

新合成ペニシリン (T-1220) の血中濃度と口腔諸組織内濃度分布  
に関する基礎および臨床的研究

島田桂吉・中尾 薫・矢富 正・永田研一

森鼻健史・児玉陸雄・三木逸郎

神戸大学医学部歯科口腔外科

(主任：島田桂吉教授)

山口延男・高見寿夫

神戸大学医学部付属病院中央検査部

(主任：山口延男教授)

Penicillin の登場以来、感染症治療という立場から抗生物質の果す役割は非常に大きいものがある。しかし近年、各種抗生物質の耐性化や従来弱毒菌といわれていたグラム陰性桿菌感染症の増加など、さまざまな問題点が指摘されつつある。また、抗生物質療法の限界という点では、宿主側の要因に大きく左右され、今日の難治性感染症の増加の一因となっている。このようなことより、口腔領域の感染症治療にも他科同様困難を覚えることが多い。

そこで今回、最近開発された T-1220 を使用し、犬での動物実験を行ない、各組織内移行の検討を加えた。その結果、下顎骨骨髓内移行が比較的良好であったため、

臨床例でも骨髓内移行を中心に各組織内移行度を測定し、血清内移行とともに検討を加え、同時に感染症治療での同薬剤移行ならびに治療効果の検討を行なった。

### I. 基礎的検討

#### 1) 実験方法および材料

実験 1. 体重 8 kg オス雑犬に 100 mg/kg の T-1220 を静脈内投与し、Nembutal 30 mg/kg 静脈内麻酔を行ない、15分後放血致死させ、口腔内諸組織を摘出し、同時に採血を行なった。

実験 2. 体重 11 kg オス雑犬に、同様 100 mg/kg の T-1220 を静脈内投与し、15分、30分、45分、60分後に採血し、Nembutal 麻酔後、放血致死させ、各組織を採取した。

実験 1, 2ともに各口腔内組織に1/15Mリン酸バッファー (pH 7.0) 9倍量を加え、ホモジナイズした後、遠心し、その上澄中の濃度を bioassay 法により測定した。測定方法は各組織内濃度および血中濃度を *Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とする薄層ディスク法によって測定した。検量線は各口腔内組織では1/15 M リン酸バッ

Table 1 (A) Concentration of serum in dog  
T-1220 100 mg/kg i. v.

Time (min)	15	30	45	60
Dog No.				
No. 1	415	—	—	—
No. 2	450	313	223	136

( $\mu\text{g/ml}$ )

Table 1 (B) Concentration of tissue in dog

Dog No. (Time)	Dog No. 1 (15 min)	Dog No. 2 (60 min)	Dog No. (Time)	Dog No. 1 (15 min)	Dog No. 2 (60 min)
Tissue			Tissue		
Pulp	117.0	38.5	Tongue	49.5	24.5
Maxi.-sinus mucosa	108.0	17.8	Submandibular lymphnode	45.0	23.5
Hard palate mucosa	89.0	42.0	Sublingual gland	36.0	19.0
Buccal mucosa	71.0	25.5	Submandibular gland	32.0	11.8
Bone marrow (Mandible)	65.0	24.8			
Gingiva	56.5	26.5	Kidney	678.0	264.0
Parotid gland	53.0	18.2	Liver	120.0	52.3
Tissues in the mandibular canal	52.0	17.5	Lung	75.0	23.8

( $\mu\text{g/g}$ )

Table 2 Rate of concentration (Tissue/Serum) in dog

Dog No. (Time)	Dog No. 1 (15 min)	Dog No. 2 (60 min)	Dog No. (Time)	Dog No. 1 (15 min)	Dog No. 2 (60 min)
Pulp	0.28	0.28	Tongue	0.12	0.18
Maxi.-sinus mucosa	0.26	0.13	Submandibular lymphnode	0.11	0.06
Hard palate mucosa	0.21	0.31	Sublingual gland	0.09	0.14
Buccal mucosa	0.17	0.19	Submandibular gland	0.08	0.09
Bone marrow (Mandible)	0.16	0.18	Kidney	1.63	1.94
Gingiva	0.14	0.19	Liver	0.29	0.13
Parotid gland	0.13	0.13	Lung	0.18	0.18
Tissues in the mandibular canal	0.13	0.13			

Fig. 1 Concentration in serum and tissue of dogs (T-1220 100 mg/kg i. v.)

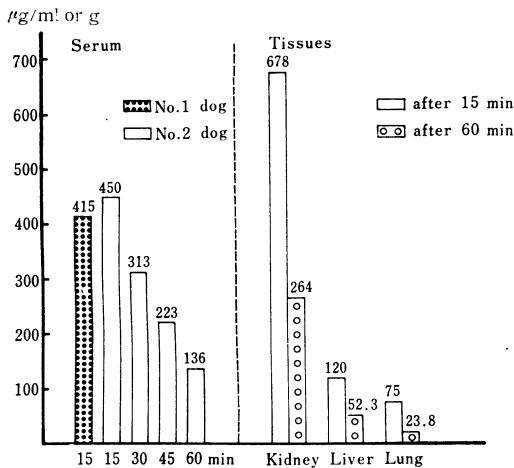
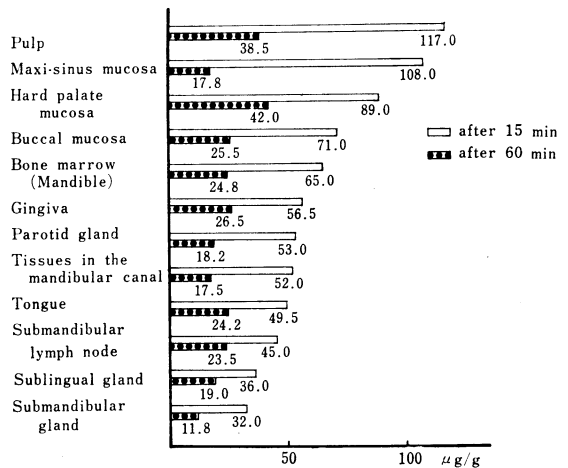


Fig. 2 Concentration in oral tissues of dogs (T-1220 100 mg/kg i. v.)



ファー希积液 (pH 7.0) を用い、血清ではイヌ血清 (pH 7.2) を用いて作製した。

2) 実験結果

結果は Table 1 に示すごとくで、血中濃度は投与後60分まで急激に低下し、15分後の血中濃度の約1/3に減少した。

組織内濃度は15分値で歯髄が最も高値を示し、歯髄>上顎洞粘膜>口蓋粘膜>頬粘膜>下顎骨骨髄>歯肉>耳下腺>下顎管内組織>舌>顎下リンパ節>舌下腺>顎下腺の順であった。60分値では、口蓋粘膜が最高値を示し、口蓋粘膜>歯髄>歯肉>頬粘膜>下顎骨>骨髄>舌>顎下リンパ節>舌下腺>耳下腺>上顎洞粘膜>下顎管内組織>顎下腺の順であった。Fig. 1, 2 はそれぞれをグラフにしたもので、Table 2 は口腔組織内移行を対血清比で見たものである。

II. 臨床的検討

昭和51年5月より10月にかけて神戸大学医学部付属病院歯科口腔外科に外来受診または入院した患者のうち、15例に T-1220 の投与を行なった。15例のうち6例では血清および組織内移行を検討し、5例においては血清および組織内移行と臨床効果判定を、4例では臨床効果判定のみ行なった。15例は Table 3 に示すごとく、骨髄炎6例、蜂窩織炎4例、術後感染症2例、顎下腺炎、感染のう胞、舌脂肪腫各1例であった。

1) 臨床的測定方法

T-1220 の口腔諸組織への移行濃度分布をまず5例において測定した。その結果を検討後、6例においては移行濃度測定ならびに T-1220 により治療を行なった。

11症例中急性炎症例3例においては、T-1220 を one shot 静注し、経時的採血を行なうと同時に、2例におい

Table 3 Clinical results

Case No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Organisms	T-1220 Dose/day	Days	Local treatment	Effect	Side effect
1	Y. N.	61	F	52.0	Chronic osteomyelitis of the r-mandible	<i>Strept. spp., Kl. pneumoniae</i>	2g (i. v.)	1	Sequesterectomy	—	n. p.
2	S. K.	28	F	44.5	Chronic osteomyelitis of the r-mandible	not done	2g (i. v.)	1	Sequesterectomy	—	n. p.
3	T. N.	24	F	54.0	Postoperative osteomyelitis of the r-mandible	<i>Citrobacter freundis</i>	2g (i. v.)	1	Sequesterectomy	—	n. p.
4	M. Y.	70	F	45.0	Chronic osteomyelitis of the r-maxilla	not done	2g (i. v.)	1	Sequesterectomy	—	n. p.
5	N. A.	4	M	18.5	Lipoma	not done	2g (i. v.)	1	Resection of tumor	—	n. p.
6	M. S.	9	M	27.5	Phlegmon of the r-cheek	<i>Staph. aureus</i>	2g × 2 (i. v.)	7	Punction	††	n. p.
7	F. T.	40	M	40.0	Phlegmon of the r-cheek	<i>Staph. aureus</i>	4g (i. v.)	4	Irrigation, 4  Extraction	‡‡	n. p.
8	M. K.	6	F	20.0	Phlegmon of the r-intraorbital region	not done	2g (i. v.)	1	Irrigation	?	Itching Eruption
9	H. K.	15	M	46.0	Osteomyelitis of the 1-mandible	not done	2g × 2 (d. i.)	10	Sequesterectomy	‡‡	n. p.
10	M. K.	50	M	80.0	Chronic osteomyelitis of the 1-mandible	<i>Kl. pneumoniae</i>	4g × 2 (d. i.)	10	Sequesterectomy	‡‡	n. p.
11	N. K.	75	F	55.0	Chronic sialoadenitis of the submandibular gland	not done	2g × 2 (d. i.)	12	Extirpation of the submandibular gland	‡‡	n. p.
12	S. N.	6	M	21.0	Phlegmon of the r-cheek	not done	2g (i. v.)	8	Irrigation	‡‡	n. p.
13	F. T.	51	M	72.0	Postoperative infection	<i>Strept. faecalis, Kl. pneumoniae, Ps. spp.</i>	1g (i. m.)	24	Irrigation	—	*GOT ↑ GPT ↑
14	H. T.	41	M	55.0	Postoperative infection	<i>Ps. aeruginosa Kl. pneumoniae</i>	2g × 2 (d. i.)	23	Irrigation	‡‡	n. p.
15	S. G.	12	F	37.0	Infection of mandibular cyst	negative	2g × 2 (d. i.)	6	Irrigation, Extirpation	‡‡	n. p.

\* GOT: 45→131 (9th day)→73 (19th day) GPT: 65→201 (9th day)→106 (19th day)



49年11月初旬，開口障害が出現し，某歯科受診。抗生物質の投与を受け緩解を見た。同11月下旬，再び開口障害と疼痛が出現したため，某病院歯科受診。88 抜歯を施行された。その後，昭和50年3月下旬，開口障害(+), 8|部疼痛あるも放置。同5月下旬8|部搔爬。同6月中旬より8|部疼痛(+), 腫脹(+ )となり6月18日当科を紹介来院した。初診時診断，8| 抜歯窩治療不全であったが，その後の経過より，右下顎骨慢性骨髓炎の診断のもとに昭和51年1月19日入院した。入院までの経過と治療薬剤は Fig. 3 に示すごとくで，再燃傾向が強くと，入院3病日目に右下顎骨骨髓にカテーテルを留置し，SBPC 1.2g/day を持続注入し10日目で組織為害および浮腫を懸念し抜去した。入院期間中の経過と治療薬剤を Fig. 4 に示した。その後，退院後も依然として再燃傾向が強くと，月に1度位の割で外部腫脹，開口障害を伴う症状発現があり，そのつど各種抗生物質を使用していた。昭和51年7月に入り症状固定の傾向を示し，レントゲンのにも腐骨を認めるようになったため，同年9月18日 T-1220 を2g one shot 静注後，15分，30分，60分，120分と採血し，60分で骨髓液ならびに骨髓を採取した。同時に可及的に腐骨を除去し手術を終了した。結果は Table 4 のごとくで骨髓内移行は極めて悪く，わずかに2 μg/gであった。いっぽう，骨髓液では42.0 μg/ml と比較的高い濃度が得られた。

症例6：

9歳男児，体重27.5kg，昭和51年9月3日右頬部腫脹および微熱あり，近医にて投薬を受けたが症状に変化なく，9月17日当科外来受診。受診時現症では右頬部より下顎部にかけて発赤熱感を伴った腫脹，硬結，圧痛があり，開口障害0.5横指，所属リンパ節腫脹，発熱37.0℃であり軽度脱水を伴い低栄養状態であった。右頬部蜂窩織炎の診断のもとにただちに入院。既往歴に特記事項なし。入院時諸検査は急性炎症像を呈していた。入院後，T-1220 を2g one shot 静注し，投与前，投与後15分，30分，45分，60分，120分と経時的に採血し遠沈後，凍結，また，投与後30分，60分に18ゲージ針にて頬部皮膚より穿刺を行ない膿汁を採取し，凍結した。採取した血

Fig. 3 During before admission (Case 2)

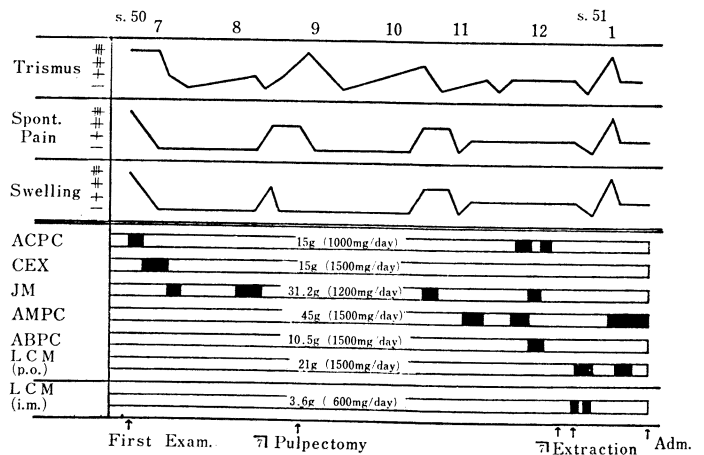
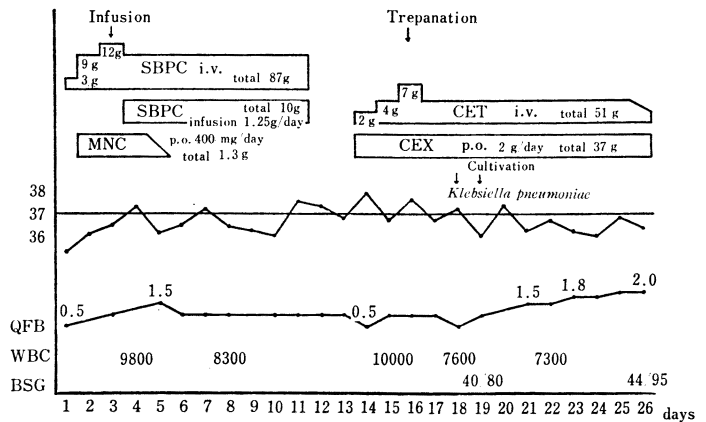


Fig. 4 Hospital course (Case 2)

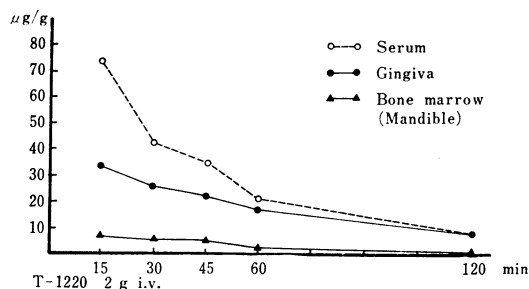


清，膿汁は前述の方法で bioassay に供した。その結果は Fig. 7 のごとくで非常に軽微ではあるが，膿汁中へも T-1220 の分布が見られた。この症例での病巣検出菌は *Staphylococcus aureus* で T-1220 を2g×2/day，朝夕 one shot 静注で7日間投与，計28gで症状の改善が認められた。薬剤使用期間中血液所見に異常はなく，副作用も認められず，本例は有効例である。

症例10：

50歳男性，体重80.0kg，現病歴では，昭和50年1月頃左頬部，左下顎部腫脹があり，開口制限強く(一横指)自発痛を伴ったため某歯科にて投薬を受けた。それにより一時症状の緩解を得た。その後，約5回にわたって同様症状の発現をみたが，そのつど投薬を受けていた。昭和51年4月30日当科外来受診。レントゲン所見などより右下顎骨頰部付近より左顎角部にわたる広範な慢性骨髓

Fig. 5 Case 10



炎と臨床診断された。

昭和51年11月4日入院。全麻下で下顎骨の広範な腐骨除去術を行なった。その際、T-1220 one shot 静注を行ない、投与後15分、30分、45分、60分、120分と経時的に歯肉と骨髓（腐骨）を採取し、bioassay に供した。それぞれの組織採取にあたっては同一条件で経時的に組織が採取できるように配慮し、可及的に離れた部位より組織採取を行なった。結果は Table 4 のごとくで Fig. 5 に示すごとく、血中濃度とある程度相関関係を示したが、骨髓においてはやはり移行性がよくない。この症例の難治性の所以が想像される。術後に T-1220 4g × 2/day 点滴静注を10日間施行した。

細菌検査では *Klebsiella pneumoniae* が認められたが、その後の臨床症状の著明な改善より T-1220 により根絶されたものと判定した。血液諸検査では異常はなく副作用もなかった。この症例は手術療法と本剤を併用し極めて満足しうる結果が得られた。

### 3) 臨床検査成績および副作用

Fig. 6 に示したごとく、15症例中、14例で投与前後に一般検血、肝機能、腎機能検査を行なった。

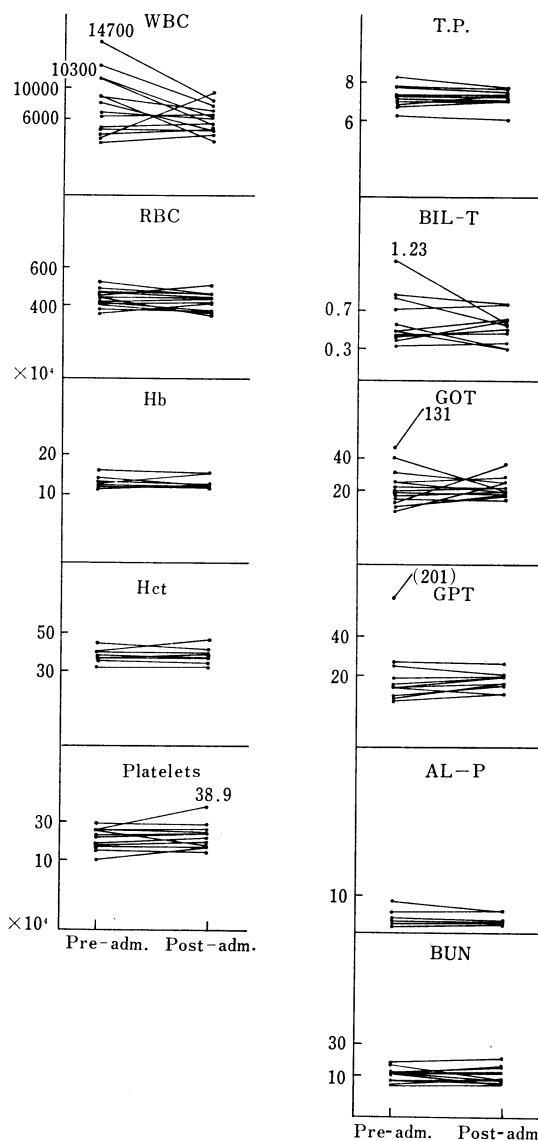
1症例で中等度 GOT, GPT の上昇が認められたが、本剤使用約2カ月前に保存血の輸血を行なっており、本剤に起因したものでどうかは定かでない。他には異常として特記するような所見は見られていない。

1症例で2g 静注後、約3時間（外来にて静注後帰宅、その間約3時間と思われた）に全身の発疹と掻痒感が発現した。T-1220 の投与中止、抗ヒスタミン剤の使用ですみやかに消失した。副作用の認められたのはこの1例のみであったが、投与前の皮内反応では陰性であり、皮膚科受診でも T-1220 によるものでどうか因果関係は不明という見解であった。

### III. 考按と総括

T-1220 はアンピシリン誘導体の一つで、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対する強い抗菌性と、すぐれ

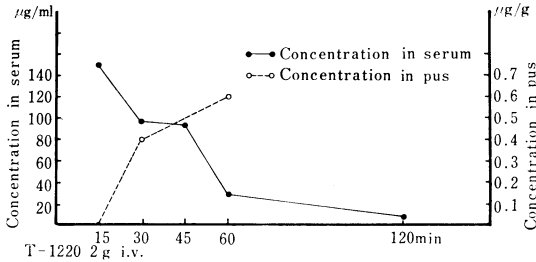
Fig. 6 Influence of T-1220 in general blood examination, liver function and kidney function after administration.



た低毒性抗菌剤として最近開発された新合成ペニシリン製剤である。

われわれは同薬剤による口腔諸組織内濃度を動物およびヒトで測定し、あわせて臨床使用によりその効果の判定を行なった。まず、2匹の雑犬を使用して T-1220 の口腔諸組織内濃度測定を行なった。その結果は Table 1 に示すごとくである。15分値では歯髄が 117 µg/g と最高値を示した。近内ら<sup>1)</sup>、佐々木ら<sup>2)3)</sup>の報告によれば、

Fig. 7 Case 6



SBPC, ACPC, AMPC の歯髓内移行は良好で、いずれも高濃度分布を示しており、T-1220の場合もこれとほぼ同様の結果が得られた。また、実験で得られた口腔組織内移行濃度を15分値、60分値で比較すると15分値では、歯髓>上顎洞粘膜>口蓋粘膜>頬粘膜>下顎骨骨髓>歯肉>耳下腺>下顎管内組織>舌>顎下リンパ節>舌下腺>顎下腺、60分値では、口蓋粘膜>歯髓>歯肉>頬粘膜>下顎骨骨髓>舌>顎下リンパ節>舌下腺>耳下腺>上顎洞粘膜>下顎管内組織>顎下腺の順である。この成績でみる限りでは、歯髓、口蓋粘膜、頬粘膜、下顎骨骨髓、歯肉などは、移行性、濃度持続性は良好で、舌、腺組織は比較的低い値である。解剖学的にみて血管分布の豊富な舌組織への移行度が低いことは意外であったが、実験例数を増やして今後検討すべき問題であろう。

腎、肝、肺組織移行濃度との比較をみると、腎は別として、歯髓は肝臓と、口蓋・頬粘膜などの粘膜部位では肺とはほぼ同程度の移行傾向が認められている。

いっぽう、移行性が悪いと従来考えられていた下顎骨骨髓では15分値 65 µg/g、60分値 24.8 µg/g と、比較的高値が得られた。抗生物質の下顎骨骨髓内濃度に関する研究は比較的少なく、服部<sup>4)</sup>によると、最高濃度時移行率比較では CP>SM>EM>KM>TC>OM>PC の順で PC の移行度が悪いことが指摘されている。また、石橋<sup>5)</sup>らは AMPC と ABPC で検討を加え、これらの PC 系では舌、歯肉などとほぼ同程度の移行傾向がえられることを報告した。一般的に下顎骨骨髓では移行度の悪いことが予想されるが、今回の実験では比較的高濃度分布が得られた。その結果を対血清比で見ると15分値0.16、60分値0.18と好成績である。

これらのことから難治性下顎骨慢性骨髓炎の治療に T-1220 の有効性が想像される。そこで臨床検討にあたり下顎骨骨髓炎を中心に移行濃度測定を行なった。

臨床応用にあたり、外来、入院症例15例に T-1220 を使用した。6例で移行濃度、5例で移行濃度と治療効果判定、4例で治療効果判定を行なった。対象症例とした

15例は急性化膿性炎症7例、慢性化膿性炎症7例、その他1例である。

移行濃度を調べた6例のうち、症例2では、60分値骨髄 2 µg/g、同骨髄液 42.0 µg/ml であった。骨髄液で高い濃度が得られたが、これは下顎管よりの血流供給が大部分で、その他骨皮質よりの栄養血管、組織間液、リンパ液などより由来した骨髄液と考えられるため、骨髄内濃度そのものを反映しているものかどうかは定かではないが、対血清比では0.73と近似し、骨髄の0.03とは大きく違っている。この症例の難治性の所以から推測すると骨髄濃度が極めて悪いのも一応納得される。

また、その他2例においても下顎骨骨髓内移行は比較的的低値であった。これは難治性症例に共通した所見と思われた。

次に6例で移行濃度測定と治療を行なった。治療にあたり、次のような治療効果判定基準をもうけた。細菌学的基準は、菌の消失したもの(卍)、大部分消失したもの(卅)、一部消失したもの(十)、消失しなかったもの、もしくは増菌したもの(一)におき、それに臨床的症状緩解の程度を加味した。すなわち臨床的基準は、症状が全く消失したもの(卍)、症状が大部分消失したもの(卅)、症状が一部消失したもの(十)、症状不変または増悪したものの(一)とした。この両者により総合判定を行なった。

6例のうち症例6では、膿汁濃度を測定し、30分値 0.4 µg/ml、60分値 0.6 µg/ml という結果が得られた。ほとんど血行がないと思われる膿汁中への拡散が見られたことは、周囲炎症病巣での濃度分布が高いことが想像された。また、30分値より60分値で高値なのは血清濃度が15分ピークであることから、膿汁中にプーリングされる結果ではないかと思われる (Fig. 7)。

下顎骨骨髓炎症例2例では、やはり T-1220 の移行性が悪く、難治性の所以をあらためて認識したが、臨床的には T-1220 が2例ともに著効を示し、本薬剤の強力な抗菌力を確認した。

さらに4例において臨床応用を行ない、Table 3 の結果を得た。症例14は下顎癌根治術後の手術創感染で細菌検査の結果 *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* が認められたため、T-1220 を 2g × 2/day 点滴静注した。23日間使用後、臨床所見では中等度の効果が見られたが、その時点の細菌検査で *Kl. pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* の存在が認められたので本剤を中止した。その後、CET, CEX に変更し菌の消失を見た。T-1220 投与で臨床所見の改善、*Ps. aeruginosa* の消失が見られたので、総合判定としては有効(卅)と考えた。

薬剤の臨床治験にあたっては、なるべく条件を同一に

整えることが望ましい。それゆえに臨床使用に際しては、投与量、投与方法をどう決めるかは必須条件になる。入院の場合は問題ないが T-1220 は内服製剤でないといふところから外来通院患者では投与量、投与方法の選択に最初から制約を受けざるを得ない場合が多い。外来での使用にあたっては全例 1 日 1 回 one shot 静注か筋注とした。入院患者では朝夕 2 回に分けて one shot または点滴静注した。

4~8g/day i. v. で使用した症例 7 例のうち 4 例で著効、3 例で有効であった。2g/day i. v. で使用した症例 2 例のうち 1 例著効、1 例不明。1g/day i. m. を行なった症例では無効であった。また、one shot 静注 4 例中著効 2 例、有効 1 例、不明 1 例、朝夕点滴静注 5 例中著効 3 例、有効 2 例であった。以上より、少数例ではあるが、われわれの経験から、朝夕 2g×2 one shot 静注が最も安定で確実性があり、かつ簡単な投与方法と思われた。また外来症例の検討でみられるように、菌種によって午前のみ one shot 静注で十分効果が得られているが、これは本剤の強力な抗菌力によるものと思われる。

臨床使用 10 例では、不明 1 例を除いた 9 例で著効 5 例 (56%)、有効 3 例 (33%)、無効 1 例 (11%) であった。

いっぽう、本剤の投与により臨床で、等閑視できない症状として、投与 3 時間後に全身性発疹と痒痒感の発現した症例を 1 例経験したが、投与中止、抗ヒスタミン剤によりすみやかに消失した。重篤な症状への移行はなかった。この症例は、投与前の皮内反応は陰性で、皮膚科

での見解でも T-1220 との因果関係は不明であった。副作用という点に関して、本剤はかなり安定した薬剤であるといえる。

今後、さらに症例を集積して詳細に検討を試みたいが、今回の実験で、本剤は口腔諸組織内移行のすぐれた薬剤であると同時に臨床的にも強力な殺菌効果を有し、低毒性であるという利点からも口腔感染症に対して広く応用されるべき薬剤と考えられる。

#### 文 献

- 1) 近内寿勝, 宮地 繁: Sulbenicillin の口腔組織内移行に関する研究。日本口腔科学会雑誌 22: 1~4, 1973
- 2) 佐々木次郎, 岩本昌平, 椎木一雄, 武安一嘉, 近内寿勝, 宮地 繁, 小船秀文: Cyclacillin (ACPC) の口腔組織内移行に関する研究。日本口腔外科学会雑誌 20: 393~395, 1974
- 3) 佐々木次郎, 近内寿勝, 椎木一雄, 武安一嘉, 宮地 繁, 小船秀文: Amoxycillin の口腔組織内移行に関する研究。Chemotherapy 21: 1655~1657, 1973
- 4) 服部孝範: 抗生物質の顎骨組織内濃度に関する実験的研究。日本口腔科学会雑誌 14: 285~305, 1965
- 5) 石橋克禮, 道 健一, 浅田洸一, 渡久地千代子, 久保ますみ, 朽名正也, 高倉俊一, 清水正嗣, 上野 正: 顎口腔領域感染症における Amoxycillin (BRL 2333) の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 21: 1649~1654, 1973



---

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF T-1220 ON  
CONCENTRATIONS OF SERUM AND ORAL TISSUES

KEIKICHI SHIMADA, KAORU NAKAO, TADASHI YATOMI,  
KENICHI NAGATA, TAKEFUMI MORIHANA,  
MUTSUO KODAMA and ITSURO MIKI

Department of Oral Surgery, Kobe University, School of Medicine  
(Director : Prof. KEIKICHI SHIMADA)

NOBUO YAMAGUCHI and TOSHIO TAKAMI

Department of Central Clinical Laboratory, Kobe University, School of Medicine  
(Director : Prof. NOBUO YAMAGUCHI)

A new antibiotic, T-1220 was applied to experimental and clinical studies. Using 2 dogs, concentrations of serum and oral tissues were investigated. The results were obtained as follows: bone marrow of the mandible had high concentration of T-1220.

So that, T-1220 was applied clinically to 15 cases of oral infection and others. Items of 15 cases were 6 cases of osteomyelitis, 4 cases of phlegmon, 2 cases of post-operative infection, 1 case of sialoadenitis, 1 case of infected cyst and 1 case of lipoma of the tongue. Concentrations of serum and the tissues were examined in 11 cases.

Results of clinical trial were excellent in 5 cases, good in 3 cases and poor in 1 case. Any serious side effects were not observed.