

## 歯性感染症に対する T-3262 の使用成績

佐藤田鶴子・大嶋 恭秀・大嶋 敏秀・久野 吉雄

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座\*

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 を口腔外科領域歯性感染症 17 例に使用し、その臨床効果を検討した。

これらの症例は歯科・口腔外科領域抗生物質効果判定基準に基づく判定により、著効 2 例、有効 12 例、無効 3 例で、82.4% の有効率をみた。また、同時に行った主治医の判定では著効 9 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、有効率は 88.2% であった。

閉塞膿瘍からの分離菌は、13 症例 36 株で、歯性感染症の起因菌となるグラム陽性球菌と嫌気性菌は T-3262 に対して 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の MIC を示し、ofloxacin (OFLX) よりやや強い抗菌力を示し、norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX) にくらべかなり強い抗菌力を得た。

副作用は 1 例もなく、臨床検査値の異常を示した症例もなかった。

**Key words :** T-3262, ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤, 歯性感染症

新しいピリドンカルボン酸系抗菌物質である T-3262 はグラム陽性菌をはじめグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌力を示すものとされている<sup>2)</sup>。

そこで、このたび私共は本剤を口腔外科領域歯性感染症に使用し、その臨床効果を検討した。

T-3262 は 1,8-ナフチリジン環の 1,7 位にそれぞれ新しく 2,4-ジフルオロフェニル基および 3-アミノピロリジニル基を有する新しいピリドンカルボン酸系抗菌物質であり、その構造式は Fig. 1 のとおりである。

本剤は、1 錠中に T-3262 を 150 mg 含有する経口剤である。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対し、広範囲に抗菌効果を示し、かつ強い抗菌力をもっており、とくに *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* などのグラム陽性菌や、ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌、*Peptococcus*, *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に対して従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を示すといわれている<sup>2)</sup>。

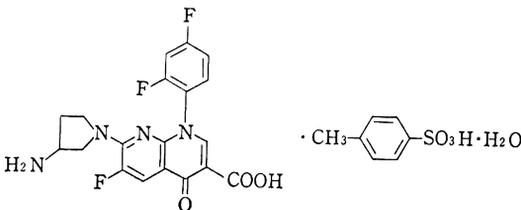


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

また、その作用は殺菌的で、血中濃度は持続的であり、主として尿中に排泄され、毒性・一般薬理試験からも安全性が高く、中枢神経作用も弱いといわれている。

## I. 方 法

## 1. 対象および投与方法

投与の対象は昭和 62 年 1 月から昭和 62 年 7 月までに日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第 1 講座で治療を行った急性歯性感染症の患者 17 名である。

投与にあたっては、16 歳以上の男・女性患者で感染症は軽症ないしは中等症程度の症例とし、感染症の症状、所見の明確なものを対象とした。対象症は、歯周組織炎、歯冠周炎では歯科・口腔外科領域抗生物質効果判定基準に基づいて、投与開始日の評点が 10 点以上の症例を、顎炎は 15 点以上の症例とした。

また、ピリドンカルボン酸系薬剤に対するアレルギー既往のある症例、重篤な基礎疾患、合併症を有し、抗菌剤の効果判定が困難なもの、高度の腎および肝機能障害のある症例、妊娠および授乳中の婦人、乳幼児および小児、主治医が不適当と判断した症例を除外した。なお、投与はあらかじめ患者の同意を得られたもののみとした。

投与方法は T-3262 の 150 mg 錠を 1 日 2 回 (300 mg/日)、食後経口投与させ、投与期間は 3 日以上 14 日以内とし、主治医の判断により決定した。

併用薬としては、T-3262 の効果を正確に把握するため、原則として他の抗菌性薬剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤などの治験に直接影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用

は行わず、切開や抜歯後の疼痛に対しては鎮痛剤を応用としてのみ使用することとした。

## 2. 臨床効果の判定方法

臨床効果の判定は歯科・口腔外科領域抗生物質効果判定基準<sup>\*)</sup>に基づいて行なった。

臨床評価は投与開始日、3日目、5日目および投与終了日に、採点基準により採点をおこない、投与開始日評

点に対する3日目評点比を求め、0.3以下のものを著効 (Excellent)、0.3を越え0.7未満のものを有効 (Good)、0.7以上のものを無効 (Poor) として判定した。

また、これと同時に、主治医の主観による全経過を通しての効果判定を、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の4段階に分けて行な

Table 1. Clinical results of T-3262 treatment

No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Phase*	Administration			Points on 3rd day/ Points on first visit (ratio)	Clinical effect		Side effects
					Daily dose (g)	Duration (days)	Total (g)		Point evaluation	Doctor's judgement	
1	56 M	80	Periodontitis	1	0.3	5	1.50	9/14 (0.64)	Good	Excellent	—
2	22 M	55	Periodontitis	1	0.3	5	1.35	7/18 (0.39)	Good	Excellent	—
3	48 M	73	Periodontitis	1	0.3	6	1.80	14/14 (1.0)	Poor	Good	—
4	46 M	67	Pericoronitis	1	0.3	6	1.65	19/19 (1.0)	Poor	Poor	—
5	38 M	64	Ostitis of jaw	1	0.3	4	1.05	3/15 (0.20)	Excellent	Excellent	—
6	30 M	58	Ostitis of jaw	1	0.3	5	1.50	7/19 (0.37)	Good	Excellent	—
7	55 M	63	Ostitis of jaw	2	0.3	5	1.50	10/17 (0.59)	Good	Excellent	—
8	40 F	58	Ostitis of jaw	1	0.3	5	1.50	9/18 (0.50)	Good	Excellent	—
9	32 F	55	Ostitis of jaw	2	0.3	7	2.10	9/17 (0.53)	Good	Excellent	—
10	23 M	55	Ostitis of jaw	1	0.3	7	2.10	13/22 (0.59)	Good	Excellent	—
11	36 M	57	Ostitis of jaw	1	0.3	11	3.30	25/20 (1.25)	Poor	Fair	—
12	51 M	68	Ostitis of jaw	1	0.3	3	0.90	3/18 (0.17)	Excellent	Excellent	—
13	23 F	48	Ostitis of jaw	1	0.3	5	1.50	8/18 (0.44)	Good	Good	—
14	59 M	60	Ostitis of jaw	2	0.3	5	1.50	10/18 (0.56)	Good	Good	—
15	52 M	60	Ostitis of jaw	1	0.3	5	1.50	8/15 (0.53)	Good	Good	—
16	28 F	45	Ostitis of jaw	1	0.3	5	1.50	10/16 (0.63)	Good	Good	—
17	53 M	62	Ostitis of jaw	2	0.3	7	2.10	10/20 (0.50)	Good	Good	—

\* Phase 1: Stadium incrementi

Phase 2: Stadium acmes

Table 2. Clinical judgement of T-3262 treatment by points and by doctor in charge in T-3262

Diagnosis	Total	Judgement by points				Judgement by doctor				
		Excellent ( $\times \leq 0.3$ )	Good ( $0.3 < \times < 0.7$ )	Poor ( $0.7 \leq \times$ )	Effective rate (%)	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective rate (%)
Periodontitis	3		2	1	66.7	2	1			100
Pericoronitis	1			1	0				1	0
Ostitis of jaw	13	2	10	1	92.3	7	5	1		92.3
Total	17	2	12	3	82.4	9	6	1	1	88.2

った。

さらに、本剤投与前に閉塞膿瘍を形成していた症例では、簡易防湿下にて、可及的に口腔内常在菌の混入を避けるようにして穿刺採膿した。採取した膿汁は TCS ポーターに封入しておき、菌検索ならびに MIC の測定をした。

そのほかに、投与前ならびに投与後に可能な限り、血液・尿検査を施行した。

血液では、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数、s-GOT、s-GPT、Al-p、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、CRP、赤沈につき検査を行なった。

また、尿検査では、pH、尿蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈査につき検査を行なった。

## II. 成績

### 1. 臨床成績

投与した 17 例全例が検討対象となり、男性 13 例、女性 4 例で、年齢は 22 歳から 59 歳であった (Table 1)。投与量は 1 日 300 mg で、投与期間は 3~11 日、平均 5.6 日であった。

#### 1) 効果判定成績 (Table 2)

点数評点判定では、著効 2 例 11.8%、有効 12 例 70.6%、無効 3 例 17.6% であり、有効率は 82.4% であった。また、主治医の判定では、著効 9 例 52.9%、有効 6 例 35.3%、やや有効 1 例 5.9%、無効 1 例 5.9% であり、有効以上を有効とした有効率は 88.2% であった。

#### 2) 疾患群別の効果判定成績 (Table 2)

急性歯性感染症を 3 群にわけ、各群の効果をみると、第 I 群歯周組織炎は 2 例 66.7% で、第 II 群歯冠周囲炎では有効例はなく、第 III 群顎炎では 12 例 92.3% が有効であった。

#### 3) 病期別の効果判定成績 (Table 1)

病期を 1 期：初発期から進行期、2 期：極期、および 3 期：緩解期と分類した。

1 期の症例は 13 例でそのうち、10 例が有効以上、76.9% の有効率を、2 期の症例は 4 例中全例が有効 100% の有効率を得た。3 期の症例はなかった。

### 2. 細菌学的検査成績 (Table 3)

対象症例 17 例中、投与前に閉塞膿瘍から膿汁を採取できた症例は 14 例で、そのなかの 1 例は菌の発育が見られず、菌検出症例は 13 例、36 菌株で、その半数 16 株は好気性グラム陽性菌であった。Staphylococcus spp. 1 株以外は、Streptococcus spp. で、Streptococcus sanguis 7 株、Streptococcus mitis 6 株、Streptococcus salivarius、Streptococcus bovis が各 1 株であった。これらの T-3262 に対する MIC はすべて 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。好気性のグラム陰性菌では、Neisseria spp. 3 株、Klebsiella pneumoniae 2 株、Haemophilus parainfluenzae 1 株で T-3262 に対する MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。

嫌気性菌では Peptostreptococcus micros 5 株、Peptostreptococcus magnus 1 株、Peptostreptococcus spp. 1 株、Fusobacterium nucleatum 3 株、Bacteroides intermedius 1 株、Bacteroides bivius 1 株、Streptococcus intermedius 1 株、Streptococcus constellatus 1 株の計 14 株であり、T-3262 に対して高い感受性を示した。

単独菌感染症例は 3 例で、複数菌感染症例は 5 例であった。それらの分離菌の T-3262 に対する感受性には両者の間には差がなかった。分離菌 36 株に対する T-3262 および対照薬剤の抗菌力を比較すると (Fig. 2)、T-3262 が最も強く、ofloxacin (OFLX) は本剤と比べて 3 管ほど、また norfloxacin (NFLX) と enoxacin (ENX) は本剤と比べて 6 管ほどその抗菌力が劣っていた。

### 3. 安全性

#### 1) 副作用

臨床的な副作用はなかった。

#### 2) 臨床検査成績 (Table 4)

血液所見の異常値を示した症例はなく、また、尿検査所見上、異常を示した症例もなかった。

## III. 考察ならびにむすび

T-3262 は新たに合成されたピリドンカルボン酸系抗菌剤で、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌にも強い殺菌力を持ち、その血中濃度は持続的で、主に尿中に

Table 3. Antibacterial activity of T-3262 and other antibacterial agents against isolated organisms ( $10^6$  cells/ml)

No.	Clinical effect (by points)	Isolated organism	MIC ( $\mu$ g/ml)			
			T-3262	OFLX	NFLX	ENX
1	Good	<i>S. mitis</i>	0.39	3.13	25	25
		<i>S. sanguis</i>	0.39	3.13	12.5	12.5
		<i>N. cinerea</i>	0.05	0.05	0.05	0.05
		<i>P. micros</i>	0.20	0.78	6.25	6.25
		<i>F. nucleatum</i>	0.78	3.13	50	25
2	Good	<i>P. micros</i>	0.10	1.56	1.56	12.5
5	Excellent	<i>S. intermedius</i>	0.39	3.13	25	25
6	Good	<i>F. nucleatum</i>	0.78	3.13	25	25
		<i>P. magnus</i>	0.39	0.78	3.13	3.13
		<i>P. micros</i>	0.78	0.78	3.13	3.13
		<i>B. intermedius</i>	0.78	3.13	6.25	1.56
7	Good	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	0.10	0.20	0.20
		<i>P. micros</i>	0.10	0.39	3.13	6.25
		<i>B. bivius</i>	0.39	0.78	3.13	1.56
9	Good	<i>S. mitis</i>	0.10	3.13	12.5	6.25
		<i>S. sanguis</i>	0.39	3.13	25	25
		<i>N. subflava</i>	0.025	0.025	0.05	0.05
11	Poor	<i>S. salivarius</i>	0.39	1.56	6.25	12.5
		<i>S. sanguis</i>	0.39	3.13	25	50
		<i>S. mitis</i>	0.39	3.13	25	25
12	Excellent	<i>S. constellatus</i>	0.05	0.39	0.78	3.13
		<i>F. nucleatum</i>	0.39	3.13	1.56	25
13	Good	<i>S. mitis</i>	0.20	3.13	12.5	12.5
		<i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.39	3.13	25	25
14	Good	<i>H. parainfluenzae</i>	0.05	0.10	0.10	0.20
		<i>S. mitis</i>	0.39	3.13	12.5	12.5
		<i>S. sanguis</i>	0.39	1.56	6.25	6.25
15	Good	<i>S. mitis</i>	0.39	3.13	12.5	50
		<i>S. sanguis</i>	0.39	3.13	25	50
		<i>K. pneumoniae</i>	0.05	0.05	0.05	0.10
		<i>P. micros</i>	0.39	3.13	12.5	25
16	Good	<i>S. sanguis</i>	0.39	3.13	12.5	25
17	Good	<i>S. warneri</i>	0.10	0.78	0.78	0.78
		<i>S. bovis</i>	0.20	3.13	6.25	12.5
		<i>S. sanguis</i>	0.78	6.25	50	50
		<i>N. subflava</i>	0.05	0.05	0.10	0.10

OFLX : ofloxacin    NFLX : norfloxacin    ENX : enoxacin

排泄され、安全性も高いといわれている<sup>2)</sup>。

口腔領域においては、セフェム系抗生物質が広く使用されているが、それにもない感染巣からの検出菌の中にもかなり耐性をもつものがふえてきている。また、歯性感染症では経口用剤がひろく用いられているため、これらの点からも新しい経口用抗菌剤の開発は望ましいことである。そこで、歯性感染症に対し、T-3262の有効

性と安全性の検討を行なった。

臨床効果判定は点数評価判定での有効率は82.4%で、主治医判定では有効率88.2%であった。この結果を、口腔外科領域の他施設で行ったもの<sup>2)</sup>と比較したところ、私共の17例を含めた230例での点数評価判定結果(有効率83.9%)と、ほぼ同等のものであった。

疾患群別効果では、I群の3例、II群1例と少数であ

Table 4. Laboratory findings before and after T-3263 treatment

No.	Case	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Eo (%)		Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
		B*	A*	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	K.K.	460	461	16.6	14.9	53	49	10,800	7,200	0	3	22.5	26.3	23	24	12	19	8.1	8.2	13.8	14.9	1.5	1.4
2	Y.N.	447	452	13.7	14.4	43	44	10,500	4,600	3	3	22.4	28.9	18	22	12	19	9.0	7.7	9.4	10.7	1.1	1.0
3	A.Y.	480	456	14.4	14.9	48	43	6,700	7,700	1	1	22.0	28.0	16	16	16	9	9.9	9.4	15.1	17.2	1.0	1.1
4	M.I.	450	450	13.5	13.9	43	44	6,000	5,500	0	2	24.2	34.4	25	28	33	42	7.9	8.2	13.4	15.9	1.0	1.0
5	S.U.	462	-	14.9	-	45	-	6,900	-	2	-	17.9	-	35	31	43	38	10.1	6.2	9.9	10.6	1.1	1.1
6	Y.S.	482	470	16.3	14.8	48	46	12,300	10,000	0	1	39.7	20.1	17	16	11	21	6.6	6.5	11.3	17.9	1.1	0.8
7	N.K.	484	451	15.7	13.7	47	44	9,100	6,000	1	0	31.4	27.1	17	21	10	14	9.7	7.4	8.6	11.8	1.1	0.9
8	I.Y.	372	-	11.7	-	35	-	5,300	-	1	0	22.4	-	17	-	8	-	5.3	-	9.8	-	0.8	-
9	T.Y.	398	417	10.7	11.2	35	36	6,500	4,700	1	3	32.1	24.3	10	14	7	8	4.8	5.4	11.5	8.3	0.8	0.8
10	H.K.	494	467	14.2	13.2	45	39	14,100	9,700	1	1	-	-	21	18	11	17	7.7	7.9	15.2	8.3	1.2	0.7
11	Y.N.	523	534	16.2	15.8	47	51	10,500	9,100	4	1	36.0	40.8	20	21	20	22	6.7	6.0	16.2	16.7	1.2	1.1
12	Y.Y.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	K.S.	400	400	12.2	11.8	37	38	8,300	6,300	4	2	26.1	22.3	18	27	10	23	6.8	4.6	8.0	10.2	0.7	0.9
14	T.H.	483	457	14.7	13.7	44	42	10,900	4,500	0	1	22.2	30.0	23	29	17	30	4.3	4.7	12.1	12.5	1.0	0.8
15	Y.Y.	433	443	12.4	11.9	38	39	6,400	3,800	0	1	6.9	16.8	14	16	17	10	11.3	12.7	13.2	18.1	1.0	1.1
16	S.S.	421	412	12.7	11.8	37	38	3,200	4,700	5	3	19.6	30.0	13	14	6	8	-	4.0	10.0	9.9	0.7	1.0
17	A.I.	478	442	16.4	15.4	49	42	10,900	7,100	0	0	34.0	40.0	23	19	14	17	5.2	5.0	14.4	16.6	1.1	1.2

\* B : Before treatment

A : After treatment

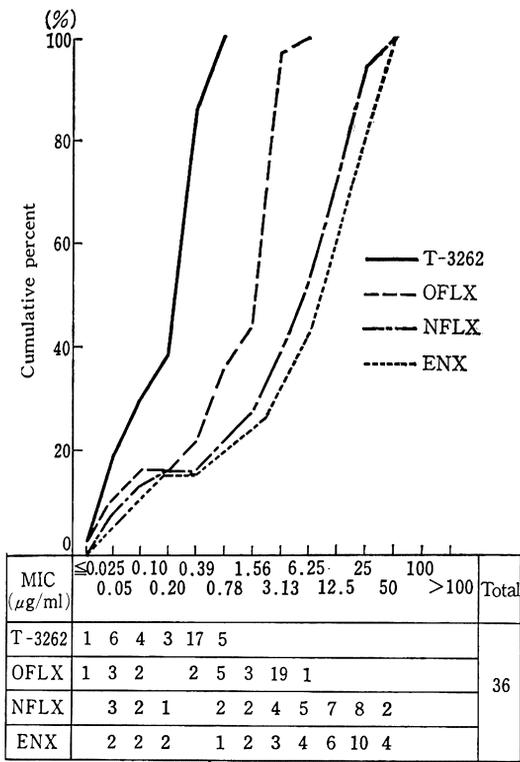


Fig. 2. Sensitivity distribution of isolates from the closed abscess.

ったため、とくに効果について述べることはできないが、初診時点数がこれらより高いⅢ群で 92.3% の効果を示していた。このことから 1 回 150 mg、1 日 2 回の

投与量で、内服可能な症例であれば本剤は十分その効果を発揮することができるものと考えた。

また、同時に行なった閉塞膿瘍からの検出菌は 36 株で、好気性グラム陽性菌 16 株、グラム陰性菌は 6 株、嫌気性菌は 14 株の計 36 株であり、T-3262 に対する MIC はいずれも 0.78 μg/ml 以下で、極めて高い感受性を示した。しかし、それに反し、同時に行なった同系統のピリドンカルボン酸系の NFLX および ENX には MIC 25 μg/ml 以上を示す好気性のグラム陽性球菌 *Streptococcus* spp. や嫌気性の *Peptostreptococcus* spp. があつた。本来、ピリドンカルボン酸系薬剤は尿路感染症などのグラム陰性菌を中心とする感染症に効果を示すものとして開発されたものであつたが、本剤は好気性グラム陽性球菌にも効果を示していることが確認された。また、全検出菌株の抗菌力では、T-3262 は OFLX より 3 管程すぐれて、NFLX, ENX よりきわめてすぐれていることがわかつた。

安全性に関しては、他のピリドンカルボン酸系抗菌剤で問題になっている中枢神経系障害やその他の臨床検査上の副作用もなく、本剤は、1 回 150 mg 1 日 2 回で十分な効果を示すものと考えた。

以上の結果から、T-3262 は口腔外領域の歯性感染症の治療に対して有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 久野吉雄：歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について、I. 判定基準の作成について。歯薬療法 1(1)：125~144, 1982
- 2) 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

## T-3262 IN ODONTOGENIC INFECTIONS

TAZUKO SATOH, YASUhide OSHIMA, TOSHIHIDE OSHIMA  
and YOSHIO HISANO

The Nippon Dental University, School of Dentistry at Tokyo,  
Department of Oral and Maxillofacial Surgery I  
2-3-16 Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102, Japan

We clinically evaluated T-3262, a new piridone-carboxylic acid antimicrobial agent, in 17 patients with odontogenic infections. These cases were assessed by the dinical point method of the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons with the results: excellent in 2 cases, good in 12, poor in 3, the efficacy rate being 82.4%.

Clinical efficacy was also evaluated in 17 cases by the doctor in charge with the results: excellent in 9 cases, good in 6, fair in 1, poor in 1, the efficacy rate being 88.2%.

Thirty-six strains were isolated from the closed abscesses in 13 cases. The drug's MIC distribution against Gram-positive cocci and anaerobls was below 0.78  $\mu\text{g/ml}$ .

The antibacterial activity of T-3262 was superior or similar to that of OFLX, and superior to those of NFLX or ENX.

No side effects or abnormal changes in laboratory findings were observed.