

口腔外科領域感染症に対する DL-8280 の基礎的、臨床的研究

大野康亮・斉藤健一・吉田 広・道 健一・上野 正

昭和大学歯学部第一口腔外科学教室

新しい合成経口抗菌剤 DL-8280 の口腔領域組織内濃度に関する基礎的検討を行うと同時に、口腔外科領域感染症の治療に応用し、その臨床効果について検討を行った。

その結果、本剤の歯肉組織内濃度は、1 時間値を最高値として、比較的ゆるやかな減少を示したが、いずれも血清中濃度に比べ高い値を示した。

口腔外科領域感染症 24 例に対し、DL-8280 1 日量 300 mg を経口投与し、その臨床効果を検討した結果、口腔領域における抗生物質効果判定基準による点数判定では著効 6 例、有効 14 例、無効 4 例、有効率 83.3% であり、また主観的判定では、著効 3 例、有効 14 例、やや有効 5 例、無効 2 例で、有効率 70.8% といずれも良好な成績が得られた。

DL-8280 は α -*Streptococcus*, *Peptostreptococcus intermedius*, *Corynebacterium* spp. 以外の細菌に対して、MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下と強い抗菌力を示し他の類似の抗菌剤 Norfloxacin (NFLX) とほぼ同等、Pipemidic acid (PPA) よりは多少すぐれた抗菌力を示した。

副作用と思われる不快症状は、全例に認められなかった。検査値の異常は 22 例中 3 例で、WBC の減少、BUN 上昇が認められたが、いずれも軽度であった。

これらの結果より、DL-8280 は口腔外科領域感染症に対しては、有効な薬剤と考えられる。

新しい合成経口抗菌剤 DL-8280 は嫌気性菌を含むグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、とくにグラム陽性菌には既存の同系薬剤より優れた抗菌力を有している点が特長とされている薬剤¹⁻⁴⁾であるが、本剤の口腔外科領域感染症に対する有効性を検討した報告は少ない⁵⁾。

今回、われわれは DL-8280 を口腔外科領域感染症の治療に応用し、その臨床効果について検討すると同時に口腔領域の組織内濃度についても検討を行った。

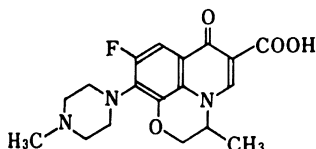
基礎的研究

1. 投与薬剤

薬剤名：

DL-8280

化学構造式：



化学名：

(±)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid

2. 材料および方法

口腔領域組織内濃度測定については、昭和大学第一口腔外科を受診し、口腔外科手術の適応となった成人男子 3 例、女性 1 例（顎骨嚢胞 2 例、歯周組織炎 1 例、急性化膿性顎炎 1 例）に 300 mg の DL-8280 を空腹時に経口的に服用させ、投与後 1, 2, 3 時間の一時点で採取した歯肉と同時に末梢静脈血を採取して比較検討した。また急性化膿性顎炎の症例においては吸引した膿汁も検査材料とした。歯肉および膿汁は 0.1 M PBS (pH 7.0) を加えてホモジナイズ後、3,000 rpm, 15 分遠心分離を行い、得られた上清を測定試料とした。血清は、採血後遠心分離を行い測定に供した。

濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6051 あるいは *Escherichia coli* Kp を検定菌とした薄層平板ディスク法により行った。組織および膿汁内濃度測定の際の標準曲線作成には、0.1 M PBS (pH 7.0) 希釈液を、血清内濃度測定の際には Consera (日水) 希釈液を用いた。

3. 結果

4 例の血清、膿汁内濃度および歯肉組織内濃度を測定しつぎのような結果を得た。

血清中濃度は、2 時間値 3.29 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間値 2.48 $\mu\text{g/ml}$ とゆるやかな減少がみられた。膿汁中濃度は、1 例のみであったが、3 時間値 3.25 $\mu\text{g/ml}$ と血清中濃度

Table 1 Gingiva, pus and serum concentrations of DL-8280 after single oral administration

No.	Sample	Dose (mg)	Time (hr)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g^*)
1	Serum	300	2	3.33
2	Serum	300	3	2.31
3	Pus	300	3	3.25*
4	Serum	300	2	3.24
5	Serum	300	3	2.65
6	Gingiva	300	3	3.00*
7	Gingiva	300	2	7.00*
8	Gingiva	300	1	14.40*

Table 2 Gingiva, pus and serum concentrations of DL-8280 after single oral administration of 300 mg

Time Sample	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g^*)		
	1hr	2hr	3hr
Gingiva	14.4* (n=1)	7.00* (n=1)	3.00* (n=1)
Pus			3.25* (n=1)
Serum		3.29 (n=2)	2.48 (n=2)

に比べ比較的高い値を示した。歯肉組織内濃度は、1時間値 14.40 $\mu\text{g/g}$ 、2時間値 7.00 $\mu\text{g/g}$ 、3時間値 3.00 $\mu\text{g/g}$ と1時間値を最高値として比較的ゆるやかな減少を示したが、いずれも血清中濃度に比べ高い値を示した (Table 1, Table 2)。

臨床的研究

1. 対象症例ならびに投与方法

対象症例は1982年5月より12月までに昭和大学第一口腔外科を受診した口腔外科領域感染症24例で、その内訳は、歯性では顎骨炎10例、蜂窩織炎7例、歯肉膿瘍、頬部膿瘍各2例、智歯周囲炎1例、ならびに非歯性の顎骨炎2例であった (Table 3)。

年齢は13歳より80歳、平均41.3歳、性別は男性14例、女性10例であった。なお問診により、抗生物質に対する過敏症を起こした既往のある症例、アレルギー症状を起こしやすい体質、重篤な心、肝、腎機能障害、消化管潰瘍の既往のある症例、妊娠の疑いのある女性およ

Table 3 Diseases of the patients treated

Diagnosis		No. of cases (%)
Odontogenic	Otitis	10 (41.7)
	Cellulitis	7 (29.2)
	Pericoronitis	1 (4.2)
	Gingival abscess	2 (8.3)
	Buccal abscess	2 (8.3)
Sub total		22 (91.7)
Not odontogenic	Otitis	2 (8.3)
Sub total		2 (8.3)
Total		24 (100.0)

Table 4 Distribution of initial points

Point Diagnosis		0	10	15	20	Total
		9	14	19	24	
Odontogenic	Otitis		3	5	2	10
	Cellulitis		3	3	1	7
	Pericoronitis			1		1
	Gingival abscess			2		2
	Buccal abscess			2		2
Not odontogenic	Otitis		1		1	2
Total			7	13	4	24

び小児は対象から除外した。

投与方法および投与量については、原則としてDL-8280を1日3回、毎食後内服させ、1日投与量は300mgとした。

投与期間は3日から最長9日間で、5日間投与した症例が最も多かった。

2. 効果判定基準

本剤の臨床効果判定方法は日本口腔外科学会の抗生物質の効果判定基準検討委員会^{5,6)}、すなわち、臨床症状の採点法による客観的な点数判定法を採用し、3日目の臨床症状の合計点を投与開始時の点数で除した値が、0.30以下のものを著効 (Excellent)、0.70以上を無効 (Poor)、その間を有効 (Good) とした。また、主治医の主観による判定も併せて行った。

この採点法による対象症例の重症度は、14点以下の軽症例7例 (29.2%)、15～19点の中等症例13例 (54.1%)、20～24点の重症例4例 (16.7%) であった (Table 4)。

Table 5 Materials and clinical results

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Point				Numerical rating			Organisms (Before)	Clinical effect	Side effect
								Initial	3rd day	5th day	8	3rd day	5th day	8			
1	M.W.	F	30	Ostitis (mandible)	100×3	6	1.8	12	8	8		0.67	0.67	0.67	<i>α</i> -Streptococcus <i>Peptostreptococcus intermedius</i>	Fair	(-)
2	U.O.	F	34	Ostitis (mandible)	100×3	6	1.8	15	3			0.20			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>α</i> -Streptococcus	Excellent	(-)
3	H.M.	F	69	Ostitis* (mandible)	100×3	3	0.9	21	7	6		0.33	0.29		(-)	Good	(-)
4	T.T.	M	50	Ostitis (maxilla)	100×3	3	0.9	15	7			0.47				Good	(-)
5	S.K.	M	57	Ostitis (maxilla)	100×3	5	1.5	15	10	5		0.67	0.33		<i>α</i> -Streptococcus <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp.	Good	(-)
6	G.U.	M	65	Ostitis* (mandible)	100×3	3	0.9	14	9			0.64			<i>Staphylococcus aureus</i> <i>α</i> -Streptococcus	Good	(-)
7	K.K.	M	20	Ostitis (mandible)	100×3	3	0.9	10	2			0.20				Good	(-)
8	S.K.	M	40	Ostitis (mandible)	100×3	5	1.5	21	16			0.76			<i>α</i> -Streptococcus <i>Peptostreptococcus intermedius</i>	Poor	(-)
9	M.I.	M	21	Ostitis (mandible)	100×3	5	1.5	13	15			1.15			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Poor	(-)
10	T.I.	M	22	Ostitis (mandible)	200×3	5	3.0	21	15	7		0.71	0.33		<i>α</i> -Streptococcus <i>Corynebacterium</i> spp.	Excellent	Decrease of WBC (8,500→3,500/mm ³)
11	N.O.	M	63	Ostitis (maxilla)	100×3	5	1.5	17	11			0.65			<i>Peptostreptococcus intermedius</i>	Good	Elevation of BUN (13.8→22.2mg/dl)
12	H.T.	F	13	Ostitis (maxilla)	100×3	5	1.5	15	3	2		0.20	0.13			Good	(-)
13	T.K.	F	41	Cellulitis	100×3	6	1.8	19	7			0.37				Good	(-)

Table 5 (Continued)

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Point				Numerical rating			Organisms (Before)	Clinical effect	Side effect
								Initial day	3rd day	5th day	7th day	3rd day	5th day	7th day			
14	T.S.	M	53	Cellulitis	100×3	5	1.5	17	9			0.53			<i>Peptostreptococcus intermedius</i>	Excellent	(-)
15	H.S.	F	41	Cellulitis	100×3	9	2.7	22	12			0.55				Fair	(-)
16	T.K.	F	28	Cellulitis	100×3	5	1.5	12	3			0.25			α - <i>Streptococcus</i> <i>Peptococcus magnus</i>	Good	(-)
17	M.O.	M	14	Cellulitis	100×3	5	1.5	16	3	2		0.19	0.13			Fair	(-)
18	K.H.	F	58	Cellulitis	100×3	6	1.8	14	7			0.50				Good	(-)
19	D.S.	M	80	Cellulitis	100×3	5	1.5	13	13	7		1.00	0.54		α - <i>Streptococcus</i> <i>γ</i> - <i>Streptococcus</i> <i>Peptostreptococcus intermedius</i> <i>Veillonella parvula</i>	Good	(-)
20	T.A.	M	22	Pericoronitis	100×3	3	0.9	18	6			0.33				Good	Decrease of WBC (7,500→3,600/mm ³)
21	Y.T.	M	64	Gingival abscess	100×3	5	1.5	16	5	5		0.31	0.31		α - <i>Streptococcus</i> <i>Peptococcus prevotii</i>	Good	(-)
22	T.I.	M	21	Gingival abscess	100×3	3	0.9	15	9			0.60				Fair	(-)
23	Y.Y.	F	36	Buccal abscess	100×3	5	1.5	18	10	5		0.56	0.28			Good	(-)
24	Y.H.	F	49	Buccal abscess	100×3	5	1.5	18	4			0.22			<i>Proteus mirabilis</i>	Fair	(-)

* Not odontogenic case

Table 6 Clinical effect according to numerical rating

Diagnosis	No. of cases	≤0.3	0.3<~<0.7	0.7≤	Effectiveness rate (%)
Otitis	12	3	6	3	75.0
Cellulitis	7	2	4	1	85.7
Pericoronitis	1		1		
Gingival abscess	2		2		
Other abscess	2	1	1		
Total	24	6	14	4	83.3

Table 7 Overall clinical effect evaluated by attending doctor

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Otitis	12	2	7	1	2	75.0
Cellulitis	7	1	4	2		71.4
Pericoronitis	1		1			
Gingival abscess	2		1	1		
Buccal abscess	2		1	1		
Total	24	3	14	5	2	70.8

Table 8 Isolated organisms from clinical materials

Organisms			No. of strains (%)
Aerobes	Gram positive	<i>Staphylococcus aureus</i>	1
		<i>α-Streptococcus</i>	9 (36)
		<i>γ-Streptococcus</i>	1
		<i>Corynebacterium</i> spp.	1
	Gram negative	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
		<i>Proteus mirabilis</i>	1
Sub total			15 (60)
Anaerobes	Gram positive	<i>Peptococcus magnus</i>	1
		<i>Peptococcus prevotii</i>	1
		<i>Peptostreptococcus intermedius</i>	5 (20)
		<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1
	Gram negative	<i>Veillonella parvula</i>	1
		<i>Fusobacterium</i> spp.	1
Sub total			10 (40)
Total			25 (100)

3. 細菌検査方法

検体（膿汁）の採取は原則として非開放性病巣から穿刺，吸引することとし，検体は採取後ただちに TCS (Trypticase soy broth) ポーターに入れ，東京総合臨床検査センターに送付し一括して検査を行った。

細菌の検査は可能な限り DL-8280 の使用前後に実施

し，また検出菌については，DL-8280 および NFLX, PPA, Cephalixin (CEX) の MIC の測定を行った。

4. 臨床効果

1) 臨床症状の採点による投与開始後 3 日目の効果判定の結果を疾患別にみると，顎骨炎では 12 例中，著効 3 例，有効 6 例，無効 3 例で，有効率 75.0%，蜂窩織炎

Table 9 Susceptibility of organisms to DL-8280

Organisms	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					Inoculum size : 10^6 cells/ml						Total
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>	DL-8280		1										1
	NFLX			1									1
	PPA					1				1			1
	CEX												1
α - <i>Streptococcus</i>	DL-8280					2	5	2					9
	NFLX					2	2	4	3				9
	PPA											9	9
	CEX			1	5	3							9
γ - <i>Streptococcus</i>	DL-8280					1							1
	NFLX						1						1
	PPA											1	1
	CEX				1								1
<i>Corynebacterium</i> spp.	DL-8280								1				1
	NFLX									1			1
	PPA											1	1
	CEX		1										1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	DL-8280				2								2
	NFLX		2										2
	PPA							2					2
	CEX											2	2
<i>Proteus mirabilis</i>	DL-8280	1											1
	NFLX	1											1
	PPA					1							1
	CEX							1					1
<i>Peptococcus magnus</i>	DL-8280					1							1
	NFLX						1						1
	PPA				1						1		1
	CEX												1
<i>Peptococcus prevotii</i>	DL-8280		1										1
	NFLX				1								1
	PPA									1			1
	CEX				1								1
<i>Peptostreptococcus intermedius</i>	DL-8280					4	1						5
	NFLX					3	2						5
	PPA											5	5
	CEX			2	1	2							5
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	DL-8280					1							1
	NFLX						1						1
	PPA											1	1
	CEX				1								1
<i>Veillonella parvula</i>	DL-8280			1									1
	NFLX					1							1
	PPA									1			1
	CEX						1						1
<i>Fusobacterium</i> spp.	DL-8280				1								1
	NFLX			1									1
	PPA								1				1
	CEX						1						1

では7例中、著効2例、有効4例、無効1例で、有効率85.7%、歯冠周囲炎1例中、有効1例、その他歯性感染4例中、著効1例、有効3例であった。

以上の結果をまとめると、全体としては、点数による効果判定をし得た24例中、著効6例(25.0%)、有効14例(58.3%)、無効4例(16.7%)で、有効率83.3%で

Table 10 Frequency of the side effects

No. of cases	No. of cases with side effects
24	0 (0%)

あった (Table 5, Table 6)。

2) 主治医の主観による判定についてみると、効果判定をし得た 24 例中、著効 3 例 (12.5%)、有効 14 例 (58.3%)、やや有効 5 例 (20.9%)、無効 2 例 (8.3%) であり、有効率 70.8% であった (Table 7)。

5. 細菌検査所見

細菌検査を行った 15 例中 13 例 (86.7%) において、合計 25 株の菌が検出された (Table 8)。

好気性菌は 25 株中 15 株 (60%) で、そのうちグラム陽性菌 12 株 (48.0%)、グラム陰性菌 3 株 (12.0%) で、その内訳は、*α-Streptococcus* が 9 株と最も多く見られ、ついで *Pseudomonas aeruginosa* 2 株、*Staphylococcus aureus*, *γ-Streptococcus*, *Corynebacterium* spp., *Proteus mirabilis* が各 1 株であった。

嫌気性菌は 25 株中 10 株 (40.0%) で、そのうちグラム陽性菌 8 株 (32.0%)、グラム陰性菌 2 株 (8.0%) で、その内訳は、*Peptostreptococcus intermedius* が 5 株と多く *Peptococcus magnus*, *Peptococcus prevotii*, *Peptostreptococcus* spp. が各 1 株であった。

DL-8280 の検出菌に対する MIC (minimum inhibitory concentration, 最小発育阻止濃度) を、他の類似の抗菌剤である NFLX, PPA ならびに CEX と比較検討してみると、DL-8280 は *α-Streptococcus*, *Peptostreptococcus intermedius*, *Corynebacterium* spp. 以外の細菌に対して、MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下と強い抗菌力を示し、他の類似の抗菌剤 NFLX とほぼ同等、PPA よりはすぐれた抗菌力を示した。また CEX と比較してみると細菌によっては若干抗菌力は劣るが、*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* などの一部の細菌ではむしろ CEX より強い抗菌力を示した (Table 9)。

6. 副作用および臨床検査所見

1) 副作用

投与 24 例中、副作用と思われる不快症状は全例に認められなかった (Table 10)。

2) 検査値異常

本剤投与前後に一般血検、血沈ならびに血清化学検査、とくに肝機能の指標として GOT, GPT, Al-P など、また腎機能の指標として BUN などと測定した結果、本剤投与前は正常値で、投与後異常値を示した症例は、3 例であり、その内訳は WBC の減少が 22 例中 2 例 (症

Table 11 The laboratory findings

Items	No. of cases	Incidence
Decrease of WBC	22	2 (9.1%)
Elevation of BUN	18	1 (5.6%)

例 10, 症例 23) (9.1%), BUN の上昇は 18 例中 1 例 (症例 11) (5.6%) であった (Table 11, Table 12)。

検査値の異常はいずれも軽度であった。なお検査値異常と本剤との関係については、本剤投与後に一過性の異常がみられたことから本剤が関与している可能性は否定できないとも考えられるが、確かなことは不明であった。

考 察

1. 基礎的研究について

本研究に使用した DL-8280 は、ヒトに経口投与した場合、従来の同系薬剤に比べ、投与量に相関したより高い血中濃度が得られ、また各種組織への移行も良好であり、血中半減期は 4～6 時間で、尿中には 90% 以上が 48 時間以内に未変化体のまま排泄されるとされている¹⁻³⁾。

今回得られた血清中濃度を Josamycin (JM), Ampicillin (ABPC) の報告例⁷⁾と比較すると、JM 400 mg 経口投与後のヒト血清中濃度は、投与後 1 時間にピークがみられるが、ピーク値が 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下と本剤と比べ低い値であった。ABPC 500 mg 経口投与例では 2 時間値にピーク値がみられ、4.0 $\mu\text{g/ml}$ と本剤とほぼ同様の値であった。

歯肉組織内濃度は全般に血清中濃度より高い値を示したが、これはマクロライド系抗生物質の組織移行⁷⁾と同様であった。胆汁内濃度は、血清、歯肉組織内濃度に比べ高い値を示し感染巣への良好な移行が考えられる。

今回は検索症例が少なく傾向を窺いみるにとどまるが、他剤との比較、胆汁、歯肉組織内濃度値から、口腔領域感染症に対し本剤の有用性が期待される。

2. 臨床的研究について

最近、口腔外科領域感染症では嫌気性菌による感染が注目されてきている^{8,9)}。したがって本症の治療に当たっては、嫌気性菌を含む幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する薬剤が必要と思われる。

新しい合成経口抗菌剤 DL-8280 は、*Staphylococcus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides fragilis* など、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、その

Table 12 Laboratory findings before and after treatment of DL-8280

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	γ -GTP (mU/ml)	TP (g/dl)	Total bil. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B 500	12.7	35	4,100	1	2	65	31	1	17.0	11	3	1.5	2	7.8	0.7	141.4	3.6	107.1	10.4	0.8
	A 425	11.5	34.5	4,700	0	4	70	24	2	17.0	10	4	1.4	6	7.2	0.4	140.6	3.3	105.9	7.5	0.6
2	B 405	11.0	37	8,200	1	0	75	23	1	30.7	12	6		5		0.4	138.0	4.3	104.5		0.8
	A 500	11.6	35	9,000	2	1	66	25	6	35	9	6		6		0.3	137.3	3.9	104.1		0.7
3	B 421	13.9	41	9,100		2	61	29	7	26.9	27	15				1.1	135.7	4.5	101.7		0.8
	A 475	13.2	41	7,100	0	0	63	36	1	29.9	15	13				0.5	138.3	4.1	104.2		0.8
4	B 498	15.3	47	3,600	1	2	63	28		29.9	18	17	2.1	25	6.8	0.5	142.8	4.1	105.3	18.6	1.1
	A 565	14.8	45	4,700	2	1	55	37	5	33.9	16	15	2.0	23	6.8	0.7	141.7	4.1	107.1	21.5	1.5
5	B 481	15.4	46	7,400			76	19	5	27.4	15	9	2.6	9	7.1	0.4	140.7	4.0	101.8	14.1	1.2
	A 487	15	46.6	4,700			66	29	4	28.8	15	8	2.5	11	7.1	0.4	142.9	4.1	104.0	16.6	1.3
6	B										13	4	2.3	12	6.3	0.6	138.6	3.5	99.8	14.8	1.0
	A 387	14.2	43.7	5,800	1	1	45	46	6	22.4											
7	B 525	17.1	48	4,800	0	3	70	23	4	31.5	17	15	1.7	10		0.6	140.6	4.2	104.4	9.4	1.0
	A 457	16.0	43	4,900	1	1	60	30	8	35.1											
8	B 455	15.3	44	7,300	2	2	70	22	4	27.3	11	5		15		0.3	139.7	4.3	105.1		0.7
	A																				
9	B 563	15.8	44	5,200	2	0	75	21	2	24.2	14	9	2.6	17	8.0	0.5	137.7	4.9	96.5	16.4	1.1
	A 455	13.6	41	4,600	1	5	58	32	4	29.1	17	13	2.3	10	7.0	0.3	140.9	4.4	99.4	14.1	1.0
10	B 461	14.7	46.2	8,100	0	2	63	32	3	27.7	10	6	2.3	10	8.1	0.5	138.2	4.7	102.6	14.7	1.2
	A 392	12.5	39.5	3,500	0	3	50	44	3	23.5	10	9	2.0	9	7.2	0.4	137.9	4.7	103.4	11.9	1.4
11	B 455	15	44	6,200	0	2	67	25	6	24.1	20	11				0.4	140.6	3.8	108.0	13.8	1.0
	A 471	15.1	43	5,200	2	1	54	38	5	27.8	22	11				0.5	142.4	4.1	110.7	22.2	
12	B 421	12.6	39.1	5,000	4	0	54	38	4	22.7	13	5	7.5	5	7.4	0.6	140.0	4.1	101.0	11.5	0.9
	A 425	12.9	39.4	4,900	3		41	51		25.5	12	5	7.2	6	7.1	0.3	141.8	4.0	103.3	11	0.9

Table 12 (Continued)

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	γ -GTP (mU/ml)	TP (g/dl)	Total bil. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
13	B	426	12.6	38			68	25	4	20.0	11	7	3.2	5	7.5	0.4	139.2	4.1	107.4	12.0	0.8
	A	449	12.4	38.5	4,500	4	50	40	6	23.3	10	5	2.7	6	6.6	0.3	138.8	4.0	106.7	12.2	0.9
14	B	455	14.9	43.9	4,500	1	52	38	6	14.1	46	45	4.3	172	7.4	0.7	139	4.3	101	12.1	0.8
	A	426	14.7	41.4	3,300	2	49	44	5	11.6	53	50	4.1	140	7.6	0.8	138.2	4.4	99	12.8	0.9
15	B	444	15.5	45.5	9,100	5	74	12	9	21.7	25	16	2.1	12	8.1	0.4	138.1	3.8	99.9	6.9	0.7
	A	462	15.2	47.5	8,100	3	60	29	7	21.7	14	8	1.5	8	7.2	0.3	135.9	4.4	100.6	12.7	0.9
16	B	384	13.8	37.7	9,900		75	17	7	21.1	10	4	2.2	9	8.1	0.7	138.3	4.6	100.8	9.4	0.9
	A	354	12.8	36.2	5,700	1	65	30	2	21.2	16	11	1.9	12	7.8	0.4	138.4	5.7	103.0	14.0	1.0
17	B	507	15.3	46.6	10,300	2	57	30	11	24.3	16	9	7.1	9	8.6	0.6	138.6	4.9	95.0	10.4	1.0
	A	469	14.5	41.3	5,400	3		34	6	22.5	21	10	6.5	6	8.0	0.5	138.0	4.5	101.5	13.4	0.9
18	B	434	13.5	40	5,600	0	53	35	10	28.2	15	8	2.4	31		0.6	142.8	4.1	104.7	16.0	0.8
	A	421	12.9	39	5,200	1	49	41	7	25.2	21	15	2.6	36		0.4	143.1	4.4	109.5	11.3	0.8
19	B	366	12.9	38.3	6,500	2	77	15	6	17.2	26	9	2.3	23	6.7	0.5	140.8	4.4	103.3	12.7	1.1
	A	358	12.5	37.2	6,500	5	69	18	7	21.4	21	8	2.0	18	6.2	0.6	140.1	4.0	104.0	11.7	1.3
20	B	510	16.2	48	7,500	1	64	30	3	21.9	16	9	1.9	9	7.4	0.6	140.9	4.3	104.1	18.3	1.0
	A	418	15.8	44	3,600	1	57	33	6	16.7	10	6	1.6	6	6.6	0.3	143.5	4.0	107.1	16.0	1.0
21	B	419	14.6	43.9	7,800	1	61	29	8	21.8	10	6	2.3	15	6.8	0.6	141.8	4.1	105.8	13.5	1.0
	A	442	15.5	45.8	4,500	3	51	38	7	24.5	12	8	2.3	9	6.6	0.7	140.5	4.2	110.2	16.2	1.0
22	B	487	14.9	48.7	7,900		67	25	8		13	6	2.4	10	7.3	0.5	141.5	4.9	106.2	17.1	0.9
	A	525	16.7	49	5,100	1	56	37	5	28.8	15	10	2.5	9	8.0	0.5	139.4	5.2	100.8	18	1.0
23	B	425	12.0	49.3	4,800	0	76	18	5	25.9	15	7	1.9	5	7.3	0.4	138.1	4.5	102.2	11.1	0.8
	A	365	10.1	31.3	2,800	3	41	52	4												
24	B	455	14.8	43	8,600		60	36	4	22.8	11	3	2.1	10	7.2	0.5	139.6	3.7	101.7	9.7	0.8
	A	458	14.8	44.8	8,000	1	67	28	3	20.7	11	5	2.1	9	7.1	0.5	138.1	4.6	103.5	10.4	0.8

B: Before treatment, A: After treatment

作用は殺菌的であり、とくにグラム陽性菌には既存の同系薬剤より抗菌力の優れている点が特長とされている³⁾。

そこで、われわれは口腔外科領域感染症 24 例に対し、本剤を経口投与し、その臨床効果について検討したところ、点数判定では、有効率 83.3% で、主治医による主観的判定では有効率 70.8% と良好な成績が得られた。

同じ臨床症状の検点法である客観的な点数判定法による効果判定基準により検討されている他の抗生物質と比較してみると、Cephacetrile では著効 0%, 有効 83.3%, 無効 16.7%¹⁰⁾, Ceftezole では著効 7.1%, 有効 85.8%, 無効 7.1%¹¹⁾, Cefoperazone では著効 16.0%, 有効 84.0%, 無効 0%¹²⁾, Cefadroxil では著効 8.9%, 有効 71.1%, 無効 20.0%¹³⁾, Cefmetazol (CMZ) では著効 25.0%, 有効 68.8%, 無効 6.3%¹⁴⁾, Amoxicillin では著効 27.6%, 有効 51.7%, 無効 20.7%, Pivampicillin では著効 25.0%, 有効 70.8%, 無効 4.2%¹⁶⁾で、今回のわれわれの成績は吉田ら (CMZ) の報告¹⁴⁾とほぼ同程度の成績であった。

本剤の副作用としては、悪心、嘔気、下痢などの消化器症状、発疹、痒痒感などの過敏症状などがみられ、その発現頻度は 2,856 例中 99 例 (3.5%) と報告されているが³⁾、今回の対象症例においては、全例において副作用と思われる不快症状は認められなかった。

また本剤の臨床検査値への影響については、GOT, GPTの上昇, BUN 上昇, クレアチニンの上昇, 好酸球増多などの異常が見られるが³⁾、今回は本剤投与後異常値がみられたのは 3 例 (WBC の減少: 2 例, BUN の上昇: 1 例) であり、いずれも軽度であった。

以上の結果より、本剤は口腔外科領域感染症に対して有効であると考えられる。

文 献

- 1) DL-8280 概要, 第一製薬株式会社, 1982
- 2) 第 3 回 DL-8280 研究会発表資料集, 第一製薬株式会社, 1982
- 3) 第 30 回 日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポ

ジウム, DL-8280, 1982

- 4) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UNE, Y. OSADA, H. OGAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 22: 548~553, 1982
- 5) 日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準検討委員会報告, 1973
- 6) 第 1 回歯科薬物療法研究会シンポジウム記録「歯科感染症に対する抗生物質の効果判定基準について」。歯科薬物療法研究会誌 1: 122~160, 1982
- 7) 久野吉雄, 道 健一, 佐々木次郎, 金子賢司編: 今日の日科医療 IV 口腔外科の疾患治療の指針, II-6 口腔感染症 (椎木一雄), 161~204 頁, 書林, 1980
- 8) 森鼻健史, 他: 口腔感染症からの検出菌の現況 (共同研究)。日口外誌 28: 2189, 1982
- 9) 大野康亮, 他 (9 施設): 口腔外科領域感染症における検出菌の検討。日口外誌 28: 2189~2190, 1982
- 10) 石橋克禮, 天笠光雄, 吉田 広, 尾島富貴子, 清水正嗣, 上野 正: Cephacetrile の顎口腔領域感染症に対する使用経験。Chemotherapy 24: 398~401, 1976
- 11) 石橋克禮, 吉田 広, 天笠光雄, 清水正嗣, 上野 正, 愛甲勝彦, 白田篤伸: 顎口腔領域感染症に対する新しい Cephalosporin 系抗生物質 Ceftezole の使用経験。Chemotherapy 24: 1234~1238, 1976
- 12) 山田善雄, 伊藤智博, 竹内寿勝, 椎木一雄, 佐々木次郎, 森下正教, 大川博充, 武安一嘉: Cefoperazone (T-1551) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28: 917~927, 1980
- 13) 大野康亮, 道 健一, 片寄清敏, 高橋正行, 佐久間徹, 斉藤健一, 吉田 広, 上野 正, 愛甲勝彦, 柿市利男: 口腔外科領域感染症に対する Cefadroxil の使用経験。Chemotherapy 28: 506~510, 1980
- 14) 吉田 広, 斉藤健一, 藤井研一, 青木慎一郎, 秋月弘道, 大沢毅晃, 大野康亮, 道 健一, 上野 正: 口腔外科領域感染症に対する Cefmetazon (CMZ) の基礎的, 臨床的研究。日口外誌 28: 310~314, 1982
- 15) 石橋克禮, 道 健一, 浅田洗一, 渡久地千代子, 久保ますみ, 朽名正也, 高倉俊一, 清水正嗣, 上野 正: 顎口腔外科領域感染症における Amoxycillin (BRL-2333) の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 21: 1649~1654, 1973
- 16) 道 健一, 石崎利文, 渡久地千代子, 松浦正朗, 浅田洗一, 久保ますみ, 朽名正也, 高倉俊一, 上野 正: 歯科, 口腔外科領域感染症における Pivampicillin の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 22: 761~770, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF DL-8280 IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

KOHSUKE OHNO, KEN-ICHI SAITO, HIROSHI YOSHIDA,

KEN-ICHI MICHII and TADASHI UENO

First Department of Oral Surgery, School of Dentistry Showa University

DL-8280, a new oxazine derivative, was administered at an oral dose of 300 mg to four patients, whose oral tissues were then bioassayed for concentrations of the agent. The highest peak concentration was observed in the gingiva at one hour after administration, decreasing gradually later. However, the concentrations in the gingiva were higher than in the serum.

DL-8280 was then administered to twenty-four patients suffering from oral infections. According to the objective numerical rating of clinical symptoms, the results were excellent in 25.0%, good in 58.3% and poor in 16.7%.

No subjective side effects were observed in any of the cases. Clinical examinations revealed slight elevation of BUN level in one case and slight decrease of WBC in two cases.