

【原著・臨床】

下顎骨への注射用β-ラクタム薬の移行性に関する検討

吉位 尚¹⁾・吉川 朋宏²⁾・吉岡 歩²⁾・古土井春彦²⁾・中尾 薫²⁾・古森 孝英²⁾¹⁾兵庫県職員健康管理センター歯科*²⁾神戸大学医学部口腔外科学講座

(平成12年1月21日受付・平成12年4月4日受理)

注射用抗菌薬の5薬剤 (piperacillin (PIP): 50 mg/kg; i.v., cefazolin (CEZ): 30 mg/kg; i.v., cefmetazole: 16–22 mg/kg; d.i.v., cefoperazone (CPZ): 20 mg/kg; d.i.v., latamoxef (LMOX): 15–24 mg/kg; d.i.v.) について単回投与後の下顎骨への移行性を検討した。その結果, PIPC, CEZ または CMZ 投与後の下顎骨組織内濃度は, 口腔感染症からの主な検出菌である *Streptococcus* sp. に対する各薬剤の MIC₉₀ 値を上回る良好な移行性が認められ, 下顎骨骨髓炎の治療や術後感染予防に対して有用な薬剤であると考えられた。しかし, CPZ と LMOX については *Streptococcus* sp. に対する MIC₉₀ 値に到達しない症例も多く認められたことから, 投与量に対する配慮が必要と思われた。

Key words: 注射用抗菌薬, 下顎骨, 組織内濃度, 口腔外科

抗菌薬の開発と普及によって重篤な急性化膿性顎骨骨髓炎は激減した。しかし, 下顎骨骨髓炎のなかには少ないながら難治性の慢性骨髓炎へ移行する場合もあり, 最初に使用する抗菌薬の選択や投与方法には慎重な対応が要求される。われわれは, 下顎骨骨髓炎ならびに術後感染予防に対する適正な抗菌薬をいかに選択するべきかを明らかにする目的で, これまで口腔顎顔面領域で比較的高頻度に使用されてきた注射用抗菌薬の下顎骨組織内濃度を測定した。また, 口腔感染症から高頻度に検出される *Streptococcus* sp.^{1,2)} に対する薬剤感受性も測定し, 抗菌力の面から下顎骨への組織移行性を評価した。

I. 対象および方法

1. 対象

対象は下顎骨に対して手術を施行した男性12例, 女性18例の計30例で, 本研究に同意の得られた患者である。年齢は15~74歳(平均40.5歳)で, 疾患の内訳は骨髓炎が12例, 嚢胞7例, 良性腫瘍6例, 悪性腫瘍2例, 骨折2例, 顎変形症1例であった(Table 1)。また, ペニシリン系, セファロスポリン系抗菌薬に対してアレルギーを有する患者, 肝臓ならびに腎機能の低下の認められた患者など, 本研究の実施にあたって不適当と判断された症例は対象から除外した。また, 未成年者については本人と家族にも本研究の説明を十分に行い同意を得た。

2. 使用抗菌薬および投与方法

使用した薬剤は5種類の注射用抗菌薬で, 以下の投与量ならびに投与方法で全身麻酔導入後に投与を開始した。piperacillin (PIP): 50 mg/kg; i.v., cefazolin (CEZ): 30 mg/kg; i.v., cefmetazole (CMZ): 1 g (16–

22 mg/kg); 1 h, d.i.v., cefoperazone (CPZ): 20 mg/kg; 1 h, d.i.v., latamoxef (LMOX): 1 g (15–24 mg/kg); 1 h, d.i.v.。

3. 試料の採取

抗菌薬の投与開始後, 15~120分で可及的に病巣を含まないように下顎骨骨髓を採取し, 同時に静脈から採血を行った。また, 静脈血については下顎骨を採取した時間だけでなく投与開始から経時的に採取した。採取した骨組織は周囲に付着した血液を燐酸緩衝液(1/15 M, pH 7.0)で洗浄し, ガーゼで十分に水分を除去した後重量を測定した。採取した骨重量は, 0.05~0.65 gであった。静脈血は採取後ただちに遠沈(4℃, 3,000 rpm, 15分)して血清を分離した。これらの試料は, 測定まで-80℃で冷凍保存した。

4. 抗菌薬の濃度測定

骨組織は燐酸緩衝液(1/15 M, pH 7.0)を加えてホモジナイズし, 遠心分離(4℃, 3,000 rpm, 15分)して得られた上清を測定試料とした。血液については血清を測定試料とした。濃度測定はpaper discによる生物学的測定法で行い, 血清の標準曲線の作成にはヒト凍結乾燥血清を, 骨組織については燐酸緩衝液(1/15 M, pH 7.0)を用いた。また, 各薬剤の検定菌として, PIPC, CMZ および CPZ には *Micrococcus luteus* ATCC 9341, LMOX には *Escherichia coli* 7437, また CEZ には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を使用した。

5. *Streptococcus* sp. の薬剤感受性

当科保存の口腔感染症からの臨床分離株である *Streptococcus* sp. 30株 (*Streptococcus mitis*: 10株, *Streptococcus sanguis*: 9株, *Streptococcus milleri*: 5

Table 1. Clinical cases

| Antibiotics | Case (no.) | Age | Sex | BW | Diagnosis |
|--------------|------------|-----|-----|----|-----------------|
| Piperacillin | 1 | 61 | F | 52 | osteomyelitis |
| | 2 | 28 | F | 45 | osteomyelitis |
| | 3 | 24 | F | 54 | osteomyelitis |
| | 4 | 15 | M | 46 | osteomyelitis |
| | 5 | 50 | M | 80 | osteomyelitis |
| | 6 | 47 | F | 63 | osteomyelitis |
| | 7 | 35 | M | 55 | osteomyelitis |
| Cefazolin | 1 | 74 | M | 43 | cyst |
| | 2 | 20 | F | 43 | cyst |
| | 3 | 67 | F | 48 | osteomyelitis |
| | 4 | 34 | M | 41 | osteomyelitis |
| | 5 | 69 | M | 53 | osteomyelitis |
| | 6 | 40 | F | 56 | benign tumor |
| Cefmetazole | 1 | 20 | F | 61 | benign tumor |
| | 2 | 60 | F | 50 | malignant tumor |
| | 3 | 56 | F | 64 | cyst |
| | 4 | 24 | M | 63 | cyst |
| | 5 | 20 | F | 46 | cyst |
| Cefoperazone | 1 | 42 | F | 46 | benign tumor |
| | 2 | 18 | F | 45 | fracture |
| | 3 | 28 | F | 45 | benign tumor |
| | 4 | 45 | M | 62 | benign tumor |
| | 5 | 72 | F | 35 | osteomyelitis |
| | 6 | 19 | F | 48 | cyst |
| | 7 | 40 | F | 73 | cyst |
| | 8 | 70 | M | 43 | osteomyelitis |
| Latamoxef | 1 | 27 | M | 68 | fracture |
| | 2 | 27 | M | 67 | benign tumor |
| | 3 | 23 | F | 41 | osteotomy |
| | 4 | 50 | M | 59 | malignant tumor |

株, *Streptococcus agalactiae*: 4株, その他: 2株) に対する PIPC, CEZ, CMZ, CPZ および LMOX の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法³⁾にしたがって測定した。

II. 結 果

各時間における平均下顎骨濃度は, PIPC が 1.7–13.7 $\mu\text{g/g}$ (15–120 min.), CEZ が 19.9 $\mu\text{g/g}$ (30 min.), CMZ が 18.0–37.2 $\mu\text{g/g}$ (30–90 min.), CPZ が 4.7–10.7 $\mu\text{g/g}$ (30–90 min.), LMOX が 8.0–14.3 $\mu\text{g/g}$ (60–120 min.) であった。下顎骨濃度の対血清比は, 平均値で見ると PIPC が 10.6–19.5%, CEZ が 25.3%, CMZ が 35.6–52.8%, CPZ が 5.6–10.8%, LMOX が 15.9–30.8% であった (Table 2)。

Streptococcus sp. の MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ および MIC range は Table 3 に示した。MIC₉₀ 値を下顎骨髄炎の治療あるいは術後感染予防としての目標濃度と設定すると, PIPC, CEZ および CMZ の下顎骨濃度はそれぞれの MIC₉₀ 値を上回り良好な移行性が認められたが, CPZ と LMOX においては MIC₉₀ 値に到達しない症例も多くみられた (Figs. 1–5)。

III. 考 察

口腔領域の感染症は, グラム陽性菌と嫌気性菌の混合感染が多く, なかでも *Streptococcus sp.* や *Peptostreptococcus sp.*, *Prevotella sp.*, *Fusobacterium sp.* などの検出頻度が高い^{1,2)}。特に, *Streptococcus sp.* は菌性感染症から検出される頻度がもっとも高く, 佐々木ら⁴⁾は 1985 年の調査で全菌株の 45.3% を占めていたと報告している。また, 1993–1994 年の調査⁵⁾でも, 対象患者 66 例中 42 例 (63.6%) から *Streptococcus sp.* が認められ, 全菌株では 28.2% の検出率であったと述べている。そこで, 今回の検討では測定した注射用抗菌薬の下顎骨組織内濃度を当科保存の *Streptococcus sp.* に対する薬剤感受性の面から評価した。

その結果, 各薬剤の投与量は異なっていたが, PIPC, CEZ または CMZ 投与後の下顎骨組織内濃度は, *Streptococcus sp.* に対する各薬剤の MIC₉₀ 値を上回る良好な移行性が確認され, 下顎骨髄炎の治療や術後感染予防に対して有用な薬剤であると考えられた。しかし, CPZ と LMOX については *Streptococcus sp.* に対する MIC₉₀ 値に到達しない症例も多く認められたことから, 今回の投与量 (CPZ: 20 mg/kg, LMOX: 15–24 mg/kg) では

Table 2. Concentration of antibiotics in serum and mandibular bone marrow

| Antibiotics/Case (no.) | Serum (μg/mL) | | | | | | | | | | Mandibular bone marrow (μg/g) | | | | | | Bone marrow/serum (%) | | | | | | |
|------------------------|---------------|-------|-------|------|-------|------|------|------|------|------|-------------------------------|------|----|----|----|-----|-----------------------|-----|----|-----|------|------|-----|
| | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 180 | 240 | 360 | 480 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | |
| PIPC | 1 | 240.5 | 170.5 | 12.3 | 104.7 | 26.7 | | | | | 4.7 | | | | | | 10.4 | 4.2 | | | 4.5 | | |
| | 2 | 106.8 | 81.2 | 64 | 56 | 26.1 | | | | | 2.2 | | | | | | | | | | 3.4 | | |
| | 3 | 159.7 | 139.1 | 93 | 66 | 10.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 4 | 92 | 67.1 | 32.2 | 13.8 | 19.2 | | | | | 7.6 | | | | | | | | | | | 23.6 | |
| | 5 | 148 | 84.4 | 70.6 | 43 | 39.8 | | | | | 5.4 | | | | | | 1.7 | | | | | 12.6 | |
| | 6 | 120 | 75 | 39.8 | 35.3 | 8.7 | | | | | 6 | | | | | | | | | | | 16.1 | |
| | 7 | 97.5 | 55.5 | 58.6 | 53.6 | 17.5 | | | | | 4.8 | | | | | | | | | | | 22.7 | |
| mean | 137.8 | 96.1 | 41.7 | 25.3 | 7.7 | | | | | 2 | | | | | | | | | | | 7.7 | | |
| S.D. | 51.9 | 42.2 | 12.5 | 12.4 | 10.3 | | | | | 20.7 | | | | | | | | | | | 22.5 | | |
| CEZ | 1 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 180 | 240 | 360 | 480 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 |
| | 2 | 89 | 64 | 46 | 39 | 29 | 28 | | | | | 12 | | | | | | | | | | 18.8 | |
| | 3 | 125 | 68 | 51 | 39 | 29 | 28 | | | | | 23.5 | | | | | | | | | | 34.6 | |
| | 4 | 76 | 70 | 60 | 54 | 42 | 28 | | | | | 5.1 | | | | | | | | | | 7.3 | |
| | 5 | 90 | 80 | 74 | 68 | 54 | 45 | | | | | 12.4 | | | | | | | | | | 15.5 | |
| | 6 | 86 | 76 | 60 | 56 | 39 | 35 | | | | | 6.5 | | | | | | | | | | 8.6 | |
| | 7 | 126 | 90 | 78 | 65 | 39 | 35 | | | | | 60 | | | | | | | | | | 66.7 | |
| mean | 98.7 | 74.7 | 61.5 | 53.5 | 41 | 34 | | | | | 19.9 | | | | | | | | | | 25.3 | | |
| S.D. | 21.4 | 9.4 | 12.5 | 12.4 | 10.3 | 8 | | | | | 20.7 | | | | | | | | | | 22.5 | | |
| CMZ | 1 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 180 | 240 | 360 | 480 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 |
| | 2 | 97 | 85 | 94.5 | 110 | 82 | | | | | | 34 | | | | | | | | | | 37.8 | |
| | 3 | 85 | 90.6 | 110 | 82 | 26.5 | | | | | | 8.4 | | | | | | | | | | 8.9 | |
| | 4 | 50 | 60 | 80.7 | 80.7 | 55.3 | 35 | 11.5 | 14.9 | 0.8 | | 36.1 | | | | | | | | | | 52.6 | |
| | 5 | 21 | 10.5 | 23.1 | 16.5 | 16.5 | | | | | | 15.3 | | | | | | | | | | 0.3 | |
| | mean | 80.7 | 80.7 | 98.2 | 55.3 | 35 | 11.5 | 14.9 | 0.8 | | | 37.2 | | | | | | | | | | 52.8 | |
| | S.D. | 21 | 10.5 | 23.1 | 16.5 | 16.5 | | | | | | 15.3 | | | | | | | | | | 0.3 | |
| CPZ | 1 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 180 | 240 | 360 | 480 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 |
| | 2 | 46 | 76 | 105 | 66 | 27 | 19 | 9.6 | 4.7 | 2.3 | | 5.5 | | | | | | | | | 12 | | |
| | 3 | 48 | 56.8 | 60 | 41 | 41 | 15.5 | | | | | 6.8 | | | | | | | | | 14.2 | | |
| | 4 | 70 | 90 | 105 | 49 | 41 | 48 | | | | | 3.6 | | | | | | | | | 9 | | |
| | 5 | 88 | 118.2 | 146 | 73 | 48 | 40 | 18 | | | | 9.5 | | | | | | | | | 4 | | |
| | 6 | 100 | 108 | 134 | 80 | 50 | 52 | | | | | 7.3 | | | | | | | | | 8.9 | | |
| | 7 | 88 | 137 | 150 | 52 | 33 | | | | | | 3.7 | | | | | | | | | 5.8 | | |
| | 8 | 113 | 140 | 180 | | | | | | | | 2.7 | | | | | | | | | 2.4 | | |
| mean | 79.4 | 103.7 | 136.7 | 63.3 | 40 | 29.5 | 14.4 | 4.7 | 6.4 | | 4.7 | | | | | | | | | 7.5 | | | |
| S.D. | 23.6 | 31.1 | 28.8 | 12 | 8.8 | 14.8 | 4.3 | 5.8 | | | 1.9 | | | | | | | | | 5.3 | | | |
| LMOX | 1 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 180 | 240 | 360 | 480 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 |
| | 2 | 14 | 90 | 38 | 29 | 16 | 9 | 4.7 | | | | 10.5 | | | | | | | | | 11.7 | | |
| | 3 | 44 | 70 | 60 | 49 | 27 | 12 | 7.2 | | | | 18 | | | | | | | | | 20 | | |
| | 4 | 29 | 83.3 | 58.5 | 34.3 | 19.6 | 12.1 | 6.2 | | | | 1.5 | | | | | | | | | 2.5 | | |
| | mean | 21.2 | 11.5 | 16.4 | 9.7 | 5.2 | 2.5 | 1.6 | | | | 14.3 | | | | | | | | | 15.9 | | |
| S.D. | 21.2 | 11.5 | 16.4 | 9.7 | 5.2 | 2.5 | 1.6 | | | | 5.3 | | | | | | | | | 5.9 | | | |

PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CMZ: cefmetazole, CPZ: cefoperazone, LMOX: latamoxef

やや不足のように思われた。

これまでに報告された注射用抗菌薬の下顎骨組織内濃度について対血清比でみると, penicillin G が 3.9–4.8 %⁶⁾, aspoxicillin が 5–15%⁷⁾, ceftizoxime が 2.5–40.7 %⁸⁾, ceftazidime が 12.5%⁹⁾, cefpiramide が 6.5%¹⁰⁾, LMOX が 3.4–9.7%¹¹⁾, flomoxef (FMOX) が 26.2–35.7

%¹²⁾であり, これらの報告のなかでは FMOX の骨移行性が優れていた。われわれが検討した PIPC, CEZ, CPZ, LMOX の対血清比はそれぞれ 10.6–19.5, 25.3, 5.6–10.8, 15.9–30.8% であり, これまでに報告されている他の β -lactam 薬と大きな違いはみられなかったが, CMZ の対血清比は 35.6–52.8% と高く, Igawa ら¹²⁾の報告した FMOX よりも良好な移行性が認められた。

今回検討した下顎骨移行性は, 条件を一定にするためにできるだけ病巣を含まないように骨髄組織を採取して測定したが, 悪性腫瘍や骨髄炎では病巣と正常組織の境界が不明瞭なことが多い。そこで, 悪性腫瘍では腫瘍から十分な安全域を設定して切除した骨組織の断端部から採取し, 骨髄炎では病巣切除後の出血や骨の状態を肉眼的に観察して正常と判断される部位から採取した。炎症

Table 3. Antimicrobial activity against *Streptococcus* sp.

| Antibiotics | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC ₉₅ | MIC range ($\mu\text{g}/\text{mL}$) |
|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------|
| Piperacillin | 0.05 | 0.2 | 0.39 | <0.025–0.78 |
| Cefazolin | 0.1 | 0.2 | 0.2 | <0.025–0.39 |
| Cefmetazole | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 0.39–6.25 |
| Cefoperazone | 1.56 | 3.13 | 12.5 | <0.025–25.0 |
| Latamoxef | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 3.13–12.5 |

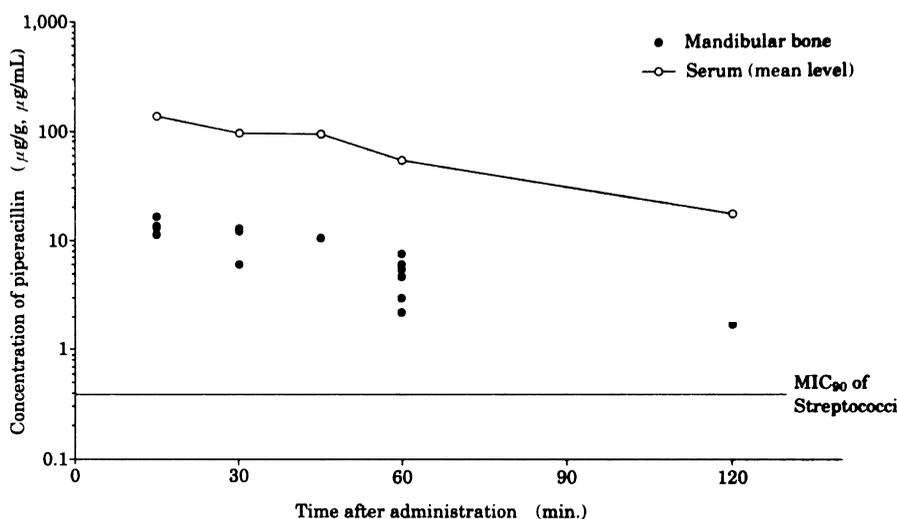


Fig. 1. Concentration of piperacillin in mandibular bone marrow and serum.

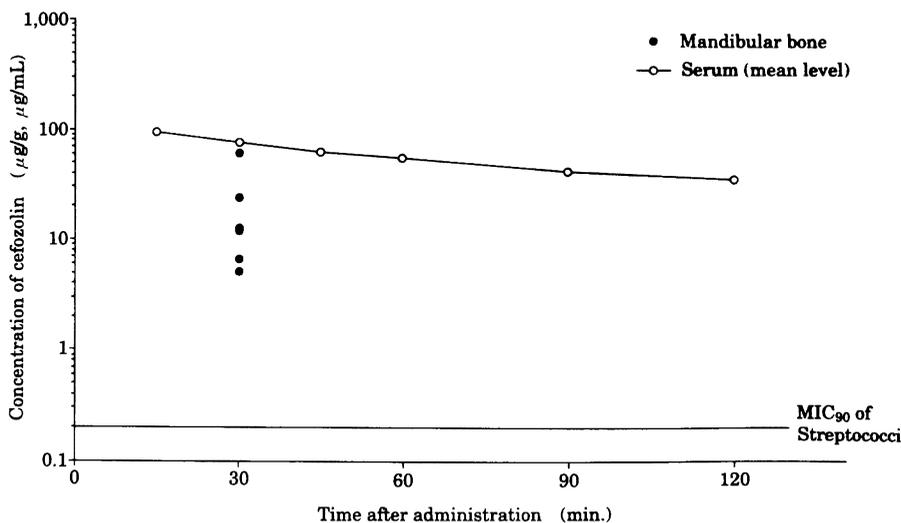


Fig. 2. Concentration of cefazolin in mandibular bone marrow and serum.

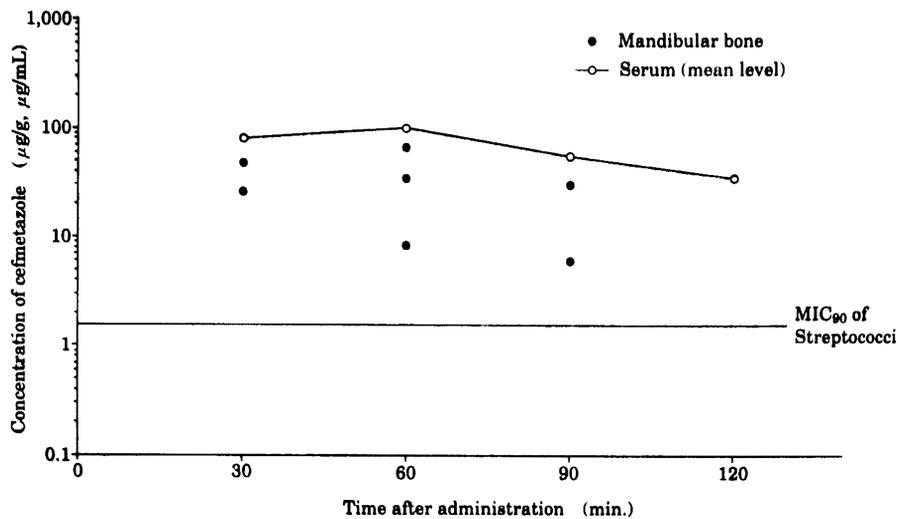


Fig. 3. Concentration of cefmetazole in mandibular bone marrow and serum.

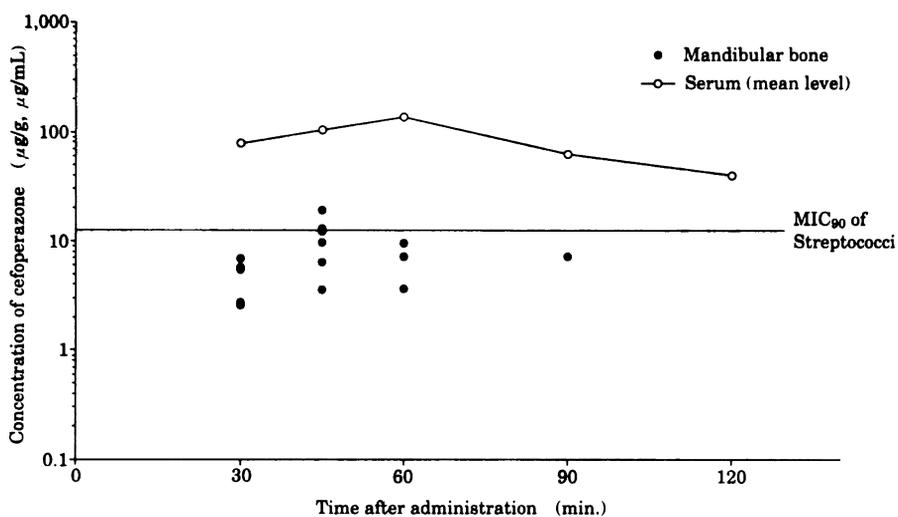


Fig. 4. Concentration of cefoperazone in mandibular bone marrow and serum.

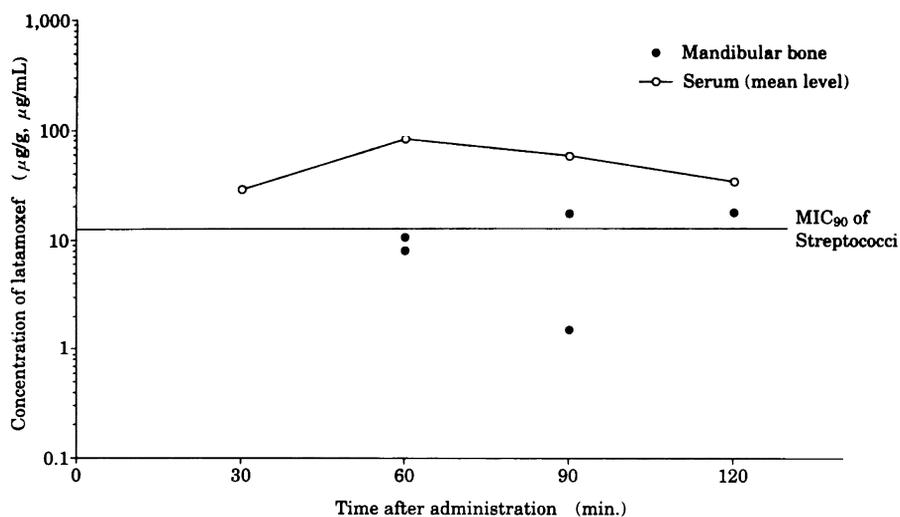


Fig. 5. Concentration of latamoxef in mandibular bone marrow and serum.

組織では毛細血管の拡張やそれに伴う透過性亢進のため移行性がよくなると考えられており、実験的骨髄炎の検討では非感染骨の約2倍の移行濃度が認められたとする報告もある¹⁹⁾。しかし、われわれが測定した骨髄炎12例においては、その対血清比が他の症例よりも特に高い傾向は認められなかった。

以上、5種の注射用抗菌薬の下顎骨組織内濃度を測定したが、投与量は異なるものの PIPC, CEZ, および CMZ については口腔感染症からの主な検出菌である *Streptococcus* sp. の MIC₉₀ 値を上回る良好な移行性が確認され、下顎骨骨髄炎ならびに術後感染予防に対して有用な薬剤と考えられた。しかし、CPZ と LMOX については *Streptococcus* sp. のなかには低感受性の菌株も認められたことから、投与量に対する配慮が必要と思われた。

文 献

- 1) Aderhold L, Knothe H, Frenkel G: The bacteriology of odontogenous pyogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 52: 583~587, 1981
- 2) 栗山智有, 中川清昌, 山本悦秀, 他: 顎口腔領域感染症起炎菌の検討—第1報: レンサ球菌について—。日口外誌 43: 473~476, 1997
- 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) 佐々木次郎, 森鼻健史, 植松正孝, 他: 口腔外科領域感染症からの検出菌および薬剤感受性についての検討。歯学療法 5: 87~96, 1986
- 5) 佐々木次郎, 金子明寛, 齋木田一成, 他: 急性菌性感染症に対する Azithromycin の薬効評価 Tosufloxacin tosilate を対照とした二重盲検群間比較試験。Jpn J Antibiot 48: 1093~1118, 1995
- 6) Otten J E, Weingart D, Hilger Y, et al.: Penicillin concentration in the compact bone of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 20: 310~312, 1991
- 7) 神谷祐二, 水野和生, 風岡宜暁, 他: Aspoxillin (ASPC, TA-058) のヒト口腔組織移行について。日口外誌 31: 475~485, 1985
- 8) 久保直修, 寺野敏之, 堂谷一仁, 他: Ceftrizoxime (CZX) の顎骨組織移行に関する臨床的検討。日化療会誌 35: 714~719, 1987
- 9) 辻 雅明, 水野和生, 金 度完, 他: 口腔外科領域におけるセフトジジム (モダシン R) の基礎的検討。日口外誌 34: 2555~2561, 1988
- 10) 水野和生, 神谷祐二, 高井克憲, 他: Cefpiramide (SM-1652) の口腔組織移行に関する実験的・臨床的検討。日化療会誌 31: 835~841, 1983
- 11) 山本 学, 吉武一貞, 弘都俊彦, 他: Latamoxef のヒト歯肉, 顎骨および血中濃度の検討。日口外誌 33: 1951~1957, 1987
- 12) Igawa H, Sugihara T, Yoshida T, et al.: Penetration of flomoxef into human maxillary and mandibular bones. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 29: 259~262, 1995
- 13) 傳 春光: 慢性下顎骨骨髄炎モデルにおける実験的研究。神大医紀 47: 71~97, 1986

Study of penetration of parenteral antibiotics into human mandibular bone

Takashi Yoshii¹⁾, Tomohiro Yoshikawa²⁾, Ayumi Yoshioka²⁾, Shungo Furudoi²⁾,
Kaoru Nakao²⁾ and Takahide Komori²⁾

¹⁾Department of Dentistry, Hyogo Prefectural Staff Health Center, 5-10-1, Shimoyamate-dori, Chuou-ku, Kobe, Hyogo 650-8567, Japan

²⁾Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University School of Medicine

Penetration of five parenteral antibiotics (piperacillin (PIPC: 50 mg/kg, i.v.), cefazolin (CEZ: 30 mg/kg, i.v.), cefmetazole (CMZ: 16-22 mg/kg, d.i.v.), cefoperazone (CPZ: 20 mg/kg, d.i.v.), and latamoxef (LMOX: 15-24 mg/kg, d.i.v.)) into human mandibular bone after a single administration was determined. PIPC, CEZ, and CMZ levels in mandibular bone were higher than the respective MIC₉₀ values of these drugs against *Streptococcus* sp., which is frequently isolated from patients with oral infections. These antibiotics should therefore be useful in treatment of mandibular osteomyelitis and prevention of postoperative infections. CPZ and LMOX levels did not reach the comparable MIC₉₀ values against *Streptococcus* sp. in many patients, however, so the dosages for these antibiotics must be carefully considered.