

Ceftriaxone (CTRX) の口腔組織および唾液への移行と正常唾液細菌叢への影響

森 鼻 健 史・金 子 明 寛・富 田 文 貞

東海大学医学部口腔外科

小 林 寅 詰

株式会社三菱油化ビー・シー・エルバイオス事業部*

(昭和 63 年 12 月 17 日受付)

セフェム系抗生物質である ceftriaxone (CTRX) の口腔領域感染症に対する有用性の検討のため 3 名のボランティアにおける血清中および唾液中移行濃度と口腔外科手術症例での口腔諸組織内への移行濃度の測定および正常唾液細菌叢への影響を検討した。

CTRX 1g 静脈内投与後の血清中移行濃度の薬動学的解析では C_{max} : 282.0 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}(\beta)$: 7.79 h, AUC: 1289.6 $\mu\text{gh/ml}$, であるが唾液移行濃度は最高で 0.16 $\mu\text{g/ml}$ であり, 測定値の過半数は測定限界 (<0.1) 以下が多かった。

本剤投与による唾液中細菌叢の変動は, 生理的要因による減少がみられたが本剤による影響は少なかった。

顎骨, 歯肉, 嚢胞壁への移行は対血清比でそれぞれ $13.5 \pm 3.3\%$, $30.2 \pm 4.57\%$, $25.1 \pm 3.2\%$ であった。

Key words: Ceftriaxone, 唾液中移行, 口腔組織移行, 唾液細菌叢

Ceftriaxone (CTRX) は, 第 3 世代のセフェム系注射用抗菌剤であり, 抗菌活性は好気性, 嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌活性を有し, また, 静脈内投与により高い血中濃度が得られ, その半減期は 7~8 時間と従来のセフェム系の薬剤の中では最も長い^{1,2)}。

本剤はすでに, 諸外国および本邦においてその臨床的有用性は評価されており, 口腔領域においても全国 8 施設においての検討が行なわれ有用性が示されている³⁾。

今回, 本剤のように長い半減期を持つ薬剤の血中, 唾液中および, 口腔組織への移行と本剤投与時の正常唾液細菌叢への影響を検討した。

I. 対象および方法

1. 血中, 唾液中移行濃度

健康成人ボランティア 3 名に対し本剤 1g を 20ml の生理食塩水で溶解し約 5 分でゆっくり静注し, 投与前, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 時間後に反対側肘静脈より採血, および, 自然流出唾液を各 3ml 採取し, 血液, 唾液は遠心分離 (3,000 rpm 15 min) 後の上清を試料とした。濃度測定は *E. coli* NIHJ JC2 を検定菌とする paper disc 法にて行ない, 標準液

は血清は Consera を, 唾液は 1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.2) を使用した。

2. 唾液中細菌叢の分離同定および薬剤感受性

濃度測定用唾液採取時と同時間 (2 例は投与前, 0.5, 2, 6, 12, 24 の各時間) に唾液 1ml を嫌気ポーターに採取し, 直ちにバイオス微生物化学療法研究室へ移送し分離, 定量培養, 及び感病性試験を施行した。

—唾液中常在菌の定量培養—

唾液 0.5ml を希釈液 (ニッスイ GAM プイヨン) にて 10 倍希釈系列を作成し後述の培地上にそれぞれ 100 μl 滴下し塗抹した。使用培地は好気性菌は CLED medium (OXOID) およびチョコレート II 寒天培地 (BBL) を, 嫌気性菌には EG 寒天培地 (ニッスイ) を, また選択分離として *Fusobacterium* に変法 FM 培地 (ニッスイ) を *Lactobacillus* には LBS modified agar (BBL OXOID) を用いた。なお, 嫌気性菌用培地は嫌気的条件下に保存し, 還元処理したものを使用した。

培養は好気性菌は常法通り 2~4 日間, 嫌気性菌は嫌気培養装置内で 35°C 5~7 日間, 微好気性菌は炭酸ガスふ卵器内で 3~5 日間行なった。

判定および同定は平板培地上の集落形態, グラム染色

* 板橋区志村 3-30-1

標本の検鏡, 好氣的条件における発育試験, および各種生化学的性状試験, さらに必要に応じ細菌の代謝産物である揮発性脂肪酸のパターンより同定を行なった。

菌数測定は平板上の集落数をマニュアルコロニーカウンター MC 707 (メディコ社) で測定し唾液 1 ml 中の菌数とした。

分離同定された細菌に対して日本化学療法学会標準法に基づいて 10^8 CFU/ml および 10^9 CFU/ml について本剤の MIC を測定した。

3. 口腔組織内濃度

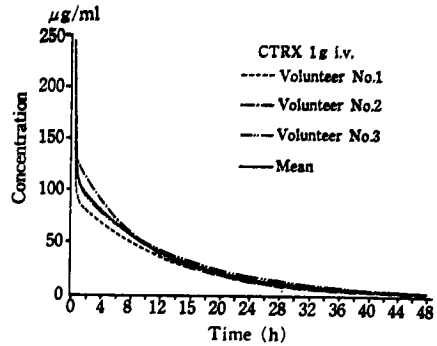
口腔外科手術症例 20 例に術前本剤 1g を 20 ml の生理食塩水に溶解後, 約 5 分で静注し, 手術時摘出組織への移行性を検討した。

得られた組織は秤量後 3 ~ 4 倍の 1/15 M 磷酸緩衝液を加え, ホモジナイズ後遠心分離して得られた上清を試料とし測定法は唾液中濃度測定と同方法で行なった。

II. 成績

1) 血清中濃度は, 得られた実測値を two compartment open model にて薬動力学的に解析した。Fig. 1, Table 1 に示すように静注後速やかに血中より消失するが β -phase になると半減期は長くなり 48 時間においても 1.22 ~ 2.15 $\mu\text{g/ml}$ 検出された。15 分実測値, 133 ~ 190 $\mu\text{g/ml}$ と個人差はあるが, 平均値の各パラメータは, C_{max} : 282.0 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}(\alpha)$ 0.15 h, $T_{1/2}(\beta)$ 7.79 h, AUC: 1,289.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

同時に採取した唾液中濃度は最高値で 0.16 $\mu\text{g/ml}$ で,



Parameters	K12 (h ⁻¹)	K21 (h ⁻¹)	KE (h ⁻¹)	AUC (µg·h/ml)	T _{1/2} (α) (h)	T _{1/2} (β) (h)	C _{max} (µg/ml)
Volunteer no. 1	3.22	1.99	0.22	1,135.8	0.13	8.30	254.8
2	4.34	2.02	0.34	1,314.0	0.11	6.61	449.4
3	1.18	1.31	1.53	1,396.7	0.27	8.87	213.6
Mean	2.67	1.92	0.22	1,289.6	0.15	7.79	282.0

Fig. 1. Serum concentration of CTRX and pharmacokinetic parameters

測定限界以下 (<0.1) の値が多く, 薬動力学的解析は行なえなかった。

2) 投与前後の唾液中細菌叢の変動は Fig. 2 に, 分離菌の本剤に対する MIC は Table 2 に示す。各症例, 好気性菌 8 ~ 9 属, 19 ~ 27 菌種, 嫌気性菌 4 ~ 5 属,

Table 1. Serum and saliva concentrations of CTRX after single administration to healthy volunteers (CTRX 1g with 20ml isotonic sodium chloride solution, i.v. 5min)

Volunteer no.	Age (year)	Body weight (kg)	Concentration (µg/ml)	0h	0.25h	0.5h	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	36h	48h
1	36	54	serum	<0.20	133	100	84.4	74.7	71.7	—	50.7	28.8	11.8	5.10	2.10
			saliva	<0.10	0.14	0.16	0.13	0.13	0.20	—	0.11	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
2	31	53	serum	<0.20	190	138	116	110	86.3	75.8	59.6	31.2	10.8	—	1.22
			saliva	<0.10	0.14	0.12	<0.10	0.16	0.11	0.11	0.12	<0.10	<0.10	—	—
3	27	65	serum	<0.20	161	132	104	99.1	70.9	61.5	57.8	46.4	15.4	—	1.97
			saliva	<0.10	<0.10	<0.10	0.11	0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	—	—
Mean ± SE			serum	<0.20	161.3 ± 16.5	123.3 ± 11.8	101.5 ± 9.2	94.6 ± 10.4	76.3 ± 5.0	68.7 ± 7.2 (n=2)	56.0 ± 2.7	35.5 ± 5.5	12.7 ± 1.4	5.10 (n=1)	1.78 ± 0.3
			saliva	<0.10	0.09 ± 0.05	0.09 ± 0.05	0.08 ± 0.04	0.13 ± 0.08	0.1 ± 0.06	0.06 ± 0.08 (n=2)	0.08 ± 0.04	<0.10	<0.10	<0.10 (n=1)	<0.10 (n=1)

Table 2. Sensitivity of CTR_X for isolated organisms in saliva

Organism	Volunteer no.		1		2		3	
	CFU/ml		10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶
<i>Streptococcus</i>	<i>salivarius</i>		≤0.025	≤0.025			≤0.025~0.1	≤0.025~0.1
	<i>milleri</i>		0.2	0.1				
	<i>mitis</i>		0.2	0.1			≤0.025	≤0.025
Coagulase (-) staphylococci	<i>sanguis</i>				0.05	0.05		
	<i>γ-haemolytic</i>				≤0.025~0.39	≤0.025	≤0.025	≤0.025
					≤0.025	≤0.025~0.2	0.05	≤0.025
<i>Stomatococcus</i> sp.		≤0.025	≤0.025			≤0.025~0.1	≤0.025~0.1	
<i>Corynebacterium</i> sp.		0.1~0.2	0.1~0.2					
<i>xerosis</i>		0.05	≤0.025					
<i>Neisseria</i> sp.	<i>subflava</i>		0.05~0.1	≤0.025~0.05	0.05~0.78	≤0.025~0.39	0.05	≤0.025
	<i>mucosa</i>		≤0.025	≤0.025	0.05	≤0.025~0.05	0.05	≤0.025~0.05
<i>Haemophilus</i>	<i>sicca</i>		0.05	≤0.025				
	<i>influenzae</i>				≤0.025	≤0.025	0.05	≤0.025
<i>parainfluenzae</i>				≤0.025~0.05	≤0.025	≤0.025~0.05	≤0.025	
<i>Captomytophaga</i> sp.		0.1~0.39	≤0.025~0.05					
<i>Actinobacillus</i> sp.		0.1~0.39	0.05~0.1					
<i>Lactobacillus</i> sp.		≤0.025	≤0.025			12.5~50	0.05~1.56	
		6.25	6.25				1.56	
<i>plantarum</i>		12.5	12.5					
<i>Eikenella</i>	<i>fermentum</i>							
	<i>corrodens</i>							
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>magnus</i>		0.05	0.05	0.05	0.05	25	25
	<i>anaerobius</i>				1.56	0.39		
<i>Eubacterium</i> sp.	<i>micros</i>				0.2	0.2		
	<i>asaccharolyticus</i>				0.2	0.2		
<i>Propionibacterium</i>	<i>saburreum</i>		≤0.025	≤0.025	0.1~1.56	0.1~1.56		
	<i>acnes</i>		0.05	0.05			0.05	0.05
<i>Clostridium</i>	<i>clostridioforme</i>		0.05	≤0.025				
	<i>parvula</i>		0.78	0.39				
<i>Bacteroides</i> sp.			0.1~0.2	0.1~0.2	≤0.025~0.39	≤0.025~0.39	0.1~1.56	0.1~0.78
	<i>melaninogenicus</i> ss. <i>intermedius</i>		0.39~6.25	0.2~1.56	0.1	0.1	0.1~0.39	0.05~0.39
<i>Fusobacterium</i> sp.	<i>oralis</i>		≤0.025	≤0.025	0.2	0.2	1.56	1.56
	<i>nucleatum</i>		0.78~1.56	0.2			0.39	0.1

9~11 菌種, 計 13 属 28~36 菌種が分離され, 菌種菌量共に好気性菌が優位にある。菌種は好気性菌では, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Capnocytophaga*, *Neisseria*, *Streptococcus* が多く, 嫌気性菌では *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* などが多くみられた。菌量は投与前は各々 10^{5-8} 個みられたが, その後経時的に菌量は減少し 10^{2-6} で経過し 24 時間後に

はほぼ投与前の菌量に回復した。個々の症例については各症例の個人差が著しいため, 好気性菌, 嫌気性菌, および総菌数についての菌量の変動を各症例毎 Fig.3 に示す。

No.1 Volunteer では 48 時間まで検討したが, 本例のみ投与前に食事がされており, 投与前菌量は, 2.77×10^6 と他の症例に比し著しく少ない。その後は 48 時間

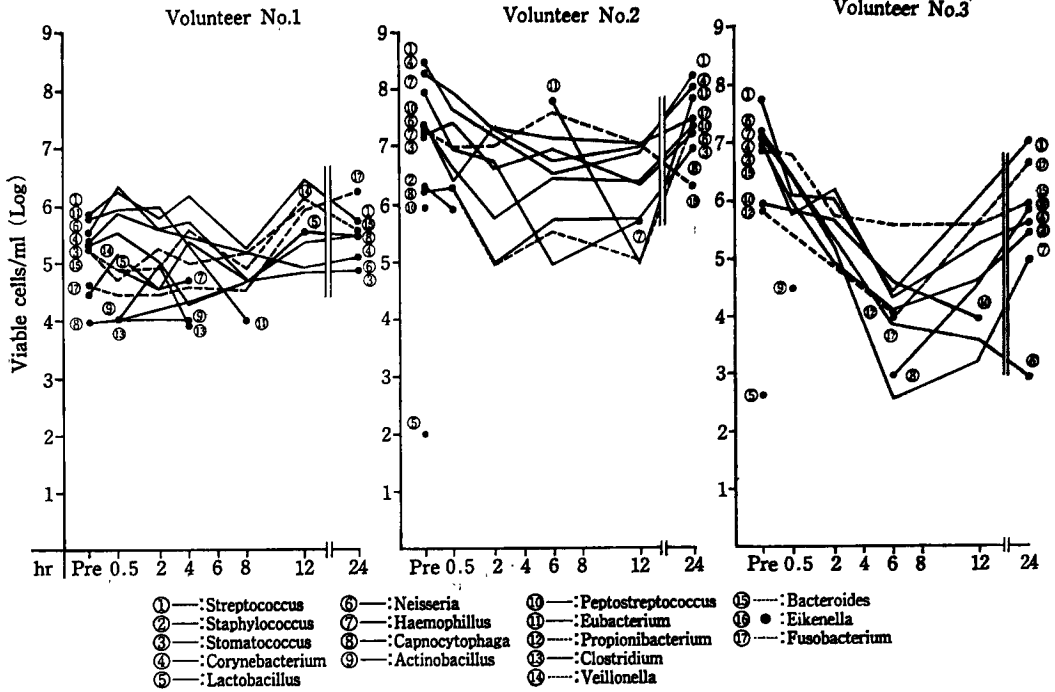


Fig.2. Changes of the salivary flora after administration of CTRX (1g, i. v.)

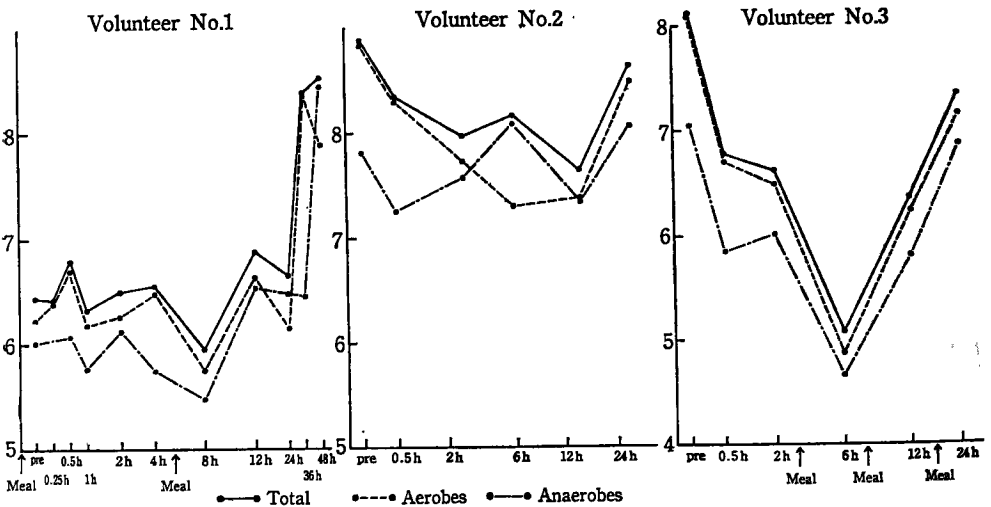


Fig.3. Changes of the salivary flora after administration of CTRX (1g, i. v.)

後に 3.52×10^8 と著増しており、特に嫌気性菌の増加が著明である。

No. 2 Volunteer は投与前総菌量は、 7.7×10^8 と多く、その後暫時減少し、翌朝には 4.22×10^8 とほぼ投与前レベルに回復した。

No. 3 Volunteer は投与前総菌量 1.29×10^8 が暫減し、6時間で 1.22×10^8 に減少した後、24時間後に 2.15×10^7 となった。

これら分離菌の本剤に対する MIC は *Capnocytophaga* や *Lactobacillus* の一部に耐性菌 ($25-50 \mu\text{g/ml}$) が

みられたが他は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の良好な感受性を示した。

3) 口腔組織内移行

口腔領域疾患手術時に得られた組織内および血清中への移行濃度は Table 3 に示す。

顎骨、歯肉、嚢胞壁、顎下腺、上顎洞粘膜、膿について検討したが、症例数も少なくバラツキが大きいため薬動力学的解析は行なえなかった。各組織の対血清比は顎骨: $1.9 \sim 53.3$ (13.5 ± 3.3)%, 歯肉: $13.1 \sim 38.3$ (30.2 ± 4.57)% 嚢胞壁; $11.1 \sim 42.3$ (25.1 ± 3.2)% であった。

Table 3. Concentrations of CTR_X in serum and oral tissues (1g i.v.)

Tissue Time(h)	Serum	Bone	T/S (%)	Gingiva	T/S	Cyst-wall	T/S	Others	T/S	
	0.25	99.3	1.89 (L)	1.9						
0.5	73.3	5.38 (U)	7.3			14.8 (U)	20.2			
	79.8	6.40 (L)	8.0							
	109.0							5.49 (pus)	5.0	
1.0	75.8			16.6 (L)	21.9					
	99.5	11.6 (U)	11.7							
	106.0	7.8 (L)	7.4							
	139.0	22.4 (L)	16.1							
1.5	75.4	1.0	1.3							
2.0	66.5									
	60.6					6.73 (U)	11.1			
	87.5	8.86 (U)	10.1	31.6 (U)	36.1	18.4 (U)	21.0	28.7 (sinus-wall)	32.8	
	80.4					25.2 (L)	31.3			
	82.3							9.57 (SMG)	11.6	
	84.8	3.05 (L)	3.6			35.9 (L)	42.3			
	87.9	21.5 (U)	24.5							
71.6							16.7 (SMG)	23.3		
2.5	62.5	4.91 (L)	7.9							
		2.88 (L)	4.6							
	81.0	14.3 (U)	17.7							
3.0	55.6	14.1 (L)	25.4	21.3 (L)	38.3					
	91.1									
	75.1	40.5 (L)	53.3					11.7 (L)	15.6	
3.25	54.6			7.15 (U)	13.1					
3.5	58.0			18.0 (L)	31.0					
4.0	53.4					18.0 (L)	33.7			
4.5	60.6			20.8 (L)	34.3					
7.0	52.5					11.6 (U)	22.1			

U: upper jaw, L: lower jaw, SMG: submandibular gland, T/S: tissue/serum

III. 考 察

現在口腔領域感染症よりの検出菌はグラム陽性球菌が最多であり⁴⁾、良好な抗菌力を示す多くの内服抗菌剤が市販されている。しかし初期治療がうまくいかず症状が進行し、注射用抗菌剤が必要となる場合も多い。多くの注射用抗菌剤は血中濃度の維持や副作用軽減のため、1日2～4回の点滴静注が通常行なわれ、全身状態のさほど悪くない患者でも入院加療が必要な場合があり経済的負担も大きかった。本剤は1日1回の静脈内投与で長時間にわたり高い血中濃度が維持され、外来での抗菌剤の経静脈的投与による治療が可能となった^{1,2,5-7)}。しかし、抗菌力が強く、高い血中、組織内濃度の得られる薬剤は乱用すれば耐性菌が出現したり、菌交代する危険性も高く、口腔領域では黒毛舌等の副作用も日常診療で経験することである。そこで本剤使用時における血中、唾液濃度と、口腔常在細菌叢の1つである唾液細菌叢への影響を検討した。3名のボランティアにおける1g静注時の体内動態は平均値パラメーターで C_{max} : 282.0 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$: 7.79 h, AUC: 1,289.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, と諸家^{1,2,5)}の報告と同様であり48時間後においても1.78 \pm 0.3 $\mu\text{g/ml}$ の血中移行濃度がみられたが唾液中へは最高でも0.16 $\mu\text{g/ml}$ で、検出値の過半数が測定限界以下と非常に低い値でありZHOU⁵⁾やASCALONE⁶⁾の報告と一致する。

佐々木ら³⁾はNZW家兎において本剤33 mg/kgを1時間の点滴静注し、その口腔組織内濃度を検討しているが、唾液腺ではピーク値の対血清比で顎下腺41%、耳下腺77%と良好な移行をしめしている。また、今回行なったヒト顎下腺への移行においても11.6%、23.3%と良好な移行がみられており、このような成績から唾液への移行もよいのではないかと予想したのであるが、実際は混合唾液の成績ではあるが極少量の唾液中移行がみられるに過ぎず、この原因は唾液腺における膜透過性に問題があると考えられる。この膜透過性に関しては、サルファ剤やフェイトイン等において単純拡散の考えに基づき唾液中移行濃度が測定されており⁸⁻¹⁰⁾、著者ら¹¹⁾もマクロライド系新薬であるTE-031 (clarithromycin)においても血中濃度と類似した唾液中移行を示し膜透過性の良い条件に物理化学的性状が合うことを確認した。この条件は1)脂溶性であること2)塩基性であること3) pKaが高いこと4)蛋白結合率が低いことであるが、本剤は1)水溶性2) pH: 6.8 (10%水溶液)3) pKa: 1.72~4.344)蛋白質結合率80~100%と唾液への移行が低い条件がそろっている¹⁾。ペニシリンでは能動輸送により移行すると言われているが本剤の唾液移行濃度の低さはその可能性も低い¹²⁾。

この様に本剤の唾液中への移行は非常に低いFig. 2, 3に示すように各症例とも本剤投与後より唾液中の細菌数は著明に減少し、その後徐々に増加し24時間後にはほぼ投与前の細菌数にもどるといったパターンをとっている。唾液中総細菌数の変動はほぼ好気性菌の変動に一致しており、本剤のこれら分離菌に対するMICは良好であるが、唾液中への移行濃度はそのMICにも達しないことが多い。そこで、抗菌剤以外の唾液中細菌数減少の要因は著者ら¹¹⁾がTE-031の唾液細菌叢への影響において、薬剤の作用以上に生理的要因がその主要因であろうと述べた。今回の実験も早期起床直後より開始された実験であり、生理的および物理的要因が強く関与していると思われる。症例1は投与前より他症例に比し細菌数が少なくそのため減少率も小さいが本症例は投与前に食事をしており食事による物理的要因を示すものである。以後の食事は全例とも、2, 4, 6, 12時間の検体採取後に行なわれ食事の影響はないと思われる。口腔内常在菌の1日の生理的な変動は川名¹³⁾や堀川¹⁴⁾は早朝起床時に最も多く、食事後減少し抗生剤を使用しても数時間でもとに戻ると述べている。今回の変動も口腔内における自浄作用による生理的な要因と食事、飲水などによる物理的な要因によるものと思われるが、唾液細菌叢の主な由来は舌背の細菌叢に発すると言われており^{13,14)}、本剤は家兎では舌82%、歯肉87%と対血清比で高い移行がみられており³⁾、唾液細菌叢を作り出す各組織の細菌叢に影響を与えた結果、菌の増殖を抑制したとも考えられる。臨床における副作用としての口腔症状は佐々木ら³⁾は99例中軽度の舌炎が1例で、また新薬シンポジウム¹¹⁾での1,154例においても「口腔内のしびれ」が1例みられたのみで黒毛舌等の菌交代現象による副作用の報告はない。

ヒトにおける本剤1g静注時の口腔組織への移行について山下⁷⁾は組織内最高濃度到達時間における対血清濃度比は歯肉31.9% (0.72時間)骨16.2% (0.93時間) 嚢胞壁49.5% (2.04時間)と述べているが、ピーク到達時間に関しては佐々木ら³⁾は動物実験で33 mg/kg 1時間点滴静注ではあるが歯肉や顎骨のピーク時間は投与終了時であると述べており、ヒトにおける我々の検索では投与後短時間のデータが少なくパラッキが大きいため薬動学的解析はできなかった。本剤は半減期が長く蛋白結合率も高いが口腔組織への移行が血中濃度に比し、著しく遅れるとは考え難く、投与初期におけるデータの集積、解析が必要と考える。対血清濃度比は我々の成績では歯肉29.12%、顎骨12.89%、嚢胞壁24.66%であり歯肉、顎骨はほぼ同程度であるが嚢胞壁は約半分の移行比であった。しかし、傾向としては時間の経

過と共に対血清比も高くなる傾向にあるが血清濃度を上回ることはない。

他の注射用抗菌剤のヒト口腔組織への移行濃度との比較検討では aspoixillin: 1g i.v.; 歯肉: 33%, 骨: 14.9%, 囊胞壁: 34.9% (投与後 30 分)—神谷¹⁵⁾—, cefotetan: 2g i.v.; 歯肉: 62.6%, 歯槽骨: 14.5%, 皮質骨: 10.4% (ピーク時)—野村¹⁶⁾—, ceftizoxime: 2g i.v.; 顎骨: 約 10%—久保¹⁷⁾—, 10~20%—小若¹⁸⁾—, 1g 1h. d.i.v.; 歯肉: 27%, 顎骨: 16% (点滴終了時; 組織内濃度/血中濃度)—津島¹⁹⁾—, cefbuperazone: 1g 1h d.i.v.; 歯肉: 52%, 顎骨: 12% (1h)—著者²⁰⁾—このように本剤を含め注射用 cephem 剤のヒト口腔組織への移行は採取検体の統一性が得られずバラツキが大きいが、各報告の対血清比でみると投与量、投与時間にかかわらず歯肉 25~60%, 顎骨 10~20% と歯肉は顎骨の 2~3 倍の移行があるようである。囊胞壁に関しては病巣であるため部位や囊胞壁の状態、炎症の程度によりかなり異なることが考えられるため比較し難い。

動物実験では、佐々木³⁾は前述のように家兎において本剤 33mg/kg の 1 時間点滴静注でピーク時の対血清比は舌: 82%, 歯肉: 87%, 下顎骨: 45% とヒトを上回る移行がみられている。この投与量は 60kg の体重に換算すると約 2g となり今回の投与量の 2 倍量を投与したことになり、動物種差もあるが比較的再現性のある安定した値が得られる動物実験結果であることを考慮すれば投与量を多く、長く持続させることにより組織内移行率も高くできると思われる。

この様に本剤は高い血中移行濃度と長い半減期を持ち、口腔組織へも十分な移行がみられる反面、唾液への移行は非常に低く口腔正常細菌叢への影響は少ない薬剤であり、口腔領域感染症に対しては 1 日 1 回の静脈内投与で十分な効果が期待できる。従来まで抗菌剤の静脈内投与のため入院の必要であった患者に対しても外来での加療ができるようになり経済的にも患者負担を軽減することができる薬剤である。

文 献

- 1) Ceftriaxone (Ro 13-9904) 新薬シンポジウム, 第 29 回日本化学療法学会東日本支部総会, 宮城県民会館, 1982. 11. 9
- 2) 小林宏行: ceftriaxone. Jpn. J. Antibiotics. 39: 3129~3139, 1986
- 3) 佐々木次郎他 (9 施設): ceftriaxone の口腔外科領域における使用成績. 歯薬療法, 6: 141~165, 1987
- 4) 金子明寛: 口腔領域感染症に対する T-3262 の細菌学的検討: 歯薬療法, 投稿中
- 5) ZHON H H, CHAN Y PM, ARNOLD K, SUN M: Single-dose pharmacokinetics of ceftriaxone in healthy Chinese adults. Antimicrob. Agents Chemother. 27: 192~196, 1985
- 6) ASCALONE V, DALBO L: Determination of ceftriaxone, a novel cephalosporin, in plasma, urine, and saliva by high-performance liquid chromatography on an NH₂ bonded-Phase column. Journal of Chromatography 273: 357~366, 1983
- 7) 山下敏康, 水野和生, 辻 雅明, 神谷祐二, 高井克憲, 深谷昌彦: Ceftriaxone(CTR_X) のヒト口腔組織移行について. 日口外誌, 34: 2343~2348 1988
- 8) 西原カズヨ: 唾液中の薬物濃度の測定. 臨床検査 30: 961~970, 1986
- 9) 田村善蔵: フェニトインとフェノバルビタールの血中濃度モニタリング. 病院薬学の進歩 I, 堀岡正義編, 薬事日報社, 東京 43~58, 1978
- 10) 田村善蔵, 堀岡正義編: 薬物血中濃度測定の実際, 薬物の唾液中濃度の測定 (斎藤郁也) 102~122, 1985
- 11) 森鼻健史他 (3 施設): 抗菌剤の唾液中移行と正常唾液細菌叢への影響—TE-031 について—. Jpn. J. Antibiotics, 投稿中
- 12) BORZELLECA J F: The excretion of drugs in saliva. Antibiotics. J Oral Therap. Pharmacol, 2: 180~187, 1965.
- 13) 川名林造, 横田 健, 螺良英郎: 標準微生物学. 医学書院: 口腔細菌と感染症, 227~234, 1981
- 14) 岩田和夫, 堀川高大, 並河 勇編: 医学歯学微生物学. 医歯薬出版: 歯学微生物学概論(堀川高大) 337~339, 口腔微生物叢 (近藤 亘) 387~398, 1986
- 15) 神谷祐二, 他: aspoixillin(ASPC; TA-058) のヒト口腔組織移行について. 日口外誌, 31: 475~485, 1985
- 16) 野村城二, 他: セフォテタン(CTT) の口腔組織移行に関する検討. 日科誌, 34: 799~809, 1988
- 17) 久保暹修, 他: ceftizoxime(CZX) の顎骨組織移行に関する臨床的検討. Chemotherapy 35, 714~718, 1987
- 18) 小若純久, 他: ceftizoxime(CZX) の顎骨組織内移行に関する検討. J Jpn Stomatol Soc., 37: 1033~1037, 1988
- 19) 津島哲也: 他口腔外科領域における ceftizoxime の基礎的臨床的検討. Jpn. J. Antibiotics, 35: 399~408, 1982
- 20) 森鼻健史, 他: 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

PENETRATION OF CEFTRIAOXONE IN ORAL TISSUES
AND SALIVA, AND ITS INFLUENCE ON THE
NORMAL SALIVARY FLORA IN HUMANS

TAKEFUMI MORIHANA, AKIHIRO KANEKO and FUMISADA TOMITA

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Medicine, Tokai University

TORAKICHI KOBAYASHI

Mitsubishi Yuka Bio-clinical Laboratory's Inc., 3-30-1 Shimura,
Itabushi-ku, 174 Tokyo, Japan

Ceftriaxone (CTRX) was administered at a single 1.0 g dose by intravenous injection to investigate its usefulness, concentration in serum, saliva and oral tissues, and effect on the normal human salivary flora.

The following results were obtained,

1. The pharmacokinetic parameters in serum in three healthy volunteers were: a peak concentration of 282 $\mu\text{g/ml}$; an elimination half-life of 7.79 h; an area under the concentration curve of 1289.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.
2. The highest concentration in saliva in three healthy volunteers was 0.16 $\mu\text{g/ml}$, but the drug was not detected in the majority of saliva samples. Very little change was observed in the number of microorganisms in the saliva after administration of CTRX.
3. Concentrations of CTRX in maxillary bone, gum and cyst wall in 20 patients were $13.5\pm 3.3\%$, $30.2\pm 4.57\%$, and $25.1\pm 3.2\%$ each of the serum value.