

口腔領域における T-1220 の基礎的・臨床的検討

玉井健三・中村正利

金沢大学医学部臨床歯科口腔外科学教室

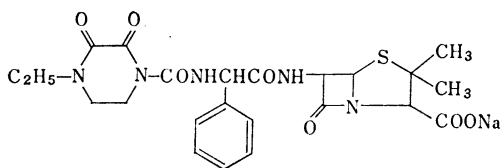
(主任：玉井健三教授)

口腔領域における感染症に対する合成 Penicillin 系抗生物質の治療効果については、現在までに数多くの臨床報告がある。

T-1220 は本邦で開発された β -ラクタム系新抗生物質で、Fig. 1 に示すような化学構造式を有し、基礎実験においてその有効性と安全性が推測される新薬¹⁾である。

われわれはこの新抗生物質である T-1220 の口腔領域における組織内移行濃度について検索し、併せて口腔領域の感染症例に使用し、その臨床的知見を得たので基礎実験と共に報告する。

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



I. 血中濃度および組織内移行濃度

約 3kg の家兎を用い実験に供した。100 mg/kg の T-1220 を家兎に耳静脈内注射し、15分、30分、60分、120分、180分の時間の経過に従って測定した。

測定方法は Cup plate 法を用い、検定菌としては *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を使用し、標準曲線には Phosphate buffer (pH: 7.0) を稀釈液として用いた。

検索した口腔内組織は、歯肉、歯髄、咬筋、舌、顎下

Table 1 Oral tissue concentration of T-1220

Organ	Time (min)				
	15	30	60	120	180
Gingiva	98.0	29.0	8.0	2.0	2.4
Pulpa	120.0	32.6	10.0		4.0
M. masseter	19.0	11.5	2.2	2.0	2.0
Tongue	30.2	5.9	4.3	2.0	2.0
Submandibular lymphnode	86.0	17.5	5.5	2.0	2.0
Submandibular gland	31.0	12.8	3.1	2.0	2.0
Serum	165.0	21.5	14.2	1.2	0.2

unit: $\mu\text{g/ml}$ or g

リンパ節、顎下腺について行なった。

結果は Table 1, Fig. 2 に示すごとく、口腔内組織において T-1220 の最高濃度は各組織共15分値であり、60分値以後は組織内濃度は極めて低く、120分値では痕跡程度に認められる成績が得られた。各組織別では歯髄が極めて高く、15分値で $120 \mu\text{g/g}$ を示した。しかし30分値では約 1/4 程度に組織内濃度が低下している点では他剤に認められない現象である。

次いで歯肉、顎下リンパ節にほぼ同値に認められたが、咬筋では $19.0 \mu\text{g/g}$ と極めて低い組織内濃度であった。

II. 臨床使用成績

昭和51年7月および8月の金沢大学医学部付属病院歯科口腔外科に入院中の患者17名を対象とした。

年齢は10歳から76歳で、男性12名、女性5名であった。

投与方法は小児には 0.5g を1日2回朝、夕点滴静注し、成人にはその重症度に従って $1 \sim 2 \text{g}$ を1日2回朝、夕(ただし、症例3については1日3回)点滴静注した。

投与日数はほとんどが3日間投与し、1例のみ2日間投与で終了した。

効果判定規準は従来から当教室で使用してきている口腔領域における効果判定規準に従った。すなわち点数制によるもので、結果は有効、無効に分け判定した。

結果は Table 2 に示すごとく、症例13例までが術後感染予防の目的で使用したもので、全例に有効であるとする結果が得られた。

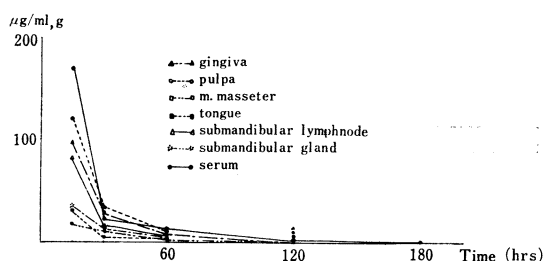
Fig. 2 Organ concentration after intravenous administration of 100mg/kg 

Table 2 Results of clinical trials with T-1220

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organisms	Daily dose (g)	Duration	Clinical effect	Side effect
1	49	M	Odontogenic maxillary sinusitis		1×2	3	Good	—
2	22	M	Radicular cyst		1×2	3	Good	—
3	54	M	Osteomyelitis		1×3	3	Good	—
4	76	M	Fracture		1×2	3	Good	—
5	20	M	Fracture		1×2	3	Good	—
6	38	F	Odontogenic maxillary sinusitis		1×2	3	Good	—
7	22	F	Radicular cyst		1×2	3	Good	—
8	73	M	Carcinoma		1×2	3	Good	—
9	40	M	Osteomyelitis		1×2	3	Good	—
10	43	M	Pleomorphic adenoma		1×2	3	Good	—
11	48	M	Post operative cyst		1×2	3	Good	—
12	12	M	Cleftpalate		0.5×2	3	Good	—
13	10	M	Hemangioma		0.5×2	3	Good	—
14	42	F	Osteomyelitis		2×2	3	Good	—
15	69	F	Ameloblastoma	<i>Staph. aureus</i>	1×2	3	Good	—
16	50	F	Phlegmon	<i>Peptococcus</i> <i>Streptococcus</i>	2×2	2	Poor	—
17	54	M	Osteomyelitis	<i>Streptococcus</i> <i>Peptococcus</i>	1×2	3	Poor	—

症例 No. 14~17 は口腔領域における感染症について使用したもので、2例は有効と判定されたが、2例は無効で、うち1例は投与2日目で症状の増悪を認め、他剤に変更した症例である。

以下2~3例の代表的症例を述べる。

症例4, 76歳 男性 下顎骨骨折術後

下顎骨骨折受傷後直ちに手術を施行した患者で、極めて創傷部汚染があり、当然感染症を伴っていた症例で、手術時間も3時間30分の長きにわたり、術後症状は口腔内外共に発赤、腫張著しく自発痛、嚥下痛、圧痛、運動痛を伴っていた。術後2日目には症状が増悪したが3日目より激減し、4日目には極めて良好な経過をとった症例である。

術後1日2gを計3日間投与、総計6gを投与した。

症例14, 42歳 女性 顎骨髄炎

頬部蜂窩織炎を併発して来科した患者で、直ちに入院後本剤を点滴静注施行、糖尿病(1日血糖 240 mg/dl)を合併した患者で、1日4g 3日間投与し全治した症例である。

症例16, 50歳 女性 頬部蜂窩織炎

下顎臼歯部に原因する頬部蜂窩織炎で来科、入院後外頰部からの膿汁血培養により *Streptococcus* と *Peptococcus* を分離した、嫌気性菌が関与した症例で、本剤 4g/

day で2日間、点滴静注したが、2日目、3日目共に症状の増悪を認め、牙関緊急を認めたので、他剤に変更した症例である。

Ⅲ. 副作用

臨床症例17例について血液検査(赤血球数、白血球数、ヘモグロビン)、肝機能検査(GOT, GPT, Al-P)および尿検査(蛋白、糖)を行ない、臨床症状についても注意深く観察したが、特記すべき副作用は認められなかった。

Ⅳ. 考察および総括

臨床抗生物質の使用にあたっては、極めて多くの知識を有した医師でなければ、最近では使用困難なほど、抗生物質の研究開発がなされてきている。これは耐性菌の出現に伴う現象から生じた宿命であるが、いっぽうではこれらを惹起させる原因、すなわち抗生物質の乱用があるからである。

臨床極めて症状の増悪する症例を経験することは稀で、一般には第1次選択剤に広範囲抗生物質の使用後、感受性試験結果による適正抗生物質の投与により治癒されていく症例が多い。適材適所を充分考察の上で抗生物質を選択すべきである。

今回、わが国で開発研究された本剤についても半合成 Penicillin であり、広範囲抗生物質である点を充分察知

すべきであろう。

口腔外科領域の組織内移行濃度について検索したが、本剤は少なくとも投与後15分までが Peak にあり、以後時間の経過と共に排泄されていく抗生物質である。

すなわち、今回われわれの実験では短時間作用の抗生物質で、投与後1時間以後では組織内にはほとんど有効濃度をもたない抗生物質であることが確認された。

口腔領域における感染症の中で、歯肉誘発の感染症が多く占められるが、歯肉誘発から重症型に移行することがある症例が多い。

本実験結果から組織内濃度は、歯肉が極めて高く、100 mg/kg の静脈注射により、その15分後には98.0 µg/g と極めて高い組織内濃度を有することから、本剤は初期感染症例に適用されるべきものであると結論する。

抗菌スペクトルについては、第23回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム I、の報告¹⁾からするとグラム陽性球菌、桿菌、グラム陰性桿菌と極めて広範囲に抗菌力を有していることから、第1次選択剤として使用されるべき抗生物質であろう。

いっぽう、口腔外科手術後の感染予防症例に使用した13例では、全症例共極めて良好な成績を示した点では、

先述の広範囲抗生物質である点からも充分察知し得るものである。

また4例の中等度炎症々例に本剤を使用したのが、2例は極めて良好な結果が得られたが、2例は症状の増悪を認め、そのうち1例は嫌気性菌の混合感染症であった点から、われわれは興味をもっている。すなわち、近年、口腔領域のみならず、一般医学領域において、嫌気性菌感染症が極めて多く報告²⁾されている。本剤がこれらの嫌気性菌に対する感受性はどうかについての考察がある。この点に関しては、口腔領域の新鮮感染症例から分離される臨床分離菌株について今後検討していかねばならない。

副作用については、われわれが使用した17症例については、1例の副作用もなく、非常に臨床上副作用の少ない抗生物質であることから、本剤は口腔外科領域における第1次選択剤として充分使用し得る抗生物質であると結論した。

文 献

- 1) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム I, T-1220 抄録集, 1976
- 2) 嫌気性菌感染症研究会講演記録, 1971~1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1220 IN ORAL SURGICAL FIELD

KENZO TAMAI and MASATOSHI NAKAMURA

Clinical Department of Dento-Oral Surgery, Kanazawa University, Medical School

(Director: Prof. KENZO TAMAI)

Fundamental and clinical studies on T-1220 in oral surgical field have been investigated, and the following results were obtained.

T-1220 was injected intravenously at a dose of 100 mg/kg to rabbits, to investigate its serum and several organs. Peak serum and oral organ levels were attained in 15 minutes after administration, most of the drug having been excreted until 30 minutes.

T-1220 was injected intravenously by drip infusion to 13 cases of post operation, and the results obtained were effective in all cases.

Any noteworthy side effect was not observed at all with T-1220.