

Levofloxacinの歯科・口腔外科領域感染症に対する臨床的検討

佐々木次郎^{1,2)}・森島 丘
東海大学医学部口腔外科*

山本 忠・加納欣徳
豊橋市民病院歯科口腔外科

椎木一雄・山根伸夫
いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科

白数力也・田伏 信
大阪歯科大学口腔外科学第一講座

坂本春生・金子明寛
足利赤十字病院歯科口腔外科

岡野博郎・森田章介
大阪歯科大学口腔外科学第二講座

佐藤田鶴子・足立雅利
日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座

下里常弘・野村雅久
広島大学歯学部口腔外科学第二講座

道 健一²⁾・松田千春
昭和大学歯学部第一口腔外科学教室

出口浩一^{2, 3)}
東京総合臨床検査センター研究部

南雲正男・大島 修
昭和大学歯学部第二口腔外科学教室

¹⁾論文執筆者, ²⁾世話人, ³⁾細菌学的検査担当

石橋克禮・山本英雄
鶴見大学歯学部第二口腔外科学教室

ニューキノロン系抗菌剤levofloxacin (LVFX, DR-3355)はラセミ体であるofloxacin (OFLX)の一方の光学異性体S(-)-体であり、OFLXの約2倍の抗菌力を有する。歯科・口腔外科領域感染症の歯周組織炎(72例)、歯冠周囲炎(48例)、顎炎(83例)の患者を対象に、LVFXをOFLXの通常用量のほぼ半量に相当する1日200~300mgで3~14日間治療し、有効性、安全性を検討した結果、以下の成績を得た。

1) 臨床効果については、担当医による主観的判定では83.3%(169/203例)、「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」による3日後点数判定では84.2%(171/203例)の有効率が得られた。

2) 93例の患者の病巣から162株の細菌が分離され、その内訳は好気性菌79株(48.8%)、嫌気性菌83株(51.2%)であった。細菌学的効果については87.1%(81/93例)の消失率が得られた。

3) 副作用は8例(3.6%)に認められたが、いずれも重篤なものはなく、また、臨床検査値悪化も5例(3.9%)に認められたが、いずれも軽度であった。

以上の成績より、LVFXは歯科・口腔外科領域感染症に対し1日200~300mg投与で優れた治療効果を示し、安全性にも問題が認められなかったことから、本領域の感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

Key words : LVFX, DR-3355, 歯科, 口腔外科, 菌性感染症

ニューキノロン系抗菌剤levofloxacin (LVFX, DR-3355)はラセミ体であるofloxacin (OFLX)の一方の光学異性体S(-)-体であり、OFLXの約2倍の抗菌活性^{1,2)}を示し、その活性本体と考えられている。前臨床試験³⁾、第一相臨床試験⁴⁾および呼吸器感染症、尿路感染症に対する第二相用量検討臨床試験^{5,6)}の成績より、LVFXの体内動態、および安全性は同量のOFLXとほぼ同等であることが示唆されたことから、LVFXはOFLXの半量で同等の治療効果を示し、安全域のより拡大したニューキノロン系抗菌剤であることが期待された。OFLXは歯科・口腔外科領域感染症に対し、通常1日300～600mgで使用されているが、今回我々は、LVFX 1日200～300mg投与での本領域感染症に対する有効性および安全性を検討したので報告する。

I. 対象および試験方法

1. 対象疾患および対象患者

1989年9月から1990年9月までに本邦各地の歯科・口腔外科11施設を受診した歯科・口腔外科領域感染症患者のうち、事前に本試験の内容、期待される治療効果、予想される副作用などについて説明を受け、被験者になることを本人または代理人が同意したものを対象とした。

対象疾患は歯周組織炎(歯槽骨炎、歯槽骨膜炎、歯牙支持組織炎、歯周膿瘍など)、歯冠周囲炎(智歯周囲炎など)および顎炎(顎骨骨髓炎、顎骨骨膜炎、顎骨骨膜炎、顎骨周囲炎など)とし、「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」⁷⁾による投与開始日評点が歯周組織炎、歯冠周囲炎については10点以上19点以下、顎炎については15点以上の症例とした。

年齢は16歳以上とし、入院・外来および性別は問わないこととした。また、次のいずれかに該当する患者は除外することとした。

- ①投与開始前に他の抗菌薬治療により症状が改善しつつある患者
- ②高度の心、肝あるいは腎機能障害を有する患者
- ③キノロン系抗菌剤に重篤なアレルギー既往のある患者
- ④妊婦あるいは妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人
- ⑤その他担当医が不適当と認めた患者

2. 投与量、投与方法および投与期間

試験薬剤にはLVFX錠(1錠中LVFX 100mg含有)を用い、1回1錠1日2～3回(原則として1日2回の場合は朝・夕食後、3回の場合は朝・昼・夕食後)経口投与した。

投与期間は原則として3日以上14日以内とし、次の項目のいずれかに該当する場合は治療不十分でも投与を中止してよいこととした。

- ①症状・所見が増悪し、継続投与が好ましくないと判断された場合
- ②副作用が発現し、継続投与が好ましくないと判断された場合
- ③対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合
- ④患者または代理人より投与中止の申し出があった場合
- ⑤その他担当医が投与中止を必要と認めた場合

3. 併用薬剤および外科的消炎処置

試験薬剤投与中は他の抗菌剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤など薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤および健胃消化剤、制酸剤など副作用評価や本剤の吸収に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は行わないこととし、やむを得ず使用する場合は頓用とし、その薬剤名、投与量、投与方法、投与期間を記録することとした。

穿刺、切開、根管処置などの外科的消炎処置(排膿減圧処置を含む)を行った場合もその内容を調査表に記入することとした。

4. 観察項目および検査

1) 自覚症状の観察

試験薬剤投与開始日および投与3日後にTable 1に示す「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」に従い、9症状項目について観察し、それぞれの症状の程度を点数で評価した。

また、投与開始以降に副作用が疑われる症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、転帰、処置、因果関係などについて可能な限り詳細に記録することとした。

2) 細菌学的検査

試験薬剤投与開始前および可能な症例については投与終了後にも細菌学的検査を実施した。検査材料は閉塞膿のみとし、穿刺により検体を採取した。検体はTCSポーター(クリニカルサブライ社)に封入後、速やかに東京総合臨床検査センターに送付し、同所にて細菌の分離、同定およびMICの測定を実施した。MICはLVFXの他OFLX、ciprofloxacin (CPFX)、ceftazidime (CCL)の計4薬剤について日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法⁸⁾および同学会嫌気性菌最小発育阻止濃度(MIC)測定法⁹⁾に準じて測定した。

3) 臨床検査

原則として、試験薬剤投与開始日および投与終了後

下記項目の検査を実施した。投与開始以降に臨床的に有意な検査値の変動が認められた場合には可能な限り正常値または投与前値に復するまで追跡調査を行うこととした。

血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球像、血小板数など

血液生化学的検査：GOT, GPT, Al-P, 総ビリルビン, BUN, クレアチニン, Na, K, Clなど

その他の検査：CRP, 赤沈(1時間値)など

5. 世話人会

3名の世話人(佐々木次郎, 道 健一, 出口浩一)で構成される世話人会において除外, 脱落など症例の取り扱いおよび臨床効果判定, 細菌学的効果判定などが行われた。

6. 薬効評価

1) 担当医判定臨床効果

試験薬剤投与開始以降の自覚症状, 検査所見の推移などから, 担当医の判断により, 最終観察日に「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階に判定した。

2) 点数判定臨床効果

Table 1に示す「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」に従い, 世話人会は, 試験薬剤投与3日後の合計点数(評点)を投与開始日の評点で除した値(評点比:R)が, $R \leq 0.3$ の場合を「著効」, $0.3 < R < 0.7$ の場合を「有効」, $R \geq 0.7$ の場合を「無効」の3段階に判定した。

3) 細菌学的効果判定

世話人会は, 試験薬剤投与開始前に閉塞膿瘍が認められ, 細菌学的検査を実施した結果, 細菌が認められた症例の細菌学的効果を次の基準にて「消失」, 「菌交代」, 「存続」の3段階に判定した。

「消失」

投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められず, かつ投与終了後に排膿が見られない症例

「菌交代」

投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められ, 菌再検査の結果, 投与開始時に検出された菌種が全て消失し, 新たな菌種が検出された症例

「存続」

①投与終了後に排膿が見られた症例

②投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められ, 菌再検査の結果, 投与開始時に検出された菌種と同一の菌種が少なくとも1菌種以上検出された症例

③投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められたが,

菌再検査を実施しなかった症例

④投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められ, 菌再検査の結果, 菌陰性であった症例

7. 副作用および臨床検査値悪化評価

副作用が疑われる症状および臨床的に有意な臨床検査値変動が認められた場合には, 試験薬剤との因果関係を担当医の判断により「明らかに関係あり」, 「多分関係あり」, 「関係あるかもしれない」, 「関係ないらしい」, 「関係なし」の5段階に判定し, 因果関係「明らかに関係あり」, 「多分関係あり」, 「関係あるかもしれない」を副作用あるいは臨床検査値悪化として取り扱うこととした。

8. 有用性評価

臨床効果, 細菌学的効果および副作用, 臨床検査値悪化などをもとに, 担当医の判断により「非常に満足」, 「満足」, 「やや満足」, 「不満」, 「非常に不満」の5段階に判定した。

II. 試験成績

1. 対象症例

総投与症例は223例で, このうち除外4例(投与開始日評点不足2例, 直前の化学療法施行症例2例)および脱落16例(投与3日後観察なし8例, 初診日以降来院せず5例, 投与期間3日未満2例, 抗菌剤併用違反1例)を除く203例を薬効評価対象とした。症例の内訳は, 歯周組織炎72例, 歯冠周囲炎48例および顎炎83例である。

副作用の評価対象は本剤の服薬が確認された221例, 臨床検査値悪化の評価対象は128例で, 有用性の評価対象は薬効評価対象症例に, 薬効評価に採用されなかった症例のうちで副作用が発現した2例を加えた205例とした(Table 2)。

2. 症例背景

患者の年齢は16歳から79歳で, 20歳から59歳が全体の81%を占めた。性別では男性99例, 女性104例とほぼ同数であった(Table 3)。1日投与量は300mg(分3)が154例で全体の76%を占め, 200mg(分2)は49例であった。投与日数は, 3~5日投与が130例で最も多く, 7日以内の投与症例は179例で全体の88%を占めた(Table 4)。

3. 臨床成績

1) 担当医判定臨床効果

担当医判定による臨床効果は, 薬効評価対象203例中「著効」48例, 「有効」121例, 「やや有効」25例, 「無効」9例で, 「著効」と「有効」を合わせた有効率は83.3%であった。疾患別に有効率をみると, 歯周組織炎では93.1%(67/72例), 歯冠周囲炎では77.1%

(37/48例), 顎炎では78.3%(65/83例)であった (Table 5)。

2) 点数判定臨床効果

点数判定による臨床効果は, 薬効評価対象203例中「著効」42例, 「有効」129例, 「無効」32例で, 有効率は84.2%であった。

疾患別有効率は歯周組織炎で88.9%(64/72例), 歯冠周囲炎で79.2%(38/48例), 顎炎で83.1%(69/83例)であった。

1回投与量別有効率は, 200mg投与で83.7%(41/49例), 300mg投与で84.4%(130/154例)であった (Table 6)。

投与開始日評点別に有効率をみると, 投与開始日評点が10~14点の軽症例では88.0%(81/92例), 15~19点の中等症例では80.3%(57/71例), 20点以上の重症例では82.5%(33/40例)であった (Table 7)。

4. 細菌学的検討成績

薬効評価対象203例中93例の患者の閉塞膿から162

Table 1. Criteria for evaluation of clinical efficacy by the Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons

	Grades of symptoms and numerical points
1. Body temperature	0 : less than 37°C, 1 : from 37°C to 37.5°C 2 : from 37.6°C to 37.9°C, 3 : more than 38°C
2. Fatigue	1 : none, 2 : existence
3. Anorexia	1 : none, 2 : existence
4. Redness (local fever)	
a. Intraoral	0 : none, 2 : gingival redness on one or two teeth area 4 : gingival redness on more than three teeth area, or redness with neighboring tissue (buccal mucosa, mouth floor, etc.)
b. Extraoral	0 : none, 1 : redness or local fever on extraoral area 2 : redness with local fever on extraoral area
5. Swelling	
a. Intraoral	0 : none, 2 : gingival swelling on one or two teeth area 4 : gingival swelling on more than three teeth area, or swelling with neighboring tissue (buccal mucosa, mouth floor, etc.)
b. Extraoral	0 : none, 1 : swelling on extraoral area 2 : swelling more than hen's egg sized on extraoral area
6. Induration	0 : none, 1 : induration touched on face 2 : induration with skin tonus
7. Pain	
a. Spontaneous pain	0 : none, 1 : moderate pain, 2 : severe pain
b. Swallowing pain	0 : none, 1 : existence
c. Oppressive pain	0 : none, 1 : existence
8. Trismus (limitation of jaw movement)	0 : more than 30 mm, 1 : from 20 mm to 29 mm 2 : from 10 mm to 19 mm, 3 : less than 10 mm
9. Finding of lymphnode	0 : no finding or swelling without tenderness 1 : movable swelling with tenderness 2 : fixed swelling with tenderness

Assessment of clinical efficacy

Excellent : $R \leq 0.3$

Good : $0.3 < R < 0.7$

Poor : $R \geq 0.7$

Score ratio (R) =

Score (total numerical points) of Day 3

Score (total numerical points) of Day 0

株の細菌が分離された。その内訳はコアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS), *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*を始めとする好気性グラム陽性菌67株, 好気性グラム陰性菌12株, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus morbillorum*を始めとする嫌気性菌83株であり, 嫌気性菌が51%, 好気性グラム陽性菌が41%を占めた(Table 8)。

感染形態別にみると, 単独菌感染症例は44例, 複数菌感染症例は49例であった。複数菌感染症例では

好気性グラム陽性菌+嫌気性菌の構成が69%と最も多くを占めた(Table 9)。

分離された全菌株162株に対するLVFX, OFLX, CPFX, CCLのMICを測定した結果, LVFXは6.25 μ g/ml以下の濃度にて全株の発育を阻止し, そのMIC₉₀は1.56 μ g/mlであった。この抗菌力はOFLXの2倍, CPFXとほぼ同程度であり, 一方, CCLに対してはMIC 25 μ g/ml以上の高度耐性株が認められた(Table 10)。

Table 2. Patients Structure

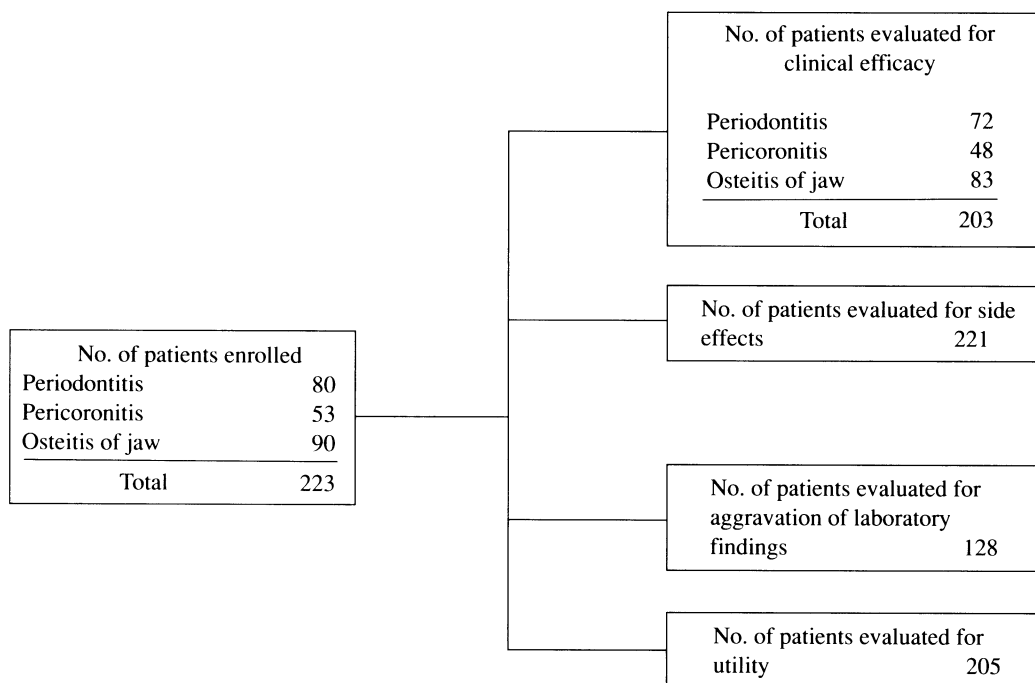


Table 3. Sex and age of patients evaluated for clinical efficacy

Age (yr)	Sex		Total
	male	female	
16 ~ 19	6	8	14
20 ~ 29	23	24	47
30 ~ 39	21	18	39
40 ~ 49	21	22	43
50 ~ 59	19	17	36
60 ~ 69	8	14	22
70 ~ 79	1	1	2
Total	99	104	203

Table 4. Daily dose and duration in patients evaluated for clinical efficacy

Diagnosis	Daily dose (mg)	No. of patients evaluated	Duration (days)			
			3 ~ 5	6 ~ 7	8 ~ 10	11 ~ 14
Periodontitis	200	20	12	7	1	
	300	52	41	9	1	1
		72	53	16	2	1
Pericoronitis	200	7	6	1		
	300	41	27	8	6	
		48	33	9	6	
Osteitis of jaw	200	22	12	6	3	1
	300	61	32	18	9	2
		83	44	24	12	3
Total	200	49	30	14	4	1
	300	154	100	35	16	3
		203	130	49	20	4

Table 5. Clinical efficacy assessed by doctors in charge

Diagnosis	No. of patients evaluated	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Periodontitis	72	24	43	5		93.1
Pericoronitis	48	9	28	8	3	77.1
Osteitis of jaw	83	15	50	12	6	78.3
Total	203	48	121	25	9	83.3

Table 6. Clinical efficacy assessed by symptom score (1)

Diagnosis	Daily dose (mg)	No. of patients evaluated	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
			excellent	good	poor	
Periodontitis	200	20	5	13	2	90.0
	300	52	14	32	6	88.5
		72	19	45	8	88.9
Pericoronitis	200	7	4	3		100
	300	41	11	20	10	75.6
		48	15	23	10	79.2
Osteitis of jaw	200	22	2	14	6	72.7
	300	61	6	47	8	86.9
		83	8	61	14	83.1
Total	200	49	11	30	8	83.7
	300	154	31	99	24	84.4
		203	42	129	32	84.2

細菌学的効果は、薬効評価対象203例中投与開始時に菌検査が実施されなかった症例および菌検査は実施されたが菌が検出されなかった110例を除く93例について検討した。その結果、81例に菌の消失が認められ、87.1%の消失率が得られた(Table 11)。

5. 安全性

1) 副作用

副作用は評価対象221例中8例(3.6%)に認められた。内訳は軽度の食欲不振・軟便・腹部膨満感1例、軽度の発疹および胃部不快感が各2例、中等度の軟便、発疹および嘔気・嘔吐・頭痛・動悸が各1例であったが、いずれも重篤なものではなかった(Table 12)。

2) 臨床検査値悪化

臨床検査値悪化は評価対象128例中5例(3.8%)に認められ、その内訳は白血球・好中球減少1例、好酸球増多2例、GOT・GPT上昇1例、AI-P上昇1例であったが、いずれも軽度であり特に臨床上問題となる変動ではなかった(Table 13)。

6. 有用性

有用性は、評価対象205例中「非常に満足」51例、「満足」114例、「やや満足」22例、「不満」16例、「非常に不満」2例で、「非常に満足」と「満足」を合わせた有用率は80.5%であった。

疾患別有用率は、菌周組織炎で87.7%(64/73例)、菌冠周囲炎で77.6%(38/49例)、顎炎で75.9%(63/83例)であった(Table 14)。

Ⅲ. 考 察

LVFXはニューキノロン系抗菌剤として初めて歯科・口腔外科領域感染症の適応を取得し、既に当該領域で広く臨床使用されているOFLXの活性本体と考えられており、OFLXの約2倍の抗菌活性^{1,2)}を示す。前臨床試験³⁾、第一相臨床試験⁴⁾および呼吸器感染症、尿路感染症に対する第二相用量検討臨床試験^{5,6)}の成績より、LVFXの体内動態、および安全性は同量のOFLXとほぼ同等であることより、LVFXはOFLXの半量で同等の治療効果を示し、より安全に使用され得ることが期待された。そこで、LVFXをOFLXの通常用量のほぼ半量に相当する1日200~300mg投与における有効性および安全性を検討すべく臨床的検討を実施した。その結果、担当医判定による臨床効果は菌周組織炎で93.1%、菌冠周囲炎で77.1%、顎炎で78.3%、総合で83.3%と優れた成績であった。一方、各症状項目毎にその程度を点数化し、投与3日後と投与開始日の合計点数(評点)比で臨床効果を判定する、いわゆる点数判定では、それぞれ88.9%、79.2%、83.1%、84.2%の有効率が示され、担当医判定とほぼ同様の成績であり、その判定の妥当性を裏付けるものであった。

この成績を同一の点数判定基準による他の抗菌剤の成績と比較してみると、tosufloxacin tosilate 1日150~600mg投与での有効率83.8%¹⁰⁾、lomefloxacin 1日400および600mg投与でのそれは、それぞれ81.0%、80.3%¹¹⁾と同程度であった。また、1日600mg投与に

Table 7. Clinical efficacy assessed by symptom score (2)

Symptom score of Day 0	Daily dose (mg)	No. of patients evaluated	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
			excellent	good	poor	
10~14	200	21	9	10	2	90.5
	300	71	23	39	9	87.3
		92	32	49	11	88.0
15~19	200	23	2	16	5	78.3
	300	48	7	32	9	81.3
		71	9	48	14	80.3
≥ 20	200	5		4	1	80.0
	300	35	1	28	6	82.9
		40	1	32	7	82.5
Total	200	49	11	30	8	83.7
	300	154	31	99	24	84.4
		203	42	129	32	84.2

Table 8. Clinical isolates from the closed abscesses of patients evaluated for bacteriological response

Organism		Periodontitis	Pericoronitis	Osteitis of jaw	Total
Aerobic bacteria (Gram-positive)	<i>S. aureus</i>	1		5	6
	<i>S. haemolyticus</i>		1	2	3
	CNS	8		2	10
	<i>S. pyogenes</i>	1		1	2
	<i>S. agalactiae</i>			1	1
	<i>S. milleri</i>	12	4	4	20
	<i>S. anginosus</i>			4	4
	<i>S. sanguis</i>	6	3	2	11
	<i>S. mitis</i>			1	1
	<i>S. salivarius</i>	1	1	1	3
	<i>S. dysgalactiae</i>	1			1
	<i>S. equinus</i>			2	2
	<i>E. faecalis</i>			1	1
	<i>S. cremoris</i>			1	1
	<i>L. acidophilus</i>			1	1
	30	9	28	67	
Aerobic bacteria (Gram-negative)	<i>N. sicca</i>	3			3
	<i>N. subflava</i>	1			1
	<i>Neisseria</i> sp.	1	1		2
	<i>K. oxytoca</i>			2	2
	<i>P. mirabilis</i>			1	1
	<i>P. aeruginosa</i>			1	1
	<i>A. calcoaceticus</i>	1			1
	<i>A. d. xylosoxidans</i>			1	1
	6	1	5	12	
Anaerobic bacteria	<i>S. intermedius</i>	5	1	3	9
	<i>S. constellatus</i>	9	1	15	25
	<i>S. morbillorum</i>	4	1	8	13
	<i>S. saccharolyticus</i>	1			1
	<i>P. magnus</i>	2	1	5	8
	<i>P. anaerobius</i>		1	1	2
	<i>P. micros</i>	4	1	2	7
	<i>P. prevotii</i>	1		2	3
	<i>P. indolicus</i>			1	1
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.			2	2
	<i>E. lentum</i>	1			1
	<i>B. fragilis</i>			1	1
	<i>B. gingivalis</i>		1	1	2
	<i>B. intermedius</i>	3		2	5
	<i>B. oralis</i>		1		1
	<i>B. capillosus</i>			1	1
	<i>B. asaccharolyticus</i>			1	1
	30	9	44	83	
Total	66	19	77	162	

CNS : coagulase-negative staphylococci

Table 9. Type of infections of patients evaluated for bacteriological response

Type of infection		Periodontitis	Pericoronitis	Osteitis of jaw	Total
Monomicrobial infection	G(+)	6		8	14
	G(-)	1		4	5
	Anaerob.	7	1	17	25
		14	1	29	44
Polymicrobial infection	G(+) + G(+)	1		2	3
	G(+) + Anaerob.	14	5	15	34
	G(-) + Anaerob.	1		1	2
	Anaerob. + Anaerob.	1		4	5
	G(+) + G(-) + Anaerob.	4	1		5
		21	6	22	49
Total		35	7	51	93

G(+) : aerobic Gram-positive bacteria, G(-) : aerobic Gram-negative bacteria, Anaerob. : anaerobic bacteria

Table 10. Susceptibility distribution of clinical isolates from the closed abscesses of patients evaluated for bacteriological response (162 strains)

Inoculum size : 10^6 CFU/ml

Drugs	MIC (μ g/ml)													MIC ₉₀ (μ g/ml)
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	
Levofloxacin	7	6	16	22	52	53	4	2						1.56
Ofloxacin	7		6	16	22	52	53	4	2					3.13
Ciprofloxacin	8		15	22	47	55	12	3						1.56
Cefaclor	2	10	21	29	25	37	28	3	1	2		1	3	3.13

Table 11. Bacteriological response

Diagnosis	No. of patients evaluated	Eradicated	Replaced	Persisted	Eradication rate ^{a)} (%)
Periodontitis	35	30		5	85.7
Pericoronitis	7	7			100
Osteitis of jaw	51	43	1	7	86.3
Total	93	80	1	12	87.1

^{a)} Eradicated + Replaced / evaluated

よるOFLXのそれは82.8%¹²⁾であり、今回のLVFX 1日200~300mg投与とほぼ同様の成績であった。

LVFX 1日200mg投与と300mg投与での点数判定による有効率はそれぞれ総合で83.7%, 84.4%とほとんど同値を示した。しかしながら疾患別にみると、顎炎においては1日200mg投与で有効率72.7%, 300mg投与で86.9%の成績が示されており (Table 6), これを考慮すると、比較的軽症の歯周組織炎, 歯冠周囲炎の治療においては、通常1日200mg投与で十分であり、比較的重症の顎炎においては1日300mg投与が適当であると考えられた。

そして、これら症例の投与日数が5日以内の症例は64%, 7日以内の症例が88%を占めていたことを勘案すると、治療期間は通常1週間以内で十分と考えられた。

今回の検討で閉塞膿より分離された菌種の内訳をみると、*Streptococcus*を中心とする好気性菌が49%, 嫌気性*Streptococcus*や*Peptostreptococcus*を始めとする嫌気性菌が51%を占めたが、この傾向は従来の報告¹³⁾と大きく異なるものではなかった。また、これら菌科・口腔外科領域感染症の分離菌においても、LVFXの抗菌力はOFLXの2倍であることが確認された。今回の

Table 12. Side effects

Symptoms	Daily dose	Severity	Day of appearance	Treatment	Day of disappearance
Anorexia, Soft stool, Abdominal distension	100mg, t. i. d.	mild	5	none	6
Stomach discomfort	100mg, b. i. d.	mild	1	none	6
Stomach discomfort	100mg, t. i. d.	mild	1	none	4
Soft stool	100mg, b. i. d.	moderate	2	none	3
Rash	100mg, t. i. d.	mild	0	none	0
Rash	100mg, b. i. d.	mild	4	α -chlorpheniramine	15
Rash	100mg, b. i. d.	moderate	6	prednisolone acetate	10
Nausea, Vomiting, Headache, Palpitation	100mg, t. i. d.	moderate	2	none	7

Table 13. Aggravation of laboratory findings

Aggravation laboratory findings	No. of patients with aggravation of laboratory findings
WBC • Neutrophil ↓	1
Eosinophil ↑	2
GOT • GPT ↑	1
Al - P ↑	1
Total	5

Table 14. Utility judged by doctors in charge

Diagnosis	No. of patients evaluated	Utility					Utility rate (%)
		very satisfactory	satisfactory	slightly satisfactory	unsatisfactory	very unsatisfactory	
Periodontitis	73	24	40	6	3		87.7
Pericoronitis	49	9	29	6	5		77.6
Osteitis of jaw	83	18	45	10	8	2	75.9
Total	205	51	114	22	16	2	80.5

検討で細菌学的効果については総合で87.1%の消失率が得られたが、これは前述の臨床効果を支持するものであった。

副作用は3.6%にみられた。その内容は食欲不振、軟便、腹部膨満感、胃部不快感、嘔気・嘔吐などの消化器症状が主であり、その他には発疹、頭痛、動悸が認められたが、いずれも重篤なものではなかった。OFLX開発当時の成績¹¹⁾と比較してみるとOFLXの副作用発現率は4.1%と報告されており、今回のLVFXの方がやや低値を示した。また、キノロン系抗菌剤特有の副作用である、めまい、不眠、頭痛などの中枢神経系症状はOFLXに0.73%みられているのに対して、LVFXは0.45%(頭痛1例)にとどまった。臨床検査値悪化に関しても白血球・好中球減少、好酸球増多、トランスアミナーゼ上昇など、既存のキノロン系抗菌剤で一般に報告されるものであり、いずれも軽度であった。

以上の成績より、LVFXは歯科・口腔外科領域感染症に対し1日200~300mg投与で優れた治療効果を示し、安全性にも問題が認められなかったことから、本領域の感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, and Furukawa M: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 163~164, 1986
- 2) Une T, Fujimoto T, Sato K, and Osada Y: *In vitro* activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1336~1340, 1988
- 3) Tachizawa H, Okazaki O, Kurata T, Mitsugi K, and Ezumi Y: Metabolic disposition of DR-3355, a new quinolone antibacterial. *Program Abstr. 27th ICAAC abstr. no. 260*, 1987
- 4) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hashimoto S, and Tachizawa H: Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone in healthy volunteers. *Program Abstr. 28th ICAAC abstr. no. 951*, 1988
- 5) 河田幸道, 他(13施設): 複雑性尿路感染症に対するlevofloxacinの臨床用量の検討。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 210~229, 1992
- 6) 斉藤 厚, 他(12施設および関連施設): 慢性下気道感染症に対するLevofloxacin(LVFX)の用量比較臨床試験。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 75~96, 1992
- 7) 高井 宏, 久野吉雄, 道 健一, 佐々木次郎: 菌性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。 *菌薬療法* 1: 122~160, 1982
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 佐々木次郎, 他(12施設および関連施設): 口腔領域感染症に対するT-3262(Tosufloxacin tosilate)の臨床的検討。 *菌薬療法* 8: 5~15, 1989
- 11) 佐々木次郎, 他(16施設および関連施設): 口腔外科領域感染症に対するNY-198(Lomefloxacin)の投与量評価のための比較試験成績。 *菌薬療法* 7: 92~111, 1988
- 12) 佐々木次郎, 他(13施設および関連施設): 口腔外科領域感染症に対するオフロキサシンの臨床的検討。 *菌薬療法* 5: 78~86, 1986
- 13) 佐々木次郎, 他(13施設および関連施設): 口腔外科領域感染症からの検出菌および薬剤感受性についての検討。 *菌薬療法* 5: 87~96, 1986
- 14) 勝 正孝, 斉藤 篤: Ofloxacin. *Jap J Antibiot* 3: 889~904, 1986

CLINICAL STUDY OF LEVOFLOXACIN IN TREATMENT OF
ODONTOGENIC INFECTIONS

Jiro Sasaki and Takashi Morishima

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

Kazuo Shiiki and Nobuo Yamane

Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Haruo Sakamoto and Akihiro Kaneko

Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Sekijui Hospital

Tazuko Satoh and Masatoshi Adachi

The Nippon Dental University, School of Dentistry at Tokyo,
Department of Oral and Maxillofacial Surgery I

Ken-ichi Michi and Chiharu Matsuda

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Showa University

Masao Nagumo and Osamu Oshima

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Showa University

Katsunori Ishibashi and Hideo Yamamoto

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tsurumi University
School of Dental Medicine

Tadashi Yamamoto and Yoshinori Kanoh

Department of Dental and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

Rikiya Shirasu and Makoto Tabushi

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka Dental University

Hakuro Okano and Shosuke Morita

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka Dental University

Tsunehiro Shimosato and Masahisa Nomura

Department of Oral and Maxillofacial Surgery II, School of Dentistry, Hiroshima University

Kohichi Deguchi

Research Section, Tokyo Clinical Research Center

Levofloxacin (LVFX, DR-3355), a new quinolone antibacterial agent, is the *s*-(-)-form of ofloxacin (OFLX), and is twice as active as OFLX.

Patients with odontogenic infections, which included of periodontitis (72 cases), pericoronitis (48

cases) and osteitis of jaw (83 cases), were treated with LVFX (200~300 mg/day) at half the ordinary dose of OFLX for 3 to 14 days. The clinical results were as follows.

1) The clinical efficacy rate was 83.3% (169/203 cases) as the judged by the doctors in charge, while it was 84.2% (171/203 cases) according to the criteria of the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons on the 3rd day of treatment.

2) The number of bacteria isolated was 162 strains from 93 patients. The isolation rate of aerobic bacteria was 48.8%, while that of anaerobic bacteria was 51.2%. An eradication rate of 87.1% was obtained in this study.

3) Side effects were recorded in eight cases (3.6%), but, none of them were serious. Aggravation of laboratory findings was recorded in five cases, which were not clinically significant. Based on these results, we concluded that LVFX is a useful agent for the treatment of odontogenic infections at a dose of 200~300 mg/day.