

Lenampicillin 経口投与後のヒト血液および口腔組織への ampicillin の移行について

小俣 裕昭・小宮 正道・秋元 芳明

金子 賢司・藤井 彰¹⁾日本大学松戸歯学部第2口腔外科学教室*, ¹⁾薬理学教室

(平成5年7月22日受付・平成5年11月9日受理)

下顎埋伏第3大臼歯を抜歯した患者を対象とし、術前に lenampicillin (LAPC) 500 mg を経口投与し、血清、歯肉、下顎骨、歯囊、および歯髄中の ampicillin (ABPC) 濃度を paper disk 法で測定し、以下の結果を得た。

- 1) 血清中 ABPC 濃度の peak 時間は LAPC 投与後 1.5 時間に認められ、mean peak 濃度は 6.87 $\mu\text{g/ml}$ であった。
- 2) 歯肉中 ABPC 濃度の peak 時間は LAPC 投与後 1.5 時間に認められ、mean peak 濃度は 2.54 $\mu\text{g/g}$ であった。また、peak 時間における歯肉/血清は、0.47 であった。
- 3) 下顎骨中 ABPC 濃度の peak 時間は LAPC 投与後 1.5 時間に認められ、mean Peak 濃度は 0.88 $\mu\text{g/g}$ であった。また、peak 時間における下顎骨/血清は、0.14 であった。
- 4) 歯囊中 ABPC 濃度の peak 時間は LAPC 投与後 1.5 時間に認められ、mean peak 濃度は 2.31 $\mu\text{g/g}$ であった。また、peak 時間における歯囊/血清は、0.49 であった。
- 5) 歯髄中 ABPC 濃度の peak 時間は LAPC 投与後 1.5 時間に認められ、mean peak 濃度は 3.07 $\mu\text{g/g}$ であった。また、peak 時間における歯髄/血清は、0.52 であった。

以上の結果より歯肉、下顎骨、歯囊および歯髄中の mean peak ABPC 濃度は、歯性感染症より分離された α -hemolytic Streptococci の MIC₉₀ 値を越えており、LAPC は歯科臨床上有用な抗菌薬であると推察された。

Key words: lenampicillin, ampicillin, 口腔組織内移行

Lenampicillin (LAPC) は、ampicillin (ABPC) の prodrug (エステル型経口 penicillin 剤) であり、腸管壁に存在するエステラーゼにより ABPC とアセトインとに加水分解され、生体内では ABPC として作用する抗菌薬である。歯科口腔外科領域において LAPC は、使用頻度の高い抗菌薬であるが、LAPC 経口投与後のヒト口腔組織への ABPC 移行に関する報告は見あたらない。本研究は、術前に LAPC を経口投与し、ヒト血清、歯肉、下顎骨、歯囊および歯髄中の ABPC 濃度を測定した。

I. 材料と方法

1) 患者と生体試料

日本大学松戸歯学部附属歯科病院口腔外科で、下顎埋伏第3大臼歯を伝達麻酔下にて抜歯した患者で、術前に本試験の内容などにつき説明を受け、被験者になることを本人が同意した 33 名を対象とした。ただし、術前1週間の期間に抗菌薬の投与を受けている患者は除外した。LAPC を投与した患者は、男性 24 名、女

性 9 名、平均年齢は 25.2 歳、平均体重は 61.5 kg であった。

2) Lenampicillin の投与

LAPC 500 mg (タカシリン錠[®], 250 mg, 2 錠, 日本メクト) を術前に水約 200 ml と共に服用させた。食事に関しては、食後 1~2 時間の状態とした。

3) 試料の採取および調整

血液および口腔組織は、LAPC 投与後約 1, 1.5, 2, あるいは 2.5 時間に採取した。

血液は、肘正中皮静脈より約 3 ml 採血し、15 分間室温に放置後、遠心分離 (4°C, 1,500×g, 15 分) し、血清を得て試料とした。

口腔組織は、採血時間の 5 分以内に採取し、ただちに生理的食塩液にて付着している血液を洗浄除去後、重量測定し、3~4 倍量の 1% リン酸緩衝液 (pH 6.0) を加え、氷冷下にてガラスホモジナイザーを用いてホモジネートを得た。すべての試料は cold extraction

* 千葉県松戸市栄町西 2-870-1

(4°C, 18時間) 後, 遠心分離 (4°C, 1,500×g, 15分) を行い, その上清を試料とした。

血清および上清は, 適宜, 1%リン酸緩衝液 (pH 6.0) にて希釈を行い定量用試料とした。

4) Ampicillin 濃度の定量

血清および組織中 ABPC 濃度の定量は, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とし, Bacto Penassay Seed agar (Difco Laboratories, Detroit, Mich., USA) を検定用培地とする paper disk 法で行った¹⁾。なお, ABPC の標準溶液は, ampicillin・Na (Sigma, Lot. 85 F-0583, 力価: 910 μg/g) を, 1%リン酸緩衝液 (pH 6.0) に溶解し, 0.25, 0.1, 0.05, 0.025 および 0.01 μg/ml の各濃度に調整し検量線を作製した。

II. 成 績

1) 血清

全症例 (n=33) の血清中 ABPC 濃度および mean ABPC 濃度を Fig. 1 に示した。全症例において測定可能な ABPC 濃度 (0.65~17.38 μg/ml) が認められた。peak 時間は LAPC 投与後 1.5 時間に認められ, peak 濃度の mean±SD は, 6.87±4.56 μg/ml であった。

2) 歯 肉

全症例 (n=29) の歯肉中 ABPC 濃度および歯肉と対応する血清中の mean ABPC 濃度を Fig. 2 に示し

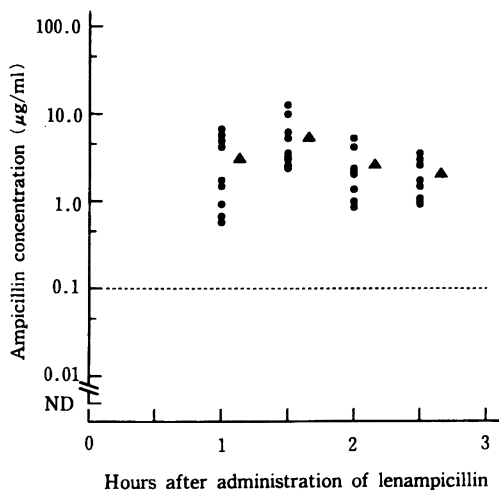


Fig. 1. Ampicillin concentrations in human serum (μg/ml) after a single oral administration of lenampicillin.

▲: mean concentrations of serum

.....: MIC₉₀s of α-hemolytic streptococci

ND: Not detected

た。全症例において測定可能な ABPC 濃度 (0.08~7.11 μg/g) が認められた。歯肉および対応する血清の peak 時間は共に LAPC 投与後 1.5 時間に認められ, peak 濃度の mean±SD は, それぞれ 2.54±1.68 μg/g および 7.11±4.74 μg/ml であった。個々の症例における歯肉/血清の濃度比は, 0.09~0.99 の間であった。また, peak 時間に含まれる症例 (n=9) における歯肉/血清の濃度比の mean±SD は, 0.47±0.28 であった。

3) 下顎骨

全症例 (n=26) の下顎骨中 ABPC 濃度および下顎骨と対応する血清中 mean ABPC 濃度を Fig. 3 に示した。全症例において測定可能な ABPC 濃度 (0.03~2.01 μg/g) が認められた。下顎骨および対応する血清の peak 時間は共に LAPC 投与後 1.5 時間に認められ, peak 濃度の mean±SD は, それぞれ 0.88±0.57 μg/g および 6.98±5.36 μg/ml であった。個々の症例における下顎骨/血清の濃度比は, 0.01~0.28 の間であった。peak 時間に含まれる症例 (n=7) における下顎骨/血清の濃度比の mean±SD は, 0.14±0.08 であった。

4) 歯 囊

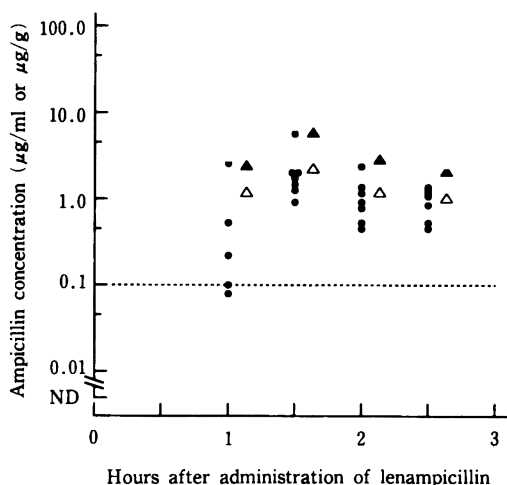


Fig. 2. Ampicillin concentrations in gingiva (μg/g) and corresponding serum (μg/ml) after a single oral administration of lenampicillin.

Δ: mean concentrations of gingiva

▲: mean concentrations of corresponding serum

.....: MIC₉₀s of α-hemolytic streptococci

ND: Not detected

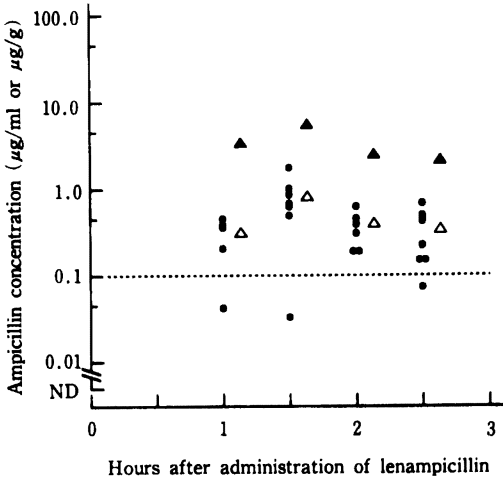


Fig. 3. Ampicillin concentrations in mandibular bone ($\mu\text{g/g}$) and corresponding serum ($\mu\text{g/ml}$) after a single oral administration of lenampicillin.
 Δ : mean concentrations of mandibular bone
 \blacktriangle : mean concentrations of corresponding serum
 \cdots : MIC_{90} s of α -hemolytic streptococci
 ND: Not detected)

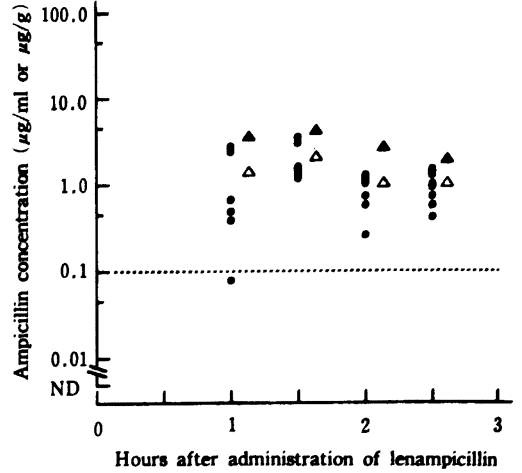


Fig. 4. Ampicillin concentrations in dental follicle ($\mu\text{g/g}$) and corresponding serum ($\mu\text{g/ml}$) after a single oral administration of lenampicillin.
 Δ : mean concentrations of dental follicle
 \blacktriangle : mean concentrations of corresponding serum
 \cdots : MIC_{90} s of α -hemolytic streptococci
 ND: Not detected

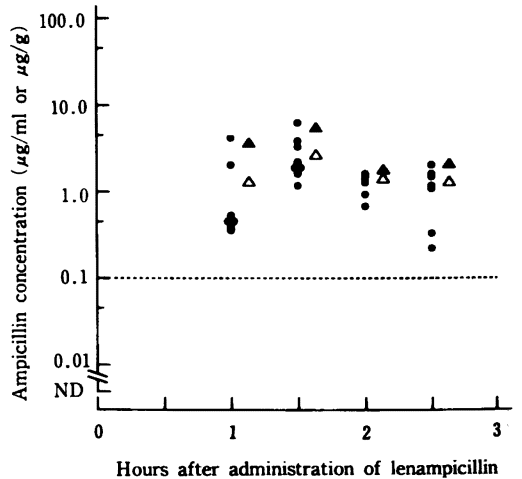


Fig. 5. Ampicillin concentrations in dental pulp ($\mu\text{g/g}$) and corresponding serum ($\mu\text{g/ml}$) after a single oral administration of lenampicillin.
 Δ : mean concentrations of dental pulp
 \blacktriangle : mean concentrations of corresponding serum
 \cdots : MIC_{90} s of α -hemolytic streptococci
 ND: Not detected

全症例 (n=30) の歯囊中 ABPC 濃度および歯囊と対応する血清中 mean ABPC 濃度を Fig. 4 に示した。全症例において測定可能な ABPC 濃度 (0.08~4.31 $\mu\text{g/g}$) が認められた。歯囊および対応する血清の peak 時間は共に LAPC 投与後 1.5 時間に認められ、peak 濃度の mean \pm SD はそれぞれ 2.31 \pm 1.12 $\mu\text{g/g}$ および 5.16 \pm 3.28 $\mu\text{g/ml}$ であった。個々の症例における歯囊/血清の濃度比は、0.07~1.13 の間であった。peak 時間に含まれる症例 (n=7) における歯囊/血清の濃度比の mean \pm SD は、0.49 \pm 0.19 であった。

5) 歯 髄

全症例 (n=31) の歯髄中 ABPC 濃度および歯髄と対応する血清中 mean ABPC 濃度を Fig. 5 に示した。全症例において測定可能な ABPC 濃度 (0.23~6.88 $\mu\text{g/g}$) が認められた。歯髄および対応する血清の peak 時間は共に LAPC 投与後 1.5 時間に認められ、peak 濃度の mean \pm SD は、それぞれ 3.07 \pm 1.64 $\mu\text{g/g}$ および 6.87 \pm 4.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。個々の症例における歯髄/血清の濃度比は、0.06~1.06 の間であった。peak 時間に含まれる症例 (n=10) に

ける歯髄/血清の濃度比の mean±SD は、0.52±0.22 であった。

III. 考 察

LAPC を 500 mg の用量で食後投与した報告は見当たらない。LAPC を 500 mg の用量で空腹時に経口投与して得られた血清中 ABPC 濃度の報告では、peak 時間は 0.5~1 時間、peak 濃度は 10.45~16.3 µg/ml であった²⁻⁴⁾。本研究で得られた血清中 ABPC 濃度の peak 時間 1.5 時間、mean peak 濃度 6.87 µg/ml は、空腹時の報告と比較すると、peak 時間は遅く、peak 濃度は低い値であった。一方、LAPC を 250 mg の用量で食後に経口投与して得られる血清中 ABPC 濃度は、空腹時に経口投与して得られる濃度の約 60~70 % であり、また peak 時間は遅くなると報告されている⁴⁻⁶⁾。本研究では LAPC を食後に投与したため、空腹時に投与して得られた結果と比較し peak 濃度が低く、また peak 時間が遅くなったと考えられた。

ABPC, amoxicillin (AMPC), talampicillin (TAPC) ならびに bacampicillin (BAPC) を食後に 500 mg の用量で経口投与した時に得られた各抗菌薬の血清中 peak 時間および peak 濃度は、それぞれ ABPC: 2.0 時間, 2.01 µg/ml, AMPC: 2.0 時間, 5.99 µg/ml, TAPC (ABPC 濃度): 2.5 時間, 9.64 µg/ml および, BAPC (ABPC 濃度): 1.5 時間, 13.48 µg/ml であると報告されている⁷⁻¹²⁾。本研究で得られた LAPC の peak 濃度 (ABPC 濃度) は 6.87 µg/ml であり, ABPC および AMPC の投与後に得られた peak 濃度より高く, TAPC および BAPC の投与後に得られた peak 濃度 (ABPC 濃度) より低かった。

Penicillin 系抗菌薬のヒト口腔組織移行を調べた報告は少ない。経口 penicillin では、Köndell ら¹³⁾ による isoxazolylpenicillin 投与後の下顎骨への移行 (下顎骨/血清の平均, cloxacillin: 0.63, dicloxacillin: 0.17, flucloxacillin: 0.16)、三木ら¹⁴⁾ による TAPC 投与後の埋伏智歯周囲組織への ABPC の移行 (組織/血清: 0.23~1.48)、鈴木ら¹⁵⁾ による持続性 AMPC の歯肉への移行 (peak 時間における歯肉/血清の平均: 0.24)、および Akimoto ら⁷⁻¹²⁾ による ABPC, TAPC, BAPC 投与後の口腔組織への ABPC の移行 および AMPC の投与後の口腔組織への移行 (peak 時間における口腔組織/血清の平均, 歯肉: 0.47~0.51, 下顎骨: 0.16~0.20, 歯嚢: 0.34~0.35, 歯髄: 0.52~0.61) が報告されている。各報告における個々の症例の濃度比のばらつきは、本研究と同様に大きい。本研究で得られた LAPC 投与後の濃度比は、歯

肉: 0.47, 下顎骨: 0.14, 歯嚢: 0.49 および歯髄: 0.52 であり、前述の報告の中で、同一測定条件での報告である Akimoto らの報告と比較し、歯嚢でやや高い値が認められたが、他はほぼ同様の値であった。

菌性感染症より多く分離される α -hemolytic Streptococci の ABPC に対する MIC₉₀ 値は、0.10 µg/ml であると報告されている¹⁶⁾。本研究で得られた各口腔組織の ABPC 濃度は、歯肉: 0.08~7.11 µg/g, 下顎骨: 0.03~2.01 µg/g, 歯嚢: 0.08~4.31 µg/g, および歯髄: 0.22~6.88 µg/g であり、MIC₉₀ 値以下の症例数は、歯肉 29 症例中 1 症例、下顎骨 26 症例中 3 症例、および歯嚢 30 症例中 1 症例のみであった。これらの症例では、対応する血清中の ABPC 濃度が低いため、口腔組織中濃度も低く、MIC₉₀ 値を下まわったと考えられる。しかし、多くの症例において MIC₉₀ 値を越えており、LAPC は歯科临床上、有用な抗菌薬であると思われた。

文 献

- 1) Akimoto Y, Nishimura H, Komiya M, Kaneko K, Fujii A, Tamura T: Ampicillin concentrations in human serum and dental granuloma after a single oral administration of talampicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 566~567, 1988
- 2) 中島光好, 植松俊彦, 滝口祥令: Lenampicillin (KBT-1585) の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 32 (S-8): 189~208, 1984
- 3) 重野芳輝, 他 (5 施設および関連施設): Lenampicillin (KBT-1585) に関する基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 32 (S-8): 382~396, 1984
- 4) 岩井重富, 他 (2 施設および関連施設): Lenampicillin (KBT-1585) の基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 32 (S-8): 416~427, 1984
- 5) 齊藤 玲, 他 (5 施設および関連施設): Lenampicillin (KBT-1585) の体内動態および臨床成績に関する基礎. *Chemotherapy* 32 (S-8): 209~221, 1984
- 6) 三木文雄, 井上英二, 寺柿政和, 秋岡 要, 葭山 稔, 平賀 通, 村田哲人, 高松健次, 宮本 修: Lenampicillin (KBT-1585) に関する基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 32 (S-8): 347~359, 1984
- 7) Akimoto Y, Kaneko K, Tamura T: Amoxicillin concentrations in serum, jaw cyst, and jaw bone following a single oral administration. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 40: 287~293, 1982
- 8) Akimoto Y, Shibata T, Kaneko K, Fujii A, Tamura T: Amoxicillin concentrations in human serum and gingiva following a single oral administration. *I.R.C.S. Med. Sci.* 11: 359~360, 1983
- 9) Akimoto Y, Nishimura H, Komiya M, Shibata T, Kaneko K, Fujii A, Tamura T: Ampicillin concentrations in human serum and dental pulp

- following a single oral administration. *J. Nihon Univ. Sch. Dent.* 26: 148~154, 1984
- 10) Akimoto Y, Nishimura H, Komiya M, Shibata T, Kaneko K, Fujii A, Tamura T: Ampicillin concentrations in human serum, gingiva, the mandibular bone, and dental follicle following a single oral administration. *General Pharmacology* 16: 125~128, 1985
- 11) Akimoto Y, Kaneko K, Fujii A, Tamura T: Ampicillin concentrations in human serum, gingiva, mandibular bone, dental follicle, and dental pulp following a single oral dose of talampicillin. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 43: 270~276, 1985
- 12) Akimoto Y, Komiya M, Kaneko K, Fujii A, Tamura T: Ampicillin concentrations in human serum, gingiva, mandibular bone, dental follicle, and dental pulp following a single oral administration of bacampicillin. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 44: 107~112, 1986
- 13) Köndell P, Nord C, Nordenram A: Concentrations of cloxacillin, dicloxacillin and flucloxacillin in dental alveolar serum and mandibular bone. *Int. J. Oral Surg.* 11: 40~43, 1982
- 14) 三木逸朗, 津島哲也, 李 克平, 児玉陸雄, 森鼻健史, 永田研一, 中尾 薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における Talampicillin の基礎的, 臨床的研究. *歯界展望* 53: 698~704, 1979
- 15) 鈴木規子, 他 (7 施設および関連施設): 歯科・口腔外科領域感染症に対する C-AMOX の基礎的・臨床的検討. *歯薬療法* 1: 92~116, 1984
- 16) 佐々木次郎, 他 (8 施設および関連施設): 歯科・口腔外科領域感染症における Lenampicillin の使用成績. *Jap. J. Antibiotics* 38: 1468~1508, 1985

Ampicillin concentrations in human serum and oral tissues following a single oral administration of lenampicillin

Hiroaki Omata, Masamichi Komiya, Yoshiaki Akimoto,
Kenji Kaneko, Akira Fujii*

Second Department of Oral Surgery and *Department of Pharmacology, Nihon University
School of Dentistry at Matsudo, 2-870-1, Sakaecho-Nishi, Matsudo, Chiba 271, Japan

Ampicillin concentrations in human serum, gingiva, mandibular bone, dental follicle, and dental pulp following a single oral administration of lenampicillin were studied. The mean peak concentrations in serum, gingiva, mandibular bone, dental follicle, and dental pulp occurred at identical times, 1.5 hours after administration, and were 6.87 $\mu\text{g/ml}$, 2.54, 0.88, 2.31, and 3.07 $\mu\text{g/g}$, respectively. The mean concentration ratios of gingiva/serum, mandibular bone/serum, dental follicle/serum, and dental pulp/serum at the peak time were 0.47, 0.14, 0.49, and 0.52, respectively. Most of the ampicillin concentrations in gingiva, mandibular bone, dental follicle, and dental pulp exceeded the MIC_{90} of clinically isolated strains of α -hemolytic streptococci. Thus, lenampicillin may be a valuable antimicrobial agent for the treatment of odontogenic infection.