

## 口腔外科領域におけるTE-031の基礎的・臨床的検討

吉位 尚・市位政昭・小林総一郎  
佐野栄作・有藤公夫・奥舎 保  
田口雅史・中尾 薫・島田桂吉  
神戸大学医学部口腔外科学教室  
(主任:島田桂吉教授)

新しい経口用マクロライド系抗生物質であるTE-031に対し、基礎的、臨床的検討を行った。抗菌力については、当教室保存の臨床分離株45株(*Staphylococcus aureus* 12株, *Staphylococcus epidermidis* 4株, *Streptococcus* sp. 7株, *Acinetobacter* sp. 3株, *Klebsiella pneumoniae* 4株, *Pseudomonas aeruginosa* 8株, *Enterobacter* sp. 7株)に対しTE-031の抗菌力を測定し、Erythromycin(EM), Josamycin(JM), Miacamycin(MOM)の成績と比較した。その結果、グラム陽性球菌では、EMと同程度あるいはやや劣るが、JM, MOMよりは優れた抗菌力を示した。グラム陰性桿菌では、各薬剤とも*Acinetobacter* sp.を除くほとんどの菌株で耐性を示した。臨床的には、I群:菌周組織炎6例, II群:菌冠周囲炎1例, III群:顎炎3例の計10例に対しTE-031 300mg/日, 3~8日間食前投与した。その結果、著効2例, 有効5例, やや有効3例, 無効0で有効以上での有効率は70%であった。副作用は、1例に胃部不快感が認められたが軽度で、他に重篤な副作用は認められなかった。

以上のことより、本剤は副作用が極めて少なく安全に使用でき、しかも中等度以下の口腔外科領域の感染症に対しての有用性が高いと考えられる。

TE-031は、大正製薬株式会社総合研究所において、EMから合成された新しい経口用マクロライド系抗生物質で、従来のマクロライド系抗生物質と同様にグラム陽性菌と嫌気性菌、インフルエンザ、ナイセリア等の一部のグラム陰性菌およびマイコプラズマ、レジオネラに抗菌スペクトルを有し、しかもその抗菌力は、EMと同等もしくは若干強いとされている。また、酸に対して安定であることから経口投与により高い血中濃度と良好な組織移行性が得られるという<sup>1)</sup>。

今回、我々は、グラム陽性およびグラム陰性の臨床分離菌に対する本剤の試験管内抗菌力を観察するとともに、口腔外科領域における感染症に対する治療効果を検討したので、その成績について報告する。

## I. 抗菌力

### 1. 実験方法

当教室保存の口腔外科領域における臨床分離株45株(*Staphylococcus aureus* 12株, *Staphylococcus epidermidis* 4株, *Streptococcus* sp. 7株, *Acinetobacter* sp. 3株, *Klebsiella pneumoniae* 4株, *Pseudomonas aeruginosa* 8株, *Enterobacter* sp. 7株)に対するTE-031とその他のマクロライド系経口剤(EM, JM, MOM)のMICを日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じた平板希釈法によって測定した。接

種菌量は $10^6$  cfu/mlを使用した。

### 2. 成績

臨床分離株45株に対する感受性分布をFig. 1~7に示した。

*S. aureus* 12株に対するTE-031の抗菌力は、EMとほぼ同程度で、JM, MOMと比較して1管程度優れていた。しかし、MICが100<の高度耐性菌も4株認められ、これらはEMにも耐性を示した(Fig. 1)。

*S. epidermidis* 4株のMICは、TE-031では、3株が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で良好な感受性を示したが、1株は耐性傾向を示した。EMでは、4株ともMICは $0.1 \mu\text{g/ml}$ で、TE-031はEMに比べてやや劣る成績であった。しかし、JM, MOMよりは1管程度優れた抗菌力を示した(Fig. 2)。

*Streptococcus* sp. 7株では、TE-031の抗菌力はJMと同程度で、ややEMよりも劣るが、MOMよりは1管程度優れた抗菌力を示した(Fig. 3)。

*Acinetobacter* sp. 3株では、ほとんどが各薬剤に感受性を示したが、TE-031の抗菌力はEM, JMと同程度で、MOMよりは1管程度優れていた(Fig. 4)。

*K. pneumoniae* 4株, *P. aeruginosa* 8株, *Enterobacter* sp. 7株でのMICは、ほとんどが50以上と高く、4薬剤とも耐性傾向を示した(Fig. 5~7)。



Fig. 3 Susceptibility of *Streptococcus* sp. (7 strains)

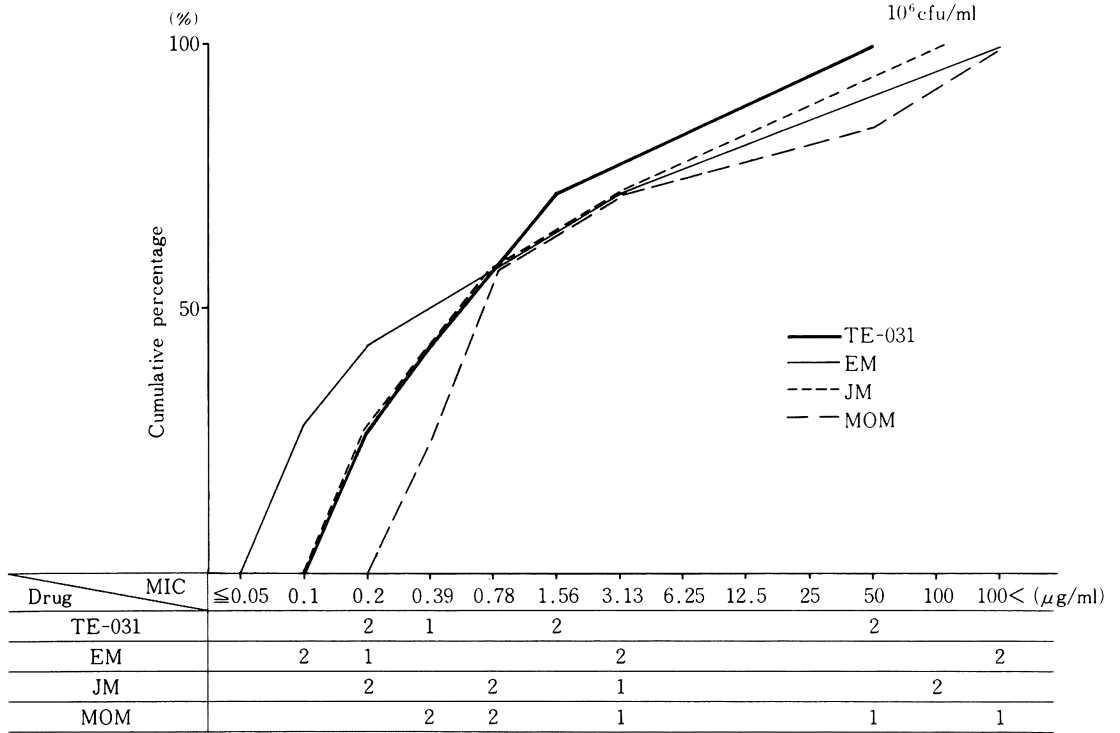


Fig. 4 Susceptibility of *Acinetobacter* sp. (3 strains)

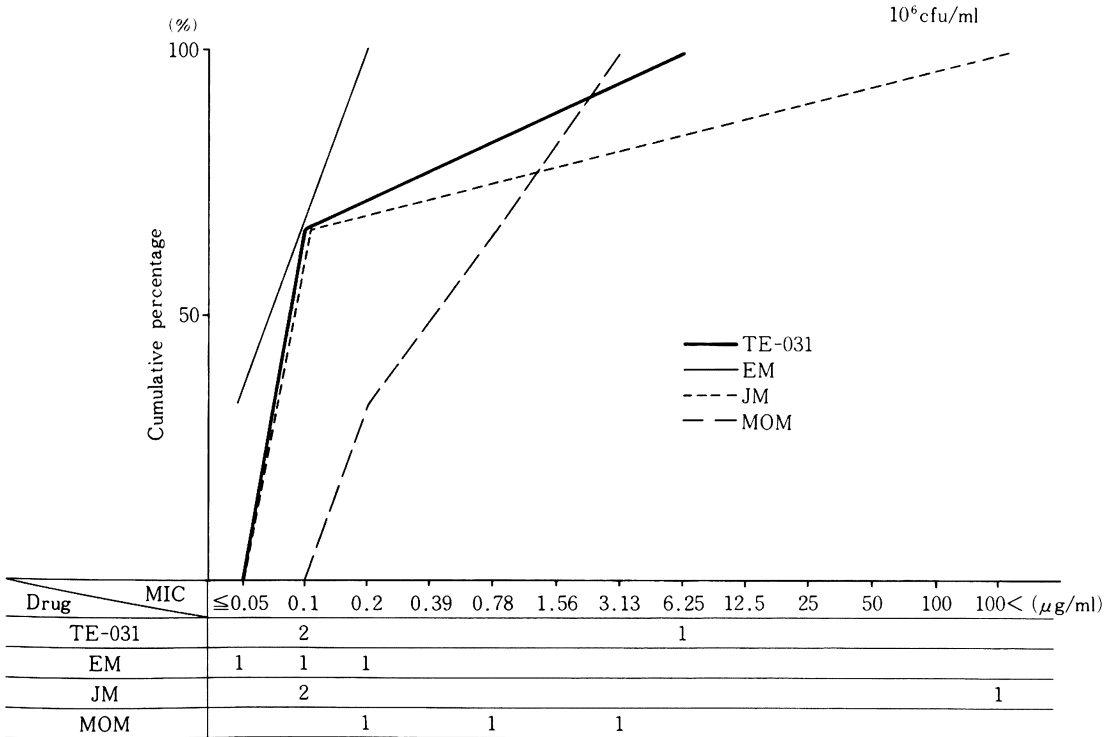


Fig. 5 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* (4 strains)

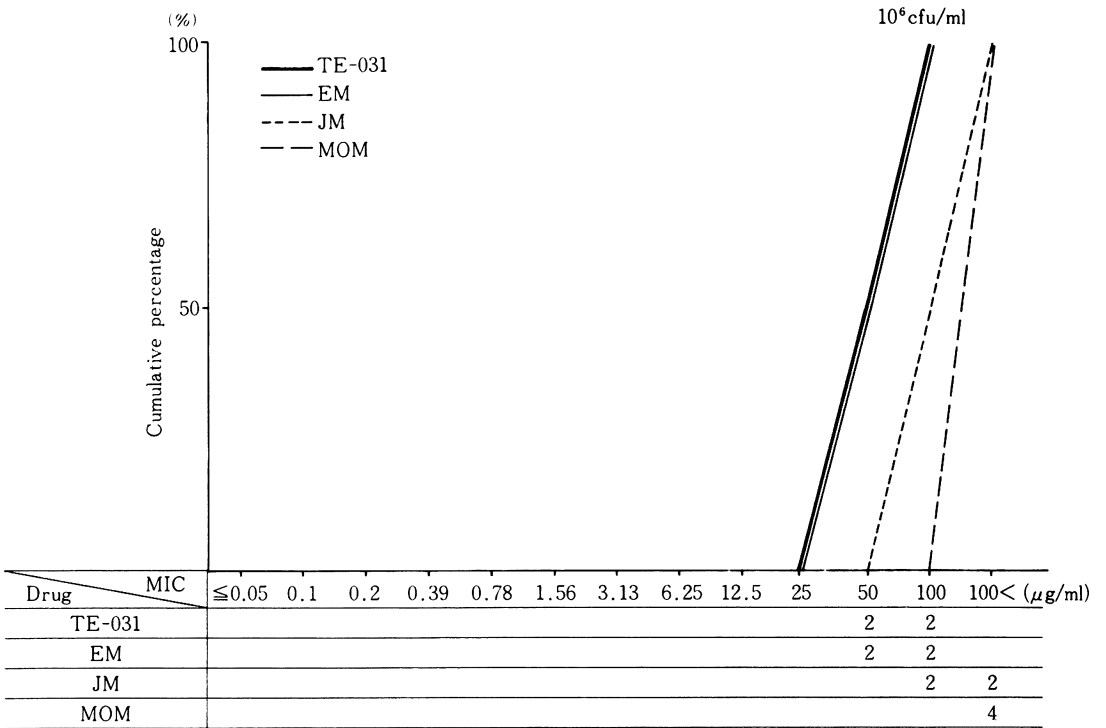


Fig. 6 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (8 strains)

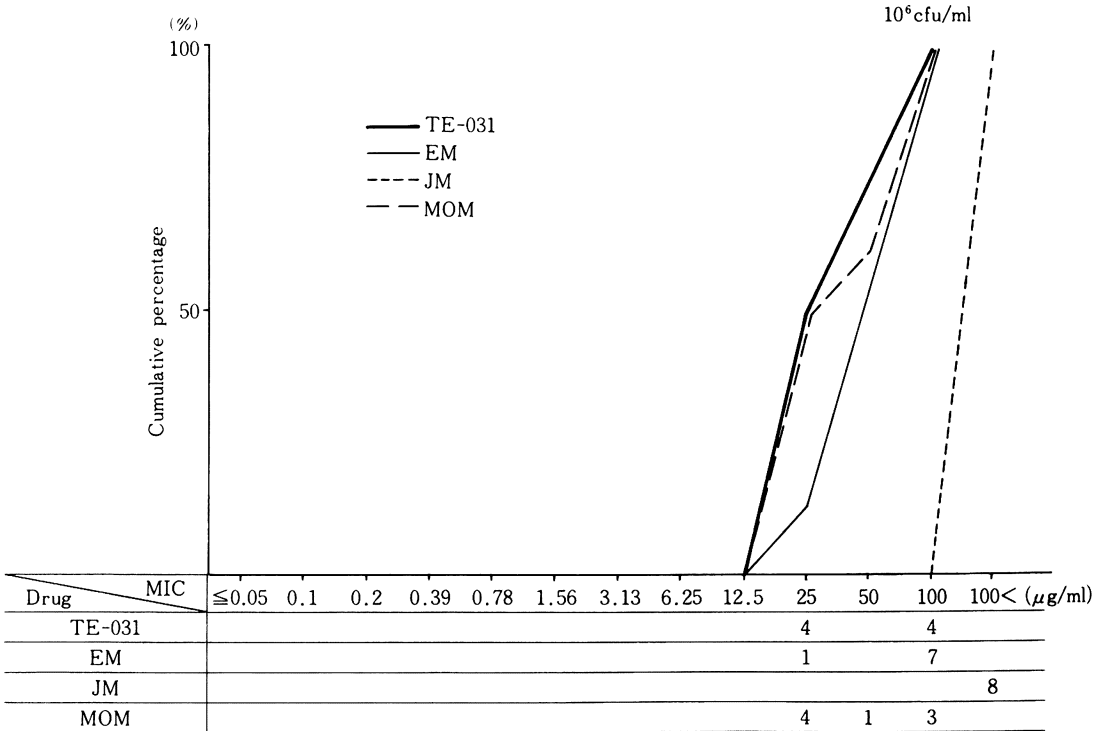




Table 1 Evaluation of effect and criteria of evaluation

Evaluation of effect		Criteria of evaluation			
Calendar date		day 0	day 1	day 2	day 3
Treatment date		day 0	day 1	day 2	day 3
Dose of TE-031					
Other drugs used in combination					
General condition	Body temperature	0123	0123	0123	0123
	Fatigue	12	12	12	12
Local findings	Anorexia	12	12	12	12
	Redness (hyperaemia)	024	024	024	024
Local findings	Swelling	012	012	012	012
	Induration	012	012	012	012
Local findings	Pain	012	012	012	012
	Trismus	spontaneous pain	01	01	01
		swallowing pain	01	01	01
Local treatment	Findings of lymph nodes	0123	0123	0123	0123
	Date of sensitivity test	012	012	012	012
Side-effects					
Total points					

1. Body temperature : 0 under 37°C  
 1 37~37.5°C  
 2 37.5~38°C  
 3 over 38°C  
 1 (-)  
 2 (+)  
 3. Anorexia 1 (-)  
 2 (+)  
 4. Redness (hyperaemia) :  
 a. intraoral 0 (-)  
 2 Gingival redness around one or two teeth  
 4 Gingival redness around more than three teeth or including neighboring tissues (buccal mucosa. floor of the mouth. etc.)  
 b. extraoral 0 (-)  
 1 Redness or hyperaemia of the extraoral area.  
 2 Redness and hyperaemia of the extraoral area.  
 5. Swelling  
 a. intraoral 0 (-)  
 2 Gingival swelling around one or two teeth  
 4 Gingival swelling around more than three teeth or including neighboring tissues (buccal mucosa. floor of the mouth. etc.)  
 b. extraoral : 0 (-)  
 1 Swelling of the extraoral area  
 2 Much swelling of the face  
 6. Induration 0 (-)  
 1 Induration palpable from the extraoral area  
 2 Induration accompanied with the strained skin  
 7. Pain :  
 a. spontaneous pain :  
 0 (-)  
 1 Spontaneous pain  
 2 Severe pain  
 b. swallowing pain :  
 0 (-)  
 1 (+)  
 c. oppressive pain :  
 0 (-)  
 1 (+)  
 8. Trismus : 0 Limitation of movement. more than 30mm  
 1 20~30mm  
 2 10~20mm  
 3 Limitation. less than 10mm  
 9. Lymph-node findings :  
 0 No swelling or swelling without pain  
 1 Swelling with mobility and oppressive pain  
 2 Fixed swelling with oppressive pain

Table 2 Clinical results of TE-031

Case	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (days)	Day 3 ratio	Clinical effect		Usefulness	Clinical isolates		Side- effects
							Evaluation	Doctor's judgment		Species	MIC ( $\mu$ g/ml)	
1	55 M	55	Periodontitis	150×2	7	0.57 (day 5)	—	Good	Satisfactory	<i>Streptococcus constellatus</i> (##) <i>Peptostreptococcus prevotii</i> (##) $\downarrow$ <i>a-Streptococcus</i> sp. (+)	0.05 0.025 100<	None
2	45 M	52	Periodontitis	150×2	7	0.42	Good	Good	Slightly satisfactory	<i>Peptostreptococcus magnus</i> (##) $\downarrow$ <i>Staphylococcus</i> sp. (+) (coagulase-negative)	0.05 0.1	Stomach discomfort
3	18 M	60	Periodontitis	150×2	3	0.73	Poor	Fair	Satisfactory	<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	100<	None
4	66 M	65	Periodontitis	150×2	5	0.36	Good	Good	Satisfactory	<i>Staphylococcus</i> sp. (+) (coagulase-negative)	0.05	None
5	44 M	70	Periodontitis	150×2	6	0.71	Poor	Fair	Slightly satisfactory	<i>a-Streptococcus</i> sp. (+) <i>Staphylococcus aureus</i> (##)	100< 100<	None
6	54 M	54	Periodontitis	150×2	8	0.57	Good	Good	Satisfactory	Unknown		None
7	56 F	51	Pericoronitis	150×2	5	0.71	Poor	Fair	Slightly satisfactory	<i>a-Streptococcus</i> sp. (+) <i>Neisseria</i> sp. (+) <i>Peptostreptococcus</i> <i>asaccharolyticus</i> (##)	100< 0.2 0.025	None
8	20 F	50	Ostitis	150×2	7	0.61	Good	Excellent	Markedly satisfactory	<i>a-Streptococcus</i> sp. (+) <i>Streptococcus intermedius</i> (##) <i>Peptostreptococcus magnus</i> (##) $\downarrow$ (-)	0.05 0.1 0.025	None
9	39 F	43	Ostitis	150×2	7	0.27	Excellent	Excellent	Markedly satisfactory	(-)		None
10	23 M	68	Ostitis	150×2	7	0.56	Good	Good	Slightly satisfactory	<i>Eubacterium limosum</i> (##) $\downarrow$ <i>Eubacterium limosum</i> (+) <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (##)	0.025 0.025 0.1	None

いは若干強いとされている。また、酸に極めて安定な性質を有しており、経口投与により高い血中濃度と持続性が得られ、しかもEMと比較して数倍から数十倍の高い組織移行性を示すことが特徴である。

本剤の抗菌力について、当教室保存臨床分離株45株のMICを測定した結果、グラム陽性球菌では、EMと同程度あるいは若干劣る成績であったが、JM、MOMよりは1管程度優れた抗菌力を示した。一方、グラム陰性桿菌では、他のマクロライド剤と同様に、*Acinetobacter* sp.を除くほとんどの菌株でのMICは高く、感受性は示さなかった。

口腔外科領域の感染症は、 $\alpha$ -*Streptococcus*を中心とするグラム陽性球菌と嫌気性菌との混合感染の占める割合が高く<sup>4,5)</sup>、本剤が嫌気性菌にも有効である<sup>1)</sup>ことなどを考慮すると、口腔外科領域の感染症に対する本剤の抗菌力の面での治療効果は、十分期待し得るものと考えられる。

臨床的検討では、本剤を歯周組織炎6例、歯冠周囲炎1例、顎炎3例の計10例に投与を試みた。結果は、3日目の評点比による判定で67%、主治医による判定で70%

の有効率を得、両者の判定はほぼ一致した。

やや有効症例は、歯周組織炎の2例(Case 3, 5)と歯冠周囲炎の1例(Case 7)計3例で、これら3例は、疼痛の緩解は認められたが、腫脹などの症状の改善が認められず、点数評価では無効と判定された。

投与方法は、全例1日300 mg、朝、夕食前分2投与で、従来のマクロライド系抗生物質に比べると、少ない投与量であったが、例数が少ないため投与量、投与方法についての検討を加えるにはいたらなかった。しかし、前記の如く、本剤は高い血中濃度と良好な組織移行性が得られることと、また、臨床成績でも約70%の有効率が得られることなどから、この投与量、投与方法での口腔外科領域の中重度感染症に対する有用性が示唆された。

細菌学的検査は、初診時9例に行われ、うち8例に、14株の菌が検出された。その内訳はTable 3に示す如く、Case 7の *Neisseria* 1株を除き他は、好気性、嫌気性菌ともにグラム陽性菌であった。好気性菌では、 $\alpha$ -*Streptococcus* が3株と多く、嫌気性菌は、Case 1, 2, 7, 8, 10の5例(56%)に検出され4例に *Peptostreptococcus*、1例

Table 3 Clinical isolates

Case	Diagnosis	Clinical isolates	MIC ( $\mu$ g/ml)			
			TE-031	EM	JM	ABPC
1	Periodontitis	<i>Streptococcus constellatus</i> (++)	0.05	0.05	0.2	0.025
		<i>Peptostreptococcus prevotii</i> (++)	0.025	0.025	0.1	<0.025
2	Periodontitis	<i>Peptostreptococcus magnus</i> (++)	0.05	0.05	0.2	0.025
3	Periodontitis	<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	100<	100<	100<	100<
4	Periodontitis	<i>Staphylococcus</i> sp. (+) (coagulase negative)	0.05	0.1	0.2	<0.025
5	Periodontitis	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> sp. (+)	100<	100<	25	0.025
		<i>Staphylococcus aureus</i> (++)	100<	100<	100<	100<
7	Pericoronitis	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> sp. (+)	100<	100<	25	0.05
		<i>Neisseria</i> sp. (+)	0.2	0.39	1.56	0.2
		<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (++)	0.025	0.025	0.1	<0.025
8	Osteitis	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> sp. (+)	0.05	0.05	0.2	<0.025
		<i>Streptococcus intermedius</i> (++)	0.1	0.1	0.39	0.1
		<i>Peptostreptococcus magnus</i> (++)	0.025	0.025	0.1	<0.025
10	Osteitis	<i>Eubacterium limosum</i> (++)	0.025	0.025	0.1	<0.025



に *Eubacterium* が認められた。検出菌のなかで、Case 3, 5の *S. aureus* 2株と Case 5, 7の  $\alpha$ -*Streptococcus* 2株の MIC は100<と高度耐性を示し、効果判定でも、これら3例はやや有効と判定された。他の検出菌は、グラム陰性桿菌である *Neisseria* 1株を含めて、すべて感受性菌であった。今回の8例からの検出菌14株について TE-031の抗菌力を EM, JM, ABPC と比較すると、やはり EM と同程度で、JM よりは優れていたが、ABPC より1管程度劣る結果であった。特に、TE-031に耐性を示した  $\alpha$ -*Streptococcus* の2株は、ABPC に対して良好な感受性を示した。細菌学的効果では2例、Case 4, 8で3日目に菌の消失が認められ、また主治医判定では有効および著効と判定された。

副作用は、1例に胃部不快感が認められたが軽度であり、他に重篤な副作用は認められなかった。

抗菌剤の有用性は、巾広く強い抗菌力を有し、高い組織移行性と良好な持続性が得られることと、さらに副作用が極めて少ないことが条件とされている。今回の検討では、TE-031はマクロライド系抗生物質のうちでは優れた抗菌力を示し、副作用も大変少ない結果であった。今後は、本剤の口腔組織への移行性の検討を行う必要があるが、報告ではEMに比べて高い組織移行性を有することが証明されており、これが本剤の大きな特徴とされている。我々も今後、この点について検討を加えたいと考えているが、抗菌力、臨床的有効性、副作用の点では十分満足できる結果であった。

#### IV. 結 語

1. 臨床分離のグラム陽性球菌23株、グラム陰性桿菌22株に対するTE-031, EM, JM, MOMのMICを測定した。グラム陽性球菌に対しては、EMと同程度あるいはやや劣るものの、JM, MOMに比べ1管程度優れたMICを示した。グラム陰性桿菌では、各薬剤とも、*Acinetobacter* sp.を除くほとんどの菌株で耐性を示した。

2. TE-031を口腔外科領域の感染症患者に1日300mg投与し、計10例についてその臨床効果を検討した。その結果70%の有効率が認められた。

3. 今回の基礎的ならびに臨床的検討によりTE-031は、口腔外科領域の中程度以下の感染症に対して有用であると考えられる。

#### 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 歯科口腔外科領域における抗生物質の効果判定に関する委員会報告。1973
- 4) 椎木一雄, 村瀬桂三: 口腔領域化膿性炎からの検出菌と薬剤感受性試験成績。歯薬療法 1(1): 65~71, 1982
- 5) 佐々木次郎: 菌性感染症からの検出菌とその薬剤感受性。歯医学誌 6: 89~104, 1987

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON TE-031(A-56268)IN ORAL SURGERY

TAKASHI YOSHII, MASA AKI ICHII, SOHICHIRO KOBAYASHI, EISAKU SANO, KIMIO UTOH,  
TAMOTSU OKUSHYA, MASAFUMI TAGUCHI, KAORU NAKAO and KEIKICHI SHIMADA

Department of Oral Surgery(Director : Prof. K. SHIMADA), School of Medicine, Kobe University, Hyogo

We performed *in vitro* and clinical studies on TE-031(A-56268), a newly developed macrolide antibiotic for oral use.

The MICs of TE-031 against 45 strains(Gram-positive 23, Gram-negative 22)of 7 species of clinical isolates were compared with those of other antibiotic agents : erythromycin(EM), josamycin(JM)and miocamycin(MOM). The antibacterial activity of TE-031 against Gram-positive cocci was comparable to that of EM and superior to that of JM or MOM. With the exception of *Acinetobacter* sp., Gram-negative bacilli showed resistance to all antibiotics studied.

In the clinical study, TE-031 was administered orally to a total of 10 patients(periodontitis 6, pericoronitis 1, osteitis 3), in a daily dose of 300 mg for 3~8 days. The clinical effect was excellent in 2, good in 5, fair in 3 and poor in none. The overall response rate was 70%. No serious adverse reaction developed, but in one case slight stomach discomfort was experienced. In conclusion, we find TE-031 an effective drug for treatment of mild infections in oral surgery.