

【原著・臨床】

Cefdinir 経口投与後のヒト血液および口腔組織への移行

小俣 裕昭¹⁾・池田真紀子¹⁾・小宮 正道¹⁾・秋元 芳明¹⁾・藤井 彰²⁾¹⁾ 日本大学松戸歯学部口腔外科学教室*²⁾ 同 薬理学教室

(平成 16 年 3 月 11 日受付・平成 16 年 4 月 15 日受理)

下顎埋伏第三大臼歯を抜歯した患者を対象とし、術前に cefdinir (CFDN) 200 mg を経口投与し、血清、歯肉、下顎骨、および歯嚢中の CFDN 濃度をペーパーディスク法で測定し、以下の結果を得た。

1) 血清中 CFDN 濃度のピーク時間は CFDN 投与後 3.5 時間に認められ、平均ピーク濃度は、1.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2) 歯肉中 CFDN 濃度のピーク時間は CFDN 投与後 3.5 時間に認められ、平均ピーク濃度は、0.60 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。またピーク時間における歯肉/血清は、0.42 であった。

3) 下顎骨中 CFDN 濃度のピーク時間は CFDN 投与後 3.5 時間に認められ、平均ピーク濃度は、0.25 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。またピーク時間における下顎骨/血清は、0.18 であった。

4) 歯嚢中 CFDN 濃度のピーク時間は CFDN 投与後 3.5 時間に認められ、平均ピーク濃度は、0.51 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。またピーク時間における歯嚢/血清は、0.35 であった。

以上の結果より歯肉、下顎骨および歯嚢中の平均ピーク CFDN 濃度は、歯性感染症より分離された oral streptococci の MIC₈₀ 値を超えており、CFDN は歯科臨床上有用な抗菌薬であると推察された。

Key words: cefdinir, CFDN, penetration into oral tissue

口腔外科臨床では、感染症の治療および術後の感染予防を目的とした抗菌薬の投与が頻繁に行われており、その対象となる主な細菌は、oral streptococci などのグラム陽性球菌である。したがって、グラム陽性球菌に対し良好な抗菌力を有する β ラクタム系抗菌薬のペニシリン系やセフェム系抗菌薬が多く用いられている。

Cefdinir (CFDN) は、主要なグラム陽性菌および陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、また、種々の細菌が産生する β ラクタマーゼに対し安定な、経口セファロsporin 系抗菌薬である¹⁾。歯科口腔外科領域において CFDN は使用頻度の高い抗菌薬であり、また、その有用性は多く報告されている²⁻⁵⁾。しかし CFDN 経口投与後のヒト口腔組織への移行に関する報告は少なく佐々木ら³⁾および大塚ら⁴⁾によるものだけである。本研究では、術前に CFDN を経口投与し、ヒト血清、歯肉、下顎骨および歯嚢中の CFDN 濃度を測定した。

I. 材料と方法

1. 患者と生体試料

平成 7 年 6 月 1 日から平成 9 年 5 月 31 日の間、日本大学松戸歯学部付属歯科病院口腔外科外来で、下顎埋伏第三大臼歯を伝達麻酔下にて抜歯した患者 69 名を対象とした。ただし、術前 3 週間以内に抗菌薬の投与を受けている患者は除外した。対象とした患者は、男性 31 名、女性 38 名、平均年齢は 28 歳、平均体重は 60.5 kg であった。

2. 患者の同意

CFDN 投与に先立ち、患者本人に薬剤および下記①～⑥につき十分説明し、被験者になることについては自由意志による患者本人の同意を得ることとした。

①研究の目的および方法。②予期される効果および危険性。③他の抗菌薬の有無およびその効果。④被験者になることに同意しない場合であっても不利益を受けないこと。⑤被験者になることを同意した場合でも随時これを撤回できること。⑥その他、被験者の人権保護に関して必要な事項。

3. Cefdinir の投与

食後 1～2 時間の患者に CFDN 200 mg (セフゾンカプセル[®], 100 mg, 2 カプセル, 藤沢薬品工業株式会社) を水約 200 mL とともに服用させた。

4. 試料の採取および調整

血液および口腔組織は、CFDN 投与後約 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 あるいは 5 時間に採取した。

血液は、肘正中皮静脈より約 3 mL 採血し、血清を得て試料とした。

口腔組織は、採血時間の 5 分以内に採取し、ただちに生理的食塩液にて洗浄後、重量を測定し、3～4 倍量の pH7.0, 1/15M リン酸緩衝液を加え、氷冷下にてガラスマイクロホモジナイザー (Wheaton 200[®]) を用いてホモジ

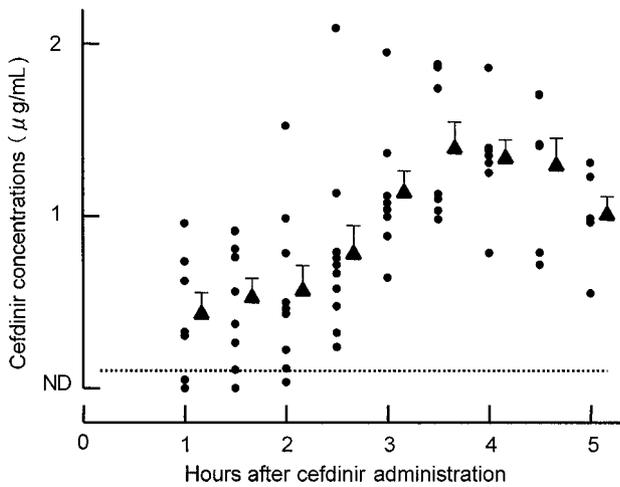


Fig. 1. Cefdinir concentration in human serum ($\mu\text{g}/\text{mL}$) after a single oral administration.

● : mean serum concentration
 : MIC_{50} of oral streptococci
 ND : Not detected

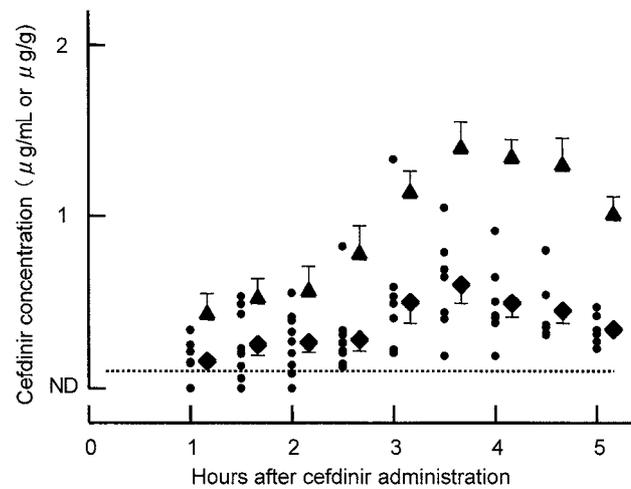


Fig. 2. Cefdinir concentration in gingiva ($\mu\text{g}/\text{g}$) and the mean corresponding serum ($\mu\text{g}/\text{mL}$) after a single oral administration.

● : mean gingiva concentration
 ● : mean serum concentration
 : MIC_{50} of oral streptococci
 ND : Not detected

ネットを得た。すべての試料は低温下抽出(4, 18時間)後,遠心分離(4, 1,500 × g, 15分)を行い,その上清を試料とした。

血清および上清は,適宜,pH7.0,1/15Mリン酸緩衝液にて希釈を行い定量用試料とした。

5. Cefdinir 濃度の定量

血清および組織中CFDN濃度の定量は,*Providencia stuartii* ATCC43664株を検定菌, Antibiotic medium No. 1(Difco)を検定用培地とするペーパーディスク法で行った⁶⁾。なお,CFDNの標準溶液は,藤沢薬品工業株式会社より供与されたCFDN(Lot. 200153G,力価:978 $\mu\text{g}/\text{mg}$)を用い,精度管理用凍結乾燥プール血清(CONSERA[®],日水)およびpH7.0,1/15Mリン酸緩衝液に溶解し,0.5,0.25,0.1,0.05および0.025 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の各濃度に調整し,血清および組織試料の検量線を作製した。

II. 成績

1. 血清

全症例(n=69)の血清中CFDN濃度および平均CFDN濃度をFig. 1に示した。血清中CFDN濃度は測定不能(n=2,1時間:1例および1.5時間:1例)~2.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が認められた。ピーク時間はCFDN投与後3.5時間に認められ,ピーク濃度は,1.39 ± 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均 ± SD, n=7)であった。

2. 歯肉

全症例(n=69)の歯肉中CFDN濃度および歯肉に対応する血清中の平均CFDN濃度をFig. 2に示した。歯肉中CFDN濃度は,測定不能(n=4,1時間:2例,1.5時間:1例および2時間:1例)~1.33 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。歯肉および対応する血清のピーク時間はともにCFDN投与後3.5

時間に認められ,それぞれ0.60 ± 0.26 $\mu\text{g}/\text{g}$ および1.39 ± 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均 ± SD, n=7)であった。各症例における歯肉/血清の濃度比(測定不能症例を除く)は,0.08~0.99であった。また,ピーク時間に含まれる症例における歯肉/血清の濃度比は,0.42 ± 0.12(平均 ± SD, n=7)であった。

3. 下顎骨

全症例(n=69)の下顎骨中CFDN濃度および下顎骨に対応する血清中平均CFDN濃度をFig. 3に示した。下顎骨中CFDN濃度は測定不能(n=4,1時間:2例,1.5時間:1例および2時間:1例)~0.50 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。下顎骨および対応する血清のピーク時間はともにCFDN投与後3.5時間に認められ,それぞれ0.25 ± 0.11 $\mu\text{g}/\text{g}$ および1.39 ± 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均 ± SE)であった。各症例における下顎骨/血清の濃度比(測定不可能症例を除く)は,0.05~0.87の間であった。また,ピーク時間に含まれる症例における下顎骨/血清の濃度比は,0.18 ± 0.04(平均 ± SD, n=7)であった。

4. 歯嚢

全症例(n=68)の歯嚢中CFDN濃度および歯嚢に対応する血清中平均CFDN濃度をFig. 4に示した。歯嚢中CFDN濃度は,測定不能(n=4,1時間:2例,1.5時間:1例および2時間:1例)~1.51 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。歯嚢および対応する血清のピーク時間はともにCFDN投与後3.5時間に認められ,それぞれ0.51 ± 0.28 $\mu\text{g}/\text{g}$ および1.39 ± 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均 ± SD, n=7)であった。各症例における歯嚢/血清の濃度比(測定不可能症例を除く)は,0.09~0.84の間であった。ピーク時間に含まれる症例に

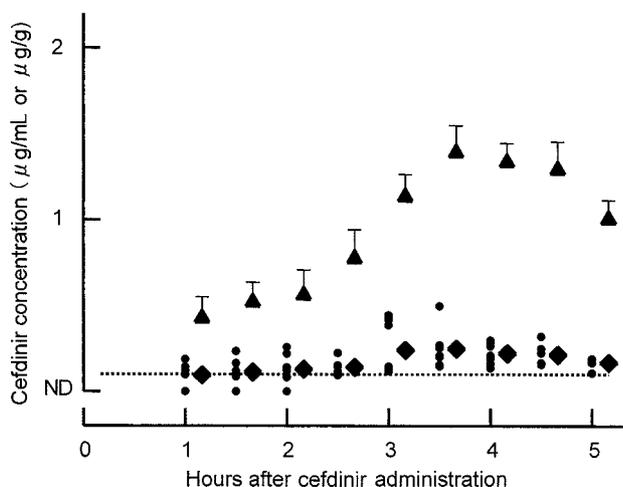


Fig. 3. Cefdinir concentration in mandibular bone ($\mu\text{g/g}$) and the mean corresponding serum ($\mu\text{g/mL}$) after a single oral administration.

△ : mean mandibular bone concentration
 ◇ : mean serum concentration
 : MIC_{90} of oral streptococci
 ND : Not detected

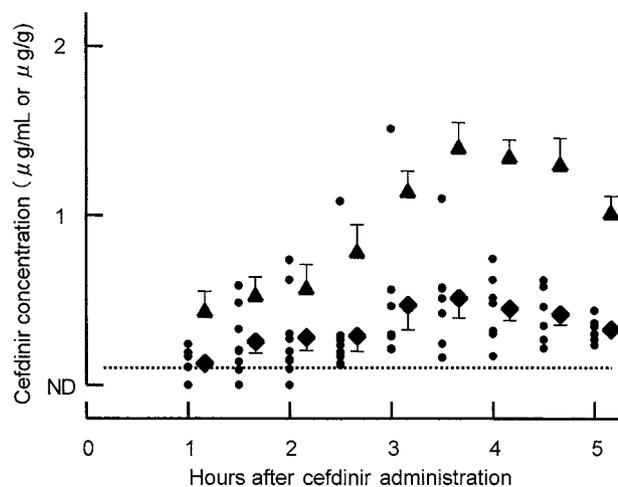


Fig. 4. Cefdinir concentration in dental follicle ($\mu\text{g/g}$) and the mean corresponding serum ($\mu\text{g/mL}$) after a single oral administration.

△ : mean dental follicle concentration
 ◇ : mean serum concentration
 : MIC_{90} of oral streptococci
 ND : Not detected

おける歯嚢/血清の濃度比は、 0.35 ± 0.13 (平均 \pm SD, $n=7$) であった。

III. 考 察

CFDN 200 mg を食後に経口投与して得られた血清中 CFDN 濃度の報告では、ピーク時間は 3.8~4 時間、ピーク濃度は $0.75 \sim 3.39 \mu\text{g/mL}$ であった⁷⁻⁹⁾。本研究で得られた血清中 CFDN 濃度のピーク時間(3.5 時間)は、報告されている数値より 0.3 時間早かったが、ピーク濃度 ($1.39 \mu\text{g/mL}$) は、報告されている数値内であった。

CFDN のヒト口腔組織移行について、佐々木³⁾は、空腹時あるいは食後に 100 mg 経口投与後の歯肉および嚢胞壁への移行は対血清比でそれぞれ $0.66 \sim 1.99$ および $0.27 \sim 1.05$ と良好であると報告している。また、大塚ら⁴⁾は、100~200 mg 経口投与後の顎骨および口腔軟組織への移行は対血清比で、それぞれ顎骨; $0.05 \sim 2.09$, 唾液腺; $0 \sim 1.05$, 筋組織; $0 \sim 2.25$, 舌; 0.38 であると報告している。本研究で得られた口腔組織中濃度の対血清比は、歯肉; $0.14 \sim 0.91$, 下顎骨; $0.08 \sim 0.87$, 歯嚢; $0.15 \sim 0.83$ であり、血清中濃度を超える口腔組織中濃度は認められなかった。しかし、両報告の血清および口腔組織中濃度は本研究と同様にバラツキが大きく、経口投与した CFDN の個体における吸収差が要因であると推察された。

ペニシリン系、マクロライド系およびニュー・キノロン系抗菌薬のヒト口腔組織移行が報告されている。各抗菌薬のピーク時間における組織/血清の濃度比は、ペニシリン系 (cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin, ampicillin, amoxicillin, talampicillin, bacampicillin,

lenampicillin で歯肉: $0.24 \sim 0.51$, 下顎骨: $0.16 \sim 0.63$, 歯嚢: $0.34 \sim 0.35$)¹⁰⁻¹⁶⁾, マクロライド系 (josamycin で歯肉: 1.91 , 下顎骨: 1.32 , 歯嚢: 1.47)⁷⁾, ニュー・キノロン系 (lomefloxacin で歯肉: 1.60 , 下顎骨: 0.58 , 歯嚢: 1.22)⁸⁾ であった。本研究で得られた CFDN 投与後のピーク時間における組織/血清の濃度比は歯肉: 0.42 , 下顎骨: 0.18 および歯嚢: 0.35 であり、CFDN と同系統の β -ラクタム系抗菌薬であるペニシリン系抗菌薬の濃度比と、ほぼ類似した値であった。一方、セフェム系抗菌薬のピーク時間におけるヒト口腔組織/血清の濃度比は、cephalexin (歯肉: 0.47 , 下顎骨: 0.18)⁹⁾, cefadroxil (歯肉: 0.56 , 下顎骨: 0.22)¹⁰⁾, cefaclor (歯肉: 0.49 , 下顎骨: 0.18 , 歯嚢: 0.32)¹¹⁾ であると報告されている。本研究で得られた CFDN 投与後のピーク時間における組織/血清の濃度比は、他のセフェム系抗菌薬とほぼ類似した値であった。

菌性感染症より多く分離される oral streptococci の CFDN に対する MIC_{90} 値について、1993 年に KANEKO と SASAKI は $0.1 \mu\text{g/mL}$ であると報告している²²⁾。一方、星ら²³⁾は、1998 年に oral streptococci の CFDN に対する MIC 値は、 $0.0025 \sim 3.13 \mu\text{g/mL}$ に分布し、過去の報告とほぼ同様であったと報告している。本研究で得られた各口腔組織の CFDN 濃度は、歯肉: 測定不能~ $1.33 \mu\text{g/g}$, 下顎骨: 測定不能~ $0.50 \mu\text{g/g}$, および歯嚢: 測定不能~ $1.51 \mu\text{g/g}$ であり、 MIC_{90} 以下の症例数は、歯肉 69 例中 6 症例, 下顎骨 69 例中 6 症例, および歯嚢 68 例中 6 症例であった。これらの症例では、対応する血清中の CFDN 濃度が低いため、口腔組織中濃度も低く、

MIC₉₀ 値を下まわったと考えられる。しかし、各口腔組織で約 90% の症例において oral streptococci の MIC₉₀ 値を超えており、CFDN は歯科临床上、有用な抗菌薬であると思われた。

謝 辞

本研究の一部は、平成 8 年度日本大学松戸歯学部鈴木研究費（奨励研究）による助成を受けた。

文 献

- 1) 井上栄子, 井上松久, 三橋 進, 他: 新しい経口セファロsporin系薬剤 Cefdinir に対する細菌学的検討。Chemotherapy 37(Suppl 2) 1~15, 1989
- 2) 佐々木次郎, 植松正孝, 高井 宏, 他: Cefdinir の歯科・口腔外科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討。歯薬療法 11: 68~85, 1992
- 3) 佐々木次郎, 植松正孝, 金子明寛: Cefdinir の抜歯創内・口腔組織への移行。歯薬療法 11: 86~92, 1992
- 4) 大塚芳基, 竹野々巖, 山崎隆廣, 他: 歯科・口腔外科領域における Cefdinir の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40: 1237~1250, 1992
- 5) 山本 忠, 古賀賢三郎, 山田祐敬, 他: 歯性感染症に対する Cefdinir(セフゾン®カプセル)の臨床評価。歯界展望 86: 725~736, 1995
- 6) 坂本 博, 広瀬俊治, 波多野和男: 新しい経口セファロsporin系薬剤, Cefdinir の体内濃度測定法。Chemotherapy 37(Suppl 2) 154~164, 1989
- 7) 島田 龍, 穴戸 亮, 角尾道夫: Cefdinir の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 37(Suppl 2) 208~245, 1989
- 8) 大野 勲, 西川きよ, 萩原央子, 他: 呼吸器感染症に対する Cefdinir の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37(Suppl 2) 304~311, 1989
- 9) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 青沼清一, 他: 呼吸器感染症の領域に対する Cefdinir の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 37(Suppl 2) 312~325, 1989
- 10) Kondell P, Nord C, Nordenram A: Concentrations of cloxacillin, dicloxacillin and flucloxacillin in dental alveolar serum and mandibular bone. Int J Oral Surg 11: 40~43, 1982
- 11) Akimoto Y, Nishimura H, Komiya M, et al: Ampicillin concentrations in human serum, gingiva, the mandibular bone, and dental follicle following a single oral administration. Gen Pharmacol 16: 125~128, 1985
- 12) Akimoto Y, Shibata T, Kaneko K, et al: Amoxicillin

concentrations in human serum and gingiva following a single oral administration. I R C S Med Sci 11: 359~360, 1983

- 13) 鈴木規子, 道 健一, 斉藤健一, 他: 口腔外科領域感染症に対する C-AMOX の基礎的・臨床的検討。歯薬療法 3: 92~116, 1984
- 14) Akimoto Y, Kaneko K, Fujii A, et al: Ampicillin concentrations in human serum, gingiva, mandibular bone, dental follicle, and dental pulp following a single oral dose of talampicillin. J Oral Maxillofac Surg 43: 270~276, 1985
- 15) Akimoto Y, Komiya M, Kaneko K, et al: Ampicillin concentrations in human serum, gingiva, mandibular bone, dental follicle, and dental pulp following a single oral administration of bacampicillin. J Oral Maxillofac Surg 44: 107~112, 1986
- 16) 小俣裕昭, 小宮正道, 秋元芳明, 他: Lenampicillin 経口投与後のヒト血液および口腔組織への ampicillin の移行について。Chemotherapy 42: 172~176, 1994
- 17) 秋元芳明, 小宮正道, 平井尚昭, 他: Josamycin の血液, 歯肉, 歯槽骨, 歯嚢への移行に関する研究。日口外誌 29: 426~433, 1983
- 18) 小俣裕昭, 秋元芳明, 藤井 彰: Lomefloxacin 経口投与後のヒト血液および口腔組織への移行について。Chemotherapy 44: 143~147, 1996
- 19) Akimoto Y, Uda A, Omata H, et al: Cephalexin concentrations in human serum, gingiva, and mandibular bone following a single oral administration. Gen Pharmacol 21: 621~623, 1990
- 20) Akimoto Y, Komiya M, Kaneko K, et al: Cefadroxil concentrations in human serum, gingiva, and mandibular bone following a single oral administration. J Oral Maxillofac Surg 52: 397~400, 1994
- 21) Akimoto Y, Mochizuki Y, Uda A, et al: Cefaclor concentrations in human serum, gingiva, mandibular bone, and dental follicle following a single oral administration. Gen Pharmacol 23: 639~642, 1992
- 22) Kaneko A, Sasaki J: MICs of 407 Oral Streptococci strains isolated from closed abscess of odontogenic infection. Chemotherapy 41: 1049~1055, 1993
- 23) 星 佳芳, 三宮慶邦, 深田健治, 他: 歯性感染症に対する cefdinir (CFDN, セフゾン®) の細菌学および臨床的評価。歯薬療法 17: 66~75, 1998

Cefdinir concentrations in human serum and oral tissues following a single oral administration

Hiroaki Omata¹⁾, Makiko Ikeda¹⁾, Masamichi Komiya¹⁾, Yoshiaki Akimoto¹⁾ and Akira Fujii²⁾

¹⁾Department of Oral Surgery and ²⁾Department of Pharmacology,
Nihon University School of Dentistry at Matsudo Nihon University,
2 870 1 Sakaecho-nishi, Matsudo, Chiba, Japan

Cefdinir (CFDN) concentrations in human serum, gingiva, mandibular bone, and dental follicle following a single oral administration of CFDN (200 mg) were studied. The mean concentrations in serum, gingiva, mandibular bone, and dental follicle peaked at identical times, 3.5 h after administration, and were 1.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.60, 0.25, and 0.51 $\mu\text{g}/\text{g}$. The mean concentration ratios of gingiva/serum, mandibular bone/serum, and dental follicle/serum at the peak were 0.42, 0.18, and 0.35. Most of the CFDN concentrations in gingiva, mandibular bone, and dental follicle exceed the MIC for 80% of clinically isolated strains of oral streptococci. CFDN may thus be a valuable antimicrobial agent for the treatment of odontogenic infection.