

## 口腔外科領域における T-3262 の基礎的、臨床的検討

佐々木次郎・関口登貴子・植松正孝・森島 丘・太田嘉英

東海大学医学部口腔外科学教室\*

森鼻健史・金子明寛・富田文貞

足利赤十字病院歯科口腔外科

近 内 寿 勝

国立東静岡病院歯科口腔外科

新合成抗菌剤 T-3262 について口腔外科領域への適応を、基礎的、臨床的に検討した。

1) 8名の健康成人 volunteer に本剤 150 mg を食後服用させ、経時的に血清および唾液中の濃度を測定し、空腹時投与の場合と比較した。血清中濃度は食後投与の場合、 $T_{max}$  は 1.42 hr,  $C_{max}$  は 0.67  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T(1/2)$  は 3.28 hr, AUC は 4.17  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であり、空腹時投与では各々 1.67 hr, 0.61  $\mu\text{g/ml}$ , 2.36 hr, 3.30  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。唾液中濃度は食後投与の場合、各々 1.41 hr, 0.52  $\mu\text{g/ml}$ , 4.14 hr, 3.71  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , 空腹時投与では各々 1.88 hr, 0.38  $\mu\text{g/ml}$ , 3.41 hr, 2.60  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。

2) 抜歯患者 212 例において、本剤 150 mg 服用後、抜歯時に抜歯創に貯留した血液を採取し、その濃度を測定した。個人差はみられるが、投与後 60~200 分において 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以上のものが 74% を占めていた。

3) 口腔外科領域感染症 69 例に本剤を 1 日 150~450 mg を投与した結果、判定基準に合致した 66 例の点数判定による有効率は 81.8% であった。

4) 副作用は下痢、便秘が各 1 例、臨床検査値異常は GOT・GPT・LDH の上昇、WBC の減少が各 1 例にみられたがいずれも軽度であった。

**Key words** : T-3262, ピリドンカルボン酸, 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ピリドンカルボン酸系の合成経口抗菌剤で、*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、*Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い殺菌的抗菌力を有し、特に口腔領域で分離頻度の高いグラム陽性菌、嫌気性菌に対しては既存の同系薬剤より抗菌力が優れている。また、血中濃度は投与量に相関し、持続的で主に尿中に排泄される<sup>1)</sup>。

今回、私たちは口腔外科領域感染症に対する本剤の有効性および安全性を基礎的、臨床的に検討したので報告する。

## I. 実験方法

### 1. 基礎的検討

#### 1) ヒト血清および唾液中濃度

健康成人 volunteer 8名(男性7名, 女性1名, 年齢 22~50 歳, 体重 46~82 kg) に本剤 150 mg を内服さ

せ、0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 10 時間後に血液および唾液を採取し、食後投与と空腹時投与した場合の濃度をクロスオーバーにて比較した。本試験は東海大学医学部口腔外科学教室にて施行した。

濃度測定は、paper disk 法による bioassay にて行った。検定菌は *Escherichia coli* Kp 株を、平板培地は Muller Hinton 培地を用いた。血清は、採取血液を 3,000 rpm, 15 分間遠心分離して得られた血清をそのまま試料とし、唾液は evaporation 法<sup>2)</sup>により得られたものを試料とした。また、得られた実測値より一次吸収 one compartment model による薬力学的 parameter を求め、simulation curve を描いた。この解析には NEC 8801 personalcomputer を用い、井本の programming model を使用した。

#### 2) 抜歯創に貯留した血液中への移行

全身疾患、合併症、急性炎症を有さない抜歯予定患者 212 名に本剤 150 mg を抜歯前に内服させ、抜歯時に創

\* 〒259-11 伊勢原市望星台

Table 1-1. Clinical results of T-3262 treatment

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Dosage			Surgical treatment	Isolated organism [MIC : 10 <sup>6</sup> cells/ml] ( $\mu$ g/ml)	Clinical response		Side effect
						Daily dose (mg $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (g)			Evaluation from criteria Ratio **	Doctor's judgement	
1	K.H.	57	F	51	Periodontitis	75 $\times$ 2	3	0.45	—	<i>S. acidominimus</i> [0.05] <i>S. morbillorum</i> [0.05] <i>St. hominis</i> [0.05] <i>Neisseria</i> sp. [0.0125] <i>P. magnus</i> [0.2]	Poor 8/11 (0.73)	Fair	—
2	S.O.	37	F	53	Periodontitis	75 $\times$ 2	3	0.45	—		Good 5/12 (0.42)	Good	—
3	S.I.	63	M	57	Periodontitis	75 $\times$ 2	4	0.60	—	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> [0.2] <i>S. sanguis</i> [0.2] <i>S. salivarius</i> [0.2]	Good 5/12 (0.42)	Good	—
4	T.I.	73	F	48	Periodontitis	75 $\times$ 2	6	0.90	—	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> [0.05] <i>S. sanguis</i> [0.39] <i>Neisseria</i> sp. [0.1] <i>P. magnus</i> [0.39] <i>B. melaninogenicus</i> [0.39]	Poor 11/14 (0.79)	Poor	—
5	A.K.	41	F	49	Periodontitis	75 $\times$ 3	3	0.675	Incision	<i>S. sanguis</i> [0.39]	Good 8/12 (0.67)	Fair	—
6	S.A.	23	F	42	Periodontitis	75 $\times$ 3	3	0.675	Incision Tooth ex- traction		Poor 9/12 (0.75)	Fair	—
7	M.M.	43	F	56	Periodontitis	75 $\times$ 3	3	0.675	—		Good 4/12 (0.33)	Good	—
8	K.S.	65	F	43	Periodontitis	75 $\times$ 3	3	0.675	—		Good 4/10 (0.40)	Good	—
9	J.H.	63	M	62	Periodontitis	75 $\times$ 3	3	0.675	—		Good 4/10 (0.40)	Good	—
10	T.S.	58	M	64	Periodontitis	75 $\times$ 3	3	0.675	—		Poor 10/10 (1.00)	Poor	—

\* A : Ashikaga Red Cross Hospital \*\* at day 3/at day 0

Table 1-2. Clinical results of T-3262 treatment

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Dosage			Surgical treatment	Isolated organism [MIC : 10 <sup>6</sup> cells/ml] ( $\mu$ g/ml)	Clinical response		Side effect
						Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)			Evaluation from criteria Ratio **	Doctor's judgement	
11	C.N.	57	F	61	Periodontitis	75 X 3	3	0.675	—	<i>B. intermedium</i> [0.78] <i>S. intermedium</i> [0.78]	Good 6/10 (0.60)	Fair	—
12	Y.N.	36	M	62	Periodontitis	75 X 3	3	0.675	Incision		Good 4/11 (0.36)	Good	—
13	N.A.	43	F	43	Periodontitis	75 X 3	5	1.125	Incision	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> [0.39] <i>Bacillus</i> sp. [0.05] <i>L. casei</i> [3.13]	Poor 7/10 (0.70)	Fair	—
14	S.Y.	35	M	73	Periodontitis	150 X 2	3	0.90	—		Good 4/11 (0.36)	Good	—
15	M.H.	41	M	41	Periodontitis	150 X 2	4	1.20	Incision	<i>S. intermedium</i> [0.2] <i>P. micros</i> [0.2] <i>F. nucleatum</i> [0.39] <i>B. ureolyticus</i> [0.05]	Good 4/11 (0.36)	Good	—
16	H.T.	44	F	43	Periodontitis	150 X 2	4	1.20	—		Good 5/13 (0.38)	Good	—
17	T.K.	32	M	61	Periodontitis	150 X 2	4	1.20	Canal opening	<i>S. mitis</i> [1.56] <i>S. sanguis</i> [1.56] <i>B. intermedium</i> [0.39]	Good 6/13 (0.46)	Good	—
18	M.Y.	26	F	50	Periodontitis	150 X 2	4	1.20	—		Good 6/12 (0.50)	Good	—
19	H.I.	65	F	39	Periodontitis	150 X 2	4	1.20	—		Excellent 3/10 (0.30)	Excellent	—
20	U.Y.	44	F	54	Periodontitis	150 X 2	4	1.20	—		Poor 9/12 (0.75)	Poor	—

\* A : Ashikaga Red Cross Hospital B : Tokai University \*\* at day 3/at day 0

Table 1-3. Clinical results of T-3262 treatment

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Dosage			Surgical treatment	Isolated organism [MIC : 10 <sup>6</sup> cells/ml] ( $\mu$ g/ml)	Clinical response		Side effect
						Daily dose (mg x times)	Duration (days)	Total dose (g)			Evaluation from criteria Ratio **	Doctor's judgement	
21 B*	M.N.	38	M	56	Periodontitis	150 x 2	4	1.20	-	No growth	Good 4/11 (0.36)	Good	-
22 B	K.O.	26	M	58	Periodontitis	150 x 2	5	1.50	-	<i>B. thetaiotaomicron</i> [1.56]	Good 6/13 (0.46)	Good	-
23 B	K.K.	57	F	55	Periodontitis	150 x 2	7	2.10	Incision	<i>S. constellatus</i> [0.2]	Good 5/15 (0.33)	Good	-
24 B	H.K.	46	F	51	Periodontitis	150 x 2	7	2.10	-	No growth	Poor 7/10 (0.70)	Good	-
25 B	K.K.	36	M	67	Periodontitis	150 x 2	7	2.10	-	<i>Staphylococcus</i> sp. [0.1]	Poor 10/13 (0.77)	Good	-
26 C	I.T.	46	F	52	Periodontitis	150 x 3	8	3.60	-		Good 5/10 (0.50)	Good	-
27 A	T.S.	63	F	50	Pericoronitis	75 x 2 75 x 1	4 1	0.675	-		Good 6/13 (0.46)	Good	Constipation
28 A	M.I.	21	F	41	Pericoronitis	75 x 2	5	0.75	Incision	<i>S. mitis</i> [0.2] <i>S. constellatus</i> [0.39]	Good 5/13 (0.38)	Good	Diarrhea
29 A	T.H.	39	F	42	Pericoronitis	75 x 3	3	0.675	-	No growth	Good 5/12 (0.42)	Good	-
30 A	S.N.	32	F	38	Pericoronitis	75 x 3	3	0.675	Incision	<i>S. mitis</i> [0.78] <i>S. saungis</i> [0.78] <i>N. mucosa</i> [0.1]	Excellent 5/19 (0.26)	Excellent	-

\* A : Ashikaga Red Cross Hospital B : Tokai University C : Tosei Hospital \*\* at day 3/at day 0

Table 1-4. Clinical results of T-3262 treatment

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Dosage			Surgical treatment	Isolated organism [MIC : 10 <sup>6</sup> cells/ml] ( $\mu$ g./ml)	Clinical response		Side effect
						Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)			Evaluation from criteria Ratio **	Doctor's judgement	
31 A *	K.T.	27	M	74	Pericoronitis	75 X 3	3	0.675	—		Good 7/13 (0.54)	Good	—
32 A	J.N.	17	F	50	Pericoronitis	75 X 3	3	0.675	—	<i>H. influenzae</i> [0.1] <i>S. mitis</i> [0.2]	Good 5/11 (0.45)	Good	—
33 A	M.A.	20	F	43	Pericoronitis	75 X 3	3	0.675	—		Good 5/12 (0.42)	Good	—
34 A	T.K.	24	M	58	Pericoronitis	75 X 3	5	1.125	—		Poor 10/14 (0.71)	Poor	—
35 A	K.I.	33	M	72	Pericoronitis	75 X 3	5	1.125	—		Good 7/15 (0.47)	Good	—
36 A	M.H.	39	M	60	Pericoronitis	75 X 3	5	1.125	—	<i>S. mitis</i> [0.39] <i>S. sanguis</i> [0.39]	Good 8/12 (0.67)	Good	—
37 A	S.H.	38	M	71	Pericoronitis	150 X 2	3	0.90	—		Good 6/10 (0.60)	Good	—
38 B	Y.U.	37	F	48	Pericoronitis	150 X 2	5	1.50	—		Good 8/16 (0.50)	Good	—
39 B	T.I.	66	M	47	Pericoronitis	150 X 2	7	2.10	—		Good 10/15 (0.67)	Fair	—
40 B	K.O.	86	M	43	Pericoronitis	150 X 2	7	2.10	—		Good 10/16 (0.63)	Fair	—

\* A : Ashikaga Red Cross Hospital B : Tokai University \*\* at day 3/at day 0

Table 1-5. Clinical results of T-3262 treatment

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Dosage			Surgical treatment	Isolated organism [MIC : 10 <sup>6</sup> cells/ml] ( $\mu$ g/ml)	Clinical response		Side effect
						Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)			Evaluation from criteria Ratio **	Doctor's judgement	
41	M.T.	35	F	48	Osteitis of jaw	75 X 2	3	0.45	-	<i>S. mitis</i> [0.2]	Good 10/15 (0.67)	Fair	-
42	T.O.	84	M	65	Osteitis of jaw	75 X 3	3	0.675	Incision	<i>B. intermedius</i> [0.39] <i>F. varium</i> [0.78] <i>S. intermedius</i> [0.78]	Good 6/18 (0.33)	Good	-
43	M.M.	54	M	66	Osteitis of jaw	75 X 3	3	0.675	Incision	<i>B. intermedius</i> [0.78] <i>B. buccae</i> [0.78] <i>P. micros</i> [0.05] <i>F. varium</i> [0.78]	Excellent 5/18 (0.28)	Good	-
44	K.I.	48	F	50	Osteitis of jaw	75 X 3	3	0.675	Tooth extraction		Good 5/15 (0.33)	Good	-
45	S.S.	62	F	45	Osteitis of jaw	75 X 3	5	1.125	Incision	<i>M. morgani</i> [0.1]	Good 6/16 (0.38)	Good	-
46	Y.Y.	62	M	45	Osteitis of jaw	75 X 3	5	1.125	Incision	No growth	Excellent 5/19 (0.26)	Excellent	-
47	E.H.	31	F	41	Osteitis of jaw	75 X 3	5	1.125	Incision	No growth	Poor 16/22 (0.73)	Fair	-
48	T.K.	53	M	54	Osteitis of jaw	150 X 2	3	0.90	-		Good 7/20 (0.35)	Good	-
49	K.S.	33	M	65	Osteitis of jaw	150 X 2	4	1.20	Incision	<i>Staphylococcus</i> sp. [0.05]	Excellent 4/20 (0.20)	Excellent	-
50	F.M.	51	F	57	Osteitis of jaw	150 X 2	4	1.20	Incision	<i>F. varium</i> [1.56] <i>S. intermedius</i> [1.56]	Excellent 4/24 (0.17)	Excellent	-

\* A : Ashikaga Red Cross Hospital B : Tokai University \*\* at day 3/at day 0

Table 1-6. Clinical results of T-3262 treatment

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Dosage			Surgical treatment	Isolated organism [MIC : 10 <sup>6</sup> cells/ml] ( $\mu$ g/ml)	Clinical response		Side effect
						Daily dose (mg $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (g)			Evaluation from criteria Ratio **	Doctor's judgement	
51	K.K. B*	36	M	56	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	5	1.50	Incision	<i>B. uniformis</i> [0.78]	Good 10/18 (0.56)	Good	—
52	K.O. B	38	M	60	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	6	1.80	Incision	<i>F. necrophorum</i> [0.78]	Good 6/17 (0.35)	Good	—
53	Y.S. A	37	F	55	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	6	1.80	—	<i>S. sanguis</i> [0.05] <i>S. intermedicus</i> [0.78] <i>B. intermedicus</i> [0.78]	Good 10/15 (0.67)	Good	—
54	H.H. B	54	M	65	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	6	1.80	—		Poor 16/18 (0.89)	Poor	—
55	S.O. B	75	M	50	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	7	2.10	Incision	<i>S. intermedicus</i> [0.78] <i>S. constellatus</i> [0.39] <i>B. intermedicus</i> [0.1]	Good 10/20 (0.50)	Good	—
56	M.K. B	38	F	54	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	8	2.40	—		Good 9/21 (0.43)	Good	—
57	K.F. B	20	M	58	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	8	2.40	—	<i>S. constellatus</i> [0.39]	Good 13/23 (0.57)	Fair	—
58	K.F. C	28	M	60	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	9	2.70	Incision	No growth	Good 11/18 (0.61)	Good	—
59	S.O. C	62	M	63	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	9	2.70	—	No growth	Good 9/20 (0.45)	Good	—
60	T.H. C	33	M	70	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	10	3.00	Incision	<i>S. mitis</i> [0.2] <i>S. constellatus</i> [0.39]	Good 10/18 (0.56)	Good	GOT $\uparrow$ (16 $\rightarrow$ 47) GPT $\uparrow$ (16 $\rightarrow$ 27) LDH $\uparrow$ (231 $\rightarrow$ 404)

\* A : Ashikaga Red Cross Hospital B : Tokai University C : Tosei Hospital \*\* at day 3/at day 0

Table 1-7. Clinical results of T-3262 treatment

Case No. Name	Age (yrs.) Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Dosage			Surgical treatment	Isolated organism [MIC : 10 <sup>6</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml)]	Clinical response		Side effect	Remarks
				Daily dose (mg $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (g)			Evaluation from criteria Ratio **	Doctor's judgement		
61 C* M.S.	41 M	52	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	10	3.00	Incision	<i>S. sanguis</i> [0.05] <i>Pr. granulosum</i> [0.78]	Good 13/21 (0.62)	Good	-	-
62 C S.K.	43 M	69	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	10	3.00	-	<i>P. magnus</i> [0.2]	Good 6/17 (0.35)	Good	-	-
63 C K.K.	61 M	68	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	12	3.60	Incision	<i>B. thictotaomicron</i> [1.56]	Good 7/16 (0.44)	Good	-	-
64 C M.H.	54 M	53	Osteitis of jaw	150 $\times$ 3	5	2.25	-		Excellent 5/18 (0.28)	Good	-	-
65 B Y.K.	43 F	50	Osteitis of jaw	150 $\times$ 3	7	3.15	Incision Tooth ext- raction	<i>S. intermedius</i> [0.39] <i>F. necrophorum</i> [0.1] <i>P. magnus</i> [0.39]	Poor 12/16 (0.75)	Good	-	-
66 C K.K.	69 M	44	Osteitis of jaw	150 $\times$ 3	8	3.60	-		Good 8/18 (0.44)	Good	WBC $\downarrow$ (5,900-2,500)	-
67 C H.S.	38 M	52	Infection of cyst	150 $\times$ 2	5	1.50	Puncture	<i>St. epidermidis</i> [0.05] <i>St. hominis</i> [0.05]	Drop-out	Good	-	Ineligible disease
68 A S.K.	22 F	65	Pericoronitis	75 $\times$ 3	Unknown	Unknown	-		Unknown	Unknown	-	No visit after initial treatment
69 A R.O.	70 M	53	Osteitis of jaw	150 $\times$ 2	Unknown	Unknown	-	<i>P. micros</i> [0.1] <i>B. uniformis</i> [0.39] <i>F. nucleatum</i> [0.39]	Unknown	Unknown	-	No visit after two days treatment

\* A : Ashikaga Red Cross Hospital B : Tokai University C : Tosai Hospital \*\* at day 3/at day 0



に貯留した血液を採取し、前述の方法で全血中濃度を測定した。Sample は東海大学医学部口腔外科において 153 例、足利赤十字病院歯科口腔外科において 59 例集められた。

## 2. 臨床的検討

### 1) 投与対象

昭和 61 年 8 月より昭和 62 年 3 月までの 8 カ月間に東海大学医学部口腔外科、足利赤十字病院歯科口腔外科および国立東静岡病院歯科口腔外科を受診した口腔領域化膿性疾患 69 例に本剤を投与した。症例一覧表は Table 1 の通りである。この中 No. 67 は術後頬部嚢胞の二次感染であり対象外疾患のため点数判定、主治医判定の臨床効果および細菌学的検討からは除外した。また、No. 68, 69 は初診以後または 2 日以降来院せず、その後の情報が得られなかったため点数判定、主治医判定の臨床効果、細菌学的効果および安全性の解析対象からは除外した。年齢は 17~86 歳、男性 35 例、女性 31 例である。症例の内訳は I 群：歯周組織炎 26 例、II 群：歯冠周囲炎 14 例および III 群：顎炎 26 例である。症例は東海大学において 22 例、足利赤十字病院において 35 例および国立東静岡病院において 9 例であった。

### 2) 投与方法

投与量は 1 回 75 mg あるいは 150 mg を 1 日 2~3 回食後経口投与した。投与期間は 3~12 日間で 3 日間投与あるいは 4~5 日間投与が多かった。なお、消炎剤、鎮痛剤、解熱剤との併用は可及的に避けた。

### 3) 細菌学的検討

今回の 66 例中 38 例の閉鎖病巣より穿刺にて検体を採取し、直ちに TCS ポーターに注入後、(株)三菱油化学工業に菌の分離、同定および MIC の測定を依頼し、本剤と同系薬剤のノルフロキサシン (NFLX)、オフロキサシン (OFLX) およびエノキサシン (ENX) との比較を行った。

### 4) 臨床効果

臨床効果の判定は口腔領域における抗生物質の効果判定基準<sup>2)</sup>に従った。すなわち、感染症例における投与 3 日後の合計点数を投与開始日の合計点数で除して得られた評点比から著効 ( $\leq 0.3$ )、有効 ( $> 0.3 \sim < 0.7$ )、無効 ( $\geq 0.7$ ) の 3 段階で判定した (点数判定)。また、主治医の判断により臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定した (主治医判定)。

### 5) 副作用および臨床検査

治験期間中は副作用の発現の有無について慎重に観察し、また、可能な限り投与前、投与後に臨床検査を実施することとした。

## II. 成績

### 1. 基礎的検討

#### 1) ヒト血清および唾液濃度

血清および唾液濃度は Table 2, 3 に示す通りである。Table 4 にその薬動学的 parameter を、Fig. 1 に simulation curve を示す。血清中濃度の parameter は食後投与の場合  $T_{max}$  は 1.42 hr,  $C_{max}$  は 0.67  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T(1/2)$  は 3.28 hr, AUC は 4.17  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であり、空腹時投与では各々 1.67, 0.61, 2.36, 3.30 であった。唾液中濃度は食後投与の場合、各々 1.41, 0.52, 4.14, 3.71, 空腹時投与では各々 1.88, 0.38, 3.41, 2.60 であり、血清、唾液いずれにおいても食後投与の方が若干移行が良かった。

#### 2) 抜歯創に貯留した血液中への移行

創内貯留全血中濃度は Fig. 2 に示す通り、個人差はみられるが服用後 60~200 分において 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以上のものが 74% を占めていた。

### 2. 臨床的検討

#### 1) 細菌学的検討

菌検査を実施した 38 例中 31 例に菌が検出され、単独菌検出例は 12 例、複数菌検出例は 2 菌種 7 例、3 菌種 8 例、4 菌種以上 4 例、計 19 例であった。単独菌検出例は好気性菌 5 例、嫌気性菌 7 例であった。複数菌検

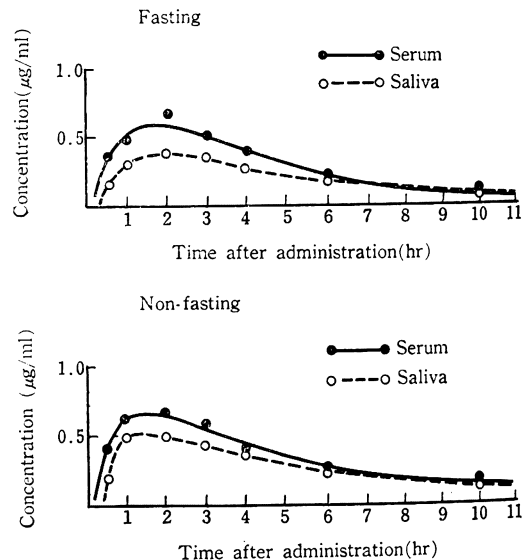


Fig. 1. Simulation curve of serum and saliva concentration of T-3262 after administration to healthy volunteers (150 mg, p. o., n = 8).

Table 2. Serum and saliva concentration of T-3262 after administration to healthy volunteers (150mg, p.o., Non-fasting)

Case No.		1	2	3	4	5	6	7	8	Mean±S.D.	
Concentration (μg/ml)	0.5	Serum	0.00	1.00	0.05	0.73	0.00	0.58	0.27	0.70	0.42±0.39
		Saliva	0.00	0.43	0.00	0.36	0.00	0.40	0.12	0.18	0.19±0.19
	1	Serum	0.00	1.12	0.22	0.96	0.52	0.78	0.46	1.00	0.63±0.40
		Saliva	0.00	0.93	0.14	0.80	0.34	0.59	0.40	0.73	0.49±0.33
	2	Serum	0.30	0.87	0.64	1.07	0.44	0.85	0.39	0.64	0.65±0.27
		Saliva	0.18	0.61	0.41	0.83	0.31	0.67	0.37	0.52	0.49±0.21
	3	Serum	0.61	0.52	0.91	0.78	0.35	0.70	0.27	0.49	0.58±0.22
		Saliva	0.54	0.42	0.56	0.61	0.18	0.47	0.29	0.34	0.43±0.15
	4	Serum	0.51	0.43	0.41	0.52	0.27	0.45	0.18	0.36	0.39±0.12
		Saliva	0.48	0.38	0.48	0.46	0.16	0.45	0.20	0.29	0.36±0.13
	6	Serum	0.37	0.24	0.36	0.29	0.16	0.32	0.11	0.23	0.26±0.09
		Saliva	0.38	0.23	0.38	0.19	0.11	0.31	0.13	0.19	0.24±0.11
	10	Serum	0.21	0.16	0.30	0.15	0.09	0.16	0.05	0.14	0.16±0.08
		Saliva	0.26	0.14	0.21	0.12	0.06	0.20	0.04	0.14	0.15±0.08

Table 3. Serum and saliva concentration of T-3262 after administration to healthy volunteers (150mg, p.o., Fasting)

Case No.		1	2	3	4	5	6	7	8	Mean±S.D.	
Concentration (μg/ml)	0.5	Serum	0.02	0.29	0.28	0.84	0.23	0.04	0.54	0.67	0.36±0.29
		Saliva	0.03	0.25	0.10	0.30	0.21	0.11	0.12	0.19	0.16±0.09
	1	Serum	0.19	0.33	0.34	1.00	0.51	0.16	0.41	1.00	0.49±0.33
		Saliva	0.14	0.34	0.22	0.50	0.32	0.26	0.30	0.29	0.30±0.10
	2	Serum	0.27	1.12	1.09	0.80	0.55	0.31	0.37	0.34	0.67±0.34
		Saliva	0.26	0.71	0.36	0.55	0.28	0.26	0.36	0.33	0.39±0.16
	3	Serum	0.37	0.84	0.37	0.67	0.52	0.34	0.27	0.63	0.50±0.20
		Saliva	0.29	0.54	0.40	0.43	0.27	0.33	0.29	0.31	0.36±0.09
	4	Serum	0.28	0.55	0.30	0.62	0.46	0.20	0.23	0.39	0.38±0.15
		Saliva	0.25	0.35	0.27	0.22	0.34	0.17	0.19	0.27	0.26±0.06
	6	Serum	0.23	0.29	0.23	0.20	0.27	0.12	0.08	0.15	0.20±0.07
		Saliva	0.15	0.26	0.19	0.20	0.19	0.13	0.20	0.16	0.19±0.04
	10	Serum	0.09	0.17	0.14	0.08	0.07	0.06	0.02	0.09	0.09±0.05
		Saliva	0.11	0.08	0.15	0.12	0.08	0.08	0.06	0.07	0.09±0.03

Table 4. Pharmacokinetic parameter of T-3262 in healthy volunteers (150mg, p.o., n=8)

		Ka (hr <sup>-1</sup> )	Kel (hr <sup>-1</sup> )	Tlag (hr)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T (1/2) (hr)	AUC (μg·hr/ml)
Non-fasting	Serum	1.97	0.21	0.16	1.42	0.67	3.28	4.17
	Saliva	2.92	1.67	0.37	1.41	0.52	4.14	3.71
Fasting	Serum	1.18	0.29	0.11	1.67	0.61	2.36	3.30
	Saliva	1.36	0.20	0.24	1.88	0.38	3.41	2.60

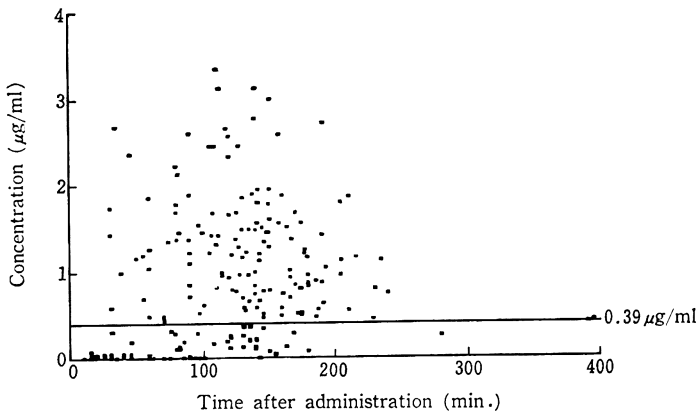


Fig. 2. Concentration of T-3262 in serum of operative field after administration to patients (150 mg, p. o., n=212).

Table 5. Clinical response of T-3262 classified by isolated organisms

Organisms		No. of cases	Evaluation from criteria				Doctor's judgement					
			Excellent ( $\leq 0.3$ )	Good ( $>0.3 \sim <0.7$ )	Poor ( $\geq 0.7$ )	Efficacy rate (%)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	
Monomicrobial infection	<i>S. sanguis</i>	1		1		100			1		0	
	<i>S. mitis</i>	1		1		100			1		0	
	<i>Staphylococcus</i> sp.	2	1		1	50.0	1	1			100	
	<i>M. morgani</i>	1		1		100		1			100	
	<i>S. constellatus</i>	2		2		100		1	1		50.0	
	<i>P. magnus</i>	1		1		100		1			100	
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	2		2		100		2			100	
	<i>B. uniformis</i>	1		1		100		1			100	
<i>F. necroforum</i>	1		1		100		1			100		
Sub total		12	1	10	1	91.7	1	8	3		75.0	
Polymicrobial infection	2	Aerobe + Aerobe	2		2		100		2			100
		Aerobe + Anaerobe	3		3		100		3			100
		Anaerobe + Anaerobe	2	1	1		100	1		1		50.0
		Sub total	7	1	6		100	1	5	1		85.7
	3	Aerobe + Aerobe	2	1	1		100	1	1			100
		Aerobe + Anaerobe	3		2	1	66.7		2	1		66.7
		Anaerobe + Anaerobe	3		2	1	66.7		3			100
		Sub total	8	1	5	2	75.0	1	6	1		87.5
	≥4	Aerobe + Anaerobe	2			2	0			1	1	0
		Anaerobe + Anaerobe	2	1	1		100		2			100
Sub total		4	1	1	2	50.0		2	1	1	50.0	
Sub total		19	3	12	4	78.9	2	13	3	1	78.9	
Total		31	4	22	5	83.9	3	21	6	1	77.4	

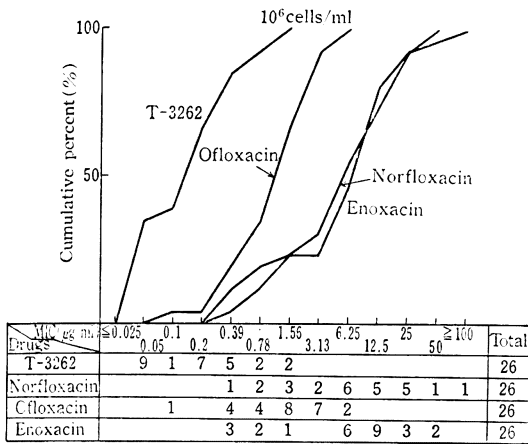


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates (Aerobic Gram-positive bacteria).

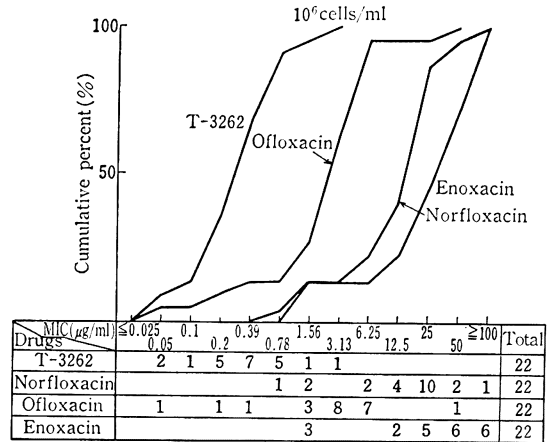


Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates (Anaerobic Gram-positive bacteria).

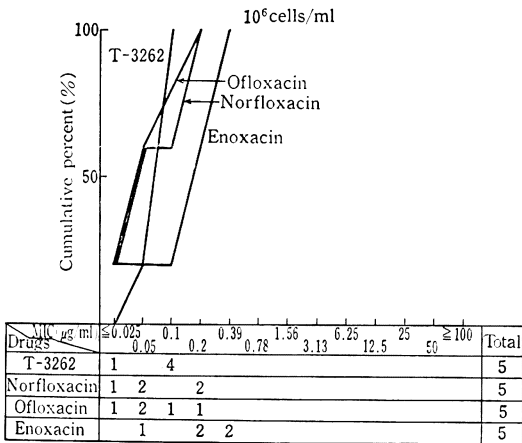


Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates (Aerobic Gram-negative bacteria).

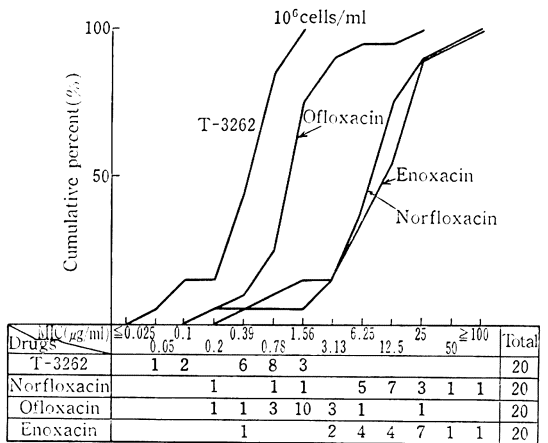


Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates (Anaerobic gram-negative bacteria).

出例は好気性菌+好気性菌 4 例, 好気性菌+嫌気性菌 8 例, 嫌気性菌+嫌気性菌 7 例であった。分離菌別有効率をみると, 単独感染 12 例の有効率は点数判定では 91.7%, 主治医判定では 75.0% であり, 混合感染 19 例ではいずれも 78.9% であった。全体では各々 83.9%, 77.4% であった (Table 5)。

検出菌は, 好気性グラム陽性菌 24 株, 好気性グラム陰性菌 5 株, 嫌気性グラム陽性菌 21 株, 嫌気性グラム陰性菌 18 株の計 68 株であった。接種菌量  $10^6$  cells/ml での本剤および同系薬剤の MIC を Fig. 3, 4, 5, 6 に示す。T-3262 の MIC は好気性グラム陽性菌の場合  $0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  に分布しており, OFLX より約 3 管, NFLX, ENX より約 5 管程優れていた (Fig. 3)。好気性グラム陰性菌では  $\leq 0.025 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$  に分布しており, 他剤とはほぼ同様の結果であった (Fig. 4)。嫌気性グラム陽性菌では  $0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  に分布しており,

OFLX より約 3 管, NFLX, ENX より約 5~6 管程優れていた (Fig. 5)。嫌気性グラム陰性菌では  $0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  に分布しており, OFLX より約 2 管, NFLX, ENX より約 5 管程優れていた (Fig. 6)。

### 2) 臨床効果

解析対象症例 66 例全体での有効率は点数判定では著効 7 例, 有効 47 例, 無効 12 例, 有効率 81.8%, 主治医判定では著効 5 例, 有効 46 例, やや有効 10 例, 無効 5 例, 有効率 77.3% であった。疾患別有効率は点数判定では I 群 69.2%, II 群 92.9%, III 群 88.5% であり, I 群の有効率が低かった (Table 6)。投与量別にみると点数判定では 1 日 150 mg で 71.4%, 225 mg で 78.3%, 300 mg で 87.5%, 450 mg で 75.0% であった (Table 7)。

### 3) 副作用および臨床検査値異常

本剤投与に際し, 軽度の下痢 1 例 (No. 28) および軽

Table 6. Clinical response of T-3262 classified by diagnosis

Diagnosis (Group)	No. of cases	Evaluation from criteria				Doctor's judgement				
		Excellent ( $\leq 0.3$ )	Good ( $>0.3 \sim <0.7$ )	Poor ( $\geq 0.7$ )	Efficacy rate (%)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Periodontitis (I)	26	1	17	8	69.2	1	17	5	3	69.2
Pericoronitis (II)	14	1	12	1	92.9	1	10	2	1	78.6
Osteitis of jaw (III)	26	5	18	3	88.5	3	19	3	1	84.6
Total	66	7	47	12	81.8	5	46	10	5	77.3

Table 7. Clinical response of T-3262 classified by daily dose

Daily dose (mg)	No. of cases	Evaluation from criteria				Doctor's judgement				
		Excellent ( $\leq 0.3$ )	Good ( $>0.3 \sim <0.7$ )	Poor ( $\geq 0.7$ )	Efficacy rate (%)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
150	7	0	5	2	71.4	0	4	2	1	57.1
225	23	3	15	5	78.3	2	14	5	2	69.6
300	32	3	25	4	87.5	3	24	3	2	84.4
450	4	1	2	1	75.0	0	4	0	0	100
Total	66	7	47	12	81.8	5	46	10	5	77.3

度の便秘 1 例 (No. 27) がみられたが何ら処置することなくいずれも軽快した。副作用発現率は 2/67 (3.0%) であった。

検査値異常は投与前後に検査を実施した 58 例中 2 例にみられ、GOT・GPT・LDH の上昇 1 例 (No. 60)、WBC の減少 1 例 (No. 66) で、いずれも軽度であった (Table 8)。

### III. 考 察

本剤はピリドンカルボン酸系の新合成経口抗菌剤であり、同系薬剤には NFLX, OFLX, ENX などがあり、特に OFLX は血中濃度とともに高い唾液中濃度が得られ<sup>4)</sup>、本領域においても高い臨床効果が示されている<sup>5)</sup>。本剤は今回の volunteer を用いた実験により、食後投与では血中濃度の  $C_{max}$  は  $0.67 \mu\text{g/ml}$ 、唾液中では  $0.52 \mu\text{g/ml}$ 、空腹時投与ではそれぞれ  $0.61 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.38 \mu\text{g/ml}$  であり空腹時投与よりもむしろ食後投与において高い濃度が得られた。このことは経口抗菌剤において発現し易い消化器系の副作用を食後投与により軽減

するのにも有利と思われる。また、高い唾液中濃度が得られたことは OFLX<sup>4)</sup> と同様に経血管的のみならず、表層からも本剤が起炎菌と接触することにより臨床効果を高めていることが推察された。

疾患別有効率をみると点数判定では I 群 69.2%、II 群 92.9%、III 群 88.5% であった。1 日投与量別にみると点数判定では 150 mg では 71.4%、225 mg では 78.3%、300 mg では 87.5% と用量に応じて有効率が高かったが 450 mg では症例数が少なかったためか 75.0% であった。主治医判定の結果も考慮すると 1 日 300 mg の投与量で十分な効果が期待できると思われた。

点数判定では 12 例の無効例がみられたが、その内訳は I 群 8 例、II 群 1 例、III 群 3 例であった。この無効例のうち、I 群では 8 例中 5 例、III 群では 3 例中 2 例が主治医判定でやや有効以上であった。また、軽症例において無効症例が多かったが、軽症例では症状が点数となって現れ難いことによると思われる。今回の無効症例 12 例についてみると、年齢、性差、投与量には特に関係が

Table 8-1. Laboratory findings before and after T-3262 treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hemogram (%)						Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	PTT (sec)	s-GOT (U)	s-GPT (U)	AI-P (U)	LDH (U)	$\gamma$ -GTP (U)	Total cholesterol (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
					St.	Seg.	Eosino.	Baso.	Lymph.	Mono.											
1	B*	404	12.3	37.7	5,700	2	37	0	1	58	2	23.0	11	13	75	—	14	—	0.4	18	0.6
	A*	400	13.2	38.3	5,900	0	53	2	0	42	3	24.5	—	17	74	170	—	—	0.4	17	0.6
2	B	464	14.7	43.4	8,400	8	73.5	0.5	0.5	15	2.5	25.6	—	11	61	—	—	0.7	8	0.6	
	A	440	13.6	41.4	4,800	3	58	2	0	35	2	27.7	—	9	68	—	—	—	—	9	0.9
3	B	446	15.5	45.5	4,600	6	49	2	4	39	0	29.5	10.1	15	168	155	—	—	—	—	1.0
	A	433	15.3	43.9	4,100	3	42	2	1	48	4	29.4	11.1	15	168	155	20	—	—	—	—
4	B	377	11.1	34.4	8,400	10	40	0	1	43	6	26.3	11.1	14	78	—	—	0.3	15	0.8	
	A	386	11.4	35.7	7,600	13	36	1	2	48	0	25.7	—	21	79	—	—	—	—	21	1.0
5	B	415	11.2	34.6	7,900	11	55	0	0	29	5	28.4	10.5	17	334	—	6	—	0.3	24	0.6
	A	529	14.1	45.4	6,300	8	69	2	0	21	0	27.0	10.5	18	367	—	—	—	0.3	14	0.7
6	B	436	14.1	39.2	8,700	12	44	1	0	40	3	31.4	—	13	169	—	—	0.4	10	—	
	A	439	14.1	39.4	6,900	9	53	2	0	31	5	31.1	—	16	172	—	—	0.2	16	0.8	
7	B	484	10.1	33.1	10,700	3	79.5	0	0	7	10.5	38.5	10.3	11	138	—	3	—	0.5	14	0.7
	A	452	9.5	30.9	7,000	7	52	2	1	30	8	36.6	—	11	129	—	3	—	0.3	13	0.6
8	B	402	12.5	36.7	5,300	1	80	0	0	18	1	24.8	10.6	16	219	—	—	—	0.5	—	—
	A	411	12.9	37.5	4,600	3	36	1	2	58	0	28.7	—	15	193	—	—	—	0.4	16	0.7
9	B	448	15.2	42.7	5,600	0	52	0	1	46	1	19.7	—	25	292	—	7	—	1.0	19	0.9
	A	432	13.9	40.2	5,500	1	46	2	2	46	3	19.1	—	20	254	—	—	—	0.9	15	1.0
10	B	480	15.7	45.2	5,800	9	69	0	0	22	0	—	—	23	309	—	—	—	—	12	0.8
	A	490	16.0	46.7	5,700	3	65	2	1	28	1	—	—	19	—	—	113	—	—	13	0.8
11	B	451	14.1	40.4	6,400	2	59	5	2	28	4	24.4	10.0	14	203	—	—	—	0.3	17	0.8
	A	459	14.9	40.5	6,100	0	59	3	1	37	0	26.5	—	16	224	—	—	—	0.2	13	0.8
12	B	497	15.4	42.4	7,400	0	51	2	0	42	5	27.2	10.4	12	199	—	21	—	0.5	15	1.1
	A	542	18.0	45.7	6,600	1	52	2	0	45	0	—	—	17	209	—	23	—	0.2	15	1.1

\* B : Before treatment \* A : After treatment

Table 8-2. Laboratory findings before and after T-3262 treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hemogram (%)						Platelet ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	PTT (sec)	s-GOT (U)	s-GPT (U)	Al-P (U)	LDH (U)	$\gamma$ -GTP (U)	Total cholesterol (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
					St.	Seg.	Eosino.	Baso.	Lymph.	Mono.											
13	B*	482	14.6	41.8	9,200	0	66	0	0	32	2	23.9	19	14	196	—	—	0.6	15	0.7	
	A*	483	14.7	41.7	6,100	2	49	0	0	48	1	25.6	—	14	185	—	—	0.6	15	0.7	
14	B	530	16.9	48.3	5,000	17	21	0	1	53	8	21.6	17	13	83	—	—	0.4	13	0.9	
	A	522	16.6	46.6	7,400	8	34	1	0	54	3	24.9	—	14	—	—	—	—	11	0.8	
15	B	475	13.3	40.3	6,500	4	54	1	2	36	3	29.9	10	9	71	—	—	1.2	9	0.9	
	A	487	13.4	41.4	4,700	3	32	5	0	57	3	32.6	—	12	75	146	—	—	0.8	15	1.0
16	B	406	12.0	34.0	4,800	15	36	5	1	41	2	—	15	17	55	226	208	0.4	12	0.8	
	A	392	11.8	35.0	5,400	1	54	3	0	37	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
19	B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	A	370	12.2	35.5	4,300	0	40	12	0	45	0	22.9	—	16	77	158	30	235	0.8	23	1.0
20	B	408	8.2	28.0	5,100	—	—	—	—	—	—	38.6	—	19	52	166	54	180	0.2	—	
	A	463	12.6	36.9	4,300	—	—	—	—	—	—	25.6	—	23	52	157	61	200	0.5	—	
22	B	505	15.5	46.5	6,900	0	53	3	1	35	8	30.4	25	45	107	130	46	142	0.7	15	0.8
	A	515	15.8	46.3	6,200	0	57	2	1	33	7	30.8	—	20	93	148	39	172	0.4	13	0.9
23	B	425	10.6	34.1	7,300	0	59	2	2	29	8	29.4	10	10	82	195	13	203	0.3	17	0.7
	A	401	10.5	32.1	6,300	0	43	1	0	53	3	34.7	—	11	64	198	12	201	0.1	14	0.6
24	B	418	11.4	34.9	4,200	0	52	5	1	29	13	36.5	—	14	69	133	5	163	0.3	8	0.6
	A	376	10.4	30.7	6,800	2	61	1	0	32	4	43.1	—	13	70	121	7	146	0.4	12	0.9
25	B	467	14.2	42.3	10,100	1	56	3	1	31	7	29.4	—	12	82	150	19	178	0.5	14	0.9
	A	482	14.6	42.9	8,500	2	54	6	0	33	5	33.7	—	9	93	158	18	173	0.4	17	1.0
27	B	404	13.3	38.4	7,400	8	55	2	0	33	2	18.9	11	9	231	—	7	—	0.7	15	0.9
	A	349	13.0	37.8	6,000	0	51	3	0	44	2	22.0	—	14	193	—	4	—	0.5	16	0.8
28	B	451	12.5	36.2	7,500	2	59	1	0	37	1	20.3	14	9	146	—	—	—	0.6	19	0.7
	A	433	12.5	36.4	4,800	3	47	1	1	48	0	18.9	—	15	149	—	—	—	0.5	13	0.6

\* B : Before treatment \* A : After treatment

Table 8-3. Laboratory findings before and after T-3262 treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hemogram (%)						Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	PTT (sec)	s-GOT (U)	s-GPT (U)	AI-P (U)	LDH (U)	$\gamma$ -GTP (U)	Total cholesterol (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
					St.	Seg.	Eosino.	Baso.	Lymph.	Mono.											
29	B*	12.6	37.0	7,300	5	65	0	0	30	0	17.7	-	-	-	-	-	-	-	22	0.7	
	A*	379	12.2	35.4	7,300	3	60	0	0	32	5	20.6	22	173	-	-	-	1.1	-	-	
30	B	438	13.0	38.7	10,600	16	59	0	0	23	2	26.6	13	189	-	-	-	0.9	11	0.7	
	A	407	11.5	34.1	5,800	-	-	-	-	-	-	23.7	12	165	-	-	-	0.3	12	-	
31	B	541	17.0	47.1	5,500	7	53	3	1	34	2	26.7	14	350	-	-	-	-	11	1.0	
	A	528	16.5	45.7	5,000	7	43	5	0	39	6	23.7	12	329	-	-	-	-	13	1.0	
32	B	507	12.5	38.1	6,500	8	43	1	0	43	5	29.6	11	225	-	2	-	0.3	9	0.7	
	A	505	12.5	38.1	6,200	4	70	0	0	24	2	31.6	12	223	-	1	-	0.2	18	0.8	
33	B	435	13.3	38.7	9,600	1	73	0	1	20	5	27.7	11	173	-	5	-	0.4	14	0.8	
	A	433	13.8	37.9	7,800	5	52	0	0	43	0	27.9	11	179	-	6	-	0.3	17	0.8	
35	B	486	14.9	41.8	9,900	11	58	0	0	25	6	32.2	24	42	-	29	-	-	16	0.9	
	A	480	15.0	40.9	6,200	10	47	3	1	38	1	39.3	18	43	-	-	-	-	17	0.9	
36	B	562	17.6	50.8	10,600	35	58.5	0.5	0.5	37	0	19.1	14	275	146	11	-	0.8	10	0.9	
	A	546	17.2	49.3	8,900	16	55	1	0	26	2	17.4	13	264	-	9	-	0.3	15	1.1	
38	B	389	8.0	26.5	8,600	0	82	0	0	15	3	46.2	4	61	144	9	126	0.6	10	0.7	
	A	388	7.7	27.3	6,200	0	59	4	1	27	9	59.3	10	53	135	12	117	0.4	11	0.7	
39	B	379	12.1	36.6	4,800	0	67	0	0	29	4	22.0	20	76	188	10	156	0.6	19	1.0	
	A	408	12.9	38.4	4,100	0	60	5	1	31	3	22.9	24	73	173	6	159	0.6	16	0.9	
40	B	458	14.3	42.5	7,200	0	76	2	0	15	7	17.1	19	102	211	20	178	0.5	16	0.8	
	A	394	12.7	36.6	6,700	0	74	0	1	17	8	21.1	14	74	179	13	160	0.7	9	0.7	
41	B	521	16.0	47.3	7,400	15	48	2	0	34	1	29.6	11	355	-	8	-	0.4	10	0.7	
	A	474	14.6	43.0	4,500	2	44	6	0	44	4	25.5	12	289	-	-	-	0.3	12	0.7	
42	B	444	15.3	43.0	9,600	7	73	1	0	17	2	-	15	203	-	14	-	1.2	15	1.1	
	A	428	15.0	40.9	6,000	5	40	3	1	51	0	-	19	105	148	18	-	0.2	26	1.1	

\* B : Before treatment \* A : After treatment



Table 8-4. Laboratory findings before and after T-3262 treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hemogram (%)						Platelet ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	PTT (sec)	s-GOT (U)	s-GPT (U)	Al-P (U)	LDH (U)	$\gamma$ -GTP (U)	Total cholesterol (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
					St.	Seg.	Eosino.	Baso.	Lymph.	Mono.											
43	B*	16.8	48.1	12,600	7.5	62.5	0	0	27	3	27.6	—	19	20	203	119	26	—	0.2	20	0.9
	A*	473	15.6	6,000	1	38	1	0	50	9	28.6	—	12	15	276	—	28	—	0.9	25	1.0
44	B	474	15.6	9,100	6	53	3	1	36	1	24.0	10.2	23	41	—	124	38	—	0.5	9	0.7
	A	442	14.6	6,800	6	48	1	1	40	4	21.0	—	16	23	123	—	—	—	0.4	10	0.7
45	B	393	12.8	10,600	4	68	0	0	27	1	26.0	10.7	14	8	225	196	3	—	0.7	16	0.7
	A	366	12.0	5,000	2	40	3	1	53	1	25.8	—	10	6	191	—	5	—	0.2	10	0.8
46	B	388	12.2	13,600	7.5	59	1	1	29.5	2	30.2	10.6	9	2	166	—	7	—	0.4	20	1.1
	A	389	12.1	8,400	3	62	0	0	34	1	32.5	—	9	2	171	—	6	—	—	17	1.1
47	B	450	14.1	5,100	1	48	0	0	45	6	11.5	9.8	21	19	276	170	29	—	0.3	13	0.8
	A	442	13.5	4,800	3	44	2	2	45	4	28.7	—	12	6	255	150	15	—	0.3	11	0.7
50	B	397	12.1	5,100	0	44	2	0	45	9	23.5	9.2	35	38	73	196	—	193	0.4	12	—
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15	0.8
51	B	447	15.5	11,200	0	75	0	0	15	10	31.0	—	22	23	148	—	—	—	0.8	12	1.0
	A	422	14.0	4,700	0	64	1	0	33	2	33.6	—	14	20	102	—	—	—	0.5	15	0.9
52	B	442	14.6	9,500	0	68	0	0	20	12	38.7	9.9	26	30	87	208	193	238	0.8	9	0.7
	A	451	14.3	5,300	4	51	2	2	29	11	53.0	—	35	38	71	211	145	263	0.5	12	0.8
53	B	395	12.4	6,600	6	52	2	0	39	0	24.7	11.8	10	7	—	—	—	—	0.6	13	0.7
	A	380	11.8	4,200	2	42	6	1	46	3	24.1	—	10	8	124	—	—	—	0.4	14	0.6
54	B	409	15.1	6,300	1	66	0	0	25	7	18.7	9.4	42	48	199	253	601	221	0.6	10	1.0
	A	411	15.6	6,500	2	43	1	0	48	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
55	B	397	13.9	10,700	2	86	0	0	12	0	28.8	9.1	8	21	103	148	49	184	0.9	18	1.0
	A	378	13.2	5,300	0	71	1	0	22	6	29.6	—	24	36	79	137	45	154	0.4	22	1.2
56	B	408	12.7	9,600	0	70	0	0	24	6	28.2	—	5	9	78	132	15	173	0.4	14	0.8
	A	422	13.0	11,100	1	66	0	0	26	7	44.1	—	6	5	76	150	13	173	0.4	8	0.7

\* B : Before treatment \* A : After treatment

Table 8-5. Laboratory findings before and after T-3262 treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hemogram (%)						Platelet ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	PTT (sec)	s-GOT (U)	s-GPT (U)	AI-P (U)	LDH (U)	$\gamma$ -GTP (U)	Total cholesterol (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
					St.	Seg.	Eosino.	Baso.	Lymph.	Mono.												
57	B*	490	16.1	44.9	9,200	0	87	0	0	11	2	28.2	9.7	13	16	156	160	22	176	0.8	10	0.9
	A*	526	16.2	47.7	7,900	0	74	2	0	18	6	32.5	-	16	30	156	156	17	157	0.5	10	1.1
58	B	528	16.5	47.5	13,100	5	48	2	0	41	4	23.7	-	17	14	178	343	26	156	0.7	9	0.9
	A	481	15.2	43.0	8,100	6	60	0	0	28	6	25.2	-	17	13	156	320	21	151	-	9	0.9
59	B	554	17.3	49.5	7,200	5	56	0	0	35	4	26.2	-	12	12	112	259	25	290	0.3	12	0.8
	A	503	15.8	44.5	6,300	3	42	2	0	45	8	23.8	-	13	13	112	292	20	260	0.5	11	1.0
60	B	475	13.6	39.0	4,400	4	34	3	0	56	3	18.9	-	16	16	101	291	28	157	0.2	14	0.8
	A	485	14.2	40.0	5,400	9	34	0	0	53	4	17.1	-	47	27	99	404	21	186	1.0	13	0.8
61	B	433	13.8	40.0	10,000	9	55	2	0	29	5	17.5	-	11	7	82	263	6	134	0.3	13	0.8
	A	437	14.1	40.0	5,500	4	59	0	0	33	4	21.7	-	9	8	90	288	10	127	0.3	12	0.9
62	B	604	19.4	55.5	6,300	3	45	0	0	46	6	19.3	-	26	26	254	785	40	168	0.7	17	1.0
	A	472	15.0	42.5	6,300	3	40	2	0	46	9	-	-	11	10	235	312	19	165	-	-	-
63	B	433	14.6	42.0	8,100	5	59	3	0	28	7	18.5	-	13	8	121	303	7	153	0.4	12	0.9
	A	472	15.6	44.5	7,300	3	79	0	0	14	4	13.9	-	12	8	129	284	11	140	0.3	12	1.0
64	B	430	14.7	41.0	8,400	5	49	2	0	40	4	9.6	-	12	7	128	234	14	163	0.7	13	0.8
	A	426	14.7	39.5	5,800	3	67	0	0	26	4	17.7	-	13	7	126	209	16	161	0.5	13	0.8
66	B	484	16.6	45.5	5,900	3	61	0	0	30	6	14.9	-	18	8	134	386	21	182	0.6	12	0.9
	A	471	16.1	44.5	2,500	2	42	3	0	48	5	-	-	23	10	123	413	25	160	-	21	0.9
67	B	499	15.7	45.5	11,000	2	51	0	0	40	6	20.6	-	18	20	142	347	39	215	0.3	15	1.0
	A	498	16.4	46.0	7,300	4	45	2	0	45	4	16.7	-	14	12	134	331	34	220	0.5	14	0.9

\* B : Before treatment \* A : After treatment

なかった。無効症例の中、菌が検索されたのは5例であり、うち4例が複数菌感染であった。また、MIC 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以上の菌は5例中7株認められた。

同系薬剤では OFLX が本領域の起炎菌に対し強い抗菌力を示し、また臨床的にも高い有用性が報告されている。今回 T-3262, NFLX, OFLX, ENX の本領域起炎菌に対する検索を行ったが、グラム陽性球菌に対して NFLX では 26 株中1株に MIC 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株が認められ、また、3.13  $\mu\text{g/ml}$  以上の株が NFLX および ENX ではそれぞれ 20 株ずつあったのに対して OFLX では 6.25  $\mu\text{g/ml}$  ですべての菌の発育を阻止し、T-3262 においては 1.56  $\mu\text{g/ml}$  で全株の発育を阻止した。また、全菌種をみても T-3262 は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  にて全株の発育を阻止し、OFLX と比してもさらに強い抗菌力を示した。

副作用と思われる消化器症状が2例に発現したが、いずれも軽度で何ら処置することなく軽快し、副作用発現率は3.0%であり、同系薬剤に出現し易いと言われていた中枢神経系の副作用はみられなかった。臨床検査値異常は GOT・GPT・LDH の上昇、WBC の減少が各1例にみられたが、いずれも軽度であった。

以上、本剤は血中、唾液中また手術創部への移行の良

いことおよび強力な抗菌力を有することから点数判定で 81.8% と高い有効率を示したものと思われ、歯科口腔外科領域の感染症治療および感染予防に対して効果が期待できる薬剤であると思われる。

#### 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) 高松和広: TDM (Therapeutic Drug Monitoring) に用いるための唾液の濃縮法. 歯薬療法 6(1): 62~67, 1987
- 3) 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. 判定基準の作製について. 歯薬療法 1: 125~144, 1982
- 4) 佐々木次郎, 坂本春生, 植松正孝, 山根伸夫, 森島 丘, 森鼻健史, 金子明寛, 河野誠之: Ofloxacin の血中および唾液中濃度, 歯科口腔外科領域における評価. 歯薬療法 6(1): 28~33, 1987
- 5) 曾田忠雄, 野口 誠, 横尾恵美子, 柿市利男, 岸本康三, 大曾根洋, 三上 眞, 渡辺美紀, 塚越完子, 河内四郎, 古賀一郎, 廻 俊一, 塚本行男, 杉本 明, 佐々木次郎, 久野吉雄, 道 健一, 出口浩一: 口腔領域感染症に対するオフロキサシンの臨床的ならびに細菌学的検討. 歯薬療法 6(1): 34~44, 1987

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF T-3262 IN ORAL SURGERY

JIRO SASAKI, TOKIKO SEKIGUCHI, MASATAKA UEMATSU

TAKASHI MORISHIMA and YOSHIHIDE OHTA

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University  
Bouseidai, Isehara-shi, 259-11, Japan

TAKEFUMI MORIHANA, AKIHIRO KANEKO

and FUMISADA TOMITA

Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

TOSHIKATSU KONNAI

Department of Dentistry and Oral Surgery, National Tosei Hospital

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 8 healthy volunteers after and before meals at a dose of 150 mg, and the serum and salivary concentration were determined periodically. The parameters of pharmacokinetic analysis were as follows. In serum after a meal,  $T_{max}$  was 1.42 h,  $C_{max}$  0.67  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}$  3.28 h and AUC 4.17  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . In fasting,  $T_{max}$  was 1.67 h,  $C_{max}$  0.61  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}$  2.36 h and AUC 3.30  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . In saliva after a meal,  $T_{max}$  was 1.41 h,  $C_{max}$  0.52  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}$  4.14 h and AUC 3.71  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . In fasting,  $T_{max}$  was 1.88 h,  $C_{max}$  0.38  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}$  3.41 h and AUC 2.60  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ .

2) T-3262 was administered to 212 patients at a dose of 150 mg and the blood concentration in the operative field was determined. About 74% of 212 patients was over 0.39  $\mu\text{g/ml}$  at 60-200 min. after administration.

3) T-3262 was administered to 69 patients with oral infection at a dose of 150-450 mg/day and an efficacy rate of 81.8% in 66 patients was obtained.

4) As side effects, diarrhoea and constipation were observed in one patient each. As abnormal laboratory findings, slight elevation of GOT, GPT, LDH and slight decrease of WBC were observed in one patient each.

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.