

歯科口腔外科領域における cefuroxime axetil の基礎的・臨床的検討

小林総一郎・大塚 芳基・平野 富希・中筋加名子
元地 茂樹・市位 政昭・佐野 栄作・吉位 尚
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)

(平成2年6月19日受付・平成2年9月8日受理)

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の歯科口腔外科領域における有用性を検討する目的で、基礎的および臨床的検討を行った。本剤の抗菌力を、当教室保存臨床分離菌 74 株について調べた結果、グラム陽性菌 (30 株) に対しては、ampicillin (ABPC) より劣るが、cefaclor (CCL), ceftoram (CFTM) よりやや優れた抗菌力を、グラム陰性菌 (44 株) に対しては、CFTM より劣るが、CCL, ABPC, と同等の抗菌力を示した。ヒトの口腔組織への移行に関する検討で、抜歯創には末梢静脈血と同等の良好な移行性が認められ、歯肉ではピーク時に対血清比で 0.41 ± 0.12 であり、他の経口抗菌剤と比較して同等もしくはやや上回る移行性を有していた。臨床的検討で、歯周組織炎 12 例、顎炎 2 例に用いた結果、主治医判定では有効以上の症例が 10 例、有効率 71.4% で、点数判定では、それぞれ 9 例、64.3% の有効率が得られた。副作用は 1 例に軟便を認めたが、軽度なものであった。以上のことより本剤は歯科口腔外科領域の中等度以下の感染症治療に安全で有用性の高い抗菌剤であるといえる。

Key words : Cefuroxime axetil (CXM-AX) セフロキシム アキセチル, Transition of oral tissue 口腔組織移行, Concentration of tooth extraction wound 抜歯創内濃度, Oral infection 口腔感染症

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は、注射用セファロsporin系抗菌剤 cefuroxime (CXM) を 1-acetoxyethyl ester 誘導体とし、経口吸収を可能とした抗菌剤である。CXM-AX はそれ自体抗菌作用はなく、服用後、腸管壁で脱エステル化されて CXM として吸収され、抗菌作用を發揮するが、吸収は食後の服用でより良好である特徴をもつ¹⁾。抗菌活性の本体である CXM は、従来の経口抗菌剤に比べ、 β -ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性菌および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示すことにより、これまで期待できなかった耐性菌に対しても強い抗菌作用を有すると報告されており²⁾、また、その臨床的有用性についても、すでに各科において高い評価を受けている³⁾。

今回我々は、本剤の口腔外科領域における有用性を検討する目的で、基礎的検討として、当科臨床分離菌に対する CXM の抗菌力また、抜歯創および歯肉への移行濃度の測定、さらに臨床的に、口腔感染症に対する治療効果と副作用について、総合的に検討したのでその概要を報告する。

I. 基礎的検討

1. 方法および対象

1) 抗菌力

1987年11月～1990年2月に得られた、当教室保存の口腔外科領域における臨床分離株 74 株 (*Streptococcus* sp. 9 株, *Staphylococcus aureus* 13 株, *Staphylococcus epidermidis* 8 株, *Klebsiella* sp. 7 株, *Escherichia coli* 4 株, *Acinetobacter* sp. 4 株, *Enterobacter* sp. 8 株, *Pseudomonas aeruginosa* 21 株) に対する MIC を日本化学療法学会標準法³⁾に準じた平板希釈法により測定した。接種菌量は 10^6 cfu/ml とし、対照薬剤として cefaclor (CCL), ceftoram (CFTM), ampicillin (ABPC) を使用した。

2) ヒトにおける血清、抜歯創および歯肉濃度

対象は、1989年1月～11月までに、神戸大学医学部附属病院歯科口腔外科および関連施設を訪れた外来患者のうち、抜歯を必要とする 40 症例であった (Table 1)。その内訳は、年齢 17～83 歳 (平均年齢 54.9 歳)、

*神戸市中央区楠町 7-5-1

Table 1.1. Serum and tissue concentration of cefuroxime axetil after administration to humans
(250 mg p.o., non fasting)

Time (h)	Case	Age (years)	Sex	Body weight (kg)	Concentrations of CXM ($\mu\text{g/ml}$ or g)				Ratio		
					Serum	Wound*	Gingiva	Blood**	Wound*/ Serum	Gingiva/ Serum	Wound*/ Blood**
0.5	1	65	F	48	0.44		0.17			0.39	
	2	47	F	45	ND	ND	ND				
	3	17	M	55	1.19	0.39	0.04		0.33	0.03	
	4	50	F	55	2.88	0.97		0.93	0.34		1.04
	5	72	F	34	ND	ND		ND	—		—
	6	49	F	76	ND	ND		ND			
	Mean \pm SE					0.07 \pm 0.47	0.27 \pm 0.19	0.07 \pm 0.05	0.31 \pm 0.31	0.34 \pm 0.01	0.21 \pm 0.18
1	7	58	F	43	3.39	2.65	2.13		0.78	0.63	
	8	58	M	49	4.20	2.59	2.10		0.62	0.50	
	9	70	F	48	2.68	1.63	1.72		0.61	0.64	
	10	50	M	70	1.31						
	11	35	F	43	1.16	ND	0.07		0	0.06	
	12	53	M	50	3.95	0.94	0.83	1.36	0.24	0.21	0.69
	13	52	M	89	4.24	0.99		0.83	0.23		1.19
Mean \pm SE					2.99 \pm 0.50	1.47 \pm 0.42	1.37 \pm 0.40	1.10 \pm 0.27	0.41 \pm 0.12	0.41 \pm 0.12	0.94 \pm 0.25
2	14	83	M	50	1.92	1.07	ND		0.56	0	
	15	49	F	59	6.32	2.94	0.12		0.47	0.02	
	16	67	F	45	4.02	3.28	0.98	2.40	0.82	0.24	1.37
	17	53	M	55	ND	ND	ND	ND	—	—	—
	18	32	M	65	2.95	1.76	0.09	1.41	0.60	0.03	1.25
	19	67	F	47	5.16	1.12		0.95	0.22		1.18
Mean \pm SE					3.40 \pm 0.93	1.70 \pm 0.51	0.24 \pm 0.19	1.19 \pm 0.50	0.53 \pm 0.10	0.07 \pm 0.06	1.27 \pm 0.06
3	20	47	F	63	1.07	0.79			0.74		
	21	60	M	36	4.46	2.58		3.47	0.58		0.74
	22	53	M	48	1.28	0.44		0.47	0.34		0.94
	23	64	M	47	4.19	1.99		2.26	0.47		0.88
	24	59	M	58	1.45	0.43		0.53	0.30		0.81
	Mean \pm SE					2.49 \pm 0.75	1.25 \pm 0.44		1.68 \pm 0.73	0.49 \pm 0.08	

* Tooth extraction wound

** Peripheral vein whole blood

CXM: cefuroxime

Table 1 2 Serum and tissue concentration of cefuroxime axetil after administration to humans (250 mg p.o., non fasting)

Time (h)	Case	Age (years)	Sex	Body weight (kg)	Concentrations of CXM ($\mu\text{g/ml}$ or μg)				Ratio		
					Serum	Wound*	Gingiva	Blood**	Wound*/Serum	Gingiva/Serum	Wound*/Blood**
4	25	74	M	49	4.11	2.39	2.19		0.58	0.53	
	26	73	M	35	4.00	1.82	1.49		0.46	0.37	
	27	46	M	60	ND	ND	ND	ND	-		
	28	22	F	55	5.35	3.59		3.40	0.67		1.06
	29	61	F	65	1.46	0.42	0.88		0.29	0.60	
	30	36	M	75	0.54	ND	ND	ND	0	0	-
	Mean ±SE					2.58 ±0.90	1.37 ±0.60	0.91 ±0.43	1.13 ±1.13	0.40 ±0.12	0.38 ±0.13
5	31	60	F	65	2.81	1.61	1.45		0.57	0.52	
	32	73	M	35	2.82	1.71	ND	1.49	0.61	0	1.15
	33	64	M	60	1.29	ND	ND	ND	0	0	-
	34	35	M	62	0.58	ND	ND	ND	0	0	-
	Mean ±SE					1.88 ±0.56	0.83 ±0.48	0.36 ±0.36	0.50 ±0.50	0.30 ±0.17	0.13 0.13
6	35	70	M	50	1.48	1.25	ND	0.44	0.85	0	2.84
	36	74	M	49	1.40	ND	0.63	0.44	0	0.45	0
	37	56	M	72	2.51	0.41	0.03	0.47	0.16	0.01	0.87
	38	36	M	74	1.11	0.61		0.48	0.55		1.27
	Mean ±SE					1.63 ±0.31	0.57 ±0.26	0.22 ±0.21	0.46 ±0.01	0.39 ±0.19	0.15 ±0.15
8	39	59	M	36	1.08	ND	ND	0.41	0	0	0
	40	45	M	56	0.92	0.73		0.63	0.79		1.16
	Mean ±SE					1.00 ±0.08	0.37 ±0.37	0 -	0.52 ±0.11	0.40 ±0.40	0 -

* Tooth extraction wound

** Peripheral vein whole blood

CXM: cefuroxime

体重 34~89 kg (平均体重 54.4 kg) の男性 25 例, 女性 15 例で, いずれも健康成人であった。

疾患別内訳は, 齶蝕による残根が 17 症例, 辺縁性歯周組織炎が 8 症例, 根尖性歯周組織炎が 5 症例, 歯根嚢胞が 5 症例, 埋伏智歯が 4 症例, 腐骨形成のため抜歯と腐骨除去を行った 1 症例の計 40 症例であった。

患者にあらかじめ, CXM-AX 250 mg を食後経口投

与し, 30 分~8 時間後に抜歯を行った。抜歯直後に, 唾液の混入を避け充分防湿を行ったうえ, 抜歯創内に貯留した血液を 8mm thick の paper disc に採取した (抜歯創 disc)。また, 抜歯とともに, 歯肉切除を必要とする症例については歯肉も採取した。同時に, 末梢静脈より採血を行い, その一部を同様の paper disc に採取し (末梢全血 disc), 残りを遠心分離, 血清を得

た。採取した検体はただちに冷凍し、測定時まで保存した。

血清および血液(抗菌剤、木梢全血 disc)中 CXM 濃度は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、クエン酸ナトリウムを 1% 加えた普通寒大培地 (Difco, pH 6.5) を検定用培地とする薄層ディスク法により測定した。

菌肉は 1/20M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) で 4 倍希釈、Polytron (スイス・キネマチカ社製) によりホモ

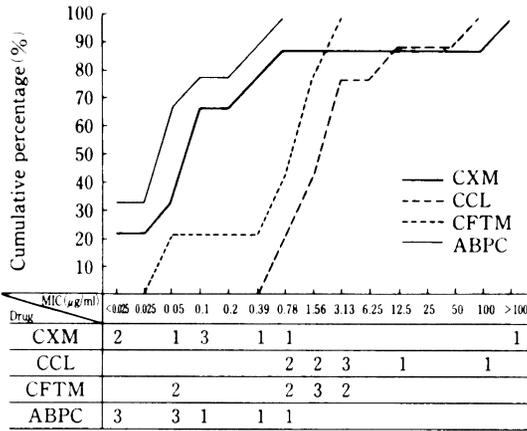
ジナイズし、3,000 r.p.m./m 15 分間遠心分離後の上清を測定した。また組織内 CXM 濃度は、*Streptococcus pyogenes* II D 697 を検定菌とし、5% 羊血液加 HI Agar (榮研) を検定用培地とする重層法により測定した。

2. 結果

1) 抗菌力

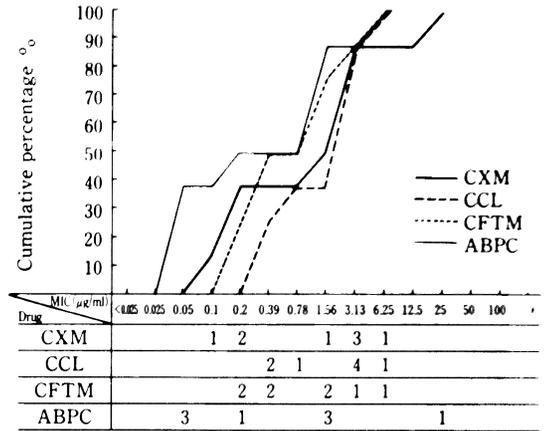
各薬剤に対する臨床分離株 74 株の感受性分布を Figs. 1~8 に示した。

Streptococcus sp. 9 株に対しては CXM は 9 株中 8



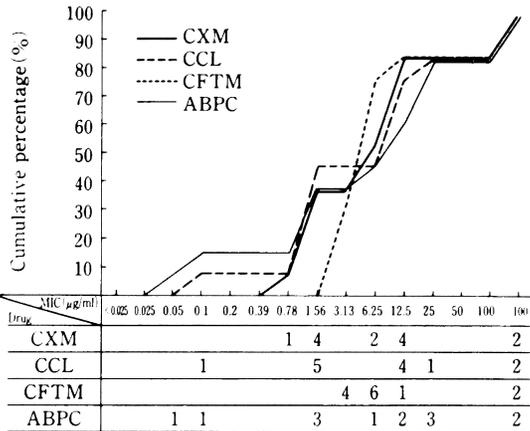
CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, CFTM: cefteram, ABPC: ampicillin

Fig. 1. Susceptibility of *Streptococcus* sp. (9 strains)



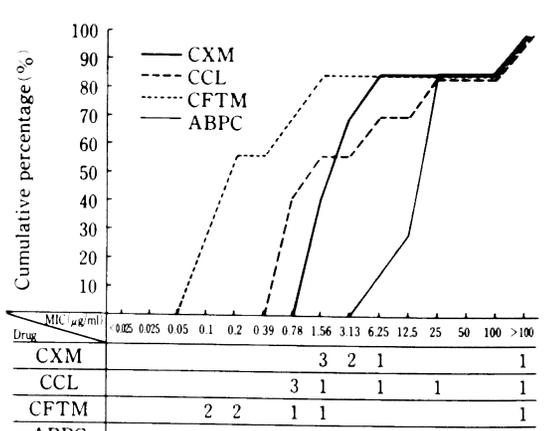
CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, CFTM: cefteram, ABPC: ampicillin

Fig. 3. Susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* (8 strains)



CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, CFTM: cefteram, ABPC: ampicillin

Fig. 2. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* (13 strains)

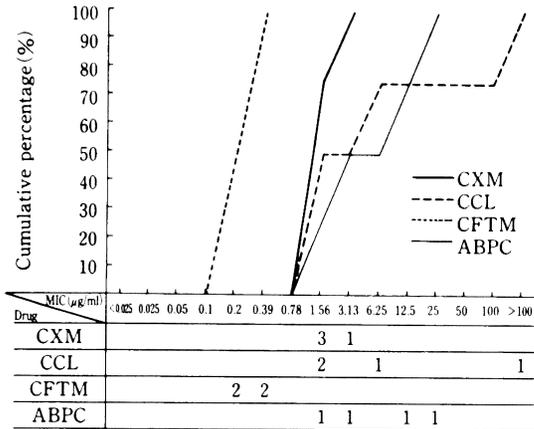


CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, CFTM: cefteram, ABPC: ampicillin

Fig. 4. Susceptibility of *Klebsiella* sp. (7 strains)

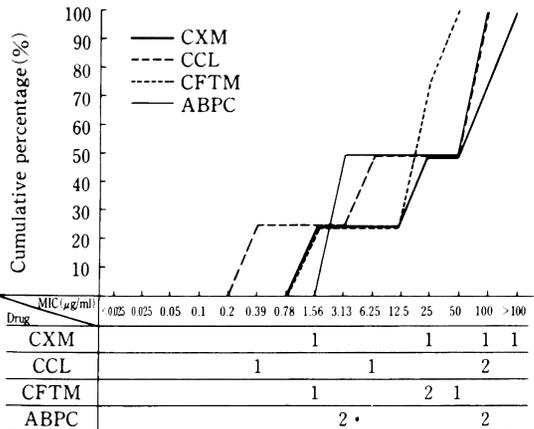
株までが 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止し、1 株が耐性を示した他は ABPC に匹敵する良好な抗菌力を示した。CXM の MIC_{50} 値は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、CFTM の MIC_{50} (1.56 $\mu\text{g/ml}$) より 4 管、CCL の MIC_{50} (3.13 $\mu\text{g/ml}$) より 5 管低く、CXM は優れた抗菌力を示した (Fig. 1)。

S. aureus 13 株に対しては、 MIC_{50} 値で比較すると CXM, CFTM はともに 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CCL と ABPC はともに 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と 4 剤とも同程度の成績であった。



CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, CFTM: ceftoram, ABPC: ampicillin

Fig. 5. Susceptibility of *Escherichia coli* (4 strains)



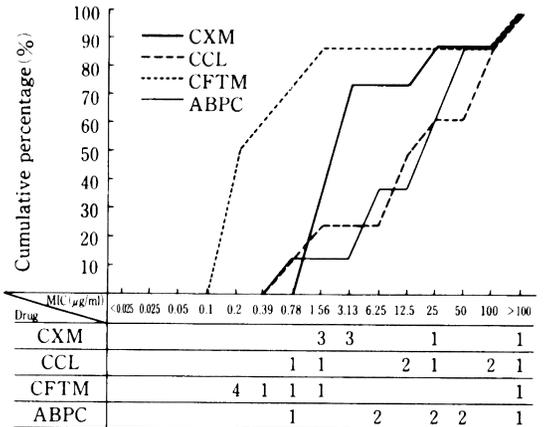
CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, CFTM: ceftoram, ABPC: ampicillin

Fig. 6. Susceptibility of *Acinetobacter* sp. (4 strains)

その内 2 株については、すべての薬剤に対して >100 $\mu\text{g/ml}$ と耐性を示していた (Fig. 2)。

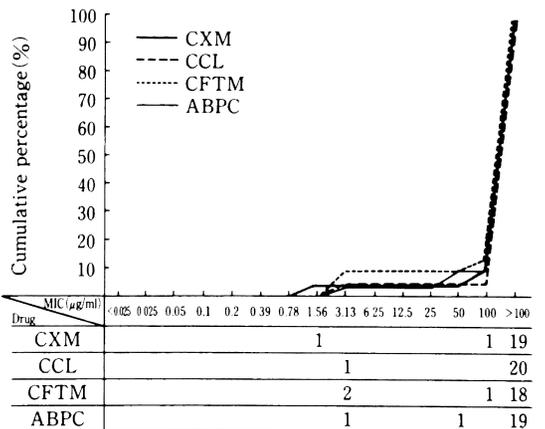
S. epidermidis 8 株では、 MIC_{50} 値みると CXM は CCL と同様 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、CFTM (0.39 $\mu\text{g/ml}$) より 3 管、ABPC (0.2 $\mu\text{g/ml}$) より 4 管高かった (Fig. 3)。

Klebsiella sp. 7 株では、 MIC_{50} 値で比較すると CXM (3.13 $\mu\text{g/ml}$) は CFTM (0.2 $\mu\text{g/ml}$) より 4 管、CCL (1.56 $\mu\text{g/ml}$) より 1 管高いものの、ABPC (25 $\mu\text{g/ml}$)



CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, CFTM: ceftoram, ABPC: ampicillin

Fig. 7. Susceptibility of *Enterobacter* sp. (8 strains)



CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, CFTM: ceftoram, ABPC: ampicillin

Fig. 8. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (21 strains)

より3管優れた成績を示した (Fig. 4)。

E. coli 4株では、CFTMが0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、次いでCXMが3.13 $\mu\text{g/ml}$ ですべての株の発育を阻止しており、優れた抗菌力を示した (Fig. 5)。

Acinetobacter sp. 4株では、4剤とも同様の抗菌力を示し、MIC₅₀は3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ であり、耐性株も認められた (Fig. 6)。

Enterobacter sp. 8株では、MIC₅₀と比較すると、CXMで3.13 $\mu\text{g/ml}$ とCFTM (0.2 $\mu\text{g/ml}$) に次いで良好であったが、CCL (12.5 $\mu\text{g/ml}$)、ABPC (25 $\mu\text{g/ml}$) はCXMよりも2~3管高値を示していた (Fig. 7)。

P. aeruginosa 21株では、ほとんどの株に対し4剤とも抗菌力を示さなかった (Fig. 8)。

2) ヒトにおける血清、抜歯創および歯肉濃度

Fig. 9, 11, 13は各症例の血清、抜歯創、歯肉濃度をプロットしたものであり、Fig. 10はそれらの平均値を示している。

血清濃度は、一部測定されないものも認められたが、30分~8時間まで、ほとんどの症例において濃度が測定され、ND: 6.32 $\mu\text{g/ml}$ に分布した (Fig. 9)。各時

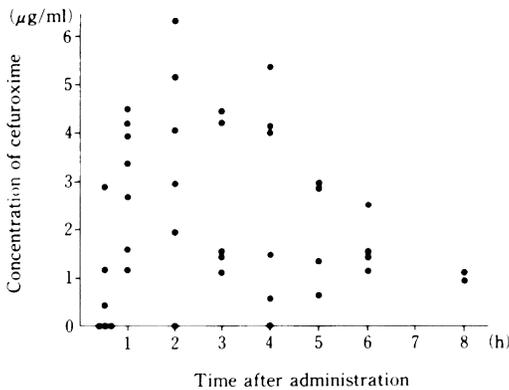


Fig. 9. Concentration in serum (cefuroxime axetil 250 mg, p.o. non-fasting)

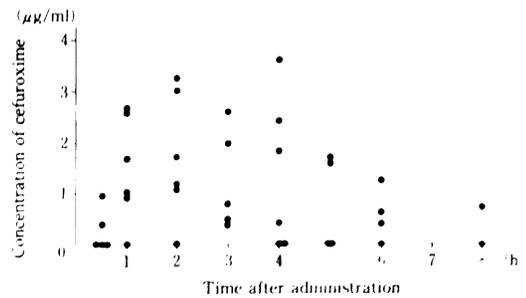


Fig. 11. Concentration of extraction wounds (cefuroxime axetil 250 mg, p.o. non-fasting)

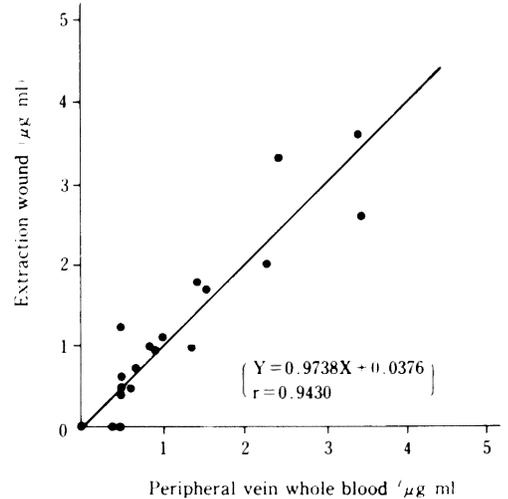


Fig. 12. Correlation between extraction wounds and peripheral vein whole blood (25 cases, cefuroxime axetil 250 mg, p.o. non-fasting)

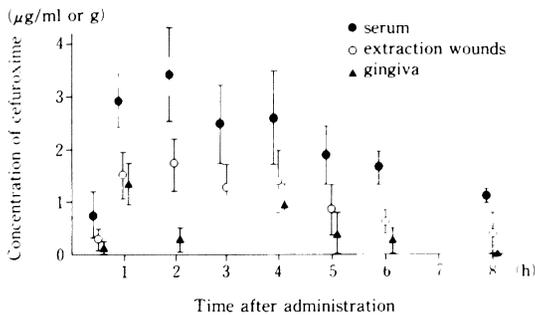


Fig. 10. Concentration of serum, extraction wounds and gingiva (cefuroxime axetil 250 mg, p.o. non-fasting) (mean \pm SE)

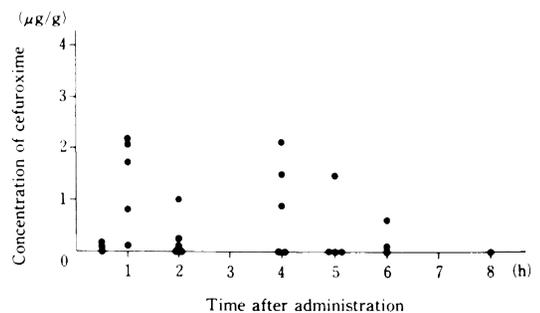


Fig. 13. Concentration of gingiva (cefuroxime axetil 250 mg, p.o. non-fasting)

間ともバラツキが大きい傾向であったが、平均値では測定点中、2時間値が最も高く、 $3.40 \pm 0.93 \mu\text{g/ml}$ であり、以後漸減したが、8時間でも $1.00 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ の移行が認められた (Fig. 10)。

拔牙創濃度は $\text{ND} \sim 3.59 \mu\text{g/ml}$ に分布しており、3時間を除く各時間において、濃度が測定されない症例が見られ、バラツキも大きかった (Fig. 11)。平均拔牙創濃度は、血清と同様、2時間値が最も高く、 $1.70 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$ を示し、また血清濃度とはほぼ同様の推移を示した (Fig. 10)。各時間での拔牙創の平均対血清比は、 $0.30 \sim 0.53$ であった (Table 1)。

しかし、拔牙創濃度と末梢静脈全血濃度とを比較することができた25症例についてみると、相関係数 0.9430 と高い相関性がみられ (Fig. 12)、拔牙創には末梢静脈全血と同程度の移行性のあることが認められた。

歯肉濃度は、 $\text{ND} \sim 2.19 \mu\text{g/g}$ に分布しており、高い移行濃度を示す症例も見られたが、濃度が測定されない症例が多かった (Fig. 13)。平均歯肉濃度は、測定点中、1時間値が最も高い結果であり、 $1.37 \pm 0.40 \mu\text{g/g}$ を示した (Fig. 10)。歯肉の対血清比は $0 \sim 0.64$ を示し、各時間における平均値では、1時間値の 0.41 ± 0.12 が最も高い値であった (Table 1)。

II. 臨床的検討

1. 対象症例

1988年11月～1989年2月までの4か月間に、当科を受診した中等度感染症症例で、24歳～69歳までの男性8例、女性6例の計14症例を対象とした。その内訳はI群：歯周組織炎12例、III群：顎炎2例であった (Table 2)。

なお、薬物アレルギーを有する患者、妊婦や肝臓、腎臓障害を有する患者で、本剤服用の不適当と思われる患者は対象から除外した。

2. 投与方法

投与方法は、1日量750mgとし1日3回、食後の服用とした。ただし1例のみ1日1,500mgを投与した。服用期間は4～10日で、総投与量は3,000～9,000mgであった。

3. 効果判定基準

本剤の効果判定基準は、口腔領域における抗生物質効果判定基準委員会による臨床評価表¹⁾を用いた (Table 3)。さらに、薬剤効果に対する主治医の総合的評価による効果判定を行った。

点数による判定は、改善率、すなわち服用前の点数合計で服用3日目の点数合計を除いた値により、著効 (≤ 0.3)、有効 ($0.3 < \sim < 0.7$)、無効 (≥ 0.7)、判定で

さなかったものを不明とした。主治医の効果判定は、著効、有効、やや有効、無効の4段階で行った。

4. 細菌学的検査

閉塞膿瘍のある症例では、穿刺により得た膿汁をTCSポーター (クリニカル・サブライ社製) に採取、東京総合臨床検査センターにおいて菌の分離、同定およびMICの測定を行った。

5. 使用成績

1) 臨床効果

結果はTable 2に示すように、本剤を1日750mg服用した13症例に対して、主治医判定では、有効以上の症例が9例、有効率69.2%であり、点数判定では、8例、61.5%であった。1日1,500mgを分3投与した1症例では、主治医判定、点数判定ともに有効であった。1日750mg、1,500mg投与群を合わせると、有効以上は、主治医判定で71.4%、点数判定では64.3%という結果であった。

また、疾患群別では、I群の歯周組織炎12例に対する有効率は、主治医判定で75.0%、点数判定では66.7%であった。III群の顎炎2例に対しては主治医判定、点数判定いずれも50.0%であった。

2) 細菌学的効果

初診時閉塞膿瘍から検体を採取できたのは8例であり、そのうち菌同定可能症例は7例であった。検出菌の内訳は、*Peptostreptococcus* sp. 5株、*Bacteroides* sp. 2株、*Streptococcus* sp. 2株の計9株であった (Table 4)。

3) 安全性

副作用は、1例 (case 14) に、服用開始1日および3日後に軽度の軟便が見られたが、その後整腸剤を併用、服用を継続し、症状発現後3日目には消失した。また、血液、生化学検査において、異常所見は認められなかった。

III. 考察ならびに総括

CXM-AXは、注射用抗菌剤CXMを経口摂取可能となるように改良した抗菌剤である。腸管壁のエステラーゼにより、脱エステル化されCXMとなることにより抗菌力を発揮する。本剤は食後投与で吸収が高くなるのが大きな特徴であり、食後投与が、最も患者に好まれる事実より、経口抗菌剤としてきわめて有利な薬剤であると言える。また、抗菌活性の本体であるCXMの抗菌力、抗菌スペクトルから考えると、口腔外科領域においても有用性の高い抗菌剤であると推察される。

そこで我々は、抗菌力、組織移行性の面から検討し、臨床効果とともに歯科口腔外科における本剤の有用性

Table 2. Clinical results of cefuroxime axetil

Case	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis (Phase)	Dose			Surgical treatment	Clinical isolates		Points on 3rd day/ Points on day 0 ratio	Clinical effect		Usefulness	Side effects
				daily dose (mg)	duration (days)	total (g)		specis	MIC (μ g/ml)		doctor's judgement	judgement by points		
1	24 M	70	Periodontitis (tendency to remission)	250×3	5 ½	4.00	puncture	(-)		11/11 (1.00)	poor	poor	unsatisfactory	none
2	42 M	60	Periodontitis (tendency to remission)	250×3	5	3.75	-	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0.39	8/13 (0.62)	good	good	satisfactory	none
3	51 M	52	Periodontitis (tendency to remission)	250×3	5 ½	4.00	puncture	<i>Streptococcus morbillorum</i> <i>Peptostreptococcus prevotii</i>	0.05 0.05	13/18 (0.72)	good	poor	satisfactory	none
4	50 F	58	Periodontitis (stationary)	250×3	9	6.75	puncture	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Bacteroides assacharolyticus</i>	1.56 1.56	16/15 0.89	fair	poor	relatively satisfactory	none
5	52 F	52	Periodontitis (tendency to remission)	250×3	10	7.50	-	not examined		9/13 0.69	good	good	satisfactory	none
6	47 M	67	Periodontitis (stationary)	250×3	5	3.75	-	not examined		8/19 (0.42)	good	good	satisfactory	none
7	46 F	45	Periodontitis (stationary)	250×3	5	3.75	puncture	<i>Streptococcus anginosus</i>	0.39	10/18 0.56	excellent	good	satisfactory	none
8	34 M	63	Periodontitis (stationary)	250×3	5	3.75	puncture	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0.2	7/17 (0.41)	good	good	satisfactory	none
9	66 M	56	Periodontitis (stationary)	250×3	5	3.75	puncture	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	<0.025	4/10 (0.40)	good	good	satisfactory	none
10	50 M	67	Periodontitis (tendency to remission)	250×3	7	5.25	puncture	not examined		13/15 (0.87)	poor	poor	unsatisfactory	none
11	53 M	57	Periodontitis (stationary)	500×3	6	9.00	-	not examined		12/21 (0.57)	good	good	satisfactory	none
12	63 F	65	Periodontitis (stationary)	250×3	4	3.00	puncture	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	0.05	7/11 (0.64)	good	good	relatively satisfactory	none
13	29 F	52	Osteitis (tendency to remission)	250×3	5	3.75	-	not examined		14/17 (0.82)	poor	poor	unsatisfactory	none
14	69 F	50	Osteitis (tendency to remission)	250×3	5	3.75	-	not examined		7/15 (0.47)	good	good	satisfactory	soft stool

Table 3. Evaluation of effect and criteria of evaluation

Evaluation of effect		Criteria of evaluation				
Calendar date	Beginning day	1st day	2nd day	3rd day		
Treatment date						
Dose of cefuroxime axetil						
Other drugs used in combination						
General Condition	Body temperature	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	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
	Fatigue	1 2	1 2	1 2	1 2	2. Fatigue : 1 (-) 2 (+)
	Anorexia	1 2	1 2	1 2	1 2	3. Anorexia : 1 (-) 2 (+)
	Redness (heat feeling)	0 2 4	0 2 4	0 2 4	0 2 4	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 tissue (buccal mucosa, floor of the mouth, etc.). b. extraoral : 0 (-) 1 Redness of heat feeling of the extraoral area. 2 Redness and heat feeling of the extraoral area.
	Swelling	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	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 tissue (buccal mucosa, floor of the mouth, etc.). b. extraoral : 0 (-) 1 Swelling of the extraoral area. 2 Much swelling of the face.
	Induration	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	6. Induration : 0 (-) 1 Induration palpable from the extraoral. 2 Induration accompanied with the strained skin.
	Pain	0 1	0 1	0 1	0 1	7. Pain a. spontaneous pain : 0 (-) 1 Spontaneous pain 2 Severe pain b. swallowing pain : 0 (-) 1 (+) c. oppressive pain : 0 (-) 1 (+)
	Trismus	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	8. Trismus : 0 Limitation of movement, more than 30mm 1 Limitation, from 20 to 30mm 2 Limitation, from 10 to 20mm 3 Limitation, less than 10mm
	Findings of lymph nodes	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	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.
	Local treatment					
Date of sensitivity test						
Side effect						
Total points						

Table 4. Clinical efficacy and antibacterial susceptibility of isolates

Case	Diagnosis	Clinical isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6			Clinical efficacy points (judgement by points)
			CXM	CCL	ABPC	
2	periodontitis	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0.39	6.25	0.05	good
3	periodontitis	<i>Streptococcus morbillorum</i>	0.05	3.13	< 0.025	poor
		<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	0.05	3.13	0.025	
4	periodontitis	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1.56	6.25	0.05	poor
		<i>Bacteroides asaccharolyticus</i>	1.56	12.5	0.1	
7	periodontitis	<i>Streptococcus anginosus</i>	0.39	6.25	0.05	good
8	periodontitis	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0.2	6.25	0.05	good
9	periodontitis	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	< 0.025	0.1	< 0.025	good
12	periodontitis	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	0.05	0.78	0.2	good

CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, ABPC: ampicillin

を判定した。

本剤の抗菌力を、当教室保存臨床分離菌 74 株について調べた結果、グラム陽性菌、特に *Streptococcus* sp. に対する MIC₅₀ 値は、 $< 0.1 \mu\text{g/ml}$ であり、ABPC に匹敵する良好な抗菌力を示した。また *P. aeruginosa* を除くグラム陰性菌に対する MIC₅₀ 値は、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、CCL, ABPC と同等もしくはやや優れた抗菌力を示した。

口腔外科領域の感染症は、*Streptococcus* sp. を中心とするグラム陽性菌による感染および嫌気性菌との混合感染の占める割合が高い^{5,6)}と報告されている。本剤が嫌気性菌、特に口腔外科領域の感染症から検出率の高い *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp. に対して、 $< 0.025 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、強い抗菌力をもつこと⁷⁾を考えあわせると、本剤は歯科口腔外科領域での感染症に対しては、抗菌力の面からの治療効果は充分期待できると考えられた。また、歯性感染症からのグラム陰性菌検出頻度は比較的⁸⁾低く、それらが問題となるのは少ないのが現状であるが、口腔癌の術後創、compromised host などから、*P. aeruginosa* 等のグラム陰性菌が検出されることがあり、それらに対す

る化学療法として経口剤、注射剤のどちらを選ぶかは迷うところである。そのため本剤のグラム陰性菌に対する抗菌力を知ることとも必要であると考え、MIC を測定し CCL, ABPC と同等もしくはやや優れた抗菌力を示す結果を得た。

口腔感染症における抗菌剤の治療においては、抗菌力と同時に良好な口腔組織移行性を有することが、臨床成績を向上させる上で必須であると考えられる。CXM-AX の抜歯創、歯肉への移行濃度を測定し、これらの条件を満たしているかどうかを検討した。

抜歯創内濃度の測定は、当初、抗菌剤の予防投与の成否を調査するために始められた測定方法である⁹⁾が、現在においては顎骨、口腔組織内への移行性を調べるのと同様に、積極的な治療のためのひとつの目安として、広く用いられるようになっている。

今回の検討で、抜歯創内濃度は、血清中濃度と同様の推移を示しており投与後 1~8 時間において、ほとんどの症例で移行が見られ、最高濃度は 2 時間において $3.28 \mu\text{g/ml}$ と良好な移行性を示した。対血清比では 0~0.85 であったが、対全血比では 0~2.84 で、また抜歯創内濃度と末梢静脈全血濃度は、係数 0.9430 の強い相

関関係が認められたことにより、抜歯創には末梢静脈血とはほぼ同等の移行が得られることが判った。 β -ラクタム系経口抗菌剤の抜歯創への移行を対全血比で検討した報告では、cefadroxil (CDX) 500 mg では 0.78 (0.00~0.80)⁹⁾, talampicillin (TAPC) 250 mg では 0.75 (0.33~1.33)⁹⁾, TAPC 500 mg では 0.904¹⁰⁾, bacampicillin (BAPC) 500 mg では 0.851¹⁰⁾などがみられる。それらとは比較して、本剤の抜歯創内への移行が良好であることは明らかであった。また、予防投与の基準として MIC₉₀ を越える症例を有効であるとすると、本剤の一般臨床試験における検出菌に対する MIC₉₀ は、0.39 $\mu\text{g/ml}$ ¹¹⁾であるから、抜歯創内濃度のうち 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を越える症例は、服用後 30 分~8 時間のすべての症例の 68.4% になる。特に 1~4 時間の間では、82.6% の症例がこの濃度を越えていた。これは、TAPC 250 mg で 39%⁹⁾, BAPC 250 mg で 71%⁹⁾, AMPC 250 mg で 32%⁹⁾などと比較しても高く、TAPC 500 mg で 80%⁹⁾, BAPC 500 mg で 90%⁹⁾, AMPC 500 mg で 59%⁹⁾に匹敵する抜歯創への良好な移行性を示した。また、本剤 500 mg を投与した場合は、さらに濃度が高く 60~135 分間の 91% の症例が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を越え、予防投与の意義も高いと報告¹²⁾されている。

一方、口腔感染症の多くが I, II 群の軽度の感染症である¹³⁾ことを考えると、歯肉への移行は抗菌剤にとって重要な指標であると思われる。

今回測定した歯肉内濃度は、バラツキが多く測定限界以下の症例が散見された。また、その平均濃度は 1 時間値が最も高く、2 時間値が低下していたが、4 時間では高い値を示し、5~8 時間では低下した。しかし、3 時間では歯肉を採取した症例がなかったため不明である。2 時間の症例が他群と比べ、年齢、体重などに差はなかったことを考えると、その 2 時間値が低値を示したのは、個体差によるものであると思われるが、今後さらに検討を加えて行く必要があると思われる。

本剤の歯肉内濃度の対血清比は、ピークである 1 時間値で 0.06~0.64, 平均 0.41 \pm 0.12 であった。セフェム系経口抗菌剤の歯肉移行の報告は、ピーク時でそれぞれ、cephalexin (L-CEX) 500 mg で 0.43~2.57¹⁴⁾, cefatridine (CFT) 500 mg で 0.16¹⁵⁾, cefaclor (CCL) 500 mg で 0.32~2.12¹⁶⁾, cefloxadine (CXD) 500 mg で 0.53¹⁷⁾であることと比較すると、投与量の違いはあるものの、本剤はほぼ同等の移行性を有するものと思われた。また、採取歯肉の炎症症状は軽度であったが、一般に感染病巣内へは抗菌剤の移行がより良好であるという報告^{18,19)}を考えあわせると、本剤も歯肉に充分

な治療必要濃度が移行していることか推察される。

臨床的検討で、歯肉組織炎 12 例、顎炎 2 例の 14 例に投与した結果、主治医判定では、有効以上の症例が 10 例、有効率 71.4% であった。点数判定では、それぞれ、9 例、64.3% という結果であった。

主治医判定、点数判定ともに無効と判定された症例は、いずれも緩解期の症例であり、case 1, 10 では、膿瘍が形成されてから 2~3 週間経過していた症例で、case 13 は炎症症状は著明ではないが、開口障害が残存しており、本剤投与および、本剤の後に投与した (Clavulanic acid-Amoxicillin (CVA-AMPC) においても改善が見られなかった。また、case 3 も、緩解期の症例で、患者の自覚症状は消失したものの、排膿が継続しており、主治医判定で有効であったが、点数判定では無効と判定された。

臨床投与症例での有効率がやや低い結果であったのは、投与症例に慢性傾向を示す症例が多かったためであると思われる。

初診時閉塞性膿瘍より菌が検出された症例は 7 症例で、その内訳は Table 4 に示すように、好気性菌 2 株、嫌気性菌 7 株の計 9 株であった。それらに対する CXM の MIC は、<0.025~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、優れた抗菌力を示し、3 日後の判定でも 7 例中 5 例で有効であった。CXM の MIC は、ABPC より 2~3 管劣るが、CCL よりは 3~4 管優れた MIC を示していた。

また、副作用は 1 例に軽度の軟便が認められたが、その後整腸剤を併用し、投与を継続したが、症状発現後 3 日目には消失した。臨床検査値の異常をきたした症例もみられず、安全性の高い薬剤であると思われる。

以上のことより本剤は歯科口腔外科領域の中等度以下の感染症治療に、安全で有用性の高い抗菌剤であると結論づけられた。

文 献

- 1) 松本文夫, 大泉耕太郎: Cefuroxime axetil. Jap. J. Antibiotics 41: 1181~1193, 1988
- 2) 井上邦雄, 中根たみ子, 岡本世紀, 三橋 進, 井上松久: 経口セファロsporin Cefuroxime axetil (CXM-AX) の細菌学的検討. Chemotherapy 34 (S-5): 1~19, 1986
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 年制定, 1974 年改訂). Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) 高井 宏, 他: 歯肉感染症に対する抗生物質の効果判定基準について. 歯薬療法 1: 122~160, 1982
- 5) 出口浩一: 閉塞膿瘍採取検体からの検出菌と経年的薬剤感受性. 歯薬療法 5: 162~168, 1986
- 6) 玉井健三: 口腔内嫌気性菌感染症. 歯薬療法 5: 169~180, 1986

- 7) 沢 赫代, 沢村高樹, 山岡一清, 関口和人, 加藤直樹, 渡辺邦友, 上野一恵: Cefuroxime の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 34 (S 5): 33~37, 1986
- 8) 森島 丘, 他: 術中術後の感染予防としての抗生物質投与基準—抜歯創の血中濃度測定。第31回日本化学療法学会東日本支部総会。1984. 11
- 9) 橋本哲朗, 大川博充, 森下正教, 武安一嘉, 椎木一雄, 井本 隆: 経口用抗生剤投与後の末梢血と抜歯創濃度の比較。Jap. J. Antibiotics 34: 942~945, 1981
- 10) 森島 丘, 他: 術中術後の感染予防としての抗生物質投与基準—抜歯創の血中濃度測定(抄)。Chemotherapy 33: 1119, 1987
- 11) 佐々木次郎, 他 (15施設): Cefuroxime axetil (CXM-AX) の歯科・口腔外科領域感染症に対する有効性と安全性に関する検討。歯薬療法 8: 221~235, 1989
- 12) 森島 丘, 和田信行, 宮地 繁, 佐々木次郎, 河野誠之: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の抜歯創への移行。歯薬療法 8: 267~273, 1989
- 13) 吉位 尚, 他(3施設): 口腔疾患における感染症の実態調査(抄)。Chemotherapy 38: 413~414, 1990
- 14) 森鼻健史, 植田和雅, 村岡真理子, 津島哲也, 児玉睦雄, 永田研一, 中尾 薫, 島田桂吉: 持続型 Cephalexin (L-Keflex) の基礎的臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 33: 514~521, 1980
- 15) 植田和雅, 伝 春光, 山本剛義, 南 良尚, 村岡真理子, 津島哲也, 森鼻健史, 永田研一, 中尾 薫, 島田桂吉: 口腔感染症に対する Cefatrizine の基礎および臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 34: 1092~1097, 1981
- 16) 難波良司, 田口雅史, 伝 春光, 南 良尚, 山本剛義, 中尾 薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における Cefaclor の基礎的, 臨床的検討。歯薬療法 2: 79~93 1983
- 17) 田口雅史, 奥舎 保, 難波良司, 伝 春光, 南 良尚, 中尾 薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における Cefroxadine の基礎的, 臨床的検討。歯薬療法 4: 50~60, 1985
- 18) 中尾 薫, 津島哲也, 三木逸郎, 児玉睦雄, 森鼻健史, 永田研一, 島田桂吉: Cefazolin の口腔組織, 特に下顎骨髄移行に関する基礎および臨床的研究。口腔科誌 28: 387~393, 1979
- 19) 佐藤田鶴子, 田中正司, 江端 洋, 前川登志江, 吉成伯夫, 野村 篤, 園山 登: 新セフェム系抗菌剤セフロキシムアキシセチル(CXM-AX) のウサギ感染モデルへの移行に関する研究。歯薬療法 8: 240~245, 1989

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL IN ORAL SURGERY

Sohichiro Kobayashi, Yoshiki Ohtsuka, Fuki Hirano, Kanako Nakasuji,
Shigeki Motoji, Masaaki Ichii, Eisaku Sano, Takashi Yoshii,
Kaoru Nakao and Keikichi Shimada

Department of Oral and Maxillo-facial Surgery (Director: Prof. Shinada K) School of Medicine,
Kobe University, 5-2, Kusunokicho 7-chome, Chuo-ku, Kobe city, Hyogo 650, Japan

We carried out basic and clinical studies to evaluate the usefulness of cefuroxime axetil (CXM-AX) in dentistry and oral surgery, and obtained the following results.

1. The antibacterial activity of CXM was determined and compared with those of cefaclor (CCL), ceftam (CFTM) and ampicillin (ABPC), against 74 strains clinically isolated at our Department. CXM's activity was slightly superior to those of CCL and CFTM, although inferior to that of ABPC, against Gram-positive organisms (30 strains). Against Gram-negative organisms (44 strains) it was similar to those of CCL and ABPC, but inferior to that of CFTM.

2. The transfer of CXM into oral tissue after administration of 250 mg in non-fasting subjects was determined. It transferred equally well into tooth extraction wound and peripheral vein blood. Transfer of CXM into gingiva was comparable or superior to those of the reference antibiotics, the ratio of peak concentrations in gingiva to those in serum being 0.41 ± 0.12 .

3. In a clinical evaluation, 12 patients with periodontitis and 2 with ostitis were treated with 750 mg or 1,500 mg CXM-AX per day. The efficacy of the treatment was assessed by the doctors in charge as excellent or good in 10 cases, the efficacy rate being 71.4 %. Judged by points efficacy was assessed as excellent or good in 9 cases and the efficacy rate was 64.3 %. The only side effect noted was soft stool in one case, but this was mild.

4. We consider CXM-AX to be a safe and useful drug in treating mild or moderate infections in dentistry and oral surgery.