

氏名 伊藤達也  
 学位(専攻分野) 博士(薬学)  
 学位記番号 薬博第442号  
 学位授与の日付 平成12年3月23日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
 研究科・専攻 薬学研究科医療薬科学専攻  
 学位論文題目 キノロン系抗菌薬の腎排泄機構に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 乾 賢一 教授 橋田 充 教授 高倉喜信

### 論文内容の要旨

キノロン系抗菌薬は、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌作用を示し、各種感染症に対する治療薬として临床上繁用されている。キノロン系抗菌薬の一つであるレボフロキサシンは、ヒトでは肝代謝をほとんど受けず、主として腎臓から排泄され尿細管分泌の関与が示唆されている。一般にイオン性薬物の多くは、腎臓において有機カチオン輸送系あるいは有機アニオン輸送系を介して能動的に分泌されることが知られている。レボフロキサシンは生理的 pH で両性イオンとして存在し、これら輸送系の関与が推察されるが尿細管分泌機構の詳細は不明である。一方、近年開発されたキノロン系抗菌薬グレパフロキサシンは、腎排泄されにくく、未変化体あるいは代謝物として胆汁排泄されることが知られているが、キノロン系抗菌薬の排泄経路の振り分け機序に関する報告は少ない。そこで著者は、キノロン系抗菌薬の尿細管分泌機構や臓器移行特性を解明するため、種々の実験手法を用いてキノロン系抗菌薬の腎排泄挙動について詳細な解析を行い、以下の知見を得た。

#### I. キノロン系抗菌薬の腎移行特性

キノロン系抗菌薬の臓器移行特性を明らかにするため、ラットを用いて臓器初期取り込みクリアランスを算出した。レボフロキサシンは脳、心臓、肺、肝臓、小腸などに比べ、腎臓に移行しやすいことがわかった。さらに、グレパフロキサシンはレボフロキサシンに比べ全ての臓器で高い移行性を示した。次にキノロン系抗菌薬の腎移行特性について、ラット腎皮質切片を用いた取り込み実験を行った。レボフロキサシン及びグレパフロキサシンの取り込みは濃縮的で濃度依存性が認められた。従って、キノロン系抗菌薬の血管側から腎組織内への取り込み過程には、特殊輸送系の関与することが示唆された。

さらに、キノロン系抗菌薬の腎排泄挙動について明らかにするため、in vivo クリアランス実験及び摘出腎灌流法を用いた解析を行った。レボフロキサシンの腎排泄には、糸球体濾過に加え尿細管分泌の関与が認められた。一方グレパフロキサシンでは、尿細管分泌に比べ再吸収の寄与が大きかった。従って、グレパフロキサシンは高い腎移行性を示すものの、尿細管腔側から再吸収されやすいため腎排泄を受けにくいことが判明した。

#### II. キノロン系抗菌薬の尿細管分泌機構

キノロン系抗菌薬の尿細管分泌に対する有機カチオン輸送系と有機アニオン輸送系の寄与を明らかにするため、in vivo クリアランス実験を行った。レボフロキサシンのクリアランス比は、シメチジンの併用によって顕著な低下が認められたが、カチオン性化合物テトラエチルアンモニウム (TEA) やアニオン性化合物パラアミノ馬尿酸 (PAH) の併用では、ほとんど影響されなかった。

また、レボフロキサシンの尿細管分泌に及ぼす種々化合物の影響を解析するため、摘出腎灌流法及びモーメント解析法を用いた検討を行った。 $[^{14}\text{C}]$ レボフロキサシンの尿細管分泌は、シメチジン、非標識レボフロキサシン及びグレパフロキサシンの併用によって低下し、腎上皮細胞平均通過時間 ( $\bar{T}_{\text{cell}}$ ) は延長した。しかしながら TEA あるいは PAH の併用によって、レボフロキサシンの尿細管分泌や  $\bar{T}_{\text{cell}}$  は影響されなかった。従って、レボフロキサシンは、尿細管刷子縁膜においてシメチジンや他のキノロン系抗菌薬と相互作用することが明らかとなり、尿細管刷子縁膜側にキノロン系抗菌薬を認識する輸送系の存在することが示唆された。

さらに、キノロン系抗菌薬の尿細管における輸送特性を解析するため、培養腎上皮細胞 LLC-PK<sub>1</sub> を用いた輸送実験を行った。LLC-PK<sub>1</sub> 細胞は、近位尿細管の上皮細胞機能を解析する上で有用なモデル系であり、頂側膜側に H<sup>+</sup>/有機カチオン逆輸送系を保持していることが知られている。レボフロキサシンは、尿細管分泌に対応する側底膜側から頂側膜側への方向選択的な経細胞輸送を示し、この輸送過程には飽和現象が認められた。さらに、種々キノロン系抗菌薬の共存による影響を検討したところ、レボフロキサシンの経細胞輸送は減少し、同時に測定した細胞内蓄積量は増加した。しかしながら TEA の共存、SH 基修飾試薬 *p*-chloromercuribenzenesulfonate 処理あるいは頂側膜側 pH 変化によっては、レボフロキサシンの経細胞輸送や細胞内蓄積量は影響されなかった。これらの結果から、レボフロキサシンの経細胞輸送は H<sup>+</sup>/有機カチオン逆輸送系とは異なる輸送系を介していることが明らかとなり、LLC-PK<sub>1</sub> 細胞の頂側膜側にはキノロン系抗菌薬を認識する別の輸送系の存在することが示唆された。

以上、著者はキノロン系抗菌薬の腎排泄機構に関する検討を行った。その結果、キノロン系抗菌薬の腎排泄挙動には、糸球体濾過、尿細管分泌、及び再吸収過程の関与すること、さらに再吸収の寄与の程度によって、尿中排泄が大きく変化し、排泄経路の相違が生じることを示した。また、キノロン系抗菌薬の尿細管分泌機構には、血管側から細胞内への取り込み過程と細胞内から管腔側への排出過程を含む、種々輸送系の介在することを明らかにした。これらの研究成果は、キノロン系抗菌薬の体内動態制御機構の解明に寄与するものであり、臨床での薬物相互作用の予測や医薬品の適正使用の推進に有用な基礎的知見と考える。

### 論文審査の結果の要旨

各種感染症に対する治療薬として临床上繁用されているキノロン系抗菌薬は、その体内動態の相違から腎排泄型薬物と胆汁排泄型薬物に分類される。腎排泄型薬物では尿細管分泌の関与が示唆されており、キノロン系抗菌薬は生理的 pH で両性イオンとして存在することから、有機カチオン輸送系あるいは有機アニオン輸送系の関与が推察されるが、分泌機構の詳細については未だ十分解明されていない。さらに、キノロン系抗菌薬の腎排泄と胆汁排泄の排泄経路振り分け機序についても不明の点が残されている。申請者は、腎排泄型薬物としてレボフロキサシンを、胆汁排泄型薬物としてグレパフロキサシンをモデル薬物として、種々の腎排泄実験法を駆使して解析を行い、キノロン系抗菌薬排泄経路の振り分け機序並びに尿細管分泌機構を明らかにしたものである。

キノロン系抗菌薬の臓器移行特性をラットを用いて検討したところ、レボフロキサシンとグレパフロキサシンは共に他臓器に比べ腎臓に移行しやすいことが示された。さらに腎皮質切片取り込み実験より、両キノロン系抗菌薬の腎組織内への取り込みにキノロン系抗菌薬に共通した特殊輸送系が関与することを明らかにした。また、ラットを用いた *in vivo* クリアランス実験及び摘出腎灌流法による解析の結果、レボフロキサシンの腎排泄には糸球体濾過に加え尿細管分泌の関与が示されたが、グレパフロキサシンでは尿細管分泌に比べ再吸収の寄与が大きく、この腎排泄機構の相違が両キノロン系抗菌薬の排泄経路の決定因子となることを明らかにした。

次に、キノロン系抗菌薬の尿細管分泌機構について、ラット *in vivo* クリアランス実験及び摘出腎灌流法を用いて検討した結果、レボフロキサシンの尿細管分泌はカチオン性化合物テトラエチルアンモニウムやアニオン性化合物パラアミノ馬尿酸によって影響を受けないものの、シメチジンやキノロン系抗菌薬によって阻害が認められ、その相互作用部位が尿細管刷子縁膜であることから、尿細管刷子縁膜にキノロン系抗菌薬を認識する新規輸送系の存在する可能性が示唆された。

さらに、尿細管分泌機構に関する詳細な検討を行うために、培養腎上皮細胞 LLC-PK<sub>1</sub> を用いて輸送実験を行った結果、レボフロキサシンは LLC-PK<sub>1</sub> 細胞においても尿細管分泌に対応する方向選択的な輸送を示した。また、その輸送に pH 依存性や SH 基修飾試薬の影響が認められなかったことから、レボフロキサシンの経細胞輸送は H<sup>+</sup>/有機カチオン逆輸送系とは異なる輸送系を介していることが示され、LLC-PK<sub>1</sub> 細胞の頂側膜側にキノロン系抗菌薬を認識する別の輸送系の存在することが明らかとなった。

以上の研究成果は、キノロン系抗菌薬の腎排泄機構を明らかにしたものであり、臨床での薬物相互作用の予測や医薬品の適正使用を推進する上で有益な知見であり、医療薬剤学の発展に寄与するものとする。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものとする。

更に、平成 12 年 3 月 2 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。