

Cephacetrile の口腔組織内移行ならびに臨床使用成績

佐々木次郎・岩本昌平・近内寿勝・椎木一雄

武安一嘉・宮地 繁・小舩秀文

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)

Cephacetrile (CEC) は、スイスの CIBA-GEIGY 社で合成開発された cephalosporin 系抗生物質の新しい誘導体である。本剤は広範囲スペクトラムを有しており、速やかに有効血中濃度に達し、各主要臓器への移行が良好で投与量の90%以上が腎を介して排泄されることなど、作用機序をはじめ、排泄様式も Cephalothin (CET) や Cephapirin (CEP) と類似している。私たちは本剤の口腔領域の組織への移行濃度を動物を用いて測定したので、臨床使用成績と併せて報告する。

I 基礎実験

i 実験方法

実験に使用した動物は、田村実験医学研究所の Wistar 系ラットを1963年以来封鎖的に飼育、自家繁殖させた体重 200g 前後のものを用いた。ラットは1回3匹、1群18匹を用い、CEC 投与後の血清をはじめ口腔領域の組織すなわち歯肉、舌、歯髄、顎下リンパ節、顎下腺及び耳下腺への移行濃度を測定し、同時に肝及び腎への移行濃度を測定し CET 及び CEP と比較検討した。

薬剤の投与量は、各薬剤とも 100mg/kg で、大腿部に筋注後 0.25時間、0.5時間、1時間、1.5時間、2時間及び3時間に股動脈を切断、瀉血死させ移行濃度を測定した。測定は bioassay により、検定菌として *Bacillus subtilis* PCI-219 株を用いた thin layer cup method にて行なった。培地は Difco の bacto agar に少量の

casamino acid 及び starch を加えて pH 7.2 としたものを使用した。各組織は、摘出秤量後、pH 7.2 の P. B. S. にて希釈エマルジョンとし、3000rpm にて15分間遠心分離後、上清を cup 内に注入、4°C に2時間予備拡散をし、37°C にて18時間培養後に測定した。

ii 実験成績

CEC, CET 及び CEP の血清ならびに各組織内移行濃度測定の結果は、Table 1~3 ならびに Fig. 1~9 に示した通りである。

Table 1~3 は、CEC, CET 及び CEP の薬剤別に見た血清及び各組織への移行を示したものである。

Table 1 は CEC のもので、血清及び口腔各組織では 0.25時間で、肝及び腎は0.5時間で peak に達した後減少し、顎下リンパ節及び耳下腺は1時間で、顎下腺及び肝は1.5時間で歯肉、舌及び歯髄は2時間で測定不能となったが、血清及び腎では3時間でも測定可能な濃度を保っていた。

移行濃度を比較すると血清及び腎へは良好で、特に腎では0.5時間で 170 µg/g に達した。歯肉、舌及び歯髄の peak 時の濃度はそれぞれ 11.2 µg/g, 17.5 µg/g 及び 11.2 µg/g と腎の peak 時の 1/10~1/15 の濃度であった。顎下リンパ節、顎下腺、耳下腺及び肝の peak 時の濃度は、それぞれ 2.9 µg/g, 4.5 µg/g, 4.5 µg/g 及び 28.0 µg/g と低い移行濃度を示した。

Table 2 は CET のもので、各組織とも0.25~0.5時

Table 1 Serum and tissue concentrations of CEC (µg/ml or µg/g)

Organ	Hours	0.25	0.5	1	1.5	2	3
Serum		65	49.0	37.0	22.0	2.40	0.83
Gingiva		11.2	8.3	5.5	3.60	0	0
Tongue		17.5	8.9	4.90	2.60	0	0
Pulp		11.2	8.3	8.3	2.90	0	0
Submaxillary lymphonodi		2.90	1.80	0	0	0	0
Submaxillary glands		4.50	3.60	2.50	0	0	0
Parotid gland		4.50	3.10	0	0	0	0
Liver		0	28.0	4.50	0	0	0
Kindney		47.0	170	32.0	17.5	1.70	1.70

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

Organ	Hours	0.25	0.5	1	1.5	2	3
Serum		53	46.0	14.5	2.80	0.90	0
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
Submaxillary lymphonodi		6.9	5.8	1.70	0	0	0
Submaxillary glands		5.8	4.10	2.00	0	0	0
Parotid glands		3.60	4.10	0	0	0	0
Liver		16.5	23.5	0	0	0	0
Kidney		145	83	62	4.80	0	0

Table 3 Serum and tissue concentrations of CEP ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)

Organ	Hours	0.25	0.5	1	1.5	2	3
Serum		47.0	19.0	9.0	3.60	1.40	0.30
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
Submaxillary lymphonodi		7.9	6.4	2.20	0.70	0	0
Submaxillary glands		6.4	4.20	1.40	0	0	0
Parotid glands		3.40	1.80	0.70	0	0	0
Liver		2.20	4.20	1.40	0	0	0
Kidney		30.0	16.0	12.5	5.2	2.70	0.32

間で peak に達した後、急激に減少し、歯肉、舌、耳下腺及び肝は1時間で、歯髄、顎下リンパ節及び顎下腺は1.5時間で、腎は2時間で血清は3時間で測定不能となった。移行濃度を比較すると本剤もまた血清及び腎への移行が良好であったが、口腔組織及び肝へは CEC と同様に低い移行濃度を示した。

Table 3 は CEP のもので、血清、口腔組織及び腎は0.25時間で、肝は0.5時間で peak に達した後減少し、顎下腺、耳下腺及び肝は1.5時間で、歯肉、舌、歯髄及び顎下リンパ節は2時間で測定不能となったが、血清及び腎は3時間でも測定可能な濃度を保っていた。

移行濃度を比較すると、前2剤と同様、血清及び腎への移行は良好であったが、口腔組織及び肝では低い濃度を示した。

Fig. 1~9は、CEC、CET及び CEP の組織別にみた移行を示したものである。

Fig. 1 は血清における3剤の比較で、peak はいずれも0.25時間であり、peak 時の濃度は CEC>CET>CEP の順で、CEC 及び CEP は3時間でも測定可能であったが、CET は測定不能であった。

Fig. 2 は歯肉における3剤の比較で、peak は CEC 及び CEP は0.25時間で、CET は0.5時間であった。ま

Fig. 1 Serum concentrations of CEC, CET and CEP

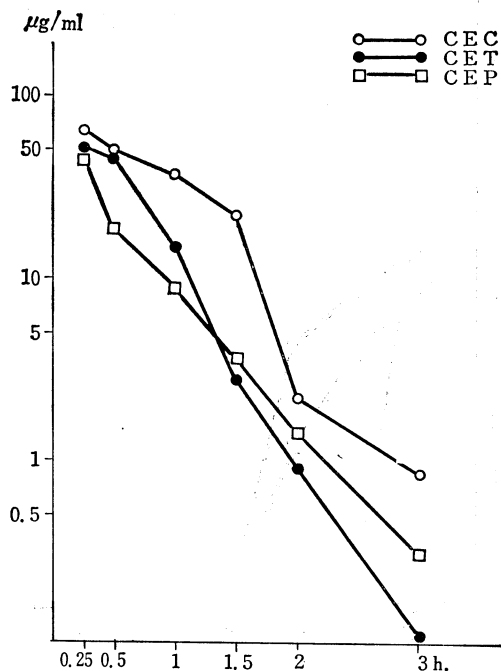


Fig. 2 Gingiva concentrations of CEC, CET and CEP

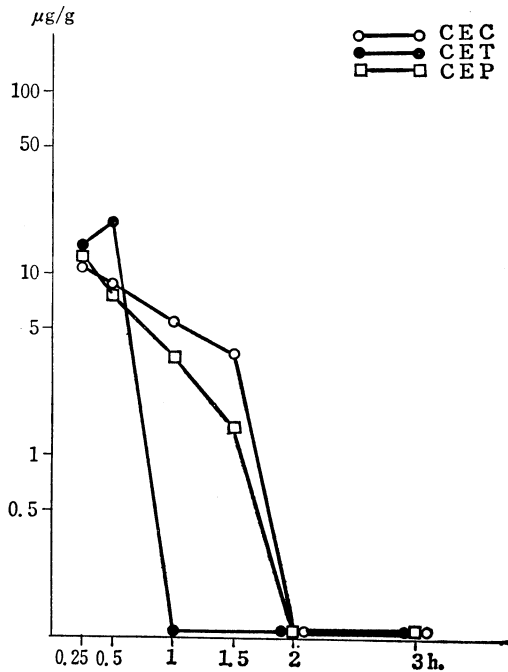


Fig. 3 Tongue concentrations of CEC, CET and CEP

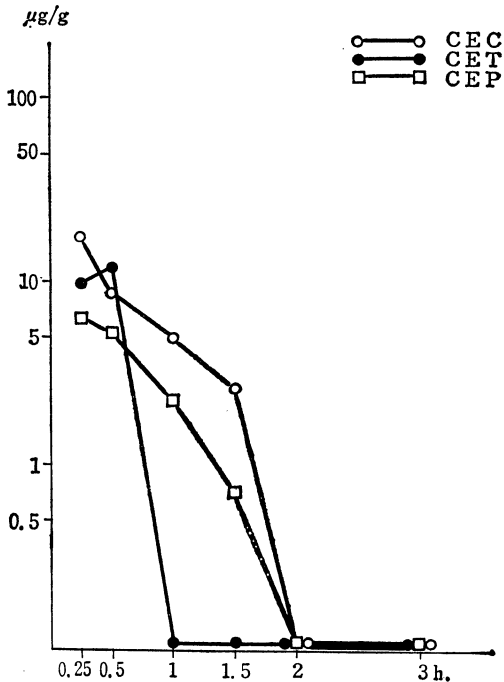
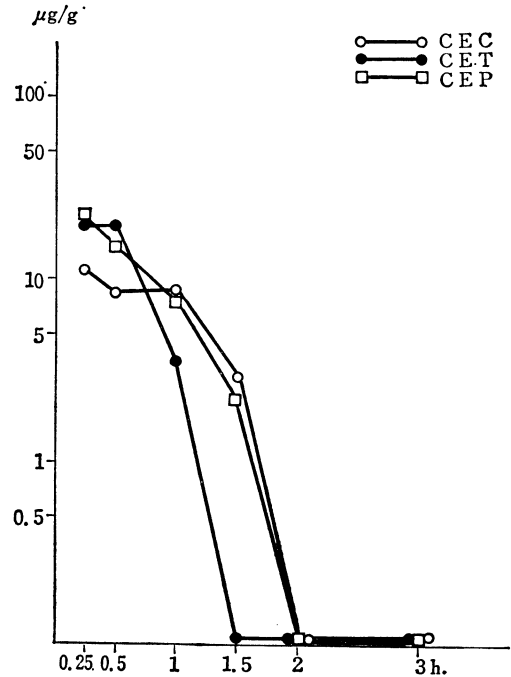


Fig. 4 Pulp concentrations of CEC, CET and CEP



た peak 時の濃度は CET>CEP>CEC の順であったが、CET では 1 時間で急激に減少し測定不能となった。CEC 及び CEP の移行のパターンは類似し、2 時間で測定不能となった。

Fig. 3 は舌における 3 剤の比較で、peak は CEC 及び CEP は 0.25 時間で、CET は 0.5 時間であり、peak 時の濃度は CEC>CET>CEP の順で、CET は 1 時間で急激に減少し、測定不能となった。

Fig. 4 は歯髄における 3 剤の比較で、peak はいずれも 0.25 時間であり、peak 時の濃度は CEP>CET>CEC の順で、CET は 1.5 時間で測定不能となったが、パターンは 3 剤とも類似していた。

Fig. 5 は顎下リンパ節における 3 剤の比較で、peak はいずれも 0.25 時間であり、peak 時の濃度は CEP>CET>CEC の順で、CEC は 1 時間で、CET は 1.5 時間で、CEP は 2 時間で測定不能となり、3 剤ともに消失は速やかであった。

Fig. 6 は顎下腺における 3 剤の比較で peak はいずれも 0.25 時間であり、peak 時の濃度は CEP>CET>CEC の順で、3 剤とも 1.5 時間で測定不能となり、移行のパターンは近似していた。

Fig. 7 は耳下腺における 3 剤の比較で、peak は CEC 及び CEP は 0.25 時間で、CET は 0.5 時間であり、peak 時の濃度は CEC>CET>CEP の順で、3 剤とも

Fig. 5 Submaxillary lymphonodi concentrations of CEC, CET and CEP

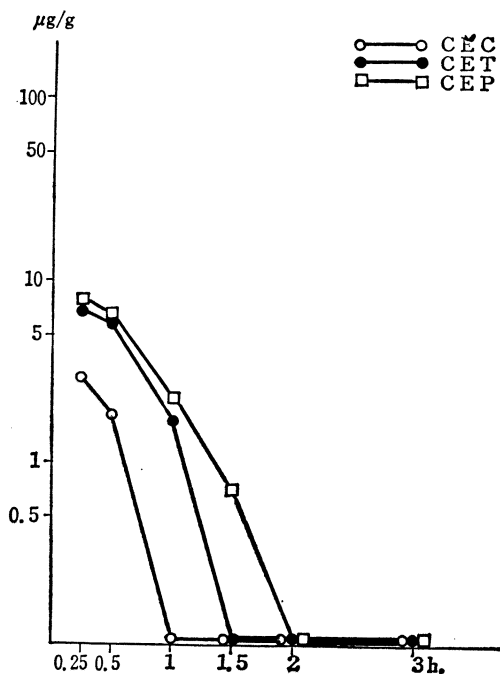


Fig. 7 Parotid glands concentrations of CEC, CET and CEP

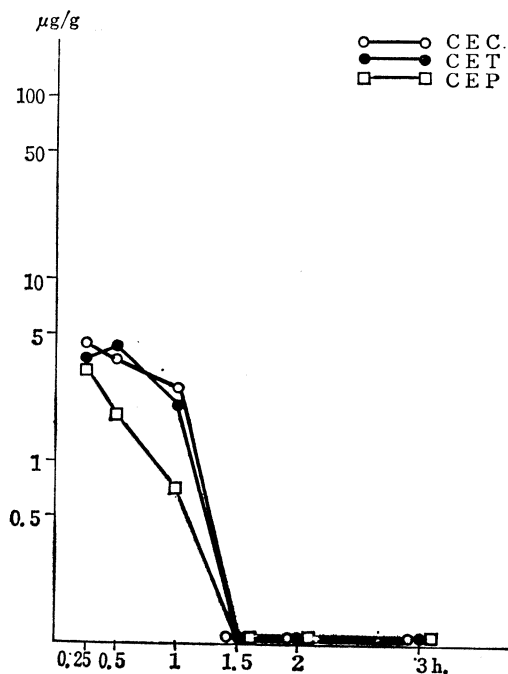


Fig. 6 Submaxillary glands concentrations of CEC, CET and CEP

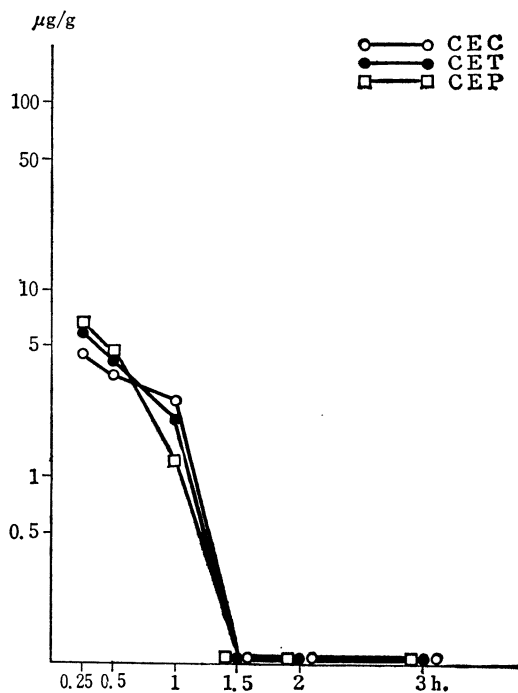


Fig. 8 Liver concentrations of CEC, CET and CEP

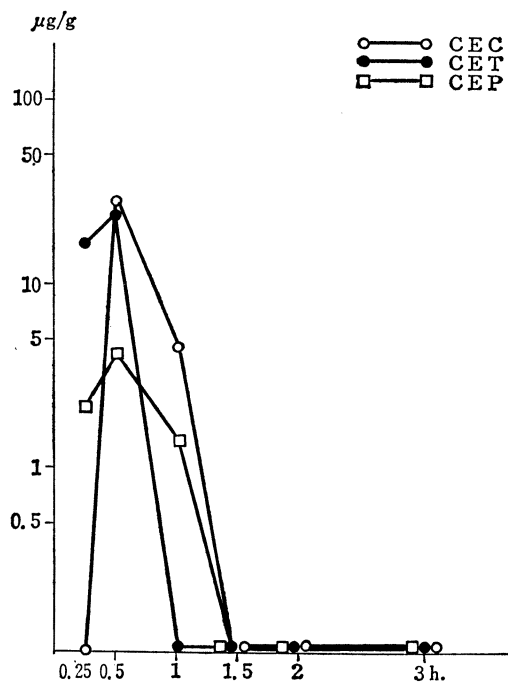
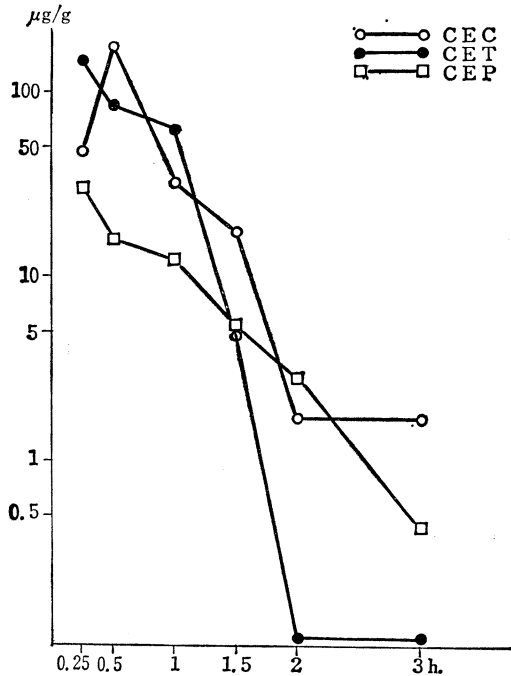


Fig. 9 Kidney concentrations of CEC, CET and CEP



1.5時間で測定不能となり、移行のパターンは類似していた。

Fig. 8 は肝における3剤の比較で、peak はいずれも0.5時間であり、peak時の濃度はCEC>CET>CEPの順で、CETでは1時間で、CEC及びCEPも1.5時間で急激に減少し測定不能となった。

Fig. 9 は腎における3剤の比較で、peakはCET及びCEPは0.25時間で、CECは0.5時間であった。peak時の濃度はCEC>CET>CEPの順で、CETは2時間で測定不能となったが、CEC及びCEPは3時間でも測定可能であった。3剤とも腎への移行は良好であった。

iii 考察

ラットを用いてCECの組織内濃度を測定した報告は武田薬品工業株式会社のものがあり、CEC静脈内投与後のradioassayを行ない、速やかに各臓器に移行し以後急速に低下したと報告している。私たちは、CECの血清、肝、腎ならびに口腔組織内濃度を測定し、次の様な結果を得た。

1) CECの時間的推移をみると血清及び口腔組織は0.25時間で、肝及び腎は0.5時間でpeakに達し、以後急激に減少していた。

2) 組織への移行濃度をみると、腎及び血清への移行

Table 4 Results of treatment with CEC in oral infectious disease

Case	Diagnosis	Sex	Age	Daily dose	Days	Points		Ratio	Effect
						1st day	3 days after		
1	Phlegmone	f	31	4g	7	16	8	0.500	Effective
2	Phlegmone	m	42	4g	15	26	14	0.538	Effective
3	Phlegmone	f	36	4g	9	22	18	0.818	Ineffective
4	Phlegmone	m	58	2g	4	26	9	0.346	Effective
5	Phlegmone	f	28	2g	6	25	15	0.600	Effective
6	Phlegmone	f	17	4g	7	24	9	0.375	Effective
7	Peritonsillitis	m	35	3g	5	27	14	0.518	Effective
8	Peritonsillitis	m	54	2g	4	17	6	0.352	Effective
9	Osteomyelitis	f	26	2g	7	24	5	0.208	Effective
10	Abscess	m	65	2g	3	11	5	0.454	Effective
11	Ostitis	m	12	2g	7	20	9	0.450	Effective
12	Ostitis	f	25	1g	3	14	7	0.500	Effective
13	Ostitis	f	41	2g	5	15	12	0.800	Ineffective
14	Ostitis	f	27	2g	3	19	10	0.526	Effective
15	Ostitis	m	8	0.5g	3	17	6	0.352	Effective
16	Ostitis	f	24	2g	5	28	18	0.642	Effective
17	Ostitis	m	22	2g	4	19	7	0.368	Effective
18	Ostitis	f	22	2g	4	19	7	0.368	Effective
19	Ostitis	m	47	2g	5	10	7	0.700	Ineffective
20	Ostitis	m	26	2g	4	27	12	0.444	Effective

が良好であり、口腔組織では歯肉、舌及び歯髄が顎下リンパ節、顎下腺及び耳下腺に比べて移行が良好であった。

3) CEC, CET 及び CEP の比較では、CEC が血清をはじめ、すべての組織でわずかに高い濃度を示したが、移行パターンは類似していた。

抗生物質の血清ならびに組織内濃度測定については、方法とその条件、薬剤の蛋白結合、代謝など多くの問題が残されており¹⁾²⁾、今後、検討を重ねることにより、臨床における抗生物質選択の参考資料となりうるものとする。

II 臨床使用成績

歯性急性化膿性疾患20例に、本剤を投与し Table 4 の成績を得た。その内訳は、蜂窩織炎6例、扁桃周囲膿瘍2例、骨髄炎1例、顎骨炎10例、皮下膿瘍1例であった。

投与量は、小児の2例では1日0.5gと2gで、成人では1日1g~4g(成人での平均1日量は2.5g)であった。

投与日数は、3~15日(平均5.5日)であった。

投与方法は、外来患者13例では1日1回、入院患者7例で、1日2回にわけて、2%リドカインにて溶解のうえ筋注した。

効果の判定は、「口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」に従い、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た比が0.7以下を有効とした。

本剤投与20例では17例(85%)が有効と判定された。

菌の検出は6例でなされたが、グラム陽性菌がほとんどで、すべてのcephalosporin系薬剤に高い感受性を有していた。

本剤の使用に際して、アレルギー症状についての問診を行なったうえ、皮内テストを行ない、陰性患者に使用した。

副作用は、注射部位の疼痛、硬結の訴えがあったが、投与を中止するほどではなかった。

本剤の使用により、尿が暗赤色を呈する場合があるとのことであったが、私達が使用した症例では認めなかった。

その他、臨床的に副作用は認めなかった。

本剤の投与前後に肝機能検査などの臨床検査が施行できた症例は8例にすぎなかった。

検査項目はGOT, GPT, Al-P, BUNの4項目で、投与終了後にGOTの上昇例はなく、GPTは1例、Al-Pは2例に上昇が見られたが、いずれも生理的変動の範囲内であった。BUN値の上昇例はなかった。

文 献

- 1) 椎木一雄 他：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
- 2) 岩本英男 他：カップ法による検討。最新医学 27：287, 1972

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHACETRILE

JIRO SASAKI, MASAHIRA IWAMOTO, TOSHIKATSU KONNAI
KAZUO SHIIKI, KAZUYOSHI TAKEYASU, SHIGERU MIYACHI
HIDEBUMI KOBUNE and KIYOHRO OMORI

Department of Oral Surgery, Tokyo Dental College

1) The authors assayed the distribution of CEC in serum, liver, kidney and in oral tissues such as gingiva, tongue, pulp, submaxillary lymphonodi, submaxillary glands and parotid glands using Wistar strain rats. CEC was administered intramuscularly at a dose of 100mg/kg, and the distributions in serum and tissues were assayed by means of thin layer cup method, using *Bacillus subtilis* PCI 219 as the test organism. The concentrations of CEC reached the peak in 15 minutes in both liver and oral tissues, and in 30 minutes in both liver and kidney. The CEC concentration was the highest in kidney, and followed in serum and tissues ranking as liver, tongue, gingiva, pulp, submaxillary glands, parotid glands and submaxillary lymphonodi.

The patterns of CEC distribution were similar to those of CET and CEP.

2) In clinical use with CEC, good results were obtained in the treatment of acute oral inflammation, effective ratio being 85%.