口腔外科領域における新しいマクロライド系抗生物質 SF-837 の使用経験

上野 正・大西 正俊・森下 順夫・清水 正嗣

Clinical experiences of a new macrolide antibiotic SF-837 in oral surgery

Tadashi UENO・Masatoshi OHNISHI・Yorio MORISHITA・Masatsugu SHIMIZU

1. はじめに

広島県尾道市の土壌から分離された *Streptomyces mycarofaciens* nov. sp. によって産生され新しく開発されたマクロライド系抗生物質 SF-837 は、その基礎評価研究の結果から、細菌に対する広範な有効性と低い毒性が臨床各分野から注目されている。

今回、本剤を口腔外科領域の感染症治療のために外来患者に使用し、その結果を臨床的に検討する機会を得たので、その結果の概要を報告する。

2. SF-837 について

本剤についての基礎文献を照覧すると、SF-837 は、分子式 $C_{41}H_{67}NO_{16}$ 、分子量813の白ないし淡黄色の結晶粉末で、有機溶剤に溶け易く、中性の水には難溶性であるという。その抗菌作用は基礎試験ではロイコマイシンとはほぼ同様に、グラム陽性菌および一部のグラム陰性菌（淋菌、髄膜炎菌）に対して強い抗菌力を示すとされている。

その耐性獲得ならびに交叉耐性についての検索結果では、ロイコマイシンとはほぼ同様の耐性獲得を示し、ロイコマイシンとの間には交叉耐性が認められ、SF-837 耐性菌はエリスロマイシンに対して若干の耐性を示すことが認められているが、また本剤はマクロライド耐性誘導能を示さないという。

その毒性試験として100および400 mg/kg/日で1カ月間経口投与したラットの亜急性試験では、動物臓器、血清、尿に及ぼす毒性作用は認められなかったと報告され、経口投与による急性毒性試験の Litchfield-Wilcoxon 法による LD_{50} はラットで12,000 (10,327—13,944) mg、♀で9,600 (8,384—10,992) mg、マウスで

5,350 (4,693—6,099) mg、♀で4,500 (4,171—4,856) mg (力価)/kg であったとされている。

製剤としては1カプセル中 SF-837 200mg (力価) を含有する経口用製剤であり、その安定性については開放容器中 40°C, 37°C 60% RH, 37°C 80% RH の条件下で3カ月保存しても力価の低下は全く認められないと述べられている。

3. 投与対象および投与方法

本研究における本剤投与対象例は表1のごとく、1971年5月から9月までに、東京医科歯科大学歯学部附属病院第1口腔外科外来を受診した患者のうちの口腔領域感染症18例で、男9例、女9例であり、その年齢域は最低9才から最高49才までであったほか、20才代、30才代が多かった。これらの感染症18例について本剤投与による治療効果を検討したが、その疾患別の内訳は、智歯周囲炎7例、歯槽骨炎9例、術後性頬部のう胞による感染症1例、下顎骨骨折後の2次感染症1例であった(表1)。

投与方法は9才の患者に1日0.9g分3投与した他は、成人1日量1.2gを原則として分3、各400mgを内服させた。投与日数は、まず最初3日分投与内服させたのち効果判定を行ない、その後、必要に応じて2日分づつ内服せしめ、1週間以上に至っても症状の消退がみられないときは、他の薬剤と切替えた。また消炎剤を併用した3例のほかは、SF-837の単独投与によった。

4. 効果判定と臨床成績

1) 効果判定

本剤の投与効果は、局所の発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、排膿などの局所臨床症状を全身状態とあわせて観察し、効果判定基準を症状の消失が5日以内のものを有効、症状のいくつかが7日以内に消失したものをやや有効、症状の改善がみられなかったものを無効、事情により効果判定ができなかったものを不明とした。効果判定に際しては、そのほかに血液所見、血清学的検査、尿などの検査資料所見を参考とした。

東京医科歯科大学歯学部第1口腔外科教室(主任：上野 正教授)

First Department of Oral Surgery (Chief: Prof. Tadashi Ueno), School of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University.

受付 昭和47年5月26日

表 1 SF-837 の投与対象 18 症例—東医歯大・1 口外, 1971—

症 例 No.	性	年 令	疾 患 名	投 与 方 法				効 果	副作用
				1 日量	1 回 投与量	日 数	総量(g)		
1	♀	24	智 歯 周 囲 炎	1,200	400	7	8.4	+	食欲不振
2	♀	26	〃	1,200	400	5	6.0	—	
3	♂	19	〃	1,200	400	3	3.6	—	
4	♀	37	〃	1,200	400	7	8.4	+	
5	♀	19	〃	1,200	400	3	3.6	+	
6	♂	21	〃	1,200	400	4	4.8	+	
7	♂	42	〃	1,200	400	3	3.6	+	
8	♂	23	急 性 歯 槽 骨 炎	1,200	400	3	〃	—	
9	♀	9	〃	900	300	7	6.3	+	
10	♂	22	〃	1,200	400	3	3.6	—	
11	♂	31	〃	1,200	400	3	〃	+	悪 心
12	♀	49	〃	1,200	400	3	〃	+	
13	♀	35	〃	1,200	400	3	〃	+	
14	♀	23	〃	1,200	400	3	〃	+	
15	♀	20	〃	1,200	400	3	〃	+	
16	♂	27	歯 肉 膿 瘍	1,200	400	3	〃	+	
17	♂	39	下顎骨折(二次感染)	1,200	400	7	8.4	—	
18	♂	35	術後性頰部のう胞	1,200	400	5	6.0	+	

2) 臨床成績

対象症例18例について、その臨床使用成績をまとめると、表2に見るごとく有効が12例、やや有効1例、無効5例であった。

表 2 SF-837 の臨床成績—東医歯大, 1 口外, 1971—

投 与 対 象 疾 患	効 果 判 定			症例数計
	有効	やや有効	無効	
智 歯 周 囲 炎	5		2	7
急 性 歯 槽 骨 炎	5	1	2	8
歯 肉 膿 瘍	1			1
下顎骨折(2次感染)			1	1
術後性頰部のう胞	1			1

起炎菌の検出はその対象疾患に膿瘍形成などに至る症例が少なく、膿汁などの細菌検査材料の採取が困難なこともあって、菌の分離された症例は2例のみで、それらはナイセリア、緑色連鎖球菌および非溶血性連鎖球菌などであった。

副作用については投与前後の一般状態、血液所見、肝機能について検索した。18例中投与後3日目に悪心の現われたのが1例、投与後2日目に食欲不振のみられたのが1例であった。

投与前後の主な臨床検査成績は7症例について図1～6に示されている。

GOT, GPT については投与後上昇したものが1～2例みられたほか大部分は低下ないしは無変動であったが、アルカリフォスファターゼの変動はほとんどみられなかった(図1～3)。

感染症18例中の2, 3の症例についてその主なものを

述べてみると次のごとくである。

〔症例1〕

患者：24才、女性。右側下顎智歯周囲炎。

病歴番号：第1口外、

現病歴：3日前より8部周囲歯肉に腫脹、発赤が徐々に発現し、2日前より拍動性疼痛と開口障害が起ってきた。

来院時現症：顔色は貧血状で、悪心を訴えており、右顎下部のびまん性腫脹があり、同部の熱感および弾性軟の硬結、軽度の波動を触れ、放散性疼痛、圧痛を訴えた。最大開口度 35mm で開口障害があり、口腔内のやや近

図 1 投与前後の GOT (7 症例について)

図 2 投与前後の GPT (7 症例について)

図 3 投与前後の A1-P (7 症例について)

心傾斜した右下顎半埋伏智歯周囲の歯肉には強度の発赤、腫脹がみられ、局所熱感を触れ、同歯の打診痛を訴えた。右顎下リンパ節は示指頭大腫脹および圧痛が認められた。

処置および経過：本例では 8 部膿瘍切開、排膿をおこない、膿汁については細菌検査へ供し、SF-837 を 1 日 1.2g 分 3 として 1 回 400mg づつ単独で内服せしめた。3 日後には炎症症状の軽減がみられ、最大開口域は 42mm に回復した。薬剤内服 2 日目からは食欲不振を訴えたが、投薬を中止するほどではなかった。

結局 7 日間の本剤単独投与によりすべての症状は消失し、治癒せしめえた (図 4)。

〔症例 2〕

患者：35 才，女性。左下顎臼歯部歯槽骨炎。

図 4 症例 1 の臨床経過

病歴番号：第 1 口外，

現病歴：4 日前より 6 部に歯肉腫脹，発赤，疼痛が起こり，開業歯科にて抗生物質の投薬を 2 日間受けたが軽快せず，症状が増悪してきたため紹介により当科を来院した。

来院時現症：6 部歯肉の発赤，腫脹，疼痛および 6 の打診痛が著明で，そのほか右顎下リンパ節の腫脹，圧痛が認められた。最大開口域は 45mm であった。

処置および経過：SF-837 を 1 日 1.2g 分 3 として 1 回 400mg 宛内服せしめた。3 日目所見では炎症症状の軽快がみられたので，投薬を止め，経過を観察したところ，7 日目には全ての症状が消失，治癒せしめえた (図 5)。

図 5 症例 2 の臨床経過

〔症例 3〕

患者：49 才，女性。下顎前歯部急性歯槽骨炎

病歴番号：第 1 口外，

現病歴：約 1 週間前より 4 3 部の歯肉腫脹，発赤が発

現し、咬合時疼痛がひどくなって来たため、近所の開業医を受診し、本学を紹介され来院した。

来院時所見：4321123歯牙は動揺度3の状態で弛緩し、打診痛、咬合痛がひどく、上顎義歯ははずしていた。周囲歯肉は発赤、腫脹し、出血し易く、接触痛は著明であった。

顎下リンパ節は左右とも示指頭大に腫脹し、軽度の圧痛が認められた。

処置および経過：本症例に対し SF-837 を1日 1.2g 分3として1回 400mg 単独内服せしめたところ、3日目には歯肉腫脹、疼痛は消退したので、321123の動揺歯牙を抜去した。さらに2日分の投与を行ない、5日目には歯肉の発赤および顎下リンパ節腫脹の軽減がみられ、7日目には炎症症状はほぼ消失し治癒せしめえた(図6)。

図6 症例3の臨床経過

5. 総括および考按

われわれはこのたび明治製菓中央研究所で新しく開発されたマクロライド系抗生物質 SF-837 を口腔領域の感染症群に使用し、その臨床成績を検討した。対象症例は18例でなお少数であったが、18症例のうち12例が有効、やや有効が1例、無効が5例で有効率72.2%となり、既往の同種抗生物質の臨床成績とはほぼ一致した結果であった。

本研究における投与量は1日 0.9g を投与した9才の患者の1例を除き、成人については1日 1.2g 分3とし、1回 400mg であった。投与期間は最短の3日間から最長7日間であった。

副作用は投与後3日目に悪心の現われた1例と、投与後2日目に食欲不振を訴えた1例があったが、これらの症状も投与中止を要するほど重篤でなく、結局、投薬の中止を要した症例は1例もなかった。

起炎菌の検出に関しては、全例について試みたが、分離できたのは有効、無効例中の各1例ずつで、有効例中検出菌は、ナイセリア、緑色連鎖球菌、無効例のものは非溶血性連鎖球菌であった。

検出菌と、起炎菌、感染菌との関係は特に口腔領域では混合感染例がほとんどで、細菌検査に供する材料中にも多数菌が混在しており、検出菌と感染菌は必ずしも一致しない場合が多い。

対象症例群の1例である下顎骨骨折後の2次感染症例においては無効であったが、この症例は SF-837 投与まですでに1カ月を経過しており、その間各種抗生剤の投与にもかかわらず、その増悪、消退をくり返し、瘻孔形成による排膿がみられる慢性骨髓炎を併発しており、耐性菌の問題のほかに陳旧性炎症巣のために、深部へ薬剤が到達しにくいこと、あるいは局所の壊死骨の存在が消炎効果を大きく妨げていることなどによると推定されるがその機序の詳細は不明である。この症例に対しては内服薬を他のものに切替えると同時に、抗生剤による局所洗浄の併用によって結局治癒せしめたが、かかる局所適用は必要に応じて試みられるべきものと考えられる。

以上、本研究所見をまとめると、SF-837 は外来通院可能な口腔領域感染症症例に対し、72.2%の有効率を示し、見るべき副作用を認めず、よって臨床に十分使用し得る有効な抗生物質であるといえる。

6. 結 語

新しいマクロライド系抗生物質である SF-837 を18例の口腔外科領域感染症患者に原則として、1日量 1.2g 分3、1回 400mg の用量で投与し、その臨床効果を検討した。その結果、有効は12例(66.6%)、やや有効1例(5.5%)、無効5例(27.7%)で18例中の有効率は72.2%であった。全例を通じて、各例の総投与量は 3.6~8.4g、投与日数は3日から最長7日であった。軽微な副作用は2例に認められ、食欲不振と悪心であった。

参 考 文 献

- 1) SF-837 研究会要約集, SF-837 研究会 1971.
- 2) SF-837 新薬シンポジウム, 明治製菓, 1971.
- 3) 塩田憲三ほか: 化学療法の臨床効果判定基準, 第14回日本化学療法学会シンポジウム, Chemotherapy 14: 552 1966.
- 4) Niida, T. et al: A New Antibiotic, SF-837. J Antibiotics 24: 319 1971.
- 5) 上野正ほか: 口腔外科領域における Doxycycline の使用経験. Chemotherapy 17: 435 1969.
- 6) 清水正嗣ほか: 口腔領域における薬物療法, 1) 抗生物質および抗感染性化学療法について. 歯科時報 21: 14 ~19 1967.
- 7) Turuoka, T. et al: Studies on Antibiotic SF-837, a new Antibiotic. I. II. III. J Antibiotics 24: 452 ~482 1971.