

経気管支鏡的マイクロサンプリングを用いた 気道上皮被覆液中の薬物動態の検討

学位論文内容の要旨

【背景】経気管支鏡的マイクロサンプリング(bronchoscopic microsampling, 以下 BMS)は、亜区域枝、亜々区域枝の気道上皮被覆液(epithelial lining fluid, 以下 ELF)を低侵襲に繰り返し採取できる方法である。当施設では最近 BMS を健常成人に用いて、ELF 中の薬物動態の解析に有用である可能性を世界で初めて報告した。

【目的】本法の薬物動態の解析における正確性と、慢性気管支炎患者への応用の可能性について検討するため、研究 1：健常成人における、テリスロマイシン(以下 TEL)単回内服後、複数回内服後の薬物動態を BMS を用いて検討し、部位別変動、日差変動も併せて検討した。また、血漿、BMS より求めた気管支領域の ELF (以下、気管支 ELF)と従来の気管支肺胞洗浄(bronchial alveolar lavage, 以下 BAL)から求めた肺胞領域の ELF (以下肺胞 ELF)の薬物濃度を比較した。また、研究 1 の結果をふまえて、研究 2：ガチフロキサシン(以下 GFLX)単回内服後の薬物動態を健常成人、慢性気管支炎患者において BMS を用いて検討し、健常成人に対し、さらに、血清、気管支 ELF、肺胞 ELF 中の薬物濃度を比較した。

【対象】文書で同意の得られた、最近呼吸器感染症の既往のない健常成人 13 人と外来通院中の慢性気管支炎患者 5 人。

【方法】研究 1 では健常成人 5 人を対象にして、TEL 単回内服、複数回内服 2, 3, 4, 6, 10, 24 時間後に BMS と血漿採取を行い薬物動態を検討した。さらに 1 ヶ月以上あけて、TEL 単回内服、複数回内服 3 時間後に BMS と BAL を同時に行い、血漿、気管支 ELF、肺胞 ELF 中の薬物濃度を比較した。同時に右下葉、左下葉、右下葉より気管支 ELF を採取し、部位別変動の有無を、また 1 ヶ月以上あけて右下葉より採取した気管支 ELF を比較して日差変動の有無を検討した。研究 2 では健常成人に対し、GFLX 単回内服 1, 2, 3, 4, 6, 10, 24 時間後に BMS と血清採取を行い薬物動態を検討した。また、GFLX 内服 2 時間後に BMS と BAL を同時に行い、血清、気管支 ELF、肺胞 ELF の薬物濃度を比較した。慢性気管支炎患者に対しては GFLX 単回内服 1, 2, 4, 10 時間後に BMS と血清採取を行い、薬物動態を検討した。結果はすべて平均 ± SD で示す。

【結果】研究 1, 2 ともにすべての被検者に対して BMS, BAL とともに合併症もなく安全に施行することができた。研究 1 では、単回内服、複数回内服後ともに全時間経過を通し、気管支 ELF の TEL は血漿 TEL 濃度を上回っていた。平均最高濃度 (Cmax)

は単回内服後は血漿、気管支 ELF でそれぞれ 0.68 ± 0.24 mg/L, 1.71 ± 0.67 mg/L であり、血漿に比べ気管支 ELF 中で有意に高く ($P < 0.05$)、複数回内服後は血漿、気管支 ELF でそれぞれ 0.71 ± 0.14 mg/L, 4.66 ± 3.37 mg/L であり血漿に比べ、気管支 ELF 中で高い傾向 ($P = 0.06$) を示した。濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) は、血漿、気管支 ELF でそれぞれ、単回内服後が 2.86 ± 0.6 mg · h/L, 19.5 ± 10.4 mg · h/L、複数回内服後が 3.6 ± 0.49 mg · h/L, 42.2 ± 22.7 mg · h/L であり、血漿と比較して気管支 ELF において有意に高い値を示した ($P < 0.05$)。BMS の部位別変動、日差変動の検討では、いずれも、気管支 ELF 濃度に有意差を認めなかった。血漿、気管支 ELF、肺胞 ELF の TEL 濃度の比較では、血漿、気管支 ELF、肺胞 ELF の順に単回内服後は 0.36 ± 0.19 mg/L, 0.47 ± 0.39 mg/L, 2.94 ± 2.64 mg/L であり、複数回内服後は 0.63 ± 0.11 mg/L, 1.67 ± 0.79 mg/L, 7.51 ± 4.54 mg/L であった。単回内服、複数回内服後ともに血漿、気管支 ELF、肺胞 ELF の順に TEL 濃度が高くなる傾向があり、複数回内服後では肺胞 ELF 中 TEL 濃度は血漿、気管支 ELF 中 TEL 濃度と比較して有意に高い値を示した ($P < 0.05$)。研究 2 では、健常成人において、全時間経過を通し、気管支 ELF の GFLX 濃度は血清 GFLX 濃度を上回っていた。Cmax, AUC_{0-24} は血清で 1.7 ± 0.4 mg/L, 14.1 ± 2.3 mg · h/L、気管支 ELF では 4.1 ± 2.1 mg/L, 22.7 ± 8.0 mg · h/L であり、血清と比較して気管支 ELF で有意に高かった ($P < 0.05$)。また、血清、気管支 ELF、肺胞 ELF の GFLX 濃度の比較では、血清、気管支 ELF、肺胞 ELF の順に 1.5 ± 0.6 mg/L, 1.7 ± 1.2 mg/L, 9.5 ± 4.2 mg/L であった。研究 1 と同様、血清、気管支 ELF、肺胞 ELF の順に GFLX 濃度が高くなる傾向があり、肺胞 ELF の GFLX 濃度は血清、気管支 ELF 中 GFLX 濃度と比較して有意に高かった ($P < 0.05$)。慢性気管支炎患者における薬物動態の検討では、全時間経過を通し、気管支 ELF の GFLX 濃度と血清 GFLX 濃度はほぼ等しく、Cmax, AUC_{0-10} も、血清と気管支 ELF でほぼ等しかった。

【考察】これまでの肺内の薬物動態の解析は、主に喀痰、気管支粘膜生検検体、BAL 液を用いて行われてきた。しかし、これまでの解析法の問題点として、唾液の混入、高い侵襲性、気管支粘膜生検組織の構成成分を占める細胞内液/細胞外液の比率が不明であること、希釈倍率が正確に計算できないこと、同一人物から繰り返し検査できないことなどが挙げられてきた。これに対し、BMS は侵襲性が低いことから同一人物から繰り返し施行することができ、さらに希釈倍率も正確に計算することが可能である。本研究ではまず BMS を用いた薬物動態の解析の正確性を証明し、さらに本法が TEL, GFLX という異なった抗菌薬における、単回内服後/複数回内服後の薬物動態の解析に有用であることを示した。また、BAL を繰り返し施行することが不可能と考えられる慢性気管支炎患者においても BMS により気管支 ELF 中の薬物動態を得ることができたことも非常に意義ある結果と考えられる。なお、健常成人では TEL, GFLX とともに、血清または血漿、気管支 ELF、肺胞 ELF の順に薬物濃度が高くなる傾向を示したが、その原因として、肺胞マクロファージ内に高い濃度で取り込まれた薬物が肺胞 ELF 中に逆拡散する可能性や、気管支 ELF と肺胞 ELF における blood-bronchus-barrier の違いによる可能性が考えられる。

【結論】経気管支鏡的マイクロサンプリングは気道上皮被覆液中の薬物動態の解析に有用であり、かつ信頼性のある検査法である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 西 村 正 治
副 査 教 授 吉 岡 充 弘
副 査 教 授 浅 香 正 博
副 査 教 授 秋 田 弘 俊

学位論文題名

経気管支鏡的マイクロサンプリングを用いた 気道上皮被覆液中の薬物動態の検討

多くの抗菌薬の開発にも関わらず、抗菌薬不応症例が多く存在するが、下気道感染症の抗菌薬不応の原因として、抗菌薬に対する耐性菌の出現に加え抗菌薬が標的部位である気管支、細気管支などの気道上皮被覆液(epithelial lining fluid, 以下 ELF)へ充分量または充分な時間移行していないことが挙げられ、ELF 中の薬物濃度の経時的、定量的解析が重要と考えられる。当施設では経気管支鏡的マイクロサンプリング(bronchoscopic microsampling, 以下 BMS)法を健常成人に用いて、ELF 中の薬物動態の解析に有用である可能性を初めて報告した。我々は本法の薬物動態の解析における正確性と、慢性気管支炎患者への応用の可能性を以下の2つの研究において検討した。**研究1：BMS 法による気道上皮被覆液中のテリスロマイシン動態の検討**、**研究2：BMS 法による気道上皮被覆液中のガチフロキサシン動態の検討**。対象は文書で同意の得られた、最近呼吸器感染症の既往のない健常成人 13 人と外来通院中の慢性気管支炎患者 5 人。研究1では健常成人における、テリスロマイシン(以下 TEL)単回内服後、複数回内服後の薬物動態を BMS 法を用いて検討し、部位別変動、日差変動も併せて検討した。また、血漿、BMS 法より求めた気管支領域の ELF (以下、気管支 ELF) と従来の気管支肺胞洗浄(bronchial alveolar lavage, 以下 BAL)から求めた肺胞領域の ELF (以下肺胞 ELF) の薬物濃度を比較した。研究2ではガチフロキサシン(以下 GFLX)単回内服後の薬物動態を健常成人、慢性気管支炎患者において BMS 法を用いて検討し、健常成人に対し、血清、気管支 ELF、肺胞 ELF 中の薬物濃度を比較した。その結果、研究1、2ともにすべての被検者に対して BMS、BAL ともに合併症もなく安全に施行することができた。研究1では、単回内服、複数回内服とともに全時間経過を通し、気管支 ELF の TEL は血漿 TEL 濃度を上回っていた。平均最高濃度(Cmax)は単回内服後は、血漿に比べ気管支 ELF 中で有意に高く($P<0.05$)、複数回内服後は血漿に比べ、気管支 ELF 中で高い傾向を示した。濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₂₄)は、血漿に比べ気管支 ELF において有意に高い値を示した($P<0.05$)。部位別変動、日差変動の検討では、いずれも、変動を認めなかった。単回内服、複数回内服とともに血漿、気管支 ELF、肺胞 ELF の順に TEL 濃度が高くなる傾向を認めた。研究2

では、健常成人において、全時間経過を通し、気管支 ELF の GFLX 濃度は血清中濃度を上回っていた。Cmax, AUC0-24 は血清と比較して気管支 ELF で有意に高かった ($P<0.05$)。また、血清、気管支 ELF、肺胞 ELF の順に GFLX 濃度が高くなる傾向を認めた。慢性気管支炎患者における薬物動態の検討では、全時間経過を通し、気管支 ELF の濃度と血清濃度はほぼ等しく、Cmax, AUC0-10 も、血清と気管支 ELF でほぼ等しかった。抗菌薬の肺における薬物動態の解析に対し、BMS 法は有用であり、かつ信頼性の高い方法であり、今後、抗菌薬治療ガイドラインの作成や肺感染症治療薬の開発に有益な情報をもたらす可能性があると考えられる。審査にあたり、副査吉岡教授から、1) TEL の測定方法、バイオアッセイについて、2) 血液気管支関門について、3) 吸入薬の意義について質問があった。次いで副査浅香教授から、1) 肺への移行性のよい薬剤の特徴について、2) BMS 法と BAL との比較について、3) 抗菌薬不応症例における薬剤の局所濃度の測定の意義について質問があった。また副査秋田教授から、BMS 法のその他の研究への応用についての質問があった。最後に主査西村教授から、1) 慢性気管支炎患者での肺への移行について、2) 今後の臨床応用について質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自験データや過去の文献を引用し、概ね適切に解答した。質疑応答の時間は約 15 分であった。

この論文は、BMS 法が肺での薬物動態解析に有用であり、かつ信頼性の高い方法であることを示したものである。その成果は高く評価され、今後本法が臨床応用されていくことが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。