

口腔外科領域におけるT-1982の基礎的臨床的研究

森鼻健史・田口雅史・難波良司・南 良尚

伝 春光・山本剛義・植田和雅・津島哲也

永田研一・中尾 薫・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)

新しいセファマイシン系抗生物質である T-1982 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。

口腔領域感染患者より分離された196株に対する MIC では、*P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌に良好な感受性を示した。

口腔手術症例を用いての T-1982 の血中および口腔組織への移行性は、本剤 1.0g を1時間点滴静注し、経時的に採取した血清と口腔組織を材料に測定した。血中濃度は点滴終了時 77.6 $\mu\text{g/ml}$ でピークを示し、以後漸減、8時間後には 3.1 $\mu\text{g/ml}$ となった。血中半減期は 103.9分であった。同様に口腔組織においても良好な移行がみられ、歯肉では60分値 22.3 $\mu\text{g/g}$ 、対血清比 51.6%、90分値 17.75 $\mu\text{g/g}$ 、74.3%、顎骨では30分値 4.38 $\mu\text{g/g}$ 、17.2%、60分値 5.4 $\mu\text{g/g}$ 、12.1%、90分値 3.16 $\mu\text{g/g}$ 、15.5%を示した。

また、口腔領域感染症24例に本剤を使用し、著効4、有効14、無効6、有効率75%であった。

全例に本剤に基づくと思われる副作用は認められなかった。

以上の結果より、T-1982 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ことが判明した。

新しく開発された Cephameycin 系抗生剤 T-1982 は、グラム陽性および陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有し、各種細菌産生の β -lactamase に対し強い抵抗力を示す。さらに *in vitro* での抗菌力に比し、特に実験的感染症で優れた効果を示す¹⁾とされており、臨床面での効果が期待されている。

われわれは、口腔外科領域での本剤の有用性を検討する目的で、基礎的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、口腔組織内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 196 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を、 10^6 CFU/ml と 10^8 CFU/ml について日本化学療法学会標準法²⁾により測定した。結果は Table 1, 2 に示す通りである。 10^6 CFU/ml ではグラム陽性球菌において連鎖球菌は一部を除いて耐性であるが、ブドウ球菌では 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ にピークが認められる。グラム陰性桿菌では、*P. aeruginosa* と一部耐性菌を除き比較的良好な抗菌力が認められた。 10^8 CFU/ml では、グラム陽性球菌に大きな変化はみられないが、グラム陰性桿

菌では数段階高い MIC を認めた。

P. aeruginosa を除くグラム陰性桿菌中、比較的分離頻度の高かった *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* につき 10^6 CFU/ml, 10^8 CFU/ml で CPZ, CMZ, CEZ と比較した (Fig. 1~4)。

K. pneumoniae では、CPZ とほぼ同等の抗菌力を示し、CMZ, CEZ より優れていた。 10^8 CFU/ml では約3段階 MIC が高くなり、CMZ に次いで強い抗菌力を示した。

E. coli では、最も優れた抗菌力を示し、耐性株は1株のみであったが、 10^8 CFU/ml では CMZ, CEZ より劣っていた。

E. cloacae では、CPZ とほぼ同等の抗菌力を示し、 10^8 CFU/ml でも良好な抗菌力が認められた。

P. mirabilis では 0.4 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と、感受性のよいものから耐性までばらつきがみられたが、 10^8 CFU/ml では全株耐性であった。

2) 血中濃度および口腔組織内濃度

i) 血中濃度

口腔外科手術症例11例(全身疾患および著明な合併症のない者)に T-1982, 1.0g を5%ブドウ糖注射液 250

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae (28 strains)

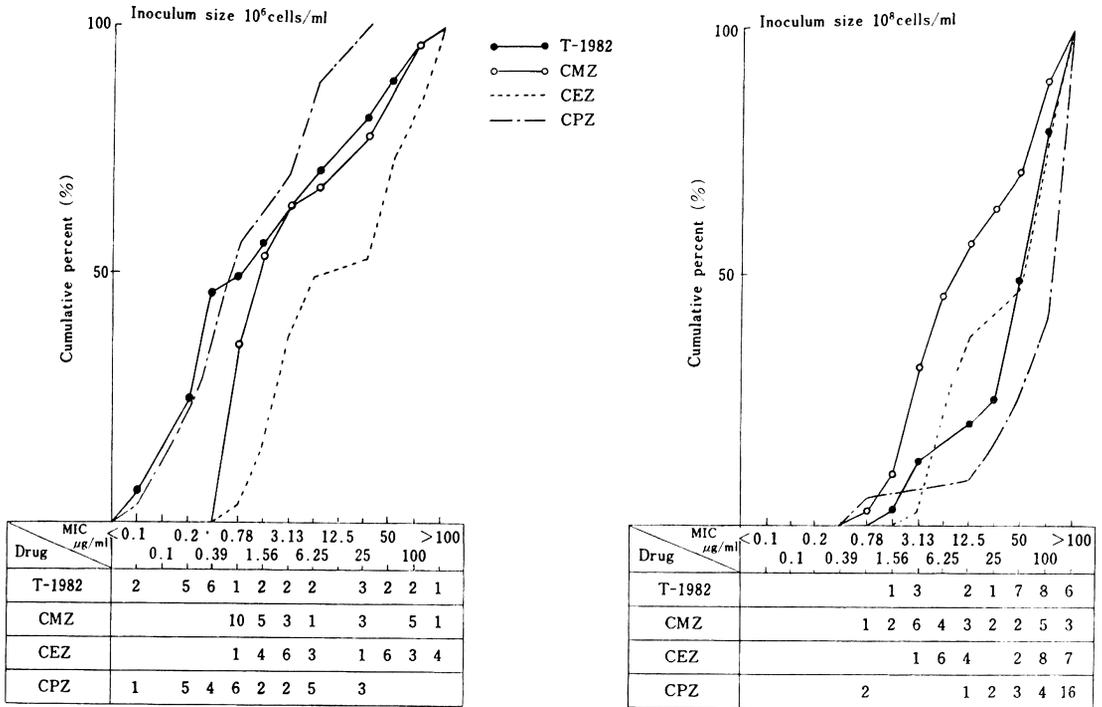


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli (25 strains)

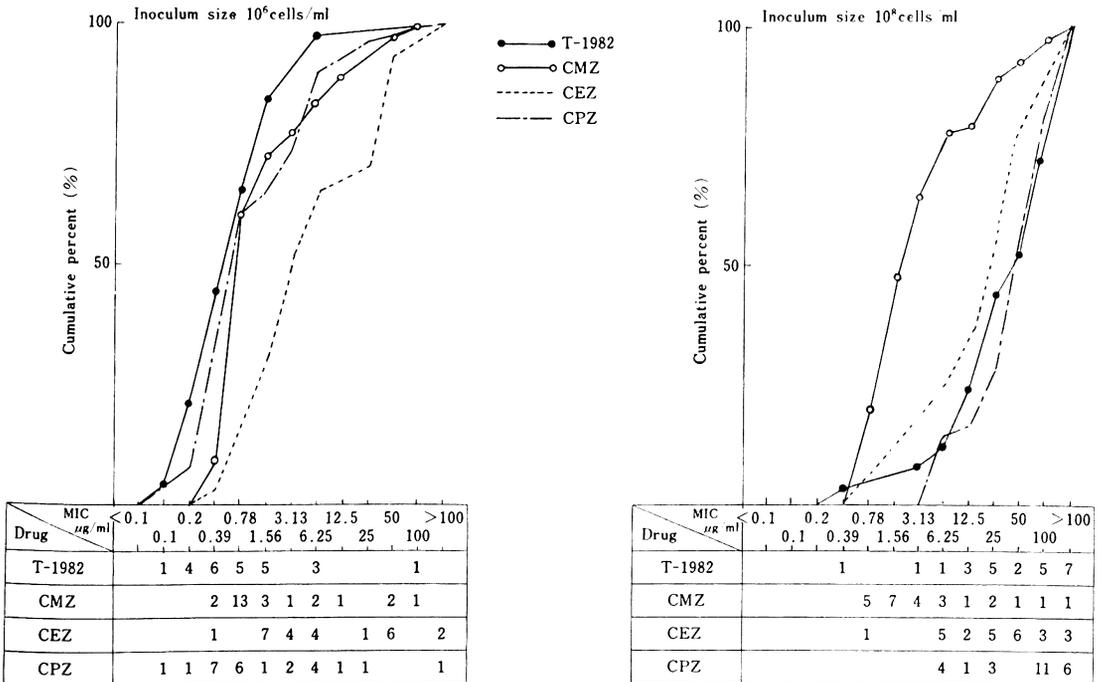


Table 3 Pharmacokinetic parameters of T-1982

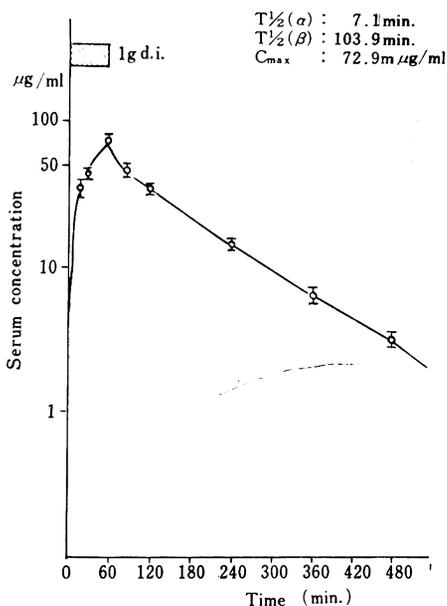
1 g d. i. 1 hr.

V(L)	$K_{12}(\text{hr.}^{-1})$	$K_{21}(\text{hr.}^{-1})$	$K_{13}(\text{hr.}^{-1})$	$\alpha(\text{hr.}^{-1})$	$\beta(\text{hr.}^{-1})$	T1/2(min.)	$C_{\text{max}}(\mu\text{g/ml})$
5.15	3.03	2.11	1.11	5.85	0.4	103.9	72.9

Time(min.)	15	30	60	90	120	240	360	480
Found (mean \pm S. E.)	34.2 \pm 4.8	44.4 \pm 3.7	77.6 \pm 5.2	47.1 \pm 4.0	31.0 \pm 1.8	15.4 \pm 1.3	6.6 \pm 0.7	3.1 \pm 0.2
Cal.	32.0	49.2	72.9	42.3	33.7	15.1	6.8	3.0

($\mu\text{g/ml}$)

Fig. 5 Serum concentration of T-1982 after 1 g drip infusion



ml に溶解，1 時間で点滴静注（以下 d. i.）し，開始後 15 分，30 分，60 分，90 分，120 分，240 分，360 分，480 分に採血し，bioassay 法により血清内濃度を測定した。測定方法は，*K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とする paper disc method で行ない，standard curve は T-1982 標準物質をコンセーラで段階希釈して作成した。得られた試料について日本電気社製 ACOS-250 モデル 60 コンピューターを用いて two-compartment model に従い薬動学的に解析をした。T-1982 1.0 g 1 時間 d. i. 時の血中濃度は，d. i. 終了時ピークとなり，77.6 \pm 5.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し，8 時間後に 3.1 \pm 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。薬動学的定数は C_{max} 72.9 $\mu\text{g/ml}$ ，T1/2 β 相 103.9 min. であった（Table 3, Fig. 5）。

ii) 口腔組織内濃度

口腔外科手術症例 39 例に T-1982, 1.0 g, 1 hr. d. i. し，その抽出組織への移行性を検討した。測定方法は，standard curve の作成に 1/15 M リン酸緩衝液 (pH. 7.0) を用いた以外は前述と同方法で行なった。60 分値で歯肉は 22.3 $\mu\text{g/g}$ ，対血清比 0.52（おのおのの血清比の平均，以下同様）肉芽 10.5 $\mu\text{g/g}$ ，0.33，上顎洞粘膜 14.1 $\mu\text{g/g}$ ，0.15，膿および浸出液 15.45 $\mu\text{g/ml}$ ，0.25，骨では 5.4 $\mu\text{g/g}$ ，0.12 であった。特に，骨の上下顎骨別では，上顎 8.2 $\mu\text{g/g}$ ，0.16，下顎 1.66 $\mu\text{g/g}$ ，0.08 を示した（Table 4）。Fig. 6 は各臓器内濃度の各時間での平均値をプロットしたものであるが，歯肉，肉芽等軟組織では早期より良好な移行性がみられている。骨組織では 30 分，60 分，90 分を通じ，血清の約 15%，2 \sim 8 $\mu\text{g/g}$ の安定した移行がみられた。

Table 4 Concentration in oral tissues (T-1982 1g 1 hr. d. i.)

Gingiva ($\mu\text{g/g/t.s.}$)					Bone ($\mu\text{g/g/t.s.}$)				
min.	30	60	90	120	30	60	90	120	min.
		23.0/0.28			Maxillary bone				
	9.0/0.08				— / 0				
	52.5/0.83				7.25/0.29				
		4.0/0.59					— / 0		
		17.5/0.22				1.32/0.01			
			9.6/0.21				4.95/0.14		
		17.5/0.37				11.1/0.19	0.4/0.19		
		19.5/0.51				12.3/0.37			
		22.5/0.5			6.9/0.43				
			29.0/0.98		5.0/0.05	8.1/0.05			
			13.5/0.77	9.5/1.08	4.79/0.19	8.2/0.16	1.78/0.11		\bar{M}
		25.5/0.35			Mandibular bone				
		42.0/0.28			2.76/0.09				
		15.5/0.11				1.58/0.05	7.3/0.29		
		29.0/0.42				3.4/0.18			
		31.2/0.52				— / 0			
		12.5/0.36			2.76/0.09	1.66/0.08	7.3/0.29		\bar{M}
		3.8/0.09	22.4/0.59		4.38/0.17	5.4/0.12	3.16/0.16		Total \bar{M}
		14.5/1.04	14.0/1.27		Granulation ($\mu\text{g/g/t.s.}$)				
		37.5/1.14	18.0/0.64		6.0/1.16				
		8.4/0.44			19.5/0.53				
		11.2/0.75			60/1.62				
		29.0/1.32				10.5/0.33	18/0.72		
\bar{M}	30.75/0.46	22.3/0.52	17.75/0.74	9.5/1.08	28.5/1.1	10.5/0.33	18/0.72		\bar{M}
Pus and Secretion ($\mu\text{g/g/t.s.}$)					Sinus mucosa ($\mu\text{g/g/t.s.}$)				
min.	30	60	90	120		14.1/0.15			
	0.15/0.01	1.9/0.1		2.3/0.25	2.8/0.05				
	20/2.25						21.0/0.4		
		29/0.39			9.3/0.9				
\bar{M}	10.1/1.13	15.45/0.25		2.3/0.25	6.1/0.5	14.1/0.15	21.0/0.4		\bar{M}

t./s. : tissue/serum ratio

Fig. 6 Concentration of T-1982 in oral tissues
(Human 1 g d. i.; 1 hr.)

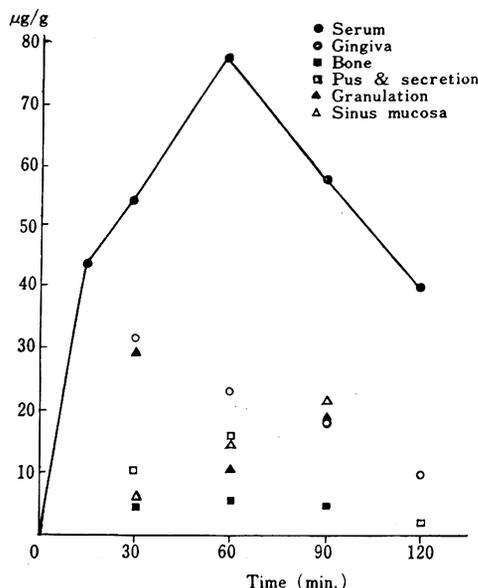


Table 5 Clinical results of T-1982 therapy (1)

Case	Sex	Age (yr.)	BW (kg)	Diagnosis	Isolated organisms	Dose (d. i.)			Effect	Side effect	Remark, Local treatment	
						Daily (g × t)	Days	Total (g)				
1	A. Y.	M	55	60	Buccal phlegmon	Unknown	1 × 1	4	4	Good	—	
2	T. N.	M	43	72	Buccal phlegmon	Negative	1 × 2	4	8	Good	—	Hepatitis
3	M. K.	M	30	80	Buccal phlegmon	Negative	1 × 2	3	6	Poor	—	
4	N. H.	F	17	57	Buccal phlegmon	Unknown	1 × 2	4	8	Good	—	Cure
5	E. O.	F	42	45	Buccal phlegmon	Unknown	1 × 1 1 × 2	4	6	Excellent	—	Extraction on 4 th day
6	N. T.	F	42	56	Buccal phlegmon	Unknown	0.5 × 2	3	3	Good	—	Cure
7	Y. F.	F	27	53	Buccal phlegmon	Unknown	1 × 2	5	10	Excellent	—	Extraction on 10 th day
8	T. S.	M	27	73	Buccal phlegmon	Unknown	1 × 2	7	14	Excellent	—	Extraction on 5 th day
9	T. Y.	F	61	51.5	Buccal phlegmon	<i>α-Strep-tococcus</i>	1 × 2	7	14	Poor	—	
10	Y. K.	M	28	85	Submandibular phlegmon	<i>S. pyogenes</i>	1 × 1 1 × 2	8	15	Good	—	Extraction on 7 th day
11	N. M.	M	58	65	Submandibular phlegmon	Unknown	1 × 1 1 × 2	6	11	Poor	—	
12	E. T.	M	26	55	Submandibular phlegmon	Negative	1 × 1	5	5	Good	—	Incision on 2nd day Extraction on 6 th day
13	H. M.	F	33	46.5	Submandibular phlegmon	Unknown	1 × 1	3	3	Good	—	
14	T. M.	M	30	62	Submandibular phlegmon	Negative	1 × 2	5	10	Good	—	Extraction on 5 th day

Table 6 Clinical results of T-1982 therapy (2)

Case	Sex	Age (yr.)	BW (kg)	Diagnosis	Isolated organisms	Dose (d. i.)			Effect	Side effect	Remark, Local treatment	
						Daily (g×t)	Days	Total (g)				
15	T. S.	M	25	55	Buccal abscess	Unknown	1×1 1×2	3	5	Good	—	
16	T. A.	F	51	49.5	Buccal abscess	<i>S. faecalis</i> α- <i>Strep.</i> ↓ <i>K. aerogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. albicans</i>	2×1 2×2	6	20	Good	—	Before incision
17	T. S.	M	37	65	Buccal abscess	Unknown	0.5×1	3	1.5	Poor	—	
18	Y. K.	M	59	53	Submandibular abscess	Negative	0.5×2	3	3	Poor	—	Before puncture
19	M. Y.	F	41	60	Alveolar abscess	Negative	1×1	3	3	Good	—	
20	Y. T.	M	29	58	Mandibular osteomyelitis	Negative	1×2	3	6	Good	—	Incision on 2nd day
21	M. O.	M	72	47	Maxillary osteomyelitis	<i>E. cloacae</i> ↓ Negative	1×1 1×2	7	13	Good	—	Liver cirrhosis
22	H. F.	F	74	40	Mandibular osteitis	Unknown	1×1 1×2	6	11	Poor	—	
23	H. T.	M	24	57	Wound infection	Unknown	0.5×1 0.5×2	3	2.5	Excellent	—	Mandibular fracture
24	K. U.	F	29	50	Wound infection	<i>S. pyogenes</i>	1×1 1×2	4	7	Good	—	Maxillary fracture

II. 臨床的検討

1) 投与対象

口腔領域感染症例 24 例に投与した。年齢は 17 歳～74 歳，男性 14 例，女性 10 例である。症例の内訳は Table 5, 6 に示したが，蜂窩織炎 14 例，膿瘍 5 例，顎骨骨炎および骨髄炎 3 例，外傷による創感染 2 例である。

2) 投与方法

投与量は 1 回 0.5～2.0 g で，1 日 1～2 回の 1 時間 d. i. とした。投与期間は 3～8 日間で総投与量は 1.5～20 g である。

3) 効果の評価

本剤の効果判定は，口腔領域における抗生物質効果判定基準委員会において提案された臨床成績表⁹⁾ に準じて行ない，患者の自覚的・他覚的・症状を客観的にかつ詳細に点数をもって評価し (Table 7)，その上で薬剤効果に対する主治医の意見，細菌の消長により総合的に評価した。点数による効果判定は症状判定として，感染症例において投与開始時の合計点数で投与後の合計点数を除いて得られた改善率を用い，その基準は著効 (≤0.3)，有効 (≤0.7)，無効 (>0.7) とした。

4) 臨床成績

各症例の使用成績は Table 5, 6 に示したが全症例の総合判定成績は，著効 4 例，有効 14 例，無効 6 例で，有効率 75% であった。また疾患別では，蜂窩織炎 79%，膿

瘍 60%，骨炎および骨髄炎 67%，創感染 100% であった (Table 8)。

5) 副作用

本剤投与に際して，特に副作用を思わせるような臨床症状は認められなかった。また，投与前後に行なった末梢血液に関する検査成績で，好酸球増多が 1 例認められたが，使用前より高値を示しており，本剤投与後も特に大きな変動ではなく，本剤によるものとは認め難い。

肝機能については，1 例に GOT, GPT, AL-P の上昇，1 例に GOT, GPT の上昇が認められたが，前者は後に肝炎発症 (口腔感染と併発) とわかった症例であり，後者は肝硬変の症例であった。ともに肝機能異常時に口腔感染による栄養状態の低下，全身状態の悪化が合併した時期であり，これら諸因子による影響が大きいと思われる。腎機能については本剤の影響と思われるような変化は認められなかった (Fig. 7)。

III. 考案ならびに総括

口腔領域感染症においても起炎菌の分離はきわめてむずかしく，未だにその検出菌から原因菌を推測し，抗生物質選択の目安としている。道⁴⁾によると，口腔領域感染症の約 70% はグラム陽性球菌を主体とした混合感染であると述べているが，植松・佐々木⁵⁾も口腔感染症は 2 種以上の混合感染が多く，好気性および嫌気性グラム陽性球菌が総検出菌の 57.1% を示すと述べている。

Table 7 Criteria and evaluation of effect

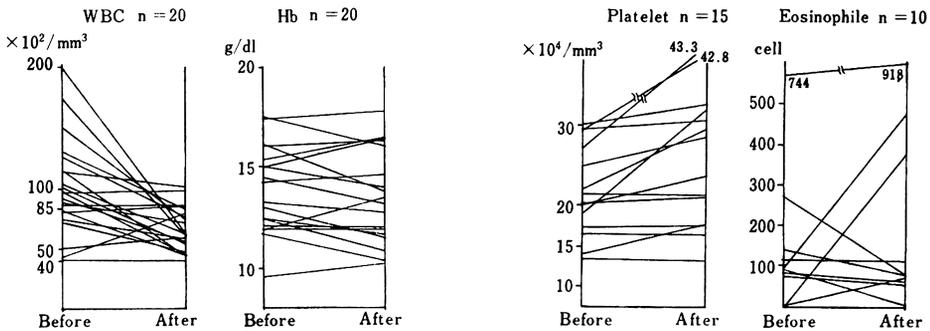
1. Body temperature : 0 under 37°C 1 from 37°C to 37.5°C 2 from 37.5°C to 38°C 3 over 38°C		Calendar date									
		Treatment date		Start	1st day	2nd day	3rd day				
2. Fatigue : 1 (-) 2 (+)		Dose									
3. Anorexia : 1 (-) 2 (+)		Other drugs used in combination									
4. Redness : (heat feeling) a. intra-oral : 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. extra-oral : 0 (-) 1 Redness or heat feeling or the extraoral area 2 Redness and heat feeling of the extraoral area		General condition		Body temperature		0123	0123	0123	0123		
				Fatigue		12	12	12	12		
				Anorexia		12	12	12	12		
5. Swelling : a. intra-oral : 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. extra-oral : 0 (-) 1 Swelling of the extraoral area 2 Much swelling of the face		Local findings		Redness (heat feeling)		intraoral		024	024	024	024
						extra-oral		012	012	012	012
				Swelling		intraoral		024	024	024	024
						extra-oral		012	012	012	012
				Induration		012	012	012	012		
				6. Induration : 0 (-) 1 Induration palpable from the extraoral 2 Induration accompanied with the strained skin		Pain		spontaneous pain		012	012
swallowing pain		01	01					01	01		
oppressive pain		01	01					01	01		
7. Pain : a. spontaneous pain : 0 (-) 1 Spontaneous pain 2 Severe pain b. swallowing pain : 0 (-) 1 (+) c. oppressive pain : 0 (-) 1 (+)		Trismus		0123	0123	0123	0123				
		Findings of lymph nodes		012	012	012	012				
8. 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		Local treatment									
9. Findings of lymph nodes : 0 No swelling or swelling without pain 1 Swelling with mobility and oppressive pain 2 fixed swelling with oppressive pain		Date of sensitivity test									
		Side effect									
		Total point									

Table 8 Clinical effect

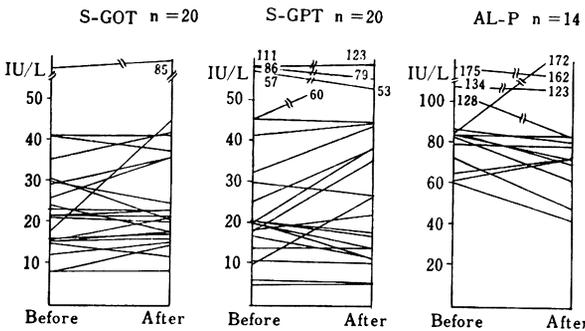
	Excellent	Good	Poor	Total	Effective rate %
Phlegmon	3	8	3	14	79
Abscess		3	2	5	60
Osteomyelitis		2	1	3	67
Wound infection	1	1		2	100
Total	4	14	6	24	75

Fig. 7 Laboratory findings in patients before and after administration of T-1982

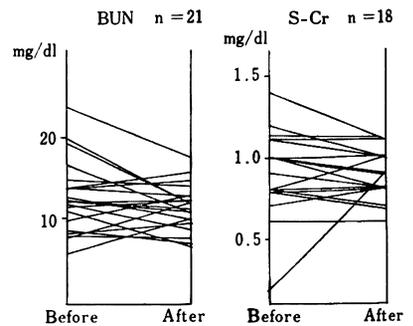
1) Peripheral blood



2) Liver function



3) Renal function



一方、他科領域で耐性化が問題となっているグラム陰性桿菌については口腔よりの検出率は低い⁵⁻⁷⁾といわれている。しかし、植松・佐々木⁸⁾も述べているように、術後感染においては、これらグラム陰性桿菌がよく口腔内に出現するのも周知の事実であり、当科における経験でも術後にグラム陰性桿菌を検出することはしばしばみられている。すなわち当科臨床分離菌 196 株の内訳に明らかのようにグラム陽性球菌 30 株に対し、グラム陰性桿菌は 166 株と高い検出率で、これらは入院症例の手術術

後感染例や悪性腫瘍末期患者での感染例から高頻度に分離されている。

グラム陽性球菌では株数が少ないが、 10^6 CFU/ml において 3 株を除いて MIC 分布は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上と抗菌力は従来のセフェム製剤にやや劣っている印象であるが、今回の臨床使用症例中 4 例に検出され、3 例に有効であったことは本剤のもつ良好な口腔組織移行性ととともに、抗菌力が、*in vivo* で優れているという報告⁹⁾ともよく一致している。

グラム陰性桿菌では、*P. aeruginosa* を除き比較的良好な抗菌性が認められた。 10^6 CFU/ml では CMZ より優れ、特に *E. cloacae* では数段優れているが、 10^8 CFU/ml では CMZ にやや劣り、CEZ, CPZ より優れている。このようにわれわれの保存菌での MIC は飛び抜けて優れているとはいえないが、われわれの分離菌が入院症例よりの検出菌が多いこと、また外来においても前投与薬無効症例の多いことなどより、これらの検出菌が多剤耐性菌であることが予測される。特に経口用ペニシリンやセフェム剤の使用量増加は近年著しく⁸⁾、それとともに耐性グラム陰性桿菌の出現が増加している^{9,10)}といわれるが、前述のようにわれわれのような施設では特にこの傾向が強く、 β -ラクタマーゼに安定した耐性菌用製剤が必要となってきている。本剤は β -ラクタマーゼに安定で、グラム陽性および陰性菌に対し広範囲なスペクトラムを有しており、耐性菌の予想される感染症に有効であると思われる。

さらに本剤の血中および口腔組織内移行は、1.0 g 1時間 d.i. で血中濃度は d.i. 終了時 $77.6 \pm 5.2 \mu\text{g/ml}$ 、半減期 103.9 分と良好なピーク値と、比較的長い半減期を持ち、8 時間後においても $3.0 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ が維持された。また口腔諸組織においては、歯肉および肉芽組織にすみやかに高濃度に移行しており、特に歯肉 60 分値では $22.3 \pm 2.6 \mu\text{g/g}$ 、対血清比 0.52 と、動物実験¹⁾と同様の傾向がみられ、軟組織への良好な移行がうかがえる。肉芽組織は、手術時摘出という条件上、骨折断端部肉芽もしくは慢性炎症巣の肉芽であり、その移行性にはばらつきがみられるが、対血清比で、最低でも 0.33 と比較的高い移行が期待できるので、このことが臨床の良好な効果を裏付けているのであろう。上顎洞粘膜はピークがやや遅れる傾向にあるが、骨に囲まれた組織であり、摘出組織が慢性炎症で肥厚した組織であったためと思われる。

顎骨への移行は、CEZ, CPZ, PIPC の報告¹¹⁻¹³⁾と同様、対血清比で 0.15 前後、30 分 $4.4 \mu\text{g/g}$ 、60 分 $5.4 \mu\text{g/g}$ 、90 分 $3.2 \mu\text{g/g}$ と安定した移行が認められた。その上、諸家からの報告は骨髄が対象であり、今回は骨組織全体を対象としたことを考慮すると、本剤の骨髄への移行はよりよいものと考えられる。また、上下顎骨の差異は、対血清比で 60 分上顎 0.16、下顎 0.08 と、上顎に 2 倍の移行がみられた。これは中尾ら¹³⁾の報告と同様である。

このように、本剤は良好な抗菌性を示し、特に β -ラクタマーゼ産生の耐性菌に優れた抗菌力があり、また血中濃度も持続性がよく、口腔組織への移行も良好であるといえる。

臨床成績では、蜂窩織炎 79%、創感染 100% と急性感

染症において優れた有効性がみられ、*in vitro* で考えられた以上の効果が *in vivo* で認められた。これは動物実験感染症に対する報告¹⁾と同様である。本剤の炎症性肉芽への移行がよく、また浸出液、膿中へも良く移行することのためであろう (Table 4)。

無効例は蜂窩織炎 3 例、膿瘍 2 例、骨炎 1 例で、個々の症例について検索してみると、症例 3 は慢性の急性増悪した症例、症例 9 は α -*Streptococcus* を検出したが、後日、顎放線菌症の疑われた症例、症例 11 は、下顎骨折により、下顎智歯の顎下隙迷入がみられ、また経口摂取不能による全身状態の低下がみられた症例、症例 17、18 はそれぞれ慢性化膿性辺縁性歯周炎、歯根のう泡という慢性炎症性の基礎疾患を有し、急性増悪の形をくり返し、膿瘍形成した症例、症例 22 は 74 歳という高齢で、約 2 カ月間の前投与を受けていた症例、以上のように、慢性経過中、急性増悪化をきたしたり、合併病巣や異物を持つ症例がほとんどで、他剤に変更後、有効に転じた症例は 1 例(症例 11)のみで、この症例も外科的処置を併用しており、特に変更後の薬剤のみの効果だけではないと考えられた。このように無効例は外科的処置を必要とするような症例が多く、薬剤効果判定の症例としては、やや不適當かも知れない。しかし各症例とも投与期間中、症状の増悪したものはなく、やや有効の項を設ければその範疇に入るものであった。

副作用は症状としての発現はみられなかったが、臨床検査において、2 例の肝障害患者に GOT, GPT の上昇がみられたことは、本剤が肝移行のよいことを念頭におくと、このような患者に対しては、投与量、投与期間を考慮し、注意観察することが必要である。また、好酸球の推移などについてもわれわれは投与後の観察ができなかったが、文献などからみて検索の必要な事項である。

以上のように、本剤は β -ラクタマーゼに安定であり、臨床において *P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌に対し強い抗菌性と、血中における持続性、また良好な口腔組織移行性が立証されたので、*in vitro* より *in vivo* により効果を期待できることが示唆された。本剤は中等度以上の口腔感染症、または他剤耐性菌に有用性が高いと評価できる。

文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム I, T-1982抄録集, 1981
- 2) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法, 日本化学療法学会標準法の再改訂. Chemotherapy 29: 76, 1981
- 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) 池本秀雄, 道 健一: 感染症と歯科治療。デンタルダイヤモンド社, 91~92, 1978
- 5) 植松正孝, 佐々木次郎: 起炎菌からみた選択の基準, 歯科におけるくすりの使い方。デンタルダイヤモンド社, 6, 8, 12~17, 1981
- 6) 佐々木次郎: 口腔領域化膿性炎の起炎菌。歯科ジャーナル 11: 563~568, 1980
- 7) 斉藤健一, 道 健一, 吉田 広: 口腔領域感染症における化学療法。歯科ジャーナル 11: 569~573, 1980
- 8) 藤井良知: 抗生物質の現況。モダンメディスン81(9): 51~53, 1981
- 9) 森鼻健史, 植田和雅, 村岡真理子, 津島哲也, 兒玉陸雄, 永田研一, 中尾 薫, 島田桂吉: 持続性 Cephalexin (L-Keflex) の基礎的臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 33: 514~521, 1980
- 10) 清水喜八郎: 感染症原因菌の動向。今日の化学療法, 3~13, 1980
- 11) 中尾 薫, 津島哲也, 三木逸郎, 兒玉陸雄, 森鼻健史, 永田研一, 島田桂吉: Cefazolin の口腔組織, 特に下顎骨々髄移行に関する基礎および臨床的研究。日口科誌 28: 387~393, 1979
- 12) 中尾 薫, 村岡真理子, 植田和雅, 津島哲也, 兒玉陸雄, 森鼻健史, 永田研一, 島田桂吉: 口腔外科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28(S-6): 935~946, 1980
- 13) 島田桂吉, 中尾 薫, 永田研一, 森鼻健史, 兒玉陸雄, 三木逸郎: 新合成ペニシリン(ビペラシリン)の下顎骨々髄移行に関する基礎および臨床的研究。Chemotherapy 27: 283~287, 1979

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1982 IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

TAKEFUMI MORIHANA, MASAFUMI TAGUCHI, RYOJI NANBA,
YOSHINAO MINAMI, HARUMITSU TSUTO, TAKEYOSHI YAMAMOTO,
KAZUMASA UEDA, TETSUYA TSUSHIMA, KENICHI NAGATA,
KAORU NAKAO and KEIKICHI SHIMADA

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

To elucidate efficacy in the field of oral surgery, T-1982, a new cephamycin antibiotic, was studied for its antibacterial activity, serum levels, transfer into oral tissues and clinical effect. The following results were obtained.

1) Susceptibility to T-1982 was determined for 196 clinical isolates from various oral infections. T-1982 was very active against gram-negative bacilli except *P. aeruginosa*.

2) In 11 patients after oral surgery, serum levels of T-1982 were determined following 1 hour drip infusion of 1.0 g. The serum level attained its peak of 77.6 $\mu\text{g/ml}$ at the end of infusion and then declined gradually. The level of 3.1 $\mu\text{g/ml}$ was detected even at 8 hours. The serum half life was 103.9 minutes.

3) Favourable transfer of T-1982 into oral tissues was observed. The concentrations and tissue/serum ratios of T-1982 in gingiva were 22.3 $\mu\text{g/g}$ and 51.6% at 60 minutes and 17.75 $\mu\text{g/g}$ and 74.3% at 90 minutes respectively. In bones of maxilla and mandible, these values were 4.38 $\mu\text{g/g}$ and 17.2% at 30 minutes, 5.4 $\mu\text{g/g}$ and 12.1% at 60 minutes and 4.66 $\mu\text{g/g}$ and 15.5% at 90 minutes respectively.

4) Twenty four cases with oral infections were treated by drip infusion of T-1982. The therapeutic responses were excellent in 4, good in 14 and poor in 6 cases; thus, the efficacy rate was 75%.

5) Side effects associated with the drug were not noted in any cases.

6) According to these results, T-1982 was evaluated to be a useful antibiotic on various infections in the oral surgical field.