

Cefadroxil の口腔外科領域における基礎的、臨床的研究

佐々木次郎・後藤 潤・椎木一雄・宮地 繁

井本 隆・高崎謙治

東海大学医学部口腔外科教室

武安一嘉・橋本哲朗

足利赤十字病院歯科口腔外科

1. ラットを用いて、Cefadroxil の組織内濃度を測定したところ、次のような結果を得た。
 - 1) 血清および口腔組織内移行濃度の時間的推移をみると、0.5 時間から1 時間で peak に達し、以後4 時間まで測定可能であった。
 - 2) 組織内移行濃度をみると、腎への移行が非常に高く、口腔組織内濃度は、いずれも血清中濃度より低かった。この傾向は、同時に比較した CEX の組織内濃度と類似していた。
2. Cefadroxil の臨床使用成績：1 日量 750 mg 投与群は、21 例中18 例有効、無効 3 例で有効率 85.7% であった。1 日量 1,500 mg 投与群は、33 例中28 例有効、5 例無効で、有効率 84.8% であった。全体では、54 例中、有効 46 例、無効 8 例、有効率 85.2% であった。有効率において、750 mg 投与群と 1,500 mg 投与群の間に、有意差は認められなかった。
3. 副作用は 2 例に認められ、1 例は軽度の胃部不快感で、継続投与中に自然消失した。他の 1 例は下痢のため投与を中止した。

BL-S578 (Cefadroxil) は、米国の BRISTOL 社で合成開発された、経口用の Cephalosporin 系抗生物質である。本剤は、広範囲な抗菌スペクトラムを有しており、殺菌的に作用するとともに、経口投与により、速やかに吸収され、高い血中濃度に達し、各主要臓器への移行も良好である¹⁾。投与量の約 80% が腎を介して排泄され、作用機序、排泄様式など Cephalexin (CEX) と類似した抗生物質である。

今回、私たちは、BRISTOL 社より本剤の提供を受け、口腔外科領域における急性化膿性炎症に使用した。また、本剤の主要臓器および口腔領域の組織内移行濃度を、動物を用いて測定したので、臨床使用成績と併せて報告する。

I. 基礎実験

1) 実験方法

実験に使用した動物は、体重約 100 g の Wistar 系ラットで、24 時間前から水のみを飲水させた。ラットは、1 回 3 匹、1 群 15 匹を用い、Cefadroxil 投与後の血清をはじめ、舌、顎下腺、頸部リンパ節、顎骨、腎、脾、肝および筋肉への移行濃度を測定し、同時に測定した CEX の組織内移行濃度と比較検討した²⁾。薬剤の投与方法は、Cefadroxil、CEX とともに 50 mg/kg を、胃カテーテルを用いて投与した。投与後 0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間および 4 時間に股動脈を切断、瀉血死させ、組織

を抽出した。測定は bioassay により、検定菌として、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を用いた cylinder method にて行なった。培地は、Difco の heart infusion agar を使用した。各組織は、抽出秤量後、0.1 M phosphate buffer (pH 6.0) にて希釈、エマルジョンとし、3,000 r.p.m. にて 15 分間遠心分離後、上清を Cup に注入、4°C に 2 時間予備拡散を行ない、37°C、20 時間培養した。

2) 実験成績

Cefadroxil および CEX の血清ならびに組織内移行濃度の結果は、Table 1 および Table 2 に示したとおりである。

Table 1 は、Cefadroxil の血清中濃度および組織内移行濃度である。peak に達する時間は、血清、舌、顎下腺、頸部リンパ節、腎、肝および筋肉では 1 時間、顎骨および脾では 0.5 時間であった。各組織内移行濃度を比較すると、腎、肝および血清への移行は良好で、特に腎への移行が非常に高く、1 時間で 141.5 $\mu\text{g/g}$ に達した。口腔領域の組織、すなわち、舌、顎下腺、頸部リンパ節および顎骨の peak 時の濃度は、13.6 $\mu\text{g/g}$ 、6.2 $\mu\text{g/g}$ 、10.2 $\mu\text{g/g}$ および 7.2 $\mu\text{g/g}$ であり、腎の peak 時濃度の 1/10~1/20、血清中濃度の約 1/3~1/7 であった。

Table 2 は、CEX の血清中濃度および組織内移行濃度である。peak に達する時間は、血清、顎下腺、頸部リンパ節、顎骨、腎、脾、肝および筋肉では 1 時間、舌

Table 1 Mean organ and tissue concentrations (in $\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/ml}$) of cefadroxil (BL-S578) in rats. The antibiotics administrated 50 mg/kg p.o. with stomach catheter

Organ	hrs.				
	0.5	1	1.5	2	4
Serum	18.9 (4.10)	45.2 (12.87)	39.1 (30.33)	15.2 (3.06)	6.1 (1.97)
Tongue	12.9 (3.14)	13.6 (5.52)	4.07 (0.17)	2.90 (0.15)	1.92 (0.24)
Submaxillary gland	5.3 (2.30)	6.2 (1.11)	4.24 (1.87)	2.52 (0.19)	2.08 (0.67)
Cervical Lymphonode	6.0 (0.34)	10.2 (4.66)	7.2 (2.92)	5.0 (1.55)	2.78 (0.38)
Jaw	7.2 (1.04)	6.5 (1.89)	4.30 (0.69)	4.21 (0.54)	2.30 (0.47)
Kidney	136.8 (39.30)	141.5 (14.39)	88.8 (33.64)	46.1 (23.82)	24.8 (13.23)
Spleen	15.7 (6.50)	8.3 (0.82)	7.0 (2.23)	6.5 (0.27)	2.76 (0.46)
Liver	17.5 (6.00)	50.5 (38.91)	13.6 (5.15)	7.5 (1.01)	4.16 (1.42)
Muscle	3.62 (2.08)	4.97 (2.11)	4.71 (3.44)	2.38 (0.32)	1.31 (0.19)

Table 2 Mean organ and tissue concentrations (in $\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/ml}$) of cephalixin in rats. The antibiotics administrated 50 mg/kg p.o. with stomach catheter

Organ	hrs.				
	0.5	1	1.5	2	4
Serum	16.6 (3.46)	30.5 (2.14)	21.0 (1.17)	16.3 (3.11)	1.19 (0.22)
Tongue	13.8 (0.31)	10.4 (2.70)	5.9 (1.26)	3.28 (0.57)	0.96 (0.06)
Submaxillary gland	2.76 (0.61)	7.4 (2.94)	3.36 (0.59)	2.91 (0.16)	0.45 (0.07)
Cervical Lymphonode	2.99 (0.44)	9.8 (5.11)	5.0 (0.60)	3.75 (0.82)	0.73 (0.07)
Jaw	3.30 (0.46)	10.7 (2.74)	4.51 (3.70)	2.51 (0.93)	1.21 (0.59)
Kidney	103.6 (10.86)	204.3 (54.05)	76.1 (21.80)	79.6 (11.14)	14.9 (1.47)
Spleen	4.60 (0.35)	9.5 (4.69)	6.4 (1.47)	4.21 (0.79)	0.55 (0.10)
Liver	69.5 (18.79)	79.1 (10.19)	73.6 (20.27)	36.8 (3.64)	4.91 (0.87)
Muscle	2.10 (0.42)	5.3 (2.30)	2.66 (0.36)	2.23 (0.89)	0.36 (0.14)

は0.5時間であった。各組織内移行濃度を比較すると、腎、肝および血清への移行は良好で、特に腎への移行は非常に高く、1時間で204.3 $\mu\text{g/g}$ に達した。口腔領域の組織、すなわち、舌、顎下腺、頸部リンパ節および顎骨の peak 時の濃度は、それぞれ 13.8 $\mu\text{g/g}$ 、7.4 $\mu\text{g/g}$ 、9.8 $\mu\text{g/g}$ および10.7 $\mu\text{g/g}$ であり、血清中濃度の約1/2~1/4 であった。両剤の peak 時の血清中濃度を比較すると、Cefadroxil は45.2 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX は 30.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、Cefadroxil の方が 1.5 倍の高値を示した。口腔領域の組織内移行濃度を比較すると、舌、顎下腺、頸部リンパ節および顎骨とも、ほぼ同程度の移行濃度であった。

II. 臨床使用成績

1) 使用対象

昭和53年6月から昭和54年1月までの8ヵ月間に、東海大学病院口腔外科および足利赤十字病院歯科口腔外科を訪れた急性化膿性疾患の54名に使用した。年齢は9

才から83才にわたり、性別では男32名、女22名であった。疾患別内訳は、顎骨々炎20例、顎骨々膜炎15例、智歯周囲炎9例、口腔底および頬部蜂窩織炎4例、歯周症2例、頸部および顎下リンパ節炎2例、扁桃周囲炎1例、術後感染1例であった。投与方法は、Cefadroxil 1日量750 mg または 1,500 mg を3回に分服投与した。

2) 効果判定基準

効果の判定は、日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準に従ったが、その概要は、Table 3, 4 に示すとおりである。すなわち、投与開始日の評点を分母に、投与3日後の評点を分子にして、評点比が0.7未満のものを有効と判定した²⁾。

3) 使用成績

結果は、Table 5 に示すとおりである。すなわち、54例中、有効46例、無効8例となり、有効率85.2%であった。

Cefadroxil 1日量750 mg 投与の症例は、顎骨々炎8

Table 3 Evaluation of effect

Calendar date						
Treatment date		Start	1 st day	2 nd day	3 rd day	
Dose of cefadroxie						
Other drugs used in combination						
General condition	Body temperature	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	
	Fatigue	1 2	1 2	1 2	1 2	
	Anorexia	1 2	1 2	1 2	1 2	
Local findings	Redness (heat feeling)	intraoral	0 2 4	0 2 4	0 2 4	0 2 4
		extraoral	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
	Swelling	intraoral	0 2 4	0 2 4	0 2 4	0 2 4
		extraoral	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
	Induration		0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
	Pain	spontaneous pain	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
		swallowing pain	0 1	0 1	0 1	0 1
		oppressive pain	0 1	0 1	0 1	0 1
	Trismus		0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	Findings of lymph nodes		0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
Local treatment						
Date of sensitivity test						
Side effect						
Total point						

例, 顎骨々膜炎 5 例, 智歯周囲炎 3 例, 口腔底および頬部蜂窩織炎 3 例, 頸部リンパ節炎, 歯周症各 1 例の計 21 例である。750 mg 投与群の成績は, 21 例中有効 18 例, 無効 3 例で, 有効率 85.7% であった。

Cefadroxil 1 日量 1,500 mg 投与の症例は, 顎骨々炎 12 例, 顎骨々膜炎 10 例, 智歯周囲炎 6 例, 頬部蜂窩織炎, 顎下リンパ節炎, 歯周症, 扁桃周囲炎および術後感染各 1 例の計 33 例である。1,500 mg 投与群の成績は, 33 例中有効 28 例, 無効 5 例で, 有効率 84.8% であった。

4) 副作用

本剤投与中の副作用の発現は 2 例に認められた。第 1 例は, 投与 2 日目に胃重感および食欲不振が起こり, 継続投与 5 日目に自然消失した。原因については, Cefadroxil によるものと断定できない。第 2 例は, 鎮痛剤 Kyorin AP₂ 1g/回を併用した症例で, テール状の

Table 4 Criteria of evaluation

- Body temperature: 0 under 37°C
1 from 37°C to 37.5°C
2 from 37.5°C to 38°C
3 over 38°C
- Fatigue : 1 (-)
2 (+)
- Anorexia : 1 (-)
2 (+)
- Redness (heat feeling) :
a. intraoral : 0 (-)
2 Gingival redness in one or two teeth area
4 Gingival redness in more than three teeth area or redness in the neighboring tissues (buccal mucosa, floor of the mouth, etc.)
b. extraoral : 0 (-)
2 Redness or heat feeling of the extraoral area
2 Redness and heat feeling of the extraoral area
- Swelling :
a. intraoral : 0 (-)
2 Gingival swelling of one or two teeth area
4 Gingival swelling of more than three teeth area or swelling of the neighboring tissues (buccal mucosa, floor of the mouth, etc.)
b. extraoral : 0 (-)
1 Swelling of the extraoral area
2 Much swelling of the face
- Induration : 0 (-)
1 Induration palpable from the extraoral
2 Induration accompanied with the strained skin
- Pain :
a. spontaneous pain : 0 (-)
1 Spontaneous pain
2 Severe pain
b. swallowing pain : 0 (-)
1 (+)
c. oppressive pain : 0 (-)
1 (+)
- Trismus : 0 Limitation of movement, more than 30 mm
1 Limitation, from 20 to 30 mm
2 Limitation, from 10 to 20 mm
3 Limitation, less than 10 mm
- Findings of lymph nodes : 0 No swelling or swelling without pain
1 Swelling with mobility and oppressive pain
2 Fixed swelling with oppressive pain

下痢が続くため, 投与 2 日目, 総量 2,000 mg で投与を中止した。なお, 下痢は, 整腸剤の投与により, 緩やかに消失した。

Table 5 Clinical results of cefadroxil administration

No.	Name	Sex	Age	Weight (kg)	Diagnosis	Daily dose × Duration	Beginning	Third day	Third day/beginning ratio*	Effect	Side effect
1	R.N.	M	17	74	Pericoronitis	1500x8	10	6	0.6	Effective	
2	M.S.	M	30	65	Ostitis	1500x8	10	5	0.5	"	
3	Y.M.	F	27	41	"	1500x6	15	4	0.27	"	anorexia
4	H.E.	M	37	52	"	1500x1 500x1	20			Ineffective	diarrhea
5	K.K.	M	46	64	Phlegmon of the cheek	1500x10	24	14	0.58	Effective	
6	S.K.	F	24	42	Ostitis	750x3	16	20	1.25	Ineffective	
7	M.N.	M	27	55	"	1500x5	14	2	0.14	Effective	
8	M.O.	F	28	46	Pericoronitis	1500x7	13	5	0.38	"	
9	A.M.	F	24	47	Secondly infection	1500x8	21	9	0.43	"	
10	T.K.	F	25	55	Cervical lymphadenitis	750x7	7	3	0.43	"	
11	T.K.	F	70	51	Ostitis	1500x5	15	7	0.47	"	
12	K.E.	F	20	44	"	750x7	17	8	0.47	"	
13	H.M.	M	37	44	"	1500x7	14	7	0.5	"	
14	K.I.	M	26	63	Pericoronitis	1500x3	16	17	1.1	Ineffective	
15	I.W.	M	72	46	Periostitis	750x7	18	12	0.67	Effective	
16	G.T.	M	35	60	"	750x3	19	5	0.26	"	
17	N.S.	F	37	57	"	750x9	24	7	0.29	"	
18	K.I.	F	19	45	"	750x5	16	5	0.31	"	
19	A.M.	F	28	47	Pericoronitis	750x7	13	6	0.46	"	
20	Y.I.	M	18	63	"	750x6	13	4	0.31	"	
21	Y.M.	M	44		"	750x6	22	7	0.32	"	
22	K.M.	M	74	69	Phlegmon of the cheek	750x3	20	3	0.15	"	
23	S.B.	F	83	79	Phlegmon of the mouth floor	750x10	23	15	0.65	Effective	
24	K.M.	F	23	40	Ostitis	750x10	27	12	0.44	Effective	
25	H.M.	M	56	50	"	750x3	25	7	0.28	"	
26	Y.Y.	F	50	58	Periodontitis	750x3	9	8	0.89	Ineffective	
27	A.Y.	M	27	68	Periostitis	1500x5	14	7	0.5	Effective	
28	M.W.	M	43	55	"	1500x12	16	11	0.69	"	
29	H.M.	M	50	63	"	1500x13	14	9	0.64	"	
30	N.T.	M	19	63	"	1500x5	16	5	0.31	"	
31	A.R.	F	45	44	"	1500x8	17	7	0.41	"	
32	H.S.	M	22	70	"	1500x3	25	11	0.44	"	
33	M.M.	M	28	55	Pericoronitis	1500x5	14	2	0.14	"	
34	M.O.	F	24	47	"	1500x7	10	5	0.5	"	
35	K.S.	M	43	63	Periodontitis	1500x5	13	5	0.38	"	
36	N.H.	F	17	50	Ostitis	750x7	13	2	0.15	"	
37	K.I.	F	25	53	"	750x5	12	9	0.75	Ineffective	

(continued)

No.	Name	Sex	Age	Weight (kg)	Diagnosis	Daily dose	Duration	Beginning	Third day	Third day/beginning ratio*	Effect	Side effect
38	S.H.	M	53	60	Periostitis	750x7	15	5	0.33	Effective		
39	A.O.	M	18	69	"	1500x5	19	10	0.53	"		
40	T.F.	M	18	69	"	1500x7	11	4	0.36	"		
41	Y.H.	F	40	52	Ostitis	1500x7	10	2	0.2	"		
42	S.Y.	M	56	51	Submandibular lymphadenitis	1500x15	13	10	0.77	Ineffective		
43	S.I.	M	33	67	Ostitis	1500x7	9	6	0.67	Effective		
44	M.M.	M	18	69	"	1500x5	15	10	0.67	"		
45	Y.U.	F	24	42	Periostitis	1500x7	16	9	0.56	"		
46	T.S.	M	40	55	"	1500x7	13	6	0.46	"		
47	Y.I.	M	35	58	Peritonsillitis	1500x32	22	16	0.73	Ineffective		
48	T.U.	M	26	70	Periostitis	1500x12	19	10	0.53	Effective		
49	Y.K.	M	20	69	Ostitis	1500x7	16	11	0.69	"		
50	K.K.	F	27	50	"	1500x9	21	16	0.76	Ineffective		
51	K.I.	F	27	48	"	1500x8	22	9	0.41	Effective		
52	Y.O.	F	10	35	"	750x5	15	6	0.4	"		
53	H.M.	M	9	38	Phlegmon of the cheek	750x6	27	4	0.15	"		
54	M.T.	M	13	47	Ostitis	750x6	22	4	0.18	"		

*Ratio of total marks of clinical findings on the beginning day to those on 3rd day

Table 6 Laboratory findings

No.	BUN(mg/dl)		S-Cr(mg/dl)		S-GOT(U/l)		S-GPT(U/l)	
	pre.	post	pre.	post	pre.	post	pre.	post
1	13	9	1.1	1.2	15	15	19	9
2	13	6	1.2	1.1	13	18	13	18
3	11	9	0.9	0.7	9	11	11	10
4	13	10	1.0	1.0	21	25	25	33
5	12	18	0.9	1.1	36	37	20	36
6	7	11	1.1	1.1	16	18	9	9
8	11	9	0.9	0.7	17	16	18	11
9	11	11	1.0	0.7	17	17	18	11
10	8	7	0.9	0.7	11	13	12	8
11	11	12	0.9	1.0	13	10	8	7
12	14	6	1.0	0.8	15	16	7	7
13	7	10	0.9	1.0	10	12	11	10
14	11	10	1.1	1.0	38	21	50	31
16	15	12	1.1	0.9	41	43	37	35
17	5	9	1.0	0.7	31	27	23	20
19	14	10	0.7	0.7	13	13	11	10
20	20	11	1.3	0.9	34	31	18	19
28	15	13	1.2	0.9	51	60	88	88
29	12	13	0.9	0.8	9	18	6	16
30	10	15	0.9	1.0	16	20	7	14
31	5	6	0.9	0.8	14	11	14	8
35	15	15	1.1	1.0	16	14	24	16
36	9	15	0.9	0.9	11	8	8	7
38	11	12	1.0	1.3	15	13	23	13
39	10	6	0.8	0.9	33	26	44	33
40	11	11	1.0	1.0	11	15	7	8
42	7	8	0.9	0.9	28	12	25	13
43	12	13	0.9	0.9	18	18	26	21
45	11	18	1.0	0.9	21	11	18	3
46	18	22	1.1	1.1	19	21	39	28
47	15	16	1.1	0.9	20	24	12	19
48	8	7	1.1	1.0	17	12	16	12
49	7	8	1.0	1.0	10	12	11	14
50	8	9	0.7	0.8	13	16	7	13
51	10	10	0.8	0.6	10	10	6	7
54	10	8	0.8	1.0	12	12	6	6

5) 血液生化学検査

本剤投与前後に血液生化学検査を行ない得た35例について Table 6に示した。検査項目は、腎機能検査として BUN, S-Creatinine, 肝機能検査として S-GOT, S-GPT を測定した。結果は、1例に投与開始5日目より S-GOT の軽度上昇を認めた。この例は、慢性肝炎および糖尿病の基礎疾患があり、明らかに本剤による影響とは断定できなかった。

考 察

現在、セファロsporin系抗生物質は、口腔外科領域の感染症に対し、第1選択剤として使用されることが多い^{4,5)}。そこで、今回 Cefadroxil の血清中濃度および口腔組織内濃度の測定を行なったところ、Cefadroxil の

Table 7 Clinical effectiveness

	750 mg group	1500 mg group	Total
Good	18	28	46
Poor	3	5	8
Total	21	33	54

$\chi^2 = 0.0933$ (Correction of Yate) N.S.

血清中濃度は、CEX の約1.5倍の高値を示した。また、Cefadroxil の臨床使用に際して、投与量が1日750 mg 群と1,500 mg 群に分けて臨床効果を比較したところ、 χ^2 検定で、群間差を認めなかった (Table 7)。

文 献

- 1) BUCK R. E. & K. E. PRICE : Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11 (2): 324~330, 1977
- 2) 椎木一雄, 近内寿勝, 武安一嘉: 抗生物質の口腔組織内移行に関する研究 (測定方法と条件について)。日本口腔外科学会雑誌 18: 321~325, 1972
- 3) 佐々木次郎, 後藤潤, 椎木一雄, 武安一嘉, 宮地繁, 小船秀文, 近内寿勝: 口腔外科領域における Talampicillin の基礎的・臨床的研究。感染症学雑誌 49: 656~663, 1975
- 4) 椎木一雄: Cephalosporin 系抗生物質の口腔組織内移行に関する研究。日本口腔外科学会雑誌 21: 259~273, 1975
- 5) 佐々木次郎, 椎木一雄, 武安一嘉, 宮地繁, 山田善雄, 近内寿勝: Ceftezole の口腔外科領域における基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 24: 1239~1244, 1976

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFADROXIL IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

JIRO SASAKI, JUN GOTOH, KAZUO SHIIKI, SHIGERU MIYACHI,
TAKASHI IMOTO and KENJI TAKASAKI

Department of Oral Surgery, Tokai University, School of Medicine

KAZUYOSHI TAKEYASU and TETSURO HASHIMOTO

Department of Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

Laboratory and clinical studies on cefadroxil have been performed, and the following results were obtained.

1) Cefadroxil was administered per os at a dose of 50 mg/kg in a group of 3 Wistar Imamichi strain rats, and the level was highest in kidney followed by liver, serum, spleen, tongue, cervical lymphnode, mandibular jaw, submaxillar gland, and muscle in order

The pattern of distribution of cefadroxil was similar to that of cephalixin.

2) Fifty-four patients of acute oral infections were administered cefadroxil per os at a daily dose of 750 mg or 1,500mg, and good result was obtained in 46 cases.

Side effects were observed in 2 cases.