

歯科口腔外科領域における T-3262 の基礎的、臨床的検討

椎 木 一 雄・山 根 伸 夫

いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科*

新しく開発されたピリドンカルボン酸系経口抗菌剤 T-3262 の口腔外科領域感染症に対する有用性を検索する目的で基礎的、臨床的検討を行った。

1) 健康成人 5 名に本剤 150 mg を空腹時経口投与し、経時的に血清ならびに唾液中濃度を測定し、薬動学的解析を行った。血清中では $T(1/2)$ が 1.32 hr, T_{max} が 2.42 hr, C_{max} が 0.68 $\mu\text{g/ml}$, AUC が 3.78 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 唾液中では各々 1.15 hr, 2.84 hr, 0.29 $\mu\text{g/ml}$, 2.11 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

2) 歯科口腔外科領域感染症 15 例に本剤を使用し、80.0% の有効率が得られた。副作用ならびに臨床検査値異常は全例において認められず、安全性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: 新キノロン系抗菌剤, T-3262, 口腔外科領域感染症

T-3262 は富山化学工業株式会社で開発された新しいピリドンカルボン酸系の経口合成抗菌剤で、1,8-ナフチリジン環の 1,7 位にそれぞれ新しい 2,4-ジフルオロフェニル基および 3-アミノピロリジール基を有し、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* などのグラム陽性菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、嫌気性菌の *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* などに対して従来の同系抗菌剤に比べ、強い抗菌力を示すと言われており¹⁾、口腔領域の感染巣からはグラム陽性球菌、嫌気性菌が多く検出される事実²⁾ から本剤は口腔領域の感染症治療薬として有用性を期待できる薬剤である。今回、我々は本剤を使用する機会を得たので基礎的、臨床的検討を試みた。

I. 方 法

1. 健康成人の血清中ならびに唾液中濃度

健康成人 (男性) 5~10 名に対し、T-3262 150 mg, オフロキサシン (OFLX) 200 mg あるいはエノキサシン (ENX) 200 mg を水 150 ml とともに空腹時に内服させ、経時的に血液および唾液を採取し、bioassay により濃度測定を行った。血液は肘静脈から静脈血を採取後、直ちに 3,000 rpm, 10 分間遠心分離して得られた血清を試料とした。唾液は口腔内に貯留した自然流出唾液を採取後、血液と同様に遠心分離し、上澄を試料とした。

測定は bioassay により、*Escherichia coli* Kp 株を検定菌とする paper disk method で行い、培地は Müller Hinton Agar を使用した。方法は 1 濃度あたり 5 コの thick paper disk (直径 6 mm) を用い、阻止円直径のデータを personal computer を用いて直交多項回帰分析

Table 1. Age and sex distribution of patients

Age (yrs)	No. of cases	Male	Female
23-29	3	1	2
30-39	3	2	1
40-49	3	2	1
50-59	4	2	2
60-61	2	2	0
Total	15	9	6

により解析し、統計的に有意な次元の検量線回帰式を求め、この回帰式より薬物濃度を算出した。標準液は標準物質をメタノールで溶解後、血清用標準液はコンセラを、唾液用標準液は 1/15 M phosphate buffer solution (pH 7.2) を用いて希釈、調整した。

得られた実測値より一次吸収 one compartment model による薬動学的 parameter を求め、simulation curve を描き、本剤の血清および唾液中への常用投与量における移行性を OFLX, ENX と比較した。この解析には NEC 8801 personal computer を用い、井本の programing model を使用した。

2. 臨床的検討

1) 対象および方法

昭和 61 年 12 月から昭和 62 年 4 月までにいわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科を受診した口腔領域の急性化膿性炎症患者 15 例を対象とした。年齢は 23 歳から 61 歳にわたり、性別は男性 9 名、女性 6 名であった (Table 1)。

Table 2. Clinical results of T-3262

Case No.	Name	Sex	Age (yrs.)	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Dose mg×time×day (Total)	Combined treatment	Score on 3rd day/score at beginning of treatment (ratio)	Clinical effect		Side effects
										Judgement by score ratio	Doctor's judgement	
1	S.S.	M	48	67	Periodontitis	—	150×2×3 (900)	—	10/10 (1.00)	Poor	Poor	—
2	S.T.	M	55	75	Periodontitis	Sinusitis	150×2×3 (900)	—	6/14 (0.43)	Good	Good	—
3	K.O.	F	43	46	Periodontitis	—	150×2×5 (1,500)	Incision	9/14 (0.64)	Good	Good	—
4	S.M.	F	51	42	Periodontitis	—	150×3×3 (1,350)	Incision	6/18 (0.33)	Good	Good	—
5	N.S.	M	35	50	Periodontitis	—	150×3×5 (2,250)	Incision	4/14 (0.29)	Excellent	Good	—
6	H.H.	M	25	60	Pericoronitis	—	75×3×5 (1,125)	—	10/14 (0.71)	Poor	Good	—
7	T.M.	F	35	47	Pericoronitis	—	75×3×5 (1,125)	—	8/13 (0.62)	Good	Good	—
8	N.K.	M	31	65	Pericoronitis	—	150×2×5 (1,500)	—	5/11 (0.45)	Good	Good	—
9	T.S.	F	23	49	Pericoronitis	—	150×2×5 (1,500)	—	10/16 (0.63)	Good	Good	—
10	M.S.	M	61	55	Osteitis of jaw	—	75×3×3 (675)	Incision	8/18 (0.44)	Good	Good	—
11	M.U.	F	24	44	Osteitis of jaw	—	75×3×5 (1,125)	Incision	11/20 (0.55)	Good	Good	—
12	T.N.	M	46	65	Osteitis of jaw	Hepatitis Diabetes	75×3×5 (1,125)	Incision	10/22 (0.45)	Good	Excellent	—
13	K.S.	F	57	54	Osteitis of jaw	Cyst of jaw	75×3×5 (1,125)	Incision	8/15 (0.53)	Good	Good	—
14	T.I.	M	54	50	Osteitis of jaw	—	150×2×5 (1,500)	Incision	12/15 (0.80)	Poor	Good	—
15	K.K.	M	61	67	Osteitis of jaw	Hypertension	150×3×6 (2,700)	Incision	9/18 (0.50)	Good	Good	—

投与方法は T-3262, 1日あたり 75 mg 錠を3回, 150 mg 錠を2回または3回の食後経口投与とし, 投与期間は3日から6日間, 総投与量は 0.675 g から 2.7 g であった (Table 2)。

なお, 本剤投与期間中は原則として, 鎮痛剤は3日後の効果判定日を除いて頓用投与とし, その他の抗菌剤並びに消炎剤の使用は行わなかった。

2) 効果判定

歯性感染症における抗生物質効果判定基準⁹⁾にしたがって, 経口的に患者の自他覚症状に点数を付与し, 3日目の合計点数を投与開始日の合計点数で除した値により, 著効 (≤ 0.3), 有効 ($> 0.3 \sim < 0.7$), 無効 (≥ 0.7) の点数評価を行った。また, 投与終了日に臨床症状, 臨床経過をもとに, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に分けた主治医による評価も行った。

3) 細菌学的検討

閉塞膿瘍から needle aspiration を行い, 得られた検体を TCS ポーターに採取し, 三菱油化メディカルサイエンス(株)において菌の分離, 同定および MIC 測定を行い, 同系薬剤のノフロキサシン (NFLX), OFLX, ENX と比較した。

4) 副作用および臨床検査

投与期間中は副作用の発現の有無については慎重に観察し, 投与前後には可能な限り, 血液検査, 肝機能検

査, 腎機能検査, 尿検査などの臨床検査を実施した。

II. 成績

1. 血清中ならびに唾液中濃度

T-3262 投与例 (n=5) の血清中濃度は2～4時間後に最高濃度に達し, 以後緩やかに減少した。平均値では3時間で 0.76 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示し, 8時間後にも 0.15 $\mu\text{g/ml}$ の測定可能な濃度が得られた。唾液中濃度は血清と同様に2～4時間で最高濃度に達し, 類似の濃度推移を描いて減少した。平均値では3時間で 0.30 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示した。最高濃度並びにそれ以外の平均の対血清比はそれぞれ 0.40, 0.55 であった (Table 3)。薬動学的 parameter と simulation curve を Fig.1 に示す。血清中濃度の T (1/2) は 1.32 hr, T_{\max} は 2.42 hr, C_{\max} は 0.68 $\mu\text{g/ml}$, AUC は 3.78 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり, 唾液中濃度は, 各々 1.15 hr, 2.84 hr, 0.29 $\mu\text{g/ml}$, 2.11 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

OFLX 投与例 (n=10) の血清中濃度は1～4時間後に最高濃度に達し, 平均値では1時間で 2.31 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示し, 10時間後にも 0.42 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持していた。唾液中濃度は1～4時間で最高濃度に達し, 濃度も濃度推移も血清と同様であった。平均値では1時間で 2.17 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示し, 10時間後にも 0.31 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。最高濃度並びにそれ以外の平均の対血清比はそれぞれ 0.94, 0.91 であった

Table 3. Serum and salivary concentrations of T-3262 in male healthy volunteers (150 mg p.o. before meal)

Case	Sample	Time after administration (hr)						
		0.5	1	2	3	4	6	8
A	Serum	0.15*	0.39	0.79	0.59	0.45	0.23	0.10
	Saliva	0.08	0.13	0.32	0.28	0.23	0.16	0.08
B	Serum	0.14	0.36	0.47	0.86	1.01	0.23	0.18
	Saliva	0.10	0.12	0.27	0.29	0.43	0.20	ND
C	Serum	ND	0.17	0.45	0.96	0.72	0.33	0.16
	Saliva	0.08	0.16	0.25	0.34	0.33	0.19	0.11
D	Serum	0.17	0.37	0.83	0.83	0.40	0.26	0.18
	Saliva	0.10	0.13	0.33	0.32	0.20	0.13	0.07
E	Serum	0.15	0.46	0.60	0.54	0.24	0.18	0.14
	Saliva	0.08	0.23	0.28	0.26	0.15	0.14	0.13
Mean	Serum	0.15	0.35	0.63	0.76	0.56	0.25	0.15
S.E.		0.006	0.048	0.079	0.081	0.136	0.025	0.015
Mean	Saliva	0.09	0.15	0.29	0.30	0.27	0.16	0.10
S.E.		0.005	0.020	0.015	0.014	0.050	0.014	0.014
Saliva/Serum		0.600	0.429	0.460	0.395	0.482	0.640	0.667

* Concentration ($\mu\text{g/ml}$)

ND: not detected

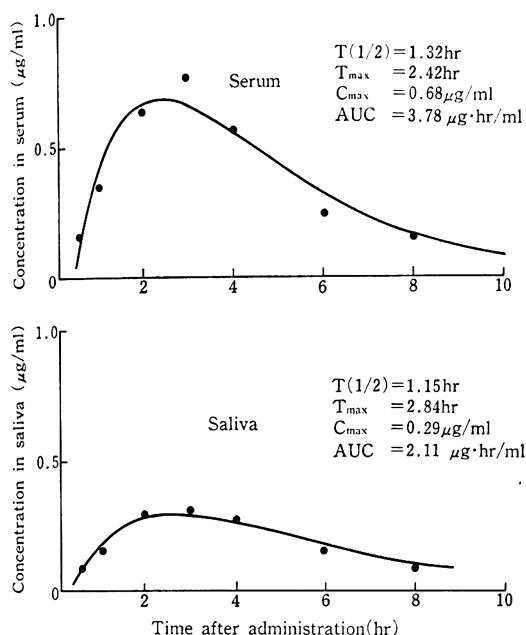


Fig. 1. Simulated serum and salivary concentrations of T-3262 in male healthy volunteers (150 mg p. o. before meal, $n=5$).

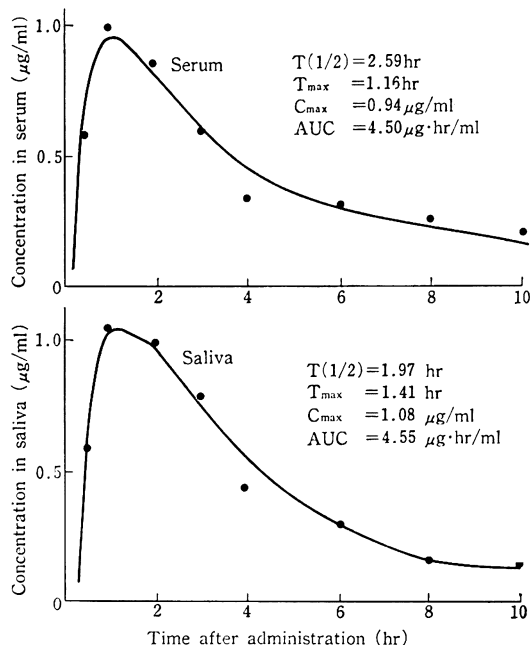


Fig. 3. Simulated serum and salivary concentrations of enoxacin in male healthy volunteers (200 mg p. o. before meal, $n=5$).

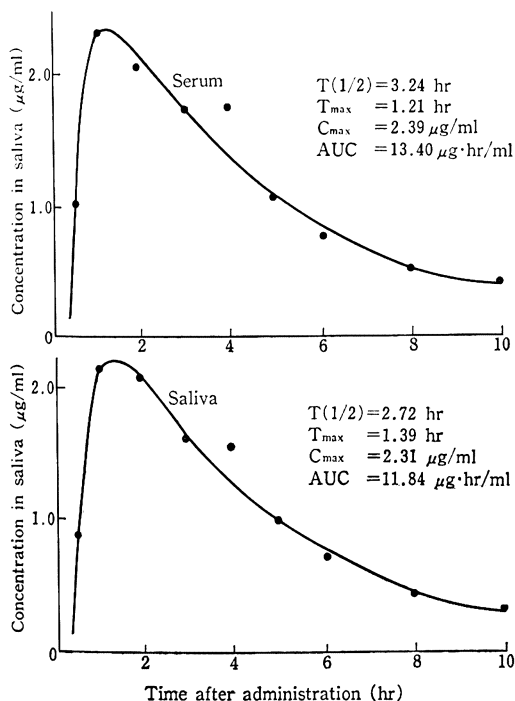


Fig. 2. Simulated serum and salivary concentrations of ofloxacin in male healthy volunteers (200 mg p. o. before meal, $n=10$).

(Table 4). 血清中濃度の $T(1/2)$ は 3.24 hr, T_{\max} は 1.21 hr, C_{\max} は $2.39 \mu\text{g/ml}$, AUC は $13.40 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり, 唾液中濃度は, 各々, 2.72 hr, 1.39 hr, $2.31 \mu\text{g/ml}$, $11.84 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった (Fig. 2).

ENX 投与例 ($n=5$) の血清中濃度は 1～2 時間後に最高濃度に達し, 平均値では 1 時間で $1.00 \mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示した. 唾液中濃度は平均値では 1 時間で $1.05 \mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示し, 血清中濃度と同程度の濃度並びに濃度推移を示した. 最高濃度並びにそれ以外の平均の対血清比はそれぞれ 1.05, 1.00 であった (Table 5). 血清中濃度の $T(1/2)$ は 2.59 hr, T_{\max} は 1.16 hr, C_{\max} は $0.94 \mu\text{g/ml}$, AUC は $4.50 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり, 唾液中濃度は, 各々, 1.97 hr, 1.41 hr, $1.08 \mu\text{g/ml}$, $4.55 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった (Fig. 3).

2. 臨床的検討

臨床効果の判定は点数評価, 主治医判定いずれにおいても 15 例全例に可能であった. 症例内訳は I 群: 歯周組織炎 5 例, II 群: 歯冠周囲炎 4 例, III 群: 顎炎 6 例であった (Table 6). 初診時時点による重症度分類では 10 点から 14 点までの軽症例 7 例, 15 点から 19 点までの中等症例 6 例, 20 点以上の重症例 2 例より構成されていた (Table 7).

1) 臨床効果

点数評価では 15 例中著効 1 例, 有効 11 例, 無効 3

Table 4. Serum and salivary concentrations of ofloxacin in male healthy volunteers (200mg p.o. before meal)

Case	Sample	Time after administration (hr)								
		0.5	1	2	3	4	5	6	8	10
A	Serum	0.15*	0.73	3.20	1.34	1.14	0.65	0.51	0.34	0.20
	Saliva	ND	0.47	1.84	1.45	1.39	0.93	0.38	0.30	0.22
B	Serum	1.19	1.84	2.34	2.97	2.16	1.63	1.23	0.73	0.65
	Saliva	0.76	1.70	1.99	2.63	1.63	1.39	0.93	0.53	0.31
C	Serum	0.97	1.34	1.77	2.53	4.60	2.07	0.73	0.45	0.43
	Saliva	0.70	0.89	0.93	2.07	3.00	0.82	0.35	0.23	0.11
D	Serum	2.85	3.60	3.70	3.00	2.43	0.76	0.65	0.47	0.76*
	Saliva	1.39	1.84	2.74	1.91	2.74	2.07	1.34	0.31	0.37
E	Serum	1.23	1.77	2.16	1.45	1.51	0.79	0.93	0.60	0.35
	Saliva	0.97	2.34	2.85	2.53	1.84	0.89	1.01	0.60	0.29
F	Serum	0.23	1.34	1.45	1.34	1.05		0.70	0.62	0.29
	Saliva	0.26	1.57	3.40	2.16	1.45	1.05		1.05	0.34
G	Serum	0.47	4.00	0.86	0.57	0.51	0.49	0.51	0.19	0.21
	Saliva	0.57	4.40	1.19	0.23	0.60	0.55	0.47	0.29	0.22
H	Serum	1.91	3.00	1.45	1.34	1.05	0.76	0.53	0.34	0.24
	Saliva	1.84	2.74	1.23	0.79	0.90	0.65	0.42	0.28	0.23
I	Serum	1.05	2.53	2.34	1.29	1.19	1.23	1.14	0.93	0.31
	Saliva	2.16	2.85	2.74	1.23	1.05	0.93	0.70	0.49	0.45
J	Serum	ND	2.97	1.29	1.23	1.77	1.19	0.65	0.60	0.76
	Saliva	ND	2.85	2.07	1.29	0.70	0.93	0.82	0.55	0.55
Mean	Serum	1.12	2.31	2.06	1.71	1.74	1.06	0.76	0.53	0.42
S.E.		0.284	0.340	0.279	0.261	0.365	0.172	0.082	0.068	0.070
Mean	Saliva	1.08	2.17	2.10	1.63	1.53	1.02	0.71	0.46	0.31
S.E.		0.233	0.357	0.260	0.244	0.257	0.137	0.114	0.078	0.040
Saliva/Serum		0.964	0.939	1.019	0.953	0.879	0.962	0.934	0.868	0.738

* Concentration ($\mu\text{g/ml}$)

ND: not detected

例であり、有効率は 80.0% であった。主治医による評価では著効 1 例、有効 13 例、無効 1 例であり、有効率は 93.3% であった (Table 6)。点数評価による疾患群別の有効率は歯周組織炎では 5 例のうち著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例で有効率 80.0%、歯冠周囲炎では 4 例のうち有効 3 例、無効 1 例で有効率 75.0%、顎炎では 6 例のうち有効 5 例、無効 1 例で有効率 83.3% であった (Table 6)。

重症度別では軽症例 7 例のうち著効 1 例、有効 4 例、無効 2 例で有効率 71.4%、中等症例 6 例のうち有効 5 例、無効 1 例で有効率 83.3%、重症例 2 例のうち有効 2 例で有効率 100% であった (Table 7)。

投与量別にみると 1 日量 225 mg 投与例が 6 例、300 mg 投与例が 6 例、450 mg 投与例が 3 例であり、それぞれの群の有効率は 83.3%、66.7%、100% であった (Table 8)。

2) 細菌学的効果

結果は Table 9 に示すごとく、15 例中検体を取ってきたのは 11 例、菌同定可能な症例は 9 例であった。単独菌検出例は 2 例で複数菌検出例は 2 菌種 5 例、3 菌種、6 菌種各 1 例の計 7 例であった。これらの検出菌の内訳は *Streptococcus* 9 株、*Peptostreptococcus* 5 株、*Veillonella* 1 株、*Bacteroides* 4 株、*Fusobacterium* 2 株、計 21 株であった。T-3262 の MIC は *Streptococcus* では 10^8 cells/ml で $0.39\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml で $0.20\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*Peptostreptococcus* では 10^8 cells/ml で $0.10\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml で $0.05\sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ 、*Veillonella* では 10^8 cells/ml で $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml で $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、*Bacteroides* では 10^8 cells/ml で $0.39\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml で $0.20\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*Fusobacterium* では 10^8 cells/ml で $0.39\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml で $0.39\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ であ

Table 5. Serum and salivary concentrations of enoxacin in male healthy volunteers (200mg p.o. before meal)

Case	Sample	Time after administration (hr)							
		0.5	1	2	3	4	6	8	10
A	Serum	0.76*	0.86	0.71	0.43	0.39	0.26	0.15	ND
	Saliva	0.71	1.08	0.79	0.32	0.23	0.19	0.13	ND
B	Serum	0.14	0.65	1.16	0.96	0.43	0.34	0.22	0.20
	Saliva	ND	0.85	1.70	1.38	0.79	0.25	0.17	0.12
C	Serum	0.63	1.40	0.96	0.76		0.48	0.41	0.26
	Saliva	0.60	1.16	0.93	0.66	0.37	0.32	0.11	ND
D	Serum	0.77	1.38	0.62	0.55	0.42	0.38	0.26	0.18
	Saliva	0.77	1.58	0.77	0.74	0.63	0.66	0.24	0.17
E	Serum	0.59	0.71	0.82	0.25	0.13	0.16	ND	ND
	Saliva	0.28	0.59	0.74		0.11	0.09	ND	ND
Mean	Serum	0.58	1.00	0.85	0.59	0.34	0.32	0.26	0.21
S.E.		0.115	0.163	0.095	0.124	0.071	0.054	0.055	0.024
Mean	Saliva	0.59	1.05	0.99	0.78	0.43	0.30	0.16	0.15
S.E.		0.109	0.165	0.181	0.221	0.126	0.097	0.029	0.025
Saliva/Serum		1.017	1.050	1.165	1.322	1.265	0.938	0.615	0.714

* Concentration (μg/ml)
ND : not detected

Table 6. Cases and efficacy classified by diagnosis

Diagnosis (Group)	No. of cases	Judgement by score ratio			Efficacy rate (%)	Doctor's judgement				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor		Excellent	Good	Fair	Poor	
Periodontitis (I)	5	1	3	1	80.0	0	4	0	1	80.0
Pericoronitis (II)	4	0	3	1	75.0	0	4	0	0	100
Osteitis of jaw (III)	6	0	5	1	83.3	1	5	0	0	100
Total	15	1	11	3	80.0	1	13	0	1	93.3

Table 7. Cases and efficacy classified by severity according to score at beginning of treatment

Score at beginning of treatment	Severity	No. of cases	Judgement by score ratio			Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Poor	
10-14	Mild	7	1	4	2	71.4
15-19	Moderate	6	0	5	1	83.3
≥20	Severe	2	0	2	0	100
Total		15	1	11	3	80.0

Table 8. Efficacy classified by daily dose

Daily dose	No. of cases	Judgement by score ratio			Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
225 mg	6	0	5	1	83.3
300 mg	6	0	4	2	66.7
450 mg	3	1	2	0	100
Total	15	1	11	3	80.0

Table 9. Classification and sensitivity distribution of isolated organisms

Case No.	Isolated organisms	MIC (μg/ml)								Judgement by score ratio
		T-3262		Norfloxacin		Ofloxacin		Enoxacin		
		10 ⁸ *	10 ⁶ *	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	
1	<i>Streptococcus salivarius</i>	0.39	0.39	25	12.5	3.13	3.13	100	25	Poor
	<i>Streptococcus mitis</i>	0.39	0.39	25	25	3.13	3.13	25	25	
	<i>Streptococcus equinus</i>	0.39	0.2	25	6.25	3.13	3.13	25	12.5	
	<i>Streptococcus intermedius</i>	0.78	0.78	25	25	3.13	3.13	50	50	
	<i>Fusobacterium varium</i>	0.39	0.39	25	6.25	1.56	1.56	50	12.5	
	<i>Bacteroides oralis</i>	3.13	0.78	100	12.5	50	12.5	25	12.5	
2	No growth									Good
3	<i>Peptostreptococcus micros</i>	0.39	0.05	25	12.5	1.56	1.56	25	6.25	Good
4	<i>Fusobacterium varium</i>	0.78	0.78	50	25	3.13	3.13	50	25	Good
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	0.39	0.39	25	25	6.25	3.13	50	50	
5	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.39	0.39	50	25	3.13	3.13	50	50	Excellent
10	<i>Streptococcus milleri</i>	1.56	0.78	25	25	3.13	3.13	25	25	Good
	<i>Bacteroides intermedius</i>	0.39	0.39	6.25	3.13	1.56	1.56	6.25	6.25	
11	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.78	0.39	50	50	12.5	6.25	50	50	Good
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	0.1	0.1	6.25	3.13	0.39	0.39	6.25	6.25	
12	<i>Bacteroides intermedius</i>	0.39	0.2	6.25	3.13	1.56	1.56	6.25	3.13	Good
	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	0.39	0.2	12.5	6.25	3.13	3.13	25	12.5	
13	No growth									Good
14	<i>Streptococcus constellatus</i>	0.78	0.78	50	25	6.25	6.25	50	50	Poor
	<i>Bacteroides buccae</i>	1.56	1.56	25	25	3.13	3.13	25	25	
	<i>Veillonella parvula</i>	0.39	0.39	3.13	3.13	1.56	1.56	3.13	3.13	
15	<i>Streptococcus constellatus</i>	0.78	0.39	50	25	6.25	3.13	50	50	Good
	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	0.78	0.39	25	25	3.13	3.13	50	50	

* Inoculum size (cells/ml)

た。

3) 副作用および臨床検査
副作用の発現および臨床検査値の異常は全例に認められなかった (Table 2 および 10)。

る目的で基礎実験として健康成人における血清並びに唾液中濃度を測定した。さらに口腔領域感染症に対する臨床効果について検討し、あわせて細菌学的評価を試みた。

III. 考 察

T-3262 の口腔領域の感染症に対する有用性を検討す

感染症治療における唾液中への薬剤移行の意義については評価が決定しているわけではないが、著者らは口腔

Table 10. Laboratory findings before and after treatment with T-3262

Case No.	RBC ($\times 10^4$ / mm^3)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/ mm^3)	Hemogram (%)					Platelet ($\times 10^4$ / mm^3)	S GOT (KU)	S-GPT (KU)	Al-P (IU)	LDH (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	LAP (GRU)	Total chole- sterol (mg/dl)	Amylase (IU/l)	Total bilir- ubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
					St	Seg	Eosino.	Baso.	Lymph.	Mono.											
1	B*	473	14.2	43.8	9,200	7	35	2	2	48	6	21.9	22	29	104	344	212	155	0.7	15.5	0.8
	A*	514	14.7	48.7	7,700	16	35	4	0	37	8	22.7	41	43	103	367	236	147	0.5	19.9	1.0
2	B	505	15.3	46.9	5,100	9	41	7	1	41	1	21.7	11	12	87	301	167	118	0.6	13.1	0.8
	A	464	14.1	42.9	5,600	12	39	4	1	41	3	22.0	11	7	79	250	154	108	0.4	18.0	1.0
3	B	404	12.9	39.3	8,900	5	45	1	0	46	3	24.0	20	14	64	344	166	171	0.5	8.3	0.8
	A	448	13.8	42.8	6,700	5	41	0	0	49	5	26.3	21	12	73	384	191	184	0.6	8.8	0.6
4	B	464	14.2	43.4	9,800	16	43	1	0	40	0	35.5	21	9	101	333	195	78	0.3	29.8	1.0
	A	419	12.6	39.1	7,300	10	52	1	0	35	2	31.4	21	12	78	392	161	95	0.4	11.6	0.5
5	B	463	14.9	44.0	11,800	11	68	0	0	20	1	—	34	26	145	442	208	122	1.2	12.0	1.0
	A	429	13.4	40.5	8,900	—	—	—	—	—	—	—	29	16	130	428	243	176	0.3	14.5	0.9
6	B	556	16.4	49.2	8,400	10	56	0	0	29	5	33.2	25	32	103	377	242	113	—	10.3	0.8
	A	530	15.6	46.9	9,100	25	39	0	0	28	8	33.5	18	27	105	366	241	140	—	11.2	0.9
7	B	380	10.6	31.3	4,100	36	28	4	0	22	10	23.5	14	9	47	363	134	159	—	10.7	0.7
	A	403	11.2	33.0	4,800	26	46	0	0	28	0	21.8	17	8	51	379	138	166	—	12.7	0.5
8	B	492	13.7	43.5	4,600	26	46	0	0	28	0	20.0	14	13	57	232	189	164	1.1	15.4	1.0
	A	474	13.5	41.8	4,000	14	52	4	0	30	0	19.8	12	10	62	238	174	175	0.6	15.7	0.8
9	B	469	13.9	41.8	6,800	15	65	0	0	18	2	24.4	21	24	75	299	134	106	0.6	7.4	0.8
	A	451	13.2	41.3	7,500	9	54	0	0	35	2	25.9	21	17	63	308	130	139	0.3	15.1	0.8
10	B	467	14.7	43.3	10,400	20	41	1	0	35	3	12.3	20	11	115	298	198	79	—	19.5	0.7
	A	427	13.0	39.5	5,300	27	35	4	0	30	4	18.9	26	19	117	340	165	77	—	19.1	0.7
11	B	507	13.0	38.9	5,700	8	55	3	1	29	4	35.8	9	2	114	263	210	140	—	9.1	0.5
	A	463	11.9	35.3	4,300	29	48	3	0	19	1	35.0	10	7	100	324	176	182	—	7.3	0.7
12	B	453	14.5	44.6	8,500	16	42	0	1	40	1	12.6	23	13	110	269	239	77	0.9	7.6	0.6
	A	461	14.3	44.9	3,700	18	28	0	2	50	2	16.8	27	11	93	283	—	—	0.5	8.1	0.7
13	B	472	13.9	41.9	5,600	11	40	0	0	47	2	26.7	22	14	113	446	205	125	—	6.1	0.7
	A	468	13.5	41.5	5,300	11	44	0	0	42	3	10.8	17	12	130	379	214	160	—	9.5	0.6
14	B	414	14.1	42.5	10,300	23	47	1	0	19	10	28.6	18	9	78	391	228	40	—	28.9	1.1
	A	381	13.0	39.6	6,800	9	41	0	0	43	7	30.5	21	15	73	362	188	77	0.6	23.2	1.0
15	B	477	14.1	44.0	13,400	14	76	1	0	8	1	17.9	14	12	86	284	184	87	0.6	13.7	0.8
	A	486	14.4	43.6	6,700	10	42	1	0	43	4	21.0	16	13	86	273	—	105	0.5	10.6	0.7

* B : Before treatment A : After treatment

内の唾液は感染巣において起炎菌との接触の機会が多く、唾液中に高い薬剤濃度が得られることは感染症治療において意義のあることと考えている。

3 薬剤の血清中濃度を比較すると、 T_{max} においては T-3262 が他 2 剤に比べ、やや遅れる傾向を示した。 C_{max} 、AUC では本剤は投与量に差はあるものの OFLX のそれぞれ 28%, 28%, ENX の 72%, 84% と ENX よりやや低い程度の値が得られた。唾液中濃度の比較では濃度推移については血清と同様の傾向を示したが、OFLX、ENX が血清と同程度の濃度を示すのに比べて本剤は C_{max} では血清の 43%、AUC では 56% とやや移行性が低かった。

T-3262 の臨床使用成績における有効率は点数評価による評価では 3 日目判定では 80.0% で、無効症例が 3 例（症例 1, 6, 14）認められた。症例 1 は 3 日目点数判定、薬剤投与終了時の主治医判定とも無効であり、bacampicillin (BAPC) 投与変更で効果が得られた。症例 6 及び 14 は 3 日目点数判定では無効であったが、本剤の継続投与がなされ 5 日目点数判定では、それぞれ 0.14, 0.53 と有効域に達し、症状の改善がみられた。また、投与終了時（5 日目）の主治医判定においても有効と判定された。無効症例 1 および 14 からは菌が分離されたが、本剤にたいする耐性菌は認められなかった。しかし、症例 1 は 6 菌種、症例 14 は 3 菌種の複数菌感染症例であったことが注目された。

症例の重症度を表す初診時評点別の臨床効果をみると 14 点以下の軽症例では有効率 71.4%、15～19 点の中等症例では 83.3%、20 点以上の重症例では 100% で、経口抗菌剤の適応症例と考えられる中等症例に対して満足すべき成績が得られた。軽症例の成績が中等症よりやや低い原因は初診時評点の低いものは点数の変動が少なく評点比に反映されない場合があるためと考えられた。

投与量別臨床効果は 1 日投与量 225 mg, 300 mg, 450 mg の群間に差は認められず、それぞれ少数例ではあるが治療効果が得られ、いずれも適切な投与量であると考

えられた。

15 例中 11 例から膿汁を採取し細菌学的検索を行い、9 例から 21 株の菌を分離、同定した。検出菌の内訳は好気性グラム陽性球菌 9 株、嫌気性グラム陽性球菌 5 株、嫌気性グラム陰性球菌 1 株、嫌気性グラム陰性桿菌 6 株、計 21 株であった。これらの検出菌の種類、分布は従来の報告²⁾と一致したものであった。

検出菌に対する T-3262 の MIC をみると全ての検出菌に対して良好な抗菌力を示し、耐性菌は見られず、同じ新キノロン系抗菌剤 NFLX、OFLX、ENX との比較では全ての検出菌において 2～7 管優れており、とくにグラム陽性球菌で著明であった。

以上のごとく、投与量に違いはあるが、血清中濃度は同じ新キノロン系抗菌剤のうち OFLX より低く、ENX と同程度であり、唾液中濃度では経口用ペニシリン剤、セフェム剤⁴⁾に比べ良好な移行を示すが、同系統の OFLX、ENX に比べると移行が低いなど、やや不満足であった。しかしながら、口腔領域感染症から検出頻度の高い oral *Streptococcus*, *Streptococcus milleri* group 並びに嫌気性菌には従来の新キノロン剤には見られない優れた抗菌力を示し、臨床効果判定では有効率 80.0% と良好な成績が得られたこと、並びに副作用の発現がなかったことなどから、T-3262 は口腔領域の感染症に有用な抗菌剤であると考えられる。

文 献

- 1) 第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム。T-3262、東京、1987
- 2) 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 1：65～71, 1982
- 3) 高井 宏、久野吉雄、道 健一、佐々木次郎：ワークショップ歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。歯薬療法 1：122～160, 1982
- 4) 佐々木次郎、立花章男、菊地康博、井本 隆、椎木一雄、鷹鷲明剛、森鼻健史：抗菌性物質のモニタリングと臨床応用。4. 唾液中移行。歯薬療法、5：190～193, 1986

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN ORAL SURGERY

KAZUO SHIIKI and NOBUO YAMANE

Department of Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital
16 Kuzehara, Mimaya-cho, Uchigou, Iwaki-shi 973, Japan

We performed experimental and clinical studies on T-3262, a new synthetic antimicrobial agent for oral use in the field of oral surgery.

1) T-3262 was administered to 5 healthy adult volunteers before a meal at a dose of 150 mg and serum and salivary concentrations of the drug were determined periodically. The parameters of pharmacokinetic analysis were: $T_{1/2}$ 1.32 h, T_{max} 2.42 h, C_{max} 0.68 $\mu\text{g/ml}$ and AUC 3.78 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ in serum. In saliva, $T_{1/2}$ 1.15 h, T_{max} 2.84 h, C_{max} 0.29 $\mu\text{g/ml}$ and AUC 2.11 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

2) T-3262 was administered to 15 patients with oral infections and an efficacy rate of 80.0% was obtained. No side effects or abnormal clinical laboratory findings were observed.

From the above results, we consider that T-3262 is a useful antimicrobial agent in the treatment of acute bacterial infections in the oral region.