

【短報】

Cefdinir のヒト血清および顎骨内嚢胞への移行

小俣 裕昭¹⁾・池田眞紀子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 口腔分子薬理学教室

(平成 17 年 4 月 20 日受付・平成 17 年 7 月 15 日受理)

顎骨内嚢胞を摘出した患者を対象とし,術前に cefdinir(CFDN)200 mg を経口投与し,血清,顎骨内嚢胞嚢胞壁,および嚢胞内容液中の 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,1.94 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2)嚢胞壁中 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,0.69 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。またピーク時間における嚢胞壁/血清は,0.37 であった。

3)嚢胞内容液中 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,0.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。またピーク時間における嚢胞内容液/血清および嚢胞内容液/嚢胞壁は,0.12 および 0.33 であった。

以上の結果より嚢胞壁および嚢胞内容液中の平均ピーク 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 は口腔外科臨床上有用な抗菌薬であると推察された。

Key words: cefdinir, jaw cyst, tissue penetration

顎骨内嚢胞は,口腔外科領域でしばしば遭遇する比較的自覚症状に乏しく,各種細菌感染により急性炎症症状を起こしやすい疾患である。このような時,臨床的には抗菌薬の投与および外科的消炎手術を行い症状の緩解をはかるが,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 ラクタム系抗菌薬である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,歯科口腔外科領域において使用頻度の高い経口セフェム系抗菌薬であり,その有用性は多く報告されている^{1,2)}。しかし CFDN 経口投与後の顎骨内嚢胞への移行に関する報告は少なく,佐々木ら³⁾によるものしか見当たらない。本研究では,術前に CFDN を投与し,ヒト血清,顎骨内嚢胞嚢胞壁(嚢胞壁),および顎骨内嚢胞内容液(嚢胞内容液)中の CFDN 濃度を測定した。

日本大学松戸歯学部付属歯科病院口腔外科で顎骨内嚢胞を摘出した患者で,術前 3 週間以内に抗菌薬の投与を受けていない 34 名(男性:17 名,女性:17 名,平均年齢:39.1 歳,平均体重:61.0 kg)を対象とした。疾患名別では,歯根嚢胞:20 例,濾胞性歯嚢胞:8 例,歯原性角化嚢胞:1 例,残留嚢胞:1 例,術後性上顎嚢胞:2 例および鼻口蓋管嚢胞:2 例であった。

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思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

なお,本研究実施時には日本大学松戸歯学部倫理委員会は設立されていなかったため,上述のインフォームドコンセントを用いた。

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。血液,嚢胞壁および嚢胞内容液は,CFDN 投与後約 1.5~4.5 時間に採取した。血液は,肘正中皮静脈より採血し,血清を得て試料とした。嚢胞壁および嚢胞内容液は,採血時間の 5 分以内に採取した。嚢胞内容液は,18G の注射針を用い穿刺吸引にて採取し試料とした。嚢胞壁は,採取後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 pH7.0,1/15 M リン酸緩衝液を加え,氷冷下にてホモジネートを得た。すべての試料は低温下抽出後,遠心分離を行い,そ

の上清を試料とした。血清および試料は、それぞれ適宜精度管理用凍結乾燥プール血清 (CONSERA[®], 日水) あるいは前述のリン酸緩衝液にて希釈を行い定量用試料とした。

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³⁾。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および pH7.0, 1/15 M リン酸緩衝液に溶解し, 血清および組織試料の検量線を作製した。

血清, 嚢胞壁および嚢胞内容液中平均 CFDN 濃度を Fig. 1 に示した。CFDN 濃度のピークは投与後 3.5 時間に認められ, それぞれ $1.94 \pm 1.01 \mu\text{g}/\text{mL}$, $0.69 \pm 0.35 \mu\text{g}/\text{g}$, および $0.22 \pm 0.13 \mu\text{g}/\text{mL}$ (平均 \pm SD, $n = 6$) であった。また, ピーク時間に含まれる症例における嚢胞壁/血清, 嚢胞内容液/血清および嚢胞内容液/嚢胞壁は, 0.37 ± 0.07 , 0.12 ± 0.03 および 0.33 ± 0.10 (平均 \pm SD, $n = 6$) であった。

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 3.5 ~ 4 時間, ピーク濃度は $0.75 \sim 3.39 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり⁴⁻⁷⁾, 本研究で得られたピーク時間およびピーク濃度は, 報告されている数値内であった。

本研究で対象とした顎骨内嚢胞は, 歯源性嚢胞 (歯根嚢胞: 20 例, 濾胞性歯嚢胞: 8 例, 歯源性角化嚢胞: 1 例および残留嚢胞: 1 例), および非歯源性嚢胞 (術後性上顎嚢胞: 2 例および鼻口蓋管嚢胞: 2 例) に分類される。各嚢胞の嚢胞壁の性状を比較すると, 炎症性嚢胞である歯根嚢胞の嚢胞壁は, 他の嚢胞に比較してやや厚かったが, 各症例ともその病態が一定ではなく明確な差は認められなかった。一方, 内容液の性状を比較すると, 術後性上顎嚢胞は, 他の嚢胞に比較して粘調性が高かった。

CFDN の顎骨内嚢胞への移行について, 佐々木ら²⁾は, 空腹時あるいは食後に 100 mg 経口投与し対血清比でそれぞれ $0.27 \sim 1.05$ と良好であると報告している。本研究で得られた嚢胞壁の対血清比は, $0.07 \sim 0.59$ であり, 血清中濃度を超える嚢胞壁中濃度は認められなかった。しかし, 佐々木らの報告の嚢胞壁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や, 本研究で対象とした嚢胞の種類, 大きさ, 内容液の性状などが要因であると推察された。

経口抗菌薬の顎骨内嚢胞への移行に関し Akimoto らは, amoxicillin (AMPC), bacampicillin (BAPC), lomefloxacin (LFLX) および cefaclor (CCL) に関し報告している⁸⁻¹¹⁾。各抗菌薬のピーク時間における嚢胞壁/血清は, それぞれ, AMPC: $0.32 \sim 0.39$, BAPC: 0.23 であり,

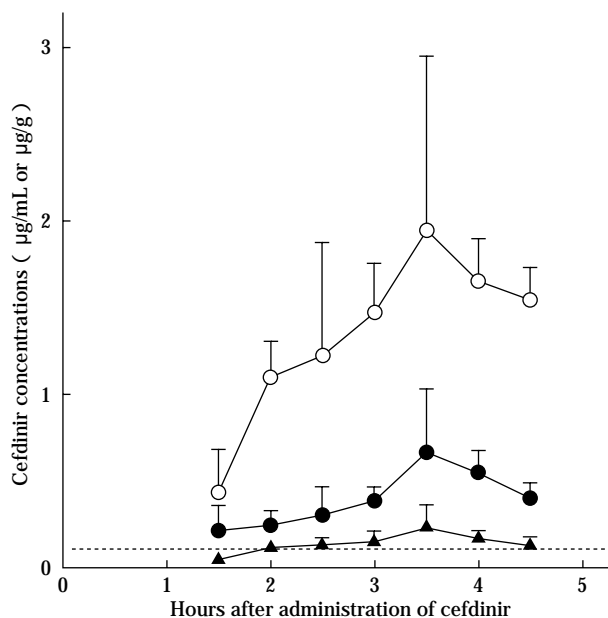


Fig. 1. Mean cefdinir concentrations in jaw cyst and serum after a single oral administration

: serum
: cyst wall
: cyst fluid
.....: MIC₈₀ of oral streptococci
Vertical bar: SD

嚢胞内容液/血清は, それぞれ, AMPC: $0.22 \sim 0.27$, BAPC: 0.07 , および CCL: $0.22 \sim 0.28$ であった。また, LFLX 経口投与後の, 嚢胞壁/血清および嚢胞内容液/血清は, それぞれ $0.66 \sim 2.90$ および $0.24 \sim 1.47$ であった。一方, 柴田は, josamycin 経口投与後の歯根嚢胞嚢胞壁中濃度を測定し, ピーク時間における歯根嚢胞嚢胞壁/血清は, 約 2 であったと報告している¹²⁾。また, 郷らは, lenampicillin (LAPC) の顎骨嚢胞への移行を測定し, ピーク時間における嚢胞壁/血清および嚢胞内容液/血清は, 0.40 および 0.41 であったと報告している¹³⁾。本研究で得られた CFDN の濃度比は, 嚢胞壁においては AMPC, BAPC および LAPC と, 内容液においては AMPC, BAPC および CCL と近似していた。一方, 経口抗菌薬のヒト口腔組織移行に関する報告において各抗菌薬のピーク時間における組織/血清の濃度比は, ペニシリン系薬 (歯肉: $0.24 \sim 0.51$, 下顎骨: $0.16 \sim 0.63$, 歯嚢: $0.34 \sim 0.35$)⁴⁻²⁰⁾, セフェム系薬 (歯肉: $0.39 \sim 0.56$, 下顎骨: $0.16 \sim 0.22$, 歯嚢: $0.32 \sim 0.35$)²¹⁻²⁴⁾, マクロライド系薬 (歯肉: 1.91 , 下顎骨: 1.32 , 歯嚢: 1.47)²⁵⁾, およびニューキノロン系薬 (歯肉: $1.17 \sim 1.60$, 下顎骨: $0.58 \sim 0.60$, 歯嚢: $1.13 \sim 1.22$)^{26,27)} 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嚢胞壁/血清の濃度比は, ペニシリン系薬およびセフェム系薬の歯肉および歯嚢の濃度比と, 嚢胞内容液は下顎骨の濃度比と, ほぼ近似していた。

歯性感染症より多く分離される oral streptococci の CFDN に対する MIC₈₀ 値について, Kaneko らは 0.1 μ g/mL であると報告している²⁸⁾。本研究で得られた嚢胞壁および嚢胞内容液中の平均 CFDN 濃度は, それぞれ, 投与後 1.5 ~ 4.5 時間および 2 ~ 4.5 時間の間, oral streptococci の MIC₈₀ 値を超えており, CFDN は口腔外科臨床に, 有用な抗菌薬であると思われる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 坂本 博, 広瀬俊治, 波多野和男: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の体液内濃度測定法。日化療会誌 37 (Suppl 2) 154 ~ 164, 1989
- 4) 島田 龍, 穴戸 亮, 角尾道夫: Cefdinir の第 I 相臨床試験。日化療会誌 37 (Suppl 2) 208 ~ 245, 1989
- 5) 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。日化療会誌 37 (Suppl 2) 304 ~ 311, 1989
- 6) 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。日化療会誌 37 (Suppl 2) 312 ~ 325, 1989
- 7) 小俣裕昭, 池田真紀子, 小宮正道, 他: Cefdinir 経口投与後のヒト血液および口腔組織への移行。日化療会誌 52: 265 ~ 269, 2004
- 8) Akimoto Y, Kaneko K, Tamura T, et al: Amoxicillin concentrations in serum, jaw cyst, and jawbone following a single oral administration. J Oral Maxillofac Surg 11: 105 ~ 109, 1982
- 9) Akimoto Y, Mochizuki Y, Uda A, et al: Ampicillin concentrations in radicular cysts following a single oral administration of bacampicillin. Gen Pharmacol 24: 895 ~ 898, 1993
- 10) Akimoto Y, Mochizuki Y, Uda A, et al: Concentrations of lomefloxacin in radicular cyst and oral tissues following single or multiple oral administration. J Nihon Univ Sch Dent 35: 267 ~ 275, 1993
- 11) Saito S, Akimoto Y: Concentrations of cefaclor in radicular, dentigerous, and postoperative maxillary cysts following a single oral administration, Nihon Univ J Oral Sci 20: 142 ~ 151, 1994
- 12) 柴田朝美: 抗生物質の血液・歯根嚢胞への移行に関する研究。JOSAMYCIN, AMOXICILLIN の物理化学的性質と組織移行性について。日大口腔科学 9: 178 ~ 189, 1983
- 13) 郷真奈武, 森田章介, 角熊雅彦, 他: Lenampicillin (LAPC) の顎骨嚢胞への移行に関する臨床的検討。歯薬療法 15: 17 ~ 20, 1996
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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。日化療会誌 42: 172 ~ 176, 1994
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 小俣裕昭, 渋谷 諄, 西村 均, 他: Cefuroxime axetil 経口投与後のヒト血液および口腔組織への移行。歯薬療法 21: 73 ~ 78, 2004
- 25) 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
- 26) 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。日化療会誌 44: 143 ~ 147, 1996
- 27) 小俣裕昭, 藤井 彰, 秋元芳明: Levofloxacin 経口投与後のヒト血液および口腔組織への移行。歯薬療法 21: 88 ~ 92, 2004
- 28) Kaneko A, Sasaki J: MICs of 407 Oral Streptococci strains isolated from closed abscess of odontogenic infection. Jpn J Chemother 41: 1049 ~ 1055, 1993

Cefdinir concentrations in human serum and jaw cyst following a single oral administration

Hiroaki Omata, Makiko Ikeda, Yoshiaki Akimoto and Akira Fujii

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

Cefdinir (CFDN) concentrations in human serum and jaw cyst following a single oral administration of CFDN (200 mg) were studied. The mean concentrations in serum, cyst wall, and cyst fluid peaked at identical times, 3.5 h after administration, and were 1.94 $\mu\text{g/mL}$, 0.69 $\mu\text{g/g}$ and 0.22 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The mean concentration ratios of cyst wall/serum, cyst fluid/serum, and cyst fluid/cyst wall at the peak time were 0.37, 0.12, and 0.33, respectively. Most of the CFDN concentrations in jaw cyst exceed the MIC for 80% of clinically isolated strains of oral streptococci. Thus, CFDN may be a valuable antimicrobial agent for the oral surgery.