

口腔外科領域における TE-031 の臨床的検討

山根源之・関川一嘉・佐々木研一・山口雅庸・野間弘康

東京歯科大学第一口腔外科学教室

新しい合成経口抗生物質 TE-031 を口腔外科領域の感染症の治療に使用し、その臨床効果について検討した。

対象症例は歯周組織炎15例、歯冠周囲炎8例、顎炎4例の合計27例で、年齢は16～73歳、男性14例、女性13例であった。また各症例の病期は、進行期8例、極期13例、緩解期6例であった。投与量は1回量200 mg で、朝・夕食後の1日2回投与とし、1日400 mg を経口投与した。

その臨床効果を検討した結果、歯科・口腔外科領域の抗生物質効果判定基準に基づく3日目点数判定では、著効が8例、有効が17例、無効が2例で、有効率は92.6%であり、また主治医による判定では、著効10例、有効14例、やや有効3例、無効0例で、有効率は88.9%であった。27例中、15例(55.6%)から30株の菌を検出することが出来た。好気性菌17株で全体の56.7%を占め、嫌気性菌はすべて Gram 陽性菌で13株検出された。本剤を投与後、12例に菌の消失を見た。TE-031 の検出菌に対する MIC は接種菌量 10^6 cells/ml で、好気性菌の58.8%が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、嫌気性菌では100%が $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下と強い抗菌力を示していた。

副作用は軽度で、中等度以下の歯科・口腔外科領域の化膿性炎症に対して有効な薬剤であると考えられた。

TE-031 は、エリスロマイシンから合成されたマクロライド系の抗生物質で、好気性グラム陽性菌のほか、グラム陰性菌の一部、嫌気性菌、キャンピロバクター、マイコプラズマ、クラミジア、ウレアプラズマ等に抗菌スペクトルを有している。抗菌作用様式はエリスロマイシンとはほぼ同様な傾向を示し、好気性グラム陽性菌の *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対しては静菌的ないしやや殺菌的であるが、グラム陰性菌の *H. influenzae* に対しては殺菌的である。また、腸管よりの吸収はきわめて良好で、高い血中濃度が得られ、各種臓器への移行も良好である¹⁾。

今回、我々は、口腔外科領域の感染症に対する本剤の有用性および安全性を臨床的に検討したので報告する。

I. 臨床的検討

1. 対象症例

昭和61年4月より10月までの7カ月間に東京歯科大学第一口腔外科を受診した口腔外科領域の感染症27例を対象とし、その内訳は歯周組織炎15例、歯冠周囲炎8例、顎炎4例の合計27例であった。病期は、進行期が8例、極期が13例、緩解期が6例であった(Table 1)。

年齢は16歳より73歳で、平均40歳であった。また、男性14例、女性13例であった。なお問診により、抗生物質に対する過敏症のあるもの、アレルギー症状を起こしやすいもの、肝機能障害や腎機能障害また重篤な心疾患を

有しているもの、消化器潰瘍の既往のあるもの、妊娠の疑いのあるものを、また原則として16歳未満の小児を対象から除外した。

2. 投与方法

投与量は、1回200 mg を1日2回、朝・夕食後の2回経口投与とした。投与期間は3～6日量で、3日量もしくは6日量投与が多かった。総投与量は3日量投与の1.2 g から6日量投与の2.4 g までであった。鎮痛剤、消炎剤、解熱剤との併用は可及的に避けた。

3. 細菌検査方法

検体(膿)の採取は原則として閉鎖病巣より穿刺、吸引することとし、穿刺が不可能な場合は滅菌綿棒にて擦過し検体を採取した。検体はただちに、TCS(Trypticase soy broth)ポーターにいれ、東京総合臨床検査センター研究部に郵送し、菌の分離、同定およびMICの測定を依頼した。

細菌の検査は可能な限り TE-031 の使用前後に実施し、検出菌については接種菌量 10^6 cells/ml で最小発育阻止濃度 MIC(minimum inhibitory concentration)測定を行なった。

4. 効果の評価

本剤の効果判定は歯科・口腔外科領域の抗生物質効果判定基準²⁾に準じて行なった。患者の自覚的他覚的症状を客観的に観察し、また、それらを各項目ごとに点数で評価して、投与前と投与後3日目の点数を比較し、評点

Table 1-1 Clinical results of TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	* Phase	Administration		Symptom points			Clinical effect		Bacterial effects	Side-effects
					Daily dose (g×times)	Duration (days)	Day 0 ①	Day 3 ②	Ratio ②/①	Evaluation	Doctor's judgement		
1	61	M	Periodontitis	3	0.2 × 2	6	14	6	0.43	Good	Good	Unknown	(-)
2	43	F	Periodontitis	2	0.2 × 2	6	11	9	0.82	Poor	Fair	Eradicated	(-)
3	58	M	Periodontitis	1	0.2 × 2	3	10	4	0.40	Good	Good	Eradicated	(-)
4	22	F	Periodontitis	3	0.2 × 2	3	12	5	0.42	Good	Good	Unknown	(-)
5	48	F	Periodontitis	2	0.2 × 2	6	11	7	0.64	Good	Good	Eradicated	(-)
6	39	M	Periodontitis	2	0.2 × 2	3	10	2	0.20	Excellent	Good	Unknown	(-)
7	36	M	Periodontitis	1	0.2 × 2	3	18	2	0.11	Excellent	Excellent	Eradicated	(-)
8	36	M	Periodontitis	1	0.2 × 2	3	11	6	0.55	Good	Good	Eradicated	(-)
9	63	F	Periodontitis	1	0.2 × 2	3	10	2	0.20	Excellent	Excellent	Eradicated	(-)
10	16	F	Periodontitis	2	0.2 × 2	3	14	4	0.29	Excellent	Excellent	Unknown	Ex. †
11	54	F	Periodontitis	2	0.2 × 2	6	13	7	0.54	Good	Good	Unknown	(-)
12	72	M	Periodontitis	2	0.2 × 2	6	13	4	0.31	Good	Excellent	Eradicated	(-)
13	35	F	Periodontitis	2	0.2 × 2	6	11	7	0.64	Good	Good	Unknown	(-)
14	44	M	Periodontitis	3	0.2 × 2	6	10	7	0.70	Poor	Good	Unknown	Diarrhea

* 1 Aggressive 2 Stationary 3 Tendency to remission

Table 1-2 Clinical results of TE-031

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Phase *	Administration		Symptom points			Clinical effect		Bacterial effects	Side-effects
					Daily dose (g × times)	Duration (days)	Day 0 ①	Day 3 ②	Ratio ②/①	Evaluation	Doctor's judgement		
15	73	F	Periodontitis	1	0.2 × 2	5	10	4	0.40	Good	Good	Unknown	(-)
16	42	F	Pericoronitis	3	0.2 × 2	3	10	5	0.50	Good	Fair	Eradicated	(-)
17	32	M	Pericoronitis	2	0.2 × 2	6	11	7	0.64	Good	Fair	Unknown	(-)
18	25	M	Pericoronitis	1	0.2 × 2	6	10	4	0.40	Good	Good	Unknown	(-)
19	44	F	Pericoronitis	3	0.2 × 2	6	10	6	0.60	Good	Good	Unknown	(-)
20	38	F	Pericoronitis	3	0.2 × 2	3	10	2	0.20	Excellent	Excellent	Eradicated	(-)
21	20	M	Pericoronitis	1	0.2 × 2	6	12	7	0.58	Good	Good	Unknown	(-)
22	22	M	Pericoronitis	1	0.2 × 2	6	10	4	0.40	Good	Excellent	Eradicated	(-)
23	19	M	Pericoronitis	2	0.2 × 2	3	10	4	0.40	Good	Good	Unknown	Ex. ↑
24	49	M	Alveolar ostitis	2	0.2 × 2	6	23	5	0.22	Excellent	Excellent	Eradicated	(-)
25	39	F	Alveolar ostitis	2	0.2 × 2	3	15	2	0.13	Excellent	Excellent	Eradicated	(-)
26	21	F	Alveolar ostitis	2	0.2 × 2	6	21	11	0.52	Good	Excellent	Unknown	(-)
27	34	M	Alveolar ostitis	2	0.2 × 2	3	19	4	0.21	Excellent	Excellent	Unknown	(-)

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

比による効果判定を行なった。即ち、 ≤ 0.3 を著効、 $0.3 \sim 0.7$ を有効、 $0.7 \leq$ を無効とした。さらに、薬剤効果に対する主治医の意見を加えて主治医判定とし、これらを総合的に判定した。

5. 臨床成績

各症例の臨床成績は Table 1 に示したが、それらをまとめると Table 2 の様になった。

1) 評点比による効果判定

歯周組織炎は著効(≤ 0.3) 4 例、有効($0.3 \sim 0.7$) 9 例、無効($0.7 \leq$) 2 例で、有効率は86.7%であった。歯冠周囲炎は著効 1 例、有効 7 例、無効 0 例で、有効率は100%であった。顎炎は、著効 3 例、有効 1 例、無効 0 例で、有効率は100%であった。全症例では、著効 8 例、有効17例、無効 2 例で、有効率は92.6%であった。

2) 主治医判定

歯周組織炎は著効 4 例、有効10例、やや有効 1 例、無効 0 例で、有効率は93.3%であった。歯冠周囲炎は著効 2 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 0 例で、有効率は75.0%であった。顎炎は、著効 4 例、有効 0 例、やや有効 0 例、無効 0 例で、有効率は100%であった。全症例では、著効10例、有効14例、やや有効 3 例、無効 0 例で、有効率は88.9%であった。

3) 疾患別有効率

評点比では、歯周組織炎が86.7%と最も低かったが、主治医判定では歯冠周囲炎が75.0%と最も低かった。症

例数が 4 例と少なかったが、顎炎は評点比、主治医判定とも100%の有効率を示した。

6. 細菌検査所見

全例、投与前に細菌検査を行ない、27 例中15例(55.6%)から30株の菌を検出することが出来た。いずれも歯科・口腔外科領域に特有な菌⁹⁾で、単独菌検出は 3 例、複数菌検出例は12例であった。好気性菌は17株で、全体の56.7%を占めていた。Gram 陽性菌は α -*Streptococcus* が10株と最も多く、*S. aureus* 2 株、*Staphylococcus* sp., *S. pneumoniae*, *Corynebacterium* sp. がそれぞれ 1 株ずつであった。Gram 陰性菌は 2 株で、*B. catarrhalis* と *E. cloacae* であった。一方、嫌気性菌はすべて Gram 陽性菌で13株が検出された。*S. intermedius* が5 株と最も多く、続いて *P. asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus* sp. がそれぞれ 2 株ずつ検出され、*S. constellatus*, *S. morbillorum*, *P. magnus*, *P. prevotii* が 1 株ずつであった。

本剤を投与後、12例に菌の消失を見た。

TE-031の検出菌に対する MIC は接種菌量 10^6 cells/ml で、好気性菌17株中10株(58.8%)が MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、嫌気性菌13株中13株(100%)が MIC は $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であったのは、 α -*Streptococcus* 10株中 6 株と *E. cloacae* 1 株の計 7 株であり、同時に検査した EM も同菌株には MIC $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった(Table 3, 4)。

Table 2 Clinical efficacy of TE-031 by diagnosis

Diagnosis	Symptom point ratio (Day 3/Day 0)					Doctor's judgement					
	≤ 0.3	$0.3 \sim 0.7$	$0.7 \leq$	Total	Overall efficacy rate* (%)	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Overall efficacy rate** (%)
Periodontitis	4	9	2	15	86.7	4	10	1	0	15	93.3
Pericoronitis	1	7	0	8	100	2	4	2	0	8	75.0
Alveolar ostitis	3	1	0	4	100	4	0	0	0	4	100
Total	8	17	2	27	92.6	10	14	3	0	27	88.9

* Overall efficacy rate= $\frac{\leq 0.3 + 0.3 \sim 0.7}{\text{Total}} \times 100$

** Overall efficacy rate= $\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{Total}} \times 100$

Table 5 Laboratory findings before and after TE-031 treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)		Hb (g/dl)		WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		Eosino (%)		GOT (U/L)		GPT (U/L)		Al-P (U/L)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	476	484	15.5	15.8	8.0	6.5	5	4	15	14	17	14	207	204	6.6	7.1	0.8	0.7
2	407	412	12.2	12.1	10.4	4.8	1	1	12	12	7	7	136	134	9.8	9.8	0.6	0.7
3	451	449	14.2	14.1	9.2	5.7	0	0	16	19	10	13	189	183	16.6	16.3	0.7	0.8
4	468	454	11.3	10.9	5.7	5.6	0	2	17	17	8	10	136	122	12.6	8.6	0.6	0.7
5	423	398	12.2	11.5	7.4	4.4	1	0	13	12	5	4	149	144	12.9	13.2	0.5	0.5
6	528	511	15.6	15.5	8.6	6.1	3	1	14	13	11	10	170	166	19.8	13.9	0.8	0.8
7	497	503	15.4	15.4	20.4	14.3	0	0	15	25	12	18	211	185	10.0	13.1	0.6	0.8
8	555	549	16.9	16.7	6.7	5.0	1	3	21	18	27	27	175	175	11.3	15.2	0.8	0.9
9	407	400	12.2	12.1	6.7	4.3	1	0	23	18	12	9	121	112	17.7	13.9	0.7	0.8
10	447	485	11.2	11.9	7.1	7.4	6	12	16	13	13	13	220	220	13.9	8.5	0.6	0.5
11	419	394	12.0	11.6	3.3	2.6	1	4	15	15	20	20	200	200	11.6	14.4	0.5	0.5
12	420	403	13.4	12.6	7.5	6.3	0	1	14	15	11	10	210	197	17.9	19.7	0.7	0.8
13	439	455	11.9	12.2	6.7	5.5	4	2	21	20	20	22	168	166	9.5	10.0	0.7	0.6
14	471	470	14.3	14.0	6.4	6.0	4	6	21	21	20	20	170	168	10.5	10.0	0.8	0.8
15	457	411	12.4	11.6	8.3	5.4	1	1	38	35	26	26	193	176	14.9	17.8	0.6	0.7
16	462	436	13.5	12.5	9.0	7.5	0	4	16	14	8	8	186	170	9.7	12.3	0.6	0.5
17	448	483	28.8	14.3	10.6	9.3	2	5	18	27	29	37	224	271	21.5	16.4	1.0	0.8
18	558	579	16.1	16.7	7.3	6.0	3	4	10	16	15	18	179	219	13.4	16.9	0.7	0.8
19	427	438	11.3	11.1	6.0	5.7	0	0	13	12	7	7	151	153	12.4	12.7	0.5	0.7
20	434	444	13.2	13.4	6.8	5.8	2	1	18	20	12	13	115	119	10.3	10.6	0.6	0.7
21	516	516	15.6	15.5	6.6	6.8	8	6	17	14	16	8	185	191	13.5	12.1	0.8	0.8
22	460	434	14.8	13.9	5.0	4.6	1	2	20	17	12	10	178	178	13.9	18.6	0.8	0.9
23	532	510	16.2	15.5	12.3	6.6	2	11	18	13	26	17	169	163	15.1	12.3	0.9	0.9
24	535	527	16.4	15.7	13.5	7.4	0	3	30	42	24	32	214	196	10.4	16.7	0.6	0.7
25	444	406	12.4	11.5	10.9	6.4	0	8	14	12	11	8	264	234	10.3	8.8	0.9	0.8
26	530	513	15.0	14.0	6.0	5.2	5	3	13	13	4	7	162	184	8.5	7.6	0.7	0.7
27	514	469	16.2	15.0	10.2	5.6	1	2	36	20	42	16	220	233	10.5	12.5	0.9	0.9

B : Before treatment A . After treatment

7. 副作用

本剤投与に際し、27例中1例(3.7%)にのみ投与3日目に軽い下痢が発現したが、投与中止には至らなかった。また、投与前後に行なった血液一般・血清生化学的検査では、本剤投与によると思われる好酸球増加が2例に認められた(Table 5)。

II. 考 察

TE-031は、エリスロマイシンから合成されたマクロライド系の新しい経口抗生物質である。すでに基礎的研究により、従来のマクロライド系抗生物質と同様に、好気性グラム陽性菌、グラム陰性菌の一部、嫌気性菌、キャンピロバクター、マイコプラズマ、クラミジア、ウレアプラズマ等に抗菌スペクトルを有している。また、その抗菌力は、マクロライド系抗生物質のうちで最も強力と言われているエリスロマイシンとほぼ同等か、もしくは若干強い¹⁾。今回の臨床的検討に際して、我々は投与量と投与方法についても考えてみた。すでに1回200 mgと300 mgを投与しての検索では、本剤の吸収に食事の影響があると報告¹⁾されている。しかし、臨床で実際に使用する場合は、食後投与の方が患者にとっても服用しやすく、胃腸障害の副作用も抑えられ、有用性が高くなる。そこで我々は1回200 mg、1日2回朝・夕食後30分に投与し、1日量400 mgとした。また症例により投与量を変化させずに全例同量としたので、設定投与量はphase 3の顎炎にも十分対応可能な量とした。本剤は剤形も小さく、従来のマクロライド系抗生物質に比べて服用しやすいことは、非常に大きな利点のひとつであり、実際に1日400 mgの投与量で、胃腸障害が原因での投

与中止例は1例もなかった。

本剤の有効性については、3日目総合評点比が92.6%、総合主治医判定が88.9%であったことと、とくに重症例の顎炎4例が評点比、主治医判定の両方とも100%の有効率が得られたことから、十分であろうと考える。細菌学的にも口腔領域の主たる菌種に対して十分な抗菌力があった。MICは接種菌量 10^6 cells/mlで、好気性菌の58.8%が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、嫌気性菌では100%が $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下と強い抗菌力を示していた。MICでは同時に検査したEMとほぼ同様か、若干低濃度に分布し、従来のマクロライド剤に勝る効果が期待できると思う。

本剤の副作用としては、軽症の下痢が1例見られたが、投与中止には至らなかった。また、その他の不快症状も認められなかった。

本剤の臨床検査値に対する影響は、本剤投与によると思われる、好酸球の軽度上昇が2例に認められた。

以上の結果、少数例についての使用成績ではあるが、TE-031は中等度以下の口腔外科領域の化膿性炎症に対して有効な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 第一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
- 3) 大野康亮、他(9施設及び関連施設):口腔外科領域感染症の検出菌の検討。歯科薬物療法研究会誌3:78~91, 1984

TE-031(A-56268)IN ORAL SURGERY

GENYUKI YAMANE, KAZUYOSHI SEKIGAWA, KENICHI SASAKI, MASATSUNE YAMAGUCHI and HIROYASU NOMA

The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College, Tokyo

We administered TE-031(A-56268), a new synthetic macrolide antibiotic for oral use, in the treatment of oral and maxillofacial surgical infections. We evaluated clinical efficacy of this antibiotic, with the following results.

The patients included in this study totaled 27 (14 males and 13 females, aged 16~73 years) and cases consisted of periodontitis(15), pericoronitis(8)and alveolar osteitis(4). The stage of disease was aggressive in 8 cases, stationary in 13 and with a tendency to remission in 6 TE-031 was administered orally in a daily dose of 400 mg b.i.d. after each morning and evening meal.

Evaluation of clinical efficacy was performed according to the Criteria for Evaluation of Clinical Efficacy of Antibiotics in Dentistry and Oral Surgery. On the basis of assessment on day 3 of therapy, there were 8 excellent results, 17 good and 2 poor, with an efficacy rate of 92.6%.

The results of evaluation by the investigators were : excellent 10, good 14 and fair 3, with no poor cases, giving an efficacy rate of 88.9%. Bacteriological culture techniques resulted in isolation of 30 bacterial strains from 15(55.6%) of the 27 patients. There were 17 aerobic bacterial strains, accounting for 56.7% , while 13 anaerobic strains were all Gram-positive organisms. The suspected causative microbes were eliminated from 12 cases after administration of TE-031. MIC studies showed that, using an inoculum size of 10^6 cells/ml, 58.8% of the aerobic bacteria had MICs of 0.39 $\mu\text{g/ml}$ or less and 100% of the anaerobic bacteria had MICs of 0.20 $\mu\text{g/ml}$ or less. TE-031 thus showed potent anti-bacterial activity against these clinical isolates.

Since the side-effects of TE-031 were mild, we believe this an effective antibiotic for use in the treatment of mild or moderate purulent infection in dentistry and oral surgery.