

【原著・基礎】

セフェム系抗菌薬 cefoselis の下顎組織への移行に関する検討

中川 清昌・栗山 智有・山本 悦秀

金沢大学医学部歯科口腔外科学講座*

(平成 11 年 9 月 2 日受付・平成 12 年 2 月 8 日受理)

新しいセフェム系抗菌薬である cefoselis (CFSL) の血漿, 歯肉, 下顎骨への移行濃度を測定した。10 名に対し CFSL 1 g を 60 分で点滴静注し, 評価可能であった 9 名の点滴終了直後の血漿中濃度は 22.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 46.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均 32.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。さらに 30 分から 120 分経過後の血漿中濃度は 8.82 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 29.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均 18.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。また, 推定半減期は 79.05 分であった。歯肉移行濃度は 8.34 $\mu\text{g}/\text{g}$ から 27.10 $\mu\text{g}/\text{g}$ (平均 17.3 $\mu\text{g}/\text{g}$) であり, 歯肉/血漿濃度率は平均 99.5% であった。一方, 下顎骨移行濃度は 0.45 $\mu\text{g}/\text{g}$ から 7.25 $\mu\text{g}/\text{g}$ (平均 2.8 $\mu\text{g}/\text{g}$) であり, 下顎骨/血漿濃度率は 21.2% であった。この組織移行は他の主なセフェム系抗菌薬と比較してきわめて良好な結果であり, 本剤の特徴と考えられた。また, 投与後に副作用と思われる異常はまったく認められなかった。以上の結果より CFSL は下顎組織への移行に優れ, 歯科口腔外科領域において有用な薬剤と考えられた。

Key words: cefoselis, plasma, gingiva, mandible, concentration

Cefoselis (CFSL) は注射用セフェム系抗生物質であり, 黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を持ち, 各種 β -ラクタマーゼに安定で親和性が低く, 各組織・体液への良好な移行性を有するなどの特性がある¹⁻¹¹⁾。歯科口腔外科領域においても本剤の抗菌作用は, 閉塞膿瘍から分離, 同定された好・嫌気性菌に対して抗菌力が強く, 有用性が報告されている¹²⁾。

ところで抗菌薬を評価する場合, 起炎菌に対する MIC とともに移行濃度の良否が臨床効果におよぼす要因としてきわめて重要である。そこで, 本剤の下顎骨および歯肉への移行濃度について検討を行った。また, 既存のセフェム薬の成績と比較し考察したので報告する。

I. 対象および方法

1) 対象

対象は金沢大学医学部附属病院歯科口腔外科に入院の上, 全身麻酔下で手術を行った 10 名 (男性 5 名, 女性 5 名) であり, 年齢は 16 歳から 53 歳 (平均 30.7 歳) であった。手術対象となった原疾患は顎骨嚢胞 3 例, 顎変形症 3 例, 顎骨骨髓炎 2 例, 舌腫瘍, 唾石症が各 1 例であった。患者には本研究の内容について詳しく説明し, 試料採取についてあらかじめ承諾を得た。

投与方法は CFSL 1 g を生理食塩水 100 mL に溶解し, 正確に 60 分で点滴静注した。終了直後に下肢の静脈より 5 mL 採血し, ヘパリン処理試験管に入れた。さらに 60 分前後, すなわち点滴静注終了 1 時間前後に同様の採血を行うとともに下顎臼歯部の皮質骨, 歯肉を採取した。なお, 対象症例のなかには骨髓炎が含まれてい

るが, 採取した下顎骨は病変部から離れた健康な皮質骨を選択した。

2) 濃度測定

血液は 3,000 rpm, 10 分間遠沈したのち血漿をピペットを用いて別の試験管に入れた。また, 組織は可及的に付着した血液をガーゼで拭い取り試験管に別々に入れた。それぞれの試料は濃度測定時まで -20 度の冷凍庫で保存した。

移行濃度の測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Morganella morganii* IFO 3848 を検定菌として寒天平板拡散法による Bioassay で行った。

3) 半減期および組織移行率の算出

血漿中濃度の 2 時点は β 相に該当すると仮定し, 2 点直線から個々の血漿中半減期を求めた。また組織移行率 (%) は, 組織濃度/血漿濃度 $\times 100$ で求めた。ただし, 症例 1 は採血時間が 180 分に対し組織の採取時間が 90 分と異なったため, 血漿中濃度推移から 90 分値の推定血漿中濃度を用いた。また, 症例 9 については最高血中濃度以前に第 1 回目の血液採取を行ったので, 半減期を算出しなかった。

II. 結 果

10 症例中 1 例の血液, 骨, 歯肉採取時間が本剤の点滴開始 35 分目であったため, データとして不適当であると判断し, 結果の分析対象から除外した。よって, 9 症例について血漿中濃度および組織中濃度を算出した (Table 1, Fig. 1)。点滴終了直後の血漿中濃度は 22.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 46.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 平均は 32.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。さらに 30 から 120 分経過後の血漿中濃度は

Table 1. Concentrations of cefoselis in plasma, gingiva and mandible

Case	Plasma ($\mu\text{g/mL}$)		$T_{1/2}$ (min)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)		Ratio of concentration (%)	
	at the end of injection	at the time after injection (min)		gingiva	mandible	gingiva/ plasma	mandible/ plasma
1	37.60	12.90(180)	91.3	20.20	2.14	68.7	7.3
2	44.90	29.20(110)	71.5	8.72	1.49	29.9	5.1
3	22.00	8.82(110)	41.7	17.20	7.23	195.0	82.0
4	36.50	26.30(100)	71.6	19.50	0.48	74.1	18.0
5	30.70	23.10(95)	70.7	27.10	0.45	117.3	1.9
6	22.10	16.80(110)	104.2	8.34	2.01	49.6	12.0
7	26.00	14.10(110)	54.6	19.80	5.31	140.4	37.7
8	27.90	21.30(120)	126.8	20.00	2.21	93.9	10.4
9	46.00	12.00(90)	N. D.	15.20	3.96	126.7	33.0
Average \pm S. D. (min-max)	32.63 \pm 9.10 (22.10-46.00)	18.28 \pm 7.01 (8.82-29.2)	79.05	17.34 \pm 5.93 (8.34-27.1)	2.81 \pm 2.27 (0.45-7.23)	99.5 (29.9-195.0)	21.2 (1.9-82.0)

Cefoselis was administered for 60 minutes intravenously. Blood and tissues were harvested one hour after injection.

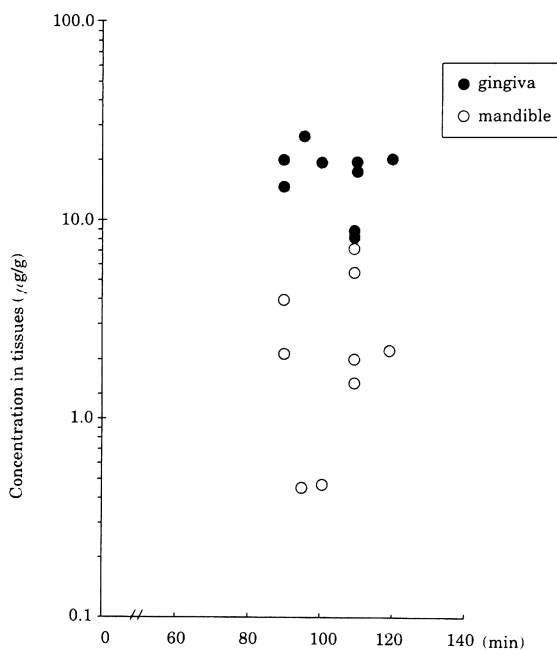


Fig. 1.

8.82 $\mu\text{g/mL}$ から 29.2 $\mu\text{g/mL}$ であり、平均すると 18.3 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、平均半減期は 79.05 分であった。

歯肉移行濃度は 8.34 $\mu\text{g/g}$ から 27.10 $\mu\text{g/g}$ 、平均 17.3 $\mu\text{g/g}$ であり、血漿中濃度に対する歯肉中濃度の比は平均 99.5 で、移行率は平均 99.5% であった。一方下顎骨移行濃度は 0.45 $\mu\text{g/g}$ から 7.25 $\mu\text{g/g}$ 、平均 2.8 $\mu\text{g/g}$ であり、下顎骨/血漿濃度は 0.212 で移行率は 21.2% であった。

また、投与後に本剤の副作用と思われる異常はまったく認められなかった。

III. 考 察

歯科口腔外科領域感染症では発熱などの全身症状を伴った場合や顔面、頸部の腫脹、強い開口障害が出現した場合には経口抗菌薬による対処では消炎を得られないことが多く、かえって症状を遷延、増悪させることになりかねない。また、糖尿病などの基礎疾患を合併した易感染症患者では軟組織のみならず、早期に顎骨に炎症が広がり重篤な状態にまで進展することがある。このような場合、的確な臨床診断のもと、抗菌力とともに軟、硬組織への移行濃度に優れ、安全性の高い注射用抗菌薬を選択することが重要である。

ところで現在まで検討された注射用抗菌薬の口腔領域への組織移行濃度測定では、対象抗菌薬を 20 mL の生理食塩水で溶解し、いわゆる one shot 静注で行った場合¹³⁻²⁰⁾と点滴で投与して評価した場合²¹⁻²⁴⁾がある。これは対象抗菌薬の半減期、副作用などの特性あるいは安全性を考慮したものと考えられるが、最近では点滴静注として用いることが一般的であるため、今回の検討においてはより臨床に即した状態で評価を加えることを目的に CFSL 1g を 60 分で点滴静注し末梢血液、口腔組織の採取を行い、それぞれの血漿中濃度、組織移行濃度を調べた。特に顎骨では、従来の組織移行濃度測定に関する報告のほとんどにおいて、試料の採取部位が上下顎、あるいは前歯部、臼歯部とさまざまであるにもかかわらず、それらを一括して平均値で検討を行っている。このような方法では正しい評価が困難と考え、全症例において採取部位を下顎臼歯部皮質骨に限定した。また投与条件の違う薬剤の移行濃度を比較するには歯肉/血清、骨/血清などの組織移行率で検討を行うことが妥当と考え、それらについても比較した。

基本的に下顎皮質骨は上顎骨に比較して局所循環血液量が低いため薬剤は移行しにくいですが、今回 CFSL の検討に用いた試料はすべて下顎臼歯部皮質骨から採取したにもかかわらず、0.45~7.23 $\mu\text{g/g}$ が移行し、血漿中濃

Table 2. Concentrations of other cepheids in serum, gingiva and jaw bone

Antibiotics ^{a)}	Serum ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Gingiva ($\mu\text{g}/\text{g}$) ^{b)}	Mandible ($\mu\text{g}/\text{g}$) ^{b)}
Cefoperazone ¹³⁾ *	80.0 \pm 7.2	23.6	5.53
Cefbuperazone ¹⁴⁾ *	51.4	32.1*	7.6*
Cefbuperazone ²¹⁾ **	31.0 \pm 1.8	9.5	
Ceftizoxime ¹⁵⁾ * [⊙]	58.95		6.02
Ceftizoxime ²³⁾ **	42.1	6.76	3.89
Ceftriaxone ¹⁶⁾ *		39.5*	19*
Cefminox sodium ¹⁷⁾ *	47.7 \pm 16.8	18.5 \pm 12.8	7.3 \pm 5.4
Cefodizime ¹⁸⁾ **		13.03*	4.84*
Flomoxef ¹⁹⁾ **	18.4		2.59
Flomoxef ²⁴⁾ **	17.66 \pm 8.27		3.03 \pm 1.77
Cefpirome ²⁰⁾ *	61.1 \pm 7.52		6.10 \pm 1.67
Cefpirome ²²⁾ **	42.1	6.76	3.89

^{a)} *one-shot intravenous injection, **1-hour drip infusion of 1.0 g, [⊙]injection of 2 g.

^{b)} *peak concentration of the study

度に対する移行率は1.9~82.0%と良好な組織濃度を示した。また、歯肉への移行率も良好であった。ちなみに現在までに検討された注射用抗菌薬の口腔領域への移行濃度をTable 2に示した。One shot 静注あるいは1時間の点滴静注を行ったのち1時間目の血清、歯肉、顎骨への移行濃度を調べた主なセフェム系抗菌薬の成績をみると、当然のことながらone shot 静注の方が高い移行濃度を示す薬剤が多いが、これは採取する時間差によると理解される。これら各種の成績と比較してもCFSLの組織移行性は良好であることが示唆された。また、CFSLは歯科口腔外科領域のみならず、胆嚢組織、皮膚組織および婦人科領域組織への移行が良好な薬剤であることが報告されている²⁵⁾。

一方、中島らは健康成人におけるCFSL (1 g/60分)の体内動態における検討で半減期は2.27時間と報告している²⁶⁾。この半減期はいままでに開発された第一、第二、第三世代注射用セフェム薬の中では長い部類に属し、さらに第四世代のcefepime (CFPM) (1.92時間)、cefpirome (CPR) (1.69時間)およびcefozopran (CZOP) (1.56時間)に比較しても長いといえる^{27,28)}。しかしながら、われわれの成績では半減期が79.05分となり、中島らの成績とかなり異なった値となった原因については、対象が患者であり、試料の採取に制約があるため、やむを得ず2時点の測定点から推定半減期を求めたことにある。また、血漿中濃度に対する組織中濃度の良好な移行率の原因をより明確にするために、中島らの報告するツーコンパートメントモデルのパラメータをもとにVc (血液コンパートメントの分布容積) からVt (組織コンパートメントの分布容積) への移行速度定数 (k 12) とVtからVcへの移行速度定数 (k 21) を算出した結果、それぞれVc: 8.23, Vt: 8.97, k 12: 1.31, k 21: 1.21の値を得た。すなわち、これらのパラメータからCFSLは組織中の分布容積が血液中の分布容積と同等かそれよりもやや大きく、かつ血液から組織への移行速度

より組織から血液へ戻る速度の方が遅くなる傾向を示している。ちなみにCPRについて同様のパラメータを求めた結果、それぞれ9.57 (Vc), 6.13 (Vt), 0.98 (k 12), 1.54 (k 21)であった。CFSLの組織移行性はCPRより明らかに良好で、これらのパラメータから得られる値からもCFSLは組織への移行性は良好な薬剤と推定される。

また、佐々木らは口腔感染症の閉塞膿瘍から検出された主な菌のCSFLに対するMIC₅₀は*Streptococcus* が0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*Peptostreptococcus* が0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*Prevotella* が6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*Fusobacterium* が1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告している¹²⁾。これらの感受性を今回の各移行濃度の成績と比較すると下顎骨濃度が*Prevotella*のMIC₅₀に達しなかった以外はすべてMIC₅₀を上回っており、半減期が比較的長いことと考え合わせると口腔領域感染症の治療に適した抗菌薬であると推察された。したがって、歯科口腔外科領域において注射用抗菌薬を必要とする症例においてCFSLは有用性が高く、他のセフェム系抗菌薬と同様に腎機能に対する注意のもととすることにより十分な効果が期待できるものとする。

文 献

- 1) Neu H C, Chin N, Huang H: *In vitro* activity and β -lactamase stability of FK 037, a parenteral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 566~573, 1993
- 2) Kato N, Kato H, Tanaka Y, et al.: *In vitro* activity of FK 037, a new parenteral cephalosporin, against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 957~961, 1993
- 3) Mine Y, Watanabe Y, Sakamoto H, et al.: Program Abstr. 30 th Intersci. Conf. Antimicrob Agents Chemother, abstr. 849, 1991
- 4) Yokota T, Suzuki E: Program Abstr. 30 th Intersci. Conf. Antimicrob Agents Chemother, abstr. 853, 1991
- 5) 長曾部紀子, 野々山勝人, 島内千恵子, 他: 細菌学的

- 立場からみた FK 037 の抗菌力について: *Chemotherapy* 42: 13~22, 1994
- 6) 牧之瀬信一, 後藤俊弘, 北川敏博, 他: FK 037 の前立腺肥大症組織移行性と尿路性器感染症における臨床的検討: *Chemotherapy* 42: 269~275, 1994
 - 7) 森本 健, 木下博明, 中谷守一, 他: 新規半合成静注用 cephem, FK 037 の外科臨床経験: *Chemotherapy* 42: 289~301, 1994
 - 8) 岡田弘二, 山元貴雄, 岩破一博, 他: 産婦人科領域における FK 037 の基礎的・臨床的検討: *Chemotherapy* 42: 328~344, 1994
 - 9) 荒田次郎, 秋山尚範, 牧野英一, 他: 皮膚科領域における FK 037 の基礎的・臨床的検討: *Chemotherapy* 42: 375~382, 1994
 - 10) 馬場駿吉, 宮本直哉, 森山 寛, 他: FK 037 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討: *Chemotherapy* 42: 383~397, 1994
 - 11) 大石正夫, 阿部達也, 笹川智幸, 他: 眼科領域における FK 037 の基礎的・臨床的検討: *Chemotherapy* 42: 398~408, 1994
 - 12) 佐々木次郎, 金子明寛, 太田嘉英, 他: 口腔外科領域感染症に対する FK 037 の基礎的・臨床的検討: *Chemotherapy* 42: 409~423, 1994
 - 13) 神谷祐二, 水野和生, 久野 均, 他: Cefoperazone (CPZ) のヒト口腔組織移行について: *日口外誌* 30: 5~15, 1984
 - 14) 風岡宜暁, 丹下和久, 鈴木 明, 他: 口腔外科領域におけるセフペラゾン (CBPZ, ケイペラゾン) の基礎的検討: *日口外誌* 32: 2461~2468, 1986
 - 15) 久保諠修, 寺野敏之, 堂谷一仁, 他: Ceftizoxime (CZX) の顎骨組織移行に関する臨床的検討: *Chemotherapy* 35: 714~717, 1987
 - 16) 山下敏康, 水野和生, 辻 雅明, 他: Ceftriaxone (CTRX) のヒト口腔組織移行について: *日口外誌* 34: 2343~2350, 1988
 - 17) 野尻孝司, 藤元栄輔, 馬場利人, 他: 口腔外科領域における Cefminox sodium (CMNX) の基礎的ならびに臨床的検討: *菌薬療法* 8: 143~149, 1989
 - 18) 足立守安, 石原 朗, 加藤雅民, 他: Cefodizime (CDZM, ケニセフ) のヒト口腔組織移行に関する薬動力学的検討: *日口外誌* 40: 34~38, 1994
 - 19) 鍛冶昌孝, 大橋 靖, 成 辰熙, 他: Flomoxef (FMOX) の口腔組織移行について: *菌薬療法* 13: 1~7, 1994
 - 20) 金子隆次, 林 康司, 澤木佳弘, 他: Cefpirome (CPR) の口腔組織移行に関する検討: *菌薬療法* 17: 6~9, 1998
 - 21) 森鼻健史, 田口雅史, 難破良司, 他: 口腔外科領域における T-1982 の基礎的臨床的研究: *Chemotherapy* 30: 969~980, 1982
 - 22) 秋月弘道, 松井義郎, 高橋浩二, 他: Cefpirome の口腔外科領域感染症に対する臨床的検討: *Chemotherapy* 39: 441~445, 1991
 - 23) 津島哲也, 伝 春光, 南 良尚, 他: 口腔外科領域における Ceftizoxime の基礎的・臨床的検討: *Jpn J Antibiot* 35: 399~408, 1982
 - 24) 安川和夫, 吉澤信夫, 鈴木政弘, 他: 顎骨内膿胞性疾患における Flomoxef Sodium (FMOX) の組織移行性に関する臨床的検討: *日口外誌* 35: 2272~2279, 1989
 - 25) 中島光好, 植松俊彦, 長島 悟, 他: FK 037 の第 I 相臨床試験: *Chemotherapy* 42: 72~113, 1994
 - 26) 第 38 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, cefepime: 1990 年 5 月, 長崎
 - 27) 第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, ceftazopran: 1992 年 12 月, 岡山
 - 28) 第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, FK 037: 1993 年 12 月, 神戸

Assessment of new cephem antibiotics cefoselis in mandibular tissue

Kiyomasa Nakagawa, Tomoari Kuriyama and Etsuhide Yamamoto

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Kanazawa University,
13-1 Takaramachi, Kanazawa, Japan

A clinical investigation of a new cephem antibiotic, cefoselis (CFSL), was carried out. The tissue concentration of this drug was examined in plasma, gingiva, and cortical bone of mandible. Intravenous injection of 1 g CFSL was administered for 60 minutes to 10 volunteer patients. Assessment was completed in 9 patients with 1 drop out. The mean value of plasma concentration was 32.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and ranged from 22.0 to 46.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ immediately after injection. However, the mean concentration value was 18.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and ranged from 8.82 to 29.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ one hour after injection. The half time noted was 79.05 minutes. The mean value of mandibular gingiva concentration was 17.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ and ranged from 8.34 to 27.10 $\mu\text{g}/\text{g}$ one hour after injection. The overall concentration ratio of gingiva/plasma was 99.5%. Alternatively, the mean value of mandibular cortical concentration was 2.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ and ranged from 0.45 to 7.25 $\mu\text{g}/\text{g}$ one hour after injection. The overall concentration ratio of the mandible/plasma was 21.2%. These results indicate a superior value in tissue concentration of CFSL compared to other cepheims, and no major postinjection complication. Furthermore, the present study suggests that CFSL attains a high mandibular tissue concentration. In conclusion, CFSL is effective in the treatment of oral and maxillofacial infections.