

【短 報】

顎口腔領域における levofloxacin 500 mg 経口投与後の組織移行性

助生田 整治・岩崎良太郎・深谷 千絵・穂坂 康朗
白田 慎・河奈 裕正・中川 種昭

慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室*

(平成 24 年 4 月 16 日受付・平成 24 年 8 月 24 日受理)

Levofloxacin (LVFX) 500 mg 経口投与後のヒト血液および顎口腔組織への移行性について検討した。患者 10 例 (男性 3 例, 女性 7 例) に LVFX 500 mg を経口投与し, 下顎埋伏智歯の抜歯と同時に血清, 歯肉, 歯嚢, 下顎骨中の LVFX 濃度測定を行った。

LVFX 投与後 2.0~4.5 時間後における血清, 歯肉, 下顎骨, 歯嚢中の平均 LVFX 濃度は, それぞれ $4.85 \pm 0.82 \mu\text{g/mL}$, $7.76 \pm 3.21 \mu\text{g/g}$, $7.38 \pm 2.04 \mu\text{g/g}$, $2.90 \pm 1.94 \mu\text{g/g}$ で, 歯肉/血清, 歯嚢/血清, 下顎骨/血清の平均濃度比はそれぞれ 1.58 ± 0.53 , 1.54 ± 0.50 , 0.59 ± 0.35 であった。

歯肉, 歯嚢および下顎骨中の平均ピーク LVFX 濃度は, 歯性感染症より分離された口腔連鎖球菌や多くの嫌気性菌の MIC₉₀ 値を超えていた。以上より, LVFX は顎口腔組織への移行が良好で, LVFX 500 mg 1 日 1 回投与は顎口腔領域の感染症治療において 100 mg 1 日 3 回投与と同等以上の有効性が期待できると考えられた。

Key words: levofloxacin, tissue penetration, oral tissue, mandible

Levofloxacin (LVFX) は, 世界に先がけて 1993 年に日本で販売が開始された薬剤で, 幅広い抗菌スペクトルならびに優れた抗菌力と安全性を有するため, 顎口腔領域においてもその使用頻度は高い。LVFX を含めたニューキノロン系薬は「濃度依存性」の抗菌薬であり, 1 回投与量を増やして C_{max} と AUC を上げることで, 治療効果の向上とともに耐性菌出現の抑制が期待できる¹⁾。このような pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づき, LVFX は 2009 年に 1 回 100 mg 1 日 3 回投与から, 世界の標準的用法・用量である 500 mg 1 日 1 回投与へ変更となった。しかしながら, これまでに LVFX 500 mg の顎口腔組織移行性に関する報告は認めず, 用法・用量の変更後も経験的に用いられているのが現状である。そこで本研究では, LVFX 500 mg 単回経口投与後のヒト血清, および顎口腔組織(歯肉, 歯嚢, 下顎骨) 濃度を測定し, 用法・用量変更の目的に合致した組織内濃度が得られているかを検討した。

2010 年 11 月 17 日から 2011 年 2 月 1 日までに慶應義塾大学病院歯科・口腔外科を受診した 20 歳以上の患者のうち, 術前 3 週間以内に抗菌薬の投与を受けておらず, 下顎埋伏智歯の抜歯が必要と認められた患者 10 例を対象とした。対象患者は男性 3 例, 女性 7 例で, 平均年齢は 28.8 ± 3.3 歳, 平均体重は 53.4 ± 3.5 kg であった。なお, 本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得たう

えで, 文書による患者に対する適切なインフォームドコンセントに基づき実施した (承認番号: 2010-109)。

食後 1~2 時間の患者に LVFX 500 mg (クラビット錠[®], 500 mg, 1 錠, 第一三共株式会社) を単回経口投与した。LVFX 投与から 2.0~4.5 時間後に手術を施行し, 同時に口腔組織(歯肉, 歯嚢, 下顎骨) を採取した。血液は手術終了後 5 分以内に肘正中皮静脈より約 6 mL 採取し, 30 分間室温で放置後, 4°C, 3,000 rpm で 10 分間遠心分離して血清を遮光容器に分取した。各組織および血清は採取後測定時まで -20°C 以下で保存した。採取した口腔組織の各重量を測定 (6~96 mg) 後, 組織重量の 14 倍量のメタノール・1 mol/L 塩酸混液 (99:1) を添加した。氷水中にてホモジナイズ後, 4°C, 2,500 rpm で 10 分間遠心分離し, 得た上清 150 μL を測定試料とした。ただし, 定量上限 (1,000 ng/g) を超えたものについてはブランクホモジネート液で適宜希釈し測定試料とした。血清については, 融解後その 400 μL を採取し測定試料とした。濃度測定は三菱メディエンス株式会社の外部委託先である常盤化学工業株式会社において実施し, 組織は液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法で, 血清は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法で測定した。なお, 定量下限値は, 血清で $0.010 \mu\text{g/mL}$, 口腔組織で $0.005 \mu\text{g/g}$ である。

血清, 歯肉, 下顎骨については, 登録された 10 例すべ

*東京都新宿区信濃町 35

Table 1. Levofloxacin concentration in serum and oral tissue, and distribution

Case No.	Sex	Time after administration (h)	Concentration				Distribution (tissue/serum)		
			serum ($\mu\text{g/mL}$)	gingiva ($\mu\text{g/g}$)	dental follicle ($\mu\text{g/g}$)	mandibular bone ($\mu\text{g/g}$)	gingiva	dental follicle	mandibular bone
1	M	4.00	4.32	6.26	not applicable	4.00	1.45	not applicable	0.93
2	F	3.33	5.30	8.61	9.88	7.49	1.62	1.87	1.41
3	M	3.00	4.59	6.12	5.10	1.12	1.33	1.11	0.24
4	F	3.42	4.70	8.45	not applicable	2.18	1.80	not applicable	0.46
5	F	3.42	4.95	14.73	9.07	0.28	2.98	1.83	0.06
6	F	3.92	6.71	12.29	7.69	4.33	1.83	1.15	0.64
7	F	3.67	5.27	5.14	8.02	3.46	0.98	1.52	0.66
8	F	4.50	3.65	4.91	6.15	1.96	1.34	1.68	0.54
9	F	2.00	5.17	6.73	3.75	2.38	1.30	0.73	0.46
10	M	3.00	3.83	4.33	9.34	1.77	1.13	2.44	0.46
mean \pm SD		3.43 \pm 0.65	4.85 \pm 0.82	7.76 \pm 3.21	7.38 \pm 2.04	2.90 \pm 1.94	1.58 \pm 0.53	1.54 \pm 0.50	0.59 \pm 0.35

てにおいて測定可能な LVFX 濃度が得られたため全例を解析対象とした。歯嚢については、2例で採取できなかったため、8例を解析対象とした。血清、歯肉、歯嚢、下顎骨内の平均 LVFX 濃度、および各組織内濃度の対血清内濃度比を Table 1 に示した。LVFX 投与後 2.0~4.5 時間 (平均 3.4 時間) の血清内 LVFX 濃度の平均は、 $4.85 \pm 0.82 \mu\text{g/mL}$ 、顎口腔組織内濃度の平均は、歯肉が $7.76 \pm 3.21 \mu\text{g/g}$ 、歯嚢が $7.38 \pm 2.04 \mu\text{g/g}$ 、下顎骨が $2.90 \pm 1.94 \mu\text{g/g}$ であった。また、各組織内濃度の対血清内濃度比の平均は、歯肉が 1.58 ± 0.53 、歯嚢が 1.54 ± 0.50 、下顎骨が 0.59 ± 0.35 であった。なお、本試験で LVFX が投与された患者には有害事象を認めなかった。

LVFX は、1993 年に 1 回 100 mg 1 日 3 回投与で認可されたが、治療効果の向上と耐性菌の出現抑制を目的として 2009 年に 500 mg 1 日 1 回投与へ用法・用量が変更となった。その背景となった PK-PD 理論では AUC/MIC, Cmax/MIC といった血中濃度に関するパラメータが中心であったが、実際の抗菌薬の効果は、血中濃度のみならず細菌の薬剤感受性や抗菌薬の各組織内への移行性が重要となる。

LVFX に対する顎口腔関連細菌の感受性に関して、口腔連鎖球菌の MIC₉₀ 値は 0.5~2.0 $\mu\text{g/mL}$ 、嫌気性菌の MIC₉₀ 値は 0.25~4.0 $\mu\text{g/mL}$ と報告されている²⁻⁵⁾。このうち MIC₉₀ が高値を示したのは、嫌気性菌のなかでも比較的分離頻度の高い *Peptostreptococcus* 属と *Prevotella* 属で、金子は *Peptostreptococcus* 属 (258 株) が 4.0 $\mu\text{g/mL}$ 、*Prevotella* 属 (252 株) が 2.0 $\mu\text{g/mL}$ であったと報告している⁴⁾。一方で天野らは、*Peptostreptococcus* 属 (100 株) は 1.0 $\mu\text{g/mL}$ であったが、*Prevotella* 属のうち *Prevotella melaninogenica* (30 株) が 4.0 $\mu\text{g/mL}$ であったと報告している⁵⁾。

また、これまでに行われた LVFX の顎口腔領域移行性試験としては、1996 年の室木らによる 100 mg 単回経口投与後 3 時間での検討 (n=13~16) や、2004 年の小俣らによる 200 mg 単回経口投与後 1.5 時間での検討 (n=

10~11) がある^{6,7)}。100 mg 投与における LVFX 濃度は、血清、口腔粘膜、顎骨でそれぞれ平均 0.63 $\mu\text{g/mL}$ 、0.79 $\mu\text{g/g}$ 、0.35 $\mu\text{g/g}$ と報告されており、現在では大多数の菌種で MIC₉₀ 値を下回っている。また、200 mg 投与では血清、歯肉、歯嚢がそれぞれ平均 2.29 $\mu\text{g/mL}$ 、2.70 $\mu\text{g/g}$ 、2.46 $\mu\text{g/g}$ と、*Peptostreptococcus* 属、*Prevotella* 属の一部以外で MIC₉₀ 値を上回ったが、下顎骨内濃度は平均 1.33 $\mu\text{g/g}$ と十分な濃度が得られなかった。

これに対して今回の検討では、血清、歯肉、歯嚢、下顎骨の各平均濃度がそれぞれ 4.85 $\mu\text{g/mL}$ 、7.76 $\mu\text{g/g}$ 、7.38 $\mu\text{g/g}$ 、2.90 $\mu\text{g/g}$ であり、100 mg 単回経口投与後と比べて血清で 7.7 倍、歯肉で 9.8 倍、顎骨で 8.3 倍という高い値を示した。下顎骨以外の濃度は MIC₉₀ の最大値 4.0 $\mu\text{g/mL}$ を超えており、軟組織においては口腔連鎖球菌、嫌気性菌ともに効果が期待できることが示唆された。一方、下顎骨に関しては、多くの顎口腔関連細菌の MIC₉₀ 値を超えていたものの、*Peptostreptococcus* 属や *Prevotella* 属の一部に対しては十分に有効といえる濃度に達しなかった。一般に抗菌薬の骨移行性は軟組織と比べて低いとされており⁸⁾、慢性下顎骨骨髄炎などの難治性顎骨感染では、皮質骨の穿孔・除去などの外科的療法が併用されることも多い⁹⁾。LVFX においても、特に嫌気性菌が関与している場合は、外科的療法の併用にて骨移行性を改善することが有用であると推察された。

各組織内濃度の対血清内濃度比については、歯肉が 1.58、歯嚢が 1.54 であり、LVFX は口腔軟組織へ血清中と同程度以上移行することが確認された。下顎骨は 0.59 と低かったものの、過去の 100 mg および 200 mg 投与での報告値：0.56、0.60 とほぼ同様の移行性を示した^{6,7)}。すなわち LVFX 500 mg は、従来用量と比較して顎口腔組織への移行性自体に明らかな変化はなく、その高い血清内濃度が反映された形で顎口腔組織内濃度が高まっていると考えられた。

以上より、LVFX 1 回 500 mg 1 日 1 回投与では用法・用量変更の目的に合致した顎口腔組織内濃度が得られて

おり、本領域感染症に対して1回100 mg 1日3回投与と同等以上の有効性が期待できると考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12
- 2) 金子明寛, 中戸川倫子, 森 裕介, 佐々木次郎, 松崎 薫, 金山明子, 他: マクロライド耐性口腔連鎖球菌に対する telithromycin の抗菌力の検討。日化療会誌 2002; 50: 11-5
- 3) 佐々木次郎, 堀 誠治: 歯科・口腔外科領域感染症に対する sitafloxacin の有効性, 安全性および口腔組織移行性。日化療会誌 2008; 56: 121-9
- 4) 金子明寛: 口腔感染症に対する抗菌薬療法—新しい抗菌薬を中心に—。日口外誌 2010; 56: 546-52
- 5) 天野綾子, 松崎 薫, 岸 直子, 雑賀 威, 長谷川美幸, 池田文昭, 他: 2009年臨床分離株に対する Sitafloxacin の抗菌活性。Jpn J Antibiot 2010; 63: 411-30
- 6) 室木俊美, 中川清昌: Levofloxacin (LVFX) の口腔外科領域感染症に対する抗菌力, および薬動学的動態に関する検討。日口外誌 1996; 42: 1055-63
- 7) 小俣裕昭, 藤井 彰, 秋元芳明: Levofloxacin 経口投与後のヒト血液および口腔組織への移行。歯薬療法 2004; 23: 88-92
- 8) Landersdorfer C B, Bulitta J B, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F: Penetration of antibacterials into bone: Pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 89-124
- 9) 山根源之, 小林 恒, 木村博人: 顎骨骨髓炎の消炎手術。日本口腔外科学会 編, イラストでみる口腔外科手術 第2巻, クインテッセンス出版, 東京, 2011; 87-8

Oral and maxillofacial tissue penetration of levofloxacin following oral administration of a single 500 mg dose

Seiji Asoda, Ryotaro Iwasaki, Chie Fukaya, Yasuo Hosaka,
Shin Usuda, Hiromasa Kawana and Taneaki Nakagawa

Department of Dentistry and Oral Surgery, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

We examined the transfer of levofloxacin (LVFX) into serum, gingiva, dental follicles, and mandibular bone following oral administration of a single 500 mg dose of LVFX to 10 subjects, comprising 3 males and 7 females. The mean concentrations 2.0 to 4.5 h after administration in serum, gingiva, dental follicles, and mandibular bone were $4.85 \pm 0.82 \mu\text{g/mL}$, 7.76 ± 3.21 , $7.38 \pm 2.04 \mu\text{g/g}$, and 2.90 ± 1.94 , respectively. The mean ratios of concentrations in gingiva/serum, dental follicle/serum, and mandibular bone/serum were 1.58 ± 0.53 , 1.54 ± 0.50 , and 0.59 ± 0.35 , respectively. The mean LVFX concentrations in gingival tissue, dental follicles and mandibular bone exceeded the MIC for 90% of clinically isolated oral strains of streptococci and most of the anaerobic bacteria. These results indicated that LVFX penetrated well into oral and maxillofacial tissue and that LVFX 500 mg q.d. treatment was as effective as, or more effective than, 100 mg t.i.d. for the clinical treatment of oral infections.