

## Ofloxacin の抜歯創移行性について

—抜歯後の感染予防の検討—

大塚 芳基・美田佳壽彦・吉川 朋宏・千田由紀子・古土井春吾  
 藍 恵子・吉岡 歩・桑本 聖子・山崎 隆廣・麻柄 真也  
 竹野々 巖・市来 浩司・吉位 尚・中尾 薫・島田 桂吉  
 神戸大学口腔外科\*

(平成 8 年 4 月 18 日受付・平成 8 年 6 月 3 日受理)

オフロキサシン (OFLX) の抜歯後の予防投与における有用性を検討するため抜歯創貯留液中の濃度を測定した。抜歯予定患者 53 例 (59 検体) に OFLX 100 mg (2 例 200 mg) をあらかじめ術前に服用し、抜歯直後に抜歯創貯留液を 8 mm thick の paper disc に直接採取し、bioassay 法により OFLX 濃度を測定した。抜歯創貯留液中濃度は薬剤投与後 30 分～8 時間で ND～15.55  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。また、121 分～210 分で *Streptococcus* sp. に対する MIC<sub>50</sub> を上回るものは 85.7%、MIC<sub>90</sub> を上回るものは 50.0%であった。以上より抜歯後の感染予防として OFLX を投与する場合、2～3.5 時間前に投与する必要があると考えられた。

**Key words:** オフロキサシン, 抜歯創移行, 口腔外科

オフロキサシン (以下 OFLX) はピリドンカルボン酸系抗菌薬で、すでに歯科口腔外科領域の感染症に対する有用性が確認されている薬剤である<sup>1)</sup>。我々は、本剤の抜歯後の予防投与における有用性を評価する目的で抜歯創貯留液中濃度を測定したので報告する。

**I. 対象**

対象は、1992 年 3 月から 1993 年 4 月までの 1 年 2 か月間に、神戸大学医学部附属病院口腔外科外来を受診した抜歯予定の患者に本検討の説明を行ったうえで同意の得られた 53 例 59 検体である。年齢は 15～76 歳 (平均 33.5 歳)、体重は 43～90 kg (平均 56.7 kg) の男性 25 例、女性 28 例であった (Table 1)。

**II. 方法**

抜歯予定の患者に OFLX 100 mg (ただし症例 1 と症例 23 の 2 例のみ 200 mg 投与) をあらかじめ術前に服用させ、抜歯直後に唾液の混入を避けるため十分に防湿を行ったうえで、抜歯創貯留液を 8 mm thick の paper disc に直接採取した。検体はただちに -80°C で冷凍し、測定時まで保存した。濃度測定は、*Escherichia coli* Kp 株を検定菌とする bioassay 法により行った。

**III. 結果**

抜歯創貯留液中濃度は、30 分から 480 分で測定限界以下 (以下 ND) ～15.55  $\mu\text{g/ml}$  に分布し (Table 1, Fig. 1), 10  $\mu\text{g/ml}$  以上の移行性がみられた 2 例を除くと、おおむね 4  $\mu\text{g/ml}$  までの分布であった。1 時間未満

の症例では、測定限界以下が 14 検体中 8 検体 (57.1%) と半数以上を占めていたが、1 時間後から移行濃度が測定される症例が多くなり、2 時間以後ではほとんどが測定限界以上となり、およそ 2 時間から 3.5 時間までに高い移行濃度が認められた (Fig. 1)。また全症例のうち 0.78  $\mu\text{g/ml}$  を上回ったのは 30 検体 (50.8%)、1.56  $\mu\text{g/ml}$  では 17 検体 (28.8%)、3.13  $\mu\text{g/ml}$  では 7 検体 (11.9%) で、6.25  $\mu\text{g/ml}$  を上回るのは 2 検体 (3.4%) のみであった (Tables 1, 2)。なお、200 mg を投与されたのは 2 例のみであり、症例 1 は 1.24  $\mu\text{g/ml}$  (205 分値)、症例 23 が 3.00  $\mu\text{g/ml}$  (126 分値) を示した。

**IV. 考察**

我々はこれまでに抜歯後の感染予防投与の有用性を

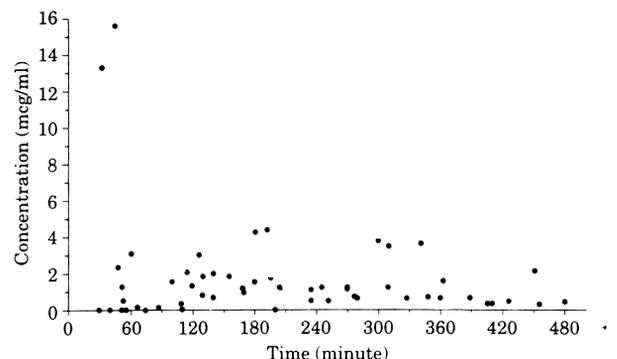


Fig. 1. Concentration, of ofloxacin in extraction wounds.

Table 1. Concentrations of OFLX in extraction wounds

Case	Time (min.)	Age (years)	Sex	Body weight (kg)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Case	Time (min.)	Age (years)	Sex	Body weight (kg)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	30	30	M	90	13.3	28	168	20	F	45	1.16
	205				1.24*		29				170
2	30	30	F	47	<0.10	30	180	45	M	73	4.26
3	40	27	F	53	<0.10		310				1.23
4	40	22	F	62	<0.10	31	180	29	M	81	1.53
5	40	15	M	61	<0.10	32	192	59	F	50	4.38
6	40	28	M	80	<0.10	33	195	60	M	55	1.73
7	42	26	F	52	15.55	34	200	55	M	80	<0.10
8	47	21	F	48	2.32	35	235	23	M	62	0.49
9	51	26	M	78	<0.10	36	235	28	F	53	1.06
10	52	46	M	56	1.21	37	245	75	M	58	1.21
11	53	35	M	63	0.51	38	252	18	M	60	0.52
12	55	18	M	54	<0.10	39	270	76	F	56	1.16
13	55	16	F	45	<0.10	40	270	72	F	50	1.23
14	60	67	F	47	3.07	41	278	27	M	63	0.76
15	67	19	F	51	0.20	42	300	24	F	68	3.79
16	75	22	F	50	<0.10		310				3.48
17	88	28	F	47	0.16	43	328	18	F	45	0.69
18	100	51	M	55	1.55	44	340	21	F	52	3.65
19	109	20	M	60	0.32	45	348	32	F	47	0.70
20	110	20	F	44	<0.10	46	360	32	F	50	0.63
							455				0.39
21	115	32	M	62	2.05	47	362	24	F	47	1.63
22	120	30	F	50	1.30	48	388	18	F	58	0.67
23	126	26	M	63	3.00*	49	405	25	M	58	0.39
					0.67		410				26
24	130	25	F	50	0.78	51	425	27	M	51	0.51
25	130	50	M	51	1.83	52	450	41	F	49	2.17
					1.81						
26	140	63	F	57	0.69	53	480	58	M	53	0.53
27	140	32	M	65	1.96						

(\*200 mg)

評価する基礎的資料として、各種抗菌薬の抜歯創貯留液中濃度を測定してきた<sup>2-4)</sup>。今回はすでに菌性感染症に対する有用性の確認されているピリドンカルボン酸系である OFLX の抜歯創貯留液中濃度を測定した。本剤の一般的な投与量は 1 回 100 または 200 mg, 1 日量 300 または 600 mg とされているが、菌性感染症に対する有用性を検討した報告<sup>1)</sup>によると 300 mg と 600 mg 投与群で有用性の大きな差はみられなかった。そこで投与量の少ない 1 回 100 mg を主体に感染予防の有用性の検討を試みた。その結果、100 mg 投与後、移行濃度は 30 分から 480 分において認められ、ND~15.55  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。すでに報告されている OFLX の血清中濃度をみると、100 mg を食後に投与した  $C_{\text{max}}$  は、

1.00  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}}$  は 2~3 時間<sup>5)</sup> であり、200 mg 投与例では、 $T_{\text{max}}$  前後の 2 時間値において 1.44~2.89  $\mu\text{g/ml}$  の血清中移行が得られている<sup>6)</sup>。今回の 100 mg 投与後の抜歯創貯留液中濃度は、さきに述べた血清中濃度移行とはほぼ同様の時間的推移を示し、また移行濃度も血清中濃度と大差ない結果であった。検討症例の中には投与後 1 時間以内にもかかわらず 10  $\mu\text{g/ml}$  を越える高い移行濃度を示した症例が 2 例みられたが、やはり個体差によるバラツキが大きく現れたものと考えられる。

抜歯に対する予防投与を行う際に目標となる濃度として、菌性感染症からもっとも検出率の高い *Streptococcus* sp. の MIC を上回る濃度を設定し検討した。すでに報告している我々の検討では、OFLX に対

Table 2. Concentrations of ofloxacin in extraction wounds

Time (min)		≥0.1	>0.2	>0.39	>0.78	>1.56	>3.13	>6.25	>12.5	>0.78	>1.56	>3.13	>6.25
	<0.1	≤0.2	≤0.39	≤0.78	≤1.56	≤3.13	≤6.25	≤12.5		(%)	(%)	(%)	(%)
1~30	1								1	1/2	1/2	1/2	1/2
31~60	7			1	1	2			1	33.3	25	8.3	8.3
61~90	1	2								0	0	0	0
91~120	1		1		2	1				3/5	1/5	0	0
121~150				1	1	3				4/5	3/5	0	0
151~180					3	1	1			5/5	2/5	1/5	0
181~210	1				1	1	1			3/4	2/4	1/4	0
211~240				1	1					1/2	0	0	0
241~270				1	3					3/4	0	0	0
270~300				2			1			1/3	1/3	1/3	0
301~330				1	1		1			2/3	1/3	1/3	0
331~360				2			1			1/3	1/3	1/3	0
361~390				1		1				1/2	1/2	0	0
391~420			1	1						0	0	0	0
421~450				1		1				1/2	1/2	0	0
451~480			1	1						0	0	0	0
Total	11	2	3	13	13	10	5	0	2	50.8	28.8	11.9	3.4

Table 3. MIC distribution (*Streptococcus* sp. 73 strains)

MIC 10 <sup>6</sup> CFU/ml	<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Ofloxacin	12		2	4		5	17	28	4		1				

する *Streptococcus* sp. の MIC 分布は Table 3 に示すように 0.78 ないし 1.56  $\mu\text{g/ml}$  でもっとも感受性が高く、MIC<sub>50</sub> は 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>80</sub> は 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub> も 1.56  $\mu\text{g/ml}$  を示している<sup>3)</sup>。この値をもとに今回の症例について有効性を検討すると、0.78  $\mu\text{g/ml}$  を上回っていたのは 59 検体中 30 検体 (50.8%) であり、1.56  $\mu\text{g/ml}$  では 17 検体 (28.8%)、3.13  $\mu\text{g/ml}$  では 7 検体 (11.9%)、また 6.25  $\mu\text{g/ml}$  では 2 検体 (3.4%) のみであった。したがって、MIC<sub>50</sub> でみると 50.8% と約半数の症例で感染予防に対する有効性が期待できる結果であったが、MIC<sub>80</sub> または MIC<sub>90</sub> の 1.56  $\mu\text{g/ml}$  でみると、この値を越えていたのは 28.8% にすぎなかった。

抜歯創貯留液中濃度の報告のうちキノロン系抗菌薬についてみると、同薬剤の OFLX (274 例) 200 mg 投与<sup>7)</sup>では空腹時において服用後 1~7 時間で、食後投与では 1~6 時間で、少なくとも 1  $\mu\text{g/ml}$  以上維持されていた (95% 信頼限界) としている。対して、今回の検討では大部分が半量の 100 mg 投与であったためこれらより全般に低い値を示したものと考えられた。また同系の他の薬剤について、lomefloxacin (LFLX) (74 例) 200 mg 投与<sup>8)</sup>では ND~3.76  $\mu\text{g/ml}$  (25~240 分) に

分布し、また同様に oral *Streptococci* に対する MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 6.25、12.5、12.5  $\mu\text{g/ml}$  である<sup>8,9)</sup>。そのためこれら MIC を上回っている症例はなかった (Table 4)。Sparfloxacin (SPFX) (206 例) 200 mg<sup>10)</sup>では ND~2.36  $\mu\text{g/ml}$  (22~920 分) に分布し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.39、0.39、0.78  $\mu\text{g/ml}$  である。これらの MIC を上回るのはそれぞれ 65.5、65.5、31.1% となっている (Table 5)。本検討では大部分が 100 mg 投与で LFLX、SPFX に比べ投与量は少なかったが、MIC を指標とした有効性から考えると SPFX と同等で LFLX よりも優れた結果であった。次に実際に術前投与する際に、その目安となるべき時間を設定するため、OFLX 投与後の時間と濃度との関係を見た。測定限界以下の症例が多かったのは 1 時間までであり、14 検体中 8 検体 (57.1%) に移行性が認められなかった。また、1 時間以上 2 時間以下の 8 検体では 2 検体が測定限界以下であった。

これに対して 2 時間を越える 37 検体では 1 検体のみ測定限界以下で、予防投与の確実性を期待するためには少なくとも 1 時間以上前に投与することが前提条件であると考えられた。さらに MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub> を

Table 4. MIC (lomefloxacin)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	aboveMIC (%)
LFLX Oral Streptococci (15 stains)	MIC <sub>50</sub> 6.25	0
	MIC <sub>80</sub> 12.5	0
	MIC <sub>90</sub> 12.5	0

Table 5. MIC (sparfloxacin)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	aboveMIC (%)
SPFX Oral Streptococci (93 stains)	MIC <sub>50</sub> 0.39	65.5
	MIC <sub>80</sub> 0.39	65.5
	MIC <sub>90</sub> 0.78	31.1

もとに投与時間別に検討した。MIC<sub>50</sub> の 0.78  $\mu\text{g/ml}$  を上回っている検体が過半数となる時間帯は、91~270分、301~330分であった。このなかでも MIC<sub>80</sub> や MIC<sub>90</sub> の 1.56  $\mu\text{g/ml}$  を上回っている症例が比較的多いのは 121~210分で、この時間帯では MIC<sub>50</sub> は 14 検体中 12 検体 (85.7%)、MIC<sub>90</sub> でみると 14 検体中 7 検体 (50.0%) にこれらの値を上回る良好な移行性が認められた。

投与量の違いでの検討は、ほとんどの症例が 100 mg 投与で、200 mg 投与はわずか 2 例 (No.23, 126 分値 3.00  $\mu\text{g/ml}$ , No.1, 205 分値 1.24  $\mu\text{g/ml}$ ) のみであったため、明確な判断はできないが、佐々木ら<sup>7)</sup> の 200 mg 投与の報告に比べると今回 100 mg 投与した症例での移行性は低い結果であり、抗菌力の面から考えると 200 mg 投与の方が望ましいと思われた。なお、投与に際して、臨床の実態に近づけるため食後服用、空腹時服用の指示は特に与えなかったが、OFLX は食事の影響を受けにくい<sup>7)</sup> ことも本剤の利点のひとつである。

また、OFLX は 1/2 MIC, 1/4 MIC でも殺菌性を示すとの報告<sup>11)</sup> もあり、必ずしも MIC 以上の移行濃度が必要かどうかは不明である。したがって、どの程度の移行性が得られれば生体とのかかわりも含めて感染予防することができるかは、今後も検討すべき重要な課題である。

## V. 結 語

- 1) 53 例 (59 検体) の患者にあらかじめ OFLX 100

mg (2 例のみ 200 mg) を服用させ、抜歯後に抜歯創貯留液中濃度を測定した。

2) 抜歯創貯留液中濃度は 30 分から 480 分で ND~15.55  $\mu\text{g/ml}$  に分布していたが、おおむね 4  $\mu\text{g/ml}$  までの移行性が得られた。

3) OFLX の *Streptococcus* sp. に対する抗菌力の面から移行濃度をみると、121~210 分の時間帯では MIC<sub>50</sub> を上回るものは 85.7% で、MIC<sub>90</sub> では 50% であった。

4) 抜歯の感染予防として OFLX を用いる場合には 2~3.5 時間前に投与する必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) 佐々木次郎, 他: 口腔外科領域感染症に対するオフロキサシンの臨床的検討。歯薬療法 5: 78~86, 1986
- 2) 小林総一郎, 他: 口腔外科領域における Cefuroximeaxetil の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 38: 1193~1205, 1990
- 3) 大塚芳基, 他: 歯科口腔外科領域における Cefdinir の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 40: 1237~1250, 1992
- 4) 竹々々巖, 他: New oral cepheems の抜歯創および歯肉組織への移行性に関する検討 (抄)。第 10 回日本歯科薬物療法学会。1991. 6
- 5) 一原規方, 立澤時男, 津村光義, 采 孟, 佐藤敬喜: DL-8280 の第一相臨床試験。Chemotherapy 32 (S-1): 118~149, 1984
- 6) 佐野栄作, 他: オフロキサシンの骨組織移行性の検討。Chemotherapy 39: 976~981, 1991
- 7) 佐々木次郎, 坂本春生, 植松正孝, 山根伸夫, 森島丘, 森鼻建史, 金子明寛, 河野誠之: Ofloxacin の血中および唾液中濃度一歯科・口腔外科領域における評価一。歯薬療法 6: 26~33, 1987
- 8) 森島 丘, 坂本春生, 佐々木次郎, 下里常弘, 野村雅久, 石橋克禮, 長東りでや, 福田雅貴, 三森昭彦, 近内寿勝: 口腔外科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-2): 1388~1401, 1988
- 9) 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 36 (S-2): 1365~1370, 1988
- 10) 豊浦友也, 森島 丘: Sparfloxacin (AT4140) の抜歯創への移行。歯薬療法 10: 91~96, 1991
- 11) 西野武志, 他: 新しい合成化学療法剤 DL-8280 に関する細菌学的評価。Chemotherapy 32 (S-1): 62~83, 1984

## Blood levels of ofloxacin in the extraction wounds

Yoshiki Ohtsuka, Kazuhiko Mita, Tomohiro Yoshikawa, Yukiko Senda,  
Shungo Furudo, keiko Ai, Ayumi Yoshioka, Kiyoko Kuwamoto,  
Takahiro Yamasaki, Shinya Magara, Iwao Takenono, Hiroshi Ichiki,  
Takashi Yoshii, Kaoru Nakao and Keikichi Shimada

Department of maxillofacial Surgery, School of Medicine, Kobe University,  
7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-Ku, Kobe 650, Japan

Ofloxacin (OFLX) levels in the blood flowing from dental extraction wounds were determined, and evaluated from the aspect of antimicrobial activities. OFLX was administered to a total of 53 patients before extraction at a single dose of 100 mg. Blood samples from the extraction wounds were collected on 8mm thick paper discs and the sampling ranged from 30 minutes to 8 hours after administratin. The blood concentrations of OFLX in the extraction wounds ranged from ND (not detected) to 15.55  $\mu\text{g/ml}$ . The  $\text{MIC}_{90}$  of OFLX against *Streptococcus* sp. isolated at a high frequency from odontogenic infections was 1.56  $\mu\text{g/ml}$ . When the blood concentrtrions in the extraction wound was set at the  $\text{MIC}_{90}$  as a chemoprophylactic target level, the percentage of cases achieving levels exceeding the target level was 50% between 121 and 210 minutes. It was thus concluded that OFLX should be administered 2 hours before extraction.