

【原著・臨床】

急性成人歯性感染症患者を対象とした cefcapene pivoxil の臨床的検討

金子明寛・佐々木次郎

東海大学医学部外科学系口腔外科*

(平成16年5月21日受付・平成16年6月17日受理)

経口抗菌薬の対象となる成人の歯科・口腔外科領域感染症に対する cefcapene pivoxil (CFPN-PI) の有用性を探索する目的で臨床的検討を行った。

全国の一次医療機関(開業歯科医院)3施設, 二次医療機関9施設の計12施設において, 歯周組織炎84例, 歯冠周囲炎10例, 顎炎52例の計146例にCFPN-PIが投与された。

- ①主治医判定による有効率は疾患別では歯周組織炎84例で有効率90.5%, 歯冠周囲炎10例で有効率80.0%, 顎炎52例で有効率94.2%, 全体146例では有効率91.1%であった。一次医療機関と二次医療機関で有効率を比較してみると87.7%と93.3%とほぼ同様であった。
- ②年齢別有効率は青年層で84.8%, 壮年層で92.1%, 高齢層で97.3%であった。投与量別有効率は300mg/日の139例で91.4%, 450mg/日の7例で85.7%であった。
- ③「歯科口腔外科領域における抗菌薬効果判定基準」による3日目判定では, 歯周組織炎59例では有効率91.5%, 歯冠周囲炎7例では有効率85.7%, 顎炎38例では有効率92.1%, 全体104例では有効率91.3%であった。
- ④新薬シンポジウム時との有効率の比較では, 主治医判定で89.8%と91.1%, 3日目判定で91.2%と91.3%と同等の成績であった。

副作用は153例中2例(1.4%)に軽度の副作用が認められた。

以上の成績より,CFPN-PIは歯科・口腔外科領域感染症に対し300mg/日の常用量投与で,開発時と同様の優れた治療効果と安全性を示したことから,現時点でも本領域の治療に有用な薬剤であると検証された。

Key words: oral infection, cefcapene pivoxil, postmarketing clinical study

cefcapene pivoxil (CFPN-PI)は塩野義製薬株式会社で開発された経口用セフェム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有し,開発段階での各科領域感染症に対する一般臨床試験において高い臨床効果と細菌学的効果を示した。歯科領域感染症の場合,全国的な臨床検討が大学病院等の大病院を中心とした二次医療機関で実施されている関係から,その臨床成績も大病院に偏っている傾向があった。今回一次医療機関として開業歯科医院を含めて検討し,一次医療機関と二次医療機関の成績を比較検討した。同時に開発治験から10年が経過しているCFPN-PIの10年前の「新薬シンポジウム」の時の成績と今回の成績を比較検討した。それらの結果からCFPN-PIの有用性を検証した。

I. 対象と方法

1. 参加施設

本試験は「歯科・口腔外科領域感染症研究会(代表:佐々木次郎)」(以下,歯科感染症研究会)に参加の全国の

一次医療機関(開業歯科医院)3施設(塔の木歯科医院,中尾歯科医院,森鼻歯科医院),地域中核病院4施設(愛知県厚生連加茂病院歯科口腔外科,足利赤十字病院歯科口腔外科,いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科,豊橋市民病院歯科口腔外科)および大学病院5施設(東海大学医学部口腔外科,大阪歯科大学歯科口腔外科学第二講座,昭和大学歯学部第一口腔外科,鶴見大学歯学部第二口腔外科,日本歯科大学歯学部口腔外科学講座)の計12施設によって実施された多施設研究である。プロトコールは1998年に新しく改訂された「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準(新基準)に準じて作成した¹⁾。本研究では研究会の中に小委員会(佐々木次郎,金子明寛,椎木一雄)を設け,症例の取り扱い,臨床効果判定等について検討し,その評価を決定した。

2. 実施期間と対象症例

本試験は2000年7月から2000年12月までの6カ月間,歯科感染症研究会の各施設を受診した歯性感染症で

* 神奈川県伊勢原市望星台

Table 1. Patients evaluated by facility

Classification	Diagnosis	Total patients	Excluded	Evaluated
Primary	Periodontitis	49	2	47
	Pericoronitis	1	0	1
	Osteitis of jaw	9	0	9
Secondary	Periodontitis	38	1	37
	Pericoronitis	11	2	9
	Osteitis of jaw	45	2	43
Total	Periodontitis	87	3	84
	Pericoronitis	12	2	10
	Osteitis of jaw	54	2	52
		153	7	146

細菌による歯科口腔外科領域感染症（歯周組織炎，歯冠周囲炎，顎炎）の所見を呈し，16歳以上の閉塞膿瘍のある患者とした。

3. 投与方法

塩酸 cefcapene pivoxil (CFPN-PI)錠の投与は，その用法・用量〔通常，1回100mgを3回食後投与する。難治性又は効果不十分と思われる症例には1回150mgを3回食後投与する。〕に従った。投与期間は原則として3日間以上14日以内とした。抗菌薬の併用は禁止した。

4. 観察，検査，評価項目および実施時期と判定項目

投与開始前，原則として3日目および投与終了時に必要な臨床所見の観察を実施した。

5. 臨床効果の判定

1) 「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準（新基準）による判定

小委員会において新基準に従って，3日目において臨床所見よりそれぞれの評点を算出し，投与開始時との評点比から，臨床効果の判定を①著効，②有効，③無効の3段階で行う。

2) 担当医による判定

担当医師は，投与終了時に，臨床所見の推移をもとに臨床効果の判定を①著効，②有効，③無効の3段階で行う。

6. 分離菌の同定

閉塞膿瘍から注射器で穿刺した検体を採取容器（変法シュードチューブ栄研）に入れ，ただちに三菱化学ピーシーエル社へ郵送し，集中同定を行った。

閉塞膿瘍から採取された穿刺液を研究目的で使用することを文書で説明し，同意を取得した。

II. 試験成績

1. 検討症例

12施設から153例が集積された。そのうち，年齢違反1例，「新基準」による評点が6点未満の2例および投与後の観察菌が不十分であった6例を除く一次医療機関57例，二次医療機関89例の全体で146例を対象とした。

疾患別では歯周組織炎が84例（57.5%）と最も多く，次いで顎炎が52例（35.6%）で，歯冠周囲炎は10例（6.8%）であった（Table 1）。

2. 背景因子

重症度を「新基準」の重症度判定基準に従って，点数が6～8点が軽症，9～12点が中等症，13点以上が重症で行った。一次医療機関では57例中，軽症が38例（66.7%），中等症が16例（28.1%），重症が3例（5.3%）であった。二次医療機関では89例中，軽症が47例（52.8%），中等症が32例（36.0%），重症が10例（11.2%）であった。全体では146例中，軽症が85例（58.2%），中等症が48例（32.9%），重症が13例（8.9%）であった（Table 2）。

疾患別に年齢分布をみると，歯周組織炎84例では17～45歳の青年層が20例（23.8%），46～65歳の壮年層が39例（46.4%），66～83歳の高齢層が25例（29.8%）であった。歯冠周囲炎10例では青年層が3例（30.0%），壮年層が5例（50.0%），高齢層が2例（20.0%）であった。顎炎52例では青年層が23例（44.2%），壮年層が19例（36.5%），高齢層が10例（19.2%）であった。全症例146例では青年層が46例（31.5%），壮年層が63例（43.2%），高齢層が37例（25.3%）であった（Table 3）。

投与期間を施設別にみると，一次医療機関では，3～5日間投与（以下4日間）の症例が48例（84.2%），6～8日間投与（以下7日間）の症例が8例（14.0%），9～11日（以下10日間）間投与の症例が1例（1.8%）であった。二次医療機関では，4日間の症例が42例（47.2%），7日間の症例が35例（39.3%），10日間の症例が8例（9.0%），12～15日間（以下14日間）の症例が4例（4.5%）であった。全体では，4日間の症例が90例（61.6%），7日間の症例が43例（29.5%），10日間の症例が9例（6.2%），14日間の症例が4例（2.7%）であった（Table 4）。

投与期間を疾患別にみると，歯周組織炎84例では，4日間の症例が63例（75.0%），7日間の症例が17例

Table 2. Severity by diagnosis

Classification	Diagnosis	Patients	Mild	Moderate	Severe
Primary	Periodontitis	47	37	10	0
	Pericoronitis	1	1	0	0
	Osteitis of jaw	9	0	6	3
Secondary	Periodontitis	37	29	8	0
	Pericoronitis	9	6	3	0
	Osteitis of jaw	43	12	21	10
Total	Periodontitis	84	66	18	0
	Pericoronitis	10	7	3	0
	Osteitis of jaw	52	12	27	13
		146	85	48	13

Table 3. Distribution of age group by diagnosis

Diagnosis	Age (yr)		
	17-45	46-65	66-83
Periodontitis	20	39	25
Pericoronitis	3	5	2
Osteitis of jaw	23	19	10
Total cases	46	63	37

Table 4. Administration by facility

Facility	Administration (days)			
	3-5	6-8	9-11	12-15
Primary	48	8	1	0
Secondary	42	35	8	4
Total	90	43	9	4

Table 5. Administration by diagnosis

Diagnosis	Administration (days)			
	3-5	6-8	9-11	12-15
Periodontitis	63	17	3	1
Pericoronitis	4	5	1	0
Osteitis of jaw	23	21	5	3

(20.2%), 10日間の症例が3例(3.6%), 14日間の症例が1例(1.2%)であった。歯冠周囲炎10例では、4日間の症例が4例(40.0%), 7日間の症例が5例(50.0%), 10日間の症例が1例(10.0%), 14日間の症例が0例であった。顎炎52例では、4日間の症例が23例(44.2%), 7日間の症例が21例(40.4%), 10日間の症例が5例(9.6%), 14日間の症例が3例(5.8%)であった(Table 5)。

疾患別・投与量分布をみると、1回100mg 1日3回投与症例(300mg/日)が139例(95.2%), 1回150mg 1

Table 6. Daily dose by diagnosis

Diagnosis (mg)	300	450	Total
Periodontitis	82	2	84
Pericoronitis	10	0	10
Osteitis of jaw	47	5	52
Total cases	139	7	146

Table 7. Patients in facilities by infection

Infection	Primary	Secondary	Total
Monomicrobial	15	27	42
Polymicrobial (species)	2	17	35
	3	18	46
	4	3	17
	5	1	1

日3回投与症例(450mg/日)が7例(4.8%)と症例数に大きな差があった。疾患別にみても、歯周組織炎84例では、300mg/日の症例が82例(97.6%), 450mg/日の症例が2例(2.4%)であった。歯冠周囲炎10例では、300mg/日の症例が10例(100%), 450mg/日の症例が0例であった。顎炎52例では、300mg/日の症例が47例(90.4%), 450mg/日の症例が5例(9.6%)であった(Table 6)。

今回の臨床効果の検討では送付された集中施設で菌が発育しなかった5例を除く141例について起炎菌の分布形態をみると、一次医療機関54例では単独菌症例が15例(27.8%), 複数菌症例が39例(72.2%), 二次医療機関87例では単独菌症例が27例(31.0%), 複数菌症例が60例(69.0%)であった。一次医療機関54例からは120株、二次医療機関87例からは203株で全体では323株が検出された(Table 7)。

全体141例からは好気性菌151株と嫌気性菌170株が検出された。その菌種別の分布はTable 8の通りである。

Table 8. Distribution of clinical isolates

Erobic bacteria		Anerobic bacteria	
Organism	Strains	Organism	Strains
<i>Streptococcus constellatus</i> *	38	<i>Peptostreptococcus micros</i>	66
<i>Streptococcus oralis</i> *	26	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	5
<i>Streptococcus intermedius</i> *	25	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1
<i>Streptococcus mitis</i> *	19	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	4
<i>Streptococcus sanguis</i> *	9	<i>Actinomyces odontolyticus</i>	1
<i>Streptococcus salivarius</i> *	4	<i>Propionibacterium acnes</i>	1
<i>Streptococcus equinus</i>	1	Anerobic gram-positive rod	1
<i>Streptococcus acidominimus</i>	1	<i>Prevotella intermedia</i>	29
<i>Streptococcus equisimilis</i>	1	<i>Prevotella melaninogenica</i>	13
<i>Gemella morbillorum</i>	6	<i>Prevotella oris</i>	9
<i>Gemella haemolysans</i>	4	<i>Prevotella buccae</i>	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	<i>Prevotella coporis</i>	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	<i>Prevotella</i> sp.	4
Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	3	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	10
<i>Lactococcus cremoris</i>	6	<i>Porphyromonas</i> sp.	1
<i>Lactococcus lactis</i>	1	<i>Bacteroides capillosus</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	<i>Bacteroides</i> sp.	1
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2	<i>Fusobacterium varium</i>	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	5
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	<i>Eikenalla corrodens</i>	5
Total strains	151	<i>Capnocytophaga</i> sp.	1
		Total strains	170

* Oral streptococci

Table 9. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
Periodontitis	84	44	32	8	90.5
Pericoronitis	10	3	5	2	80.0
Osteitis of jaw	52	32	17	3	94.2
Total	146	79	54	13	91.1

3. 臨床効果

1) 主治医判定

疾患別の有効率をみると、歯周組織炎 84 例では著効 44 例 (52.4%)、有効 32 例 (38.1%)、無効 8 例 (9.5%) であった。歯冠周囲炎 10 例では著効 3 例 (30.0%)、有効 5 例 (50.0%)、無効 2 例 (20.0%) であった。顎炎 52 例では著効 32 例 (61.5%)、有効 17 例 (32.7%)、無効 3 例 (5.8%) であった。全体 146 例では、著効 79 例 (54.1%)、有効 54 例 (37.0%)、無効 13 例 (8.9%) で、(著効 + 有効) の有効率 (以下有効率と略) は 91.1% であった (Table 9)。

医療機関区分別・疾患別にみると、一次医療機関の 57 例においては、歯周組織炎 47 例では著効 14 例、有効 27 例、無効 6 例で、有効率では 87.2% であった。歯冠周囲

炎 1 例では無効 1 例であった。顎炎 9 例では著効 0 例、有効 9 例、無効 0 例で、有効率では 100% であった。二次医療機関の 89 例においては、歯周組織炎 37 例では著効 30 例、有効 5 例、無効 2 例で、有効率では 94.6% であった。歯冠周囲炎 9 例では著効 3 例、有効 5 例、無効 1 例で、有効率では 88.9% であった。顎炎 43 例では著効 32 例、有効 8 例、無効 3 例で、有効率では 93.0% であった (Table 10)。

年齢別の臨床効果をみると、17~45 歳の 46 例では著効 27 例、有効 12 例、無効 7 例で、有効率では 84.8% であった。46~65 歳の 63 例では著効 32 例、有効 26 例、無効 5 例で、有効率では 92.1% であった。66~83 歳の 37 例では著効 20 例、有効 16 例、無効 1 例で、有効率では 97.3% であった (Table 11)。

Table 10. Clinical efficacy by medical facility and diagnosis

Classification	Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
Primary	Periodontitis	47	14	27	6	87.2
	Pericoronitis	1	0	0	1	0
	Osteitis of jaw	9	0	9	0	100
	Sub total	57	14	36	7	87.7
Secondary	Periodontitis	37	30	5	2	94.6
	Pericoronitis	9	3	5	1	88.9
	Osteitis of jaw	43	32	8	3	93.0
	Subtotal	89	65	18	6	93.3

Table 11. Clinical efficacy by age group

Age group (yr)	Cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
17-45	46	27	12	7	84.8
46-65	63	32	26	5	92.1
66-83	37	20	16	1	97.3
Total	146	79	54	13	91.1

Table 12. Clinical efficacy by daily dose and diagnosis

Daily (mg) dose	Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
300	Periodontitis	82	42	32	8	90.2
	Pericoronitis	10	3	5	2	80.0
	Osteitis of jaw	47	29	16	2	95.7
	Total	139	74	53	12	91.4
450	Periodontitis	2	2	0	0	100
	Pericoronitis	0	0	0	0	0
	Osteitis of jaw	5	3	1	1	80.0
	Total	7	5	1	1	85.7

投与量別・疾患別の有効率をみると、300 mg/日症例が139例(95.2%)、450 mg/日症例が7例(4.8%)と症例数に大きな差があった。300 mg/日症例の139例では、著効74例(53.2%)、有効53例(38.1%)、無効12例(8.6%)で、有効率では91.4%であった。450 mg/日症例の7例では、著効5例(71.4%)、有効1例(14.3%)、無効1例(14.3%)で、有効率では85.7%であった(Table 12)。

疾患別重症度別の有効率をみると、歯周組織炎では軽症66例中著効35例、有効24例、無効7例で、有効率では89.4%であり、中等症18例中著効9例、有効8例、無効1例で、有効率では94.4%であった。顎炎では軽症12例中著効8例、有効3例、無効1例で、有効率では91.7%であり、中等症27例中著効16例、有効9例、無効2例で、有効率では92.6%であり、重症13例中著効8例、有効5例、無効0例で、有効率では100%であった(Table

13)。

2) 「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については、1982年に公表された「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」(以下旧基準)は1998年に新しい「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」(新基準)に変更になった²⁾(Table 14)。

臨床所見の採点基準の新・旧比較をしてみると、新しい旧基準からは、“全身所見”の食欲不振、全身倦怠が削除され、“局所所見”からは硬結、リンパ節所見が削除された。そして、口腔内の発赤・熱感および腫脹の点数を変えている。その結果、総点数では、旧基準では2~30点だった、新基準では0~20点となった。

臨床効果の判定で両基準を比べてみると、著効は採点比0.3以下と同じだったが、無効は0.7以上が0.6以上と

Table 13. Clinical efficacy by diagnosis and severity

Diagnosis	Severity	Cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
Periodontitis	Mild	66	35	24	7	89.4
	Moderate	18	9	8	1	94.4
	Severe	0	0	0	0	
	Total	84	44	32	8	90.5
Pericoronitis	Mild	7	1	4	2	71.4
	Moderate	3	2	1	0	100
	Severe	0	0	0	0	
	Total	10	3	5	2	80.0
Osteitis of jaw	Mild	12	8	3	1	91.7
	Moderate	27	16	9	2	92.6
	Severe	13	8	5	0	100
	Total	52	32	17	3	94.2

Table 14. Comparison of new and old "Evaluation Standards of Antibiotic Efficacy in Oral and Maxi facial Surgeons"

Item		Old	New	
Observation	Body temperature	0: < 37.0 , 1: 37.0 and < 37.5 , 3: 37.5 and < 38.0 , 4: 38.0	Unchanged	
	Anorexia	1: none, 2: existence	Deleted	
	Fatigue	1: none, 2: existence	Deleted	
	Redness	0: none, 2: gingival redness on 1-2 teeth areas, 4: gingival redness on 3 teeth areas or redness with neighboring tissue	0: none, 1: gingival redness on 1-2 teeth areas, 2: gingival redness on 3 teeth areas or redness with neighboring tissue	
Physical	Extraoral	0: none, 1: redness or local fever on extraoral area, 2: redness with local fever on extraoral area	Unchanged	
	Swelling	Interoral	0: none, 2: gingival swelling on 1-2 teeth areas, 4: gingival swelling on 3 teeth areas, on swelling with neighboring tissue	Unchanged
		Extraoral	0: none, 1: swelling on extraoral area, 2: swelling accompanying heat on extraoral area	Unchanged
	Induration	0: none, 1: induration by touch on face, 2: induration with skin tenses	Deleted	
Local	Pain	Oppressive pain	0: none, 1: pain from moderate applied pressure, 2: pain from lightly applied pressure	
		Spontaneous pain	0: none, 1: moderate pain, 2: severe pain	Unchanged
		Swallowing pain	0: none, 1: existence	0: none, 1: pain in swallowing saliva, 2: difficulty in swallowing saliva due to severe pain
	Trismus (limitation of jaw movement)	0: 30 mm range of month opening, 1: 20 mm and < 30 mm range of month opening, 2: 10 mm and < 20 mm range of month opening, 3: < 10 mm range of month opening	Unchanged	
	Finding of lymph node	0: no finding or swelling without tenderness, 1: movable swelling with tenderness, 2: fixed swelling with tenderness	Deleted	
Evaluation points		2-30	0-20	

厳しくなっている (Table 15)

「新基準」に従って、3 日目に観察のなされていなかった 42 例を除いた 104 例が 3 日目判定の対象症例であつ

た (Table 16)

その疾患別の有効率をみると 歯周組織炎 59 例では著効 38 例 (64.4%) , 有効 16 例 (27.1%) , 無効 5 例

Table 15. Comparison of old and new assessment of clinical efficacy

Standard	Assessment	Excellent	Good	Poor
Old	Score ratio	0.3	> 0.3 and < 0.7	0.7
New	Score ratio	0.3	> 0.3 and < 0.6	0.6

Table 16. Patient profiles

Diagnosis	Evaluated	Dropouts	Day 3 assessment
Periodontitis	84	25	59
Pericoronitis	10	3	7
Osteitis of jaw	52	14	38
Total	146	42	104

(8.5%)であった。歯冠周囲炎7例では著効2例(28.6%)、有効4例(57.1%)、無効1例(14.3%)であった。顎炎38例では著効20例(52.6%)、有効15例(39.5%)、無効3例(7.9%)であった。全体では、104例中著効60例(58%)、有効35例(34%)、無効9例(9%)で、有効以上の有効率は91.3%であった(Table 17)。

施設別・疾患別にみると、一次医療機関の34例においては、歯周組織炎28例では著効14例、有効10例、無効4例で、有効率は85.7%であった。顎炎6例では著効1例、有効5例、無効0例で、有効率は100%であった。二次医療機関の70例においては、歯周組織炎31例では著効24例、有効6例、無効1例で、有効率は96.8%であった。歯冠周囲炎7例では著効2例、有効4例、無効1例で、有効率は85.7%であった。顎炎32例では著効19例、有効10例、無効3例で、有効率は92.9%であった(Table 18)。

3) 「新薬シンポジウム時の成績」との比較

今回の試験目的の1つである10年前(1990~1991年)の「新薬シンポジウム時の成績」と今回(2000年)の臨床成績を比較した³⁾。

主治医判定による疾患別有効率を比較すると、歯周組織炎の有効率は、前回は90.6%、10年後の今回が90.5%であった。歯冠周囲炎の有効率は前回は87.9%、今回が80.0%であった。顎炎の有効率は、前回は89.7%、今回が94.2%であった。全体では89.8%と91.1%であった(Table 19)。

「新基準」による3日目判定による有効率を疾患別に新旧データを比較すると、歯周組織炎の有効率は、前回は91.3%、10年後の今回が91.5%であった。歯冠周囲炎の有効率は前回は90.6%、10年後の今回が85.7%であった。顎炎の有効率は前回は91.3%、10年後の今回が92.1%であった。全体では91.2%と91.3%であった(Table 20)。

副作用をみると、「新薬シンポジウム」時には227例中9例4.0%に副作用が認められたが、今回の成績では153

例中2例1.4%に認められた(Table 21)。

III. 考察

Cefcapene pivoxil(CFPN-PI: S-1108)は塩野義製薬株式会社で創生され、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有している経口用セフェム系抗生物質である。1992年5月の第40回日本化学療法学会総会で「新薬シンポジウム」が行われ、内科、泌尿器科、皮膚科歯等の各科領域の細菌感染症に対する有用性が報告された。その時、歯科・口腔外科領域では10大学病院と5中核病院(二次医療機関)で検討がなされて有用性が確認されたが、最も使用頻度の高い歯科開業医の検討は含まれていなかった。そこで1997年6月に発売された後、歯科領域感染症に広く使用されているCFPN-PIの有用性について、一次医療機関(歯科開業医)施設を含む12施設で再検討した。なお、二次医療機関の9施設のうち8施設は開発時の試験にも参加していた。

総症例153例のうち、有効性の評価不適とされた除外・脱落例7例を除く146例が今回の評価対象症例となった。施設区分別では一次医療機関で57例、二次医療機関で89例であった。疾患別では歯周組織炎が84例(57.5%)と最も多く、次いで顎炎が52例(35.6%)で、歯冠周囲炎は10例(6.8%)と少なかった。歯冠周囲炎が少なかった理由は、患者条件が閉塞膿瘍のある患者に絞ったことによると思われる。

重症度分布では、軽症が58.2%、中等症が32.9%、重症が8.9%と経口抗菌薬の対象患者の重症度分布としては妥当なものと思われた。

年齢別分布では、若干成年層の比率が高かったが高齢層も25.3%あり、17歳から83歳と広く分布していた。

投与期間の分布においては、4日間投与症例が一次医療機関では84.2%と大部分を占めていたが、二次医療機関では47.2%と半分であり、若干二次医療機関の投与期間が一次医療機関と比較して長かった。疾患別にみると、顎炎の投与期間が歯周組織炎と比較して若干長かった。

今回の臨床試験では300mg/日と450mg/日の2通りの投与方法がなされていたが、300mg/日症例が歯周組織炎では97.6%、歯冠周囲炎では100%、顎炎でも90.4%と圧倒的に多く、今回の試験が市販後の通常投与方法である1回100mg1日3回の常用量で大部分行われており、開発時の225mg/日症例39例(17.0%)、300mg/日症例116例(50.4%)、450mg/日症例70例(30.4%)、600mg/日症例5例(2.2%)という用法・用量とは若干異なっていた³⁾。

Table 17. Efficacy by diagnosis (Day 3 assessment)

Diagnosis	Evaluated	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
Periodontitis	59	38	16	5	91.5
Pericoronitis	7	2	4	1	85.7
Osteitis of jaw	38	20	15	3	92.1
Total	104	60	35	9	91.3

Table 18. Efficacy by facility and diagnosis

Classification	Diagnosis	Evaluated	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
Primary	Periodontitis	28	14	10	4	85.7
	Pericoronitis	0	0	0	0	
	Osteitis of jaw	6	1	5	0	100
	Total cases	34	15	15	4	88.2
Secondary	Periodontitis	31	24	6	1	96.8
	Pericoronitis	7	2	4	1	85.7
	Osteitis of jaw	32	19	10	3	90.6
	Total	70	45	20	5	92.9

Table 19. Comparison of efficacy in old and new assessment by attending doctors

Time	Diagnosis	Evaluated	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy (%)
New Drug Symposium (old assessment)	Periodontitis	85	28	49	7	1	90.6
	Pericoronitis	33	12	17	2	2	87.9
	Osteitis of jaw	107	27	69	4	7	89.7
	Total cases	225	67	135	13	10	89.8
This study (new assessment)	Periodontitis	84	44	32		8	90.5
	Pericoronitis	10	3	5		2	80.0
	Osteitis of jaw	52	32	17		3	94.2
	Total	146	79	54		13	91.1

Table 20. Comparison of efficacy in old and new assessment at Day 3

Time	Diagnosis	Evaluated	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
New Drug Symposium (old assessment)	Periodontitis	81	27	47	7	91.3
	Pericoronitis	32	12	17	3	90.6
	Osteitis of jaw	104	27	68	9	91.3
	Total cases	217	66	132	19	91.2
This study (new assessment)	Periodontitis	59	38	16	5	91.5
	Pericoronitis	7	2	4	1	85.7
	Osteitis of jaw	38	20	15	3	92.1
	Total	104	60	35	9	91.3

Table 21. Comparison of adverse reactions in old and new assessment

	New Drug symposium (old)	This study (new)
Patients Evaluated	227	153
With side effect (incidence %)	9 (4.0)	2 (1.4)*

* Mild stomach discomfort and mild diarrhea

細菌学的検討では141例321株が検討の対象とした。単独菌分離が42例(29.8%)、複数菌分離が99例(70.2%)と複数菌分離例が多かった。医療機関区分間では、ほぼ同様の傾向であった。また、好気性菌151株(47.0%)と嫌気性菌170株(53.0%)とほぼ半々であった。

146例の主治医判定による臨床効果は、著効79例(54.1%)、有効54例(37.0%)、無効13例(8.9%)であった。著効が多かったのが特徴的であった。

疾患別にみると、歯周組織炎で有効率90.5%、歯冠周囲炎で有効率80.0%、顎炎で有効率94.2%といずれも高い数字を示していた。

一次医療機関と二次医療機関を比較してみると、有効率では87.7%と93.3%とほぼ同じであったが、著効率においては一次医療機関の24.6%に対して二次医療機関のほうが73.0%と高かった。これは二次医療機関では症状が激しくなってからの来院が多く、一次医療機関ではこれから症状が激しくなる時なので、判定が厳しくなっていたのではないかと考えられた。

年齢別に17歳から83歳までを3等分し、臨床効果を見ると、いずれの年代層でも84%以上の高い有効性を示していたが、66歳以上の高齢者層では無効は1例(2.7%)と少なく高齢者においても高い有効性を示していた。

投与量別有効率をみると、300mg/日症例が139例と450mg/日症例が7例と症例数に大きな差があったが、300mg/日症例で有効率91.4%、450mg/日症例で有効率85.7%であり、300mg/日症例のほうがやや高い有効率を示していたが、これは、450mg/日症例で顎炎の比重が高いことによるものであると思われる。

1982年に公表された「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」(旧基準)は、1998年に新基準に変更された。「新基準」に従って、3日目に観察のなされていた42例を除いた104例が3日目判定の効果対象症例であった。

疾患別にみると、歯周組織炎59例で有効率91.5%、歯冠周囲炎7例で有効率85.7%、顎炎38例で有効率92.1%、全体では91.3%の有効率であった。

施設別にみると、疾患数に差があったが、一次医療機関の34例における有効率は88.2%、二次医療機関の70例における有効率は92.9%であった。疾患数に差があったが、主治医判定と同様に二次医療機関のほうが若干高い有効性を示していた。

今回の試験の大きな目的は10年前(1990~1991年)の「新薬シンポジウム」の時の成績と今回(2001年)の成績を比較することであった。

主治医判定による有効率を85例と84例と症例数のほぼ等しい歯周組織炎で有効率を比較すると、前回は90.6%、10年後の今回は90.5%とほぼ等しい数字であった。疾患分布に両者に差異が認められるが、全体でも89.8%と91.1%と等しい有効率であり、10年後の今も有効性に変化は認められなかった。

1982年に公表された(旧基準)は、1998年に新基準に改訂された。今回の試験はこの新しい判定基準で、「新薬シンポジウム」のS-1108(フロモックス[®])では旧の判定基準で判定が行われているので、厳密にはそのまま比較できないが、10年前の「新薬シンポジウム」時の成績と、今回の成績を比較すると、主治医判定による判定では、歯周組織炎で前回は91.3%、10年後の今回は91.5%とほぼ同様であった。全体でも91.2%と91.3%と等しい有効率であり、10年前と同様の臨床効果を示した。

副作用は「新薬シンポジウム」時には227例中9例4%に副作用が認められたが、今回の成績では146例中胃部不快感と下痢各1例の2例1.4%に認められただけであった。

以上の成績により、CFPN-PIは現時点でも開発時と変わらない高い有用性を示していることが検証された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、歯科・口腔外科領域感染症研究会に参加された各施設責任医師、兼子隆次(愛知県厚生連加茂病院歯科口腔外科)、山根伸夫(足利赤十字病院歯科口腔外科)、椎木一雄(いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科)、覚道健治、森田章介(大阪歯科大学歯科口腔外科学第二講座)、道健一、大野康亮(昭和大学歯学部第一口腔外科)、石橋克禮、浅田洸一(鶴見大学歯学部第二口腔外科)、植松正孝(塔の木歯科医院)、山本忠(豊橋市民病院歯科口腔外科)、中尾薫(中尾歯科医院)、佐藤田鶴子、内川裕之、北原和樹(日本歯科大学歯学部口腔外科学講座)、森鼻健史(森鼻歯科医院)の先生方のご協力に深く感謝します。

文 献

- 1) 椎木一雄: 歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準の提案。歯薬療法 17: 96~99, 1998
- 2) 高井 宏, 久野吉雄, 道 健一, 他: 歯性感染症に対する抗生物質効果判定基準について。歯薬療法 1: 122~160, 1982
- 3) 佐々木次郎, 高井 宏, 大根光朝, 他: 歯科・口腔外科領域におけるS-1108の基礎的・臨床的検討。Chemother 41(Suppl 1) 718~734, 1993
- 4) 金子明寛: 歯性感染症における細菌検査試料の品質と菌検出率。歯薬療法 17: 110~113, 1998

Clinical study on cefcapene pivoxil in adults with acute odontogenic infection

Akihiro Kaneko and Jiro Sasaki

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University,
Boseidai, Isehara, Kanagawa, Japan

We studied the efficacy of cefcapene pivoxil (CFPN-PI, trade name: Flomox) against adult infection in dentistry and oral surgery for which oral antibiotics we are used.

1) At 3 primary facilities and 9 secondary medical practice facilities nationwide, CFPN-PI was administered in 146 cases: 84 of periodontitis, 10 of pericoronitis, and 52 of jaw osteitis. The daily dose was 300 mg in 139 and 450 mg in 7 cases.

2) CFPN-PI was effective (judged by the primary physician) in 76 of 84 cases of periodontitis (90.5%), 8 of 10 of pericoronitis (80.0%), and 49 of 52 of jaw osteitis (94.2%) i.e., 133 overall (91.1%). Efficacy was higher at secondary than primary medical facilities at, 93.3% versus 87.7%.

3) Efficacy, by age, was 84.8% in young adults (age: 17 to 45), 92.1% in middle-aged adults (age: 46 to 65), and 97.3% in older adults (age: 66 to 83). Efficacy by daily dose was 91.4% in the 300 mg/day group and 85.7% in the 450 mg/day group.

4) Efficacy judged on day 3 based on the Evaluation Standards of Antibiotic Efficacy in the Areas of Dentistry and Oral Surgery was 54 of 59 in periodontitis(91.5%), 5 of 7 in pericoronitis(85.7%), and 35 of 38 in jaw osteitis (92.1%), i.e., 95 of 104 overall (91.3%). It was higher at secondary than at primary medical facilities at, 92.9% versus 88.2%.

5) When efficacy was compared to that at the new drug symposium, it was similar at 89.8% compared to 91.1% by the physician's judgment and 91.2% to 91.3% for day 3 judgment.

6) Mild adverse reactions were observed in 2 of 153 cases (1.4%)

Based on these results, we concluded that cefcapene pivoxil is a useful agent for treating odontogenic infection in doses of 300 mg/day.