

顎口腔領域感染症に対するピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の臨床使用成績

橋本房三・石橋克禮・浅田洗一

鶴見大学歯学部第二口腔外科学教室*

T-3262 錠を口腔領域感染症 17 例に投与し次の結果を得た。

- 1) 解析対象症例は 16 例, 除外 1 例で, 口腔領域の効果判定(評点比)による全体としての有効率は 68.8% で, 主治医判定でも有効率は 68.8% であった。
- 2) 疾患別の有効率は歯周組織炎 75%, 歯冠周囲炎 50%, 顎炎 70% であった。
- 3) 検出菌はグラム陽性菌, 嫌気性菌が多くみられた。
- 4) 副作用は本剤が投与された全例に認めなかった。

Key words: T-3262, ピリドンカルボン酸系抗菌剤, 口腔外科

T-3262 は 1,8-ナフチリジン環の 1,7 位にそれぞれ新規な 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し, グラム陽性菌をはじめグラム陰性菌, 嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有する富士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抗菌剤である¹⁾。このようなことから, 主に種々の常在菌によって起こされる口腔領域の化膿性炎に対しこの薬剤の有用性が期待される。今回我々は顎口腔感染症に対して本剤を使用する機会を得, その臨床効果を検討したので報告する。

I. 方 法

1) 対象症例および投与方法

対象症例は昭和 61 年 12 月より 62 年 5 月までに鶴見大学歯学部第二口腔外科を受診した顎口腔感染症 17 例で, その疾患の内訳は I 群: 歯周組織炎(歯牙支持組織炎, 歯周膿瘍) 4 例, II 群: 歯冠周囲炎(智歯周囲炎) 2 例, III 群: 顎炎(顎骨骨膜炎, 顎骨周囲炎) 11 例であった。病期では I 群で極期 2 例, 緩解期 2 例であり, II 群では進行期, 緩解期各 1 例, III 群では進行期 3 例, 極期 5 例, 緩解期 3 例であった。基礎疾患としては糖尿病, 慢性血縁性歯周炎を有する症例が各 1 例みられた。年齢は 19 歳から 69 歳まで, 男性 10 例, 女性 7 例であった (Table 1)。

投与方法は 1 日 3 回計 450 mg とし朝, 昼, 夕食後 30 分に服用させた。投与期間は病態に応じて適宜調節し, 3~8 日間であった。併用薬剤は鎮痛剤を頓用で服用させた以外は使用しなかった。なお, 投与にあたってピリドンカルボン酸系もしくはセフェム系薬剤に過敏症の既往のある患者, 腎, 肝障害およびその他の重篤な合併症

を有している患者, 妊婦, 妊娠している可能性のある婦人, 授乳中の婦人および小児を対象から除外した。

2) 効果判定基準

効果判定は歯科口腔外科領域の抗生物質効果判定基準²⁾に従い, 投与開始日および投与 3 日目の臨床症状の採点法により観察し, 客観的な評点判定を行った。評点判定は投与 3 日目の各症状の合計点数を投与開始日の合計点数で除した値が ≤ 0.3 を著効, $> 0.3 \sim < 0.7$ を有効, ≥ 0.7 を無効として行った。また, 同時に臨床症状の変化, 患者への問診をもとに著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に分け, 主治医の判定も併せて行った。

安全性の評価は自覚的副作用と臨床検査値との検討から行った。

3) 細菌学的検討

閉鎖膿瘍から穿刺吸引して得た検体はただちに TCS ポーターに接種後, (株)三菱油化メディカルサイエンスに送られ, 検出菌の分離同定が行われた。同時に T-3262, ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX) に対する感受性 (MIC) の測定がなされた。

II. 結 果

1) 臨床成績

効果判定は 3 日目に来院せず, 投与 3 日目の症状観察が行われなかった 1 例を除く 16 例で行った (Table 2)。16 例中 2 例は食前投与がなされた症例であった。評点比による疾患別臨床効果は, I 群では著効 1 例を含む 4 例全てが有効であり, II 群では 2 例中 1 例が有効, III 群では 10 例中 6 例が有効で, 著効と有効を合わせた全体としての有効率は 68.8% であった。

Table I-1. Clinical results of T-3262

No	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Phase	Administration			Surgical treatment	Isolated organism	Point on /Point on 3rd day / first visit (ratio)	Clinical effect		Side effect
					Daily dose (g)	Duration (days)	Total (g)				Point evaluation	Doctor's judgment	
1	35 M	70	Periodontitis	3	0.45	3	1.35	-	NT	2/10 (0.2)	Excellent	Good	-
2	52 F	51	Periodontitis	2	0.45	5	2.25	-	NT	6/10 (0.6)	Good	Good	-
3	19 M	56	Periodontitis	2	0.45	3	1.35	-	NT	7/12 (0.58)	Good	Fair	-
4	40 F	51	Periodontitis	3	0.45	8	3.60	Root canal	<i>S. sanguis</i> (0.39) <i>H. parainfluenzae</i> (0.013) <i>N. lactamica</i> (0.05) <i>N. sicca</i> (0.05) <i>A. viscosus</i> (1.56)	6/11 (0.55)	Good	Excellent	-
5	45 F	55	Pericoronitis	3	0.45	3	1.35	-	NT	8/10 (0.8)	Poor	Fair	-
6	30 M	61	Pericoronitis	1	0.45	4	1.80	-	NT	6/12 (0.5)	Good	Good	-
7	69 F	52	Ostitis of jaw	1	0.45	3	1.05	-	NG	16/20 (0.8)	Poor	Poor	-
8	49 F	43	Ostitis of jaw	2	0.45	3	1.35	Incision	<i>S. sanguis</i> (0.20)	9/15 (0.6)	Good	Good	-
9	22 M	-	Ostitis of jaw	1	0.45	6	2.70	-	<i>S. constellatus</i> (0.78) <i>B. oratis</i> (0.78) <i>P. micros</i> (0.10)	7/19 (0.37)	Good	Excellent	-
10	34 M	60	Ostitis of jaw	2	0.45	7	3.15	Incision	<i>S. constellatus</i> (0.39) <i>P. micros</i> (0.10)	13/23 (0.57)	Good	Good	-

Phase 1 : Stadium incrementi

NT : Not tested

Phase 2 : Stadium acnes

NG : No growth

Phase 3 : Stadium decrementi

Table 1-2. Clinical results of T-3262

No	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Phase	Administration			Surgical treatment	Isolated organism	Point on /Point on 3rd day / first visit (ratio)	Clinical effect		Side effect
					Daily dose (g)	Duration (days)	Total (g)				Point evaluation	Doctor's judgment	
11	25 M	60	Ostitis of jaw	2	0.45	7	3.15	Incision	<i>S. sanguis</i> (0.39) <i>S. equinus</i> (0.39) <i>B. intermedius</i> (0.39)	14/25 (0.56)	Good	Good	—
12	21 M	63	Ostitis of jaw	2	0.45	7	3.15	Incision	NG	17/19 (0.89)	Poor	Good	—
13	56 M	55	Ostitis of jaw	3	0.45	7	2.85	—	<i>S. intermedius</i> (0.39)	15/19 (0.79)	Poor	Fair	—
14	21 F	42	Ostitis of jaw	3	0.45	6	2.70	—	NT	10/15 (0.67)	Good	Excellent	—
15	38 M	—	Ostitis of jaw	1	0.45	4	1.80	Incision	<i>S. mitis</i> (0.39) <i>S. sanguis</i> (0.20) <i>Moraxella</i> sp. (0.013) <i>B. fragilis</i> (1.56) <i>F. nucleatum</i> (0.39)	7/15 (0.47)	Good	Good	—
16	23 F	—	Ostitis of jaw	2	0.45	3	1.35	Incision	<i>S. salivarius</i> (0.39) <i>S. sanguis</i> (0.20) <i>N. subflava</i> (0.025) <i>V. parvula</i> (0.20) <i>S. intermedius</i> (0.78)	11/15 (0.73)	Poor	Fair	—
17	62 M	73	Ostitis of jaw	3	0.45			Incision	<i>E. faecalis</i> (0.39) <i>S. sanguis</i> (0.20) <i>N. mucosa</i> (≤ 0.0065) <i>N. sicca</i> (0.05) <i>A. viscosus</i> (3.13)	/17 (Unknown)	Unknown	Unknown	Unknown

Phase 1 : Stadium incrementi

Phase 2 : Stadium acmes

Phase 3 : Stadium decrementi

NT : Not tested

NG : No growth

Table 2. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	Total	Judgement by point				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	4	1	3		100	1	2	1		75.0
Pericoronitis	2		1	1	50.0		1	1		50.0
Ostitis of jaw	10		6	4	60.0	2	5	2	1	70.0
Total	16	1	10	5	68.8	3	8	4	1	68.8

外科的処置された7例は5例が有効で有効率は71.4%で外科的処置がなされなかった9例は6例が有効以上で有効率は66.9%であった。

食前投与がなされた2例はいずれも無効であったが、食後投与がなされた14例では11例が有効以上で有効率は78.6%であった。

また主治医の判定ではI群で著効1例、有効2例、やや有効1例であり、II群では有効、やや有効各1例、III群では著効2例、有効5例、やや有効2例、無効1例であり、全体としての有効率は68.8%で評点比による有効率と同様の結果を得た。

2) 細菌学的成績

成績はTable 3に示すとおりで、嫌気性、通性嫌気性の *Streptococcus* の検出率が高く、次いで *Neisseria*, *Bacteroides*, *Actinomyces* などが見られた。本剤に対する感受性は同系統の OFLX, NFLX, ENX に比較して低い値を示した。

3) 副作用

副作用は、自覚症状ともに16例全例に認められなかった。また、行いえた臨床検査成績には異常値はみられなかった。

III. 考 察

口腔外科領域の日常臨床において遭遇する化膿性炎の約2/3は複数菌により惹起され、単独菌検出例は少ないとされている。また、その検出菌としてグラム陽性菌があげられているが、複数菌検出例では嫌気性菌の検出率が約半数以上を占めるとされる^{3,4)}。今回我々の経験した閉鎖膿瘍は7例中5例が嫌気性菌との複数菌感染であり、また検出菌の頻度も同様の傾向がみられた。従って、その治療にあたり幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する薬剤の選択が余儀なくされることはいうまでもない。

T-3262 はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、特にグラム陽性菌、嫌気性菌に対し従来のピリドン

カルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を示すとされている¹⁾。事実、今回の症例より分離同定し得た各種臨床分離菌に対する MIC を同系統の薬剤 OFLX, NFLX, ENX との比較より、T-3262 は優れた抗菌力を有する薬剤であるといえる。

今回の臨床成績は、I群、II群、III群合わせた全体の評点比による判定で、有効率68.8%であり、また主治医の判定でも同様の結果を得た。この有効率は今回の臨床分離菌の感受性試験結果からみると必ずしも満足できる結果とは思われない。しかしながら無効例を検討すると、それらのいずれもが長期の経過をたどっている慢性例の急性増悪例であった。また2例は食前投与症例であり、本剤の食事による影響、すなわち食前投与は食後に比較し本剤の血清濃度が低い傾向を示す²⁾ことから、当科受診までの臨床経過、感染源などの宿主側の諸要因、服薬条件あるいは口腔諸組織への薬剤の移行等の問題を考慮すれば、顎口腔領域感染症に十分評価できる結果と思われた。

本剤の副作用に関しては、自覚症状ともに16症例全例に認めず、行いえた臨床検査成績においても異常は認めなかった。

以上のような成績から、T-3262 は顎口腔領域の感染症に対して有用な薬剤であると考えた。ただし、第60回日本薬理学会総会においてニューキノロン抗菌剤と非ステロイド系抗炎症剤との併用による中枢性の副作用が指摘され⁵⁾、従って今回の臨床試験においては注意深い問診の結果、副作用の発現は認めていないが、日常臨床ではこれら薬剤との併用は起こりうることであり、使用にあたっては今後さらに基礎的、臨床的検討を要すると思われた。

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) 佐々木次郎、高井 宏、久野吉輝、道 健一：歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について

Table 3. Antibacterial activity of T-3262 against clinical isolates

No.	Species	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		T-3262		OFLX		NFLX		ENX	
		10^8 *	10^6 *	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6
4	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.78	0.39	3.13	3.13	25	12.5	25	25
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0.05	0.013	0.05	0.05	0.05	0.05	0.20	0.20
	<i>Neisseria lactamica</i>	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	0.39	0.20
	<i>Neisseria sicca</i>	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	0.39	0.20
	<i>Actinomyces viscosus</i>	3.13	1.56	6.25	6.25	50	25	100	50
8	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.39	0.20	3.13	1.56	12.5	6.25	12.5	12.5
9	<i>Bacteroides oralis</i>	1.56	0.78	100	50	25	12.5	25	12.5
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	0.20	0.10	0.78	0.78	6.25	6.25	12.5	6.25
	<i>Streptococcus constellatus</i>	0.78	0.78	6.25	6.25	25	25	50	50
10	<i>Streptococcus constellatus</i>	0.78	0.39	6.25	6.25	50	25	50	50
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	0.10	0.10	0.78	0.78	6.25	6.25	6.25	6.25
11	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.39	0.39	3.13	3.13	25	12.5	12.5	12.5
	<i>Streptococcus equinus</i>	0.39	0.39	3.13	3.13	12.5	12.5	12.5	12.5
	<i>Bacteroides intermedius</i>	0.39	0.39	3.13	3.13	6.25	6.25	6.25	6.25
13	<i>Streptococcus intermedius</i>	0.78	0.39	3.13	3.13	25	25	50	25
15	<i>Streptococcus mitis</i>	0.39	0.39	3.13	3.13	25	25	25	25
	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.39	0.20	3.13	3.13	25	12.5	25	25
	<i>Moraxella</i> sp.	0.05	0.013	0.10	0.05	0.20	0.10	0.39	0.20
	<i>Bacteroides fragilis</i>	3.13	1.56	50	25	>100	>100	100	100
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0.78	0.39	3.13	3.13	12.5	3.13	6.25	0.78
16	<i>Streptococcus salivarius</i>	0.39	0.39	3.13	1.56	6.25	6.25	50	25
	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.39	0.20	1.56	1.56	12.5	12.5	25	12.5
	<i>Neisseria subflava</i>	0.025	0.025	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10
	<i>Veillonella parvula</i>	0.20	0.20	1.56	0.78	3.13	3.13	12.5	3.13
	<i>Streptococcus intermedius</i>	0.78	0.78	6.25	6.25	50	50	100	50
17	<i>Enterococcus faecalis</i>	0.78	0.39	3.13	3.13	12.5	6.25	12.5	6.25
	<i>Streptococcus sanguis</i>	0.39	0.20	3.13	3.13	25	25	25	12.5
	<i>Neisseria mucosa</i>	0.025	≤ 0.0065	0.05	0.025	0.39	0.10	0.39	0.05
	<i>Neisseria sicca</i>	0.05	0.05	0.05	0.05	0.20	0.20	0.20	0.20
	<i>Actinomyces viscosus</i>	3.13	3.13	6.25	6.25	50	50	50	50

* : inoculum size (cells/ml)

OFLX : ofloxacin NFLX : norfloxacin ENX : enoxacin

- て。歯薬療法 1 : 122~160, 1982
- 3) 落合正人, 浅田洗一, 中川洋一, 石橋克禮: 歯性感染症における検出菌の動態 (第一報) 急性化膿性炎における単独菌検出例と複数菌検出例。歯薬療法 5 : 146~151, 1986
- 4) 出口浩一: 閉鎖膿瘍採取検体からの検出菌と経年的薬剤感受性。歯薬療法 5 : 162~168, 1986
- 5) 村山 智: ユーキノロン抗菌薬の特異な中樞作用。Prog Med 7 : 1053~1057, 1987

T-3262, A NEW QUINOLONE DERIVATIVE IN ORAL INFECTIONS

FUSAZO HASHIMOTO, KATSUNORI ISHIBASHI and KOICHI ASADA

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery,

School of Dental Medicine, Tsurumi University

2-1-3, Tsurumi, Tsurumi-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 230, Japan

A new quinolone derivative, T-3262 was administered at 450 mg per day for 3-8 days in 17 cases of oral infection such as periodontitis (4 cases), pericoronitis (2) and osteitis of the jaw (11). One case was ruled out as unevaluable. The results were :

1) According to the criteria for antibiotic efficacy of the Japanese Society of Oral surgeons, the overall clinical efficacy rate was 68.8% : excellent in 1 case, good in 10 and poor in 5.

2) To examine bacteria from occlusive pus, needle aspiration was used, and 30 strains were detected in 9 cases. Most of the isolated bacteria were Gram-positive cocci and anaerobes. The MICs of T-3262 against these bacteria were quite low compared with those of ofloxacin, enoxacin and norfloxacin.

3) No side effects or significant changes in laboratory findings related to the drug were observed.