

Ceftazole の口腔外科領域における基礎的、臨床的研究

佐々木次郎・椎木一雄・武安一嘉・宮地繁・山田善雄
 東海大学医学部口腔外科
 近内寿勝
 東京歯科大学口腔外科

口腔領域の重症感染症に対しては、広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、さらに副作用の少ないことから Cephalosporin 系抗生物質が first choice とされている。

今回、新しい Cephalosporin 系抗生物質である Ceftazole (CTZ) について、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った。本剤については第23回日本化学療法学会総会の新薬研究会¹⁾にとりあげられ、多くの検討がなされている。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用いて測定し、あわせて臨床での使用成績を検討した。

基礎実験

1. 実験方法

実験に使用した動物は、体重 150~250 g の Wistar 系ラットで、CTZ 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 時間に瀉血死させて実験に供した。同時に Cefazolin (CEZ) についても同様の実験を行ない比較検討した。

ラットは所定の時間ごとに 3 匹を実験に供し、各薬剤についてそれぞれ 18 匹を使用した。各薬剤の投与量はいずれも 100 mg/kg で、筋肉内注射による投与を行なった。

測定は bioassay により、方法は Superposition assay method で、検定菌として *Strept. haemolyti-*

Fig. 1 Serum and tissue concentrations of CTZ in rats

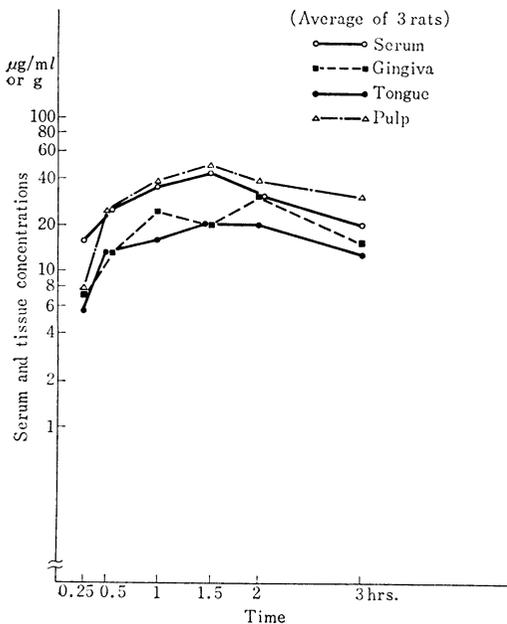


Fig. 2 Serum and tissue concentrations of CTZ in rats

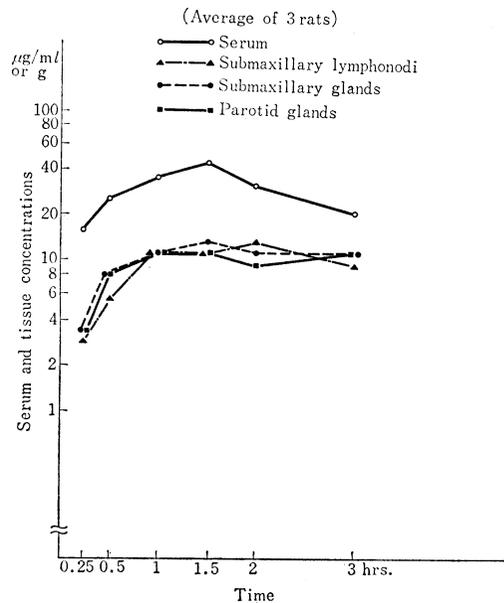


Fig. 3 Serum and tissue concentrations of CEZ in rats

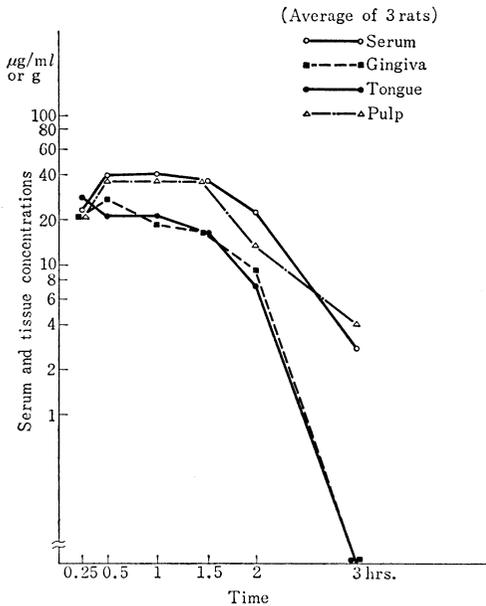
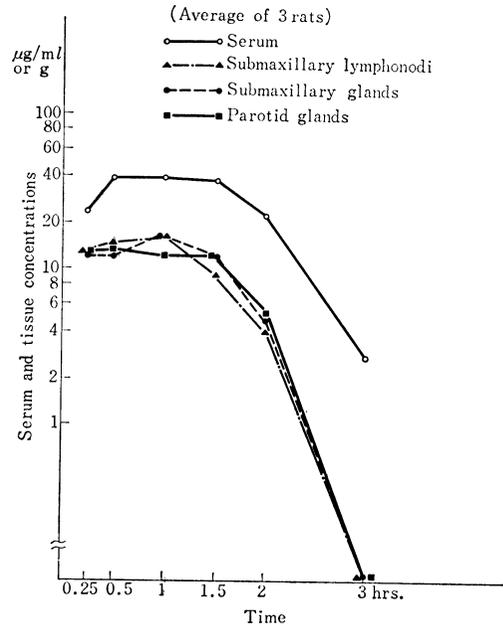


Fig. 4 Serum and tissue concentrations of CEZ in rats



cus Cook 株, 培地には Heart Infusion Agar (Difco) に馬脱線維素血液 10% を加えた pH 7.2 のものを用いた。各組織は, 摘出計量して均質化し, 1/15 M., PBS (pH 7.2) で希釈後, 遠沈上清を培地に重層, 予備拡散し, その後 37°C, 18 時間培養後に測定した²⁾³⁾。standard curve の作成は同じ PBS を用いた。

2. 実験成績

CTZ においては血清中濃度は 0.25 時間で peak 時の 36%, その後 0.5 時間, 1 時間と徐々に上昇し, 1.5 時間で peak に達した。組織内濃度では各組織とも 0.25 時間から徐々に上昇し, 耳下腺は 1 時間で, 舌, 歯髄顎下腺は 1.5 時間で, 歯肉, 顎下リンパ節は 2 時間で peak に達した。peak 時の濃度を比較すると歯髄が最も高く 49.5 µg/g, ついで血清>歯肉>舌>顎下リンパ節=顎下腺>耳下腺の順であった (Fig. 1, 2)。

CEZ においては血清中濃度は 0.25 時間で peak 時の 61%, 0.5 時間で peak に達し, 1.5 時間までその濃度を維持していた。組織内濃度では, 舌が 0.25 時間で, 歯肉, 歯髄, 耳下腺が 0.5 時間で, 顎下リンパ節, 顎下腺が 1 時間で peak に達し, 各組織とも 1.5 時間

頃まで高濃度を保ち, 以後減少をはじめ 3 時間では歯髄を除いて, すべての組織で消失していた。peak 時の濃度を比較すると血清が最も高く 38.0 µg/ml ついで歯髄>舌>歯肉>顎下リンパ節=顎下腺>耳下腺の順であった (Fig. 3, 4)。

3. 小 括

CTZ と CEZ の比較では血清および各組織とも移行濃度においては差は認められず, CTZ がやや遅れて peak に達するが, その移行パターンも比較的類似していた。この両剤はすでに報告した注射用 Cephalosporin 系抗生物質のうちでは Cephaloridine と同等の高い移行濃度を得られるが, peak に達する時間が他剤と比較してやや遅れる傾向を示した⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

臨床使用成績

1. 対象ならびに方法

対象は昭和 50 年 1 月から 6 月に東海大学口腔外科ならびに東京歯科大学口腔外科を訪れた患者 31 名で, 年齢は 4 才から 69 才にわたり, 性別では男 16 名, 女 15 名であった。疾患別では顎骨炎 20 例, 口腔底蜂窩織炎 8 例, 扁桃周囲炎 2 例ならびに顎下リンパ節炎 1 例で, そのうち入院を要したものは 10 例であった。投与方法は, 成人には原則として 1 日 2 g, 小児には平均 40

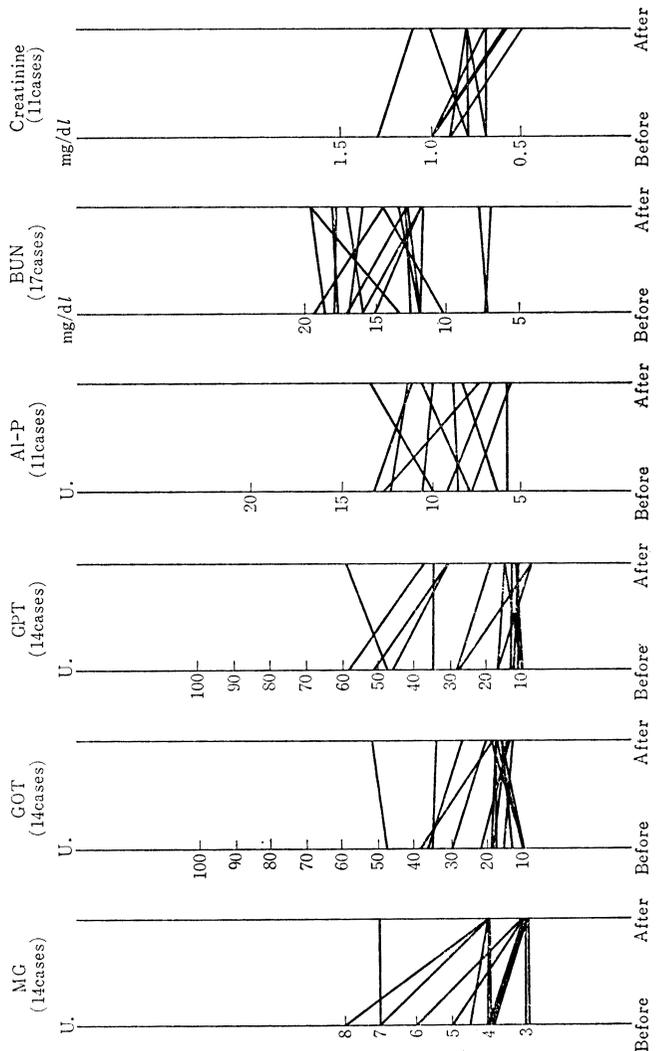
Table 1 Clinical results of CTZ administration

No.	Name	Sex	Age	Weight (kg)	Diagnosis	Daily dose (g)	Duration (days)	Beginning	Third day	Third day/beginning ratio #	Effect	Remark
1	K.I.	F	44	51	Mandibular ostitis	2	4	20	13	0.65	Effective	out patient
2	M.K.	M	48	63	Maxillary ostitis	2	4	12	10	0.83	Ineffective	"
3	H.S.	F	25	43	Mandibular ostitis	2	4	19	8	0.42	Effective	"
4	M.S.	F	46	60	Maxillary ostitis	2	5	21	11	0.52	"	"
5	Y.K.	M	25	58	Maxillary ostitis	2	3	21	5	0.23	"	"
6	K.S.	F	68	62	Mandibular ostitis	2	4	12	8	0.66	"	"
7	K.N.	F	29	54	Maxillary ostitis	2	4	12	3	0.25	"	"
8	M.I.	M	44	68	Maxillary ostitis	2	4	21	7	0.33	"	"
9	K.C.	F	27	49	Phlegmon of the mouth floor	2	5	20	10	0.50	"	"
10	K.T.	M	8	21	Mandibular ostitis	1	4	28	13	0.46	"	"
11	T.K.	M	27	66	Maxillary ostitis	2	4	25	15	0.60	"	"
12	H.K.	F	10	30.5	Submaxillary lymphonoditis	1	4	14	4	0.29	"	"
13	T.T.	M	41	67	Mandibular ostitis	2	3	23	4	0.17	"	"
14	H.W.	M	20	50	Maxillary ostitis	2	4	20	9	0.45	"	"
15	S.Y.	F	53	53	Maxillary ostitis	2	4	23	12	0.52	"	"
16	H.H.	F	21	51	Phlegmon of the mouth floor	2	3	14	7	0.50	"	"
17	K.N.	F	23	53	Phlegmon of the mouth floor	2	5	27	20	0.74	Ineffective	"
18	M.S.	M	38	75	Mandibular ostitis	2	3	22	14	0.64	Effective	"
19	J.H.	M	28	73	Mandibular ostitis	2	3	21	10	0.48	"	"
20	T.K.	M	26	53	Mandibular ostitis	2	3	25	13	0.52	"	"
21	K.A.	F	28	64	Maxillary ostitis	2	4	21	11	0.52	"	"
22	T.I.	M	32	52	Peritonsillitis	2	8	22	17	0.77	Ineffective	in patient
23	Y.T.	F	20	43	Phlegmon of the mouth floor	2	6	28	10	0.35	Effective	"
24	K.K.	M	33	59	Phlegmon of the mouth floor	2	6	30	13	0.43	"	"
25	Y.K.	F	39	54	Maxillary ostitis	2	7	26	14	0.53	"	"
26	Y.I.	M	8	25	Phlegmon of the mouth floor	1	5	24	8	0.33	"	"
27	M.S.	F	34	50	Phlegmon of the mouth floor	2	7	27	16	0.59	"	"
28	K.O.	M	24	46	Mandibular ostitis	2	6	20	15	0.75	Ineffective	"

	H.H.	F	15	Mandibular ostitis	0.5	4	27	7	0.26	Effective	"
29											
30	S.K.	M	61	Phlegmon of the mouth floor	2	7	27	14	0.52	"	"
31	S.Y.	M	63	Peritonsillitis	2	5	19	11	0.58	"	"

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

Fig. 5 Laboratory findings



mg/kg とし、外来患者は1日1回、入院患者は1日2回投与とし 0.5% 塩酸リドカイン液で溶解して臀部に注射した。投与総量は2gから16gにわたった。

2. 効果判定基準

日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準⁷⁾に従い、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。

成績：疾患別にみると顎骨炎 20例のうち下顎骨炎は10例中有効9例、無効1例、上顎骨炎は10例中有効9例、無効1例であり、口腔底蜂窩織炎は8例中有効7例、無効1例、扁桃周囲炎は2例中有効1例、無効1例、顎下リンパ節炎は1例中有効1例で、総計31例中有効27例(87%)、無効4例(13%)であった。無効例を検討

すると薬剤投与開始日評点 20 点以上の重症例に 3 例、中等症に 1 例認められた。また 1 日 1 回投与例 21 例中に 2 例、2 回投与例 16 例中に 2 例認められたが重症度が異なるため効果の比較は困難であった (Table 1)。

3. 副作用

自覚症状についてみると、アレルギー症状などの発現はまったく認められず、その他の顕著な副作用もみられなかった。また一部の症例について投与前後の肝機能 (MG, GOT, GPT, Al-P), 腎機能 (BUN, Creatinine) の測定を行なったところ、今回の治験に用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 (Fig. 5)。

結 論

1. CTZ の口腔組織内濃度を測定したところ、歯髄内濃度を最高に血清>歯肉>舌>顎下リンパ節=顎下腺>耳下腺の順で、各組織とも 1~2 時間で peak に達した。これは比較した CEZ に類似していた。

2. CTZ を口腔領域の急性化膿性疾患に使用した成績では、3 日目評点で 31 例中 27 例が有効であった。

臨床治験に御協力いただきました東京歯科大学口腔外

科学教室員各位に感謝いたします。

文 献

- 1) 第 23 回日本化学療法学会総会抄録集, 新薬研究会 (II) Ceftezole. 神戸, 1975
- 2) 鳥居敏雄ら: 重層法 (1 次元拡散法) 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): 281~289, 1947
- 3) 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: 321~325, 1972
- 4) 椎木一雄: Cephalosporin 系抗生物質の口腔組織内移行に関する研究。第 19 回日本口腔外科学会総会抄録集 p. 13. 大阪, 1974
- 5) 佐々木次郎ら: Cephapirin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 22: 1409~1412, 1974
- 6) 佐々木次郎ら: Cephacetrile の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 24: 402~408, 1975
- 7) 日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準検討委員会報告書, 1973年 6 月

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE
IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

JIRO SASAKI, KAZUO SHIKI, KAZUYOSHI TAKEYASU, SHIGERU MIYACHI,
HIDEBUMI KOBUNE and YOSHIO YAMADA

Department of Oral Surgery, Tokai University, School of Medicine

TOSHIKATSU KONNAI

Department of Oral Surgery, Tokyo Dental College

Laboratory and clinical studies on ceftezole (CTZ) have been performed, and the following results were obtained.

1) CTZ was administered intramuscularly at a dose of 100 mg/kg in a group consisting of 3 Wister Imamichi strain rats, and the level was highest in the dental pulp followed by serum, gingiva, tongue, submaxillary lymphonodi, submaxillary glands, and parotid glands in order. The patterns of the distribution were similar to those of cefazolin.

2) Thirtyone patients of acute oral infections were administered intramuscularly at a daily dose of 2 g in adults or 40 mg/kg in children, and good results were obtained in 27 out of 31 cases.

No side effects were observed.