

Cefpiromeの口腔外科領域感染症に対する臨床的検討

秋月弘道・松井義郎・高橋浩二・吉田 広

大野康亮・道 健一

昭和大学歯学部第一口腔外科学教室*

新しいセフェム系抗生物質であるcefpirome(CPR)の口腔領域での有効性、安全性を検討するために本剤の口腔組織への移行および口腔外科領域感染症に対する臨床的效果について検討した。CPR 1g 点滴静脈内投与後1時間における血漿中濃度は22.7~60.3 $\mu\text{g/ml}$ (平均42.1 $\mu\text{g/ml}$)、拔牙窩血液中濃度は9.60~39.8 $\mu\text{g/ml}$ (平均27.1 $\mu\text{g/ml}$)、組織内濃度は歯肉で2.03~16.5 $\mu\text{g/g}$ (平均6.76 $\mu\text{g/g}$)、顎骨では3例中1例で3.89 $\mu\text{g/g}$ であったが、他の2例では検出しなかった。顎炎の9例に対する臨床的效果は点数判定では著効1例、有効8例で全例有効以上であり、主治医による判定は著効3例、有効5例、やや有効1例で、9例中8例有効以上であった。また、細菌学的効果では臨床分離菌は*Streptococcus milleri* 3株、*Streptococcus sanguis* 3株、*Streptococcus pneumoniae* 1株、 α -streptococci 2株、*Eikenella corrodens* 1株、*Peptostreptococcus micros* 1株、*Bacteroides intermedius* 1株の合計12株が検出され、これらの分離菌に対するCPRのMICは $\leq 0.025\sim 0.39$ $\mu\text{g/ml}$ であった。副作用は1例に味覚異常、舌のざらつき、口渇がみられたが、軽症であり投与終了後に改善した。臨床検査値の異常は1例に投与後に好酸球増多を認めたが軽度であった。

以上の結果よりCPRは口腔外科領域感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

Key words : Cefpirome, 口腔領域, 組織内濃度

新しいセフェム系抗生物質であるcefpirome(CPR)の口腔領域での有効性、安全性を検討するために本剤の口腔組織への移行および口腔外科領域感染症に対する臨床的效果について検討したので報告する。

I. 組織内濃度の検討

1. 対象および方法

対象症例は1989年4月~1989年5月に昭和大学歯科病院第一口腔外科において全身麻酔もしくは伝達麻酔により手術を行なった14症例で、性別は男性6例、女性8例、年齢は20~74歳(平均42.7歳)である。基礎疾患として2例に軽度の高血圧症がみられた。全例とも手術開始前にCPR 1gを100ml生理食塩液に溶解し、静脈内に60分かけて点滴投与した。試料は投与終了後の各時間に採取し、顎骨、歯肉は付着した血液を清拭後、また拔牙窩血液はペーパーディスクに十分浸透させた後、ただちに凍結保存した。血漿は末梢静脈より採血後分離し、凍結保存した。濃度測定は*Bacillus subtilis* ATCC 6633を試験菌とするディスク法にて測定した。

2. 結果

組織内濃度は投与後1時間の血漿で22.7~60.3 $\mu\text{g/ml}$ (平均42.1 $\mu\text{g/ml}$)、歯肉で2.03~16.5 $\mu\text{g/g}$ (平均6.76 $\mu\text{g/g}$)、拔牙窩血液で9.60~39.8 $\mu\text{g/ml}$ (平均27.1 $\mu\text{g/ml}$)であった。顎骨では3例中1例で3.89 $\mu\text{g/g}$ であ

たが、他の2例では検出しなかった(Table 1, Fig. 1)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

対象症例は1988年11月~1989年7月に昭和大学歯科病院第一口腔外科を受診した口腔外科領域急性感染症のうち、顎炎の9例である。対象の年齢は19~59歳で性別は男性4例、女性5例であった。病期別では初発から進行期3例、極期6例であった。

投与方法はCPR 1gを100ml生理食塩液に溶解し、静脈内に60分かけて1日2回点滴投与した。投与期間は3~5.5日で投与総量は6~11gであった。細菌学的検討は閉塞膿瘍から検体を採取し、TCSポーターに封入後、(株)三菱油化ビーシーエルに送付し、同所において細菌の分離・同定および日本化学療法学会標準法にてMICを測定した。また、投与前後に末梢血液検査、血液生化学的検査および尿検査を行なった。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準¹⁾に従った点数判定と主治医による効果判定を併せて行った。効果判定日は投与開始後3日目とし、同日の臨床症状の合計点数を投与開始日の合計点数で除した値にて判定し、著効(≤ 0.3 , excellent), 有効(0.3~0.7, good), 無効(0.7 $\leq$, poor)に区分した。主治医による効

* 〒142 東京都大田区北千束2-1-1

Table 1. Blood and tissue concentrations of cefpirome

Time (min)	Case no.	Concentration ($\mu\text{g/ml or g}$)			
		plasma	gingiva	BTES	jaw bone
15	1	30.8	2.30	9.80	—
	5	44.9	10.6	—	—
	7	58.6	37.2	—	—
	8	39.5	—	17.5	—
30	3	52.0	—	—	—
	5	—	—	—	ND
	6	42.7	15.7	—	2.24
	8	—	—	14.7	—
	9	47.0	ND	—	ND
	11	—	—	28.4	—
	14	35.8	3.27	—	1.71
45	6	—	—	—	4.07
	8	—	—	16.7	—
	11	—	—	26.0	—
	3	—	14.1	—	—
60	2	42.0	2.03	31.9	—
	3	50.0	16.5	—	3.89
	5	—	6.42	17.1	—
	6	35.7	—	—	ND
	10	60.3	—	36.6	—
	11	—	—	39.8	—
	12	22.7	2.10	9.60	ND
	14	—	—	27.8	—
75	5	—	—	—	1.50
	7	35.2	—	—	ND
90	3	39.1	—	—	—
	5	24.7	—	10.9	ND
	6	30.3	—	—	—
	7	29.4	9.36	—	ND
	9	56.0	15.5	—	ND
120	13	15.3	1.26	8.22	ND
	3	27.7	—	—	—
	4	16.7	7.70	—	—
	12	13.3	—	—	—
150	13	11.3	—	—	—
	14	16.2	—	—	—
	4	15.5	—	—	ND
180	7	22.6	—	—	ND
	4	10.6	3.78	—	—

BTES: blood of tooth extraction socket

ND: not detected

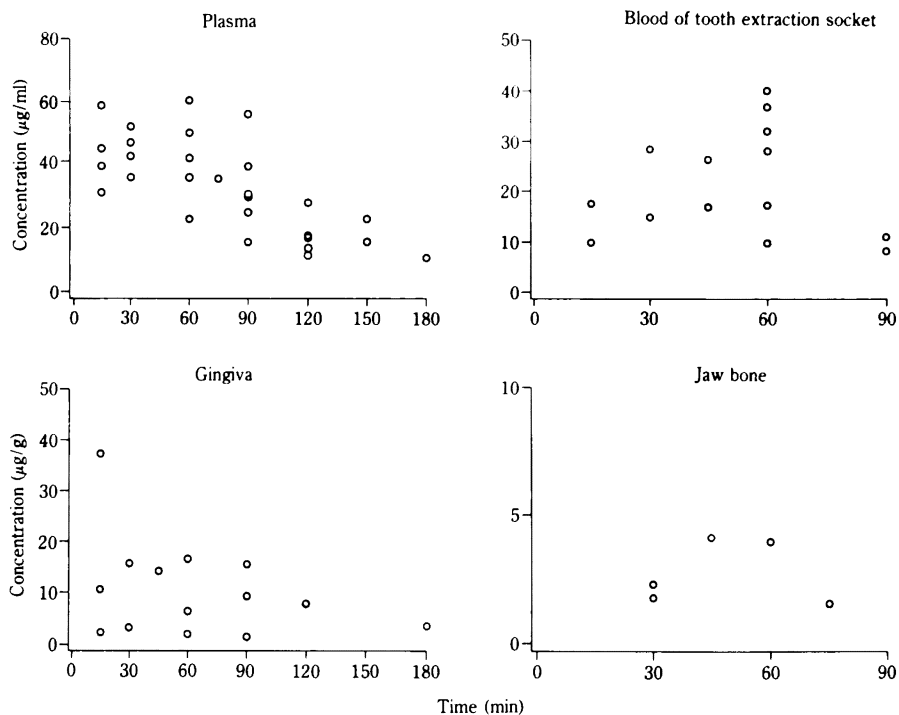


Fig. 1. Plasma and tissue concentration of cefpirome after i.v.d. of 1.0 g.

果判定は投与終了後に著効、有効、やや有効、無効および判定不能の5段階に評価した。

3. 結果

1) 臨床効果

点数判定による臨床効果では投与開始日の合計点数は16～24点(平均21.2点)、投与3日目の合計点数は4～14点(平均8.9点)で、点数判定では著効1例、有効8例で全例有効以上であった。主治医による判定は著効3例、有効5例、やや有効1例で、9例中8例有効以上であった(Table 2)。

2) 細菌学効果

臨床分離菌は*Streptococcus milleri* 3株、*Streptococcus sanguis* 3株、*Streptococcus pneumoniae* 1株、 α -streptococci 2株、*Eikenella corrodens* 1株、*Peptostreptococcus micros* 1株、*Bacteroides intermedius* 1株の合計12株が検出された。これらの分離菌に対するCPRのMICは $\leq$

0.025～0.39 μ g/mlであった。

3) 副作用

投与9例中1例において投与開始4日目に味覚異常、舌のざらつき、口渇の訴えがあったが、軽症であり治療終了まで6日間投与を継続したところ投与終了後5日目に改善した。

4) 臨床検査値異常

投与終了時1例に軽度の好酸球増多が認められた(Table 2, 3)。

Ⅲ. 考 察

口腔領域の感染症は口腔常在菌の単独あるいは混合感染によることが多いが、それ以外の菌による外来感染をとまなうこともあるため、起炎菌の推定が困難なことが特徴とされている²⁾。とくに顎炎、蜂巣炎などの重症例では臨床症状と治療の緊急性に応じて感受性試験の結果を待たずに薬剤を投与しなければならない場合が多く、

Table 2. Clinical efficacy of cefpirome

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Phase	Administration			Isolated organism	Clinical points (day 0)	Ratio		Judgement		Side-effects	Remark
					route	daily dose	duration (days)			day 3/ day 0	day 5/ day 0	by points	by doctor		
1	42	M	osteitis of jaw	1	i.v.d.	1.0 g $\times$ 2	3.5	<i>B. intermedius</i> (≤ 0.025) <i>S. milleri</i> (≤ 0.025) ↓ (—)	17	0.41 (7/17)	—	good	excellent	(—)	eosino $\uparrow$ (2% $\rightarrow$ 14%)
2	19	M	osteitis of jaw	2	i.v.d.	1.0 g $\times$ 2	5	α -streptococci (0.05) <i>S. pneumoniae</i> (0.05) ↓ (—)	16	0.38 (6/16)	0.31 (5/16)	good	excellent	(—)	
3	26	F	osteitis of jaw	2	i.v.d.	1.0 g $\times$ 2	3	<i>S. milleri</i> (0.05) <i>E. corrodens</i> (≤ 0.025) ↓ (—)	24	0.38 (9/24)	—	good	good	(—)	
4	48	M	osteitis of jaw	2	i.v.d.	1.0 g $\times$ 2	3	<i>S. milleri</i> (0.39) ↓ (—)	23	0.17 (4/23)	—	excellent	good	(—)	
5	26	F	osteitis of jaw	1	i.v.d.	1.0 g $\times$ 2	4	<i>S. sanguis</i> (0.10) ↓ (—)	23	0.43 (10/23)	—	good	fair	(—)	
6	23	F	osteitis of jaw	2	i.v.d.	1.0 g $\times$ 2	5.5	<i>S. sanguis</i> (ND) <i>P. micros</i> (ND) ↓ (—)	23	0.39 (9/23)	0.30 (7/23)	good	excellent	taste abnormality, thirst, tongue discomfort	
7	41	F	osteitis of jaw	2	i.v.d.	1.0 g $\times$ 2	5.5	α -streptococci (0.05) ↓ (—)	23	0.61 (14/23)	0.22 (5/23)	good	good	(—)	
8	29	M	osteitis of jaw	1	i.v.d.	1.0 g $\times$ 2	4.5	<i>S. sanguis</i> (0.10) ↓ (—)	21	0.62 (13/21)	—	good	good	(—)	
9	59	F	osteitis of jaw	2	i.v.d.	1.0 g $\times$ 2	5.5	NT ↓ NT	21	0.38 (8/21)	—	good	good	(—)	

NT: not tested

Table 3. Laboratory findings before and after administration of cefpirome

Case no.		RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4$ / mm ³)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-p (IU)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1	B	481	16.0	48.8	7900	2.0	19.2	9	10	1.9	1.0	12.4
	A	503	16.5	50.6	4200	14.0	25.0	12	15	1.8	1.0	14.2
2	B	452	14.2	42.5	7300	0.5	17.9	7	5	2.1	1.0	8.2
	A	476	14.2	45.0	5700	6.0	28.3	10	6	2.1	1.0	12.0
3	B	394	11.8	37.9	9600	0.5	31.9	12	9	2.1	0.8	13.2
	A	403	11.9	38.1	5000	4.0	31.0	9	8	1.8	0.9	17.7
4	B	368	12.7	38.9	11500	0	28.6	14	10	3.0	1.0	NT
	A	396	13.6	42.5	6600	1.0	31.9	13	16	2.8	1.1	14.5
5	B	438	13.5	41.8	10000	0	17.5	9	6	1.5	1.0	9.0
	A	421	12.9	40.3	3700	0	21.3	10	6	1.2	0.8	11.0
6	B	468	13.7	43.0	6000	1.0	19.9	9	6	1.9	0.8	10.6
	A	408	12.6	38.5	3300	1.0	23.4	9	6	1.7	0.9	7.7
7	B	379	10.6	34.3	7200	1.0	27.2	9	8	1.9	0.8	7.8
	A	371	10.5	33.4	4100	2.0	30.5	8	5	1.6	0.8	11.1
8	B	493	15.6	46.0	14200	NT	19.5	8	15	2.3	1.0	8.1
	A	468	14.9	43.5	5800	6.0	NT	11	16	1.9	1.0	14.7
9	B	462	15.2	46.9	15300	0	21.9	12	8	3.3	0.8	10.3
	A	420	13.7	42.9	6100	3.0	35.6	12	14	2.7	0.8	8.9

B: before NT: not tested
A: after

幅広い抗菌スペクトル、強い抗菌作用および速やかで高い組織内移行を有する薬剤が要求される。CPRは新しい注射用セフェム系抗生物質であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有する薬剤である。本剤の組織内濃度は投与後1時間の血漿で22.7～60.3 $\mu\text{g/ml}$ 、歯肉で2.03～16.5 $\mu\text{g/g}$ および抜歯窩血液で9.60～39.8 $\mu\text{g/ml}$ および顎骨においては3例中1例で3.89 $\mu\text{g/g}$ で、latamoxef(LMOX)^{3,4)}、ceftizoxime(CZX)⁵⁾などと比較して血中、歯肉ではほぼ同等、顎骨においてはやや低い値を示したが、分離菌に対するMICをみると十分有効な濃度が得られているものと考えられる。

本剤の臨床効果は投与開始日の合計点数が16～24点(平均21.2点)と重症例が多く、また他剤無効例も含まれているにもかかわらず、投与3日目の点数判定では著効1例、有効8例で全例有効以上であり、主治医による判定でも著効3例、有効5例、やや有効1例で9例中8例有効

以上と高い有効性を示した。

副作用では投与9例中1例において投与開始4日目に自覚症状として味覚異常、舌のざらつき、口渇の訴えがあったが、本剤の第Ⅰ相臨床試験において36名中3例に舌の異和感、1例に異臭感および1例にビリジン臭を自覚したとの報告⁶⁾があり、これは本剤が構造式中にpyridiniumを含むためと考えられた。しかし、投与終了後消退し、とくに問題はないものと考えられた。

以上の結果よりCPRは口腔外科領域感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 高井宏、他：菌性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
- 2) 吉田広、他：口腔外科領域感染症に対するBRL28500(Clavulanicacid-Ticarcillin)の使用経

- BRL28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の使用経験。Chemotherapy 34:1145~1150, 1986
- 3) 楊井孝, 他: Latamoxef sodium (LMOX) 投与後の顎骨, 囊胞壁および内溶液の濃度に関する臨床的検討。基礎と臨床 18:4320~4324, 1984
- 4) 南良尚, 他: 口腔外科領域における LMOX (Latamoxef sodium) の基礎および臨床的検討。歯科療法 3:142~155, 1984
- 5) 三宮慶邦, 他: 口腔外科領域における Ceftizoxime (エボセリン®) の基礎的, 臨床的検討。歯科療法 8:80~84, 1989
- 6) HR-810 概要, ヘキストジャパン, 日本ルセル株式会社: 72, 1989

EXPERIMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF CEFPIROME IN ORAL AND MAXILLOFACIAL INFECTIONS

HIROMICHI AKIZUKI, YOSHIROU MATSUI, KOUJI TAKAHASHI, HIROSHI YOSHIDA, KOUSUKE OHNO and KENICHI MICHII

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery,

School of Dentistry, Showa University

1-5-8, Kitasenzoku, Ota-ku, Tokyo 142, Japan

Cefpirome (CPR) was administered to patients with oral and maxillofacial infections, and the following results were obtained.

- 1) The concentrations of CPR were 22.7–60.3 $\mu\text{g/ml}$ in plasma, 2.03–16.5 $\mu\text{g/g}$ in gingiva, and 9.60–39.8 $\mu\text{g/ml}$ in blood of tooth extraction socket.
- 2) CPR exhibited good clinical efficacy in 9 patients assessed by an objective numerical rating of clinical symptoms (excellent 1 and good 8 cases) and by the attending doctor's evaluation (excellent 3, good 5 and fair 1).
- 3) The MICs of CPR against 12 clinically isolated strains were ≤ 0.025 –0.39 $\mu\text{g/ml}$.
- 4) Taste abnormality, thirst and tongue discomfort were complained of as side effects in one patient, and slight increase of eosinocytes was revealed in another.