

顎口腔領域感染症における AC-1370 の臨床的・基礎的検討

中川 洋一・浅田 洸一・石橋 克禮・鈴木 隆徳・内藤 美栄子

鶴見大学歯学部第2口腔外科学教室

(主任：石橋克禮教授)

要 旨

新しく開発されたセフェム系抗生物質 AC-1370 の臨床的・基礎的検討を行ったので報告する。

AC-1370 を下顎骨周囲炎 7 例、口腔底蜂窩織炎 2 例および頬部蜂窩織炎 1 例の顎口腔領域の急性感染症 10 例に 1 日 2 g 投与した。

「歯科口腔外科領域抗生物質効果判定基準検討委員会案」に準ずる評点法に従った効果判定においては著効 2 例、有効 6 例、無効 2 例であった。

顎口腔領域の急性感染症例から分離された嫌気性 *Streptococcus* 16 株と好気性 *Streptococcus* 23 株を用いて、寒天平板希釈法により MIC 測定を行った。その結果、AC-1370 はこれらの *Streptococcus* に対し、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 50% の株が発育阻止し、25 $\mu\text{g/ml}$ 以下ではすべての株の発育を阻止した。

我々は、新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質 AC-1370 を顎口腔領域の急性化膿性炎の 10 例に使用し、臨床的検討を行い、さらに、顎口腔領域の化膿性炎から比較的高率に検出される *Streptococcus* に対する AC-1370 の抗菌性についても検討を加えたので報告する。

I. 臨床的検討

1. 対象および方法

顎口腔領域の急性化膿性炎で、注射剤使用が適応と思われる中等度以上の感染症を投与対象とした。対象は 24 歳から 51 歳の男 8 例、女 2 例で、対象疾患の疾患別内訳は下顎骨周囲炎 7 例、口腔底蜂窩織炎 2 例、頬部蜂窩織炎 1 例であった。投与方法は、原則として外来症例（5 例）に対しては、1 回 2 g、1 日 1 回、入院症例（5 例）に対しては、1 回 1 g、1 日 2 回とし、症例により増減した。投与期間は 3 日から 7 日間で、点滴静注した。なお、必要に応じ切開排膿などの局所処置を行った。効果判定は、「歯科口腔外科領域抗生物質効果判定基準検討委員会案」に準ずる評点法（Table 1）による判定¹⁾と、主治医の総合判定を併せて行った。

2. 臨床成績

各症例の年齢、性、疾患、投与量、投与方法、投与期間、治療成績を Table 2 に示す。症例 1 から 5 は外来症例、症例 6 から 10 は入院症例である。評点法による判定では、投与第 3 日の評点を投与開始日の評点で除したも

ので、 ≤ 0.3 著効、 $0.3 \sim 0.7$ 有効、 ≥ 0.7 無効と判定した。外来症例は著効 2 例、有効 2 例、無効 1 例で、入院症例は有効 4 例、無効 1 例であった。また疾患別では下顎骨周囲炎著効 2 例、有効 3 例、無効 2 例であり、口腔底蜂窩織炎有効 2 例、頬部蜂窩織炎有効 1 例であった。主治医による判定では、著効 4 例、有効 4 例、やや有効 2 例であった。副作用ならびに検査値の異常化などはみられなかった。

閉鎖膿よりの検出菌は、 α -*Streptococcus*、*Peptostreptococcus*、*Bacteroides*、*Neisseria* など（Table 2）であり、それらのうち本剤の MIC を測定し得たものは Table 3 に示すごとく *Streptococcus* に対しては、MIC は LMOX より低い傾向がみられた。

II. 抗菌力の検討

1. 材料および方法

1982 年 4 月からの 1 年間に顎口腔領域の化膿性炎より検出した *Streptococcus*（Table 4）に対する AC-1370 の MIC を測定した。MIC 測定は日本化学療法学会標準法に準じ、寒天平板希釈法により行ったが、培地は GAM 寒天培地を用い、嫌気性菌は、ガスパック法により 24 時間、好気性菌は、好氣的条件で 18 時間培養後判定した。なお、*Streptococcus* は、好氣的条件で発育の良いものと、嫌氣的条件で発育の良いものがみられ、嫌氣的条件で発育の良いものは、嫌氣的条件で測定した。

Table 1 Criteria proposed by the Japanese Association of Oral Surgery for the evaluation of the therapeutic effects of antibiotics

Calendar day												
Disease day		Initial visit	1st day	2nd day	3rd day	4th day	5th day	6th day	7th day			
Dosage												
Concomitant drug												
Systemic findings	Body temperature	0123	0123	0123	0123	0123	0123	0123	0123	0123		
	Systemic languor	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	Anorexia	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
Local findings	Erythema	024	024	024	024	024	024	024	024	024		
	(Hot feeling)	012	012	012	012	012	012	012	012	012		
	Swelling	024	024	024	024	024	024	024	024	024		
	Induration	012	012	012	012	012	012	012	012	012		
	Pain	01	01	01	01	01	01	01	01	01		
	Trismus	0123	0123	0123	0123	0123	0123	0123	0123	0123		
Local treatment	Lymphnode findings	012	012	012	012	012	012	012	012	012		
	Side effects											
Total points												

- Criteria for evaluation of symptoms
1. Body temperature:
0: Below 37.5°C
1: Over 37°C below 37.5°C
2: Over 37.5°C below 38°C
3: Over 38.0°C
2. Systemic languor:
1: No
2: Yes
3. Anorexia:
1: No
2: Yes
4. Erythema (Hot feeling):
a. Inside oral cavity:
0: No
2: Gingivitis of one or two teeth
4: Gingivitis of more than 3 teeth or inflammation extended to the surrounding tissues
b. Outside oral cavity:
0: No
1: Erythema outside of oral cavity
2: Erythema accompanying hot feeling
5. Swelling:
a. Inside oral cavity:
0: No
2: Swelling of one or two teeth
4: Swelling of more than 3 teeth or inflammation extended to the surrounding tissues
b. Outside oral cavity:
0: No
1: Swelling outside of oral cavity
2: Extensive swelling
6. Induration:
0: No
1: Induration palpable from outside oral cavity
2: Induration accompanying tense skin
7. Pain:
a. Spontaneous:
0: No
1: Spontaneous
2: Severe pain
b. On swallowing:
0: No
1: Yes
c. On pressure:
0: No
1: Yes
8. Trismus:
0: Opening of the mouth over 30 mm
1: Opening of the mouth over 20 mm, below 30 mm
2: Opening of the mouth over 10 mm, below 20 mm
3: Opening of the mouth below 10 mm
9. Lymphnode findings:
0: No swelling or swelling without pain
1: Movable and pain on pressure
2: Non-movable and pain on pressure

Table 2 Clinical cases of AC-1370

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacteria	Admis- sion	Inci- sion	Daily dose (g)	Times/ day	Dura- tion	Total dose (g)	Score ratio	Point evaluation	Doctor's judgement	Side effect
1	R.A.	43	F	l-mandibular ostitis	<i>Peptostreptococcus</i>	-	+	2	1	3	6	3/13 = 0.23	Excellent	Excellent	-
2	Y.O.	24	M	l-mandibular ostitis		-	-	2	1	4	8	13/23 = 0.57	Good	Excellent	-
3	S.K.	46	M	l-cellulitis of the cheek	<i>S. anginosus</i> <i>H. influenzae</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Bacteroides</i>	-	+	2	1	4	8	10/16 = 0.63	Good	Fair	-
4	A.S.	34	M	l-mandibular ostitis		-	-	2	1	3	6	18/24 = 0.75	Poor	Good	-
5	T.I.	49	M	r-mandibular ostitis	<i>β-Streptococcus</i> <i>Bacteroides</i>	-	+	2	1	3	6	6/26 = 0.23	Excellent	Excellent	-
6	T.O.	25	M	Cellulitis of the floor of mouth	<i>Neisseria</i>	+	+	2	2	5	10	6/12 = 0.50	Good	Good	-
7	K.H.	37	M	l-mandibular ostitis	<i>α-Streptococcus</i> <i>S. intermedius</i> <i>Bacteroides</i>	+	+	2 1	2 1	3 2	8	10/28 = 0.36	Good	Good	-
8	K.Y.	51	F	Cellulitis of the floor of mouth	<i>α-Streptococcus</i>	+	-	2 1	2 1	5 1	11	12/25 = 0.48	Good	Excellent	-
9	M.M.	39	M	r-mandibular ostitis	<i>Bacteroides</i>	+	+	2 1	2 1	6 1	13	19/25 = 0.76	Poor	Fair	-
10	H.S.	25	M	l-mandibular ostitis	<i>α-Streptococcus</i> <i>β-Streptococcus</i> <i>Bacteroides</i>	+	+	2 3	1 2	1 5	17	12/23 = 0.52	Good	Good	-

Table 3 MIC of AC-1370 in clinical cases

Case No.	Isolated organism	Drug	MIC (μg/ml)	
			10 ⁶	10 ⁸
3	<i>Streptococcus anginosus</i>	AC-1370	3.13	3.13
		CPZ	0.2	0.39
		LMOX	6.25	6.25
		CTM	0.2	0.2
		CEZ	0.1	0.2
	<i>Haemophilus influenzae</i>	AC-1370	0.78	0.78
		CPZ	0.1	0.2
		LMOX	0.2	0.2
		CTM	0.78	3.13
		CEZ	12.5	25
7	<i>α-Streptococcus</i>	AC-1370	3.13	3.13
		CPZ	0.39	0.39
		LMOX	6.25	6.25
		CTM	0.2	0.39
		CEZ	0.2	0.2
	<i>Streptococcus intermedius</i>	AC-1370	1.56	1.56
		CPZ	0.1	0.1
		LMOX	3.13	3.13
		CTM	0.1	0.2
		CEZ	0.1	0.1

Table 4 *Streptococcus* isolated from infections of the oral and maxillofacial regions (39 strains)

	Strains
<i>S. milleri</i>	9
<i>S. sanguis</i>	7
<i>S. mitior</i>	5
<i>S. agalactiae</i>	3
<i>S. salivarius</i>	2
<i>S. bovis</i>	1
<i>S. spp</i>	3
<i>S. intermedius</i>	7
<i>S. morbillorum</i>	1
<i>S. constellatus</i>	1

2. 結果

Fig. 1は微好氣的に發育する7株を含む嫌氣性菌16株を嫌氣的条件で測定した結果、Fig. 2は好氣的条件で測定した23株の結果を示す。AC-1370は*Streptococcus*に対しては、6.25 μg/ml以下で50%の株に發育阻止を認め、25 μg/ml以下ですべての菌に發育阻止した。接種菌量10⁸cells/mlではAC-1370は、比較的広範囲の分布を示した。

III. 考 察

AC-1370は、味の素㈱中央研究所で創製され、同社と持田製薬㈱で開発された注射用 cephalosporin 剤で、本剤は、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対し、幅広いスペクトルをもつが、特に、*Pseudomonas* 属を含むグラム陰性桿菌に対し良好な抗菌力を示すと言われている²⁾。
今回、顎口腔領域の急性化膿性炎10例に本剤を使用した。対象例の中に評価法による判定では、初診時評点が12,13点例が含まれるが臨床的には中等度以上の症例で、注射剤の適応と思われる症例に使用した。口腔内より口

腔外に症状の強い例については、臨床的判断と評点到少し差ができることがあるかと思われる。
投与方法は外来症例の5例に対して、1日1回2g点静し、入院症例の5例に対して、1日2回1gを点静した。この場合抗生物質が24時間おきに投与される例と12時間おきに投与される例にわかれることになる。
AC-1370の1g 1時間点滴静注では、点滴開始1時間後に62.1μg/mlに達し、12時間でほとんど排泄され、2g 1時間点滴静注では、点滴開始1時間後に135.2μg/mlに達し、同じく12時間後にほとんど排泄される³⁾。生菌数を減じるためにはMIC以上の濃度が保たれねばならないが、すみやかに排泄される薬剤にとってMIC以上の薬剤濃度持続は投与間隔によって左右されることになる。このような観点から1日1回投与より1日2回投与が望ましいと思われる。
外来症例において1日2回点静というのは、実際上困難なことが多く、1日1回投与にせざるをえなかった。この場合、菌の再増殖が問題になり、臨床的效果が期待しえないという危惧があったため、1回投与量を倍にすることで、殺菌効果を期待した。*In vitro*の実験によれば、菌はMIC以上の殺菌抗生物質に1~1.5時間さらされると90~99%が死滅し、再増殖開始までに6~8時間を要するとされている⁴⁾。このような結果から、1回投与量を倍にすることで、血中濃度、組織内濃度を高め、起炎菌の再増殖開始までの時間をさらに延長し、投与24時間後において投与前の生菌数に達しないことが期待される。今回の外来症例においては増悪例はなく、臨床効果においても入院症例と大きな相違はみられなかった。これは膿瘍形成例が多いことから、切開排膿をはかること

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Streptococcus* 16 strains

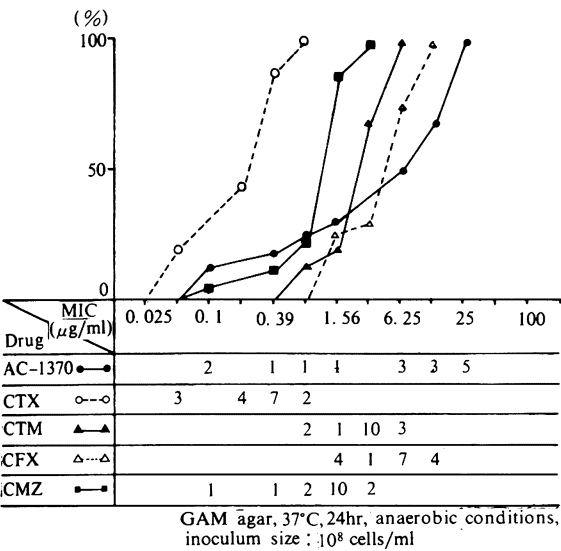
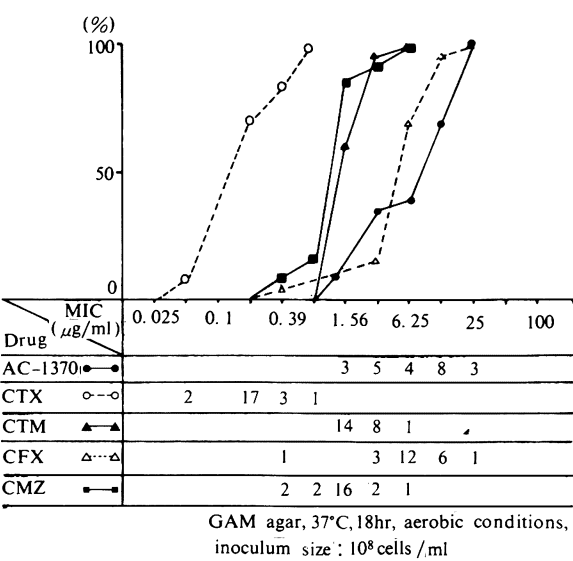


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Streptococcus* 23 strains



により、膿汁の排出ならびに血行回復により、早期の改善がみられる面があり、一方で1日1回投与でも薬剤を倍量にすることにより、再増殖抑制効果が発現したと思われる。しかしながら、体内動態からみて1日1回投与法については、さらに症例を追加して検討が必要だと考えている。薬剤効果についてみると評点法による判定で、著効2例、有効6例、無効2例の結果を得た。医師の判定では、著効4例、有効4例、やや有効2例であり、評価にやや差がみられた。これは医師の判定が全経過を通じて判定されたものと思われる。無効例2例のうち症例9は3日目判定で0.76、5日目で0.56と切開処置を受けているにもかかわらず無効と判定されたが、症例4は切開処置を受けてなく、評点法の3日目判定では0.75と無効の判定だが、投与中止後の症状軽減は比較的大きく、主治医判定では、有効となっている。以上の結果のごとく、AC-1370は、臨床的には著効、無効は少なく、比較的 mild な薬剤と思われた。

歯科口腔外科領域における化膿性炎は、口腔常在菌による内因性感染が多く、*Bacteroides*, *Peptostreptococcus* などの嫌気性菌や、好気性、嫌気性の *Streptococcus* が多く検出され⁵⁾、顎口腔領域感染症においては、混合感染症が多く、そのうち、*Streptococcus* のしめる意義は依然大きいと思われる。

今回は、1982年4月からの1年間に当科で分離同定保存した嫌気性、好気性の *Streptococcus* に対する AC

-1370 の MIC もあわせて検討した。分離した *Streptococcus* は嫌気性9株、好気性30株で、ほとんどが、 α 溶血性であった。

Streptococcus は、HI, BHI などでは発育が悪く、血液を加える方法が一般に用いられているが、GAM 寒天培地でも良好な測定結果が得られたので⁶⁾、今回は、GAM 寒天培地を用い、日本化学療法学会法に準じ MIC を測定した。結果は、Fig.1,2のごとくで比較的低濃度で発育阻止する菌から高濃度の MIC を認めるものまで比較的広い阻止濃度を得たが、25 μ g/ml 以下ですべて阻止した。AC-1370 は他のセフェム系薬剤と較べると、MIC がやや劣るものの、*Streptococcus* に対しては、臨床的に使用しえる抗菌性を示すと思われた。

以上、臨床成績ならびに *in vitro* での結果より AC-1370 は顎口腔外科領域の化膿性炎に対して有用と思われた。

IV. 結 語

1) 顎口腔領域における急性化膿性炎10例に AC-1370 を使用し、著効2例、有効6例、無効2例の結果を得た。

2) 顎口腔領域化膿性炎より比較的高率に検出される *Streptococcus* の臨床分離株に対する AC-1370 の抗菌性を測定し、6.25 μ g/ml 以下で50%の株の発育を阻止し、25 μ g/ml 以下ですべての株の発育阻止を認めた。

3) 以上のことより, AC-1370 は顎口腔外科領域化膿性炎に対して有用な薬剤と思われた。

文 献

- 1) 高井 宏, 他: 菌性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。歯薬療法 1 (1): 122, 1983
- 2) 第31回日本化学療法学会総会: 新薬シンポジウム II。AC-1370, 1983
- 3) AC-1370 の概要, 持田製薬株式会社

- 4) 清水喜八郎, 紺野昌俊: 再評価後の抗生物質の使い方。医学書院, 東京, 1978, pp. 248~249
- 5) 土居保良, 中川洋一, 他: 顎口腔領域における化膿性炎とその検出菌に関する検討。鶴見歯学 9 (1): 252, 1983
- 6) 中川洋一, 浅田洸一, 他: セフェム系抗生物質の *Streptococcus* に対する薬剤感受性について。第2回歯科薬物療法研究会, 1983

CLINICAL AND LABORATORY STUDIES OF AC-1370 ON THE ORAL AND MAXILLOFACIAL INFECTIONS

YOUICHI NAKAGAWA, KOUICHI ASADA, KATSUNORI ISHIBASHI,
TAKANORI SUZUKI and MIEKO NAITOU

The Second Department of Oral Surgery, Tsurumi University, School of Dental Medicine

Clinical and laboratory studies of AC-1370, a new synthetic cephalosporin, were carried out and the following results were obtained.

AC-1370 was administered to 10 patients of acute infections of oral and maxillofacial regions consisting of 7 cases of mandibular osteitis, 2 cases of cellulitis of floor of mouth and 1 case of cellulitis of cheek, at a daily dose of 2 g for 3~7 days. The results based on the points determined by the criteria recommended by the Japanese Society of Oral Surgery revealed excellent in 2 cases, good in 6 cases, poor in 2 cases. No side effect was observed.

The sensitivity was determined by the plate dilution method with 16 strains of anaerobic *Streptococcus* and 23 strains of aerobic *Streptococcus* that were isolated from acute infections of oral and maxillofacial regions. The growth of 50% of *Streptococcus* was inhibited at concentration of less than 6.25 µg/ml and all of the strains was inhibited at concentration of less than 25 µg/ml.