

急性顎口腔感染症に対する NY-198の臨床的検討

高井 宏・池嶋一兆・千葉 卓・武本 泰
森 伸介・小崎博児・岡田泰之
東北歯科大学口腔外科学第一講座

いわゆる new quinolone 系抗菌剤の一つである NY-198を顎・口腔感染症の10例に投与し、その治療効果を日本口腔外科学会の抗生物質効果判定基準委員会により設定された基準により判定した結果、著効3例、有効7例と全例に有効であった。また担当医の主観による有用性では、非常に満足3例、満足7例でや、満足、不満、非常に不満はなかった。

副作用および異常検査値は本剤によると推定されたものはなかった。

NY-198は新しく合成されたいわゆる new quinolone 系抗菌剤で、そのスペクトラムは、*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* など好気性のみならず嫌気性菌に対しても広くかつ強力な活性を有すること、また経口吸収は非常に良好で、血中半減期は6～8時間とされ、各組織への移行もよく、尿中排泄は約80%が48時間以内に未変化で行なわれ、蓄積性も認められないと報告²⁾されている。

一方、顎口腔感染症はグラム陽性、陰性菌の混合感染であることが非常に多く、嫌気性菌もしばしば見出される。また本感染症は外来で治療されるものが殆んどであり、内服投与の可能な本剤は当該領域にとって有用度が高いものと推定されるので臨床試用を行なったが、良好な結果を得たので報告する。

I 投与対象および方法

投与対象は昭和62年1月に東北歯科大学第一口腔外科を訪れた急性顎口腔感染症患者の内、16歳未満のもの、キノロン系薬剤にアレルギー既往のあるもの、重篤な心、肝、腎機能障害のあるもの、てんかんなどの痙攣性疾患またはこれらの既往歴のあるもの、妊婦または妊娠している可能性のある婦人ならびに授乳婦、本治療直前に他の抗菌剤が投与されすでに症状が改善しつつあるもの、および主治医が不適当と判断した患者など以外の10例で、その年齢構成は19歳より47歳まで平均32.8歳、性別では男性4例、女性6例、体重は49kgより71kgまで平均57.5kgであった (Table 1)。

投与対象の診断名別内訳は判定基準¹⁾に規定する第1群：歯周組織炎すなわち歯周組織および顎骨歯槽突起部

に炎症の主体のあるもので初診時評点が10点以上のもの3例、第2群：歯冠周囲炎すなわち解剖学的特異性により特殊な臨床経過を示し易い下顎智歯周囲炎で評点10点以上のもの3例、および第3群：顎炎すなわち炎症の主体が顎骨にあり評点が15点以上のもの4例であった。

投与量および投与方法は、症状に応じて本剤100mg含有カプセルを1日4個分2法、または1日6個分3法で投与した。投与期間は当初3日分を投与し以後症状に応じて継続したが平均は5.0日であり、1例当り総投与量は1200～4200mgで平均2640mgであった。

また併用薬剤については本治療に影響を与える可能性のあるものは一切使用しなかったが症例10は本剤投与開始日に激痛を訴えたので鎮痛剤を1回だけ頓用させた。また外科的処置は、初診時すなわち本剤投与開始日に膿瘍の形成のあった4例については菌検索のための膿を穿刺採取後に切開を行なったが、その他は原則として洗滌のみにとどめた。

細菌検査は穿刺吸引によって得られた検体を TCS ポーターに封入後、速やかに東京総合検査センターに郵送し同所に於いて一括検査した。

血液検査等は投与開始時と投与終了時に、RBC, Hb, Ht, WBC, 血液像, 血小板等を、肝機能検査としては S-GOT, S-GPT, Al-Pase, ビリルビン等を、腎機能検査としては BUN, 血清クレアチニン等を、尿検査は蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈査等を、その他血清電解質, 血清アマラーゼ, 血清γグロブリン, CRP 等を行なった。

Table 1. Clinical results of NY-198 in oral and maxillary infections

No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Dose		Symptom points		Ratio (2)/(1)	Clinical effect		Clinical usefulness	Side-effects	
						Daily (g)	Days	Beginning day (1)	3rd day (2)		5th day	Judgement by C. P. M.			Subjective judgement
1	Y. H.	M	37	52.0	G-1	0.4	3	1.2	12	5	0.42	+	3	4	-
2	K. T.	M	35	71.0	G-1	0.6	4	1.8	11	5	0.45	+	3	4	-
3	M. M.	F	31	56.5	G-1	0.6	5	3.0	11	5	0.45	+	3	4	-
4	T. T.	F	39	49.0	G-2	0.6	7	3.6	12	6	0.50	+	3	4	-
5	H. A.	M	26	62.0	G-2	0.6	4	1.8	10	3	0.30	++	3	4	-
6	H. M.	F	19	56.0	G-2	0.4	3	1.2	11	3	0.27	++	4	5	-
7	H. A.	F	40	60.0	G-3	0.6	6	3.0	20	6	0.30	++	4	5	-
8	K. S.	M	31	63.0	G-3	0.6	7	3.6	18	8	0.44	+	3	5	-
9	Y. N.	F	47	52.0	G-3	0.6	8	4.2	19	8	0.42	+	3	4	-
10	N. O.	F	23	54.0	G-3	0.6	6	3.0	24	11	0.46	+	3	4	-

Remarks

Diagnosis

G-1 : Inflammation of periodontal and alveolar region (Periodontitis, Periostitis alv., etc.)

G-2 : Inflammation of lower wisdom tooth region (Periserotinitis, Pericoronitis, etc.)

G-3 : Inflammation of jaw region (Periostitis max., Osteomyelitis max., etc.)

C. P. M. : Clinical point Method of Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons

Clinical effect : (Judgement by C. P. M.) ++ Excellent, + Good, - Poor

(Subjective judgement) 4 Excellent, 3 Good, 2 Fair, 1 Poor

Clinical usefulness : 5 Remarkably satisfy, 4 Moderately satisfy, 3 Slightly satisfy, 2 Unsatisfy, 1 Remarkably unsatisfy

Table 2. Standardization of evaluation of clinical symptoms
(by Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons)

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 30mm 1 : from 20mm to 29mm 2 : from 10mm to 19mm 3 : less than 10mm
9 Finding of lymph-node	0 : no finding or swelling without tenderness 1 : movable swelling with tenderness 2 : fixed swelling with tenderness

II 効果判定

臨床効果の判定は、本剤投与後3日目に、判定基準¹⁾による点数判定法および担当医の主観的判定法により行なった。点数判定法は、Table 2, Table 3に示す如く各症状に点数を与え、投与前と投与3日後の各症状点数の和の比が0.3以下を著効、0.7以上を無効、その間を有効と判定した。

担当医の主観的判定法は、症状が著明かつ迅速に改善したものを著効、明らかに改善したものを有効、改善あ

るいはその傾向を示したものをやゝ有効、改善の認められなかったものあるいは増悪傾向を認めたものを無効、効果判定不能のものを不明とした。

さらに、これらの判定結果と副作用および臨床検査成績などを考慮し、本剤の臨床的有用性を総合的に判定し、非常に満足、満足、やや満足、不満、非常に不満の5段階に分類した。

III 臨床成績

投与症例および効果などの一覧をTable 1に示す。

Table 3. Case card for this trial
(designed by Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons)

Treatment date		Beginning day	1st day	3rd day	5th day	
General condition	Body temperature	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	
	Fatigue	1 2	1 2	1 2	1 2	
	Anorexia	1 2	1 2	1 2	1 2	
Local findings	Redness	Intraoral	0 2 4	0 2 4	0 2 4	0 2 4
		Extraoral	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
	Swelling	Intraoral	0 2 4	0 2 4	0 2 4	0 2 4
		Extraoral	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
	Induration		0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
	Pain	Spontaneous	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
		Swallowing	0 1	0 1	0 1	0 1
		Oppressive	0 1	0 1	0 1	0 1
	Trismus		0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
	Finding of lymphnode		0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
Total points						

Table 4. Mean doses and symptom points according to group

Group	No. of cases	Body weight(kg)	Dose (g)			Symptom points		Ratio (2)/(1)
			Daily	Days	Total	Beginning day (1)	3rd day (2)	
G-1	3	59.8	0.53	4.0	2.0	11.3	5.0	0.44
G-2	3	55.7	0.60	4.7	2.2	11.0	4.0	0.36
G-3	4	57.3	0.53	6.8	3.5	20.3	8.3	0.41

Table 5. Relation between clinical effect and MIC against isolated organisms

Case No.	Effect C. P. M.	Isolated organisms	NY-198 10 ⁸ / 10 ⁸	OFLX 10 ⁸ / 10 ⁸	ENX 10 ⁸ / 10 ⁸	CCL 10 ⁸ / 10 ⁸	ABPC 10 ⁸ / 10 ⁸
1	+	<i>S. anginosus</i>	6.25/3.13	3.13/1.56	12.5/6.25	0.2/0.1	0.025/0.025
7	+	α -Streptococcus	6.25/3.13	3.13/1.56	12.5/12.5	0.2/0.1	0.025/<0.025
		<i>P. magnus</i>	3.13/3.13	3.13/1.56	6.25/6.25	0.2/0.2	0.05/0.05
		<i>B. ruminicola</i>	6.25/6.25	3.13/3.13	6.25/3.13	3.13/0.78	0.39/0.2
8	+	α -Streptococcus	6.25/6.25	3.13/3.13	25/25	0.78/0.39	0.05/0.05
		<i>P. stuartii</i>	1.56/1.56	0.78/0.78	0.78/0.78	>100/>100	>100/25
9	+	<i>S. intermedius</i>	6.25/3.13	3.13/3.13	12.5/6.25	0.78/0.39	0.1/0.05
		<i>P. magnus</i>	3.13/3.13	1.56/1.56	6.25/6.25	0.2/0.1	0.025/<0.025

MIC : μ g/ml 10⁸ : 10⁸ CFU/ml 10⁸ : 10⁸CFU/ml

点数判定法による臨床効果は著効3例30%、有効7例70%で無効例は無く、有効率は100%であった。

主観的判定による臨床効果では著効2例20%、有効8例80%、や、有効および無効例は無く、前者と同様に有

効率は100%と優れた成績を得た。

臨床的有用性は非常に満足3例30%、満足7例70%であり、や、満足、不満、非常に不満は無く有用性は非常に高いものと判断された。

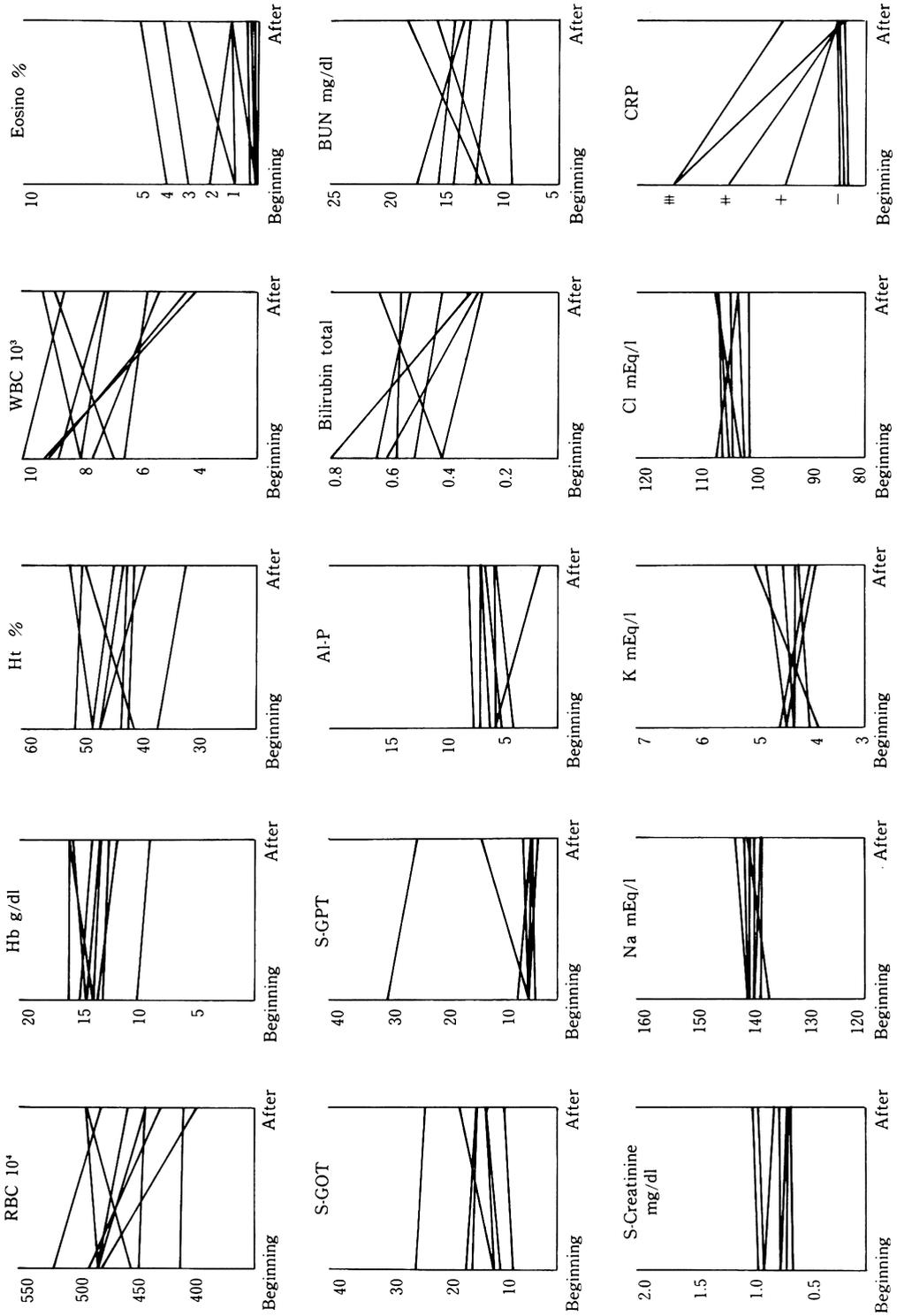


Fig. 1. Laboratory findings beginning and after medication

次に疾患群別の点数法による臨床効果は Table 4 に示す如く、G-1 すなわち歯周組織および顎骨歯槽突起部に炎症の中心がある、いわゆる歯周組織炎、歯槽骨膜炎、歯槽膿瘍などの3例では投与開始日症状点数の平均は11.3、3日目の点数平均は5.0でありその比は0.44、G-2 すなわち特異な炎症経過を示し易い下顎智歯周囲炎の3例ではそれぞれ11.0:4.0:0.36、およびG-3 すなわち顎骨体部に炎症の中心がある、いわゆる顎骨々膜炎、顎骨々髄炎などの4例ではそれぞれ20.3:8.3:0.41であり、各群とも3日目判定ではほぼ同様の改善比となった。また、各群別の投与量については、3群とも1日量はほぼ同量であったが、G-3は投与日数が約7日間と他群より長く、したがって総投与量も多かった (Table 4)。

細菌学的検索では Table 5 に示す如く、閉鎖膿瘍から吸引採取し得た膿汁4例に対して培養検査を行なった。その結果、1症例より1菌株のみ培養し得たもの1例、2菌株のもの2例、3菌株のもの1例であった。

また分離菌は α -Streptococcus 2株、*Streptococcus anginosus* 1株、*Peptostreptococcus magnus* 2株、*Streptococcus intermedius* 1株、*Bacteroides ruminicola* 1株、*Providencia stuartii* 1株の計8株、6菌種であった。更に本剤および ofloxacin (OFLX)、enoxacin (ENX)、cefaclor (CCL) および ampicillin (ABPC) の5剤について前記8株の感受性を測定したが、 10^8 CFU/mlの時では本剤のMICは1.56 μ g/mlより6.25 μ g/mlに、OFLXでは0.78 μ g/mlから3.13 μ g/mlに、ENXでは0.78 μ g/mlから6.25 μ g/mlに、CCLでは0.1 μ g/mlから0.78 μ g/mlに7株と1株の100 μ g/ml以上の耐性菌を、ABPCでは0.025 μ g/ml以下から0.2 μ g/mlまでに7株と1株の25 μ g/mlの耐性菌を認めた。

臨床検査は原則として全例に行なったが、投与開始日および終了日の両日に測定し得たものは9例であり、その内の2例は血液一般以外の検査を施行できなかった。その結果は Fig. 1 に示す。尚この他の尿、血清アミラーゼ、血清 γ -グロブリン等を検査したがいずれも本剤によると推察される異常値は発見されなかった。

副作用については、何ら認められなかった。

IV 考 察

本治験は僅か10例であり、この成績から本剤の効用などについて考察することは危険性があるが、口腔領域感

染症に限定すれば有効率100%、副作用0%は、患者の地域性を考慮しても評価すべき好成績と考えられる。

また、閉鎖膿瘍から採取した菌の本剤に対するMICは比較的 low、CCL、ABPCには1株の耐性菌のあった事、また基礎的データ²⁾として発表された各種病原性菌のMICも十分に低く、臨床上有効性の高い事が推定される。

投与量に関しては、歯性感染症の特殊性により小範囲の炎症であるにもかかわらず、1日投与量は比較的多量を要求されるが、前記口腔分離菌のMICを参考にすれば600mg投与が適当と判断された。

本剤の多施設による治験成績の内、外科系の総括²⁾によれば全解折対象例748例中、著効25.4%、有効48.1%、やゝ有効17.2%、無効9.3%と高い著効率を示している。またその治験群の内、著者らの当治験結果を含む歯科口腔外科領域の成績では解折対象例158例中、著効19.6%、有効51.9%、やゝ有効18.4%、無効10.1%であり、この結果は他の抗生剤と比較し遜色のないものと考えられる。

副作用は内科、外科系の全てを含む2546投与例中²⁾、明らかに本剤と関係があると推定されたもの18例0.7%、多分関係がある36例1.4%、関係があるかも知れない34例1.3%とされており、その頻度、内容とも他剤と比し著差はない。

以上より、本剤は顎口腔感染症に対し有効な抗菌剤であると判断された。

V 結 論

急性顎口腔感染症10例に対し、NY-198を1日量600mgを中心に内服投与し、次の結果を得た。

1. 点数判定法による成績では、著効3例30%、有効7例70%、無効0%であった。
2. 5段階評価による有用性判定では、非常に満足3例30%、満足7例70%でやゝ満足、不満、非常に不満は無かった。
3. 副作用は無かった。

文 献

- 1) 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。歯科薬物療法1:120~160, 1982
- 2) 第35回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム(3)、NY-198。盛岡、1987

CLINICAL STUDY ON A NEW QUINOLONE, NY-198,
IN ACUTE ORAL AND MAXILLARY INFECTIONS

HIROSHI TAKAI, KATSUYOSHI IKESHIMA, TAKASHI CHIBA, YASUSHI TAKEMOTO,
SHINSUKE MORI, HIROJI OZAKI and YASUYUKI OKADA

First Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery (Director: Prof. HIROSHI TAKAI),
Tohoku Dental University, Koriyama

Clinical efficacy of NY-198 capsules in oral and maxillary infections, and in a bacterial culture test were examined.

The drug was given orally at 400-600 mg per day for 3-8 days to 10 patients. Clinical efficacy was rated according to the "Standards for Evaluation of Antibiotic Efficacy in Oral Infections" adopted by the Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons. The results were excellent in 30%, and good in 70%. No adverse reactions were observed.

For the bacterial culture test, pus was aspirated from the abscess in four patients, and 8 strains of *α*-Streptococcus (2), *Streptococcus anginosus*, *Peptostreptococcus magnus* (2), *Streptococcus intermedius*, *Bacteroides ruminicola* and *Providencia stuartii* were isolated. These strains were all sensitive to NY-198.