

¹⁴C-T-1220 (Piperacillin) の口腔組織内移行に関する研究

佐々木次郎・後藤潤・椎木一雄・武安一嘉

宮地 繁・山田善雄・井本 隆

東海大学医学部口腔外科学教室

(昭和 52 年 7 月 7 日受付)

諸言

T-1220 は富山化学工業株式会社総合研究所において開発された注射用の新合成 Penicillin である。本剤はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し抗菌力を有し、とくに *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*などには従来の Penicillin 系製剤より強い抗菌力を有するといわれている。

本剤の血中濃度および各臓器内濃度については、すでに第23回日本化学療法学会東日本支部総会で発表されている^{1,2)}が、今回、私たちは¹⁴C-T-1220入手の機会を得たので、本剤の口腔組織への移行濃度を liquid scintillation counter を用いた radioassay により測定した。また一部の臓器、組織について bioassay を行ない、radioassay と比較した。

1. 實驗方法

1) 華裔

本実験で使用した ^{14}C -T-1220 は富山化学において製造された放射活性 $1.11 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ 、生物活性 $920 \mu\text{g}/\text{mg}$ のものである³⁾。

2) 実験動物

Wistar 系ラット (150~250 g) を用い、1回2匹、1群10匹を実験前12時間から水だけで食餌を与えずに、おいて実験に供した。

3) 投与方法ならびに動物の処理

NaHCO₃ を加えた生理食塩水で溶解した ¹⁴C-T-1220 50 mg (力価)/kg をラット左後肢背部に筋肉注射し, 15, 30, 45, 60 および 120 分後に右股動脈を切断し, 採血後に放血致死させ, 速やかに口腔組織, すなわち歯肉, 舌, 頸下リンパ節, 頸下腺および耳下腺を摘出した。また, 口腔組織と比較するため, 肝臓および腎臓を摘出し実験に供した。

4) 测定方法

Radioassay により測定した。すなわち 摘出組織および血清は sample oxidizer (Packard 社 BRI-CARB) にて燃焼処理したのち、トルエン系シンチレーター液に溶解し、liquid scintillation spectrometer (Packard 社 TRI-CARB) にて放射能を測定した。この場合のクエンチング補正は外部標準線源比率法によった。

力価測定は段階稀釈した既知力価の抗生物質の濃度を対数とし、scintillation spectrometer のカウントとの間には半対数表に画くと、直線あるいは緩い曲線が成立する。これを基準曲線として試料内の T-1220 力価を測定した。

また血清、舌、顎下腺および腎臓について同一試料を bioassay により測定した。すなわち cylinder method で検定菌には *Sarcina lutea* PCI 1001 株、培地は B. H. I. A. (Difco) を用い各組織は摘出後エマルジョンとし、1/15M PBS pH 7.2 にて 10 倍希釈後、遠沈上清を培地上の cup 内に注入し 4°C、2 時間予備拡散を行ない、37°C、18 時間培養後、試料内の生物学的力値を測定した。なお標準曲線は T-1220 を 1/15M PBS pH 7.2 にて段階希釈したもの用いた（検出限界：0.2 μ g/ml）。

II. 結果および考察

1) Radioassay による ^{14}C -T-1220 の血清中および組織内濃度の測定

Fig. 1, 2 に示した。

血清中濃度は薬剤投与後 15 分で $17.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ とピーク濃度に達し、吸収の速やかなことを示した。以後は約 38 分の半減期で減少しており、投与後 120 分では $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ と低下し、残留性を認めなかった。

組織内濃度は、すべての組織で 15 分でピーク濃度に達し、以後血清中濃度とほぼ平行して減少した。そのピ

Fig.1 Serum and tissue concentrations of ^{14}C -T-1220 (radioassay)

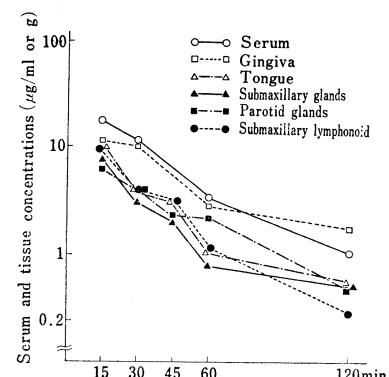


Fig. 2 Serum and tissue concentrations of ^{14}C -T-1220 (radioassay)

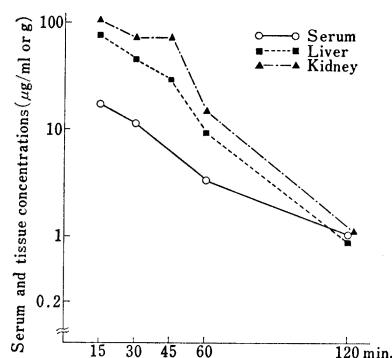


Fig. 3 Concentration of ^{14}C -T-1220 (serum)

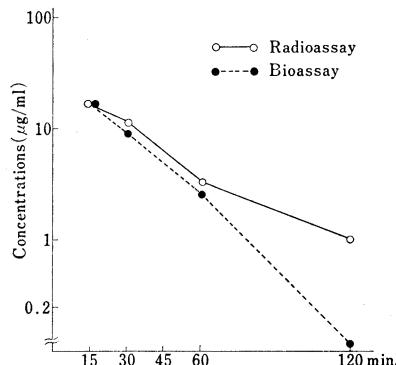
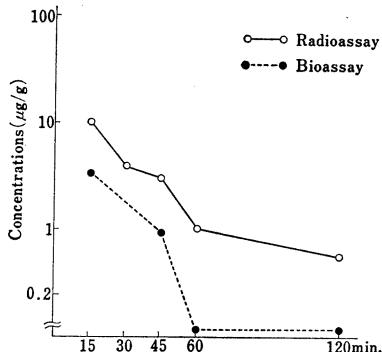


Fig. 4 Concentration of ^{14}C -T-1220 (tongue)



ーク濃度を比較すると腎臓 $106 \mu\text{g/g}$ 、肝臓 $76 \mu\text{g/g}$ と血清および口腔組織に比して高濃度に分布していた。次いで血清>歯肉 $11.2 \mu\text{g/g}$ >舌 $9.8 \mu\text{g/g}$ >頸下リンパ節 $9.15 \mu\text{g/g}$ >頸下腺 $7.3 \mu\text{g/g}$ >耳下腺 $6.1 \mu\text{g/g}$ の順であり、口腔組織内濃度は血清中濃度より低く、また口腔組織間には著明な差を認めなかつたが、ピーク濃度において唾液腺への移行がやや低いことが示された。

2) Radioassay と bioassay の比較
Fig. 3, 4, 5, 6 に示した。

血清中濃度の比較では bioassay では 15 分で radioassay と同等の測定値を得たが、30 分では radioassay の 81%、60 分で 77% とやや低い値を示し、120 分では測定不能となった。

舌内濃度の比較では bioassay は 15 分で $3.2 \mu\text{g/g}$ と radioassay の 33%、45 分で 32% と低い値を示し、60 分で測定不能となった。

頸下腺内濃度の比較では bioassay は 15 分で $4.1 \mu\text{g/g}$ と radioassay の 56%、30 分で 32% と低い値を示し、45 分で測定不能となった。

腎臓内濃度の比較では bioassay は 15 分で $76 \mu\text{g/g}$ と radioassay の 72%，以後平行して減少し、120 分で測定不能となった。

血清および各組織とも radioassay 値が 1~3 倍程度高い値を示しているが、血清に比較して組織においてより著明であった。

また両者の移行パターンはほぼ平行していたが radio-

Fig. 5 Concentration of ^{14}C -T-1220 (submaxillary gland)

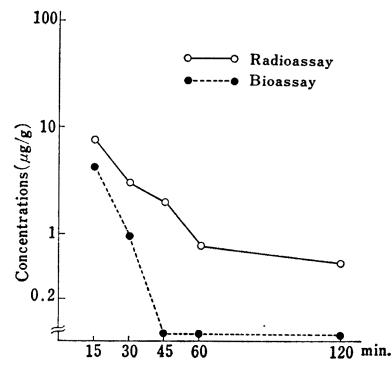
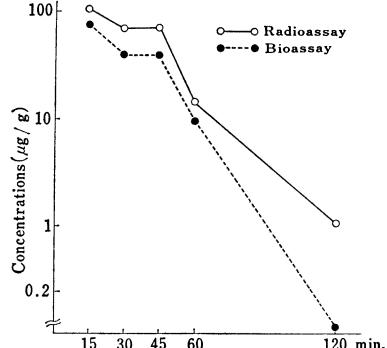


Fig. 6 Concentration of ^{14}C -T-1220 (kidney)



assay 値で $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ or g 以下になると bioassay では測定不能となった。これは bioassay の検出限界および組織エマルジョンの際に 10 倍希釈するためと考えられた。

結論

^{14}C -T-1220 を $50 \text{ mg}/\text{kg}$ ラットに筋注投与し、組織内濃度を測定したところ、次の結果を得た。

- 1) 投与後速やかに一峰に達し、以後急速に減少した。
- 2) 腎臓、肝臓に高濃度示移行が認められた。
- 3) 口腔組織内濃度は血清より低い値を示し、各組織間に著明な差を認めなかった。
- 4) Radioassay と bioassay との比較では、radio-

assay 値が高いが、ほぼ平行した移行パターンを示した。

文 献

- 1) 第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム I, T-1220 抄録集, 1976
- 2) 小船秀文、井本 隆、山田善雄、宮地 繁、武安一嘉、椎木一雄、後藤 潤、佐々木次郎: 静脈内投与後の T-1220 の口腔組織内移行について。Chemotherapy 25(5) : 1564~1568, 1977
- 3) 才川 勇、高井 明、中島良文、保田 隆、清水 悅郎、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-piperazinecarboxamido)- 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。Jap. J. Antibiotics 30(8) : 571~581, 1977

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE CONCENTRATIONS OF ^{14}C -T-1220 (PIPERACILLIN) IN ORAL TISSUES

JIRO SASAKI, JUN GOTO, KAZUO SHIJKI, KAZUYOSHI TAKEYASU,
SHIGERU MIYACHI, YOSHIO YAMADA and TAKASHI IMOTO

Department of Oral Surgery, Tokai University School of Medicine

The oral tissue concentrations of T-1220 were measured with radioassay employing liquid scintillation spectrometer.

Wistar strain rats were employed and ^{14}C -T-1220 was intramuscularly injected at the dose of 50 mg (potency)/kg to 2 rats in a group. At 15, 30, 45, 60 and 120 minutes after the administration, gingiva, tongue, submaxillary lymphonodi, submaxillary glands and parotid glands were removed. At the same time in order to compare with the oral tissues, serum, liver and kidney were isolated. The isolated tissues were treated by burning with sample oxidizer and radioactivity was measured by liquid scintillation spectrometer.

The transfer patterns to each tissue were similar, and the peak of the tissue concentration was observed 15 minutes, decreasing thereafter in parallel.

The transfer of higher concentration of the drug was observed in kidney and liver, but the transfer to oral tissues was slightly lower than that to serum. In each oral tissue no remarkable difference was observed.

The concentrations of the same samples such as tongue, submaxillary lymphonodi, serum and kidney were measured by bioassay. The titers by bioassay were slightly lower, but the transfer patterns were similar.