

SY5555 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・太田 嘉英・植松 正孝

東海大学医学部口腔外科*

椎木 一雄・内藤 博之・菅野 和幸

いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科

金子 明寛^{#2}・富田 文貞・唐木田一成・山根 伸夫

足利赤十字病院歯科口腔外科

山本 忠・加納 欣徳

豊橋市民病院 歯科口腔外科

#1 治験総括医師

#2 判定委員会メンバー

新しい経口用ペネム系抗菌剤 SY5555 について歯科・口腔外科への適応を臨床的に検討した。

1) 26例の抜歯予定者を対象に、本剤150mgを単回投与し、抜歯創の血液を採取し抜歯創内濃度を測定した。その結果、投与後40分から4時間までで96.2%が0.05 μ g/ml以上の濃度を示した。

2) 歯科・口腔外科領域感染症患者118例に SY5555 を投与した。臨床効果は担当医判定で86.8%、委員会判定では90.4%の有効率が得られた。副作用は7例(6.0%)に認められ消化器症状が5例、発疹等が2例であった。

3) 54例の閉塞膿瘍より136株の起炎菌が分離された。内訳は好気性グラム陽性菌39.7%、好気性グラム陰性菌6.6%、嫌気性菌53.7%であった。細菌学的効果については92.6% (50例/54例)の消失率が得られた。

Key words : SY5555, ペネム系抗菌剤, 歯科・口腔外科領域感染症, 抜歯創内濃度

SY5555 はサントリー株式会社生物医学研究所にて合成され、サントリー株式会社と山之内製薬株式会社により共同開発がすすめられている新しい経口用ペネム系抗菌剤である。

本剤は、緑膿菌を除くグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を有し、歯科・口腔外科領域感染症において検出頻度の高い口腔レンサ球菌や嫌気性菌に対しても強い抗菌力を有することより²⁾、同領域における高い有用性が期待された。このため本剤の基礎的および臨床的検討を行い、その有効性、安全性について検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 抜歯創内・口腔組織内への移行

1) 抜歯創内濃度

(1) 対象

下顎埋伏智歯患者など、抜歯を必要とする患者26名を対象とし検討を行った。

患者はいずれも腎機能正常者で、本剤の投与に際しては患者の同意を得た。

(2) 投与方法

SY5555 150mg (力価) 1錠を抜歯約40分前から4時間前に食後または空腹時に経口投与した。本剤投与後に抜歯し、抜歯創内に貯留した血液を主とする体液を注射筒で採取したあと直ちに遠心分離し、血球成分を除いた後、-80℃にて凍結保存した。

(3) 測定

測定は三菱油化 BCLにて行った。

(2)で得た血清を3% 6N HClで希釈し遠心分離した後、上清を用いて Bond Elut C₁₈ カラムで抽出、agar well法により bioassay を行った³⁾。

検定菌は *Bacillus subtilis* ATCC6633、検定培地はクエン酸ナトリウム培地を用いた。

2) ヒトの口腔組織内への移行

(1) 対象

口腔外科手術予定患者3名について検討を行った。

内訳は下顎骨骨折で固定に用いた金属プレートの除去手術、左側下顎骨嚢胞の摘出手術、8)の抜歯手術の施行患者であった。本剤の投与に際しては患者の同意を得た。

(2) 投与方法および処理方法

手術施行前1時間から4時間に本剤150mg錠または200mg錠(力価)を1錠経口投与し、採取された組織は直ちに-80℃のディープフリーザーにて凍結した。また、組織採取時に同時に血液採取が可能であったものについては併せて血中濃度の測定も行った。

(3) 測定方法

濃度測定は三菱油化BCLにて行った。得られた組織をシラスタチンを含むM/15リン酸緩衝液を添加しホモジネートした。遠心上清を用い前記の agar well 法にて測定した。

2. 臨床的検討

1) 対象患者

1991年8月から1992年3月までに東海大学医学部口腔外科、いわき市立総合磐城共立病院 歯科口腔外科、足利赤十字病院 歯科口腔外科、豊橋市民病院 歯科口腔外科を受診し、同意を得られた118例に本剤を投与した。

2) 対象疾患

I群：歯周組織炎(歯槽骨炎、歯槽骨膜炎、歯槽膿瘍、歯周囲膿瘍など)

II群：歯冠周囲炎(智歯周囲炎など)

III群：顎炎(顎骨骨膜炎、顎骨骨炎、顎骨周囲炎など)

ただし、各疾患群とも「歯科・口腔外科領域における抗生物質効果判定基準⁶⁾」でいう投与開始時評点がI群、II群は10点以上、III群15点以上の患者を対象とした。年齢は17歳以上80歳以下、性別および入院・外来別は問わないことにした。

なお、実施計画書では下記項目に該当する患者はあらかじめ除外することにしたが、やむを得ず治験に組み入れられた場合には、判定委員会で個々に症例の採否を検討した。

(1) β-ラクタム系(カルバペネム系、セフェム系およびペニシリン系など)抗生物質にアレルギー既往のあるもの

(2) SY5555に類似のペネム系抗菌剤を前治療薬として使用していたもの

(3) SY5555投与開始前に他の化学療法が施行され既に症状が改善しつつあるもの

(4) SY5555投与に非感性的の菌種による感染症で効果が期待しがたいもの

(5) 重症感染症などで経口剤による治療が不適当と判断されるもの

(6) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、本剤の有効性、安全性の判定が困難なもの

(7) 重篤な心、肝または腎機能障害を有するもの

(8) 妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のあるもの

(9) フロセミドなどの利尿剤の使用を必要とするもの

(10) その他治験担当医師が不適当と判断したもの

3) 患者の同意

本治験に先立ち治験の目的、内容等を説明し、治験参加の同意を原則として本人から得ることとした。

4) 投与方法

SY5555 100mg, 150mg錠(力価)を1回1~2錠1日3回経口投与した。投与期間は原則として3~14日以内とした。

5) 投与の中止

次の項目のいずれかに該当する場合、治験担当医師の判断で投与を中止し、この時点で所定の検査を実施することとした。

(1) 副作用・臨床検査値の異常変動が発現し、継続投与困難と判断された場合

(2) 本剤の効果が期待出来ないと判断した場合。ただし、無効の判定は少なくとも3日分投与後に行うこととした。

(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) 患者もしくは法定代理人等から中止の申し出があった場合

(5) その他、治験担当医師が継続投与不適当と判断した場合

6) 併用療法

(1) 原則として他の抗菌性薬剤(局所投与を含む)あるいはステロイド剤、解熱鎮痛消炎剤、消炎酵素剤、健胃剤、消化酵素剤などSY5555の効果判定と安全性判定に影響を与える薬剤の併用は避けた。治療上やむを得ずこれらの薬剤を使用した場合には必ず薬剤名、1日投与量、投与期間などを調査表に記載することとした。

(2) 原則的に投与期間中は治療のための特別な処置は避けるが、外科的処置を行った場合にはその内容を調査表に記載することとした。

7) 観察項目および検査

(1) 重症度および病型

投与開始時の症状所見により重症度を「軽症」、「中

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 : $R \geq 0.7$

$$\text{Score ratio (R)} = \frac{\text{Score (total numerical points) of Day 3}}{\text{Score (total numerical points) of Day 0}}$$

等症]および「重症」の3段階、また病型を「急性」、「慢性」および「慢性の急性増悪」の3段階に評価した。

(2) 臨床症状の観察

① 観察時期

可能な限り投与中は頻繁に観察するが、投与開始日(投与前)、投与3日目には必ず、さらに投与を継続する場合には投与終了時にも観察することとした。

② 観察項目および症状の評点基準

Table 1に示す項目について観察することとした。

また、排膿・閉塞膿瘍の有無について、来院日には必ず観察し記録することとした。

8) 細菌学的検査

検査材料は原則として閉塞膿瘍のみとし、穿刺にて検体を採取した。検査は投与開始日と閉塞膿瘍の再形成があれば、投与中あるいは投与終了時にも実施することとした。

採取検体は変法嫌気ポーター(クリニカル・サブライ社製)に封入後、速やかに三菱油化BCLに送付した。同施設にて菌の分離、同定ならびに対照薬剤についての最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法^{7,8)}に従い測定した。

9) 副作用および臨床検査値の異常変動

本剤投与開始後に生じた副作用が疑われる症状または臨床検査値の異常変動について、その種類、程度、発現日、対症療法、転帰を症状が消失するまで追跡調査し、本剤とその症状との因果関係を、患者の状態、既往歴、併用療法、投薬と発症との時間的關係などを勘案の上、下記の分類で判定した。

このうち、治験薬との関連性について否定できない症状を、副作用または臨床検査値の異常変動として取り扱うこととした。

1. 明らかに関係あり

2. 多分関係あり
3. 関係あるかもしれない
4. 関係ないらしい
5. 関係なし

* : 副作用および臨床検査値の異常変動が疑われる症状の程度は、日本化学療法学会副作用判定基準案⁹⁾に基づき判定することとした。

10) 臨床検査

委員会にて投与前として投与3日前から投与開始日まで、投与後としては投与開始後3日後から投与終了3日後までに、原則として下記の臨床検査のうち主なものを実施している症例を評価例とした。

また委員会では、主治医が異常変動有と判定した症例についてその妥当性を日本化学療法学会副作用判定基準案⁹⁾を参考にしながら判定した。なお好酸球数については500以上増加した場合、主治医判定と無関係に取り上げることとした。

(1) 血液：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数、プロトロンビン時間など

(2) 肝機能：s-GOT, s-GPT, ALP, ビリルビン(直接、総)など

(3) 腎機能：BUN, 血清クレアチニンなど

(4) 尿所見：蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣など

(5) その他：血清電解質(Na, K, Cl), CRP, 赤沈値, クームス反応など

11) 効果判定

(1) 臨床効果

① 担当医判定

「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準⁹⁾」を参考に「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階、または「判定不能」で判定したものを主判定とした。なお、判定基準はTable 1のとおりである。

② 委員会判定

判定委員会では、「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準⁹⁾」に従い、「著効」, 「有効」, 「無効」の3段階で判定を行った。

(2) 細菌学的効果

閉塞膿より検体が採取され、菌が検出された症例の細菌学的効果を「消失」, 「菌消失せず」, 「不明」で判定した。また、判定委員会では、「菌消失せず」と判定された症例について、「菌不変」, 「菌交代」および「菌不明」の3段階で判定した。

(3) 安全性

副作用および臨床検査所見の推移をもとに担当医の

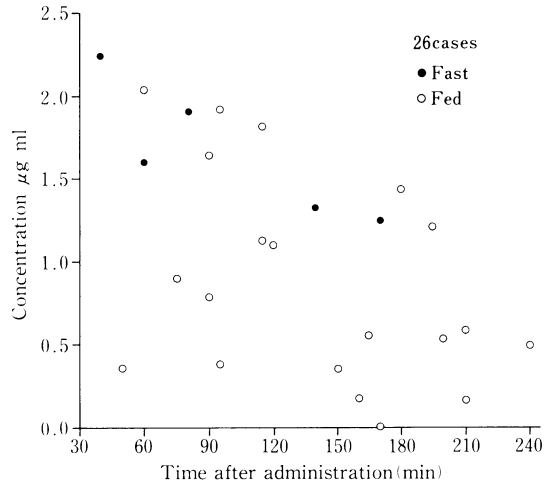


Fig. 1. Blood concentration of tooth extraction wound after SY5555 150mg p.o.

判断により「安全」, 「ほぼ安全」, 「やや問題がある」, 「問題がある」の4段階および「判定不能」で判定した。

(4) 有用性

臨床効果, 安全性などを勘案して本剤の有用性を「極めて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「有用でない」の4段階または「判定不能」で判定した。

II. 試験成績

1. 抜歯創内、口腔内組織への移行

1) 抜歯創内濃度

抜歯症例26名より得られたSY5555の抜歯創内への経時的な濃度移行をFig 1に示す。

投与時期の内訳は、21例が食後投与であり空腹時投与は5例であった。検体採取時間は40分から240分までの間で、60分から120分までが全体の約30%、120分から180分までが27%であった。抜歯創内濃度は0.01~2.24µg/mlであった。

2) ヒト口腔組織内への移行

SY5555の歯肉内濃度、嚢胞壁、顎骨、血漿中濃度をTable 2に示した。3例に実施し、5検体を得た。嚢胞壁の1検体は0.21µg/gの濃度を得たが、それ以外の4検体は検出限界以下であった。

2. 臨床成績

1) 症例内訳

検討症例の内訳はTable 3に示すとおりで、総投与例数118例のうち有効性評価例数は114例、安全性評価例数は117例、有用性評価例数は116例、細菌学的効果

Table 2. Concentration of SY5555 in plasma and oral tissue

No.	Age	Sex	Weight (kg)	dose (mg)	Time (min)	Concentration			Hospital code
						tissue	concentration ($\mu\text{g/g}$)	plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)	
1	43	M	57	200	75	Maxillary bone Cyst-wall	<0.03 0.21		①
					90				
					110				
2	37	M	65	200	120	Gingiva	<0.12	0.20	①
					120				
3	34	M	69	150	210	Gingiva	<0.11		②

① Iwaki Kyoritsu General Hospital

② Ashikaga Red Cross Hospital

Table 3. Patients structure

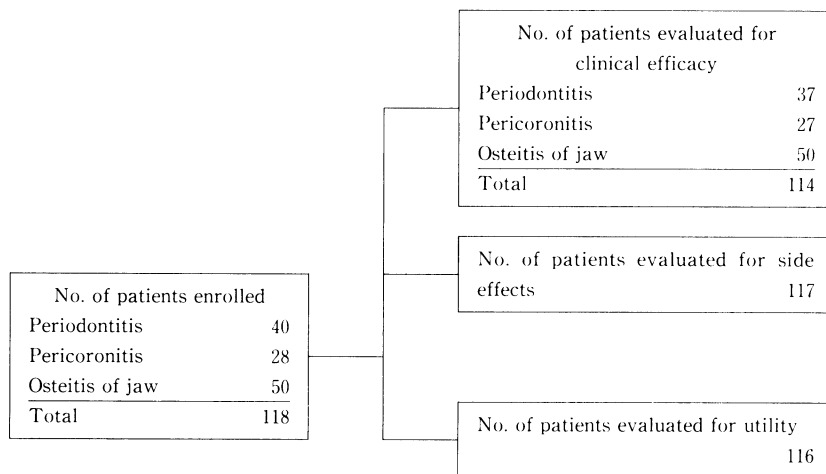


Table 4. Sex and age of patients evaluated for clinical efficacy

Age (yr)	Sex		Total (%)
	male	female	
17~19	2	2	4 (3.5)
20~29	10	18	28 (24.6)
30~39	11	11	22 (19.3)
40~49	20	13	33 (28.9)
50~59	6	6	12 (10.5)
60~69	3	4	7 (6.1)
70~79	6	1	7 (6.1)
80~	0	1	1 (0.9)
Total (%)	58 (50.9)	56 (49.1)	114 (100)

Table 5. Daily dose and duration in patients evaluated for clinical efficacy

Daily dose (mg×times)	Duration (days)				Total %
	≤3	4~5	6~7	8~14	
100×3	1		2		3 (2.6)
150×3	47	38	17	6	108 (94.7)
200×3	1		1	1	3 (2.6)
Total (%)	49 (43.0)	38 (33.3)	20 (17.6)	7 (6.1)	114 (100)

Table 6. Clinical efficacy assessed by doctors in charge

	No. of patients evaluated	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Diagnosis						
Periodontitis	37	8	24	2	3	32/37 (86.5)
Pericoronitis	27	9	15	2	1	24/27 (88.9)
Osteitis of jaw	50	10	33	4	3	43/50 (86.0)
Dose (mg×time/day)						
100×3	3	1	2			3/3
150×3	108	26	68	7	7	94/108 (87.0)
200×3	3		2	1		2/3
Total	114	27	72	8	7	99/114 (86.8)

Table 7. Clinical efficacy assessed by symptom score

	No. of patients evaluated	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		excellent	good	poor	
Diagnosis					
Periodontitis	37	9	24	4	33/37 (89.2)
Pericoronitis	27	11	13	3	24/27 (88.9)
Osteitis of jaw	50	10	36	4	46/50 (92.0)
Dose (mg×time/day)					
100×3	3	2	1		3/3
150×3	108	28	69	11	97/108 (89.8)
200×3	3		3		3/3
Total	114	30	73	11	103/114 (90.4)

評価例数は54例であった。疾患別症例数は歯周組織炎37例、歯冠周囲炎27例、顎炎50例であった。除外、脱落症例の内訳は、抗菌剤を併用した1例については有効性、有用性から除外、1日服薬したが、副作用のため投与を中止した症例1例、3日目判定なしの2例の計4例は有効性の評価から除外した。3日目判定なしの1例で2日目朝に来院しその後来院せず、安全性を電話のみで確認した症例については、安全性、有用性の評価も除外した。また、2日間投与して、無効、中止した症例については、本剤が無効であったため投与を中止し、他剤に切替えたものであるため、臨床効果は無効例として採用した。この場合には、評点比判定は2日目の所見を3日目のものとして補填し、判定した。

2) 患者背景

有効性評価例114例の患者背景因子別の症例数は以下のとおりである。

性年齢別分布は Table 4 に示すとおりで40歳代の33例がもっとも多く28.9%を占め、次に20歳代が24.6%を占めていた。性別では男女に偏りは見られな

かった。

1日投与量・投与日数分布は Table 5 に示すとおり150mg×3回投与が全体の90%以上を占め、3日間以内の投与が43.0%を占めた。

3) 臨床効果

(1) 疾患別臨床効果

各疾患別および投与量別の主治医判定および委員会判定(評点比判定)を Table 6, 7 に示す。総症例114例における主治医判定では、著効27例(23.7%)、有効72例(63.2%)、やや有効8例(7.0%)、無効7例(6.1%)で有効率86.8%であった。一方、委員会判定では、著効30例(26.3%)、有効73例(64.0%)、無効11例(9.6%)で有効率90.4%であった。投与量別では、全体の9割が150mg×3回投与であったのでこの有効率を見ると、主治医判定では87.0%、委員会判定では89.8%であり主治医判定と委員会判定の有効率のあいだに殆ど差はみられなかった。

疾患別の有効率(主治医判定)は、歯周組織炎86.5%、歯冠周囲炎88.9%、顎炎86.0%といずれも85%以上の有効率を示し、これら疾患間には大きな差は認められ

Table 8. Efficacy rate assessed by type of infection (doctors in charge)

Diagnosis	Type of infection			Total
	acute	chronic	chronic (acute exacerbation)	
Periodontitis	26/30 (86.7)		6/7	32/37 (86.5)
Pericoronitis	18/20 (90.0)	1/1	5/6	24/27 (88.9)
Osteitis of jaw	27/32 (84.4)	1/1	15/17 (88.2)	43/50 (86.0)
Total	71/82 (86.6)	2/2	26/30 (86.7)	99/114 (86.8)

Table 9. Efficacy rate assessed by symptom score of Day 0 (doctors in charge)

Diagnosis	Symptom score of Day 0			Total
	10~14	15~19	≥20	
Periodontitis	25/30 (83.3)	7/7	—	32/37 (86.5)
Pericoronitis	11/12 (91.7)	13/15 (86.7)	—	24/27 (88.9)
Osteitis of jaw	—	31/34 (91.2)	12/16 (75.0)	43/50 (86.0)
Total	36/42 (85.7)	51/56 (91.1)	12/16 (75.0)	99/114 (86.8)

Table 10. Efficacy rate assessed by presence of surgical treatment (doctors in charge)

Diagnosis	Efficacy rate (%)	
	surgical treatment	non surgical treatment
Periodontitis	27/28 (96.4)	5/9
Pericoronitis	5/6	19/21 (90.5)
Osteitis of jaw	35/37 (94.6)	8/13 (61.5)
Total	67/71 (94.4)	32/43 (74.4)

なかった。

(2) 背景因子別臨床効果

患者背景因子の臨床効果(主治医判定)を Table 8, 9, 10に示した。病型別の臨床効果は、慢性の症例が2例と少ないものの病型別の有効率に特に差は見られなかった(Table 8)。また、開始時評点別の臨床効果では、10~14点 85.7%、15~19点 91.1%、20点以上75.0%であり、軽症から中等症の有効率が、20点以上の重症例に比べ高かった(Table 9)。投与開始日の外科的処置の有無についての臨床効果は投与開始日に外科的処置を行った群は94.4%、行わなかった群74.4%と、外科的処置を行った群は高い有効率を示した(Table 10)。また、Table 11にSY5555投与開始直前の化学療法が無効であった症例についての本剤の臨床効果を示した。ペニシリン系、セフェム系が無効であったものに対しては70~80%の有効率であったが、ピリドンカルボン酸系等の薬剤に対しては90.9%の有効率であった。

(3) 自覚症状の3日目および投与終了日の改善度
投与開始日に有症で投与3日目および投与終了日に自覚症状を観察し得た症例、ならびに投与開始日には無症であるが、投与3日目および終了日に悪化し症状が出現した症例を対象とし、投与開始時所見より投与3日目および投与終了日の所見が1段階以上改善したものを改善例として、症状別の改善度を求めた。症状別改善率を Fig. 2に示す。

全身所見の体温、全身倦怠感、食欲不振の3日目改善率は84~94%、終了日では90~98%、発赤、腫脹の3日目改善率は口腔内が65~75%、終了日では74~86%、口腔外の3日目改善率は86~87%、終了日では89~91%、疼痛については3日目改善率は自発痛87.9%、嚥下痛86.2%、圧痛27.4%、終了日では自発痛91.6%、嚥下痛89.7%、圧痛40.7%の改善率であった。

4) 細菌学的効果

(1) 疾患別分離菌別株数

臨床効果評価対象例数114例のうち閉塞膿瘍のあった症例は74例であり、このうち細菌検査を実施し、菌が発育した54例、136菌株について細菌学的検討を行った。

疾患別の分離菌別株数を Table 12に示した。歯周組織炎ではグラム陽性菌の検出率が31.5%、グラム陰性菌が9.3%、嫌気性菌が59.3%の割合で検出された。歯冠周囲炎ではグラム陽性菌が45.5%、グラム陰性菌が18.2%、嫌気性菌が36.4%の割合で検出された。

顎炎では、グラム陽性菌45.1%、グラム陰性菌が2.8%、嫌気性菌が52.1%の割合で検出された。全検出

Table 11. Clinical efficacy in case of ineffectual prechemotherapy

Prechemotherapy		No. of patients evaluated	Clinical effects				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Penicillin drugs	ABPC	1		1			1/1
	AMPC	3		2		1	2/3
	BAPC	5	1	2	2		3/5
	LAPC	5		4	1		4/5
	Sub-total	14	1	9	3	1	10/14 (71.4)
Cefem drugs	CEX	6	1	3		2	4/6
	CDX	1		1			1/1
	CXM-AX	1	1				1/1
	CFTM PI	1		1			1/1
	CCL	10	2	6	1	1	8/10 (80.0)
	Sub-total	19	4	11	1	3	15/19 (78.9)
Others	OFLX	1	1				1/1
	LFLX	1			1		0/1
	TFLX	6	3	3			6/6
	RKM	1		1			1/1
	CAM	1		1			1/1
	CFIX+BAPC	1		1			1/1
Sub-total	11	4	6	1		10/11 (90.9)	
Total		44	9	26	5	4	35/44 (79.5)

菌の割合ではグラム陽性菌39.7%，グラム陰性菌が6.6%，嫌気性菌が53.7%の割合で検出された。全検出菌中 Oral Streptococci の占める割合は33.8%であった。

(2) 疾患別細菌学的効果

疾患別細菌学的効果を Table 13 に示した。歯周組織炎37例のうち閉塞膿より菌が検出された症例は20例であり全例菌が消失した。歯冠周囲炎27例のうち菌検出症例は5例であり全例菌が消失した。顎炎50例のうち菌が検出された症例は29例であり、このうち4例が「菌消失せず」であった。この4例の内訳は、閉塞膿瘍の再形成が見られ菌検査した結果「菌交代」であったものの1例、投与終了日に排膿が見られたもの(菌不明)3例であり、消失率は86.2%、全体の消失率は92.6%であった。

(3) 分離菌別細菌学的効果

分離菌別細菌学的効果を Table 14 に示す。グラム陽性菌の単独菌感染は全体の13.0%を占め、主な検出菌は Oral Streptococci であり消失率は100%であった。

グラム陰性菌、嫌気性菌の単独感染例は各々全体の3.7%を占めるのみで、消失率はグラム陰性菌では100%、嫌気性菌では *Fusobacterium* sp. が投与終了日に排膿が残っていたために「菌消失せず」(菌不明)となり消失率は1/2であった。複数菌感染は全体の79.6%

を占め、そのうち3菌種以上の感染例が50.0%であった。2菌種の感染では嫌気性菌が構成菌となる割合は75.0%であった。複数菌感染例では43例のうち3例が「菌消失せず」であり、うち1例が「菌交代」であった。

交代菌として、*Streptococcus anginosus*、*Peptostreptococcus micros*、*Fusobacterium nucleatum* 各1株が検出された。

5) 安全性

(1) 副作用

本剤との因果関係が否定し得なかった副作用のまとめを Table 15 に示した。

安全性評価例数117例中副作用発現例は、胃部不快感・下痢1例、下痢3例、発疹・痒痒感1例、薬疹1例、口角炎1例の計7例(6.0%)であった。発疹・痒痒感1例、薬疹1例の計2例は本剤投与を中止したが、その他の症例は投与継続中に症状消失し、特に問題となる副作用は認められなかった。

6) 臨床検査値の異常変動

評価例114例のうち委員会で異常変動として取り上げた3例の一覧表を Table 16 に示した。

臨床検査値の異常変動の内訳は、好酸球増多1例(1/80件, 1.3%)、ALP上昇1例(1/68件, 1.5%)、BUNと血清K上昇1例(それぞれ1/78件, 1.3%およ

Symptoms	No. of cases evaluated	Improvement rate (%)		
		50	100	Day3 Termination
Body temperature	61		83.6	90.2
Fatigue	45		91.1	95.6
Anorexia	47		93.6	97.9
Redness (local fever)				
Intraoral	113		64.6	74.3
Extraoral	75		86.7	90.7
Swelling				
Intraoral	114		75.4	86.0
Extraoral	97		85.6	88.7
Induration	60		68.3	76.7
Pain				
Spontaneous pain	107		87.9	91.6
Swallowing pain	29		86.2	89.7
Oppressive pain	113		27.4	40.7
Trismus	57		82.5	82.5
Finding of lymphnode	88		64.8	77.3

Fig. 2. Improvement rate of symptoms a point of Day3 and Termination

び1/59件, 1.7%)であり, 臨床症状を伴うもの, あるいは重篤な症例は認められなかった。

7) 有用性

有効性と安全性を加味し, 主治医が判定した有用性を Table 17に示す。総症例116例中極めて有用27例(23.3%), 有用70例(60.3%), やや有用11例(9.5%), 有用でない8例(6.9%)であり, 有用以上の有用率は83.6%であった。また疾患群別の有用率は歯周組織炎86.8%, 歯冠周囲炎85.7%, 顎炎80.0%であった。

III. 考 察

従来より歯科口腔外科領域感染症に対する第一選択剤としてペニシリン系薬剤が主流であったが, 最近では Oral Streptococci に対して, 耐性化傾向をしめす薬剤が増加してきている。本剤は特にグラム陽性菌, 嫌気性菌に対し強い抗菌力を有し, 各種 β -ラクタマーゼに対して安定である。また, 本邦では初めての新規経口ペネム系抗菌剤であるため本領域に対する高い有用性

が期待された。SY5555の抜歯創内移行は25/26例(96.2%)が本剤の Oral Streptococci に対する MIC_{90} ($0.05\mu\text{g/ml}$)以上の濃度を示し, 本剤は術前の予防投与に対しても使用しうるものと考えられる。しかし, 口腔組織内移行については, 5検体中濃度が測定できたものは1検体のみであった。抜歯創内濃度の測定については, 当初, 他の抗菌剤と同様に6 mm thickのペーパーディスクを用いる方法で試みたが, 本剤の蛋白結合率の高さ等の理由で正確な値が得られなかった。このため採取方法, 抽出方法等を再検討し, 今回の結果を得た。組織内濃度についても新たな測定方法が確立されたが⁵⁾, 試料が少なかったので今回の検体での再測定はできなかった。

臨床的検討では, 臨床効果評価例114例で検討した結果主治医判定で86.8%, 委員会判定で90.4%と高い有効性が示された。疾患別に見ると, 主治医判定, 委員会判定ともに差は見られなかった。SY5555の委員

Table 12. 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	1
	<i>S. epidermidis</i>			2	2
	<i>S. sanguis</i>	4	1	3	8
	<i>S. anginosus</i>		2	1	3
	<i>S. constellatus</i>	1		10	11
	<i>S. intermedius</i>	9	1	12	22
	<i>S. mitis</i>		1	1	2
	<i>L. cremoris</i>	1		1	2
	<i>Corynebacterium</i> spp.	2		1	3
Sub-total		17	5	32	54
Aerobic bacteria (Gram-negative)	<i>Neisseria</i> spp.		1	2	3
	<i>K. oxytoca</i>	1			1
	<i>H. influenzae</i>	1			1
	<i>H. parainfluenzae</i>	1	1		2
	<i>H. parahaemolyticus</i>	1			1
	<i>E. corrodens</i>	1			1
Sub-total		5	2	2	9
Anaerobic bacteria	<i>G. haemolysans</i>	1	1		2
	<i>G. morbillorum</i>	1			1
	<i>P. micros</i>	9		3	12
	<i>P. prevotii</i>	1			1
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2	1	4	7
	<i>P. acnes</i>	1		1	2
	<i>B. uniformis</i>			1	1
	<i>Bacteroides</i> spp.		1	3	4
	<i>P. oralis</i>	1		5	6
	<i>P. intermedia</i>	5		4	9
	<i>P. buccae</i>	1	1	4	6
	<i>Prevotella</i> spp.			4	4
	<i>F. varium</i>	4		3	7
	<i>F. nucleatum</i>	3		3	6
	<i>Fusobacterium</i> spp.	2		2	4
GPR*	1			1	
Sub-total		32	4	37	73
Total		54	11	71	136

*Gram positive rod

Table 13. Bacteriological response

Diagnosis	No. of patients evaluated	Eradicated	Not eradicated		Eradication rate* (%)
			replaced	unknown	
Periodontitis	20	20			20/20 (100)
Pericoronitis	5	5			5/5
Osteitis of jaw	29	25	1	3	25/29 (86.2)
Total	54	50	1	3	50/54 (92.6)

* Eradicated/evaluated

Table 14. Bacteriological effect on isolated organisms

Isolated organism		No. of cases patients evaluated	Eradicated	Not eradicated		Eradication rate (%)
				replaced	unknown	
Monomicrobial infection	Gram-positive	<i>S. sanguis</i>	1	1		1/1
		<i>S. anginosus</i>	1	1		1/1
		<i>S. constellatus</i>	2	2		2/2
		<i>S. intermedius</i>	2	2		2/2
		<i>L. cremoris</i>	1	1		1/1
	Sub-total		7	7		7/7
	Gram-negative	<i>H. influenzae</i>	1	1		1/1
		<i>E. corrodens</i>	1	1		1/1
		Sub-total		2	2	
	Anaerob.	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1		1/1
		<i>Fusobacterium</i> sp.	1		1	0/1
Sub-total		2	1	1	1/2	
Sub-total		11	10	1	1	10/11 (90.9)
Polymicrobial infection	G(+) + G(+)		2	1	1	1/2
	G(+) + G(-)		2	2		2/2
	Anaerob. + G(+)		5	4		4/5
	Anaerob. + Anaerob.		7	7		7/7
	Not less than 3 organism		27	26		26/27 (96.3)
	Sub-total		43	40	1	2
Total		54	50	1	3	50/54 (92.6)

Anaerob. : anaerobic bacteria

Table 15. Side effects

Symptoms	Age	Sex	Daily dose	Duration	Severity	Day of appearance	Treatment	Day of disappearance
Stomach Discomfort	38	M	150mg, t.i.d.	4	mild	3	natural aluminium silicate bifidobacterium	5
Diarrhoea	49	M	150mg, t.i.d.	4	mild	2	none	3
Diarrhoea	60	F	150mg, t.i.d.	7	mild	1	none	2
Diarrhoea	25	M	200mg, e.i.d.	3	moderate	2	bifidobacterium	3
Rash, Itching	60	M	150mg, t.i.d.	1	mild	0	none	2
Drug Eruption	23	F	150mg, t.i.d.	5	mild	5	none	9
Angular Stomatitis	41	M	100mg, t.i.d.	6	mild	3	none	9

Table 16. Aggravation of laboratory findings

Aggravation laboratory findings	No. of patients with aggravation of laboratory findings
Eosinophile ↑	1
ALP ↑	1
BUN ↑ · K ↑	1
Total	3

会判定の有効率90.4%という結果を、実施時期、参加施設、対象患者などの背景因子が同一ではないが、歯科・口腔外科領域の統一基準により臨床効果が検討されている他の抗菌剤の有効率と比較すると、ceftaclor (CCL) は70例で検討され有効率82.8%¹⁰⁾, cefprozil (CFPZ) は97例で有効率81.4%¹¹⁾, cefuroxime axetil (CXM-AX) は234例で有効率83.8%¹²⁾, cefteram pivoxil (CFTM-PI) は201例で有効率88.1%¹³⁾, cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は92例で有効率89.1%¹⁴⁾, cefdinir (CFDN) は174例で有効率90.8%¹⁵⁾, cefditoren pivoxil (CDTR-PI) は94例で有効率84.0

Table 17. Utility judged by doctors in charge

Diagnosis	No. of patients evaluated	Utility				Utility rate (%)
		very satisfactory	satisfactory	slightly satisfactory	unsatisfactory	
Periodontitis	38	8	25	2	3	33/38 (86.8)
Pericoronitis	28	9	15	2	2	24/28 (85.7)
Osteitis of jaw	50	10	30	7	3	40/50 (80.0)
Total	116	27	70	11	8	97/116 (83.6)

%¹⁶⁾であり、SY5555はCFDNと同等、またそれ以外の抗菌剤より高い有効率を示した。

背景因子の検討については、病型では、急性、慢性、慢性の急性増悪の有効率に大きな差は見られなかった。投与開始日の評点別臨床効果については、10～14点群と15～19点群の比較では歯周組織炎の10～14点の有効率が83.3%と若干低かったが、それ以外では殆ど差が見られなかった。20点以上は顎炎のみであるが有効率75.0%であった。今回の検討では200mg投与例が3例と少なかったためこの結果を考察するには不十分だが、20点以上の重症例には、150mgの投与量では若干不十分であると考えられる。投与開始日の外科的減圧処置の有無別では、外科的処置を行っている症例が全症例の62.3%であり、有効率は94.4%、外科的処置を行っていない群の有効率は74.4%で明確な差がみられた。前投与抗菌薬が無効であった症例に対する有効率では、ペニシリン系薬剤に対しては71.4%、セフェム系薬剤に対しては78.9%、ピリドンカルボン酸系とマクロライド系などの薬剤に対しては90.9%と高い有効率を示した。10年程前の口腔外科領域感染症に多く用いられた薬剤はampicillin(ABPC)、bacampicillin(BAPC)等のペニシリン系薬剤が主流であったが、最近ではABPCに耐性傾向を示す口腔レンサ球菌が増加している傾向があり、またセフェム系抗菌剤はペニシリン系薬剤ほど口腔レンサ球菌に対する抗菌力を持たない。このため、ペニシリン系薬剤の抗菌力を持ち構造的には新しい本剤の登場は、歯科・口腔外科領域にとって大きな期待がもてる。

自覚症状の3日目改善率の検討では口腔内の発赤・腫脹および硬結、圧痛を除き3日目で80%以上の症例において改善が認められた。口腔内発赤・腫脹、硬結などはやや改善がおくれる傾向がみられ3日目には65～75%であったが、投与終了日にはほぼ75%の症例が改善している。圧痛は最も低値であり、3日目は27.4%であったが投与終了日には40.7%の症例が改善した。本剤と同等の有効率であるCFDNと比較するとほぼ同様の傾向が見られるが、特に全身倦怠感、嚥下

痛、リンパ節所見は本剤の改善率が約10%高く、圧痛の改善率は10%低かった¹⁵⁾。

細菌学的検討では、54例より有意菌が分離され細菌学的効果は消失率が92.6%と優れた成績であった。起炎菌の構成は、ここ10年ほどの傾向より若干嫌気性菌の割合が高かったが同様の傾向を示した。大まかな検出頻度は *Staphyrococcus* 属2.2%、*Oral Streptococci* 33.8%、好気性グラム陰性菌6.6%、*Peptostreptococcus* 属14.7%、*Bacteroides* 属3.7%、*Prevotella* 属18.4%である。2～3年前の統計と比較すると、*Oral Streptococci*の頻度が若干低下し、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属の頻度が増加した^{17,18)}。従って起炎菌の面でも本剤の歯科・口腔外科領域感染症に対する高い有用性が期待できると考える。

安全性については下痢、胃部不快感、口角炎等の消化器症状が5例および発疹等が2例計7例(6.0%)で認められたが、他領域で検討された副作用発現率4.9%¹⁾と明らかな差は認められず、特に重篤な症状もなかった。発疹が認められた症例は投与の中止を必要としたが、投与中止後に症状は消失した。下痢等の消化器症状が発現した症例で整腸剤等を処方した2例以外は特に処置は行わずSY5555の投与を継続し、投与中に症状は消失した。臨床検査値の異常変動については好酸球増多、ALP上昇およびBUNと血清Kの上昇各1例の計3例に発現した。しかし、いずれの症例も臨床症状を伴う異常変動はなく軽度であった。なお、発疹出現例において好酸球の増多はみられていない。有効性と安全性を総合的に判定した有用率は全体で83.6%と高い有用性を示した。

以上の成績よりSY5555は歯科・口腔外科領域感染症に対し1回150mg×3回投与で優れた臨床効果を示し、本領域感染症の治療に高い期待がもてる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 齋藤 篤, 國井乙彦: 第41回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。SY5555, 東京, 1993

- 2) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, Koizuka S, Nishihara T, Adachi H, Okano K, Ishiguro M: Studies on penem antibiotics II. *In vitro* activity of SUN5555, a new oral penem. *J Antibiot* 42(6): 977~988, 1989
- 3) Rylander M, Nord C E, Norrby S R: Comparative *in vitro* activity of the new oral penem ALP-201 against aerobic and anaerobic bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 919~924, 1989
- 4) Bergen T, Fonseca J: Comparative antibacterial activity of the penem ALP-201. *Chemotherapy* 37: 413~419, 1991
- 5) 諸住なおみ, 宮田幸代, 金井 靖, 米本儀之, 杉田修, 大沼規男, 菊地康博, 小林寅詰, 佐藤弓枝, 松田静治, 他: SY5555の組織内濃度測定法. *Chemotherapy* 42(S-1): 235~242, 1994
- 6) 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
- 7) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)の測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 8) 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
- 9) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案. *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 10) 森鼻健史, 坂本春生, 後藤 潤, 大野康亮, 吉田 広, 長谷川昌宏, 椎木一雄, 村瀬桂三, 橋本哲郎: 口腔外科領域における cefaclor の基礎的ならびに臨床的検討. *J Antibiot* 37: 1006~1022, 1984
- 11) 植松正孝, 佐々木次郎, 後藤 潤, 金子明寛, 森鼻健史, 富田文貞, 太田嘉英, 森島 丘, 坂本春生, 椎木一雄, 他(4施設): BMY-28100の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 37(S-3): 855~876, 1989
- 12) 佐々木次郎, 道 健一, 佐藤田鶴子, 大根光明, 椎木一雄, 坂本春生, 曾田忠雄, 大曾根洋, 河内四郎, 他(5施設): Cefuroxime axetil (CXM-AX) の歯科・口腔外科領域感染症に対する有効性と安全性に関する検討. *菌薬療法* 8: 221~235, 1989
- 13) 佐々木次郎, 椎木一雄, 坂本春生, 佐藤田鶴子, 道 健一, 大曾根洋, 近内寿勝, 山本 忠, 出口浩一, 他(11施設): 口腔外科領域感染症に対する ceftoram pivoxil の臨床的検討. *菌薬療法* 9: 11~27, 1990
- 14) 佐々木次郎, 森鼻健史, 金子明寛, 後藤 潤, 植松正孝, 椎木一雄, 山根伸夫, 坂本春生, 森島 丘, 重原聡, 他(11施設): 口腔外科領域における cefetamet pivoxil の臨床的検討. *Chemotherapy* 38: 331~339, 1990
- 15) 佐々木次郎, 植松正孝, 高井 宏, 池嶋一兆, 大根光朝, 吉田敏弘, 澤裕一郎, 椎木一雄, 内藤博之, 菅野和幸, 他(13施設): Cefdinir の歯科・口腔外科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討. *菌薬療法* 11: 68~85, 1992
- 16) 佐々木次郎, 森島 丘, 椎木一雄, 太田嘉英, 高井宏, 池嶋一兆, 坂本春生, 金子明寛, 道 健一, 片岡竜太, 他(9施設): 歯科口腔外科領域感染症に対する Cefditoren pivoxil (ME1207) の臨床的検討. *菌薬療法* 11: 112~123, 1992
- 17) 金子明寛: 歯科・口腔外科領域感染症における起炎菌の変貌と治療. *化学療法*の領域 9: 83~91, 1993
- 18) 佐々木次郎, 成田令博, 道 健一, 西田紘一編: 改定「歯科におけるくすりの使い方」(1991~1994) p. 32~37, デンタルグイヤモンド社, 東京, 1991

Clinical studies on SY5555 dentistry and oral surgery

Jiro Sasaki, Yoshihide Oota and Masataka Uematsu

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

Bouseidai, Isehara 259-11, Japan

Kazuo Shiiki, Hironobu Naitou and Kazuyuki Kanno

Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Akihiro Kaneko, Fumisada Tomita, Kazunari Karakida and Nobuo Yamane

Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

Tadashi Yamamoto, Yoshinori Kanou

Department of Dentistry and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

We performed experimental and clinical studies on SY5555, a new penem antimicrobial agent for oral use, in the field of oral surgery.

1) Twenty-six patients were orally given 150 mg of SY5555, and the concentration of the drug in blood accumulating in the wound after tooth extraction was determined. The concentration of SY5555 was 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or higher in 96.2% of the patients during the period from 40 min to 4 hours after medication.

2) SY5555 was administered to 118 patients with bacterial infections in the field of oral surgery. The efficacy rate evaluated by doctors was 86.8%, while that evaluated by committee was 90.4%. Side effects were observed in 7 patients: the gastrointestinal tract was affected in 5, and 2 showed eruption.

3) A total of 136 strains of organisms were isolated from occlusion abscesses in 54 patients. The isolation rate of aerobic gram-positive bacteria was 39.7%, aerobic gram-negative bacteria 6.6% and anaerobic bacteria 53.7%. The eradication rate was 92.6% (50/54 cases) in this study.