

## 唾液中薬剤濃度測定による TDM への応用

—Ofloxacin を単回投与および連続投与した慢性気道感染症患者における検討—

山木 健市・滝 文 男・鈴木隆二郎・高木 健三・佐竹 辰夫

名古屋大学医学部第二内科\*

(平成 3 年 8 月 10 日受付・平成 3 年 11 月 8 日受理)

慢性気道感染症患者に ofloxacin (OFLX) を投与し、唾液中の OFLX 濃度を測定し、血中濃度の推測が可能かどうかを単回投与および連続投与を行い検討した。単回投与において唾液中で  $C_{max}$ , AUC,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$  は血液中とほぼ同じ値であった。単回投与、連続投与とも唾液中の OFLX 濃度は血液中の濃度にきわめてよく相関することがわかった。特に、連続投与において興味をもたれたのは、平均値では薬剤濃度に優位な上昇は認められなかったものの、薬剤の蓄積と考えられる薬剤濃度の上昇が唾液中で見られ、これが血液中でも証明されたことである。2 症例とも比較的高齢であったため腎機能の低下があったと思われるが、事前の検査においてはクレアチニン、BUN などの異常が認められなかった患者である。以上から、慢性気道感染症患者においても採取が容易な唾液中濃度の測定により血液中濃度の予測ができ、TDM への応用が可能と考えられた。

**Key words:** therapeutic drug monitoring (TDM), ofloxacin (OFLX), 唾液中濃度, pharmacokinetics (薬物動態), 慢性気道感染症

近年、薬剤治療に際して、血液中濃度を測定し、より適切な薬剤療法を行う必要性が増してきた。特に、経口剤においては、薬剤の吸収、代謝、排泄能の個人差により、体内の薬剤濃度は著しく異なっており、血中濃度の測定が重要と考えられる。ニューキノロン剤はきわめて有用な抗菌薬であるが、血液中濃度を必要以上に上げれば、中枢神経系などの重篤な副作用を引き起こす可能性を指摘されている<sup>1-3)</sup>。したがって、血液中の適切な薬剤濃度を維持することが副作用予防に重要となる。健常人においては OFLX は唾液中への移行がよく、唾液中の濃度は血液中の濃度とよく相関している<sup>4-6)</sup>。採取が容易な唾液中の OFLX 濃度の測定が血液中の OFLX 濃度の予測に有用であるなら、TDM への応用が期待できると考えられる。

今回は、いわゆる慢性気道感染症患者に OFLX を投与し、唾液中の OFLX 濃度を測定し、血中濃度の推測が可能かどうかを単回投与および連続投与を行い検討した。また OFLX の TDM における、唾液中濃度測定の有用性についても連続投与と症例において検討した。

### I. 方 法

#### 1. 対 象

名古屋大学医学部附属病院第二内科通院中の慢性気道感染症（慢性気管支炎、気管支拡張症など）患者に

対し気道感染を起こし抗生剤または抗菌薬の投与が必要と考えられたときに、十分な informed consent が得られた後に OFLX を投与した。投与中は、他の抗生剤、制酸薬との併用を避けた。

#### 2. 投与方法

単回投与: 慢性気道感染症患者に OFLX 300 mg を経口投与し、投与前、1 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後に血液及び唾液を採取し、OFLX の濃度測定まで $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。

連続投与: 慢性気道感染症患者に OFLX 600 mg/day (1 日 3 回服用) を投与した。初回投与 2 時間後、その後 1 週間毎に投与 2 時間後に、血液と唾液を採取し、OFLX の濃度測定まで、 $-20^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存した。

#### 3. OFLX 濃度の測定

OFLX の濃度は *Bacillus subtilis* (ATCC 6051) による bioassay で求めた。すなわち、Mueller Hinton 培地 (DIFCO) を用い、Agar Well 法により、 $37^{\circ}\text{C}$  18 時間培養後の発育阻止円径を測定した。同一検体で 4 個の発育阻止円をつくり平均値を求め、あらかじめ作成してあった標準曲線より濃度を算出した。

解析方法: 単回投与時の pharmacokinetic par-

\* 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地

ometers の算出は one-compartment first-order absorption model を用いて行った。唾液中と血液中との濃度の相関は線形回帰検定、有意差検定は Student's T-test を用いた。

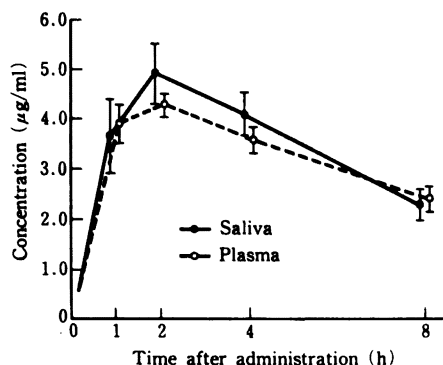


Fig. 1. Concentrations of ofloxacin in saliva and plasma after a single oral administration to patients with chronic respiratory tract infections.

## II. 結 果

単回投与：OFLX を単回投与投与した慢性気道感染症患者は男性 9 名、女性 7 名の 16 名で、年齢は 47 歳から 79 歳（平均 64.8 歳）であった。Fig. 1 にそれぞれの濃度の時間経過を示す。

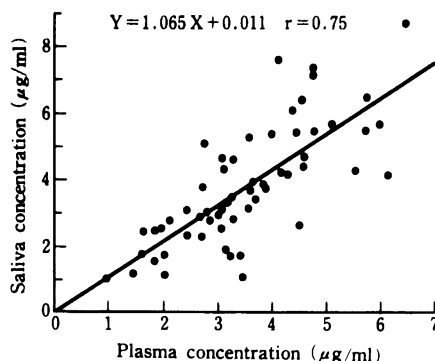


Fig. 2. Relationship between saliva and plasma concentrations of ofloxacin after a single oral administration to patients with chronic respiratory tract infections.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of ofloxacin after single oral administration to patients with chronic respiratory tract infections

Characteristics of patients							Pharmacokinetic Parameters							
Pt	Sex	Age (y)	Height (cm)	BW (kg)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	saliva				plasma			
							$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$T_{1/2}$ (h)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$T_{1/2}$ (h)
A	M	47	162	60	13	1.2	0.73	4.14	20.57	2.89	0.36	5.96	37.41	4.08
B	F	50	154	37	14	0.7	1.17	7.68	39.17	2.57	1.92	4.69	39.22	4.08
C	F	55	160	80	12	0.8	3.45	4.46	42.18	2.74	2.12	4.09	37.34	4.61
D	M	57	163	70	17	0.8	1.52	4.90	23.12	1.87	0.30	5.21	18.50	2.24
E	M	58	164	55	10	1.0	2.45	2.34	24.04	2.57	1.80	3.03	28.34	5.33
F	M	63	158	46	17	1.1	4.22	5.14	59.68	3.43	0.61	6.87	53.27	4.93
G	F	64	156	56	16	0.7	0.35	5.38	37.18	4.62	0.36	5.20	35.45	4.33
H	F	64	156	57	11	0.8	1.58	5.23	38.85	3.89	1.58	3.44	37.80	6.42
I	M	65	157	46	19	1.0	1.38	3.69	33.31	5.33	0.36	3.76	41.97	7.70
J	F	65	152	42	19	0.8	2.42	4.34	29.53	2.10	2.05	4.27	30.10	3.01
K	M	72	160	50	19	1.3	2.78	4.38	43.67	4.33	0.61	6.14	63.42	6.93
L	M	73	156	39	12	0.8	4.56	4.72	55.26	3.47	4.11	4.65	54.52	3.85
M	M	73	156	45	13	0.8	0.36	8.23	91.76	7.70	0.40	6.75	64.44	6.30
N	F	75	153	46	11	1.1	3.43	3.32	32.57	2.89	4.67	6.05	68.30	2.65
O	F	77	152	54	13	1.2	0.58	8.47	55.92	4.15	2.01	4.73	67.68	8.40
P	M	79	160	52	13	1.2	3.29	4.64	44.30	2.48	2.18	4.26	46.96	6.30
Mean		64.8	157.4	52.2	14.1	0.96	2.14	5.07	41.94	3.56	1.59	4.94	44.69	5.01
SD		9.3	3.7	10.8	3.0	0.39	1.33	1.65	17.07	1.41	1.29	1.12	14.98	1.69

Pharmacokinetic Parameters は、唾液中では  $T_{max}$  が  $2.14 \pm 1.33$  (h) (mean  $\pm$  SD),  $C_{max}$  が  $5.07 \pm 1.65$  ( $\mu\text{g/ml}$ ), AUC が  $41.94 \pm 17.07$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ),  $T_{1/2}$  が  $3.56 \pm 1.41$  (h) であった。これに対して血液中では  $T_{max}$  が  $1.59 \pm 1.29$  (h) (mean  $\pm$  SD),  $C_{max}$  が  $4.94 \pm 1.12$  ( $\mu\text{g/ml}$ ), AUC が  $44.69 \pm 14.98$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ),  $T_{1/2}$  が  $5.01 \pm 1.69$  (h) であった (Table 1)。これらは統計学的に有意な差はなく唾液中の OFLX は血液中の OFLX とほとんど同じ濃度推移を示すものと考えられた。

唾液中で測定した濃度 (y) と血液中で測定した濃度 (x) との関係を図 2 に示した。  $y = 1.065x +$

$0.011$  ( $r = 0.75$ ) と極めてよい相関であった。

連続投与：OFLX を連続投与した患者は 9 名、男性 6 名、女性 3 名であり、年齢は 47 歳から 76 歳 (平均 63.0 歳) であった。個々の 1 週間毎の推移を図 3 と Table 2 に示した。平均では薬剤濃度に有意な上昇は認められなかったものの、2 症例 (d, e) においては薬剤の蓄積と考えられる薬剤濃度の上昇が血液中でも唾液中でも見られた。

唾液中で測定された濃度 (y) と血液中で測定された濃度 (x) との関係は、図 4 に示すように、  $y = 1.081x + 0.036$  ( $r = 0.86$ ) と単回投与でみられたと同様にきわめてよい相関であった。これから、唾液中

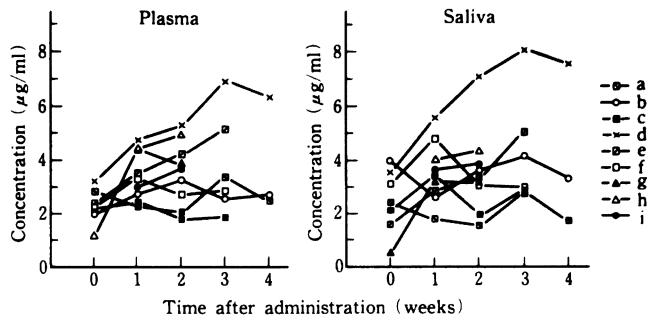


Fig. 3. Concentrations of ofloxacin of saliva and plasma after multiple oral administrations to patients with chronic respiratory tract infections.

Table 2. Concentrations of ofloxacin after multiple oral administrations to patients with chronic respiratory tract infections

Characteristics of patients		Concentrations in														
		saliva					plasma									
Pt	Sex	Age (y)	Height (cm)	BW (kg)	BUN ( $\mu\text{g/dl}$ )	Cr ( $\mu\text{g/dl}$ )	0 (W)	1 (W)	2 (W)	3 (W)	4 (W)	0 (W)	1 (W)	2 (W)	3 (W)	4 (W)
a	M	58	164	55	10	1.0	2.41	1.79	1.54	2.85	1.73	2.83	2.33	2.00	3.35	2.45
b	F	64	156	56	16	0.7	3.99	2.64	3.65	4.15	3.34	1.96	2.70	3.23	2.52	2.58
c	M	73	156	45	13	0.8	3.58	5.64	7.15	8.18	7.56	3.18	4.76	5.30	6.91	6.29
d	M	72	167	51	14	0.7	2.14	3.46	1.93	2.96	—	2.20	2.45	1.81	1.85	—
e	M	47	162	60	14	1.1	1.56	2.86	3.32	5.05	—	2.33	3.53	4.20	5.11	—
f	M	58	163	67	11	0.7	3.14	4.86	3.08	3.04	—	2.28	3.35	2.69	2.85	—
g	M	76	158	41	12	0.8	0.50	3.20	3.20	—	—	1.12	4.43	3.87	—	—
h	F	55	160	80	12	0.8	ND	4.04	4.38	—	—	0.83	4.40	4.92	—	—
i	F	64	157	57	16	0.8	ND	3.63	3.79	—	—	ND	2.96	3.70	—	—
Mean		63.0	160.3	56.9	13.1	0.8	2.47	3.57	3.56	4.37	4.21	2.091	3.43	3.51	3.77	4.44
SD		9.5	3.9	11.6	2.1	0.1	1.21	1.17	1.61	2.05	3.01	0.792	0.91	1.20	1.89	1.92

ND < 0.50  $\mu\text{g/ml}$

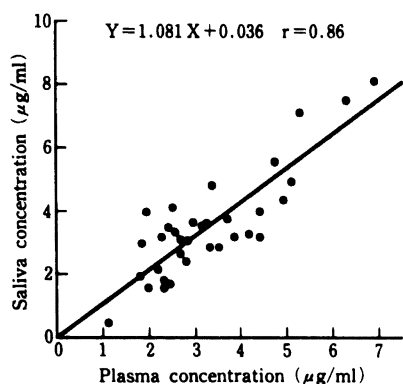


Fig. 4. Relationship between saliva and plasma concentrations of ofloxacin after multiple oral administrations to patients with chronic respiratory tract infections.

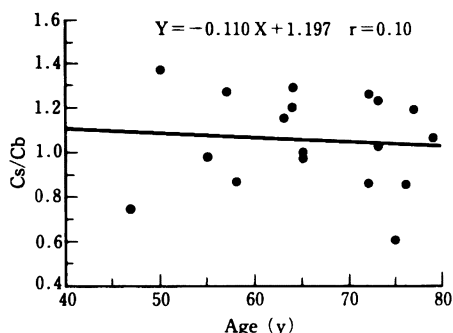


Fig. 5. Relationship between saliva/blood concentrations of ofloxacin (Cs/Cb) and age.

の濃度を測定することにより血液中の薬剤濃度の予測が十分に可能であると考えられた。唾液中と血液中の OFLX 濃度を測定した 18 名 (延べ 25 名) の唾液中濃度/血液中濃度 (Cs/Cb) と年齢との関係を Fig. 5 に示した。有意な関係は得られなかった。

### III. 考 察

OFLX が唾液へよく移行するだけでなく、特に前立腺などの腺組織によく移行する<sup>9-12)</sup>のは、蛋白結合率が約 50% であり、その疎水性のため組織移行性に優れていると考えられている。

OFLX 濃度は血液中、唾液中とも 30 歳代の健常人に 200 mg を内服させた報告<sup>4)</sup>から類推するよりもやや高値を示していると思われた。しかし、血液中 OFLX の Pharmacokinetic Parameters は他の文献<sup>13-15)</sup>とほとんど同じであり、60 歳代の慢性呼吸器感染症患者においても 30 歳代の健常人と大きな差はないと考えられた。唾液中濃度の上昇は血液中濃度と

ほとんど同じかまたは少し低い値を示すとの報告<sup>4-8)</sup>が多いが、本研究では唾液中の  $C_{max}$  は血液中濃度より少し高値を示した。唾液中濃度/血液中濃度 (Cs/Cb) 値は平均 1.05 であり、唾液中と血液中の濃度はほとんど同じと考えられた。 $T_{max}$ 、 $T_{1/2}$  も両者ともほぼ同じ値であり、OFLX の唾液中への移行はきわめてよく、血液中と平行すると考えられた。Cs/Cb 値が高齢者において高かったとの報告<sup>8)</sup>もあるが、本研究においては対象となった 18 名 (延べ 25 名) の患者について Cs/Cb と年齢との関係は特に認められず、年齢の影響を検討するためにはもう少し多くの若年齢患者での測定が必要と考えられた。

連続投与においても、唾液中の濃度と血液中の濃度はほぼ同じであり、TDM への応用が期待できると思われた。特に、連続投与において興味を持たれたのは、平均値では薬剤濃度に有意な上昇は認められなかったものの、連続投与による薬剤の蓄積と考えられる薬剤濃度の上昇が唾液中で見られ、これが血液中でも証明されたことである。2 症例とも比較的高齢であったため腎機能の低下があったと思われるが、事前の検査においてはクレアチニンや BUN などの異常が認められなかった患者である。唾液中濃度の測定により血液中濃度の予測ができ、TDM への応用が可能と考えられた。

唾液を採取することは容易ではあったものの、採取する前のポピドンヨードなどの抗菌作用のある薬剤によるうがいや水によるうがいには注意が必要と思われる。本研究では薬剤濃度の測定を bioassay 法で行ったため、抗菌作用の見かけの上昇や水による薄まりといった影響が唾液中濃度のばらつきとなって現れたと思われた。HPLC 法による測定を行えばポピドンヨード液などの抗菌活性を示す物質の影響を除外でき唾液中濃度のばらつきを少なくし、よりの確に血液中を推測できることが可能になると考えられる。また、迅速測定を行うこともできる。

以上から、慢性気道感染症患者においても健常人と同様、採取が容易な唾液中の OFLX 濃度は血液中の濃度とよく相関し、唾液中の OFLX 濃度の測定が血液中の OFLX 濃度の予測に有用であることが証明された。

### 文 献

- 1) Islam M A, Sreedharan T: Convulsions, hyperglycemia, and glycosuria from overdose of nalidixic acid. JAMA 192: 1100~1101, 1965
- 2) Simpson K J, Brodie M J: Convulsions related to enoxacin. Lancet July 20: 161, 1985

- 3) 厚生省薬務局, 医薬品副作用情報 (NO.81), 1 エノキサシンとフェンブフェンの相互作用による痙攣発作. 日本医事新報, No. 3263: 101~102, 1986
- 4) 佐々木次郎, 坂本春生, 植松正孝, 山根伸夫, 森島丘, 森鼻健史, 金子明寛, 河野誠之: Ofloxacin の血中および唾液中濃度—歯科・口腔外科領域における評価—. 歯科薬物療法 6: 26~33, 1987
- 5) 太田嘉英, 近内寿勝: オフロキサシンの血中・唾液中濃度—同一被験者における繰り返し試験—. 歯科薬物療法 6: 101~105, 1987
- 6) Leigh D A, Walsh B, Harris K, Hancock P, Travers G: Pharmacokinetics of ofloxacin and the effect on the faecal flora of healthy volunteers. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 22 (Suppl C): 115~125, 1988
- 7) 椎木一雄: New quinolone 系抗菌剤の唾液中移行に関する研究. Chemotherapy 30: 604~609, 1989
- 8) 内蘭明裕, 渡辺荘郁, 坂本邦彦, 昇 卓夫, 大山勝: 高齢者における OFLX の唾液中移行濃度について. 医学と薬学 24: 519~522, 1990
- 9) 公文裕巳, 古川正隆, 水野全裕, 宮田和豊, 赤沢信幸, 大森弘之, 片山泰弘, 赤枝輝明: DL-8280 の前立腺組織ならびに前立腺液移行. 泌尿紀要 30: 1297~1305, 1984
- 10) 松本文夫: New quinolones, その臨床投与と展望, 吸収・排泄・体内分布 Chemotherapy 34: 1321~1322, 1986
- 11) Naber K G, Adam D, Kees F: In vitro activity and concentrations in serum, urine, prostatic secretion and adenoma tissue of ofloxacin in urological patients. Drugs 34 (suppl 1) : 44~54, 1987
- 12) Wise R, Lockley MR: The pharmacokinetics of ofloxacin and a review of its tissue penetration. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 22 (Suppl C) : 59~64, 1988
- 13) Newman M: Clinical pharmacokinetics of the newer antibacterial 4-quinolones. Clinical Pharmacokinetics 14: 96~121, 1988
- 14) Drew R H, Pharm B S, Gallis H A: Ofloxacin: Its pharmacology, pharmacokinetics, and potential for clinical application. Pharmacotherapy 8: 35~46, 1988
- 15) Soledad Flor: Pharmacokinetics of ofloxacin, an overview. The American Journal of Medicine 87 (suppl 6 C) : 24 s~30 s, 1989

## THERAPEUTIC DRUG MONITORING BY DETERMINING SALIVARY CONCENTRATION OF OFLOXACIN

—SINGLE- AND MULTIPLE-DOSE STUDIES OF PATIENTS WITH CHRONIC  
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS—

Kenichi Yamaki, Fumio Taki, Ryujiro Suzuki,  
Kenzo Takagi and Tatsuo Satake

Department of Internal Medicine II, Nagoya University School of Medicine,  
65 Tsurumai, Showa, Nagoya 466, Japan

We studied whether the ofloxacin (OFLX) concentration in serum could be evaluated from the OFLX concentration in saliva of the patients with chronic respiratory tract infections, who had received a single-dose and/or multiple-dose of OFLX. For the single-dose administration, the values of  $C_{max}$ , AUC,  $T_{max}$  and  $T_{1/2}$  of OFLX in saliva were similar to those in serum. The OFLX concentrations in saliva were correlated so well that both values were almost the same. The penetration of OFLX into saliva was excellent. For multiple-dose administration, there was no significant increase in OFLX concentration on average, though two cases had increased levels of OFLX in saliva and serum, possibly because of accumulation of the drug. The two cases had no abnormal creatinine or BUN values in the preliminary tests. Our study demonstrates that the serum concentration of OFLX can be estimated by determining the concentration in saliva, which is easily collected from patients with chronic respiratory tract infections. This suggests that such determination will lead to applications for therapeutic drug monitoring.