

## 口腔外科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討

山根伸夫・椎木一雄・吉田敏弘

いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科

新しく合成された経口用抗菌剤である NY-198 について口腔外科領域への適応を、基礎的、臨床的に検討した。

1) 抜歯患者20名に本剤200mg服用後、抜歯時に静脈血および抜歯創部の歯肉、歯槽骨を採取し、その血清中濃度、歯肉および歯槽骨内濃度を測定した。その結果、3者の間に強い相関が認められ、歯肉では血清の1.7倍からほぼ同等の移行濃度が、歯槽骨では血清の0.2倍から0.7倍の移行濃度が得られた。

2) 口腔外科領域感染症15例に本剤を使用し、73.3%の有効率が得られた。副作用ならびに臨床検査値異常は全例において認められなかった。

NY-198はキノロン系の合成経口用抗菌剤で、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* など、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有し、さらに種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する薬剤である<sup>1)</sup>。今回、我々は口腔外科領域感染症に対する本剤の有用性を基礎的、臨床的に検討したので報告する。

### I 基礎的検討

抜歯患者の血清中濃度および組織（抜歯創部の歯肉、歯槽骨）内濃度

#### 1. 方法

被験者は本院来院の埋伏歯抜歯患者20名で、抜歯30分、1時間、2時間、3時間、3.5時間、5時間、7.5時間、8時間および10時間前にそれぞれ NY-198 を200mg 内服させ、抜歯時各被験者の血清を10ml、歯肉、歯槽骨をそれぞれ約0.5g 採取した。

濃度測定は HPLC 法にて行なった。

#### 前処理

血清：血清0.5mlに0.2M 磷酸緩衝液 (pH7.0) 0.4ml、内部標準溶液 (6 μg/ml) 0.1mlおよび5%イソアミルアルコール含有クロロホルム 5 ml を混和し振盪抽出を15分間行ない、その後10分間遠心分離 (3000rpm) した。

歯肉：歯肉を粉碎し、19倍量の0.2M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を混入しホモジナイズ後、10分間遠心分離 (3000

rpm) した試料に、0.2M 磷酸緩衝液 (pH7.0) 0.4ml、内部標準溶液 (6 μg/ml) 0.1mlおよび5%イソアミルアルコール含有クロロホルム 5 ml を混和し振盪抽出を15分間行ない、その後10分間遠心分離 (3000rpm) した。

歯槽骨：歯槽骨を細かく粉碎したものに0.2M 磷酸緩衝液 (pH7.0) 0.9ml、内部標準溶液 (6 μg/ml) 0.1mlおよび5%イソアミルアルコール含有クロロホルム 5 ml を混和し振盪抽出を15分間行ない、その後10分間遠心分離 (3000rpm) した。

それぞれ水層と有機層に分れた検体のうち有機層を減圧留去後、残渣をフィルター濾過し HPLC (FP-210型蛍光検出器 (日本分光)) に20μl 注入し測定を行なった。

#### 2. 成績

血清および歯肉、歯槽骨内の濃度は Table 1 に示す。血清では投与後2~3.5時間でピークに達し、0.71~1.05μg/mlの濃度であった。歯肉、歯槽骨では投与後2~3.5時間でピークに達し、それぞれ1.04~1.22μg/g、0.36~0.47μg/gの濃度であった。

### II 臨床的検討

症例一覧表は Table 2 に示す。

#### 1. 対象および方法

総合磐城共立病院歯科口腔外科を、昭和61年7月から62年2月までの間に受診した口腔外科領域の化膿性炎15例を対象とした。疾患内訳は1群：歯周組織炎6例、2群：歯冠周囲炎6例、3群：顎炎3例であり、初診時評点による重症度分類では10点から14点までの軽症例8例、15点から19点までの中等症例7例より構成されて

Table 1. NY-198 concentration in serum and oral tissue after oral administration of 200mg

Time after administration (h)		0.5	1	2	3	3.5	5	7.5	8	10
Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	n	2	2	3	5	1	2	1	3	1
	Mean $\pm$ S.D.	0.08	0.45	0.71 $\pm$ 0.32	0.90 $\pm$ 0.37	1.05	0.46	1.00	0.64 $\pm$ 0.26	0.63
Gingiva ( $\mu\text{g/g}$ )	n	2	2	3	5	1	2	1	3	1
	Mean $\pm$ S.D.	0.13	0.73	1.22 $\pm$ 0.52	1.04 $\pm$ 0.38	1.17	0.42	0.93	1.31 $\pm$ 0.69	0.76
Alveolar bone ( $\mu\text{g/g}$ )	n	2	2	3	5	1	1	1	3	1
	Mean $\pm$ S.D.	0.05	0.16	0.47 $\pm$ 0.35	0.43 $\pm$ 0.23	0.36	0.16	0.31	0.37 $\pm$ 0.06	0.43
Gingiva-Serum ratio		1.63	1.02	1.75 $\pm$ 0.35	1.23 $\pm$ 0.48	1.11	0.99	0.93	1.95 $\pm$ 0.37	1.21
Alveolar bone-Serum ratio		0.63	0.31	0.66 $\pm$ 0.36	0.50 $\pm$ 0.26	0.34	0.22	0.31	0.64 $\pm$ 0.24	0.68

いた。年齢は20歳から55歳までで、男性7名、女性8名であった。

投与方法はNY-198、1日当り100mgを3回、200mgを2回または3回の食後経口投与とし、投与期間は3日から8日間、総投与量は0.9gから3.2gであった。

## 2. 効果判定

臨床効果の判定は15例全例に可能であった。歯性感染症における抗生物質効果判定基準<sup>2)</sup>に従って、経日的に患者の自覚的症狀に点数を付与し、3日目の合計点数を投与開始日の点数で除した値により、著効( $\leq 0.3$ )、有効( $0.3 < < 0.7$ )、無効( $0.7 \leq$ )の点数評価を行なった。また、投与終了日に臨床症狀、臨床経過をもとに、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けた主治医による効果判定の評価を行なった。

## 3. 成績

効果判定基準による評価では著効3例、有効8例、無効4例であり、有効率は73.3%であった。

疾患群別の有効率は歯周組織炎では6例のうち著効1例、有効2例、無効3例で有効率50%、歯冠周囲炎では6例のうち著効2例、有効4例で有効率100%、顎炎では3例のうち有効2例、無効1例で有効率66.7%であった。

主治医による効果判定の評価では著効2例、有効10例、やや有効2例、無効1例であり、有効率は80%であった。疾患群別では歯周組織炎では著効1例、有効4例、無効1例で有効率83.3%、歯冠周囲炎では著効1例、有効5例で有効率100%、顎炎では有効1例、やや有効2例で有効率33.3%であった (Table 3)。

重症度別では軽症例8例のうち著効3例、有効3例、無効2例で有効率75.0%、中等症例7例のうち有効5例、無効2例で有効率71.4%であった (Table 4)。

投与量別にみると1日量300mg投与例が4例、400mg投与例が5例、600mg投与例が6例であり、それぞれの群の有効率は100%、80%、50%であった (Table 5)。

## 4. 細菌学的検討

閉塞膿瘍からneedle aspirationを行ない、得られた検体をTCSポーターに採取し、東京総合臨床検査センターにおいて菌の分離同定およびMIC測定を行なった。

結果はTable 6に示すごとく、15例中、菌同定可能症例は9例であった。単独菌検出例は3例で、複数菌検出例は全て2菌種で6例であった。これらの検出菌の内訳は好気性グラム陽性球菌5株、好気性グラム陰性桿菌1株、嫌気性菌9株で、好気性菌、嫌気性菌ともにほぼ同数の菌検出数であった。

## 5. 副作用

全例に副作用の発現は認められなかった。

## 6. 臨床検査結果

全例に臨床検査値の異常は認められなかった (Table 7)。

## 7. 無効症例の検討

4例の無効症例が認められた。

症例4は20歳、女性、顎炎、下顎智歯部の腫脹、疼痛を主訴に近医受診し、talampicillinを1000mg/day 2日間投与され症状にやや改善がみられたが、その2日後症状が再び増悪し、切開処置を行ないcephalexinを1000mg/day 2日間投与された。しかし症状増悪したため来

Table 2. Clinical results of NY-198 treatment

Case No.	Name	Age (yrs.) Sex	Diagnosis	Treatment			Surgical procedure	Points			Numerical rating			Evaluation		Side-effects	Remarks
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)		Initial	3rd day	5th day	3rd day	5th day	3rd day	Dr's			
1	H. S.	35 ♂	Periodontal infection	100 × 3	3	0.9	Incision	14	5	—	0.36	—	Good	Good	—		
2	M. S.	55 ♀	Periodontal infection	100 × 3	4	0.9	Incision	14	4	—	0.29	—	Excellent	Excellent	—		
3	M. S.	36 ♀	Pericoronitis	100 × 3	6	1.8	Incision	17	9	5 (6th day)	0.53	0.29	Good	Good	—		
4	N. I.	20 ♀	Osteitis	200 × 2	8	3.2	Incision	17	15	9	0.88	0.53	Poor	Fair	—		
5	K. A.	46 ♂	Osteitis	100 × 3	5	1.5	Incision	15	10	3	0.67	0.20	Good	Good	—		
6	I. S.	45 ♂	Periodontal infection	200 × 3	6	3.0	Incision	11	8	4	0.73	0.36	Poor	Good	—		
7	R. I.	28 ♀	Periodontal infection	200 × 3	4	2.0	Incision	11	8	—	0.73	—	Poor	Good	—		
8	F. N.	35 ♂	Pericoronitis	200 × 2	5	2.0		12	6	2	0.50	0.17	Good	Good	—		
9	S. N.	23 ♀	Pericoronitis	200 × 2	3	1.2		10	2	—	0.20	—	Excellent	Good	—		
10	M. A.	30 ♂	Pericoronitis	200 × 2	3	1.2		10	2	—	0.20	—	Excellent	Excellent	—		
11	T. N.	24 ♀	Pericoronitis	200 × 2	3	1.2		13	5	—	0.38	—	Good	Good	—		
12	T. W.	27 ♀	Periodontal infection	200 × 3	3	1.8	Incision	16	8	—	0.50	—	Good	Good	—		
13	T. S.	38 ♀	Periodontal infection	200 × 3	3	1.8		15	20	—	1.30	—	Poor	Poor	—		
14	T. K.	38 ♂	Pericoronitis	200 × 3	3	1.8		16	8	—	0.50	—	Good	Good	—		
15	T. N.	46 ♂	Osteitis	200 × 3	3	1.8	Incision	19	12	—	0.63	—	Good	Fair	—		

Table 3. Classification of diagnosis and therapeutic effect

Diagnosis	Case	Evaluation			Efficacy (%)	Dr's judgement				Efficacy (%)
		Excel- lent	Good	Poor		Excel- lent	Good	Fair	Poor	
Periodontitis	6	1	2	3	50.0	1	4	0	1	83.3
Pericoronitis	6	2	4	0	100	1	5	0	0	100
Osteitis of jaw	3	0	2	1	66.7	0	1	2	0	33.3
Total	15	3	8	4	73.3	2	10	2	1	80.0

Table 4. Pre administration points and therapeutic effect

Pre-admini- stration points	Case	Evaluation			Efficacy (%)
		Excel- lent	Good	Poor	
10~14	8	3	3	2	75.0
15~19	7	0	5	2	71.4

Table 5. Classification of daily doses and therapeutic effect

Daily dose	No. of cases	Evaluation			Efficacy (%)
		Excel- lent	Good	Poor	
300mg/day	4	1	3	0	100
400mg/day	5	2	2	1	80.0
600mg/day	6	0	3	3	50.0

Table 6. Organisms isolated from clinical materials

Case No.	Isolated organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) 10 <sup>6</sup> CFU/ml, 10 <sup>6</sup> CFU/ml				
		NY-198		OFLX	ENX	CCL
1	<i>S. anginosus</i>	6.25, 6.25	3.13, 3.13	12.5, 12.5	0.2, 0.2	0.025, <0.025
	<i>P. mirabilis</i>	0.1, 0.05	0.1, 0.05	0.2, 0.1	3.13, 1.56	3.13, 1.56
2	$\alpha$ -Streptococcus	6.25, 6.25	3.13, 1.56	12.5, 12.5	0.39, 0.2	0.05, 0.025
	<i>S. morbillorum</i>	6.25, 3.13	3.13, 1.56	12.5, 6.25	0.2, 0.2	0.025, <0.025
3	$\alpha$ -Streptococcus	12.5, 12.5	6.25, 3.13	25, 25	0.39, 0.39	0.1, 0.05
	<i>S. intermedius</i>	25, 12.5	6.25, 6.25	25, 25	1.56, 1.56	0.2, 0.2
5	<i>Staphylococcus</i> sp. (Coagulase-negative)	0.39, 0.39	0.2, 0.2	0.78, 0.39	3.13, 1.56	1.56, 0.39
	<i>P. anaerobius</i>	3.13, 3.13	3.13, 1.56	12.5, 12.5	0.78, 0.78	0.1, 0.05
6	$\alpha$ -Streptococcus	12.5, 12.5	6.25, 6.25	50, 25	0.39, 0.2	0.025, 0.025
	<i>P. magnus</i>	3.13, 3.13	1.56, 0.78	6.25, 6.25	0.2, 0.1	0.025, <0.025
7	<i>P. micros</i>	6.25, 6.25	3.13, 3.13	12.5, 12.5	0.2, 0.2	0.05, 0.025
12	<i>P. anaerobius</i>	6.25, 6.25	3.13, 3.13	25, 12.5	0.78, 0.78	0.1, 0.05
	<i>B. intermedius</i>	3.13, 3.13	1.56, 0.78	3.13, 1.56	1.56, 1.56	0.39, 0.39
13	<i>S. morbillorum</i>	12.5, 6.25	3.13, 3.13	12.5, 12.5	0.78, 0.39	0.1, 0.1
15	<i>S. morbillorum</i>	3.13, 3.13	1.56, 1.56	12.5, 12.5	0.2, 0.2	0.025, <0.025

院した。初診時評点は17点、NY-198、1日量400mgを投与したが投与後2日目には評点20点に更に増悪し、再び閉塞膿瘍を形成したため、再切開処置を行なった。その結果3日目評点で15点、5日目評点で9点と症状の改善が

認められた。細菌検査では投与2日目の膿瘍から *Streptococcus anginosus* が分離され、本剤ならびに ampicillin (ABPC) の MIC は10<sup>6</sup>CFU/mlでそれぞれ6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、0.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 7. Laboratory findings before and after treatment of NY-198

Case No.		RBC ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Plat. ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	431	13.5	41.6	9500	8	24.8	22	14	79	9.0	1.0
	After	449	14.2	43.2	5300	6	29.0	30	17	77	13.8	0.7
2	Before	454	12.0	37.9	7600	1	39.8	12	7	128	13.5	0.7
	After	450	12.1	37.5	4400	0	43.3	13	7	130	7.6	0.7
3	Before	403	10.9	34.7	6700	2	26.8	15	5	64	15.8	0.8
	After											
4	Before	482	13.9	41.9	7500	0	30.4	12	7	90	12.4	0.5
	After	493	13.7	43.0	7600	3	35.2	14	7	96	19.8	0.7
5	Before	546	14.7	48.1	10800	1	34.8	14	14	112	18.2	0.9
	After	476	13.6	42.2	7500	2	27.7	14	16	96	14.2	1.0
6	Before	404	13.1	38.1	4000	0	22.5	17	10	81	15.9	0.4
	After	407	13.0	38.5	4700	2	21.7	24	21	74	14.6	0.5
7	Before	418	13.5	40.1	7100	21	31.3	17	17	79	6.6	0.3
	After	431	13.9	40.9	6800	15	27.7	18	16	83		
8	Before	535	14.6	45.0	5300	1	25.5	20	18	72	13.3	0.7
	After	531	14.6	44.7	5400	2	23.9	17	15	69	12.4	0.7
9	Before	469	13.3	41.1	6200		30.1	28	34	100	13.7	0.5
	After	463	12.8	33.9	6100		27.7	30	36	101	17.1	0.6
10	Before	491	14.7	44.3	5800	4	27.2					
	After	442	12.5	39.4	6100	2	30.5	18	9	118	13.3	1.0
11	Before	471	13.8	41.9	7700	1	27.9	15	9	89	6.1	0.6
	After	498	14.5	45.5	6600	1		20	7	89	7.8	0.6
12	Before	385	11.8	35.8	8200	0	18.2	11	8	95	13.2	0.6
	After	406	12.2	37.5	6600	3	20.5	12	11	88	17.3	0.8
13	Before	391	11.8	37.0	7700	0	4.1	14	8	68	5.9	0.4
	After	432	13.2	39.7	9000	1	28.8	18	5	84	7.8	0.8
14	Before	539	15.4	48.4	10500	0	22.4	16	18	73	12.8	0.7
	After	516	15.4	45.7	5600	1	23.8	32	27	76	11.8	0.8
15	Before	504	16.0	50.0	5700	0	12.4	54	26	142	10.6	0.7
	After	486	15.4	48.8	4900	2	14.1	39	19	121	12.8	0.7

症例6, 7は初診時評点が11点と軽症例であるが, 3日目判定では無効であった。しかし2例とも投与終了時の主治医判定では有効と判定されており, これら軽症例は投与後の改善項目が少ないために, 点数上での改善が得られにくく, 有効率が低く抑えられるものと考えられた。細菌検査では症例6からは $\alpha$ -StreptococcusおよびPeptostreptococcus magnusが分離され, 本剤のMICは $10^6$ CFU/ml接種で $\alpha$ -Streptococcusは12.5 $\mu$ g/ml, P. magnusは3.13 $\mu$ g/mlであった。症例7からはPeptostreptococcus microsが分離され本剤のMICは6.25 $\mu$ g/mlであった。

症例13は38歳, 女性, 歯周組織炎, 2日前から右頬部

に腫脹, 疼痛が出現し来院した。初診時評点15点でNY-198, 1日量600mgを投与, 3日後に評点20点に増悪したため, 無効と判定し投与を中止した。切開排膿処置後, talampicillinを1日量1000mgに変更し症状の改善を認めた。細菌検査ではStreptococcus morbillorumが分離され, 本剤およびABPCのMICはそれぞれ $10^6$ CFU/ml接種で6.25 $\mu$ g/ml, 0.10 $\mu$ g/mlであった。

### III 考 案

本剤はピリドンカルボン酸系に属する新合成経口用抗菌剤である。従来同系薬剤は対象菌が主としてグラム陰性菌であり, 口腔外科領域感染症に使用されることは殆

どなかった。しかし近年、抗菌スペクトラムのグラム陽性菌への拡大、体内動態の改善などがなされた同系薬剤の開発が進められ口腔外科領域感染症に適応が可能な薬剤が散見されるようになった。本剤もその範疇に属する薬剤の一つであると考えられる。

本剤は持続時間の長い薬剤とされている<sup>1)</sup>が、我々の行った抜歯患者の血清中濃度および組織内濃度（抜歯創部の歯肉、歯槽骨）の実験でも血清では投与後2～3.5時間でピークに達し、その濃度は0.71～1.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、8～10時間後でもピーク濃度の約60%の濃度を維持していた。歯肉、歯槽骨では投与後2～3.5時間でピークに達し、その濃度はそれぞれ1.04～1.22 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、0.36～0.47 $\mu\text{g}/\text{g}$ で、血清中濃度と歯肉内濃度ならびに歯槽骨内濃度には高い相関が得られ ( $R=0.77$ ,  $R=0.73$ )、組織内濃度は血清中濃度と類似した推移をとることが認められた。

また、今回の成績では血清中濃度と抜歯創部の歯肉、歯槽骨内濃度は5時間を谷にし、二峰性の濃度推移を示していたが、サンプル数が少ないこと、個体差があること等に起因しているものと考えられた。今後サンプルを増やし、個体差についての検討が必要であろう。

口腔外科領域化膿性炎15例（歯周組織炎6例、歯冠周囲炎6例、顎炎3例）のうち菌同定の可能であった症例は9例で、検出菌は15株（好気性グラム陽性球菌5株、好気性グラム陰性桿菌1株、嫌気性菌9株）であった。

そのMIC値についての検討では本剤のMIC( $10^6\text{CFU}/\text{ml}$ )は0.05～12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しており、分布のピークは3.13～6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、MIC<sub>80</sub>は6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。以上の結果、本剤は口腔外科領域で多く使用されている $\beta$ -ラクタム剤に比べてMICは劣るものの、臨床的には有効率73.3%と良好な成績であったことから *in vivo* での有効性が示唆された。投与量別では1日300mg投与群が4例、400mg投与群が5例、600mg投与群が6例で、それぞれの群の有効率は100%、80%、50%であった。今回の結果からは症例数が少ないので評価できないが、投与量による有効率の差は認められなかった。

以上、口腔外科領域化膿性炎からの検出菌に対する抗菌力は必ずしも良好とはいえないが、他系統の薬剤にはみられない歯肉、歯槽骨ならびに唾液への良好な移行性および3日目有効率が73.3%、5日目以内の有効率が93.3%と優れた臨床効果を示したことを勘案し、本剤は口腔外科領域感染症に対し有用性を充分期待できる薬剤であると考えられる。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 高井 宏、他：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：122～160、1982

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON NY-198 IN ORAL SURGERY

NOBUO YAMANE, KAZUO SHIKI and TOSHIHIRO YOSHIDA

Department of Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital, Iwaki

We performed basic and clinical studies on NY-198, a new synthetic antimicrobial agent for oral use, in the field of oral surgery.

### 1) Basic study

Distribution of NY-198 was measured in patients after oral administration of 200 mg. NY-198 was detected in serum, gingiva and alveolar bone after tooth extraction.

### 2) Clinical study

NY-198 was administered orally to 15 surgical patients with oral infection. The overall efficacy rate was 73.3%. Fifteen strains of micro-organisms were detected in 9 cases. No side-effects or abnormal clinical laboratory data were observed in this study.