

Cephapirin の基礎的、臨床的研究

佐々木次郎・後藤 潤・椎木一雄・武安一嘉・宮地 繁・小船秀文

東京歯科大学口腔外科学教室第一講座

I 緒 言

Cephalosporin C 系抗生物質は、広範囲スペクトラムを有し、とくにグラム陽性球菌に対する強い抗菌力が注目され、本剤に対する期待は大きい。口腔領域の感染症においては、その検出菌の大部分が *Staphylococci* あるいは *Streptococci* であり、Cephalosporin C 系抗生物質が広く使用されている。

今回 Cephalosporin C 系抗生物質である Cephapirin (以下 CEP) の臨床応用のための基礎的検討ならびに臨床的検討を行なつたので報告する。本剤は第 21 回日本化学療法学会総会のシンポジウムにとりあげられ、臨床治験成績をはじめ体液中あるいは臓器内濃度が報告されている。私たちは、本剤の口腔領域の組織、すなわち、歯肉、舌、歯髄、顎下リンパ節、顎下腺、耳下腺および血清への移行濃度を動物をもちいて測定し、あわせて臨床使用成績を検討した。

II 実験方法

実験動物としては、田村実験医学研究所の Wistar 系ラットを私たちが 1963 年以来封鎖的に飼育、自家繁殖させた体重 150~250 g のものをもちいた。ラットは 1 回 3 匹、1 群 18 匹を CEP 投与後 0.25 時間、0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、および 3 時間に瀉血死させ実験に供した。同時に Cephalothin (以下 CET) についても同様の実験を行ない比較検討した。投与方法は CEP ならびに CET とともに 100 mg/kg の筋肉内注射をもつて行なつた。測定は Bioassay により、方法は Superposition assay method で、検定菌には *Streptococcus hemolyticus* Cook 株、培地は Difco の H.I.A. に馬脱線維素血液 10% を加えたものとし、pH 7.2 に調整した。摘出した組織は、希釈液に P.B.S. (pH 7.2) をもちいエマルジョンとし、その遠沈上清をとり、培地上に重層後 4°C、2 時間予備拡散し、その後 37°C、18 時間に測定した。

III 実験成績

CEP および CET の口腔組織内ならびに血清中濃度の測定は、Table 1, Table 2, Fig. 1~Fig. 4 に示した。

CEP においては血清中濃度を最高に歯髄>歯肉>顎下リンパ節>舌=顎下腺>耳下腺の順で、すべての組織が投与後 0.25 時間でピークにたつた。Half life は 0.5~1 時間内にあると推定された。顎下腺および耳下腺は 1.5 時間で、歯肉、舌、歯髄および顎下リンパ節は 2 時間で測定不能となつたが、血清は 3 時間でも測定可能な濃度を持続した。

CET においては血清>歯髄=歯肉>舌>顎下リンパ節>顎下腺>耳下腺の順で、血清、歯髄、顎下リンパ節および顎下腺が 0.25 時間で、歯肉、舌および耳下腺が 0.5 時間でピークにたつた。Half life は各組織とも 0.5~0.75 時間にあると推定された。歯肉、舌および耳下腺は 1 時間で、歯髄、顎下リンパ節および顎下腺は 1.5 時間で、血清は 3 時間で測定不能となつた。

IV 小 括

血清中濃度では CEP は 47.0 mcg/ml, CET は 53.0 mcg/ml と両剤ともに 0.25 時間でピークにたつし、以後急速に減少し、そのパターンは類似していた。口腔組織内濃度は CEP, CET とともに 0.25~0.5 時間でピークにたつし、以後は血清濃度よりも急激な下降を示していた。すべての組織で移行濃度は血清中濃度より低く、CEP の耳下腺、顎下腺および舌のピーク時の濃度は最高血清中濃度の 10% 以下と低い値を示し、また歯髄と歯肉ではピーク時の濃度はやや高く、最高血清中濃度の 50~25% の値を示していた。このような傾向は CET にも共通していた。

V 臨床使用成績

CEP を口腔外科領域疾患に使用したので、その成績を報告する。

被検者は、東京歯科大学口腔外科をおとずれた患者 14 名で、Table 3 に示すとおり、男 8 名、女 6 名であつた。年齢は 6 才から 58 才にわたり、疾患の種類は Table 4 で示すように顎骨骨膜炎 6 例、蜂窩織炎 5 例、顎下リンパ節炎 1 例、口蓋膿瘍 1 例ならびに顎骨骨髄炎 1 例で、そのうち入院を要したものは 6 例であつた。

投与方法は外来患者においては、成人には 1 日 1 回 2.0 g、小児は 50 mg/kg とし、入院患者は成人だけであ

Table 1 Serum and organ concentrations of CEP (mcg/ml or mcg/g)

	0.25h	0.5h	1h	1.5h	2h	3h
Gingiva	12.5	7.9	3.40	1.40	0	0
Tongue	6.4	5.2	2.20	0.70	0	0
Pulp	22.0	15.0	7.9	2.20	0	0
S. ly.*	7.9	6.4	2.20	0.70	0	0
S. gl.**	6.4	4.20	1.40	0	0	0
P. gl.***	3.40	1.80	0.70	0	0	0
Serum	47.0	19.0	9.0	3.60	1.40	0.30

Table 2 Serum and organ concentrations of CET (mcg/ml or mcg/g)

	0.25h	0.5h	1h	1.5h	2h	3h
Gingiva	13.8	19.6	0	0	0	0
Tongue	9.7	11.6	0	0	0	0
Pulp	19.6	19.6	3.60	0	0	0
S. ly.*	6.9	5.8	1.70	0	0	0
S. gl.**	5.8	4.1	2.0	0	0	0
P. gl.***	3.60	4.10	0	0	0	0
Serum	53.0	46.0	14.5	2.80	0.90	0

* S. ly.: Submaxillary lymphonodi

** S. gl.: Submaxillary glands

*** P. gl.: Parotid glands

つたために 1 日 2 回, 1 回 1.0 g 投与を原則とし, 臀筋に注射した。投与総量は 4.0 g から 14.0 g にわたる。

効果判定方法は, 日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準にしたがい, 薬剤投与開始日の評点を分母に, 投与 3 日後の評点を分子にして評点比が 0.7 以下のものを有効と判定した。また臨床検査成績および主治医の判定についても検討した。

3 日目の評点比をみると, Table 5 に示すとおりであった。また主治医の判定では著効 5 例, 有効 8 例, やや有効 1 例であった。

症例数が少ないので, 今回の治療経験だけで CEP の評価について言及することは適当ではないが, 3 日目評点比で 14 例中 13 例が 0.7 未満であり, 主治医の判定においても「やや有効」が 1 例あるだけで, 他は著効あるいは有効と判定されていた。外来患者の 1 日 1 回投与例と, 入院患者の 1 日 2 回投与例の効果の比較では, その疾患の投与開始前の重症度は異なるが差は少ないものと思われた。

副作用がみられたものはなかったが, 注射部位の疼痛をうつたえた症例が多かった。副作用をみるための血液

Fig. 1

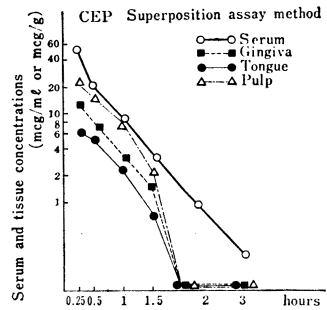


Fig. 2

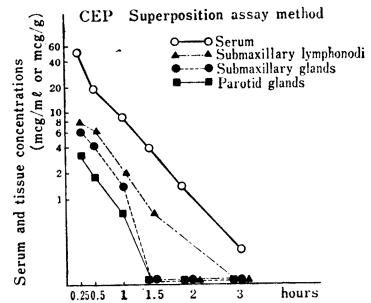


Fig. 3

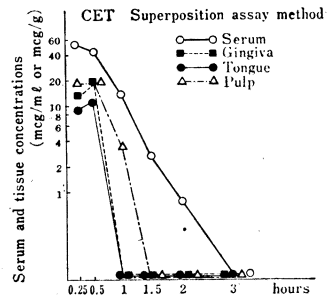
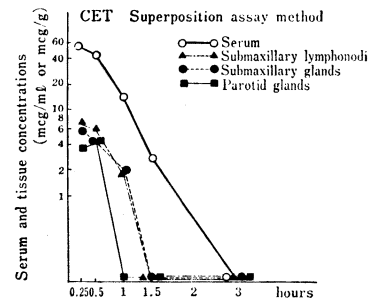


Fig. 4



検査あるいは肝機能検査では, 施行例は少ないものの, 今回治療にもちいた程度の短期間の投与例ではとくに変動を示した例はなかった。

Table 3

Name	Sex	Age	Diagnosis	Dosis of CEP		Clinical test values							Third day beginning ratio*	Doctor's judgment	
				daily	total		Hb	WBC	Al. P	S-GOT	S-GPT	BUN			
O.T.	F	37	Maxillary periostitis	(g) 1.0	(g) 4.0	beginning day 4th	14.5	9700 5900	4.5	21	18	15	0.62	effective	outpatient
K.N.	M	17	"	2.0	6.0	" 3rd	16.0	5800 6300	6.5	24	7	20	0.09	"	"
S.K.	"	36	Sabmaxillary lymphnoditis	2.0	14.0	" 7th	13.5 13.0	5400 4800	6.5 7	21 18	10 17	18 15	0.86	"	"
T.T.	"	26	Phlegmon	2.0	14.0	" 3rd	14.5	8600 4100	8	8	15	15	0.41	"	"
U.K.	F	23	Maxillary osteomyelitis	2.0	14.0								0.64	"	"
T.J.	M	50	Palatine abscess	2.0	10.0	" 7th	13.7 13.8	5100 6300	8 8.5	17 14	14 20	15 —	0.47	rebar-kably effective	"
K.H.	F	58	Maxillary osteomyelitis	2.0	8.0								0.50	"	"
H.H.	M	40	"	2.0	6.0	" 7th		9000 4200	8 7	10 15	8 14	20 17	0.24	"	"
K.M.	"	6	Phlegmon	1.0	7.0	" 2nd		12500 9500					0.32	"	inpatient
K.N.	"	33	Submaxillary osteomyelitis	2.0	14.0	" 7th	13.9 14.0	6800 4000	8 7	20.5 20	15 11	15 10	0.30	effective	"
Y.T.	"	29	Phlegmon	2.0	14.0	" 7th	16.0 14.1	11500 7000	5 5	14 27	31 26	20 17	0.57	"	"
S.T.	F	63	"	2.0	14.0	" 7th	12.0 11.5	10000 5200	8.5 8	21 21	14 10	20 10	0.50	"	"
S.F.	"	27	"	2.0	14.0	" 7th	11.7 11.7	10900 6700	6 10	11.5 17	11 15	20 10	0.62	rebar-kably effective	"
T.S.	"	30	Maxillary osteomyelitis	2.0	10.0	" 7th	14.0 14.0	6000 2900	9.5 8.0	44 32	58 44	15 17	0.35	effective	"

* Ratio of total marks of chinal findings on the beginning day to those on 3rd day

Table 4

	Osteomyelitis maxillararis	Phlegmon	Lymphadenitis	Palatine abscess	Maxillary osteomyelitis	Total
in patient	1	4	0	0	1	6
out patient	5	1	1	1	0	8
total	6	5	1	1	1	14

Table 5

Third day beginning ratio	Number of cases
0.2>	1
0.2~0.3	1
0.3~0.4	3
0.4~0.5	2
0.5~0.6	3
0.6~0.7	3
0.7≤	1

VI 結 論

- 1) CEP の口腔組織内急濃度を測定したところ、速やかにピークにたつし、以後急速に低下すること、および血清中濃度がすべての口腔組織内濃度より高いことがわかった。これは比較検討した CET の成績と近似していた。
- 2) CEP を口腔外科領域の急性化膿性疾患に使用し

た成績では、症例数は少ないものの、3日目評点では14例中13例が有効であった。

御校閱いただきました大森清弘教授をはじめ、御協力いただきました当教室 加藤俊雄助手ならびに 近内寿勝助手に感謝いたします。

文 献

- 1) 鳥居敏雄ら：重層法（1次拡散法）によるペニシリン定量法に就いて、第1報。ペニシリン1(5); 241, 1947
- 2) 三木文雄：重層法の問題点。最新医学 27; 272, 1972
- 3) 加藤康道：溶連菌を用いる重層法の2, 3の検討。最新医学 27; 281, 1972
- 4) 椎木一雄ら：抗生物質の口腔組織内移行に関する研究—測定方法と条件について。日本口腔外科学会雑誌 18(3); 321, 1972
- 5) 第21回日本化学療法学会総会, シンポジウム, セファピリン, 札幌, 1973

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHAPIRIN

JIRO SASAKI, JUN GOTO, KAZUO SHIKI, KAZUYOSHI TAKEYASU,
SHIGERU MIYACHI and HIDEBUMI KOBUNE

Department of Oral Surgery, Tokyo Dental College
(Chief: Prof. KIYOHRO OMORI)

1) The authors assayed the distribution of CEP in serum and in oral tissues such as gingiva, tongue, pulp, submaxillary lymphonodi, submaxillary glands and parotid glands using Wistar strain rats. CEP was administrated intramuscularly at a dose of 100 mg/kg, and the distributions in serum and tissues were assayed by means of superposition assay method. The concentrations of CEP reached the peak in 15 minutes both in serum and tissues. The CEP concentration was the highest in serum, and in tissues ranking as pulp, gingiva, submaxillary lymphonodi, tongue, submaxillary glands and parotid glands. The patterns of CEP distribution were similar to those of CET.

2) In clinical use with CEP, good results were obtained in the treatment of acute oral inflammation, effective ratio being 93%.