

顎領域感染症における SF-837 (ミデカマイシン) の臨床成績

高橋 彰・永田英生・日比五郎・柴田重雄・池 徹・谷口憲正

清水和幸・長山 勝・山田 有・奥村健臣・金田敏郎

名古屋大学医学部口腔外科

(主任: 岡 達教授)

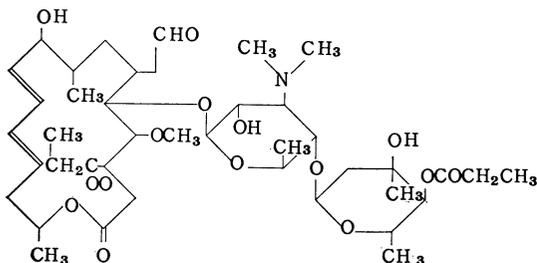
I. 緒 言

近年,多数の抗生物質が開発されているが,マクロライド系抗生物質は,その中間域スペクトルとグラム陽性菌に強い抗菌力を示すことから,グラム陽性菌に起因する感染症に広く使用されている。口腔領域の感染症は,グラム陽性菌に起因する症例が大多数をしめることから,マクロライド系抗生物質の使用頻度はきわめて高いと考えられる。

今度,明治製菓で新しく開発された SF-837 は,図 1 に示す化学構造を呈するマクロライド系抗生物質で,グラム陽性菌に強い抗菌力を示すこと,CP,SM,PCとの間に交叉耐性を認めないこと,各臓器に対する毒性が少ないこと,内服時胃粘膜の刺激性が少なく,かなり高い血中への吸収効率を示すこと,など多くの特徴をもっている。

われわれは口腔由来の病原性ブドウ球菌に対する SF-837 の M.I.C. を測定し,また,名古屋大学医学部歯科口腔外科外来を受診した顎領域の感染症に SF-837 を使用し,その臨床効果について検討したので,その成績について報告する。

図 1 SF-837 の構造式



II. 口腔由来病原性ブドウ球菌に対する抗菌力

口腔から分離した病原性ブドウ球菌 36 株に対する SF-837 および Leucomycin の M.I.C. を寒天平板希釈法によつて測定し,比較検討した。測定方法は化学療法学会基準法に準じた。測定結果は,表 1 に示す。SF-837 に対する M.I.C. は,1.56 mcg/ml が 36 株中 13 株 (36.1%) で最も多く,次いで 0.78 mcg/ml が 12 株 (33.3%), 0.39 mcg/ml が 5 株 (13.9%), 12.5 mcg/ml が 2 株 (5.6%), 100 mcg/ml またはそれ以上の高度耐性株が 4 株 (11.2%) であつた。成人の標準投与量時における最高血中濃度¹⁾以下の M.I.C. を示すものは,36 株中 30 株 (83.3%) であつた。

次に Leucomycin と比較してみると,図 2 に示すと

図 2 SF-837 と Leucomycin の M.I.C. の相関関係

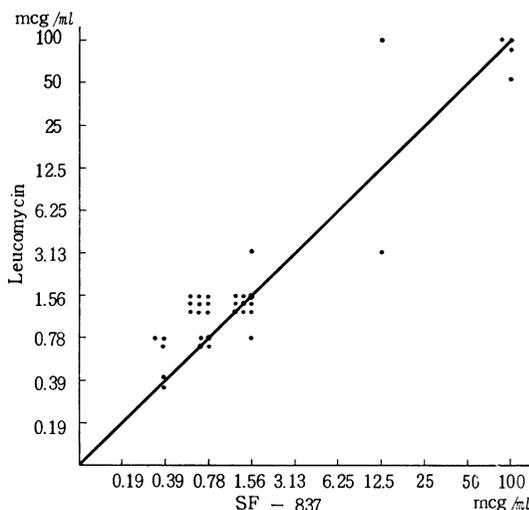


表 1 口腔由来病原性ブドウ球菌 36 株に対する SF-837, LC の M.I.C.

mcg/ml	≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
SF-837	1*	5	12	13			2			4
Leucomycin	1*	2	9	18	2				1	4

* Staph. 209P

り、やや SF-837 が Leucomycin より強い抗菌性を示したが、両者に有意差は認められなかった。Leucomycin 高度耐性株は SF-837 にも同じく高度耐性を示した。なお、Staph. 209 株に対する M.I.C. は SF-837, Leucomycin とともに 0.2 mcg/ml であった。

III. 臨床成績

(1) 治験剤

治験剤は、明治製菓 K.K. から提供された、図 1 に示す構造をもつマクロライド系抗生物質で、1 カプセル中 200 mg を含有する。

(2) 臨床対象

昭和 46 年 7 月、8 月の 2 カ月間に、名古屋大学医学部歯科口腔外科外来に来院した 8 才から 60 才の 26 例で、男 13 例、女 13 例である。対象疾患は急性歯槽骨炎 7 例、智歯周囲炎 13 例、急性扁桃腺炎 2 例、急性顎骨骨髓炎 2 例、化膿性顎下唾液腺炎 2 例の計 26 例である。

(3) 投与方法

成人で 1 回投与量 400 mg とし、1 日投与量は症状により 1,200 mg と 1,600 mg とした。投与方法は 1,200 mg 例では 8 時間毎、1,600 mg 例では 6 時間毎に、原則として食間に内服させた。投与日数は対象疾患や臨床経過により差異があるが、原則として 3 日間は連続投与をおこなうこととした。大多数の症例が 3 日から 7 日間投与で、平均 5 日間であった。本剤投与中は他の抗生物質の併用は行なわなかったが、85% の症例に抗炎症剤を併用した。

(4) 効果判定基準

効果判定は腫脹、発赤、疼痛、開口障害などの局所症状に重点をおき、投与開始後 3 日、5 日、7 日にチェックし、3 日後に主症状の著しく改善したものを著効、かなりの改善のみられたものを有効、5 日後に著しく改善のみられたものを有効、多少の改善のみたものをやや有効、改善のみられなかったもの、または増悪の傾向のみ

られたものを無効、とした。

(5) 臨床成績

臨床成績は表 2、表 3 に示すとおりで、感染症の治療目的で使用した全症例の有効例は 26 例中 20 例、76.9% であった。その内訳は、著効 13 例 (50%)、有効 7 例 (26.9%)、やや有効 5 例 (19.2%)、無効 1 例 (4%) であった。1 日の投与量から観察してみると、1 日 1,200 mg 投与例は 20 例で、その内、著効 9 例、有効 5 例、やや有効 5 例、無効 1 例であった。1,600 mg 投与例は 5 例で、その内、著効 4 例、有効 1 例であった。他の 1 例は 8 才の小児で 800 mg で有効と判定された。

著効例 (症例 12) H.K. 36 才 男

主訴：右顎下部の腫脹、開口および嚥下障害

現病歴：2 日前から右顎下部に腫脹、疼痛を自覚したがとくに治療せず放置、症状の悪化をきたしたので来院。

現症：体温 38.2℃、右顎下部に小児拳拳大の腫脹、硬結、圧痛あり。開口度 2 横指、嚥下痛著明、右舌下小丘部の発赤腫脹を認め、開口部から排膿がある。

診断：急性化膿性顎下唾液腺炎

経過：SF-837 を 1 日 1,600 mg、1 回 400 mg ずつ 6 時間毎に内服投与し、キモタブ 6 錠を併用投与した。3 日目には腫脹は初診時の 1/2 程度に消退し、嚥下痛、開口障害の改善をきたし、5 日目には腫脹、嚥下痛、舌下小丘部の発赤腫脹などの局所症状はほとんど消退し、体温も平熱になった。

無効例 (症例 11) G.H. 36 才 男

主訴：嚥下痛、開口障害

現病歴：約 1 週間前から 8 部歯肉の腫脹、疼痛が継続していたが、1 日前から疼痛、腫脹および開口障害が著明になり、37.5℃ の発熱をきたした。

診断：智歯周囲炎→扁桃周囲膿瘍

現症：体温 37.8℃、右顎角部の腫脹、開口度 1 横指半、8 部歯肉の腫脹、発赤著明であるが排膿はみられなかった。

経過：SF-837 を 1 日 1,200 mg、1 回 400 mg を 8 時間毎に内服、キモタブ 6 錠、ホンタール 3 カプセルを併用投与した。投与 3 日後にいたつても局所症状の改善はみられず、むしろ悪化の傾向がみられ、4 日目には体温 38.4℃、扁桃周囲の発赤、腫脹をきたし、著明な嚥下痛をとめない摂食不能になったため入院。ケフリンの点滴静注に変更、2 日後に 37℃ に解熱、嚥下痛も改善し、4 日後に退院した。

(5) 副作用

本剤投与により副作用の認められたものは 26 例中 5 例 (19.6%) であった。その内、本剤単独投与例 2 例、消炎剤、鎮痛剤併用例 3 例であった。すべて消化器系障

表 2 SF-837 による顎領域感染症 26 例の臨床効果 (名大・医・口外)

疾患名	症例数	臨床効果				有効率 (%)
		著効	有効	やや有効	無効	
急性歯槽骨炎	7	4	2	1	0	76.9
智歯周囲炎	13	8	4	1	0	
急性扁桃腺炎	2	0	0	1	1	
急性顎骨骨髓炎	2	0	1	1	0	
化膿性顎下唾液腺炎	2	1	0	1	0	
計	26	13	7	5	1	

表3 感染症の治療対象

No.	氏名	年齢	性	病名	1日量	日数	総量	併用薬	効果	副作用
1	K.O.	37	女	歯槽膿瘍	1.2 g	7日	8.4 g	消炎剤, 鎮痛剤	やや有効	
2	K.S.	27	男	智歯周囲炎	1.2 g	7日	8.4 g	消炎剤, 鎮痛剤	著効	
3	N.T.	30	男	智歯周囲炎	1.2 g	7日	8.4 g	消炎剤, 鎮痛剤	やや有効	胃痛悪心
4	M.Y.	58	男	顎下唾液腺炎	1.2 g	7日	8.4 g		やや有効	
5	T.H.	29	男	智歯周囲炎	1.2 g	7日	8.4 g	消炎剤, 鎮痛剤	著効	
6	M.I.	8	男	歯槽膿瘍	0.6 g	3日	1.8 g		有効	胃痛
7	N.M.	22	男	智歯周囲炎	1.2 g	7日	8.4 g	消炎剤	著効	食欲不振
8	T.A.	39	女	急性顎骨骨髓炎	1.2 g	4日	4.8 g	消炎剤	有効	
9	A.T.	60	女	歯槽膿瘍	1.6 g	3日	4.8 g	消炎剤	著効	
10	U.S.	42	男	急性顎骨骨髓炎	1.2 g	10日	12.0 g	消炎剤, 鎮痛剤, 健胃剤	やや有効	食欲不振
11	G.H.	36	男	扁桃腺炎	1.2 g	6日	7.2 g	消炎剤, 鎮痛剤	無効	
12	H.K.	36	女	急性化膿性顎下唾液腺炎	1.6 g	7日	11.2 g	消炎剤	著効	
13	K.H.	51	男	歯槽骨炎	1.6 g	3日	4.8 g		著効	
14	T.H.	38	女	歯槽膿瘍	1.6 g	3日	4.8 g	消炎剤	有効	
15	N.T.	39	女	歯槽膿瘍	1.6 g	3日	4.8 g	消炎剤, 健胃剤	著効	
16	A.M.	60	女	歯槽膿瘍	1.2 g	3日	3.6 g	消炎剤, 健胃剤	著効	
17	R.N.	20	女	智歯周囲炎	1.2 g	3日	3.6 g	消炎剤	有効	
18	S.H.	20	男	智歯周囲炎	1.2 g	5日	6.0 g	消炎剤	著効	
19	K.I.	27	女	智歯周囲炎	1.2 g	4日	4.8 g	消炎剤	有効	
20	S.T.	17	男	智歯周囲炎	1.2 g	6日	7.2 g	消炎剤	有効	
21	M.K.	27	女	扁桃腺炎	1.2 g	6日	7.2 g		やや有効	胃痛
22	M.N.	32	女	智歯周囲炎	1.2 g	3日	3.6 g		著効	
23	K.A.	25	女	智歯周囲炎	1.2 g	5日	6.0 g	消炎剤, 鎮痛剤	著効	
24	U.Y.	29	男	智歯周囲炎	1.2 g	5日	6.0 g	消炎剤, 鎮痛剤	著効	
25	H.Y.	35	男	智歯周囲炎	1.2 g	3日	3.6 g	消炎剤, 鎮痛剤	著効	
26	Y.M.	23	女	智歯周囲炎	1.2 g	3日	3.6 g	消炎剤	有効	

害で胃痛3例, 食欲不振2例, 悪心1例で, 副作用のため投与を中止した例はなかつた。

IV. 考 察

Oral microflora は人体の microflora の内, 最も菌種も多く, 解剖学的, 生理学的な特徴も加わつて, きわめて複雑な構成をなし, 多くの研究がなされているにもかかわらず, 現在にいたるまで, その解明はなされていない。したがつて多くの場合, 内因感染と考えられている顎領域感染症の細菌学的求明は困難であるが, 新藤ら²⁾は顎部感染症325例から採取した膿汁の塗抹検査を行なつた結果, グラム陽性菌を認めた症例は320例(98.5%)であつたと報告し, 他の報告³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾もほぼ同様な結果を示している。このことから, 顎領域の感染症はグラム陽性菌に起因する症例が大多数をしめるものと考えられる。いつぼう, 荻野⁸⁾はグラム陽性菌のうちブドウ球菌が主働性を示し, とくにコアグラエ陽性菌による感染症は,

重篤な症状を呈することを報告している。われわれは, 口腔から分離した病原性ブドウ球菌に対して SF-837 の抗菌力を測定した結果, 強い抗菌性を示し, 800 mg 経口投与時の最大血中濃度¹⁾以下の MIC を示すものが, 全体の83.3%をしめたことは注目に値する。いつぼう, Leucomycin と比較するとほぼ同様の分布を示し, Leucomycin 高度耐性株は SF-837 にも高度耐性を示し, 両者の間に明らかな交叉耐性が認められた。このことは, 新しく開発された抗生物質としては無視できない。先述のとおり, グラム陽性菌による感染症が大多数をしめる顎領域の感染症では, グラム陽性菌を第1標的とし, グラム陽性菌に抗菌性の強い抗生物質を選択すべきであることは論をまたないが, 選択毒性という化学療法的基本的な考え方から, 他の microflora, とくに腸内細菌叢への影響をなるべく少なくすることを考慮しなければならない。以上の考え方から, グラム陽性菌に強い抗菌力を有し, しかもグラム陰性桿菌には抗菌性を有しないマクロライド系抗生物

質は、顎領域の感染症に最も適した抗生物質といえる。このことは、今回われわれが顎領域感染症を治験した SF-837 の臨床成績にも現われている。すなわち、26 例中 20 例 (76.9%) が有効で、その内、著効 13 例、実に 50% をしめた。しかし著効例を疾患別にみると、智歯周囲炎が 13 例中 8 例、急性歯槽骨炎が 7 例中 4 例、化膿性顎下唾液腺炎が 2 例中 1 例で、前者の 2 疾患は比較的軽症な感染症であることから、こういう好成績になったことを考慮しなければならない。いつぼう、CRP 反応、左方推移、血沈、発熱など全身状態に比較強い影響をおよぼす化膿性顎下唾液腺炎も、2 例中 1 例に著効がみられたことは注目に値する。

1 日の投与量と効果との関係を見ると、1,200 mg 投与例にくらべて 1,600 mg 投与例がよい成績であった。顎領域の感染症は顎骨が対象であり、顎骨への移行度が問題となる。マクロライド系抗生物質は TC, PC にくらべて顎骨への移行濃度は高く、持続時間も長いが他の臓器にくらべてきわめて低い⁹⁾。したがって顎領域感染症には常用量の 1.5 倍程度を投与するのが普通である。SF-837 の顎骨内移行濃度はデータがないため不明であるが、1,600 mg 投与例の成績が良いことから、移行濃度も考慮に入れて重症例には 1,600 mg を投与すべきであると考える。

SF-837 投与による副作用の認められたものは 26 例中 5 例 (19.2%) で、その内 SF-837 単独投与例は 2 例であった。また投与期間からみると 5 例中 4 例が 6 日以上 の投与例である。その内容はすべて消化器系障害で、全例とも軽度で副作用のため投与を中止した例はなかつた。このことは、SF-837 が胃粘膜の刺激性が少ないという特徴¹⁾ を立証しているものと思われる。また、消化剤を併用した症例には副作用が認められなかつたことから、この程度の副作用は投与方法を考慮することにより予防できるものと考えられる。

V. 結 論

- 1) 口腔由来の病原性ブドウ球菌 36 株に対する SF-

837 の M.I.C. を測定した結果、0.39 mcg/ml が 5 株 (13.9%)、0.78 mcg/ml が 12 株 (33.3%)、1.56 mcg/ml が 13 株 (36.1%)、12.5 mcg/ml が 2 株 (5.6%)、100 mcg/ml が 4 株 (11.2%) であつた。Leucomycin と比較した結果、両者の間には明らかな交叉耐性が認められた。

2) 顎領域感染症 26 例に対する SF-837 の臨床成績は、著効 13 例、有効 7 例、やや有効 5 例、無効 1 例で、有効率 76.9% であつた。

3) SF-837 による副作用は、26 例中 5 例 (19.2%) で、すべて軽度の消化器系の障害によるものであつた。

以上の成績から、SF-837 は顎領域感染症に対して十分な治療効果が期待できる抗生物質と考える。

文 献

- 1) 新薬シンポジウム SF-837 昭和 46 年 11 月 6 日、於東京
- 2) 新藤潤一、他：口腔外科領域における抗生物質感受性試験成績。口外誌 12:34, 1966
- 3) 常葉信雄、他：東京医科歯科大学口腔外科学教室における最近 4 年 6 ヶ月の歯性化膿症の臨床統計的観察。口科誌 7:308, 1958
- 4) 浅野操：口腔領域急性化膿性疾患の細菌学的研究、特に感染溶血レンサ球菌の特異性について。歯科月報 33:181, 1959
- 5) 磯田修一：口腔領域急性化膿性疾患の細菌学的研究、ブドウ球菌感染について。歯科月報 37:381, 1963
- 6) 白土寿一、他：口腔領域急性化膿性疾患の細菌学的研究、感染菌の検出状況について。歯科月報 37:399, 1963
- 7) 藤岡幸雄、他：口腔外科領域における感染症の細菌学的観察、その 1、臨床検査による統計的観察。口外誌 15:157, 1969
- 8) 荻野益男：歯性化膿性疾患の細菌学的考察。口科誌 11:45, 1962
- 9) 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, 1965

CLINICAL RESULTS WITH SF-837 (MYDECAMYCIN) IN THE INFECTIONS OF MAXILLARY REGION

AKIRA TAKAHASHI, HIDEO NAGATA, GORO HIBI, SHIGEO SHIBATA, TORU IKE,
NORIMASA TANIGUCHI, KAZUYUKI SHIMIZU, MASARU NAGAYAMA, YU YAMADA,
KENSIN OKUMURA and TOSHIRO KANEDA

Department of Oral Surgery, Faculty of Medicine, Nagoya University
(Director: Prof. TATSU OKA)

Abstract

1. The MIC of SF-837 was measured on 36 strains of pathogenic *Staphylococcus* derived from oral cavity, and it was confirmed that the majority centered around 0.78~1.56 mcg/ml, besides 4 strains were resistant as ≥ 100 mcg/ml.

In comparison with leucomycin of which the same measurement was made simultaneously, SF-837 showed almost the same MIC as that of leucomycin, and the cross resistance was observed between two antibiotics.

2. SF-837 was administered orally at the dose of 600~1,600 mg/day for 3~10 days to 26 cases of the infections of maxillary region, and the results obtained were remarkably effective in 13 cases, effective in 7 cases, fairly effective in 5 cases and ineffective in 1 case, effective ratio being thus 76.9%.

3. As to the side effect due to the administration of SF-837, 5 cases out of 26 cases exhibited the slight digestive disorders such as anorexia and stomachache.