

Temafloracinの抗菌力および口腔組織移行性の検討

吉位 尚・小林総一郎・中筋加名子・大塚芳基・竹野々 巖・山崎隆広

麻柄真也・島崎孝士・市来浩司・元地茂樹

佐野栄作・中尾 薫・島田桂吉

神戸大学医学部口腔外科学講座*

(主任：島田桂吉教授)

Temafloracin (TMFX)の歯科・口腔外科領域における有用性を評価する目的で、基礎的検討を行った。

1) 抗菌力について当科保存の臨床分離菌81株に対するTMFXのMICを測定した結果、tosufloxacinより劣るが、ofloxacinおよびciprofloxacinとほぼ同等の抗菌力を示し、検出頻度の高い*Streptococcus*属に対するMIC₈₀値は3.13 μ g/mlであった。

2) 家兎にTMFX 20mg/kg投与後の血清および組織内濃度は1～2時間値が最も高く、口腔軟組織では全ての時間で血清濃度を上まわった。顎骨組織内濃度は血清濃度以下であったが、血清の約50%以上の濃度を示しており、1～8時間後まで大差なく持続する傾向が認められた。

3) ヒト口腔組織への移行性については、TMFX 300mg投与後25～300分に組織を摘出し測定した。歯肉内濃度は測定限界以下～2.40 μ g/gに分布し、血清と同程度ないしはやや低かったが、他の口腔軟組織はいずれも血清濃度以上を示した。顎骨組織内濃度は、180～300分で1.05～2.31 μ g/gに分布し、平均対血清比は0.56であった。

4) 拔牙創濃度は、46例の患者を対象にTMFX 300mg投与後測定した。投与120分未満では、測定限界以下のものが多かったが、120分以後は0.17～3.95 μ g/mlに分布し、*Streptococcus*属のMIC₈₀値3.13 μ g/mlを越えた症例は13.8%であった。

以上のことよりTMFXは、抗菌力と組織移行の両面から、歯科・口腔外科領域における感染症治療に十分期待のもてる薬剤であると考ええる。

Key words : temafloracin, 口腔外科, 抗菌力, 口腔組織内濃度, 拔牙創濃度

Temafloracin (TMFX)は米国アボット社で合成され、本邦においては田辺製薬株式会社およびダイナボット株式会社の両社で協同開発中のピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌などに対し、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有しており、また、吸収は良好で、経口投与により高い血中濃度と良好な組織移行性が得られるといわれている¹⁾。

我々は本剤の歯科・口腔外科領域における有用性を検討する目的で、当科臨床分離菌に対するTMFXの抗菌力、家兎組織内濃度、ヒト口腔組織および拔牙創への移行濃度を測定したのでその概要を報告する。

I. 方法および対象

1. 抗菌力

1990年1月から同年10月までに口腔領域の感染症よ

り得られた、当科保存菌81株(*Streptococcus* spp. 68株, *Staphylococcus* spp. 7株, *Bacillus* spp. 2株, *Klebsiella* spp. 2株, *Enterobacter* spp. 2株)に対するMICを日本化学療法学会標準法²⁾に準じた平板希釈法により測定した。接種菌量は10⁶cfu/mlとし、対照薬剤としてofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL)を使用した。

2. 家兎における血清・主要臓器および口腔組織内濃度

使用動物はニュージーランドホワイト種ラビット雄、体重約3000g、20羽(各群3～5羽)で、投与前overnight絶食させたのちTMFXを20mg/kgの用量でネラトンチューブを用いて直接胃内に投与した。血中濃度については本剤投与後、0.5, 1, 2, 4, 6, 8時間に採血し、直ちに3000rpmで10分間遠心分離し、血清を

測定試料とした。組織内濃度については同時に脱血屠殺し、肝臓、腎臓、脾臓、肺と口腔軟組織では歯肉、舌、咬筋、顎下腺、顎下リンパ節および骨組織として上顎骨、下顎骨皮質骨、下顎骨骨髓、大腿骨皮質骨、大腿骨骨髓を摘出した。摘出組織は氷冷生理食塩水で軽く洗浄し、ろ紙上で水分を除去後秤量した。各組織は0.1N NaOHを加え5倍に希釈し、ホモジナイズしたのち4℃, 12000rpm, 5分間遠心後の上清を測定試料とした。濃度測定はHPLC法を用いて行った。

3. ヒトにおける血清および口腔組織内濃度

対象は1990年7月から1991年3月までに神戸大学医学部付属病院歯科口腔外科で手術を受けた患者で、年齢16~74歳(平均年齢44.6歳)、体重37~82kg(平均体重54.8kg)の男性11例、女性11例の計22例である。TMFX 300mgを術前に単回経口投与し、25分から300分後に組織を摘出し、同時に末梢静脈から得た血清を検体とした。摘出した組織は家兎組織と同様の方法でホモジナイズ後、遠心分離して得た上清を測定試料とし、*Escherichia coli* Kp株を検定菌とする paper disc法によりTMFXの濃度を測定した。

4. ヒトにおける抜歯創濃度

対象は1990年7月から1991年3月までに神戸大学医学部付属病院歯科口腔外科を受診した外来患者のうち、抜歯を必要とした46例で、年齢14~71歳(平均年齢31.3歳)、体重40~78kg(平均体重55.2kg)の男性19例、女性28例である。抜歯前、TMFX 300mg(症例18, 29のみ150mg)を単回経口投与し、15分から480分後に局麻下で抜歯を行ない、抜歯直後に充分防湿を行ったうえ、抜歯創内に貯留した血液を8mm thickの paper discに採取し、これを検体とした。採取した検体はただちに冷凍し、測定時まで-80℃に保存した。TMFXの濃度測定は、*E. coli* Kp株を検定菌とする paper disc法により行なった。

II. 結 果

1. 抗菌力

各薬剤に対する臨床分離菌81株の感受性分布をFig. 1, 2およびTable 1に示した。

Streptococcus spp. 68株に対するTMFXの抗菌力はOFLX, CPFXおよびCCLとほぼ同程度で、1.56μg/mlにピークが認められたが、TFLXより4管、ABPCより3管程度劣る成績であった。ABPCやCCLでは高度耐性を示す株が認められたが、TMFXを含めてピリドンカルボン酸系抗菌剤ではみられなかった(Fig. 1)。

Staphylococcus spp. 7株に対するTMFXのMICはTFLXより4管、OFLXより1管劣るが、0.39~3.13μg/mlに分布しており、CPFYやCCLと同程度のMICを示した。

ABPCもTMFXと同等の抗菌力であったが、ABPCではMICが50μg/mlの高度耐性株が1株みられた(Fig. 2)。

以下、グラム陽性菌およびグラム陰性菌で株数の少ない菌種については各薬剤のMIC値をTable 1にまとめて示した。*Bacillus* spp., *Klebsiella* spp.および*Enterobacter* spp.各2株に対するTMFXの抗菌力はTFLXより劣るものの、OFLXおよびCPFYとほぼ同等であった。

2. 家兎における血清・主要臓器・口腔軟組織および骨組織内濃度

血清濃度は、測定点中2時間値が最も高く、1.48μg/mlを示した。その後、徐々に減少したが、8時間値においてもピーク時の約4分の1程度の濃度が認められた。臓器および諸組織への移行性はFig. 3~5に示した。大部分は1~2時間値が高い濃度を示し、主要臓器では肝臓が17.12μg/g(1時間値)と最も高く、次いで腎臓15.93μg/g(2時間値)、肺5.12μg/g(1時間値)、脾3.24μg/g(1時間値)の順であった。

口腔軟組織では顎下腺が5.97μg/g(2時間値)と最も高く、以下歯肉5.27μg/g(2時間値)、舌3.84μg/g(1時間値)、顎下リンパ節2.77μg/g(2時間値)、咬筋2.03μg/g(2時間値)の順であり、これらはいずれも血清濃度を上まわっていた。

一方、骨組織については(Fig. 5)、大腿骨骨髓が最も良好な移行性がみられ、ほぼ血清と同様の時間的推移を示した。上顎骨と下顎骨は同程度の移行濃度であり、測定点中1時間値が最も高く、それぞれ0.90μg/g, 0.68μg/gを示したが、下顎骨皮質骨のピークは2時間値の1.20μg/gで下顎骨骨髓よりもやや高い移行濃度であった。しかし大腿骨皮質骨では、1時間値が最も高く、その移行濃度は0.44μg/gであり、大腿骨骨髓の約3分の1であった。上顎骨、下顎骨におけるピーク時の対血清比は0.46~0.81と血清よりも低かったが、4~8時間後まではほぼ血清濃度と同等の移行濃度が認められた。

3. ヒトにおける血清および口腔組織内濃度

TMFXの血清への移行性については抜歯、あるいは手術時に採血し得た42例でみると、投与後120分未満の症例では8例中4例が測定限界以下であったが、120分から480分まで、0.37~3.82μg/mlに分布しており、良好な移行濃度と持続性がみられた(Fig. 6)。各組織内濃度についてはTable 2に示した。上顎骨および下顎骨への移行濃度は180分以前に採取した症例の全てが測定限界以下で、移行は血清よりもやや遅れる傾向がみられた。180分以後で濃度の確認された症例は1.05~2.31μg/gに分布し、上顎と下顎の移行濃度に大差はみられなかった。血清濃度と比較すると、症例12

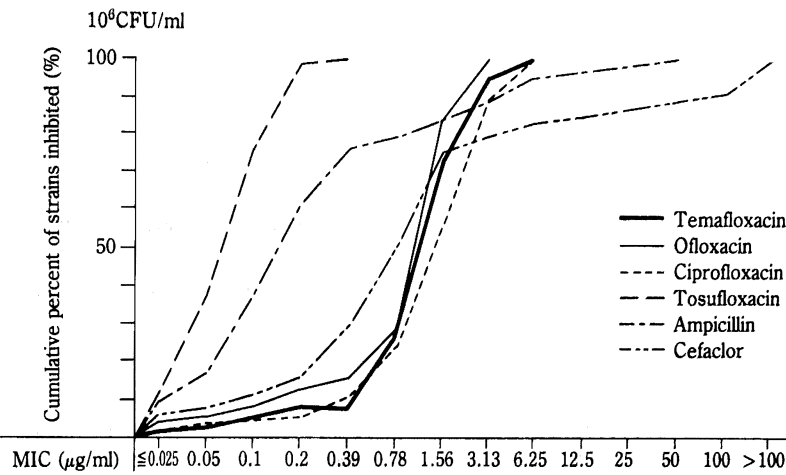


Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Streptococcus* spp., 68 strains.

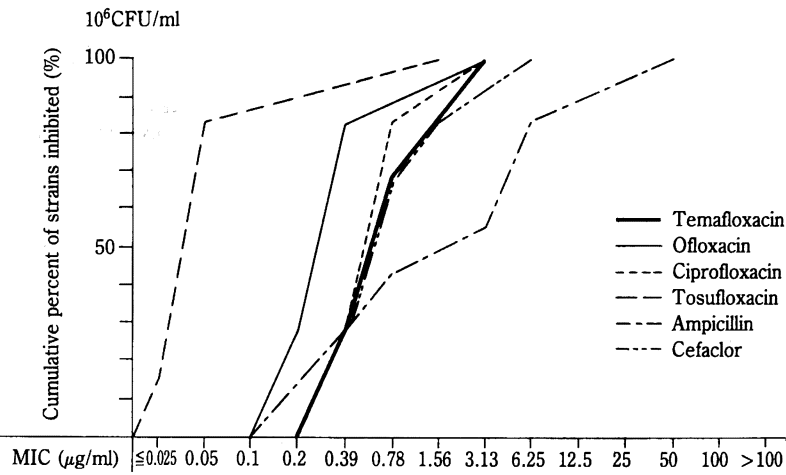


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus* spp., 7 strains.

Table 1. Susceptibilities of gram-positive and gram-negative bacteria

MIC (μg/ml) Isolates	Temafloxacin	Ofloxacin	Ciprofloxacin	Tosufloxacin	Ampicillin	Cefaclor
<i>Bacillus</i> spp. (2 strains)	0.05 0.78	0.05 0.39	1.56 0.78	<0.025 0.05	0.025 50	1.56 1.56
<i>Klebsiella</i> spp. (2 strains)	0.78 1.56	0.1 3.13	0.05 3.13	<0.025 0.1	50 50	1.56 0.78
<i>Enterobacter</i> spp. (2 strains)	0.2 0.2	0.1 0.2	<0.025 1.56	<0.025 0.05	50 100	25 0.78

の上顎骨では血清を上回る高い移行濃度を示したが、他の症例における対血清比は0.32～0.78で、おおむね血清よりも低く、平均対血清比は0.56であった。

歯肉組織は25分から270分まで10例について測定したが、60分以内に採取された6例中5例は測定限界以下であった。180分以後では1.40～2.40 $\mu\text{g/g}$ に分布しており、顎骨組織と同程度ないしはやや高い移行濃度がみられ、対血清比は0.68～1.45を示した。

顎下腺や耳下腺などの大唾液腺への移行濃度は270分から300分で3.15～8.00 $\mu\text{g/g}$ を示し、いずれも血清を上回る高い移行が得られ、平均対血清比は2.99であった。

舌および他の筋組織を採取できた3例でも唾液腺同様、血清以上の良好な移行性を示した。

上顎洞粘膜は120分値が0.87 $\mu\text{g/g}$ 、180分値が1.89 $\mu\text{g/g}$ であり、対血清比はそれぞれ0.24、1.42を示した。

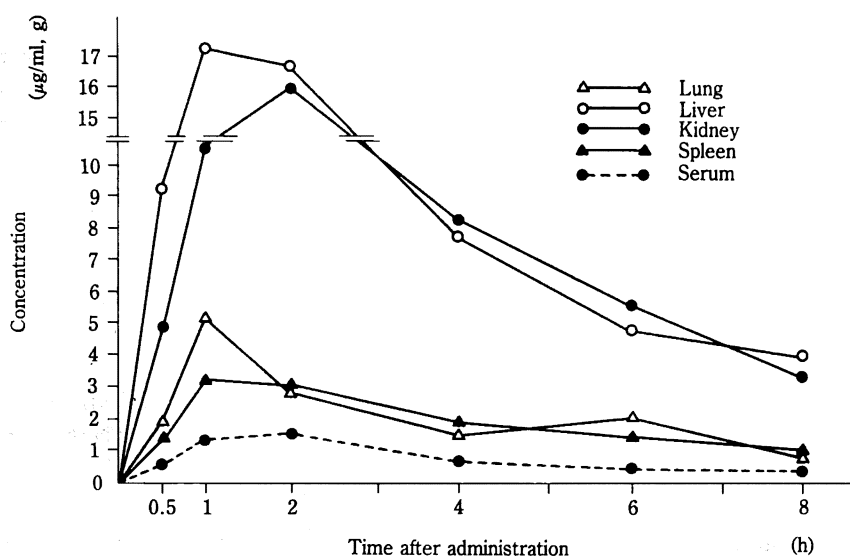


Fig. 3. Serum and tissue concentrations of tetracycline in rabbits (20 mg/kg p.o.).

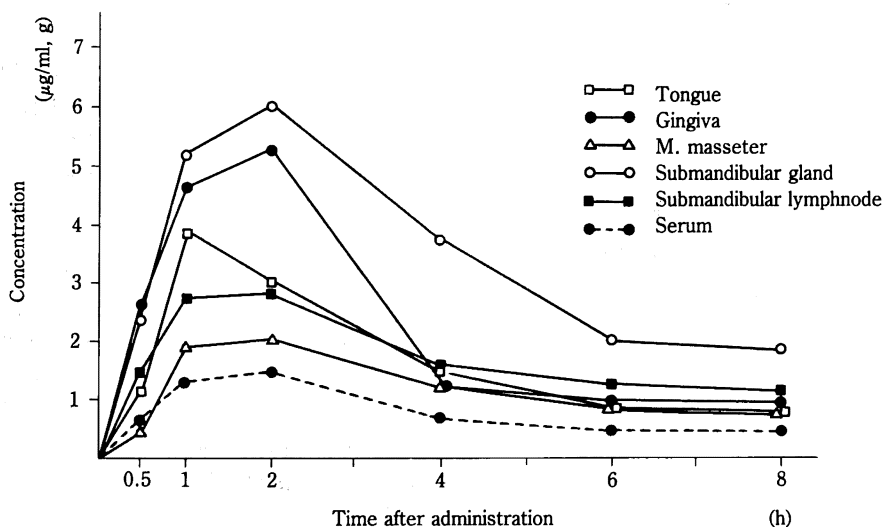


Fig. 4. Serum and tissue concentrations of tetracycline in rabbits (20 mg/kg p.o.).

一方、顎骨囊胞壁は180分から348分までの3例で、 $1.53 \sim 2.82 \mu\text{g/g}$ に分布しており、同一症例の顎骨組織内濃度とほぼ同等の値を示した。

4. ヒトにおける抜歯創濃度

抜歯創濃度は投与後120分未満では18例中12例、66.7%が測定限界以下であったが、120分以後は測定限界以下の症例24を除いて $0.17 \sim 3.95 \mu\text{g/ml}$ に分布しており、360分後まではほぼ同程度の移行濃度を示した。

また、480分後に採取された検体でも、 $1.24 \sim 1.74 \mu\text{g/ml}$ の濃度が得られており、長時間持続する傾向が認められた。一方、抜歯と同時に末梢静脈血を採取できた26例について、血清濃度と抜歯創濃度を比較すると、血清あるいは抜歯創濃度が測定限界以下の症例および投与量が 150mg であった症例を除いて、対血清比は $0.64 \sim 1.57$ を示し、血清を越える症例もみられたが、概ね血清と同等ないしはやや低い結果であった (Table 3)。

III. 考 察

歯科・口腔外科領域における感染症は *a-Streptococcus* を中心とするグラム陽性球菌と嫌気性菌との混合感染の占める割合が高い^{3, 4)}ことから、これらに感受性を示すことが抗菌剤を選択するうえで重要な条件となる。新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤 TMFX も幅広い抗菌スペクトルを有し、しかもグラム陽性菌に対する抗菌力は OFLX や CPFX に比べて強いとされており、本領域の感染症においてもその臨床的有用性が検討されている¹⁾。今回、我々は TMFX を抗菌力および組織移行性の面から検討し、本領域における有用性を評価した。

本剤の抗菌力について当教室保存の臨床分離菌株の MIC を測定した結果、グラム陽性菌のうち検出頻度の高い *Streptococcus* spp. 68 株に対する MIC_{80} 値は $3.13 \mu\text{g/ml}$ で、同系薬剤の中では TFLX より劣るが、CPFX や OFLX と同等の抗菌力を示した。また、本剤が嫌気性菌にも有効である¹⁾ことを考えあわせると、抗菌力の面での治療効果は十分期待し得るものと考えられる。

抗生物質を投与する際に考慮すべきこととして、その抗菌力に加えて病巣組織への移行性の問題がある。すなわち、目標組織に抗菌力を発揮し得る濃度が移行し、十分な時間持続することが必要である。そこで家兎およびヒトの口腔組織における本剤の移行濃度を測定した。家兎における血清および口腔組織内濃度は、概ね120分後にピークを示し、口腔軟組織はどの組織も全ての測定点において血清以上の濃度を示した。舌は、60分後にピークとなったが、これは例数が少ないためばらつきによる差が現れたものと思われる。軟組織の中でも特に顎下腺への移行が良好で、次いで歯肉の順であったが、これは我々が以前家兎を用いて検討を行った同系薬剤である TFLX⁹⁾、CPFX⁶⁾ および OFLX⁷⁾ の結果と同様で、概してピリドンカルボン酸系抗菌剤は、軟組織への移行が良好であるといえる。また軟組織内濃度はほぼ血清と類似した時間的推移を示した。

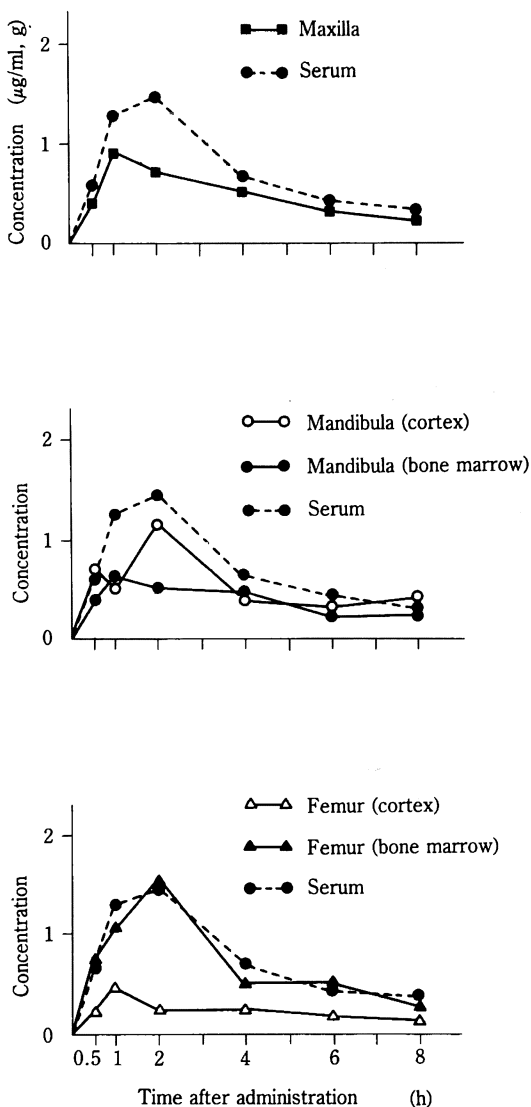


Fig. 5. Serum and bone concentrations of temafloxacin in rabbits (20 mg/kg p.o.).

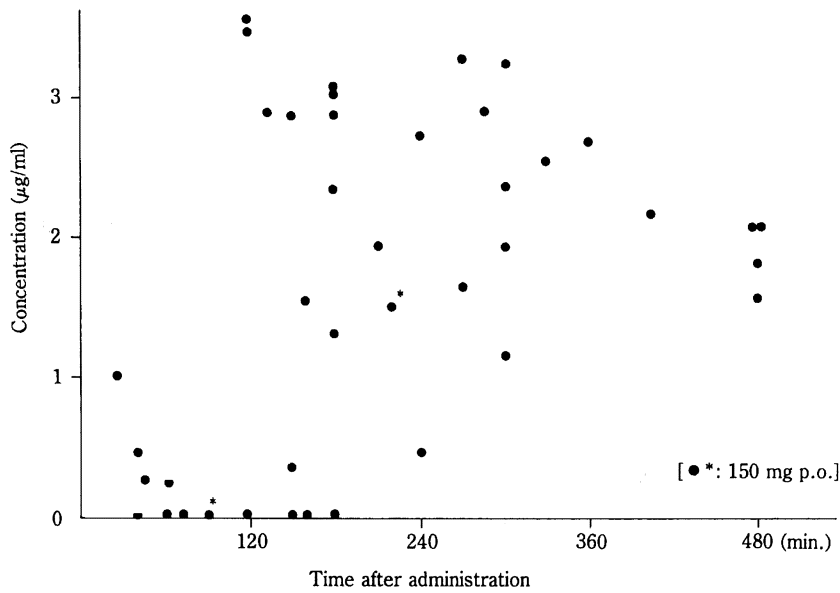


Fig. 6. Concentrations of temafloxacin in human serum (300 mg p.o.).

Table 2. Serum and tissue concentrations of temafloxacin in human (300 mg p.o.)

Case	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Time (min.)	Serum	Maxilla	Mandible	Gingiva	Salivary gland	Tongue	Muscle	Mucosa of maxillary sinus	Cyst wall
1	64	M	58	25	1.03			1.90(1.84)					
2	18	F	57	33				ND					
3	27	F	48	35			ND	ND					
4	47	M	60	47				ND					
5	16	F	45	60				ND					
6	36	F	47	60				ND					
7	49	F	49	120	3.56	ND						0.87 (0.24)	
8	17	M	60	120	ND		ND						
				160	ND		ND						
9	39	F	52	150	ND		ND						
10	68	F	37	150	0.37	ND						ND	
11	41	M	57	150	2.88		ND						
				180			ND						
12	43	M	82	180	1.33	1.89 (1.42)						1.89 (1.42)	
13	22	F	49	180	3.09		2.31 (0.75)						2.31 (0.75)
14	70	M	57	180	3.05	1.45 (0.48)							
15	47	M	65	180	2.36	ND		1.60 (0.68)					
16	19	M	61	240	0.48		ND						
17	65	F	58	240				1.40					
18	70	M	56	270	1.66		ND	2.40 (1.45)	8.00 (4.82)*		6.40 (3.86)***		
19	74	M	48	270	3.28		1.05 (0.32)	2.40 (0.73)	7.80 (2.38)*				
20	30	F	48	285	2.91	1.35 (0.46)							1.53 (0.53)
				348									2.82
21	61	F	42	300	2.37		1.85 (0.78)						
22	58	M	68	300	1.95				6.10 (3.13)*	2.60 (1.33)			
									3.15 (1.62)**		5.10 (2.62)***		

(): tissue/serum *submandibular gland **parotid gland ***M. mylohyoideus ND: not detected

Table 3. Concentrations of temafloxacin at extraction sites in human (300 mg p.o.)

Case	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Time (min.)	Concentration of temafloxacin ($\mu\text{g/ml}$)		
					serum	blood at extraction site	blood/serum
1	27	F	48	15		ND	
2	64	M	58	25	1.03	0.78	0.76
3	32	M	65	30		ND	
4	68	M	55	30		1.34	
5	26	F	47	30		ND	
6	18	M	70	30		ND	
7	22	M	58	30		ND	
8	18	F	57	33		ND	
9	36	F	44	40	0.49	0.77	1.57
10	18	M	60	40	ND	ND	
11	29	F	45	45	0.28	0.18	0.64
12	29	M	62	55		2.47	
13	23	F	55	55		2.94	
14	34	M	78	60	0.24	ND	
15	36	F	47	60	ND	ND	
16	47	M	60	70	ND	ND	
17	41	F	43	80		ND	
18	31	M	70	90	ND*	ND*	
19	26	F	50	120	3.48	3.95	1.14
20	32	F	49	120		3.05	
21	23	F	45	135	2.90	2.85	0.98
22	22	M	52	160	1.56	1.20	0.77
23	20	F	51	180		3.41	
24	26	F	50	180		ND	
25	65	M	52	180		1.40	
26	26	F	50	180	2.89	1.86	0.64
27	30	M	67	180	ND	0.17	
28	29	M	70	210	1.95	2.18	1.12
29	25	F	58	220	1.50*	0.73*	0.49
30	43	F	57	240	2.74	2.31	0.84
31	32	F	49	240		2.30	
32	29	F	63	240		1.85	
33	18	M	70	260		1.90	
34	23	F	40	285		2.37	
35	71	M	63	300	3.24	2.35	0.73
36	20	M	63	300	1.17	1.13	0.97
37	32	F	49	300		1.23	
38	21	F	44	300		2.48	
39	30	F	46	330	2.55	2.66	1.04
40	28	F	43	360	2.68	3.52	1.31
41	45	F	53	360	3.82	3.64	0.95
42	32	F	56	370		1.34	
43	14	F	48	405	2.18	1.42	0.65
44	29	M	67	480	1.82	1.61	0.88
45	28	F	45	480	2.08	1.74	0.84
				480	2.08	1.33	0.64
46	26	M	78	480	1.57	1.24	0.79

*150 mg p.o. (case 18, 29) ND: not detected

顎骨組織内濃度については上顎骨と下顎骨皮質骨、骨髓に分けて検討したが、いずれも血清濃度を下まわっていた。ピーク時では血清の約50%以上の濃度を示したが、投与後4時間以後はほぼ血清と同様の移行濃度が認められ、8時間後まで大差なく持続する傾向がうかがわれた。部位別にみると、上顎骨が下顎骨骨髓よりもやや高い移行濃度を示し、また下顎骨では皮質骨の方が骨髓に比べて良好な移行性が認められた。一般に骨髓への抗菌剤の移行濃度は皮質骨と同程度ないしはそれより高いと考えられている⁶⁻⁸⁾が、今回はそれとは逆の結果が得られた。この理由は明らかではないが、特に高値を示したのは、2時間値のみで、他の測定点では皮質骨と骨髓濃度に大差がみられなかったことから個体差によるバラツキのためと思われる。

同系薬剤であるOFLX20mg/kgを家兎に投与した際の顎骨組織への移行性に関する報告⁷⁾では上顎骨、下顎骨皮質骨および下顎骨骨髓内濃度は、およそ2~4時間値が高く、それぞれ3.12 μ g/g、2.58 μ g/gおよび5.49 μ g/gを示しているが、今回測定した本剤の顎骨組織内濃度はいずれもこれらを下まわる結果であった。また、投与量は異なるが、TFLX 150mg/kg投与後の下顎骨骨髓内濃度は、4時間値が最も高く、ピーク時の対血清比は0.69であったとの報告⁵⁾もみられるが、本剤の対血清比は0.46でほぼTFLXと同程度の移行率と考えられた。

歯科・口腔外科領域の感染症は、根尖性または辺縁性歯周炎に続発する化膿性炎が主体であり、本剤が歯肉や顎骨にも良好な移行性を示すことから、本領域の感染症治療には有利であることが推測された。

一方、ヒト口腔組織内濃度についても十分な移行が得られているかどうか検討したが、顎骨組織への移行濃度は、測定限界以下から2.31 μ g/g、歯肉は測定限界以下から2.40 μ g/gに分布し、顎骨組織は血清よりもやや低値を示したが、腺組織へは3.15~8.00 μ g/g、筋組織へは5.10~6.40 μ g/gと血清を上まわる良好な移行性が得られた。顎骨組織内濃度は、180分未満が全て測定限界以下であり、血清に比べて移行はやや遅れる傾向がみられたが、180~300分で血清の約30%以上の良好な移行が認められた。

他のピリドンカルボン酸系抗菌剤のヒト口腔組織移行性に関する報告は少なく、また投与量が若干異なるため単純に比較することはできないが、なかでも報告の多い顎骨や歯肉への移行性に関する諸家の報告を見てみると、佐野ら⁷⁾はOFLX200mg投与後の顎骨内濃度を測定し、105~270分値で0.39~1.50 μ g/g、対血清比0.19~0.53(測定限界以下1例を除く)であったと

報告している。また、山根ら⁹⁾はlomefloxacin (LFLX) 200mg投与後の歯槽骨濃度は2~3時間値が高く、平均値で0.43~0.47 μ g/gの値を示したと報告しているが、本剤では300mg投与後、180~300分で1.05~2.31 μ g/g(測定限界以下3例を除く)の移行濃度が得られており、OFLXと同程度で、LFLXよりも優れた顎骨移行性が見られ、しかも長時間持続する傾向が認められた。歯肉内濃度について、有藤ら¹⁰⁾はTFLX 150mg投与後1時間前後では測定限界以下の症例が多いが、2時間以後は血清濃度を越える症例もみられたと報告している。また、山根ら⁹⁾はLFLX 200mg投与後の歯肉内濃度は、2~3時間値が高く、1.04~1.22 μ g/gを示したと報告し、また、大野ら¹⁰⁾によればOFLX300mg投与後の歯肉内濃度は2時間値が7.0 μ g/gと高く、血清の約2倍の移行がみられたとしている。本剤300mg投与後の歯肉内濃度は、OFLXよりは低かったが、TFLXやLFLXよりも良好で、これら2剤に比べると本剤の移行はやや遅れるものの、顎骨と同様に持続性がみられた。これは家兎を用いた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付ける結果であった。また、顎骨へも他のピリドンカルボン酸系抗菌剤の移行性と比べて遜色なく、顎炎や顎骨骨髓炎などにも効果を期待し得ることが予測された。

前述したごとく口腔感染症からの検出菌のうち、*Streptococcus*属の占める割合は特に高いが、これらに対する本剤のMIC₈₀値3.13 μ g/mlを治療目標濃度に設定すると、投与後180~360分までこれを越える症例が24.0%で、吸収はやや遅れるが持続性もあり、十分満足できる口腔組織移行性であると思われる。

拔牙創濃度について、他のピリドンカルボン酸系抗菌剤に関する報告をみると、金子ら¹¹⁾はfleroxacin 200mg投与後の拔牙創内の血中濃度は服用後141~370分の55例で、0.45~4.43 μ g/mlに分布したと報告しており、ほぼ我々の測定したTMFXの拔牙創濃度と同レベルと思われた。椎木ら¹²⁾は予防投与の観点からOFLXの拔牙創濃度を測定し、OFLXのMIC₇₀値3.13 μ g/mlをこえた症例は1時間以後であったことから、1時間を予防投与の至適時間であるとしている。それに対してTMFXでは、2時間未満の症例のほとんどが測定限界以下であったが、高頻度に検出される*Streptococcus*属に対するMIC₈₀値3.13 μ g/mlを参考にすると、2時間以後は29例中の4例、13.8%がこれを越えていた。そのため、拔牙などの予防投与は少なくとも手術開始2時間以前に行う必要があると思われた。

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およびヒトにおける口腔組織内濃度を測定し、さらに臨床的検討として実際の臨床応用をもって評価してきたが、今回は基礎的に検討を加えてみた。その結果以上述べてきたようにTMFXは同系抗菌剤であるCPFXやOFLXと同等の抗菌力を有し、しかも良好な口腔組織移行性が認められ、口腔感染症に対して十分期待のもてる有用な薬剤であると思われる。今後、さらに臨床応用がすすめられ歯科・口腔外科領域における本剤の有用性が明らかになるものと考えている。

文 献

- 1) 那須 勝, 熊澤浄一: 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Temafloxacin(TA-167), 大分, 1992
- 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(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 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。歯薬療法1(1): 65~71, 1982
- 4) 佐々木次郎: 菌性感染症からの検出菌とその薬剤感受性。歯医学誌6: 89~104, 1987
- 5) 有藤公夫, 吉位 尚, 奥舎 保, 田口雅史, 中尾 薫, 島田桂吉: 口腔外科領域におけるT-3262の基礎および臨床的検討。Chemotherapy 36(9): 1525~1538, 1988
- 6) Ohtsuka Y, Takenono I, Hirano F, Motoji S,

Kobayashi S, Yoshii T, Nakao K and Shimada K: Basic and Clinical Studies on Ciprofloxacin. 17th International Congress of Chemotherapy June 24~27, 1991 Berlin, Germany

- 7) 佐野栄作, 大塚芳樹, 中筋加名子, 平野富希, 元地茂樹, 市位政昭, 小林総一郎, 吉位 尚, 中尾 薫, 島田桂吉: オフロキサシンの骨組織移行性の検討。Chemotherapy 39(10): 976~981, 1991
- 8) 湯沢伸好: 家兎における抗菌剤(ABPC, CCL)の骨組織移行に関する研究。歯学75: 1415~1442, 1988
- 9) 山根伸夫, 椎木一雄, 吉田敏弘: 口腔外科領域におけるNY-198の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36(2): 1365~1370, 1988
- 10) 大野正光, 黒住良隆, 西村敏治: 口腔外科領域におけるオフロキサシン(OFLX)の組織内移行濃度に関する検討。日口外誌36(7): 1618~1620, 1990
- 11) 金子明寛, 坂本春生, 森島 丘, 太田嘉英, 佐々木次郎: 口腔外科領域におけるFleroxacinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 38(S-2): 657~665, 1990
- 12) 椎木一雄, 山根伸夫, 宮沢真澄, 長谷部左知子, 榑原 守: New quinolone系抗菌剤の抜歯創内移行濃度。Chemotherapy 35(12): 940, 1987

A study on antimicrobial activity and oral tissue transfer of temafloracin

Takashi Yoshii, Soichiro Kobayashi, Kanako Nakasuzi, Yoshiki Ohtsuka,
Iwao Takenono, Takahiro Yamazaki, Shinya Magara, Takashi Shimazaki,
Kouji Ichiki, Shigeki Motoji, Eisaku Sano, Kaoru Nakao
and Keikichi Shimada

Department of Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Kobe University

(Director: Prof. K. Shimada)

7-5-2, Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-city, Hyogo 650, Japan

A basic study was carried out to evaluate the usefulness of temafloracin (TMFX) in dentistry and oral surgery, and the following results were obtained:

1) The antimicrobial activity of TMFX was determined and compared with those of ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), ampicillin (ABPC) and cefaclor (CCL) against 81 strains clinically isolated in our department. The antimicrobial activity of TMFX was inferior to that of TFLX and ABPC, but was equal to those of OFLX, CPFX and CCL. The MIC 80% of Streptococci isolated at a high frequency from oral infections was 3.13 $\mu\text{g/ml}$.

2) Oral tissues in rabbits showed their peaks from 60 to 120 minutes after oral administration of 20 mg/kg. The levels in oral soft tissues were superior to those in serum. The levels in the jaw bone were almost half that in serum, and were maintained continuously from 60 to 480 minutes.

3) The penetration of TMFX into oral human tissues from 25 to 300 minutes after oral administration of 300 mg was determined. The levels in gingiva ranged from N. D. (not detected) to 2.40 $\mu\text{g/g}$, and were almost the same as those in serum. Other oral soft tissues, however, showed higher levels than those measured in serum. The levels in the jaw bone ranged from 1.05 to 2.31 $\mu\text{g/g}$ between 180 and 300 minutes after administration. The mean ratio of the concentration in the jaw bone to that of serum was 0.56.

4) TMFX was orally administered at a single dose of 300 mg to a total of 46 patients before extraction. The levels in blood flowing from extraction sites ranged from N.D. to 3.95 $\mu\text{g/ml}$ between 25 and 480 minutes. When the blood concentration in the extraction site was set at MIC 80% of Streptococci as a target level, 13.8% of the cases whose samples were taken between 120 and 480 minutes after administration exceeded the target level.

From these results, TMFX is considered to be an useful antimicrobial agent for treating oral infections.