

マウスにおける KBT-1585 投与後の口腔組織内移行について

服部孝範・生川哲也・成田秀貴
山本 忠・小木信美・織田 元
落合栄樹・長尾 徹・早川直義
三浦正典・河合 幹

Distribution of KBT-1585 in the oral tissue of mice

Takanori HATTORI・Tetsuya NARUKAWA・Hidetaka NARITA
Tadashi YAMAMOTO・Nobumi OGI・Hajime ODA
Shigeki OCHIAI・Tohru NAGAO・Naoyoshi HAYAKAWA
Masanori MIURA・Tsuyoshi KAWAI

Abstract: Distribution of KBT-1585 was examined in oral tissue and inflamed mouth floor of mice by agar well method.

After oral administration of KBT-1585 200 $\mu\text{g/g}$ in mice, the tissue concentration of mandibular bone, tongue, masseter, submandibular gland, femur and serum reached a peak in 5 minutes and that of mouth floor in 15 minutes.

The tissues in order of concentration were the serum, tongue, mouth floor, masseter, mandibular bone, femur, submandibular gland.

After oral administration of KBT-1585 200 $\mu\text{g/g}$ in mice of which mouth floor had been inflamed, the concentration of inflamed mouth floor reached a peak in 15 minutes. Compared with normal mouth floors, KBT-1585 was distributed rather low in inflamed mouth floors, but the concentration maintenance was good.

Key words: agar well method, KBT-1585, tissue concentration

I. 緒 言

KBT-1585 は経口用 Aminobenzylpenicillin (ABPC) のプロドラッグで、体内で ABPC として作用し, *Streptococcus pyogenes*, *S. faecalis*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* 等のグラム陽性菌および, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis* 等に対し優れた抗菌力を有するといわれている。

わたくしたちはマウスにおける KBT-1585 投与後の口腔組織内移行と口底炎症巣への移行について実験を行

ったので報告する。

II. 実験方法ならびに実験成績

1. 実験方法

実験動物は体重 25 g 前後の ddy 雄マウスで、1 群を 5 匹とした。

口底炎症は、当教室の江口¹⁾の方法に従って、*Staphylococcus aureus* FDA 209 P JC-1 株の 1 白金耳量を普通寒天斜面に接種し、over night 培養後、その 1 白金耳量を普通寒天平板にコンラージし、over night 培養後、生理食塩水 5.0 ml を加え菌浮遊液を作製し、その 0.1 ml をマウス口底に注入し、菌接種後 3 日目に実験に用いた。

KBT-1585 の投与方法は健常マウス、実験炎症マウスとも KBT-1585 50 mg/ml の液 0.1 ml (200 $\mu\text{g/g}$) を、Jelco 針 18 G の外筒を用いて経口投与した。投与後 5

愛知学院大学歯学部第 2 口腔外科学教室

(主任：河合 幹教授)

Second Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery,
School of Dentistry, Aichi-Gakuin University (Chief: Prof. Tsuyoshi Kawai)

受付日：昭和 59 年 11 月 26 日

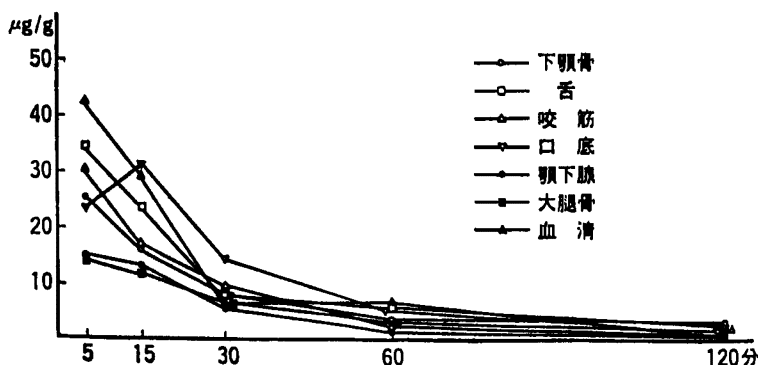


図 1 KBT-1585 投与後の組織内濃度

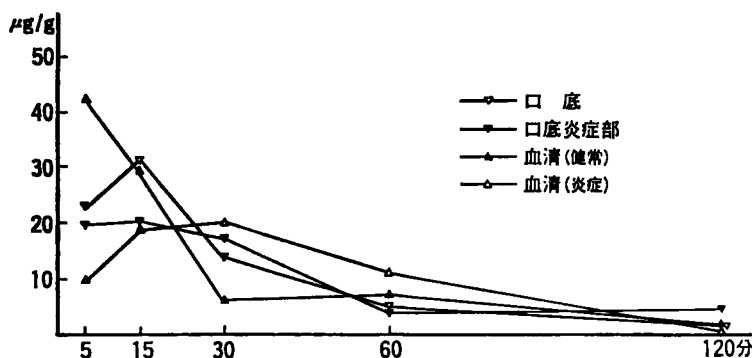


図 2 KBT-1585 投与後の口底, 口底炎症部の組織内濃度

表 1 KBT-1585 投与後の組織内濃度

(μg/g, μg/ml)

分	5	15	30	60	120
下顎骨	25.3	16.0	8.8	3.5	3.4
舌	34.4	23.6	8.7	6.0	3.1
咬筋	31.1	17.6	9.0	2.4	2.2
口底	23.6	31.5	14.3	5.9	2.3
顎下腺	15.3	13.5	6.0	2.1	1.5
大腿骨	19.3	12.2	7.8	3.0	2.2
血清	42.5	29.0	6.8	7.4	2.1

表 2 KBT-1585 投与後の口底, 口底炎症部の組織内濃度

(μg/g, μg/ml)

分	5	15	30	60	120
口底	23.6	31.5	14.3	5.9	2.3
口底炎症部	20.4	20.9	18.0	4.1	5.4
血清(健常)	42.5	29.0	6.8	7.4	2.1
血清(炎症)	9.4	18.5	20.0	11.5	1.8

分, 15分, 30分, 60分, 120分後に頸部を脱臼し, 心臓穿刺により脱血して屠殺した。健常マウスは下顎骨, 舌, 咬筋, 口底, 顎下腺, 大腿骨(対照)を摘出した。実験炎症マウスは口底炎症部を摘出した。健常マウス, 実験炎症マウスの血液(脱血したもの)は遠沈により血清を分離して検体とし, 他の組織は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加えて乳液様として検体とした。

試験菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633, 寒天培地は感

受性ディスク培地 (pH 7.4) で, 寒天穿孔平板法³⁾を用いて, 上記検体の力価検定を行い, 組織グラム重量あたりの力価を算出した。なお, 標準液は ABPC を用いた。

2. 実験成績

健常マウスに KBT-1585 投与後の各時間における組織内濃度を表 1, 図 1 に示す。下顎骨, 舌, 咬筋, 顎下腺, 大腿骨, 血清は 5 分で, 口底は 15 分で最高濃度に達している。各組織の最高濃度は, 下顎骨は 25.3 μg/g, 舌は 34.4 μg/g, 咬筋は 31.1 μg/g, 口底は 31.5 μg/g, 顎下腺は 15.3 μg/g, 大腿骨は 19.3 μg/g, 血清は 42.5

μg/ml であった。

実験炎症マウスに KBT-1585 投与後の各時間における口底炎症部の組織内濃度を表 2, 図 2 に示す。口底炎症部は 15 分で、血清は 30 分で最高濃度に達している。最高濃度は、口底炎症部は 20.9 μg/g, 血清は 20.0 μg/ml であった。

III. 考 察

マウスに KBT-1585 経口投与後の組織内濃度は、下顎骨、舌、咬筋、顎下腺、大腿骨、血清は 5 分で、口底は 15 分で最高濃度に達している。

当教室で行った同系統のペニシリン系抗生物質の Pivampicillin (PVPC)³⁾, Aminocyclohexylpenicillin (ACPC)⁴⁾ 経口投与後の組織内濃度の成績と比較すると、PVPC, ACPC は 30~120 分で最高濃度に達しているのので KBT-1585 は PVPC, ACPC よりも組織内への移行はかなり早いようである。下顎骨、舌、血清(血液)の最高濃度について PVPC, ACPC と比較すると、下顎骨、舌は低い値であり、血清は高い値であった。

同様にセフェム系抗生物質の Cephalexin (CEX)⁵⁾, Cephadrine (CED)⁶⁾, Cefroxadine (CXD)⁷⁾ 経口投与後の組織内濃度の成績と比較すると、CEX, CED, CXD は 15~60 分で最高濃度に達しているのので、KBT-1585 は CEX, CED, CXD よりも組織内への移行は早いようである。下顎骨、舌、血清(血液)の最高濃度について比較すると、CED の下顎骨、血液より高い値であったが、CEX, CED (舌), CXD よりも低い値であった。

以上のことから KBT-1585 は PVPC, ACPC, CEX, CED, CXD に比して、組織への移行が早いと思われる。

なお、下顎骨の対照として用いた大腿骨への KBT-1585 の移行は下顎骨より低い値であった。

健常口底と口底炎症部への KBT-1585 の移行を比較すると、健常口底よりも最高濃度は低いが、濃度維持はよいようである。

KBT-1585 経口投与後のマウス口底炎症部への移行については、前述の CED⁶⁾と比較すると、CED は口底炎症部に 15 分で最高濃度に達しているのので、KBT-1585 の口底炎症部への移行速度は同じであり、最高濃度は CED よりも低い値であった。

同様に ¹⁴C-cyclacillin (6 μg/g)⁸⁾ 経口投与後の口底炎症部への移行についての成績と比較すると、検定法、投

与量は同一ではないが、¹⁴C-cyclacillin は 60 分で最高濃度に達しているのので、KBT-1585 は ¹⁴C-cyclacillin よりも口底炎症部への移行は早いようである。

IV. 結 論

1) KBT-1585 を健常マウスに経口投与後の口腔組織内濃度は下顎骨、舌、咬筋、顎下腺、大腿骨、血清は 5 分、口底は 15 分で最高濃度に達し、各組織への移行濃度は血清、舌、口底、咬筋、下顎骨、大腿骨、顎下腺の順であった。従来の経口抗生物質より移行は早い、移行濃度はやや低い。

2) KBT-1585 を実験炎症マウスに経口投与後の口底炎症部は 15 分で最高濃度に達し、健常口底より移行濃度は低いが、濃度維持はよい。

本論文の要旨は第 27 回日本口腔科学会中部地方会(昭和 59 年 11 月)において発表した。

引用文献

- 1) 江口敏雄：ブドウ球菌実験炎症における Corticosteroid の動向。血漿中 11-Hydroxy-Corticosteroid (11-OHCS) について。口科誌 22: 76-85 1973.
- 2) 服部孝範, 古賀賢三郎, 他：寒天穿孔平板法による抗生物質の検定について。歯薬療法 1: 6-8 1982.
- 3) 河合 幹, 服部孝範, 他：Pivampicillin 投与後の組織内濃度について。Chemotherapy 22: 397-398 1974.
- 4) 河合 幹, 服部孝範, 他：Aminocyclohexylpenicillin の基礎的研究。日口外誌 23: 234-236 1977.
- 5) 河合 幹, 服部孝範, 他：Cephalexin の基礎的研究。口科誌 21: 123-126 1972.
- 6) 服部孝範, 森田正人, 他：Cephadrine の基礎的研究。日口外誌 24: 160-164 1978.
- 7) 服部孝範, 生川哲也, 他：マウスにおける Cefroxadine 投与後の口腔組織内移行について。日口外誌 30: 237-239 1984.
- 8) 河合 幹, 古賀賢三郎, 他：¹⁴C-cyclacillin の実験的炎症巣への移行について。日口外誌 25: 754-756 1979.