

## Cefpiramide (SM-1652) の口腔組織移行に関する実験的・臨床的検討

水野 和生・神谷 祐二・高井 克憲・深谷 昌彦

愛知学院大学歯学部第1口腔外科学教室

(主任：深谷昌彦教授)

Cefpiramide (CPM, SM-1652) の口腔外科領域への応用に当って特に組織への移行について以下の検討を行なった。

1) 実験的検討：ラットを用いて Cefpiramide, Cefoperazone (CPZ), Cefazolin (CEZ) の3剤について投与後の血漿中および歯肉・歯槽骨・下顎骨・舌・顎下腺・耳下腺の6口腔組織への移行濃度と、その経時的变化を測定した。その結果、CPM の移行濃度は、歯肉>舌>骨組織≒腺組織の順で、各々血漿中濃度の 1/2~1/8 程度の濃度を示した。他の2剤との比較では、CPZ より大きく優り、CEZ とほぼ匹敵する成績であった。

2) 臨床的検討：入院手術症例 13 例について、Cefpiramide を 1g 投与した後の血液中および手術時に得られた正常あるいは病的な口腔組織への移行を測定した。その結果、血中濃度は投与1時間後に 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上、24 時間後でも 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上あり、きわめて長い血中持続を示した。また各口腔組織への移行率も、動物実験の結果とほぼ同様の傾向であった。また襄胞壁、肥厚上顎洞粘膜、感染骨などの病的組織でも正常組織に近い移行濃度を示した。

以上で明らかにされたように、Cefpiramide は比較的種々な口腔組織に良好な局所移行と長時間の血中持続が認められ、広範な抗菌力と相まって、口腔領域感染症に対して有力な薬剤と思われた。

抗菌スペクトルのより一層の拡大や、 $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性を目指してセフェム系抗生物質は目覚ましく改良され、次々と新しい薬剤が提供されつつあるのは臨床家にとって喜ばしいことである。しかしこれらの中には、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は著しく向上したものの、Cephaloridine (CER), CEZ などの初期のセファロスポリン系抗生物質に比べて、グラム陽性球菌に対する抗菌力や、血中持続の点でやや劣るものが多い。

私たちの口腔外科領域では、原因菌が多様化したとはいえ、今日なお1次症例はグラム陽性球菌感染症が圧倒的な部分を占め、難治症例も多くは耐性ブドウ球菌や緑膿菌によるものであるため、上記のような薬剤は却って使い難いという印象をもっていた。

このような中で Cefpiramide (CPM, SM-1652, Fig. 1) は、グラム陽性球菌、陰性桿菌とりわけ緑膿菌に対して強力な抗菌力をもつこと、非常に長い血中濃度の持続を示すことなどの点で<sup>1)</sup>私たちの領域での使用に好適な薬剤ではないかと期待された。

このため今回、口腔外科領域への応用性を検討すべく、本剤について臨床試験<sup>2)</sup>と併行して、基礎的検討の一つとして本剤の口腔組織への移行を測定し若干の知見を得たので報告する。

## I. 実験的検討

## 1) 被検薬剤

CPM および現在私たちの臨床で使用している Cefoperazone (CPZ), Cefazolin (CEZ) の計3剤 (Fig. 1) について同じ実験を行ない比較した。

## 2) 実験材料および方法

実験動物は9週齢、雄のSD系ラット(体重150~250g)を使用した。1薬剤について1群3匹として5群、計15匹を用いた。

投与方法はまず CPM を生理食塩液に溶解し 20 mg/ml に調製した。これを体重 1kg 当り 100 mg(5ml) の割合で尾静脈より one shot 静注した。

投与後、15分、30分、60分、90分、120分後に各群を放血死させた。

屠殺直後に歯肉・舌・下顎骨・上顎骨歯槽部(歯槽骨)・顎下腺および耳下腺の6口腔臓器を摘出採取し、さらに比較対照とするため血漿および肝・腎の各臓器を摘出採取して測定に供した。

測定方法は bioassay (agar well method) により、検定菌には *E. coli* NIHJ, 培地は Sensitivity test agar (栄研), 希釈液として、pH 7.0 1/15 M リン酸緩衝液を各々使用した。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

Fig. 1 Chemical structure of CPM and cephalosporins used in the experiment

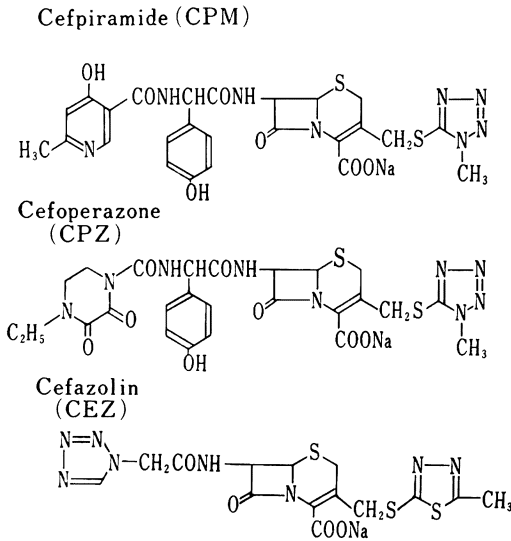
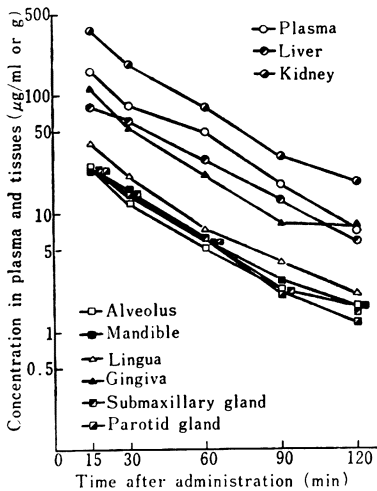


Fig. 2 Concentration of CPM in plasma and tissues after intravenous injection of 100 mg/kg in rats



組織は服部の方法<sup>3)</sup>に従って磨砕し、遠沈上清をとり well に満した。4°C 2時間予備拡散した後、37°C 18時間培養し阻止円径を測定した。検量線作製には、各臓器についてはリン酸塩緩衝液を、血漿のみについては同種(ラット)血漿を希釈液として用いた。

CPZ および CEZ についても上記と同じ条件で実験を行なったが、CEZ の場合は *E. coli* に対する感受性が

Fig. 3 Concentration of CPZ in plasma and tissues after intravenous injection of 100 mg/kg in rats

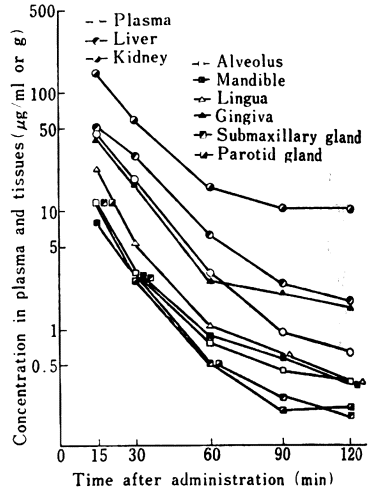
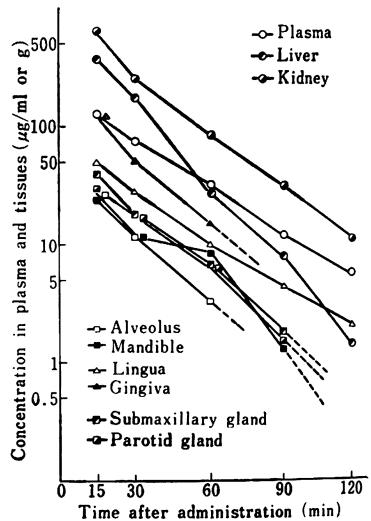


Fig. 4 Concentration of CEZ in plasma and tissues after intravenous injection of 100 mg/kg in rats



低く測定感度が下がるので検定菌を *B. subtilis* ATCC 6633 に、培地を citrate agar にそれぞれ代えて使用した。

3) 結果

CPM および対照の 2 剤について得られた組織内濃度(各群 3 匹の平均)をそれぞれ Fig. 2~4 に示した。

Fig. 2 の CPM では、投与 15 分後の口腔組織への移行濃度は歯肉が最も高く血中濃度の 1/2 以上であり、舌がこれに次ぎ、下顎骨・歯槽骨の各硬組織および顎下

腺・耳下腺の各腺組織へはいずれも血中濃度と非常によく平行したゆるやかな低下を示し、120分後もすべての組織で1 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度である。

Fig. 3のCPZでは、投与15分、30分後の口腔組織濃度は、CPMに比べて1/2~1/3程度と概して低く、歯肉>舌>硬組織=腺組織の順である。その後も濃度の低下は比較的速やかであり、90分以降歯肉>舌=硬組織>腺組織の順に変化し、特に歯肉の濃度は血中濃度の2倍以上になり、やや局所への集積を思わせる。

Fig. 4のCEZでは、投与15分後に歯肉>舌>腺組織 $\geq$ 硬組織の順であり、その後も血中濃度の推移と平行したゆるやかな低下を示している。

なお、肝・腎への移行では、CPMは腎>血中>肝の順に高濃度で、それぞれ平行した推移を示した。これに

対しCPZは腎>肝>血中の順で、特に腎の濃度推移は薬剤の蓄積を思わせる。またCEZは、早期に腎>肝>血中であるが、肝濃度は血中よりも速やかな低下を示している。

次に血中および各口腔組織での3剤の濃度推移をそれぞれ比較したグラフをFig. 5~9に示した。

Fig. 5の血(漿)中濃度の推移では、CPMはCEZをやや上回り、この2剤はほぼ同じゆっくりした消失を示すが、CPZは早期より血中濃度が低く消失速度も速い。

Fig. 6~9の各口腔組織への移行濃度もおよそこの血中濃度推移と似ており、CPM=CEZ $\gg$ CPZの関係である。また細かなCPMとCEZとの比較ではFig. 8の舌でCEZがCPMよりやや上回って推移するほか

Fig. 5 Concentration of CPM, CPZ and CEZ in plasma after intravenous injection of 100 mg/kg in rats

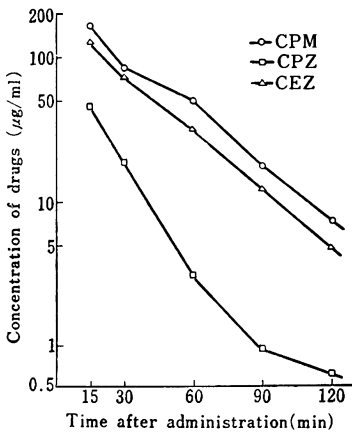


Fig. 6 Concentration of CPM, CPZ and CEZ in gingiva after intravenous injection of 100 mg/kg in rats

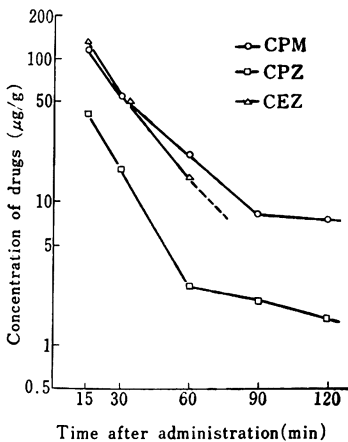


Fig. 7 Concentration of CPM, CPZ and CEZ in alveolus and mandible after intravenous injection of 100mg/kg in rats

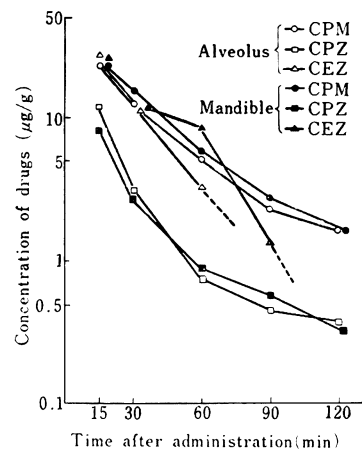


Fig. 8 Concentration of CPM, CPZ and CEZ in lingua after intravenous injection of 100 mg/kg in rats

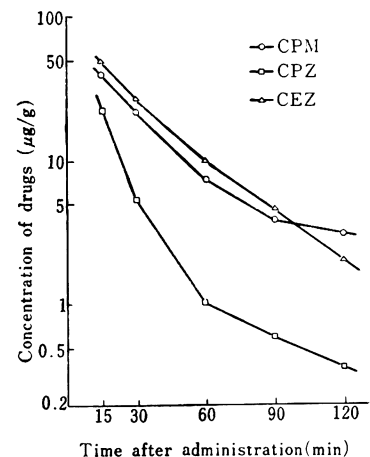
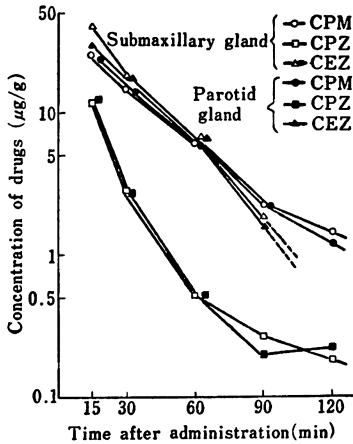


Fig. 9 Concentration of CPM, CPZ and CEZ in submaxillary gland and parotid gland after intravenous injection of 100 mg/kg in rats



は、早期に CEZ がわずかに上回り、時間の経過とともに CPM が少し高くなるようである。2つの骨組織および2つの腺組織への各薬剤の移行はそれぞれ類似しているの、Fig. 7 および Fig. 9 に一括して示した。

II. 臨床的検討

1) 対象

Table 1 に示した各種口腔疾患に対する入院手術症

例、計 13 例である。No. 2, 8, 11, 12 以外は局所麻酔による比較的小さな手術である。

2) 方法

術前に CPM 1,000 mg を 5% ブドウ糖液 20 ml に溶解し静注した。手術中(投与 60~330 分後)に摘出、切除を要した病的あるいは正常な各口腔組織を資料とした。またそれぞれの資料組織の摘出、切除と同時に静脈血を採取して血漿を得た。

Fig. 10 Blood level of CPM in 5 patients after intravenous injection (Base: 5% glucose 20 ml; CPM 1,000 mg)

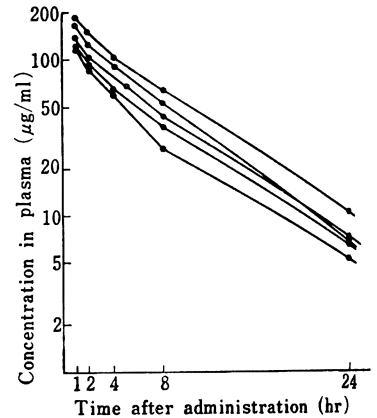


Table 1 Clinical cases examined distribution of CPM in oral tissues

No. of cases	Age	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Operation
1	57	F	65	Mandibular osteomyelitis	Biopsy
2	48	F	81	Deficiency of the jaw	Reconstruction
3	20	F	52	Benign tumor of the tongue	Exterpation of tumor
4	64	M	61	Maxillary sinusitis	Radical operation
5	18	F	44	Maxillary cyst	Cystectomy
6	16	M	59	Follicular cyst	Cystectomy
7	40	M	60	Salivary stone and sialoadenitis of the submandibular gland	Exterpation of the submandibular gland
8	40	M	56	Obsolete fracture of the mandible	Operative reduction of fracture
9	45	M	47	Post operative maxillary cyst	Radical operation
10	66	M	46	Post operative maxillary cyst	Radical operation
11	42	M	56	Sialoadenitis of the submandibular gland	Exterpation of the submandibular gland
12	57	F	45	Deformation of the tongue	Plastic operation of the tongue
13	33	M	76	Phlegmon of the floor of the mouth	Incision of abscess

Table 2 Tissue and serum levels of CPM in clinical cases

No. of cases	Tissue	Tissue level ( $\mu\text{g/g}$ )	Plasma level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissue/Plasma (%)
1	Gingiva	24.5	94	26.1
	Mandible*	7.3		7.8
2	Alveolus	9.0	94	9.6
	Mouth floor	16.1		17.4
	Iliac bone**	4.1		4.4
3	Mandible*	3.5	108	3.7
	Tongue	11.6		10.7
4	Tumor***	27.8	75.5	25.7
	Gingiva	16.5		21.9
5	Sinus mucosa*	15.4	56.5	20.4
	Gingiva	25.9		45.8
	Sinus mucosa	11.6		20.5
6	Cyst wall*	11.6	40.0	20.5
	Gingiva	10.7		26.8
	Alveolus	5.9		12.7
7	Cyst wall*	9.8	133	24.5
	Submandibular lymphnode	6.7		5.0
8	Submandibular gland*	6.7	123	5.0
	Mandible	9.8		8.0
	Skin	21.9		17.8
9	Gingiva	17.3	105	24.4
	Alveolus	10.8		10.3
	Cyst wall*	14.8		14.1
10	Gingiva	23.2	100	22.1
	Alveolus	16.5		16.5
	Cyst wall*	9.0		9.0
10	Cyst wall*	17.6	100	17.6
	Submandibular gland*	13.5		13.5
12	Submandibular lymphnode	11.6	85	11.6
	Tongue	18.8		22.1
13	Pus*	2.25	87	2.6

\* inflammatory tissue or fluid

\*\* donor site

\*\*\* pleomorphic adenoma

また、これと併行して、可能な5症例 (No. 1, 3, 5, 6 および 10) では、術後抗生物質の追加投与を行わず、投与後 1, 2, 4, 8, 24 時間目に採血を行ない血漿を得て、血中濃度推移の追跡を試みた。

各組織および血漿中の薬剤濃度測定はすべて、動物実験と同じ方法によった。

### 3) 結果

(1) 血中濃度の推移について：5 症例の血 (漿) 中濃度の推移は Fig. 10 に表わしたとおりである。

投与1時間後の 185~125  $\mu\text{g/ml}$  (平均 147  $\mu\text{g/ml}$ ) からゆるやかに低下し、24 時間後でも 10.5~5.1  $\mu\text{g/ml}$  (平均 7.4  $\mu\text{g/ml}$ ) の血中濃度を認め、ヒトにおける血中持続が極めて長いことを確認した。

(2) 口腔組織内濃度について：Table 2 に各症例で採取し得た口腔組織とその組織内濃度、採取時点の血中濃度および組織/血中濃度比 (%) を一括して示した。表中の\*印は慢性炎症病巣の組織または炎症の産物である。

各組織内濃度はばらつきは多いが、いずれも手術時の術創感染予防には十分な濃度と思われる。しかし、各症例で体重や投与後手術時までの時間は統一することが困難であり、組織濃度の絶対値では相互比較はできないため、血中濃度に対する移行率で比較してみた。

これによると 歯肉 (7 例) では 16.5~45.8% (平均 26.2%) と一番移行率が高く、舌 (2 例) では平均 16.4% でこれに次ぎ、以下歯槽骨 (4 例) の平均 10.4%、顎下腺 (2 例) の平均 9.2%、下顎骨 (3 例) の平均

6.5%と続いている。ただし、顎下腺では採取し得た2例ともが慢性炎症組織であり、下顎骨では3例中2例が慢性骨髄炎などの罹患組織である。この結果では動物実験に比べて、歯肉への移行が少し低いが、その他の組織ではかなりよく一致している。

また、動物実験では測定しなかった組織についても、上顎洞粘膜(2例)へは平均20.5%—うち1例は炎症性肥厚粘膜、顎下リンパ節(2例)へ平均8.3%、口腔底の結合組織(1例)へ17.4%、オトガイ部の皮膚(1例)へ17.8%の移行率を示した。

その他、病的な組織である顎骨内の嚢胞壁(4例)へも14.1~24.5%(平均19.2%)と正常組織に劣らない移行を示している。

No.13は口腔底蜂窩織炎極期の症例で、CPM投与1時間後に顎下部膿瘍切開に先立って穿刺・吸引した濃汁を測定したものである。2.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ (血中濃度比2.6%)とあまり高くはないが、血行の途絶えた膿瘍腔の中まで薬剤が浸出していることを表わすものと思われる。

### III. 考 察

ラットでの実験の結果、CPMの口腔組織内濃度は、歯肉>舌>骨組織・腺組織の順に高かった。また血中/組織の配分比は、歯肉で約1/2、舌で1/3~1/6、その他の組織で1/8程度で、各時間共ほぼ一定しており概して良好であった。

他剤との比較では、ほぼ $\text{CPM} \approx \text{CEZ} \gg \text{CPZ}$ という順に口腔内の組織濃度を示した。しかし、この成績の解釈はやや慎重を要すると思う。組織濃度の比較は各薬剤の血中濃度の推移(排泄速度)による影響が最も大きな因子となるが、排泄速度は同じ薬剤でも動物の大きさと必ずしも一定の関係をもたないからである。特に最近の置換基の多いセフェム系薬剤では、動物種によって排泄動態に特徴を示すものが多いことに留意しなくてはならない。たとえばヒトで得られたCPMの血中濃度持続はCEZなどのそれよりもはるかに長いものである。

上記のような問題点を避けるためには、実験結果の組織/血中の薬剤配分比についての相互の比較を行なうこ

と、あるいは、可能ならばできるだけヒトと代謝経路の類似した大型動物を用いるなどの方法が考えられるが、やはり実際のヒトの組織での比較が行なわれるのが最良である。

今回の臨床的検討で、CPMのヒトでの口腔組織内濃度(対血中濃度比)は、歯肉>舌>顎下腺、骨組織であり、ラットによる実験とよく一致した結果が得られた。ただ、臨床例で検索可能なのは、手術の遂行上切除を要した組織に限られる関係上、得られる数が少ないうえに同一の組織でも部位や状態などが一定でないため、データのばらつきが大きくなることはある程度やむをえないことである。しかし動物実験の結果と対比して相補的にみれば意味のある結果と思われた。

また臨床的組織濃度検索への期待は、臨床に携わる者にとって最も関心のある炎症病巣組織への移行を直接確かめることができるという点である。今回、少数であるが慢性病巣組織へのCPMの移行が正常組織に比べて必ずしも劣らないという結果が得られたのは意義あることと思う。臨床的制約が大きく、実行が煩雑なためと思われるが、(口腔外科領域に関しては)現在までのところ臨床材料で病巣組織の抗生物質濃度を測定した研究は少ないようである。このような成績は得難いので、もう少し症例数を重ねて測定を行ないたいと思っている。また、できれば他剤との比較も試みたいと考えている。

以上の検討を通じて、本剤は口腔組織への良好な移行ならびに広範な抗菌力を有していることを考え併せると、口腔外科領域感染症に広い適応をもつ“使い易い”薬剤の一つであると考えられる。

### 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II。SM-1652, 広島, 1981
- 2) 高井克憲, 他(5施設): 口腔外科領域の各種感染症に対するCefpiramide (CPM, SM-1652)の臨床成績。Chemotherapy 31 (S-1): 822~835, 1983
- 3) 服部孝範: 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 AND CLINICAL STUDY ON THE  
CONCENTRATION OF CEFPIRAMIDE (SM-1652)  
IN ORAL TISSUES

KAZUO MIZUNO, YUZI KAMIYA, YOSHIKI TAKAI and MASAHIKO FUKAYA

First Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery, School of Dentistry, Aichigakuin University  
(Chief Prof. MASAHIKO FUKAYA)

Experimental and clinical study on cefpiramide (CPM, SM-1652) were carried out in the field of oral surgery and the following results were obtained.

In experimental study, 100 mg/kg of cefpiramide was administered by intravenous injection in SD strain rats. The concentrations in plasma and oral tissues were measured by the means of agar-well method. The concentrations of cefpiramide in oral tissues were the highest in gingiva and followed by in tongue, salivary glands and bones in order. The concentrations after administration of cefpiramide in plasma and oral tissues were similar to cefazolin and were superior to cefoperazone.

In clinical study, 13 patients with oral disease were given a dose of 1,000 mg of cefpiramide by intravenous injection before operation. The concentration of cefpiramide in plasma and various oral tissues obtained at surgery were measured by the same method as experimental study. Plasma level of cefpiramide decreased very slowly and the distribution in oral tissues were similar to the results of experimental study. Transference of cefpiramide to inflammatory tissues was not inferior to those of normal tissues.

The results indicated the usefulness of cefpiramide in the treatment of infections in the field of oral surgery.