Josamycin の血液, 歯肉, 歯槽骨, 歯嚢への移行に関する研究

秋元芳明・小宮正道・平井尚昭・石井達郎
柴田朝美・金子賢司・藤井 彰*・田村豊幸*

Concentrations of josamycin in serum, gingiva, alveolar bone, and dental follicle

Yoshiaki AKIMOTO・Masamichi KOMIYA・Naoaki HIRAI・Tatsuo ISHII
Tomomi SHIBATA・Kenji KANEKO・Akira FUJII*・Toyoyuki TAMURA*

緒 言

材料および方法

Josamycin(JM)は, *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* が産生する macrolide 系の抗生物質である。歯科臨床に登場して12年経過するが, 現在も, 口腔感染症あるいは術後感染予防などに広く使用されている。田村ら¹⁾は, 全国の歯科医院における各種歯科薬剤保有率を調査し, 抗生物質のなかではJMが最も高い保有率(30.12%)を示したと報告している。JMの臨床使用成績については, 多数の報告²⁻¹⁵⁾があり, 各種口腔感染症における有効性が認められている。しかし, JMのヒト口腔組織への移行に関する報告はなく, ヒト唾液への移行に関する報告^{7,10,16)}, あるいは動物を用いた報告^{7,8,10,14,17,20)}のみである。また, ヒト血清濃度に関する報告^{7,10,21-27)}もあるが, 症例数(n)が少なく不明な点も多い。

本研究では, JM 600 mg をヒトに経口投与し, 血清, 歯肉, 歯槽骨, 歯嚢への移行を検索し, さらに, JMの血清濃度と, 歯肉, 歯槽骨, 歯嚢のJM濃度との相関関係を検討した。

1) 患者と生体試料

昭和57年4月から昭和57年7月までの4か月間に日本大学松戸歯学部附属歯科病院口腔外科外来にて, 主として下顎第3大臼歯の抜歯を伝達麻酔下にて行った患者(n=65)を対象とし, 血液, 歯肉, 歯槽骨および歯嚢を試料とした。また, 試料の採取は, 朝食摂取後の午前中に行った。ただし, 術前1週間以内に抗生物質, 抗炎症剤の投与を受けている患者, あるいは, 臨床的に炎症症状を認めた症例は除外した。患者の性別は女性35人, 男性30人, 平均年齢は32歳, 平均体重は55.3 kgであった。

2) Bio-assay に用いた材料

検定菌として, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を使用した。菌の培養は, Brain Heart Infusion Broth (BHI, Difco), 抗生物質検定用培地は, Bacto-Neomycin Assay Agar (Antibiotic Medium 11, Difco) をそれぞれ用いた。JMのStandard Sample (pot. 980 mcg/mg) は, 山之内製薬株式会社より供与されたもので, Lot No. JSM-W 10 であった。

緩衝液として, pH 6.0, 1%リン酸緩衝液および pH 7.0, 1/15Mリン酸緩衝液を準備し, 前者は, 生体試料からのJMの抽出および生体試料の希釈に用い, 後者は, 菌株の洗浄および菌浮遊液の調製に用いた。

3) JMの投与と試料の採取および調整

JM 600 mg (Josamycin 3 タブレット, 山之内製薬株式会社) を, 術前 30, 60, 90, 120, 150, あるいは 180 分に飲料水約 200 ml とともに経口投与した。血液は, 肘正中皮静脈より採取し, ただちに血清を得, 試料とした。歯肉, 歯槽骨および歯嚢は, 採取後ただちに生理的食塩液で十分に血液を洗い流し, 付着している他の組織を除去し, 重量を測定後, 2~3 倍量の pH 6.0, 1%リ

日本大学松戸歯学部第2口腔外科学教室
(主任: 金子賢司教授)

* 日本大学松戸歯学部薬理学教室
(主任: 田村豊幸教授)

Second Department of Oral Surgery, Nihon University School of Dentistry at Matsudo
(Chief: Prof. Kenji Kaneko)

* Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry at Matsudo (Chief: Prof. Toyoyuki Tamura)

受付日: 昭和57年11月1日

ン酸緩衝液を加え氷冷下でガラスホモジナイザーを用いてホモジネートを得た。なお、血液と歯肉、歯槽骨および歯囊の採取時間の差は10分以内とした。すべての試料は、18時間、4℃に保ち、JM を cold extraction したのち3,000 rpm、15分間、4℃で遠心分離し、その上清を定量用の試料として用いた。JM の定量は各試料を保存せずただちに行った。

4) JM の検量線

Standard JM を pH 6.0、1%リン酸緩衝液に溶解し、100 mcg/ml (力価) の溶液を調製し、JM 最終濃度を、0.25、0.5、0.75、1.0および2.0 mcg/ml の溶液を調整し、用時検量線を作製した。

5) JM 濃度の定量

測定法は、薄層 paper disc 法を用い、disc 上に試料50 μ l を滴下した。plate を 37℃、18時間 incubate 後、発育阻止円の直径を計測し、検量線よりJM 濃度を算出した。本方法で測定し得るJM の最小濃度は、約0.18 mcg/ml であった。また、各試料につき最低2個 (通常は3個) の disc を用い測定した。

6) データの処理

得られたデータのなかで異常値と思われるものについては、Smirnoffの棄却検定法に従い危険率1%にて棄却した。

結 果

1) 血 清

症例 (n=71) における血液の採取時間はJM 投与後30、60、90、120、150、180分で、血清濃度は0~2.00

図 1 血清 JM 濃度 (mcg/ml) (±SE)

図 2 各時間における血清 JM 濃度の分布

各症例の血清 JM 濃度を 0.2 mcg/ml ごとに区分し、症例数の割合を%で表した。

mcg/ml であった。採取時間と JM 濃度(平均±SE)の関係を図1に表した。血清中の JM peak 濃度は、投与後120分にみられ、 0.73 ± 0.07 mcg/ml であり、JM 投与後30~120分で、SE が徐々に小さくなった。データのバラツキを明らかにするために、各時間における JM 血清濃度の分布を、0.2 mcg/ml 間隔で区分し、図2に表した。

2) 歯 肉

症例 (n=36) の採取時間はJM 投与後30、60、90、120分で、JM 濃度は、歯肉0~2.20 mcg/g、対応する血清0~2.00 mcg/ml であった。採取時間と歯肉、血清の JM 濃度(平均±SE)の関係を図3に表した。JM 投与後、約70分までは、血清濃度が歯肉濃度より高く、以後は、歯肉濃度が血清濃度より高い値を示した。最も高い歯肉濃度は、JM 投与後120分に認められ 1.39 ± 0.17 mcg/g であった。各時間における歯肉と血清の濃度比(平均±SE)を 図4に表した。JM 投与後120分の濃度比は、 1.91 ± 0.19 であった。また、濃度比の peak は JM 投与後90分に認められ、 2.13 ± 0.42 であった。

3) 歯槽骨

症例 (n=22) の採取時間はJM 投与後30、60、90、120分で、JM 濃度は歯槽骨0~2.29 mcg/g、対応する血清0~2.00 mcg/ml であった。採取時間と歯槽骨、血清の JM 濃度(平均±SE)の関係を図5に表した。JM 投与後、約70分までは血清濃度が歯槽骨濃度より高く、以後は歯槽骨濃度が血清濃度より高い値を示した。歯槽

図 3 歯肉の JM 濃度 (mcg/g) および対応する血清 JM 濃度 (mcg/ml) ($\pm$ SE)
 歯肉 ●—●, 血清 ○—○

図 4 各時間における歯肉、歯槽骨、歯嚢とそれぞれの対応する血清の濃度比 (平均 $\pm$ SE)
 歯肉 ●—●, 歯槽骨 △—△, 歯嚢 □—□

図 5 歯槽骨の JM 濃度 (mcg/g) および対応する血清 JM 濃度 (mcg/ml) ($\pm$ SE)
 歯槽骨 △—△, 血清 ○—○

図 6 歯嚢の JM 濃度 (mcg/g) および対応する血清 JM 濃度 (mcg/ml) ($\pm$ SE)
 歯嚢 □—□, 血清 ○—○

骨、血清の peak 濃度は、JM 投与後90分で認められ、それぞれ 0.91 ± 0.21 mcg/g, 0.73 ± 0.13 mcg/mlであった。各時間における歯槽骨と血清の濃度比 (平均 $\pm$ SE) を図 4 に表した。濃度比の peak は JM 投与後90分に認められ、 1.32 ± 0.34 であり、それぞれの peak 濃度の時間と一致していた。

4) 歯嚢

症例 (n=17) の採取時間は JM 投与後 30, 60, 90 分で, JM 濃度は, 歯嚢 0~1.60 mcg/g, 対応する血清 0~1.35 mcg/ml であった. 採取時間と歯嚢, 血清の JM 濃度 (平均±SE) の関係を図 6 に表した. JM 投与後, 約 70 分までは血清濃度が歯嚢濃度より高く, 以後は, 歯嚢濃度が血清濃度より高い値を示した. JM 投与後 90 分に最も高い歯嚢濃度 0.70 ± 0.21 mcg/g を認めた. 各時間における歯嚢と血清の濃度比 (平均±SE) を図 4 に表した. JM 投与後 90 分の濃度比が最も高く, 1.47 ± 0.34 であった.

考 察

1) JM の定量と検定菌の選択

Agar diffusion 法は, 抗生物質の代表的な定量法であり, 簡便さのため広く利用されている. 一般に, paper disc 法, cup 法などが多く用いられている. Akimoto ら²⁸⁾は, 試料が少量の場合, paper disc 法が cup 法よりすぐれていると報告している. また, 大園ら²⁹⁾は JM の体液中濃度の測定法として, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とした disc 法 (測定範囲 0.5~100 mcg/ml), または *Streptococcus hemolyticus* Cook 株を用いる重層法 (測定範囲 0.15~40 mcg/ml) が適していると報告している. 歯肉, 歯槽骨の採取量が少なく, 試料の希釈倍数が小さく, したがって滴下するサンプル量が少なく, さらに最低 2 回 (通常は 3 回) の定量を行った本研究では, paper disc 法を用いた. また, 薄層法は, 重層法と比較して, より低濃度まで測定できるので薄層法を用いた. 検定菌は, 大園ら²⁹⁾が報告している *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を用いたが, 協和醗酵工業 (K₁株, ATCC 9341 株, K₂株, PCI 1001 株として供与), 明治製菓 (M 株, PIC 1001 株として供与) よりそれぞれ供与された *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株 (K₁, K₂, M 株) に JM に対する感受性の差を認めた. 薄層 disc 法にて測定し得た TM 最小濃度は, K₁ 株約 0.4 mcg/ml, K₂ 株約 0.18 mcg/ml, M 株約 0.38 mcg/ml であった. したがって本研究では, 最も低濃度まで測定し得た *Micrococcus luteus* ATCC 9341 K₁ 株を検定菌として用いた. 大園ら²⁹⁾, Nitta ら³⁰⁾は, *Sarcina lutea* PCI 1001 株の JM に対する MIC を 0.005 mcg/ml, 石山ら³¹⁾, 中沢ら³²⁾は, 同菌に対し 0.05 mcg/ml, 三橋ら³³⁾は, 同菌に対し 0.005 mcg/ml, *Sarcina lutea* ATCC 9341 株に対する MIC を 0.8 mcg/ml と, それぞれ報告している. *Sarcina lutea* ATCC 9341 株と *Sarcina lutea* PCI 1001 株, さらに同じ *Sarcina lutea* PCI 1001 株でも明らかに異なる MIC を示していたが, 現在は, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株に統一されている³⁴⁾. 上述したように, 文献^{29~33)}のみならず, 本実験においても同一菌株であるにもかかわらず

図 7 試料滴下時間と補正值

感受性が異なることが示唆された. これは再現性のない結果が生じる原因ともなる. したがって, 何らかの方法で *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株のうち, どの株を用いるべきか検討すべきであると思われる.

Davis と Stout³⁵⁾, 田村ら³⁶⁾は, agar plate 作製後, 試料を滴下するまでの時間経過とともに, 検定菌発育阻止円の直径が減少すると報告している. したがって, より高い再現性を得るための補正線を求めた(図 7). しかし, 試料を保存せず毎回定量し, さらに滴下する試料の希釈の必要のない本研究では, 1 回の定量に要した時間が 5 分以内であったため, この補正は行わなかった.

2) 血 清

抗生物質の投与方法として, 経口, 静脈内 (静注) などがあり, 歯科臨床では, 経口投与が最も多く用いられている. 経口投与された抗生物質が吸収される場合, 静脈内投与と比べ, 多くの因子が関与している. すなわち, 消化管からの吸収速度には, 薬物の物理化学的性質, 腸の血流, 腸管の運動, 胃腸内容物の有無, 服用時の水の量などの因子があり, 個人差が生じる. JM 投与時の飲水量に関する報告はないが, Welling ら^{37,38)}は erythromycin stearate について, 空腹時に 25 ml と 250 ml の水で経口投与した場合の血清濃度を比較し, 飲水量が多いほど吸収が良いと報告している. また Welling³⁸⁾は, 薬物を経口投与する際, 飲水量が多いほど薬物の吸収が良いと報告している. JM と erythromycin (EM) は, 同じ macrolide 系であり, 前者が 16 員環, 後者が 14 員環の基本骨格構造を有しているが, 物理化学的には類似した性質を示し, 分配係数なども同程度と考えられる. したがって EM の吸収のデータは, JM の吸収を論ずる上でかなり参考になると考えられる. したがって本研究では, 飲水量を通常よりも多い約 200 ml とした. 食事には

表 1 報告されている JM 600 mg, 経口投与後の血清濃度

	症例数 (n)	peak 時間 (時間)	JM 濃度 (mcg/ml)	
			peak 時の 濃度	2 時間値
(1) 真 下, 他 ²¹⁾	2	0.5	2.4	0.9
	1	1	0.8	0.42
	1	2	0.42	0.42
(2) 上 田, 他 ²²⁾	4 a	1 a	2.0 a	0.7 a
(3) 勝, 他 ²³⁾	1 a	1 a	11.0 a	4.1 a
	1 a	0.5~2 a	0.24 a	0.24 a
	1 a	1~2 a	0.3 a	0.3 a
	1 a		0 a	0 a
	1 a	1 a	1.2 a	0.75 a
(4) 大 久 保, 他 ²⁴⁾	-f	2	0.34	0.34
(5) 中 沢, 他 ²⁵⁾	2 e	3 e	2.82 e	- e, f
	1 e	1 e	0.5 e	- e, f
(6) 名 倉, 他 ^{7,10)}	3	2	1.14	1.14
(7) 金 沢, 他 ²⁶⁾	3	4	0.45	0.34
(8) 岩 本, 他 ²⁷⁾	1	4	1.15	0.25 d
(9) 本 研 究 の 結 果	77 b, c	2 b, c	0.73 b, c	0.73 b, c

a 空腹時投与

b 食後投与

c 200 ml の水で JM を服用

d 引用文献中の図より得られた数値

e 妊婦

f 不明

関しては、午前中の外来患者を対象として試料を採取したので、食後2～3時間後にJMを投与したことになると考えられる。

現在まで報告されている JM 600 mg の経口投与による血清濃度を表1に示したが、全体に症例数(n)が少なく、投与条件(服用時の飲水量、食事の有無)が不明なものが多い。勝ら²³⁾は、最も高いJM血清中濃度(11.0 mcg/ml)を報告しているが、これは絶食時に得られた結果である。食後投与した本研究の結果は、他の報告と比較して、ほぼ平均的な濃度を示した。

JM 投与時の食事に関する報告はないが、Welling ら³⁷⁾は erythromycin stearate について、空腹時と食後に水 250 ml とともに経口投与した場合を比較し、空腹時の吸収が良いと報告している。また DiSanto ら³⁹⁾は、erythromycin base と erythromycin stearate について、Thomson ら⁴⁰⁾は、erythromycin ethyl succinate について、Welling らと同様な結果を報告している。本研究では、JM を食後2～3時間に投与したので、空腹時に

投与したものより血清濃度が低いと思われる。また、表1に示した報告は、peak 濃度、peak 時間にバラツキを認めた。本研究でも、全症例の血清濃度では peak 時間が120分であるのに対し、歯槽骨の対応する血清濃度では90分であった。全症例の血清濃度において、90分値と120分値とが0.06 mcg/ml しか差がなく、高い peak でないために生じたものと思われる。

本研究では、JM 投与後30～90分の血清濃度に大きなバラツキを認めたが、120～180分ではバラツキが小さかった(図2)。同一個体から経時的に採血せず、このような結果を得たことは、JM が投与後30～90分で、吸収の速度に大きな差があるのに対し、120～180分では、その差が小さくなり個体差があまりないことを示している。したがって、症例数(n)の少ない表1の報告で、peak 濃度、peak 時間にバラツキが認められるのは当然の結果であると思われる。血清濃度のバラツキが原因となって組織内の JM 濃度を不揃いにしているが、高い JM 血清中濃度を認めたとしても、抗生物質の一般にみられる組

織特異性のため, 目的とする組織にかならずしも高濃度に移行するとはかぎらない. また, 一般的に, macrolide 系抗生物質は血中濃度が低く, 血中濃度に比較して高い組織内濃度が得られる特徴があるので, 目的とする組織への JM の移行を知ることは意義のあることである.

3) 歯肉

ヒト歯肉への抗生物質の移行に関する報告は少なく^{41)~46)}, JM に関する報告はない.

杵渕ら⁴⁶⁾は, JM と同じ macrolide 系抗生物質である 9,3-di-O-acetyl-midecamycin (MOM) を, ヒトに 200 mg 経口投与し, 歯肉, 血清の MOM 濃度を測定し, 歯肉と血清の peak 時間は75分と60分と違うが, それぞれの peak 時の歯肉の血清に対する濃度比は, 約2.7であったと報告している. また, 佐々木ら^{14,20)}は, ラットに JM を500 mg/kg の用量で経口投与し, 歯肉, 血清の濃度を測定し, 歯肉と血清の peak 時間は120分と60分と違うが, それぞれの peak 時の歯肉の血清に対する濃度比は, 約2.0であったと報告している. 近内ら¹⁸⁾も佐々木らと同じ条件で, 約2.0であったと報告しているが, 歯肉の peak 時間が血清と比較して30分早かったと報告している. 本研究と比較して, 杵渕ら⁴⁶⁾の報告は投与した薬物は違うが, 歯肉の血清に対する濃度比は高かった. また, 佐々木ら^{14,20)}, 近内ら¹⁸⁾の報告は, 投与対象, 投与量が違うが, 本研究の結果と比較的類似した濃度比を示した.

Hock ら⁴⁷⁾は, 歯肉の炎症性変化により血管の走行が変化することを報告している. 歯肉濃度の SE は, 血清濃度の SE と比較して大きかったが, 炎症の既往を調べず, 現症にて正常歯肉を選択したことが, 歯肉濃度のバラツキをより大きくした一因となっていると思われる.

4) 歯槽骨

ヒト顎骨あるいは歯槽骨への抗生物質の移行に関する報告は少なく^{28,46,48-51)}, JM に関する報告はない.

玉井ら¹⁷⁾は, マウスに JM を腹腔内投与し, 顎骨内の JM 濃度を報告している. 大谷ら⁵⁾は, マウスに JM を 400 mg/kg の用量で経口投与し, 血液と下顎骨の JM 濃度の peak 時間は違うが, それぞれの peak 濃度を比較すると, 下顎骨の血液に対する濃度比は約0.5であったと報告している. 名倉ら⁷⁾は, マウスに JM を300 mcg/g の用量で腹腔内投与し, 血清と下顎骨の JM 濃度の peak 時間が一致し, peak 濃度を比較すると, 下顎骨の血清に対する濃度比は, 0.82であったと報告している. 関根ら⁸⁾は, マウスに JM を 200 mg/kg の用量で経口投与し, 血清と下顎骨の JM 濃度の peak 時間が一致し, peak 濃度を比較すると, 下顎骨の血清に対する濃度比は約0.4であったと報告している. 投与対象, 投与量が違い本研究とは単純に比較できないが, 下顎骨の JM 濃度が血清 JM 濃度より高い報告はなかった.

Hansen ら⁵²⁾, Kolczun ら⁵³⁾は, 海綿骨と皮質骨の抗

生物質濃度を比較し, 海綿骨のほうが高い濃度を示すと報告している. また, Akimoto ら²⁸⁾は, 顎骨についても当然この順であろうと報告している. 本研究では, 骨試料が微量であったため, 前述のように分類せず測定したが, 大部分は皮質骨であった.

ヒト顎骨あるいは歯槽骨への抗生物質の移行に関して, Akimoto ら²⁸⁾は, amoxicillin について, Bystedt ら^{48,50)}は, azidocillin, erythromycin, doxycycline, clindamycin について, Köndell ら⁵¹⁾は, cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin について, 杵渕ら⁴⁶⁾は, MOM について, 経口投与したときのそれぞれの抗生物質濃度を報告している. 歯槽骨あるいは顎骨の抗生物質濃度が血清濃度をうまわっている報告は, 杵渕ら⁴⁶⁾による JM と同じ macrolide 系の MOM についてのみであった. 顎骨の血清に対する濃度比は, 約1.5で本研究の結果とほぼ一致していた. なお, Bystedt ら^{48,50)}が報告している macrolide 系の erythromycin は, peak 時の顎骨の血清に対する濃度比は, 0.15と低い値を示した.

5) 歯嚢

ヒトあるいは動物の歯嚢への抗生物質の移行に関する報告はない. 上皮と結合組織から構成されている歯嚢は, 埋伏歯に付随してしばしば認められる. Stanley ら⁵³⁾は, 歯嚢上皮が歯の状態, 年齢, 炎症により組織学的に変化すると報告している. したがって, 大部分を占める結合組織についても当然変化が考えられる. 歯嚢濃度の SE は, 血清濃度の SE と比較して大きい, 前述の状態を考慮して分類すれば, バラツキが小さくなったと思われる.

歯肉, 歯槽骨の90分値の JM 濃度と歯嚢 JM 濃度を比較すると, 歯嚢濃度が最も低い値を示したが, 対応する血清 JM 濃度より高い値を示した. また, 歯嚢の血清濃度に対する濃度比は, 同時間の歯槽骨における濃度比より高かった.

歯嚢濃度と対応する血清 JM 濃度は, すべての症例中で最も低い値を示し, 0.48 mcg/ml (90分) であった.

総 括

JM は, 1970年より12年間, 歯科臨床で使用されている. 歯科臨床における JM の使用成績は佐藤ら²⁾, 追川ら³⁾, 高井ら⁴⁾, 大谷ら⁵⁾, 深谷ら⁶⁾, 名倉ら⁷⁾, 関根ら⁸⁾ 小林⁹⁾, 第69回歯科薬物療法研究会¹⁰⁾, 重松¹¹⁾, 柴田ら¹²⁾, 小川ら¹³⁾, 佐々木ら¹⁴⁾, 梅沢ら¹⁵⁾などの報告があり, 口腔感染症において70%以上の有効性が認められている. 一般に, macrolide 系抗生物質は, 血中濃度が低く, 血中濃度に比較して高い組織内濃度が得られる特徴があり, JM も同様な傾向を示した. さらに, JM の特徴の1つとして, 血中濃度の peak 時以後でも, 組織内濃度は十分高い濃度で維持されていると報告されている¹⁰⁾.

^{14,20)}。しかし本研究では、血清濃度は180分まで得たが、歯肉、歯槽骨は120分まで、歯嚢は、90分までの試料しか採取できず、今後さらに、血清 peak 時間以後の各組織内濃度を検討する必要があると考えられる。

結 論

JM 600 mg を経口投与し、血清、歯肉、歯槽骨および歯嚢のJM濃度を薄層 paper disc 法で測定し次の結果を得た。

- 1) JM の血清濃度は投与後120分で peak となり、0.73 mcg/ml であった。
- 2) JM 投与後0~120分で測定した歯肉濃度では、120分で最も高く1.39 mcg/g であり、血清濃度の1.91倍であった。
- 3) JM の歯槽骨濃度は投与後90分で peak となり0.91 mcg/g であり、血清濃度の1.32倍であった。
- 4) JM 投与後0~90分で測定した歯嚢濃度では、90分で最も高く0.70 mcg/g であり、血清濃度の1.47倍であった。
- 5) JM 投与後90分の各組織濃度を比較すると、歯肉>顎骨>歯嚢>血清の順に高かった。

引 用 文 献

- 1) 田村豊幸, 藤井 彰: 薬理学実験法, 改訂第4版, 協同医書出版社, 東京, 1982, 313頁。
- 2) 佐藤 誠, 他: 口腔外科領域におけるジョサマイシンの使用経験, 歯界展望 36: 933 1970。
- 3) 追川哲雄, 他: JOSAMYCIN の口腔外科領域への使用経験, 基礎と臨床 4: 225 1970。
- 4) 高井 宏, 他: 口腔外科領域における Josamycin の使用経験, 日口外誌 16: 381 1970。
- 5) 大谷隆俊, 他: 歯科口腔外科領域における Josamycin の臨床使用成績, 山之内製薬提供: 212 1970。
- 6) 深谷昌彦, 他: 新抗生物質 Josamycin の基礎的および口腔外科における臨床的検討, 日歯評論 339: 72 1971。
- 7) 名倉英明, 他: Josamycin (JM) の使用成績, 日歯評論 340: 72 1971。
- 8) 関根清恵, 他: 歯科口腔外科領域における Josamycin の基礎的臨床的研究, 日歯評論 340: 76 1971。
- 9) 小林正和: 歯科領域における Josamycin の使用経験, 日歯評論 346: 79 1971。
- 10) 村瀬正雄, 他: 新抗生物質 Josamycin について, 第69回歯科薬物療法研究会, 日口外誌 17: 76 1971。
- 11) 重松知寛, 他: Macrolide 系抗生物質 Josamycin の臨床使用成績ならびに肝に及ぼす影響について, 歯科学報 17: 703 1971。
- 12) 柴田輝郎, 他: 口腔外科領域における Josamycin の使用経験, みちのく歯会誌 3:32 1972。
- 13) 小川邦明, 他: 口腔外科領域における Josamycin の使用成績, 日口外誌 19: 108 1973。
- 14) 佐々木次郎, 他: 口腔外科領域における Josamycin の臨床使用成績ならびに口腔組織内移行, 日歯評論 308: 148 1974。
- 15) 梅沢浜夫, 他: Josamycin 国際シンポジウム, Medical Tribune 12: 6 1979。
- 16) Strausbaugh, L.J., et al.: Comparative pharmacology of josamycin and erythromycin stearate, Antimicrob Agents Chemoter 10:450 1976。
- 17) 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, 日歯評論 349: 100 1971。
- 18) 近内寿勝, 他: SF-837 の口腔組織内移行に関する研究, 日口外誌 18: 472 1972。
- 19) 大谷端夫, 他: Josamycin の口腔組織内濃度について, 日歯評論 369: 1 1973。
- 20) 佐々木次郎, 他: Josamycin propionate の基礎的臨床的研究, 日歯評論 374: 139 1973。
- 21) 真下啓明, 他: Josamycin の基礎的臨床的研究, 日化学療会誌 17: 604 1969。
- 22) 上田 泰, 他: Josamycin に関する研究, 日化学療会誌 17: 610 1969。
- 23) 勝 正孝, 他: Josamycin の使用経験, 日化学療会誌 17: 630 1969。
- 24) 大久保 澁, 他: Josamycin に関する基礎的臨床的研究, 日化学療会誌 17: 645 1969。
- 25) 中沢 進, 他: 小児科領域における Josamycin の基礎と臨床, 日化学療会誌 17: 664 1969。
- 26) 金沢 裕, 倉又利夫: Josamycin の基礎的 (in vitro 抗菌力, 体液中濃度測定法, 感受性ディスク法) ならびに臨床的検討, J Antibiotics 25: 9 1972。
- 27) 岩本英男: マクロライド系抗生物質の生体内分布および代謝に関する研究, 日大医誌 35: 551 1976。
- 28) Akimoto, Y., et al.: Amoxicillin concentrations in serum, jaw cyst, and jawbone following a single oral administration, J Oral Maxillofac Surg 40: 287 1982。
- 29) 大藁 卓, 他: ジョサマイシンの研究, J Antibiotics 22: 159 1969。
- 30) Nitta, K., et al.: A new antibiotics, josamycin, J Antibiotics, Ser A 20: 181 1967。
- 31) 石山俊次, 他: 外科領域における Josamycin, 日化学療会誌 17: 685 1969。
- 32) 中沢昭三: Propionylmaridomycin および代謝物の生物活性, 日化学療会誌 21: 932 1973。
- 33) 三橋 進: ジョサマイシンに関する基礎的研究, 日化学療会誌 17: 567 1967。
- 34) The american type culture collection catalogue of strains I. ed 13, The american type culture

- collection, 1978, p bacteria 95.
- 35) Davis, W.W., Stout, T.R.: Disc plate method of microbiological antibiotics assay II. Novel procedure offering improved accuracy. *Appl Microbiol* 22: 666 1971.
- 36) 田村豊幸, 他: 臨床薬理に関する研究 I. Paper disc microbioassay を用いた抗生物質定量法における検討. *日大口腔科学* 6: 252 1980.
- 37) Welling, P.G., et al.: Bioavailability of erythromycin stearate: Influence of food and fluid volume. *J Pharm Sci* 67: 764 1978.
- 38) Welling, P.G.: Effect of food on bioavailability of drug. *Pharm Int* 1: 14 1980.
- 39) DiSanto, A.R., Chodos, D.J.: Influence of study design assessing food effects on absorption of erythromycin base and erythromycin stearate. *Antimicrob Agents Chemother* 20: 190 1980.
- 40) Thompson, P.J., et al.: Influence of food absorption of erythromycin ethyl succinate. *Antimicrob Agents Chemother* 18: 829 1980.
- 41) 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.
- 42) 中村正利, 玉井健三: 口腔領域における抗生物質の組織内濃度に関する研究. *日化学療会誌* 26: 474 1978.
- 43) 中村正利, 玉井健三: 口腔領域における抗生物質の組織内濃度に関する研究, ABPC の正常歯肉への移行について. *日科誌* 28: 209 1979.
- 44) 中村正利, 玉井健三: 口腔領域における抗生物質の組織内濃度に関する研究, Oxytetracycline の正常歯肉と癒痕歯肉への移行について. *日口外誌* 26: 882 1980.
- 45) 三木逸郎, 他: 口腔外科領域における Talampicillin の基礎的, 臨床的研究. *歯界展望* 53: 698 1979.
- 46) 杵淵孝雄, 他: Radioimmunoassay 法を用いた MOM のヒト歯肉, 顎骨および血清中濃度の測定. *日口外誌* 28: 638 1982.
- 47) Hock, J., Nuki, K.: A vital microscopy study of morphology of normal and inflamed gingiva. *J Periodont Res* 6: 81 1971.
- 48) Bystedt, H., et al.: Concentrations of azidocillin, erythromycin, doxycycline and clindamycin in human mandibular bone. *Int J Oral Surg* 7: 442 1978.
- 49) Shuford, G.M.: Concentrations of cephalixin in mandibular alveolar bone, blood, and oral fluids. *J Am Dent Assoc* 99: 47 1979.
- 50) Bystedt, H., et al.: Effect of azidocillin, erythromycin, clindamycin and doxycycline on postoperative complications after surgical removal of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Surg* 9: 157 1980.
- 51) Köndell, P.Å., et al.: Concentrations of cloxacillin and flucloxacillin in dental alveolar serum and mandibular bone. *Int J Oral Surg* 11: 40 1982.
- 52) Hansen, I., et al.: A new method for homogenization of bone exemplified by measurement of trimethoprim in human bone tissue. *Acta Pharmacol Toxicol* 37: 33 1975.
- 53) Kolczun, M.C., et al.: Antibiotics concentrations in human bone. *J Bone Joint Surg [Am]* 56-A: 305 1974.
- 54) Stanley, H.R., et al.: Age changes in the epithelial components of follicles (dental sacs) associated with impacted third molars. *Oral Surg* 19: 128 1965.