

Amoxycillin の口腔組織内移行にかんする研究

佐々木次郎・近内寿勝・椎木一雄
 武安一嘉・宮地 繁・小船秀文
 東京歯科大学口腔外科学教室第一講座
 (主任：大森清弘教授)

I 結 言

Amoxycillin は, Ampicillin (以下, ABPC と略記) のベンゼン核のバラ位に水酸基を導入したもので, 白色の粉末で酸に安定な経口用ペニシリンであり, Amoxycillin の抗菌スペクトラム, 抗菌力は ABPC とほぼ同じであるが吸収性にすぐれている。

本剤の基礎的研究ならびに臨床治療成績についての検討が本邦においても試みられているが¹⁾, 私たちは, 本剤の口腔領域の組織, すなわち歯肉, 舌, 歯髄, 顎下リンパ節, 顎下腺および耳下腺への移行濃度を動物を用いて測定し, 同時に血清中濃度も測定して比較検討したので報告する。

II 実験方法

実験に使用した動物は, 田村実験医学研究所の Wistar 系ラットを 1963 年以来私たちが封鎖的に飼育, 自家繁殖させた体重 160~180 g のもので, Amoxycillin 投与後 0.5 時間, 1 時間, 2 時間, 3 時間, 5 時間および 8 時間に瀉血死させて実験に供した。同時に ABPC について同様の実験を行ない比較検討した。

ラットはおのおのの時間ごとに 3 匹を実験に供し, 各薬剤についてそれぞれ 18 匹を使用した。各薬剤の投与量はいずれも 500 mg/kg で, 胃カテーテルを用いて経口投与した。

測定は Bioassay により, 鳥居・川上の Superposition assay method で, 検定菌として, *Streptococcus*

hemolyticus COOK 株, 培地には, Difco の Heart infusion agar に馬脱線維素血液 10% を加えた pH 7.2 のものを用いた。各組織は, 摘出計量してエマルジョンとし, 1/15 M PBS pH 7.2 にて希釈後, 遠沈上清を培地上に重層, 予備拡散し, その後 37°C 18 時間培養後に結果を測定した。

III 実験成績

Amoxycillin および ABPC の口腔組織内ならびに血清中濃度測定の結果は, Table 1, 2 ならびに Fig. 1, 2 に示すとおりである。

Amoxycillin の peak 時の濃度は歯髄>歯肉>血清>舌>顎下リンパ節>顎下腺>耳下腺の順で, 血清およびすべての組織が 2 時間で peak を示し, 8 時間まで測定可能であった。

ABPC の peak 時の濃度は歯髄=舌>血清>歯肉=顎下腺=耳下腺>顎下リンパ節の順で, 血清およびすべての組織が 0.5 時間で peak を示し, 顎下腺, 耳下腺は 5 時間で, 歯髄, 舌, 歯肉および顎下リンパ節は 8 時間で測定不能になり, 血清中濃度は 8 時間まで測定可能であった。

IV 考 察

内服用の, 広範囲スペクトラムを有する合成 penicillin の Amoxycillin と ABPC の血清中濃度および口腔組織内濃度にかんして比較すると, 次のような傾向がみられた。

Table 1 Amoxycillin 500 mg/kg p. o.
 Superposition assay method (mcg/ml)

	$\frac{1}{2}$ hr.	1 hr.	2 hr.	3 hr.	5 hr.	8 hr.
Gingiva	6.6	10.6	17.8	10.0	2.75	1.00
Tongue	2.50	7.2	8.7	5.4	1.83	0.73
Pulp	7.5	11.5	23.1	10.0	2.75	1.00
Submaxillary lymphonodi	4.40	5.8	7.2	4.60	2.55	1.15
Submaxillary glands	3.45	5.6	6.6	4.60	2.10	0.92
Parotid glands	3.60	4.80	5.2	5.0	1.70	0.80
Serum	8.0	14.4	15.5	7.2	2.23	0.85

Table 2 ABPC 500 mg/kg p. o.
Superposition assay method (mcg/ml)

	$\frac{1}{2}$ hr.	1 hr.	2 hr.	3 hr.	5 hr.	8 hr.
Gingiva	7.5	3.31	2.21	1.06	0.30	0
Tongue	11.5	2.50	1.22	0.26	0.13	0
Pulp	11.5	2.90	1.43	0.70	0.19	0
Submaxillary lymphonodi	5.0	1.06	0.81	0.19	0.09	0
Submaxillary glands	7.5	1.06	0.70	0.14	0	0
Parotid glands	7.5	1.06	0.81	0.14	0	0
Serum	8.9	5.9	4.25	0.82	0.57	0.14

Fig. 1-1 Amoxycillin
Superposition assay method

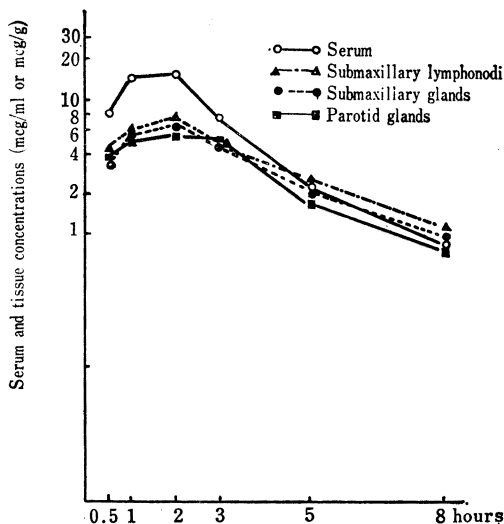
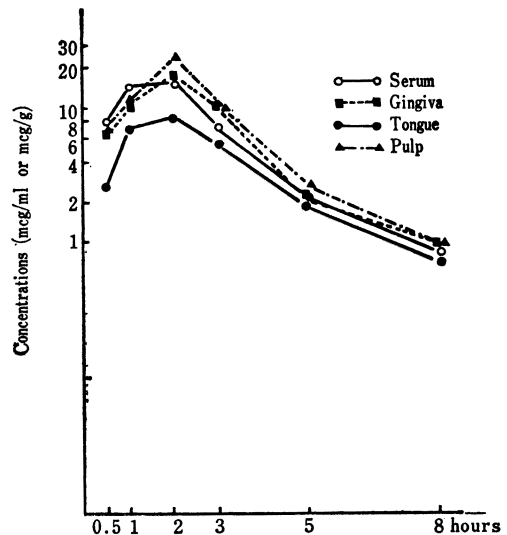


Fig. 1-2 Amoxycillin
Superposition assay method



1) Peakに達する時間は、Amoxycillinのほうが遅かった。

2) 血清中濃度を比較すると、同量の内服でAmoxycillinは約2倍の値を示した。

3) Peak時の口腔組織内濃度を比較すると、Amoxycillinの濃度は、歯髄、歯肉で2倍以上、顎下リンパ節においてもABPCより高値を示した。

4) Amoxycillinは、8時間でも測定可能であり、ABPCよりも持続時間が長かった。

抗生物質の血清ならびに組織内濃度については、検定菌の選択、培地の種類とpH、予備拡散の時間、蛋白結合、標準液、および緩衝液のpH、さらに培地への血液添加量など、今後検討を要する問題が多く残されている^{2,3)}。したがって、今回の測定値が直ちに臨床に応用

できるものではないにしても、薬剤感受性試験の成績とともに、今後研究を重ねることにより、抗生物質を選択する参考資料となりうるものと考えられる。

V 結 論

Amoxycillinの血清および歯肉、舌、歯髄、顎下リンパ節、顎下腺および耳下腺への移行濃度をWistar系ラットを用いて測定した。Amoxycillinの移行濃度は、血清ならびに各口腔組織で、投与2時間後にpeakに達した。Peak時の濃度をABPCと比較すると血清では約2倍に達し、口腔組織への移行では、歯髄、歯肉、顎下リンパ節で高値を示した。持続時間においても長かった。

御校閲いただきました大森清弘教授に感謝いたします。

Fig. 2-1 ABPC
Superposition assay method

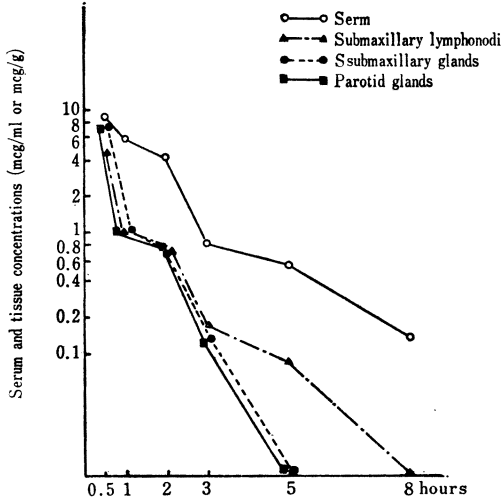
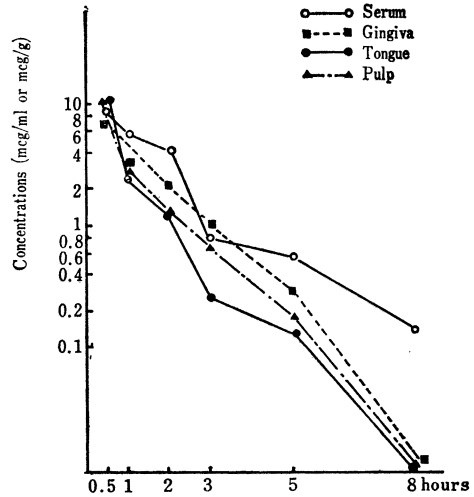


Fig. 2-2 ABPC
Superposition assay method



文 献

- 1) 第21回日本化学療法学会総会抄録集, シンポジウム, Amoxycillin, 札幌, 1973
- 2) 三木文雄: 重層法の問題点. 最新医学27: 272, 1972
- 3) 加藤康道: 溶連菌を用いる重層法の二, 三の検討. 最新医学 27: 281, 1972
- 4) 佐々木次郎ら: 抗生物質の口腔組織内移行に関する研究 (X). 第21回日本化学療法学会総会, 1972

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE ORAL TISSUE CONCENTRATION OF AMOXYCILLIN

JIRO SASAKI, TOSHIKATSU KONNAI, KAZUYOSHI TAKEYASU,
KAZUO SHIKI, SHIGERU MIYACHI and HIDEFUMI KOBUNE

Department of Oral Surgery, Tokyo Dental College

(Chief: Prof. KIYOHRO OMORI)

The authors have assayed the concentration in serum and oral tissues by means of superposition assay method in Wistar strain rats, after oral administration of amoxycillin.

Compared with the concentrations of ampicillin, the results were obtained as follows:

- 1) The serum concentration of amoxycillin reached to the maximum level after 2 hours, being later than ampicillin.
- 2) At the maximum level of the concentrations in oral tissues, those of amoxycillin were higher in the dental pulp, gingiva and submaxillary lymphonodi than those of ampicillin.
- 3) The concentrations of amoxycillin could be measured after 8 hours of single administration.