

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

小俣 裕昭¹⁾・秋元 芳明¹⁾・藤井 彰²⁾¹⁾ 日本大学松戸歯学部第 2 口腔外科学教室*, ²⁾ 同 薬理学教室

(平成 7 年 10 月 31 日受付・平成 7 年 12 月 28 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 lomefloxacin (LFLX) 200 mg を経口投与し、血清、歯肉、下顎骨および歯嚢中の濃度を paper disk 法で測定し、以下の結果を得た。

- 1) 血清中 LFLX 濃度の peak 時間は LFLX 投与後 3 時間に認められ、 $1.37 \mu\text{g/ml}$ であった。
- 2) 歯肉中ピーク LFLX 濃度は LFLX 投与後 3 時間に認められ、 $2.24 \mu\text{g/g}$ であった。また、ピーク時間における歯肉/血清の濃度比は 1.60 であった。
- 3) 下顎骨中ピーク LFLX 濃度は LFLX 投与後 3 時間に認められ、 $0.77 \mu\text{g/g}$ であった。また、ピーク時間における下顎骨/血清の濃度比は 0.58 であった。
- 4) 歯嚢中ピーク LFLX 濃度は LFLX 投与後 3 時間に認められ、 $1.77 \mu\text{g/g}$ であった。また、ピーク時間における歯嚢/血清の濃度比は 1.22 であった。

以上の結果より、歯肉を除く下顎骨および歯嚢中の LFLX 濃度は、oral streptococci の MIC₉₀ 値を越えていなかった。しかし、LFLX が良好な口腔組織移行性を示したことより、連続投与後では、より高い口腔組織濃度が得られると推察され、菌性感染症に対しても有用であると考えられた。また、術後感染予防のための LFLX の使用は、手術前日よりの連続投与が必要であると思われた。

Key words: lomefloxacin, 口腔組織内移行

口腔外科臨床では、感染症の治療および術後の感染予防を目的とした抗菌薬の投与が頻繁に行われている。その対象となる主な細菌は、oral Streptococci や *Peptostreptococcus* などのグラム陽性球菌である。したがって、これらグラム陽性球菌に対し良好な抗菌力を有する penicillin 系および cephem 系の抗菌薬が多く用いられている。一方、近年 new-quinolone 系抗菌薬の開発が進み、口腔外科臨床においても使用頻度が高くなってきている。Lomefloxacin (LFLX) は、菌性感染症に対する適応を有する経口 new-quinolone 系抗菌薬である。本研究は、LFLX を経口投与後のヒト血清、歯肉、下顎骨、歯嚢中の LFLX 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付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について説明を受け、被験者になることを同意した 45 名を対象とした。ただし、術前 3 週間以内に抗菌薬の投与を受けている患者は除外した。対象とした患者は、男性 23 名、女性 22 名、平均年齢は 24.5 歳、平均体重は 58.4 kg であった。

2) Lomefloxacin の投与

食後 1~2 時間の患者に、LFLX 200 mg (ロメバクトカプセル[®], 100 mg, 2 カプセル, 塩野義製薬) を水約 200 ml とともに服用させた。

3) 試料の採取および調整

血液および口腔組織は、LFLX 投与後約 1, 1.5, 2, 2.5, 3 あるいは 3.5 時間に採取した。

血液は、肘正中皮静脈より約 3 ml 採血し、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洗浄後、重量を測定し、3~4 倍量の pH7.0, 1/15M リン酸緩衝液を加え、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 (4°C, 18 h) 後、遠心分離 (4°C, 1,500 × g, 15min) を行い、その上清を試料とした。

血清および上清は、適宜、pH 7.0, 1/15 M リン酸緩衝液にて希釈を行い定量用試料とした。

4) Lomefloxacin 濃度の定量

血清および組織中 LFLX 濃度の定量は、*Escherichia coli* Kp 株を検定菌、Muller-Hinton agar (栄研) を検定用培地とする paper disk 法で行った¹⁾。なお、LFLX の標準溶液は、塩野義製薬より供与された LFLX (Lot. TS-9002025, 力価: 905.8 μg/g) を用い、精度管理用凍結乾燥プル血清 (CONSER[®], 日水) および pH7.0, 1/15M リン酸緩衝液に溶解し、5, 2.5, 1, 0.5, 0.25 および 0.1 μg/ml の各濃度に調整し、血清および組織試料の検量線を作製した。

II. 成 績

1) 血清

全症例 (n=45) の血清中 LFLX 濃度および平均 LFLX 濃度を Fig. 1 に示した。全症例において測定可能な LFLX 濃度 (0.11~2.36 $\mu\text{g/ml}$) が認められた。Peak 時間は LFLX 投与後 3 時間に認められ, peak 濃度は, $1.37 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ (平均 \pm SE) であった。

2) 歯肉

全症例 (n=44) の歯肉中 LFLX 濃度および歯肉と対応する血清中の平均 LFLX 濃度を Fig. 2 に示した。歯肉中 LFLX 濃度は, 測定不能 (n=3, 全症例 1 時間) ~4.38 $\mu\text{g/g}$ であった。歯肉および対応する血清の peak 時間はともに LFLX 投与後 3 時間に認められ, それぞれ $2.24 \pm 0.53 \mu\text{g/g}$ および $1.37 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ (平均 \pm SE) であった。各症例における歯肉/血清の濃度比 (測定不可能症例を除く) は, 0.21~3.73 であった。また, Peak 時間に含まれる症例 (n=6) における歯肉/血清の濃度比は, 1.60 ± 0.22 (平均 \pm SE) であった。

3) 下顎骨

全症例 (n=42) の下顎骨中 LFLX 濃度および下顎骨と対応する血清中平均 LFLX 濃度を Fig. 3 に示した。下顎骨中 LFLX 濃度は測定不能 (n=7, 1 時間: 3 症例, 1.5 時間: 1 症例, 2 時間: 2 症例, 3.5 時間: 1 症例) ~1.88 $\mu\text{g/g}$ であった。下顎骨および対応する血清の peak 時間はともに LFLX 投与後 3 時間に認められ, それぞれ $0.77 \pm 0.20 \mu\text{g/g}$ および $1.37 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ (平均 \pm SE) であった。各症例における下顎骨/血清の濃度比 (測定不可能症例を除く) は, 0.23~2.89 の間であった。また, peak 時間に含まれる症例 (n=6) におけ

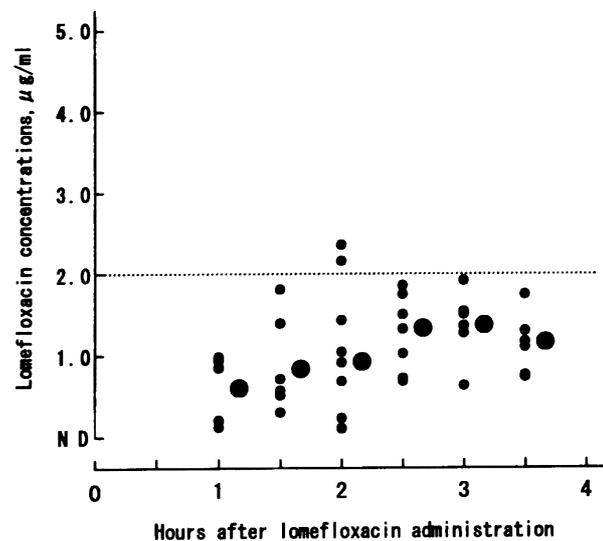


Fig. 1. Lomefloxacin concentration in human serum ($\mu\text{g/ml}$) after a single oral administration.

●: mean serum concentration
: MIC_{50} of oral streptococci
 ND: Not detected.

る下顎骨/血清の濃度比は, 0.58 ± 0.13 (平均 \pm SE) であった。

4) 歯 嚢

全症例 (n=39) の歯嚢中 LFLX 濃度および歯嚢と対応する血清中平均 LFLX 濃度を Fig. 4 に示した。歯

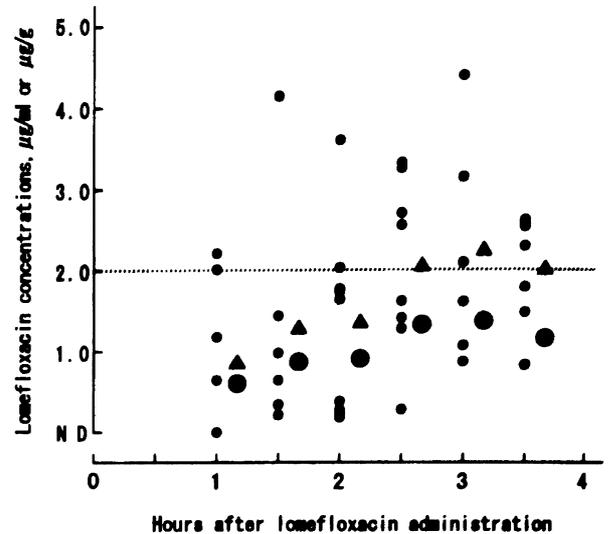


Fig. 2. Lomefloxacin concentration in gingiva ($\mu\text{g/g}$) and the mean corresponding serum level ($\mu\text{g/ml}$) after a single oral administration.

●: individual gingiva concentration
 ▲: mean serum concentration
 ●: mean serum concentration
: MIC_{50} of oral streptococci
 ND: Not detected.

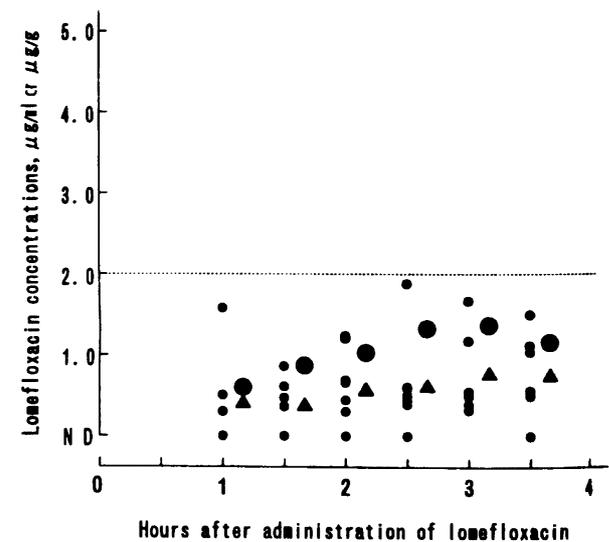


Fig. 3. Lomefloxacin concentration in mandibular bone ($\mu\text{g/g}$) and the mean corresponding serum level ($\mu\text{g/ml}$) after a single oral administration.

●: individual mandibular bone concentration
 ▲: mean mandibular bone concentration
 ●: mean serum concentration
: MIC_{50} of oral streptococci
 ND: Not detected.

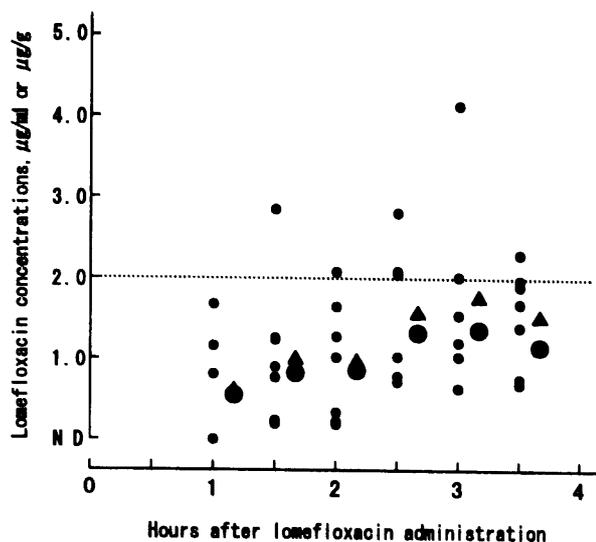


Fig. 4. Lomefloxacin concentration in dental follicles ($\mu\text{g/g}$) and the mean corresponding serum level ($\mu\text{g/ml}$) after a single oral administration.
 ●: individual dental follicle concentration
 ▲: mean dental follicle concentration
 ●: mean serum concentration
: MIC_{50} of oral streptococci
 ND: Not detected.

囊中 LFLX 濃度は、測定不能 ($n=3$, 全症例 1 時間) $\sim 4.14 \mu\text{g/g}$ であった。歯囊および対応する血清の peak 時間はともに LFLX 投与後 3 時間に認められ、それぞれ $1.77 \pm 0.47 \mu\text{g/g}$ および $1.37 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ (平均 \pm SE) であった。各症例における歯囊/血清の濃度比 (測定不可能症例は除く) は、 $0.28 \sim 3.07$ の間であった。Peak 時間に含まれる症例 ($n=6$) における歯囊/血清の濃度比は、 1.22 ± 0.19 (平均 \pm SE) であった。

III. 考 察

LFLX 200 mg を食後に経口投与して得られた血清中 LFLX 濃度の報告では、peak 時間は 1.75 \sim 3 時間、peak 濃度は $0.93 \sim 2.89 \mu\text{g/ml}$ であった²⁻⁹⁾。本研究で得られた血清中 LFLX 濃度の peak 時間 (3 時間)、peak 濃度 ($1.37 \mu\text{g/ml}$) は、報告されている数値内であった。

Penicillin 系, cephem 系および macrolide 系抗菌薬のヒト口腔組織移行が報告されている。各抗菌薬の peak 時間における組織/血清の濃度比は、penicillin 系 (cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin, ampicillin, amoxicillin, talampicillin, bacampicillin, lenampicillin, 歯肉: $0.24 \sim 0.51$, 下顎骨: $0.16 \sim 0.63$, 歯囊: $0.34 \sim 0.35$)⁹⁻¹⁷⁾, cephem 系 (cephalexin, cefadroxil, cefaclor, 歯肉: $0.49 \sim 0.53$, 下顎骨: $0.18 \sim 0.19$, 歯囊: 0.32)¹⁸⁻²⁰⁾ および macrolide 系 (josamycin, 歯肉: 1.91 , 下顎骨: 1.32 , 歯囊: 1.47)²¹⁾ であった。本研究で得られた LFLX 投与後の組織/血清の濃度比は歯肉: 1.60 ,

下顎骨: 0.58 および歯囊: 1.22 であり, josamycin の濃度比と、ほぼ類似した値であった (下顎骨を除く)。一方, new quinolon 系抗菌薬のヒト口腔組織/血清の濃度比は, ofloxacin (歯肉: $1.21 \sim 2.13$, 下顎骨: $0.19 \sim 0.53$)^{22, 23)} lomefloxacin (歯肉: $1.14 \sim 4.45$, 下顎骨: $0.07 \sim 3.14$)^{6, 24)}, tosufloxacin (歯肉: $0.09 \sim 7.00$)²⁵⁻²⁷⁾, fleroxacin (歯肉: 1.75 , 顎骨: 0.20)²⁸⁾ および temafloxacin (歯肉: $0.68 \sim 1.84$, 顎骨: $0.32 \sim 0.78$)²⁹⁾ である。各報告の濃度比は、本研究と同様にバラツキが大きく、また本研究で得られた LFLX の口腔組織の濃度比 (歯肉: $0.21 \sim 3.73$, 顎骨: $0.23 \sim 2.89$) と類似していた。

歯性感染症より多く分離される oral Streptococci の LFLX に対する MIC_{50} 値は、 $2 \mu\text{g/ml}$ であると報告されている²⁴⁾。本研究で得られた各口腔組織の LFLX 濃度と比較すると、歯肉: $2/3$ 症例, 下顎骨: 全症例, および歯囊: $4/5$ 症例において MIC_{50} 値以下の LFLX 濃度であった。高橋ら²⁾ は、LFLX を 1 日量 600 mg で連続投与時に得られる血清中 peak LFLX 濃度は、投与後 7 回目ではほぼ一定となり、初回投与時の約 1.7 倍の濃度であると報告している。Akimoto ら²⁴⁾ は、LFLX を 1 日量 600 mg で投与し、最終投与後の血清、歯根嚢胞嚢胞壁、嚢胞内溶液、歯肉および顎骨中の LFLX 濃度は、最終投与後 3 時間で peak を認め、それぞれ $2.31 \mu\text{g/ml}$, $4.06 \mu\text{g/g}$, $1.54 \mu\text{g/ml}$, $4.52 \mu\text{g/g}$ および $2.79 \mu\text{g/g}$ であり、嚢胞内溶液を除くほとんどの組織で、oral Streptococci の MIC_{50} 値を越えていたと報告している。本研究は LFLX を単回投与して得られた結果であり、連続投与後の口腔組織においては、多数の症例で oral streptococci の MIC_{50} 値以上となると推察された。また、歯性感染症に対する LFLX の有効率は $63 \sim 78.8\%$ であると報告されている^{6, 7, 30)}。森鼻と金子³⁰⁾ は LFLX を 200 mg の用量で空腹時投与後に得られた血清中濃度の C_{max} 値は、好気性および嫌気性のグラム陽性球菌に対し効果が期待できる値ではないが細菌学的有効率は 78% であり、これは、血清移行に対し歯肉や唾液への移行が良好なこと、半減期が長く菌との接触時間が長いことが予想されること、およびマウス実験感染症に対する感染予防効果の実験より LFLX が有する抗菌力より予測される以上の臨床効果が得られたものと推察している。また、Akimoto ら²⁴⁾ は、oral streptococci に対する LFLX の抗菌力は、*in vitro* に比較し *in vivo* の方が強い可能性があり、さらに、歯性感染症に対する切開排膿処置が LFLX の効果を強く補足している可能性があることを示唆している。本研究で得られた口腔組織中 LFLX 濃度は、Akimoto ら²⁴⁾ の報告と同様に多くの症例において oral streptococci に対する MIC_{50} 値以下であった。しかし、LFLX が良好な口腔組織移行性を示したことより、連続投与後では、より高い口腔

組織濃度が得られると推察され、菌性感染症に対しても有用であると考えられた。また、術後感染予防のための LFLX の使用は、手術前日よりの連続投与が必要であると思われた。

文 献

- 1) 桶崎英一, 大道光一, 小池祥二, 高橋慶衛, 牧野栄一, 寺崎哲也, 辻 彰: NY-198 の体内動態 I — Bioassay 法による各種動物における吸収, 分布および排泄 —. *Chemotherapy* 36 (S-2): 132~137, 1988
- 2) 高橋 悟, 長山義明, 辻野大二郎, 内藤 悟, 染谷一彦, 山田秀雄, 尾熊隆嘉, 島村健治: NY-198 のヒトにおける薬物速度論的研究. *Chemotherapy* 36 (S-2): 240~250, 1988
- 3) 加地正伸, 他: NY-198 にかんする臨床的研究. *Chemotherapy* 36 (S-2): 513~526, 1988
- 4) 片山直之, 西川政勝, 白川 茂, 南 信行: NY-198 の高齢者における体内動態と臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-2): 647~651, 1988
- 5) 由良二郎, 他 (5 施設および関連施設): 外科領域における NY-198 の基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-2): 1194~1205, 1988
- 6) 山根伸夫, 椎木一雄, 吉田敏弘: 口腔外科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 34 (S-2): 1365~1370, 1988
- 7) 森島 丘, 他 (4 施設および関連施設): 口腔外科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 38 (S-2): 1388~1401, 1988
- 8) Gros I, Carbon C: Pharmacokinetics of lomefloxacin in healthy volunteers: Comparison of 400 miligrams once daily and 200 miligrams twice daily given orally for 5 days. *Antimicrob Agent Chemother* 34: 150~152, 1990
- 9) Akimoto Y, Kaneko K, Tamura T: Amoxicillin concentrations in serum, jaw cyst, and jawbone following a single oral administration. *J Oral Maxillofac Surg* 40: 287~298, 1982
- 10) Akimoto Y, Shibata T, Kaneko K, Fujii A, Tamura T: Amoxicillin concentrations in human serum and gingiva following a single oral administration. *IRCS Med Sci* 11: 359~360, 1983
- 11) 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
- 12) 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. *Gen Pharmacol* 16: 125~128, 1985
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Kondell 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
- 16) 鈴木規子, (7 施設および関連施設): 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
- 17) 小俣裕昭, 小宮正道, 秋元芳明, 金子賢司, 藤井 彰: 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. *Chemotherapy* 42: 172~176, 1994
- 18) Akimoto Y, Uda A, Omata H, Shibutani J, Nishimura H, Komiya M, Kaneko K, Fujii A: Cephalexin concentrations in human serum, gingiva, and mandibular bone following a single oral administration. *Gen Pharmacol* 21: 621~623, 1990
- 19) Akimoto Y, Mochizuki Y, Uda A, Omata H, Shibutani J, Nishimura H, Komiya M, Kaneko K, Fujii A: Cefaclor concentrations in human serum, gingiva, mandibular bone, and dental follicle following a single oral administration. *Gen Pharmacol* 23: 639~642, 1992
- 20) Akimoto Y, Komiya M, Kaneko K, Fujii A: Cefadroxil concentrations in human serum, gingiva, and mandibular bone following a single oral administration. *J Oral Maxillofac Surg* 52: 397~400, 1994
- 21) 秋元芳明, 小宮正道, 平井尚昭, 石井達郎, 柴田朝美, 金子賢司, 藤井 彰, 田村豊幸: Josamycin の血液, 歯肉, 歯槽骨, 歯嚢への移行に関する研究. *日口外誌* 29: 426~433, 1983
- 22) 大野康亮, 斉藤健一, 吉田 広, 道 健一, 上野 正: 口腔外科領域感染症に対する DL-8280 の基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 32 (S-1): 1059~1069, 1984
- 23) 佐野栄作, 大塚芳基, 中筋加名子, 平野富希, 元地茂樹, 市井正昭, 小林総一郎, 吉井 尚, 中尾 薫, 島田桂吉: オフロキサシンの骨組織移行性. *Chemotherapy* 39: 976~981, 1991
- 24) Akimoto Y, et al.: Concentrations of lomefloxacin in radicular cyst and oral tissues following a single or multiple oral administration. *J Nihon Univ Sch Dent* 35: 267~275, 1993
- 25) 吉田 広, 有澤 康, 秋月弘道, 松井義郎, 中村 篤, 道脇幸博, 斉藤健一, 道 健一: 口腔外科領域感染症における T-3262 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-9): 1475~1481, 1988
- 26) 山本 忠, 藤原 浩, 神谷祐司, 服部孝範, 河合 幹: 口腔外科領域における T-3262 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-9): 1514~1524, 1988
- 27) 有藤公夫, 吉位 尚, 奥舎 保, 田口雅史, 中尾 薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における T-3262 の基礎および臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-9): 1525~1538, 1988
- 28) 中村 篤, 田代恒久, 秋月弘道, 斉藤健一, 吉田 広, 大野康亮, 道 健一: Fleroxacin (FLRX) の血清および口腔組織への移行. *歯薬療法* 10: 97~100, 1991

- 29) 吉位 尚, 他 (1 施設): Temafloxacin の抗菌力および口腔組織移行性の検討。臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-4): 1371~1377, 1988
- 30) 森鼻健史, 金子明寛: 菌性感染症に関する NY-198 の

Lomefloxacin concentrations in human serum and oral tissues following a single oral administration

Hiroaki Omata¹⁾, Yoshiaki Akimoto¹⁾, Akira Fujii²⁾

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

Lomefloxacin (LFLX) concentrations in human serum, gingiva, mandibular bone, and dental follicles following a single oral administration of LFLX (200 mg) were studied. The mean concentrations in serum, gingiva, mandibular bone, and dental follicles peaked at identical times, 3 h after administration, and were 1.37 $\mu\text{g/ml}$, 2.24, 0.77, and 1.77 $\mu\text{g/g}$, respectively. The mean concentration ratios of gingiva/serum, mandibular bone/serum, and dental follicles/serum at the peak time were 1.60, 0.58, and 1.22, respectively. All or most of the lomefloxacin concentrations in gingiva (2/3 cases), mandibular bone (all), and dental follicles (4/5 cases) did not exceed the MIC₉₀ of clinically isolated strains of oral streptococci. As the present results were obtained after a single dose study, however, higher concentrations of LFLX in oral tissues would be expected after a multiple dose study.