抗生物質（OTC）の顎骨内嚢胞への移行に関する研究

村 田 雄 一

A clinical study on transfer of oxytetracycline
into the cyst of the jaw

Yuichi MURATA

緒 言

口腔外科領域には、しばしば嚢胞の形成がみられるが、それらの発生頻度は、Bhaskar(1966)¹⁾伊藤ら(1969)²⁾、および斎藤ら(1973)³⁾の研究によれば、顎骨および口腔内組織にみられる嚢胞の40%から70%が歯根嚢胞で、ついで汚胞性歯嚢胞、術後性上顎嚢胞の順に多いと報告されている。顎骨に発生する嚢胞は、比較的自覚症状にとぼしく、大きく発育して腫脹に気付いたり、嚢胞の感染によって発見されることが多い。また解剖学的にも組織の深部に位置していることが多いため、ひとたび感染した場合には、その周囲組織に広範な炎症を惹起する。この場合まず抗生物質を投与して、その症状の緩解をはかる。また摘出などの外科的療法を行う場合にも、局所の感染予防の目的で抗生物質の投与を行うことも少くない。しかし抗生物質の抗菌作用は生体内でしかも病巣部において直接病原菌に作用するものであるから、その投与方法、投与量はもちろん、血中濃度および組織臓器内濃度の変化を知ることは重要な問題である。したがって、抗生物質の体内分布に関する研究は盛んに行われてきた。すなわちテトラサイクリンに関しては、大久保(1954)⁴⁾、国部(1957)⁵⁾、鳥居(1960)⁶⁾、嶋田(1972)⁷⁾ら多くの研究報告がみられる。また口腔外科に関しては、成川(1958)⁸⁾、内藤(1963)⁹⁾などの口腔組織内濃度の報告が、実組織については、服部(1965)¹⁰⁾、玉井(1971)¹¹⁾らの報告がみられる。そして数種の抗生物質の比較に関するものとしては、大久保(1955)¹²⁾、藤木(1956)¹³⁾、買手(1963)¹⁴⁾らの報告がある。しかしこれらの研究報告のほとんどは動物を用いて、その血中濃度および組織臓器内濃度を測定したものである。一方臨床に用いた場合、人体のしかも病巣部における濃度を知ることはきわめて重

要なことであるが、人体の口腔組織内濃度に関する研究は、岩沢(1969)¹⁵⁾、五十嵐(1958)¹⁶⁾らが上顎洞粘膜および口蓋扁桃について、報告しているにすぎない。全身投与された抗生物質が、嚢胞壁や嚢胞内容液に到達し、しかも抗菌効果を示す濃度に達し、どの程度の時間その濃度を維持できるものなのか全く不明である。とくに嚢胞内容液中の薬物濃度に関する研究は見当たらない。そこで著者は、臨床的に各種の嚢胞と診断された患者に、オキシテトラサイクリン（以下 OTC と略す）を静脈内注射し、嚢胞内容液と嚢胞壁中の OTC 濃度を経時的に血中濃度と比較測定し、OTC の病巣内移行について検索した。

研究対象および使用薬物

1. 研究対象

研究対象は、昭和46年3月から約1年6ヵ月間に大阪歯科大学付属病院を訪れた患者の中から、臨床所見およびX線所見で歯根嚢胞、鼻口蓋嚢胞、術後性上顎嚢胞、汚胞性歯嚢胞、嚢胞性エナメル上皮腫と診断されたものの中から、当該部位に急性の炎症症状のないもので、問診によって1週間以内に抗生物質の投与を受けていないことを確認し、さらに採取した内容液に血液の混入の認められたものや、内容液の粘稠度が大きいもの、および術前に採取した血液が Bacillus subtilis PCI 219 株に

表 1 嚢 胞 の 種 類

	♀	♂	
歯 根 嚢 胞	14	15	29
汚 胞 性 歯 嚢 胞	2	1	3
鼻 口 蓋 嚢 胞	2	2	4
球 状 上 顎 嚢 胞		1	1
術 後 性 上 顎 嚢 胞	1	2	3
エナメル上皮腫(嚢胞性)	3	2	5
合 計	22	23	45

大阪歯科大学口腔科学教室第一講座
(主任：高須 淳教授)
First Department of Oral Surgery, Osaka Dental University (Chief: Prof. Jun Takasu)
受付 昭和50年6月2日

Oxytetracycline

分子式: $C_{22}H_{24}O_8N_2$

分子量: 460.4

融点: 185°C

図 1 OTC の構造式

抗菌性を示すものを除外した顎骨嚢胞 45 例である (表 1)。

2. 使用薬物

Terramycin® 静注液 (台糖ファイザー社) 3ml 中オキシテトラサイクリン塩基 250mg 含有 (pH 8~9) を用いた (図 1)。

研究の方法

1. 薬物の投与法

嚢胞内容液および嚢胞壁内の濃度測定時間にあわせて嚢胞摘出手術前に Terramycin® 250mg/3ml を 10ml の注射用蒸留水で希釈し, one shot 静注した。

2. 血液の採取法

OTC 静注前に患者の肘正中静脈 (OTC 静注に用いる対側の同静脈) より 21gauge の注射針を用いて血液を採取し, これを対照とし, OTC 投与 5 分後, 嚢胞内容液の採取時, および嚢胞壁の摘出時にそれぞれ血液を採取した。採取した血液を pH 6.8, 0.1M 磷酸緩衝液で 2 倍にうすめ, ただちに遠心分離 (3,000r. p. m., 10min) し, その上清を被検液とした。

3. 嚢胞内容液の採取法

OTC 静注前に 21gauge の注射針を用いて, 嚢胞内容液を採取しこれを対照とした。また静注後, おおの嚢胞内容液は 10分~120分にわたり, 原則として 1 症例 1 回, 同様の方法で採取した。採取した内容液はただちに pH 6.8, 0.1M 磷酸緩衝液で 2~4 倍に希釈後, よく混和し被検液とした。

4. 嚢胞壁の採取法

OTC 静注後, 通常の手術術式により嚢胞壁に損傷を与えないように, 嚢胞摘出を行った。嚢胞壁採取時間は手術所要時間によって, 左右されたが 40分より 180 分までとした。摘出後, 嚢胞壁の一部は病理組織学的検索のため, 10%ホルマリン固定を行い, 通法による H-E 染色をほどこし, 検鏡に用いた。摘出した嚢胞壁は付着している血液と水分をよく濾紙で拭きとり, 秤量し, そのおのにおに pH 6.8, 0.1M 磷酸緩衝液を 2~4 倍重量加えてホモゲナイズし, それを遠心分離 (3,000r. p. m., 10

min.) し, その上清を被検液とした。

5. OTC 濃度測定法

宮村ら (1950)¹⁷⁾ の薄層カップ法による生物学的微量定量法を用いた。

イ) 使用菌: *Bacillus subtilis* PCI 219 株 (大阪大学微生物病研究所より分株) を BHI 斜面培地 (榮研製) 中で, 37°C 7 日間培養し, 十分な芽胞形成を染色鏡検で確認後, 芽胞を蒸留水に浮遊させ, 60°C 30 分間加熱後, 3 回洗浄しさらに 60°C 30 分間加熱して芽胞液とした。なお芽胞数は芽胞液 1ml 中 6×10^8 個となるようにした。

ロ) 測定用培地: Mueller Hinton 培地 (榮研製, 以下 MH 培地と略す) を用いた。その組成は, 以下のとおりである (滅菌後 pH 6.8 に修正)。

derivation of beef	300gm
casamino acids	17.5gm
starch	1.5gm
agar	17gm
Aq dest	1,000ml

ハ) 寒天平板の作製: MH 培地を 5ml ずつ試験管に分注し, 芽胞液 0.1ml を混和後, 9cm のペトリシャーレに流し込み平板を作った。平板上にカップ (長さ 10mm, 外径 8.0 ± 0.1 mm, 内径 6.0 ± 0.1 mm, ステンレス製) を 4 個ずつ垂直に軽く落して立てた。

ニ) 培養: 上述したカップ内に被検液を入れたのち, 平板 (シャーレ) を 5°C 15 時間静置し, 寒天内に十分拡散させた後, 37°C 24 時間培養した。培養後, 阻止円の直径を 0.1mm の単位まで計測した。

ホ) 標準曲線の作成: OTC を pH 6.8, 0.1M 磷酸緩衝液に溶かして 100mcg/ml から 0.19mcg/ml までの倍数希釈列を作り, これを標準液とし, 前述の方法で阻止円の直径を測定し, OTC 濃度 (mcg/ml) の対数値を横軸に, 阻止円の直径の平均値 (mm) を縦軸にとり, プロットして, これを標準曲線とした。標準曲線

図 2 OTC の標準曲線

写真 1 被検液により現われた阻止円

は 0.19mcg/ml から 50mcg/ml にかけてほぼ直線となった (図 2)。

へ) 被検液の濃度測定: 前述の方法で採取した血液, 嚢胞内容液, および嚢胞壁の被検液を対角線上の 2 個のカップに入れ, 残りのカップには既知濃度の OTC 稀釈液を入れて培養し, おのおのの阻止円の直径を 3 回宛測定し, その平均値を求めた (写真 1)。

研究結果

1. 嚢胞内容液の抗菌性

研究対象にした 45 症例の嚢胞内容液の *B. subtilis* PCI 219 株に対する抗菌性を, 静注前に調べたところ, すべてが軽度の抗菌性を示し, それを OTC 濃度に換算したところ, 最低 0.10mcg/ml から最高 0.53mcg/ml の OTC 濃度に相当した。

2. 血中濃度

研究対象にした 45 症例は, 静注 5 分後, 嚢胞内容液採取時および嚢胞摘出時にそれぞれ血中濃度を測定したが, 血中濃度は静注 5 分後で最高濃度に達し, 平均 12.40 mcg/ml を示し, 30 分後では平均 5.10mcg/ml, 60 分後では平均 3.65mcg/ml, 120 分後では平均 1.48mcg/ml であった (図 3)。

3. 嚢胞内容液, 嚢胞壁および血中濃度

A 歯根嚢胞

a. 内容液中の OTC 濃度 (図 4): OTC 静注 10 分後に採取した内容液は 8 例で, その濃度は (表 2) に示すように, 最低 0.30mcg/ml, 最高 0.50mcg/ml で, その時の血中濃度は最低 8.25mcg/ml, 最高 9.70mcg/ml であった。15 分後に採取したものは 7 例で, その濃度は (表 3) に示すように, 最低 0.40mcg/ml, 最高 1.68mcg/ml で, その時の血中濃度は, 最低 5.15mcg/ml 最高 7.35mcg/ml であった。30 分後に採取したも

図 3 血液中の OTC 濃度

図 4 歯根嚢胞内容液の OTC 濃度

表 2 歯根嚢胞内容液の OTC 濃度
(静注後10分) (mcg/ml)

症例番号	静注前の抗菌力*	内容液濃度	血液中濃度
1	0.41	0.48	9.70
2	0.18	0.33	8.55
6	0.44	0.50	9.40
11	0.20	0.37	8.45
15	0.23	0.45	9.00
22	0.12	0.30	8.55
24	0.19	0.38	8.80
28	0.40	0.40	8.25

* OTC, 換算値

表 3 歯根嚢胞内容液の OTC 濃度
(静注後15分) (mcg/ml)

症例番号	静注前の抗菌力*	内容液濃度	血液中濃度
3	0.24	0.46	5.45
9	0.26	0.42	5.20
10	0.28	0.40	5.25
14	0.52	0.60	7.35
18	0.26	0.44	5.20
21	0.28	0.41	5.15
25	0.51	0.68	6.20

* OTC, 換算値

表 4 歯根嚢胞内容液の OTC 濃度
(静注後30分) (mcg/ml)

症例番号	静注前の抗菌力*	内容液濃度	血液中濃度
4	0.36	0.55	5.30
12	0.36	0.50	4.85

* OTC, 換算値

表 5 歯根嚢胞内容液の OTC 濃度
(静注後60分) (mcg/ml)

症例番号	静注前の抗菌力*	内容液濃度	血液中濃度
5	0.32	0.85	3.85
16	0.35	0.96	4.10
17	0.35	1.20	4.25
19	0.37	1.12	3.80
20	0.31	0.92	3.65
26	0.40	0.90	3.45
27	0.37	0.80	3.40

* OTC, 換算値

のは2例で、その濃度は(表4)に示すように、0.55, 0.50mcg/ml で、その時の血中濃度は5.30, 4.85mcg/ml であった。60分後に採取したものは7例で、その濃度は(表5)に示すように、最低0.80mcg/ml, 最高1.20

表 6 歯根嚢胞内容液の OTC 濃度
(静注後90分) (mcg/ml)

症例番号	静注前の抗菌力*	嚢胞内容液の濃度	血液中濃度
7	0.33	0.45	2.45
8	0.42	0.65	2.60
12	0.37	0.56	2.40
23	0.42	0.65	2.75

* OTC, 換算値

図 5 歯根嚢胞壁の OTC 濃度

表 7 歯根嚢胞壁の OTC 濃度
(静注後40分) (mcg/ml)

症例番号	嚢胞壁濃度	血液中濃度
1	6.85	4.80
2	5.15	4.60
6	8.50	5.15
11	4.65	3.85
15	5.00	4.65
22	6.75	4.70
24	6.80	4.50

mcg/ml で、その時の血中濃度は最低3.40mcg/ml, 最高4.25mcg/ml であった。90分後に採取したものは4例で、その濃度は(表6)に示すように、最低0.45mcg/ml, 最高0.65mcg/ml で、その時の血中濃度は最低2.40mcg/ml, 最高2.75mcg/ml であった。

b 嚢胞壁の OTC 濃度(図5): OTC 静注40分後に摘出された嚢胞壁は7例で、その濃度は(表7)に示すように、最低4.65mcg/ml, 最高8.50mcg/ml で、その時の血中濃度は最低3.85mcg/ml, 最高5.15mcg/ml

表 8 歯根嚢胞壁の OTC 濃度
(静注後60分) (mcg/ml)

症例番号	嚢胞壁濃度	血液中濃度
3	9.35	3.00
9	10.40	4.00
10	12.55	4.45
14	9.80	3.40
18	9.00	3.25
21	10.45	3.80

表 9 歯根嚢胞壁の OTC 濃度
(静注後90分) (mcg/ml)

症例番号	嚢胞壁濃度	血液中濃度
13	4.25	2.40
16	6.35	3.10
17	5.80	2.65
19	6.45	3.25
20	6.15	2.70
25	4.80	2.45
26	5.10	2.50

表 10 歯根嚢胞壁の OTC 濃度 (静注後
120分) (mcg/ml)

症例番号	嚢胞壁濃度	血液中濃度
7	3.45	1.75
8	3.00	1.20
12	3.30	1.45
27	3.45	1.70

表 11 歯根嚢胞壁の OTC 濃度 (静注後
180分) (mcg/ml)

症例番号	嚢胞壁濃度	血液中濃度
4	4.65	0.90
5	3.30	0.65
23	1.95	0.45
28	3.60	0.70

ml であった。60分後に摘出されたものは6例で、その濃度は(表8)に示すように、最低 9.00mcg/ml、最高 12.55mcg/ml で、その時の血中濃度は最低 3.00mcg/ml、最高 4.45mcg/ml であった。90分後に摘出されたものは7例で、その濃度は(表9)に示すように、最低 4.25mcg/ml、最高 6.45mcg/ml で、その時の血中濃度は最低 2.40mcg/ml、最高 3.25mcg/ml であった。120分後に摘出されたものは4例で、その濃度は(表10)に示すように、最低 3.00mcg/ml、最高 3.45mcg/ml で、その時の血中濃度は最低 1.20mcg/ml、最高 1.75mcg/ml であった。

写真 2 歯根嚢胞壁 (H-E 染色)
炎症性細胞浸潤が強く、
肉芽組織層に上皮索が進入している。

写真 3 歯根嚢胞壁 (H-E 染色)
重層扁平上皮と軽度の炎症性細胞浸潤を持った線維性結合組織よりなる。

180分後に摘出されたものは4例で、その濃度は(表11)に示すように、最低 1.95mcg/ml、最高 4.65mcg/ml で、その時の血中濃度は最低 0.45mcg/ml、最高 0.90mcg/ml であった。

c 嚢胞壁の組織像：摘出した嚢胞は、直径約 15mm から 20mm までのほぼ球形の袋状物で、嚢胞壁の内面は重層扁平上皮よりなり、それに接して炎症性細胞浸潤の強い肉芽組織の層が見られたもの(写真2)や、比較的炎症性細胞浸潤の軽度な肉芽組織の層よりなっているものが見られた(写真3)。

B 滲胞性歯嚢胞 (図6)

図 6 汙胞性歯嚢嚢胞内容液と嚢胞壁の OTC 濃度

a 内容液中の OTC 濃度：OTC 静注後に採取した内容液は 4 例で、その濃度は（表12）に示すように、静注10分後では 0.43mcg/ml, 30分後では 0.60, 0.65mcg/ml そして60分後では 0.98mcg/ml で、その時の血中濃度は 9.10mcg/ml, 5.85mcg/ml, 5.20mcg/ml,

3.75mcg/ml であった。

b 嚢胞壁の OTC 濃度：OTC 静注後に摘出された嚢胞壁は 4 例で、その濃度は（表13）に示すように、静注40分後では 5.45mcg/ml, 60分後では 10.80mcg/ml 90分後では 6.00mcg/ml そして120分後では 4.30mcg/ml で、その時の血中濃度は 4.25mcg/ml, 3.60mcg/ml, 2.75mcg/ml, 1.80mcg/ml であった。

c 嚢胞壁の組織像：摘出した嚢胞は歯冠部を内腔に含み、直径が 25mm から 30mm の卵円形で、薄い嚢胞壁であった。内層は比較的薄い重層扁平上皮よりなり、基底部はやや平坦で、これをとりまく線維性結合組織層には炎症性細胞浸潤が強く見られたものはなかった（写真4）。

C 術後性上顎嚢胞（図7）

a 内容液中の OTC 濃度：OTC 静注後に採取した内容液は 3 例で、その濃度は（表14）に示すように、静注10分後では 0.21mcg/ml, 30分後では 0.42mcg/ml そして60分後では 0.68mcg/ml で、その時の血中濃度は、8.55mcg/ml, 4.85mcg/ml, 3.45mcg/ml であった。

b：嚢胞壁の OTC 濃度：OTC 静注後に摘出された嚢胞壁は 3 例で、その濃度は（表15）に示すように、静注40分後では 4.65mcg/ml, 90分後では 5.60mcg/ml そして120分後では 3.55mcg/ml で、その時の血中濃度は 4.40mcg/ml, 2.20mcg/ml, 1.55mcg/ml であった。

c 嚢胞壁の組織像：摘出した嚢胞はいずれも鶏卵大の不定形な嚢胞で、内層は一層の絨毛上皮よりなり、上皮層下は鬆粗な線維性結合組織層で軽度の円形細胞浸潤を伴っていた。さらにその外層部には膠原繊維に富んだ

表 12 汙胞性歯嚢嚢胞内容液の OTC 濃度 (mcg/ml)

症例番号	静注前の抗菌力*	静 注 後 10 分		静 注 後 30 分		静 注 後 60 分	
		内 容 液	血 液	内 容 液	血 液	内 容 液	血 液
29	0.35					0.98	3.75
30	0.048			0.65	5.20		
31	0.32			0.60	5.85		
32	0.37	0.43	9.10				

* OTC, 換算値

表 13 汙胞性歯嚢嚢胞壁の OTC 濃度 (mcg/ml)

症例番号	静 注 後 40 分		静 注 後 90 分		静 注 後 90 分		静 注 後 120 分	
	嚢 胞 壁	血 液	嚢 胞 壁	血 液	嚢 胞 壁	血 液	嚢 胞 壁	血 液
29							4.30	1.80
30					6.00	2.75		
31			10.80	3.60				
32	5.45	4.25

写真 4 涙胞性嚢胞壁（H-E 染色）
錯角化と平坦な境界を持った
重層扁平上皮層と線維性結合
組織層がみられる。

結合組織層がみられた（写真 5）。

D 鼻口蓋嚢胞（図 8）

a 内容液中の OTC 濃度：OTC 静注後に採取した内容液は 4 例で、その濃度は（表 16）に示すように、静注 10 分後では 0.48 mcg/ml、30 分後では 0.68 mcg/ml、60 分後では 0.85 mcg/ml、そして 90 分後では 0.58 mcg/ml で、その時の血中濃度は 9.60 mcg/ml、5.10 mcg/ml、3.55 mcg/ml、2.65 mcg/ml であった。

b 嚢胞壁の OTC 濃度：OTC 静注後に摘出された嚢胞壁は 4 例で、その濃度は（表 17）に示すように、静注 40 分後では 5.85 mcg/ml、60 分後では 9.30 mcg/ml、90 分後では 6.30 mcg/ml、そして 120 分後では 3.65 mcg/ml で、その時の血中濃度は 4.55 mcg/ml、3.40 mcg/ml、2.60 mcg/ml、1.60 mcg/ml であった。

c 嚢胞壁の組織像：摘出した嚢胞は直径が約 15 mm

図 7 術後性上顎嚢胞内容液と嚢胞壁の OTC 濃度

から 20mm の球状で、比較的薄い嚢胞壁であった。内層は主として重層扁平上皮層よりなり、部分的に絨毛上皮が見られた症例もあった。基底部分は比較的平坦で、線維性結合組織層には炎症性細胞浸潤はほとんど見られなかった（写真 6）。

E 球状上顎嚢胞（図 9）

表 14 術後性上顎嚢胞内容液の OTC 濃度 (mcg/ml)

症例番号	静注前の抗菌力*	静注後 10 分		静注後 30 分		静注後 60 分	
		内容液	血液	内容液	血液	内容液	血液
33	0.25					0.68	3.45
34	0.10	0.21	8.55				
35	0.16			0.42	4.85		

* OTC, 換算値

表 15 術後性上顎嚢胞壁の OTC 濃度 (mcg/ml)

症例番号	静注後 40 分		静注後 90 分		静注後 120 分	
	嚢胞壁	血液	嚢胞壁	血液	嚢胞壁	血液
33					3.55	1.55
34	4.65	4.40				
35			5.60	2.20

写真 5 術後性上顎嚢胞壁 (H-E 染色)
一層の絨毛上皮と鬆粗な線維性結合組織層よりなる。

- a 内容液中の OTC 濃度：本症例は 1 例のみで、静注 60 分後の内容液濃度は 0.88mcg/ml で、その時の血中濃度は 3.40mcg/ml であった (表18).
- b 嚢胞壁の OTC 濃度：静注 180 分後に摘出した嚢胞壁濃度は 3.60mcg/ml で、その時の血中濃度は 0.70 mcg/ml であった (表19).
- c 嚢胞壁の組織像：摘出した嚢胞は 15mm×20mm

図 8 鼻口蓋嚢胞内容液と嚢胞壁の OTC 濃度

の卵円形の薄い嚢胞壁で、内腔に面した上皮層は数層の立方上皮よりなっており、これをとりまく外層は鬆粗な線維性結合組織よりなっていた。

F 嚢胞性エナメル上皮腫 (図10)

- a 内容液中の OTC 濃度：OTC 静注後に採取した

表 16 鼻口蓋嚢胞内容液の OTC 濃度 (mcg/ml)

症例番号	静注前の抗菌力*	静注 御 10 分		静注 後 30 分		静注 後 60 分		静注 後 90 分	
		内 容 液	血 液	内 容 液	血 液	内 容 液	血 液	内 容 液	血 液
36	0.38							0.58	2.65
37	0.42			0.68	5.10				
38	0.33	0.48	9.60						
39	0.23					0.85	3.55		

* OTC, 換算値

表 17 鼻口蓋嚢胞壁の OTC 濃度 (mcg/ml)

症例番号	静注 後 40 分		静注 後 60 分		静注 後 90 分		静注 後 120 分	
	嚢 胞 壁	血 液	嚢 胞 壁	血 液	嚢 胞 壁	血 液	嚢 胞 壁	血 液
36							3.65	1.60
37			9.30	3.40				
38	5.85	4.55						
39					6.30	2.60

写真 6 鼻口蓋嚢胞壁（H-E 染色）
重層扁平上皮ならびに一部
絨毛上皮がみられる。

図 9 球状上顎嚢胞内容液と
嚢胞壁の OTC 濃度

表 18 球状上顎嚢胞内容液の OTC 濃度 (静注後60分) (mcg/ml)			
症例番号	静注前の抗菌力*	内容液	血 液
40	0.33	0.88	3.40

* OTC, 換算値

内容液は 5 例で、その濃度は(表20)に示すように、静注
10分後では 0.50mcg/ml, 30 分後は 0.78mcg/ml, 60
分後は 1.60mcg/ml, 90 分後は 0.82mcg/ml そして

表 19 球状上顎嚢胞壁の OTC 濃度
(静注後180分) (mcg/ml)

症例番号	嚢胞壁濃度	血 液
40	3.60	0.70

図 10 エナメル上皮腫（嚢胞性）内容液と
嚢胞壁の OTC 濃度

120分後は 0.60mcg/ml で、その時の血中濃度は 8.60
mcg/ml, 4.85mcg/ml, 3.45mcg/ml, 2.75mcg/ml,
1.80mcg/ml であった。

b 嚢胞壁の OTC 濃度：OTC 静注後に摘出された
嚢胞壁は 5 例で、その濃度は(表21)に示すように、静
注60分後では 12.00mcg/ml, 90分後は 6.85mcg/ml,
120分後は 4.50, 4.80mcg/ml そして 180 分後は 4.00
mcg/ml で、その時の血中濃度は、3.65mcg/ml, 2.60
mcg/ml, 1.55mcg/ml, 1.35mcg/ml, 0.45mcg/ml で
あった。

c 嚢胞壁の組織像：5 症例とも下顎智歯部に発生し
たもので、いずれも臼歯部下顎骨体より下顎枝部にわた
る大きな単胞性のエナメル上皮腫で、嚢胞壁は厚く、内
層は星状細胞と小嚢胞の形成が見られ、腫瘍上皮層には
間質が見られない。その下層は鬆粗な線維性結合組織よ
りなり、腫瘍細胞の浸潤はほとんど見られない(写真7)。

考 察

生体内に投与され、吸収された Tetracycline は主と
して血流によって生体内を循環し、局所の病巣部に至る

表 20 エナメル上皮腫（嚢胞性）内容液の OTC 濃度 (mcg/ml)

症例番号	静注前の抗 菌力*	静注後 10 分		静注後 30 分		静注後 60 分		静注後 90 分		静注後 120 分	
		内容液	血液	内容液	血液	内容液	血液	内容液	血液	内容液	血液
41	0.44			0.78	4.85						
42	0.48									0.60	1.80
43	0.32	0.50	8.60								
44	0.53					1.60	3.45				
45	0.43							0.82	2.75		

* OTC, 換算値

表 21 エナメル上皮腫（嚢胞性）壁の OTC 濃度 (mcg/ml)

症例番号	静注後 60 分		静注後 90 分		静注後 120 分		静注後 180 分	
	嚢胞壁	血液	嚢胞壁	血液	嚢胞壁	血液	嚢胞壁	血液
41			6.85	2.60				
42							4.00	0.45
43	12.00	3.65						
44					4.50	1.55		
45					4.80	1.35

写真 7 嚢胞性エナメル上皮腫 (H-E 染色)
内層は星状細胞と小嚢胞の形成がみ
られ、下層は鬆粗な線維性結合組織
よりなる。

実験的研究も数多く報告されている。しかし、顎骨内でしかも上皮組織により隔離されている嚢胞内容中への移行に関する研究報告は全くみられず、また嚢胞内容液と生体組織との循環動態に関する研究も報告されていない。Tetracycline は生体内の金属イオン特に Ca イオンと結合し²⁰⁾、胎盤を通過したり、母乳中に移行することが知られている²¹⁾。臨床上用いられた抗生物質が嚢胞内容液中に移行する時間的、量的変化は投与方法、投与量により多少異なるが体液循環の生理に密接な関連性があると考えられる。宮村ら (1950)¹⁷⁾の報告によると、OTC は化学的に安定しており、血中でも pH の修正なしに室温で24時間は力価不変であるとされているため、体液循環のトレーサーの1つとして考えることもできる。抗生物質の血中、尿中、組織臓器内濃度の定量法には、サルファ剤の化学的定量法と異なり、生物学的定量法が広く用いられている。著者は薄層カップ法を用い、使用菌は OTC に感受性が強く、しかも芽胞を有しているため、長期間にわたる実験でも氷庫中で保存可能な *B. subtilis* PCI 219 株を用いた。また培地および被検液の pH を 6.8 にしたが、これは OTC が酸性培地において阻止円がより明瞭になるためである。

著者が行った各症例の血中濃度の測定結果では、重層法を用いて測定した金子ら (1963)²²⁾の報告より低い値であったが、これは測定方法や使用菌の差異によるものと考えられる。しかし、静注数分後に最高濃度を示し、その後急速に減少する血中濃度のパターンは著者の結果とはほぼ一致していた。

静注前の嚢胞内容液は *B. subtilis* PCI 219 株に対し

が、終局的には、Kelly ら (1960)¹⁸⁾、Kelly ら (1961)¹⁹⁾のアイソトープによる実験で報告しているように、90% は尿管などの排泄器に集まり、残りの一部は骨格系に沈着するといわれている。また今日まで Tetracycline の体内分布、ことに組織内および病巣内への移行に関する

て、OTC 濃度に換算して最低 0.10mcg/ml から最高 0.53mcg/ml の抗菌性を認めたが、これは安室 (1959)²⁸⁾ の研究報告にみられるように人羊水中にも検定菌に対して軽度の抗菌性をもつと同様であるが、その本体については究明されていない。しかし、静注後の嚢胞内容液中に移行した OTC 濃度は静注前内容液の抗菌力よりはるかに高い濃度であった。このことは明らかに OTC が嚢胞内容液中への移行を示すものであり、嚢胞内容液中の OTC の時間的消長は血中濃度のパターンとはほぼ一致している。しかし、血中濃度は静注 5 分後で最高濃度に達するが、嚢胞内容液が最高濃度に達するのは血中濃度のそれよりも約 60 分遅れている。しかも内容液の最高濃度は最高血中濃度の約 10% 程度である。

鳥居 (1960)⁶⁾ による Tetracycline の動物炎症巣への移行に関する実験では、血中濃度と滲出液内濃度の間には、時間的推移に関して約 30 分～120 分のずれがあり、しかも滲出液内濃度は最高血中濃度の約 30% の値を示すと報告している。このことは嚢胞内容液と膿瘍滲出液を同一に論ずることはできないとしても、今回の嚢胞内容液と血中濃度との関係によく近似している。

嚢胞壁における OTC の時間的消長も、嚢胞内容液と同様、血中濃度のパターンとはほぼ一致していたが、嚢胞壁の OTC が最高濃度に達する時間は内容液と同様、血中濃度が最高濃度に達する時間よりも約 60 分遅れていた。また、嚢胞壁の最高濃度は最高血中濃度の約 80% であった。静注後 40 分から 180 分までに抽出されたすべての嚢胞壁濃度は、その抽出時の血中濃度よりもつねに高濃度であった。このことは今まで行われた病巣組織内濃度と血中濃度の関係とよく似ている。

嚢胞壁の形態学的な差異による OTC 移行の差については、歯根嚢胞例の内容液、嚢胞壁濃度ともに多少のばらつきが見られるが、大きな濃度変化は認めなかった。しかし、術後性上顎嚢胞例においては内容液、嚢胞壁ともにやや低い値を示し、エナメル上皮腫例においてはやや高い値を示した。このことは同じ嚢胞形成疾患であっても、その発生および発育形態などが異なるためではないかと考えられる。

以上のように、嚢胞内容液中に移行した OTC 濃度は、通常の臨床的投与量ではグラム陽性菌群の球菌に対する MIC より高い濃度であるが、その有効濃度の持続時間は血中濃度に比べると短い。したがって嚢胞内容液中の最小発育阻止濃度を長時間にわたって保持するためには、投与方法、投与量を十分に配慮する必要があると考えられる。

結 論

嚢胞疾患 45 症例に OTC を投与し、嚢胞内容液、嚢胞壁への移行を薄層カップ法を用いた生物学的定量法によって測定し、次のような結論を得た。

1. 嚢胞内容液は *B. subtilis* PCI 219 株に対して発育阻止作用を示し、OTC 濃度に換算すると最低 0.10 mcg/ml から最高 0.53 mcg/ml の抗菌力を認めた。
2. 血中濃度は静注 5 分後で最高濃度平均 12.40 mcg/ml に達し、その後急速に減少し、60 分後には平均 3.65 mcg/ml であった。
3. 嚢胞内容液へ明らかに OTC の移行が認められ、静注 60 分後で最高濃度に達するが、その濃度は最高血中濃度の約 10% であった。
4. 嚢胞内容液中に移行した OTC は静注 120 分後で大部分が消失した。
5. 嚢胞壁への OTC 移行は、静注 60 分後で最高濃度に達し、その濃度は最高血中濃度の約 80% であった。
6. 嚢胞壁の組織像の差異による嚢胞内容液ならびに嚢胞壁 OTC 濃度は、エナメル上皮腫例においてはやや高く、術後性上顎嚢胞例においてはやや低い値を示したが、その他の嚢胞例においては認むべき差は現われなかった。

稿を終るにあたり、ご校閲を頂いた高須 淳教授ならびに岡野博郎教授に深謝し、また終始ご指導を頂いた飯田 武助教授と種々のご援助を頂いた教室員各位に深甚の謝意を申しのべます。

この論文の要旨は、第 17 回日本口腔外科学会総会 (昭和 47 年 10 月 7 日、福岡) および第 221 回大阪歯科学会例会 (昭和 49 年 10 月 12 日、大阪) において発表した。

文 献

- 1) Bhaskar, N.: Periapical lesions, Types, Incidence, and Clinical Features. *Oral Surg* 21: 656 1966.
- 2) 伊藤秀夫, 他: 顎骨嚢胞の臨床統計的検討 (主として歯根嚢胞及び濾胞性歯嚢胞について) (抄). *口科誌* 18: 241. 1969.
- 3) 斉藤幸一, 他: 過去 5 年間における口腔領域嚢胞性疾患の臨床統計的観察. *日口外誌* 19: 353 1973.
- 4) 大久保 汎, 他: テトラサイクリン (アクロマイシン) の臓器内分布並びに胆汁内排泄について. *J Antibiot* 7: 287 1954.
- 5) 国部正人: Tetracycline 系薬剤の臓器内濃度について. *岩手医誌* 8: 446 1957.
- 6) 鳥居敏雄: 化学療法と内科臨床 I. 抗生剤の吸収, 排泄, 体内分布に関する研究. *日内会誌* 49: 908 1960.
- 7) 嶋田基五郎: 抗生剤の体内動態に関する研究. Tetracycline の発蛍光能の応用. *慈医誌* 87: 12 1972.
- 8) 成川誠義: 抗生物質の口腔組織内濃度に関する実験的研究. *歯科医学* 21: 795 1958.
- 9) 内藤 博, 他: 口腔外科領域における Spiramycin の臨床および実験的研究. *歯界展望* 22: 720 1963.
- 10) 服部孝範: 抗生物質の顎骨組織内濃度に関する実験的研究, 第 2 編 諸種抗生物質について. *口科*

- 誌 14 : 290 1965.
- 11) 玉井健三, 他 : 歯科口腔外科領域における抗生剤の組織内濃度について, 第3報 Proline-methyl tetracycline の基礎実験, 特に顎骨内濃度と臨床効果. 日口外誌 17 : 392, 1971.
 - 12) 大久保 晃, 他 : 諸種抗生物質の体内分布に関する研究. 日内会誌 43 : 518 1955.
 - 13) 藤本安男 : 諸種抗生物質の臓器別分布と胆汁内排泄態度に関する研究. J Antibiot 9 : 272 1956.
 - 14) 買手哲彦 : 各種抗生剤の組織内および病巣内分布に関する研究. Chemotherapy 11 : 257 1956.
 - 15) 岩沢武彦, 他 : Doxycycline に関する臨床的ならびに実験的研究. Chemotherapy 17 : 399 1963.
 - 16) 五十嵐 真 : 慢性副鼻腔炎における上顎洞粘膜への抗生物質移行度に関する研究 (筋注の場合). 日耳鼻 61 : 1440 1958.
 - 17) 宮村定男, 他 : Terramycin の Cup 検定について. J Antibiot 4 : 470 1950.
 - 18) Kelly, R. G., et al. : Metabolism of tetracycline in the rat and the dog. J Pharmacol Exp Therap 130 : 144 1960.
 - 19) Kelly, R. G., et al. : The metabolism and tissue distribution of radioisotopically labeled demethylchlortetracycline. J Pharmacol Exper Therap 134 : 320 1961.
 - 20) Weinberg, F. D. : The mutual effects of antimicrobial compounds and metallic cations. Bact Rev 21 : 46 1957.
 - 21) Johnson, H. R. : The tetracyclines : A review of the literature-1948 through 1963. J Oral Therap Pharmacol 1 : 190 1964.
 - 22) 金子 弘, 他 : 静注用オキシテトラサイクリン (テラマイシン) の臨床成績について. J Antibiot 16 : 309 1963.
 - 23) 安室孫芳 : 人羊水の抗菌作用及び各種抗生剤の羊水移行について (抄). Chemotherapy 7 : 223 1959.