

顎～口腔領域における propionylmaridomycin の臨床的および基礎的検討

高井 宏・日向重之・御子柴晴行・村瀬正雄

東京女子医科大学口腔外科学教室

I. はじめに

Streptomyces hygroscopicus の産生する maridomycin を化学修飾した propionylmaridomycin は武田薬品工業株式会社において新しく開発された macrolide 系抗生物質であり、耐性非誘導型のものでされている。

われわれは本剤を顎～口腔領域における急性感染症に対し使用する機会を得たので、その治療効果および投与前後の血液検査成績ならびに顎～口腔感染症より分離した病原性ブドウ球菌の感受性および交叉耐性について検討し若干の知見を得たので報告する。

II. 基礎的検討

昭和46年9月より47年4月までの間に東京女子医大口腔外科学教室を訪れた急性顎～口腔感染症患者の病巣より分離した病原性ブドウ球菌14株について検討を行なった。

感受性検査は日本化学療法学会標準法にしたがい heart infusion agar による寒天平板希釈法で行なつたが、感受性分布は Table I, II に示すとおりで 3.125 mcg/ml に peak があり 6.25 mcg/ml 以下のものが 8 株 57% であり、100 mcg/ml 以上のものが 4 株 29% であつた。

またそれら菌株の erythromycin, leucomycin および josamycin の macrolide 系抗生物質間内の交叉耐性は Fig. I に示すとおり、明らかに存在した。

III. 臨床的検討

A) 投与対象

本剤を投与した患者は昭和46年9月より47年4月までに本学口腔外科学教室を訪れた患者で内科的疾患を有さず妊娠中でないもの20例である。

その年齢構成は Table III に示すとおり11歳より73歳までであり15歳以下1例、60歳以上2例を含み男性11例、女性9例であつた。

次に対象疾患は Table IV のとおり急性顎骨々膜炎の8例が最も多く、次いで智歯周囲炎5例であつた。但し、この場合の智歯周囲炎はすでに顎炎の状態になつているもののみで、初診時重症度が7点以上15点までの平均11点の症例である。

この他に急性の歯槽骨膜炎、顎下腺炎、歯性上顎洞炎、口腔底蜂窩織炎、頸部リンパ節炎などの7例を含んでいる。

B) 使用法および量

投与は原則として1日1.2gを3回に分け内服させた。

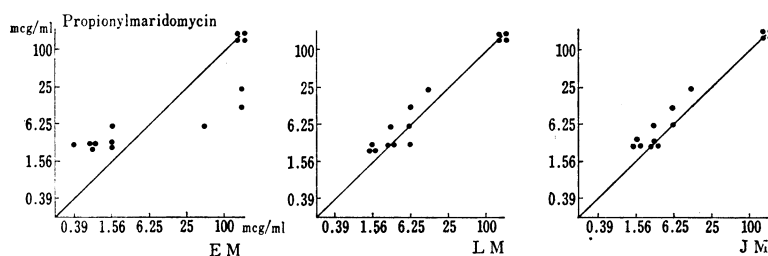
Table I Sensitivity of clinical isolates to propionylmaridomycin and other macrolide antibiotics

No.	Propionylmaridomycin	Erythromycin	Leucomycin	Josamycin
1	3.125 mcg/ml	0.78 mcg/ml	1.56 mcg/ml	1.56 mcg/ml
2	>100	>100	>100	>100
3	3.125	0.39	1.56	1.56
4	3.125	1.56	3.125	3.125
5	6.25	50	6.25	6.25
6	>100	>100	>100	>100
7	>100	>100	>100	>100
8	3.125	0.78	3.125	1.56
9	>100	>100	>100	>100
10	3.125	1.56	6.25	3.125
11	12.5	>100	25	6.25
12	3.125	0.78	1.56	3.125
13	25	>100	12.5	12.5
14	6.25	1.56	3.125	3.125

Table II Sensitivity distribution of clinical isolates

MIC	Propionylmaridomycin		Erythromycin		Leucomycin		Josamycin	
	Strain	%	Strain	%	Strain	%	Strain	%
>100 mcg/ml	4	29	6	42	4	30	4	29
100								
50			1	7				
25	1	7			1	7		
12.5	1	7			1	7	1	7
6.25	2	14			2	14	2	14
3.125	6	43			3	21	4	29
1.56			3	21	3	21	3	21
0.78			3	21				
0.39			1	7				

Fig. 1 Cross-sensitivity of clinical isolates



1例あたりの総使用量は、最高9.6g 8日間であり、副作用のための投与中止例を除外した19例の平均では6.6g 5.5g日であった。

C) 局所処置および併用剤

局所処置は特別な制限を設けず routine に行なっている方法によつた。すなわち膿瘍を形成したのものには切開を加え、根管拡大あるいは抜歯排膿の必要なものにはそれを行ない、局所発熱のあるものには局所冷電法を加えた。

抗炎症剤の併用は原則として行なわず本剤のみの治療効果を検討した。

D) 効果判定

使用した調査用紙は Table V-1, 2 に示す通り歯科薬物療法研究会効果判定基準委員会のものを採用した。本用紙は各症状に基準を与えて点数を付し投与開始時の総点数を初診時重症度とし、3日後に再び重症度を判定してその比を求め、Table VI に示すとおりその値が <0.299 の時は著効、0.300~0.700 の時は有効、0.701~0.800 の時はやや有効、無効は >0.801 の時とし、有効率は著効例と有効例の合計により計算した。

また初診時重症度が15点以上の重症な症例は3日目判

定を参考値とし5日後の点数により判定を行なつた。

E) 成績

Table VI に示すとおり、著効5例26%、有効10例52%、やや有効2例11%、無効2例11%であり有効率は78%であつた。

これら症例の内、症例3は某医により40日前に8の抜歯をされその後10日前より下顎孔伝達麻酔部

より同側犬歯遠心部に腫脹を来たしたもので4日目頃より急速に改善傾向を認めた。

症例5は右頬部に難治性の膿瘍を形成し近医により tetracycline 1日1g を約10日間投与されたが排膿は停止せずむしろ増悪傾向を示したので紹介され来院した。来院後直ちに原因菌の検査を開始したが、その結果が判明するまでの4日間本剤を投与したが無効であり、その後緑膿菌を証明した症例である。

症例12は約2カ月前より頸部リンパ節の腫脹を自覚し、5日間1日1.5g の tetracycline を某医より投与されたが疼痛もほとんどなく症状も変化しなかつたので自発的に服用を中断しそのまま放置したところ、2日前より自発痛と軽度の発熱をともなつて著明な頸部リンパ節腫脹を来したので紹介され来院、直ちに本剤の投与を開始したが5日後も改善傾向が弱く無効と判断され他剤に変更した。

症例19は Fig. II に示すとおり本剤投与開始3日目頃より急激に下熱し各症状も改善され5日後には0.277 と dramatic な経過をたどつた1例である。

F) 副作用および臨床検査成績

副作用を示したものは症例6の1例のみであり、本例は pyrin, penicillin, sulfa 剤, 青魚などに allergy を

Table III Clinical results of propionylmaridomycin in acute infectious disease of oral and maxillary field

No.	Name	Sex	Age	Part	Diagnosis	Daily dose	Duration (day)	Local treatment	Note	3 or 5th day		Score	Effect
										day	First		
1	Y. S.	♀	42	Left	Acute submandibular sialadnitis	1.2	5	Wash		10	13	0.77	±
2	K. M.	♂	53	2~4	Acute mandibular periostitis	1.2	5	Root canal extention		4	11	0.36	+
3	K. T.	♂	54	8~3	"	1.2	8	Prick drainage	Infection after operation	5	※ 16	0.31	+
4	E. H.	♂	50	7~4	"	1.2	4	Root canal extention		2	12	0.17	††
5	T. K.	♀	50	Right	Cheek abscess	1.2	4	Incision	<i>Ps. aer.</i>	11	12	0.92	-
6	R. M.	♀	41	8	Acute periserotinitis	0.8	2	Wash	Trouble of stomach and bowels		8		?
7	S. Y.	♂	52	3~6	Acute maxillary periostitis	1.2	5	Wash		7	※ 16	0.44	+
8	S. S.	♂	69	13~6	Acute alveolar periostitis	1.2	4	Incision		4	13	0.31	+
9	J. Y.	♂	55	3~1	"	1.2	4	Incision		3	13	0.23	††
10	C. C.	♂	73	7~4	Acute mandibular periostitis	1.2	6	Tooth extraction		5	13	0.38	+
11	S. S.	♀	25	18	Acute periserotinitis	1.2	6	Wash		8	11	0.72	±
12	R. H.	♀	16	Left	Acute lymphadenitis of neck	1.2	6	Wash		9	10	0.90	-
13	I. H.	♂	49	3~5	Acute maxillary periostitis	1.2	6	Incision		4	14	0.29	††
14	H. T.	♀	22	Left	Acute dental empyema	1.2	6	Wash		6	12	0.50	+
15	H. K.	♂	36	8	Acute periserotinitis	1.2	5	Wash		3	※ 15	0.20	††
16	T. H.	♂	25	18	"	1.2	4	Wash		3	7	0.43	+
17	S. I.	♀	27	1~3	Acute mandibular periostitis	1.2	6	Wash		6	※ 15	0.40	+
18	E. W.	♀	11	Mouth floor	Phlegmon of mouth floor	0.8	7	Wash	Tooth extraction	6	※ 18	0.33	+
19	M. T.	♂	23	8~3	Acute mandibular periostitis	1.2	8	Wash		5	※ 18	0.28	††
20	M. Y.	♀	19	18	Acute periserotinitis	1.2	5	Wash		8	14	0.57	+

※ When the score was more than 15 at first medical examination.
Clinical effect was judged on 5th day.

Table IV Diagnosis and number of patients

Acute maxillary and mandibular periostitis	8 patients
Acute alveolar periostitis	2 patients
Acute periserotinitis	5 patients
Acute submaxillary sialadenitis	1 patient
Acute cheek abscess	1 patient
Acute lymphadenitis of neck	1 patient
Acute dental empyema	1 patient
Phlegmon of mouth floor	1 patient
Total	20 patients

Table V-1

Drug	Progress notes (Oro-maxillary field)	Out patient No. Admission
------	--------------------------------------	---------------------------------

Name		M. F.	Y	Body weight kg	Date of first medical examination	
Number of drug	Charge	Phase 1. First stage~Progressive stage 2. Ripe stage 3. Convalescent				
Diagnosis						
Complication	without. with ()					

Antibiotic medication before with without	Drug	Usage • Dosage	Clinical result	Reason of stoppage
			Duration ~ Dose /day, Total dose Route p. o. i. m. i. v.	Fair • Poor Unknown • Relapse
		Duration ~ Dose /day, Total dose Route p. o. i. m. i. v.	Fair • Poor Unknown • Relapse	Poor • Side effect Other ()
Present history	Causal disease	(Acute dental suppurative inflammation is limited) (jaw and its circumference 1. Root apex 2. Tooth cervix 3. Lower periserotinitis)		4. Other

Dose	Single dose	mg	Interval	every hour	Daily dose	mg
	Duration	~			Total dose :	
Together	Drug Dose					

Judgement	3th day			5th day		
	First day			First day		

Subjective judgement of attending physician	Excellent • Good • Poor • Unknown (Fair)
--	--

Table V-2

	Date	First day	2nd day	3th day	4th day	5th day	6th day	7th day	th day
Clinical history									
Dosage of this drug									
Drug used jointly									
Temperature	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Fatigue	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Poor appetite	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
In oral	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
Out oral	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
In oral	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
Out oral	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
Induration	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
Spontaneous pain	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
Pain in swallowing	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Tenderness pain	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Trismus	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Other trouble ()	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
View of lymph node	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
Spontaneous discharge of pus	0 1	0 1	0 1		0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Local procedure									
Side effect									
Total score									

Standard of scoring

- Temp. : 0; <37°C 1; 37°C~37.5°C 2; 37.5°C~38°C 3; >38°C
- Appetite : 0; Without 1; With 3. Fatigue : 0; Without 1; With 3.
- Flare a. In oral 0; Without 1; Flare of gum at 1~2 tooth 2; Flare of gum and contiguous organs at more than 3 teeth b. Out oral 0; Without 1; With 2; Flare with local fever
- Swelling : a. In oral 0; Without 1; Swelling of gum at 1~2 tooth 2; Swelling of gum and contiguous organs at more than 3 teeth b. Out oral 0; Without 1; With 2; Wide swelling
- Induration : 0; Without 1; Capable of touch of induration from out buccal 2; Induration with tension of skin
- Pain : a. Spontaneous pain 0; Without 1; With 2; With sharp pain b. Pain in Swallowing 0; Without 1; With 3. Tenderness pain 0; Without 1; With 2
- Dysfunction : a. Trismus 0; Opening wide >30 mm 1; 20 mm~30 mm 2; 10 mm~20 mm 3; <10 mm b. Other trouble 0; Without 1; With 2
- View of lymph node : 0; Without, swelling without pain 1; Swelling with moving tenderness pain 2; Swelling with no moving tenderness pain 3
- Spon taneous discharge of pus : 0; Without 1; With (periserotinitis only)

Table VI Clinical results

	Standard of judgment	No. of case	Per cent	Efficacy rate
Excellent	<0.299	5	26%	78%
Good	0.300~0.700	10	52%	
Fair	0.701~0.800	2	11%	22%
Poor	>0.801	2	11%	
Unknown		1		

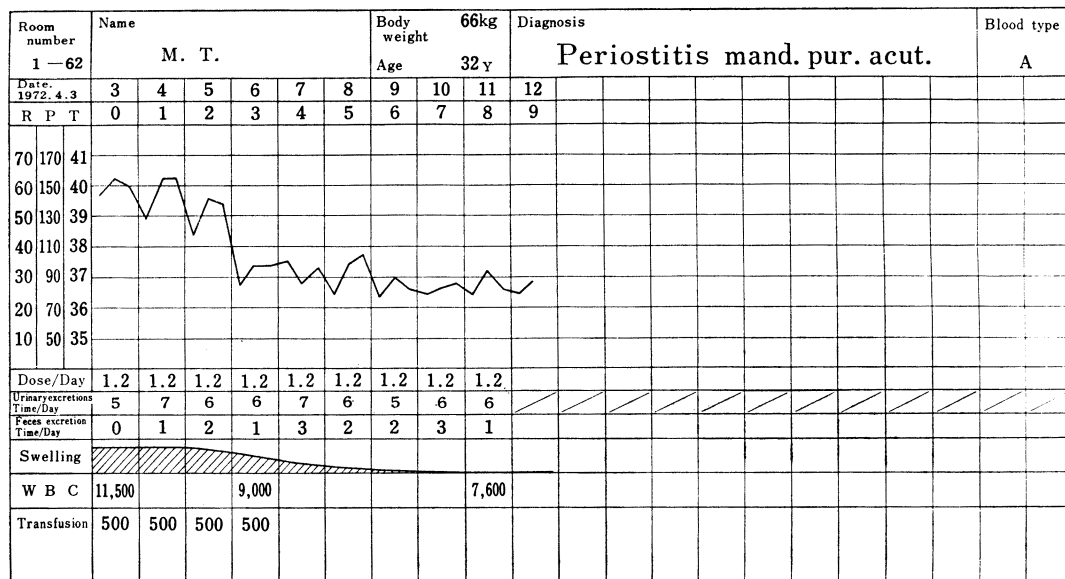
Table VII Results of laboratory tests

Case	Severity of 3 or 5th day		WBC			GOT			GPT			Al-Phos		
	Severity of first day		Before	5th day	>7th day	Before	5th day	>7th day	Before	5th day	>7th day	Before	5th day	>7th day
1	10	13	10200	9600										
2	4	11	9100	8800		23	22		15	13				
3	5	16	9100		8200	15		20	18		20	3.0		3.0
4	2	12	8200	8300		8	10		12	8				
5	11	12	9900		8900	19		24	18		18	10.0		8.0
7	12	16	7100		7600	8		10	7		7			
8	4	13	7800	7600		12	15		20	18				
9	3	13	9600	8200		8	7		10	14				
10	5	13	9900		8100									
11	8	11	7900	7000		7	7		10	10		2.5	2.5	
12	9	10	9300	8800		35	31		26	24		4.0	4.0	
13	4	14	8500		8600	16		15	20		24			
14	6	12	6500	6700										
15	3	15	8600	7900		15	13		24	25		6.0	5.0	
17	6	15	9300		8700	11		15	7		9	6.0		5.0
18	6	18	10200	8800	8500	18	21	20	14	17	16	8.0	7.0	4.0
19	5	18	11500	9000	7600	15		12	7		8	7.0		4.0
20	8	14	7400	7500		13	14		15	13		3.0	4.0	

有する患者で初診時重症度 8 点の智歯周囲炎であつたが 2 日目 0.8g 服用後頃より中等度の下痢を生じたので投与を中止した。なおその他の症例では特記すべき副作用を認めなかつた。

臨床検査は通法のとおりに必要に応じて血液一般, GOT, GPT, Alkaliphosphatase 等を行なつたが, Table VII に示すとおりの白血球数の改善などの他には異常所見を認めなかつた。

Fig. II



III. 結 論

われわれは propionylmaridomycin を急性顎～口腔感染症に応用し次の結論を得た。

1) 顎～口腔感染症より新しく分離した病原性ブドウ球菌14株の感受性分布は、6.25 mcg/ml 以下が57%であり 100 mcg/ml 以上の耐性を有するものが29% あつた。

2) Erythromycin, leucomycin, josamycin との間に関叉耐性を認めた。

3) 急性顎～口腔感染症20例に投与し、有効率78%を得た。

4) 副作用は1例に中等度の下痢を認めたがその他には特記すべきものを認めなかつた。

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON PROPIONYL MARIDOMYCIN ON THE INFECTIOUS DISEASES OF ORAL AND MAXILLARY FIELD

HIROSHI TAKAI, SHIGEYUKI HYUGA, HARUYUKI MIKOSHIBA and MASAO MURASE
Tokyo Woman's Medical College, Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery

Propionylmaridomycin was examined in acute infectious diseases of oral and maxillary field.

1) Fifty-seven percent of 14 clinical isolates of pathogenic *Staphylococcus* newly obtained from oro-maxillary infections was susceptible to 6.25 mcg/ml and less of propionylmaridomycin and 29% was resistant showing MIC of 100 mcg/ml or above.

2) Cross resistance was observed between propionylmaridomycin and erythromycin, leucomycin and josamycin.

3) Clinically, 78% of 20 cases with acute infections of oral and maxillary field responded to propionylmaridomycin therapy.

4) No noticeable adverse reactions were observed but one mild diarrhea.