

歯科口腔外科領域における cefdinir の基礎的・臨床的検討

大塚 芳基・竹野々 巖・山崎 隆廣・麻柄 真也
島崎 孝士・市来 浩司・元地 茂樹・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講座*

(主任: 島田桂吉教授)

(平成 4 年 3 月 4 日受付・平成 4 年 6 月 5 日受理)

Cefdinir (CFDN) 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。

1) 抗菌力について当講座保存の臨床分離菌 95 株について調べた結果, グラム陽性菌 (86 株) に対する抗菌力は, ampicillin (ABPC), ceftam (CFTM), cefpodoxime (CPDX) とほぼ同等であり, cefuroxime (CXM), cefaclor (CCL), ofloxacin (OFLX) より 3~4 管優れ, グラム陰性菌 (9 株) では, OFLX と同程度~2 管程度劣るが, CFTM, CPDX とほぼ同等で, CXM, CCL, ABPC より優れていた。

2) ヒト口腔組織への移行については, 本剤 100 mg または 200 mg 投与後 80~505 分で組織を摘出し測定した。顎骨内濃度は, ND~1.272 $\mu\text{g/g}$ に分布し, 軟組織への移行は血清を上回るものも多かった。

3) 抜歯創貯留液中濃度は, 36 例の患者を対象に, 本剤 100 mg 投与後, 抜歯創の血液を採取し測定した。2 時間から 4 時間で約半数の症例が, 菌性感染症から高頻度に分離される *Streptococcus* spp. の MIC₇₀ 値 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を越えていた。

4) 歯周組織炎 5 例, 歯冠周囲炎 1 例, 顎炎 7 例に投与した結果, 主治医判定では有効以上の症例が 11 例, 有効率 84.6% であった。点数判定では, それぞれ 10 例, 76.9% という結果であった。副作用は, 1 例に下痢, 2 例に胃部不快感を認めたが軽度なものであった。また 1 例に GOT, GPT, Al-p の異常値が投与中に認められたが軽度なものであり, 投与終了後正常値に復した。

以上のことより本剤は歯科口腔外科領域の感染症治療に安全で有用性の高い抗菌剤であると思われる。

Key words: cefdinir, 口腔外科, 口腔組織内濃度, 抗菌力, 抜歯創貯留液中濃度

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業株式会社で開発された新しい経口セフェム剤¹⁾で, 従来の経口用 β -ラクタム剤に比べ, β -ラクタマーゼに対して安定であり, 作用点であるペニシリン結合蛋白に対する親和性も高く, グラム陰性菌に対しては外膜透過性が良好なこと²⁾から, 好気性, 嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌群に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示すとされている³⁾。

今回, 我々は, 本剤の歯科口腔外科領域における有用性を検討する目的で, 基礎的検討として, 当科臨床分離菌に対する CFDN の抗菌力, また, 口腔組織および抜歯創貯留液中への移行濃度の測定, 菌性感染症に対する治療効果

と副作用について検討した。それらの結果からその概要を報告する。

I. 抗菌力について

1. 方法

1990 年 1 月から 1991 年 9 月に得られた, 当講座保存の臨床分離菌 95 株 (*Streptococcus* spp. 73 株, *Staphylococcus aureus* 6 株, *Staphylococcus epidermidis* 5 株, *Bacillus* spp. 1 株, *Enterococcus* spp. 1 株, *Klebsiella* ssp. 3 株, *Enterobacter* spp. 3 株, *Pseudomonas* spp. 2 株, *Neisseria* spp. 1 株) に対する MIC を日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じた平板希

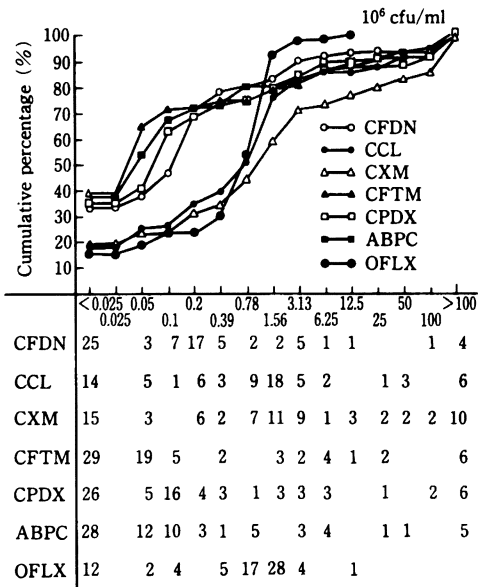
* 神戸市中央区楠町 7-5-2

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), cefuroxime (CXM), cefteteram (CFTM), cefpodoxime (CPDX), ampicillin (ABPC), ofloxacin (OFLX) を使用した。

2. 結果

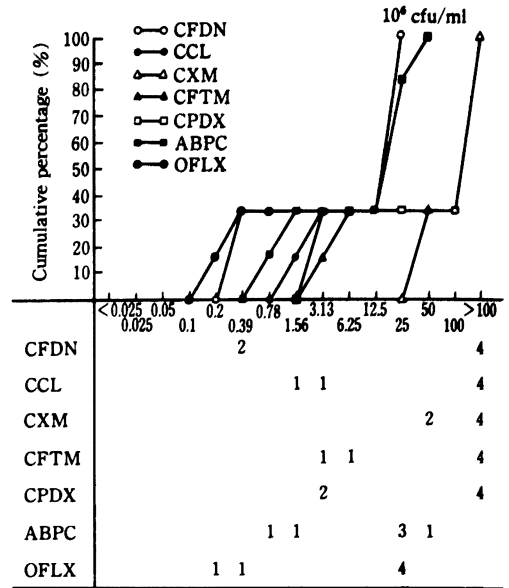
各薬剤に対する臨床分離菌 95 株の感受性分布を Figs. 1~3 および Table 1 に示した。

Streptococcus spp. 73 株に対しては CFDN は、 $<0.025 \mu\text{g/ml}$ および $0.2 \mu\text{g/ml}$ に集中しており、感受性分布は二峰性を示し、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で 73 株中 52 株までの発育が阻止された。また、 MIC_{70} 値は $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり、ABPC と同等で CFTM より 1 管劣るものの、CPDX より 1 管、CCL, CXM, OFLX より 3~4 管優れた抗菌力を示した。 $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以上では、CFDN, CFTM, CPDX, ABPC の 4 薬剤は同様の MIC 分布を示した。また、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性とする、CFDN の耐性菌の割合は 14 株 19.2% で ABPC と同等で最も少なく、次いで CFTM と CPDX が 18 株 24.7%, OFLX が 33 株 45.2%, CCL 35 株 47.9%, CXM 40 株 54.8% の順であった (Fig. 1)。



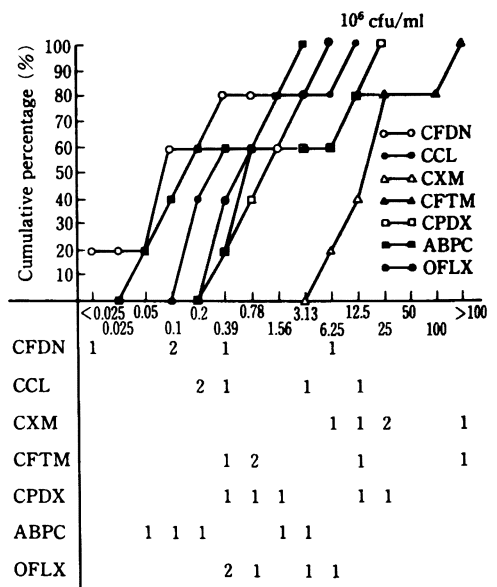
CFDN, cefdinir; CCL, cefaclor; CXM, cefuroxime; CFTM, cefteteram; CPDX, cefpodoxime; ABPC, ampicillin; OFLX, ofloxacin.

Fig. 1. Susceptibility of *Streptococcus* spp. (73 strains).



CFDN, cefdinir; CCL, cefaclor; CXM, cefuroxime; CFTM, cefteteram; CPDX, cefpodoxime; ABPC, ampicillin; OFLX, ofloxacin.

Fig. 2. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* (6 strains).



CFDN, cefdinir; CCL, cefaclor; CXM, cefuroxime; CFTM, cefteteram; CPDX, cefpodoxime; ABPC, ampicillin; OFLX, ofloxacin.

Fig. 3. Susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* (5 strains).

Table 1. Susceptibility of gram-positive and -negative bacteria

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	CFDN	CCL	CXM	CFTM	CPDX	ABPC	OFLX
<i>Bacillus</i> spp.	0.39	1.56	50	3.13	3.13	0.78	0.2
<i>Enterococcus</i> spp.	6.25	25	>100	>100	>100	1.56	3.13
<i>Enterobacter</i> spp.	0.78	>100	>100	0.39	0.39	100	0.1
	3.13	50	>100	0.2	1.56	50	0.78
	3.13	>100	>100	0.78	3.13	>100	0.1
<i>Klebsiella</i> spp.	0.1	0.78	>100	0.2	0.2	50	0.1
	0.1	0.78	100	0.2	0.1	50	0.1
	0.2	0.39	100	0.1	0.1	25	0.1
<i>Pseudomonas</i> spp.	>100	>100	>100	>100	>100	>100	1.56
	>100	>100	>100	>100	>100	>100	6.25
<i>Neisseria</i> spp.	0.78	1.56	50	3.13	6.25	0.78	0.39

CFDN, cefdinir; CCL, cefaclor; CXM, cefuroxime; CFTM, ceftam; CPDX, cefpodoxime; ABPC, ampicillin; OFLX, ofloxacin.

S. aureus 6株〔うち米国臨床検査標準化委員会のブレイクポイント⁵⁾による methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 4株含む〕に対しては, methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) について CFDN は OFLX と同程度の抗菌力を示し, CCL, CXM, CFTM, CPDX, ABPC より優れていたが, MRSA の4株についてはすべて他のセファロスポリン剤 (CPs) 同様 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高度耐性を示した (Fig. 2)。

S. epidermidis 5株では, MIC₇₀ 値で比較すると, CFDN (0.39 $\mu\text{g/ml}$) は ABPC より2管, CCL, CXM, CFTM, CPDX, OFLX より3管以上優れた抗菌力を示した。また, 耐性菌の割合は CFDN が最も少ない結果であった (Fig. 3)。

以下グラム陽性菌および陰性菌の菌株数が少ない菌種については, 各薬剤の MIC 値を Table 1 にまとめ示した。

Bacillus spp., *Enterococcus* spp. はともに1株ずつではあるが, 他の CPs 系の中では最も低い MIC を示し, ABPC, OFLX と同程度であった。

Enterobacter spp. 3株に対しては, CFDN は, CFTM, OFLX より2管程度劣るものの, CPDX と同程度であり, CCL, CXM, ABPC より4~6管以上優れていた。

Klebsiella spp. 3株では, CFDN, CFTM, CPDX, OFLX は, 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ で全株の発育が阻止され

た。また, CCL より2管, CXM, ABPC より7~9管以上優れた抗菌力であった。

Pseudomonas spp. 2株は, OFLX を除いて, 他の薬剤と同様に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高度耐性を示した。

Neisseria spp. は1株であるが, ABPC, OFLX と同程度で, 他の CPs の中で最も強い抗菌力を示した。

II. 臨床的検討

1. 方法および対象

1) ヒトにおける血清および口腔組織移行性

対象は1991年5月から1991年10月までに神戸大学医学部附属病院口腔外科に入院し, 全身麻酔 (症例5のみ外来での局所麻酔) のもとに手術を受けた患者で同意を得た30症例であった。その内訳は年齢16~72歳 (平均年齢44.5歳), 体重40~85kg (平均体重58.1kg) の男性23例, 女性7例であり, CFDN 100mg カプセルを1ないし2カプセル術前に投与し, 投与後80分から505分で組織を摘出し, 同時間帯に末梢静脈より採血を行った。濃度測定は *Providencia stuartii* ATCC 43664 を検定菌とするペーパーディスク法で行った。

2) ヒトにおける抜歯創貯留液中濃度

対象は, 1991年7月から1991年10月までに神戸大学医学部附属病院口腔外科を訪れた外来患者のうち抜歯を必要とし同意を得た36症例 (42検体) で, その内訳は年齢17~75歳 (平均年齢29.9歳), 体重38

～85 kg (平均体重 54.0 kg) の男性 10 例, 女性 26 例であった。

患歯の疾患別内訳は, 齶蝕による残根が 1 検体, 辺縁性歯周組織炎が 1 検体, 根尖性歯周組織炎が 3 検体, 歯冠周囲炎が 6 検体, 埋伏智歯が 24 検体, 矯正治療のための便宜抜歯が 6 検体, 歯根肉芽腫のために抜歯を行った 1 検体の計 42 検体であった。

患者にあらかじめ CFDN 100 mg カプセル 1 カプセルを経口投与し, 16～290 分後に抜歯を行った。抜歯直後に, 唾液の混入を避け十分防湿を行ったうえ, 抜歯創内に貯留した血液を 8 mm thick の paper disc に採取した (抜歯創 disc)。採取した検体はただちに -80°C で冷凍し, 測定時まで保存した。

濃度測定は, *P. stuartii* ATCC 43664 を検定菌とするペーパーディスク法で行った。

3) 歯性感染症に対する臨床的検討

対象は 1991 年 6 月から 10 月までの 5 か月間に, 当科外来を受診した歯性感染症例で, 同意を得た 21 歳から 68 歳までの男性 7 例, 女性 6 例の計 13 例であった。疾患群別では, 1 群: 歯周組織炎 5 例, 2 群: 歯冠周囲炎 1 例, 3 群: 顎炎 7 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など, 本剤服用が不適当と思われる患者は対象から除外した。

投与方法は, 1 日量 300 mg とし, 100 mg カプセルを 1 回 1 カプセル 1 日 3 回, 食後服用とした。服用期間は, 3～8 日, 総投与量は 900～2,400 mg であった。

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⁹⁾を用いた (Table 3)。

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), 判定できなかったものを不明とした。主治医の効果判定は, 自他覚的症状の推移等から主治医の判断により投与終了日に著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で行った。

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・サプライ社製) 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。

2. 結果

1) ヒトにおける血清および口腔組織移行性

Table 4 は, 各症例の血清および口腔組織内濃度を示している。

血清中濃度は, ND～3.081 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており, 同一時間でもバラツキがみられたが, 投与後 4～5 時間で高値を示すものが多く, 採取時間の長い 465 分, 505 分でもそれぞれ 0.414 $\mu\text{g/ml}$, 0.32 $\mu\text{g/ml}$ (ともに 100 mg 投与例) の移行濃度が認められた。また 200 mg 投与群が, 100 mg 投与群に比し, 明らかに高値をとるという傾向は認められなかった。

顎骨について 100 mg 投与例では, 移行濃度の認められた症例は 12 例 18 検体中 6 検体で, 投与後 445 分においても上顎 0.200 $\mu\text{g/g}$, 下顎 0.151 $\mu\text{g/g}$ と良好な移行を示した。また, 上下顎間に明らかな差はみられなかった。一方, 200 mg 投与例はすべて上顎であるが, 投与後 147 分～207 分で 0.117～1.272 $\mu\text{g/g}$ の移行が得られ, 対血清比は 0.28～2.09 であった (Table 4)。

唾液腺については, 特に症例数の多い顎下腺 10 例において測定限界以下の 4 例を除く 6 例で, 投与後 204 分～445 分で 0.154～0.434 $\mu\text{g/g}$ に分布した (Table 4)。

筋組織への移行濃度は, ND～0.453 $\mu\text{g/g}$ に分布し, 対血清比では, 0～2.25 を示し, 血清濃度を上回る症例もみられた。

歯肉および舌は, 1 例ずつ (症例 5, 21) であり, それぞれ 180 分値 0.533 $\mu\text{g/g}$, 290 分値 0.69 $\mu\text{g/g}$ と良好な移行を示した。

また, 口蓋粘膜は, 1 例で検討したが測定限界以下であった。

血清および口腔組織とも濃度移行は, 100 mg 投与群と 200 mg 投与群の両者が明らかな差はみられなかった。

また, 嚢胞壁における CFDN の移行濃度は, 5 例中 3 例が測定限界以上で, この 3 例についてはすべて血清濃度を上回っていた。

2) ヒトにおける抜歯創貯留液中濃度

抜歯創貯留液中濃度は ND～0.554 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており 2 時間未満では, ほとんどの症例が測定限界以下であったが, 2 時間以後では, 全例測定限界以上で, 2～4 時間で高値を示すものが多かった (Table 5)。

なお, 組織移行, 抜歯創移行を検討した症例で副作用等はまったく認められなかった。

3) 歯性感染症に対する使用成績

結果は, Tables 2, 6 に示すように, 主治医判定では有効以上の症例が 13 例中 11 例, 有効率 84.6% であり, 点数判定では, 10 例が有効以上で, 有効率は 76.9% であった。

Table 2. Clinical results of cefdinir

Case no.	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Previous drug	Administration		Organism isolated	Cefdinir MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Score			Evaluation		Side effect
					Daily dose (mg \times times)	Duration			Pre	Day 3	Ratio	By points	By doctors	
1	21 M	50	osteitis	TFLX	100 \times 3	5			16	3	0.19	excellent	excellent	diarrhea
2	36 M	53	osteitis	CCL	100 \times 3	5			21	9	0.43	good	good	
3	50 F	41	osteitis	-	100 \times 3	3			17	3	0.18	excellent	excellent	stomach discomfort
4	42 F	50	periodontitis	-	100 \times 3	3			17	19	1.12	poor	poor	
5	57 F	45	periodontitis	-	100 \times 3	8			13	9	0.69	good	good	
6	44 M	63	periodontitis	PIPC TAPC	100 \times 3	3			14	8	0.57	good	good	
7	39 F	66	osteitis	unknown	100 \times 3	7	<i>Lactococcus lactis</i>	0.1	20	9	0.45	good	good	
							<i>Streptococcus sanguis</i>	0.2						
							<i>Peptostreptococcus micros</i>	≤ 0.025						
8	68 M	55	osteitis	-	100 \times 3	8			17	7	0.41	good	good	
9	63 M	65	periodontitis	-	100 \times 3	4	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.05	14	10	0.71	poor	fair	
							<i>Peptostreptococcus magnus</i>	≤ 0.025						
10	28 M	78	osteitis	CFTM-PI	100 \times 3	4			24	7	0.29	excellent	excellent	
11	55 F	47	periodontitis	-	100 \times 3	5			12	6	0.50	good	good	stomach discomfort
12	53 F	49	osteitis	-	100 \times 3	3			19	11	0.58	good	good	
13	31 M	65	pericoronitis	BAPC	100 \times 3	8			29	21	0.72	poor	good	GOT \uparrow , GPT \uparrow Al-P \uparrow

TFLX, tosulofloxacin; CCL, cefaclor; PIPC, piperacillin; TAPC, talampicillin; CFTM-PI, cefteram pivoxil; BAPC, bacampicillin.

Table 3. Evaluation of efficacy and evaluation criteria

Case report form				Evaluation criteria		
Calendar date	Beginning day	1st day	2nd day	3rd day		
Treatment date						
Dose of cefdinir						
Other drugs used in combination						
General condition	Body temperature	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	2. Fatigue : 1 (-) 2 (+)	
	Anorexia	1 2	1 2	1 2	3. Anorexia : 1 (-) 2 (+)	
	Redness (feeling of heat)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	4. Redness (feeling of heat) a. intraoral : 0 (-) 2 Gingival redness in one or two tooth areas. 4 Gingival redness in more than three tooth areas or redness in adjacent tissue (buccal mucosa, floor of the mouth, etc).	
		0 2 4	0 2 4	0 2 4	b. extraoral : 0 (-) 1 Redness or feeling of heat in the extraoral area 2 Redness and feeling of heat in the extraoral area	
	Swelling	0 1 2	0 1 2	0 1 2	5. Swelling a. intraoral : 0 (-) 2 Gingival swelling of one or two tooth areas. 4 Gingival swelling of more than three tooth areas or swelling of adjacent tissue (buccal mucosa, floor of the mouth, etc).	
		0 2 4	0 2 4	0 2 4	b. extraoral : 0 (-) 1 Swelling of the extraoral area. 2 Considerable swelling of the face.	
	Induration	0 1 2	0 1 2	0 1 2	6. Induration : 0 (-) 1 Induration palpable extraorally. 2 Induration accompanied by stretched skin.	
		0 1 2	0 1 2	0 1 2	7. Pain a. spontaneous pain : 0 (-) 1 Spontaneous pain 2 Severe pain	
	Pain	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	b. swallowing pain : 0 (-) 1 (+) 2 (-)	
0 1		0 1	0 1	c. oppressive pain : 0 (-) 1 (+)		
Trismus	0 1 2	0 1 2	0 1 2	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		
Lymph node findings	0 1 2	0 1 2	0 1 2	9. Lymph node findings : 0 No swelling or swelling without pain. 1 Swelling with mobility and pressure pain. 2 Fixed swelling with pressure pain.		
Local treatment						
Date of sensitivity test						
Side effects						
Total points						

Table 4-1. Serum and oral tissue concentrations of cefdinir

Case no.	Single dose (mg)	Sampling time after administration (min)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue		Tissue/serum ratio
				Sample	Concentration ($\mu\text{g/g}$)	
1	200	80	<0.016	muscle*	<0.016	
2	200	147	0.091	maxilla	0.117	1.29
		153				
3	200	150	0.610	maxilla	1.272	2.09
				cyst wall	0.653	1.07
		160		maxilla	0.302	0.50
4	100	155	0.024	mandible	0.747	31.1
		165 191		mandible	0.158	6.58
5	100	180	—	gingiva	0.533	
6	100	190	1.20	mandible	<0.016	
		235	0.75	mandible	<0.016	
7	100	190	<0.016	mandible	<0.016	
		195		mandible	<0.016	
		250	<0.016			
		255				
8	200	200	1.292	maxilla	0.368	0.28
				cyst wall	1.530	1.18
9	200	204	0.263	submand. gl.	0.154	
		317				
10	200	207	0.571	maxilla	0.309	0.54
				cyst wall	0.819	1.43
		211				
11	100	210	1.35	cyst wall (maxillary)	<0.016	
12	100	210	1.48	palatal mucosa	<0.016	
		225				
13	100	215	0.31	maxilla	<0.016	
14	100	220	0.32	maxilla	<0.016	
15	200	220	0.554	submand. gl.	0.173	0.31
16	100	240	0.98	mandible	<0.016	
		250				

* muscoli infrahyoidei

submand. gl.: submandibular gland

Table 4-2. Serum and oral tissue concentrations of cefdinir

Case no.	Single dose (mg)	Sampling time after administration (min)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue		Tissue/serum ratio
				Sample	Concentration ($\mu\text{g/g}$)	
17	100	250	2.264	mandible	0.118	0.05
		300	3.081	mandible	0.186	0.06
18	100	270	0.151	parotid gl.	0.035	0.23
				muscle**	0.084	0.56
19	100	285	0.266	maxilla	<0.016	
		400	0.210	mandible	<0.016	
20	100	286	0.56	mandible	<0.016	
		290				
		292	0.58	cyst wall	<0.016	
		296				
21	100	290	1.82	tongue	0.69	0.38
22	100	308	1.15	submand. gl.	0.27	0.23
				muscle**	<0.016	
23	100	315	0.407	mandible	<0.016	
24	100	330	0.417	submand. gl.	0.226	0.54
25	200	336	0.201	submand. gl.	0.172	0.86
				muscle**	0.453	2.25
26	100	350	0.85	parotid gl.	<0.016	
				submand. gl.	<0.016	
				muscle***	<0.016	
27	100	390	1.55	mandible	<0.016	
				submand. gl.	<0.016	
				muscle**	<0.016	
28	100	390	0.90	submand. gl.	<0.016	
				muscle**	0.28	0.31
29	100	445		maxilla	0.200	0.48
				mandible	0.151	0.36
				submand. gl.	0.434	1.05
30	100	505	0.32	submand. gl.	<0.016	
				muscle**	<0.016	

** musculus sternocleidomastoideus

*** musculus digastricus

submand. gl.: submandibular gland

Table 5-1. Serum and extraction wound concentrations of cefdinir

Case	Time (min)	Age (years)	Sex	Body weight (kg)	Concentration of CFDN	
					Wound* (μ g/ml)	Serum (μ g/ml)
1	16 31	43	M	54	<0.016 <0.016	
2	16 31	23	M	60	<0.016 <0.016	
3	18	47	F	50	<0.016	<0.016
4	20 45	49	F	55	<0.016 <0.016	
5	23	43	M	60	<0.016	
6	25	24	F	46	<0.016	
7	26	21	F	40	<0.016	
8	30	25	F	56	<0.016	
9	31	21	M	55	<0.016	
10	40	22	F	50	<0.016	
11	40	21	F	48	<0.016	
12	42	25	F	50	<0.016	
13	44	46	F	38	<0.016	
14	46 170	29	F	46	<0.016 0.205	<0.016
15	47	17	F	49	<0.016	<0.016
16	53	21	M	58	0.044	
17	54	18	F	43	<0.016	
18	56	51	F	50	<0.016	0.059
19	56 62 220	22	F	47	<0.016 0.086	<0.016 0.120
20	68	36	F	52	<0.016	
21	80	29	M	80	<0.016	
22	83 123	21	F	45	<0.016 0.124	
23	90	25	M	77	<0.016	
24	97	21	M	66	<0.016	

* Tooth extraction wound
CFDN, cefdinir.

Table 5-2. Serum and extraction wound concentrations of cefdinir

Case	Time (min)	Age (years)	Sex	Body weight (kg)	Concentration of CFDN	
					Wound* ($\mu\text{g/ml}$)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)
25	109	21	F	54	<0.016	
26	127	21	F	53	0.051	
27	133	25	F	61	0.093	
28	140	28	M	85	0.163	
29	145	18	F	43	0.259	
30	160	29	F	50	0.056	
31	178	75	F	43	0.554	
32	180	23	M	65	0.201	
33	195	30	F	50	0.177	
34	208	19	F	57	0.203	
35	218	64	F	60	0.235	
36	290	22	F	48	0.092	

* Tooth extraction wound
CFDN, cefdinir.

Table 6. Clinical efficacy classified by diagnosis

(1) By points

Diagnosis	No. of cases	Evaluation by points			Efficacy rate (%)
		excellent	good	poor	
Periodontitis	5	0	3	2	3/ 5
Pericoronitis	1	0	0	1	0/ 1
Osteitis	7	3	4	0	7/ 7
Total	13	3	7	3	10/13 (76.9)

(2) By doctors

Diagnosis	No. of cases	Evaluation by doctors				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Periodontitis	5	0	3	1	1	3/ 5
Pericoronitis	1	0	1	0	0	1/ 1
Osteitis	7	3	4	0	0	7/ 7
Total	13	3	8	1	1	11/13 (84.6)

Table 7. Clinical efficacy and antibacterial susceptibility of isolates

Cases	Diagnosis	Clinical isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^8 cfu/ml					Evaluation by points
			CFDN	CFTM	CXM	CPDX	ABPC	
7	osteitis	<i>Lactococcus lactis</i>	0.1	0.05	0.1	0.1	0.1	good
		<i>Streptococcus sanguis</i>	0.2	0.1	0.39	0.2	≤ 0.025	
		<i>Peptostreptococcus micros</i>	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	
9	periodontitis	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.05	≤ 0.025	0.05	≤ 0.025	≤ 0.025	poor
		<i>Peptostreptococcus magnus</i>	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05	≤ 0.025	≤ 0.025	

CFDN, cefdinir; CFTM, ceftam; CXM, cefuroxime; CPDX, cefpodoxime; ABPC, ampicillin.

また、疾患群別では、1群の歯周組織炎5例に対する有効率は、主治医判定、点数判定いずれも60.0%であった。2群の歯冠周囲炎1例は、主治医判定は有効であったが、点数判定では無効であった。3群の顎炎7例に対しては、主治医判定、点数判定いずれも100%であった。

初診時閉塞膿瘍から検体を採取できたのは2例(症例7, 9)であり、2例とも菌が分離され、ともに閉塞膿瘍の再形成が認められず、かつ投与3日後以降に排膿がみられなかったため細菌学的効果では、菌消失と判定した。

検出菌の内訳は、*Streptococcus* spp. 2株、*Peptostreptococcus* spp. 2株、*Lactococcus* spp. 1株の計5株であった。今回の検出菌に対するCFDNの抗菌力は、5株中4株までが $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下の低いMICを示し、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ ですべての菌の発育が阻止された(Tables 2, 7)。

副作用に関しては、3例(症例1, 3, 11)にみられ、下痢1例、胃部不快感2例であった。下痢のみられた症例(症例1)は、投与開始2日後に1日2回程程度の軽度のものであり、整腸剤併用により症状発現後4日目に消失した。胃部不快感を訴えた2例については、投与開始当日(症例11)および翌日(症例3)に認められ、ともに胃腸剤併用し、症状発現後それぞれ3日目および2日目に消失した。3例とも継続投与を行ったが、併用薬により症状消失した。また、血液、生化学検査においては、症例13で投与中にGOT(48), GPT(104), Al-p(279)の異常値が認められたが、投与終了後には正常値に回復していた。

なお本検討は、同時期に行われたCFDNの全国治験の一部である。

III. 考 察

CFDNは、藤沢薬品工業株式会社研究所で先に開発されたCFIXの7位側鎖carboxymethoxyimino

aminothiazole基の代わりにhydroxyimino aminothiazole基を導入することにより、弱点であったグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有するようになった抗菌剤で、歯科口腔外科領域の感染症に対しても期待のもてる薬剤と考えられている。

そこで今回我々は、CFDNを抗菌力、組織移行性の面から検討し、臨床効果とともに本領域における有用性を総合的に評価した。

CFDNの抗菌力を当講座保存の臨床分離菌95株について調べた結果、グラム陽性菌では、特に歯性感染症から高頻度に検出される*Streptococcus* spp. に対するMIC₇₀値は $0.2 \mu\text{g/ml}$ で、ABPCと同等であり、グラム陰性菌に対しても他剤と比較して、良好な抗菌力を示した。

優れた抗菌剤の条件として、強い抗菌力と同時に良好な組織移行性を有することが臨床効果を上げるために必須である。口腔領域の感染症は、顎骨に歯牙が植立しているため、骨組織への感染がたいへん多い。そのため口腔組織のなかでも、特に顎骨への移行は重要と考えられている。他の、セフェム系経口抗菌剤のヒト顎骨への移行を検討した報告では、CCL 500 mgでは $0.33\sim 0.51 \mu\text{g/g}$ 、対血清比 $0.07\sim 0.26$ (測定限界以下1検体を除いた3検体の検討で3検体とも120分値)⁷⁾、L-CEX 1,000 mgでは $1.45\sim 18.0 \mu\text{g/g}$ 、対血清比 $0.21\sim 2.67$ (測定限界以下1検体を除いた3検体で、すべてが240分値であり、血清を上回るもの2検体を含んでいる)⁸⁾、CFTM 200 mgでは $0.11\sim 0.90 \mu\text{g/g}$ 、対血清比 $0.03\sim 0.70$ (測定限界以下11検体を除いた5検体で、すべて180分値)⁹⁾などがみられる。本検討ではCFDN 100 mgまたは200 mg投与で他の薬剤よりも少ないが、投与後147~445分において、測定限界以下の12検体を除いた11検体については $0.117\sim 1.272 \mu\text{g/g}$ 、対血清比 $0.05\sim 2.09$ (症例4を除く)を示し、CCLやCFTMよりも

良好な移行性が得られた。症例4（下顎骨155分値0.747 $\mu\text{g/g}$ 、血清165分値0.024 $\mu\text{g/ml}$ 、下顎骨191分値0.158 $\mu\text{g/g}$ ）では対血清比が31.1および6.58と他よりも高値を示す結果となったが、これは血清値が組織内濃度に比べて特に低値を示したことによると思われる。症例によってはこのように低い血清内濃度でも比較的良好な組織への移行がみられることもあり、血清濃度から必ずしも組織内濃度を推定することは困難である。今回の検討では顎骨については採取した最も早い投与後約2.5時間より移行が認められ、約7.5時間（100 mg投与例）でも上顎0.200 $\mu\text{g/g}$ 、下顎は0.151 $\mu\text{g/g}$ と良好な移行性を示し、これはすでに報告されているようにCFDNは濃度が長時間持続する¹⁰⁾という特徴と一致していた。一方、顎骨組織へ良好な移行を示すといわれている新キノロン系抗菌剤について佐野ら¹¹⁾は、OFLXの骨組織移行性の研究で9例において200 mg投与後105~270分値で0.39~1.56 $\mu\text{g/g}$ 、対血清比0.19~0.53（測定限界以下1例を除く）であったと報告している。これらと比べると、CFDNはほぼ同程度の移行性と思われ、また血清濃度に比し顎骨組織内への移行が良好であることが判明した。

ヒト唾液腺では、症例数が少ないため投与量別、各唾液腺別に分けて検討することは困難であったが、移行性は対血清比0~1.05で、特に顎下腺では10例中6例において測定可能で、その濃度は0.154~0.434 $\mu\text{g/g}$ に分布しており、顎下腺炎などの疾患治療に対し十分奏効し得る移行濃度と考えられた。また最高値を示した症例（症例29）は100 mg単回投与例の検体であるが、その採取時間は7時間25分であり、顎骨同様に持続性を有することが示唆された。

拔牙創貯留液中濃度は、投与後2時間未満では測定限界以下の症例が多かったが、投与後2時間以上で全例移行が認められ、特に3時間前後ではほぼ0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以上の移行を示した。

竹野々ら¹²⁾は、new oral cepheimsの拔牙創への移行性の研究で、各測定時間における平均拔牙創貯留液中濃度の最高値は、cefuroxime axetil 250 mg投与群では2時間値1.70 $\mu\text{g/ml}$ 、ceferam pivoxil 200 mgでは3時間値1.64 $\mu\text{g/ml}$ 、cefixime 200 mgは5時間値0.95 $\mu\text{g/ml}$ であったと報告しているが、今回のCFDNの拔牙創貯留液中濃度は投与量が、100 mgと前3剤の半量以下であり、また、全般に、報告されている T_{max} ¹⁰⁾よりも早い時間の採取のためにやや低い移行性となったものと思われた。

口腔感染症の多くは、1, 2群の軽度の感染症であ

るが、さらに進展した3群の顎炎や重症感染症である4群の蜂窩織炎も少なくない¹³⁾。特に、蜂窩織炎においては拔牙後の感染に起因するものも多く、しかも難治例の割合も高いこと¹⁴⁾から、拔牙術後の感染予防にも十分考慮する必要がある。今回得られた拔牙創貯留液中濃度は、streptococciの MIC_{70} を120~240分で約半数の症例が上回っており、拔牙後の感染予防にも十分期待しうるものと推察された。また、予防投与は薬剤の T_{max} などにより2時間以前を目安に行う必要があると考えられた。拔牙後の感染予防としては、術部の局所感染はもちろんのことであるが、感染性心内膜炎などの原因となる一過性の菌血症の予防も重要である。感染性心内膜炎の原因菌はviridans-group-streptococciが最も多く¹⁵⁾、また、感染性心内膜炎由来のviridans-group streptococciには β -ラクタム剤耐性株が多い¹⁶⁾とも言われている。今回の抗菌力の検討からCFDNはABPCに匹敵するMICに加え、良好な血清への移行性を示し、また*Streptococcus* spp. に対して耐性菌が最も少ない結果が得られた。このことは、心疾患を有する患者をはじめ、菌血症を防止しなければならない患者に対しても、感染予防に際し、有利ではないかと考えられる。

菌性感染症に対する臨床的検討では、歯周組織炎5例、歯冠周炎1例、顎炎7例に投与した結果、主治医判定で有効以上の症例が11例、有効率84.6%であった。点数判定では、それぞれ10例、76.9%であり、やや主治医判定が上回る結果となった。

点数判定での無効症例（症例4, 9, 13）は、いずれも極期の症例で、症例4, 9は、歯周組織炎、症例13は歯冠周炎であった。症例4は、全顎にわたり進行した慢性辺縁性歯周組織炎が存在し、約1か月前より急性症状を繰り返す、その都度、投薬と切開等により症状の改善を認めていたが、受診の2週間前より症状再燃し同様の処置を受けるも改善傾向ないため来院した症例である。初診時、上下顎全般に、辺縁歯肉および付着歯肉に著しい発赤、腫脹、疼痛および排膿を認め、本剤投与によっても症状改善せず、またtalampicillinも同様に無効であったため、ceftriaxone 2g/日投与に変更したところ改善がみられた症例である。本症例は、慢性炎症が存在し、また口腔内の衛生状態も不良であったことや、以前から抗菌剤投与が繰り返さされていたことによる菌の耐性化などが治療抵抗性の原因と考えられたが、その中でも局所の衛生状態が不良であったことが最大の原因であると思われた。症例9は、発症5日目の比較的急性期の中等症症例で、自発痛や口腔外の腫脹の軽減がみられたた

め、主治医判定ではやや有効となったが、口腔内の発赤、腫脹や圧痛の改善がみられなかったため点数判定で無効となった症例である。この症例の検出菌のMICは低値であり臨床効果と一致しない結果であったため、移行性の問題か、あるいは基礎疾患として存在した軽度の糖尿病が治療に対し影響した可能性も考えられた。症例13は、当科初診時の点数評価で29点を示した重症感染症で、点数評価では3日目21点で点数判定では無効となったが、臨床的には明らかに投与2日後より全身状態や局所の腫脹・硬結等の改善がみられたため投与を6日間追加投与し、投与終了2日後にはほぼ症状消失、主治医判定にて有効と判定された症例である。

初診時閉塞膿瘍より菌が検出された症例は2症例で、その内訳は好気性菌3株、嫌気性菌2株の計5株であった。細菌学的効果ではともに菌消失と判定され、今回の検出菌に対するCFDNのMICは、 $\leq 0.025\sim 0.2\mu\text{g/ml}$ であり、CFTM, CXM, CPDXとほぼ同等で、ABPCとは同等あるいは1管劣る結果であった (Table 7)。

一般に、 β -ラクタム剤は、濃度をむやみに上げても効果にあまり差はなく、むしろMIC以上の濃度を維持する時間に大きく左右されるといわれている^{17,18)}。この点については、すでに述べたごとくCFDNは良好な顎骨移行性と濃度持続性を有するため、歯科・口腔外科領域の感染症に有利な薬剤であろうと考えられ、実際に3群の顎炎に対し全例有効であったことは、顎骨への移行の良好なことを裏づけるものと考えられた。

副作用に関しては、3例にみられ、下痢1例、胃部不快感2例であった。それぞれ整腸剤、胃腸剤を併用し、投与を継続したが、症状発現後4日目までには消失しており、また臨床検査値の異常は1例でGOT, GPT, Al-pの軽度異常値が投与中にみられたが、終了後正常値に復しており、安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上のことより本剤は歯科口腔外科領域の感染症治療に、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

- Inamoto Y, Chiba T, Kamimura T, Takaya T: FK 482, a new orally active cephalosporin, synthesis and biological properties. *J. Antibiot.* 41: 828~830, 1988
- 峯 靖弘, 渡辺裕二, 松本佳巳, 久野京一郎, 波多野和男, 東 康弘, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, cefdinirの作用機序. *Chemotherapy* 37 (S-2): 122~134, 1989
- 峯 靖弘, 上村利明, 坂本 博, 俵 修一, 波多野和男, 渡辺裕二, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, cefdinirの *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 37 (S-2): 100~121, 1989
- 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
- 山口恵三: 薬剤感受性とブレイクポイント. *感染症* 21: 201~208, 1991
- 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. *歯科薬物療法* 1: 122~160, 1982
- 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. *歯科薬物療法* 2: 79~93, 1983
- 森鼻健史, 植田和雅, 村岡真理子, 津島哲也, 児玉陸雄, 永田研一, 中尾 薫, 島田桂吉: 持続型 cephalixin (L-Keflex) の基礎的臨床的検討. *Jpn. J. Antibiotics* 33: 514~521, 1980
- 玉井健三, 他: T-2588の口腔組織への移行に関する検討. 基礎と臨床 22: 371~377, 1988
- 山作房之輔, 鈴木康稔, 宇野勝次: 同一健康成人被験者における cefdinir と cefroxadine の体内動態の比較. *Chemotherapy* 37 (S-2): 441~446, 1989
- 佐野栄作, 大塚芳基, 中筋加名子, 平野富希, 元地茂樹, 市位政昭, 小林総一郎, 吉位 尚, 中尾 薫, 島田桂吉: オフロキサシンの骨組織移行性の検討. *Chemotherapy* 39: 976~981, 1991
- 竹野々巖, 他: New oral cepheps の抜歯創および歯肉組織への移行性に関する検討 (抄). 第10回日本歯科薬物療法学会. 1991.6
- 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
- 大塚芳基, 他: 口腔蜂窩織炎の臨床的検討 第二報: 治療効果に及ぼす局所的因子について (抄). 第36回日本口腔外科学会総会. 1991.10
- 勝 正孝: 感染症心内膜炎の現況. *日本医師会雑誌* 84: 869~886, 1980
- 菊地 賢, 他 (4施設): 感染性心内膜炎由来の viridans streptococci に対する各種薬剤の tolerance について (抄). 第38回日本化学療法学会東日本支部総会. 1991.10
- 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗生物質の投与計画 最近の知見について. *Current Therapy* 7: 401~406, 1989
- Zhanell G G, Hoban D J, Harding G K M: The postantibiotic effect: a review of *in vitro* and *in vivo* data. *DICP, The Annals of Pharmacotherapy* 25: 153~163, 1991

Basic and clinical studies on cefdinir in oral surgery

Yoshiki Ohtsuka, Iwao Takenono, Takahiro Yamasaki,
Shinya Magara, Takashi Shimazaki, Kouji Ichiki,
Shigeki Motoji, Eisaku Sano, Takashi Yoshii,
Kaoru Nakao and Keikichi Shimada

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

Basic and clinical studies were carried out to evaluate the usefulness of cefdinir (CFDN) in dentistry and oral surgery, and the results obtained were as follows:

1. The antibacterial activity of CFDN was determined and compared with that of cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ceftemam (CFTM), cefpodoxime (CPDX), ampicillin (ABPC) and ofloxacin (OFLX) against 95 strains clinically isolated in our department. Against gram-positive bacteria, the antibacterial activity of CFDN was inferior to that of ABPC and CFTM by 1 to 2 dilution steps, equal to that of CPDX, and superior to CXM, CCL and OFLX by 3 to 4 steps. Against gram-negative bacteria, the antibacterial activity of CFDN was inferior to that of OFLX, equal to that of CFTM, CPDX, and superior to that of CXM, CCL and ABPC.

2. The penetration of CFDN into oral tissues after oral administration of 100 or 200 mg was determined. The level of CFDN in jaw bone ranged from ND (not detected) to 1.27 $\mu\text{g/g}$. Some oral soft tissues had higher concentrations than plasma.

3. CFDN levels in blood flowing from the extraction wounds were determined. CFDN was administered orally to a total of 36 patients before extraction in a single dose of 100 mg. When the blood concentration in the extracted wound was set at MIC 70% of streptococci as a target level, almost half of the patients from whom samples were collected between 2 and 4 hours after administration achieved more than the target level.

4. 5 patients with periodontitis, 1 with pericoronitis and 7 with osteitis were treated with 300 mg CFDN per day. The efficacy of treatment was assessed by the doctors in charge as "excellent" or "good" in 11 cases, the efficacy rate being 84.6%. Based on scoring by points, efficacy was assessed as "excellent" or "good" in 10 cases, the efficacy rate being 76.9%. Adverse reactions were diarrhea in 1 patient and stomach discomfort in 2, and all were mild in severity. Abnormal laboratory findings were elevation of GOT, GPT and Al-p in 1 patient, and these were also mild in severity.

5. CFDN was concluded to be a safe and useful drug in treating mild or moderate infections in dentistry and oral surgery.