

顎口腔領域の急性菌性感染症に対する TE-031の臨床的検討

柳 文秀・草間幹夫・田中久美子・榎本昭二

東京医科歯科大学歯学部第二口腔外科学教室

新しく開発されたマクロライド系抗生物質 TE-031錠を顎口腔領域の急性感染症に使用し、その臨床効果と安全性について検討を行った。対象は当科に来院した顎口腔領域急性感染症の患者21名、年齢は16歳から68歳、疾患の内訳は、歯周組織炎15例、歯冠周囲炎1例、顎炎5例であり、感染症の進行度は進行期7例、極期10例、緩解期4例であった。判定基準は、歯科口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準に準じた客観的な点数の判定及び主治医による主観的な判定により行った。点数判定では著効2例9.5%、有効16例76.2%、無効3例14.3%で有効率85.7%であり、主治医判定では著効5例23.8%、有効12例57.1%、やや有効4例19.0%であった。副作用は21例中2例にみられたが、臨床検査所見では異常はみられなかった。

近年、大正製薬株式会社で開発されたマクロライド系抗生物質 TE-031錠は、従来のマクロライド系抗生物質に比べて抗菌力が優れ、酸に極めて安定であり特殊な製剤化を必要とせず、経口投与により高い血中濃度と持続性を示すといわれている¹⁾。今回、我々は TE-031錠を顎口腔領域における菌性感染症に対して使用する機会を得、その臨床効果と安全性について検討を行ったので報告する。

I. 投与対象及び方法

投与の対象は、昭和61年6月から昭和61年10月までに東京医科歯科大学第二口腔外科に来院した急性菌性感染症の患者で、マクロライド系抗生物質に過敏症の既往のある者、肝障害、腎障害を有する者、重篤な基礎疾患、合併症を有する者、妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の者、その他主治医が本治療に不適当と認めた者以外の21例で、年齢は16歳から68歳までの男性10例、女性11例であった。疾患の内訳は、歯周組織炎15例、歯冠周囲炎1例、顎炎5例であった。投与方法は、TE-031錠を1日量400 mgあるいは300 mgを1日2回に分服投与し、食前投与、食後投与の区別は主治医の判断によった。投与期間は原則として最低3日間、最大7日間以内とした。今回の投与期間は3~18日で総投与量0.9~5.4 gであった。併用薬剤は他の抗菌剤及び抗生物質、ガンマ-グロブリン製剤、副腎皮質ステロイド剤、抗炎症剤、解熱剤等本治療に直接影響を及ぼすと考えられる薬剤の投与は行わず、やむを得ず使用する場合には頓用とし、効果判定日及びその前日の投与は行わないことにした。さらに、基礎疾患の治療に必要な薬剤を投与している場合には、その処方を変更することなく投与した。

II. 経過観察及び効果判定

本剤による治療効果の判定は歯科口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準²⁾による判定及び主治医の判断による効果判定を行った。さらに検出菌の感受性の結果や副作用の有無などから、総合的に有用性の判定を行った。

症状採点による判定は、0.3以下のものを著効(Excellent)、0.3より大で0.7未満のものを有効(Good)、0.7以上のものを無効(Poor)とした。主治医による判定は、著効、有効、やや有効、無効、不明の5段階とし、有用性については非常に満足、満足、やや満足、不満、非常に不満の5段階で評価した。さらに、膿汁採取可能な閉塞膿を有する症例から穿刺にて膿を採取し、細菌学的検討を行った。また、投与前及び投与後に可能な限り血液検査を行った。

III. 臨床成績

投与症例及び臨床効果などの臨床成績の一覧を示した(Table 1)。

点数判定による臨床効果は、著効2例、有効16例、無効3例で有効率85.7%であり、主治医判定では、著効5例、有効12例、やや有効4例で有効率81.0%であった。疾患別有効率は、点数判定、主治医判定でそれぞれ歯周組織炎で86.7%、80.0%、顎炎で80.0%、100%、歯冠周囲炎の1例は、点数判定で有効、主治医判定でやや有効であった(Table 2)。初日評点別有効率は、点数判定、主治医判定でそれぞれ10~14点の症例では84.6%、69.2%、15~19点の症例では100%、100%、20点以上の症例では75%、100%であった(Table 3)。

細菌学的検索は6例において行い、細菌の同定及び

Table 1 Clinical results of TE-031 treatment

Case	Age	Sex	Diagnosis	Phase*	Underlying disease	Antibiotics before treatment	Administration			Beginning point=A	Ratio		Judgement		Side-effects
							Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Taking medicine		Day 3/A	Day 5/A	By point Clinical effect	By doctor Clinical usefulness	
1	68	M	Periodontitis	3	(-)	(-)	150×2	6	After meals	10	0.50	0.50	Good	Satisfactory	(-)
2	49	M	Periodontitis	2	(-)	(-)	150×2	6	After meals	10	0.80	0.50	Poor	Satisfactory	(-)
3	16	M	Periodontitis	1	(-)	(-)	150×2	11	After meals	19	0.52	0.26	Good	Remarkably satisfactory	(-)
4	23	M	Periodontitis	1	(-)	Unknown	150×2	8	After meals	11	0.36	0.18	Good	Satisfactory	(-)
5	23	M	Osteitis of jaw	2	(-)	(-)	200×2	6	After meals	25	0.24	0.24	Excellent	Remarkably satisfactory	(-)
6	54	F	Periodontitis	3	(-)	CEX	150×2	14	After meals	11	0.18	0.18	Excellent	Satisfactory	(-)
7	41	F	Periodontitis	1	(-)	(-)	150×2	18	After meals	13	0.69	0.30	Good	Satisfactory	(-)
8	22	F	Osteitis of jaw	2	(-)	(-)	150×2	7	After meals	21	0.57		Good	Satisfactory	(-)
9	63	F	Osteitis of jaw	2	(-)	BAPC	150×2	4	After meals	20	0.60		Good	Satisfactory	(-)
10	49	F	Periodontitis	1	(-)	JM	150×2	8	After meals	16	0.56		Good	Satisfactory	(-)
11	58	F	Osteitis of jaw	2	(-)	(-)	150×2	10	After meals	16	0.31	0.18	Good	Satisfactory	(-)
12	18	M	Osteitis of jaw	1	(-)	BAPC	150×2	5	Before meals	22	0.86	0.50	Poor	Satisfactory	(-)
13	39	F	Periodontitis	2	(-)	(-)	150×2	10	After meals	13	0.53	0.38	Good	Satisfactory	(-)
14	22	M	Periodontitis	2	(-)	(-)	150×2	6	Before meals	14	0.35	0.14	Good	Satisfactory	(-)
15	35	F	Periodontitis	2	(-)	(-)	150×2	11	Before meals	13	0.53	0.38	Good	Satisfactory	(-)
16	49	M	Periodontitis	2	(-)	AMPC JM	150×2	14	After meals	15	0.53	0.40	Good	Satisfactory	(-)
17	53	F	Periodontitis	1	Diabetes mellitus	(-)	150×2	6	Before meals	11	0.45	0.45	Good	Slightly satisfactory	(-)
18	51	M	Periodontitis	2	(-)	(-)	200×2 →150×2	5	After meals	12	0.50		Good	Slightly satisfactory	Vomiting
19	39	M	Periodontitis	3	(-)	(-)	150×2	8	Before meals	12	1.00	0.16	Poor	Remarkably satisfactory	(-)
20	30	F	Periodontitis	1	(-)	Unknown	150×2	3	Before meals	10	0.50		Good	Slightly satisfactory	Nausea
21	42	F	Pericoronitis	3	(-)	(-)	150×2	5	After meals	12	0.50	0.50	Good	Slightly satisfactory	(-)

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

TE-031, Erythromycin(EM), Josamycin(JM), Ampicillin(ABPC)について MIC 測定を行った。検出菌は検体が得られた 6 例すべてに認められ、内訳は、*α-Streptococcus* 4 株, *Streptococcus intermedius* 3 株, *Haemophilus influenzae* 1 株, *Branhamella catarrhalis* 1 株, *Corynebacterium* sp. 1 株, *Enterococcus faecalis* 1 株, *Eikenella corrodens* 1 株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 1 株, *Veillonella parvula* 1 株の総計 14 株であった。分離菌 14 株に対する TE-031 の抗菌力は EM と同等で、JM より 1~3 管程度優れていた (Table 4)。

副作用は 2 例に認められ、1 例(症例 No. 20)は投与 2 日目に吐気を認め、程度は軽度であったが投薬をただちに中止した。もう 1 例(症例 No. 18)は投与 4 日目に嘔吐を認めたために中止した。臨床検査所見では、全例とも異常は認められなかった。

IV. 考 察

今回、顎口腔領域の急性歯性感染症に使用した新しい抗生物質 TE-031 は既存のマクロライド系抗生物質と比

較して、高い血中濃度と組織内濃度を示し、グラム陽性菌、嫌気菌、インフルエンザ、ナイセリア等の一部のグラム陰性菌、マイコプラズマ及びレジオネラに抗菌スペクトルを有し、その抗菌力は従来のマクロライド系の抗生物質のうちで最も強力とされている Erythromycin (EM) と同等もしくは若干強いといわれている。対象となった症例 21 例について本剤の臨床効果を検討したところ、評点比判定では 85.7%、主治医判定で 81.0% と非常に優れた有効率が得られた。今回の投与方法は、1 日 300 mg から 400 mg を 1 日 2 回、食前あるいは食後に分服させた。前述の有効率から判断すると、投与方法は、食前でも食後でもよく、投与量は 1 日 300 mg で十分効果を期待できるものと思われた。

症例の重症度を測る目安となる初日評点別有効率でも良好な結果が得られ、3 日目で無効であった症例でも 5 日目まで投与を続けるとすべて 100% の有効率を示した。しかし、20 点以上の重症例に対しては症例が 4 例と少なく、本剤の有用性を判定するには今後の検討を待たなければならない。検出菌の各種抗生物質に対する MIC の

Table 2 Clinical effect of TE-031 treatment

Diagnosis	No. of cases	Judgement by points (Efficacy ratio %)			Judgement by doctor (Efficacy ratio %)			
		Excellent	Good	Poor	Excellent	Good	Fair	Poor
Periodontitis	15	1	12	2	4	8	3	
		(86.7)			(80.0)		1	
Pericoronitis	1		1					
Osteitis of jaw	5	1	3	1	1	4		
		(80.0)			(100)			
Total	21	2	16	3	5	12	4	0
		(85.7)			(81.0)			

Table 3 Clinical effect of TE-031 treatment

Score	No. of cases	Judgement by points (Efficacy ratio %)			Judgement by doctor (Efficacy ratio %)			
		Excellent	Good	Poor	Excellent	Good	Fair	Poor
10 ~ 14	13	1	10	2	3	6	4	
		(84.6)			(69.2)			
15 ~ 19	4		4		1	3		
		(100)			(100)			
20 ~	4	1	2	1	1	3		
		(75.0)			(100)			
Total	21	2	16	3	5	12	4	0
		(85.7)			(81.0)			

Table 4 Classification and sensitivity distribution of isolated organisms

No.	Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		TE-031		EM		JM		ABPC	
		10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8
1	<i>Corynebacterium</i> sp. (+)	12.5	12.5	12.5	12.5	50	50	0.39	0.39
6	α - <i>Streptococcus</i> sp. (+)	$>10^2$	$>10^2$	$>10^2$	$>10^2$	$>10^2$	$>10^2$	<0.025	0.025
	<i>Haemophilus influenzae</i> (#)	3.13	6.25	3.13	6.25	25	50	0.2	0.39
	<i>Streptococcus intermedius</i> sp. (+)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.39	0.78	0.05	0.1
	<i>Branhamella catarrhalis</i> (+)	0.025	0.05	0.025	0.05	0.1	0.2	0.2	0.2
13	α - <i>Streptococcus</i> sp. (+)	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.39	0.025	0.025
	<i>Streptococcus intermedius</i> (#)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.39	0.39	0.025	0.05
14	α - <i>Streptococcus</i> sp. (+)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.39	0.025	0.05
	<i>Streptococcus intermedius</i> (#)	0.1	0.2	0.1	0.2	0.39	0.39	0.05	0.1
16	<i>Enterococcus faecalis</i> (+)	1.56	3.13	1.56	3.13	6.25	12.5	0.39	0.78
	<i>Eikenella corrodens</i> (#)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.78	1.56	0.05	0.05
17	α - <i>Streptococcus</i> sp. (+)	$>10^2$	$>10^2$	$>10^2$	$>10^2$	$>10^2$	$>10^2$	0.025	0.05
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (+)	0.025	0.05	0.025	0.05	0.1	0.2	<0.025	<0.025
	<i>Veillonella parvula</i> (+)	0.025	0.025	0.025	0.05	0.1	0.1	0.05	0.1

測定においては、TE-031は他のマクロライド系抗生物質(Erythromycin, Josamycin)と同等ないしは1~3管程優れていた。今回の対象においては21例中2例に副作用の発現を認めたものの、2例ともに軽度であった。また臨床検査値での異常は認められなかった。

以上のことから、TE-031錠は顎口腔領域の感染症に対して安全でかつ有効な抗生物質であると思われる。

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) 高井 宏, 久野吉雄, 道 健一, 佐々木次郎: 歯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(1): 120~160, 1982

TE-031(A-56268) IN ACUTE DENTAL INFECTIONS IN THE STOMATOGNATHIC AREA

FUMIHIDE YANAGI, MIKIO KUSAMA, KUMIKO TANAKA and SYOJI ENOMOTO

Second Department of Oral Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo

We used a newly developed macrolide antibiotic, TE-031(A-56268), for the treatment of acute infections of the stomatognathic area and studied its clinical effect and safety. Subjects were 21 patients (aged 16~68 years) with acute stomatognathic infection, who had visited our clinic. These infections were : periodontitis (15 cases), pericoronitis (1) and osteitis of the jaw (5). Classified by degree of infection, 7 cases were in the progressive stage, 10 at the climax, and 4 in the remission period.

Clinical effect was objectively assessed by points according to the Evaluation Criteria for Antibiotics used in dental surgery, and subjectively by the doctors in charge. Judgement by points resulted in 2 excellent (9.5%), 16 good (76.2%), and 3 poor cases (14.3%), the efficacy rate being 85.7%. Judgement by the attending physicians resulted in 5 excellent (23.8%), 12 good (57.1%) and 4 fair cases (19.0%), the efficacy rate being 81.0%. Side-effects were observed in 2 of 21 cases, but laboratory findings were normal.