

口腔領域における抗生物質の組織移行に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8833

口腔領域における抗生物質の組織移行に関する研究

金沢大学医学部附属病院歯科口腔外科 (主任: 玉井健三教授)

中 村 正 利

(昭和55年4月5日受付)

本論文の要旨は昭和52年, 第25回日本化学療法学会総会, 昭和53年, 第23回日本口腔外科学会総会, 昭和54年, 第24回日本口腔外科学会総会で報告した。

抗生物質の血中濃度および組織移行に関する研究は, 種々の面から研究が進められているが, ヒトの組織についての研究は少なく, 口腔外科領域においては, 村田が顎骨内嚢胞への Oxytetracycline の移行に関する研究を報告¹⁾しているにすぎず, ほとんどの報告は実験動物によるものであり, 抗生物質が感染病巣で起炎菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の濃度で移行しているか否かは, これら実験動物による結果から推測する以外に方法がない。

そこで著者は, 口腔外科領域において感染の門戸となり易く, 手術時に切開を加える機会が最も多い歯肉について, 抗生物質の移行性に関する研究を試みた。その際, 採取した歯肉の組織構造の相違, すなわち健康な正常歯肉と線維化の強い癒痕歯肉とでは抗生物質の移行性に相違が認められることが, 日常口腔外科手術後の外科的侵襲に伴って現象的にみられるので, 両者の組織内濃度を測定し, 各移行濃度について比較検討した。使用した抗生物質は口腔領域の感染症の起炎菌に対して感受性が高く²⁾, 好気性菌および嫌気性菌に対しても抗菌力が優れ, 現在の口腔領域の感染症に対して第1次選択剤として使用するべきであるとされている³⁾ Ampicillin, Cephaloridine および Oxytetracycline の3剤を選択し実験した。さらに性別による移行性についても併せ検討を試みた。

対象および方法

I. 対象

1975年6月から1979年12月までの4年6ヶ月間に金沢大学医学部附属病院中央手術室にて口腔外科手術を施行した男性159名, 女性125名の計284名を対象とした。肝・腎機能等に異常がなく, 使用する抗生物質の皮内反応検査を施行し, アレルギー反応のないことを確認し, さらに術前に抗生物質, 消炎酵素剤などの薬剤の投与をまったくうけていない症例を選択した。

II. 方法

1. Ampicillin (ABPC) の歯肉移行濃度測定法

1) 使用薬剤

抗与薬剤として, 臨床で多用される注射用 ABPC 500 mg (力価) をえらび実験に供した。また標準曲線用には ABPC の原末 (1g 原末中 ABPC 力価 952 mg) を使用し, 既知濃度の標準液 (10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0.15, 0.078 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (力価)) を各実験ごとに作製し使用した。

2) 検定方法

Cup-plate method⁴⁾⁻⁷⁾ で血清中濃度および歯肉組織内濃度を測定した。

3) 前処置および実験方法

ABPC 500 mg (力価) を注射用蒸留水 2 ml に溶解し, 手術開始前に筋注をおこない, その後1時間経過した時点で, 口腔外科手術中に採取される歯肉を被検材料とした。さらに上腕もしくは下肢静脈より 2 ml 採血した血液を対象とした。採取した歯肉は滅菌ガーゼにて附着血液を除去した後, できる限り早急に歯肉を計量

Studies on tissue concentration of antibiotics in oral Area. Masatoshi Nakamura. Clinic of Dento-Oral Surgery, (Director: Prof. K. Tamai) School of Medicine, Kanazawa University.

後 100 mg に対して 1 ml の割合で pH 6.8・0.1M・リン酸緩衝液 (PBS) を加えてホモジナイズし 3000rpm・10 分間遠心分離した。血液も同様に 3000rpm・10 分間遠心分離した。血液は血清を、歯肉はその上清液を予め作製しておいた普通寒天平板培地地上のステンレス製カップ (内径 6 mm, 高さ 10 mm) 内へ滴下し, 18 時間 37℃ で培養した後, 形成される阻止円の直径を計測した。標準液は各症例ごとに作製し標準曲線を求め, その曲線から各移行濃度を算出した。

得られた値は各症例を比較するために, 患者の体重の相違を考慮し, 移行濃度の変動を補正する目的で下記の計算式を用いた。

$$\frac{\text{移行濃度 } (\mu\text{g/ml or } \mu\text{g/g})}{500\text{mg/体重 (kg)}} = X$$

X は体重に対する ABPC の投与量を一定にしたと想定した場合の移行濃度で, 体重による移行濃度の変動を補正することが可能であり, 全症例を対比・分析した。

なおホモジナイズに使用した器具は 5 ml 用硝子製ホモジナイザー (池本, 東京) をホモジナイザー電動装置 (SM-3 型, オメガ, 東京) に連結し組織エマルジョンを作製した。

2. Cephaloridine (CER) の歯肉移行濃度測定法

1) 使用薬剤

投与薬剤として, 臨床で使用される注射用 CER 500 mg (力価) を用いた。標準曲線用には CER の原末 (1g 原末中 CER 力価 999 mg) を用い, 既知濃度の標準液 (20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0.078 μg/ml (力価)) を各実験ごとに作製し使用した。

2) 検定方法

ABPC と同様に cup-plate method によって移行濃度を測定したが, 検定菌の選択などについては予備実験により決定した。

3) 前処置および実験方法

ABPC における方法とまったく同様に施行した。

3. Oxytetracycline (OTC) の歯肉移行濃度測定法

1) 使用薬剤

投与薬剤として, 臨床で使用される OTC 250 mg (力価) 静注液を用いた。また標準曲線用には OTC の原末 (1g 原末中 OTC 力価 905 mg) を用い, 既知濃度の標準液 (10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0.15, 0.078 μg/ml (力価)) を各実験ごとに作製し使用した。

2) 検定方法

ABPC および CER と同様に cup-plate method で移行濃度を測定した。

3) 前処置および実験方法

OTC 250 mg (力価) を注射用蒸留水で希釈し, 全量 20 ml として手術開始直前に静注し, 5 分後に上腕もしくは下肢静脈より 1 ml 採血をおこない, 直ちに 0.1M・PBS (pH 6.8) 1 ml を加え 2 倍に希釈した。一方口腔外科手術中において, 静注後 30 分経過した時点で歯肉を採取し, 滅菌ガーゼで付着血液を除去し被検材料とした。以下 ABPC, CER と同様の方法で組織エマルジョンおよび血液を遠心分離した。なお OTC に関しては遠心分離した被検材料をカップ内へ滴下した後, 4℃ 以下に 10 時間, 予備拡散をおこなった後, 37℃・12 時間培養し阻止円直径を計測した。

また ABPC, CER と同様に補正值を用いて各症例を対比・分析した。OTC における計算式は下記に示す。

$$\frac{\text{移行濃度 } (\mu\text{g/ml or } \mu\text{g/g})}{250\text{mg/体重 (kg)}} = X$$

成 績

I. ABPC の歯肉組織内動態について

1. 予備実験

1) 検定菌の選択に関する基礎実験

抗生物質の bioassay に使用する検定菌は被検抗生物質に対して感受性が高いことが第 1 条件である。つまり, 菌の抗生物質に対する感受性が高いほど低濃度測定が可能である。さらに cup-plate method においては阻止円の鮮明度も要求され, さらに取り扱いが容易で安全な菌株であることが望ましい。ABPC の bioassay には一般に *Micrococcus luteus* が繁用されているが, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* を使用している実験もあるために, 著者は基礎実験として *M. luteus* ATCC 9341 株, *B. subtilis* ATCC 6633 株, *S. aureus* 209P 株および *B. cereus* ATCC 11778 株を用いて阻止円の形成を比較検討した。

その結果は表 1 に示すごとく, *M. luteus* ATCC 9341 株が阻止円が最も大きく, 境界も鮮明であった。*B. subtilis* ATCC 6633 株は阻止円の境界は鮮明であるが阻止円直径は小さく, 低濃度測定は不可能であった。*S. aureus* 209P 株は境界が不鮮明であり, 計測誤差を生じ易いと考えられる成績であった。さらに *B. cereus* ATCC 11778 株は 5.0 μg/ml 以下の濃度では阻止円の形成がなく, ABPC の bioassay における検定菌としては不適當であるとする結果であった。

以上の成績から, 本実験における検定菌として *M. luteus* ATCC 9341 株を使用した。また接種菌量が阻

Table 1. Ampicillin sensitivity of test strains.

Test strains	Inhibition by the Ampicillin concentration ($\mu\text{g/ml}$) of						
	5.0	2.5	1.25	0.63	0.31	0.15	0.078
Micrococcus luteus ATCC 9341	45.2*	42.7	39.8	37.0	34.8	32.0	29.2
Bacillus subtilis ATCC 6633	18.3	16.2	13.4	11.0	—	—	—
Staphylococcus aureus 209P	23.7	21.3	19.1	18.0	14.9	13.0	10.9
Bacillus cereus ATCC 11778	—**	—	—	—	—	—	—

* Diameter of inhibitory zone (mm).

** Inhibitory zone were not observed.

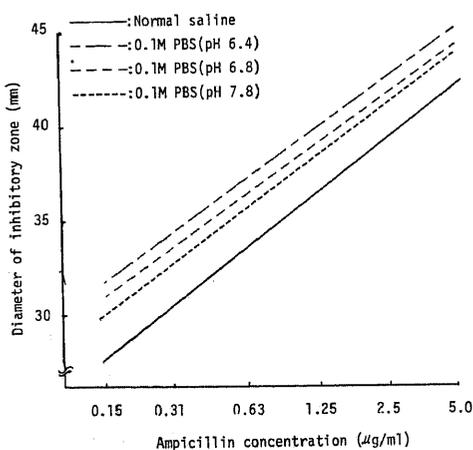


Fig. 1. Influence of different pH phosphate solution on inhibition zone of Ampicillin.

止円の大きさに影響をおよぼし、少量では阻止円は大きくなるが、境界が不鮮明となるために、本実験においては菌数を 10^7 cells/ml に調整して施行した。

2) 緩衝液の選択に関する基礎実験

Bioassay において標準曲線用の稀釈液および摘出組織をホモジナイズするために緩衝液が必要である。著者は、生理食塩水および 0.1M・PBS で pH 6.4, 6.8, 7.4 の各 pH の溶液を用いて阻止円におよぼす影響について比較・検討した。

その結果は図 1 に示すごとく、わずかに酸性側で阻止円の拡大傾向を示したが、濃度測定に影響するほどではなく、本実験においては緩衝液として 0.1M・PBS (pH 6.8) を使用して標準液の稀釈および組織エマルジョンの作製をおこなった。

3) 血液および組織採取時間の検討

血液および組織採取時間は各症例を比較検討するた

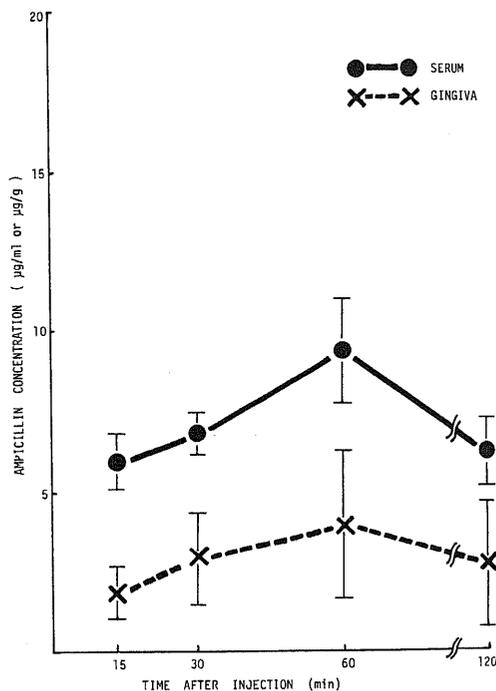


Fig. 2. Ampicillin concentration in serum and gingiva after i.m. administration of 500 mg. Each value represents mean and S.E. of five patients.

めには、抗生物質投与後、移行濃度がピークに達した時点の血液および組織を選択することが望ましい。著者は本実験をおこなう前に予備実験として、ABPC 筋注後、血清中濃度および歯肉組織内濃度の時間的推移について検討した。方法は ABPC 500 mg 筋注後 15 分、30 分、1 時間、2 時間にそれぞれ血液および歯肉を採取し cup-plate method で各移行濃度の測定をおこなった。

結果は図2に示すごとく、血清中濃度のピークは筋注後1時間に認められ、歯肉組織内濃度は30分でピークに達した1例を除いて、他の4例はすべて筋注後1時間でABPCの移行がピークに達した後、両者共時間の経過とともに排泄される結果が得られた。

以上の成績から、本実験において血液および歯肉を採取する時間を筋注後1時間に統一し、各移行濃度を

測定した。

2. 正常歯肉と癒痕歯肉におけるABPCの移行について

正常歯肉42例、癒痕歯肉30例の計72例についてABPC 500 mg筋注後1時間の血清中濃度および歯肉組織内濃度を測定した。その結果、正常歯肉症例では表2、図3に示すごとく血清中濃度は0.2~2.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲にあり、平均値は $0.9 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。歯肉組織内濃度は0.2~2.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ の範囲にあり、平均値は $0.7 \pm 0.5 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。血清中濃度と歯肉組織内濃度を比較すると、42例中13例(約30%)において歯肉組織内濃度が血清中濃度よりも高い値を示した。

一方、癒痕歯肉症例においては表2、図4に示すごとく、血清中濃度は0.3~2.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲に認め、その平均値は $0.9 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。歯肉組織内濃度は0.03~1.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ の範囲にあり、平均値は $0.4 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{g}$ とする成績であった。血清中濃度と歯肉組織内濃度との関係は、30例中2例(約6%)のみが歯肉

Table 2. Ampicillin concentrations in serum and gingiva.

Tissue	No. of cases	Ampicillin concentration in	
		Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Gingiva ($\mu\text{g}/\text{g}$)
Normal	42	0.9 ± 0.3	0.7 ± 0.5
Cicatrical	30	0.9 ± 0.4	0.4 ± 0.3

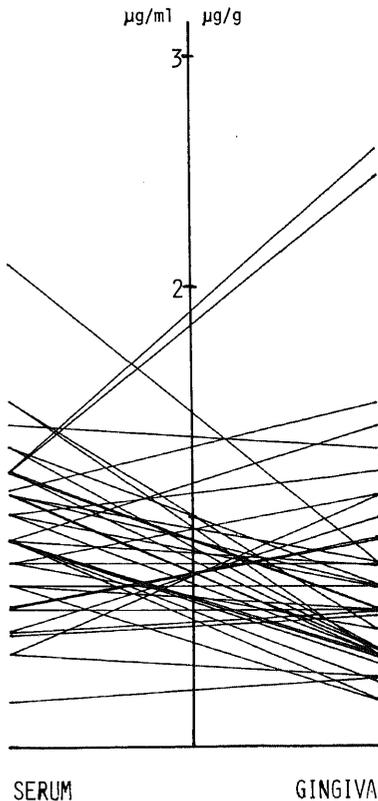


Fig. 3. Ampicillin concentrations in serum and normal gingiva.

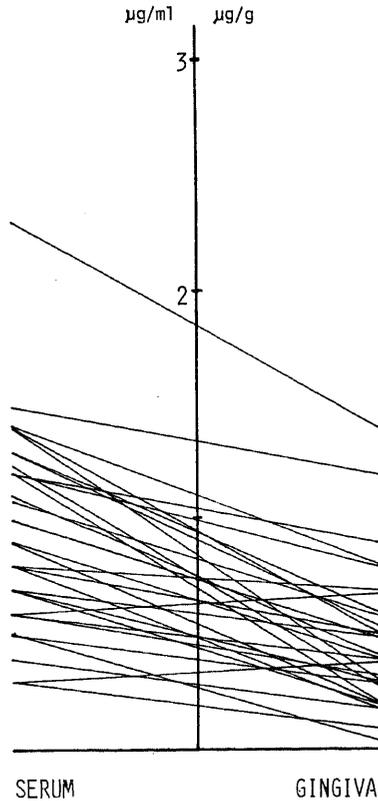


Fig. 4. Ampicillin concentrations in serum and cicatricial gingiva.

組織内濃度が血清中濃度より高い値を示し、他の癩痕菌肉は血清中濃度よりも低い移行性を示した。

以上の成績から血清中濃度においては当然ながら正常菌肉、癩痕菌肉症例ともに相違を認めないが、菌肉組織内濃度においては癩痕菌肉は正常菌肉と比較すると約57%の移行濃度であった。すなわち約43%のABPCの移行性の低下を認めるとする成績であった。

3. 性差によるABPCの移行性の相違について

性差の分析の対象として、正常菌肉症例42例を選択し検討した。すなわち42例中、男性21例、女性21例について両者の血清中濃度、菌肉組織内濃度に差があるか否か検討した。

結果は表3に示すごとく、血清中濃度においては男性の平均値は $0.9 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 、女性が $0.9 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ とまったく差がなく、菌肉組織内濃度においても男性が $0.8 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ 、女性で $0.7 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$ とわずかに女性に移行性が低い成績が得られたが有意差とはいえない。

II. CERの菌肉組織内動態について

1. 予備実験

1) 検定値の選択に関する基礎実験

CERのbioassayにおいて使用されている菌株は

M. luteus, *S. aureus*, *B. subtilis* などがあるが、ABPCと同様の4菌株について比較検討した。結果は表4に示すごとく、*M. luteus* ATCC 9341株は阻止円が大きく感受性が高かったが、阻止円の境界が不鮮明であり、測定誤差を生じやすいことから本実験には不適当であると結論した。

S. aureus 209p株も同様に境界が不鮮明な点から不適当であり、さらに*B. cereus* ATCC 11778株は阻止円をまったく形成せず、CERの検定菌として使用不可能であることが確認された。*B. subtilis* ATCC 6633株は阻止円の大きさが適当であり、境界も鮮明で、少なくとも $0.078 \mu\text{g/ml}$ までは測定可能であることからCERの検定菌として適当であると結論した。さらに*B. subtilis*は孢子形成能をもつために、取り扱いが容易で、保存可能な点からもbioassayの検定菌として有利であり、本実験のCERの検定菌として*B. subtilis* ATCC 6633株を使用した。

B. subtilis ATCC 6633株は孢子浮遊液として使用した。すなわち、普通寒天斜面培地で3代継代後、 37°C ・1週間培養し、孢子を形成させた後、生理食塩水で孢子浮遊液を作製し、 65°C ・30分加熱し、 4°C 以下に保存して実験に供した。孢子数は 10^7 cells/mlに調整した。

2) 緩衝液の選択に関する基礎実験

ABPCと同様に、生理食塩水および 0.1M ・PBS(pH 6.4, 6.8, 7.4)を用いて標準液を作製し、阻止円への影響について比較検討した。

その結果は図5に示すごとく、生理食塩水および各pHのPBSともに阻止円の直径がほぼ等しいことが確認された。この成績からCERは緩衝液のpHによる力価の変動はないことが確認されたので、本実験では生理食塩水を緩衝液として、標準液および組織エマルジョンを作製した。

Table 3. Ampicillin concentrations in serum and normal gingiva of both sexes.

Sex	No. of cases	Ampicillin concentration in	
		Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Gingiva ($\mu\text{g/g}$)
Male	21	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.6
Female	21	0.9 ± 0.4	0.7 ± 0.3

Table 4. Cephaloridine sensitivity of test strains.

Test strains	Inhibition by Cephaloridine concentration ($\mu\text{g/ml}$) of						
	5.0	2.5	1.25	0.63	0.31	0.15	0.078
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	40.6 *	38.0	35.5	33.0	30.7	29.2	27.3
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	29.3	26.3	23.6	21.0	17.9	15.2	13.2
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	25.9	24.5	23.2	21.4	20.0	18.3	14.5
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	— **	—	—	—	—	—	—

* Diameter of inhibitory zone (mm)

** Inhibitory zone were not observed.

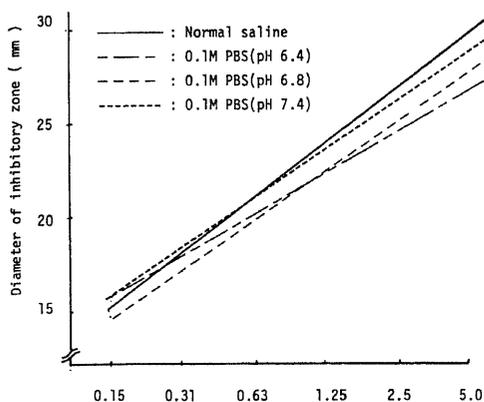


Fig. 5. Influence of different pH phosphate solution on inhibition zone of Cephaloridine.

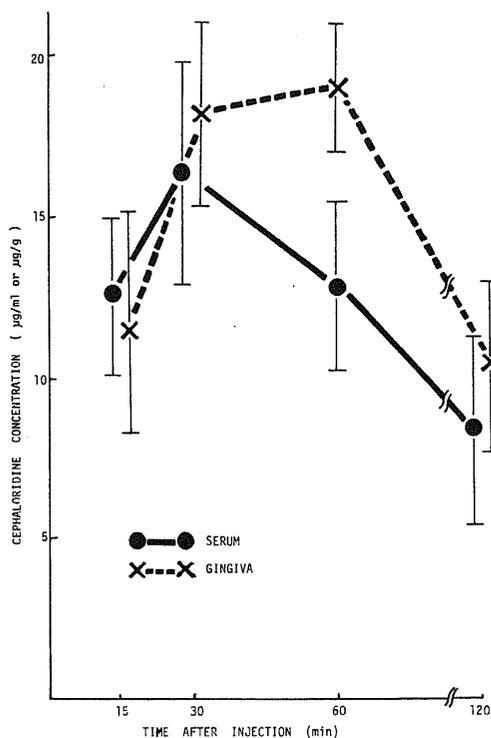


Fig. 6. Cephaloridine concentration in serum and gingiva after i.m. administration of 500 mg. Each value represents mean and S.E. of six patients.

Table 5. Cephaloridine concentrations in serum and gingiva.

Tissue	No. of cases	Cephaloridine concentration in	
		Serum (µg/ml)	Gingiva (µg/g)
Normal	68	1.2±0.4	2.1±1.5
Cicatrical	54	1.5±0.8	1.0±0.5

測定した。その結果は図6に示すごとく、血清中のピークは筋注後30分に認められ、歯肉組織内濃度は30分～1時間後にピークに達するとする成績が得られた。この成績から30分～1時間に採取するのが適当であると結論し、本実験において、血液、歯肉の採取時間を筋注後1時間に統一して施行した。

2. 正常歯肉と瘢痕歯肉におけるCERの移行について

正常歯肉68例、瘢痕歯肉54例の計122例についてCER 500 mg筋注後1時間の血清中濃度および歯肉組織内濃度を測定した。その結果、正常歯肉症例では表5、図7に示すごとく、血清中濃度は0.2～2.6µg/mlの範囲にあり、平均値は1.2±0.4µg/mlであった。歯肉組織内濃度は0.1～7.5µg/gの範囲にあり、平均値は2.1±1.5µg/gであった。血清中濃度と歯肉組織内濃度を比較すると、68例中60例(約88%)において歯肉組織内濃度が血清中濃度よりも高い値を示した。

一方、瘢痕歯肉症例においては表5、図8に示すごとく血清中濃度は0.2～3.6µg/mlの範囲に認め、その平均値は1.5±0.8µg/mlであった。歯肉組織内濃度は0.1～2.3µg/gに認められ、平均値は1.0±0.5µg/gとする成績が得られた。血清中濃度と歯肉組織内濃度との関係は、54例中3例(約6%)のみが歯肉組織内濃度が血清中濃度よりも高い値を示し、他の51例(約94%)はすべて血清中濃度より低い値を示した。

以上の成績から、血清中濃度においては、正常歯肉症例と瘢痕歯肉症例に有意差は認めないが、歯肉組織内濃度では瘢痕歯肉は正常歯肉の約47%の移行濃度を示した。すなわち53%のCERの移行性の低下を認めるとする成績であった。さらに血清中濃度と歯肉組織内濃度との関係は、正常歯肉と瘢痕歯肉とはまったく逆の傾向を示す成績が得られた。

3. 性差によるCERの移行性の相違について
ABPCと同様に、正常歯肉症例68例を対象に分析し

3) 血液および組織採取時間の検討.

採取時間を統一するためにABPCと同じ条件下でCERの血清中濃度および歯肉組織内濃度を経時的に

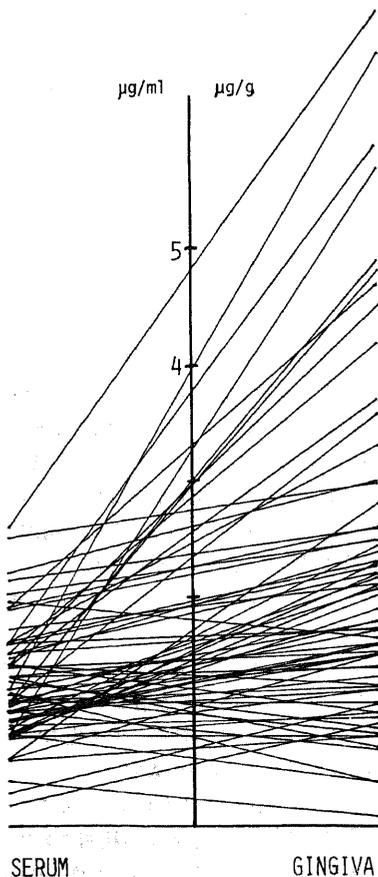


Fig. 7. Cephaloridine concentrations in serum and normal gingiva.

た。その内訳は男性 35 例、女性 33 例であり、両者を比較検討すると表 6 に示すごとく、血清中濃度においては男女ともに $1.2\mu\text{g/ml}$ と同値を示したが、歯肉組織内濃度では男性の平均値が $2.4 \pm 1.5\mu\text{g/g}$ に対して、女性では $1.9 \pm 1.2\mu\text{g/g}$ と、女性でわずかに CER の移行性が低い傾向を示したが大差ではなく、CER の性差による移行性の相違は、血清中濃度、歯肉組織内濃度とも認めないと結論した。

Ⅲ. OTC の歯肉組織内動態について

1. 予備実験

1) 検定菌の選択に関する基礎実験

ABPC、CER と同様の 4 菌株を用いて阻止円への影響について比較検討した。

結果は表 7 に示すごとく、*M. luteus* ATCC 9341 株および *S. aureus* 209P 株は $0.63\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度では阻止円を形成せず測定不可能であり、*B.*

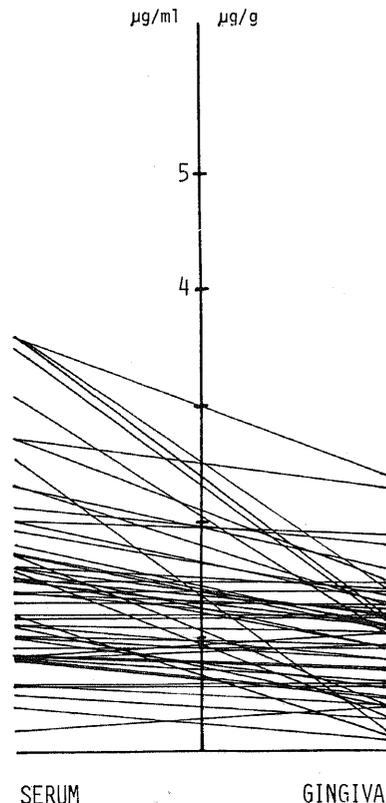


Fig. 8. Cephaloridine concentrations in serum and cicatricial gingiva.

Table 6. Cephaloridine concentrations in serum and normal gingiva of both sexes.

Sex	No. of cases	Cephaloridine concentration in	
		Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Gingiva ($\mu\text{g/g}$)
Male	35	1.2 ± 0.5	2.4 ± 1.5
Female	33	1.2 ± 0.4	1.9 ± 1.2

subtilis ATCC 6633 株は $0.078\mu\text{g/ml}$ で阻止円を形成しないために、本実験における OTC の検定菌としては不適當であることが確認された。*B. cereus* ATCC 11778 株は阻止円が最も大きく、境界が鮮明であることが確認された。さらに本菌は孢子形成能をもつために保存可能であり、OTC の bioassay の検定菌とし

Table 7. Oxytetracycline sensitivity of test strains.

Test strains	Inhibition by Oxytetracycline concentration ($\mu\text{g/ml}$) of						
	5.0	2.5	1.25	0.63	0.31	0.15	0.078
Micrococcus luteus ATCC 9341	20.6 *	18.2	16.5	— **	—	—	—
Bacillus subtilis ATCC 6633	26.9	23.7	22.2	19.6	16.9	13.7	—
Staphylococcus aureus 209P	22.2	20.8	18.5	—	—	—	—
Bacillus cereus ATCC 11778	29.8	26.9	24.6	22.5	19.5	17.0	15.4

* Diameter of inhibitory zone (mm).
 ** Inhibitory zone were not observed.

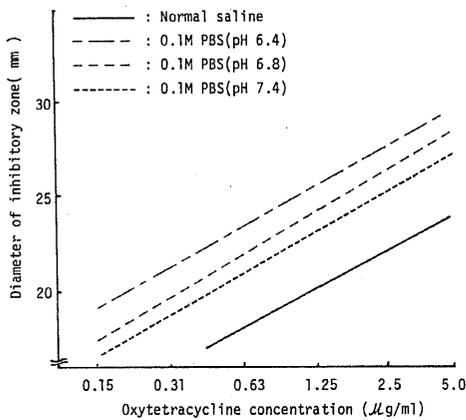


Fig. 9. Influence of different pH phosphate solution on inhibition zone of Oxytetracycline.

て最適な条件であった。

以上の成績から、本実験において OTC の検定菌として *B. cereus* ATCC 11778 株を使用し、孢子浮遊液の作製は *B. subtilis* と同様の方法でおこない、孢子数は 10^7 cells/ml に調整して使用した。

2) 緩衝液の選択に関する基礎実験

OTC においても ABPC・CER と同様の緩衝液を用いて阻止円への影響を検討した。

結果は図 9 に示すごとく、pH が酸性に傾くにつれて阻止円が大きくなる現象が認められた。

この点について、宮村ら⁸⁾は pH の影響を最小にする試みとして OTC 検定の際に、血液の pH を酸性に修正する必要性を指摘し、その際の修正溶液として、第 1 リン酸カリ 1g、クエン酸ソーダ 0.5g、蒸留水 100 ml を処方した緩衝液を用いて血液を 2 倍希釈することにより pH 6.6 付近に維持され、OTC の力価の低下を認めないと報告している。そこで著者は全血液を対照として、

0.1M・PBS (pH 6.8)、宮村らの緩衝液を用いて pH の安定性を検討した。すなわち 2 種の緩衝液で血液を 2 倍希釈し、pH の変動を経時的に測定した結果、表 8 に示すごとく、対照である全血液は時間の経過とともにアルカリ性に傾き 30 分で pH 7.8 となった。一方 0.1M・PBS (pH 6.8) および宮村らの緩衝液で希釈した血液は常に弱酸性に維持されるという結果が得られた。

以上の成績から、採血後、全血液の状態で放置すると、OTC の力価の低下が考えられるために、血液は採血後直ちに 0.1M・PBS (pH 6.8) で 2 倍希釈し実験に供した。また OTC の標準液および組織エマルジョンの作製のために緩衝液として 0.1M・PBS (pH 6.8) を使用した。

3) 血液および組織採取時間の検討

OTC の投与方法は静注にて施行した。筋注にて数例施行したが、局所の注射痛が激しく、また 100 mg / 2 ml の溶液であるために、組織移行、血清中濃度ともに低くピークは血清中濃度で約 2 時間と遅いことから、in vivo-in vitro の実験には使用困難であった。

以上の点から、250 mg 静注用 OTC を用いて実験を施行した。OTC 250mg 静注後の血清中濃度および歯肉組織内濃度の時間的推移は図 10 に示すごとく、血清中濃度のピークは静注後 5 分ですでに認められており、歯肉組織内濃度は 30 分でピークに達する成績が得られた。両者ともその後、時間の経過とともに排泄される成績が得られた。

以上の成績から、採血は静注後 5 分、歯肉組織の採取は静注後 30 分に統一して本実験を施行した。

2. 正常歯肉と癩痕歯肉における OTC の移行について

正常歯肉 57 例、癩痕歯肉 33 例の計 90 例について、OTC 250 mg 静注 5 分後の血清中濃度、および 30 分後の歯肉組織内濃度を測定した結果、正常歯肉症例では

Table 8. pH of both buffers following blood dilution.

Buffer	Time (minutes)					
	0	10	30	60	120	180
0.1M PBS (pH 6.8) + Blood	6.8 *	6.8	6.9	6.9	6.9	6.8
MIYAMURA'S buffer + Blood	6.6	6.6	6.7	6.8	6.8	6.8
Blood (control)	7.5	7.7	7.8	7.8	7.8	7.8

* : pH

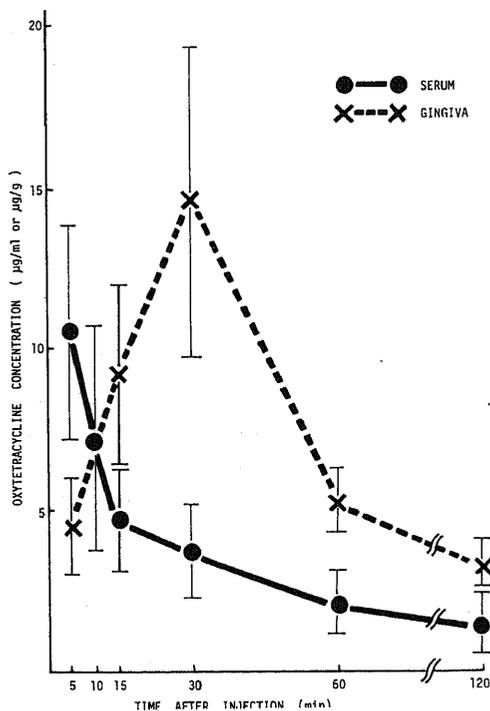


Fig. 10. Oxytetracycline concentration in serum and gingiva after i.v administration of 250mg. Each value represents mean and S.E. of five patients.

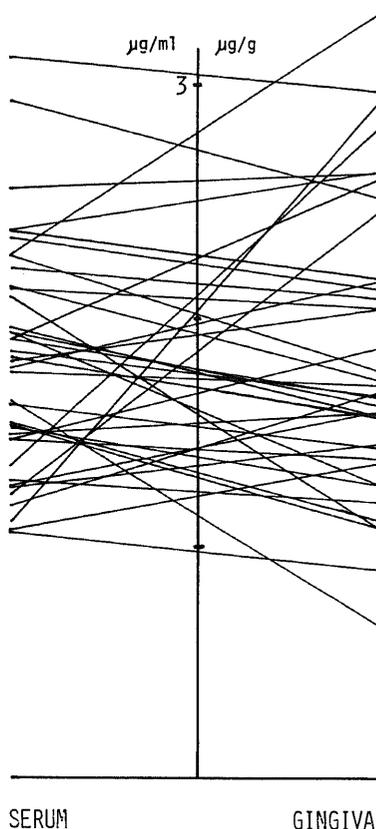


Fig. 11. Oxytetracycline concentrations in serum and normal gingiva.

Table 9. Oxytetracycline concentrations in serum and gingiva.

Tissue	No. of cases	Oxytetracycline concentration in	
		Serum (µg/ml)	Gingiva (µg/g)
Normal	57	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.8
Cicatrical	33	1.8 ± 0.5	1.0 ± 0.3

表9. 図11に示すごとく血清中濃度は0.3 ~ 3.1µg/mlの範囲にあり, 平均値は1.8 ± 0.5µg/mlであった. 歯肉組織内濃度は0.6 ~ 3.2µg/gの範囲にあり, 平均値は1.9 ± 0.8µg/gであった. 血清中濃度と歯肉組織内濃度を比較すると, 57例中24例(約42%)において, 歯肉組織内濃度が血清中濃度よりも高い値を示した.

一方, 癥痕歯肉症例においては, 表9, 図12に示すごとく, 血清中濃度は0.6 ~ 3.5µg/mlの範囲にあり,

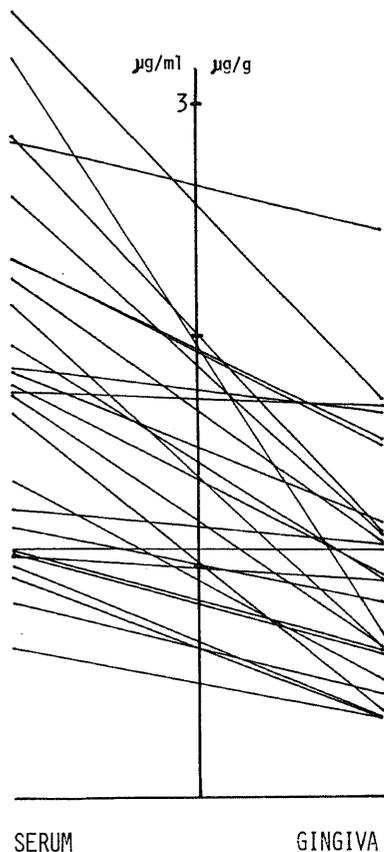


Fig. 12. Oxytetracycline concentrations in serum and cicatricial gingiva.

平均値は $1.8 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ であった。歯肉組織内濃度は $0.3 \sim 1.7 \mu\text{g/g}$ の範囲に認め、平均値は $1.0 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$ であった。さらに血清中濃度と歯肉組織内濃度を比較すると、癒痕歯肉 33 例のすべてが歯肉組織内濃度が血清中濃度よりも低い移行性を示した。

以上の成績から、血清中濃度においては、ABPC、CER と同様にまったく差は認めないが、歯肉組織内濃度においては、癒痕歯肉は正常歯肉の約 52% の移行性を示した。すなわち約 48% の OTC の移行性の低下を認めるとする成績であった。

3. 性差による OTC の移行性の相違について

正常歯肉症例を対象に分析した。その内訳は男性 33 例、女性 24 例であり、両者を比較検討すると表 10 に示すごとく、血清中濃度においては男性 $1.8 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ 、女性 $1.7 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ とほぼ同程度の移行性を示した。歯肉組織内濃度は、男性 $2.0 \pm 0.9 \mu\text{g/g}$ 、女性 $1.7 \pm 0.5 \mu\text{g/g}$ とわずかに女性が OTC の移行性

Table 10. Oxytetracycline concentrations in serum and normal gingiva of both sexes.

Sex	No. of cases	Oxytetra cycline concentration in	
		Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Gingiva ($\mu\text{g/g}$)
Male	33	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.9
Female	24	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.5

が低下している成績であったが大差ではなく、OTC においても性差による移行性は ABPC・CER と同様に血清中濃度、歯肉組織内濃度ともに有意差はないとする成績であった。

考 察

化学療法の発達にともない、抗生物質の血中濃度および組織内濃度の測定は、基礎ならびに臨床上必要欠くべからざるものになっている。現在おこなわれている測定法は bioassay, chemicalassay, radioassay などがあり、近年、この方面の研究のほとんどが bioassay によっておこなわれている。

Bioassay は抗菌活性濃度が得られるが、chemicalassay では蛋白結合状態の不活化された抗生物質をも含めて測定されるために、bioassay よりかなり高い濃度が得られるが⁹⁾、臨床効果との関連を考える場合には bioassay によって得られた活性値を参考にすべきであろう。Bioassay は大別すると稀釈法、拡散法、比濁法に分けられ、口腔組織のように雑菌に汚染されていると考えられる材料の測定には拡散法が有利であるとされている。

これらの理由から本実験において拡散法の中から cup-plate method を用いて測定した。cup-plate method は cylinder plate method ともいわれ、Abraham ら¹⁰⁾、Heatley⁴⁾ が Penicillin の濃度測定をおこなって以来、数多くの研究がなされた。cup-plate method で抗生物質の抗菌力を測定する際、重要なポイントは培地の容量、pH、栄養価、湿度、寒天の濃度などであり、中でも寒天平板における培地容量がその抗菌力を正確に表わすものとされている。培地容量は阻止円の大きさに強い影響力をもち、5 ml では阻止円の拡大により低濃度測定が可能であるが、厚みが薄く、平坦な面を得ることが困難であり、培地容量は抗生物質の測定値の範囲に応じて決定すべきである。こ

の点について Schmidt⁹⁾が基層と種層から成る double layer agar plate method を発表し、Stebbins ら¹¹⁾が 10 ml single layer を用いる方法を報告している。本邦においては、宮村ら¹²⁾が 5 ml thin single layer method を発表し、現在 3 通りの方法でおこなわれていることから、著者は本実験を実施する前に 3 剤について予備実験を試みたところ、ABPC と CER については培地容量が 10 ml では抗生物質の中濃度で阻止円が大きすぎ、境界が不鮮明であった。また OTC については培地容量が 20 ml では低濃度で阻止円は形成されず、測定不可能であった。以上の結果から ABPC・CER の測定には常用しているペトリシャーレを使用し 20 ml 平板培地を、OTC には 10 ml 平板培地を用いて施行した。

現在、bioassay を中心に抗生物質の組織移行性に関する研究が各種のモデルで試みられている。Florey ら¹³⁾、Ungar¹⁴⁾、Baker ら¹⁵⁾が Penicillin(PC) の炎症性浸出液への移行が血中よりも遅く、長時間持続することを小動物を対象に報告しており、Barza ら¹⁶⁾¹⁷⁾、Weinstein ら¹⁸⁾はラビットの背部皮下に fibrin clot を挿入し PC の移行性を検討し、血中よりも移行が遅れ、持続時間が長い結果から、組織間液および膿瘍への移行と相関があると報告している。Waterman ら¹⁹⁾、Carbon ら²⁰⁾、Gerding ら²¹⁾はピンポン玉様のカプセルを小動物の皮下へ挿入し、中へ貯留する組織間液への抗生物質の移行濃度を測定している。さらに Eickenberg ら²²⁾²³⁾は同様の方法にて Cephalothin (CET) において前立腺組織間液は皮下組織間液よりも移行が低く、腎の組織間液は皮下組織間液よりも高い移行を認めたと報告している。また Chisholm ら²⁴⁾はシリコンゴム製カプセルを犬の皮下へ挿入し、カプセル内の組織間液への移行性を 5 種の抗生物質について検索し、組織間液への移行は蛋白結合率、血清中濃度によって大きく左右されると報告している。Wahlig ら²⁵⁾は Gentamicin (GM) をヒト、犬、マウスに投与し、ヒトの尿中濃度、小動物の臓器内濃度を測定し、さらに GM の腎毒性を組織学的に検索し、腎髄質は腎皮質よりも GM の移行性が低く、組織内濃度と臨床効果は強い相関があることを強調している。しかしながら、これらは動物を対象としているために、結果をそのまま臨床にあてはめるのは危険であり、ヒトにおける組織移行性についての研究が要求されるのは必然である。

ヒトにおける血清中濃度および尿中濃度に関する報告は多数みられ、腎機能による血清中濃度の変動に関する報告も散見される²⁶⁾²⁷⁾。

ヒトにおける組織間液への抗生物質の移行は skin chamber, Skin window および skin blister などのモデルでおこなわれている。Tan ら²⁸⁾はヒト上腕部の皮膚に chamber を挿入し、生理食塩水で満たし、 β -lactam 系抗生物質 6 剤を用い chamber 内への移行について検討し、蛋白と結合しない free drug が血管外へ侵入し、chamber 内へ移行することから組織間液への移行は蛋白結合率の相違により変化し、高いものは低いものと比較して移行しにくいと報告している。Raeburn²⁹⁾はヒト上腕部にモーターで擦傷を作り skin window として、その炎症性浸出液を disc に吸収し、抗生物質の移行を測定し、炎症後 1~2 時間でピークに達し fucidic acid(FC) のように血中アルブミンと結合力の強い抗生物質が炎症巣で高い移行値を示す成績から、単に蛋白結合によっては組織間液への移行性は決定されないことを示唆している。さらに、種々の刺激性物質を皮膚に塗布することによって skin blister を形成させ、その内容液への抗生物質の移行濃度を測定する方法で Simon ら³⁰⁾は 0.2% cantharidine を用いて skin blister を形成させ、peak が血中よりも 1~2 時間遅れ、持続時間も長い成績から炎症組織と関連ずけて報告しており、Schreiner ら³¹⁾は大腸菌が産生する lipopolysaccharide を用いて同様の成績を報告している。

これらの研究から、組織間液への抗生物質の移行は血中濃度よりも遅く移行し、持続時間が長い成績から、炎症組織においても同様の傾向があることが示唆される。すなわち、この現象は炎症時におこる血管外への血漿成分の漏出による結果であろうと考えられるが、血中および組織間液への移行性は抗生物質により差があり、この相違は抗生物質の蛋白結合率の差によるものとされている。

組織移行性を左右する要素として、血清中濃度、蛋白結合、組織の pH、組織細胞成分との結合、脂質親和性、イオン化および局所循環血流量などがあげられているが³²⁾³³⁾、この中で蛋白結合については Bigger³⁴⁾が血清による PC の破壊を報告して以来、多数の研究が実施され、 β -lactam 系抗生物質は血清アルブミンと特異的に可逆的結合し^{35)~37)}、その程度は動物種³⁸⁾、および抗生物質の側鎖構造³⁹⁾によっても異なることが明確にされ、血清蛋白と結合しないものだけが血管から漏出し、組織間液へ移行するとされている⁴⁰⁾。組織内においても抗生物質は細胞膜、細胞内蛋白、細胞成分と結合し⁴¹⁾、組織移行性はその他に脂質親和性が関与するとされている⁴²⁾。

蛋白結合によって血中の抗生物質の抗菌力が低下す

ることは in vitro で明らかにされており³⁵⁾³⁷⁾³⁸⁾⁴³⁾⁴⁴⁾、臨床的にも無視できない。これらの点から、ヒト臨床例における抗生物質の血中および組織移行に関する研究が各科領域でおこなわれている。

心肺バイパス手術中の血中濃度の推移について Kluge⁴⁵⁾は CET, Kanamycin(KM)を用いて, Benner⁴⁶⁾は CET, CER, ABPC, Chloramphenicol (CP), Methicillin(DMPPC) Streptomycin(SM)を用い測定し、術前投与の必要性を指摘している。

Kiss⁴⁷⁾は心臓手術の際に GM 投与後、血液、心内膜液、心耳、僧帽弁、乳頭筋を採取し、各組織への GM 移行性について検討し、心内膜液以外へ良好な移行を示し、GM が心臓手術の感染予防、治療に適していると報告し、さらに Kiss⁴⁸⁾は DMPPC で同様の検索をおこない、心内膜液への移行が低い成績から、直接心膜内散布もしくは他剤との併用療法の必要性を指摘している。小児科領域では Dischner⁴⁹⁾が腹膜、皮下脂肪について、腹部外科では Nakamura⁵⁰⁾が虫垂切除術の摘出組織について、さらに整形外科領域では Baird⁵¹⁾が Clindamycin(CLDM)の投与後、骨関節炎の手術中に筋組織、脂肪組織、関節囊、骨組織を採取し CLDM の移行性を検索し、有効濃度を保つとする成績を報告している。

口腔外科領域では村田¹⁾が OTC の顎骨内嚢胞への

移行について検索しており、嚢胞壁への移行は血清中濃度の約 80%、内容液へは 10% 移行すると報告している。しかしながら、これらの報告はすべて血清中濃度と組織移行濃度を比較して考察しており、組織構造すなわち病理組織学的相違から抗生物質の移行性を検討した報告は極めて少ない。五十嵐⁵²⁾は、上顎洞粘膜への PC 移行性について病理組織学的見地から検討し、血管の多い組織では移行性が高く、少ない組織は PC の移行性も低いとする成績から、抗生物質の移行が局所循環血流量により左右されることを示唆している。

著者は、臨床において陳旧性骨折、骨折手術後の金属板、金属線等の除去手術および上顎洞閉鎖術後などに認められる瘻痕歯肉への抗生物質の移行性について研究の必要性を考え、歯肉への抗生物質の移行性について、写真 1,2 に示すごとく正常歯肉と瘻痕歯肉を対象に比較検討した。結果は瘻痕歯肉の正常歯肉に対する各抗生物質の移行性は ABPC で約 57%、CER で約 47%、OTC では約 52% と 3 剤ともに約 50% の移行性の低下を認めた。この成績は瘻痕歯肉が密に増殖した膠原線維から成る組織で、細胞や毛細血管の少ない結合組織であり、血管の走行、分布状態により抗生物質の移行に差が生じるものと考ええる。

Alexander⁵³⁾は犬の背部にステンレス製シリンダーを挿入し、経時的に抗生物質を投与し、14 日間まで

Table 11. Antibiotic concentrations in serum and tissue of patients under general and local anesthesia.

Antibiotics	Tissue	Anesthesia	No. of cases	Antibiotic concentration in	
				Serum($\mu\text{g/ml}$)	Gingiva($\mu\text{g/g}$)
Ampicillin	Normal	General	36	1.0 \pm 0.3	0.7 \pm 0.4
		Local	6	0.6 \pm 0.3	0.8 \pm 0.4
	Cicatricial	General	9	1.0 \pm 0.2	0.4 \pm 0.2
		Local	21	0.9 \pm 0.3	0.5 \pm 0.3
Cephaloridine	Normal	General	51	1.2 \pm 0.4	2.1 \pm 1.5
		Local	17	1.1 \pm 0.5	2.2 \pm 1.5
	Cicatricil	General	18	1.7 \pm 0.9	1.1 \pm 0.6
		Local	36	1.4 \pm 0.7	0.9 \pm 0.4
Oxytetracycline	Normal	General	39	1.8 \pm 0.5	1.9 \pm 0.9
		Local	18	1.7 \pm 0.5	1.7 \pm 0.6
	Cicatricial	General	6	2.0 \pm 0.3	1.0 \pm 0.2
		Local	27	1.7 \pm 0.7	1.0 \pm 0.5

シリンダー内の組織間液中の移行濃度を測定し、創部が古くなるに従って、移行性が低下する成績を、組織間液による稀釈が影響するものと考察しているが、組織内へ挿入したシリンダーは時間の経過とともに線維性結合組織で包囲される事実⁵⁴⁾から考えると、瘢痕組織による移行性の低下と考えるのが適当であろうと思われる。

次に性差による抗生物質の移行性について分析した結果、ABPC・CER・OTCともに差異は認められなかった。従来、性差による抗生物質の移行に関して分析した報告は皆無であり、臨床において抗生物質の投与に際して、性別を考慮することがなかったが、ヒト臨床例における分析から、これを容認したことは有意義であると考えられる。

さらに麻酔方法による抗生物質の移行性に関しても報告は皆無であるが、局所麻酔剤が酸性であるためにpHによる抗生物質の力価の変動、および局所麻酔剤による組織の稀釈が考えられるために、移行性にも影響

すると考え分析検討した。結果は表11、図13～24に示すごとく、比較する症例数に差があり結論づけられないがABPC・CER・OTCともに全身麻酔、局所麻酔における移行性に有意差が認められない成績から、麻酔方法は抗生物質の組織移行性に影響しないことが示唆された。なお局所麻酔剤はすべて2%カルボカインで血管収縮剤の含まないものを使用した。

臨床において、抗生物質を投与する際に、投与量、投与間隔を決定する大きな指針とされているものにEagleら⁵⁵⁾⁵⁶⁾の実験がある。彼はマウスの大腿筋内にA群溶連菌を接種して、PC-Gの投与量、投与間隔をさまざまに組み合わせて治癒経過を観察し、大量1回投与よりも、頻回分割投与もしくは持続投与する方法が少量のPC-Gで治癒できるとし、さらに菌のMIC以上の濃度が90分間持続すれば菌数は5～10%まで死滅し、次の3時間は菌の増殖が始まらないという成績から、抗生物質の間歇投与の有効性を報告している。さらに手術前における抗生物質の予防的投与

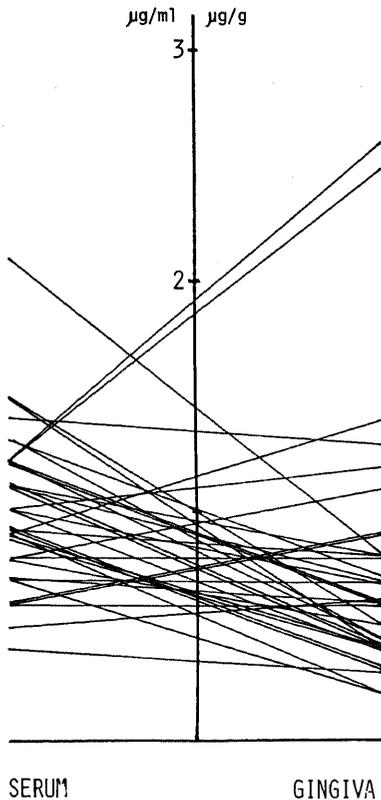


Fig. 13. Ampicillin concentrations in serum and normal gingiva of patients under general anesthesia.

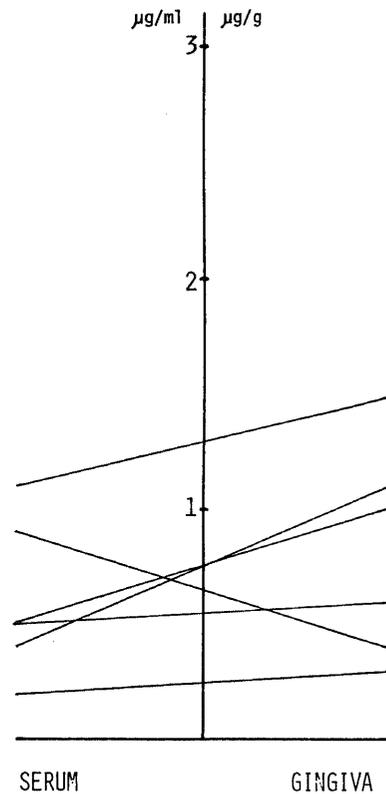


Fig. 14. Ampicillin concentrations in serum and normal gingiva of patients under local anesthesia.

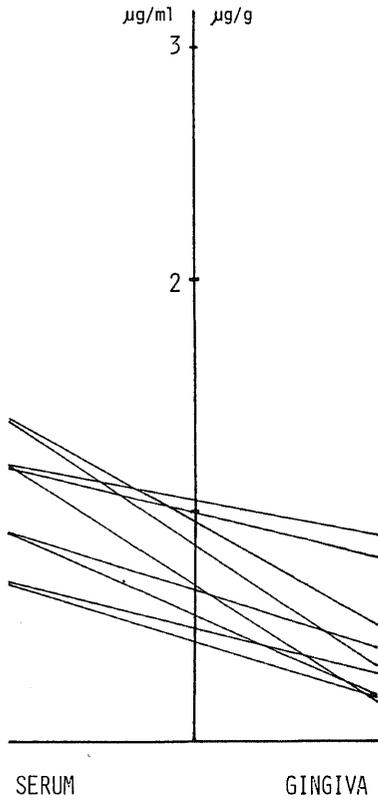


Fig. 15. Ampicillin concentrations in serum and cicatricial gingiva of patients under general anesthesia.

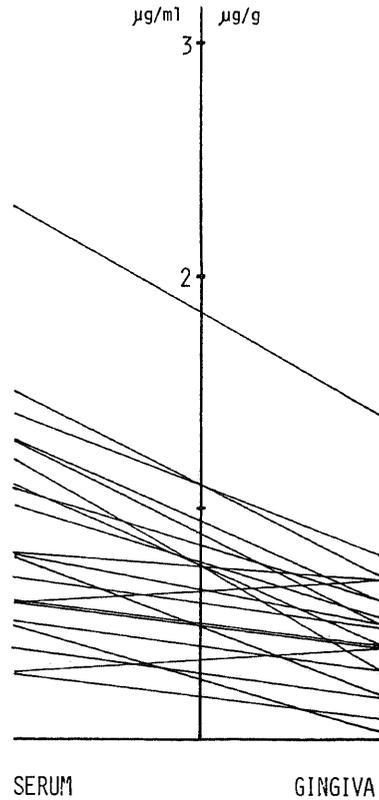


Fig. 16. Ampicillin concentrations in serum and cicatricial gingiva of patients under local anesthesia.

の必要性を指摘する報告^{57)~60)}も多いが、これらに加えて本実験の結果から、局所の組織の状態をも充分考慮したうえで抗生物質の投与を実施する必要があると考えられる。

結 論

284 症例を対象に、口腔外科手術中に採取される歯肉および血液への抗生物質の移行性について ABPC・CER・OTC 投与後、ピーク時の移行濃度を測定した。さらに、歯肉組織を正常歯肉と癒痕歯肉に分別し比較検討した結果、以下の結論を得た。

1. ABPC 500 mg 筋注後の血清中濃度および歯肉組織内濃度のピークは、双方共に 1 時間に認められ、ピーク時における癒痕歯肉の組織内濃度の平均値は $0.4 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$ であり、正常歯肉の組織内濃度の平均値は $0.7 \pm 0.5 \mu\text{g/g}$ であった。つまり癒痕歯肉への ABPC の移行率は、正常歯肉の約 57% であった。

2. CER 500 mg 筋注後の移行濃度のピークは、血清中濃度が 30 分、歯肉組織内濃度は 30 分~1 時間に認められ、ピーク時の癒痕歯肉の組織内濃度の平均値は $1.0 \pm 0.5 \mu\text{g/g}$ であり、正常歯肉の組織内濃度の平均値は $2.1 \pm 1.5 \mu\text{g/g}$ であった。つまり癒痕歯肉への CER の移行率は、正常歯肉の約 47% であった。

3. OTC 250 mg 静注後の移行濃度のピークは、血清中濃度が 5 分、歯肉組織内濃度は 30 分に認められ、ピーク時の癒痕歯肉の組織内濃度の平均値は $1.0 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$ であり、正常歯肉の組織内濃度の平均値は $1.9 \pm 0.8 \mu\text{g/g}$ であった。つまり癒痕歯肉への OTC の移行率は、正常歯肉の約 52% であった。

4. 性差による ABPC・CER・OTC の移行性の差は血清中濃度、歯肉組織内濃度ともに認められなかった。

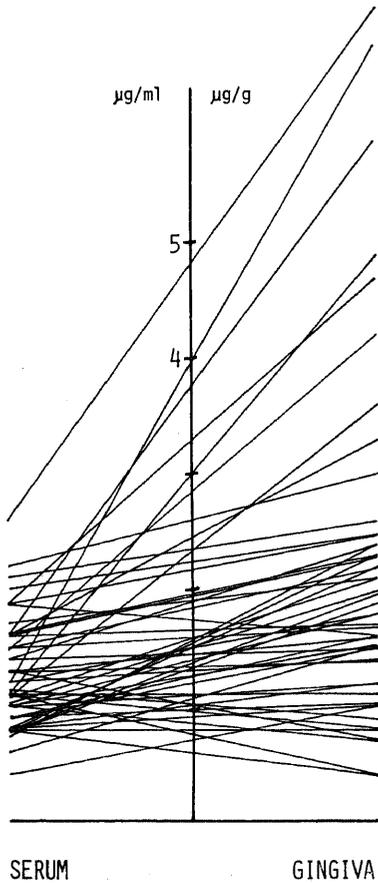


Fig. 17. Cephaloridine concentrations in serum and normal gingiva of patients under general anesthesia.

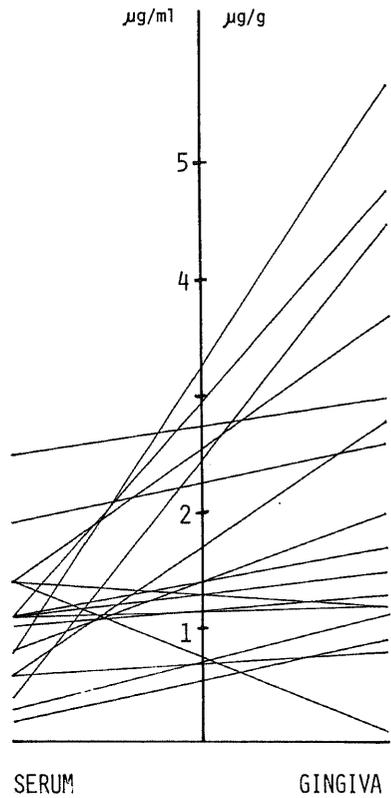


Fig. 18. Cephaloridine concentrations in serum and normal gingiva of patients under local anesthesia.

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師玉井健三教授に深甚なる謝意を捧げると共に、御懇篤なる御校閲を賜った西田尚紀教授に対し、心から感謝の意を表します。また病理組織学的所見について御教示賜った中央検査部松原藤継教授に深謝の意を表します。さらに本研究に御協力載いた歯科口腔外科の諸先生方に感謝します。

文 献

- 1) 村田雄一: 抗生物質 (OTC) の顎骨内囊胞への移行に関する研究. 日口外誌, 21, 427 - 438(1975).
- 2) 山中俊彦・若江秀敏・沢熊芳生・石橋正邦・椎木康嗣・上西秀則: 口腔感染症における細菌学的検討 (1). 日口外誌, 25, 69(1979).
- 3) 玉井健三: 口腔内嫌気性菌の研究. 口科誌, 27, 393 - 415(1978).

- 4) Heatley, N. G. : A method for the assay of penicillin. *Biochem. J.*, 38, 61 - 65(1944).
- 5) Foster, J. W. & Woodruff, H. B. Microbiological aspects of penicillin. Procedure for the cup assay for penicillin. *J. Bacteriol.*, 47, 43 - 58(1944).
- 6) Schmidt, W. H. & Moyer, A. J. : Penicillin. I. Method of assay. *J. Bacteriol.*, 47, 199 - 209(1944).
- 7) Knudsen, L. F. & Randal, W. A. : Penicillin assay and its control chart analysis. *J. Bacteriol.*, 50, 187 - 200(1945).
- 8) 宮村定男・金沢 裕: Terramycin の Cup 検定について. *Jpn. J. Antibiot.*, 4, 470 - 473(1951)

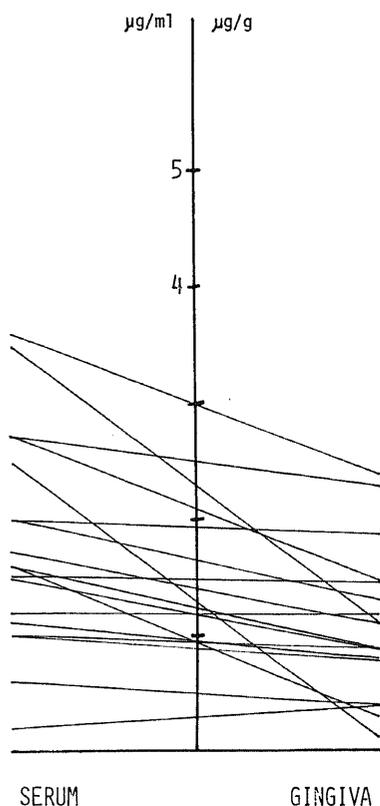


Fig. 19. Cephaloridine concentrations in serum and cicatricial gingiva of patients under general anesthesia.

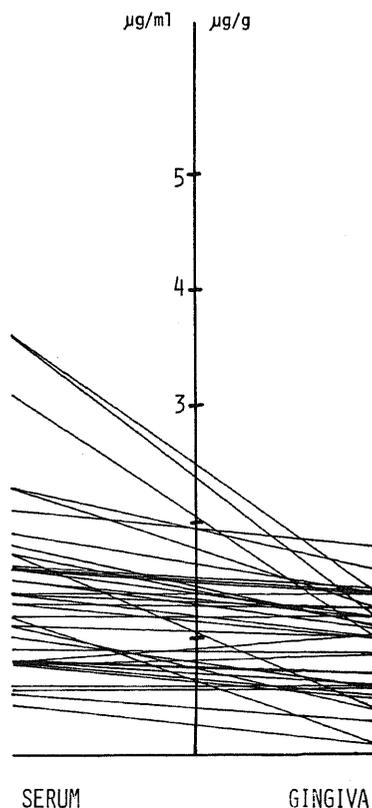


Fig. 20. Cephaloridine concentrations in serum and cicatricial gingiva of patients under local anesthesia.

9) 眞下啓明: 新しい化学療法の手引き (小酒井・真下・長谷川・田中編), 第1版, 106 - 107頁, 東京, 柴研叢書, 1975.

10) Abraham, E. P., Gardner, A. D., Chain, E., Heatley, N. G., Fletcher, C. M., Jennings, M. A. & Florey, H. W. : Further observations on penicillin. *Lancet*, **16**, 177 - 188(1941).

11) Stebbins, R. B. & Robinson, H. J. : A method for determination of streptomycin in body fluids. *Proc. Soc. Exp. Med.*, **59**, 255 - 257(1945).

12) 宮村定男・金沢 裕: 薄層カップ法による髄液中ペニシリン及びストレプトマイシンの濃度測定法, *Jpn. J. Antibiot.*, **4**, 470 - 473(1950).

13) Florey, M. E., Turton, E. C. & Duthie, E. S. : Penicillin in wound exudates. *Lancet*, **21**, 405 - 409(1946).

14) Ungar, J. : Penicillin in tissue exudates

after injection. *Lancet*, **14**, 56 - 59(1950).

15) Baker, G. & Hunt, T. K. : Penicillin concentration in experimental wounds. *Am. J. Surg.*, **155**, 531 - 534(1968).

16) Barza, M. & Weinstein, L. : Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. I. Comparison of penetration of ampicillin into fibrin clots, abscess, and "Interstitial fluid". *J. Infect. Dis.*, **129**, 59 - 65(1974).

17) Barza, M., Samuelson, T. & Weinstein, L. : Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. II. Comparison of nine antibiotics : Effect of dose and degree of protein binding. *J. Infect. Dis.*, **129**, 66 - 72(1974).

18) Weinstein, L., Daikos, G. K. & Perrin, T. S. : Studies on the relationship of tissue fluid and blood levels of penicillin. *J. Lab. Clin. Med.*, **38**,

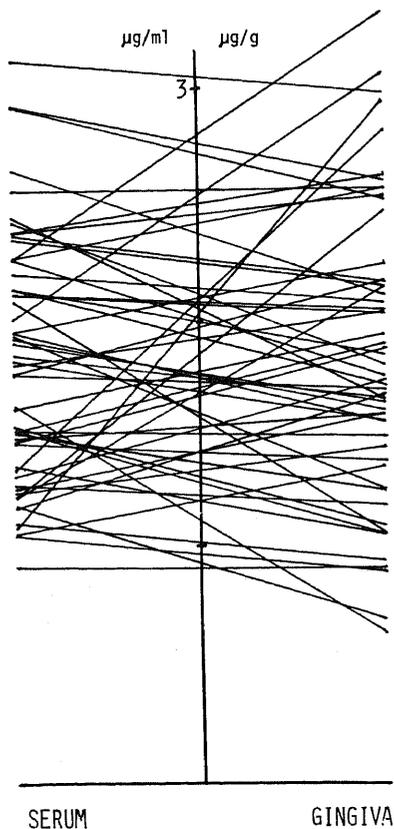


Fig. 21. Oxytetracycline concentrations in serum and normal gingiva of patients under general anesthesia.

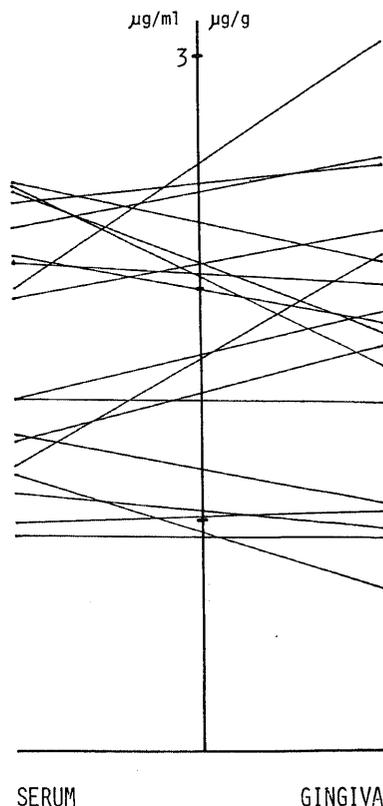


Fig. 22. Oxytetracycline concentrations in serum and normal gingiva of patients under local anesthesia.

712-718(1951).

19) Waterman, N. G. & Kastan, L. B. : Interstitial fluid and serum antibiotic concentrations. *Arch. Surg.*, **105**, 192 - 196(1972).

20) Carbon, C., Chau, N. P., Contrepolis, A. & Lamotte-Barrillon, S. : Tissue cage experiments with β -lactam antibiotics in rabbits. *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.*, **14**, 127-134(1978).

21) Gerding, D. N. & Hall, W. H. : The penetration of antibiotics into peritoneal fluid. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **51**, 1016-1019(1975).

22) Eickenberg, H. U., Scharfenberger, L. & Watermann, N. G. : Concentration of antibiotics in renal interstitial fluid, soft tissue interstitial fluid, urine and serum. *Infection*, **4**, Suppl., **2**, 97-104(1976).

23) Eickenberg, H. U., Scharfenberger, L. & Waterman, N. G. : A new model for measuring concentration of antibiotics in prostatic interstitial fluid. *Infection*, **4**, Suppl., **2** (108 - 110)(1976).

24) Chisholm, G. D., Smith, C. B., Waterworth, P. M. & Calnan, J. S. : Factors influencing the distribution of antibacterial agents in interstitial tissue fluid : Molecular size and protein binding. *Infection*, **4**, Suppl., **2**, 123 - 127(1976).

25) Wahlig, H., Metallions, A., Hameister, W. & Bergmann, R. : Gentamycin-konzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten von Versuchstieren. *Int. J. Clin. Pharmacol.*, **10**, 212 - 222(1974).

26) Schentag, J. J., Jusko, W. J., Vance, J. W.,

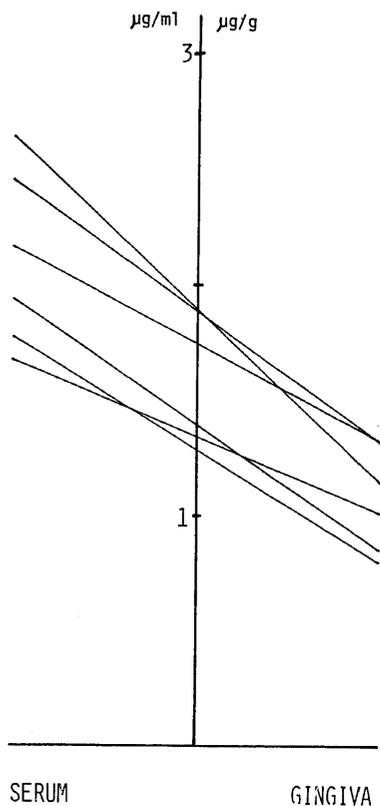


Fig. 23. Oxytetracycline concentrations in serum and cicatricial gingiva of patients under general anesthesia.

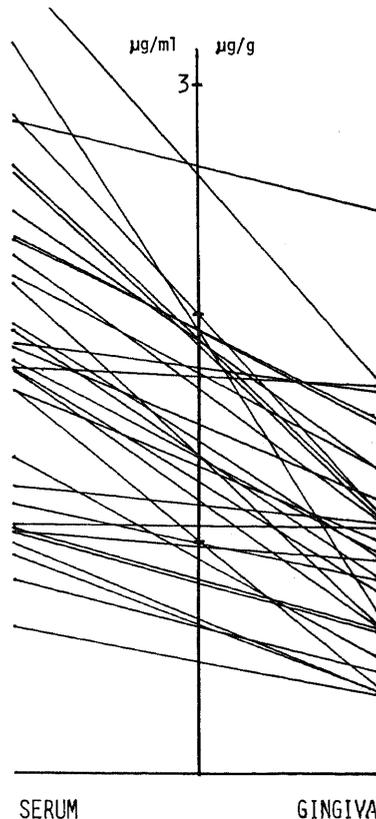


Fig. 24. Oxytetracycline concentrations in serum and cicatricial gingiva of patients under local anesthesia.

Cumby, T. J., Abrutyn, E., DeLattre, M. & Gerbracht, L. M. : Gentamicin disposition and tissue accumulation on multiple dosing. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **5**, 559-577(1977).

27) Schentag, J. J., Cumby, T. J., Jusko, W. J. & Plaut, M. E. : Gentamicin tissue accumulation and nephrotoxic reactions. *J. A. M. A.*, **240**, 2067-2069(1978).

28) Tan, J. S., Trott, A., Phair, J. P. & Watanakunakorn, C. : A method for measurement of antibiotics in human interstitial fluid. *J. Infect. Dis.*, **126**, 492-497(1972).

29) Raeburn, J. A. : A method for studying antibiotic concentrations in inflammatory exudate. *J. Clin. Pathol.*, **24**, 633-635(1971).

30) Simon, C., Malerczyk, V. & Klaus, M. : Absorption of bacampicillin and ampicillin and

penetration into body fluid(skin blister fluid, saliva, tears)in healthy volunteers. *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.*, **14**, 228-232(1978).

31) Schreiner, A., Hellum, K. B., Digraanes, A. & Bergman, I. : Transfer of penicillin G and Ampicillin into human skin blister induced by suction. *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.*, **14**, 233-237(1978).

32) Kunin, C. M. : Blood level measurements and antimicrobial agents. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **16**, 251-256(1974).

33) Holm, S. E. : Experimental models for studies on transportation of antibiotics to extravasal compartments. *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.*, **13**, 47-51(1978).

34) Bigger, J. W. : Inactivation of Penicillin by serum. *Lancet*, **23**, 400-402(1944).

- 35) **Rolinson, G. N. & Sutherland, R.** : The binding of antibiotics to serum proteins. *Br. J. Pharmacol.*, **25**, 638-650(1965).
- 36) **Meyer, M. C. & Guttman, D. E.** : The binding of drugs by plasma proteins. *J. Pharm. Sci.*, **57**, 895-919(1968).
- 37) **Joo, R. W. & Hall, W. H.** : Determination of binding constants of serum albumin for Penicillin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **166**, 113-118(1969).
- 38) **Shimizu, T.** : Studies on protein binding of Cefazolin and other antibiotics. *J. Antibiot.*, **27**, 296-301(1974).
- 39) 村川武雄・若井芳美・戸井康子・西田 実: PC類と血清タンク白との結合性に関する研究. Penicillin-血清タンク白結合の2,3の性状について. *Jpn. J. Antibiot.*, **22**, 387-393(1969).
- 40) **Pappenheimer, J. R.** : Passage of molecules through capillary walls, *Physiol. Rev.*, **33**, 387-417(1953).
- 41) **Craig, W. A. & Kunin, C. M.** : Significance of serum protein and tissue binding of antimicrobial agents. *Annu. Rev. Med.*, **17**, 287-300(1976).
- 42) **Craig, W. A. & Suh, B.** : Theory and practical impact of binding of antimicrobials to serum proteins and tissue. *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.*, **14**, 92-99(1978).
- 43) **Kunin, C. M.** : Clinical pharmacology of the new Penicillin. I. The importance of serum protein binding in determining antimicrobial activity and concentration in serum. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **7**, 166-179(1966).
- 44) **Anton, A. H.** : The relations between the binding of sulfonamides to albumin and their antibacterial efficacy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **129**, 282-290(1960).
- 45) **Kluge, R. M., Calia, F. M., McLaughlin, J. S. & Hornick, R. B.** : Serum antibiotic concentrations pre- and postcardiopulmonary bypass. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **4**, 270-276(1973).
- 46) **Benner, E. J.** : Metabolism of antibiotics during cardiopulmonary bypass for open-heart surgery. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1968**, 373-377(1969).
- 47) **Kiss, J., Fragó, E., Gömöry, A., Homolay, P. & Kiss, I. S.** : Gentamicin in cardiac surgery. *Acta. Chir. Acad. Sci. Hung.*, **18**, 133-139(1977).
- 48) **Kiss, J., Faragó, E., Gömöry, A., Czakó, Z., Fábian, E. & Bacsa, S.** : Untersuchung der Methicillinkonzentration im Serum, in der perikardialen Flüssigkeit und im Myokard beim Menschen. *Acta. Chir. Acad. Sci. Hung.*, **16**, 351-357(1975).
- 49) **Daschner, F.** : Tobramycin serum levels and tissue content in children. *Chemotherapy*, **23**, 293-298(1977).
- 50) **Nakamura, T., Hashimoto, I., Sawada, Y., Mikami, J. & Bekki, E.** : Dibekacin concentration in various tissue of patients. *日化学療法誌*, **26**, 377-378(1978).
- 51) **Baird, P., Hughes, S., Sullivan, M. & Willmot, I.** : Penetration into bone and tissues of clindamycin phosphate. *Postgrad. Med. J.*, **54**, 65-67(1978).
- 52) 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)-粘膜内抗生物質濃度測定法の検討-. *日耳鼻.*, **61**, 1440-1451(1958).
- 53) **Alexander, J. W., Sykes, N. S., Mitchell, M. M. & Fisher, M. W.** : Concentration of selected intravenously administered antibiotics in experimental surgical wound. *J. Trauma*, **13**, 423-434(1973).
- 54) **Calnan, J. S., Ford, P. M., Holt, P. J. L. & Pflug, J. J.** : Implanted tissue cages- a study in rabbits. *Br. J. Plast. Surg.*, **25**, 164-174(1972).
- 55) **Eagle, H., Fleischman, R. & Musselman, A. D.** : Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of Penicillin. Importance of the aggregate time Penicillin remains at effectively bactericidal levels. *Am. J. Med.*, **9**, 280-299(1950).
- 56) **Eagle, H., Fleischman, R. & Musselman, A. D.** : The bactericidal action of Penicillin in vivo : The participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms. *Ann. Intern. Med.*, **33**, 544-571(1950).
- 57) **Burke, J. F.** : The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery*, **50**, 161-168(1961).

- 58) Bernard, H. R. & Cole, W. R. : prophylaxis of surgical infection : The effect of prophylactic antimicrobial drugs on the incidence of infection following potentially Contaminated operation. *Surgew*, 56, 151 - 157(1964).
- 59) Fullen, W. D., Hunt, J. & Altemeier, W. A. : Prophylactic antibiotics in penetrating wounds of the abdomen. *J. Trauma*, 12, 282 - 289(1972).
- 60) Severn, M. & Powis, J. A. : Biliary excretion and tissue levels of Cefroxin. A study in eleven patients undergoing cholecystectomy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 5, 183 - 188(1979).

写 真 説 明

写真1 : 正常歯肉組織. 上皮突起のある重層扁平上皮で被われた結合組織からなり, 結合組織は太い膠原線維束が交錯し, 膠原線維束間に間隙をみ, 血管をかなり多数認める.

H-E 染色 (×63)

写真2 : 瘢痕歯肉組織. 上皮突起の乏しい重層扁平上皮で被われ, 膠原線維が密に増殖し, 間隙, 血管が極めて少ない.

H-E 染色 (×63)

Studies on Tissue Concentration of Antibiotics in Oral Area Masatoshi Nakamura. Clinic of Dento-Oral Surgery, (Director : Prof. K. Tamai) School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Juzen Med. Soc.*, **89**, 302–323 (1980).

Abstract Transfer of antibiotics to the gingiva and blood collected during oral surgical operation and their peak concentrations were determined by the cup-plate method after administration of ampicillin, cephaloridine and oxytetracycline in 284 (male, 159; female, 125) cases. Normal and cicatricial gingiva tissues were comparatively examined. The results obtained are as follows:

1. Peak concentrations of ampicillin in the blood serum and the gingival tissue were observed one hour after it was intramuscularly injected. The peak concentration in the cicatricial gingiva was approximately 57% of those in the normal gingiva.

2. Peak concentrations of cephaloridine in the blood serum and the gingival tissue were observed 30 min. and 30 min. to 1 hour, respectively after the intramuscular administration. The peak concentrations of cephaloridine in the cicatricial gingiva were approximately 47% of those in the normal gingiva.

3. Peak concentrations of oxytetracycline in the blood serum and the gingival tissue were observed 5 min. and 30 min., respectively after the intravenous administration. The peak concentrations of oxytetracycline in the cicatricial gingiva were approximately 52% of those in the normal gingiva.

4. No significant difference was found between the sexes in the transferred concentrations of ampicillin, cephaloridine and oxytetracycline in the serum and the gingival tissue.

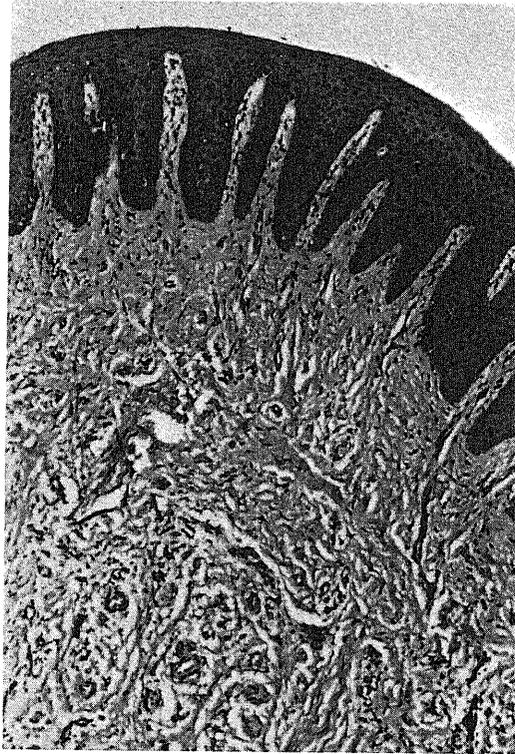


写真 1

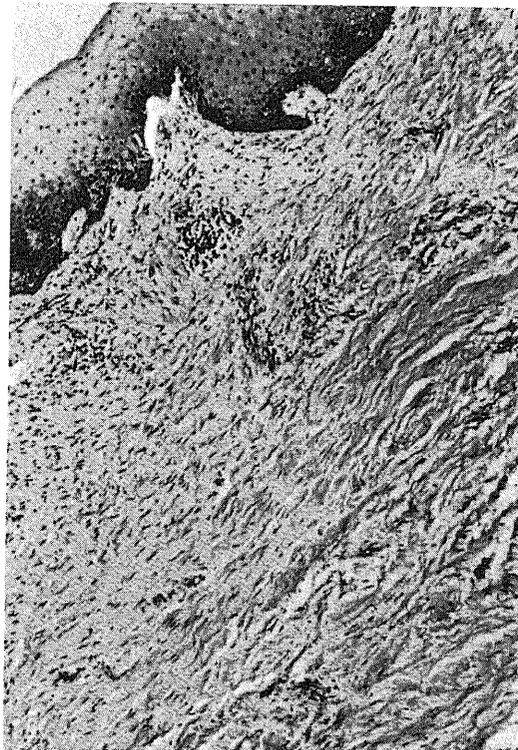


写真 2