



抗菌薬の口腔組織移行性に関する基礎的研究 : β -ラクタム系抗菌薬の反復投与における組織内濃度の薬動力学的解析

田口, 雅史
吉位, 尚

(Citation)

神戸大学医学部紀要, 58(4):159-174

(Issue Date)

1998-03

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00177393>



抗菌薬の口腔組織移行性に関する基礎的研究

— β -ラクタム系抗菌薬の反復投与における組織内濃度の薬動学的解析 —

神戸大学医学部口腔外科学講座（指導：島田桂吉教授）

田口 雅史，吉位 尚

（平成9年12月12日）

要 約

Wistar 系ラットに PIPC, CZX を 100mg/kg の用量で腹腔内に反復投与し，口腔組織ならびに血清と他の主要臓器への移行性を検討し，以下の結果を得た。

- 1) PIPC を 4 時間毎に 2 回反復投与したところ，移行濃度は腎>肝>肺>血清>咬筋>下顎骨の順であった。
- 2) CZX は 6 時間毎の 3 回反復投与で，腎>血清>肝>肺>咬筋>下顎骨の順に高かった。
- 3) 投与回数毎の組織内濃度は PIPC, CZX とともにそれぞれ同程度で，薬動学的解析でも毎回の K_a , K_e , $T_{1/2}$ に差はなく，今回の投与間隔では各組織における蓄積性はみられなかった。
- 4) 咬筋と下顎骨における C_{max} は PIPC と CZX で大差はなかったが，CZX では $T_{1/2}$ が PIPC の約 1.5 倍長く持続性がみられた。
- 5) 組織内濃度と血清濃度との相関は，咬筋と下顎骨では他臓器に比べるとやや劣るものの，いずれも血清と高い相関関係が認められた。
- 6) 以上より，口腔組織は血清と同様の時間的推移をとることから，やはり血清内濃度を指標に抗菌薬の投与間隔を設定する必要が確認された。また，今回の投与間隔では排泄臓器も含めて組織における抗菌薬の蓄積性がみられなかったことから，特に移行性の低い口腔組織を対象とする本領域では，投与量に対する配慮が重要であると考えられた。

菌化学療法が様々な面から検討されている現状においても，なお組織での薬物動態については不明な点が多い。さらに，人の組織内濃度を検討するには試料を採取するうえで種々の制約を受けるため，いまだ十分な情報が得られているとは言えない。

口腔外科領域の感染症では，顎骨や顎骨周囲組織が抗菌薬投与の目標組織とされており^{4)~28)}，今日まで多くの実験モデルでこれらの組織内濃度が検討されてきた^{5) 6) 24) 25) 27) 29)}。しかし，いずれも単回投与の報告であり，反復投与した際の口腔組織における蓄積性や排泄の解析は，渉猟し得た範囲ではみあたらなかった。

そこで，著者らは抗菌薬の組織における吸収と排泄についての基礎的資料を得ることを目的に，実験動物を用いて反復投与時の口腔組織における薬物動態を明らかにしたいと考えた。

使用抗菌薬には，本領域でも日常頻繁に用いられている β -ラクタム系薬剤のうち生物学的半減期（以下 $T_{1/2}$ ）の異なる Piperacillin（以下 PIPC）と Ceftizoxime（以下 CZX）の 2 剤を選択し，ラットの腹腔内へ 2～3 回の反復投与を行い，口腔組織ならびに血清，肺，肝，腎など他の主要臓器への移行濃度も測定した。得られた結果は薬動学的解析を行い，各パラメーターについて口腔組織内濃度における反復投与の影響と他の全身組織との移行性を比較検討した。

これらの研究から，口腔感染症に対して抗菌薬を投与するうえで重要な指標となり得るいくつかの治験が得られたので報告する。

I. 緒 言

感染症治療における目標組織での抗菌薬代謝の解明は，抗菌薬を投与するうえでの最重要課題である。しかし，投与された抗菌薬の吸収や排泄は，血中濃度や肝，腎排泄を指標としているのが一般的^{1) 2) 3)}で，抗

II. 実験材料および方法

使用した動物は，体重約 200 g の Wistar 系雄性ラット（日本クレア）で，恒温（ $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ），恒湿（ $55 \pm 5\%$ ）の条件下で 1 週間以上飼育し，自由摂餌（CE-2，日本クレア），摂水下に実験を行った。

Key words: Antibiotic concentration（抗菌薬濃度），Oral tissue（口腔組織）Repeated administration（反復投与），Pharmacokinetic analysis（薬動学的解析）， β -lactam antibiotics（ β -ラクタム系抗菌薬）

100mg/mlに調整した PIPC を 100mg/kg の用量で 4 時間毎に 2 回腹腔内に反復投与し、各投与後 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 240 分（各群：5 匹）で、エーテル麻酔後に心臓穿刺によって脱血死させ、血液、肺、肝、腎、咬筋および下顎骨を採取した。

また、CZX については 100mg/ml に調整し、100mg/kg の用量で 6 時間毎に 3 回腹腔内に投与し、各投与後 15, 20, 30, 35, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360 分（各群：5 匹）で脱血死させ、PIPC と同様に血液、肺、肝、腎、咬筋および下顎骨を採取した。

なお、抗菌薬の投与間隔については、ラットにおける PIPC と CZX の単回投与時の血清内濃度の推移¹⁾²⁾を参考にしてあらかじめ測定しておき、およそ測定限界以下まで低下する時間を投与間隔として設定した。

採取した血液は、3000rpm で 10 分間遠心分離して得られた上清を測定試料とした。また、組織については生理食塩水で軽く洗浄し、余分な水分をろ紙で除去して秤量後 2～3 倍の 1/15M, pH7.4 リン酸緩衝液を加えてホモジナイズし、遠心分離後の上清を同じく試料とした。ただし、下顎骨については門歯を抜歯してからその重量を測定した。各薬剤の濃度測定は、8 mm thick の paper disc（東洋ろ紙）を用いて、PIPC は *Micrococcus luteus* ATCC 9341, CZX は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする Bioassay 法により行った（Table 1）。また、血清内濃度の標準希釈液はラットプール血清（CHEMICON）を、また各組織についてはリン酸緩衝液（1/15M, pH7.4）を用いた。

得られた結果は、薬動力学解析ソフト APAS 98 にて解析し、各パラメーター〔最高血清および組織内濃度（以下 Cmax）、Cmax における時間（以下 Tmax）、T1/2、吸収速度定数（以下 Ka）、排泄速度定数（以下 Ke）、および Area Under the Concentration Curve（以下 AUC）〕から、抗菌薬の反復投与が咬筋や下顎骨における吸収および排泄に与える影響について

検索するとともに、これら口腔組織内濃度と血清や肺、肝、腎など他の主要臓器における移行性とも比較検討した。

III. 結 果

1) PIPC の体内動態について

1 血清および組織内濃度（Table 2）

血清内濃度は、1 回目の PIPC 100mg/kg を腹腔内に投与したところ、投与後 5 分値が測定点中で最も高く $29.7 \pm 6.34 \mu\text{g/ml}$ を示し、その後漸減して 120 分で $1.32 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間で測定限界以下まで低下した。さらにその時点で 2 回目を投与したところ、5 分で $29.0 \pm 10.7 \mu\text{g/ml}$ 、120 分には $1.32 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$ となり、4 時間では 1 回目の投与時と同様に測定限界以下となった。1, 2 回の投与後の血清内濃度には大きな違いは認められなかった（Fig. 1）。

肺組織内濃度は、1 回目の投与後 5 分値が最も高く $36.0 \pm 6.74 \mu\text{g/g}$ となり、その後漸減して 120 分では $3.37 \pm 2.23 \mu\text{g/g}$ 、4 時間で測定限界以下まで低下した。さらにその時点で 2 回目を投与したところ、5 分で $38.8 \pm 0.76 \mu\text{g/g}$ 、120 分 $2.98 \pm 3.30 \mu\text{g/g}$ 、4 時間では測定限界以下となり、1, 2 回目の投与における肺組織での移行濃度には大差はみられなかった（Fig. 2）。

肝組織内濃度は、1 回目の投与後 5 分値が最も高く $60.5 \pm 6.56 \mu\text{g/g}$ となり、その後漸減して 120 分で $9.85 \pm 1.34 \mu\text{g/g}$ 、4 時間で $1.65 \pm 0.18 \mu\text{g/g}$ まで低下した。さらにその時点で 2 回目を投与したところ、5 分で $58.9 \pm 12.0 \mu\text{g/g}$ 、120 分には $10.1 \pm 1.20 \mu\text{g/g}$ 、4 時間では $1.05 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$ となった。やはり 1, 2 回の投与での移行濃度には大差はみられなかった（Fig. 3）。

腎組織内濃度は、1 回目の投与後 10 分値が最

Table 1 Determination of antibiotics

Antibiotics	Test organism	Culture
CZX	<i>E.coli</i> NIHJ-JC-2	Mueller Hinton Medium
PIPC	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	Polypepton 10g Beef extract 5g Glucose 1.5g Agar powder 15g Distilled water 1000ml

も高く $69.2 \pm 0.19 \mu\text{g/g}$ となり、その後漸減して 120 分では $12.8 \pm 1.29 \mu\text{g/g}$ 、4 時間で $2.09 \pm 0.26 \mu\text{g/g}$ まで低下した。さらにその時点で 2 回目を投与したところ、10 分で $77.4 \pm 9.03 \mu\text{g/g}$ 、120 分には $8.67 \pm 4.95 \mu\text{g/g}$ となり、4 時間では

$1.54 \pm 0.68 \mu\text{g/g}$ となった。また、1、2 回の各投与回数別の移行濃度に大きな差は認められなかった (Fig. 4)。

咬筋内濃度は、1 回目の投与後 5 分が最も高く $21.7 \pm 4.68 \mu\text{g/g}$ となり、その後漸減して 120 分

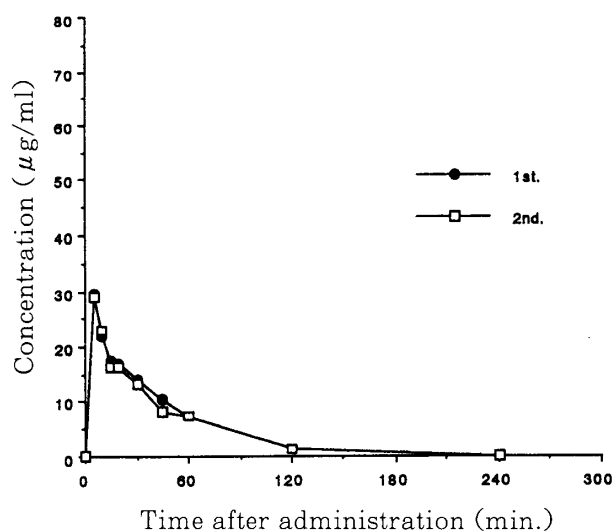


Fig. 1 Concentration of PIPC in serum (100mg/kg)

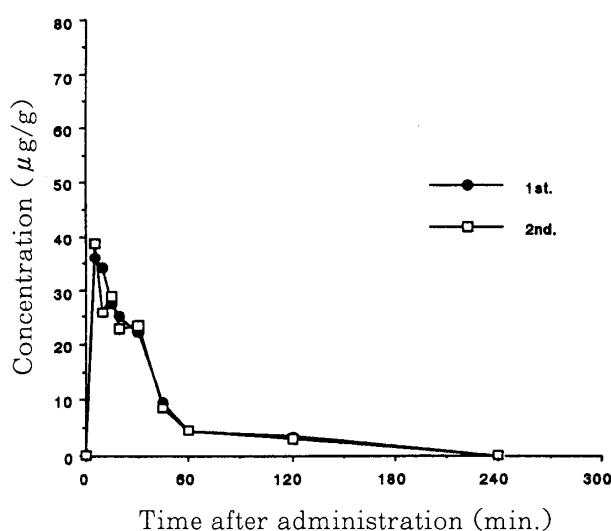


Fig. 2 Concentration of PIPC in lung (100mg/kg)

Table 2 Serum and tissue concentration of PIPC (100mg/kg Mean $\pm$ S.D. $\mu\text{g/ml}$ n=5)

Time(min.)	5	10	15	20	30	45	60	120	240
Serum 1	29.7 ± 6.34	22.0 ± 0.75	17.7 ± 5.23	17.0 ± 3.50	14.1 ± 3.51	10.5 ± 2.72	7.55 ± 2.29	1.32 ± 1.03	N.D.
2	29.0 ± 10.7	23.0 ± 4.66	16.4 ± 3.22	16.3 ± 7.97	13.4 ± 1.94	8.37 ± 2.17	7.54 ± 2.47	1.32 ± 0.38	N.D.
Lung 1	36.0 ± 6.74	34.1 ± 3.96	27.6 ± 4.52	25.1 ± 5.59	22.1 ± 9.97	9.58 ± 3.86	4.44 ± 1.57	3.37 ± 2.23	N.D.
2	38.8 ± 0.76	25.9 ± 1.73	28.8 ± 2.91	23.0 ± 2.38	23.5 ± 10.2	8.44 ± 3.24	4.44 ± 1.76	2.98 ± 3.30	N.D.
Liver 1	60.5 ± 6.56	52.5 ± 2.48	45.4 ± 6.39	44.7 ± 8.27	44.4 ± 3.89	27.4 ± 4.57	29.9 ± 4.31	9.85 ± 1.34	1.65 ± 0.18
2	58.9 ± 12.0	56.6 ± 1.86	50.2 ± 8.77	44.5 ± 11.7	37.4 ± 7.65	29.8 ± 6.51	27.4 ± 7.90	10.1 ± 1.20	1.05 ± 0.04
Kidney 1	55.4 ± 3.36	69.2 ± 0.19	52.3 ± 9.37	61.1 ± 1.47	47.8 ± 8.33	37.5 ± 9.09	28.3 ± 5.73	12.8 ± 1.29	2.09 ± 0.26
2	73.7 ± 8.33	77.4 ± 9.03	43.1 ± 9.35	63.7 ± 17.3	38.6 ± 3.83	35.7 ± 3.39	28.0 ± 2.57	8.67 ± 4.95	1.54 ± 0.68
Masseter 1	21.7 ± 4.68	17.1 ± 2.67	20.5 ± 2.21	13.8 ± 1.76	5.89 ± 1.06	6.35 ± 0.92	4.13 ± 1.84	3.07 ± 1.15	N.D.
2	14.6 ± 5.37	19.1 ± 4.69	13.4 ± 4.08	10.6 ± 1.58	2.22 ± 0.61	4.36 ± 2.75	2.94 ± 2.26	1.80 ± 0.69	N.D.
Mandible 1	15.8 ± 2.85	12.6 ± 5.67	9.52 ± 5.49	14.3 ± 4.48	7.02 ± 1.98	5.07 ± 1.59	2.48 ± 0.83	N.D.	N.D.
2	14.0 ± 1.89	9.59 ± 0.35	7.96 ± 3.77	6.20 ± 2.48	11.5 ± 2.91	5.23 ± 1.96	3.28 ± 2.11	N.D.	N.D.

(N.D. : Not detected)

で $3.07 \pm 1.15 \mu\text{g/g}$, 4 時間で測定限界以下となった。さらにその時点で 2 回目を投与したところ, 5 分で $14.6 \pm 5.37 \mu\text{g/g}$, 10 分で $19.1 \pm 4.69 \mu\text{g/g}$, 120 分には $1.80 \pm 0.69 \mu\text{g/g}$, 4 時間では 1, 2 回目の投与後と同様に測定限界以下まで低下した。咬筋組織内濃度もやはり, 1, 2 回の投与後の組織内濃度に大差はみられなかった (Fig. 5)。

下顎骨内濃度は, 1 回目の投与後 5 分値が最も高く $15.8 \pm 2.85 \mu\text{g/g}$ となり, その後漸減して 60 分で $2.48 \pm 0.83 \mu\text{g/g}$, 120 分で測定限界以下となり, 咬筋ならびに他の臓器に比べて最も低い移行濃度であった。さらに 4 時間後に 2 回目を投与したところ, 5 分で $14.0 \pm 1.89 \mu\text{g/g}$, 60 分には $3.28 \pm 2.11 \mu\text{g/g}$ で, やはり 120 分では 1, 2 回目の投与時と同様に測定限界以下まで低下して

いた。しかし, 1, 2 回の投与後の下顎骨内濃度に大きな違いは認められなかった (Fig. 6)。

2 各組織内濃度の対血清比および血清との相関関係

1, 2 回目の各組織内濃度の対血清比を Table 3 に示した。肺は, およそ血清内濃度と同様の推移で, 対血清比も全体を通じてあまり差はなく, 0.59~2.55 の範囲であった。また 1, 2 回目で大きな差もみられなかった。肝での対血清比は, 5 分で 2.03~2.04 であり, 60 分で 3.63~3.96, 120 分では, 7.46~7.65 と経時的に上昇したが, 1, 2 回の投与で大差はみられなかった。腎の対血清比は肝と比較的類似しており, 5 分で 1.87~2.54 でありその後は経時的に高くなり, 60

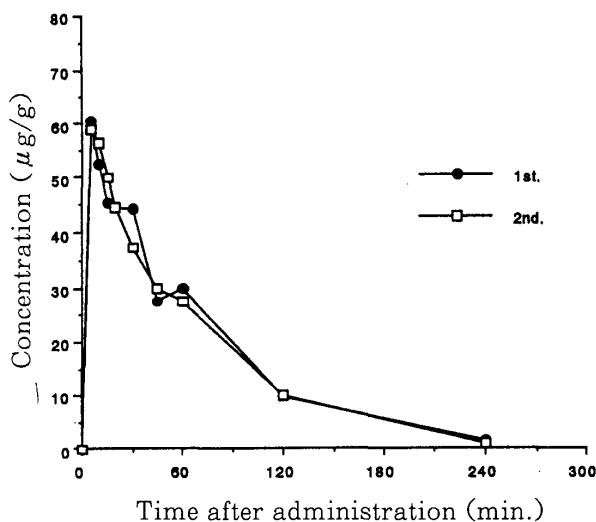


Fig. 3 Concentration of PIPC in liver (100mg/kg)

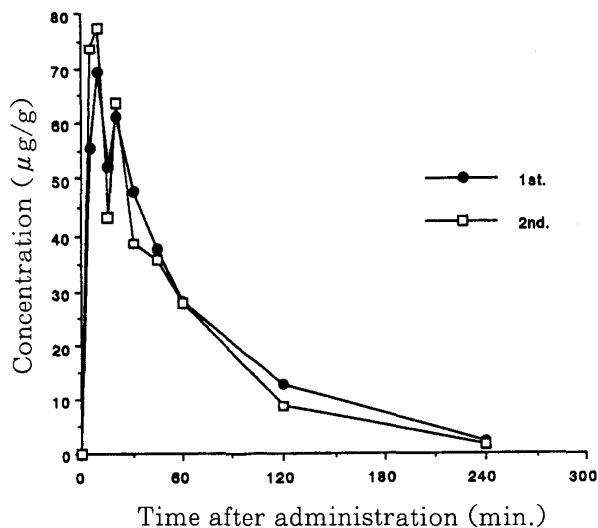


Fig. 4 Concentration of PIPC in kidney (100mg/kg)

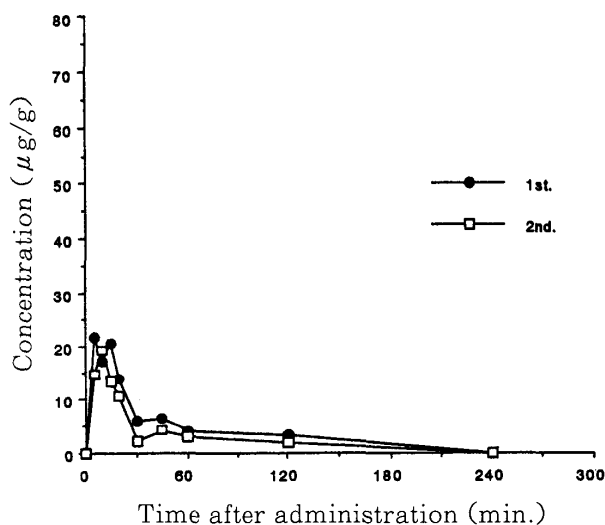


Fig. 5 Concentration of PIPC in masseter (100mg/kg)

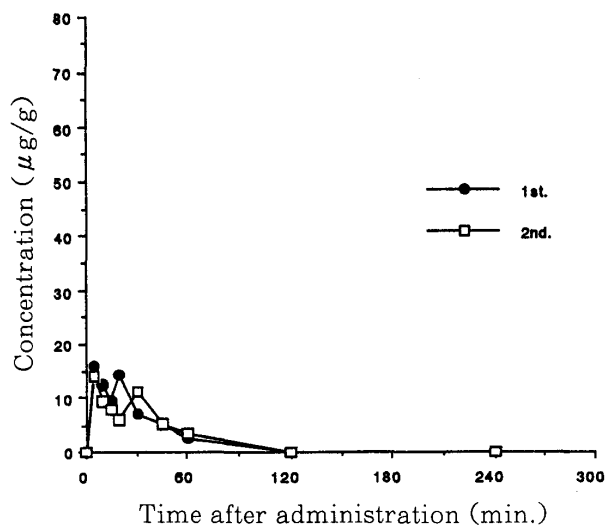


Fig. 6 Concentration of PIPC in mandible (100mg/kg)

分で3.71~3.75, 120分で6.57~9.70となり、やはり1, 2回目の投与で対血清比に差はみられなかった。咬筋の対血清比は、1回目, 2回目とも60分までは0.17~1.16の範囲であったが, 120分では1.36~2.33とやや上昇がみられた。下顎骨の対血清比も1回目と2回目で差はみられず, 投与後5分から60分までは0.33~0.86までの範囲で, 血清よりも低い移行性であった。

組織内濃度と血清濃度との相関関係については, 特に肺, 肝, 腎における相関係数が0.90~0.98と高く, 咬筋および下顎骨では0.77~0.90と他の臓器に比べると低い結果であったが, いずれも血清との高い相関 ($p<0.01$) が認められた (Table 4)。

3 薬動学的解析

血清, 組織内濃度について薬動学的解析を行い, 各投与後のパラメーターについて比較検討した (Table 5)。その結果, C_{max} および AUC は腎が最も高く, 次いで肝, 肺, 血清, 咬筋, 下

顎骨の順で, 咬筋と下顎骨の AUC は血清のおよそ $1/2$ 程度と低かった。組織内濃度の T_{max} は, 咬筋や下顎骨も含めてピークは血清よりも遅れたが, 組織間で大きな差はみられなかった。 K_a は, 血清ならびに組織間で大きな差はみられないが, K_e は肝, 腎では低値を示した。 $T_{1/2}$ は, 肝, 腎で長く, 血清および他の組織は同様の値を示した。また, 投与回数別の組織および血清の各パラメーターについては, 1, 2回の投与で大差はみられなかった。

4 小 括

PIPC 100mg/kg を4時間毎に腹腔内へ反復投与した結果, 咬筋および下顎骨における移行濃度は, 肺, 肝, 腎よりもピークは低いが, 概ね血清と同様の時間的推移をとり, しかも1, 2回の各投与後の移行性に大差はみられなかった。この傾向は他の組織においても同様であった。ピーク時における各組織内濃度は, 腎が最も高く, 次いで, 肝, 肺, 血清の順で, 口腔組織である咬筋と下顎

Table 3 Ratio of tissue and serum concentration (PIPC, Tissue/Serum)

Time(min.)	5	10	15	20	30	45	60	120
Lung 1	1.21	1.55	1.56	1.48	1.57	0.91	0.59	2.55
Lung 2	1.34	1.13	1.76	1.41	1.75	1.01	0.59	2.26
Liver 1	2.04	2.39	2.56	2.63	3.15	2.61	3.96	7.46
Liver 2	2.03	2.46	3.06	2.73	2.79	3.56	3.63	7.65
Kidney 1	1.87	3.15	2.95	3.59	3.39	3.57	3.75	9.70
Kidney 2	2.54	3.37	2.63	3.91	2.88	4.27	3.71	6.57
Masseter 1	0.73	0.78	1.16	0.81	0.42	0.60	0.55	2.33
Masseter 2	0.50	0.83	0.82	0.65	0.17	0.52	0.39	1.36
Mandible 1	0.53	0.57	0.54	0.84	0.50	0.48	0.33	-
Mandible 2	0.48	0.42	0.49	0.38	0.86	0.62	0.44	-

Table 4 Correlation between serum and tissue concentration (PIPC 100mg/kg)

	$Y=b+ax$	Correlation
Lung 1	$y=1.30+0.67x$	0.92
Lung 2	$y=1.24+0.67x$	0.90
Liver 1	$y=-3.30+0.47x$	0.93
Liver 2	$y=-3.31+0.46x$	0.93
Kidney 1	$y=-1.74+0.33x$	0.98
Kidney 2	$y=-1.27+0.34x$	0.91
Masseter 1	$y=-2.13+1.09x$	0.84
Masseter 2	$y=3.41+1.23x$	0.77
Mandible 1	$y=2.03+1.52x$	0.90
Mandible 2	$y=1.25+1.80x$	0.84

($p<0.01$)

骨が他の組織よりも低い移行性であった。下顎骨は、120分で測定限界以下となり組織の中で最も低い移行性であったが、咬筋と肺は血清と同じく240分が測定限界で、肝と腎では240分まで測定可能で血清よりも常に高い移行濃度が認められた。

対血清比では、肺、肝、腎いずれも各測定点でおおよそ血清を上回ったが、咬筋と下顎骨の口腔組織ではおおよそ血清よりも低く、60分までは0.17~1.16の範囲であった。咬筋および下顎骨の移行濃度と血清との相関係数は、肺、肝、腎に比べると低い結果であったが、良好な相関が認められた。

また、1, 2回の各投与別の薬動学的解析から、 K_a , K_e , $T_{1/2}$ などパラメーターに大きな差はみられず、肺、肝、腎および咬筋、下顎骨ともに組織における吸収と排泄に対する反復投与の影響は特に認められなかった。

2) CZX の体内動態について

1 血清および組織内濃度 (Table 6)

血清内濃度については、投与後15分で $62.1 \pm 4.51 \mu\text{g/ml}$ を示し、その後急激に減少し120分以降は漸減して6時間後には $0.10 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ まで低下した。さらに、その時点で2回目のCZXを腹腔内に投与すると、20分で $54.3 \pm 8.69 \mu\text{g/ml}$ を示し、6時間後にはやはり $0.08 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$ まで低下していた。この時点で3回目の

CZXを投与したが、15分で $57.3 \pm 7.82 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後で $0.06 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$ を示し、1, 2, 3回目の投与後の移行濃度に大きな違いはみられなかった (Fig. 7)。

肺組織内濃度については、1回目の投与後15分で $38.1 \pm 5.04 \mu\text{g/g}$ を示し、その後急激に低下したが、120分以降は漸減して6時間で $0.25 \pm 0.13 \mu\text{g/g}$ まで低下した。さらに、その時点で2回目を投与したところ、20分で $34.6 \pm 6.16 \mu\text{g/g}$ 、6時間で $0.72 \pm 0.34 \mu\text{g/g}$ となった。さらに3回目を投与したところ、15分で $40.4 \pm 5.05 \mu\text{g/g}$ を示し、6時間後で $0.24 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$ の移行濃度が認められた。肺組織における抗菌薬移行性については、1, 2, 3回目の各投与後に大差はみられなかった (Fig. 8)。

肝組織内濃度は、1回目の投与後15分で $51.9 \pm 6.02 \mu\text{g/g}$ を示し、120分以降は徐々に低下して6時間後では $0.18 \pm 0.10 \mu\text{g/g}$ となった。さらに2回目の投与後20分では $49.8 \pm 5.40 \mu\text{g/g}$ を示し、6時間後には $0.26 \pm 0.20 \mu\text{g/g}$ まで低下した。続いて3回目を投与したところ、15分で $45.6 \pm 1.19 \mu\text{g/g}$ 、6時間で $0.35 \pm 0.29 \mu\text{g/g}$ となり、やはり1, 2, 3回目の投与で大きな差はみられなかった (Fig. 9)。

腎臓内濃度については、1回目の投与後15分で $150.0 \pm 25.7 \mu\text{g/g}$ を示し、その後120分までは急激に低下したが、その後漸減して6時間で

Table 5 Pharmacokinetic parameter of PIPC in serum and tissues (100mg/kg)

	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$, g)	T_{max} (分)	$T_{1/2}$ (分)	K_a	K_e	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min./ml}$, g)
1 Serum	36.6	2.3	13.8	0.77	0.05	1285.3
2	29.6	3.9	9.0	0.25	0.077	1222.8
1 Lung	36.2	6.0	12.4	0.29	0.056	1374.1
2	39.0	5.6	10.5	0.28	0.066	1197.5
1 Liver	60.7	4.5	35.0	0.62	0.02	3829.1
2	60.1	6.5	27.2	0.30	0.025	3907.3
1 Kidney	69.0	11.3	31.1	0.17	0.022	4900.8
2	80.0	8.2	23.5	0.22	0.029	4546.5
1 Masseter	21.2	6.2	18.5	0.25	0.037	1048.5
2	17.0	8.2	12.6	0.18	0.055	583.1
1 Mandible	16.0	4.1	13.2	0.39	0.053	579.1
2	14.9	3.4	18.0	0.52	0.038	662.8

Table 6 Serum and tissue concentration of CZX (100mg/kg Mean $\pm$ S.D. μ g/ml, g n=5)

Time (min.)	15	20	30	35	45	60	120	180	240	300	360
1	62.1 $\pm$ 4.51	-	45.9 $\pm$ 6.02	-	34.8 $\pm$ 9.90	29.3 $\pm$ 3.01	5.40 $\pm$ 0.36	0.34 $\pm$ 0.50	-	0.14 $\pm$ 0.06	0.10 $\pm$ 0.03
Serum 2	-	54.3 $\pm$ 8.69		35.7 $\pm$ 1.50	34.6 $\pm$ 8.44	29.5 $\pm$ 5.34	7.43 $\pm$ 2.54	1.80 $\pm$ 0.33	0.33 $\pm$ 0.14	0.10 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.01
3	57.3 $\pm$ 7.82	-	44.1 $\pm$ 15.3	-	39.3 $\pm$ 16.6	26.3 $\pm$ 2.31	2.60 $\pm$ 0.10	0.36 $\pm$ 0.01	0.16 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01
1	38.1 $\pm$ 5.04	-	30.7 $\pm$ 4.51	-	21.7 $\pm$ 4.62	13.5 $\pm$ 1.49	1.50 $\pm$ 0.17	1.17 $\pm$ 0.12	-	0.17 $\pm$ 0.02	0.25 $\pm$ 0.13
Lung 2	-	34.6 $\pm$ 6.16	-	31.1 $\pm$ 3.16	20.6 $\pm$ 3.99	14.4 $\pm$ 4.38	1.25 $\pm$ 0.54	1.08 $\pm$ 0.14	1.71 $\pm$ 0.17	0.98 $\pm$ 0.10	0.72 $\pm$ 0.34
3	40.4 $\pm$ 5.05	-	33.4 $\pm$ 8.62	-	20.9 $\pm$ 3.48	16.1 $\pm$ 2.67	1.00 $\pm$ 0.57	1.92 $\pm$ 1.18	2.41 $\pm$ 0.55	0.45 $\pm$ 0.06	0.24 $\pm$ 0.14
1	51.9 $\pm$ 6.02	-	34.7 $\pm$ 8.44	-	25.2 $\pm$ 4.48	22.1 $\pm$ 4.22	0.56 $\pm$ 0.10	0.18 $\pm$ 0.06	-	0.29 $\pm$ 0.14	0.18 $\pm$ 0.10
Liver 2	-	49.8 $\pm$ 5.40	-	36.8 $\pm$ 9.86	43.9 $\pm$ 2.25	20.4 $\pm$ 4.24	0.76 $\pm$ 0.45	0.35 $\pm$ 0.15	0.29 $\pm$ 0.08	0.19 $\pm$ 0.02	0.26 $\pm$ 0.20
3	45.6 $\pm$ 1.19	-	35.0 $\pm$ 7.55	-	27.8 $\pm$ 0.87	14.9 $\pm$ 1.59	0.76 $\pm$ 0.79	1.73 $\pm$ 0.11	0.70 $\pm$ 0.46	0.16 $\pm$ 0.06	0.35 $\pm$ 0.29
1	150.0 $\pm$ 25.7	-	93.0 $\pm$ 26.8	-	88.5 $\pm$ 11.3	61.6 $\pm$ 16.9	14.5 $\pm$ 2.17	0.72 $\pm$ 0.34	-	1.68 $\pm$ 0.39	0.72 $\pm$ 0.17
Kidney 2	-	140.6 $\pm$ 26.9	-	105.7 $\pm$ 18.5	92.4 $\pm$ 4.18	61.0 $\pm$ 9.30	11.8 $\pm$ 7.72	3.70 $\pm$ 0.89	2.23 $\pm$ 0.21	1.70 $\pm$ 0.56	0.57 $\pm$ 0.40
3	154.9 $\pm$ 17.8	-	127.1 $\pm$ 31.7	-	84.5 $\pm$ 4.30	59.1 $\pm$ 9.39	10.6 $\pm$ 1.95	3.27 $\pm$ 0.86	2.70 $\pm$ 0.52	0.86 $\pm$ 0.12	0.39 $\pm$ 0.14
1	16.5 $\pm$ 1.50	-	20.2 $\pm$ 13.8	-	17.5 $\pm$ 3.92	11.2 $\pm$ 4.42	3.90 $\pm$ 1.67	1.52 $\pm$ 0.85	-	1.03 $\pm$ 0.27	1.27 $\pm$ 0.09
Masseter 2	-	18.3 $\pm$ 6.90		22.5 $\pm$ 6.18	12.6 $\pm$ 3.13	9.38 $\pm$ 4.39	4.71 $\pm$ 1.65	3.28 $\pm$ 2.50	2.10 $\pm$ 0.24	2.47 $\pm$ 0.65	0.33 $\pm$ 0.08
3	16.9 $\pm$ 6.78	-	18.8 $\pm$ 0.98	-	13.7 $\pm$ 4.97	9.18 $\pm$ 2.86	7.10 $\pm$ 2.72	1.41 $\pm$ 0.58	1.04 $\pm$ 0.46	1.67 $\pm$ 1.56	1.42 $\pm$ 0.71
1	14.7 $\pm$ 9.42	-	18.8 $\pm$ 13.7	-	10.9 $\pm$ 7.74	7.10 $\pm$ 2.72	2.82 $\pm$ 0.63	1.69 $\pm$ 0.29	-	0.65 $\pm$ 0.20	1.13 $\pm$ 0.28
Mandible 2	-	15.7 $\pm$ 0.35	-	18.8 $\pm$ 2.53	6.50 $\pm$ 0.35	7.00 $\pm$ 1.95	2.53 $\pm$ 0.50	1.97 $\pm$ 0.40	0.89 $\pm$ 0.92	0.45 $\pm$ 0.24	1.12 $\pm$ 0.04
3	16.3 $\pm$ 1.06	-	19.7 $\pm$ 4.61	-	6.84 $\pm$ 0.31	6.83 $\pm$ 2.83	2.88 $\pm$ 1.38	1.07 $\pm$ 0.57	0.54 $\pm$ 0.29	0.48 $\pm$ 0.38	0.40 $\pm$ 0.17

$0.72 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$ となった。2回目投与後20分では $140.6 \pm 26.9 \mu\text{g/g}$ 、また6時間後には $0.57 \pm 0.40 \mu\text{g/g}$ まで低下した。さらに3回目を投与したところ、15分で $154.9 \pm 17.8 \mu\text{g/g}$ を示し、6時間では $0.39 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$ となった。腎組織内濃度についても、1, 2, 3回の投与後の移行性については大差はみられなかった (Fig. 10)。

咬筋内濃度は、1回目の投与後15分で $16.5 \pm 1.50 \mu\text{g/g}$ 、30分で $20.2 \pm 13.8 \mu\text{g/g}$ を示し、肺、肝、腎に比べてそのピークは遅れる傾向がみられた。その後は他の組織と同様に比較的急激に低下し、120分以後は漸減して6時間で $1.27 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$ となった。さらに2回目を投与したところ、20分で $18.3 \pm 6.90 \mu\text{g/g}$ 、35分で $22.5 \pm 6.18 \mu\text{g/g}$ を示し、6時間後には $0.33 \pm 0.08 \mu\text{g/g}$ と

なった。3回目の投与でも15分で $16.9 \pm 6.78 \mu\text{g/g}$ 、30分で $18.8 \pm 0.98 \mu\text{g/g}$ となり、6時間後には $1.42 \pm 0.71 \mu\text{g/g}$ まで低下していた。1, 2, 3回の各投与後の移行性に大きな違いはみられなかった (Fig. 11)。

下顎骨内濃度は、1回目投与後15分で $14.7 \pm 9.42 \mu\text{g/g}$ 、30分で $18.8 \pm 13.7 \mu\text{g/g}$ を示し、咬筋組織と同様に肺、肝、腎に比べてそのピークは遅れてみられた。以後急激に低下して120分以後は漸減して6時間で $1.13 \pm 0.28 \mu\text{g/g}$ まで低下した。2回目投与後20分で $15.7 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$ 、35分では $18.8 \pm 2.53 \mu\text{g/g}$ 、6時間後で $1.12 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$ となった。3回目の投与後15分で $16.3 \pm 1.06 \mu\text{g/g}$ 、30分では $19.7 \pm 4.61 \mu\text{g/g}$ 、6時間後で $0.40 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$ を示し、咬筋組織とほぼ同

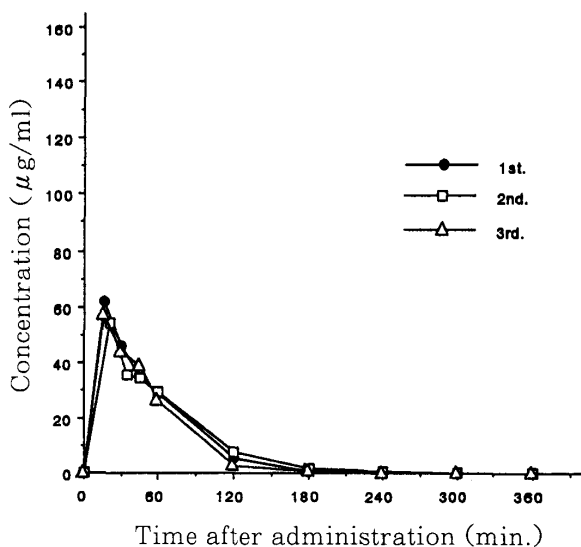


Fig. 7 Concentration of CZX in serum (100mg/kg)

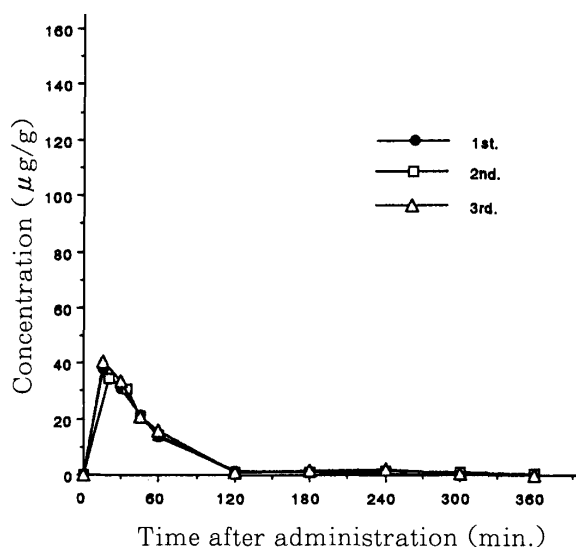


Fig. 8 Concentration of CZX in lung (100mg/kg)

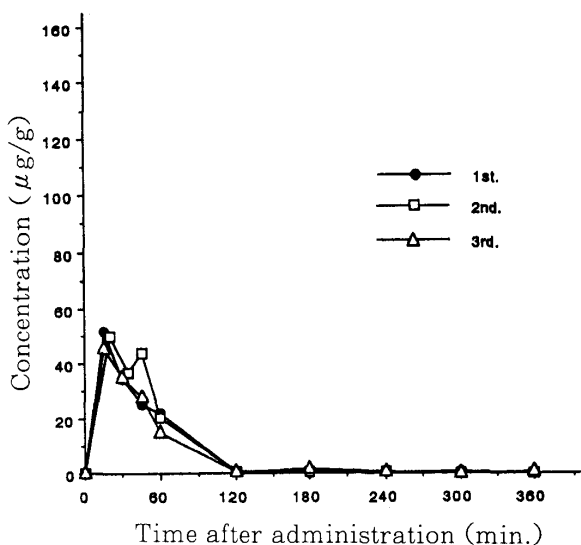


Fig. 9 Concentration of CZX in liver (100mg/kg)

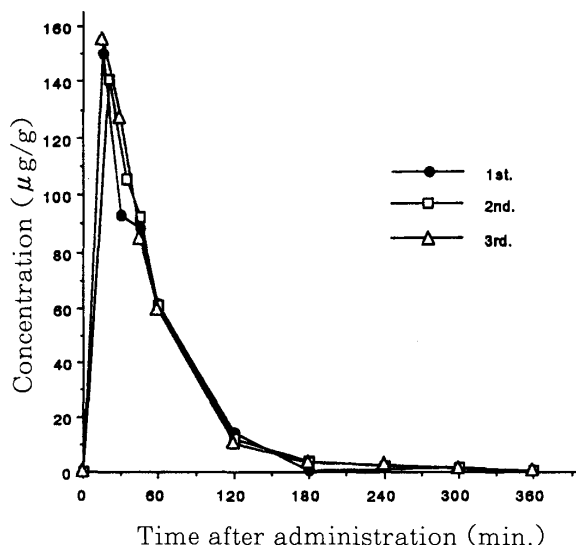


Fig. 10 Concentration of CZX in kidney (100mg/kg)

程度の移行性であった。また、1, 2, 3回の各投与回数別の移行濃度に大きな差は認められなかった (Fig. 12)。

2 各組織内濃度の対血清比および血清との相関関係

1, 2, 3回投与後の組織内濃度の対血清比を Table 7 に示した。肺では、投与後およそ 120 分までは血清よりも低く、対血清比は 0.17~0.87 程度であったが、240 分以降では 1.21~15.1 に上昇した。肝の対血清比は、投与後 120 分までは低く 0.10~1.27 程度であったが、240 分以降高くなり 0.88~5.83 となった。腎では、投与後 180 分までは 1.59~9.08 であったが、それ以降は上昇して 6.50~17.0 となった。咬筋も投与後 120 分までは低く 0.27~2.73 であったが、それ以降高く 1.82~27.8 となり、肺、肝、腎の対血清比と

差はみられなかった。また、下顎骨も投与後 120 分までは低く 0.17~1.11 であったが、180 分以降上昇して 1.09~14.0 となり、やはり他の臓器との差はみられなくなった。

組織内濃度と血清濃度との相関については、特に肺、肝、腎における相関係数が 0.94~0.99 と高く、咬筋および下顎骨では 0.77~0.95 と他の臓器に比べるとやや低い結果であったが、血清との高い相関関係 ($p<0.01$) が認められた (Table 8)。

3 薬動学的解析

血清、組織内濃度について薬動学的解析を行い、各投与後のパラメーターについて比較検討した (Table 9)。

その結果、Cmax, AUC では、腎が最も高く、次いで血清、肝、肺、咬筋、下顎骨の順となり、

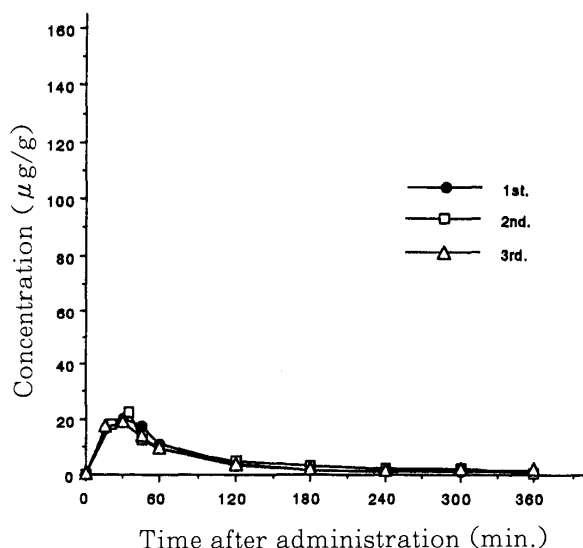


Fig. 11 Concentration of CZX in masseter (100mg/kg)

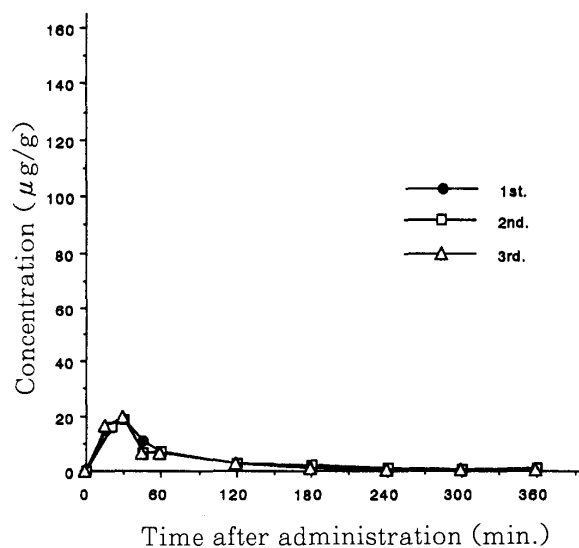


Fig. 12 Concentration of CZX in mandible (100mg/kg)

Table 7 Ratio of tissue and serum concentration (CZX 100mg/kg)

Time (min.)	15	20	30	35	45	60	120	180	240	300	360
Lung	1	0.61	-	0.67	-	0.62	0.46	0.28	3.44	-	1.21
	2	-	0.64	-	0.87	0.60	0.49	0.17	0.60	5.18	9.80
	3	0.71	-	0.76	-	0.53	0.61	0.38	5.33	15.1	7.50
Liver	1	0.84	-	0.76	-	0.72	0.75	0.10	0.53	-	2.07
	2	-	0.92	-	1.03	1.27	0.69	0.10	0.19	0.88	1.90
	3	0.80	-	0.79	-	0.71	0.57	0.29	4.81	4.38	2.67
Kidney	1	2.42	-	2.03	-	2.54	2.10	2.69	2.12	-	12.0
	2	-	2.59	-	2.96	2.67	2.07	1.59	2.06	6.76	17.0
	3	2.70	-	2.88	-	2.15	2.25	4.08	9.08	16.9	14.3
Masseter	1	0.27	-	0.44	-	0.50	0.38	0.72	4.47	-	7.36
	2	-	0.34	-	0.63	0.36	0.32	0.63	1.82	6.36	24.7
	3	0.29	-	0.43	-	0.35	0.35	2.73	3.92	6.50	27.8
Mandible	1	0.24	-	0.41	-	0.31	0.24	0.52	4.97	-	4.64
	2	-	0.29	-	0.53	0.19	0.24	0.34	1.09	2.70	4.50
	3	0.28	-	0.45	-	0.17	0.26	1.11	2.97	3.38	8.00

咬筋と下顎骨の AUC は血清のおよそ 1/3~1/2 で他の組織よりも低い値を示した。Tmax は血清が最も速く、次いで肺、肝、腎がやや血清よりも遅れ、咬筋や下顎骨は他の臓器よりもピークはさらに遅れてみられた。Ka, Ke は各組織間で大きな違いはみられず、T1/2 も各組織で差は認められなかった。また、投与回数別の組織および血清の各パラメーターについては、1, 2, 3 回の投与で大差はみられなかった。

4 小 括

CZX 100mg/kg を 6 時間毎に腹腔内へ反復投与した結果、咬筋および下顎骨における移行濃度は、

肺、肝、腎よりもピークはやや遅れたが、概ね血清と同様の時間的推移をとり、しかも 1, 2, 3 回の各投与後の移行性に大差はみられなかった。この傾向は他の組織においても同様に認められた。ピーク時における各組織内濃度は、腎が血清よりも高く最も良好な移行性を示し、次いで血清、肝、肺の順に高く、咬筋と下顎骨はほぼ同程度で最も低い移行性であった。

各組織内濃度はいずれもピークから急激に低下したが、投与 120 分以降は口腔組織も肺、肝、腎の移行濃度と同程度ないしはそれ以上の濃度が維持されていた。血清濃度もピークから急激に低下し、各組織の対血清比はおよそ 180 分以降で上昇

Table 8 Correlation between serum and tissue concentration (CZX 100mg/kg)

		Y=b+ax	Correlation
Lung	1	$y=0.93+1.59x$	0.98
	2	$y=1.11+1.14x$	0.94
	3	$y=-1.08e-2+1.46x$	0.97
Liver	1	$y=1.38+1.23x$	0.99
	2	$y=1.91+0.95x$	0.94
	3	$y=0.59+1.29x$	0.99
Kidney	1	$y=0.17+0.43x$	0.99
	2	$y=0.69+0.37x$	0.98
	3	$y=0.22+0.38x$	0.98
Masseter	1	$y=-2.32+2.72x$	0.88
	2	$y=-1.38+2.35x$	0.84
	3	$y=-3.43+3.03x$	0.95
Mandible	1	$y=6.30+2.89x$	0.77
	2	$y=3.29+3.71x$	0.84
	3	$y=4.24+2.74x$	0.80

($p<0.01$)

Table 9 Pharmacokinetic parameters of CZX in serum and tissues (100mg/kg)

		Cmax ($\mu\text{g/ml}$, g)	Tmax(分)	T1/2(分)	Ka	Ke	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min./ml}$, g)
Serum	1	64.4	10.5	34.8	0.27	0.020	3986.17
	2	54.5	16.7	35.1	0.14	0.020	3832.78
	3	57.2	13.9	37.1	0.18	0.019	3965.19
Lung	1	38.1	15.8	24.6	0.11	0.028	2209.19
	2	35.2	19.1	19.6	0.07	0.035	2004.25
	3	40.1	15.2	28.7	0.12	0.024	2620.79
Liver	1	53.8	19.8	11.2	0.04	0.062	2965.39
	2	48.7	19.5	15.0	0.06	0.046	2646.95
	3	45.2	16.0	23.5	0.11	0.029	2464.79
Kidney	1	150.2	15.7	29.7	0.13	0.023	9570.22
	2	141.7	16.8	27.9	0.12	0.025	8658.34
	3	155.1	15.8	24.1	0.11	0.029	8725.12
Masseter	1	19.8	26.0	27.8	0.04	0.025	1956.07
	2	17.8	23.9	42.3	0.08	0.016	1609.82
	3	18.6	21.9	29.7	0.06	0.023	1679.65
Mandible	1	16.9	21.3	22.5	0.07	0.031	1065.18
	2	17.4	23.0	14.4	0.04	0.048	1143.81
	3	18.6	21.4	19.8	0.06	0.035	1122.40

がみられた。咬筋および下顎骨の移行濃度と血清との相関係数は、肺、肝、腎に比べると低い結果であったが、良好な相関が認められた。

また、1, 2, 3回の各投与別の薬動学的解析から、 K_a , K_e , $T_{1/2}$ などパラメーターに大きな差はみられず、肺、肝、腎および咬筋、下顎骨ともに組織における吸収と排泄に対する反復投与の影響は特に認められなかった。

IV. 考 察

抗菌化学療法における投与量や投与間隔の設定にあたっては、その抗菌薬か殺菌的か静菌的か、時間依存性か濃度依存性かという抗菌薬自体の特性や疾患の重症度と全身状態も加味して行われるが、細菌に対しては臨床分離株に対する MIC や、Postantibiotic effect (P. A. E), Sub-Minimum inhibitory concentration (Sub-MIC) の有無など抗菌力の面からの検討は必須である³⁰⁾。しかし、具体的には抗菌力を発揮できる移行濃度が実際に局所で十分に得られているのかどうか、投与方法を決定する要因として極めて重要な意味がある。

著者らの教室では、これまでに人や動物の実験モデルを用いて組織内濃度を測定し^{5) 6) 8) ~28)}、各種抗菌薬の特性に応じた適切な投与方法を設定する試みが行われてきた。その結果、組織によって若干の違いはあったが口腔組織では、概ね血清と同様の時間的推移を示したことから、やはり血清内濃度を指標に投与を工夫する必要がある。ただし、いずれも単回投与の移行性に関する研究であり、反復投与での組織における蓄積性の有無について検討した報告はほとんどみあたらない¹⁾。特に、反復投与した際の口腔組織における蓄積性については全く不明である。

そこで、著者らはラットを用いて、口腔組織内濃度に与える反復投与の影響について検索を試みた。今回は、口腔領域でも比較的頻繁に投与されている β -ラクタム系抗菌薬のうち、ペニシリン系から PIPC を、セフェム系から CZX を選択し、ラットの腹腔内に 100mg/kg の用量で 2 ~ 3 回の反復投与を行った。口腔感染症の多くは、菌性感染から波及した顎骨ならびにその周囲組織の感染症であることから、口腔組織として咬筋と下顎骨を採取し、さらに肺、肝、腎への移行濃度も含ませて測定し、口腔組織への移行性と比較検討した。

Eagle^{31) 32)} は、抗菌薬をグラム陽性菌と接触させた後、抗菌薬を除去しても細菌は一定時間再増殖しないことから、抗菌薬の間歇投与を提唱した。しかし、現

在では β -ラクタム系抗菌薬はグラム陰性菌に対してほとんど P. A. E を示さないことが知られており、やはり MIC を越える有効濃度の持続時間が臨床効果を左右する重要な因子であると考えられている³³⁾。 $T_{1/2}$ に等しい間隔あるいは、さらにその $1/2$ の時間毎に投与した場合、各々 7 回、4 回の反復投与によってほぼ定常レベルに達するとされている³⁴⁾ が、本実験の投与間隔の設定については、ラット血清での薬動学的解析結果から、CZX では 6 時間、PIPC は 4 時間毎の反復投与とした。この時間は、ラットにおける血清濃度がおよそ測定限界以下となる時間であり、日常の投与間隔に近い設定で組織における蓄積性の有無について検討した。

臨床における抗菌薬の主な投与経路は、静脈内、筋肉内および経口投与であるが、今回は反復投与が容易であり、かつ吸収された後に血中に移行することから腹腔内投与を選択した。PIPC のラットにおける腹腔内投与の体内動態はほとんど報告されておらず、非経口的でしかも吸収のある形での投与としては筋肉内注射時の報告があるのみである。才川ら¹⁾ は、¹⁴C で標識した PIPC 50mg/kg を筋肉内に投与した研究で、腎が最も高い移行を示し 30 分で 174.59 $\mu\text{g/g}$ 、次いで肝が 15 分で 46.96 $\mu\text{g/g}$ 、血漿は 5 分で 27.81 $\mu\text{g/ml}$ 、肺は 30 分で 13.11 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉は 30 分で 4.95 $\mu\text{g/g}$ であったと報告している。今回の 100mg/kg を腹腔内に投与した結果では、投与量が 2 倍と多かったにもかかわらず、腎以外の血清ならびに組織ではほぼ同程度であったことから考えると、腹腔内投与はピーク時でも筋注のおよそ $1/2 \sim 1/3$ 程度低いものと考えられる。荒谷ら³⁵⁾ も PIPC 20mg/kg を大腿筋肉内に投与した研究を行なっているが、やはり投与量を考慮すると腹腔内投与はかなり低い結果であった。

腹腔内投与時の吸収経路としては、門脈系、リンパ管系、静脈からの吸収があげられる³⁶⁾。門脈系では、腸間膜から吸収された薬剤は門脈を経て肝臓に入るが、PIPC は胆汁排泄率が 54 % と高く³⁵⁾、また肝臓での薬物代謝酵素によってほとんど代謝を受けない³⁷⁾ ため、部分的にはそのままの形で胆汁中に排泄されることが考えられる。しかし、PIPC は腸管から再吸収されにくい¹⁾、体内動態にはほとんど影響はないと思われる。以上のことから、全身へ移行する前にまず肝で排泄がおこるため、肝以外の臓器や血清の移行濃度が低くなったものと考えられた。このことは、胆管を結紮したラット血中濃度が、結紮しなかったラットの約 2 倍であったとする才川らの報告¹⁾ から裏付けられる。

CZX については、村川ら²⁾ は SD 系ラットに 20mg/kg を筋肉内に投与したところ、15 分値が最も高く腎

68.6 $\mu\text{g/g}$, 血清 22.4 $\mu\text{g/ml}$, 肝 12.6 $\mu\text{g/g}$, 肺 7.0 $\mu\text{g/g}$ の順であったと報告している。また, Noda³⁸⁾ の報告では, JCL:SD 系ラットに ^{14}C で標識した CZX の 10mg/kg を静脈内投与し, 15 分値で腎が最も高く 52.53 $\mu\text{g/g}$, 次いで血清が 13.13 $\mu\text{g/g}$, 肝 12.48 $\mu\text{g/g}$, 肺 4.52 $\mu\text{g/g}$ の順であったとしている。今回の腹腔内投与の結果は, 動物種, 投与量および投与経路や組織採取時間に違いはあるが, これらと比較的近似した移行性を示していた。CZX も PIPC と同様に, やはり腸間膜から門脈を経て肝臓に送られたと想像されるが, CZX のラット胆汁排泄率は 3.7 %²⁾ で PIPC に比べると低く, 多くは腎臓で排泄される³⁾³⁹⁾⁴⁰⁾ ことから, 筋注よりは低いものの腹腔内投与では PIPC よりも CZX の方が高い移行性が得られたものと考えられる。

薬剤間の比較では, CZX と PIPC における各パラメーターをみると, 咬筋, 下顎骨, 肺, 肝の C_{max} は PIPC と CZX で差はなかったが, CZX の方が全般に $T_{1/2}$ は長く持続性を有しており, その結果 AUC は肝を除いて CZX の方が 2 ~ 3 倍高値を示していた。腎の C_{max} と AUC については, CZX が PIPC よりも 2 倍程度高値であり, 両者の排泄様式の違いが現れたものと思われる。Ka と Ke でみても, 血清と全ての組織において CZX が PIPC よりも小さく, PIPC に比べてピークはやや遅いが, 排泄にも時間を要することが分かる。

PIPC における反復投与時の体内動態について, 才川¹⁾ は ^{14}C 標識の PIPC 50mg/kg を筋肉内に 3 時間毎に 4 回投与後 15 分および 3 時間後の血漿ならびに組織内濃度を測定してその蓄積性を調べている。また, 連続投与について PIPC の 2000mg/kg/日 10 回腹腔内に投与した後, ^{14}C -PIPC を 50mg/kg 筋肉内に投与しその血中濃度および体内分布を検討しているが, やはり蓄積性はみられなかったと報告している。本検討でも, 血清と組織の実測値ならびに薬動学的解析において, PIPC 2 回の反復投与後の体内動態に大きな違いはみられなかった。CZX の反復投与時の体内動態についてはこれまでほとんど報告されていないが, 我々の行った 3 回投与後の結果でも, PIPC と同様に明らかな蓄積性は認められなかった。

一方, β -ラクタム系抗菌薬は低い脂溶性のため, その組織移行性は蛋白結合率によって左右されと考えられている⁴¹⁾⁴²⁾。検討した PIPC と CZX の蛋白結合率はそれぞれ 24.8 %⁴³⁾, 32 %²⁾ と CZX の方がやや高いが, 口腔組織内濃度をピーク時の対血清比でみると PIPC の方が CZX よりも高く, 諸家の報告^{43)~47)} のように蛋白結合率の低い抗菌薬ほど血清に比べて良

好な移行性を示している。これは, 各種抗菌薬の口腔組織移行性を検討する場合に参考にしなければならない重要な点であるが, 今回 PIPC と CZX の組織内濃度と血清には高い相関が認められたことから, 血清内濃度から口腔組織内濃度を類推できるものと思われる。

口腔外科領域では慢性下顎骨髄炎が代表的な難治性感染症である。島田⁵⁾⁶⁾, 中尾⁴⁸⁾, 伝⁴⁹⁾ らは, 骨髄炎モデルとヒトの骨髄炎での抗菌薬移行性について検索しているが, 中尾⁴⁸⁾ によると, β -ラクタム系抗菌薬の顎骨への移行濃度は, およそ血清内濃度の 10 ~ 20 % であると述べている。一般に, 下顎骨は他の組織に比較して移行性が悪いことを配慮する必要がある⁵⁾⁶⁾ が, 伝⁴⁹⁾ は家兎の下顎骨に作製した骨髄炎モデルに PIPC を投与し, 患側骨髄内濃度は健側の約 2 倍の移行性を示した報告している。

CZX の顎骨への移行について, 橋本らは ddy 系マウスに CZX 20mg/kg を腹腔内に投与した際に, 血清は投与後 30 分で 9.93 $\mu\text{g/ml}$, 顎骨は 30 分で 7.16 $\mu\text{g/g}$, 肝では 30 分で 36.18 $\mu\text{g/g}$ であった⁵⁰⁾ と報告している。今回の CZX 100mg/kg を投与した 30 分後の結果では, 血清が 45.9 $\mu\text{g/ml}$, 下顎骨が 18.8 $\mu\text{g/g}$, また肝が 34.7 $\mu\text{g/g}$ であった。ラットの方がマウスより血清内濃度の C_{max} が高く, Ke は遅いとされていること²⁾ や, 投与量が 5 倍であったことなどを考慮すると, 本実験での顎骨内濃度はかなり低い結果であったといえる。この理由について明らかではないが, 動物種の違いについても今後検討が必要であろう。また, 下顎骨炎症巣への移行性について, 高松⁵¹⁾ は, 家兎に CZX 座剤を用いて検索し, 感染した下顎骨では健側よりも高い移行濃度が得られたと報告している。

軟組織での炎症モデルについては, 永田⁵²⁾ はラットに頬部膿瘍を作製し, Cefoperazone (CPZ) を投与したところ膿汁や滲出液中には, 血清に比べて濃度が長時間持続することを報告している。また, 吉位⁵³⁾ は, ラットの頬部にカラゲニン膿瘍を作製して抗菌薬移行性を検討し, 概ね炎症組織は血清内濃度に規定されることから, 血清内濃度を指標に投与スケジュールを立てることの重要性を強調しているが, 急性期では血清よりもさらに長時間停滞性がみられたことから, 投与回数よりも投与量設定についての配慮が必要であることも指摘している。このように, 炎症組織では健常組織とは異なる吸収と排泄機構があるようで, 炎症組織での反復投与の蓄積性についても検索する必要がある。

以上の結果から蓄積性について検討すると, 2 ~ 3 回の反復投与によって口腔組織ならびに肺, 肝, 腎における組織内濃度は, 多少のばらつきがみられたものの, 各投与回数別の移行濃度に大差はなく, また薬動

力学的解析についても各投与毎の吸収と排泄に大きな違いは認められなかった。従って、今回の2ないし3回という投与回数と実際の臨床で用いられている投与量では組織における蓄積性についてあまり考慮する必要がないものと判断された。また、口腔組織内濃度は血清内濃度に比べてピークは明らかに低い、概ね血清と同様の時間的推移をとることが確認されたことから、やはり血清内濃度を指標に投与間隔を設定する必要がある。先に述べた如く、患者の重症度や全身の免疫状態によっては大量で頻回の長期投与もあり得ることから、 β -ラクタム系抗菌薬のようにできるだけ高い有効濃度を維持したい場合には、投与量についての配慮がさらに重要になってくると思われる。

今回は、血清内濃度が消失する時期に反復投与を行ったが、今後は投与間隔の短縮や投与量増加による影響も検索する必要がある。絶えず新しい抗菌薬が開発されていく中で、これらの基礎的な研究が進められることによって、より安全で効果的な抗菌化学療法への道が開かれると考える。

V. 結 語

Wistar系ラットにCZX, PIPC (100mg/kg)を腹腔内に反復投与し、口腔組織ならびに血清、肺、肝、腎など他の主要臓器への移行性を検討し、以下の結果を得た。

- 1) PIPCを4時間毎に2回反復投与したところ、移行濃度は腎>肝>肺>血清>咬筋>下顎骨の順であった。
- 2) CZXは6時間毎の3回反復投与で、腎>血清>肝>肺>咬筋>下顎骨の順に高かった。
- 3) 投与回数毎の組織内濃度はPIPC, CZXともにそれぞれ同程度で、薬動学的解析でも毎回の K_a , K_e , $T_{1/2}$ に差はなく、今回の投与間隔では各組織における蓄積性はみられなかった。
- 4) 咬筋と下顎骨における C_{max} はPIPCとCZXで差はなかったが、CZXでは $T_{1/2}$ がPIPCの約1.5倍長く持続性がみられた。
- 5) 組織内濃度と血清濃度との相関は、咬筋と下顎骨では他臓器に比べるとやや劣るものの、いずれも血清と高い相関関係が認められた。
- 6) 以上より、概ね口腔組織内濃度は血清と同様の時間的推移をとることから、やはり血清内濃度を指標に抗菌薬の投与間隔を設定する必要があると確認された。また、今回の投与間隔では排泄臓器も含めて組織における抗菌薬の蓄積性がみられなかったことから、特に移行性の低い口腔組織を対象とする本領域では、

投与量に対する配慮が重要であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った神戸大学医学部口腔外科学講座島田桂吉教授に深甚なる謝意を表すると共に、直接のご指導を頂いた中尾薫博士に心から感謝申し上げます。また、実験の遂行にあたり、ご協力頂きました感染症グループの諸先生方にもあわせて感謝致します。

本論文の一部は、第4回歯科薬物療法研究会総会(1985年6月、神奈川)、第6回日本歯科薬物療法学会総会(1987年6月、東京)、第15回国際化学療法学会(1987年7月、Istanbul)および第39回日本化学療法学会西日本支部総会(1991年12月、大分)において発表した。

VI. 参考文献

- 1) 才川勇, 高井明, 中島良文, 保田隆, 清水悦朗, 酒井広志, 池上輝久, 高木多美子: ^{14}C 標識 6-[D(-)- α -(4-Ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazine-carboxamido)- α -phenylacetamido] penicillanic acid (^{14}C -T-1220) のラットおよびマウスにおける吸収, 排泄および分布 The Jap. J. Antibiotics 30 (8): 571~581, 1977
- 2) 村川武雄, 坂本博, 深田志計実, 中本昭治, 広瀬俊治, 伊藤位一, 西田実: Ceftizoxime (CZX) の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 28 (S-5): 111~117, 1980
- 3) 斎藤篤: 第三世代のセフェム系抗生剤の吸収, 排泄について。臨床と細菌 8(4): 66~69, 1981
- 4) 赤坂庸子, 大橋一史, 嶋田ゆりえ, 古藤茂昭: 口腔外科領域におけるCeftizoxime (CZX) の血清および組織内移行に関する検討: 「新薬と臨床」 35 (12): 109~124, 1986
- 5) 島田桂吉, 中尾薫, 矢富正, 永田研一, 森鼻健史, 児玉睦雄, 三木逸郎: 新合成ペニシリン (T-1220) の血中濃度と口腔諸組織内濃度分布に関する基礎および臨床的研究: Chemotherapy 25 (6): 1578~1586, 1977
- 6) 島田桂吉, 中尾薫, 永田研一, 森鼻健史, 児玉睦雄, 三木逸郎: 新合成ペニシリン (ピペラシリン) の下顎骨骨髓移行に関する基礎および臨床的研究。Chemotherapy 27 (6): 283~287, 1979
- 7) 橋本賢二, 中野健介, 中村一彦, 吉増秀實, 塩田重利, 三澤常美: Ceftizoxime の顎骨組織移行

- に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32 (11): 819~823, 1984
- 8) 三木逸郎, 津島哲也, 李克平, 児玉睦雄, 森鼻健史, 永田研一, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における Talampicillin の基礎的, 臨床的研究。歯界展望 53: 698~704, 1979.
 - 9) 中尾薫, 津島哲也, 三木逸郎, 児玉睦雄, 森鼻健史, 永田研一, 島田桂吉: Cefazolin の口腔組織, 特に下顎骨髄移行に関する基礎および臨床的研究。日口科誌, 28: 387~393, 1979.
 - 10) 津島哲也, 村岡真理子, 植田和雅, 森鼻健史, 永田研一, 中尾薫, 島田桂吉: Talampicillin 少量投与による口腔感染症の臨床効果と血中および口腔組織内濃度の検討。診療と新薬, 17: 241~245, 1980
 - 11) 中尾薫, 村岡真理子, 植田和雅, 津島哲也, 児玉睦雄, 森鼻健史, 永田研一, 島田桂吉: 口腔外科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的臨床的研究。Chemotherapy, 28 (S-6): 935~946, 1980.
 - 12) 森鼻健史, 村岡真理子, 植田和雅, 津島哲也, 児玉睦雄, 永田研一, 中尾薫, 島田桂吉: 持続型 Cephalexin (L-Keflex) の基礎的臨床的検討。Jap. J. Antibiotics, 33: 514~521, 1980.
 - 13) 植田和雅, 伝春光, 山本剛義, 南良尚, 村岡真理子, 津島哲也, 森鼻健史, 永田研一, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔感染症に対する Cefatrizine の基礎および臨床的検討。Jap. J. Antibiotics, 34: 1092~1097, 1981.
 - 14) 村岡真理子, 南良尚, 伝春光, 山本剛義, 植田和雅, 津島哲也, 森鼻健史, 永田研一, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔悪性腫瘍二次感染症例に対する Ticarcillin の基礎的臨床的検討。日本歯科評論, 463: 219~226, 1981.
 - 15) 津島哲也, 伝春光, 南良尚, 山本剛義, 植田和雅, 津島哲也, 森鼻健史, 永田研一, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における Ceftizoxime の基礎的, 臨床的検討。Jap. J. Antibiotics, 35: 399~408, 1982.
 - 16) 南良尚, 田口雅史, 難波良司, 伝春光, 山本剛義, 植田和雅, 津島哲也, 森鼻健史, 永田研一, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における Cefmetazole の基礎および臨床的検討。Jap. J. Antibiotics, 35: 1308~1321, 1982.
 - 17) 山本剛義, 難波良司, 田口雅史, 伝春光, 南良尚, 植田和雅, 津島哲也, 森鼻健史, 永田研一, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔感染症に対する Cefotiam の基礎的臨床的検討。Jap. J. Antibiotics, 35: 2219~2233, 1982.
 - 18) 伝春光, 難波良司, 田口雅史, 山本剛義, 南良尚, 植田和雅, 津島哲也, 森鼻健史, 永田研一, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔感染症に対する BRL-25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy, 30 (S-2): 650~661, 1982.
 - 19) 森鼻健史, 田口雅史, 難波良司, 南良尚, 伝春光, 山本剛義, 植田和雅, 津島哲也, 永田研一, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における T-1982 の基礎的臨床的研究。Chemotherapy, 30 (S-3): 969~980, 1982.
 - 20) 難波良司, 田口雅史, 伝春光, 南良尚, 山本剛義, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における Cefaclor の基礎的, 臨床的検討。歯薬療法, 2: 79~93, 1983.
 - 21) 南良尚, 奥舎保, 田口雅史, 難波良司, 山本剛義, 伝春光, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における LMOX (Latamoxef sodium) の基礎および臨床的検討。歯薬療法, 3: 142~155, 1984.
 - 22) 田口雅史, 難波良司, 南良尚, 伝春光, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における TMS-19-Q GC 錠の基礎的臨床的検討。Chemotherapy, 32 (S-6): 620~627, 1984.
 - 23) 田口雅史, 奥舎保, 難波良司, 伝春光, 南良尚, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における Cefroxadine の基礎的, 臨床的研究。歯薬療法, 4: 50~60, 1985.
 - 24) 有藤公夫, 吉位尚, 奥舎保, 田口雅史, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における T-3262 の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy, 36: 1525~1538, 1988.
 - 25) 吉位尚, 元地茂樹, 中筋加名子, 小林総一郎, 佐野栄作, 有藤公夫, 中尾薫, 島田桂吉: 顎口腔外科領域における TE-031 の基礎的検討。Chemotherapy, 37: 1080~1085, 1989.
 - 26) 小林総一郎, 大塚芳基, 平野富希, 中筋加名子, 元地茂樹, 市位政昭, 佐野栄作, 吉位尚, 中尾薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における Cefuroxime axetil の基礎的臨床的検討。Chemotherapy, 38: 1193~1205, 1991.
 - 27) 佐野栄作, 大塚芳基, 中筋加名子, 平野富希, 元地茂樹, 市位政昭, 小林総一郎, 吉位尚, 中尾薫, 島田桂吉: オフロキサシンの骨組織移行性の検討。Chemotherapy, 39: 976~981, 1991.
 - 28) 元地茂樹, 竹野々巖, 大塚芳基, 中筋加名子, 平

- 野富希, 市位政昭, 小林総一郎, 佐野栄作, 吉位尚, 中尾薫, 島田桂吉: Cefixime (CFIX) の口腔外科領域における基礎的検討。歯薬療法, 11: 1~8, 1992.
- 29) 成川誠義: 抗生物質の口腔組織内濃度に関する実験的研究。歯学, 21: 795~818, 1953.
- 30) 戸塚恭一: 感染症の治療計画と投与計画: 最新医学, 47 (2): 19~26, 1992.
- 31) Eagle H., Fleischman R., Levy M.: "CONTINUOUS" VS. "DISCONTINUOUS" THERAPY WITH PENICILLIN The Effect of the Interval between Injection on Therapeutic efficacy: The New England Journal of Medicine 248 (12): 481~488, 1953.
- 32) Eagle H. Fleischman R., Musselman A.: The Bactericidal Action of Penicillin in vivo: The Participation of the Host, and the slow recovery of the Surviving Organisms: Ann. Inter. Med. 33, : 544~570, 1950.
- 33) 戸塚恭一, 菊地賢, 長谷川裕美, 清水喜八郎: 抗菌薬の投与計画。化学療法の領域: 6 (2): 66~72, 1990.
- 34) 加藤隆一: 臨床薬物動態学 南江堂, 東京: p89, 1992
- 35) 荒谷春恵, 山中康光, 河野静子, 建石秀樹: 新合成 Penicillin T-1220 に関する薬理学的研究 第2報: 生体内動態 Chemotherapy 25 (5): 783~788, 1977.
- 36) 伊藤宏: 薬理学 改正第4版 榮光堂, 東京: p18, 1975.
- 37) 才川勇, 高井明, 中島良文, 吉田長作, 保田隆, 清水悦郎, 酒井広志, 滝秀雄, 田井賢, 高下寛: β -lactam 系抗生物質の薬学的研究 (第6報): 薬学雑誌, 97 (10): 1071~1081, 1977.
- 38) Noda K., Suzuki A., Ohta H., Furukawa T., and Noguchi H.: Metabolic Fate of [14 C]-Cefizoxime, a Parenteral Cephalosporin Antibiotics, in Rats and Dogs: Arzneim.-Forsch. /Drug Res. 30 (II), 10:1665~1669, 1980.
- 39) Terasaka M., Tsuchiya T., Watanabe Y. and Noguchi H.: Renal Excretion and Distribution of Cefizoxime in Rats: J. Pharmacol. Exp. Ther. 217(1): 209~214, 1981.
- 40) 国井乙彦, 深谷一太, 友利玄一: Cefizoxime (CZX) に関する研究。Chemotherapy 28 (S-5): 232~237, 1980.
- 41) Barza, M.: Principles of tissue penetrations of antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 8 (S-C): 7~28, 1981.
- 42) Wise, R.: Protein binding of β -lactams: the effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration II. J. Antimicrob. Chemother. 12: 105~118, 1983.
- 43) 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.
- 44) 熊野克彦, 林敏雄, 北山理恵子, 堀井妙子, 渡辺泰雄, 保田隆, 才川勇, 上田泰: Cephem 系抗生剤の家兎胸水中移行について。Chemotherapy, 35: 99~106, 1987.
- 45) 清水喜八郎, 熊田徹平, 戸塚恭一, 片平潤一, 深田智子, 長谷川裕美, 菊地賢, 春木宏介, 熊野克彦, 林敏雄, 渡辺泰雄: 炎症巣への β -lactam の移行。Chemotherapy, 36: 632~639, 1988.
- 46) 荻野仁, 松永享, 有賀秀治, 熊野克彦, 渡辺泰雄: 実験的副鼻腔炎におけるセフェム系抗生剤の組織移行について。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌, 6: 153~157, 1988.
- 47) 渡辺泰雄, 西田亨子, 山本恵美子, 林敏雄, 保田隆, 才川勇: 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.
- 48) 中尾薫: 慢性下顎骨骨髓炎の基礎的臨床的研究。神大医紀, 44: 335~360, 1983.
- 49) 伝春光: 慢性下顎骨骨髓炎モデルにおける実験的研究。神大医紀, 47: 141~167, 1986.
- 50) 橋本賢二, 中野健介, 中村一彦, 吉増秀實, 塩田重利, 三澤常美: Cefizoxime の顎骨組織移行に関する基礎的・臨床的研究 Chemotherapy 32 (11): 819~823, 1984.
- 51) 高松和広, 佐藤田鶴子: 実験的下顎骨感染モデルにおける抗菌性座剤 (Ampicillin および Cefizoxime) の病巣中および骨組織への移行に関する研究。歯学, 78: 21~47, 1990.
- 52) 永田研一: 頬部膿瘍モデル作製ならびに抗菌物質 Cefoperazone 膿汁移行と, その効果に関する研究。歯薬療法 7: 55~66, 1988
- 53) 吉位尚: 炎症巣における抗菌薬移行性に関する基礎的研究。神大医紀, 53: 47~70, 1992

An Experimental Study on Penetration of Antibiotics in Oral Tissues
-Pharmacokinetic Analysis of Tissue Levels of
 β -lactam Antibiotics on Repeated Administration-

Masafumi Taguchi, Takashi Yoshii

Department of Maxillofacial Surgery, Kobe University School of Medicine
(Chief : Keikichi Shimada)

ABSTRACT

PIPC and CZX were administered intraperitoneally to Wistar rats repeatedly at a dose of 100 mg/kg, and the penetration to the oral tissues, serum and other staple organs were examined. The results were as follows:

- 1) The order of peak tissue level of PIPC after administration twice every 4 hours, was kidney, liver, lung, serum, masseter and mandible.
- 2) The tissue level of CZX after administration three times every 6 hours in order of peak was kidney, serum, liver, lung, masseter and mandible.
- 3) The tissue levels at each administration were almost equal, and on pharmacokinetics, K_a , K_e and $T_{1/2}$ at each administration were also almost equal. At the above mentioned dosages and intervals, the pooling of both antibiotics in each tissue was not found.
- 4) In masseter and mandible, C_{max} of PIPC and CZX were almost the same, however, $T_{1/2}$ of CZX was approximately 1.5 times longer than that of PIPC.
- 5) The concentrations of tissues were significantly correlated with that of the serum, though the correlation coefficients of masseter and mandible were lower than those of the other tissues.
- 6) From the above results, the necessity of determining the administration intervals of antibiotics by the serum levels became obvious. It is also important to make sure that the proper dosages of antibiotics for especially lower penetration tissues such as oral tissues should be made because of impossibility of pooling in tissues (including excretory organs) during the intervals of use.