

Cephradine の口腔組織内移行に関する研究

佐々木 次郎・近内 寿勝・武安 一嘉
 椎木 一雄・宮地 繁・小船 秀文

東京歯科大学口腔外科学教室第一講座

(主任：大森清弘教授)

I 緒 言

Cephradine (CED) は Cephalosporin 系の新抗生物質で、すでに臨床で使用されている Cephalixin (CEX) と同様、経口投与にて良好な吸収性を有するといわれている。今回、私たちは CED 入手の機会をえたので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、顎下腺および耳下腺への移行濃度を動物を用いて測定し、同時に血清中濃度を測定して比較検討した。また CED および CEX の血清蛋白結合率を測定した。

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1963年以来、私たちが封鎖的に飼育、自家繁殖させた体重 150~250g のものを用いた。ラットは1回3匹、1群18匹を CED 投与後0.5時間、1時間、2時間、3時間、5時間および8時間に瀉血死させ実験に供した。また対照として CEX についても同様に処理し検討した。抗生物質の投与は CED ならびに CEX とともに 100 mg/kg を胃カテーテルを用いた経口投与をもって行なった。測定は Bioassay により、方法は私たちがすでに報告した測定方法と条件¹⁾に基づいて決定した。すなわち、Thin layer cup method で、検定菌には *Sarcina lutea* ATCC 1001株、培地には Difco の Heart Infusion Agar (pH 7.2) を用い、組織エマルジョンを培地上に重層後、4℃2時間予備拡散を行ない、その後37℃18時間に測定した。血清蛋白結合率は、ウマ、ラットおよびヒトの血清を用い、平衡透析法にて行なった。測定方法は、visking tube 内液に血清 2ml を、外液に抗生物質を含む pH 7.2 の P.B.S. 8ml を用い、これを37℃、2時間静置した後、4℃、

48時間透析を行ない、透析後、外液中濃度を測定した。同時に血清の代りに P.B.S. を用い、同様に処理したものを対象とし、その値を残存率 100% として各々の測定値を修正した。

III 実験成績

CED および CEX の組織内ならびに血清中濃度の測

Table 1 Serum and tissue concentrations of cephradine ($\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/ml}$)

organ	hrs.					
	0.5	1	2	3	5	8
Gingiva	9.0	5.8	2.90	2.24	1.90	0.77
Tongue	14.0	8.2	2.70	1.90	1.25	0
Pulp	12.5	5.5	3.40	2.10	1.90	0.97
Submaxillary lymphonodi	5.2	3.50	2.63	1.33	1.02	0.80
Submaxillary glands	6.6	3.10	2.10	1.30	1.13	0
Parotid glands	3.63	2.30	1.55	1.18	0.85	0
Serum	27.5	24.0	18.3	2.95	2.30	1.25

Table 2 Serum and tissue concentrations of cephalixin ($\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/ml}$)

organ	hrs.					
	0.5	1	2	3	5	8
Gingiva	20.0	7.8	2.20	2.20	1.80	0
Tongue	8.7	5.8	2.20	2.40	0	0
Pulp	16.0	13.0	2.40	3.70	1.60	0
Submaxillary lymphonodi	30.0	5.8	2.20	1.30	0	0
Submaxillary glands	20.0	4.00	1.40	1.60	0	0
Parotid glands	18.0	4.50	1.40	1.60	0	0
Serum	40.5	35.1	7.9	4.00	2.70	1.17

Fig. 1 Cephradine concentrations in serum and tissues (1)

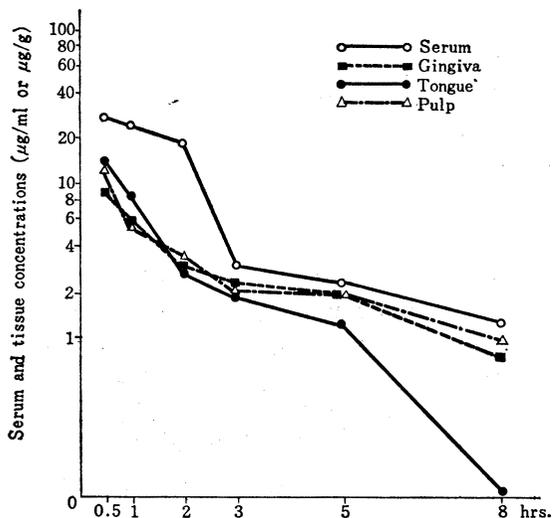


Fig. 2 Cephradine concentrations in serum and tissues (2)

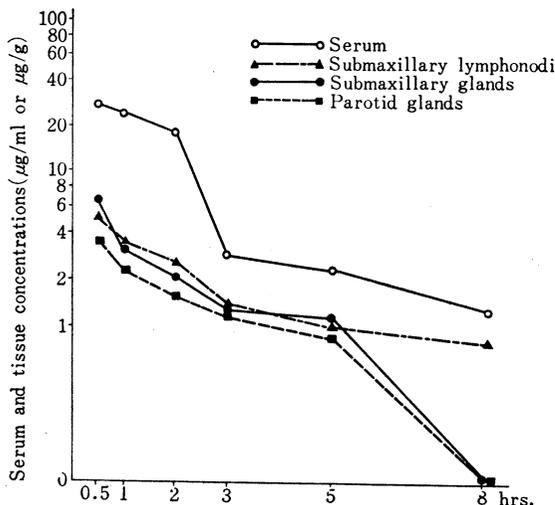


Fig. 3 Cephalixin concentrations in serum and tissues (1)

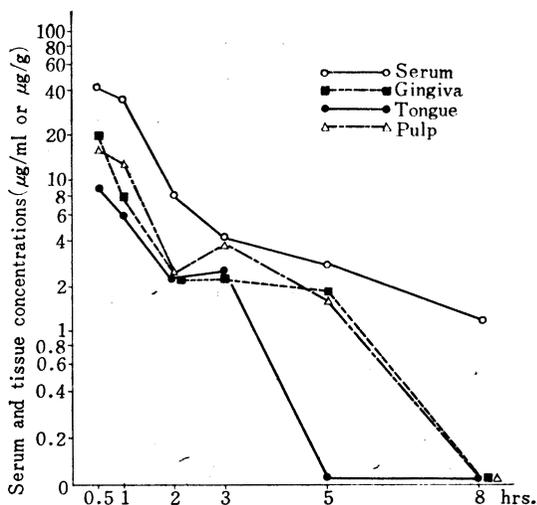
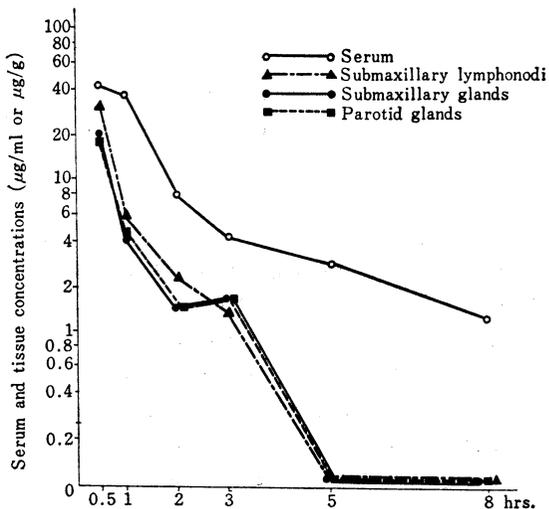


Fig. 4 Cephalixin concentrations in serum and tissues (2)



定結果は、Table 1, Table 2, Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3 および Fig. 4 に示した。

CED においては血清中濃度は0.5時間でピークに達し、以後1時間でピーク時の87%、2時間で67%、3時間で11%、5時間で8%、8時間で5%の残存率であった。口腔組織では、すべての組織で0.5時間でピークに達し、血清中濃度とほぼ平行して減少し8時間で歯肉は9%、歯髄は8%、顎下リンパ節は15%の残存率を維持していたが、舌、顎下腺および耳下腺は測定不能であっ

た。ピーク時の濃度を比較すると血清中濃度が最も高く、27.5 µg/ml、次いで、舌>歯髄>歯肉>顎下腺>顎下リンパ節>耳下腺の順であった。

CEX においては血清中濃度は0.5時間でピークに達し、以後1時間で87%、2時間で20%、3時間で10%、5時間で7%、8時間で3%の残存率であった。口腔組織ではすべての組織で0.5時間でピークに達し、以後減少して舌、顎下リンパ節、顎下腺および耳下腺は5時間で、歯肉および歯髄は8時間で消失した。ピーク時の濃

度を比較すると血清が最も高く 40.5 $\mu\text{g/ml}$, 次いで顎下リンパ節>歯肉=顎下腺>耳下腺>歯髄>舌の順であった。

また CED ならびに CEX の血清蛋白結合率の測定結果は, Table 3 に示したが, ラット血清では CED 6.6%, CEX 8.5%ときわめて低い結合率であった。

IV 考 察

CED 投与時の組織内濃度については三共株式会社学術部のデータ²⁾があり, ラットに 50 mg/kg 経口投与し, 腎, 肝, 肺, 筋肉, 心, 脾, 脳および血清中濃度を測定し CEX と比較している。成績は投与後 0.25 時間でピークに達し, その血清中濃度は 34.1 $\mu\text{g/ml}$ であり, CEX と類似の移行パターンを示したと報告している。私たちの実験では 0.5 時間でピークに達し, その血清中濃度は 100 mg/kg 経口投与で 27.5 $\mu\text{g/ml}$ で, 移行のパターンは各組織とも CEX と類似しており, その濃度は他の注射用 Cephalosporin 系抗生物質に遜色のない高い移行性を示していた⁹⁾。また, 他家の報告においても, 私たちの成績と類似の成績が得られている⁴⁻⁸⁾。

血清蛋白結合率では, CED は CEX と同様にきわめて低い結合率で, 今迄に私たちが血清蛋白結合率を測定した⁹⁾¹⁰⁾種々の Penicillin 系薬剤ならびに Cephalosporin 系薬剤のうちでも低い結合率を示す薬剤であった。血清蛋白結合率の低いことが, 投与後速やかに高い組織移行濃度を示す一因と考えられる。

Table 3 Protein binding of cephradine and cephalalexin serum of different animals

Antibiotics Animal	CED	CEX
Horse	21.1	7.6
Human	10.7	5.7
Rat	6.6	8.5

V 結 論

ラットを用いて CED の口腔組織内濃度を測定したところ, 次のような傾向がみられた。

- 1) 投与後ピークに達する時間が速やかである。
- 2) 各口腔組織内濃度は血清中濃度より低い値を示した。
- 3) 移行濃度は他の注射用 Cephalosporin 系抗生物質と比較して遜色のない高い値を示した。
- 4) CED の組織移行のパターンは CEX に類似していた。
- 5) CED の血清蛋白との結合率は CEX と同様に他剤と比較してきわめて低かった。

文 献

- 1) 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: 321, 1972
- 2) 三共株式会社学術部: Cephadrine 解説書, 1973
- 3) 佐々木次郎ら: Cephapirin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 22: 1409, 1974
- 4) 西田実ら: 新しい Cephalosporin 誘導体, Cefazolin の評価。Chemotherapy 18: 481, 1970
- 5) 大久保滉ら: Cefazolin に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 18: 623, 1970
- 6) 藤本安男: 合成 Cephalosporin C の基礎的研究。J. Antibiotics 19: 135, 1966
- 7) 上田泰ら: Cephalexin の吸収・排泄。医薬の門 10: 232, 1970
- 8) 河合幹ら: Cephalexin の基礎的研究。日本口腔科学会雑誌 21: 123, 1972
- 9) 佐々木次郎ら: 抗生物質の血清蛋白結合に関する研究 (I)。歯科学報 73: 1490, 1973
- 10) 佐々木次郎ら: 抗生物質の血清蛋白結合に関する研究 (II)。歯科学報 74: 200, 1974

AN EXPERIMENTAL STUDY ON CEPHRADINE CONCENTRATION IN ORAL TISSUES

JIRO SASAKI, TOSHIKATSU KONNAI, KAZUYOSHI TAKEYASU,
KAZUO SHIKI, SHIGERU MIYACHI and HIDEBUMI KOBUNE
First Department of Oral Surgery, Tokyo Dental College
(Chief: Prof. KIYOHIRO OMORI)

Cephadrine, a new cephalosporin, has an antibacterial activity of a broad spectrum similar to that of cephalalexin.

The authors have measured the concentrations of the drug in oral tissues such as gingiva, tongue, pulp, submaxillary lymphonodi, submaxillary glands and parotid glands using Wistar strain rats, after 100 mg of cephradrine were administered orally. The measuring method employed was a thin layer cup method using *Sarcina lutea* PCI 1001 as the test organism. The results were obtained as follows.

- 1) The concentration of cephradrine reached to the maximum level rapidly as in half an hour.
- 2) The concentration of all the oral tissues was lower than that of serum.
- 3) Though cephradrine was administered orally, the concentrations in serum and tissues were almost the same as those with other cephalosporins injected.
- 4) Little difference was noticed between concentration patterns of cephradrine and cephalalexin.