Latamoxef のヒト歯肉、顎骨および血中濃度の検討

山本 学・吉武一貞・弘部俊彦*・吉田勝彦*
多田 一夫*

An Experimental Study on Human Serum and Oral Tissue Concentration of Latamoxef

Gaku YAMAMOTO・Kazusada YOSHITAKE・Toshihiko HIROBE*
Katsuhiko YOSHIDA・Kazuo TADA*

Abstract: Transport of LMOX administered by intravenous drip infusion (1 g/30 minutes) to the bone and soft tissues as well as the pus in the upper and lower jaws was examined in 77 oral surgery cases.

The serum concentration of the agent was 102.2 $\mu\text{g/ml}$ after 30 minutes, 43.9 $\mu\text{g/ml}$ after 1 hour, and 13.1 $\mu\text{g/ml}$ after 4 hours. The maximum tissue concentrations were 17.6 $\mu\text{g/g}$ in the upper jaw bone, 9.8 $\mu\text{g/g}$ in the lower jaw bone, 37.4 $\mu\text{g/g}$ in the upper jaw soft tissue, 20.1 $\mu\text{g/g}$ in the lower jaw soft tissue, and 40.2 $\mu\text{g/g}$ in the pus. These concentrations relative to the serum concentration ranged from 20~50% despite a considerable variation among sites.

As for the intraosseous concentration and MIC 80 values of bacteria, which are the most important indexes, the former exceeded the latter in most bacterial strains examined except *P. aeruginosa*. These results indicate that LMOX is a useful drug in oral surgery.

Key Words: latamoxef, serum and oral tissue, concentration

緒 言

口腔外科領域における抗生物質の臨床検討成績は、数多く発表されているが基礎的検討としての組織移行の検討成績は、意外に少ない。そこで多くの抗生物質の中から、グラム陰性菌と嫌気性菌に強い抗菌力を持ち¹⁾、血中および各種生体内の組織への移行も良好とされている²⁾ Latamoxef (商品名, Shiomarin®, 以下 LMOX と略す) を選び、上下顎の骨組織、軟組織および膿への LMOX の移行について検討を行ったので、その成績を報告する。

対象および方法

1. 対 象

昭和59年5月より60年3月までの11か月間に大津市民病院歯科口腔外科において、手術または処置を行った中の77例を対象とした。性別は男性33例、女性44例であり、年齢は17歳から75歳(平均35.0歳)、体重は49 kg から72 kg (平均49.6 kg)であった。

2. 投与方法

LMOX 1 g を生理食塩液 100 ml に溶解し、約30分かけて点滴静注した。

3. 検体と採取方法

点滴終了後、最短20分から最長3時間までの各時間、血液、骨組織、軟組織および膿を採取した。骨組織は正常な部位ではなく、全例炎症部位で1例は癌組織であった。軟組織はすべて炎症組織であった。組織採取はすべて不要組織であった。採取した血液はなるべく早く遠沈し、血清を -20°C に凍結保存し測定に供した。骨組織と軟組織は採取後生理食塩液を含んだガーゼ清拭

滋賀医科大学歯科口腔外科学講座

* 大津市民病院歯科口腔外科

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Shiga University of Medical Science (Sub Chief:
Kazusada Yoshitake)

* Department of Dentistry and Oral Surgery,
Otsu Municipal Hospital in Shiga (Chief:
Kazuo Tada)

表 1 LMOX の血清、上顎骨および上顎軟組織内濃度
LMOX 1 g 30分 IVD n=22

症例 No.	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	診 断 名	手 術 術 式	採取時間	LMOX 濃度 (μg/ml, g)		
							血 清	骨 組 織	軟 組 織
1	女	63	44	顎骨嚢胞	摘 出	35'	31.4	26.8	25.7
2	男	34	72	埋伏智歯	抜 歯	40'	36.6	4.7	—
3	男	66	50	顎骨嚢胞	摘 出	40'	28.3	9.9	31.3
4	女	43	48	歯槽骨炎	抜 歯	40'	27.0	9.1	10.9
5	女	65	40	上顎癌	上顎半摘	40'	28.5	10.0	—
6	女	23	65	埋伏智歯	上顎洞根治術	50'	27.8	10.9	—
7	男	26	60	顎骨骨炎	抜 歯	50'	33.4	32.7	—
8	女	19	53	歯槽骨炎	上顎洞根治術	1°	12.1	5.3	—
9	女	30	69	上顎洞炎	上顎洞根治術	1°	14.5	20.8	—
10	女	43	46	上顎洞炎	上顎洞根治術	1°	51.8	16.0	26.0
11	男	53	56	上顎洞炎	上顎洞根治術	1° 10'	52.8	12.4	8.5
12	女	25	56	歯槽骨炎	抜 歯	1° 10'	31.2	4.8	11.2
13	男	43	57	顎骨嚢胞	摘 出	1° 10'	21.0	9.8	—
14	女	21	53	顎骨骨炎	抜 歯	1° 10'	19.2	9.6	—
15	女	43	44	歯槽骨炎	抜 歯	1° 20'	39.2	14.5	—
16	男	34	55	歯槽骨炎	抜 歯	1° 20'	9.6	10.0	—
17	男	35	55	顎骨骨炎	抜 歯	1° 30'	26.8	4.8	6.3
18	女	23	52	歯槽骨炎	抜 歯	1° 30'	29.4	7.6	—
19	女	28	55	上顎洞炎	上顎洞根治術	2° 20'	18.0	5.8	3.4
20	女	43	52	埋伏智歯	上顎洞根治術	2° 50'	17.3	6.3	10.1
21	男	43	65	上顎洞炎	上顎洞根治術	2° 50'	23.6	4.4	16.6
22	男	38	67	歯槽骨炎	抜 歯	3°	19.3	3.6	3.3

図 1 LMOX の血清、上顎骨および上顎軟組織内濃度
LMOX 1 g 30分 IVD n=22

し、付着した血液を可能なかぎり除去した後、 -20°C に凍結保存した。膿も採取後そのまま -20°C に凍結保存した。特に骨組織は解凍後、重量の3倍のM/10リン酸緩衝液(pH 7.0)を加え、ウルトラタックスを用いて冷却下にホモジナイズし、5分間遠沈後上清を測定検体とした。

4. 濃度測定方法

得られた検体は塩野義製薬にて *E. coli* 7,437 株を検定菌とする生物学的検定法の agar well 法にて濃度測定を行った。

5. 薬動力学的解析法

血清濃度については two compartment model にて、骨組織、軟組織および膿についてはいわゆる three compartment model によって解析を行った。

成 績

LMOX 1 g を30分間で点滴静注した時の血清中濃度、骨内組織、軟組織濃度および膿内濃度の全体については表1～3に示した。

表 2 LMOX の血清、下顎骨および下顎軟組織内濃度
LMOX 1 g 30分 IVD n=48

症例 No.	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	診 断 名	手術術式	採取時間	LMOX 濃度 (μg/ml, g)		
							血 清	骨組織	軟組織
23	女	22	47	埋伏智歯	抜 歯	20'	54.4	10.6	—
24	女	19	49	埋伏智歯	抜 歯	30'	36.4	10.4	23.2
25	男	20	51	埋伏智歯	抜 歯	30'	42.0	16.0	—
26	女	39	48	埋伏智歯	抜 歯	30'	46.0	6.7	—
27	男	38	60	埋伏智歯	抜 歯	30'	47.2	—	20.6
28	女	24	46	埋伏智歯	抜 歯	30'	44.6	9.0	—
29	女	37	58	埋伏智歯	抜 歯	30'	48.2	13.7	—
30	男	17	57	顎骨骨炎	抜 歯	40'	41.6	—	21.0
31	女	22	53	埋伏智歯	抜 歯	40'	45.2	7.3	—
32	女	23	44	埋伏智歯	抜 歯	40'	40.0	7.0	—
33	男	34	72	歯槽骨炎	抜 歯	40'	36.6	7.0	—
34	女	43	48	歯槽骨炎	抜 歯	40'	27.0	8.7	—
35	女	26	41	埋伏智歯	抜 歯	50'	37.0	11.0	19.1
36	女	26	55	埋伏智歯	抜 歯	50'	32.0	6.4	—
37	女	26	52	埋伏智歯	抜 歯	50'	39.4	12.5	—
38	男	33	56	埋伏智歯	抜 歯	50'	23.0	9.8	—
39	女	26	53	埋伏智歯	抜 歯	50'	49.8	9.4	—
40	女	19	50	埋伏智歯	抜 歯	1°	25.6	11.3	—
41	女	32	53	埋伏智歯	抜 歯	1°	32.1	8.9	—
42	女	18	58	埋伏智歯	抜 歯	1°	26.1	—	15.6
43	男	27	65	埋伏智歯	抜 歯	1°	25.5	3.0	—
44	男	35	56	埋伏智歯	抜 歯	1°	25.4	4.6	—
45	女	40	46	埋伏智歯	抜 歯	1°	21.6	5.0	—
46	女	19	53	埋伏智歯	抜 歯	1°	12.1	14.1	—
47	女	50	60	歯槽骨炎	抜 歯	1°	22.7	6.8	—
48	女	40	71	埋伏智歯	抜 歯	1° 15'	16.3	4.8	—
49	男	27	58	埋伏智歯	抜 歯	1° 15'	22.7	5.6	—
50	女	24	55	埋伏智歯	抜 歯	1° 15'	29.4	7.8	15.0
51	女	28	51	埋伏智歯	抜 歯	1° 30'	12.0	4.0	—
52	男	26	62	埋伏智歯	抜 歯	1° 30'	25.2	8.6	—
53	男	44	42	埋伏智歯	抜 歯	1° 30'	29.5	14.4	—
54	男	53	56	歯槽骨炎	抜 歯	1° 30'	52.8	2.0	—
55	男	34	64	顎骨骨炎	抜 歯	1° 50'	17.3	—	6.5
56	女	24	51	埋伏智歯	抜 歯	2°	29.4	7.2	17.9
57	女	61	55	歯槽骨炎	抜 歯	2°	29.4	9.5	18.0
58	男	68	57	顎骨嚢胞	摘 出	2°	30.2	—	15.8
59	男	40	49	歯牙腫	摘 出	2° 20'	3.1	2.7	—
60	男	20	63	埋伏智歯	抜 歯	2° 20'	5.6	4.0	—
61	女	28	55	埋伏智歯	抜 歯	2° 20'	18.0	7.3	3.2
62	女	26	45	顎骨嚢胞	摘 出	2° 40'	16.8	4.8	—
63	男	32	56	埋伏智歯	抜 歯	2° 50'	18.1	5.6	—
64	男	41	47	歯槽骨炎	抜 歯	2° 50'	15.0	3.4	6.5
65	女	30	54	埋伏智歯	抜 歯	2° 50'	11.0	4.0	—

表 2 つづき

症例 No.	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	診 断 名	手術術式	採取時間	LMOX 濃度 (μg/ml, g)		
							血 清	骨組織	軟組織
66	男	36	62	埋伏智歯	抜 歯	2° 50'	12.8	2.5	—
67	女	43	52	歯槽骨炎	抜 歯	2° 50'	17.3	—	4.7
68	女	20	53	埋伏智歯	抜 歯	3°	9.8	3.5	11.7
69	男	32	67	顎骨嚢胞	摘 出	3°	15.8	6.8	—
70	男	43	50	歯槽骨炎	抜 歯	3°	17.2	9.8	—

表 3 LMOX の血清および体内濃度
LMOX 1g 30分 IVD n=7

症例 No.	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	診 断 名	手術術式	採取時間	LMOX 濃度 (μg/ml)	
							血 清	膿
71	男	27	65	上顎洞炎	上顎洞根治術	30'	62.1	27.0
72	女	39	50	上顎洞炎	上顎洞根治術	30'	71.0	20.5
73	女	37	60	口腔底蜂窩織炎	切 開	30'	31.8	34.6
74	女	75	43	上顎顎骨嚢胞	摘 出	40'	70.4	12.3
75	男	41	65	下顎顎骨嚢胞	摘 出	1° 15'	37.4	6.4
76	男	53	56	頬部蜂窩織炎	切 開	1° 30'	52.8	10.2
77	男	50	70	頬部蜂窩織炎	切 開	2° 30'	11.5	25.0

表 4 LMOX の血清、骨、軟組織および体内濃度
—simulation による—

LMOX 1g 30分 IVD (μg/ml, g)

部位	時間	30分	1時間	2時間	4時間
	部位				
血 清		102.2	43.8	26.6	13.1
上顎骨		14.2	16.1	9.4	4.4
上顎軟組織		34.5	25.9	13.4	6.5
下顎骨		7.1	9.7	7.0	3.4
下顎軟組織		14.9	19.8	13.6	6.5
膿		37.8	25.7	13.5	6.6

1. 血清中濃度

表1～3に示した血清中濃度を一つにして薬動力学的に解析した simulation curve を図1 (図3, 図5も同じ) に示した. この simulation の方法によって得られた血清濃度の30分値 (点滴終了時), 1時間値, 2時間値および4時間値は表4に示すようにおのおの, 102.2 μg/ml, 43.8 μg/ml, 26.2 μg/ml および 13.1 μg/ml であった. さらに血清についての薬動力学的パラメーターを求めると血清中濃度のα相の半減期, T1/2 (α): 9分, β相の半減期, T1/2 (β): 117.6分, 血清中濃度が最高になる時間 Tmax: 30分, その時の最高濃度 Cmax:

表 5 薬動力学的パラメーター

パラメーター	T1/2 (α)	T1/2 (β)	Tmax	Cmax
部位	(分)	(分)	(分)	(μg/ml, g)
血 清	9.0	117.6	30.0	102.2
上顎骨			43.8	17.6
上顎軟組織			36.0	37.4
下顎骨			53.4	9.8
下顎軟組織			51.0	20.1
膿			34.8	40.2

102.2 μg/ml であった (表5).

2. 骨内濃度

表1に示した上顎骨を simulation curve にしたものを図2に示し, 上顎軟組織といっしょに図1に示した. 表2に示した下顎骨を simulation curve にしたものを図4に示し, 下顎軟組織といっしょに図3に示した. 表4にはsimulation の手法によって得られた理論値の30分値 (点滴終了時), 1時間値, 2時間値および4時間値を示した. その内訳は上顎骨においては, 30分値: 14.2 μg/g, 1時間値: 16.1 μg/g, 2時間値: 9.4 μg/g, 4時間値: 4.4 μg/g であった. 下顎骨においては30分値: 7.1 μg/g, 1時間値: 9.7 μg/g, 2時間値: 7.0 μg/g,

図 2 LMOX の上顎骨濃度
LMOX 1 g 30分 IVD n=22

図 4 LMOX の下顎骨濃度
LMOX 1 g 30分 IVD n=48

図 3 LMOX の血清、下顎骨および下顎軟組織内濃度
LMOX 1 g 30分 IVD n=48

図 5 LMOX の血清および臓内濃度
LMOX 1 g 30分 IVD n=7

g, 4 時間値: 3.4 $\mu\text{g/g}$ で上顎骨と同様に 1 時間値がピーク値: 9.7 $\mu\text{g/g}$ を示した。各時間とも上顎骨濃度が下顎骨濃度よりもかなり高値を示した。薬動学的パラメーターのうち上顎骨における T_{max} は 43.8 分でその時間の C_{max} は 17.6 $\mu\text{g/g}$ であり、下顎骨における T_{max} は 53.4 分でその時間の C_{max} は 9.8 $\mu\text{g/g}$ であった (表 5)。

3. 軟組織濃度

上顎軟組織の simulation curve を図 1 に、下顎軟組織

のものを図 3 に示した。表 4 には simulation 法による軟組織濃度の 30 分値 (点滴終了時)、1 時間値、2 時間値、4 時間値を示した。上顎軟組織においては 30 分値、34.5 $\mu\text{g/g}$ 、1 時間値 25.9 $\mu\text{g/g}$ 、2 時間値 13.4 $\mu\text{g/g}$ 、4 時間値 6.5 $\mu\text{g/g}$ であり、下顎軟組織においては 30 分値 14.9 $\mu\text{g/g}$ 、1 時間値 19.8 $\mu\text{g/g}$ 、2 時間値 13.6 $\mu\text{g/g}$ 、4 時間値 6.5 $\mu\text{g/g}$ であった。上顎軟組織の方が下顎軟組織よりも 30 分値においては約 2 倍に高値を示したが時間の経過に伴い 24 時間値では上顎軟組織においては T_{max} 36.0 分で C_{max} 37.4 $\mu\text{g/g}$ 、下顎軟組織においては

表 6 LMOX の骨、軟組織および膿内濃度の対血清比

LMOX 1 g 30分 IVD (%)				
部位 \ 時間	30分	1時間	2時間	4時間
上顎骨	13.9	36.8	35.3	33.6
上顎軟組織	33.8	59.1	50.4	49.6
下顎骨	6.9	22.1	26.3	26.0
下顎軟組織	14.6	45.2	51.1	49.6
膿	37.0	58.7	50.8	50.4

Tmax 51.0分で Cmax 20.1 $\mu\text{g/g}$ を示し、上顎軟組織の方が下顎軟組織の約2倍の高値を示した(表5)。

4. 膿内濃度

表4には同様の方法で得られた膿内濃度を示し、そしてその simulation curve を図5に示した。膿内濃度は30分値 37.8 $\mu\text{g/g}$ 、1時間値 25.7 $\mu\text{g/g}$ 、2時間値 13.5 $\mu\text{g/g}$ 、4時間値 6.6 $\mu\text{g/g}$ であり薬動学的パラメーターにおいては Tmax 34.8分に Cmax 40.2 $\mu\text{g/g}$ の高濃度を示した(表5)。

5. 骨濃度、軟組織および膿内濃度の対血清比

上顎骨、下顎骨、軟組織および膿内濃度の対血清比を表5に示した。上顎骨では30分値は13.9%、2時間値35.3%、4時間値33.6%と30%台ではほぼ一定しており下顎骨22.1~26.3%、上顎骨と下顎骨組織はおおの50%台、40~50%台を示し膿では50%台であった(表6)。

考 察

口腔外科領域における基礎的検討の一環として関連各部位の薬物濃度を測定することは重要であり、また、口腔領域感染症における抗生物質使用に際してはその抗菌力と同時に高濃度でかつ持続性のある組織内移行の得られる抗生物質を選択することが臨床成績を向上させる点において重要である。ゆえに、一般抗生物質の有効性を論ずる場合、原因菌に対する感受性の問題とともに血中濃度の持続性、対象とする組織への移行の問題は特に重要視されている。しかし、今までの報告のほとんどは動物を用いて測定した^{1~4)}ものであり臨床的報告^{5~7)}は少ない。よって、動物実験で得られた結果がそのままヒトにあてはまるかどうかを検討することはヒトに抗生物質を投与した後の組織内移行を考える上できわめて重要なことであると考えられる。

今回、われわれは LMOX について上顎、下顎の骨内濃度、軟組織濃度および膿内濃度を77例もの多数例にて検討し期待通りの良好な成績を得た。ヒトの口腔組織移行については、南ら⁸⁾によれば LMOX 1 g を1時間点滴後、上顎骨では20~60分で1.8~19.2 $\mu\text{g/g}$ (平均6.7 $\mu\text{g/g}$, N=8)、下顎骨では60~120分で1.5~17.4

$\mu\text{g/g}$ (平均13.0 $\mu\text{g/g}$) であり今回の検討成績とは逆ではあるがかなり近似した値であった。他の薬物については、いわゆる第三世代の一つ Cefoperazone (CPZ) 1 g 静注後の口腔組織内濃度の骨内濃度は Tmax 55分に、Cmax 5.33 $\mu\text{g/g}$ と報告⁹⁾しており今回のわれわれの成績と比較すると若干、低値を示している。こうして得られた今回の成績は上顎骨においては16.1 $\mu\text{g/g}$ 、下顎骨において9.7 $\mu\text{g/g}$ とかなりの高値を示し本剤の良好な移行性を示しているものと考えられた。LMOX の MIC 80値^{10~14)}について代表的菌株についてみるとグラム陽性菌の *S. aureus* は12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. pneumoniae* は3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、グラム陰性菌の *E. coli* と *K. pneumoniae* は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* は50 $\mu\text{g/ml}$ 、嫌気性菌の *B. fragilis* は6.25 $\mu\text{g/ml}$ であるので今回検討した骨内濃度は *P. aeruginosa* を除くほとんどの菌の MIC 80値の濃度を上回るものであった。

結 語

1. 口腔外科領域において LMOX 1 g を30分点滴静注した77例について検討した結果、血中濃度は30分値(点滴終了時)102.2 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間値43.8 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間値13.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。
2. 各部位の最高濃度は上顎骨17.6 $\mu\text{g/g}$ 、下顎骨9.8 $\mu\text{g/g}$ 、上顎軟組織37.4 $\mu\text{g/g}$ 、下顎軟組織20.1 $\mu\text{g/g}$ および膿内濃度は40.2 $\mu\text{g/g}$ であった。
3. 対血清比率は部位により一定しないが、おおむね20~50%台であった。
4. 最も重要な骨内濃度と菌の MIC 80値をみると *P. aeruginosa* を除くほとんどの菌の MIC 80値を上回るものであった。

引 用 文 献

- 1) 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1編 顎骨組織内測定法。口科誌 14: 285-289 1965.
- 2) 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: 290-305 1965.
- 3) 見崎 徹：抗生剤の組織内濃度に関する研究—外頸動脈結紮時における cephaloridine の下顎骨、歯牙および顎下腺組織内濃度の経時的变化。日本歯学 53: 869-876 1979.
- 4) 中尾 薫、津島哲也、他：Cefazolin の口腔組織、特に下顎骨骨髓移行に関する基礎および臨床的研究。口科誌 28: 387-393 1979.
- 5) 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: 1440-1451 1958.
- 6) Bystedt, H., Dahlbäck, A., et al.: Concen-

- trations of azidocillin, erythromycin, doxycycline and clindamycin in human mandibular bone. *Int J Oral Surg* 7: 442-449 1978.
- 7) Shuford, G.M.: Concentrations of cefalexin in mandibular bone. *JADA* 99: 47-50 1979.
- 8) 南 良尚, 奥舎 保, 他: 口腔外科領域における LMOX (Latamoxef sodium) の基礎的臨床的検討. *歯科薬物療法* 3: 142-155 1984.
- 9) 神谷祐二, 水野和生, 他: Cefaperazone (CPZ) のヒト口腔組織移行について. *口科誌* 30: 5-15 1984.
- 10) 五島瑳智子, 吉田 勇, 他: Cefalosporin 系の母核の S 原子を O 原子で置換した新誘導体 6059-S の *in vitro*, *in vivo* 細菌学的評価. *Chemotherapy* 28: 1-28 1980.
- 11) 三橋 進, 井上松久: 6059-S の抗菌力について. *Chemotherapy* 28: 35-41 1980.
- 12) 小林とよ子, 磯野美登利, 他: 6059-S の嫌気性菌作用. *Chemotherapy* 28: 42-51 1980.
- 13) 西野武志, 堀 賢司, 他: Oxacephem 系抗生物質 6059-S に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 28: 52-75 1980.
- 14) 吉田 正, 亀田康雄, 他: Oxacephem 系抗生物質 6059-S の *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 28: 86-131 1980.
-