

Cefotetan (YM09330) の口腔組織内移行に関する研究

水野和生・高井克憲・深谷昌彦
愛知学院大学歯学部第一口腔外科学教室
(主任：深谷昌彦教授)

富田陽二
市立伊勢総合病院歯科口腔外科

要 旨

ラットを用いて、Cefotetan (CTT, YM09330) の組織内濃度を測定し、次のような結果を得た。

- 1) 口腔組織内への移行は、歯肉>舌>顎下腺>下顎骨>歯槽骨の順に高く、それぞれ血漿中濃度のおよそ1/3~1/10程度であった。
- 2) 組織内濃度の時間的推移はいずれも血漿中濃度と並行し、60~90分後まで測定可能であった。この成績は、同一条件で測定を行った CEZ のそれと類似し、CMZ より移行濃度および持続において優っていた。

結 言

Cefotetan (CTT, YM09330) は、山之内製薬で新しく開発された Cephamycin 系抗生物質である。

本剤は広範な抗菌スペクトルを有し、ほとんどのグラム陰性桿菌に対して、従来の同系薬剤に比べて著しい抗菌力を示すことが、すでに *in vitro*, *in vivo* の基礎実験¹⁾ によって明らかにされている。このため本剤は臨床で、とりわけグラム陰性桿菌を中心とした種々の感染症への治療効果が期待される。

今回、我々は臨床試験と並行して、口腔領域への本剤の応用性をさらに検討する目的で、動物実験を行い、口腔諸組織への移行について、Cefazolin (CEZ) および Cefmetazole (CMZ) の2剤との比較検討を行ったので報告する。

実 験 方 法

実験動物は、体重 150g~250g の SD 系ラットで、各薬剤について、1群3匹として4群、計12匹用いた。

投与方法は、まず CTT 100mg/kg を尾静脈よりの one shot 静注にて行い、投与後15分、30分、60分、90分に脱血死させた。屠殺直後に、歯肉・舌・顎下腺・下顎骨および上顎歯槽部の口腔諸臓器を摘出採取し、さらに比較対照とするため、血漿および肝・腎の各臓器を同時に採取して測定に供した。

測定方法は bioassay (paper disc plate method) により、検査菌には *E. coli* NIHJ、培地は感受性ディスク用培地 (栄研)、希釈液として pH7.0, 1/10M リン酸緩衝液をそれぞれ使用した。

上記各臓器は秤量の後4~5倍量の希釈液を加えてホモジナイズし(下顎骨と歯槽骨の硬組織は服部の方法²⁾ に従って磨砕し)、遠沈上清をとり、培地上に重層した。4℃ 2時間予備拡散した後、37℃ 18時間培養し阻止円径を測定した。

Standard curve 作成には、各臓器についてはリン酸緩衝液、血漿のみについてはラット血漿を希釈液として用いた。

CEZ および CMZ についても、上記と全く同一条件で実験を行った。

結 果

CTT および対照の2剤について得られた組織内濃度の成績をそれぞれ Table 1~3 および Fig. 1~3 に示した。

3剤とも、投与15分後の口腔組織内濃度は、歯肉>舌>顎下腺>下顎骨>歯槽骨の順で、血漿中濃度の概ね1/3~1/10程度を示している。これら各口腔組織内濃度は、その後の各時間を通じていずれも血漿中濃度とよく並行した消長を示すが、CMZ では血漿中濃度の低下が速やかで口腔組織内濃度も早期に測定限界以下となった。口腔組織に対しては3剤とも、特異的な親和性を思わせるような高濃度移行や残留を示さないが、腎・肝に対しては、CTT では腎>血漿>肝の順、CEZ では腎>肝>血漿の順、CMZ では肝>腎>血漿の順に高い濃度を示し、CTT を除く2剤は肝に対してかなりの集中を示している。

Table 1 Concentrations of CTT in plasma and tissues after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

| Time after administration (min) | Rat No. | Concentration in tissue ($\mu\text{g/g}$ or ml) | | | | | | | |
|---------------------------------|---------------|--|--------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | Plasma | Kidney | Liver | Submaxillary gland | Alveolus | Mandible | Gingiva | Lingua |
| 15 | 1 | 112 | 198 | 54.3 | 33.7 | 17.8 | 19.3 | 58.3 | 32.9 |
| | 2 | 120 | 231 | 48.0 | 44.9 | 19.4 | 15.9 | 48.0 | 40.6 |
| | 3 | 170 | 430 | 58.7 | 49.6 | 11.8 | 18.3 | 54.0 | 29.3 |
| | Mean \pm SE | 134 18.2 | 286 72.5 | 53.7 3.11 | 42.7 4.72 | 16.3 2.31 | 17.8 1.01 | 53.5 2.90 | 34.3 3.33 |
| 30 | 1 | 84.0 | 138 | 35.5 | 13.9 | 13.2 | 13.7 | 33.9 | 22.2 |
| | 2 | 83.0 | 137 | 55.2 | 22.9 | 12.7 | 15.0 | 28.3 | 24.2 |
| | 3 | 98.0 | 199 | 45.5 | 13.4 | 8.35 | 8.70 | 24.3 | 20.1 |
| | Mean \pm SE | 88.3 4.84 | 158 20.5 | 45.4 5.69 | 16.7 3.09 | 11.7 1.69 | 12.5 1.92 | 28.8 2.78 | 22.2 1.18 |
| 60 | 1 | 27.0 | 34.5 | 11.6 | 3.50 | 3.01 | 4.35 | 6.88 | 5.19 |
| | 2 | 29.0 | 50.5 | 22.2 | 3.42 | 2.26 | 3.24 | 6.31 | 5.69 |
| | 3 | 31.0 | 61.4 | 15.4 | 3.45 | 2.63 | 2.25 | 9.08 | 6.11 |
| | Mean \pm SE | 29.0 1.15 | 48.8 7.81 | 16.4 3.10 | 3.46 0.02 | 2.63 0.22 | 3.28 0.61 | 7.42 0.85 | 5.66 0.27 |
| 90 | 1 | 5.60 | 18.3 | 4.31 | nd | 1.37 | 1.42 | nd | 1.80 |
| | 2 | 7.40 | 20.3 | 5.26 | nd | 1.54 | 1.39 | nd | 2.90 |
| | 3 | 14.3 | 30.5 | 10.9 | nd | 3.86 | 4.05 | 10.5 | 3.32 |
| | Mean \pm SE | 9.1 2.65 | 23.0 3.78 | 6.82 2.06 | nd | 2.26 0.80 | 2.29 0.88 | (3.5) | 2.67 0.45 |

nd: Not detectable

Table 2 Concentrations of CEZ in plasma and tissues after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

| Time after administration (min) | Rat No. | Concentration in tissue ($\mu\text{g/g}$ or ml) | | | | | | | |
|---------------------------------|---------------|--|-------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| | | Plasma | Kidney | Liver | Submaxillary gland | Alveolus | Mandible | Gingiva | Lingua |
| 15 | 1 | 99.0 | 408 | 248 | 26.5 | 15.1 | 16.8 | 59.9 | 33.4 |
| | 2 | 87.0 | 325 | 199 | 16.3 | 13.6 | 16.4 | 33.3 | 29.3 |
| | 3 | 99.0 | 474 | 294 | 24.3 | 16.2 | 21.8 | 37.6 | 38.2 |
| | Mean \pm SE | 95.0 4.0 | 402 43 | 247 27 | 22.4 3.1 | 15.0 0.8 | 18.3 1.7 | 43.6 8.2 | 33.6 2.6 |
| 30 | 1 | 72.2 | 144 | 123 | 12.6 | 6.00 | 10.6 | 31.0 | 15.8 |
| | 2 | 82.0 | 141 | 120 | 15.1 | 8.45 | 8.94 | 30.7 | 19.6 |
| | 3 | 81.0 | 65.9 | 90.1 | 19.7 | 8.15 | 6.86 | 20.8 | 8.10 |
| | Mean \pm SE | 78.4 3.1 | 117 26 | 111 11 | 15.8 2.1 | 7.53 0.77 | 8.80 1.08 | 27.5 3.4 | 14.5 3.4 |
| 60 | 1 | 29.0 | 60.1 | 19.7 | 5.38 | 2.96 | 3.09 | 9.80 | 6.52 |
| | 2 | 21.2 | 48.5 | 8.61 | nd | 3.13 | 5.42 | 16.1 | 5.50 |
| | 3 | 21.8 | 37.3 | 7.49 | nd | 3.58 | 5.53 | nd | 6.14 |
| | Mean \pm SE | 24.0 2.5 | 48.6 6.6 | 11.9 3.9 | (1.79) | 3.22 0.18 | 4.68 0.80 | (8.6) | 6.05 0.30 |
| 90 | 1 | 17.8 | 19.6 | 4.39 | nd | nd | 1.86 | nd | 3.20 |
| | 2 | 19.8 | 23.7 | 8.06 | nd | nd | 1.80 | nd | 4.35 |
| | 3 | 10.6 | 10.8 | 2.46 | nd | nd | 1.26 | nd | 2.75 |
| | Mean \pm SE | 12.1 5.2 | 18.0 3.8 | 4.97 1.64 | nd | nd | 1.64 0.19 | nd | 3.43 0.48 |

nd: Not detectable

Table 3 Concentrations of CMZ in plasma and tissues after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

| Time after administration (min) | Rat No. | Concentration in tissue ($\mu\text{g/g}$ or ml) | | | | | | | |
|---------------------------------|---------------|--|--------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| | | Plasma | Kidney | Liver | Submaxillary gland | Alveolus | Mandible | Gingiva | Lingua |
| 15 | 1 | 68.5 | 223 | 282 | 12.5 | 6.12 | 7.80 | 18.8 | 16.3 |
| | 2 | 68.0 | 184 | 267 | 12.3 | 6.27 | 7.04 | 18.9 | 17.3 |
| | 3 | 66.5 | 140 | 229 | 11.5 | 5.75 | 8.18 | 23.2 | 18.9 |
| | Mean \pm SE | 67.7 0.6 | 182 24 | 259 16 | 12.1 0.3 | 6.05 0.15 | 7.67 0.34 | 20.3 1.5 | 17.5 0.8 |
| 30 | 1 | 19.8 | 78.5 | 90.2 | nd | nd | 1.36 | nd | 2.63 |
| | 2 | 15.0 | 55.4 | 102 | nd | nd | 1.30 | nd | 2.40 |
| | 3 | 18.8 | 47.9 | 137 | nd | nd | 1.84 | nd | 4.61 |
| | Mean \pm SE | 17.6 1.5 | 60.6 9.2 | 110 14 | nd | nd | 1.50 0.17 | nd | 3.21 0.70 |
| 60 | 1 | 3.48 | 3.67 | 7.18 | nd | 3.25 | 1.48 | nd | 2.00 |
| | 2 | 5.10 | 6.97 | 18.9 | nd | nd | nd | nd | 1.35 |
| | 3 | 4.15 | 6.37 | 11.4 | nd | nd | nd | nd | nd |
| | Mean \pm SE | 4.24 0.47 | 5.67 1.01 | 12.5 3.4 | nd | (1.08) | (0.49) | nd | (1.12) |
| 90 | 1 | 1.76 | 3.45 | 7.26 | nd | nd | nd | nd | nd |
| | 2 | 1.42 | 3.12 | 3.32 | nd | nd | nd | nd | nd |
| | 3 | 0.89 | 1.38 | 3.13 | nd | nd | nd | nd | nd |
| | Mean \pm SE | 1.36 0.25 | 2.65 0.64 | 4.57 1.35 | nd | nd | nd | nd | nd |

nd: Not detectable

Fig. 1 Concentrations of CTT in plasma and tissues after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

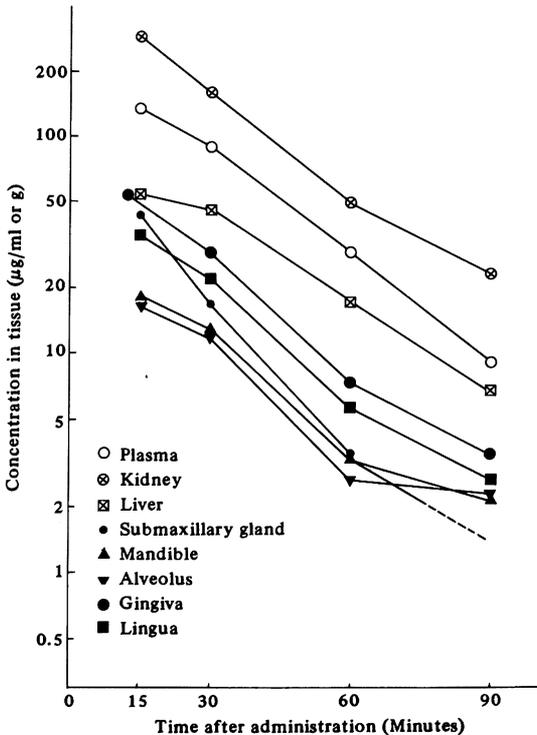


Fig. 2 Concentrations of CEZ in plasma and tissues after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

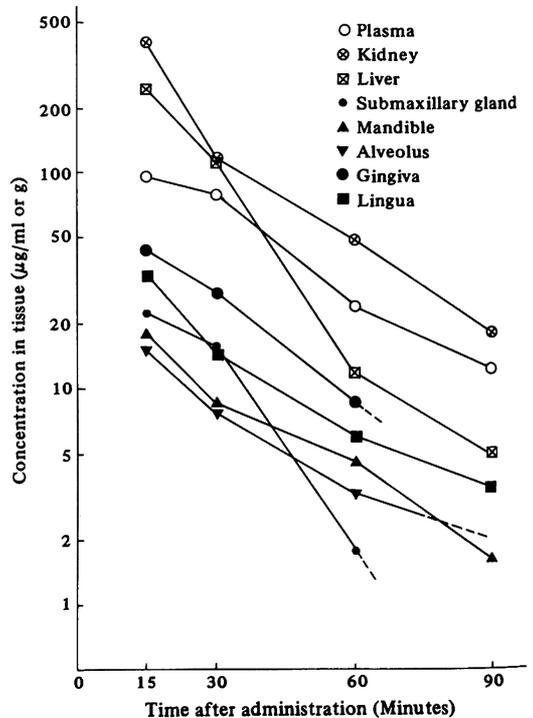


Fig. 3 Concentrations of CMZ in plasma and tissues after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

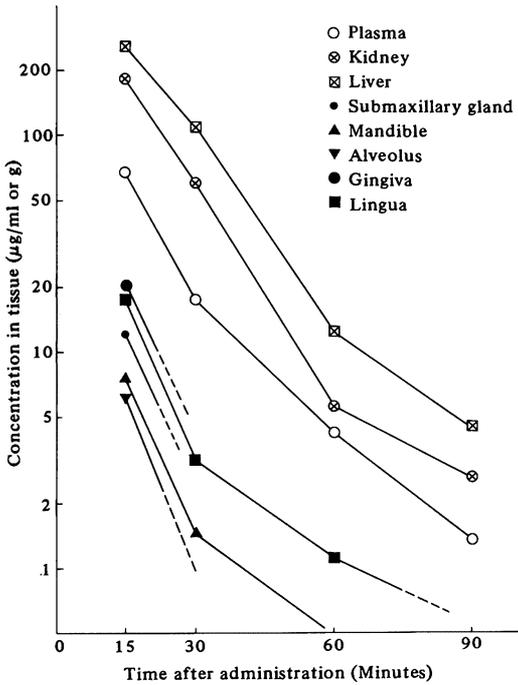


Fig. 5 Concentrations of CTT, CMZ and CEZ in alveolus after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

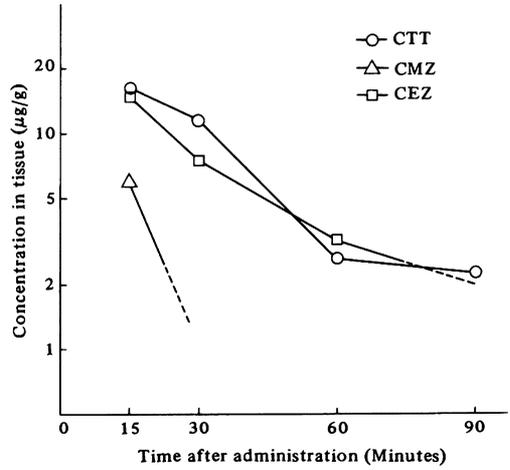


Fig. 6 Concentrations of CTT, CMZ and CEZ in mandible after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

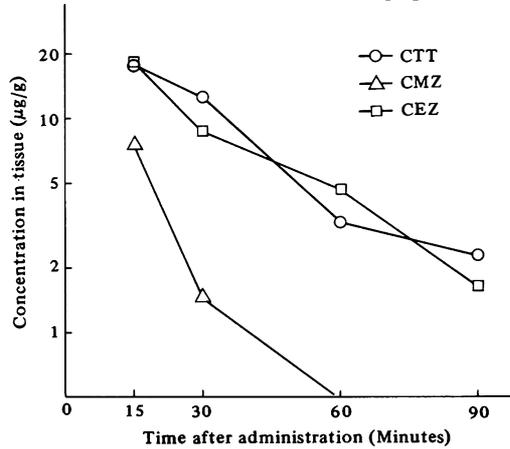


Fig. 4 Concentrations of CTT, CMZ and CEZ in submaxillary gland after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

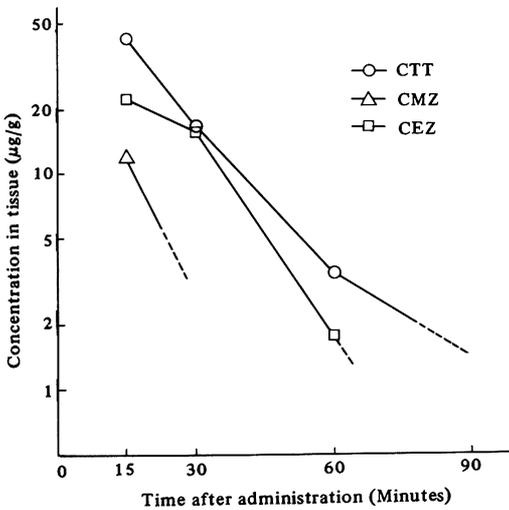


Fig. 7 Concentrations of CTT, CMZ and CEZ in lingua after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

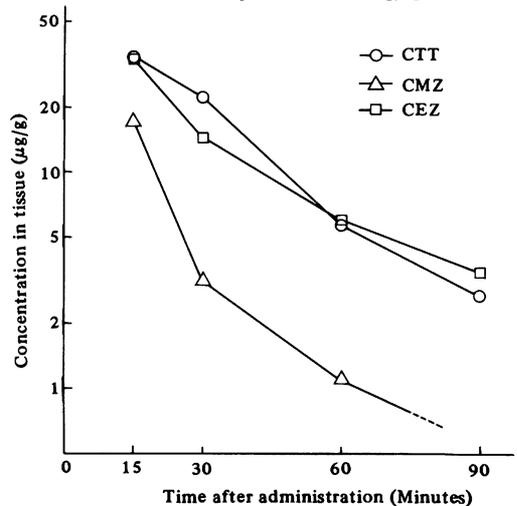


Fig. 8 Concentrations of CTT, CMZ and CEZ in gingiva after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

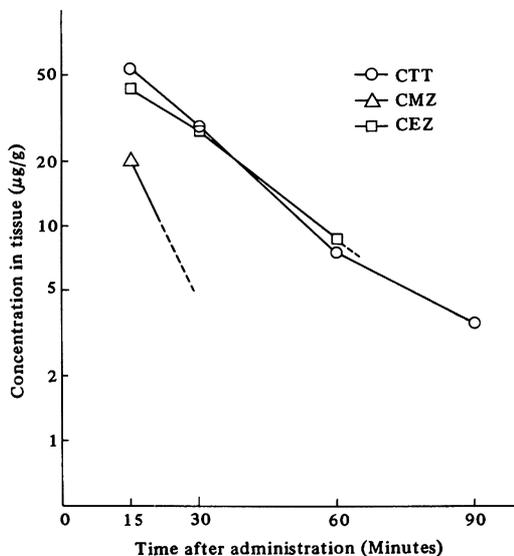


Fig. 10 Concentrations of CTT, CMZ and CEZ in kidney after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

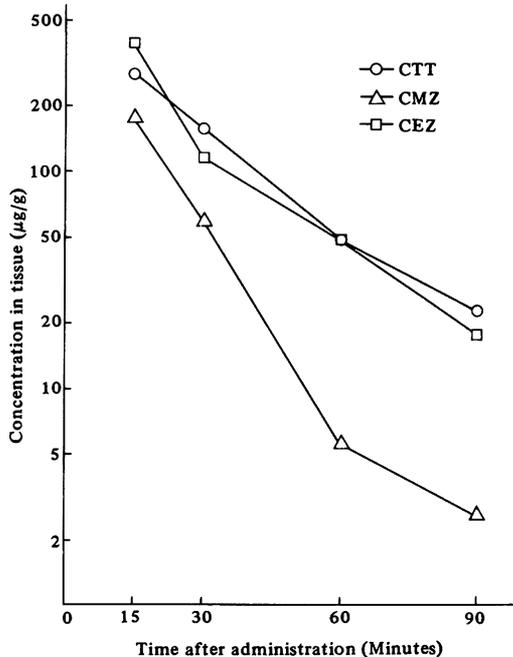


Fig. 9 Concentrations of CTT, CMZ and CEZ in plasma after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

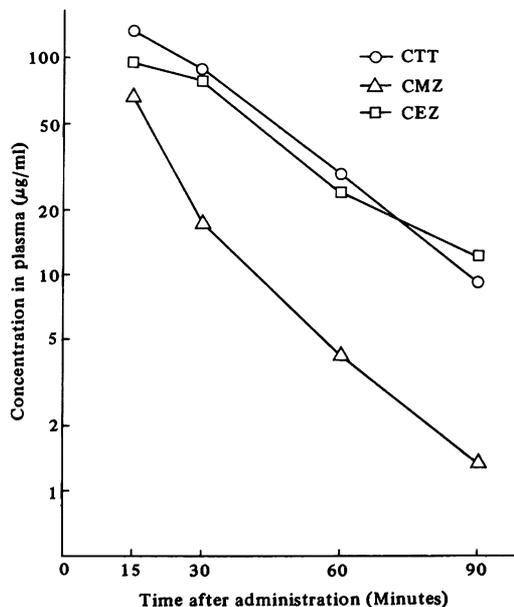


Fig. 11 Concentrations of CTT, CMZ and CEZ in liver after intravenous injection of 100 mg/kg to rats

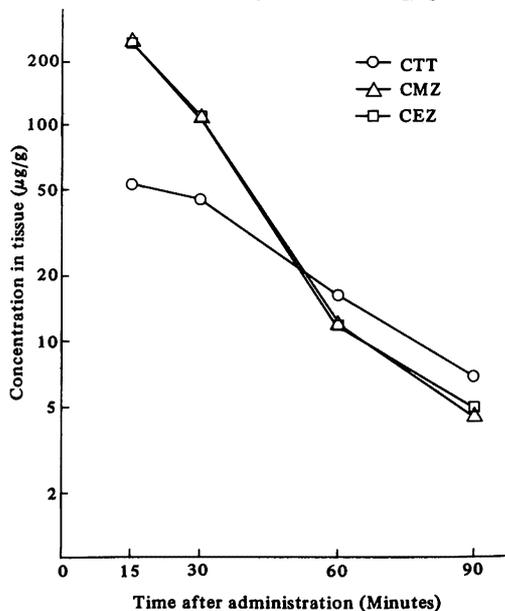


Fig. 4~11には、各臓器における3剤の組織内濃度の比較を示した。

顎下腺への移行で、CTTがややCEZに優るほかは、各口腔組織への3剤の移行濃度はいずれもほぼ、CTT≒CEZ>CMZの順で、これも血漿中濃度の傾向とよく一致している。腎移行も血漿中濃度と似ているが、肝では

かなり異なり、CEZ≒CMZで、CTTは初め低濃度だが、低下が遅く60分、90分ではこれらの2剤を上回る濃度となっている。

考 察

最近の新しい抗生物質は、そのほとんどが既存の抗生物質の誘導体であり、特にグラム陰性菌を考慮したものに移りつつある。とりわけ Cephalosporin 系薬剤の誘導体である Cephamycin 系薬剤の開発は目覚ましい。このことは、菌叢の複雑化、いわゆる弱毒菌感染などの臨床上の難問になお一層十分に対応しうる薬剤が求められていることの反映であろう。

このような中において、CTT は広範囲スペクトルである上に、*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌に対するきわめて強い抗菌力を特徴とする抗生物質である。

この抗菌力とならんで重要な問題に組織移行性がある。今回、我々は特に関心のある口腔領域への薬剤の移行について、実験的に明らかにしようと試み、上記の結果を得た。

CTT は対照とした同じ Cephamycin 系薬剤である

CMZ と比較して、血漿中および口腔組織内への移行と持続が優れており、従来の Cephalosporin 剤の中で最も持続が長い部類に属すると考えられる CEZ と同程度の成績であった。

ラットとヒトとの解剖・組織学的種差、また両者で本剤の血漿蛋白結合率が異なる点、本実験では炎症のない健常組織への移行を調べたに過ぎないことなどの要因が、実験成績を評価する上で加味されねばならないので、このデータがただちに臨床に適用できるものではないが、本剤は同系他剤に比較して、臨床的に十分な量の口腔組織への移行を期待しうる薬剤と思われた。

文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム、YM09330、1980
- 2) 服部考範：抗生物質の顎骨組織内濃度に関する実験的研究、第1編、顎骨内濃度測定法。日本口腔科学会雑誌14：285～289、1965

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE CONCENTRATION OF
CEFOTETAN (YM09330) IN ORAL TISSUES

KAZUO MIZUNO, YOSHIKI TAKAI and MASAHICO FUKAYA

1st Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery, Aichigakuin University, School of Dentistry

YOJI TOMITA

Department of Dento-Oral Surgery, Ise City Hospital

A new cephamycin derivative, cefotetan (CTT, YM09330) was applied to experimental study. Using SD strain rats, distribution of cefotetan in plasma, kidney, liver and in oral tissues such as submaxillary gland, alveolus, mandible, gingiva and lingua was assayed. Cefotetan was administered intravenously at a dose of 100 mg/kg, and the distributions in plasma and tissues were assayed by the means of paper disc plate method.

The concentration of cefotetan was highest in the kidney and followed in plasma and tissues ranking as liver, gingiva, lingua, submaxillary gland, mandible and alveolus. The pattern of cefotetan distribution in oral tissues were similar to the pattern of cefazolin and superior than those of cefmetazole in concentration and continuance.