

## 口腔外科領域における T-3262 の基礎および臨床的検討

有藤 公夫・吉位 尚・奥舎 保  
田口 雅史・中尾 薫・島田 桂吉  
神戸大学医学部口腔外科学教室\*

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の口腔外科領域における有用性を検討する目的で基礎および臨床的検討を行なった。

抗菌力については当教室保存の臨床分離株 61 株 (G(+)) 27 株, G(-) 34 株) に対し, T-3262 の抗菌力を測定し, ofloxacin, enoxacin, cefaclor および ampicillin の成績と比較した。その結果本剤は同系薬剤 ofloxacin あるいは enoxacin よりグラム陽性菌で 2~3 管程度, グラム陰性菌においても 1~2 管程度優れた抗菌力を示した。

組織内移行の検討を家兎および口腔外科局麻手術症例を用いて行なった。その結果 T-3262 150 mg/kg を家兎に投与した時の血中濃度の推移は 30 分後  $0.5 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ , 60 分後  $1.2 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ , 90 分後  $2.2 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ , 120 分後  $2.3 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ , 180 分後  $3.2 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ , 240 分後  $2.4 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$  ならびに 480 分後  $2.3 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  の値を示し, 口腔組織への移行性は下顎骨骨髄を除き血中濃度以上の値を示した。口腔外科局麻手術症例に対し T-3262 150 mg を単回投与した時の血中濃度に対する歯肉内濃度の比は 0.09~7.0 の値を示した。

臨床での有用性の検討には口腔感染症 14 例に投与し, 総合効果において, 1 日 150 mg 分 2 投与では 6 例中有効以上 3 例 (50%), 1 日 450 mg 分 3 投与では 8 例中有効以上 8 例 (100%) であった。なお, 全例において臨床症状および検索しえた臨床検査値上で副作用は認められなかった。

臨床分離菌の MIC, 口腔組織移行性ともに良形で, 臨床効果も高く, 副作用も認められず本剤は総合的に中等度以下の口腔感染症に極めて有用であることが示唆された。

**Key words** : T-3262, MIC, 家兎組織移行, 口腔外科感染症, 口腔組織移行

T-3262 は富山化学工業株式会社で開発された 1,8-ナフチリジン環の 1,7 位にそれぞれ 2,4-ジフルオロフェニル基, 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る<sup>1)</sup>。

グラム陽性菌をはじめグラム陰性菌, 嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し, なおかつ強い抗菌力を示す薬剤であると報告されている<sup>1)</sup>。特に *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, *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との評価が高い。

今回我々は, T-3262 の当科臨床分離菌株に対する抗菌力の測定, 家兎を用いた血清, 主要臓器, 口腔諸組織への移行性の検討, さらに口腔感染症に対する治療効果と副作用について総合的な検討を行ない, 本剤の口腔領域における有用性が確認されたので, その概要を報告する。

## I. 方 法

## 1. 基礎的検討

## 1) 抗菌力

当科臨床分離菌のうち, 好気性グラム陽性菌 27 株および好気性グラム陰性菌 34 株において最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法に準拠し  $10^8$  CFU/ml について行なった<sup>2)</sup>。対照薬剤として ofloxacin, enoxacin, cefaclor および ampicillin を用いた。

## 2) 家兎における血清・主要臓器・口腔組織内濃度

体重約 3 kg の空腹 Newzealand White Rabbit に T-3262 を 150 mg/kg 経口投与して経時的に血液を採取し, 1, 2, 4 および 8 時間後に脱血死させ, 主要臓器および口腔諸組織を採取した。濃度測定は *Escherichia coli* Kp 株を検定菌, Heart Infusion Agar を測定培地としたペーパーディスク法で, 家兎血清および pH 8.0 1/15 M リン酸緩衝液で作成した T-3262 検量線によって, それぞれの血清内濃度, 組織内濃度を測定した。

\* 〒650 神戸市中央区楠町 7-5-1

## 3) ヒトにおける血清および口腔組織内濃度

昭和 62 年 8 月より昭和 62 年 11 月までに神戸大学医学部附属病院歯科口腔外科を受診した小手術患者 31 名に対し、T-3262 150 mg を術前に投与し、小手術終了直前に組織採取および採血を行なった。血清内濃度測定は家兎の場合と同様に行い、家兎血清の代わりにコンセーラを用いた。口腔組織内濃度測定は液体クロマトグラフィ法で行なった。

## 2. 臨床的検討

## 1) 対象

昭和 61 年 8 月から昭和 62 年 6 月までの 11 ヶ月間に、神戸大学医学部附属病院歯科口腔外科を受診した患者のうち、中等度感染症 14 例に本剤を投与した。その内訳は年齢 19~60 歳の男性 5 例、女性 9 例、計 14 症例で診断は歯周組織炎 4 例、歯冠周囲炎 5 例、顎炎 1 例ならびに感染性嚢胞 4 例であった。

## 2) 投与方法

投与量は 1 日 150 mg 分 2 朝・夕 投与群 6 例、1 日 450 mg 分 3 投与群 8 例とともに食後服用とし、投与日数は、3~13 日で総投与量は 450~2250 mg であった。

## 3) 効果判定基準

本剤の効果判定基準には、口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準検討委員会<sup>3)</sup>による臨床評価表を用いた (Table 1)。点数による判定は、それぞれの症状を点数化し、判定日の合計点数を投与開始時の合計点数で除して得られた改善率を用い、その基準は、著効 ( $\leq 0.30$ )、有効 ( $>0.30$  から  $<0.70$ )、無効 ( $\geq 0.70$ ) とした。主治医の効果判定は、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で行なった。さらに薬剤効果に対する主治医の効果判定および安全性を等価に加え、総合的に有用性を検討した。

## 4) 細菌学的効果

閉鎖膿瘍のある症例では可及的に検体を TCS ポーターに採取し、三菱油化メディカルサイエンス (株) において菌の分離、同定および MIC の測定を行なった。

## 5) 安全性

副作用については、自覚症状の出現の有無を慎重に検討し、投与前後に可能なかぎり臨床検査 (血液検査、肝機能検査、腎機能検査、尿所見、その他) を実施し、判定を行なった。

Table 1-1. Evaluation of effect and Criteria of evaluation<sup>3)</sup>

## Evaluation of effect

| Calendar date                   |                        | Start            | 1st day | 2nd day | 3rd day |     |
|---------------------------------|------------------------|------------------|---------|---------|---------|-----|
| Treatment date                  |                        |                  |         |         |         |     |
| Dose                            |                        |                  |         |         |         |     |
| Other drugs used in combination |                        |                  |         |         |         |     |
| General condition               | Body temperature       | 0123             | 0123    | 0123    | 0123    |     |
|                                 | Fatigue                | 12               | 12      | 12      | 12      |     |
|                                 | Anorexia               | 12               | 12      | 12      | 12      |     |
| Local findings                  | Redness (heat feeling) | intraoral        | 024     | 024     | 024     | 024 |
|                                 |                        | extraoral        | 012     | 012     | 012     | 012 |
|                                 | Swelling               | intraoral        | 024     | 024     | 024     | 024 |
|                                 |                        | extraoral        | 012     | 012     | 012     | 012 |
|                                 | Induration             | 012              | 012     | 012     | 012     |     |
|                                 | Pain                   | Spontaneous pain | 012     | 012     | 012     | 012 |
|                                 |                        | Swallowing pain  | 01      | 01      | 01      | 01  |
|                                 |                        | oppressive pain  | 01      | 01      | 01      | 01  |
| Trismus                         | 0123                   | 0123             | 0123    | 0123    |         |     |
| Findings of lymph nodes         | 012                    | 012              | 012     | 012     |         |     |
| Local treatment                 |                        |                  |         |         |         |     |
| Date of sensitivity test        |                        |                  |         |         |         |     |
| Side effect                     |                        |                  |         |         |         |     |
| Total point                     |                        |                  |         |         |         |     |

Table 1-2. Evaluation of effect and Criteria of evaluation<sup>3)</sup>

| Criteria of evaluation     |   |
|----------------------------|---|
| 1. Body temperature        | : 0 under 37°C<br>1 from 37°C to 37.5°C<br>2 from 37.5°C to 38°C<br>3 over 38°C   |
| 2. Fatigue                 | : 1 (-)<br>2 (+)  |
| 3. Anorexia                | : 1 (-)<br>2 (+)  |
| 4. Redness (heat feeling)  | :   |
| a. intraoral               | : 0 (-)<br>2 Gingival redness in one or two teeth area.<br>4 Gingival redness in more than three teeth area or redness in the neighboring tissues (buccal mucosa, floor of the mouth, etc.).    |
| b. extraoral               | : 0 (-)<br>1 Redness or heat feeling of the extraoral area.<br>2 Redness and heat feeling of the extraoral area.  |
| 5. Swelling                | :   |
| a. intraoral               | : 0 (-)<br>2 Gingival swelling of one or two teeth area.<br>4 Gingival swelling of more than three teeth area or swelling of the neighboring tissues (buccal mucosa, floor of the mouth, etc.). |
| b. extraoral               | : 0 (-)<br>1 Swelling of the extraoral area<br>2 Much swelling of the face  |
| 6. Induration              | : 0 (-)<br>1 Induration palpable from the extraoral<br>2 Induration accompanied with the strained skin  |
| 7. Pain                    | :   |
| a. spontaneous pain        | : 0 (-)<br>1 Spontaneous pain<br>2 Severe pain  |
| b. swallowing pain         | : 0 (-)<br>1 (+)  |
| c. oppressive pain         | : 0 (-)<br>1 (+)  |
| 8. Trismus                 | : 0 Limitation of movement, more than 30 mm<br>1 Limitation, from 20 to 30 mm<br>2 Limitation, from 10 to 20 mm<br>3 Limitation, less than 10 mm  |
| 9. Findings of lymph nodes | : 0 No swelling or swelling without pain<br>1 Swelling with mobility and oppressive pain<br>2 fixed swelling with oppressive pain   |

## II. 成 績

### 1. 基礎的検討

#### 1) 抗菌力

Fig. 1~8 に示す結果が得られた。本剤は全般に強い抗菌力を示し、特に *Streptococcus* 属では他剤に比較し、3~4管優れた成績であった。また *Staphylococcus au-*

*reus* および *Staphylococcus epidermidis* では T-3262 に次いで低い MIC を示す ofloxacin に比較しても 2~3管さらに低い MIC を示した。グラム陰性菌に対して同じピリドンカルボン酸系薬剤よりも 1~2管さらに低い値であった。

#### 2) 家兎における血清・主要臓器・口腔組織内濃度

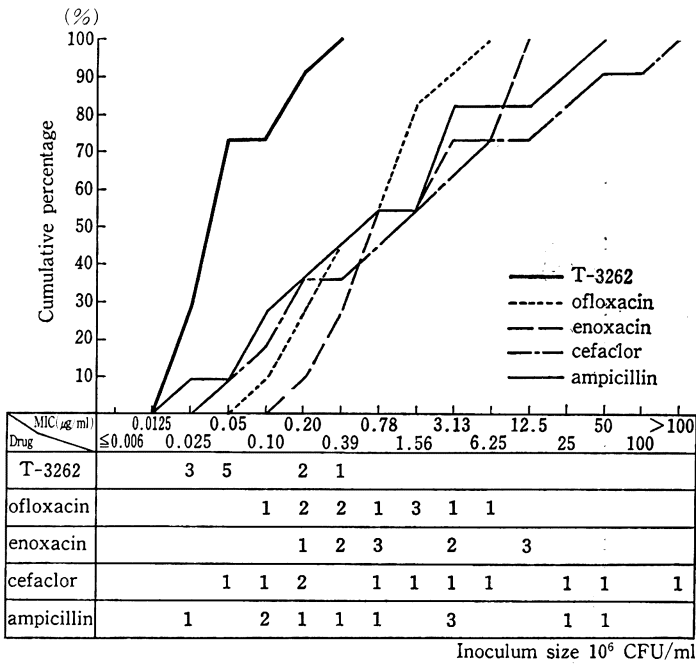


Fig. 1. Susceptibility of *Streptococcus* sp. (11 strains).

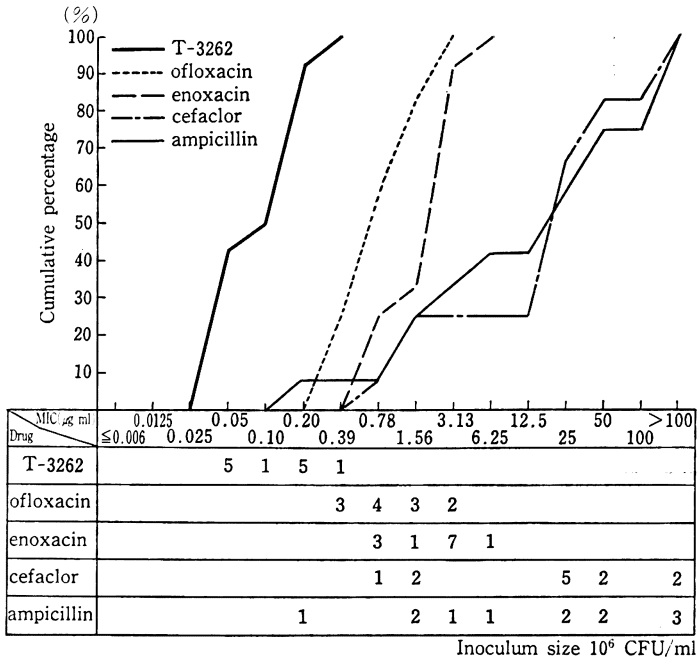


Fig. 2. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* (12 strains).

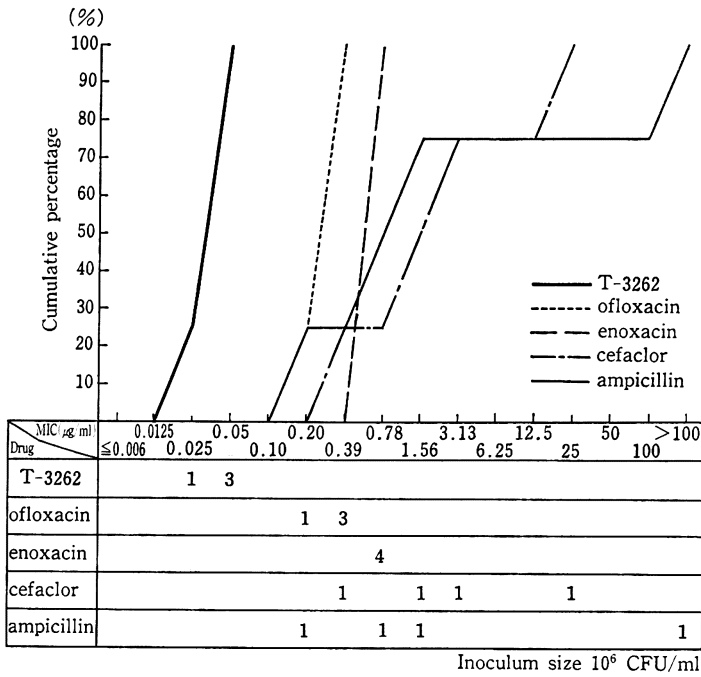


Fig. 3. Susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* (4 strains).

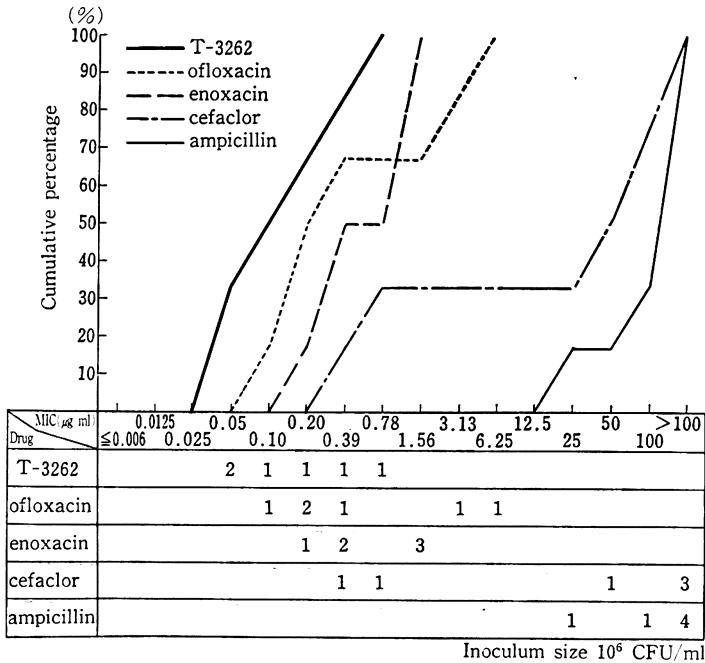


Fig. 4. Susceptibility of *Klebsiella* sp. (6 strains).

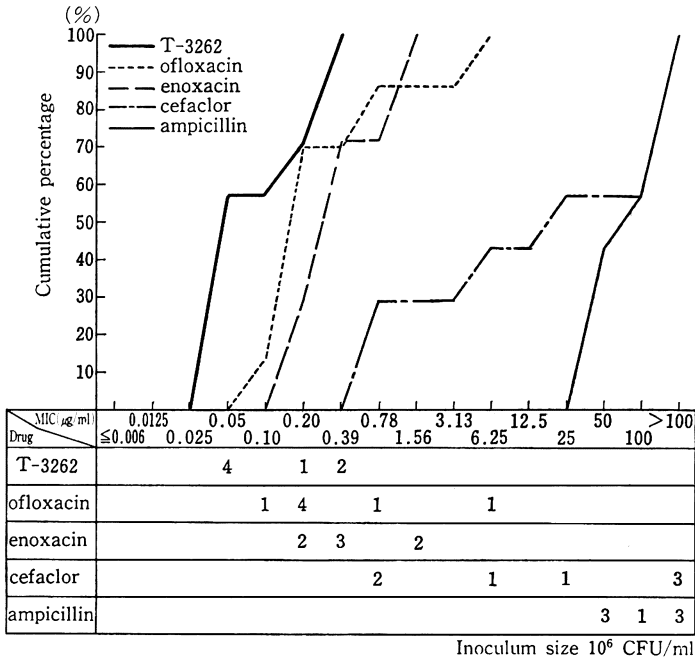


Fig. 5. Susceptibility of *Enterobacter* sp. (7 strains).

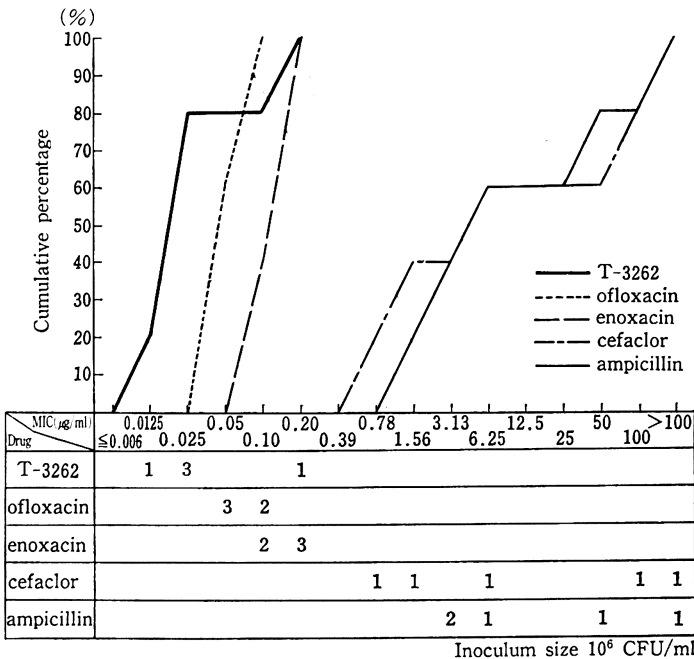


Fig. 6. Susceptibility of *Escherichia coli* (5 strains).

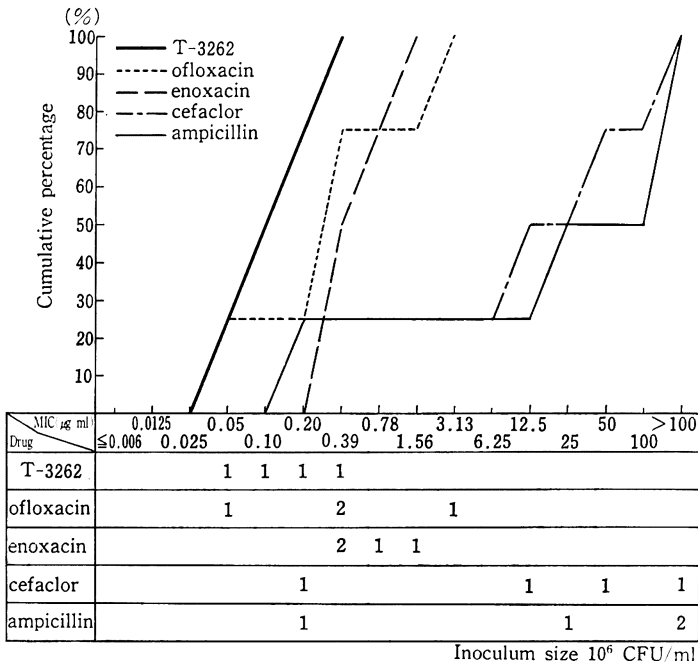


Fig. 7. Susceptibility of *Acinetobacter* sp. (4 strains).

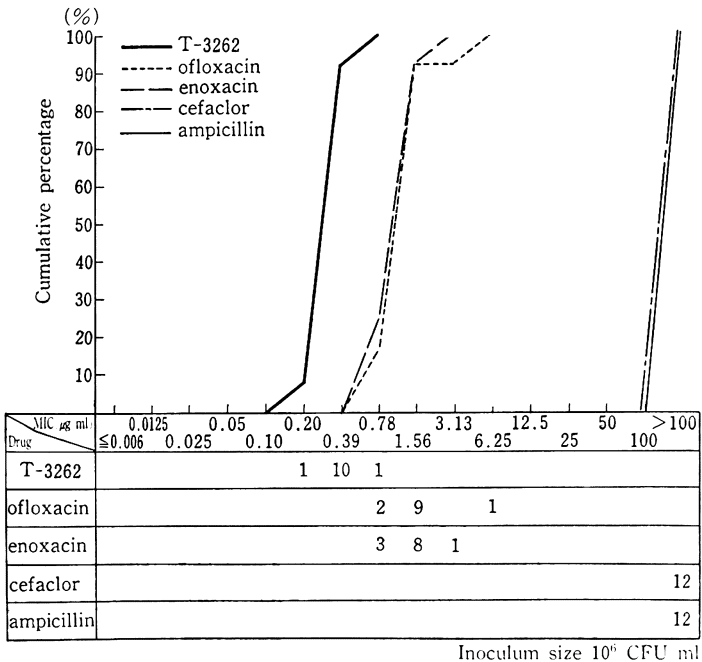


Fig. 8. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (12 strains)

Table 2. Serum and tissue concentrations of T-3262 after administration to New Zealand White rabbits (150 mg/kg, p.o., fasting)

| Time after administration (hr)  | 0.5              | 1                | 1.5              | 2                | 3                | 4                | 8                |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Serum<br>n=4~9                  | 0.5±0.1<br>(n=4) | 1.2±0.2<br>(n=7) | 2.2±0.5<br>(n=9) | 2.3±0.6<br>(n=8) | 3.2±0.7<br>(n=8) | 2.4±0.6<br>(n=4) | 2.3±0.2<br>(n=4) |
| Liver<br>n=4                    |                  | 16.7±3.4         |                  | 20.2±4.9         |                  | 22.9±7.0         | 14.6±1.4         |
| Kidney<br>n=4                   |                  | 24.2±3.9         |                  | 23.4±5.7         |                  | 28.1±4.0         | 29.9±3.6         |
| Spleen<br>n=4                   |                  | 5.0±1.4          |                  | 6.7±1.2          |                  | 7.1±2.3          | 6.4±0.6          |
| Lung<br>n=4                     |                  | 3.6±0.5          |                  | 5.4±2.0          |                  | 7.5±1.7          | 4.5±0.6          |
| Masseter<br>n=4                 |                  | 1.7±0.2          |                  | 5.0±1.0          |                  | 4.6±0.4          | 2.6±0.1          |
| Palate mucosa<br>n=3~4          |                  | 2.1±0.7<br>(n=3) |                  | 2.8±0.6<br>(n=4) |                  | 2.5±0.1<br>(n=4) | 2.2±0.6<br>(n=4) |
| Parotid gland<br>n=3~4          |                  | 2.0±0.4<br>(n=4) |                  | 2.7±0.1<br>(n=3) |                  | 4.6±0.9<br>(n=4) | 1.8±0.3<br>(n=4) |
| Buccal mucosa<br>n=4            |                  | 2.0±0.4          |                  | 4.0±0.9          |                  | 5.4±1.4          | 2.4±0.2          |
| Submandibular gland<br>n=4      |                  | 6.2±0.8          |                  | 8.9±2.2          |                  | 10.1±2.7         | 6.8±1.1          |
| Gingiva<br>n=4                  |                  | 2.9±0.3          |                  | 7.1±2.4          |                  | 7.3±3.1          | 4.3±1.2          |
| Dental pulp<br>n=4              |                  | 2.0±0.4          |                  | 3.2±1.0          |                  | 5.2±0.7          | 3.0±0.6          |
| Submandibular lymphnodes<br>n=4 |                  | 2.8±0.7          |                  | 8.4±3.2          |                  | 6.2±1.6          | 4.2±0.6          |
| Tongue<br>n=4                   |                  | 1.9±0.5          |                  | 4.1±1.2          |                  | 4.0±0.7          | 2.7±0.3          |
| Bone marrow<br>n=4              |                  | 1.5±0.2          |                  | 1.8±0.4          |                  | 2.2±0.3          | 0.4±0.2          |

Concentration: Mean ± S.E. (μg/ml or g)

Concentrations in serum and tissues: Bioassay paper disc method (*Escherichia coli* Kp)

Table 2 に血清・主要臓器・口腔組織内濃度を示した。本剤は投与3時間後に3.2±0.7 μg/mlの測定点中最高値を示し、以降漸減していった。主要臓器内濃度では、腎を除いて4時間後に測定点中の最高値をとり、血清と類似した経時的移行パターンを示したが、血清より数倍から十数倍の移行を認めた。口腔組織中、最も移行が良好であった顎下腺では6.2±0.8 μg/g (1 hr), 8.9±2.2 μg/g (2 hr), 10.1±2.7 μg/g (4 hr) および6.8±1.1 μg/g (8 hr)、また、歯肉では2.9±0.3 μg/g (1 hr), 7.1±2.4 μg/g (2 hr), 7.3±3.1 μg/g (4 hr) および4.3±1.2 μg/g (8 hr) とすべての時間で血清の2~3倍の値を示した。最も移行濃度の低かった下顎骨骨

髄でも1.5±0.2 μg/g (1 hr), 1.8±0.4 μg/g (2 hr), 2.2±0.3 μg/g (4 hr) および0.4±0.2 μg/g (8 hr) と投与後4時間では対血清比で0.9まで上昇した。下顎骨骨髄を除くすべての口腔組織において血清以上の移行性を示し、経時的移行パターンは血清と類似のものであった。

## 3) ヒトにおける血清および口腔組織内濃度

ヒトにおける150 mg 単回投与ではTable 3に示すように血清レベルでCase 19の1.14 μg/ml (投与後165分)が最高であり、測定限界以下の値を示す検体もあった。測定した口腔組織の中では投与後180分で採取したCase 22の歯肉1.96 μg/g (対血清比2.0)が



最高値であった。口腔組織内濃度においても測定限界以下の検体も散見でき、特に投与後1時間前後に採取した検体によくみられた。対血清比でみると採取時間により異なるが、1.0 前後の検体が多く、最高は Case 1 の歯肉（投与後 75 分）対血清比 7.0 であった。

## 2. 臨床成績

### 1) 臨床効果

臨床成績は Table 4 に示すように、1日 150 mg、分2投与を行なった6症例では、臨床効果において有効以上は6例中1例（16.7%）、総合効果において有効以上6例中3例（50%）であった。有用性においては有用以上が6例中3例（50%）であった。1日 450 mg、分3投与を行なった8症例では臨床効果、総合効果とも有効以上が8例中8例（100%）と良好であり、有用性においても全例が極めて有用という結果であった（Table 5）。1日 150 mg、450 mg 投与群を併わせると臨床効果において有効以上 14 例中 9 例（64.3%）、総合効果において有効以上 14 例中 11 例（78.6%）、有用性において有用以上 14 例中 11 例（78.6%）であった。

### 2) 細菌学的効果

結果は Table 4, 5 に示した様に投与前に検体を採取できたのは 11 例であった。そのうち菌同定可能な症例は 8 例であった。検出菌の内訳は *Streptococcus* 13 株, *Neisseria* 2 株, *Veillonella* 2 株, *Fusobacterium* 2 株, *Bacteroides* 1 株, *Pseudomonas* 1 株, *Propionibacterium* 1 株, *Lactobacillus* 1 株, 計 23 株であった。8 例中 6 例に菌消失, 1 例に菌減少, 1 例に菌交代が認められた。

### 3) 安全性

副作用は全例において認められなかった。また、臨床検査値異常は実施した 7 例中、検索しえた血液検査、肝機能検査ならびに腎機能検査上に認めなかった。

## III. 考 察

今回我々は当科臨床分離菌を用いて、T-3262, ofloxacin, enoxacin, cefaclor および ampicillin の MIC 測定を行ない比較検討したところ T-3262 は検討を行なったすべての薬剤より優れた抗菌力を示した。口腔感染症に高頻度に関与するといわれているグラム陽性菌に対して T-3262 の抗菌力は今回測定した菌株すべてに対し  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下の濃度でカバーし、同系薬剤 ofloxacin あるいは enoxacin より 2~3 管優れた結果が得られた。また、グラム陰性菌に対しても  $0.78 \mu\text{g/ml}$  の濃度ですべての MIC をカバーでき、ofloxacin あるいは enoxacin より 1~2 管優れていた。一方、嫌気性菌は口腔感染症において重要な位置を占めていることは諸家から報告されている<sup>4,5,6,7</sup>が、他施設の報告によると本剤

の抗菌力は嫌気性菌においても優れており<sup>11</sup>、今回の我々の結果と考え併わせると口腔感染症における起炎菌に対して T-3262 は良好な臨床成績をもたらせることが予想できた。更に、従来の経口剤では抗菌力が期待できなかったグラム陰性菌、特に *Pseudomonas aeruginosa* にも優れた抗菌力を示すことから、点滴投与対象症例の一部が本剤の適用になる可能性も十分に考えられることである。

一方、家兎を用いた本剤の血液レベルの移行性は投与後 8 時間でも  $2.3 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  と比較的高い濃度が長時間持続することが認められた。しかし、最高血中濃度までに投与後 2~3 時間を要することが予想され、予防投与する場合、その点を考慮に入れるべきであろうと思われる。家兎という動物特異性、投与量等考慮に入れる要素は多々あるものの、今回採取したすべての口腔組織では下顎骨髄を除いて血清よりいずれの時間においても高い移行を示し、口腔感染症、特に軟組織感染症に対する本剤の有用性が示唆された。しかし、もっとも移行の悪かった下顎骨髄においても今回測定点中最高値を示した投与後 4 時間では対血清比で 0.9 程度まで上昇した。従って、本剤の広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力等併わせ考えると顎炎、特に慢性骨髄炎等にも十分効果が期待しうることが予想できた。

ヒトに本剤 150 mg 投与したところ、1 時間前後では血清レベルでは測定限界以下の症例や移行濃度の低い症例が多かった。2 時間以上になると血清濃度は  $0.3 \mu\text{g/ml}$  以上になってくるが、今回の症例では Case 19 で投与後 165 分に  $1.14 \mu\text{g/ml}$  移行したのが最高であった。歯肉レベルでも同様に 1 時間前後では測定限界以下の症例が多いが、やはり 2 時間以降になると徐々に移行していき、対血清比で 1 以上になる症例が多かった。これは本剤が家兎実験でも示されたように口腔軟組織への移行性が良好であることを裏づける結果であった。

最後に臨床的検討では、150 mg 分 2 投与で、有効以上の有効率が臨床効果で 16.7%、総合効果で 50% と低いものであった。歯性以外の感染症を除いた歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎の臨床効果では 33%、総合効果は 67% とその有効率は良くなる。これは、症例 4, 5 および 6 の感染性嚢胞ではすべての臨床効果が無効であり、たとえ穿刺にて嚢胞内圧を減じても原病変が術後性上顎嚢胞のように大きな疾患の場合、この投与量では奏効しにくくなるものと考えられた。すなわち、臨床第 I 相試験データ<sup>8</sup>)によると空腹時本剤 75 mg 単回投与ではせいぜい血清レベルで投与 1~2 時間後に  $C_{\text{max}} 0.3 \mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}$  が 3.6 hr であることから、たとえ血清以上の口腔組織移行性、炎症巣への移行性が良好であって

Table 3. Serum and tissue concentration of T-3262 after administration to humans (150mg, p.o.)

| Case | Sex | Age (years) | Body weight (kg) | Fasting or non-fasting | Time (min) | Tissues       | Concentrations in tissue ( $\mu\text{g/g}$ ) | Concentrations in serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Tissue/serum ratio |
|------|-----|-------------|------------------|------------------------|------------|---------------|--|--|--------------------|
| 1    | F   | 59          | 59               | fasting                | 75         | Cyst wall     | 1.26   | 0.21   | 6.0                |
|      |     |             |                  |                        | 75         | Gingiva       | 1.48   | 0.21   | 7.0                |
|      |     |             |                  |                        | 90         | Gingiva       | 1.25   |  |                    |
| 2    | M   | 20          | 86               | fasting                | 50         | Tongue        | 0.33   |  |                    |
| 3    | M   | 24          | 60               | non-fasting            | 40         | Gingiva       | 0.38   | 0.49   | 0.78               |
| 4    | M   | 19          | 60               | non-fasting            | 45         | Gingiva       | <0.05  | 0.25   |                    |
| 5    | M   | 27          | 60               | non-fasting            | 45         | Gingiva       | 0.06   | 0.64   | 0.09               |
| 6    | F   | 20          | 48               | non-fasting            | 50         | Gingiva       | 0.17   | 0.31   | 0.55               |
| 7    | M   | 20          | 55               | non-fasting            | 75         |               |  | 0.069  |                    |
| 8    | F   | 22          | 50               | non-fasting            | 40         | Alveolar bone | <0.05  |  |                    |
|      |     |             |                  |                        | 85         | Gingiva       | <0.05  | 0.074  |                    |
| 9    | F   | 24          | 45               | non-fasting            | 45         | Alveolar bone | <0.05  |  |                    |
|      |     |             |                  |                        | 95         | Gingiva       | 0.34   | 0.63   | 0.54               |
| 10   | M   | 28          | 63               | non-fasting            | 40         | Gingiva       | <0.05  | 0.041  |                    |
| 11   | M   | 42          | 52               | fasting                | 160        | Gingiva       | 0.56   | 0.40   | 1.4                |
| 12   | M   | 20          | 54               | non-fasting            | 240        | Gingiva       | 0.67   | 0.40   | 1.6                |
| 13   | F   | 21          | 43               | non-fasting            | 180        | Gingiva       | 0.15   |  |                    |
| 14   | M   | 16          | 60               | non-fasting            | 160        | Gingiva       | 0.76   | 0.80   | 1.1                |
| 15   | F   | 15          | 50               | non-fasting            | 170        | Gingiva       | 0.40   | 0.79   | 0.51               |
| 16   | F   | 22          | 50               | non-fasting            | 170        | Gingiva       | 0.43   | 0.30   | 1.4                |
| 17   | M   | 51          | 63               | non-fasting            | 300        | Granulation   | 1.45   |  |                    |
| 18   | F   | 26          | 45               | non-fasting            | 175        | Gingiva       | 0.14   | 0.36   | 0.39               |
| 19   | F   | 20          | 43               | non-fasting            | 165        | Gingiva       | 0.71   | 1.14   | 0.62               |
| 20   | F   | 27          | 53               | non-fasting            | 180        | Gingiva       | 0.83   | 0.74   | 1.1                |
| 21   | M   | 22          | 68               | non-fasting            | 180        | Gingiva       | 0.53   | 0.48   | 1.1                |
| 22   | F   | 52          | 52               | non-fasting            | 180        | Gingiva       | 1.96   | 0.96   | 2.0                |
| 23   | M   | 38          | 62               | non-fasting            | 140        | Gingiva       | 0.36   | 0.33   | 1.1                |
| 24   | F   | 22          | 61               | non-fasting            | 180        | Gingiva       | 0.13   | 0.74   | 0.18               |
| 25   | M   | 31          | 56               | fasting                | 120        | Gingiva       | 0.70   | 0.65   | 1.1                |
| 26   | M   | 41          | 60               | fasting                | 80         | Granulation   | <0.05  | 0.15   |                    |
| 27   | F   | 20          | 45               | non-fasting            | 45         | Gingiva       | <0.05  | 0.12   |                    |
| 28   | M   | 20          | 54               | non-fasting            | 60         | Gingiva       | 1.05   | <0.039                                       |                    |
| 29   | M   | 36          | 57               | fasting                | 60         | Gingiva       | 0.22   | 0.17   | 1.3                |
| 30   | M   | 43          | 57               | non-fasting            | 60         | Gingiva       | 0.07   | <0.039                                       |                    |
| 31   | F   | 39          | 50               | non-fasting            | 70         | Gingiva       | 0.06   | 0.044  | 1.4                |

Concentrations in serum : Bioassay paper disc method (*Escherichia coli* Kp)

Concentrations in tissues : HPLC assay Column : Nucleosil 10 C<sub>18</sub> 4 mm  $\phi$   $\times$  25 cm

Mobile phase : CH<sub>3</sub>CN—1 Mcitric acid·2 Na—10%CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H·Et<sub>3</sub>N—H<sub>2</sub>O  
(250 : 60 : 100 : 590)

Flow rate : 2.0 ml/min

Retention time : 3.96 min

Table 4. Clinical results of T-3262 treatment (150mg/day)

| Case | Sex | Age (years) | Body weight (kg) | Diagnosis                             | Dosage          |                | Total dose (mg) | Isolated organism  |       | Point on 3rd day / Point on first visit (ratio) | Clinical response |              | Usefulness      | Side effect | Remarks                       |
|------|-----|-------------|------------------|---------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|--|-------|---|-------------------|--------------|-----------------|-------------|-------------------------------|
|      |     |             |                  |                                       | Daily dose (mg) | Duration (day) |                 | before   | after |   | Clinical effect   | Total effect |                 |             |                               |
| 1    | F   | 45          | 60               | Periodontitis                         | 75×2            | 5              | 750             | <i>Fusobacterium nucleatum</i><br><i>Bacteroides ureolyticus</i> | (-)   | 4 / 14<br>(0.29)                                | Excellent         | Good         | Markedly useful | None        |                               |
| 2    | F   | 60          | 52               | Periodontitis                         | 75×2            | 5              | 750             | <i>Streptococcus sanguis</i>                                     | (-)   | 10/10<br>(1.0)                                  | Poor              | Good         | Useful          | None        | 21/12<br>Root canal treatment |
| 3    | F   | 21          | 62               | Pericoronitis                         | 75×2            | 5              | 750             |  |       | 17/19<br>(0.89)                                 | Poor              | Poor         | Useless         | None        |                               |
| 4    | F   | 19          | 59               | Secondary infection of maxillary cyst | 75×2            | 13             | 1,950           |  | (-)   | 12/13<br>(0.92)                                 | Poor              | Fair         | Fairly useful   | None        | Puncture                      |
| 5    | M   | 35          | 65               | Secondary infection of maxillary cyst | 75×2            | 3              | 450             |  | (-)   | 9/11<br>(0.82)                                  | Poor              | Poor         | Useless         | None        | Puncture                      |
| 6    | M   | 58          | 65               | Secondary infection of maxillary cyst | 75×2            | 9              | 1,350           | <i>Neisseria</i> sp.<br><i>Trichosporon beigii</i>               |       | 11/14<br>(0.79)                                 | Poor              | Good         | Useful          | None        | Puncture                      |

Table 5. Clinical results of T-3262 treatment (450 mg/day)

| Case | Sex | Age (years) | Body weight (kg) | Diagnosis                             | Dosage          |                | Total dose (mg) | Isolated organism   |       | Point on 3rd day / Point on first visit (ratio) | Clinical response |              | Usefulness      | Side effect | Remarks                |
|------|-----|-------------|------------------|---------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|-------|---|-------------------|--------------|-----------------|-------------|------------------------|
|      |     |             |                  |                                       | Daily dose (mg) | Duration (day) |                 | before  | after |   | Clinical effect   | Total effect |                 |             |                        |
| 7    | F   | 34          | 54               | Periodontitis                         | 150×3           | 5              | 2,250           |   |       | 4/10 (0.40)                                     | Good              | Excellent    | Markedly useful | None        | 7 Root canal treatment |
| 8    | M   | 46          | 65               | Periodontitis                         | 150×3           | 5              | 2,250           | <i>Streptococcus milleri</i>  | (-)   | 2/10 (0.20)                                     | Excellent         | Excellent    | Markedly useful | None        |                        |
| 9    | F   | 25          | 45               | Pericoronitis                         | 150×3           | 5              | 2,250           |   |       | 5/11 (0.45)                                     | Good              | Excellent    | Markedly useful | None        |                        |
| 10   | F   | 31          | 36               | Pericoronitis                         | 150×3           | 5              | 2,250           | 11 strains*1  |       | 11/21 (0.52)                                    | Good              | Excellent    | Markedly useful | None        |                        |
| 11   | F   | 31          | 36               | Pericoronitis                         | 150×3           | 5              | 2,250           | <i>Streptococcus mitis</i><br><i>Streptococcus mutans</i><br><i>Streptococcus sanguis</i><br><i>Veillonella parvula</i> | (-)   | 8/17 (0.47)                                     | Good              | Excellent    | Markedly useful | None        |                        |
| 12   | F   | 34          | 52               | Pericoronitis                         | 150×3           | 5              | 2,250           | <i>Streptococcus constellatus</i>   | (-)   | 5/13 (0.38)                                     | Good              | Excellent    | Markedly useful | None        |                        |
| 13   | M   | 59          | 58               | Periostitis                           | 150×3           | 4              | 1,800           | <i>Streptococcus milleri</i><br><i>Streptococcus intermedius</i>  | (-)   | 7/16 (0.44)                                     | Good              | Excellent    | Markedly useful | None        |                        |
| 14   | M   | 23          | 60               | Secondary infection of maxillary cyst | 150×3           | 3              | 1,350           | (-)   | (-)   | 3/12 (0.25)                                     | Excellent         | Excellent    | Markedly useful | None        | Puncture               |

\*1 *Streptococcus salivarius**Streptococcus mitis**Streptococcus sanguis**Streptococcus equinus**Streptococcus constellatus**Neisseria sicca*\*2 *Pseudomonas* sp.*Veillonella parvula**Propionibacterium acnes**Lactobacillus acidophilus**Fusobacterium necrophorum*\*2 *Streptococcus salivarius**Streptococcus equinus**Streptococcus sanguis**Veillonella parvula*

も、今回検討した抗菌力を考え併わせると 150 mg 分 2 投与では十分な濃度が十分な時間感染巣に存在するとはいえない。更には上顎洞という解剖学的な要素も考慮に入れる必要がある。また症例 3 では歯冠周囲炎および扁桃膿瘍の併発例であり、病変が広範囲であったことと全身症状を伴う極期であったため、無効であったと考えられた。以上より、総合的に考えてみると口腔感染症における投与量としては 150 mg 分 2 投与ではやや少ないのではないかとの印象を受けた。一方、今回の 450 mg 分 3 投与の結果では、臨床効果において全症例が有効以上であり、総合効果でも全例著効であった。有用性でも全例極めて有用という良好なものであった。

ピリドンカルボン酸系薬剤は脳脊髄関門を通過しやすく、中枢神経系の障害が懸念されるが、今回我々は中枢神経系の障害も含めて臨床的にも、また検索しえた臨床検査値においても全例で副作用を認めず、T-3262 は安全性の高い薬剤であるとの印象を受けた。

T-3262 は ofloxacin, norfloxacin 等と共にキノロン系に属し、いわゆる旧世代のピリドンカルボン酸と区別してニューキノロンという呼称が定着しつつある。本剤も含めてニューキノロンは開発以降まだ日時が浅く、抗菌活性、作用機序、耐性機序、体内動態および安全性などあらゆる方面での更なる研究が必要とされている。従来我々は開発された新しい薬剤に対して基礎的検討として臨床分離菌に対する抗菌力、家兎を用いた口腔組織移行、ヒトにおける口腔組織移行、更には臨床的検討とし

て実際の臨床応用をもって評してきた。本剤も同様の検討を加えたところ、以上述べてきたように強い抗菌力と良好な口腔組織移行性より中等度以下の口腔感染症に有効であろうことが示唆された。今後本剤が口腔感染症治療に大きな前進をもたらすことが期待される。

#### 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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 3) 日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準検討委員会報告、1973
- 4) 椎木一雄、村瀬桂三：口腔領域化膿性炎からの検出菌と薬剤感受性試験成績。歯科薬物療法 1 (1) : 65~71, 1982
- 5) 佐々木次郎：歯性感染症からの検出菌とその薬剤感受性。歯科薬物療法 6 : 89~104, 1987
- 6) 植松正孝、佐々木次郎：起炎菌からみた選択の基準。デンタルダイヤモンド 66 : 12~17, 1981
- 7) 永田研一、山本剛義、南 良尚、伝 春光、植田和雅、村岡真理子、津島哲也、森鼻健史、中尾薫、島田桂吉：口腔感染症における分離菌と抗生物質の感受性について。Chemotherapy 29 : 1425, 1981
- 8) 中島光好、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

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

KIMIO UTO, TAKASHI YOSHII, TAMOTSU OKUSHA, MASASHI TAGUCHI  
KAORU NAKAO and KEIKICHI SHIMADA

Department of Oral Surgery (Director : Prof. K. SHIMADA),  
School of Medicine, Kobe University  
7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi 650, Japan

We conducted basic and clinical studies on T-3262 in the field of oral surgery, with the following results.

1) The antibacterial activity of T-3262 was 2 to 3 dilutions superior to that of ofloxacin and enoxacin against aerobic Gram-positive bacteria, 1 to 2 dilutions superior to that of ofloxacin and enoxacin against aerobic Gram-negative bacteria.

2) Mean concentrations of T-3262 in serum after administration of 150 mg/kg to rabbits were  $0.5 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  at 30 min,  $1.2 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  at 60 min,  $2.2 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$  at 90 min,  $2.3 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$  at 120 min,  $3.2 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$  at 180 min,  $2.4 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$  at 240 min and  $2.3 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  at 480 min. The concentrations oral tissues, except mandibular bone marrow, were all superior to those in serum. The concentrations in oral tissues after administration of 150 mg seemed to depend on time after administration and on individuals reaction. The ratio of concentration in gingiva to that in serum was 0.09 to 7.0.

3) A daily dose of 150 mg was administered to 6 patients with oral infections and the results by the doctor's evaluation were good in 3 cases, fair in 1 and poor in 2, an overall efficacy rate of 50%. A daily dose of 450 mg was administered to 8 patients with oral infection and the results by the doctor's evaluation were all excellent, an overall efficacy rate of 100%.

4) No serious side effects were observed.

5) From these results, we consider that T-3262 is effective in the treatment of mild or moderate infections in oral surgery.