

口腔外科領域における Cefpiramide (SM-1652) の基礎的・臨床的研究

椎木 一雄・村瀬 桂三

磐城共立病院口腔外科

佐々木次郎・岩本 昌平・山田 善雄・伊藤 知博

東海大学医学部口腔外科

橋本 哲朗

足利赤十字病院口腔外科

Cefpiramide (CPM, SM-1652) の基礎的・臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

- 1) ウサギを用い Cefpiramide 33 mg/kg を2時間で静脈内に持続注入したときの各組織内移行濃度は血液が最も良好で、次いで腎、肝、歯肉、舌、耳下腺、顎下腺、顎下リンパ節の順で、Cefpiramide の各組織への移行性は高く、持続的であった。
- 2) 口腔領域の急性化膿性疾患患者 38 名に Cefpiramide を1日量 1~4g、投与期間 3~18 日にわたって使用した。臨床効果は有効 29 例で、有効率 76% を得た。
- 3) 本剤の副作用は下痢 3 例を認めた。
- 4) 臨床検査値では血清 transaminase 値の上昇 3 例および BUN 値上昇 1 例を認めた。

口腔領域の化膿性疾患はグラム陽性球菌と口腔内常在の嫌気性菌ならびにその混合感染が大部分を占めており、口腔領域の重症感染症に対する first choice としての抗生物質の選択には、これらの細菌に広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有するセフェム系抗生物質が多く使用されている。

新セフェム系抗生物質 Cefpiramide (CPM, SM-1652) はグラム陽性、グラム陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有し、特に *Pseudomonas* 属に優れた抗菌力をもつことと、他のセフェム系抗生物質に比べて血中濃度が高く持続し、half life が長いという特徴を有している¹⁾。我々は本剤の口腔領域の組織および血中への移行濃度を動物を用いて測定し、あわせて臨床での使用成績を検討した。

I. 基礎実験

1. 実験方法

ウサギ (NZW) 21 羽を用い CPM 33 mg/kg を infusion pump を用いて 2 時間かけて静脈内へ持続注入し、舌、歯肉、顎下腺、耳下腺、顎下リンパ節の口腔領域組織とあわせて、肝、腎の組織内濃度および血中濃度と尿中濃度を測定した。

測定方法は bioassay により、*E. coli* NIHJ を検定菌とした disc (thick) method で行ない、血中濃度は同種ウサギの血清稀釈、組織および尿中濃度は pH 7.0 P.B.S. 稀釈による CPM 標準曲線を用いて測定した。

2. 成績

血中濃度は静脈内注入開始時から急速に増加して 1 時間から 2 時間は高濃度を持続し、注入終了時の 2 時間に最高値 194.8 $\mu\text{g/ml}$ を示した。投与終了後は緩やかな傾斜で減少し、6 時間後にも 22.9 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示した。

各組織への移行濃度をみると、舌、歯肉、顎下腺、耳下腺、顎下リンパ節などの組織では投与終了時の 2 時間で最高濃度に達し、肝、腎はやや遅れて投与終了の 30 分後に最高濃度に達した。各組織とも移行濃度は良好で、特に腎、肝に高い濃度が得られ、他のセフェム剤と比べて組織内濃度も持続の傾向を示した。

各組織の最高濃度を比較すると、腎>肝>歯肉>舌>耳下腺>顎下腺>顎下リンパ節の順であった。尿中回収率は 0~5 時間で 17%、0~6 時間で 30% であった (Table 1, Fig. 1)。

II. 臨床的検討

1. 使用対象

昭和 55 年 11 月から昭和 56 年 10 月までの約 1 年間に東海大学口腔外科ならびに磐城共立病院口腔外科、足利赤十字病院口腔外科を受診した口腔領域の急性化膿性疾患患者 38 名に使用した。

性別は男性 23 名、女性 15 名で、年齢は 14 歳から 72 歳までであった (Table 2)。

疾患内訳は顎骨炎 22 例、口腔底蜂窩織炎 11 例、顎下リンパ節炎および頬部蜂窩織炎各 2 例、顎下腺炎 1 例であった。

Table 1 Blood and tissue concentration of CPM in rabbits after 33mg/kg intravenous infusion for 2 hours

hrs	$(\mu\text{g}/\text{ml or } \mu\text{g}/\text{g}) \text{ n}=3, \bar{x}$								
	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6
Blood	67.3	146.5	177.4	194.8	109.7	95.2	57.2	31.5	22.9
Tongue		10.2 (7.0)*		22.9 (11.8)	13.9 (12.7)	11.2 (11.8)	7.7 (13.5)	5.2 (16.5)	4.2 (18.3)
Gingiva		12.1 (8.3)		24.0 (12.3)	17.2 (15.7)	14.9 (15.7)	8.8 (15.4)	7.1 (22.5)	6.2 (27.1)
Submandibular gland		4.7 (3.2)		17.2 (8.8)	14.3 (13.0)	7.9 (8.3)	7.6 (13.3)	4.5 (14.3)	4.4 (19.2)
Parotid gland		5.4 (3.7)		20.0 (10.3)	18.1 (16.5)	17.7 (18.6)	6.8 (11.9)	5.4 (17.1)	4.7 (20.5)
Submandibular lymphonode		4.2 (2.9)		15.9 (8.2)	14.0 (12.8)	7.7 (8.1)	6.6 (11.5)	3.4 (10.8)	3.0 (13.1)
Liver		9.3 (6.3)		17.5 (9.0)	36.3 (33.1)	22.6 (23.7)	16.3 (28.5)	3.7 (11.7)	3.3 (14.4)
Kidney		41.6 (28.4)		83.2 (42.7)	106.8 (97.4)	97.1 (102.0)	64.9 (113.5)	23.6 (74.9)	10.9 (49.6)
Urinary excretion								% 17.1	% 29.7

*Tissue/Blood rate(%)

Fig. 1 Blood and tissue concentration of CPM in rabbits after 33 mg/kg intravenous infusion for 2 hours

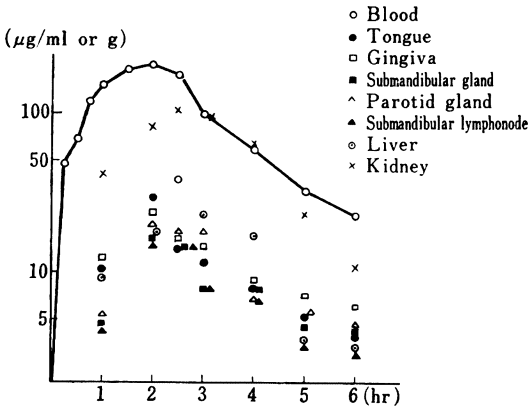


Table 2 Sex and age distribution of patients

Age	Sex	M	F	Total
14~19		3	2	5
20~29		6	3	9
30~39		6	2	8
40~49		6	5	11
50~59		2	1	3
60~69		0	1	1
70~72y		0	1	1
Total		23	15	38

Table 3. Evaluation of effect

Treatment date		Start	1st day	2nd day	3rd day	
General condition	Body temperature	0123	0123	0123	0123	
	Fatigue	12	12	12	12	
	Anorexia	12	12	12	12	
Local findings	Redness (heat feeling)	intraoral	024	024	024	024
		extraoral	012	012	012	012
	Swelling	intraoral	024	024	024	024
		extraoral	012	012	012	012
	Induration		012	012	012	012
	Pain	spontaneous pain	012	012	012	012
		swallowing pain	01	01	01	01
		oppressive pain	01	01	01	01
Trismus		0123	0123	0123	0123	
Findings of lymphonodes		012	012	012	012	
Total point						

Table 4 Criteria of evaluation

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
2. Fatigue	: 1 (-) 2 (+)
3. Anorexia	: 1 (-) 2 (+)
4. 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 (-) 1 Redness or heat feeling of the extraoral area 2 Redness and heat feeling of the extraoral area
5. 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
6. Induration	: 0 (-) 1 Induration palpable from the extraoral 2 Induration accompanied with the strained skin
7. Pain	:
a. spontaneous pain	: 0 (-) 1 Spontaneous pain 2 Severe pain
b. swallowing pain	: 0 (-) 1 (+)
c. oppressive pain	: 0 (-) 1 (+)
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
9. Findings of lymphonodes	: 0 No swelling or swelling without pain 1 Swelling with mobility and oppressive pain 2 Fixed swelling with oppressive pain

2. 投与方法

CPM を 1 回量として 0.5g, 1g または 2g を 5% glucose 250 ml で溶解し, 2 時間かけて点滴静注による投与を行なった。投与回数は 1 日 1 回または 2 回とし, 1 日総投与量は 1g~4g とした。なお投与に先立って問診および皮内反応テストを全例施行した。

3. 効果判定基準

効果判定は日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準²⁾に従い, 各症状の重症度を点数で表現し, 投与開始日の評点合計を分母に, 投与 3 日目または 5 日目の評点合計を分子にして得られた評点比が ≤ 0.35 を著効, $> 0.35 \sim < 0.7$ を有効, ≥ 0.7 を無効と判定した。しかし, 著効は薬剤効果だけで ≤ 0.35 の評点比を得たもののみとし, 外科的消炎手術を併用したものは有効と判定した (Table 3, 4)。

また主治医による主観的効果判定も参考として最終評価を行なった。

4. 成績

皮内テストの陽性例はなく, テストを施行した 38 例すべてに本剤の投与を行なうことができた。抗生物質効果判定基準による成績では有効 29 例 (76%), 無効 9 例 (24%) であり, 有効率 76% を得た。疾患別にみると顎骨炎 22 例では 77%, 口腔底蜂窩織炎 11 例では 91% の有効率を得た。

主治医の主観的判定による有効率は 87% であった (Table 5, 6)。

5. 細菌学的検討

これらの症例のうち, 閉鎖膿瘍から needle aspiration により膿汁を採取し得た 21 例について検出菌の同定を行ない 29 株の菌を検出した。そのうち 16 株について MIC の測定を行なった。内訳は *S. aureus* 2 株, *S. epidermidis* 2 株, α -溶血性 *Streptococcus* 11 株, β -溶血性 *Streptococcus* 1 株, *Peptococcus* 5 株, *Peptostreptococcus* 2 株, *Bacteroides* 1 株, *Veillonella* 2 株, *Eubacterium* 1 株, ならびに ASGPR 2 株であった (Table 7)。

6. 副作用

副作用と考えられるものは下痢が 3 例に出現したが, いずれも軽度であり, 整腸剤投与しつつ本剤の継続投与が可能であった。その他には重篤な副作用は認めなかった。

7. 血液生化学検査

本剤投与前, 中, 後に血液生化学検査を可能な症例について施行した。検査項目は血液一般検査として白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 好酸球ならびに血小板数を, 肝機能検査として S-GOT,

Table 5 Clinical result of CPM

Case	Sex	Age	Diagnosis	Additional treatment	Treatment			Criteria point			Evaluation	Doctor's judgement	Side effect	
					Dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Route	Beginning	Third day				Fifth day
1	M	44	Osteitis of jaw		1 × 2	10	19	DIV	24	19	10	0.79 0.41	Good	
2	M	25	Osteitis of jaw		1 × 2	7	13	DIV	20	15	13	0.75 0.65	Good	Diarrhea
3	F	39	Osteitis of jaw	Drainage	1 × 2	6	11	DIV	16	7	5	0.43	Excellent	
4	M	30	Osteitis of jaw	Drainage	1 × 2	18	36	DIV	25	12	10	0.48	Good	
5	M	47	Osteitis of jaw	Drainage	1 × 2	9	16	DIV	17	20	13	1.17 0.76	Good	
6	M	25	Osteitis of jaw	Drainage	1 × 2	5	9	DIV	18	6	—	0.33	Good	
7	F	18	Cellulitis of mouth floor	Drainage	0.5 × 2	4	4	DIV	18	11	8	0.61	Excellent	
8	M	42	Cellulitis of mouth floor	Drainage	1 × 2	8	15	DIV	29	17	10	0.58	Good	
9	M	22	Cellulitis of mouth floor	Drainage	1 × 2	4	7	DIV	19	4	—	0.21	Good	
10	M	15	Cellulitis of mouth floor	Drainage	1 × 2	6	12	DIV	26	4	3	0.15	Excellent	
11	M	40	Cellulitis of mouth floor	Drainage	1 × 2	5	9	DIV	19	5	3	0.26	Excellent	
12	M	27	Cellulitis of mouth floor	Drainage	1 × 2	8	15	DIV	30	18	5	0.60	Good	
13	M	20	Cellulitis of mouth floor	Drainage	2 × 2	5	18	DIV	29	13	5	0.44	Excellent	
14	F	45	Cellulitis of mouth floor	Drainage	1 × 2	6	12	DIV	23	7	4	0.30	Excellent	
15	F	48	Lymphadenitis of submand. lymphonode		1 × 2	17	34	DIV	7	6	6	0.85 0.85	Poor	
16	F	25	Sialadenitis of submand. gland		1 × 2	7	13	DIV	10	7	6	0.70 0.60	Poor	
17	M	39	Osteitis of jaw	Drainage	1 × 1	4	4	DIV	22	9	8	0.40	Good	
18	M	35	Osteitis of jaw	Drainage	1 × 1	4	4	DIV	24	8	5	0.33	Good	
19	F	65	Osteitis of jaw	Drainage	1 × 1	4	4	DIV	20	5	4	0.25	Excellent	
20	F	42	Osteitis of jaw		1 × 1	4	4	DIV	15	9	5	0.60	Good	
21	M	36	Osteitis of jaw	Drainage	1 × 1	4	4	DIV	25	8	—	0.32	Good	
22	M	41	Osteitis of jaw	Drainage	1 × 1	6	6	DIV	20	10	2	0.50	Good	
23	F	43	Osteitis of jaw	Drainage	1 × 1	5	5	DIV	13	9	—	0.69	Good	Diarrhea
24	M	52	Osteitis of jaw		1 × 1	5	5	DIV	20	15	13	0.75 0.65	Poor	
25	F	72	Osteitis of jaw	Drainage	1 × 1	6	6	DIV	15	9	5	0.60	Good	
26	F	50	Osteitis of jaw	Drainage	1 × 1	5	5	DIV	23	10	8	0.43	Good	

Table 5 (Continued)

Case	Sex	Age	Diagnosis	Additional treatment	Treatment			Criteria point			Evaluation	Doctor's judgement	Side effect	
					Dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Route	Beginning	Third day				Fifth day
27	M	15	Lymphadenitis of submand. lymphonode	Needle aspiration	1×2	5	10	DIV	18	9	6	0.50	Good	
28	M	52	Osteitis of jaw	Drainage	1×1	4	4	DIV	25	10	4	0.40	Good	
29	F	44	Osteitis of jaw	Drainage	1×2	4	8	DIV	29	23	17	0.79 0.58	Poor	
30	M	28	Cellulitis of Cheek	Drainage	1×1	4	4	DIV	25	15	9	0.60	Good	
31	M	44	Osteitis of jaw	Drainage	1×1	5	5	DIV	19	7	—	0.36	Good	
32	M	32	Osteitis of jaw		1×2	6	11	DIV	18	9	—	0.50	Good	
33	F	20	Cellulitis of mouth floor	Drainage	1×2	3	6	DIV	23	5	—	0.21	Good	
34	M	31	Osteitis of jaw	Drainage	2×2 1×2	2	12	DIV	21	8	4	0.38	Good	
35	F	22	Osteitis of jaw	Drainage	1×2	5	9	DIV	23	9	—	0.39	Good	Diarrhea
36	F	30	Cellulitis of mouth floor	Drainage	1×2	5	7	DIV	23	15	—	0.65	Good	
37	F	18	Cellulitis of cheek		1×2	6	11	DIV	15	11	9	0.73 0.60	Poor	
38	M	14	Cellulitis of mouth floor	Drainage	1×2	9	17	DIV	23	21	—	0.91	Poor	

Table 6 Classification of diseases and therapeutic effects

Diagnosis	Case	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
Osteitis of jaw	22	0	17	5	77
Cellulitis of mouth floor	11	0	10	1	91
Lymphadenitis of submand. lymphonode	2	0	1	1	
Sialoadenitis of submand. gland	1	0	0	1	
Cellulitis of cheek	2	0	1	1	
Total	38	0	29	9	76
Doctor's judgement	38	7	26	5	87

S-GPT を、腎機能検査として S-Cr, BUN を測定した。

血液像検査では好酸球の軽度の一過性上昇が 6 例認められた。

肝機能検査では、症例 4 は投与前 S-GOT, S-GPT, AI-P とも正常であったが投与 11 日目の検査で軽度上昇し、投与終了後 7 日目の検査で S-GPT が 93 U と上昇していた。経過中、臨床的に自覚症状は全く認めていない。症例 11 は予診では合併症の訴えはなかったが投与前検査で S-GOT 62 U, S-GPT 49 U とやや高値を示していた。投与終了時の検査で S-GOT 285 U, S-GPT 168 U と上昇を認めた。追加検査の必要があったが患者再来せず、以後は不明である。症例 21 は投与前検査は S-GOT, S-GPT, AI-P とも正常値であったが、投与終了時の検査で S-GPT 36 U, 投与後 11 日目の検査で S-GPT 98 U と上昇が認められた。

腎機能検査では、症例 19 は投与終了時の BUN が 24.1 mg/dl と軽度上昇したが、1 週間後の再検査では正常値に復していた。経過中尿所見には異常は認められなかった (Table 8)。

III. 考察

口腔領域の重症感染症には現在、注射用セフェム系抗生物質が選択使用されることが多い。新セファロスポリン系抗生物質である CPM の口腔領域感染症に対する有用性を検索する目的で、基礎実験として血中および口腔組織内移行性を検討した。さらに口腔領域感染症に対する臨床効果について検討し、あわせて細菌学的評価をこころみた。

本剤の血中および口腔組織内移行濃度の測定は、ウサギを用い 33 mg/kg を静脈内に 2 時間かけて持続注入し、経時的に濃度測定を行なった。血中濃度は投与開始 2 時間後をピークとして 1 時間から 3 時間後まで 100

Table 7 Classification and sensitivity distribution of isolated organisms

No.	Isolated organisms	MIC ($\frac{10^6/\text{ml}}{10^8/\text{ml}}$) $\mu\text{g/ml}$			Evaluation
		C P M	C P Z	C E Z	
5	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	0.78 1.56	0.78 0.78	0.39 0.39	Poor
	<i>Veillonella</i>	1.56 3.13	1.56 1.56	0.78 1.56	
	<i>Peptococcus</i>	1.56 1.56	1.56 1.56	0.78 0.78	
7	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>				Good
8	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>				Good
	<i>Peptococcus</i>	0.78 1.56	0.78 0.78	0.78 0.78	
12	<i>Eubacterium</i>				Good
13	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>				Good
15	<i>Bacteroides</i> sp.	0.78 0.78	1.56 1.56	1.56 1.56	Poor
17	β -hemolytic <i>Streptococcus</i>				Good
18	<i>Peptococcus</i>	0.78 0.78	0.39 0.39	0.39 0.39	Good
19	<i>Peptostreptococcus</i>	0.78 0.78	0.39 0.39	0.39 0.39	Good
21	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	0.78 0.78	0.78 0.78	0.78 0.78	Good
	A. S. G. P. R.				
25	A. S. G. P. R.				Good
26	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	0.78 0.78	0.39 0.78	0.20 0.39	Good
27	<i>S. aureus</i>	25 50	0.78 3.13	6.25 12.5	Good
	<i>S. aureus</i>	3.13 3.13	3.13 3.13	1.56 1.56	
28	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	1.56 1.56	0.78 1.56	1.56 1.56	Good
29	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	12.5 12.5	12.5 12.5	6.25 6.25	Poor
30	<i>S. epidermidis</i>	0.78 1.56	1.56 1.56	0.39 0.39	Good
	<i>Peptococcus</i>				
31	<i>Peptococcus</i>	3.13 3.13	1.56 1.56	0.78 0.78	Good
	<i>Veillonella</i>	3.13 6.25	6.25 6.25	0.78 0.78	
34	<i>S. epidermidis</i> α -hemolytic <i>Streptococcus</i>				Good
35	<i>Peptostreptococcus</i>				Good
37	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>				Poor
38	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>				Poor

$\mu\text{g/ml}$ 以上の高い濃度を示し、さらに 4, 5, 6 時間後もその減少が緩やかであり、我々のウサギを用いた同様の実験で得られた Cefoperazone (CPZ) の成績と比較すると³⁾ CPZ では投与終了 1 時間後にはピーク値の 44%,

2 時間後 27% と減少を示すのに対し、本剤は 1 時間後 49%, 2 時間後 29%, 3 時間後 16%; 4 時間後 12% と血中での持続が良好であることが示された。組織内濃度は腎が最も高く血中と同程度を示し、また肝への移行も

Case		R B C ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	W B C ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Plt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	G O T (KAU)	G P T (KAU)	B U N (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Remark
21	Before	411	13.6	41.3	16,800	1	35.5	9	12	11	1.0	S-GPT↑
	During	448	13.6	39.7	6,500	1	38.6	22	36	13	1.3	
	After	444	15.0	44.0	11,100	2	33.1	28	98	13	1.0	
22	Before	479	16.2	47.7	8,900	1	17.9	21	31	15	1.4	
	During	467	15.2	45.8	4,600	0	19.6	29	51	17	1.1	
	After											
23	Before	442	12.4	39	3,900	0	23.4	18	33	15	0.8	
	During	439	12.4	39.1	3,900	1	26.5	10	7	11	0.8	
	After	429	12.7	37.8	5,700	1	28.2	14	5	7	0.8	
25	Before	372	11.4	33.5	10,700	1	23.2	17	9	13.7	0.8	
	During	379	11.9	34.0	5,800	2	27.4					
	After	387	12.1	34.2	5,200	0	28.6	27	17	19.3	1.0	
26	Before	470	13.9	40.4	5,600	0	41.8	20	11	13.7	0.9	
	During	395	11.6	33.6	3,900	2	49.3					
	After	477	13.8	40.8	4,500	7	61.9	16	12	10.8	0.9	
27	Before	473	13.4	39.7	7,900	3	28.3	16	6			
	During	474	13.7	39.5	5,700	1	29.9					
	After	466	13.2	38.5	3,100	3	32.9	17	7			
28	Before	407	13.5	39.1	12,600	0	29.7	14	13	12.1	0.9	
	During											
	After	363	12.0	34.3	5,900	1	37.5	22	19	13.8	0.9	
29	Before	448	14.3	40.2	12,000	1	26.1	23	16	10.7	0.5	
	During	429	13.5	39.9	11,700	1	25.3					
	After	408	12.6	36.3	7,000	3	40.2	20	15	12.3	0.8	
30	Before	506	16.2	48.8	14,700	0	22.5	17	13	15.8	0.9	
	During											
	After	453	14.7	42.8	5,600	5	30.2	27	15	12.4	0.8	
31	Before	469	14.5	42.7	21,200	1	19.8	16	9	30.5	1.2	
	During											
	After	442	13.5	39.8	6,900	1	26.5	22	15	28.2	0.8	
32	Before	522	12.9	38.7	11,400	1	27.8	28	26	12	1.0	
	During	511	12.3	37.0	5,800	0	28.1	31	41	15	0.9	
	After	502	11.8	38.0	5,100	0	29.1	25	28	12	1.1	
33	Before	468	14.8	43.0	11,400	2	25.8	19	13	12	0.9	
	During	395	13.2	39.0	4,300	2	23.9	14	7	13	0.3	
	After											
34	Before	510	15.9	45.8	13,600	2	34.0	17	19	7	0.9	
	During	523	14.6	46.2	8,400	6	30.6	21	29	12	1.0	
	After											
35	Before	433	14.2	39.8	11,300		28.4	10	5	11	0.9	
	During	414	13.1	37.2	9,000	6	29.0	12	10	10	1.0	
	After											
36	Before	398	12.2	34.3	10,700	1	30.6	17	8	18	0.8	
	During	396	12.1	36.3	8,100	1	29.4					
	After	452	12.3	34.5	4,400	2	34.2	15	8		0.7	
37	Before	494	13.5	40.2	9,300	1	30.6	16	18	13	0.7	
	During	514	12.6	39.5	8,500	1	39.2	14	16	11	0.9	
	After	440	11.7	37.1			39.3	13	16	10	0.7	
38	Before	451	13.3	39.5	7,700	0	20.0	15	10	19	0.9	
	During	424	12.4	38.9	4,500	2	62.0	17	9	11	0.7	
	After	397	11.6	35.6	4,600	1	31.5	11	12	10	0.8	

Table 9 Pre administration points and therapeutic effects

Pre point	Good	Poor	Efficacy (%)
7~14	1	2	33.3
15~20	12	4	75.0
21~50	16	3	84.2
Total	29	9	76.3

良好であった。口腔組織への移行性も良好で、肝と比較して同等またはやや低い程度の組織内濃度を示した。同様な条件のもとに測定した CPZ³⁾ に比較して高い濃度が維持され、経時的に対血清比が上昇することなどから、その組織移行性、持続性が良好であることが示された。

臨床使用成績において評点比による効果判定基準の3日目判定では有効率 76% で無効例が 9 例みられた。無効例に本剤を継続投与した5日目の効果判定では6例が有効域に達し、症状の改善がみられた。主治医による主観的判定では 87% の有効率が得られたが、有効性の判定にやや適切性を欠くものもみられた (Table 9)。

疾患別の効果を見ると顎骨炎は 77%、口腔底蜂窩織炎は 91% と高い有効率を得たが、動物実験による口腔組織内濃度測定で移行性の劣っていた顎下腺、顎下リンパ節の炎症においては成績が不良であった。初診時の評点と治療後の評点との各々の差をみると、注射用抗生物質である本剤の使用適応症例と考えられる初診時評点の

高い、すなわち重症度の高い症例ほど有効率が高いという成績を得た。

今回の口腔領域感染症からの検出菌をみるとグラム陽性球菌が 24 株で症例の 82% に検出され、検出菌数の 80% を占めていた。これらの菌に対する MIC は、比較した Cefazolin (CEZ) より 1~2 管劣り、CPZ と同程度か 1 管劣る程度で *S. aureus* の MIC 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 1 例を除いて 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 7 株、1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 2 株、3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 2 株、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 株であり、その他の嫌気性桿菌に対しても 0.78~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC が得られ、*in vitro* の MIC からは口腔領域の感染症に対して十分な効果が期待できると考察された。

本剤による副作用と考えられるものは軽度の下痢が 3 例にみられたのみで重篤なものはみられなかった。臨床検査成績では一過性の好酸球の上昇例が 6 例認められたが、その臨床的意味については不明である。肝機能検査では transaminase の上昇例が 3 例認められた。

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 II。SM-1652, 広島, 1981
- 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
- 3) 山田善雄, 伊藤智博, 近内寿勝, 椎木一雄, 佐々木次郎, 森下正教, 大川博充, 武安一嘉: Cefoperazone の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 28 (S-6): 917~927, 1980

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIRAMIDE (SM-1652) IN ORAL SURGERY

KAZUO SHIIKI and KEIZO MURASE

Department of Oral Surgery, Iwakikyoritsu Hospital

JIRO SASAKI, SHOHEI IWAMOTO, YOSHIO YAMADA and TOMOHIRO ITOH

Department of Oral Surgery, Tokai University, School of Medicine

TETSURO HASHIMOTO

Department of Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

Laboratory and clinical studies on cefpiramide (CPM, SM-1652) have been performed and the following results were obtained.

1) Cefpiramide was intravenously infused at a dose of 33 mg/kg for 2 hours in 21 rabbits, and its levels were the highest in blood and followed by in kidney, liver, gingiva, tongue, parotid gland, submandibular gland and submandibular lymphonode in order. The blood and tissue levels of cefpiramide were higher and more prolonged than other cepems.

2) Thirty eight patients of acute bacterial infections in oral region were administrated cefpiramide intravenously at daily doses of 1 g to 4 g for 3 to 18 days. The clinical results obtained were evaluated as good in 29 cases, and the efficacy rate was 76%.

3) Side effects were found in 3 cases of diarrhea.

4) Laboratory findings showed 3 cases of elevation of serum transaminase and one case of elevation of BUN.

The results of the present study indicated that cefpiramide was the useful antibiotic in the treatment of acute bacterial infection in oral regions.