

口腔外科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的臨床的研究

中尾 薫・村岡真理子・植田和雅・津島哲也

児玉陸雄・森鼻健史・永田研一・島田桂吉

神戸大学医学部口腔外科学教室

(主任：島田桂吉教授)

新しいセファロスポリン系抗生物質である cefoperazone (CPZ, T-1551) の口腔外科領域における有用性を検討する目的で、抗菌力、血中濃度、口腔組織移行性および臨床治験を行ない次の結果を得た。

口腔部感染患者より分離された20株のグラム陽性菌に対する CPZ の MIC は、セファゾリンと同様の傾向を示した。一方、54株のグラム陰性桿菌に対する CPZ の MIC は $25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、セファゾリンがそれらの菌に対しほとんど耐性を示したのと対照的であった。

家兎および口腔外科手術症例を用いての CPZ の口腔組織への移行性は、その高い血中濃度を反映して良好な結果を得た。

臨床での有用性の検討には顎骨骨髓炎 6 例、同骨炎 3 例、歯根のう胞感染 1 例、蜂窩織炎 8 例、膿瘍 2 例、唾液腺炎 2 例、肺炎 1 例の計 23 例に CPZ を使用し、その結果有効率 73.9% の優れた結果を得た。

副作用は 1 例に一過性の下痢がみられたが、本剤の中止により、すみやかに消退したほかは、本剤の影響と考えられる副作用、および臨床検査値異常はみとめられなかった。

以上の結果より CPZ は、口腔感染症治療薬として安全性の高い優れた抗生剤であると思われる。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は新しい半合成セファロスポリン剤であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に *Pseudomonas*, *Enterobacter* などに強い抗菌性を示すとともに筋注、静注により高い血中濃度が得られる優れた抗生物質として注目されている¹⁾。

われわれは口腔外科領域における本剤の有用性を検討する目的で以下の基礎的ならびに臨床的検討を行なったので報告する。

I. 基礎的検討

抗菌力、血中濃度、口腔組織移行性について以下の検討を行なった。

1. 抗菌力

当科臨床分離菌 74 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を、日本化学療法学会標準法²⁾により測定した。その結果は Table 1 に示す通りである。CEZ に比し CPZ は *Streptococcus viridans*, *S. faecalis*, *Staphylococcus aureus* などグラム陽性菌では同程度の抗菌性を示し、グラム陰性菌のうちでは、*Klebsiella pneumoniae* が 2 段階程度 CEZ より優れた成績が得られた。また、その他のグラム陰性菌 *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter anitratus*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marce-*

scens などでは CPZ の MIC は $0.2 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の範囲が多く、大多数は $25 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。これに比し CEZ ではほとんどが MIC $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。

2. 血中濃度および口腔組織内移行

1) 白色成熟家兎(体重 $2.5 \sim 3.05 \text{ kg}$) 10 羽を用い、CPZ 40 mg/kg one shot iv を行ない経時的に採血、60分と120分後に各 5 羽を脱血死、口腔諸組織を採取した。測定方法は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする paper disc method で行ない、標準曲線は $1/15 \text{ M P.B.S. (pH } 7.0)$ と家兎血清 (pH 7.2) を用いて作製した。

結果は Table 2, 3, Fig 1, 2 に示す通りであった。

2) 口腔外科手術症例 26 例 (Table 4) に CPZ 20 mg/kg 1 hr. di し、摘出組織への本剤の移行性を検討した。測定方法は、標準曲線の作製でヒト血清 (pH 7.4) を用いた以外は前述と同方法で行なった。

結果は Table 5, 6, Fig. 3, 4 に示す通りであった。これらの内で上顎骨と下顎骨への本剤の移行性をまとめたものが Table 7, 8 である。

II. 臨床的検討

1. 投与対象

顎骨骨髓炎 6 例、顎骨骨炎 3 例、歯根のう胞感染 1

Table 1 MIC of CPZ and CEZ against clinical isolates

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Streptococcus viridans</i> 10 strains	CPZ					1	4	3				1	1			
	CEZ			1	1	3	2		1	1			1			
<i>Streptococcus faecalis</i> 3 strains	CPZ												3			
	CEZ												2			1
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1 strain	CPZ						1									
	CEZ				1											
<i>Staphylococcus aureus</i> 4 strains	CPZ						1				1	2				
	CEZ					1		3								
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 2 strains	CPZ					1			1							
	CEZ						1							1		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 13 strains	CPZ				1	1	3		1	2	1	2	1			1
	CEZ								3	1	2	2	1			4
<i>Klebsiella oxytoca</i> 2 strains	CPZ										2					
	CEZ												1	1		
<i>Escherichia coli</i> 4 strains	CPZ					1	1	1								1
	CEZ								1		1				1	1
<i>Enterobacter cloacae</i> 4 strains	CPZ					2		1					1			
	CEZ										1					3
<i>Salmonella typhimurium</i> 1 strain	CPZ							1								
	CEZ								1							
<i>Citrobacter freundii</i> 5 strains	CPZ						1		2	1			1			
	CEZ															5
<i>Proteus rettgeri</i> 1 strain	CPZ									1						
	CEZ															1
<i>Serratia marcescens</i> 10 strains	CPZ									1	2	1		3	2	1
	CEZ															10
<i>Flavobacterium</i> 3 strains	CPZ					2									1	
	CEZ													2		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 8 strains	CPZ									1	1	2	3	1		
	CEZ															8
<i>Acinetobacter anitratus</i> 3 strains	CPZ													1	2	
	CEZ															3

例, 蜂窩織炎 8 例, 膿瘍 2 例, 唾液腺炎 2 例, 肺炎 1 例の計 23 例に本剤を投与した (Table 9)。

2. 投与方法

1 回 1 ~ 2 g 1 hr. di を 1 日 1 回もしくは朝・夕 2 回

施行し, 小児の場合は 20 mg/kg を同様に di した。

3. 効果判定基準

口腔領域における抗生物質判定基準法³⁾と菌の消長によりその効果判定を行なった。すなわち, 投与開始時の

Table 2 Serum concentration of CPZ for rabbits

(40 mg/kg one shot iv)

Time (min.)	15	30	45	60	75	90	105	120
$\mu\text{g/ml}$	201.2 \pm 26.8 (n : 10)	144.3 \pm 52.9 (n : 10)	140.3 \pm 39.6 (n : 10)	107.7 \pm 38.8 (n : 10)	113.0 \pm 38.0 (n : 5)	69.0 \pm 20.9 (n : 5)	50.1 \pm 16.2 (n : 5)	27.5 \pm 7.7 (n : 5)

Mean \pm S. D.Table 3 Oral tissue concentration of CPZ for rabbit
(CPZ 40 mg/kg one shot iv)

Tissue	Time (min.)	60	120
Gingiva		11.8 \pm 4.3	12.1 \pm 6.2
Buccal mucosa		8.9 \pm 2.6	6.0 \pm 2.4
Tongue		8.6 \pm 4.9	3.3 \pm 2.2
Mandibular bone marrow		10.6 \pm 5.7	6.3 \pm 2.5
Dental pulp		19.5 \pm 8.1	11.8 \pm 8.6
Palate mucosa		18.1 \pm 10.0	8.7 \pm 4.4
Parotid gland		22.5 \pm 14.2	6.0 \pm 3.0
Submandibular gland		8.8 \pm 4.6	5.8 \pm 3.0
Sublingual gland		15.9 \pm 7.1	5.8 \pm 3.4
Submandibular lymphnodes		13.5 \pm 7.7	4.5 \pm 3.8
Lung		11.2 \pm 7.6	4.1 \pm 1.5
Liver		21.0 \pm 5.8	8.8 \pm 6.2
Spleen		5.4 \pm 2.0	2.9 \pm 1.1
Kidney		136.8 \pm 116.3	46.4 \pm 37.1

Unit: $\mu\text{g/g}$

n : 5

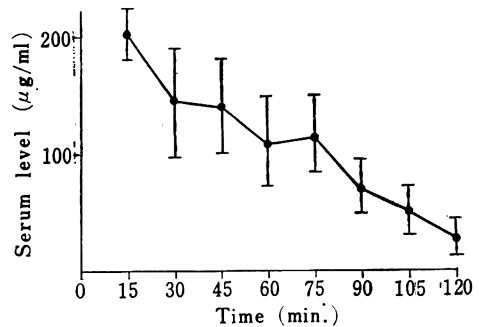
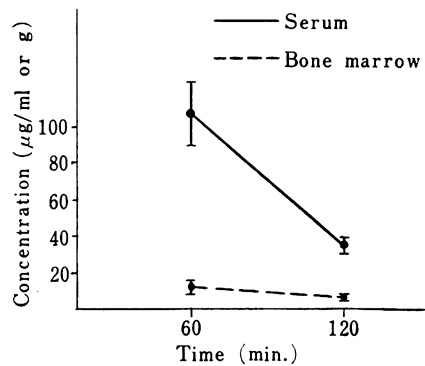
合計点数を分母に、投与5日後の合計点数を分子にした点数法により、評点比が0.7以上を無効、0.3以下を著効とし、その間のを有効とした。さらに細菌判定で消失、減少、不変、菌交代、不明の各項目を設け、評価点数に菌の消長を加味し総合判定を下した。

4. 成績

Table 10のごとく、有効17例で有効率73.9%であった。また顎骨に関する化膿性炎10例中有効症例は5例で有効率50%、軟部感染例13例では有効症例12例で有効率92.3%であった(Table 10)。

5. 症例20

本剤使用により著効を示した症例20を略述する。患者は70才男性で右下顎腫脹と排膿を主訴として来院した。レントゲン診査などで右下顎骨に母指頭大の腐骨が認められ、慢性下顎骨骨髓炎と診断された。初診時、瘻孔より採取した膿汁より *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. cloacae* が認められ、 10^8 cells/ml 接種で

Fig. 1 Serum concentration of CPZ for rabbits
(40 mg/kg one shot iv)Fig. 2 Concentration in serum and mandibular bone marrow for rabbits
(CPZ 40 mg/kg one shot iv)

の MIC は Table 11のごとくで、本剤は高感受性を示した。また腐骨除去術にあたり、本剤 20 mg/kg を 1 hr. di し経時的に採血、di 開始後 30 分で腐骨および周囲肉芽を採取、bioassay に供した。その結果腐骨で 2.6 $\mu\text{g/g}$ 、腐骨周囲肉芽は 18 $\mu\text{g/g}$ であった (Table 6, No. 25)。すなわち、30 分時の病巣周囲濃度は 22 MIC 濃度であった。本剤 1 g 朝・夕 di 総量 11 g で治療と判断され、副作用

Table 4 Clinical cases for oral tissue concentration of CPZ

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis	Operative method
1	H. T.	70	♂	44.5	Cancer of the mandible	Hemimandibulectomy
2	K. M.	46	♂	63.5	Ameloblastoma	Partial resection
3	M. T.	44	♀	60.0	Postoperative buccal cyst	Extirpation
4	K. K.	35	♂	50.5	Cancer of the tongue	Probe-operation
5	I. A.	27	♂	58.0	Fracture of the mandible	Reduction and fixation
6	M. T.	44	♂	53.0	Radicular cyst	Extirpation
7	R. F.	18	♀	58.5	Follicular cyst	Extirpation
8	H. Y.	42	♀	46.0	Cementoma	Resection
9	K. Z.	44	♀	61.0	Periostitis	Teeth extraction and curettage
10	H. H.	49	♂	69.0	Radicular cyst	Extirpation
11	Y. T.	37	♀	55.0	Chronic ostitis	Curettage
12	M. N.	25	♀	43.5	Mandibular cyst	Extirpation
13	N. H.	31	♀	68.5	Retention cyst	Extirpation
14	M. O.	14	♂	44.5	Fracture of the maxilla and mandible	Open reduction and fixation
15	T. Y.	28	♀	45.0	Odontoma	Extirpation
16	M. W.	45	♂	62.0	Mandibular tumor	Resection
17	A. K.	72	♀	35.0	Mandibular osteomyelitis	Saucerization
18	K. N.	54	♀	55.0	Cancer of the maxilla	R.N.D.* and antrotomy
19	K. H.	19	♀	48.0	Follicular cyst, Odontoma	Extirpation
20	M. K.	43	♂	54.0	Postoperative buccal cyst	Extirpation
21	S. O.	40	♀	73.0	Cancer of the mandible	Partial resection
22	K. S.	30	♀	47.0	Mandibular osteomyelitis	Saucerization
23	S. N.	57	♂	55.0	Maxillary osteomyelitis	Saucerization
24	K. Y.	23	♂	60.0	Abscess of the cheek	Exploratory puncture
25	S. M.	70	♂	43.0	Mandibular osteomyelitis	Sequestrectomy
26	K. H.	61	♀	53.0	Mandibular osteomyelitis	Sequestrectomy

* Radical neck dissection

Table 5 Serum level of CPZ

(20 mg/kg 1 hr. di)

Time (min.)	30	60	90	120	180	240	360	480
$\mu\text{g/ml}$	68.12 ± 26.57	115.35 ± 50.02	64.83 ± 23.08	47.26 ± 17.56	35.00 ± 16.40	22.05 ± 8.28	9.42 ± 3.71	6.5 ± 4.06
	(n : 26)	(n : 26)	(n : 23)	(n : 23)	(n : 9)	(n : 12)	(n : 6)	(n : 4)

Mean ± S.D.

用も出現せず、現在まで経過良好である (Table 11)。

III. 副作用

症例21で下痢が認められたが、本剤中止により消退した。

血液学的検査を施行した中で、症例22の GOT, GPT, ALP値が投与前に比し軽度の上昇を示したが、これは上顎癌術後肺炎例で術中輸血6,800 mlを行なった影響と考えられた。

その他特記すべき副作用、血液学的検査異常は認められなかった (Table 12)。

IV. 考察

口腔外科領域感染症で分離同定される菌はほとんどが口腔内常在菌であり、中でも嫌気性菌が多いといわれている^{4,5)}。しかし昭和53年9月より昭和54年1月までの6カ月間で分離された当科臨床分離菌74株の内訳はグラム陽性菌20株、グラム陰性菌54株で、検体採取後たち

Table 6 Concentration in serum and oral tissues

(CPZ 20mg/kg 1 hr. di)

Case	Serum ($\mu\text{g/ml}$)								Tissues ($\mu\text{g/g}$)
	30'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'	
1	50	70	60	49		30	13	9.4	
2	52	76	37	33					33' Buccal mucosa 104
3	64	100	66	34					20' Sinus mucosa 15, 40' Bone marrow 5.5, 45' Concha nasal inferior mucosa 31, 50' Concha nasal inferior mucosa 22
4	48	78	57	45	33	25			55' Submandibular gland 12.5 85' Lymphnode 15 200' Lymphnode 3.9
5	52	78	60	60		17	9.4		
6	32	66	44	44		17.5			20' Bone marrow 61, 30' Cyst wall 21.8, 40' Bone marrow 53, 55' Cyst wall 35, 65' Granulation 51.5
7	90	112							30' Bone marrow 36 47' Gingiva 52
8	46	105	66	27	19	9.6	4.7	2.3	30' Bone marrow 5.5 45' Bone marrow 19 60' Gingiva 16
9	37	68	34	25	13				50' Granulation 50
10	51	130	63	43	28				30' Cyst wall 4.8 45' Bone marrow 7 55' Cyst wall 6.75
11	48	117		36.5					25' Sequester 3.5 40' Granulation 46 50' Gingiva 68
12	95	185	100	72	45	27	14.5		140' Submandibular gland 10
13	90	140	80		43	23	7.2		20' Bone marrow 3.4 45' Cyst wall 24
14	48	70	60	41		15.5		10.5	30' Bone marrow 6.8 45' Bone marrow 6.25
15	70	105	49	41					30' Bone marrow — 45' Bone marrow 3.6 60' Bone marrow 9.5
16	88	170	70	48					40' Bone marrow 13 70' Bone marrow 7.25 80' Bone marrow 7.25 90' Gingiva 35
17	100	134	80	50	40	18			30' Bone marrow 5.75, 45' Bone marrow 4.3, 60' Bone marrow 3.7, 66' Sequester 12.25, 60' Cyst wall 7.25, 85' Gingiva 10
18	140	290	140	94	68	40			30' Lymphnode 62.5 35' Parotis 10.5 240' Bone marrow 3.5

Table 6 (Continued)

Case	Serum($\mu\text{g/ml}$)								Tissues ($\mu\text{g/g}$)		
	30'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'			
19	88	150	52	33					50' Bone marrow 12.25		
20	60	86	86	50					35' Cyst wall 8	50' Bone marrow 11.25	60' Bone marrow 11.25
21	113	180							35' Cyst wall 2.72	35' Muscle 1.7	40' Bone marrow 9.75
22	44	90	68	36.5	26	15	7.7	3.8	45' Sequester 16.5	60' Sequester 43.0	
23	39	80	39	37					30' Sequester 19.5	45' Sequester 11.0	
24	64	80	45	38					20' Pus 235	60' Pus 100	90' Pus 250
25	82	124	72	64		27			30' Sequester 2.6	30' Granulation 18	
26	80	115	60	86					30' Granulation 31.5	30' Sequester 2.7	45' Gingiva 15.5

Fig. 3 Serum level of CPZ (20mg/kg 1 hr. di)

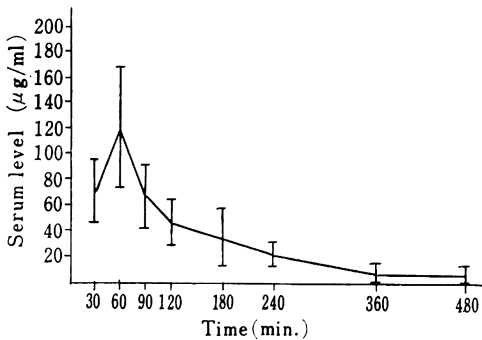
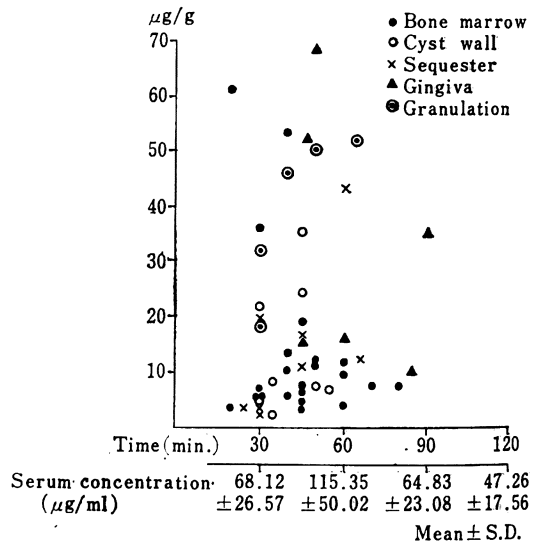


Fig. 4 Oral tissue concentration of CPZ (20mg/kg 1 hr. di)



に GAM 半流動高層培地に接種しているにもかかわらず嫌気性菌は同定されなかった。また明らかにグラム陰性菌が多いのは、入院症例での手術後感染例より分離同定された症例が多かったためと思われた。グラム陽性菌では株数が少ないが、その MIC 分布を見ると CEZ と同程度かあるいは場合によっては抗菌性がやや劣ることもあるようである。しかし MIC は 0.05~25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で CEZ と比較して 1 段階から 2 段階の差であり臨床的にはほとんど差はないものと思われる。これに反しグラム陰性菌では明らかに CPZ の抗菌性が優れており、特に *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *A. anitratus* に

において CEZ ではすべて耐性であるにもかかわらず本剤は強い抗菌性を示した (Table 1)。

さらに家兎における本剤の血中および口腔組織移行では、one shot iv 後 60 分の血中濃度 107.7 \pm 38.8 $\mu\text{g/ml}$,

Table 7 Concentration in serum, maxillary bone marrow and the rate (CFZ 20 mg/kg 1hr. di)

Case Name	Age	Sex	B. W. (kg)	Clinical diagnosis	Operative method	Serum ($\mu\text{g/ml}$)						Maxillary bone marrow & Sequester ($\mu\text{g/g}$)	Tissue/Serum rate
						30'	60'	90'	120'	180'	240'		
3 M. T.	44	♀	60	Postoperative buccal cyst	Extirpation of cyst	64	100	66	34			40' ☆ 5.5	40' ☆ 0.07
6 M. T.	44	♂	53	Radicular cyst	Extirpation of cyst	32	66	44	44	17.5		20' ☆ 61 40' ☆ 53	20' ☆ 3.05 40' ☆ 1.22
7 R. F.	18	♀	58.5	Follicular cyst	Extirpation of cyst	90	110					30' ☆ 36	30' ☆ 0.4
10 H. H.	49	♂	69	Radicular cyst	Extirpation of cyst	51	130	63	43	28		45' ☆ 7.0	45' ☆ 0.08
13 N. H.	31	♂	68.5	Retention cyst	Extirpation of cyst	90	140	80		23	7.2	20' ☆ 3.4	20' ☆ 0.06
18 K. N.	54	♀	55	Cancer of maxilla	Antrotomy & R.N.D.	140	290	140	94	68	40	240' ☆ 3.5	240' ☆ 0.09
20 M. K.	43	♂	54	Postoperative buccal cyst	Extirpation of cyst	20	60	86	86	50		50' ☆ 11.25 60' ☆ 11.25	50' ☆ 0.24 60' ☆ 0.19
23 S. N.	57	♂	55	Maxillary osteomyelitis	Sequestrectomy	39	80	39	37			30' ★ 19.5 45' ★ 11.0	30' ★ 0.5 45' ★ 0.18

☆ Bone marrow ★ Sequester

120分後 $27.5 \pm 7.7 \mu\text{g/ml}$ と one shot iv にもかかわらず比較的高い血中濃度が維持された。また60分と120分で調べた口腔組織移行は Table 3 で示したように肺、肝などと比し、その移行性に遜色なく、それらを同時間の血清値と比較すると60分では対血清比で8.0~20.9%、120分では12.0~44.0%であった。このように歯肉をはじめとする口腔諸組織への本剤の移行性は、脾などよりはむしろ良く、肝、肺と同じような傾向にあると思われる。また、120分での対血清比が60分値に比し上回っているのは本剤の優秀な口腔組織移行性を示唆しているものと思われる^{6,7)}。加えて、難治性の高い骨炎の発症をみる下顎骨骨髓への移行についても本実験での Table 3 にみられるように良好な成績が得られている。

さらに、臨床的に検討を加えたところ、本剤 20mg/kg 1 hr. di の血中濃度は di 終了時 $115.35 \pm 50.02 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.D. n: 26) を示し、漸次低下するが di 終了後7時間後においても $6.5 \pm 4.06 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.D. n: 4) であり長時間にわたって高い血中濃度の維持されることが判明した (Table 5)。また手術に際して採取された上下顎骨骨髓への本剤の移行性を検討したところ、Table 7, 8 に示すように骨髄対血清比は下顎の場合2~25%、同腐骨では3~48%で上顎の場合骨髄対血清比は6~30.5%、同腐骨では18~50%であった。上顎骨の移行性が比較的良好なのは、上顎骨が血流の豊富な海綿様骨を多く含むことを反映して、下顎に比して本剤の移行性が良好な結果が出て

Table 8 Concentration in serum, mandibular bone marrow and the rate (CPZ 20 mg/kg 1hr. di)

Case Name	Age	Sex	B. W. (kg)	Clinical diagnosis	Operative method	Serum ($\mu\text{g/ml}$)								Mandibular bone marrow & Sequester ($\mu\text{g/g}$)		Tissue/Serum rate			
						30'	60'	90'	120'	180'	240'	360'	480'	30'☆	45'☆	30'☆	45'☆		
8 H. Y.	42	♀	46	Cementoma	Resection	46	105	66	27	19	9.6	4.7	2.3	30'☆	45'☆	30'☆	45'☆		
														5.5	19	0.12	0.25		
11 Y. T.	37	♀	55	Chronic ostitis	Saucerization	48	117		36.5					25'★	3.5	25'★	0.09		
14 M. O.	14	♂	44.5	Fracture of mandible	Curettage & fixation	48	70	60	41	15.5	10.5			30'☆	45'☆	30'☆	45'☆		
														6.8	6.25	0.14	0.11		
15 T. Y.	28	♀	45	Odontoma	Extirpation	70	105	49	41					30'☆	45'☆	45'☆	60'☆		
														—	3.6	9.5	0.04	0.09	
16 M. W.	45	♂	62	Mandibular tumor	Extirpation	88	170	73	48					40'☆	70'☆	80'☆	40'☆	70'☆	
														13.0	7.25	7.25	0.11	0.05	
17 A. K.	72	♀	35	Mandibular osteomyelitis	Saucerization	100	134	80	50	40	18			30'☆	45'☆	60'☆	66'★		
														5.75	4.3	3.7	12.25	0.06	0.04
19 K. H.	19	♀	48	Odontoma	Extirpation of tumor	88	150	52	33					50'☆	12.25		50'☆	0.09	
21 S. O.	40	♀	73	Cancer of mandible	Partial resection	113	180							35'☆	40'☆		35'☆	40'☆	
														2.72	9.75		0.02	0.07	
22 S. K.	31	♀	47	Mandibular osteomyelitis	Sequestrectomy	44	90	68	36.5	26	15	7.7	3.8	45'★	60'★		45'★	60'★	
														16.5	43.0		0.25	0.48	
25 S. M.	70	♂	43	Mandibular osteomyelitis	Sequestrectomy	82	124	72	64	27				30'★	2.6		30'★	0.03	
26 K. F.	61	♀	53	Mandibular osteomyelitis	Sequestrectomy	80	115	60	86					30'★	2.7		30'★	0.03	

☆ Bone marrow ★ Sequester

Table 9 Clinical cases

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis	Daily dosage (g × times)	Total dosage (g)	Organism	Clinical effect	Side effect
1	H. H.	60	♀	46.5	Osteomyelitis	1.0 × 1	3.0	Not done	††	—
2	N. M.	46	♂	60.0	Osteomyelitis	1.0 × 2	8.0	<i>Streptococcus viridans</i>	—	—
3	K. A.	11	♂	35.0	Phlegmon	0.7 × 1	0.7	<i>Streptococcus viridans</i>	††	—
4	R. N.	21	♂	56.0	Sialoadenitis	1.0 × 1	3.0	<i>Streptococcus viridans</i>	††	—
5	A. K.	72	♀	35.0	Osteomyelitis	1.0 × 2	28.0	<i>Streptococcus viridans</i>	+	—
6	K. M.	10	♀	39.0	Sialoadenitis	1.0 × 1	5.0	Not done	††	—
7	Y. U.	4	♂	15.0	Periostitis	0.3 × 1	0.3	Not done	††	—
8	K. N.	34	♂	34.0	Periostitis	1.0 × 1 2.0 × 2	22.0	<i>Bacteroides</i>	±	—
9	Y. Y.	42	♀	50.0	Radicular cyst	1.0 × 1	3.0	<i>Streptococcus</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp.	††	—
10	K. M.	7	♂	20.0	Phlegmon	0.5 × 1 0.5 × 2	4.5	Not done	††	—
11	R. M.	5	♂	16.0	Phlegmon	0.4 × 1 1.0 × 1	2.4	Not done	††	—
12	E. U.	44	♀	53.0	Phlegmon	1.0 × 1	3.0	Not done	††	—
13	K. K.	25	♀	58.0	Phlegmon	1.0 × 1	3.0	<i>Streptococcus viridans</i>	+	—
14	S. Y.	41	♂	56.0	Abscess	1.0 × 2	14.0	Not done	††	—
15	M. N.	37	♂	54.0	Phlegmon	2.0 × 2	16.0	<i>Streptococcus faecalis</i>	††	—
16	S. N.	57	♂	55.0	Osteomyelitis	1.0 × 2	12.0	<i>Streptococcus viridans</i>	±	—
17	S. K.	6	♀	21.0	Abscess	0.5 × 1	3.5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	††	—
18	M. K.	66	♀	52.0	Phlegmon	1.0 × 1 2.0 × 2	25.0	<i>Salmonella typhimurium</i>	+	—
19	S. K.	30	♀	47.0	Osteomyelitis	2.0 × 2	20.0	<i>Flavobacterium</i>	—	—
20	S. M.	70	♂	43.0	Osteomyelitis	1.0 × 2	11.0	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	††	—
21	K. T.	23	♂	58.0	Ostitis	2.0 × 2	20.0	<i>Enterobacter aerogenes</i>	±	Diar- rhoea
22	H. K.	58	♀	36.5	Pneumonia	1.0 × 2 2.0 × 2	18.0	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Acinetobacter anitratus</i>	±	—
23	R. M.	45	♂	50.0	Phlegmon	2.0 × 2	14.0	Not done	+	—

†† : Excellent + : Good ± : Fair — : Poor

Table 10 Clinical effect of CPZ

Diagnosis	Cases	Excel- lent	Good	Fair	Poor	Effec- tiveness rate (%)	
Osteomyelitis	6	2	1	1	2	50	} 50%
Ostitis	3	1		2		33.3	
Radicular cyst	1	1				100	
Phlegmon	8	5	3			100	} 92.3 %
Abscess	2	2				100	
Sialoadenitis	2	2				100	
Pneumonia	1			1		0	
Total	23	17 (73.9%)		6 (26.1%)			

Table 11 Case 20 70y. ♂ Mandibular osteomyelitis

MIC : $\mu\text{g/ml}$						
Organism	Drug	CPZ	CEZ	CET	ABPC	
<i>Citrobacter freundii</i>		0.4	>100	100	50	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		0.1	1.56	3.13	>100	
<i>Enterobacter cloacae</i>		0.8	6.25	>100	12.5	
20 mg/kg 1 hr. di, Unit: $\mu\text{g/ml}$ or g						
Serum					Sequester	Granulation
30'	60'	90'	120'	240'	30'	30'
82	124	72	64	27	2.6	18

Table 12 Laboratory findings before and after treatment of CPZ

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Pt ($\times 10^4$)		WBC	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1		344		10.8		33.3		14.2		6,400
2	475	476	12.3	11.9	39.9	39.0	24.7	23.7	8,100	10,800
3										
4	456	443	13.8	13.9	42.4	41.7	17.9	16.4	7,900	4,700
5	339	356	11.3	10.8	33.2	35.0	9.4	14.8	10,900	4,800
6	451	437	12.7	12.8	38.7	38.0	17.8	16.5	3,400	3,100
7	468		12.7		37.9					
8	488		14.1		43.5		24.3		12,600	
9										
10	427		11.7		35.1		23.4		10,900	
11	385	390	13.8	14.2	40.5	43.5	23.0	21.5	7,600	4,800
12										
13	409	420	12.0	12.5	35.2	37.3	16.5	18.5	7,400	6,800
14							36.6	27.7	13,600	7,200
15	499	474	15.1	14.4	45.7	42.6	17.8	32.0	11,300	6,200
16	398	365	14.0	12.8	42.3	38.9	29.8	19.2	9,800	8,200
17	469	480	13.1	12.3	38.0	44.0	22.8	10.8	9,100	6,100
18	470	449	13.6	12.8	39.2	37.5	18.8	20.3	12,500	3,900
19	385	389	10.0	10.4	30.8	31.4	12.0		6,200	9,400
20	472	381	13.3	10.9	40.3	32.5	20.3	18.7	4,500	4,300
21	439		13.6		40.6		13.1		6,200	
22	422	414	12.6	12.2	38.4	38.4	22.6	39.5	6,600	6,000
23	533		16.8		50.5		22.4		16,100	

Table 12 (Continued)

Case No.	S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		Al-P (mMU)		T-Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)		ESR (mm/hr)		CRP		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1		14		13		1.8				20							
2	95	48	124	75	3.1	3.1			24	9							
3													26		1+	-	
4	16	12	12	15	1.8	2.0	0.32	0.86	13	13							
5	18	20	18	18	5.7	3.0	0.94	0.80	21	25					4+	-	
6	32	17	17	10	5.1	4.8	1.12		8	6							
7															2+		
8	20		25		2.3				17						6+		
9															5+		
10															2+		
11	12	13	16	15	1.6	1.6			15	16							
12																	
13	16	13	4	3			1.35	1.40	18	15							
14	20	22	16	20	3.4	2.8			10.7	12.4			121	62	6+	1+	
15	24	18	25	24	1.7	1.5	0.77	0.32	14	15	0.9	0.9	21	20	3+	-	
16	18	69	19	20	2.0	1.9	0.48	0.55	31	15	1.2	1.0	9		±		
17															3+	-	
18	12	15	18	17	3.0	3.4		0.43	8	12			40	15			
19	25	20	10	9	2.6	2.5	0.46	0.91	12	8					-	-	
20	34	22	10	11	1.9	1.6	0.52	0.41	8	12		0.6	35	40	-	-	
21	17	19	17	12	2.9	2.6	0.35	0.46					21				
22	14	61	11	37	2.9	4.0	0.41	0.64	18	8	0.8	0.6					
23	22		13						8								

B: Before A: After

いるのであろう^{6,7)}。

以上の結果より、本剤は強力な抗菌活性を有し、また血中濃度が高くかつ持続性が非常に良いこと、さらに口腔組織への移行性も良好であることが裏づけられた。臨床応用では、顎骨に関する化膿性炎で有効率50%と、軟部組織感染症の有効率92.3%に比して悪い成績であるが、これは顎骨へのCPZの移行性が他の口腔組織よりは劣るためと思われる。Table 6にも示したように、同一症例においても歯肉などに比べれば顎骨内濃度は低くなる傾向があるようである。さらに下顎骨髄炎では難治性の症例が昨今増加してきている⁸⁾。このような症例には抗菌力、組織内移行性の優れた薬剤を選択し、的確な手術療法を併用する治療法が最良とされるがこれらの難治症例に対する化学療法は未だ定まったものはないのが現状である。本剤のような優秀な化学療法剤の出現が今後難治性下顎骨髄炎の治療に福音をもたらすであろうことは疑いないことであろう。

軟組織感染症での本剤の効果ははなはだ優秀であり、特に蜂窩織炎では良好の結果を得た。組織内移行を調べた症例24 (Table 6) では点滴終了時血中濃度は80 μ g/mlで同時間の膿汁は100 μ g/g、点滴終了後30分の血中濃度45 μ g/ml、同膿汁中濃度250 μ g/gと非常に高い濃度の膿汁中移行がみられた。これは膿瘍腔内に拡散された濃度をみたものである。一般的に膿瘍内濃度は膿瘍腔の大きさや時間経過による薬剤のpoolingなどに左右されるが一方、膿瘍内への薬剤量は周囲の活動性炎症巣に取込まれた薬剤が移行すると考えられるから周囲の炎症巣への移行性が問題である⁹⁾。したがって炎症巣への抗生物質の移行性の良否が化膿巣の治療効果に直接関与すると考えれば本剤はそのような点でも優れた薬剤であるといえる。

以上のように本剤は、副作用も少なく、強い抗菌性と高い持続性を示す血中濃度、良好な口腔組織移行より口腔感染症、とりわけ蜂窩織炎を中心とする中等度以上の

感染症に有効であろうことが強く示唆された。

文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, T-1551 抄録集, 1979
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 3) 歯科口腔外科領域における抗生物質の効果判定に関する委員会報告, 1973
- 4) 酒泉和夫: 歯性化膿性疾患における嫌気性菌の研究第1報 歯性化膿性疾患より分離した嫌気性菌の動態について。日口科誌 23: 452~468, 1974
- 5) 玉井健三: 口腔内嫌気性菌の研究。日口科誌27: 393~415, 1978
- 6) 島田桂吉, 中尾 薫, 永田研一, 森鼻健史, 児玉陸雄, 三木逸郎: 新合成ペニシリン (ビペラシリン) の下顎骨髄移行に関する基礎および臨床的研究。Chemotherapy 27: 283~287, 1979
- 7) 中尾 薫, 児玉陸雄, 三木逸郎, 森鼻健史, 永田研一, 島田桂吉: CEZ, LCM の下顎骨髄移行に関する基礎および臨床的研究。日口科誌 27: 571, 1978
- 8) 児玉陸雄, 島田桂吉, 山崎 宏, 沢田 隆, 住谷幸雄, 寺延 治, 中尾 薫, 太田 務, 森鼻健史, 元津敏文: 頑固な再燃を繰り返す慢性下顎骨髄炎の治療経過について。日口科誌 27: 234, 1978
- 9) 紺野昌俊: 血清蛋白結合度。最新医学 32: 1480~1485, 1977

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFOPERAZONE (T-1551) IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

KAORU NAKAO, MARIKO MURAOKA, KAZUMASA UEDA,
TETSUYA TSUSHIMA, MUTSUO KODAMA, TAKEFUMI MORIHANA,
KENICHI NAGATA and KEIKICHI SHIMADA

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

Cefoperazone (CPZ, T-1551), a new cephalosporin derivative synthesized in Japan, has been evaluated experimentally and clinically in the oral surgical field. Results are summarized as follows.

1) The minimal inhibitory concentrations (MICs) of CPZ against gram-positive cocci (20 strains) isolated from the patients with oral infections showed similar to those of cefazolin, while MICs against gram-negative rods (54 strains) were distributed in the range of 25 µg/ml or less.

2) The concentrations of serum and oral tissues were investigated with 10 rabbits and the following results were obtained. The mean serum concentration of CPZ at 60 min. after intravenous injection of 40 mg/kg showed 107.7 ± 38.8 µg/ml, and 27.5 ± 7.7 µg/ml at 120 min. after the injection. The level of mandibular bone marrow showed 10.6 ± 5.7 µg/g at 60 min. after and 6.3 ± 2.5 µg/ml at 120 min. after intravenous injection.

According to these experimental results, CPZ was applied clinically to 26 cases in order to determine the concentrations of CPZ in the serum and oral tissues. The concentration of CPZ in mandibular bone marrow reached 25% of serum level. The mean serum level was 115.35 ± 50.02 µg/ml at the final point of the drip infusion for 1 hr. (20 mg/kg) and 6.5 ± 4.06 µg/ml at 7 hr. after the injection.

3) CPZ was administered by the drip infusion into 23 patients with the various infections in the oral surgical field. The therapeutic effects were excellent in 13 cases (56.5%), effective in 4 cases (17.4%), ineffective in 6 cases (26.1%) and the efficacy rate was 73.9%.

4) No serious side effect was observed except one case of slight diarrhoea.