

口腔感染症に対するピリドンカルボン酸系 抗菌物質 T-3262 の臨床評価

玉井健三・中新敏彦・松原完也・藤元栄輔
中川清昌・馬場利人・加藤隆三・岩井正博
金沢大学医学部口腔外科学講座*

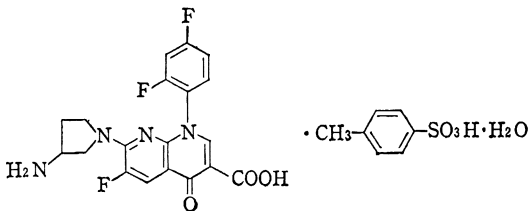
新しいピリドンカルボン酸系経口抗菌物質である T-3262 について、口腔感染症 20 例に対する臨床評価を行った。その結果、主治医判定による T-3262 の総合臨床効果は著効 11 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 0 であり、有効率は 90.0% であった。本剤は 1 回 150 mg、1 日 2~4 回で、口腔感染症に対して充分効果が期待できた。また、口腔領域で分離頻度の高い好気性グラム陽性菌、嫌気性菌の T-3262 に対する感受性も高く、MIC₉₀ 値はそれぞれ約 0.39, 0.78 μg/ml で同系薬剤のオフロキサシン (OFLX) より 2~3 管、ノルフロキサシン (NFLX)、エノキサシン (ENX) より 5~6 管優れていた。

副作用は 1 例も認められなかった。

以上の成績から、T-3262 は口腔感染症に有用な薬剤と考えられる。

Key words: T-3262, ピリドンカルボン酸系抗菌物質, 口腔感染症

T-3262 は富山化学工業株式会社総合研究所で開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌物質で、構造式および化学名は Fig. 1 に示すごとくである¹⁾。



(±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

本剤はグラム陽性菌をはじめ、グラム陰性菌および嫌気性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌力を示す。特に、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* などのグラム陽性菌、ブドウ糖非酵酵グラム陰性桿菌、*Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* 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¹⁾。また、本剤の薬理作用は殺菌的であり、マウス実験感染症に対し、*in vitro* 効果と同様、優れた生体内効果が認められており、血中濃度は持続的に主に尿中に排泄される¹⁾。われわれは本剤について、口腔感染症の治療に応用し、臨床効果をあ

げることができたので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

対象は、昭和 61 年 7 月から 62 年 3 月までの 9 カ月間に来院した口腔感染症 20 例である。年齢分布は 18 歳から 73 歳で、平均 50.2 歳、性別では男性 9 例、女性 11 例であった。

2. 投与方法および投与量

本剤 1 回 150 mg を 1 日 2 回、朝、夕食後内服させた症例 3 例 (15.0%)、1 日 3 回毎食後内服させた症例 2 例 (10.0%) および 1 日 4 回毎食後および就寝前に内服させた症例 15 例 (75.0%) であった。

投与期間は全例 5 日間で、総投与量は 1.5~3.0 g であった。

3. 併用薬剤

本剤の臨床効果を正確に把握するため他の抗菌性薬剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤などの併用は局所投与を含め行わないことにした。また、基礎疾患の治療に必要な薬剤を投与している場合には、その処方を変えることなく投与し、薬剤名、用法、用量などを調査表に記載するようにした。

4. 局所処置

原則として、投与期間中は治療のための膿瘍切開および減圧を目的とした穿刺ならびに根管開放、抜菌など特別な処置は避けた。しかし、患者の病態によりやむを得

ず実施した場合には調査表に明記するようにした。

5. 症状, 所見の観察および臨床効果の判定

症状, 所見の観察および臨床効果の判定は「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」²⁾に従った。判定基準による点数判定は投与開始後3日目の合計点数を投与開始日の合計点数で除した値をもとに, 著効(≤0.3), 有効(>0.3~<0.7)および無効(≥0.7)の3段階で判定した。さらに, 主治医による判定も同時に行い, 臨床症状, 経過および細菌学的効果をもとに総合臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階および判定不能で判定した。

6. 細菌学的検査

本試験の細菌学的検査は閉塞膿瘍のみを対象とし, 投与開始直前に閉塞膿瘍から膿汁血を採取した。採取した検体は TCS ポーターに移植後封入し, 速やかに富山化学工業株式会社学術部に送付した。送付後, 三菱油化メディカルサイエンスにて分離, 同定した。

また, 同所にて検出菌に対する本剤の MIC を日本化学療法学会標準法^{3,4)}により測定し, 同系薬剤のオフロキサシン(OFLX), ノルフロキサシン(NFLX), エノキサシン(ENX)と比較した。

なお, 投与後に検体採取の得られる場合は再度, 同様の方法で検体採取した。

7. 臨床検査

原則として T-3262 投与開始前および投与後に, 血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査, 尿検査を実施し, 本剤による影響の有無を観察した。また, 投与開始以降に臨床的に有意な異常値が認められた場合には, 正常値または投与前値に復するまで追跡調査を行い, 主治医の見解をできる限り詳細に調査表に記載するようにした。

8. 副作用

副作用が発現した場合は, 調査表の項目に従って症状の種類, 程度, 発現日, 消失日, 因果関係, 処置内容, 転帰をできるだけ詳細に調査表に記入し, 本剤との因果関係について主治医のコメントを記載するようにした。

9. 有用性

主治医は総合臨床効果, 安全性を考慮して本剤の有用性を極めて有用, 有用, やや有用, 有用とは思わない, 好ましくないの5段階で判定した。

II. 成績

口腔感染症の急性炎症例 20 例における T-3262 の治療成績の概要を Table 1 に示した。解析対象例数は点数判定では3日目判定を行い得なかった3例を除く17例であった。しかし, 主治医による総合臨床効果, 副作用および有用性の判定については20例全例を対象とした。他の抗菌性薬剤, 抗炎症剤, 解熱鎮痛剤などの併用

は行わなかった。局所処置としては菌を採取するための試験的穿刺および洗浄を行ったが, 他の外科的処置は行わなかった。判定基準による17例の重症度は初日点数が10~14点の軽症例4例(23.5%), 15~19点の中等症7例(41.2%)および20点以上の重症例6例(35.3%)であった。

Table 2 に示すごとく, 感染症に対する点数判定では17例中著効2例, 有効11例, 無効4例で有効率は76.5%であった。また, 主治医判定による総合臨床効果は20例中著効11例, 有効7例, やや有効2例, 無効0で有効率は90.0%であった。疾患別にみると, 点数判定では歯槽骨炎(I群)は5例中3例(60.0%), 歯周膿瘍(I群)は9例中7例(77.8%), 智歯周囲炎(II群)は2例中2例(100%), 顎炎(III群)は1例中1例(100%)に有効以上であった。また, 主治医判定による総合臨床効果では歯槽骨炎は7例全例(100%), 歯周膿瘍は10例中9例(90.0%), 智歯周囲炎は2例中1例(50.0%), 顎炎は1例中1例(100%)に有効以上であった。

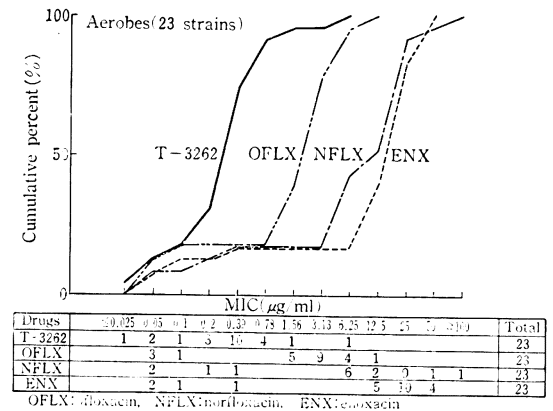


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates.

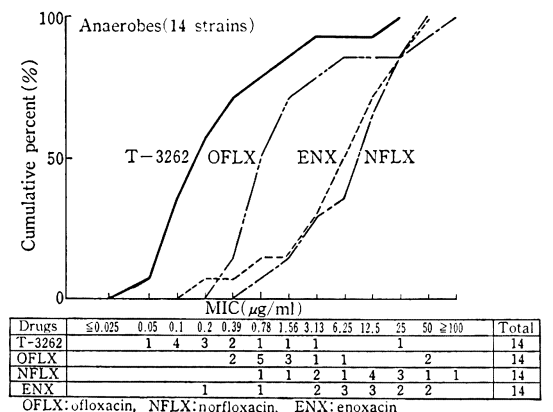


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates.

Table 1-1. Clinical results of T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Isolated organisms (MIC : 10 ⁶ cells/ml) (μ g/ml)	Judgement by points			Subjective judgement			Adverse effect	
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (mg)		0 day (A)	3rd day (B)	Ratio (B)/(A)	Judgement	Total clinical effect	Bacterial response		Usefulness
1	34	M	6 Alveolar ostitis	150×2	5	1,500	No growth	—	—	—	—	Good	—	Markedly useful	—
2	71	M	7 Alveolar ostitis	150×2	5	1,500	<i>α-Streptococcus</i> [0.39] <i>N. subflava</i> [0.025] <i>P. micros</i> [0.05] <i>S. constellatus</i> [0.2] <i>P. anacrobis</i> [0.1]	14	—	—	—	Excellent	Eradicated	Markedly useful	—
3	55	M	6 Alveolar ostitis	150×4	5	3,000	<i>B. intermedium</i> [0.1]	24	15	0.63	Good	Excellent	Eradicated	Markedly useful	—
4	40	F	5 Alveolar ostitis	150×4	5	3,000	No growth	16	12	0.75	Poor	Excellent	—	Markedly useful	—
5	73	M	4 Alveolar ostitis	150×4	5	3,000	<i>S. mitis</i> [0.78] <i>S. constellatus</i> [0.39]	20	3	0.15	Excellent	Excellent	Eradicated	Markedly useful	—
6	23	F	7 Alveolar ostitis	150×4	5	3,000	<i>Eh. cloacae</i> [0.05] <i>Ec. faecalis</i> [0.39]	18	10	0.56	Good	Good	Eradicated	Useful	—
7	45	F	6 Alveolar ostitis	150×4	5	3,000	<i>S. salivarius</i> [0.39] <i>Pr. acnes</i> [0.78] <i>V. parvula</i> [0.39]	19	14	0.74	Poor	Good	Eradicated	Useful	—
8	58	F	6 Abscess	150×2	5	1,500	<i>Ps. vesicularis</i> [6.25] <i>S. intermedium</i> [1.56]	17	8	0.47	Good	Excellent	Eradicated	Markedly useful	—
9	59	F	6 Abscess	150×3	5	2,250	<i>B. ureolyticus</i> [3.13]	19	—	—	—	Good	Eradicated	Markedly useful	—
10	53	F	1 Abscess	150×3	5	2,250	<i>F. necrophorum</i> [0.1]	11	5	0.45	Good	Good	Eradicated	Useful	—
11	57	M	3 Abscess	150×4	5	3,000	<i>S. salivarius</i> [0.2] <i>S. mitis</i> [0.78] <i>S. sanguis</i> [1.56] <i>F. varium</i> [25] <i>Candida albicans</i> [—]	20	9	0.45	Good	Excellent	Eradicated	Markedly useful	—

Table 1-2. Clinical results of T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Isolated organisms (MIC : 10 ⁶ cells/ml) (μ g/ml)	Judgement by points				Subjective judgement			Adverse effect
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (mg)		0 day (A)	3rd day (B)	Ratio (B)/(A)	Judgement	Total clinical effect	Bacterial response	Usefulness	
12	53	F	78 Abscess	150×4	5	3,000	<i>S. mitis</i> [0.39] <i>S. equinus</i> [0.1] <i>S. sanguis</i> [0.39] <i>N. cinerea</i> [0.2]	17	2	0.12	Excellent	Excellent	Eradicated	Markedly useful	—
13	40	M	71 Abscess	150×4	5	3,000	<i>S. sanguis</i> [0.39] <i>N. cinerea</i> [0.05] <i>F. necrophorum</i> [0.2] <i>F. varium</i> [0.2]	10	8	0.80	Poor	Excellent	Eradicated	Markedly useful	—
14	61	M	73 Abscess	150×4	5	3,000	<i>S. sanguis</i> [0.39]	20	11	0.55	Good	Excellent	Eradicated	Markedly useful	—
15	58	F	61 Abscess	150×4	5	3,000	<i>S. mitis</i> [0.39] <i>S. sanguis</i> [0.39]	16	10	0.63	Good	Fair	Eradicated	Fairly useful	—
16	51	F	76 Abscess	150×4	5	3,000	<i>S. sanguis</i> [0.78]	12	12	1.00	Poor	Good	Eradicated	Useful	—
17	46	F	51 Abscess	150×4	5	3,000	<i>P. micros</i> [0.1]	23	12	0.52	Good	Excellent	Eradicated	Markedly useful	—
18	64	M	18 Periserotinitis	150×4	5	3,000	<i>S. mitis</i> [0.39] <i>S. sanguis</i> [0.2]	17	10	0.59	Good	Excellent	Eradicated	Markedly useful	—
19	18	F	78 Periserotinitis	150×4	5	3,000	<i>S. sanguis</i> [0.78] <i>Candida albicans</i> [—]	12	8	0.67	Good	Fair	Eradicated	Fairly useful	—
20	45	M	77 Ostomycolitis	150×4	5	3,000	No growth	26	13	0.50	Good	Good	—	Useful	—

Table 2. Clinical efficacy classified by diagnosis

Group	Diagnosis	Judgement by points			Subjective judgement (Total clinical effect)							
		No. of cases	Excellent ≤0.3	Good >0.3 <0.7	Poor ≥0.7	Efficacy* rate (%)	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate (%)
I	Alveolar ostitis	5	1	2	2	60.0	7	4	3	0	0	100
	Abscess	9	1	6	2	77.8	10	6	3	1	0	90.0
II	Periserotinitis	2	0	2	0	100	2	1	0	1	0	50.0
III	Osteomyelitis	1	0	1	0	100	1	0	1	0	0	100
Total		17	2	11	4	76.5	20	11	7	2	0	90.0

$$\text{Efficacy rate} = \frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}} \times 100$$

Table 3. Bacterial response of T-3262

Organisms	No. of strains	Eradication rate (%)
Aerobes		
<i>α-Streptococcus</i>	1	100
<i>Streptococcus mitis</i>	5	100
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	100
<i>Streptococcus sanguis</i>	8	100
<i>Streptococcus equinus</i>	1	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	100
<i>Neisseria subflava</i>	1	100
<i>Neisseria cinerea</i>	2	100
<i>Pseudomonas vesicularis</i>	1	100
Sub total	23	100
Anaerobes		
<i>Peptostreptococcus micros</i>	2	100
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	100
<i>Streptococcus constellatus</i>	2	100
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	100
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	100
<i>Veillonella parvula</i>	1	100
<i>Bacteroides intermedius</i>	1	100
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1	100
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	2	100
<i>Fusobacterium varium</i>	2	100
Sub total	14	100
Total	37	100

Table 4. Usefulness of T-3262

Judgement	No. of cases	Percent of total
Markedly useful	13	90.0
Useful	5	
Fairly useful	2	10.0
Useless	0	0
Markedly useless	0	0
Total	20	100

細菌学的効果では、Table 3 に示すごとく、好気性菌ではグラム陽性球菌 18 株、グラム陰性球菌、桿菌 5 株計 23 株全てに消失を認めた。嫌気性菌ではグラム陽性球菌 6 株、グラム陽性桿菌 1 株およびグラム陰性菌群 7 株計 14 株全てに消失を認めた。また、混合感染 11 例中 2 例に *Candida albicans* がみられた。

検出菌の各薬剤に対する感受性分布 (10⁶ cells/ml) を Fig. 2, 3 に示した。好気性菌 23 株に対する T-3262 の MIC₈₀ 値は約 0.39 μg/ml であり、OFLX より約 3 管、NFLX および ENX より 5~6 管程度優れていた (Fig. 2)。一方、嫌気性菌 14 株に対する T-3262 の MIC₈₀

値は約 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり, OFLX より約 2 管, NFLX および ENX より約 5 管程度優れていた (Fig. 3)。

投与前後に臨床検査を実施した症例はなかったが, 自覚的副作用は 20 例中 1 例も認められなかった。

主治医判定による有用性は Table 4 に示すごとく, 20 例中, 極めて有用 13 例 (65.0%), 有用 5 例 (25.0%), やや有用 2 例 (10.0%) であり, 有用とは思わないおよび好ましくないと判定された症例はなかった。

III. 考 察

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である T-3262 の臨床効果を, 口腔領域の感染症を対象として検討した。

検出菌は好気性菌として主に *Streptococcus* sp. が, 嫌気性菌として主に *Peptostreptococcus* sp., *Streptococcus* sp. および *Fusobacterium* sp. が検出され, 100% に菌消失をみた。口腔領域の感染症には嫌気性菌の関与が他科領域に比べ高いことが証明されており⁵⁾, 今回の治験でも同様の傾向がみられた。また, 検出菌に対する T-3262 の MIC は好気性菌で 0.025~6.25 $\mu\text{g/ml}$, 嫌気性菌で 0.05~25 $\mu\text{g/ml}$ であった MIC₈₀ 値と比較すると同系統の OFLX より 2~3 管, NFLX および ENX より 5~6 管程度優れていた。

本剤投与量は基礎実験の第 I 相試験の成績で 150 mg 投与の血液中の C_{max} は投与後 1.50 時間で 0.60 $\mu\text{g/ml}$ であることから⁶⁾, 血中濃度を C_{max} level で持続させるため, われわれの今回の治験では主に 150 mg を 1 日

4 回とした。また, 1 日 2 回, 12 時間間隔の多数回投与時の C_{max} は 0.668 $\mu\text{g/ml}$, C_{min} は 0.088 $\mu\text{g/ml}$ である成績から, 1 日 2 回投与あるいは 3 回投与も試みたが, 有効率の上で大差は認められなかった。重症例は 1 日 4 回投与が望ましいが軽症例では 1 日 2 回投与でも効果が期待できるものと考えられた。

本剤の有用性は, 20 例中 18 例 (90.0%) に認められ, 本剤が口腔領域の感染症に対し, 十分応用し得る抗菌剤であると結論した。

なお, 今回治験の 20 例に対し, 副作用は 1 例も認められず, 安全性の高いことも確認された。

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。歯科薬物療法 1: 122~160, 1982
- 3) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 5) 玉井健三: 口腔内嫌気性菌感染症。嫌気性菌感染症研究 15: 247~254, 1985
- 6) 中島好光, 植松俊彦, 金丸光隆, 保田 隆, 渡辺泰雄, 田井 賢: T-3262 の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 36 (S-9): 158~180, 1988

T-3262 IN INFECTION OF THE ORAL CAVITY

KENZO TAMAI, TOSHIHIKO NAKASHIN, KANYA MATSUBARA,
EISUKE FUJIMOTO, KIYOMASA NAKAGAWA, TOSHIHITO BABA,
RYUZO KATO and MASAHIRO IWAI

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Kanazawa University
13-1 Takara-machi, Kanazawa-shi 920, Japan

T-3262, a new oral pyridone-carboxylic acid antibacterial agent, was clinically evaluated in 20 patients with infections of the oral cavity. The overall clinical efficacy by the doctor's judgement was: excellent in 11 cases, good in 7 and fair in 2, the efficacy rate being 90.0%. T-3262 was considered to be satisfactory for treating infections of the oral cavity at a dose of 150 mg 2, 3 or 4 times a day and T-3262 showed extremely potent antibacterial activity against clinical isolates of aerobic and anaerobic organisms. No adverse events were observed in any patients.

These results suggest that T-3262 is a useful antibacterial agent for treating of infections of the oral cavity.