

Cephacetrile の顎口腔領域感染症に対する使用経験

石橋克禮・天笠光雄・吉田 広
尾島富貴子・清水正嗣・上野 正
東京医科歯科大学歯学部第一口腔外科

はじめに

Cephalosporium の産生する cephalosporin C から得られる 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) 誘導体は、すでに数種の有用な合成セファロスポリン製剤として実用化され、日常診療に供されている。

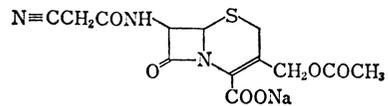
近年、スイス CIBA-GEIGY 社で開発された新しい cephalosporin 系抗生物質 Cephacetrile (CEC) は 7-ACA の誘導体の一種で Fig.1 の如き構造を有し、従来のセファロスポリン系製剤とほぼ同様の広範囲抗菌スペクトルを有し、MIC 濃度で殺菌的に働くといわれている¹⁾。感染動物実験における治療効果では Cephalothin より優れ、Cephaloridine よりはやや劣るとされ²⁾、*in vitro* における検索では *Strept. pyogenes*, *Staph. aureus* を始めとするグラム陽性菌群に対しすぐれた抗菌力を有し、グラム陰性菌に対してもその抗菌力は Cephalothin に比してほとんど差はないといわれる^{1,2)}。

また一方、臨床面においても外科、内科領域の各種感染症に対するその有効性が既に報告されている³⁾。

今回、われわれは Cephacetrile (CEC) を口腔領域の

各種急性感染症に使用し、その効果について臨床的検討を行なったのでその結果の概要を報告する。

Fig.1 Structure of Cephacetrile



1. 対象症例および投与方法

対象症例は1974年3月より1975年1月までの10カ月間に東京医科歯科大学付属病院第一口腔外科を受診し、入院加療を受けた顎顔面領域の急性炎症性疾患患者12例で、男性6名女性6名、年齢は20歳~61歳である。

対象疾患の内訳は Table 1, 2 に示すように、化膿性顎骨髄炎5例、頬部蜂窩織炎3例、顎骨周囲炎1例、口底蜂窩織炎2例および口底蜂窩織炎と顎骨周囲炎の合併症1例であった。投与量および投与方法は原則として、CEC 1回 1g を5%糖 100ml に溶解し、朝夕2回点滴静注した。なお投与日数は対象疾患ならびに症状により差異があるが、原則として最低4日間は連続投与を

Table 1 Results of treatment with CEC of acute infectious diseases in oral region

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Duration	Total dose	Evaluation		Effect
1	K. M.	m	24	Osteomyelitis of mand.	6	11g	28-10	0.35	+
2	T. M.	m	20	" "	5	10g	19- 8	0.42	+
3	T. M.	m	23	" maxilla	7	13g	15- 7	0.46	+
4	Y. T.	m	22	" mand.	5	10g	20- 7	0.35	+
5	Y. M.	m	27	" "	4	8g	24-14	0.58	+
6	F. A.	f	32	Cellulitis of cheek	6	12g	24-14	0.58	+
7	M. J.	m	61	" "	6	12g	22-14	0.63	+
8	M. S.	f	24	" "	5	10g	24-14	0.58	+
9	A. H.	f	31	Periostitis of mand.	4	8g	28-30	1.07	-
10	I. N.	f	37	Cellulitis of mouth floor	7	13g	28-10	0.35	+
11	M. C.	f	37	" "	5	10g	18-19	1.06	-
12	S. K.	f	52	Cellulitis of mouth floor + Periostitis of mand.	7	14g	28-13	0.46	+

Table 2 Diagnosis and clinical effect of CEC

Diagnosis	Case	Remarkably effective	Effective	Ineffective
Osteomyelitis of mand.	4		4	
" maxilla	1		1	
Cellulitis of cheek	3		3	
Periostitis of mand.	1			1
Cellulitis of mouth floor	2		1	1
Cellulitis of mouth floor + Periostitis of mand.	1		1	
Total	12		10 83.3%	2 16.7%

行なった。多くは5~7日間投与であった。また本剤投与期間中は他の抗生物質、サルファ剤および消炎剤などの投与は行なわなかった。

2. 効果判定基準

効果判定は局所所見を主体とし、「歯科口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準に関する委員会案」(日本口腔外科学会)に準じ、局所の発赤、腫脹、疼痛、硬結、開口障害などの他に、全身所見として発熱、全身倦怠、食欲不振を加えた13項目についての点数法を採用した。効果判定日は原則として投与開始後3日目とし、効果判定日評価点を投与開始日評価点で除した値により、0.30未満を著効、0.30~0.69を有効、0.70以上を無効とした。

3. 使用成績

対象症例別効果はTable 1に示すように、化膿性顎骨髄炎5例では全例有効であった。頬部蜂窩織炎3例、および口底蜂窩織炎と下顎骨周囲炎の合併症1例の計3例でも同じく全例とも有効であった。顎骨周囲炎の1例は無効で、口底蜂窩織炎の2例では、有効1例、無効1例であった。

以上全例まとめると、12例中10例、83.3%が有効、2例、16.7%が無効であった。

なお12例中7例(58.3%)に病巣から菌を検出し得たが(Table 3)、塗抹検査、同定検査において、*α-Streptococcus* 2例、*Neisseria* 2例、および *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Veillonella* 各1例で、本剤による感受性試験は行なわれていないが、臨床的にこれらの菌を検出した症例では7例中6例に有効という結果を得た。

4. 副作用

副作用が明らかに認められたものは無かったが、1例

Table 3 Bacteriological examination

No.	Diagnosis	Organism isolated
1	Osteomyelitis of mand.	<i>Veillonella</i>
2	"	<i>Staph. epidermidis</i>
6	Cellulitis of cheek	<i>α-Streptococcus</i>
7	"	<i>Neisseria</i>
10	Cellulitis of mouth floor	<i>α-Streptococcus</i>
11	"	<i>Staph. aureus</i>
12	Cellulitis of mouth floor + Periostitis of mand.	<i>Neisseria</i>

に投与後2日目、軽度の下痢がみられ、そのまま投与を続行した。その症状は短期間に寛解したので本剤に起因する症状とは考えがたい。その他投与前後の末梢血検査、血液生化学的検査所見においても本剤の副作用を思わせる異常所見は1例も認められなかった。

5. 総括と考察

顎口腔領域の感染症においては *Streptococcus*, *Staphylococcus* を始めとするグラム陽性菌群に属する口腔内常在菌群の単独あるいは混合感染の頻度が高い。また、特に齶蝕を生じ易い歯牙、顎骨などの硬組織と口腔粘膜などの軟組織が近接して存在する特異な解剖生理学的な環境から、歯牙顎骨組織を含む歯性感染症がきわめて頻度高く発症することが口腔領域感染症の特徴である。さらにこれら顎口腔領域感染症の細菌学的特徴および宿主側の条件を考え合わせ、本感染症に対応する臨床的治療基準が考慮されることになるが、その中で薬剤の選択に関しては、最近の各種の penicillin 系薬剤を始めとする数種の抗生物質に加え、cephalosporin 系抗生物質の選択の必要性が増加しつつある。

最近、CIBA-GEIGY 社で開発された、cephalosporin 系薬剤 Cephacetrile (7-cyanoacetamido-cepha-

losporanic acid) は 7-aminocephalosporanic acid の誘導体でグラム陽性菌群、およびある種のグラム陰性菌群に対してもその有効性が報告されている^{1,2,3)}。本剤を従来の cephalosporin 系薬剤に比較した報告によれば^{1,2)}、*in vitro* での抗菌力では、*Strept. pyogenes*, *Staph. aureus* などいずれも良好な感受性を示す一方、Cephalothin に比し、若干 MIC が高い傾向があり、Cephaloridine に比しては更にその差が著しく認められている。しかし感染動物実験、および臨床的評価においてはこの両者に比較してはほぼ同等の効能が認められている。

今回われわれは顎口腔領域感染症12例に対し Cephacetrile (CEC) を投与し、その臨床成績を検討したが、これらはいずれも入院加療を要する重症型で、そのほとんどが歯性感染症に属するものであった。その臨床成績の検討の結果、12例中10例 (83.3%) に効果が認められ、有効と判定し、2例を無効と判定した。著効を示した例は認められず無効と判定した2例のうち1例は増悪傾向を示し、他剤に変更したもので、1例は増悪はしなかったが症状の改善傾向は認められず、無効と判定したものである。またこれらの中で菌を検出し得た7例はグラム陽性菌群が主体で、うち6例に有効例が見られたが、このことはこれらの菌群に対する本剤の有効性を示すものといえる。本剤の投与方法は静注、筋注の2種で、単独筋注では疼痛が報告されており³⁾、また本剤の血清蛋白結合率が Cephalothin に比し低く¹⁾、また血中濃度では 1g 静注 4 時間後でも 0.52 μ g/ml と比較的高い値を示すことが報告されていること³⁾から、静注を採用し、1日 2g 1回 1g の点滴静注とした。また併用薬剤は効果判定に正確を期するため鎮痛剤を除いて使用しなかった。しかし、われわれの治験例では有効率は高いが著効を示す例が見られなかったことと、口腔外科領域感染症で発現頻度の比較的高い *Strept. pyogenes*, *Staph. aureus* などに対する MIC が Cephalothin, Cephaloridine に比しわずかではあるが高めであることを考え合わせ、顎口腔領域感染症に対する本剤の投与量、投与方法、投与間隔、ないしは菌の感受性の問題については更に症例を追加して検討の余地があると思われる。

なお、本剤は動物実験では、Cephaloridine で報告される腎毒性が低いことが報告されており²⁾、われわれの治験例で、総投与量は必ずしも多くはないが、臨床的に認めうる副作用が全く見られなかったことは、症例の追加が必要であると考えられる半面、ポジティブに評価し得る点であると思われる。

6. 結 論

顎口腔領域急性感染症12例に対し、新しい cephalosporin 系抗生物質 Cephacetrile (CEC) を静注投与し、その臨床結果を検討した結果、有効10例、無効2例、有効率83.3%の成績を得た。12例中7例に菌を検出し、グラム陽性菌群が主でこれらによる感染症を含め、顎口腔領域急性感染症に対してその効果が期待される薬剤である。投与量、投与方法などに関しては更に検討の余地がある。なお副作用は全例に認められなかった。

文 献

- 1) KNÜSEL, F. *et al.*: Antimicrobial studies *in vitro* with CIBA 36, 278-Ba, a new cephalosporin derivative. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1970: 140~149, 1971
- 2) KRADOLFER, F. *et al.*: CIBA 36, 278-Ba: Chemotherapy and toxicology in laboratory animals. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1970: 150~155, 1971
- 3) HODGES, G. R. *et al.*: Cephacetrile: clinical evaluation in 27 patients. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3(2): 228~234, 1973
- 4) NEU, H. C. *et al.*: *In vitro* evaluation of Cephacetrile, a new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiotics.* 25 (7): 400~404, 1972
- 5) SILVERBLATT, F. *et al.*: Nephrotoxicity due to Cephaloridine: A light and electronmicroscopic study in rabbits. *J. Infect. Dis.* 122: 33~44, 1970
- 6) 中村平蔵 他: 最近口腔外科学 第2版 昭和49. 医歯薬出版, 東京

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEPHACETRILE
IN THE ORAL INFECTIONS

KATSUNORI ISHIBASHI, MITSUO AMAGASA, HIROSHI YOSIDA,
FUKIKO OJIMA, MASATSUGU SHIMIZU and TADASHI UENO

Department of Ist Oral Surgery, Tokyo Medical and Dental University School of Dentistry

A new cephalosporin derivative, Cephacetrile (CEC), was administered via intravenous route to 12 patients with acute oral and maxillary infections. The results demonstrated that CEC achieved 83.3% of effectiveness, effective in 10 patients and no effect in 2 patients.

Pathogenic microorganisms, mostly of gram positive, were detected in 7 cases out of 12. This compound is expected to produce efficacy in the treatment of acute oral and maxillary infections, including those due to gram positive bacteria.

For determination of optimum dosage and the route of administration further studies are required.

No side effect was observed in any of the cases examined.