持続性セファレキシン製剤の口腔外科領域 急性感染症における臨床検討

杉村 正仁・奥長 孝文・滝田 正亮・岩 本 忍
網野かよ子・尾形 公應・北村 和緒*

Clinical evaluation of long-acting preparation of Cephalexin in the treatment for the acute infections of oral and maxillofacial region

Masahito SUGIMURA・Takafumi OKUNAGA・Masaaki TAKITA・Shinobu IWAMOTO
Kayoko AMINO・Kimio OGATA・Kazuo KITAMURA*

はじめに

セファロsporin C系抗生物質は、ペニシリン系抗生物質とともに、病原細菌細胞壁の基本的構造である Peptidoglycan 生合成系の酵素反応を阻害することにより殺菌的に作用する。動物ならびに人の細胞は、この細胞壁を有さないため、これら抗生物質が障害作用を与えることは少なく優れた選択毒性を示す¹⁾。そのため、セファロsporin C系抗生物質は、妊婦に対しても比較的安心して投与しうる薬剤である²⁾。セファレキシンは、経口用セファロsporin C系抗生物質であり、経口投与後はほぼその全量が吸収され、体内で代謝されることなく尿中に排泄される³⁾。しかし、排泄が早いために1日4回投与が必要とされている。

口腔外科領域感染症の起炎菌としては、Staphylococcus (aureus, epidermidis) や Streptococcus (α , β) などの好気性細菌のほか、偏性嫌気性菌の Fusobacterium や Veillonella, Peptostreptococcus, Clostridium などである^{4,5)}。

セファレキシンは、これらの細菌のうち Staphylococcus や Streptococcus はもちろん、Fusobacterium や Veillonella に対しても良好な抗菌力を有している⁵⁾。また、セファレキシンをラットに経口投与した時、口腔諸組織に注射剤に匹敵する高濃度の移行が認められた⁶⁾。

さらに、臨床的にも歯科口腔外科領域において、良好な有効性と副作用が少ないことが認められている^{7,8)}。

一方、セファレキシンの *in vitro* 殺菌効果の検討において、作用させるセファレキシンの濃度を高めるよりも、作用時間を長くする方が殺菌効果が大となることが明らかにされている⁹⁾。持続性セファレキシン製剤 (L-ケフレックス) は、セファレキシンの胃溶性粒と腸溶性粒とを3対7の力価の比率で含む混合顆粒製剤であり¹⁰⁾、従来のセファレキシン製剤とクロスオーバー投与による吸収、排泄の検討から本剤の10時間以上にわたる血中濃度持続性が認められており¹⁰⁻¹²⁾、臨床的にも本剤の1

図1 白血球数の推移

大阪大学歯学部口腔外科学第2講座 (主任: 作田正義教授)

* 塩野義製薬株式会社企画部 (部長: 加納日出夫)
The Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka University School of Dentistry (Chief: Prof. Masayoshi Sakuta)

* Product Development Department, Shionogi & Co., Ltd (Manager: Hideo Kano, Ph. D.)

受付日: 昭和55年6月4日

表 1 症例一覧表

症例 No.	患 者		疾 患 名	1 日 投 与 量 (mg)	併 用 薬	臨床 効果	副作用	備 考
	年齢	性別						
1	44	女	翼突口蓋膿瘍	1,500	メフェナム酸	著効	軟便	
2	53	女	下眼窩膿瘍	1,000	セラチオペプチダーゼ メフェナム酸	著効		
3	30	男	歯槽膿瘍	1,000	メフェナム酸	著効		
4	43	男	顎下部膿瘍	1,000	メフェナム酸	不明		切 開
5	54	女	頬部膿瘍	2,000	セラチオペプチダーゼ	不明	腹痛	切 開
6	57	女	急性化膿性歯槽骨炎	1,000	メフェナム酸	著効		
7	42	男	急性化膿性歯槽骨炎	2,000	セラチオペプチダーゼ メフェナム酸	有効		
8	52	女	急性化膿性歯槽骨炎	2,000	塩化リゾチーム	著効		
9	43	男	急性化膿性歯槽骨炎	1,000		有効		
10	47	女	急性化膿性歯槽骨炎	1,000	メフェナム酸	著効		
11	25	男	歯根嚢胞感染	2,000	セラチオペプチダーゼ メフェナム酸	有効		
12	34	女	急性化膿性智歯周囲炎	2,000	ジクロフェナクナトリウム	著効	腹痛	
13	23	女	急性化膿性智歯周囲炎	1,000	セラチオペプチダーゼ	有効		
14	27	女	急性化膿性智歯周囲炎	1,000	メフェナム酸	有効		
15	47	男	急性化膿性智歯周囲炎	1,500	メフェナム酸	不明		赤外線治療
16	27	男	急性化膿性智歯周囲炎	1,000	セラチオペプチダーゼ メフェナム酸	有効		
17	31	女	急性下顎骨骨髓炎	2,000	メフェナム酸 プロクターゼ・パンクレアチン	有効		
18	77	男	放射線骨疽感染	2,000		有効		
19	22	女	急性顎下リンパ節炎	1,000	セラチオペプチダーゼ	有効		
20	56	男	急性耳下腺炎	1,000		有効	腹痛	

日 2 回投与による有効性が二重盲検比較試験により証明されている^{13~15)}

持続性セファレキシン製剤は、1 日 2 回投与でよいため、特に外来患者にとって便利であり、のみ忘れも少なくなるであろう。また、顆粒剤であるので容易に服薬しうるであろう。われわれはこの持続性セファレキシン製剤の臨床検討を行う機会を得たのでその成績を報告する。

検 討 方 法

昭和54年2月から7月までの間に大阪大学歯学部付属病院第2口腔外科を受診し、抗生物質投与が必要と考えられた20名を対象とした。

疾患別には口腔諸組織の膿瘍 5 例、急性化膿性歯槽骨炎および歯根嚢胞の感染 6 例、急性化膿性智歯周囲炎 5 例、急性下顎骨骨髓炎および骨疽感染 2 例、急性顎下リンパ節炎、急性耳下腺炎各 1 例である（表 1）。

持続性セファレキシン製剤は、その 1g 中にセファレキシンとして 500 mg（力価）を有する L-ケフレックス顆粒を用いた。1 日投与量は、1～2 g（力価）とし、

すべて朝・夕食後の 1 日 2 回に内服せしめ、投薬期間は 3 日以上とした。必要に応じて鎮痛剤、消炎剤を併用したが、他抗菌性薬剤は併用しなかった。

臨床症状は、「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準に関する委員会」より提案された症状採点基準（表 2）により採点し、投与開始後 3 日目に効果判定を行った。すなわち、3 日目の合計点を投与前の合計点で除したものを改善率とし、改善率 ≤ 0.30 を著効、0.30 < 改善率 ≤ 0.70 を有効、改善率 > 0.70 を無効とした。

本剤の投与前後に極力血液所見、肝機能、腎機能検査を行った。

成 績

顎下部膿瘍、頬部膿瘍、急性化膿性智歯周囲炎の各 1 例については、赤外線や切開処置を行ったために本剤の効果は判定し得ず不明とした。その他の 17 例では著効 7 例、有効 10 例であり、無効症例はなく、すべて有効以上であり有効率 100% であった。

持続性セファレキシンの投与前後において、各種の臨

表 2 効果判定基準

症状の採点基準

1. 体 温 :	0	37°C 未満
	1	37°C 以上 37.5°C 未満
	2	37.5°C 以上 38°C 未満
	3	38.0°C 以上
2. 全 身 倦 怠 :	1	な し
	2	あ り
3. 食 欲 不 振 :	1	な し
	2	あ り
4. 発赤 (熱感) :		
a. 口 腔 内	0	な し
	2	1〜2 歯程度の歯肉の発赤
	4	3 歯以上の歯肉 または 隣接組織 (頬粘 膜, 口底粘膜など) に及んだ発赤
b. 口 腔 外	0	な し
	1	口腔外に発赤または熱感のあるもの
	2	熱感を伴った発赤
5. 腫 脹 :		
a. 口 腔 内	0	な し
	2	1〜2 歯程度の歯肉の腫脹
	4	3 歯以上の歯肉 または 隣接組織 (頬粘 膜, 口底粘膜など) に及んだ腫脹
b. 口 腔 外	0	な し
	1	口腔外に腫脹のみられるもの
	2	広範囲 (たとえば下顎臼歯部では鶏卵大 以上) の腫脹
6. 硬 結 :	0	な し
	1	口腔外より硬結を触れるもの
	2	皮膚の緊張を伴った硬結
7. 疼 痛 :		
a. 自 発 痛	0	な し
	1	自発痛のあるもの
	2	激痛のあるもの
b. 嚥 下 痛	0	な し
	1	あ り
c. 圧 痛	0	な し
	1	あ り
8. 開 口 障 害 :	0	開口域 30 mm 以上
	1	開口域 20 mm 以上 30 mm 未満
	2	開口域 10 mm 以上 20 mm 未満
	3	開口域 10 mm 未満
9. リンパ節所見 :	0	腫脹なし, または疼痛のない腫脹
	1	可動性で圧痛を伴った腫脹
	2	非可動性で圧痛を伴った腫脹

症状の採点表

暦 日		月 日	
病 日		投与開始日	
治 療 経 過	1 日 量	mg	
	分 服 回 数	回	
	処 方 日 数	日	
	併 用 薬		
	局 所 処 置		
全 身 所 見	体 温	0 1 2 3	
	全 身 倦 怠	1 2	
	食 欲 不 振	1 2	
局 所 所 見	発 赤 (熱感)	口 腔 内	0 2 4
		口 腔 外	0 1 2
	腫 脹	口 腔 内	0 2 4
		口 腔 外	0 1 2
	硬 結		0 1 2
	疼 痛	自 発 痛	0 1 2
		嚙 下 痛	0 1
		圧 痛	0 1
	開 口 障 害		0 1 2 3
	リンパ節所見		0 1 2
合 計 点 数		点	
改善率（評点比）			
副 作 用			

表 3 疾患別有効率

疾 患	例数	臨 床 効 果				有効率 (%)
		著効	有効	無効	不明	
膿 瘍	5	3	0	0	2	100.0
急性化膿性歯槽骨炎 歯根嚢胞の感染	6	3	3	0	0	100.0
急性化膿性智歯周囲炎	5	1	3	0	1	100.0
そ の 他	4	0	4	0	0	100.0
合 計	20	7	10	0	3	100.0

床検査を極力実施したが、そのうち白血球数について前後ともに測定し得た 6 症例の Data を図 1 に示した。図から明らかなごとく、6 例ともに本剤投与により白血球数が減少しており、特に投与前値が 12,100, 10,700, 9,600 と著明に増多していた症例で、それぞれ 5,600, 5,100, 5,900 といずれも正常範囲に改善していた。

副作用としては、症例 1 に軟便、症例 5, 12 および 20 に腹痛と合計 4 例に胃腸症状を認めた。しかし、いずれも軽症であり、服薬を継続することができた。また、血液所見、肝機能、腎機能などの臨床検査において、本剤の影響による異常は認められなかった。ただ症例 11 で好酸球数が 3% から 6% に増加したが、この症例では白血球数が 12,100 から 5,600 に減少しており、好酸球の絶対数では増加とはいえず、異常とは考えられなかった。

投与前において開口域 10 mm 未満 4 例、10 mm 以上 20 mm 未満 3 例、開口域 20 mm 以上 30 mm 未満 3 例と合計 10 例に開口障害を認めたにもかかわらず、本剤の服用に支障を訴えたものはなかった。

考 察

持続性セファレキシン製剤投与症例のうち、その効果を評価し得た症例は 17 例であったが、そのうち著効 7 例、有効 10 例（有効率 100%）と優れた臨床成績であったことは、朝・夕 2 回の服薬でよいという便利性とあいまって、本剤の口腔外科における高い有用性を認めうるものであった。

本剤投与前後に白血球数を測定した 6 症例ではすべて改善を認めた。これらの症例は、切開等の処理を行っておらず、本剤で臨床症状の改善を認めているが（著効 3 例、有効 3 例）、この白血球数の推移も本剤による炎症改善を裏づけたものであると考える。

副作用は、20 例中 4 例に軽い胃腸症状を認めたが、いずれも本剤の投与を継続することができており、問題とするほどのものではないであろう。

対象症例の多くが開口障害や嚥下痛を有する患者であ

ったが、本剤は顆粒剤であるためか服薬が容易であることを認めた。

結 語

持続性セファレキシン製剤（L-ケフレックス）の口腔外科領域感染症における臨床的検討を行った。評価可能例 17 例においては、いずれも著効または有効であり、問題とするほどの副作用も認めなかった。本剤は服薬が容易であり、かつ 1 日 2 回の服薬でよいいため、特に口腔外科領域において高い有用性を有すると考える。

引 用 文 献

- 1) 田中信男：抗生物質と病原微生物。薬局 28: 19 1977.
- 2) 松田静治：周産期感染症—産科領域一。治療 59: 53 1977.
- 3) 西村治雄，他：Cephalosporin C 系抗生物質 Cephalexin (Lilly) に関する実験的評価（その 2）生物学的定量法と吸収排泄について。最新医学 24: 1983 1969.
- 4) 福田道男，他：顎口腔領域における各種抗生物質の菌感受性について—最近 1 年間の大阪市内 3 病院の成績—。口科誌 19: 400 1970.
- 5) 島田 徹，他：口腔外科領域における分離菌の薬剤感受性について。鶴見歯学 3: 105 1977.
- 6) 椎木一雄：Cephalosporin 系抗生物質の口腔組織内移行に関する研究。日口外誌 21: 259 1975.
- 7) 関本恵一，他：Keflex の歯科口腔外科領域における使用成績。歯界展望 42: 487 1973.
- 8) 井上靖彦，他：口腔外科領域における Keflex の臨床成績。口科誌 22: 394 1973.
- 9) 加藤 博，他：Cephalexin の Staphylococcus aureus に対する殺菌効果について。Jpn J Antibiot 30: 622 1977.
- 10) 前川秀幸，他：セファレキシンの持続性製剤。Jpn J Antibiot 30: 631 1977.
- 11) 上田 泰，他：持続性 Cephalexin (S-6435, S-6436) にかんする研究。最新医学 32: 1189 1977.
- 12) 真下啓明，他：Cephalexin 持続性製剤 (S-6435, S-6436) について。最新医学 32: 1195 1977.
- 13) 藤井良知，他：小児の急性咽頭炎および急性扁桃炎を対象とした S-6437 の臨床評価。Jpn J Antibiot 30: 973 1977.
- 14) 石神襄次，他：急性単純性膀胱炎を対象とした S-6436 の臨床評価。感染症学雑誌 51: 11 1977.
- 15) 馬場駿吉，他：急性扁桃炎および急性中耳炎に対する持続性 Cephalexin の薬効評価。感染症学雑誌 51: 22 1977.