

Doxycycline の硬組織への沈着に関する基礎的研究

伊藤秀夫・小幡幸男 名倉英明 加茂常一

東京医科歯科大学歯学部第二口腔外科学教室

(主任：伊藤秀夫教授)

Tetracycline 系抗生物質は2価の金属イオンとキレート結合するといわれ、その投与によつて、成長しつつある骨や歯などの硬組織に沈着する¹⁾²⁾³⁾。

われわれは Pfizer 研究所で Methacycline から開発された α -6-Deoxy-5-oxytetracycline (DOTC) について、硬組織への影響を組織学的に観察し、また合成 Hydroxyapatite を用いて吸着率を検討した。

実験方法

〔I〕組織学的研究

1) 体重約 50 g の雄ラットに、Tetracycline, Oxytetracycline, Methacycline および Doxycycline を 20 mg/kg の割合で 6 日間毎日 1 回腹腔内に注射し、屠殺後下顎骨を取り出し、10%中性ホルマリンに固定、エポキシ樹脂に包埋し、厚さ 100 μ の研磨標本を作製して蛍光顕微鏡で観察した。

2) 本薬剤の胎児硬組織への影響を検討するため、妊娠 16 日のラット母体に DOTC 20 mg/kg を腹腔内に 1 回注射し、2 日後に、胎児の下顎について 1) と同様の方法で観察した。

3) 授乳による乳児硬組織への影響を観察するため、20 mg/kg を母体に投与し、2~6 日後の乳児の下顎骨を同様の方法で検討した。

写真1 ラット下顎骨 (M) および切歯エナメル質 (E) に蛍光がみられ、象牙質 (D) 内に縞模様が見られる。×40



〔II〕合成 Hydroxyapatite への吸着実験

5 mcg/ml になるように Tetracycline 系薬剤を蒸留水に溶解させ、その 5 ml の吸収スペクトルを日立製自記紫外線吸収分析装置によつて測定し、その後同一記録紙上に Hydroxyapatite 50 mg を Myer に分取し、薬剤 5 ml を入れ Magnetic stirrer で 1 時間攪拌した。これを遠心分離用試験管に移し 2,000 r.p.m. で 5 分間遠心分離を行ない、その上澄の吸収スペクトルを測定した。なお、Hydroxyapatite はあらかじめ 325~400 mesh に統一し、80°C、3 時間、3 mmHg で真空乾燥を行なった。

実験結果

〔I〕組織学的観察

DOTC 群も他の TC 系抗生物質群と同様に、歯牙ならびに硬組織に蛍光が認められた。象牙質では投与間隔を示す縞模様を呈していたが、DOTC 投与群ではその蛍光の巾がやや広いようであった。エナメル質では象牙質よりもその蛍光はやや弱い、投与期間に形成されたエナメル質全体に均一に認められた (写真1)。

妊娠ラットに DOTC を投与した群でも胎児の歯および骨組織に蛍光がみられ、また授乳期の母ラットに投与した群でも、その乳児の歯および骨組織にも同様の所見が観察された。

〔II〕Hydroxyapatite との吸着

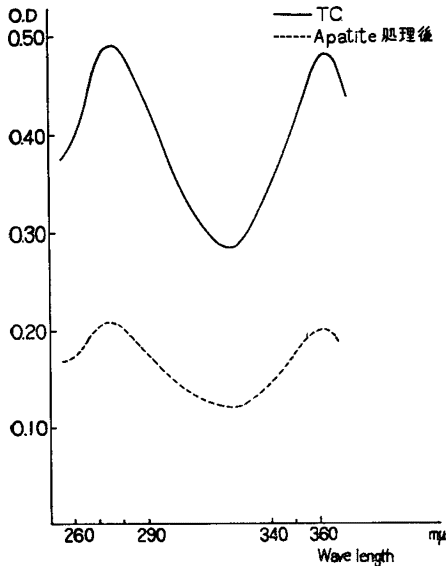
実験結果は図1のよう、実線は TC の吸収スペクトルで 277 $m\mu$ および 360 $m\mu$ に吸収極大を示し、点線は Hydroxyapatite 処理後の吸収スペクトルであるが、前者に比較し全体的に吸光度が減少している。

図2の実線は DOTC の吸収スペクトルで 277 $m\mu$ および 350 $m\mu$ に吸収極大があり、点線は Hydroxyapatite 処理後のスペクトルである。

以上の吸光度の減少から、Hydroxyapatite 粉末に吸着された TC ならびに DOTC の量を算出した。吸着率の算出には次式を用いた⁴⁾。

$$\Delta\% = \left(\frac{E_{\max} w - E_{\max} k}{E w} \right) \times 100$$

図1 TC の紫外吸収スペクトル



$E_{max w}$ 試薬の吸光度

$E_{max k}$ 金属キレート存在下の吸光度

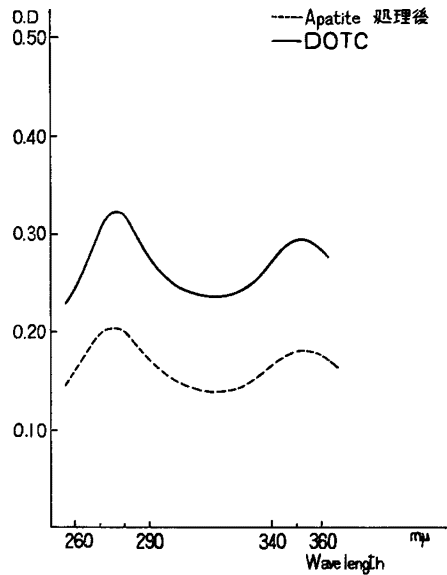
この計算式を用いて、Tetracycline 系の薬剤の吸着率を求めると、TC 55%, OTC 58%, MTC 62% および DOTC 37% で、DOTC がもつとも低い値を示した。

総 括

Pfizer 社から提供を受けた DOTC を用いて、歯および骨組織への沈着に関する実験をおこなった結果、DOTC についても他の TC 系とほぼ同様の所見が観察された。しかし、象牙質では、その投与間隔を示す縞模様の中がやや広いようであり、これは血中濃度の持続時間と関係があるらしい。また、母体に投与した DOTC も他の TC 系薬剤と同様に胎盤ならびに乳汁を介して胎児や乳児の硬組織に沈着する所見が観察された。

Tetracycline 系抗生物質の硬組織への沈着機構に関しては、いろいろと論議されているが、BUYSKE や STEENDIJK らはそのキレート作用によつて、骨や歯の Apatite の結晶表面に結合し、その成長によつて沈着す

図2 DOTC の紫外吸収スペクトル



ると報告している¹⁾²⁾³⁾。

著者らは合成 Hydroxyapatite を用いてその吸着実験を行なったが、*in vitro* では DOTC の吸着率は約 37% でもつとも低い値を示し、そのキレート作用は他剤に比較して弱いようである。この点から考えると、骨や歯への沈着は他の TC 剤よりも多少、少ないのではないかと思われる。

文 献

- 1) BUYSKE, D. A., *et al.*. Concentration and persistence of tetracycline and chlortetracycline in bone. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 130: 150, 1960
- 2) STEENDIJK, R.: Study on the mechanism of fixation of the tetracyclines to bone. in *Bone and Tooth*, ed. I. London, Pergaman, 49, 1964
- 3) MYERS, H. M.. Adsorption studies with hydroxyapatite and alizarin. *J. Oral. Therap. & Pharmacol.* 1: 165, 1964
- 4) 加茂常一: う蝕予防としての錯化合物に関する研究。医用器材研究所報告 1: 21, 1967

BASIC STUDIES ON DEPOSITION OF DOXYCYCLINE IN HARD TISSUE

HIDEO ITO, YUKIO OBATA, HIDEAKI NAGURA & TSUNEKAZU KAMO

Second Department of Oral Surgery,
Tokyo Medical and Dental University,
Dental School
(Chief: Prof. HIDEO ITO)

The tetracyclines are said to combine with the bivalent metal ions and deposit on the growing hard tissues such as the bone and tooth. The authors observed the influence of the antibiotic α -6-deoxy-oxytetracycline, newly developed by Pfizer, on the hard tissue histologically by fluorescence microscope and also conducted absorption tests using synthetic hydroxyapatite, obtaining the following results:

1) When 20 mg/kg of a tetracycline antibiotic were injected into the Wister strain rat intraperitoneally once a day for 60 days, fluorescence was observed in the tooth and bone in the doxycycline group of animals as in the tetracycline group. A stripe pattern in the dentine showing the interval between administrations was observed, but in the doxycycline group the width of the fluorescence seemed to be somewhat wider.

2) Also in the group of pregnant rats and mother rats in the lactation period administered with doxycycline, fluorescence was observed in the tooth and bone of the embryo and the infant. Thus, it seems that doxycycline seems to have an influence on the hard tissue of the embryo and infant.

3) The result of measuring the absorption rate *in vitro* of synthetic hydroxyapatite and tetracycline antibiotic using Hitachi's ultraviolet ray absorption apparatus showed 55 % for tetracycline, 58 % for oxytetracycline, 62 % for methacycline and 37 % for doxycycline, doxycycline showing the lowest rate. Although the *in vitro* results can not be always applied *in vivo*, it may be said, that the deposition of doxycycline on the tooth and bone would be small compared to the other tetracyclines.