

顎骨領域感染症における Sulbenicillin の組織内移行に関する臨床的研究

中山 栄 雄
東北労災病院歯科口腔外科

岩 淵 武 介
宮城野病院歯科

(昭和 54 年 5 月 17 日受付)

顎骨領域感染症について、Sulbenicillin (以下、SBPC) の単独投与および Serratiopeptidase (以下、TSP) の併用投与を行い、各症例の病巣部の組織内移行濃度を測定し、比較検討を加えたので報告する。投与対象は歯性嚢胞感染症および上顎洞疾患の各 20 例 (うち 10 例は TSP 併用例)、計 40 例であった。各症例について、術前に SBPC 2g を静注法にて投与し、60 分後に摘出術を行い、嚢胞粘膜および上顎洞粘膜の一部を採取し、SBPC 移行濃度を薄層カップ法により測定した。TSP 併用例には、術前 5~7 日から、1日6錠を経口投与した。

その結果、歯性嚢胞疾患群の TSP 併用例では、SBPC 移行濃度は 7.13~33 $\mu\text{g/g}$ の範囲を示し、平均値は 16.6 $\mu\text{g/g}$ であった。SBPC 単独投与例では 2.0~24 $\mu\text{g/g}$ の範囲で、平均値は 10.1 $\mu\text{g/g}$ であった。上顎洞疾患群の TSP 併用例では、6.6~27 $\mu\text{g/g}$ の分布範囲を示し、平均値は 13.5 $\mu\text{g/g}$ であった。SBPC 単独例では、2.1~29 $\mu\text{g/g}$ の範囲で、平均値は 8.8 $\mu\text{g/g}$ であった。このように、平均値比較では、TSP 併用例のほうが SBPC 単独例より、SBPC の病巣組織移行濃度は高い傾向が観察された。

は し が き

感染症において、薬物療法による治療効果をあげるためには、感染細菌の薬剤感受性と、炎症部位の薬剤の組織内移行濃度との相互反応を考慮しなければならない。そのためには、使用薬剤の血中濃度および臓器移行濃度、生体内の代謝および排泄などについて、正確な知識の把握が必要である。

細菌の発育部位は、炎症部の組織間隙であって、血中濃度からは、感染部組織内濃度を推定するのは困難である。とくに病的状態では、吸収、分布および排泄などが正常な状態の下で行われていないので、分布濃度はかなり変動してくる。

なお、生体の血清蛋白が病的に低いと、蛋白結合性の薬剤の場合、生体の血中濃度は低くなってくるものである。他の薬剤との配合によっても、吸収、排泄および化学変化などの速度が変化するので、組織内分布濃度は、単独投与の場合とは異なってくる。

このように、病巣部の組織内濃度は、種々な因子によって左右されるもので、換言すると、組織移行濃度は、生体内での吸収、循環、親和性、分布および排泄などの函数で表わされ、これに、速度の函数が追加されたものであると謂われる。

したがって、薬物療法においては、上記に述べた事柄に留意して、抗生物質を選択し、使用すれば、治療効果および安全性の面についても、十分に、期待できる成果をあげ得るものと信ずる。

このような観点から、私どもは、口腔の顎骨領域感染症について、Sulbenicillin (以下、SBPC と略記) の単独投与および Serratiopeptidase (以下、TSP と略記) の併用投与を行い、各症例の病巣部組織内移行濃度を測定し、比較検討を加えたので報告する。

投与対象および方法

投与対象は、東北労災病院歯科口腔外科の入院患者のうち、歯性嚢胞感染症 (歯根嚢胞および濾胞性歯嚢胞) および上顎洞疾患 (歯性上顎洞炎および術後性上顎嚢胞) について、Table 1, Table 2 にみるとおり、13 才から 57 才までの男性および女性合わせて、各 20 例づつ、計 40 例であった。まず、投与前に、SBPC のアレルギーがないことを検査し、確認した上で、術前に SBPC 2g、点滴中の側管から静注投与した。投与 60 分後に摘出手術を行い、各症例の嚢胞壁粘膜および上顎洞粘膜の一部を採取して、滅菌蒸留水にて、十分に洗滌した後、凍結保存した。なお、TSP 併用例として、歯性嚢胞感染症および上顎洞疾患例から、各 10 例づつ、計 20 例

Table 1 Cases of the jaw cyst diseases

No.	Patient	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Removed tissues	Tissue weight (mg)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)	T. S. P.
1	K. D	F	19	55	R. C	C. W	130	9.3	+
2	Y. M	F	20	53	R. C	C. W	269	4.2	-
3	S. O	M	42	67	F. C	C. W	303	3.6	-
4	Y. T	F	13	60	R. C	C. W	197	33.0	+
5	Y. T	F	13	60	R. C	C. W	272	22.0	-
6	I. A	M	25	45	R. C	C. W	147	24.0	-
7	Y. S	F	26	55	R. C	C. W	502	2.0	-
8	K. S	F	63	53	R. C	C. W	448	25.0	+
9	T. S	F	13	52	F. C	C. W	514	10.9	-
10	T. I	F	25	46	F. C	C. W	222	10.7	-
11	J. I	F	14	41	F. C	C. W	281	10.4	-
12	T. S	F	14	54	F. C	C. W	211	6.6	-
13	H. I	M	26	56	R. C	C. W	230	7.54	+
14	S. I	F	19	61	R. C	C. W	210	7.13	+
15	T. S	F	14	55	F. C	C. W	540	7.0	-
16	O. N	M	18	59	R. C	C. W	150	30.9	+
17	J. S	M	41	71	F. C	C. W	930	12.2	+
18	T. K	M	33	70	R. C	C. W	110	12.5	+
19	K. H	M	22	56	R. C	C. W	180	15.8	+
20	N. M	M	18	48	R. C	C. W	110	12.8	+

R. C : Radicular Cyst

C. W : Cystic wall

F. C : Follicular Cyst

T. S. P : Serratiopeptidase

Table 2 Cases of the maxillary sinus diseases

No.	Patient	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Removed tissues	Tissue weight (mg)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)	T. S. P.
1	Y. Y	F	36	49	P. M. C	M. C. W	273	13.5	-
2	N. I	F	47	44	O. M. S	M. S. M	1,435	12.6	+
3	T. S	F	24	46	O. M. S	M. S. M	563	9.0	-
4	T. O	M	21	75	O. M. S	M. S. M	123	8.0	+
5	F. N	F	31	56	O. M. S	M. S. M	1,063	6.0	-
6	S. I	M	53	52	P. M. C	M. C. W	361	27.0	+
7	I. I	M	42	60	P. M. C	M. C. W	209	6.6	+
8	K. H	M	38	66	O. M. S	M. S. M	306	7.1	-
9	Y. Y	M	26	83	O. M. S	M. S. M	557	29.0	-
10	M. K	F	28	56	P. M. C	M. C. W	427	10.7	-
11	K. Y	M	52	61	O. M. S	M. S. M	635	7.5	+
12	H. K	M	44	48	O. M. S	M. S. M	560	5.5	-
13	M. K	M	36	69	P. M. C	M. C. W	534	2.1	-
14	K. O	M	30	75	P. M. C	M. C. W	550	3.3	-
15	S. T	M	23	52	P. M. C	M. C. W	200	2.1	-
16	M. I	F	43	61	O. M. S	M. S. M	359	14.7	+
17	M. M	F	33	55	P. M. C	M. C. W	340	15.5	+
18	K. I	M	45	60	P. M. C	M. C. W	450	10.0	+
19	H. O	F	57	57	O. M. S	M. S. M	520	12.9	+
20	T. N	F	24	50	O. M. S	M. S. M	510	20.6	+

P. M. C : Postoperative Maxillary Cyst

M. S. M : Maxillary Sinusal Mucosa

M. C. W : Maxillary Cystic wall

T. S. P : Serratiopeptidase

O. M. S : Odontogenic Maxillary Sinuitis

について、術前 5~7 日から、TSP 1日 6Tab. を 3 回に分けて、経口投与し、SBPC は単独例の場合と同様方法で投与した。

薬物の組織内濃度測定法は、薄層カッパ法により、*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を検定菌として、DST 寒天培地 (pH 6.5) を用い、SBPC を 0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.0) に溶解して、凍結保存し、当日に希釈して希釈液を作り、標準曲線法の術式に準じて実断した。

臨床成績

SBPC 2g 投与における顎骨内組織移行濃度については、Table 1, Fig. 1 にみるとおり、歯性嚢胞疾患群の TSP 併用例では、7.13~33 $\mu\text{g/g}$ の分布範囲で、平均値は 16.6 $\mu\text{g/g}$ であった。単独投与例では、2.0~24 $\mu\text{g/g}$ の分布範囲を示し、平均値は 10.1 $\mu\text{g/g}$ であった。以上のように、平均値比較では、TSP 併用例のほうが単独例に比較して、1.6 倍の SBPC 移行度がみられた。また、同一症例の同程度の歯性嚢胞疾患についてみると、Table 1 のとおり No. 4 が TSP 併用例、No. 5 は単独例で、前者は 33 $\mu\text{g/g}$ 、後者は 22 $\mu\text{g/g}$ であった。この例では、TSP 併用例のほうが単独例に比して、1.5 倍の移行度がみられた。なお、TSP 併用例および単独例の各例の SBPC 移行濃度について、 t 検定を試みて比較した結果、 $|t|=1.687$ を示し、有意の差は認められなかった。

本疾患群の No. 14 について、SBPC 投与 60 分後の摘出手術時に肘正中静脈から、採取した血液から、血清濃度を測定したところ、Table 3 のとおり、60.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、この時の嚢胞組織の SBPC 濃度は 7.13 $\mu\text{g/g}$ であった。この血清濃度に血清比重 (1.0265) を乗じて比較してみると、嚢胞組織は血清の約 1/9 の移行度を示していた。

摘出した歯根嚢胞の嚢胞壁は、内面に扁平上皮を有する緻密な結合組織からなり、炎症性細胞の浸潤が認められた (Photo. 1)。濾胞性歯嚢胞では、重層扁平上皮に被われる線維性結合組織でリンパ球、プラズマ細胞の浸潤がみられた (Photo. 2)。

上顎洞炎患者群の SBPC 移行濃度をみると、Table 2, Fig. 1 のとおり、TSP 併用例では、6.6~27 $\mu\text{g/g}$ の範囲内で、平均値は 13.5 $\mu\text{g/g}$ を示し、単独例では 2.1~29 $\mu\text{g/g}$ の範囲内で、平均値は 8.8 $\mu\text{g/g}$ であった。TSP 併用例と単独例の平均値の比較では、併用例のほうが単独例の 1.5 倍の移行度を示した。なお、TSP 併用例と単独例の t 検定の結果は、 $|t|=1.457$ で有意の差は認められなかった。本疾患群の No. 10, No. 18 について、SBPC 投与 60 分後の摘出手術時に採取した血清濃

Photo. 1 Pathohistological appearance of radicular cysto-wall $\times 200$

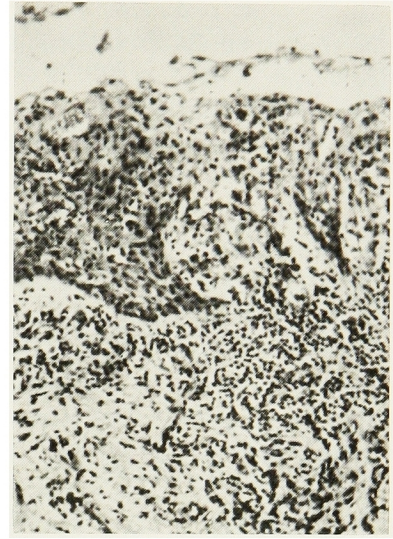
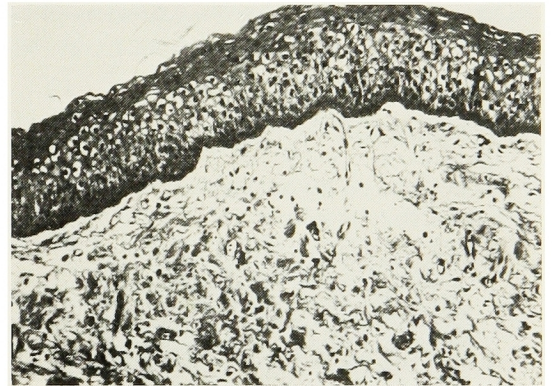


Photo. 2 Pathohistological appearance of follicular cysto-wall $\times 100$



度は、Table 3 のとおり、前者が 83 $\mu\text{g/g}$ 、後者が 127 $\mu\text{g/g}$ を示し、血清濃度を前述と同様に、比重処理して、組織内濃度と比較すると、前者は約 1/8、後者は 1/13 であった。

歯性上顎洞炎から摘出した上顎洞粘膜の病理組織所見では、絨毛上皮下の粘膜内にリンパ球、プラズマ細胞の浸潤が認められ、さらに、出血性変化がみられた (Photo. 3)。術後性上顎嚢胞は絨毛上皮によって被われる線維性肉芽組織で、毛細血管の増生とリンパ球の浸潤があった (Photo. 4)。

Bioautography は、SBPC 2g、静注 60 分後に摘出した上顎洞粘膜の組織片について行い、同時に SBPC 30 μg disc についても実施した。培地は antibiotic medium 4

Fig. 1 Results of the tissue concentration treated by SBPC

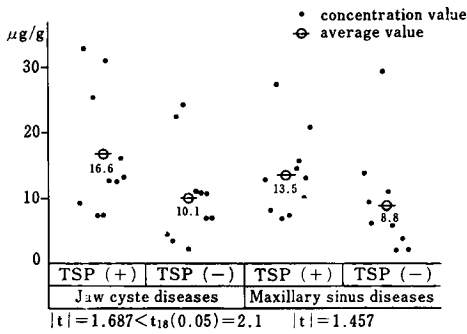
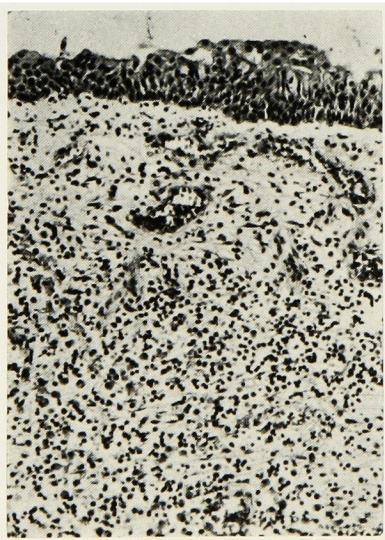


Table 3 Proportion of tissue concentration to serum concentration

	Serum concentration (S.C) µg/ml	Tissue concentration (T.C) µg/g	Proportion (S.C × 1.0265) S.C : T.C
Jaw cyste No. 14	60.9	7.13	9.1
Maxillary sinus No. 10	83.0	10.7	8.1
No. 18	127.0	10.0	13.1

Photo. 3 Pathohistological appearance of mucosal tissue in maxillary sinusitis ×100



(武田製)を用い、接着させて培養した後、各接着周囲の菌発育阻止状態を示す透明帯像を観察した (Photo. 5)。

Photo. 4 Pathohistological appearance of postoperative maxillary cysto-wall ×200

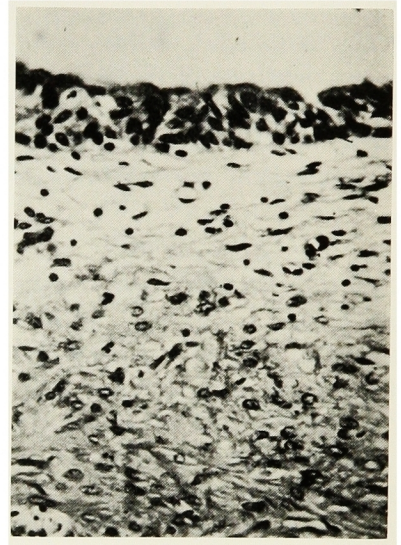
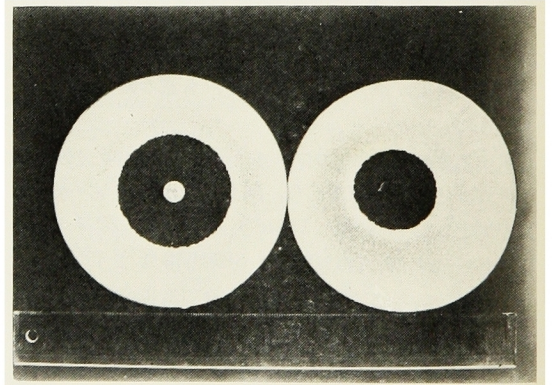


Photo. 5 Bioautography: SBPC disc and mucosal tissue of maxillary sinusitis



以上のとおり、SBPC の顎骨領域病巣組織への移行濃度は、歯性嚢胞疾患群ならびに上顎洞疾患群とも、TSP 併用例のほうが単独例より高い移行度 (1.5~1.6 倍) を示す傾向がみられたが、有意の差は認めれなかった。歯性嚢胞疾患群の病巣組織移行濃度の平均値は 13.37 µg/g、上顎洞疾患群の移行濃度の平均値は 11.18 µg/g を示し、歯性嚢胞疾患の侵襲域である上下顎骨内にも、かなりの程度の SBPC の移行がみられたことは、注目し得るものである。

考 案

顎骨領域感染症の病巣組織への SBPC 移行濃度は、種々な生体内因子に関係して増減するが、とくに生体に吸収される蛋白結合体の効果により、移行濃度はかなり増

加されてくるものである。この種の併用効果を観察するため、本臨床的研究は、蛋白分解酵素剤である Serratiopeptidase (TSP), すなわち, Dasen-tablets を 1日 6錠用いて検討した。なお, SBPC 投与 60 分後に、顎骨病巣を摘出した根拠については、術前処置としての妥当性と、村田¹⁾による Oxytetracycline の歯性嚢胞壁移行濃度は、60 分後にピークに達する報告から決定した。

移行濃度に関して三吉²⁾らは、SBPC 2g 筋注、60 分後の上顎洞粘膜移行濃度は TSP 併用例 (1日 6錠, 6日間投与) で、平均 7.45 $\mu\text{g/g}$ 、SBPC 単独例では、平均 3.34 $\mu\text{g/g}$ を示し、両者の間に有意の差を認めている。藤谷³⁾は、ABPC 500 mg 内服後 3 時間で、上顎洞粘膜移行濃度は TSP 併用例 (1日, 6錠, 7日間投与) と ABPC 単独例では、前者が平均 3.0 $\mu\text{g/g}$ 、後者は平均 1.34 $\mu\text{g/g}$ で、両者間に有意の差を認めたと報告している。さらに、守安⁴⁾では、ABPC 100 mg ネプライザー投与で、Proctase 併用例と単独例を比較すると、前者が血清中、組織中のいずれも移行濃度は上昇したと述べている。

つぎに、顎骨内病巣濃度と血中濃度との分布関係についてみると、河合⁵⁾は薬剤の特異親和性から、顎骨内分布率の高いものと低いものがあり、血中濃度と組織内濃度との関係が一樣でなく、血中濃度が顎骨内濃度を上回るもの (PC, SM, TC, KM) とその逆のもの (CP, LCM, EM) があることを指摘しているように、PC 系薬剤の血中濃度は、かなり高くなることが知られている。この点について、岩沢⁶⁾は、SBPC 500 mg、筋注例で、60 分後の血中濃度は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ でこの時の上顎洞粘膜の組織内濃度は、0.88 $\mu\text{g/g}$ を示し、組織内濃度は血中濃度の 1/9 程度移行することを認めている。本臨床例では、SBPC 2g、静注、60 分後で、組織内濃度は血中濃度の 1/8~1/13 程度で、ほぼ、同様の結果が観察された。

以上の文献のおよび本臨床的研究から、感染症に対する抗生物質療法について、有効な病巣組織移行濃度が得られることが必要で、その 1 方法として、蛋白分解酵素剤の併用は、抗生物質の単独使用例より、有意の差をもって、組織移行濃度を高めることが観察され、より効果的に炎症部組織の改善に役立つであろうと信ずる。なお、このような蛋白分解酵素剤の併用は、少くとも、1

週間以上の連続投与が必要である。

ま と め

顎骨領域感染症の歯性嚢胞疾患および上顎洞疾患の各 20 例、計 40 例について、SBPC 2g 静注して、60 分後に摘出術を行い、病巣部組織の SBPC 移行濃度を測定した。各疾患群のうちから、10 例づつ、計 20 例について、術前 5~7 日から、TSP 1日 6錠、経口投与して、SBPC 単独例と TSP 併用例を比較検討した。

1) 歯性嚢胞疾患群の TSP 併用例では、7.13~33 $\mu\text{g/g}$ の分布範囲を示し、平均値は 16.6 $\mu\text{g/g}$ であった。SBPC 単独投与例では、2.0~24 $\mu\text{g/g}$ の範囲で、平均値は 10.1 $\mu\text{g/g}$ であった。

2) 上顎洞疾患群について、TSP 併用例は、6.6~27 $\mu\text{g/g}$ の分布範囲を示し、平均値は 13.5 $\mu\text{g/g}$ であった。SBPC 単独例では、2.1~29 $\mu\text{g/g}$ の範囲で、平均値は 8.8 $\mu\text{g/g}$ であった。

3) 以上の疾患群について、平均値比較では、TSP 併用例のほうが SBPC 単独例より、SBPC の病巣組織移行濃度は高い傾向が観察された。

稿を終るにのぞみ、本研究の SBPC 濃度測定に、御協力を頂いた武田薬品仙台営業所学術課および武田薬品中央研究所の各氏に厚く感謝の意を表する。

参考文献

- 1) 村田雄一：抗生物質 (OTC) の顎骨内嚢胞への移行に関する研究。日口外誌 21 : 427~438, 1975
- 2) 三吉康郎, 大山 勝, 莊司邦夫, 山際幹和, 森川謙三：Sulfobenzyl-Penicillin の慢性副鼻腔炎粘膜ならびに慢性扁桃炎組織内移行に関する研究。耳鼻臨床 67 : 889~894, 1974
- 3) 藤谷哲造, 志水雄輔, 井之口順, 岡 胖邦, 窪田洋一郎, 雲井健雄, 辻 一江, 山口昭二：慢性副鼻腔炎上顎洞粘膜内への抗生物質浸透性におよぼす蛋白分解酵素の影響。耳鼻臨床 66 : 557~565, 1973
- 4) 守安靖廉, 奥野恒弥, 鎌数清磨, 大城 修：抗生物質の血中及び鼻腔, 副鼻腔粘膜組織内濃度。耳鼻臨床 66 : 443~482, 1973
- 5) 河合 幹：化学療法剤の口腔応用。歯界展望 28 : 569~575, 1966
- 6) 岩沢武彦：Sulfobenzyl Penicillin の試験管内抗菌力, 血中濃度および組織内移行に関する研究。耳鼻と臨床 20 : 567~573, 1974

THE STUDIES ON THE TISSUE CONCENTRATIONS OF
SULBENICILLIN IN THE MAXILLO-MANDIBULAR
INFECTIOUS DISEASES

HIDEO NAKAYAMA

Department of Oral Surgery, Tohoku Rosai Hospital

TAKESUKE IWABUCHI

Department of Dentistry, Miyagino Hospital

In maxillary bone infection, the infectious tissue concentrations of Sulbenicillin (SBPC) in the extirpated tissue of 20 cases of dental cystic disease and 20 cases of maxillary sinus disease were studied by the thinlayer cup method one hour after a single i. v. dose of 2g SBPC.

Comparative studies were performed on 10 cases of each disease (total 20 cases) by administering SBPC combined with Serratiaopeptidase (TSP), which was done orally at a daily dose of 6 tablets for 5 to 7 days before extirpation, or by administering a single dose of SBPC alone. The following results were obtained :

- 1) The concentration range of SBPC in dental cystic diseases was 7.13~33 $\mu\text{g/g}$ (average 16.6 $\mu\text{g/g}$) in the SBPC combined with TSP administration group, but 2.0~24 $\mu\text{g/g}$ (average 10.1 $\mu\text{g/g}$) in the single SBPC administration group.
- 2) The concentration range of SBPC in maxillary sinus diseases was 6.6~27 $\mu\text{g/g}$ (average 13.5 $\mu\text{g/g}$) in the SBPC combined with TSP administration group.
- 3) The concentration of SBPC in the extirpated tissue was 1/8~1/13 that of the blood levels.
- 4) From the above results, the comparative studies of the two groups showed that the average concentrations of the SBPC combined TSP administration group were higher than those of the single SBPC administration group.