

## Balofloxacinの歯科・口腔外科領域感染症に対する臨床効果

佐々木次郎・唐木田一成・山根伸夫・太田嘉英・毒島保信・高倉 淳

東海大学医学部口腔外科\*

椎木一雄・菅野和幸・内藤博之

いわき市立総合磐城共立病院歯科・口腔外科

金子明寛・富田文貞・加藤久視

足利赤十字病院歯科・口腔外科

森鼻健史

日立製作所日立戸塚総合病院歯科・口腔外科

山本 忠

豊橋市民病院歯科・口腔外科

歯科・口腔外科領域感染症を対象に新規経口用キノロン薬balofloxacin (BLFX)の臨床効果について検討した。患者は歯周組織炎63例、歯冠周囲炎41例および顎炎52例の計156例(男性75例、女性81例)で、重症10例以外は軽症(75例)または中等症(71例)の感染であった。

患者は1日200mg(分2または分1)または400mg(分2)を3~12日間服用した。その結果、効果判定基準による有効率は歯周組織炎82.5%(52/63例)、歯冠周囲炎87.8%(36/41例)、顎炎94.2%(49/52例)で、全体では87.8%であった。この有効率は感染症状の重症度や外科的処置の有無、あるいは1日用量によってほとんど影響されなかった。閉鎖膿瘍を有する67症例より分離された起炎菌は好気性グラム陽性菌52株、好気性グラム陰性菌8株および嫌気性菌49株の計109株で、そのうち100株(91.7%)が消失した。

副作用は軽い消化器症状や頭痛、薬疹が7例(4.4%)に発現したが、いずれも投薬中止または終了で速やかに回復した。臨床検査値異常変動も軽度の好酸球増多5例とLDH上昇1例のみで、安全性上、特に問題は認めなかった。

**Key words** : balofloxacin, ニューキノロン薬, 歯科・口腔外科領域感染症

Balofloxacin (BLFX, 開発コード: Q-35)は中外製薬株式会社研究所で創製され、日本チバガイギー社と共同で開発されたニューキノロン系合成抗菌薬である。キノリン環8位へのメトキシ基の導入で光線照射に対して化学構造安定性を増し<sup>1)</sup>、また7位への3-メチルアミノピペリジン基の導入でグラム陽性菌や嫌気性に対する抗菌力を増強している<sup>2,3)</sup>。特に、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に対して強い抗菌活性を示す<sup>4)</sup>ので、本領域感染症における臨床的有用性が期待される。そこで今回、多施設共同研究により本剤の有効性、安全性ならびに有用性について検討したので報告する。

## I. 対象および方法

### 1. 対象

1992年7月から1994年3月までに東海大学医学部口腔外科ならびに関連病院歯科・口腔外科を受診した感染症患者で、同意の得られた166例を対象とした。

疾患は歯周組織炎(歯槽骨炎、歯槽骨膜炎、歯槽膿瘍、歯周膿瘍など)、歯冠周囲炎(智歯周囲炎など)および顎炎(顎骨骨膜炎、顎骨骨炎、顎骨周囲炎など)で、「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」<sup>5)</sup>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、顎炎については15点以上の症例とした。治験参加患者は16歳以上80歳未満とし、性別や入院、外来については問わなかったが、次のいずれかに該当する患者は原則として除外した。

① 同系抗菌剤に無効で、治験薬の効果が期待できない患者。

② 治験薬投与前に他の化学療法が施行され、症状が改善しつつある患者。

③ 重症の心、肝、腎機能障害がある患者。

④ 薬物アレルギー既往歴のある患者。

⑤ てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴を有する患者。

⑥ 妊娠または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者。

⑦ その他、治験担当医師が不適当と判断した患者。

## 2. 投与方法

BLFX 100mg錠および200mg錠(力価)を用い、1回当たり100mgまたは200mgを1日1回または2回経口投与した。投与期間は原則として3~14日間とし、次の項目のいずれかに該当する場合は投与を終了または中止し、この時点で所定の検査を実施することとした。

① 病状が治癒もしくは改善し、それ以上の投与を必要としないと判断した場合(投与終了)

② 副作用あるいは臨床検査値異常が発現し、継続投与が困難と判断した場合

③ 試験薬剤の効果が期待でき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)

④ 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合

⑤ 患者から中止の申し出があった場合(中止希望の理由を調査表に記入する)

⑥ その他、治験担当医師が継続不適当と判断した場合

## 3. 併用薬剤および外科的処置

① 他の抗菌性薬剤と併用しない。

② BLFXの薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤(例えばステロイド剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤、制酸剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤など)との併用は原則として避けた。但し、やむを得ず併用した場合は必ず薬剤名、投与量、投与期間など必要事項を調査表に記入することとした。

③ その他、必要な薬剤を投与している場合は、その処方を変えることなく投与し、薬剤名、投与量、投与期間などを調査表に記入した。

④ 穿刺、切開、根管処置などの外科的処置(排膿減圧処置を含む)を行った場合もその内容を記録することとした。

## 4. 観察項目および検査

### 1) 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、投与前(開始日)、投与3日後には必ず、さらに投与を継続する場合には、投与終了時にも必ず観察することとした。

#### ② 観察項目および評価基準

「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」(Table 1)に従い、各項目について観察し、症状の程度を点数で評価した。

また、投与開始日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、消失日、処置の内容およびその後の経過等について詳細に記録することとした。

### 2) 細菌学的効果

検査材料は原則として閉塞膿のみとし、穿刺により検体を採取した。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。

採取検体は速やかに変法シードチューブ<sup>®</sup>(栄研化学株式会社)に封入後、三菱化学ビーシーエルに送付し、菌の分離、同定ならびにMIC測定を実施した。MICはBLFXの他、対照薬としてofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX)を用い、日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法<sup>6)</sup>に準じて測定した。

### 3) 臨床検査

原則として、投与開始日および投与終了後に以下の項目について検査を実施した。また臨床上有意と考えられる検査値の変動が認められた場合には投与終了後も可能な限り追跡調査を行った。

①血液：赤血球数、ヘモグロビン量、ハマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数、血沈(1時間値)

②肝機能：S-GOT, S-GPT, Al-P, ビリルビン(総・直接), LDH,  $\gamma$ -GTP, LAP

③腎機能：BUN, 血清クレアチニン

④尿所見：蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 尿沈渣(赤血球, 白血球)

⑤その他：血清電解質(Na, K, Cl), CRP

## 5. 効果判定

### 1) 臨床効果

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、「著効」「有効」「やや有効」「無効」の4段階に判定した。

また「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」(Table 1)に従い、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)から「著効」( $R \leq 0.3$ ), 「有効」( $0.3 < R < 0.7$ ), 「無効」( $R \geq 0.7$ )の3段階での判定を行った。

### 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「菌消失」, 「菌消失せず」, 「不明」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段階で判定した。

#### 4) 有用性

臨床効果および安全性を勘案して有用性を「極めて有用」「有用」「やや有用」「有用性なし」の4段階で判定した。

## II. 試験成績

### 1. 症例構成

総登録症例は166例であった (Table 2)。このうち脱落10例 (来院せず3例, 投与期間3日未満4例, 投与3日後評点なし3例) を除く156例を有効性評価対象とした。疾患別内訳は歯周組織炎63例, 歯冠周囲炎41例および顎炎52例であった。副作用の評価対象は本剤の服薬が確認された160例, 臨床検査値異常変動については投与開始前後の検査が実施された119例, ならびに有用性は157例を評価対象とした。

### 2. 患者背景

患者の年齢は16歳から80歳に分布した (Table 3)。全体の84%は20歳から59歳の患者で占め, 65歳以上の高齢者も12名 (7.7%) 含まれた。性別は男性75名, 女性81

名でほぼ同数であった。感染症状の重症度は軽症および中等症患者がほぼ同数で全体の90%以上を占め, 重症例が10例含まれた。投与開始日の外科的処置は100例 (64.1%) で実施され, 感染症状の比較的低い症例に比べ, 中等症または開始日評点の合計が高い症例で多く施行された。本剤の用法用量は100mg×2回が49例, 200mg×1回が36例, 200mg×2回が71例であった。投与期間は3日間投与が71例 (45.6%) で最も多く, 最長投与例は12日間であった。

### 3. 臨床効果

#### 1) 主治医判定

主治医判定による臨床効果をTable 4に示す。

評価対象156例の臨床効果は著効48例, 有効78例, やや有効19例, 無効11例で, 有効率80.8% (126/156) であった。

疾患別にみると歯周組織炎では74.6% (47/63), 歯冠周囲炎では87.8% (36/41), 顎炎では82.7% (43/52) であった。

重症度別では軽症78.7%, 中等症80.3%と両者に差は

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 (total numerical points) of Day 3

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

Score (total numerical points) of Day 0

Table 2. Patients Structure

No. of patients enrolled Periodontitis 66 Pericoronitis 45 Osteitis of jaw 55 <hr/> Total 166	No. of patients evaluated for clinical efficacy Periodontitis 63 Pericoronitis 41 Osteitis of jaw 52 <hr/> Total 156	
		No. of patients evaluated for Adverse events 160
		No. of patients evaluated for aggravation of laboratory findings 119
		No. of patients evaluated for utility 157

Table 3. Background data of patients

Item		No. of patients (%)	
Age (yr)	16 ~ 19	5 ( 3.2)	
	20 ~ 29	38 (24.4)	
	30 ~ 39	25 (16.0)	
	40 ~ 49	38 (24.4)	
	50 ~ 59	30 (19.2)	
	60 ~ 69	13 ( 8.3)	
	70 ~ 79	6 ( 3.8)	
	80	1 ( 0.7)	
Sex	male	75 (48.1)	
	female	81 (51.9)	
Severity	mild	75 (48.1)	
	moderate	71 (45.5)	
	severe	10 ( 6.4)	
Surgical treatment (Day 0)	no	56 (35.9)	
	yes	100 (64.1)	
Score (Day 0)	Periodontitis 10 ~ 14	51 (32.7)	
	15 ~ 19	12 ( 7.7)	
	Pericoronitis 10 ~ 14	25 (16.0)	
	15 ~ 19	14 ( 9.0)	
	20 ~	2 ( 1.3)	
	Osteitis of jaw 15 ~ 19	37 (23.7)	
	20 ~ 24	12 ( 7.7)	
25 ~	3 ( 1.9)		
Daily dosage	100 mg tablet	100 mg × 2	49 (31.4)
		200 mg × 1	36 (23.1)
		200 mg × 2	40 (25.6)
	200 mg tablet	200 mg × 2	31 (19.9)
Duration (day)	3	71 (45.6)	
	4	30 (19.2)	
	5	22 (14.1)	
	6	15 ( 9.6)	
	7	8 ( 5.1)	
	8 ~ 12	10 ( 6.4)	

みられず、また重症例の10例は全て有効以上であった。

投与量別有効率は100mg×2回/日で89.8% (44/49), 200mg×1回/日で75.0% (27/36), 200 mg×2回/日で77.5% (55/71)であった。

外科的処置の有無別臨床効果は有で84.0% (84/100), 無では75.0% (42/56)であり、両群間に差はなかった (p=0.205)。

## 2) 評価比判定

評価比による臨床効果は著効53例, 有効84例, 無効19例で全体の有効率は87.8% (137/156)であった (Table 5)。疾患別にみると歯周組織炎82.5% (52/63),

歯冠周囲炎87.8% (36/41), 顎炎94.2% (49/52)で, 重症度別では軽症85.3%, 中等症88.7%, 重症は10例全例有効以上であった。

投与量別臨床効果は100mg×2回で91.8% (45/49), 200mg×2回で80.6% (29/36), 200mg×2回/日で88.7% (63/71)であった。

投与開始日の外科的処置の有無別臨床効果は有で89.0% (89/100), 無で85.7% (48/56)と, 差はみられなかった。

また, 投与開始日の評点別にみると, 評点が10~14点では84.2% (64/76), 15~19点では88.9% (56/63),

Table 4. Clinical efficacy assessed by doctors in charge

Item	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Diagnosis						
periodontitis	63	19	28	10	6	47/63 (74.6)
pericoronitis	41	14	22	2	3	36/41 (87.8)
osteitis of jaw	52	15	28	7	2	43/52 (82.7)
Severity						
mild	75	27	32	12	4	59/75 (78.7)
moderate	71	19	38	7	7	57/71 (80.3)
severe	10	2	8	0	0	10/10 (100)
Daily dose (mg × times)						
100 × 2	49	22	22	3	3	44/49 (89.8)
200 × 1	36	12	15	7	2	27/36 (75.0)
200 × 2	71	14	41	9	7	55/71 (77.5)
Surgical treatment						
(-)	56	12	30	9	5	42/56 (75.0)
(+)	100	36	48	10	6	84/100 (84.0)
Total	156	48	78	19	11	126/156 (80.8)

Table 5. Clinical efficacy assessed by symptom score

Item	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		excellent	good	poor	
Diagnosis					
periodontitis	63	22	30	11	52/63 (82.5)
pericoronitis	41	14	22	5	36/41 (87.8)
osteitis of jaw	52	17	32	3	49/52 (94.2)
Severity					
mild	75	28	36	11	64/75 (85.3)
moderate	71	23	40	8	63/71 (88.7)
severe	10	2	8	0	10/10 (100)
Daily dose (mg × times)					
100 × 2	49	20	25	4	45/49 (91.8)
200 × 1	36	16	13	7	29/36 (80.6)
200 × 2	71	17	46	8	63/71 (88.7)
Surgical treatment					
(-)	56	13	35	8	48/56 (85.7)
(+)	100	40	49	11	89/100 (89.0)
Total	156	53	84	19	137/156 (87.8)

20点以上では100% (17/17)であった (Table 6)。

#### 4. 細菌学的効果

評価対象156例のうち閉塞膿瘍からの起炎菌は67例から分離された (Table 7)。単独菌感染が35例 (好気性菌20例, 嫌気性菌15例), 複数菌感染が32例 (2菌種22例, 3菌種10例)で, 複数菌感染例の半数は好気性グラム陽性菌+嫌気性菌の構成であった。分離菌別臨床効果は単独菌感染例で88.6% (31/35), 複数菌感染例で90.6% (29/32)で, 感染形態による差はみられなかった。また, 疾患別にみると歯周組織炎63例のうち菌分離例は29例 (46.0%)で, 分離菌別臨床効果は82.8% (24/29)であっ

た。歯冠周囲炎では41例中7例 (5.9%)より菌が分離され, その臨床効果は6/7であった。また, 顎炎52例では31例 (59.6%)より菌が分離され96.8% (30/31)で, 全体の臨床効果は89.6% (60/67)であった。

分離菌別細菌学的効果をTable 8に示す。起炎菌はグラム陽性菌52株 (47.7%)とグラム陰性菌8株 (7.3%)および嫌気性菌49株 (45.0%)が分離された。分離頻度は *Streptococcus* spp. 45.0% (49株), *Prevotella* spp. 12.8% (14株), *Peptostreptococcus* spp. 11.9% (13株)の順に多かった。

細菌学的効果はグラム陽性菌92.3% (48/52), 嫌気性

Table 6. Clinical efficacy assessed by symptom score on Day 0

Diagnosis	Symptom score of Day 0			Efficacy rate (%)
	10~14	15~19	≥20	
Periodontitis	43/51 (84.3)	9/12 (75.0)	—	52/63 (82.5)
Pericoronitis	21/25 (84.0)	13/14 (92.9)	2/2	36/41 (87.8)
Osteitis of jaw	—	34/37 (91.9)	15/15 (100)	49/52 (94.2)
Total	64/76 (84.2)	56/63 (88.9)	17/17 (100)	137/156 (87.8)

Table 7. Clinical efficacy assessed by clinical isolates and diagnosis

Organism		Efficacy rate				
		periodontitis	pericoronitis	osteitis of jaw	total	
Monomicrobial infection	Aerobes	<i>S. aureus</i>	1/1		1/1	
		<i>S. epidermidis</i>	1/1		1/1	
		<i>S. sanguis</i>	1/1		2/2	
		<i>S. constellatus</i>	0/1		1/1	
		<i>S. intermedius</i>	1/1	1/1	4/4	
		<i>S. mitis</i>	1/1		0/1	
		<i>S. milleri</i>	1/3		2/2	
		<i>S. marcescens</i>	1/1		1/1	
	Sub total		7/10	1/1	8/9	16/20 (80.0)
	Anaerobes	<i>G. haemolysans</i>	2/2		1/1	2/2
		<i>G. morbillorum</i>	1/1		1/1	2/2
		<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1/1		2/2	1/1
		<i>P. micros</i>			2/2	2/2
		Anaerobic GPR	1/1	1/1		2/2
		<i>E. corrodens</i>	1/1			1/1
		<i>Prevotella</i> spp.	1/1		1/1	2/2
		<i>P. melaninogenica</i>	1/1			1/1
		<i>P. oris</i>			1/1	1/1
	<i>Fusobacterium</i> spp.	1/1			1/1	
Sub total		9/9	1/1	5/5	15/15 (100)	
Sub total		16/19	2/2	13/14	31/35 (88.6)	
Polymicrobial infection	2 organisms	6/7	3/3	12/12	21/22 (95.5)	
	3 organisms	2/3	1/2	5/5	8/10 (80.0)	
	Sub total	8/10	4/5	17/17	29/32 (90.6)	
Total		24/29 (82.8)	6/7 (85.7)	30/31 (96.8)	60/67 (89.6)	

菌89.8% (44/49)で差はみられず、グラム陰性菌8株は全て消失した。分離頻度の高い *Streptococcus* spp. は81.6% (45/49), *Prevotella* spp. は85.7% (12/14), *Peptostreptococcus* spp. は84.6% (11/13)で、全体では91.7% (100/109)の消失率であった。

Table 9に起炎菌109株のMIC別細菌学的効果を示した。MICは $\leq 0.025 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布したが、比較的低感受性の株も淘汰された。これら109株の他剤に対する感受性分布を比較すると、BLFXのMIC<sub>90</sub>は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で、OFLXやCPFXより4倍強く、NFLXより16倍強かった (Table 10)。

### 5. 安全性

#### 1) 副作用

副作用は評価対象160例中7例 (4.4%)に、軽度の下痢、軟便、嘔気、四肢脱力感、頭痛、中程度の薬疹が発現し

た (Table 11)。頭痛および薬疹の発現例では本剤の投与を中止したが、他の症例は投与を継続した。いずれの症状も投与中止後又は終了後に速やかに消失し、特に問題となるものではなかった。

#### 2) 臨床検査値異常変動

投与前後に検査が実施された119例中6例 (5.0%)で臨床検査値異常が発現した (Table 12)。その内訳は好酸球増多5例、LDHの上昇1例であり、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。

#### 3) 安全性

副作用および臨床検査値異常変動を勘案した安全性評価は対象160例中安全147例、ほぼ安全6例、やや問題がある6例、問題がある1例で、全体の安全率は95.6% (153/160)であった (Table 13)。

疾患別にみると歯周組織炎92.3% (60/65)、歯冠周囲

Table 8. Bacteriological effects of balofloxacin

Organisms	No. of strains	Eradicated	Not eradicated	Eradication rate (%)
[Gram (+) aerobes]				
<i>S. aureus</i>	1	1		1/1
<i>S. epidermidis</i>	1	1		1/1
group F streptococci	1	1		1/1
<i>S. anginosus</i>	3	3		3/3
<i>S. sanguis</i>	10	10		10/10 (100)
<i>S. salivarius</i>	2	2		2/2
<i>S. constellatus</i>	6	4	2	4/6
<i>S. intermedius</i>	11	9	2	9/11 (81.8)
<i>S. mitis</i>	8	8		8/8
<i>S. milleri</i>	7	7		7/7
<i>S. equinus</i>	1	1		1/1
<i>L. cremoris</i>	1	1		1/1
Sub total	52	48	4	48/52 (92.3)
[Gram (-) aerobes]				
<i>S. marcescens</i>	1	1		1/1
<i>Neisseria</i> spp.	7	7		7/7
Sub total	8	8		8/8 (100)
[Anaerobes]				
<i>G. haemolysans</i>	7	7		7/7
<i>G. morbillorum</i>	2	2		2/2
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	5	4	1	4/5
<i>P. micros</i>	8	7	1	7/8
anaerobic GPR	7	6	1	6/7
<i>E. corrodens</i>	2	2		2/2
<i>Bacteroides</i> spp.	1	1		1/1
<i>B. ureolyticus</i>	1	1		1/1
<i>Prevotella</i> spp.	4	3	1	3/4
<i>P. melaninogenica</i>	2	2		2/2
<i>P. intermedia</i>	5	4	1	4/5
<i>P. buccae</i>	2	2		2/2
<i>P. oris</i>	1	1		1/1
<i>V. parvula</i>	1	1		1/1
<i>Fusobacterium</i> spp.	1	1		1/1
Sub total	49	44	5	44/49 (89.8)
Total	109	100	9	100/109 (91.7)

炎100% (41/41), 顎炎96.3% (52/54)であった。

### 6. 有用性

評価対象157例中, 極めて有用46例, 有用76例, やや有用24例, 有用性なし11例で, 有用率は77.7% (122/157)であった (Table 14)。また疾患別の有用性は歯周

組織炎68.8% (44/64), 歯冠周囲炎87.8% (36/41), 顎炎80.8% (44/52)であった。

### III. 考察

前に報告<sup>4)</sup>した如く, BLFX200mgを単回経口投与すると, 血中濃度は速やかに高くなり, 最高1.1~1.2 $\mu$ g/

Table 9. Bacteriological effects of balofloxacin and susceptibility distribution of clinical isolates

Organisms	No. of eradicated strains/No. of isolated strains										Eradication rate (%)
	MIC ( $\mu$ g/ml)										
	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	
[Gram (+) aerobes]											
<i>S. aureus</i>				1/1							1/1
<i>S. epidermidis</i>		1/1									1/1
group F streptococci			1/1								1/1
<i>S. anginosus</i>		1/1	1/1	1/1							3/3
<i>S. sanguis</i>				1/1	5/5	2/2	2/2				10/10
<i>S. salivarius</i>				1/1	1/1						2/2
<i>S. constellatus</i>				1/2	2/3	1/1					4/6
<i>S. intermedius</i>			2/2	1/2	3/4	3/3					9/11
<i>S. mitis</i>				1/1	4/4	2/2	1/1				8/8
<i>S. milleri</i>				1/1	5/5	1/1					7/7
<i>S. equinus</i>			1/1								1/1
<i>L. cremoris</i>					1/1						1/1
Sub total		2/2	5/5	8/10	21/23	9/9	3/3				48/52 (92.3)
[Gram (-) aerobes]											
<i>S. marcescens</i>									1/1		1/1
<i>Neisseria</i> spp.	1/1		2/2	2/2	1/1		1/1				7/7
Sub total	1/1		2/2	2/2	1/1		1/1		1/1		8/8 (100)
[Anaerobes]											
<i>G. haemolysans</i>				3/3	2/2	1/1	1/1				7/7
<i>G. morbillosum</i>					2/2						2/2
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0/1	2/2	2/2								4/5
<i>P. micros</i>		5/5	2/2	0/1							7/8
anaerobic GPR	2/2		1/2		3/3						6/7
<i>E. corrodens</i>			2/2								2/2
<i>Bacteroides</i> spp.		1/1									1/1
<i>B. ureolyticus</i>									1/1		1/1
<i>Prevotella</i> spp.		1/1	0/1	1/1	1/1						3/4
<i>P. melaninogenica</i>		1/1		1/1							2/2
<i>P. intermedia</i>	1/1	2/2	1/2								4/5
<i>P. buccae</i>				1/1	1/1						2/2
<i>P. oris</i>	1/1										1/1
<i>V. parvula</i>					1/1						1/1
<i>Fusobacterium</i> spp.					1/1						1/1
Sub total	4/5	12/12	8/11	6/7	11/11	1/1	1/1			1/1	44/49 (89.8)
Total (%)	5/6	14/14 (100)	15/18 (83.3)	16/19 (84.2)	33/35 (94.3)	10/10 (100)	5/5		1/1	1/1	100/109 (91.7)

Table 10. Susceptibility distribution of clinical isolates (109 strains) against balofloxacin and other NQs

Drugs	MIC ( $\mu$ g/ml)												MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	$(10^6$ CFU/ml)													
	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		
Balofloxacin	6	14	18	19	35	10	5		1	1			0.2	0.78
Ofloxacin	4	2	3	8	14	19	26	24	6	2		1	1.56	3.13
Norfloracin	2	3	3	4	3	7	15	19	22	23	4	4	3.13	12.5
Ciprofloxacin	8	2	8	12	16	19	25	13	5	1			0.78	3.13

mlに達したのち、7～10時間の半減期をもって減衰する。唾液中濃度はピーク到達時間が若干遅れるものの血中濃度とほぼ同様に推移し、ピーク時で血中濃度の75～85%移行することが確認された。抜歯創内濃度は血中濃度とほぼ同等で、投与2～4時間後で1.1～1.8 $\mu$ g/ml程度が測定された。

一方、本剤の口腔レンサ球菌4菌種に対する抗菌力は既知キノロン薬に比し優れ、MIC<sub>90</sub>は0.39～0.78 $\mu$ g/mlであった。この抗菌力はtosufloxacin (TFLX)と同等で、OFLXやCPFEXより2～4倍強かった。これらの基礎的試験成績を基にするとBLFXの用法用量は1回当たり100mgまたは200mgを1日1回または2回で十分と考えられた。

そこで、今回歯周組織炎、歯冠周囲炎および顎炎患者を対象に上記用法用量による治験を実施した。その結果、主治医判定による臨床効果は歯周組織炎で74.6%、歯冠周囲炎で87.8%、顎炎で82.7%、総合で80.8%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(評価)比で臨床効果を判定する、いわゆる評価比判定では、それぞれ82.5%、87.8%、94.2%、総合有効率87.8%で、いずれも主治医判定を上回った。

この成績を既知キノロン薬の評価比判定による成績と比較すると、TFLX 1日150～600mg投与での有効率は83.8%<sup>7)</sup>、lomefloxacin (LFLX) 1日400および600mg投与でそれぞれ81.0%、80.3%<sup>8)</sup>、OFLX 1日600mg投与で82.8%<sup>9)</sup>、levofloxacin (LVFX) 200および300mgでそれぞれ83.7%、84.4%<sup>10)</sup>の有効率であり、BLFXの有効率はこれらを上回る優れた成績であった。

臨床効果におよぼすBLFXの用量依存性(1日200mgと400mg投与)は明確でなかった。また、感染症状の重症度別や外科的処置の有無別など、患者背景に基づく層別解析の結果にもほとんど差が見られなかった。従って本領域感染症の治療に際しては、1日用量200mg(分2)で十分と考えられた。

今回、閉塞膿より分離された菌種は、*Streptococcus*を中心とする好気性菌が47.7%、*Prevotella*や*Peptostreptococcus*を始めとする嫌気性菌が45.0%を占めたが、この傾向は従来の報告<sup>11)</sup>とほぼ同様であった。BLFX投与後、分離起炎菌の91.7%が除菌された。この成績はOFLX 81.9%<sup>9)</sup>、LFLX 96.6%<sup>8)</sup>、TFLX 92.1%<sup>7)</sup>およびLVFXの87.1%<sup>10)</sup>と比較し、ほぼ同等の結果といえた。

副作用は4.4%(7/160)にみられた。その内容は下痢、軟便などの消化器症状が主であり、その他にも嘔気、四肢脱力感、頭痛、薬疹などの訴求があったが、いずれも重篤なものではなかった。光線過敏症などの皮膚症状は認められなかった。元々、本剤は既知キノロン薬が有する他剤併用時の痙攣誘発や光毒性などの副作用に関して改善されたものとして開発されており、その意味では開発初期の意図を満足し得たといえるかもしれない。

臨床検査値異常変動は好酸球増多とLDHの上昇が6例に発現した。しかし、その異常変動の程度は軽度であった。また、その変動は投薬を中止するか、終了すると速やかに元に復するものであった。

これらの副作用および臨床検査値異常変動の結果を基に、主治医は本剤の安全性について評価対象160例中153例を「安全である」および「ほぼ安全」と評価した。この成績は従来の既知キノロン薬の成績<sup>7-10)</sup>と比べても同等か、やや優れる成績であるといえる。

以上の成績より、BLFXは歯科・口腔外科領域感染症に対し1日200～400mg投与で優れた治療効果を示し、安全性にも問題点が認められないことから、本領域の感染症治療に有用な新規キノロン薬であると考えられた。

Table 12. Aggravation of laboratory findings

Aggravation laboratory findings	No. of patients
Eosinophil $\uparrow$	5
LDH $\uparrow$	1

Table 11. Adverse events

Symptoms	Severity	Daily dose (mg $\times$ times $\times$ day)	Day of appearance	Treatment	Day of disappearance
Stools loose	mild	100 $\times$ 2 $\times$ 4	1	creosote	6
Weakness generalized	mild	200 $\times$ 1 $\times$ 3	2	none	4
Nausea	mild	200 $\times$ 1 $\times$ 3	1	none	4
Headache	mild	200 $\times$ 1 $\times$ 3	1	none	3
Headache	mild	200 $\times$ 1 $\times$ 4	4	none	10
Diarrhea	mild	200 $\times$ 2 $\times$ 4	2	none	4
Drug eruption	moderate	200 $\times$ 1 $\times$ 1	1	hydrocortisone sodium succinate	4

Table 13. Safety judged by doctors in charge

Diagnosis	No. of patients	Safety				Safety rate (%)
		safety	almost safety	slight safety	unsafety	
Periodonitis	65	57	3	4	1	60/65 (92.3)
Pericoronitis	41	41	0	0	0	41/41 (100)
Osteitis of jaw	54	49	3	2	0	52/54 (96.3)
Total	160	147	6	6	1	153/160 (95.6)

Table 14. Utility judged by doctors in charge

Diagnosis	No. of patients	Utility				Utility rate (%)
		very satisfactory	satisfactory	slightly satisfactory	unsatisfactory	
Periodonitis	64	17	27	13	7	44/64 (68.8)
Pericoronitis	41	14	22	3	2	36/41 (87.8)
Osteitis of jaw	52	15	27	8	2	42/52 (80.8)
Total	157	46	76	24	11	122/157 (77.7)

### 文 献

- 1) Matsumoto M, Kojima K, Nagano H, Matsubara S, Yokota T: Photostability and biological activity of fluoroquinolones substituted at the 8 position after UV irradiation. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1715~1719, 1992
- 2) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 3) Iwasaki H, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of Q-35, a novel fluoroquinolone. *Chemotherapy* 41: 100~112, 1995
- 4) 佐々木次郎, 唐木田一成, 山根伸夫, 太田嘉英, 毒島保信, 高倉 淳, 金子明寛, 富田文貞, 加藤久視: 新規経口用キノロン薬balofloxacinの口腔細菌に対する抗菌力と唾液・抜歯創内移行について。日化療会誌 43(S-5): 490~494, 1995
- 5) 高井 宏, 久野吉雄, 道 健一, 佐々木次郎: 歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。歯薬療法1: 122~160, 1982
- 6) 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
- 7) 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。歯薬療法8: 5~15, 1989
- 8) 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。歯薬療法7: 92~111, 1988
- 9) 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。歯薬療法5: 78~86, 1986
- 10) 佐々木次郎, 他(11施設および関連施設): Levofloxacinの歯科, 口腔外科領域感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 40: 379~391, 1992
- 11) 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。歯薬療法5: 87~96, 1986

## Clinical effects of balofloxacin on dental and oral surgical infectious diseases

Jiro Sasaki, Kazunari Karakida, Nobuo Yamane, Yoshihide Ohta, Yasunobu Busujima and  
Atsushi Takakura

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

Kazuo Shiiki, Kazuyuki Kanno and Hiroyuki Naitoh

Department of Dentistry and Oral Surgery,  
Iwaki Kyoritsu General Hospital

Akihiro Kaneko, Fumisada Tomita and Hisashi Kato

Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

Takefumi Morihana

Department of Dentistry and Oral Surgery, Hitachi Totsuka General Hospital

Tadashi Yamamoto

Department of Dentistry and Oral Surgery, Toyohashi municipal Hospital

The clinical effects of a new oral quinolone, balofloxacin (BLFX), on infectious diseases in the fields of dentistry and oral surgery were investigated. The subjects were 156 patients (75 males and 81 females) consisting of 63 with periodontitis, 41 with pericoronitis and 52 with osteitis of jaw. With the exception of 10 severe cases, the infectious diseases were mild (75 patients) or moderate (71 patients).

The patients were given the drug at a daily dose of 200 mg (in 2 divisions or at one time) or 400 mg (in 2 divisions) for 3~12 days. According to the Drug Efficacy Criteria, the efficacy rate was 82.5% (52/63) for periodontitis, and 87.8% (36/41) for pericoronitis and 94.2% (49/52) for osteitis of jaw, for an overall efficacy rate of 87.8%. The efficacy rate was not influenced by the severity of infectious symptoms, the presence or absence of surgical treatment, or daily dose. The pyogenic bacteria isolated from 67 patients with closure abscess included 109 strains, consisting of 52 strains of aerobic gram-positive bacteria, 8 strains of aerobic gram-negative bacteria and 49 strains of anaerobic bacteria. 100 (91.7%) of the 109 isolates were eradicated by BLFX treatment.

Mild gastrointestinal symptoms, headache and drug eruption appeared as adverse events in 7 patients (4.4%), but all improved rapidly after the discontinuation of administration. Slight eosinophilia was observed in five patients and elevated LDH in one, as abnormal changes in clinical laboratory test values, but none were especially problematic in terms of safety.