

口腔外科領域における Cefotaxime の使用経験

山本 康一・大西 正俊・塩田 重利

東京医科歯科大学第一口腔外科学教室

田上 洋三・名倉 英明・伊藤 秀夫

東京医科歯科大学第二口腔外科学教室

新しいセファロスポリン剤 Cefotaxime を口腔外科領域の術後感染予防 8 例および感染症 15 例に投与し、また口腔諸組織への移行濃度を測定し、それぞれの結果について検討した。

術後感染予防 8 例の手術内容は上顎嚢胞摘出 4 例、顎下腺摘出 2 例、下顎骨骨折の観血的整復 1 例および癬痕性開口障害の形成手術 1 例である。投与量は 1 日 4 g の 1 例を除き 2 g である。投与法は筋注または静注であり、臨床的には全例有効であった。

感染症は *P. aeruginosa* 感染 3 例を含む 15 例で、側頭部蜂窩織炎 2 例、口底蜂窩織炎 2 例、急性下顎周囲炎 4 例、術後感染症 3 例および末期上顎癌の 2 次感染 1 例であった。臨床的には 15 例中、著効 7 例、有効 5 例、無効 3 例で有効率 80% の成績であった。投与量は 1 日 2~6 g で 1~3 回に分割した。投与法は筋注、静注、点滴静注またはその併用であった。

副作用としては一過性の GOT, GPT および BUN の軽度上昇が 1 例にみられた。

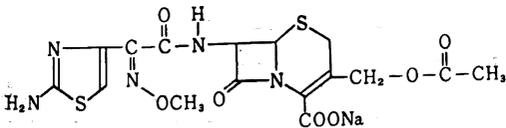
口腔諸組織内の Cefotaxime の移行濃度は全体に値が分散し、傾向はみられなかった。最高移行濃度は 27.8 mg/kg 筋注 120 分後に口蓋粘膜の 14.49 μg/g であった。

広域スペクトラムを持つ合成ペニシリンおよびセファロスポリン系の薬剤が多用されるにつれて、同剤耐性菌による感染症およびグラム陰性桿菌感染症の増加が注目されるようになった。

Cefotaxime (HR 756, CTX) はドイツヘキスト社とフランスルセル社との共同により開発された合成セファロスポリン系薬剤で、Fig. 1 に示す構造を持つ本剤の作用機序は殺菌的であり、従来の合成セファロスポリン系薬剤よりも β-lactamase に安定であり、かつ、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が期待されている¹⁾。

我々は口腔外科領域の術後感染予防および感染症に本剤を使用し、また口腔諸組織への移行濃度を測定し、それぞれの結果に若干の検討を試みた。

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



I. 対象および方法

対象は昭和 53 年 8 月から昭和 54 年 1 月までの 6 カ月間に東京医科歯科大学第 1 および第 2 口腔外科に入院した患者中の 23 名である。内訳は術後感染予防 8 名、感

染症 15 名である (Table 1 および 2)。

術後感染予防 8 例の手術内容は上顎嚢胞摘出 4 例、顎下腺摘出 2 例、下顎骨骨折の観血的整復 1 例および癬痕性開口障害の形成手術 1 例である。

感染症は側頭部蜂窩織炎 2 例、口底蜂窩織炎 5 例、急性下顎周囲炎 4 例、術後感染症 3 例および末期上顎癌の 2 次感染 1 例である。

Cefotaxime の投与量は 1 日 1~6 g で、投与方法は筋注、静注、点滴またはその併用で、1 日 1~3 回とした。

口腔組織内濃度は検定菌として *M. luteus* ATCC 9341 株を用い、HIA 培地 (pH 7.4) 上で small pore 法にて測定した。手術で切除された口唇、口蓋、下顎歯肉などの諸組織に 1/15 M リン酸緩衝液を加え、氷冷下ホモジナイズし、高速遠心分離 (3,000rpm, 20 分間) 後、その上清を採り試料溶液を調整した。

成人には本剤 1 g (21.7~15.4 mg/kg)、小児には 0.25~0.5 g (31.3~27.8 mg/kg) を筋注し、投与から組織切除までの時間は 30~150 分であった。

また同時に切除直後の肘静脈の血清中濃度も *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌、Moni-trol I を希釈液とする薄層カップ法で測定している (Table 3)。

II. 成績

効果判定基準²⁾は Table 4 に従ったが、最終判定は

Table 1 Clinical results of cefotaxime (Operation cases)

| No. | Age | Sex | Operation | Administration | | | Clinical effect | Side effect | Isolated organism |
|-----|-----|-----|---|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------|-----------------------|
| | | | | Route | Daily dose (g) | Total dose (g) | | | |
| 1 | 33 | M | Enucleation of maxillary cyst | I. M. | 2 | 15 | Good | - | |
| 2 | 66 | F | Enucleation of maxillary cyst | I. M. | 2 | 26 | Good | - | |
| 3 | 43 | M | Enucleation of maxillary cyst | I. M. | 2 | 17 | Good | - | <i>Pseudomonas</i> |
| 4 | 65 | F | Enucleation of maxillary cyst | I. M. | 2 | 19 | Good | - | |
| 5 | 34 | F | Enucleation of submandibular gland | I. M. | 2 | 20 | Good | - | |
| 6 | 55 | M | Enucleation of submandibular gland | I. M. | 2 | 17 | Good | - | |
| 7 | 35 | F | Open reduction of mandibul | I. V. | 2 | 8 | Good | - | |
| 8 | 18 | M | Surgical treatment of trismus due to scar | I. M. I. V. | 2 2 | 24 | Good | - | G (-) <i>Bacillus</i> |

主治医の判定を重視して、著効、有効、無効の3段階に分類した。

術後感染予防群の8例はいずれも感染症状が出現しなかったため、全例が有効と判定され、本剤は術後感染の予防に有用であると思われた。

感染症に対する治成績は著効7例、有効5例、無効3例で著効と有効を合わせた有効率は80%であった。

細菌検査は *P. aeruginosa* およびその他のグラム陰性桿菌について行なった。投与期間中に *P. aeruginosa* が検出されたもの4例(約17%)、グラム陰性桿菌が検出されたもの2例(約9%)であった。4例中3例は治療前から *P. aeruginosa* が検出されていた症例であり、本剤投与によっても菌の消滅は得られなかった。また2例は臨床症状の改善もみられなかった。

次に著効、有効各1例および無効例2例の経過を示す。

症例6 43歳、男 口底蜂窩織炎

昭和53年11月24日、71部分が疼痛を伴って腫脹し、腫脹は急速に口底および頸部に拡大し、開口障害も発現した。11月27日入院し、頸部腫脹は鎖骨上窩に達しており、皮膚の発赤は胸部骨に及んでいた。口底部は挙上されており、71部舌側歯肉からの排膿がみられた。最大開口度は20mmであった。第1病日はCefotaximeを1g筋注し、4gを点滴静注した。翌日からは朝夕1gずつの2回筋注と昼間の4g点滴静注とし、5日間投与した。3日後から症状は緩解に向かい、6日後には開口

障害もほぼ消失したので、臨床的には有効と判定された。しかし、排膿はなお数日間持続した。入院日のWBC数は13,200で、軽快した12月8日のそれは7,200であった。膿からはグラム陽性球菌が検出された。本剤投与前のGOTは41、GPTは67で若干高値であったが、6日間投与後はGOT54、GPT112とさらに上昇した本剤との関係は不明であった。

症例11 48歳、女 急性化膿性下顎周囲炎

昭和53年10月1日頃より右頰部が腫脹しはじめ、その後腫脹の範囲が急速に広がり、強い開口障害が出現した。10月6日に入院したが、体温は38.7°Cで、口腔内外の腫脹は著しく、ほぼ開口不能の状態であった。初日にCefotaxime 0.5gを点滴静注した。2日目に口腔内の膿瘍を切開し、膿からはレンサ球菌および *Candida albicans* が分離された。3日後から症状は緩解に向い、開口障害も徐々に解消した。入院日のWBC数は12,500、5日後のそれは6,300であった。副作用はみられず、臨床的に著効と判定された。

症例12 66歳、男 術後感染症

昭和36年3月に左側上顎癌の手術と術後照射が行なわれた。昭和53年7月25日に上顎部欠損に対してDelto-Pectoral Flapによる形成手術が行なわれたが、翌日より上顎の縫合部より排膿があり、*P. aeruginosa* が検出された。CETを1日4g、5日間投与後、SBPCに変更し、1日4gを3日間投与した。10日後からはCefotaxime 4gとSBPC 4gの点滴静注を併用した。

Table 2 Clinical result of cefotaxime (Infection cases)

| No. | Age | Sex | Diagnosis | Antibiotics before treatment | Administration | | | Clinical effect | Side effect | Isolated organism |
|-----|-----|-----|---|------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------------|--------------------|
| | | | | | Route | Daily dose (g) | Total dose (g) | | | |
| 1 | 32 | F | Phlegmona of the temple region | AMPC | D. I. | 4 | 18 | Poor | — | |
| 2 | 57 | F | Phlegmona of the temple region | CET AMK DKB CBPC | I. M. | 2 | 16 | Poor | — | <i>Pseudomonas</i> |
| 3 | 28 | F | Phlegmona of the mouth floor | CET | D. I. | 2 | 6 | Excellent | — | |
| 4 | 28 | M | Phlegmona of the mouth floor | Unknown | D. I. | 4 | 22 | Good | — | |
| 5 | 42 | M | Phlegmona of the mouth floor | CEX SBPC | I. M. | 2 | 18 | Excellent | — | |
| 6 | 43 | M | Phlegmona of the mouth floor | — | I. M. D. I. | 2 4 | 30 | Good | — | |
| 7 | 27 | M | Phlegmona of the mouth floor | — | I. M. D. I. | 2 4 | 35 | Excellent | — | |
| 8 | 14 | M | Acute periostitis of the mandibul | CEX | D. I. | 4 | 16 | Excellent | — | |
| 9 | 39 | M | Acute periostitis of the mandibul | AMPC | D. I. | 4 | 18 | Excellent | — | |
| 10 | 30 | F | Acute periostitis of the mandibul | Unknown | D. I. | 2 | 12 | Excellent | — | |
| 11 | 48 | F | Acute periostitis of the mandibul | — | D. I. | 1 | 5.5 | Excellent | — | |
| 12 | 66 | M | Post operative infection | CET SBPC | D. I. | 4 | 64 | Poor | — | <i>Pseudomonas</i> |
| 13 | 33 | F | Post operative infection | CEX | D. I. | 4 | 18 | Good | — | |
| 14 | 57 | M | Post operative infection | CEX | I. M. D. I. | 2 2 | 39 | Good | GOT ↑ GPT ↑ BUN ↑ | |
| 15 | 30 | M | Secondary infection of the maxillary cancer | ABPC | I. M. | 2 | 17 | Good | — | <i>Pseudomonas</i> |

Table 3 Tissue concentration of cefotaxime

| Tissues removed | Dose (mg) | Route | Time after injection (min) | Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) | Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$) |
|---------------------|-----------------|-------|----------------------------|--|--|
| Upper lip | 1,000 (21.7/kg) | I. M. | 30 | 19.8 | 4.65 |
| Upper lip | 500 (31.3/kg) | I. M. | 30 | 21.0 | 0.62 |
| Upper lip | 1,000 (18.2/kg) | I. M. | 90 | 23.1 | 0.99 |
| Palate | 1,000 (15.4/kg) | I. M. | 90 | 14.1 | 0.93 |
| Palate | 250 (27.8/kg) | I. M. | 120 | 23.0 | 14.49 |
| Gums (mandible) | 1,000 (16.1/kg) | I. M. | 150 | 18.0 | 7.01 |
| Maxillary cyst wall | 1,000 (15.4/kg) | I. M. | 150 | 9.8 | 1.5 |

Table 4 Criteria for evaluation of symptoms

| | |
|--|---|
| 1. Body temperature : | 2: Extensive swelling |
| 0: Below 37°C | 6. Induration : |
| 1: Over 37°C Below 37.5°C | 0: No |
| 2: Over 37.5°C Below 38°C | 1: Induration palpable from outside oral cavity |
| 3: Over 38°C | 2: Induration accompanying tense skin |
| 2. Systemic languor : | 7. Pain |
| 1: No | a. spontaneous : |
| 2: Yes | 0: No |
| 3. Anorexia : | 1: Spontaneous |
| 1: No | 2: Severe pain |
| 2: Yes | b. on swallowing |
| 4. Erythema (hot feeling) : | 0: No |
| a. inside oral cavity : | 1: Yes |
| 0: No | c. on pressure : |
| 2: Gingivitis of one or two teeth | 0: No |
| 4: Gingivitis of more than 3 teeth or inflammation extended to the surrounding tissues | 1: Yes |
| b. outside oral cavity : | 8. Trismus : |
| 0: No | 0: Opening of the mouth over 30 mm |
| 1: Erythema outside of oral cavity | 1: Opening of the mouth over 20 mm, below 30mm |
| 2: Erythema accompanying hot feeling | 2: Opening of the mouth over 10 mm, below 20 mm |
| 5. Swelling : | 3: Opening of the mouth below 10 mm |
| a. inside oral cavity : | 9. Lymphnodes findings : |
| 0: No | 0: No swelling or swelling without pain |
| 2: Swelling of one or two teeth | 1: Movable and pain on pressure |
| 4: Swelling of more than 3 teeth or inflammation extended to the surrounding tissues | 2: Non-movable and pain on pressure |
| b. outside oral cavity : | 10. Pus discharge |
| 0: No | 0: No |
| 1: Swelling outside of oral cavity | 1: Yes |

Table 5 Laboratory findings before and after administration of cefotaxime

| Case | RBC ($\times 10^4$) | | Hb (g/dl) | | Ht (%) | | Plate ($\times 10^4$) | | WBC | | GOT (IU) | | GPT (IU) | | Al-p (IU) | | BUN (mg/dl) | |
|------|-----------------------|-----|-----------|------|--------|----|-------------------------|------|--------|--------|----------|-------|----------|-------|-----------|-----|-------------|-------|
| | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | B | A | B | A | B | A | B |
| 2 | 319 | 320 | 9.9 | 9.1 | 32 | 29 | 55.7 | 40.4 | 11,200 | 9,300 | 24 | 24 | 23 | 12 | 81 | 84 | 14 | 16 |
| 6 | 541 | 476 | 16.1 | 13.9 | 50 | 43 | 29.8 | 39.5 | 13,200 | 7,200 | 41 | 54 | 67 | 65 | 83 | 62 | 15 | 16 |
| 7 | 465 | 554 | 13.4 | 16.8 | 43 | 47 | 29.3 | 53.2 | 16,000 | 7,900 | 15 | | 31 | 6 | 97 | 231 | | |
| 8 | 513 | 458 | 15.2 | 13.7 | 46 | 41 | 20.7 | 22.0 | | | | 25 | | 6 | | | | 16 |
| 12 | 481 | 434 | 15.0 | 13.9 | 46 | 41 | 31.9 | 19.6 | 9,100 | 6,300 | 71 | 38 | 98 | 28 | 104 | 68 | 25 | 14 |
| 14 | 520 | | 11.5 | | 35 | 34 | | | 7,100 | | 20 | (44)* | 12 | (41)* | 77 | 89 | 14 | (31)* |
| 15 | 277 | 289 | 8.6 | 8.3 | 28 | 29 | 46.2 | 38.4 | 17,500 | 14,300 | 15 | 10 | 32 | 5 | 184 | 123 | 10 | 9 |

B : before administration, A : after administration, () * : during administration

16日後の膿からは同菌と yeast が検出され、25日後でも排膿が止らないので無効と判定し、投与を中止した。投与中はグラム陽性菌が検出されなかったが、本剤単独の効果については判定できないが、*P. aeruginosa* については無効と判定された。

症例 2 57歳、女 側頭部蜂窩織炎

昭和52年2月から下顎歯内癌に対して放射線治療が行なわれた。5月に下顎切除が行なわれ、7月から術後照射が行なわれた。

11月に腫瘍の再発がみられたので入院し、化学療法が行なわれた。同53年7月下旬から右側頭部が腫脹し、2次感染による側頭部蜂窩織炎と診断され、CER, DKB, AMK および CBPC が投与されたが効果はなかった。8月3日から Cefotaxime 1日2回筋注したが、8月10日採取した膿からは *P. aeruginosa* とグラム陰性桿菌が検出され、その Cefotaxime の MIC は 200 $\mu\text{g/ml}$ であったので投与を中止した。

III. 副作用

上記の23例中、本剤によると思われる副作用はみられなかった。また臨床検査については Table 2 の感染症例7例について、本剤投与前後の血液像、肝機能、腎機能などの変動を検索し、次の1例(症例14)に一過性の GOT, GPT および BUN の軽度上昇をみている (Table 5)。

症例 14 42歳、男 骨移植後感染症

昭和53年5月、左下顎骨腫瘍の切除と欠損への骨移植が行なわれ、6月に退院した。その後も腫脹と疼痛が持続するため、7月下旬に転院して当科を受診した。

移植骨は腐骨となって一部が口内に露出しており、その周囲より排膿があった。膿からはレンサ球菌が検出された。11月11日に腐骨除去手術が行なわれ、Cefotaxime を朝夕1gずつ筋注と昼間2gを点滴静注した。術後経過は良好で、排膿も止まったので有効と判定された。投与前には異常値はなかったが、6日間投与後の検査で GOT 44, GPT 41, BUN 31 と軽度の異常値がみられた。しかし、投与終了1ヵ月後の検査ではいずれも正常値に戻っていた。

また、本剤の筋注時に注入痛を訴える患者があり、そのため他剤に変更せざるを得ない症例も経験した。従って何らかの疼痛対策が必要と思われた。

IV. 組織内濃度

組織内濃度は7例が測定可能であった。上口唇3例は口唇裂の2次の修正手術で切除された瘢痕を含む組織、口蓋粘膜の2例は口蓋裂形成手術で採取された組織、下顎歯肉の1例は切除された歯肉増殖症の一部であり、また1例は術後性上顎嚢胞の摘出物である。筋注後30~

150分の血清中濃度は10~23 µg/ml で従来の報告¹⁾とほぼ一致していたが、上記組織中の濃度は0.62~14.5 µg/g で、かなりばらつきが大きかった。

顎下腺について2例が検索され、1g 筋注60分後の組織内濃度は0.8 µg/g と0.2 µg/g であった。また顎下リンパ節については1例検索され、1g 筋注60分後の濃度は0.7 µg/g であった。その他、上顎骨2例と下顎骨3例についても検索したが、いずれも測定限界以下であった。

V. 考 察

1. 術後感染予防群の8例には全例が有効であった。
2. 感染症群15例では著効7例、有効5例、無効3例で有効率は80%であった。
3. *P. aeruginosa* が検出された4例に、1日2~4

gを投与したが、3例には細菌学的効果が認められなかった。*P. aeruginosa* に対して本剤を投与する場合には、用量および患者の全身状態を慎重に考慮する必要があると思われた。

4. 副作用としては一過性のGOT, GPT およびBUNの軽度上昇が1例にみられた。

5. 口腔腔組織内濃度の測定結果では、最高値が口蓋粘膜の14.49 µg/g (27.8 mg/kg を筋注後120分) であったが、その他の組織ではばらつきが大きく傾向を云々することは困難であった。

文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウムⅢ Cefotaxime (HR 756)。1979
- 2) 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

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFOTAXIME IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

KOICHI YAMAMOTO, MASATOSHI OHNISHI and SHIGETOSHI SHIODA

The First Department of Oral Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical
and Dental University, School of Dentistry

YOUZO TAGAMI, HIDEAKI NAGURA and HIDEO ITOH

The Second Department of Oral Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical
and Dental University, School of Dentistry

1. Cefotaxime (HR 756, CTX) was effective in all 8 cases given the drug prophylactically to prevent postoperative infections after oral surgery.
2. In 15 cases of infection, cefotaxime was assessed to be excellent in 7 cases, good in 5 cases, and poor in 3 cases for a rate of effectiveness of 80%.
3. Among 4 patients in which *P. aeruginosa* was detected, given a daily dose of 2~4 g, cefotaxime was bacteriologically ineffective in 3, indicating that it is necessary to carefully consider the dosage and overall condition of the patient when using cefotaxime against *P. aeruginosa*.
4. As a side effect, a transient elevation of GOT, and GPT and a mild elevation of BUN were seen in 1 patient.
5. Cefotaxime levels were determined for various tissues of the oral cavity. The highest level (14.49 µg/g) was obtained in the palatal mucosa (120 min after intramuscular injection of 27.8 mg/kg). In other tissues there was a wide degree of individual variation. No clearcut tendencies were therefore observable.