

口腔領域における抗生物質の組織内濃度に関する研究

中村正利・玉井健三

金沢大学医学部歯科口腔外科

(主任：玉井健三教授)

(昭和 52 年 10 月 4 日受付)

緒言

近年抗生物質の進歩にともない、その使用頻度は増加している現状である。その際、抗生物質の選択については、感受性、副作用もさることながら、組織移行についても決定の重要な要素であることは周知の事実である。しかし、とくに口腔領域における組織内濃度に関しては、そのほとんどが小動物を使用した実験報告が多く、実際臨床に困難を極めることがある。

今回われわれは、臨床で最も広く使用されている広範囲抗生物質 Cephalosporin-C 系のうち、口腔外科領域で使用頻度の高い Cephaloridine (CER) について、口腔領域の組織、とくに手術時に不要とされる摘出歯肉を被検材料として、その組織内濃度を検索した。その際、採取した歯肉の組織構造の相違、すなわち健康な正常歯肉と線維化の強い組織つまり癒痕歯肉とでは抗生物質の移行に相違が認められるであろうと考え、両者の組織内濃度を測定し、同時に血中濃度を対照としてこれらを比較検討した。また麻酔法による移行濃度の相違の有無、さらに性別による移行の相違についても分析したのでその概要を報告する。

実験材料および実験方法

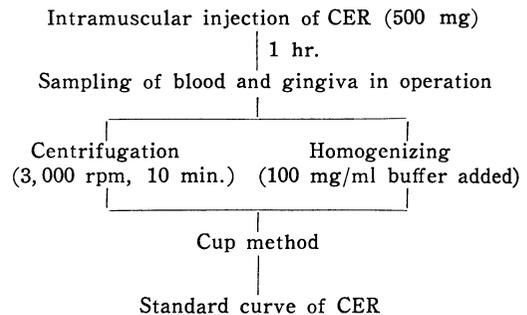
使用薬剤：CER 500 mg (力価) 筋静注液を選択使用し実験に供した。また同様の薬剤を標準曲線用に供し、既知濃度の標準液 (25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を各実験ごとに作製し検討した。

使用菌数：検定菌には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を使用し、日抗基に準じて実験を施行した¹⁾。すなわち普通寒天斜面培地で Semisynchronization した後、胞子用培地で 37°C、1 週間培養し、滅菌生理食塩水で胞子液を作製し、65°C、30 分間 Heat selection をおこない、4°C 以下に保存し実験に使用した。胞子数は約 10^{7-8} cells/ml に調整して使用した。

実験対象例：昭和 50 年 6 月から昭和 52 年 9 月までの 28 ヶ月間に、前処置を施こされていない患者で、口腔外科手術を施行した男性 69 名、女性 51 名、計 120 名を対象とした。

組織内濃度測定法：Fig.1 に示すとおり、CER 500mg

Fig.1 Experimental method



を注射用蒸留水 2 ml に溶解し、手術開始前に筋肉注射をおこない、手術中において筋注 1 時間経過した時点で摘出されてくる歯肉を採取し、同時に患者の下肢静脈から採血をおこない実験に供した。

採取した歯肉は滅菌ガーゼにて附着血液を除去した後、できる限り早急に血液は 3,000 rpm、10 分間遠心をおこない、歯肉は計量した後 100 mg/ml の割合で生理食塩水で稀釈し、homogenize した後、血液はその血清を、一方、歯肉は上清液を用い、われわれが従来から施行している円筒平板法^{2)~9)}により、血中濃度および歯肉組織内濃度を測定した。

標準液は各症例ごとに作製し、標準曲線を求め、それから各移行濃度を算出したものである。得られた値は、各症例を比較するために患者の体重の相違を考慮し、1 mg/kg の CER を投与した場合の各移行濃度を算出した。

その算定法は

$$\frac{\text{移行濃度 } (\mu\text{g}/\text{ml or } \mu\text{g}/\text{g})}{500 \text{ mg}/(\text{体重 (kg)})} = (X)$$

(X) は体重に対する投与量を一定にしたと考える移行濃度であり、これにより体重の相違を考慮することなく各症例を比較した。

予備実験

1) 緩衝液の選択

本実験に先立ち、標準曲線作製のための抗生物質の稀釈液、および摘出歯肉を homogenize するための緩衝液

の抗生物質に及ぼす影響について検討した。

SCHMIDTら¹⁰⁾は Penicillin の測定において pH のおよび影響について報告している。すなわち稀釈液として 1% リン酸緩衝液 (pH 6.9~7.1) を用いており、宮村¹¹⁾は Aminoglycoside 系抗生物質については pH は重要な要素となることを述べている。また CER については石山ら¹³⁾は pH 5~8 については安定であると報告している点でわれわれは生理食塩水、および 1% リン酸緩衝液 (pH 6.5 および 7.2) を用い CER の原末を稀釈し、標準曲線を作製し比較検討したところ、Fig.2 に示すとおり、3 者とも著明な差を認めず、CER に関しては pH の影響は少ないと結論した。

この結果から今後われわれは稀釈液、緩衝液ともに生理食塩水を使用して実験を施行した。

2) 組織採取時間の検討

組織採取時間はできる限り組織移行濃度が Peak に達している時間を選択することが望ましい。

CER の実際臨床における血中濃度に関する報告は数多くみられるが、組織内濃度については極めて少ない。血中濃度の Peak は筋注後 30 分であるとする報告^{14,15)}、また 1 時間とする報告^{13),16)~18)}が多い。

そこでわれわれは実験に先立ち組織採取時間を決定するために 6 症例について CER の時間的推移について実験をおこなった。

CER 500 mg 筋注後 15 分、30 分、1 時間、2 時間に血液および歯肉を採取し、各移行濃度を測定した。

その結果、Fig.3 に示すとおり、血中濃度は 6 例中 5 例が筋注後 30 分で Peak に達し、1 例は 1 時間で Peak に達した。

組織内濃度においては、筋注後 30 分で Peak に達するもの、1 時間で Peak に達するものが各 3 症例ずつに認められた。

以上の成績から組織内濃度の Peak は 30 分~1 時間に認められることを確認した。

Fig.2 Influence of buffer dilution

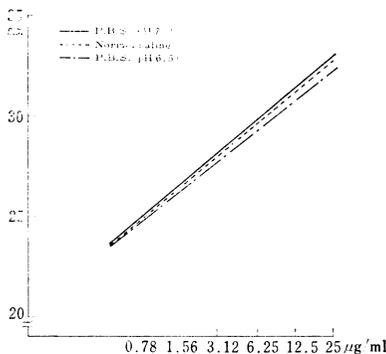
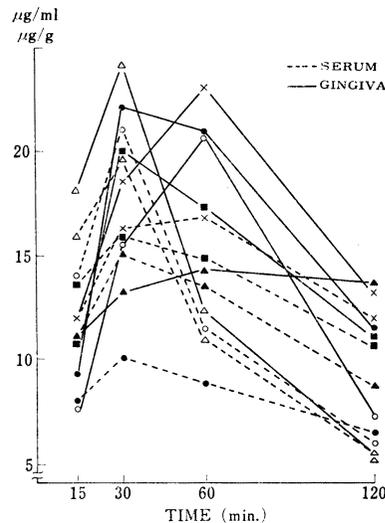


Fig.3 Serum and gingival levels of CER after intramuscular injection of 500 mg



この症例のような時間の相違は、患者の吸収、排泄能力などによるものである¹⁹⁾とされているが歯肉内濃度に関するこれらの資料はみられない。

そこでわれわれは、これらの結果を考慮したうえで、臨床的に便宜的な時間、すなわち血液、歯肉を手術中に採取するのに容易な時間を考え、筋注後 1 時間に統一し、本実験を試みた。

実験結果

1. 正常歯肉と癩痕歯肉における CER の移行性について

正常歯肉 66 例、癩痕歯肉 54 例、計 120 症例について CER 500 mg 筋注後 1 時間の血中濃度および歯肉組織内濃度を測定した。

その結果、Fig.4 に示すとおり、正常歯肉において血中濃度と組織内濃度を比較すると 66 例中 58 例において、組織内濃度が血中濃度よりも高い値を示している。

血中濃度は 0.2~2.6 µg/ml の範囲にあり、その平均は 1.3 µg/ml であった。

歯肉組織内濃度は 0.1~7.5 µg/g の範囲にあり、平均は 2.3 µg/g であった。

一方、癩痕歯肉では、Fig.5 に示すとおり、正常歯肉と逆の関係を示した、つまり 54 例中 51 例において、組織内濃度は血中濃度よりも低い値を示している。

血中濃度は 0.2~3.6 µg/ml の範囲で平均は 1.6 µg/ml であり、歯肉組織内濃度は 0.1~2.3 µg/ml で平均 1.0 µg/g であった。

これらを比較検討すると、血中濃度は、正常、癩痕歯肉ともに差は認められないが、歯肉内濃度においては、

Fig. 4 Serum and gingival levels of CER in normal tissues

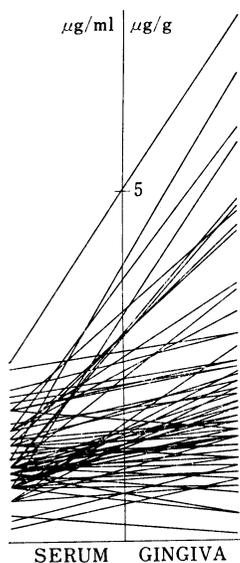


Fig. 5 Serum and gingival levels of CER in scar tissues

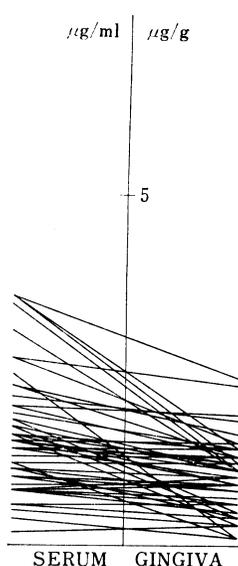


Fig. 6 Serum and gingival levels of CER in normal tissues (General anesthesia)

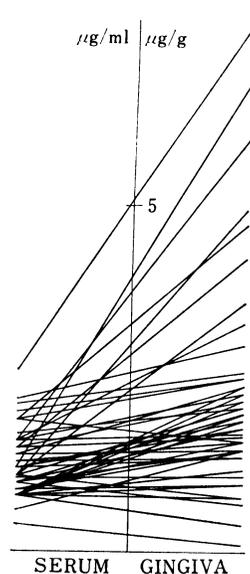


Fig. 7 Serum and gingival levels of CER in normal tissues (Local anesthesia)

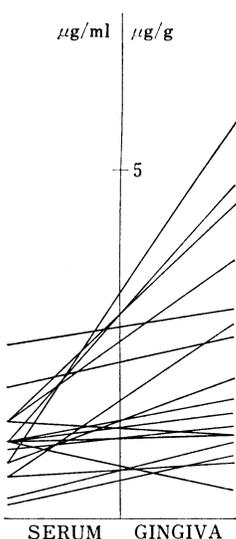


Fig. 8 Serum and gingival levels of CER in scar tissues (General anesthesia)

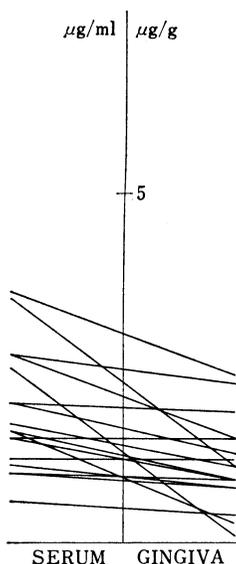
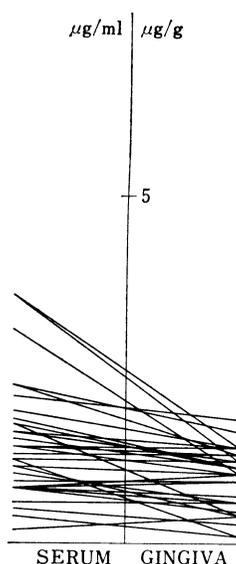


Fig. 9 Serum and gingival levels of CER in scar tissues (Local anesthesia)



正常歯肉は癩痕歯肉と比較すると約2倍の移行濃度を示した。

2. 麻酔法の相違による CER の移行性の差の有無について

120 症例のうち, Table 1 に示すとおり, 正常歯肉は全

身麻酔でおこなったもの 49 例, 局所麻酔 (2% カルボカイン) にておこなったもの 17 例であり, 癩痕歯肉は全身麻酔 17 例, 局所麻酔 37 例について検討した。

Fig. 6, 7 に示すとおり, 症例数の相違はあるが正常歯肉では移行濃度の平均は血清で全身麻酔が 1.3 μg/ml,

Table 1 Experimental result

	Anes- thesia	No. of cases	Concentration	
			serum ($\mu\text{g/ml}$)	gingiva ($\mu\text{g/g}$)
Normal tissues	General	49	1.3	2.3
	Local	17 (66)	1.2 (1.3)	2.3 (2.3)
Scar tissues	General	17	1.9	1.1
	Local	37 (54)	1.4 (1.6)	0.9 (1.0)

Table 2 Analysis of sexual distribution

	No. of cases	Concentration	
		Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Gingiva ($\mu\text{g/g}$)
Male	35	1.2	2.4
Female	33	1.2	1.9

局所麻酔で $1.2 \mu\text{g/ml}$ また歯肉では双方とも $2.3 \mu\text{g/g}$ と同値を示し、麻酔法による移行性の相違は認めなかった。

一方、癬痕歯肉においても、Fig. 8, 9. に示すとおり、血清で全身麻酔が $1.9 \mu\text{g/ml}$ 、局所麻酔が $1.4 \mu\text{g/ml}$ 、歯肉では全身麻酔によるものが $1.1 \mu\text{g/ml}$ 、局所麻酔では $0.9 \mu\text{g/g}$ と有意差は認められないとする成績であった。なお局所麻酔剤は全て血管収縮剤の含有されていないものを使用した。

3. 性差による移行濃度の相違について

症例 120 名のうち男性 69 名、女性 51 名であった。これらを比較するために正常歯肉をもつ患者について分析した。

つまり、Table 2 に示すとおり、男性 35 名、女性 33 名についてこれらを比較すると、血中濃度においては両者に全く差は認めず、歯肉内濃度でわずかに男性が高濃度を示したが性差による CER の移行濃度に著しい相違は認められなかった。

考 察

抗生物質の研究開発が著しい現在、その数は 90 種類を超えている現状である。とくに β -lactam 系抗生物質、つまり Penicillin 系および Cephalosporin-C 系については近年、新薬の開発には目をみはるものがある。しかしながら臨床において、その選択に困難をきわめることが少なくない。すなわち、同僚の竹松ら²⁰、真館ら²¹は、口腔外科手術後の Bacteremia から分離した菌株について薬剤感受性試験をおこない、多剤耐性菌の出現が増加している事実を報告している。

臨床において First choice として用いる抗生物質を選択する際、抗菌スペクトル、抗菌力、臓器毒性などの

副作用を考えると、 β -lactam 系抗生物質を中心に考えることが多いが、近年その主流は Penicillin 系から Cephalosporin-C 系に移行している傾向がある。

今回われわれは Cephalosporin-C 系のうち、その代表的注射薬で口腔領域において、使用頻度の高い CER についてその組織内濃度の測定を正常歯肉と癬痕歯肉に分け、その移行性の相違について検討したが、その際双方を比較するために諸条件を一定にすることが必要であると考え、血液、歯肉の採取時間を筋注後 1 時間とした。

これは予備実験で示したように、CER の時間的推移において血中濃度および歯肉内濃度の Peak が筋注後 30 分～1 時間に認められること、また採取時間が異なるとその移行濃度に大きな差を生じる等の理由から症例を比較するには当然必要な処置である。

また体重の相違についても考えるべきであり、本来 1 kg に対する投与量を一定にすることが最良の方法であるが、本実験は臨床においておこなうために、実験方法で述べたように投与量を 500 mg とし、測定値に対し体重の相違を換算して移行濃度とした。

これらの事柄を考慮したうえで結果を考えると、正常歯肉と癬痕歯肉の症例において、血中濃度に差は認めないが、歯肉内濃度では、癬痕歯肉は正常歯肉の約 2 倍の移行濃度を示した。これは組織構造の相違、つまり癬痕歯肉は膠原線維からなる細胞や毛細血管の少ない結合組織であり、正常歯肉と癬痕歯肉とでは、血管の走行、分布の相違により移行濃度に差が生じるのは、抗生物質が血管系を介し分布することからうなずける現象である。

五十嵐²²は上顎洞粘膜への Penicillin の移行濃度に関する研究の中で病理組織学的に検索し、血管の多いものでは移行濃度が高く、血管の少ないもの、血管の肥厚、閉塞などを伴うものは移行濃度が低いことを報告している。

また口腔領域においては、成川²³は炎症歯肉内濃度について報告しており、血中濃度に比べ Peak は遅れるが血中濃度よりも高い値を示すと述べている。

しかしこれらの現象は実験レベルでだけ考えるのは危険であり、臨床と関連して考える必要がある。つまり抗生物質を投与する際には、疾患部の状態をも充分考慮したうえで、その薬剤、投与方法、用量などを慎重に決定しなくてはならない。

次に麻酔法による移行濃度の相違に関する報告は見当たらない。分析した根拠は、局所麻酔時、麻酔剤による組織の稀釈、すなわち血液および組織液の稀釈、また麻酔剤の大部分は酸性であるため局所の pH の変動が考えられ、これにより抗生物質の活性値に変化があるである

うと考え分析をおこなった。

その結果は局所麻酔においても CER の移行に低下は認められなかったが、これは局所麻酔剤に血管収縮剤の含有しないものを使用したこと、および CER が pH に対し比較的安定であること¹³⁾²⁴⁾、などが考えられる。

次に性差による CER の移行性について分析したところ、有意差は認められないとする成績であった。従来性差による抗生物質の移行濃度を分析した報告は見当らず、抗生物質の投与に際し性別を考慮するというのも組織内濃度に関しては考えられていない現在、これを容認したことは有意義であると考えられる。

以上、CER について口腔領域における組織内移行に関して述べたが、われわれは今後さらに他の抗生物質についても検討する考えである。

結 論

口腔領域における CER の歯肉内移行濃度について 120 症例を対象に分封検討した。

1. 血中濃度および歯肉内移行濃度の Peak は 30 分～1 時間に認めた。
2. 正常歯肉と癒痕歯肉における CER の移行性は癒痕歯肉は正常歯肉の約 1/2 の移行濃度を示した。
3. 麻酔法による CER の移行性に相違は認められない。
4. CER の移行に関して性別による有意差は認めない。

文 献

- 1) 日本抗生物質医薬品基準解説。1974
- 2) 玉井健三, 福田順子, 水野治郎: 歯科口腔外科領域における抗生物質の組織内濃度について。第 1 報。Fusidic acid の基礎実験, 特に顎骨内濃度について。日本口腔科学会雑誌 20: 737~741, 1971
- 3) 玉井健三, 福田順子, 水野治郎, 岡 伸光, 清水徹, 小山珠生子: 歯科口腔外科領域における抗生物質の組織内濃度について。第 2 報。Clindamycin の基礎実験, 特に顎骨内濃度と臨床効果。日本口腔科学会雑誌 20: 742~749, 1971
- 4) 玉井健三, 福田順子, 水野治郎: 歯科口腔外科領域における抗生物質の組織内濃度について。第 3 報。Prolinomethyl tetracycline の基礎実験, 特に顎骨内濃度と臨床効果。日本口腔科学会雑誌 17: 34~36, 1971
- 5) 玉井健三, 福田順子, 水野治郎: 歯科口腔外科領域における抗生物質の組織内濃度について。第 4 報。Josamycin の顎骨内濃度について。日本歯科評論 349: 1568~1570, 1971
- 6) 玉井健三, 福田順子, 水野治郎: 歯科口腔外科領域における抗生物質の組織内濃度について。第 5 報。Carbencillin の基礎実験, 特に顎骨内濃度について。日本口腔科学会雑誌 18: 140~142, 1972
- 7) 玉井健三, 福田順子, 水野治郎: 歯科口腔外科領

域における抗生物質の組織内濃度について。第 6 報。Minomycin の基礎実験, 特に顎骨内濃度と臨床成績。日本口腔科学会雑誌 21: 439~444, 1972

- 8) 梅 平進, 砂子満明, 天野恵夫, 福田順子, 水野治郎, 竹松啓一, 村上 博, 玉井健三: 歯科口腔外科領域における抗生物質の組織内濃度について。第 7 報。合成 Cephalosporin-C 系抗生物質の組織内濃度と臨床成績。日本口腔科学会雑誌 20: 396~403, 1974
- 9) 玉井健三, 中村正利: 口腔領域における T-1220 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 25: 1575~1577, 1977
- 10) SCHMIDT, W. H. & A. J. MOYER: Penicillin. I. Method of assay. J. Bact. 47: 199~208, 1944
- 11) 宮村定男: 抗生物質のカップ検定に及ぼすサンプルの pH の影響について。J. Antibiotics 4: 290~294, 1951
- 12) 岩本英男, 石山俊次: カップ法による検討。最新医学 27: 287~292, 1972
- 13) 石山俊次, 坂部 孝, 潮沙都也, 古橋雅一, 高橋, 右一, 笠置 達, 長崎 裕, 川上 都, 坂本俊夫, 西岡伸也, 中山一誠, 岩井重富, 岩本英男: 合成 Cephalosporin-C の臨床研究。J. Antibiotics, Ser. B 18: 272~281, 1965
- 14) 上田 泰, 松本文夫, 中村 昇, 斉藤 篤, 野田一雄, 古屋千鶴子, 大森雅久: 合成 Cephalosporin-C にかんする研究。J. Antibiotics, Ser. B 18: 241~245, 1965
- 15) 三国政吉, 大石正夫, 林 日出人, 周田茂雄, 今井正雄: 合成 Cephalosporin-C について。J. Antibiotics, Ser. B 18: 298~301, 1965
- 16) 真下啓明, 堀内淑彦, 加藤康道, 柴田皓示, 富沢磨須美, 斉藤 玲, 小島愛司, 桜庭喬臣, 田中一志: 合成 Cephalosporin-C に関する研究。J. Antibiotics, Ser. B 18: 247~252, 1965
- 17) 勝 正孝, 藤森一平, 小川順一, 伊藤周治, 島田佐伸: 合成セファロスポリン C の実験的ならびに臨床的研究。J. Antibiotics, Ser. B 18: 261~264, 1965
- 18) 石神襄次, 原 信二, 正司武夫: 尿路感染症における Cephalosporin-C の応用。J. Antibiotics, Ser. B 18: 292~297, 1965
- 19) 真下啓明: 新しい化学療法の手引。第 1 版。栄研叢書, 東京, 98~107, 1975
- 20) 竹松啓一, 玉井健三: 口腔内嫌気性菌の研究。第 7 報。口腔外科手術後の Bacteremia の発生率と分離菌株の薬剤感受性試験。日本口腔科学会雑誌 20: 92~99, 1974
- 21) 真館修一郎, 竹松啓一, 玉井健三: 口腔内嫌気性菌の研究。第 10 報。口腔外科手術後の Bacteremia。日本口腔科学会雑誌 22: 269~275, 1976
- 22) 五十嵐真: 慢性副鼻腔炎における上顎洞粘膜への抗生物質移行度に関する研究(筋注の場合)。日本耳鼻咽喉科学会会報 61: 1440~1451, 1958
- 23) 成川誠義: 抗生物質の口腔組織内濃度に関する実験的研究。歯科医学 21: 795~818, 1958

- 24) 中沢昭三, 板垣守正, 横田芳武, 江本栄子, 天野
翠, 猪俣陽子, 服部清二郎, 伊倉義隆, 小野尚子,
貴宝院善博, 小谷川清子, 谷口弘子, 山本 宏 :
合成 Cephalosporin-C-Cephalothin, Cephalo-
ridine-に関する基礎的研究。J. Antibiotics,
Ser. B 18 : 431~438, 1965

STUDIES ON INTRATISSULAR CONCENTRATION OF ANTIBIOTICS IN ORAL SURGERY

MASATOSHI NAKAMURA and KENZO TAMAI
Clinical Department of Dento-Oral Surgery,
Kanazawa University, Medical School

The gingival tissues concentration of cephaloridine in oral surgical field have been analysed with 120 cases, and the following results were obtained.

CER was injected intramuscularly to man to investigate the concentration of its serum and gingival tissue. Maximum serum and gingival tissue levels were attained from 30 to 60 minutes after administration.

CER concentration in normal tissues was generally somewhat higher than scar tissues.

There was no difference on the CER concentration among the methods of anesthesia.

The sexual difference of CER concentration was not shown.