

歯・口腔・顎領域の急性感染症に対する TE-031の臨床的検討

高井 宏・池嶋一兆・足立 深
木代 宏・小屋房子・志賀恵子
東北歯科大学口腔外科学第一講座

新しいマクロライド系抗生物質 TE-031を口腔・顎感染症の19例に試用し、その効果を日本口腔外科学会の抗生物質効果判定基準委員会により作られた基準¹⁾により判定した結果、著効3例、有効16例、無効0例と優れた成績を示し、主治医主観判定では著効6例、有効8例、やや有効5例、無効0例と有効率74%であった。

投与量については400 mg/day の必要性が推察された。

尚、本剤によると思われる副作用および異常検査値はなかった。

TE-031は、新しく開発されたマクロライド系抗生物質で、そのスペクトラムはEMに類似し、*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *M. luteus*, *C. diphteriae*, *B. subtilis*などのグラム陽性好気性菌、*N. gonorrhoeae*などのグラム陰性好気性菌および*P. acnes*, *P. granulosum*, *C. botulinum*, *C. tetani*, *B. fragilis*などの嫌気性菌などに有効であり、かつその効果はEMをしのぐとされ、また酸に対し安定性が高く経口投与により高血中濃度が得られる事、組織移行性が極めて高くEMの数倍乃至数十倍である事、尿中排泄が非常に良好なことなどにより²⁾外来治療の頻度が高く、したがって内服投与が中心であり、起因菌または混合感染菌が多岐にわたる歯・顎・口腔外科領域の感染症には有用度が高いと推察される。

著者らは本剤による治験を試み、非常に良好な成績を得たので報告する。

I. 投与対象および方法

投与対象は昭和61年6月より9月までに東北歯科大学口腔外科第一講座を訪れた急性顎口腔感染症患者の内、本治験直前まで他の抗生物質の投与を受けその効果が認められるもの、マクロライド系抗生物質に過敏症の既往のあるもの、肝および腎などに障害のあるもの、重篤な基礎疾患あるいは合併症のあるもの、妊婦、授乳婦あるいは妊娠中である可能性のある婦人、主治医が本治験の対象として不適当と判断したものを除外した19例である(Table 1)。

これら投与症例の背景は、年齢は20歳より73歳で男性14例の平均は37.1歳、女性5例の平均は54.2歳と男性の方が低く全体の平均は41.6歳であった。また体重については最低45 kgより最高79 kgまでの平均60.8 kgであり、

男性平均64.4 kg、女性平均50.8 kgであった(Table 2)。

投与対象とした疾患は、判定基準¹⁾に規定する第1群(G-1): 歯周組織炎すなわち歯周組織および顎骨歯槽突起部に炎症の主体のあるもの5例、第2群(G-2): 歯冠周囲炎すなわち解剖学的な特異性により特殊な臨床経過を示し易い下顎智歯周囲炎の4例、第3群(G-3): 顎炎すなわち炎症の主体が顎骨およびその周辺にあるもの10例の計19例であった(Table 3)。

投与量および服用法は、症状に応じて本剤200 mg、300 mgまたは400 mgを1日量とし2回に分割し内服させた。また1回量が100 mgの場合は食前に、200 mgの場合は食後に服用するのを原則とした。

投与期間は原則として当初3日分を投与し、以後症状に応じて継続したが7日間を限度とした。

併用剤については、他の抗生物質および抗菌剤は全身、局所を問わず一切行わなかった。

また抗炎症剤、ステロイド剤等も投与を禁じ、鎮痛剤もやむを得ず投与する時は頓用とし、効果判定日とその前日は極力投与を避けることとした。

切開あるいは根管処置などは必要に応じて施行し、その詳細を調査表に記入することとした。

細菌検査は、閉鎖膿瘍より直接穿刺吸引により得られた検体をTCSポーターに封入後、速やかに東京総合臨床検査センターに送付し、同所において好気性、嫌気性菌の分離、同定およびMICの測定を実施した。

血液検査などは、投与開始時と投与終了時に赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、血液像、血小板数、S-GOT、S-GPT、Al-P、LDH、総蛋白、BUN、クレアチニン、ビリルビン、Na、K、Cl、CRP等について測定し、投与後に異常変動が認められた場合は十分に追跡検査を施行することとした。

Table 1 Clinical results in oral and maxillary infections

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis*	Phase	Dose			Symptom points		Ratio (②/①)	Clinical effect		Clinical Usefulness	Side-effects
						Daily (g)	Term (day)	Total (g)	Beginning day ①	3rd day ②		Judgement by C. P. M.	Subjective judgement		
1	57	M	79	G-1	Aggressive	0.2	5	1.0	14	7	0.50	Good	Good	Satisfactory	-
2	54	M	65	G-1	Aggressive	0.2	5	1.0	12	7	0.58	Good	Good	Satisfactory	-
3	50	F	53	G-1	Stationary	0.2	3	0.6	10	2	0.20	Excellent	Excellent	Remarkably satisfactory	-
4	53	M	56	G-1	Aggressive	0.3	5	1.5	15	5	0.33	Good	Good	Remarkably satisfactory	-
5	42	M	58	G-1	Aggressive	0.3	3	0.9	14	5	0.36	Good	Good	Remarkably satisfactory	-
6	39	M	62	G-2	Tendency to remission	0.3	3	0.9	12	6	0.50	Good	Good	Slightly satisfactory	-
7	24	M	70	G-2	Tendency to remission	0.3	5	1.5	10	3	0.30	Excellent	Excellent	Remarkably satisfactory	-
8	61	F	48	G-2	Tendency to remission	0.4	3	1.2	18	8	0.44	Good	Good	Remarkably satisfactory	-
9	43	F	51	G-2	Aggressive	0.3	3	0.9	15	9	0.60	Good	Good	Slightly satisfactory	-
10	43	M	53	G-3	Stationary	0.4	5	2.0	23	11	0.48	Good	Good	Remarkably satisfactory	-
11	44	F	57	G-3	Aggressive	0.4	5	2.0	16	8	0.50	Good	Good	Satisfactory	-
12	27	M	64	G-3	Stationary	0.3	3	0.9	19	7	0.37	Good	Good	Remarkably satisfactory	-
13	40	M	67	G-3	Aggressive	0.3	3	0.9	17	7	0.41	Good	Good	Satisfactory	-
14	33	M	75	G-3	Stationary	0.4	5	2.0	19	9	0.47	Good	Good	Remarkably satisfactory	-
15	73	F	45	G-3	Tendency to remission	0.4	5	2.0	16	4	0.25	Excellent	Excellent	Remarkably satisfactory	-
16	20	M	61	G-3	Aggressive	0.4	5	2.0	22	15	0.68	Good	Good	Slightly satisfactory	-
17	26	M	59	G-3	Stationary	0.4	5	2.0	16	7	0.44	Good	Good	Remarkably satisfactory	-
18	31	M	58	G-3	Aggressive	0.4	5	2.0	20	7	0.35	Good	Good	Remarkably satisfactory	-
19	30	M	75	G-3	Stationary	0.4	5	2.0	19	10	0.53	Good	Good	Satisfactory	-

*G-1: Inflammation of periodontal and alveolar region (Periodontitis, Periostritis, etc.)

G-2: Inflammation of lower wisdom tooth region (Periserotinitis, Pericoronitis, etc.)

G-3: Inflammation of jaw region (Periostitis max., Osteomyelitis max., etc.)

: Clinical point method of Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons

II. 効果判定

臨床効果の判定は、日本口腔外科学会の抗生物質効果判定基準にもとづく客観的な点数法、ならびに主治医の臨床経過の主観的評価にもとづく判定法により行った。

前者の点数判定法は、所定の臨床症状に対してその重症度に応じて定められた点数表により、各症例の投与前の各症状の点数の和と投与開始後3日目の点数の和を求め、その比が0.3以下を著効、0.7以上を無効、その間を有効と判定する方法である(Table 4, 5)。

後者の主治医による主観的判定法は、症状が著明かつ迅速に改善したものを著効、明らかに改善したものを有効、改善あるいはその傾向を示したものをやや有効、改善の認められなかったものあるいは増悪傾向を示したものを無効、および判定不能を不明とした。

また、これらの判定結果と副作用および臨床検査成績などを考慮し、本剤の臨床的有用性を総合的に評価して、非常に満足、満足、やや満足、不満、非常に不満の5段階法で判定した。

III. 臨床成績

点数判定法による臨床効果は、著効3例16%、有効16例84%、無効0例であった(Table 6)。

主治医による主観的判定法では、著効6例32%、有効8例42%、やや有効5例26%、無効0例であった(Table 7)。

有用性は、非常に満足11例58%、満足5例26%、や

Table 2 Background

Age (y.o.)	Male	Female	Total
≥70		1	1
≥60		1	1
≥50	3	1	4
≥40	3	2	5
≥30	4		4
≥20	4		4
≥10			
Mean(y.o.)	37.1	54.2	41.6
No. of cases	14	5	19

Body weight (kg)	Male	Female	Total
≥75	3		3
≥70	1		1
≥65	2		2
≥60	3		3
≥55	2	1	3
≥50	1	2	3
≥45	2	2	4
Mean(kg)	64.4	50.8	60.8
No. of cases	14	5	19

Table 3 Classification by diagnosis

Diagnosis	Total No. of cases (%)	Phase		Dose (mg/day)			Symptom point				
		No. of cases (%)	No. of cases	Mean	Initial day		Day 3	Ratio (②/①)			
					No. of cases	Mean ①			Mean ②		
Periodontitis group	5 (26)	1 [#]	4	200	3		≤12	2			0.45
		2	1	300	2	240	13~17	3	13.0	5.80	
		3		400			≥18				
Pericoronitis group	4 (21)	1	1	200			≤12	2			0.47
		2		300	3	325	13~17	1	13.8	6.50	
		3	3	400	1		≥18				
Osteomyelitis group	10 (53)	1	4	200			≤12				0.46
		2	5	300	2	380	13~17	4	18.7	8.70	
		3	1	400	8		≥18	6			
Total	19 (100)	1	9 (47)	200	3		≤12	4			0.46
		2	6 (32)	300	7	332	13~17	8	16.2	7.47	
		3	4 (21)	400	9		≥18	7			

#1: Aggressive 2: Stationary 3: Tendency to remission

Table 4 Standardization of evaluation of clinical symptoms
(By Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons)

1. Body temperature	0	Less than 37°C
	1	37°C ~ 37.5°C
	2	37.6°C ~ 37.9°C
	3	More than 38°C
2. Fatigue	1	None
	2	Existent
3. Anorexia	1	None
	2	Existent
4. Redness (Local hyperaemia)		
a. Intraoral	0	None
	2	Gingival redness around one or two teeth
	4	Gingival redness around more than three teeth or including neighboring tissue (Buccal mucosa, Mouth floor, etc)
b. Extraoral	0	None
	1	Redness or local hyperaemia of extraoral area
	2	Redness with local hyperaemia of extraoral area
5. Swelling		
a. Intraoral	0	None
	2	Gingival swelling around one or two teeth
	4	Gingival swelling around more than three teeth or including neighboring tissue (Buccal mucosa, Mouth floor, etc)
b. Extraoral	0	None
	1	Swelling of extraoral area
	2	Swelling of more than hen's egg size of extraoral area
6. Induration	0	None
	1	Induration on touching face
	2	Induration with increased skin tonus
7. Pain		
a. Spontaneous pain	0	None
	1	Moderate pain
	2	Severe pain
b. Swallowing pain	0	None
	1	Existent
c. Oppressive pain	0	None
	1	Existent
8. Trismus (Limitation of jaw movement)	0	More than 30 mm
	1	20mm ~ 29mm
	2	10mm ~ 19mm
	3	Less than 10mm
9. Lymph-node findings	0	No finding or swelling without tenderness
	1	Movable swelling with tenderness
	2	Fixed swelling with tenderness

Table 5 Case card for this trial
(Devised by Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons)

Treatment date		Day 0	Day 1	Day 3	Day 5	
General condition	Body temperature	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	
	Fatigue	1 2	1 2	1 2	1 2	
	Anorexia	1 2	1 2	1 2	1 2	
Local findings	Redness	Intraoral	0 2 4	0 2 4	0 2 4	0 2 4
		Extraoral	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
	Swelling	Intraoral	0 2 4	0 2 4	0 2 4	0 2 4
		Extraoral	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
	Pain	Spontaneous	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
		Swallowing	0 1	0 1	0 1	0 1
		Oppressive	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
	Lymph-node findings		0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
Total points						

Table 6 Clinical point method

Clinical efficacy	Total No. of cases (%)	Diagnosis			Dose (mg/day)		
		Periodontitis group	Pericoronitis group	Osteomyelitis group	200	300	400
Excellent ≤ 0.3	3 (16)	1	1	1	1	1	1
Good 0.3~0.7	16 (84)	4	3	9	2	6	8
Failure ≥ 0.7	0						
Total	19 (100)	5	4	10	3	7	9

Efficacy ratio = Symptom points on Day 3/Initial day

Table 7 Doctor's subjective judgement

Clinical efficacy	Total No. of cases (%)	Diagnosis			Dose (mg/day)		
		Periodontitis group	Pericoronitis group	Osteomyelitis group	200	300	400
Excellent	6 (32)	3	1	2	1	4	1
Good	8 (42)	1	1	6	1	1	6
Fair	5 (26)	1	2	2	1	2	2
Poor	0						
Unknown	0						
Total	19 (100)	5	4	10	3	7	9

や満足3例16%, 不満0例, 非常に不満0例であった (Table 8)。

次に細菌検査結果は, 8例の閉鎖性膿瘍より検体を得て培養したが1例は菌を認めず, 単独菌感染1例, 2種菌感染4例, 3種菌感染2例であった。また菌種別では, α -Streptococcus 5株の内2株耐性菌, *S. intermedius* 2株の内1株耐性菌, *P. asaccharolyticus* 2株, *K. pneumoniae* 耐性1株の他, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus* sp.

(coagulase negative), *B. melaninogenicus*, *B. asaccharolyticus*, *F. nucleatum* の各1株計15株を分離した。尚, これら15株の内, 本剤-EM-JM-ABPC耐性菌1株, 本剤-EM-JM-耐性菌3株を認めた (Table 9)。

各症例の本剤投与前と投与終了時の血液一般, 血清化学, 尿, およびその他の検査成績では異常化を認めたものはなかった (Fig. 1)。

本剤によると考えられる副作用は1例も認めなかった。

Table 8 Usefulness

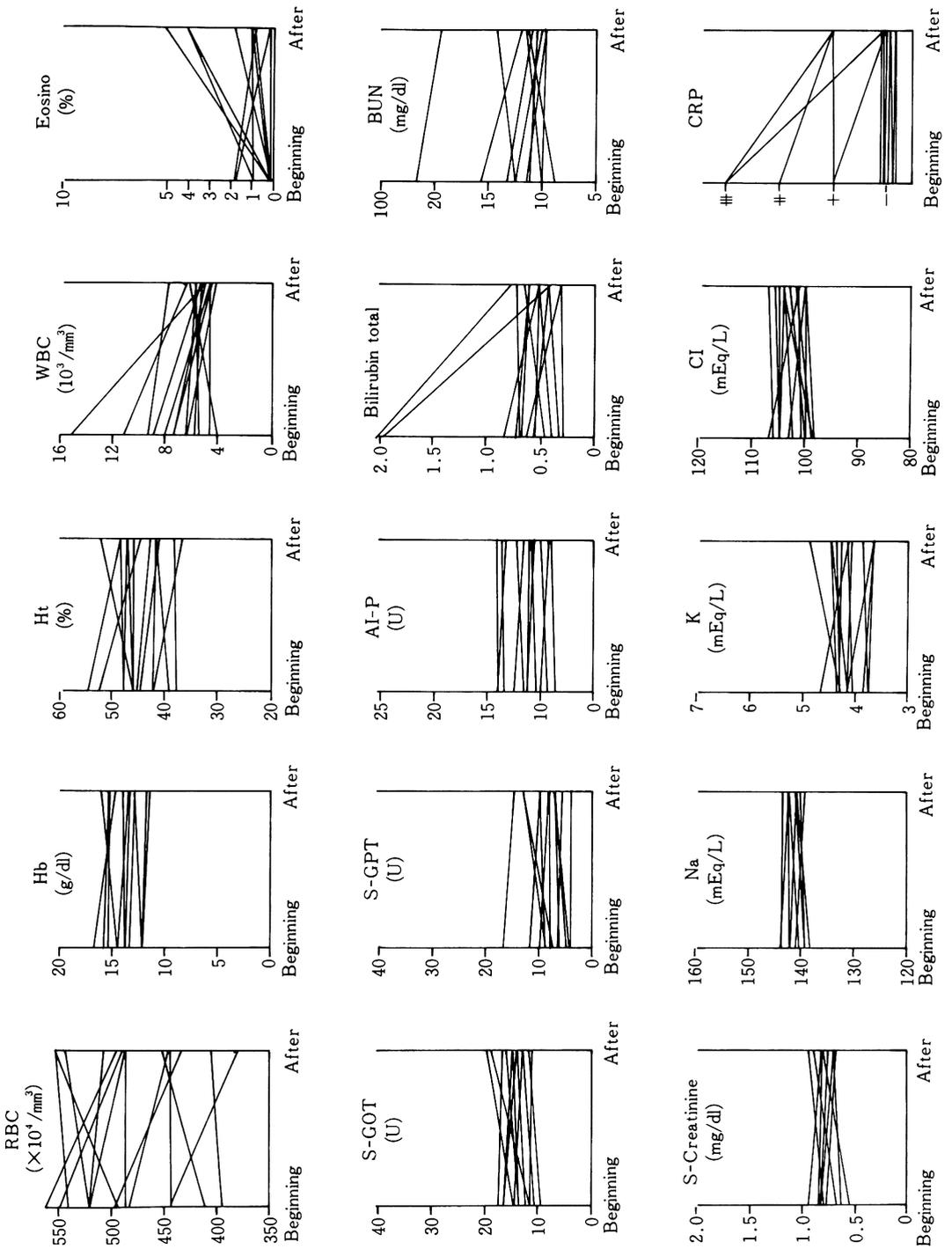
Usefulness	Total No. of cases (%)	Diagnosis			Dose (mg/day)			Term (days)
		Periodontitis group	Pericoronitis group	Osteomyelitis group	200	300	400	
Remarkably satisfactory	11 (58)	3	2	6	1	4	6	4.6
Satisfactory	5 (26)	2		3	2	1	2	4.6
Slightly satisfactory	3 (16)		2	1		2	1	3.7
Unsatisfaction	0							
Remarkable unsatisfactory	0							
Total	19 (100)	5	4	10	3	7	9	4.5

Table 9 Relation between clinical effects and MIC of against isolated organisms

Case No.	Effect by C. P. M.*	Isolated organism	MIC : μ g/ml								Remarks
			TE-031 (cfu/ml)		EM (cfu/ml)		JM (cfu/ml)		ABPC (cfu/ml)		
			10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	
3	Excellent										Cultured but no growth
5	Good	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Bacteroides melaninogenicus</i>	100 0.025	50 0.025	100 0.05	50 0.025	>100 0.1	>100 0.1	>100 0.2	50 0.1	
10	Good	α -Streptococcus <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	0.2 0.1	0.2 0.05	0.2 0.05	0.2 0.05	0.78 0.2	0.39 0.2	0.025 <0.025	0.025 <0.025	
11	Good	α -Streptococcus	0.2	0.1	0.2	0.1	0.39	0.39	0.05	0.05	
13	Good	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>	0.2 >100 0.05	0.1 >100 0.025	0.2 >100 0.05	0.1 >100 0.025	0.39 >100 0.2	0.39 >100 0.1	0.025 0.1 0.39	<0.025 0.05 0.2	
15	Excellent	α -Streptococcus <i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative) <i>Bacteroides asaccharolyticus</i>	>100 0.05 0.05	>100 0.05 0.025	>100 0.05 0.05	>100 0.05 0.025	>100 0.2 0.2	>100 0.2 0.1	0.05 1.56 0.2	0.025 0.39 0.1	
16	Good	α -Streptococcus <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	0.2 0.1	0.2 0.05	0.2 0.05	0.2 0.05	0.78 0.39	0.78 0.2	0.05 0.05	0.025 0.05	
17	Good	α -Streptococcus <i>Streptococcus intermedius</i>	>100 0.39	>100 0.39	>100 0.39	>100 0.39	>100 1.56	>100 1.56	0.1 0.2	0.05 0.1	

* : Clinical point method of Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons

Fig. 1 Laboratory findings at beginning and end of medication



Ⅳ. 考 察

歯・顎・口腔外科領域の感染症は、極めて多種の菌が存在する口腔細菌叢より感染が成立する可能性が高い事、齶蝕や歯槽膿漏症などの病的状態にある歯牙が顎骨に植立し、しかも感染状態にある歯根が骨髓部に存在している事、炎症の重症度などから外来投薬が多い事などの特殊性があり、日常使用される抗生物質も内服可能で腸内細菌叢に著変をもたらすことの少ないマクロライド系が頻用される。

さて本治療の19例では結論的なことは言い難いが、学会判定基準により有効率100%の成績は高く評価すべきものとする。また、主治医判定の成績も著効率が32%と高い事、やや有効と判定された5例の3日目評点比は0.58, 0.50, 0.60, 0.68, 0.53であり学会判定基準では全て有効の範囲内にあり、5日目評点比はそれぞれ0.42, 0.50, 一, 0.45, 0.26(6日目)であることから有効と判断することも可能な症例である。したがって主治医の主観的判定による著効率と有効率の計74%は非常にきびしい判定であったと言え得る。

次に投与量については Table 3のごとく、小範囲炎症群である G-1および G-2では1日投与量の平均は278 mgでありその場合の3日目評点比0.42であり、重症群である G-3では380 mg : 0.46である事、また200 mg 投与群の3日目評点比は0.20から0.58までに分布しその平均は0.43であり、300 mg 投与群では0.30から0.60までで平

均は0.41, 400 mg 投与群では0.25から0.68までで平均は0.46である事などから、たとえ少範囲炎症である G-1, G-2でも安全率をみて300 mg の投与が望ましいと推察された。また G-3では3日目評点比が0.5以上の症例は10例中3例あり、それら症例が全て400 mg 投与群であることから当該領域の重症群には300 mg より400 mg が推奨されると判断した。この点は Table 10に示すごとく、初診時評点により投与例を3群に分類した時にも12点以下の1日平均投与は250 mg, 13~17点群では325 mg, 18点以上群では386 mg と点数増加に応じて投与量は主観的判断下に増大していた。

本治療症例より分離された菌の内、 α -*Streptococcus* 5株中2株, *S. intermedius* 2株中1株に本剤耐性が認められ、予想より高い頻度であった。またこれら全例とも EM, JM に耐性であり他マクロライド系剤との間に交叉のあることが推定された。

本剤の投与前と投与後における検査は Fig. 1 に掲げるものの他、血小板数、プロトロンビン時間、LDH, γ -GTP, クームスおよび尿検査を行ったがいずれも正常変動範囲内であった。

Ⅴ. 結 論

歯・顎・口腔外科領域の急性感染症19例に TE-031 を経口投与し次の成績を得た。

1. 学会判定基準では著効3例 16%, 有効16例 84%,

Table 10 Classification by initial score for symptoms

Symptom point	Total No. of cases (%)	Diagnosis		Phase		Dose (mg/day)		Term (day)	
		No. of cases (%)	No. of cases	Mean	Mean				
≤12	4 (21)	1*	2	1*	1	200	2	250	4.0
		2	2	2	1	300	2		
		3		3	2	400			
13~17	8 (42)	1	3	1	6	200	1	325	4.3
		2	1	2	1	300	4		
		3	4	3	1	400	3		
≥18	7 (37)	1		1	2	200		386	4.4
		2	1	2	4	300	1		
		3	6	3	1	400	6		
Total	19 (100)	1	5 (26)	1	9 (47)	200	3	332	4.3
		2	4 (21)	2	6 (32)	300	7		
		3	10 (53)	3	4 (21)	400	9		

*1 : Periodontitis group
2 Pericoronitis group
3 : Osteomyelitis group

*1 : Aggressive
2 : Stationary
3 : Tendency to remission

無効0例であった。

2. 5段評価法による有用性判定では非常に満足11例58%, 満足5例26%, やや満足3例16%, 不満および非常に不満0例あった。

3. 本剤投与による副作用ならびに検査値異常は認められなかった。

4. 投与量はG-1およびG-2では300 mg/day, G-3では400 mg/day が望ましいと判定された。

文 献

- 1) 高井 宏, 久野吉雄, 道 健一, 佐々木次郎: 菌性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。歯科薬物療法 1:120~160, 1982
- 2) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。TE-031, 盛岡, 1987

TE-031(A-56268) IN ACUTE INFECTIONS IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

HIROSHI TAKAI, KATSUYOSHI IKESHIMA, FUKASHI ADACHI, HIROSHI KISHIRO, FUSAKO KOYA and KEIKO SHIGA
First Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery, Tohoku Dental University, Fukushima

TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic, was administered to 19 cases of infection diagnosed in the field of oro-maxillo-facial surgery. The clinical efficacy of the drug was evaluated in accordance with the Criteria for Evaluation of Clinical Efficacy of Antibiotics drawn up by the Japan Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons' Committee. The results were very good : 3 excellent cases, 16 good cases and no failure case. On the other hand, when efficacy was evaluated by the investigators, the results were : excellent 6, good 8, fair 5 and no poor case, giving a clinical efficacy rate of 74%.

We suggest that the necessary daily dose of TE-031 is 400 mg. There were no side-effect or laboratory test abnormalities attributable to the administration of TE-031.