

Fosfomycin-Ca ならびに Fosfomycin-Na の 口腔組織内移行について

佐々木 次 郎・近 内 寿 勝・武 安 一 嘉
椎 木 一 雄・宮 地 繁・小 船 秀 文

東京歯科大学第1口腔外科

I 緒 言

Fosfomycin-Ca (FOM-Ca) ならびに Fosfomycin-Na (FOM-Na) の口腔組織への移行ならびに血清、肝および腎への移行を動物を用いて測定した。

II FOM-Ca の実験方法

体重 150~200 g の Wistar 系ラットに FOM-Ca 500 mg/kg を胃カテーテルを用いて経口投与し、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、歯肉、舌、歯髄、顎下リンパ節、顎下腺ならびに耳下腺などの口腔組織をはじめ、血清、肝ならびに腎への移行を bioassay にて測定した。動物は各時間ごとに 3 匹を使用した。Bioassay の方法は thin layer cup method で検定菌に *Proteus* sp. (MB-838)、培地は nutrient agar (Difco) pH 7.0、稀釈液には 0.05 M tris buffer solution を用い、standard curve は buffer 稀釈にて画いたものを用いた。

III FOM-Ca の実験成績

Bioassay の測定成績は Table 1 ならびに Fig. 1, 2, 3 に示したとおりである。

血清中濃度は投与後 0.5 時間で 32 $\mu\text{g/ml}$ の移行を示し、3 時間で peak 値 111 $\mu\text{g/ml}$ となり、8 時間でも 2

$\mu\text{g/ml}$ と測定可能な濃度を維持していた。

歯肉では投与後 0.5 時間で 27 $\mu\text{g/g}$ の移行を示し、2 時間で peak 値 51 $\mu\text{g/g}$ となり、8 時間で測定不能になった。

Fig. 1 Serum and tissues concentrations of FOM-Ca ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)

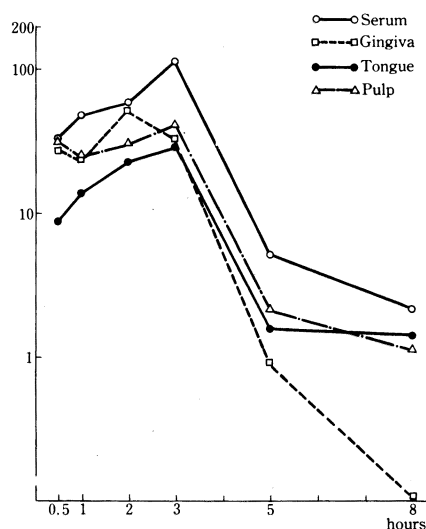


Fig. 2 Serum and tissue concentrations of FOM-Ca ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)

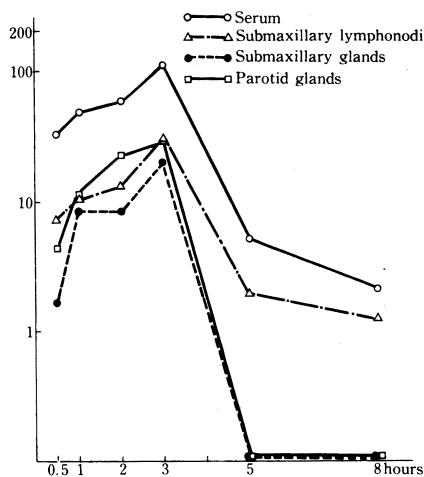
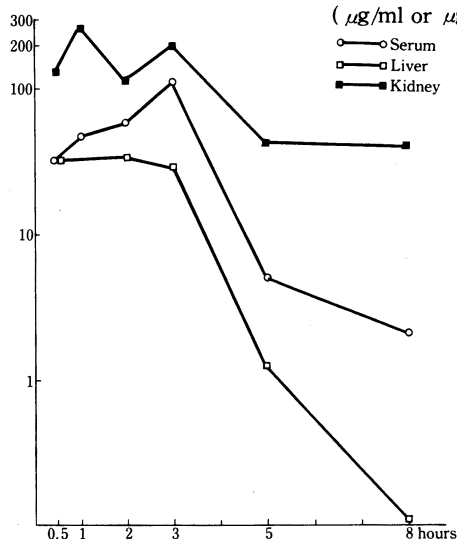


Table 1 Concentrations of FOM-Ca ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)

hours	0.5	1	2	3	5	8
tissues						
Gingiva	27.0	23.0	51.0	32.0	0.90	0
Tongue	8.6	13.4	22.0	28.5	1.53	1.38
Pulp	31.8	24.0	30.0	40.0	2.10	1.10
Submaxillary lymphonodi	7.0	10.2	12.6	30.0	1.90	1.23
Submaxillary glands	1.61	8.2	8.2	19.5	0	0
Parotid glands	4.30	11.4	22.0	28.5	0	0
Liver	32.0	—	34.0	28.5	1.23	0
Kidney	133.0	265.0	114.0	195.0	42.0	40.0
Serum	32.3	47.7	58.0	111.0	5.1	2.15

Fig. 3 Serum and tissue concentrations of FOM-Ca ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)

舌では投与後0.5時間で8 $\mu\text{g/g}$ の移行を示し、3時間でpeak値28 $\mu\text{g/g}$ となり、8時間でも1 $\mu\text{g/g}$ と測定可能な濃度を維持していた。

歯髄では投与後0.5時間で31 $\mu\text{g/g}$ の移行を示し、3時間でpeak値40 $\mu\text{g/g}$ となり、8時間でも1 $\mu\text{g/g}$ と測定可能な濃度を維持していた。

顎下リンパ節では投与後0.5時間で7 $\mu\text{g/g}$ の移行を示し、3時間でpeak値30 $\mu\text{g/g}$ となり、8時間でも1 $\mu\text{g/g}$ と測定可能な濃度を維持していた。

顎下腺は投与後0.5時間では1 $\mu\text{g/g}$ の移行しか示さず、1時間で8 $\mu\text{g/g}$ となり、3時間でpeak値19 $\mu\text{g/g}$ を示し、その後、急速に下降して以後、測定不能になった。

耳下腺では投与後0.5時間で4 $\mu\text{g/g}$ の移行を示し、3時間でpeak値28.5 $\mu\text{g/g}$ を示し、その後、急速に下降して以後、測定不能になった。

肝では投与後0.5時間で32 $\mu\text{g/g}$ の移行を示し、2時間がpeak値で34 $\mu\text{g/g}$ となり、5時間で1 $\mu\text{g/g}$ に下降して、その後は測定不能になった。

腎では投与後30分ですでに133 $\mu\text{g/g}$ の移行を示し、1時間でpeak値265 $\mu\text{g/g}$ を示し、8時間でも40 $\mu\text{g/g}$ を持続していた。

FOM-Caの血清中ならびに組織移行のパターンは、従来の抗生物質の中に類似するものではなく、投与後短時間で高濃度を示し、上昇を続けて3時間後にピーク値に達した。口腔組織では歯肉と歯髄で高く、唾液腺とリンパ節で低く、この傾向はcephalosporin系ならびに合成penicillinに似ていた¹⁾²⁾³⁾。

IV FOM-Naの実験方法

体重150~200 gのWistar系ラットにFOM-Na

Table 2 Concentrations of FOM-Na

		($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)					
tissues	hours	0.25	0.5	1	1.5	2	3
Gingiva		62.5	39.0	31.0	20.3	20.3	12.5
Tongue		54.0	44.0	22.0	20.3	15.6	11.3
Pulp		106.0	70.1	44.0	22.0	12.3	5.3
Submaxillary lymphonodi		35.0	31.0	31.0	14.4	14.4	9.5
Submaxillary glands		35.0	25.0	22.0	11.3	7.4	4.50
Parotid glands		37.9	27.5	19.5	9.5	8.0	2.95
Liver		72.9	39.0	19.5	12.3	11.3	7.4
Kidney		287.5	175.0	154.3	94.0	79.2	35.8
Serum		106.0	54.0	49.0	35.0	27.5	15.8

100mg/kgを筋注し、投与後0.25時間、0.5時間、1.0時間、1.5時間、2時間および3時間に瀉血死させ、FOM-Caの実験と同様にsampleを採取しbioassayにて測定した。測定例数をはじめ、bioassayの方法もFOM-Caと同じである。

V FOM-Naの実験成績

Bioassayの測定成績はTable 2ならびにFig. 4, 5, 6に示したとおりである。

血清中濃度は投与後0.25時間で106 $\mu\text{g/ml}$ のpeak値を示し、その後、3時間でも27 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を維持していた。

歯肉では投与後0.25時間で62 $\mu\text{g/g}$ のpeak値を示し、その後、3時間でも12 $\mu\text{g/g}$ の濃度を維持していた。

舌では投与後0.25時間で54 $\mu\text{g/g}$ のpeak値を示し、その後、3時間でも11 $\mu\text{g/g}$ の濃度を維持していた。

歯髄では投与後0.25時間で106 $\mu\text{g/g}$ のpeak値を示し、その後次第に下降して、3時間では5 $\mu\text{g/g}$ を示した。

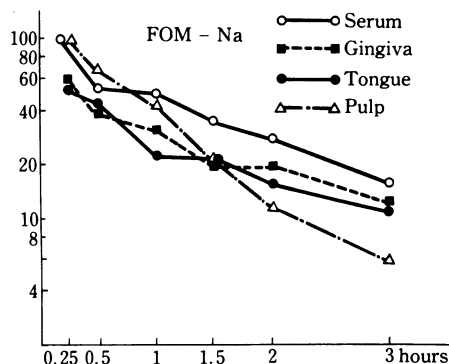
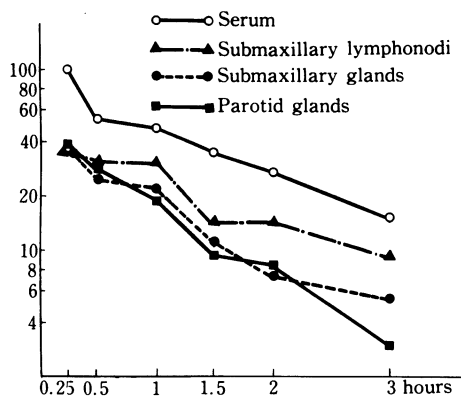
顎下リンパ節では投与後0.25時間で35 $\mu\text{g/g}$ のpeak値を示し、ゆるやかに下降して、3時間では9 $\mu\text{g/g}$ を示した。

顎下腺では投与後0.25時間で35 $\mu\text{g/g}$ のpeak値を示し、その後次第に下降して、3時間では4 $\mu\text{g/g}$ を示した。

耳下腺では投与後0.25時間で37 $\mu\text{g/g}$ とpeak値を示し、その後次第に下降して、3時間では2 $\mu\text{g/g}$ を示した。

肝では投与後0.25時間で72 $\mu\text{g/g}$ のpeak値を示し、漸減して3時間では7 $\mu\text{g/g}$ を示していた。

腎では投与後0.25時間で287 $\mu\text{g/g}$ のpeak値を示し、その後漸減するが3時間でも35 $\mu\text{g/g}$ の高濃度を維持していた。

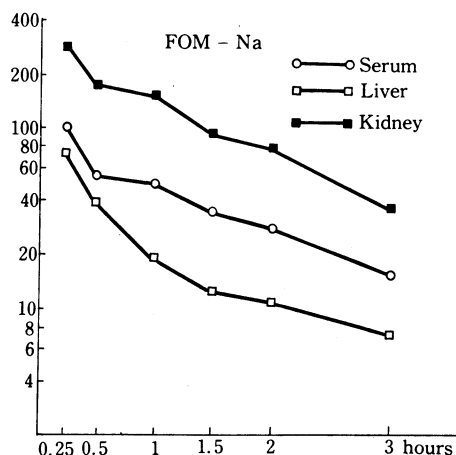
Fig. 4 Serum and tissue concentrations
($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)Fig. 5 Serum and tissue concentrations
FOM-Na ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)

FOM-Naの血清中ならびに組織移行のパターンは、GMあるいはDKBなどのAminoglycoside系抗生物質と類似⁴⁾、投与初期から高濃度を示し、持続時間も長いパターンを示していた。

VI 結 論

FOM-CaならびにFOM-Naの口腔組織内移行濃度を知るためにラットを用いてBioassayを行なったところ、次の成績を得た。

1. 本剤は、経口投与においても速やかに吸収されて投与後0.5時間で、かなりの移行を示した。Peakに達す

Fig. 6 Serum and tissue concentrations
($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)

るのは、口腔組織ならびに血清で投与後3時間であった。Peak時の濃度を比較すると、血清が最も高く、口腔組織では、歯髄、歯肉、舌、耳下腺、顎下リンパ節、顎下腺の順であった。

2. 本剤は、筋注投与においては、いっそう速やかに吸収されて、投与後0.25時間ですべての口腔組織ならびに血清でpeakに達した。Peak時の濃度を比較すると、血清中濃度と歯髄が最も高く、歯肉、舌、耳下腺、顎下リンパ節、顎下腺の順で、経口投与の際と全く同一の傾向を示した。

3. 同時に測定した肝および腎への移行は、肝では血清中濃度の1/2程度の移行を認め、また腎では、代謝されずに腎から排泄される本剤の性質のため、ひじょうに高い移行濃度を持続していた。

文 献

- 1) 佐々木次郎ら：抗生物質の口腔組織内移行に関する研究(IV)。Chemotherapy 20: 556, 1972
- 2) 武安一嘉ら：Carbenicillinの口腔組織内移行に関する研究。日本口腔外科学会雑誌 18: 202, 1972
- 3) 佐々木次郎ら：Hetacillinの口腔組織内移行に関する研究。日本口腔外科学会雑誌 19: 639, 1973
- 4) 佐々木次郎ら：DKBの口腔組織内移行に関する研究。Chemotherapy 22: 1027, 1974

ORAL TISSUE CONCENTRATIONS OF FOSFOMYCIN-Ca AND FOSFOMYCIN-Na

JIRO SASAKI, TOSHIKATSU KONNAI, KAZUYOSHI TAKEYASU,

KAZUO SHIIKI, SHIGERU MIYACHI and HIDEBUMI KOBUNE

Department of Oral Surgery, Tokyo Dental College

Using Wistar strain rats, the concentrations of fosfomycin-Ca (FOM-Ca) and fosfomycin-Na (FOM-Na) were measured by means of cylinder cup method.

Test organisms of this assay was *Proteus* sp. (MB 838) with nutrient agar (Difco). Tissue homogenates were diluted with tris buffer solution. Oral tissues such as gingiva, tongue, dental pulp, submaxillary lymphonodi, submaxillary glands, and parotid glands were extirpated 0.5, 1, 2, 3, 5, and 8 hours after perioral administration of FOM-Ca 500 mg/kg and 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, and 3 hours after intramuscular injection of FOM-Na, at the same time serum, liver, and kidney were assayed to compare oral tissues.

1. Tissue and serum concentrations of FOM-Ca after perioral administration ranked in order of the kidney, serum, pulp, liver, gingiva, submaxillary lymphonodi, parotid glands, and submaxillary glands. Most of tissues reached the maximum level in 3 hours.

2. Tissue and serum concentrations of FOM-Na after intramuscular injection ranked in order of the kidney, serum, pulp, liver, gingiva, tongue, parotid glands, submaxillary lymphonodi, and submaxillary glands. All the tissues reached the maximum level 0.5 hour after administration when the concentrations were examined for the first time.