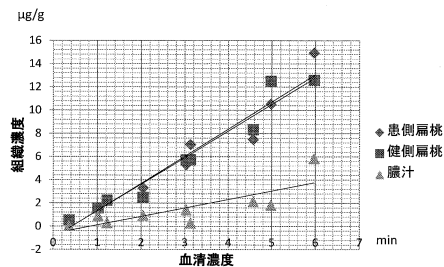


Fig. 3 Correlation of levofloxacin between serum and tissue

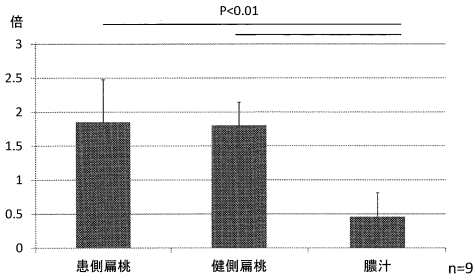


Fig. 4 Tissue / serum ratio of levofloxacin

組織濃度は血清濃度と比較して統計学的優位に上昇を認めた ($p < 0.01$)。また、膿汁中のLVFX濃度は口蓋扁桃組織に比較して統計学的有意に低かった ($p < 0/01$)。

考 察

LVFXの薬剤添付文書によると、LVFX500mg空腹時単回投与でのCmaxは $8.04 \pm 1.98 \mu\text{g/ml}$ 、Tmaxは $0.99 \pm 0.54\text{h}$ とされている。LVFXの血清濃度に関して、Zhangら¹⁾報告では、LVFX500mg単回投与でのCmaxは、 $5.13 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$ とされている。また、Fishら²⁾の報告によると、 $5.2 \mu\text{g/ml}$ とされている。これらのCmaxは経口摂取後1～2時間で得られている。これまでに行われたLVFXの口蓋扁桃組織への移行の報告では、中島ら³⁾は300mg単回投与で、Cmaxが $2.88 \mu\text{g/ml}$ 、Tmaxは3時間であったと報告している。さらに馬場らは200mg単回投与にてCmaxが $2.86 \mu\text{g/ml}$ 、Tmaxは3時間であったと報告している。今回の我々の検討では、内服後1時間での血中濃度の平均は $3.5 \mu\text{g/ml}$ であった。500mg単回投与でのZhangらやFishらの報告と比較すると血中濃度がやや低い結果であったが、これまでに報告されている200mg、300mg単回投与よりは高い濃度に達していた。

口蓋扁桃へのLVFX組織移行については、中島らは300mg投与2時間後で $4.2 \mu\text{g/g}$ と報告しており、馬場らは200mg投与3時間後に $5.91 \mu\text{g/g}$ となったと報告している。また、以前我々がLVFX200mg内服で行った検討では、服薬後3時間で、 $3.1 \mu\text{g/g}$ であった。今回我々の扁桃への組

織移行は、服薬後1時間での濃度測定を行っており、その濃度は、健側扁桃で $4.3 \mu\text{g/g}$ であった。これまでの報告と比較して、高い濃度に達していた。

膿汁へのLVFXの移行は、以前の我々が行った200mg単回投与の報告では、服薬後2時間で、 $2.1 \mu\text{g/g}$ であったが、今回の500mgの検討では、 $1.5 \mu\text{g/g}$ であった。

LVFX 500mg単回投与での血中濃度および口蓋扁桃組織中濃度は、これまでに報告された200mg、300mg単回投与と比較して高く、500mgの1回投与は、LVFXの濃度依存性薬剤として効果的な投与方法であると考えられた。

今回の検討では、血清濃度にばらつきがあったため、血清濃度と扁桃組織濃度、膿汁濃度との相関を検討した。すると、患側扁桃と健側扁桃で非常に強い相関を示し、膿汁でも相関を認めた。相関の近似直線を描くと、血清濃度と組織濃度、膿汁濃度との間には、組織濃度と血清濃度の係数が約2になるのに対して、膿汁では、係数0.5程度であった。このことは、血清濃度を上昇させることにより、組織濃度は十分に組織濃度が上昇するが、膿汁では、十分な濃度に上昇しないことを示唆している。すなわち、500mgの経口投与を行い、血中濃度、組織濃度を十分に上昇させても、膿汁内の濃度は低値にとどまる。LVFXの耐性菌出現を防ぐためには、薬物濃度を $C_{\text{max}}/\text{MIC} \geq 5$ にする必要がある。LVFXの感受性菌のMICを $0.5 \sim 1 \mu\text{g/ml}$ とすると、膿汁中の薬物濃度を $C_{\text{max}}/\text{MIC} \geq 5$ することはできないため、膿瘍に対しては、外科的排膿処置が必要であることが裏付けられた。また扁桃周囲膿瘍の切開排膿後の薬剤選択には、組織移行の高いLVFXが効果的なのではないかと推測された。

ま と め

扁桃周囲膿瘍症例におけるLVFXの口蓋扁桃組織への薬物移行は良好であった。500mgの1回投与は、LVFXの濃度依存性薬剤として効果的な投与方法であると考えられた。膿瘍に対しては積極的な外科的排膿処置が必要である。

参 考 文 献

- 1) Jing Zhang, Jun-fang Xu, Yan-bin Liu, et al : Population pharmacokinetics of oral levofloxacin 500mg once-daily dosage in community-acquired lower respiratory tract infections : results of a prospective multicenter study in China. J Infect Chemother 15 : 293-300, 2009
- 2) Fish DN, Chow AT. : The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinetics. 32 (2) : 101-19, 1997
- 3) 中島真幸, 藤沢利行, 濱崎理佐, 他 : Levofloxacin (DR-3355) の口蓋扁桃組織移行性と体内動態の検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 25 : 125-127, 2007
- 4) 馬場駿吉, 宮本直哉, 柳内 統, 他 : Levofloxacin (DR-3355) の耳鼻咽喉組織内移行性に関する研究. CHEMOTHERAPY40 : 326-333, 1992
- 5) 黒野祐一, 早水佳子, 田中紀充, 他 : 扁桃周囲膿瘍におけるレボフロキサシンの組織移行に関する検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 26 : 219-222, 2008.

連絡先：大堀純一郎
〒 890-8520
鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1
鹿児島大学病院耳鼻咽喉科医局
TEL 099-275-5410 FAX 099-264-8296