

口腔外科領域感染症における T-3262 の基礎的、臨床的研究

吉田 広・有澤 康・秋月弘道・松井義郎
 中村 篤・道脇幸博・斎藤健一・道 健一
 昭和大学歯学部第一口腔外科学教室*

T-3262 の歯肉内濃度 (対象, 6名) および口腔外科領域急性感染症に対する臨床効果 (対象, 11名) について検討した。

その結果, 本剤の歯肉内濃度は空腹時 150 mg 投与後 2~3 時間で 0.40~1.64 $\mu\text{g/g}$ となり, 血清に対する濃度比は 1.14~2.97 であった。

臨床効果についてみると, 客観的点数判定では著効 2 例 (18.2%), 有効 6 例 (54.5%), 無効 3 例 (27.3%) で有効率 72.7%, 主治医による判定では著効 3 例 (27.3%), 有効 7 例 (63.6%), やや有効 1 例 (9.1%), 無効 0 例 (0%) で有効率 90.9% であった。

細菌学的効果を見ると, 分離菌 13 株は本剤に対して高い感受性を示し, 本剤の抗菌力は norfloxacin, ofloxacin, enoxacin より明らかにすぐれていた。

副作用は 1 例に軽度の嘔気が認められた。臨床検査値の異常は 1 例に白血球の軽度減少がみられたが, 再検査で正常値へ復していた。

Key words : 口腔外科領域, 歯肉内濃度, 臨床効果

T-3262 は新しいピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤であり, 毒性が低く抗菌活性が強いことが認められている¹⁾。しかし, 本剤について口腔外科領域で臨床的に検討した報告はみられない。

今回, われわれは本剤の歯肉への組織移行および口腔外科領域急性感染症に対する臨床成績について検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 組織移行

歯肉への小手術が適応と考えられた被験者 6 名 (43~79 歳, 女性 6 名) に対して術前空腹時に T-3262 を 150 mg, 1 錠投与した後, 手術時 (投与後 2, 2.5 時間各 1 名, 3 時間 4 名) に伝達麻酔下で歯肉を採取し, 組織内濃度を測定した。同時に静脈血を採取し血清中濃度を測定した。

歯肉は摘出計量後に均質化し, 1/15 M, pH 8.0 phosphate buffer で希釈して遠心血清を試料液とした。血液は血清分離後, 試料液の pH に調整したヒト血清で希釈して試料液とした。

濃度測定は disk 法による bioassay によって行い, 培地は Heart infusion agar (栄研) を用い, 検定菌は *Escherichia coli* Kp 株とし, 培養条件は 37°C で 18~20 時間とした。なお検査線は血清中濃度測定の場合, 試料液の pH に調整したヒト血清で, また組織内濃度の場

合 1/15 M, pH 8.0 phosphate buffer にて希釈した標準液を用いて作成した。

2. 臨床成績

1) 臨床効果

対象症例は昭和 61 年 12 月~62 年 5 月に昭和大学歯科病院第一口腔外科を受診した口腔外科領域急性感染症患者 12 例で, その内訳は歯周組織炎 5 例, 顎炎 6 例および頬部膿瘍 1 例である。年齢は 14~71 歳で, 性別では男性 7 例, 女性 5 例であった。なお問診によりピリドンカルボン酸系薬剤にアレルギー既往のある者, 重篤な基礎疾患や合併症を有する者, 高度の腎および肝機能障害のある者, 妊婦および授乳中の婦人は投与対象から除外した。

投与方法は T-3262 (1 回 75 または 150 mg) を 1 日 2~3 回, 食後に経口投与し, 1 日量を 150~450 mg とした。なお, 他の抗菌性薬剤, 抗炎症剤, 解熱鎮痛剤など本剤の効果に直接影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は局所投与を含め行なわなかった。

効果判定は歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準²⁾に従って, 臨床症状の採点法による客観的な点数判定を採用した。効果判定日は投与開始後 3 日目とし, 同日の臨床症状の合計点数を投与開始日の合計点数で除した値によって, 著効 (≤ 0.3 , Excellent), 有効 ($0.3 < \sim < 0.7$, Good), 無効 ($0.7 \leq$, Poor) に分類し

Table 1. Gingiva and serum concentration of T-3262 after single oral administration of 150mg fasting

No.	Name Age Sex	Body weight (kg)	Time (hr)	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or ml^*)		Ratio (Gingiva/Serum)
				Gingiva	Serum	
1	S. K. 72 F	31	2.0	1.10	0.37*	2.97
2	S. K. 43 F	47	2.5	0.41	0.36*	1.14
3	A. N. 64 F	50	3.0	0.52	0.38*	1.37
4	F. O. 79 F	45	3.0	1.64	0.82*	2.00
5	T. S. 60 F	57	3.0	0.40	0.34*	1.18
6	M. S. 43 F	50	3.0	0.80	0.47*	1.70

た。また、同時に臨床症状の推移による臨床効果および細菌学的効果から主治医による総合的効果判定を4段階で行った。

2) 細菌検査

細菌検査の検体(膿汁)は閉塞膿瘍から穿刺吸引して採取し、ただちに TCS ポーター(クリーカルサプライ社製)に接種した後、(株)三菱油化メディカルサイエンスへ郵送し、検出菌の分離、同定、および T-3262, norfloxacin, ofloxacin, enoxacin に対する MIC の測定を依頼した。測定は、日本化学療法学会標準法³⁾に準じて行った。

3) 副作用および臨床検査所見

副作用が発現した場合は、その程度を5段階で評価した。

また、投与開始時および終了時に可能なかぎり臨床検査を行うこととした。

II. 結 果

1. 組織移行

T-3262 投与後2時間では歯肉の組織内濃度は 1.10 $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度は 0.37 $\mu\text{g/ml}$ および血清に対する歯肉内濃度比は 2.97 であり、2.5 時間ではそれぞれ 0.41 $\mu\text{g/g}$ 、0.36 $\mu\text{g/ml}$ 、1.14 であった。また、3時間後では歯肉内濃度の平均値は 0.84 $\mu\text{g/g}$ (0.40~1.64 $\mu\text{g/g}$)、血清中濃度の平均値は 0.50 $\mu\text{g/ml}$ (0.34~0.82 $\mu\text{g/ml}$)、濃度比の平均値は 1.56 (1.18~2.00) であった

(Table 1)。

2. 臨床成績

1) 臨床効果

対象外疾患と判断された頬部膿瘍を除いた 11 例について、臨床症状の評点による効果判定の結果を疾患別にみると、歯周組織炎では 5 例中有効 4 例、無効 1 例、顎炎では 6 例中著効 2 例、有効 2 例、無効 2 例であり、全体では 11 例中著効 2 例 (18.2%)、有効 6 例 (54.5%)、無効 3 例 (27.3%) で、著効と有効を合わせた有効率は 72.7% であった。

一方、主治医による総合判定では著効 3 例 (27.3%)、有効 7 例 (63.6%)、やや有効 1 例 (9.1%)、無効 0 例 (0%) であり、有効率は 90.9% であった (Table 2)。

なお、顎炎 1 例(症例 8)ではセデスを頓用したが、評点による効果判定では無効、主治医による総合判定では有効であった。

2) 細菌学的効果

頬部膿瘍の症例を除いた 11 例中 8 例から、*Streptococcus sanguis* (3 株)、*Streptococcus intermedius* (3 株)、*Fusobacterium necrophorum* (2 株) など 13 株の菌が分離された。分離菌に対する T-3262, norfloxacin, ofloxacin および enoxacin の MIC (10^8 CFU/ml) をみると、T-3262 では症例 9 の *Fusobacterium varium* が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ とやや低い感受性であったが、それ以外の分離菌は 0.10~1.56 $\mu\text{g/ml}$ と高い感受性を示した。それ

Table 2. Clinical results of T-3262

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Criteria by points			Numerical rating		Organisms (Before)	Evaluation*	Overall clinical effect	Side effects
							Initial day	3rd day	5th day	3rd day	5th day				
1	K.S.	57 M	Periodontitis	75×2	4	0.60	13	6		0.46		—	Good	Good	—
2	T.S.	22 F	Periodontitis	150×3	7	3.15	15	12		0.80		<i>Streptococcus sanguis</i>	Poor	Good	—
3	M.N.	44 F	Periodontitis	150×3	8	3.60	12	7	8	0.58	0.67	<i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Peptostreptococcus micros</i>	Good	Good	—
4	J.F.	23 M	Periodontitis	150×3	5	2.25	14	8	7	0.57	0.50	N.T.	Good	Good	—
5	T.I.	33 F	Periodontitis	150×3	3	1.35	12	6		0.50		<i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus intermedius</i>	Good	Fair	Nausea
6	Y.W.	34 F	Ostitis (mandible)	75×3	11	2.48	16	7		0.44		<i>Streptococcus sanguis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>	Good	Excellent	—
7	T.U.	68 M	Ostitis (mandible)	150×3	4	1.80	22	10		0.45		<i>Streptococcus intermedius</i>	Good	Good	Decrease of WBC (8,800→3,400→6,700/mm ³)
8	J.Y.	36 M	Ostitis (mandible)	150×3	5	2.25	15	11	11	0.73	0.73	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Poor	Good	—
9	S.K.	19 M	Ostitis (mandible)	150×3	5	2.25	17	13	7	0.76	0.41	<i>Streptococcus milleri</i> <i>Fusobacterium varium</i>	Poor	Good	—
10	E.H.	28 M	Ostitis (mandible)	150×3	7	3.15	17	5		0.29		—	Excellent	Excellent	—
11	F.E.	14 F	Ostitis (maxilla)	150×3	4	1.80	20	4		0.20		<i>Streptococcus sanguis</i> <i>Streptococcus intermedius</i>	Excellent	Excellent	—
12	M.N.	71 M	Buccal abscess	150×3	3	1.35						<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bacteroides buccae</i> <i>Staphylococcus intermedius</i>	Excellent	Excellent	—

* ratio of points on day 3/points on day 0

N.T.: Not tested

Table 3. Classification and sensitivity distribution of isolated organisms

Case No.	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								Evaluation**
		T-3262		NFLX		OFLX		ENX		
		10^8 *	10^6 *	10^8 *	10^6 *	10^8 *	10^6 *	10^8 *	10^6 *	
2	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.78	0.78	25	25	6.25	6.25	50	25	Poor
3	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0.78	0.39	50	25	3.13	3.13	25	25	Good
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	0.10	0.10	6.25	3.13	0.78	0.78	3.13	3.13	
5	<i>Streptococcus mitis</i>	0.78	0.39	25	12.5	3.13	3.13	25	25	Good
	<i>Streptococcus intermedius</i>	0.78	0.78	50	50	6.25	6.25	50	50	
6	<i>Streptococcus sanguis</i>	1.56	0.39	50	50	6.25	6.25	50	50	Good
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0.39	0.39	100	50	3.13	3.13	50	25	
7	<i>Streptococcus intermedius</i>	0.39	0.39	25	25	6.25	6.25	50	50	Good
8	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0.78	0.39	50	50	1.56	1.56	25	25	Poor
9	<i>Streptococcus milleri</i>	0.39	0.39	3.13	1.56	1.56	0.78	6.25	3.13	Poor
	<i>Fusobacterium varium</i>	6.25	3.13	25	25	6.25	3.13	50	25	
11	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.78	0.78	25	12.5	6.25	3.13	50	25	Excellent
	<i>Streptococcus intermedius</i>	0.78	0.39	25	25	6.25	3.13	50	50	

* inoculum size : cells/ml

NFLX : norfloxacin

** ratio of points on day 3/points on day 0

OFLX : ofloxacin

ENX : enoxacin

Table 4. Isolated organisms and evaluation

Isolated organisms	Evaluation*			Total
	Excellent	Good	Poor	
<i>Streptococcus mitis</i>		1		1
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	1	1	3
<i>Streptococcus milleri</i>			1	1
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	2		3
<i>Peptostreptococcus micros</i>		1		1
<i>Fusobacterium nucleatum</i>		1		1
<i>Fusobacterium varium</i>			1	1
<i>Fusobacterium necrophorum</i>		1	1	2
Total	2	7	4	13

* ratio of points on day 3/points on day 0

に対し、norfloxacin および enoxacin ではほとんどの分離菌が感受性を示さず、ofloxacin では半数以上の分離菌が $6.25 \mu\text{g/ml}$ とやや低い感受性であった。したがって、今回の分離菌に対しては T-3262 が最も優れた成績であった (Table 3)。

分離菌と評点による臨床効果の関係をみると、13 株中著効 2 株、有効 7 株、無効 4 株であったが、分離菌が少ないため、菌種による特徴は明らかでなかった (Table 4)。

3) 副作用及び臨床検査所見

Table 5. Laboratory findings before and after treatment

Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Hemogram (%)						Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	s-GOT (IU/l)	s-GPT (IU/l)	Al-P (U(BL))	LDH (IU/l)	r-GTP (IU/l)	LAP (U(GR))	Total cholesterol (mg/dl)	Amylase (IU/l)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
					St	Seg	Eosino	Baso	Lymph	Mono												
1	B* A*	16.9	50.1	7,200	0	63	1	0	29	7	29.1											
2	B* A*	12.7 13.2	38.9 41.2	9,200 6,900	0	70	0	0	23	7	54.5	5	2	1.8	187	12	117	150	171	0.3	3.5	0.8
3	B* A*		38.8	7,700		70	0	0	27	3	47.7	11	2	1.8	226	10	125	169	222	0.5	3.9	0.8
4	B* A*	16.8 15.9	48.0 47.0	9,700 6,100	0	68	1	5	26	0	29.4	4	9	3.2	287	18	133	174	144	1.2	13.2	1.0
6	B* A*	12.0 12.0	36.6 37.5	7,500 5,800	0	60	0	2	32	6	33.9	7	5	3.8	393	9	124	199	111	0.7	10.9	0.8
7	B* A* F*	15.4 13.1	45.8 38.8	8,800 3,400 6,700	0	83	0	1	9	7	30.5	12	9	3.3	266	12	127	185	133	0.9	18.4	0.9
8	B* A*	14.8 16.2	46.6 48.6	9,300 5,400	0	69	2	1	22	6	20.1	9	2	3.5	206	13	118	150	105	0.9	13.9	0.7
9	B* A*	16.7 16.9	49.3 49.6	8,200 4,300	0	69	2	1	20	8	37.1	7	2	3.0	193	9	131	233	141	0.9	18.2	0.9
10	B* A*	15.7 15.6	50.7 47.4	6,400 6,400	0	62	0	1	29	8	29.0	67	187	5.6	230	133	371	216	155	0.6	11.5	0.9
11	B* A*	13.7 12.3	44.6 40.4	9,600 5,400	0	73	1	0.5	17.5	7.5	26.5	1	5	3.7	264	20	142	163	213	1.1	14.2	1.0
12	B* A*	15.3	47.0	11,900	0	73	3	0	18	6	30.3	5	10	3.9	192	20	127	234	91	0.8	18.6	1.4

* B : Before treatment

A : After treatment

F : Follow up

投与 12 例中 1 例 (症例 5) に投与後 3 日目に軽度の嘔気が発現した。投与を中止したところ翌日には症状は消失した。

臨床検査値異常は 1 例に軽度の白血球減少 (症例 7 : 8,800→3,400/mm³) が認められた。しかし本症例は投与中止後正常値へ復し、本剤との関連性は不明であった (Table 5)。

III. 考 察

口腔外科領域の感染症では歯、顎骨および周囲軟組織をふくむ歯性感染症の頻度が高く、口腔常在菌の単独あるいは混合感染によることが多いが、それ以外の菌による外来感染を伴なうこともあるため、起炎菌の同定が困難なことが特徴とされている。また、その治療にあたっては臨床症状と治療の緊急度に応じて感受性試験の結果を待たずに薬剤を投与しなければならない場合が多く、幅広い抗菌スペクトラム、強い抗菌作用および速やかに高い組織内濃度を有する抗菌剤が要求される。

T-3262 は広範囲な抗菌スペクトラムを有し、抗菌力が強く、毒性が低いなどの特徴を持つため¹⁾、口腔外科領域感染症の治療にあたって有用であると考えられる。

本剤は他のピリドンカルボン酸系の抗菌剤と比較して血中濃度がやや低いことが報告されているが¹⁾、今回行った組織移行についての検討では血清に対する歯肉内濃度比は 1.14~2.97 であり、歯肉内移行が良好なことが認められた。

今回の T-3262 の臨床成績を見ると、客観的な点数判定では著効 2 例 (18.2%)、有効 6 例 (54.5%)、無効 3 例 (27.3%)、主治医による判定では著効 3 例 (27.3%)、有効 7 例 (63.6%)、やや有効 1 例 (9.1%)、無効 0 例 (0%) であった。症例 2、8 および 9 で点数判定と主治医判定の間に大きな相違がみられたが、その理由としては症例 2、8 では炎症症状が広範囲に渡り、投与後も部位によって口腔内に発赤、腫脹が残存していたため、点数判定で無効と判定された。しかし、部分的に症状の改善がみられ、膿汁が消失したため主治医判定では有効と判定されたことがあげられる。症例 9 では基礎疾

患として糖尿病があり、投与後に口腔内に発赤、腫脹が残存していたため、点数判定では無効とされたが、口腔外の症状が軽減し、膿汁の消失がみられたため主治医判定では有効とされた。

本剤の点数判定法による成績を本判定法作製の資料として使用された各種抗生物質による治験例 362 例の結果 (著効 15.5%、有効 66.7%、無効 21.3%)²⁾ および同じピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である ofloxacin の 123 例についての臨床成績 (著効 22.0%、有効 66.7%、無効 11.4%、有効率 88.6%)⁴⁾ と比較すると無効がやや多く、若干劣る成績であった。

細菌学的効果についてみると、嫌気性菌を含め分離された 13 株のいずれに対しても T-3262 は優れた MIC を示し、他の同系薬剤よりも低い MIC であり、本剤の幅広いスペクトラム、強い抗菌力が確認された。

本剤の副作用としては消化器症状、アレルギー症状などが報告されているが¹⁾、今回の対象においては 12 例中 1 例に軽度の嘔気が認められた。

臨床検査値異常としては、今回の対象中 1 例に白血球の軽度減少がみられたが、投与中止後の再検査では正常値に復していた。

以上の結果から T-3262 は歯肉への組織移行が良好であり、口腔外科領域急性感染症の治療にあたって有用な薬剤であると考えられた。

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) 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。歯薬療法 1 : 122~160, 1982
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 29 (1) : 78~79, 1981
- 4) 佐々木次郎、他 (14 施設)：口腔外科領域感染症に対する Ofloxacin (OFLX) と塩酸 Talampicillin (TAPC) の薬効比較試験成績。歯薬療法 6 : 45~61, 1987

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY

HIROSHI YOSHIDA, YASUSHI ARISAWA, HIROMICHI AKIZUKI
YOSHIRO MATSUI, ATSUSHI NAKAMURA, YUKIHIRO MICHIIWAKI
KEN-ICHI SAITO and KEN-ICHI MICHII

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of
Dentistry, Showa University
2-1-1 Kitasenzoku, Ohta-ku, Tokyo 144, Japan

We investigated the gingival concentration (in 6 patients) and clinical effect (in 11 patients) of T-3262 and obtained the following results.

Gingival concentration of T-3262 after a single oral administration of 150 mg fasting was 0.40-1.64 $\mu\text{g/g}$ at 2-3 h after administration. The ratio of gingival to serum concentration was 1.14-2.97.

T-3262 exhibited clinically favorable effect in both the objective numerical rating of clinical symptoms (excellent 18.2%, good 54.5% and poor 27.3%) and the attending doctor's evaluation (excellent 27.3%, good 63.6%, fair 9.1% and poor 0%).

The MICs of T-3262 against 13 clinically isolated strains were obviously superior to those of norfloxacin, ofloxacin and enoxacin.

Slight nausea was observed in one case and slight decrease in leukocytes in another.