

慢性気道感染症症例における ofloxacin の唾液および 喀痰への移行の検討

和田 光一・川島 崇・塚田 弘樹
鈴木 紀夫・嶋津 芳典・荒川 正昭
新潟大学医学部第二内科*

(平成3年3月14日受付・平成3年7月5日受理)

慢性気道感染症症例において、ofloxacin (OFLX) 300 mg 内服後の血清、唾液、喀痰中の OFLX 濃度を経時的に HPLC 法で測定し、それぞれの濃度の関連、OFLX の唾液、喀痰中への移行について検討した。慢性気道感染症症例における血清と唾液中の OFLX 濃度は、 $Y = -0.14 + 0.78 X$ ($r = 0.77$)、血清と喀痰中の濃度は、 $Y = -0.18 + 0.92 X$ ($r = 0.75$) と密接な相関を認め、唾液による OFLX の体内濃度モニターが可能であると考えられた。慢性気道感染症では、唾液と喀痰の OFLX の C_{max} はそれぞれ 2.35、2.74 $\mu\text{g/ml}$ で、血清 (3.16 $\mu\text{g/ml}$) に比較して低いものの、AUC は 27.17、37.91 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と血清 (30.91 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) とほぼ同等で、OFLX の唾液と喀痰への移行は良好であった。また、年齢による唾液濃度の検討では、70 歳以上の高齢者群は、 T_{max} 5.75 h、 $T_{1/2}$ 4.53 h と延長しており、若年群とは逆に唾液の AUC は 50.90 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と血清の AUC より大きく、高齢者では唾液における OFLX の吸収および排泄に遅延が認められた。

Key words: 慢性気道感染症、ofloxacin、唾液中濃度、喀痰中濃度、TDM

New quinolone 系抗菌剤は、 β -lactam 系抗生剤と比較して、喀痰、唾液中への移行が良好であることが知られていて¹⁻³⁾、近年、慢性気道感染症に対する経口剤治療として、使用される機会が多い。なかでも ofloxacin (OFLX) は、喀痰、唾液中への良好な移行とともに、抗菌力も優れているため⁴⁾、使用される頻度が高い。

そこで、今回我々は慢性気道感染症症例を対象に、OFLX 内服後の血清、唾液、喀痰中濃度を経時的に HPLC 法で測定し、唾液、喀痰中への OFLX の移行、およびこれらの濃度の関連を検討し、唾液による体内濃度モニターの可能性を試みた。さらに、年齢による OFLX の移行の違いも検討した。

I. 対象および方法

健康成人 5 例 (男 5 例、平均年齢 27.2 歳、平均体重 61.0 kg) と慢性気道感染症症例 20 例を対象とした。慢性気道感染症症例の内訳は、気管支拡張症 10 例、慢性気管支炎 10 例で、性別は男 11 例、女 9 例、年齢は 28 ~ 88 歳 (平均 64.5 歳)、平均体重 48.76 \pm 8.40 kg であり、胃切除例を 2 例に認めた。対象例は、いずれも肝機能と腎機能が正常であった。これらの症例で、OFLX 300 mg 内服前、内服後 1、2、4、6、

8 時間目の血清、唾液、および喀痰中濃度を HPLC 法^{4,5)}で測定した。測定は special reference laboratories で行い、結果は one-compartment model で解析した。

II. 結果

健康人 5 例、胃切除例を除いた慢性気道感染症症例 18 例、胃切除をうけた慢性気道感染症症例 2 例の OFLX 300 mg 内服後の血清、唾液および喀痰中の濃度を Tables 1 ~ 3, Figs. 1, 2 に示した。対象とした慢性気道感染症の症例のうち、17 例は炎症所見の乏しい時期に測定したため、喀痰を採取できたのは 4 例のみであった。これらの結果については、Tables 2, 3 にすべて記載したが、便宜上喀痰中濃度のシミュレーションカーブを Fig. 2 に示した。

健康人 5 例の血清と唾液の平均値の C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) は、それぞれ 2.78、2.97、 T_{max} (h) は、1.41、0.46、AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) は、27.11、18.92、 $T_{1/2}$ (h) は、5.70、4.08 であった。慢性気道感染症症例のうち、症例 1、15 と胃切除群の症例 2 の CRP はそれぞれ 2.5、4.6、3.4 mg/dl と中等度の炎症所見を認めたが、その他の症例はいずれも CRP 陰性であった。CRP 陽性

* 新潟市旭町通一番町 757

Table 1. Serum and saliva concentrations of ofloxacin in healthy volunteers ($\mu\text{g/ml}$)

Case no.		Time after administration (h)					
		0	1	2	4	6	8
1	serum	<0.01	1.29	2.63	1.88	1.55	1.20
	saliva	<0.01	4.58	2.18	1.41	1.07	0.78
2	serum	<0.01	4.33	3.06	2.38	1.67	1.46
	saliva	<0.01	3.29	2.67	1.83	1.36	1.19
3	serum	<0.01	3.25	2.72	2.15	1.87	1.37
	saliva	<0.01	2.68	1.60	1.69	0.99	1.28
4	serum	<0.01	1.40	2.27	1.91	1.50	1.14
	saliva	<0.01	1.87	2.26	1.44	0.96	0.84
5	serum	<0.01	3.18	2.83	2.35	1.88	1.41
	saliva	<0.01	2.10	2.32	1.47	1.28	1.11
Mean	serum	<0.01	2.69	2.70	2.13	1.69	1.32
\pm SD			1.31	0.29	0.24	0.18	0.14
Mean	saliva	<0.01	2.90	2.21	1.57	1.13	1.04
\pm SD			1.09	0.39	0.18	0.18	0.22

群と陰性群の間では、陽性群は唾液、喀痰とも2時間後のOFLX濃度が高い傾向を認めたが、その他の採取時の濃度は同等であった。統計的有意差は認めていない。慢性気道感染症症例のうち、胃切除例2例を除いた18例における、血清、唾液、喀痰の C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$) は、それぞれ3.16, 2.35, 2.74, T_{\max} (h) は、3.58, 4.22, 4.99, AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) は、30.91, 27.17, 37.91, $T_{1/2}$ (h) は、2.75, 3.27, 3.95であった。慢性気道感染症症例の胃切除例2例の血清、唾液、喀痰の C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$) は、それぞれ3.97, 2.76, 2.51, T_{\max} (h) は、2.73, 0.44, 5.10, AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) は、43.71, 27.67, 35.30, $T_{1/2}$ (h) は、5.37, 6.63, 4.14であった (Table 4)。慢性気道感染症群の唾液内濃度は、健常人群に比較して、 T_{\max} が延長し、AUCが大きい傾向が認められた。胃切除例においては、 T_{\max} が短かった。

胃切除例を除いた慢性気道感染症症例を70歳以上の群 (7例) と50歳以下の群 (4例) にわけ、各群の血清、唾液、喀痰の平均値の C_{\max} , T_{\max} , AUC, $T_{1/2}$ もTable 4に示した。70歳以上の慢性気道感染症症例の唾液濃度では、 T_{\max} と $T_{1/2}$ が延長し、AUCが大きかった。

慢性気道感染症症例におけるOFLXの血清濃度と唾液内濃度の関連は、 $Y = -0.14 + 0.78 X$ ($r = 0.77$)

とよい相関を示した (Fig. 3)。また、血清と喀痰の関連は、 $Y = -0.18 + 0.92 X$ ($r = 0.75$) で、同様によい相関を示した (Fig. 4)。

III. 考 察

β -lactam系抗生剤の中では最も血中半減期が長いceftriaxone (CTRX) 1gを静注した場合でも血中の C_{\max} は282.0 $\mu\text{g/ml}$ と上昇するが、最高唾液内濃度は0.16 $\mu\text{g/ml}$ であると報告されている⁶⁾。すなわち、new quinolone系抗菌剤の血中濃度に対する唾液内濃度の移行は、 β -lactam系抗生剤よりはるかに高いことが知られている。また、OFLXはnew quinolone系抗菌剤の中でも特に唾液および喀痰への移行が良好であり、慢性気道感染症などに使用される頻度は高い。これまでにも、この点に注目して、OFLXの唾液内濃度と血中濃度の関連を検討し、密接な相関を指摘している報告もある^{2,3)}。しかし、これらの成績は健常人を対象として検討されていて、OFLXが使用される機会の多い慢性気道感染症で検討されていない。さらに、その測定方法はbioassay法で行われているが、唾液内ではリゾチーム⁷⁾あるいは口腔内、歯部などの消毒、洗浄剤のため、bioassay法では測定結果に誤差が生じる可能性があると考えられる。喀痰濃度の測定についても、山口らは*Bacillus subtilis* ATCC 6051を用いて測定したところ不合理な成績が得られ、*Es-*

Table 2. Serum, saliva and sputum concentrations of ofloxacin in patients with chronic respiratory tract infection ($\mu\text{g/ml}$)

Case no.	Age (y)		Time after administration (h)					
			0	1	2	4	6	8
1	28	serum	<0.01	2.62	3.81	2.72	1.54	
		saliva	0.01	0.27	2.68	1.37	0.91	0.53
		sputum	<0.01	0.34	4.27	2.53	1.90	1.11
2	40	serum	<0.01	0.07	1.10	2.91	2.56	2.52
		saliva	0.01	0.01	0.53	2.71	1.38	0.95
		sputum			0.56	1.52		
3	46	serum	0.05	5.97	4.33	2.93	1.91	1.35
		saliva	0.03	3.44	3.71	1.69	1.22	0.92
		sputum				3.86		
4	46	serum	<0.01	2.05	3.71	3.03	2.19	1.84
		saliva	<0.01	0.63	2.58	1.81	1.46	0.93
5	54	serum	<0.01	3.58	5.68	4.28	2.58	2.00
		saliva	<0.01	1.74	3.07	2.78	1.61	1.60
6	57	serum	<0.01	0.17	1.00	2.67	1.55	1.23
		saliva	<0.01	0.10	0.52	2.98	1.20	1.06
7	58	serum	<0.01	1.92	4.17	3.51	2.43	2.04
		saliva	<0.01	0.87	1.63	2.00	1.74	1.21
8	59	serum	<0.01	2.90	5.65	4.12	2.97	1.92
		saliva	0.03	1.02	3.64	3.98	1.79	1.49
		sputum	0.02	0.96		4.10		
9	64	serum	<0.01	0.03	0.21	1.68	1.65	1.57
		saliva	<0.01	0.01	0.06	1.42	1.08	1.35
10	66	serum	<0.01	1.24	1.83	3.84	3.23	2.96
		saliva	<0.01	0.42	1.05	3.29	3.03	2.32
		sputum	<0.01	0.43	1.30	3.67	4.10	1.87
11	68	serum	<0.01	0.08	1.92	2.28	1.72	1.17
		saliva	<0.01	0.02	1.07	1.38	0.96	0.73
12	70	serum	<0.01	0.99	1.37	2.65	1.66	1.51
		saliva	<0.01	0.49	1.20	1.97	2.18	1.51
		sputum	<0.01	0.63	1.10	2.20	2.28	1.54
13	71	serum	<0.01	0.24	0.52	4.53		1.93
		saliva	<0.01	0.12	1.09	1.97		
		sputum		0.11	0.18	2.83		1.29
14	77	serum	<0.01	1.51	1.75	4.89		2.74
		saliva	<0.01	0.29	1.05	6.03		1.12
		sputum	<0.01	0.23	1.14	5.17		0.99
15	77	serum		1.72	2.47	3.11	2.57	2.23
		saliva	<0.01	0.74	3.98	3.80	5.39	2.51
		sputum	<0.01	0.61	3.22	4.64	4.33	2.79
16	80	serum	<0.01	0.73	2.81	3.99	3.19	2.23
		saliva	<0.01	0.09	1.02	2.13	1.90	1.55
		sputum	<0.01			2.64	1.88	1.96
17	81	serum	<0.01	3.55	5.79	4.64	3.79	
		saliva	<0.01	0.83	5.80	5.04	3.75	
18	88	serum	<0.01	0.10	0.45	4.81	4.35	3.60
		saliva	<0.01	0.03	0.18	3.70	6.29	5.13
		sputum					5.75	
Mean		serum	<0.01	1.64	2.70	3.48	2.49	2.05
\pm SD				1.62	1.88	0.95	0.84	0.66
Mean		saliva	<0.01	0.62	1.94	2.78	2.24	1.56
\pm SD				0.84	1.58	1.32	1.60	1.09
Mean		sputum	<0.01	0.47	1.68	3.32	3.37	1.65
\pm SD				0.29	1.49	1.16	1.59	0.62

Table 3. Serum, saliva and sputum concentrations of ofloxacin in gastric resection patients with chronic respiratory tract infection ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

Case no.	Age (y)		Time after administration (h)					
			0	1	2	4	6	8
1	80	serum	<0.01	0.34	4.28	4.79		3.87
		saliva	<0.01	0.10	1.37	2.70		1.53
		sputum	<0.01	0.14	1.86	3.30		2.70
2	80	serum	0.32	4.76	4.11	3.05	2.31	1.83
		saliva	0.22	5.33	2.88	1.82	1.29	1.17
		sputum					2.28	1.38
Mean		serum	0.16	2.55	4.20	3.92	2.31	2.85
Mean		saliva	0.11	2.72	2.13	2.26	1.29	1.35
Mean		sputum	<0.01	0.14	1.86	3.30	2.28	2.04

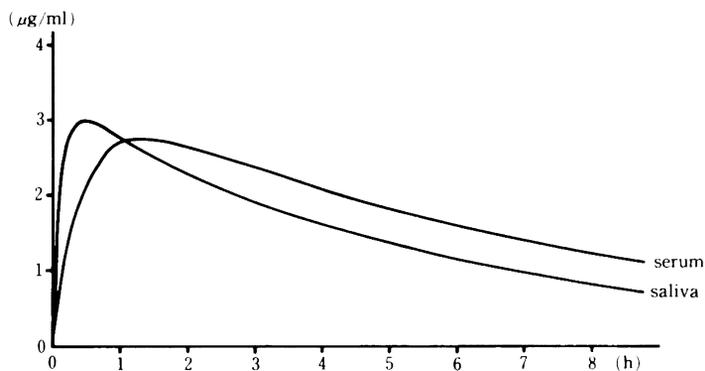


Fig. 1. Simulation curve of serum and salivary concentrations by one-compartment model in healthy volunteers.

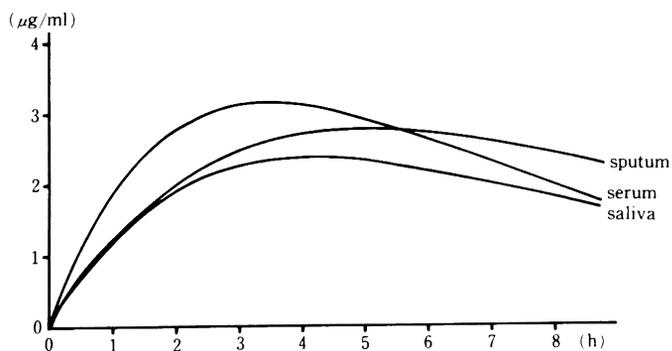


Fig. 2. Simulation curve of serum, salivary and sputum concentrations by one-compartment model in patients with chronic respiratory tract infection.

Table 4. Pharmacokinetic parameters of ofloxacin in healthy volunteers and patients with chronic respiratory tract infection

Group	Sample	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)
Healthy volunteers (n = 5)	serum	2.78	1.41	27.11	5.70
	saliva	2.97	0.46	18.92	4.08
Patients ¹⁾ (n = 18)	serum	3.16	3.58	30.91	2.75
	saliva	2.35	4.22	27.17	3.27
	sputum	2.74	4.99	37.91	3.95
Patients (70 y \leq) (n = 7)	serum	3.29	4.48	40.37	3.51
	saliva	3.23	5.75	50.90	4.53
	sputum	2.82	5.43	41.96	4.28
Patients (50 y \geq) (n = 4)	serum	3.22	2.14	34.72	5.78
	saliva	2.09	2.64	15.09	2.03
	sputum	2.24	3.54	21.64	2.67
Gastric resection ²⁾ patients (n = 2)	serum	3.97	2.73	43.71	5.37
	saliva	2.76	0.44	27.67	6.63
	sputum	2.51	5.10	35.30	4.14

¹⁾ Patients with chronic respiratory tract infection.

²⁾ Gastric resection patients with chronic respiratory tract infection

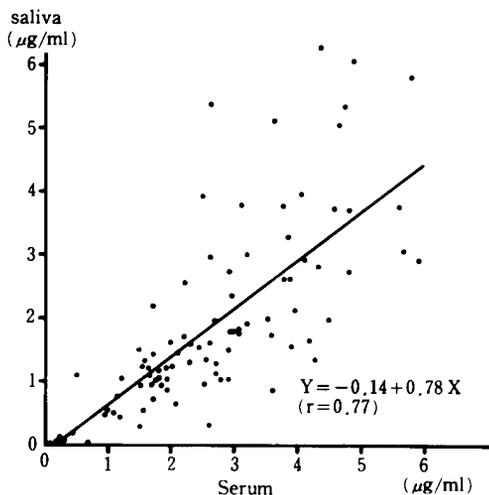


Fig. 3. Correlation between serum and saliva of ofloxacin concentrations in patients with chronic respiratory tract infection.

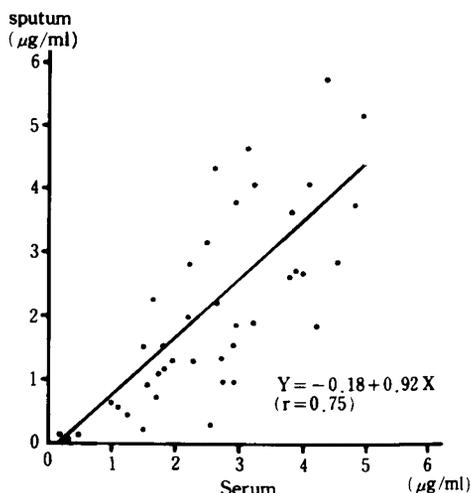


Fig. 4. Correlation between serum and sputum of ofloxacin concentrations in patients with chronic respiratory tract infection.

cherichia coli Kp を用いて測定したと報告しており⁸⁾, HLLC 法の方が安定していると考えられる。そこで、今回我々は慢性気道感染症症例を対象に、OFLX の血清、唾液、喀痰の濃度を経時的に HPLC 法で測定

し、これらの相関および年齢による差を検討した。その結果、OFLX は唾液、喀痰中へ高濃度で移行し、それぞれ $r=0.77$, $r=0.75$ と血清濃度と密接な相関を示すことが認められた。New quinolone 系抗菌剤

は、必ずしも治療域と毒性域の幅が狭い薬剤ではないが、一部の薬剤では中枢神経障害などの副作用も報告されており⁹⁾、薬剤濃度のモニターが唾液で可能であることは、有意義なことと考えられた。健常人と慢性気道感染症の症例の比較では、 T_{max} 、AUC は慢性気道感染症群の方が大きかったが、 C_{max} はほぼ同等であった。しかし、Tables 1～3 に示すように、慢性気道感染症症例では OFLX 300 mg 内服後の血清、唾液、喀痰中濃度はかなりのばらつきを認めた。これに対し、健常人ではばらつきは少なかった。この理由は、慢性気道感染症症例群は年齢が 28～82 歳と広く分布し、それぞれ病態が異なっているためと考えられた。そこで、慢性気道感染症症例群を 70 歳以上の群と 50 歳以下の群にわけ検討したところ、70 歳以上の群は唾液および血中の T_{max} が延長しており、吸収の遅延が認められた。血中と唾液中の AUC を検討すると、高齢群では唾液中の AUC は血中の 126% であったのに対し、50 歳以下の群では 43.5% であった。全例若年者の健常群では、69.8% であり、高齢者の唾液中の $T_{1/2}$ が延長していることとあわせて考えると、高齢者の唾液への吸収、排泄は遅延していると考えられる。

今回の検討は、慢性気道感染症症例において、唾液内濃度が血中濃度と密接な相関をもって反映するか否かが主点であったが、一方臨床では喀痰への移行が大きな問題である。喀痰中濃度の検討では、慢性気道感染症症例では、 C_{max} は $2.74 \mu\text{g/ml}$ と高く、AUC も $37.91 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と大きく、血中濃度に対する喀痰中への移行は良好であった。 β -lactam 剤は、血中濃度に比較すると喀痰への移行は不良であり、この原因として barrier が存在し、炎症時にはこの barrier が破綻し、移行の場合が上昇するとされている¹⁰⁾。今回我々の検討した症例では、炎症所見を呈する症例が少数で、炎症の有無による差は検討できなかったが、2 時間後の値以外はほぼ同程度で、血中濃度と近似した濃度であった。この原因は、new quinolone 系抗菌剤は

容易に barrier を通過し、そもそも血中濃度がそれほど高値でないため、炎症の有無に関わらず血中濃度に近似した濃度となると考えられる。その結果、喀痰内濃度と血中濃度も密接な相関を示すのであろう。したがって、喀痰内濃度で血中濃度をモニターすることも可能であるが、常時検体採取が可能であるという点では、モニターとしては唾液の方が優れている。

文 献

- 1) サテライトシンポジウム化学療法剤の血中濃度モニタリング (TDM) と臨床応用。第 32 回日本化学療法学会東日本支部総会, 1981
- 2) 佐々木次郎, 立花章男, 菊池康博, 他: 抗菌性物質のモニタリングと臨床応用。歯薬療法 5: 181～196, 1986
- 3) 椎木一雄: New quinolone 系抗菌剤の唾液中移行に関する研究。Chemotherapy 37: 604～609, 1989
- 4) 新薬シンポジウム DL-8280。第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会, 1982
- 5) 原 弘, 石田 孝, 浦田和樹, 他: 高速液体クロマトグラフィーによる Enoxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Ciproxacin の同時分析。医学と薬学 25(1): 125～128, 1991
- 6) 森鼻健史, 金子明寛, 富田文貞, 他: Ceftriaxone 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。Chemotherapy 37: 591～598, 1989
- 7) Igarasi K, Matsuyama T: Alternative activity of β -lactam antibiotics against methicillin and cephem-resistant Staphylococcus aureus in the presence of respiratory tract mucos. J. Infect. Dis. 161: 250～254, 1990
- 8) 山口恵三, 中里博子, 古河宏延, 他: DL-8280 の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価。Chemotherapy 32 S-1 2: 487～508, 1984
- 9) Akahane K, Sekiguchi M, Une T, et. al.: Structure-epileptogenicity relationship of quinolones with special reference to their interaction with γ -aminobutyric acid receptor sites. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 33: 1704～1708, 1989
- 10) 穴戸春美, 永武 毅: 呼吸器感染症の化学療法 5. 抗菌剤の喀痰中移行と Blood - Bronchus - Barrier. IRYO 42(5): 447～452, 1988

SALIVA, SPUTUM AND SERUM CONCENTRATIONS OF OFLOXACIN IN PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTION

Kouichi Wada, Takashi Kawashima, Hiroki Tsukada, Norio Suzuki,
Yoshinori Shimazu and Masaaki Arakawa

Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan

We assayed by HPLC the concentration of ofloxacin (OFLX) in serum, saliva and sputum of 20 patients with chronic respiratory tract infection who had been given 300 mg of OFLX orally. Ofloxacin values in serum, saliva and sputum were 3.16, 2.35, 2.74 $\mu\text{g/ml}$ (C_{max}); 3.58, 4.22, 4.99 (T_{max}); 2.75, 3.27, 3.95 h ($T_{1/2}$); and 30.91, 27.17, 37.91 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (AUC). A close correlation was found between serum and saliva concentrations ($Y = -0.14 + 0.78 X$, $R = 0.77$) and serum and sputum concentrations ($Y = -0.18 + 0.92 X$, $R = 0.75$). The T_{max} and $T_{1/2}$ in saliva were prolonged in patients of advanced age. Our findings showed that OFLX penetrated into saliva and sputum at high levels, and that its pharmacokinetics can be calculated by HPLC assay of saliva.