

New quinolone 系抗菌剤の唾液中移行に関する研究

椎 木 一 雄

総合磐城共立病院歯科口腔外科*

(昭和 63 年 11 月 9 日受付)

New quinolone 系抗菌剤, 4 剤 (OFLX, ENX, NY-198, T-3262) の唾液中濃度を測定し, 口腔領域の感染症治療における有用性ならびに TDM への応用について検討した。

New quinolone 系抗菌剤は各薬剤間に差はあるものの, 唾液中に測定可能な高い濃度が得られ, 血中濃度とパラレルな濃度推移を示した。この結果は今までの抗菌剤とは異なる本剤の特徴であり, chemoprophylaxis としての有用性を評価し得るものであった。また, 唾液中濃度と血中濃度間には強い相関関係が得られ, 本剤は唾液中濃度から血中濃度を推測することの可能な薬剤であると考えられた。

Key words : New quinolone 系抗菌剤, 唾液中濃度, 血中濃度, TDM

著者は数年前より抗菌剤の体内濃度モニターとして患者に苦痛を与えず, 頻回の採取が容易である唾液中濃度から血中濃度を推定することが可能であるかの検討を行ってきた。その結果, 薬剤の種類によっては唾液中に高濃度の移行が認められ, 両者に強い相関性があることが判った¹⁻⁴⁾。また, 口腔領域の感染症治療における唾液中への薬剤移行の意義については評価が決定しているわけではなく, 薬剤の唾液への高濃度の移行は常在菌叢に対する悪影響などを懸念する意見もある。しかし, 著者は口腔内における唾液は感染巣において起炎菌との接触の機会が多く, 唾液に高い薬剤濃度が得られることは感染症治療において意義のあることと考えている。

現在, 経口用抗菌剤として, 口腔領域の感染症にも高い有効性の認められている new quinolone 系抗菌剤の 4 剤について唾液中濃度を測定し, 血清中濃度と比較検討した。

I. 実験方法

健康成人 5 名に ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), NY-198 の 200 mg ならびに T-3262 の 150 mg を水 150 ml とともに単回経口投与し, 投与後 30 分, 1, 2, 3, 4, (5), 6, 8 および 10 時間に血液および唾液を採取した。なお服用は空腹時とし, 服用後は 2 時間以上経過してから食事を摂ることとした。血液は肘静脈から静脈血を採取後, 直ちに 3,000 rpm 10 分間遠心分離して得られた血清を試料とした。唾液は口腔内に貯留した自然流出唾液を採取後, 血液と同様に遠心分離して得られた上澄を試料とした。濃度測定は bioassay

により, 培地は Muller-Hinton agar (Difco) を用い, OFLX, ENX, T-3262 は *E. coli* KP 株, NY-198 は *E. coli* NIHJ JC2 株を検定菌とする paper disc method で行なった。方法は 1 濃度あたり 5 個の直径 8 mm thick paper disc を用い, 阻止円直径の数値を personal computer を用いて直交多項回帰分析により解析し, 統計的に有意な次元の検量線回帰式を求め, この回帰式より薬物濃度を算出した。標準液は標準物質を methanol で溶解後, 血清用標準液は consera を, 唾液用標準液は 1/15 M PBS (pH 7.2) を用いて希釈, 調整した。

II. 実験結果

OFLX, ENX, NY-198, T-3262 の血清, 唾液中濃度を Tables 1~4 に示した。

OFLX 投与後の血清中濃度は 1~3 時間で最高濃度の 2.16~3.77 $\mu\text{g/ml}$ に達した後, 漸減し, 10 時間まで測定可能な濃度 (測定限界 0.05 $\mu\text{g/ml}$) を維持していた。唾液中濃度は 1~3 時間で最高濃度の 2.63~2.85 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 以後ゆるやかに減少したが, その濃度推移は血清中濃度と類似していた。5 例の平均値では血清中濃度は 1 時間で 2.57 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示し, 10 時間後にも 0.47 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持していた。唾液中濃度は 2 時間で 2.31 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示し, 10 時間後にも 0.33 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。最高濃度ならびに各時間毎の対血清比はそれぞれ 0.90, 0.90 であった。

ENX 投与後の血清中濃度は 1~2 時間で最高濃度の 0.82~1.40 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 6~10 時間まで測定可能な濃度 (測定限界 0.10 $\mu\text{g/ml}$) を維持していた。唾液中濃度

* 福島県いわき市内郷御殿町久世原 16

Table 1. Serum and salivary concentrations of ofloxacin in male healthy volunteers (200 mg p.o. before meal)

Case	Sample	Time after administration (h)								
		0.5	1	2	3	4	5	6	8	10
A	serum	1.19*	1.84	2.34	2.97	2.16	1.63	1.23	0.74	0.65
	saliva	0.77	1.70	1.99	2.63	1.63	1.39	0.93	0.54	0.32
B	serum	2.85	3.62	3.77	3.09	2.43	0.77	0.65	0.48	0.77
	saliva	1.39	1.84	2.74	1.91	2.74	2.07	1.34	0.32	0.37
C	serum	1.23	1.77	2.16	1.45	1.51	0.80	0.93	0.60	0.36
	saliva	0.97	2.34	2.85	2.53	1.84	0.90	1.01	0.60	0.29
D	serum	1.91	3.09	1.45	1.34	1.05	0.77	0.54	0.35	0.24
	saliva	1.84	2.74	1.23	0.80	0.91	0.65	0.42	0.28	0.23
E	serum	1.05	2.53	2.34	1.29	1.19	1.23	1.14	0.93	0.32
	saliva	2.16	2.85	2.74	1.23	1.05	0.93	0.71	0.49	0.46
Mean	serum	1.65	2.57	2.41	2.03	1.67	1.04	0.90	0.62	0.47
	SE	0.335	0.356	0.377	0.410	0.270	0.171	0.134	0.10	0.102
Mean	saliva	1.43	2.29	2.31	1.82	1.63	1.19	0.88	0.45	0.33
	SE	0.259	0.231	0.310	0.357	0.326	0.250	0.153	0.062	0.038

* Concentration ($\mu\text{g/ml}$)

Table 2. Serum and salivary concentrations of enoxacin in male healthy volunteers (200 mg p.o. before meal)

Case	Sample	Time after administration (h)								
		0.5	1	2	3	4	6	8	10	
A	serum	0.76*	0.86	0.71	0.43	0.39	0.26	0.15	ND	
	saliva	0.71	1.08	0.79	0.32	0.23	0.19	0.13	ND	
B	serum	0.14	0.65	1.16	0.96	0.43	0.34	0.22	0.20	
	saliva	ND	0.85	1.70	1.38	0.79	0.25	0.17	0.12	
C	serum	0.63	1.40	0.96	0.76		0.48	0.41	0.26	
	saliva	0.60	1.16	0.93	0.66	0.37	0.32	0.11	ND	
D	serum	0.77	1.38	0.62	0.55	0.42	0.38	0.26	0.18	
	saliva	0.77	1.58	0.77	0.74	0.63	0.66	0.24	0.17	
E	serum	0.59	0.71	0.82	0.25	0.13	0.16	ND	ND	
	saliva	0.28	0.59	0.74		0.11	0.09	ND	ND	
Mean	serum	0.58	1.0	0.85	0.59	0.34	0.32	0.22	0.15	
	SE	0.115	0.162	0.095	0.124	0.070	0.054	0.059	0.042	
Mean	saliva	0.48	1.05	0.98	0.78	0.43	0.30	0.14	0.09	
	SE	0.137	0.165	0.182	0.221	0.125	0.097	0.031	0.024	

* Concentration ($\mu\text{g/ml}$) ND: not detected

は1~2時間で最高濃度の0.74~1.70 $\mu\text{g/ml}$ に達し、両者の濃度推移は類似していた。平均値では血清中濃度は1時間で1.0 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示し、唾液中濃度は1時間で1.05 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示し、両者は同程

度の濃度ならびに類似の濃度推移を示した。最高濃度ならびに各時間毎の対血清比はそれぞれ1.05, 0.97であった。

NY-198投与後の血清中濃度は1~2時間で最高濃度

Table 3. Serum and salivary concentrations of NY-198 in male healthy volunteers (200 mg p.o. before meal)

Case	Sample	Time after administration (h)							
		0.5	1	2	3	4	6	8	10
A	serum	0.49*	1.15	1.15	0.91	0.78	0.51	0.29	0.22
	saliva	0.30	0.91	1.05	0.91	0.71	0.27	0.44	0.40
B	serum	0.42	0.54	1.27	1.15	0.71	0.56	0.62	0.46
	saliva	0.54	0.82	0.91	0.71	0.71	0.71	0.71	0.65
C	serum	0.25	1.0	1.61	0.95	0.71	0.91	0.71	0.51
	saliva	0.44	0.71	1.15	0.95	0.56	0.54	0.78	0.65
D	serum	1.12	1.60	1.85	0.88	1.13	1.13	0.69	0.69
	saliva	0.71	0.80	1.13	0.71	0.56	0.71	0.22	0.22
E	serum	0.62	0.69	1.13	0.91	0.93	0.80	0.76	0.59
	saliva	0.27	0.40	0.71	0.22	0.22	0.22	0.22	0.31
Mean	serum	0.58	1.0	1.40	0.96	0.85	0.78	0.61	0.49
	SE	0.147	0.185	0.141	0.048	0.080	0.114	0.084	0.078
Mean	saliva	0.45	0.73	0.99	0.70	0.55	0.49	0.47	0.45
	SE	0.080	0.087	0.081	0.129	0.089	0.105	0.118	0.088

* Concentration ($\mu\text{g/ml}$)

Table 4. Serum and salivary concentrations of T-3262 in male healthy volunteers (150 mg p.o. before meal)

Case	Sample	Time after administration (h)						
		0.5	1	2	3	4	6	8
A	serum	0.15*	0.39	0.79	0.59	0.45	0.23	0.10
	saliva	0.08	0.13	0.32	0.28	0.23	0.16	0.08
B	serum	0.14	0.36	0.47	0.86	1.01	0.23	0.18
	saliva	0.10	0.12	0.27	0.29	0.43	0.20	ND
C	serum	ND	0.17	0.45	0.96	0.72	0.33	0.16
	saliva	0.08	0.16	0.25	0.34	0.33	0.19	0.11
D	serum	0.17	0.37	0.83	0.83	0.40	0.26	0.18
	saliva	0.10	0.13	0.33	0.32	0.20	0.13	0.07
E	serum	0.15	0.46	0.60	0.54	0.24	0.18	0.14
	saliva	0.08	0.23	0.28	0.26	0.15	0.14	0.13
Mean	serum	0.15	0.35	0.63	0.76	0.56	0.24	0.15
	SE	0.007	0.049	0.079	0.081	0.305	0.025	0.015
Mean	saliva	0.09	0.15	0.29	0.30	0.27	0.16	0.10
	SE	0.013	0.019	0.015	0.014	0.050	0.013	0.014

* Concentration ($\mu\text{g/ml}$) ND: not detected

1.13~1.85 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後漸減したが、6 時間でピーク時の約 56%、10 時間後でも約 35% の濃度 (測定限界 0.05 $\mu\text{g/ml}$) が得られ、比較的長い血中持続時間を示した。唾液中濃度は 1~2 時間で最高濃度 0.71~

1.15 $\mu\text{g/ml}$ に達し、やや血清中濃度を下回るが、やはり 10 時間後にもピーク時の約 45% と比較的高い濃度を維持していた。平均値では血清中濃度は 2 時間で最高濃度 1.40 $\mu\text{g/ml}$ を示し、唾液中濃度は 2 時間で最高濃度

0.99 $\mu\text{g/ml}$ を示した。最高濃度ならびに各時間毎の対血清比はそれぞれ 0.71, 0.74 であった。

T-3262 投与後の血清中濃度は 2~4 時間で最高濃度 0.60~1.01 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後ゆるやかに減少し、8 時間まで測定可能な濃度 (測定限界 0.05 $\mu\text{g/ml}$) を維持していた。唾液中濃度は血清と同様 2~4 時間で最高濃度 0.28~0.34 $\mu\text{g/ml}$ に達し、類似の濃度推移を描いて減少した。平均値では血清中濃度は 3 時間で最高濃度 0.76 $\mu\text{g/ml}$ を示し、唾液中濃度は 3 時間で最高濃度 0.30 $\mu\text{g/ml}$ を示した。最高濃度ならびに各時間毎の対血清比はそれぞれ 0.50, 0.60 であった。

III. 考 察

(1) 口腔領域感染症治療における抗菌剤の唾液中移行の意義

口腔領域の感染巣から検出される菌は口腔内常在菌が大部分を占めており^{5,6)}、感染経路は窩を經由して根尖から、あるいは歯頸部歯肉の盲嚢から⁷⁾のことが多い。口腔内における唾液は常に粘膜を覆っており、唾液中に有効濃度の薬剤が存在することは chemoprophylaxis の意味からは高い有用性が期待できる。しかしながら感染巣においては薬剤の移行は血液あるいは体液を介するものが大部分で、表層からの移行は少ないものと考えられ、唾液腺の感染症を除くと、その治療的意義は低い。

New quinolone 系抗菌剤の血清および唾液中濃度測定結果を Table 1 に示したが、この実測値より薬動学的 parameter を求め、moment 解析 (MRT: 平均体内停滞時間, VRT: 体内停滞時間変動) を試みた。この解析には NEC 9801 personal computer を用い、井本の programing model を使用した⁸⁻¹¹⁾。グラフは volunteer 5 名の平均実測値から求められた薬動学的 parameter により描いた simulation curve, 数値は解析の評価である (Figs. 1~4, Table 5)。

各薬剤間における唾液中濃度の比較では T_{\max} は OFLX, ENX, NY-198 の 3 剤が 1.3~1.6 h の間に分布しているのに対し、T-3262 は 2.7 h と遅れる傾向を示した。 $T_{1/2}$ は NY-198 が他の 4 剤と比較して延長していた。これらの唾液中濃度の推移は各薬剤とも血清中濃度の推移に一致したものであった。 C_{\max} の比較では OFLX が 2.45 $\mu\text{g/ml}$ と最も高く、次いで ENX, NY-198, T-3262 の順で、投与量に差があるものの T-3262 の濃度が低かった。各薬剤の C_{\max} の対血清比は OFLX が 0.90, ENX が 1.16, NY-198 が 0.70, T-3262 が 0.43 と、OFLX, ENX, NY-198 は血清中濃度と同程度の値を示したが T-3262 は唾液中への移行性が低かった。AUC (濃度曲線下面積) の比較では OFLX が 13.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と最も大きく、次いで NY-198, ENX, T-3262

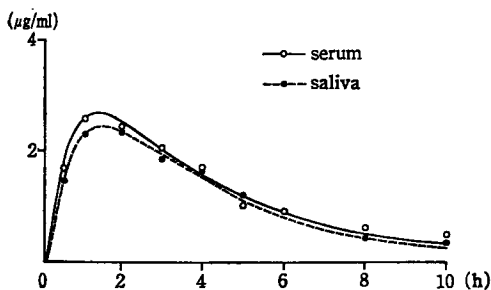


Fig. 1. Simulated serum and salivary concentrations of ofloxacin (200 mg, p.o. n=5)

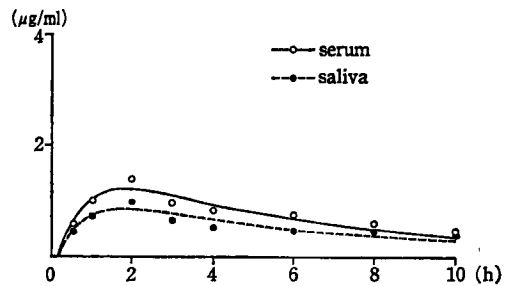


Fig. 3. Simulated serum and salivary concentrations of NY-198 (200 mg, p.o. n=5)

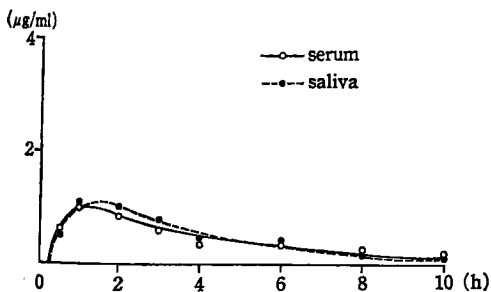


Fig. 2. Simulated serum and salivary concentrations of enoxacin (200 mg, p.o. n=5)

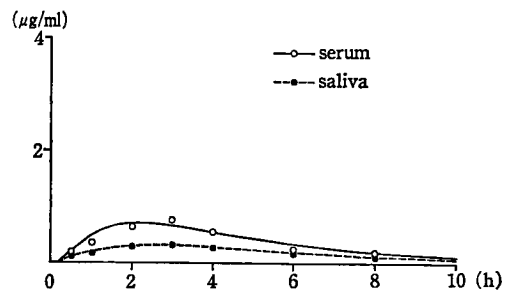


Fig. 4. Simulated serum and salivary concentrations of T-3262 (150 mg, p.o. n=5)

Table 5. Characteristics of new quinolones

		T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	MRT (h)	VRT (h^2)
OFLX	serum	1.30	2.79	2.68	14.15	4.46	16.37
	saliva	1.58	2.44	2.41	13.0	4.30	13.0
ENX	serum	1.12	2.64	0.95	4.52	4.13	14.65
	saliva	1.36	1.97	1.10	4.50	3.34	8.29
NY-198	serum	1.82	5.57	1.19	11.67	8.61	65.0
	saliva	1.60	6.95	0.83	9.48	10.43	100.63
T-3262	serum	2.45	1.35	0.67	3.83	4.20	8.88
	saliva	2.70	1.83	0.29	1.96	4.94	12.27

Table 6. Coefficient of correlation between serum and salivary concentrations

	Regression equation	R	95%MR	N
OFLX	$y = 0.39 + 0.78x$	0.76	$0.60 < MR < 0.86$	45
ENX	$y = 0.16 + 0.70x$	0.90	$0.80 < MR < 0.95$	33
NY-198	$y = 0.35 + 0.81x$	0.60	$0.35 < MR < 0.77$	40
T-3262	$y = -0.11 + 2.64x$	0.94	$0.87 < MR < 0.97$	33

の順であった。各薬剤の対血清比は OFLX が 0.92, ENX が 1.0, NY-198 が 0.81, T-3262 が 0.51 であり, C_{max} と同様 T-3262 が低値を示した。Moment 解析における MRT では, OFLX が 4.30 h, ENX が 3.34 h, NY-198 が 10.43 h, T-3262 が 4.94 h と, OFLX, ENX, T-3262 は同程度であったが, NY-198 において MRT が大きく, 本剤の停滞時間が長いことが示された。

New quinolone 系抗菌剤は薬剤間に若干の差はあるものの他系統の薬剤に比較して⁴⁾, 高い唾液中濃度を示し, OFLX, ENX では血清中濃度と同程度, NY-198 では 78%, T-3262 では 56% の値が得られ, しかも唾液中濃度は血清中濃度とパラレルな濃度推移を示した。この結果は今までの抗菌剤とは異なる本剤の特徴であり, chemoprophylaxis としての有用性を評価しうるものであった。

(2) TDM における唾液中濃度の意義

TDM (therapeutic drug monitoring) とは薬物療法を安全かつ有効に行なうため, 個々の療法中に実施する生体内薬物濃度モニタリングで, 種々の病態下にある患者に対して, 適切な薬物療法を行なうための投与計画法である。従来, TDM は副作用発現を知る目的で行なわれているが, 我々が臨床で多く使用する経口剤においても病態の影響, 薬物の吸収, 代謝, 排泄能の個人差などによって生体内の薬物濃度は著しく異なり, そのことが

臨床効果に影響を及ぼしていると予想されることから, TDM の観念が therapeutic level の段階でも必要であると考えている。TDM は血中濃度の推移を指標とするが, 血中濃度の測定は経時的に頻回の採血を必要とするため, 患者に苦痛を強いることになり困難が伴う。そこで採取が容易な唾液中濃度を測定することによって, 血中濃度を推測することが可能であるか, 両者の相関性について検討した。

血清中濃度と唾液中濃度の相関関係を統計学的に検討するため, 両者の相関係数を求めた。Table 6 は各薬剤の相関係数である。なお相関係数を求めるに際して測定限界以下の値を有するポイントは n に加えなかった。

OFLX は相関係数 0.76 と強い相関を示し, 回帰式は決定係数 0.58 において $y = 0.39 + 0.78x$ で, 母集団においても 95% の信頼度で $0.60 \sim 0.86$ の間に母相関係数があると推定された。ENX は相関係数 0.90 と強い相関を示し, 回帰式は決定係数 0.81 において $y = 0.16 + 0.70x$ で, 母集団においても 95% の信頼度で $0.80 \sim 0.95$ の間に母相関係数があると推定された。NY-198 は相関係数 0.60 の相関を示し, 回帰式は決定係数 0.36 において $y = 0.35 + 0.81x$ で, 母集団においても 95% の信頼度で $0.35 \sim 0.77$ の間に母相関係数があると推定された。T-3262 は相関係数 0.94 と 4 薬剤のうち最も強い相関を示し, 回帰式は決定係数 0.87 において $y = -0.11 + 2.64x$ で, 母集団においても 95% の信頼度で

0.87~0.97 の間に母相関係数があると推定された。以上の成績より new quinolone 系抗菌剤は penicillin 剤, cephem 剤, macrolide 剤に比較して⁴⁾唾液中に測定可能な高い濃度が得られること、唾液中濃度と血中濃度に強い相関が得られることなどから、薬剤の唾液中濃度から血中濃度を推測することの可能な薬剤であると結論した。

本論文は 15th International Congress of Chemotherapy および第 36 回日本化学療法学会総会において報告した。

文 献

- 1) 椎木一雄, 鷹嘴明剛, 宮島 浩, 中島義真, 奥村裕美, 足立 深: 抗生物質の唾液中移行に関する検討。第 32 回日本化学療法学会東日本支部総会, 1981
- 2) 椎木一雄, 鷹嘴明剛, 奥村裕美: New quinolone 系抗菌剤の唾液中移行濃度。第 33 回日本化学療法学会東日本支部総会, 1982
- 3) 椎木一雄, 植松正孝, 中島義真: マクロライド系抗菌剤の唾液中移行に関する検討。第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会, 1983
- 4) 椎木一雄, 鷹嘴明剛: 抗菌性物質のモニタリングと臨床応用—唾液中移行—。歯薬療法 5: 190~193, 1986
- 5) 椎木一雄, 村瀬桂三: 口腔領域化膿性炎からの検出菌と薬剤感性試験成績。歯薬療法 1: 65~71, 1982
- 6) 佐々木次郎, 他 (13 施設): 口腔外科領域感染症からの検出菌および薬剤感受性についての検討。歯薬療法 5: 87~96, 1986
- 7) 佐々木次郎, 宮地 繁: 繰り返し感染とその予防—歯科領域—。化学療法領域 2: 58~63, 1986
- 8) YAMAOKA K, NAKAGAWA T, UNO T: Statistical Moments in Pharmacokinetics. J. Pharmacokinet. Biopharm. 6: 547~558, 1978
- 9) 中川照真, 渋川明正, 土屋陽子, 田中 久, 萩中淳: BRL 28500 (clavulanic acid-ticarcillin) の HPLC 分析ならびにヒトにおける薬物速度論的考察。Chemotherapy 34: 341~347, 1986
- 10) 井本 隆: モーメント解析を加えた内服用抗菌薬の薬動力学的解析。第 6 回日本歯科薬物療法学会, 1987
- 11) 椎木一雄, 山根伸夫: TE-031 の基礎的検討。Chemotherapy 36: S-3, 511~514, 1988

PENETRATION OF NEW QUINOLONES INTO SALIVA

KAZUO SHIKI

Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki General Hospital, 16 Kusehara
Mimaya-cho, Uchigou, Iwaki-shi, Fukushima 973, Japan

We assayed the salivary concentrations of new quinolone derivatives (OFLX, ENX, NY-198 and T-3262) to evaluate the usefulness of these drugs in the treatment of oral infections and the feasibility of this assay for therapeutic drug monitoring. The new quinolone preparations were detected in the salivary samples at sufficiently high concentrations, though different for each of the drugs measured. The salivary concentrations changed parallel to the blood concentrations, which is characteristic of these drugs, unlike other antimicrobial agents. Our findings affirm the usefulness of the new quinolones in chemoprophylaxis of oral infections. Furthermore, estimation of the blood concentration from the salivary concentration was considered possible, since there was a close correlation between the two.