

## 歯性感染症に対する NY-198の臨床的検討

森 鼻 健 史・金 子 明 寛

足利赤十字病院歯科口腔外科

新しいキノロン系抗菌剤である NY-198を口腔外科領域歯性感染症20例に使用し、その臨床効果について検討した。歯科・口腔外科領域における抗生物質効果判定基準を満たす症例は18例であり、有効14例、無効4例で有効率77.8%、主治医による判定は20例で行なわれ、有効12例、やや有効3例、無効5例で有効率60.0%であった。閉塞膿瘍より分離された細菌は11症例21株で、検出頻度の高いグラム陽性球菌の MIC は3.13~12.5 $\mu$ g/mlで、ofloxacin (OFLX) と enoxacin (ENX) の中間に位置する感受性であった。副作用は、1例にめまいが認められ、臨床検査値異常は S-GPT 軽度上昇1例、好酸球増多が1例出現した。

NY-198は新規合成された経口抗菌剤で殺菌的に作用し、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム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、さらに種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有するとされる薬剤である。

今回、われわれは本剤を口腔外科領域歯性感染症に対して使用し、臨床効果について検討したので、その成績を報告する。

### I 対象および投与方法

対象症例は昭和61年11月より62年2月までに足利赤十字病院歯科口腔外科を受診した16歳以上の急性歯性感染症患者で、本剤1回200mgを1日2~3回食後経口投与とした。なお、重篤な心・肝・腎機能障害のある症例、キノロン系抗菌剤に薬剤アレルギーの既往のある症例、妊婦・妊娠している可能性のある婦人もしくは授乳中の婦人、本剤投与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症例、等は投与対象から除外した。

### II 症例および効果判定基準

症例は 22~78歳、男9例 女11例 計20例で投与日数3~6日、総投与量1.0~3.0gであった。効果判定は歯科・口腔外科領域抗生物質効果判定基準に従って臨床症例の採点法により評点判定したが、症例2は3日目判定日に来院せず、また、症例16は2日間で1.6gを服用したため服薬違反にて判定基準に従わず解析対象は18例とした。また、同時に臨床症状の変化、細菌学的判定等を考慮し主治医の判定も併せて行なった。

## III 結 果

### 1) 臨床成績

評点による効果判定の結果は18例中有効14例、無効4例で77.8%の有効率であり、疾患別にみるとI群(歯周組織炎)では10例中有効6例(60%)、II群(歯冠周囲炎)1例中有効1例、III群(顎炎)7例中7例有効100%であった(Table 1, 2)。

主治医判定では20例中有効12例、やや有効3例、無効5例で有効率(有効以上)60.0%で疾患別では、I群11例中有効6例、やや有効1例、無効4例(有効率54.5%)、II群1例中1例有効、III群8例中有効5例、やや有効2例、無効1例(有効率62.5%)であった(Table 1, 2)。

次に投与量別では点数判定で、1日400mg分2投与群は4例中有効3例、無効1例(有効率75.0%)に対し、1日600mg分3投与群は13例中有効11例、無効2例(有効率84.6%)であり、主治医判定ではそれぞれ40.0%、71.4%の有効率であった。また、1日300mg/分3の投与例が1例あるが無効であった(Table 1, 2)。

### 2) 細菌学的検討

閉塞膿瘍より口腔内常在菌の混入をさけ、膿汁をneedle aspirationで採取し、TCSポーターに入れ、東京総合臨床検査センターに郵送し、検出菌の分離、同定およびMIC測定を依頼した。

11症例より21菌株が検出され、単独菌検出例3例、複数菌検出例8例(2菌種6例、3菌種2例)であった。単独菌検出例は、*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Peptostreptococcus anaerobius* が各

Table 1-1. Clinical results of NY-198 treatment

Case No.	Name	Age (yrs.) Sex	Diagnosis	Treatment		Surgical procedure	Points			Numerical rating			Evaluation		Organism (Before)		Side-effects	Remarks
				Daily dose (mg x times)	Duration (days)		Total dose (g)	Initial	3rd day	5th day	3rd day	5th day	3rd day	Dr's	Species	MIC ( $\mu$ g/ml) 10 <sup>6</sup> CFU/ml		
1	Z. O.	48 ♂	Periodontitis	200 x 2	4	1.2	11	6	—	0.54	—	Good	Good	<i>P. anaerobius</i>	6.25	—		
2	H. K.	51 ♂	Periodontitis	200 x 2	3	1.0	11	—	—	—	—	Poor	Poor	(2nd day) <i>α-Streptococcus S. intermedius</i>	12.5 6.25	—		
3	T. T.	37 ♀	Periodontitis	200 x 3	3	1.8	10	7	—	0.70	—	Poor	Fair	<i>α-Streptococcus P. asaccharolyticus V. parvula</i>	6.25 3.13 0.78	—		
4	H. K.	43 ♂	Periodontitis	200 x 3	4	2	15	7	—	0.47	—	Good	Good	<i>α-Streptococcus S. constellatus</i>	12.5 6.25	—		
5	T. W.	26 ♂	Periodontitis	200 x 3	3	1.8	15	5	—	0.33	—	Good	Good			—		
6	S. I.	78 ♀	Periodontitis	100 x 3	4	1	11	10	—	0.91	—	Poor	Poor			—	DM	
7	K. T.	22 ♂	Periodontitis	200 x 3	3	1.8	13	6	—	0.46	—	Good	Good	<i>α-Streptococcus P. magnus</i>	12.5 3.13	—		
8	F. M.	76 ♀	Periodontitis	200 x 2	3	1.2	11	8	—	0.73	—	Poor	Poor			—	DM	
9	K. K.	49 ♀	Periodontitis	200 x 3	4	1.8	11	5	—	0.45	—	Good	Good	(—)		—		
10	T. T.	58 ♂	Periodontitis	200 x 3	3	1.8	12	9	—	0.75	—	Poor	Poor	<i>α-Streptococcus S. intermedius</i>	6.25 3.13	—	Eosino ↑	

RCT : Root canal treatment, NA : Needle aspiration

Table 1-2. Clinical results of NY-198 treatment

Case No.	Name	Age (yrs.) Sex	Diagnosis	Treatment		Surgical procedure	Points			Numerical rating			Evaluation		Organism (Before)		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	Species	MIC (µg/ml) 10 <sup>6</sup> CFU/ml		
11	K. S.	38 ♂	Periodontitis	200 × 3	3	1.8	11	6	—	0.55	—	Good	Good	—	—	—	—	
12	T. T.	74 ♀	Pericoronitis	200 × 3	5	3.0	21	9	9	0.43	0.43	Good	Good	—	—	<i>B. catarrhalis</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	0.05 3.13	
13	Y. M.	35 ♀	Osteitis	200 × 2	4	1.6	15	10	—	0.67	—	Good	Fair	—	—	—	—	
14	H. Y.	48 ♂	Osteitis	200 × 2	3	1.2	17	6	—	0.35	—	Good	Good	—	—	<i>S. intermedius</i>	6.25	
15	K. U.	37 ♂	Osteitis	200 × 3	3	1.8	18	10	—	0.56	—	Good	Good	—	—	—	—	S-GPT ↑
16	Y. S.	26 ♀	Osteitis	200 × 2 200 × 6 200 × 1	3	1.8	22	—	—	—	—	—	Poor	—	—	<i>S. anginosus</i>	6.25	Dizziness 1.2g/day
17	A. O.	47 ♀	Osteitis	200 × 3	3	1.8	18	10	—	0.56	—	Good	Good	—	—	α-Streptococcus <i>P. asaccharolyticus</i>	12.5 3.13	—
18	T. S.	59 ♀	Osteitis	200 × 3	6	3.0	18	11	11	0.61	0.61	Good	Fair	—	—	α-Streptococcus <i>P. asaccharolyticus</i> <i>B. intermedius</i>	12.5 3.13 1.56	—
19	S. F.	25 ♀	Osteitis	200 × 3	3	1.8	16	10	—	0.63	—	Good	Good	—	—	—	—	—
20	H. T.	44 ♀	Osteitis	200 × 3	3	1.0	19	8	—	0.42	—	Good	Good	—	—	—	—	—

RCT : Root canal treatment, NA : Needle aspiration

Table 2. Clinical response to NY-198

Daily dose (mg)	Diagnosis	Clinical effect (18)			Doctor's judgement (20)			
		Good	Poor	Effective rate (%)	Good	Fair	Poor	Effective rate (%)
300 (100 t.i.d.)	I	0	1	0	0	0	1	0
400 (200 b.i.d.)	I	1	1	50.0	1	0	2	33.3
	II	0	0	0	0	0	0	0
	III	2	0	100	1	1	0	50.0
	Sub-total	3	1	75.0	2	1	2	40.0
600 (200 t.i.d.)	I	5	2	71.4	5	1	1	71.4
	II	1	0	100	1	0	0	100
	III	5	0	100	4	1	1	66.7
	Sub-total	11	2	84.6	10	2	2	71.4
Total		14	4	77.8	12	3	5	60.0

Table 3. MIC of NY-198 against isolated organisms

	Organisms	MIC : 10 <sup>6</sup> CFU/ml ( $\mu$ g/ml)									
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	Total
Aerobe	$\alpha$ -Streptococcus								2	5	7
	<i>S. anginosus</i>								1		1
	<i>B. catarrhalis</i>	1									1
	Sub-total	1							3	5	9
Anaerobe	<i>S. intermedius</i>							1	2		3
	<i>S. constellatus</i>								1		1
	<i>P. asaccharolyticus</i>							4			4
	<i>P. anaerobius</i>								1		1
	<i>P. magnus</i>							1			1
	<i>V. parvula</i>					1					1
	<i>B. intermedius</i>						1				1
	Sub-total					1	1	6	4		12
Total		1				1	1	6	7	5	21

1例と全てグラム陽性球菌で本剤のMICは6.25 $\mu$ g/mlであった。複数菌検出例では、*Peptostreptococcus asaccharolyticus*と*Branhamella catarrhalis*が検出された1例を除いて他7例は $\alpha$ -Streptococcusが関与する好気+嫌気の組合せであった。検出菌の内訳は好気性菌9株( $\alpha$ -Streptococcus 7株, *S. anginosus* 1株, *Branhamella* 1株), 嫌気性菌12株 (*Streptococcus* 4株, *Peptostreptococcus* 6株, *Veillonella* 1株, *Bacteroides*

1株)と嫌気性菌が57%を占め, また, グラム陽性球菌は, 好気性菌の89%, 嫌気性菌の83%を占めた。分離された菌に対するNY-198, OFLX, ENX, cefaclor (CCL)およびampicillin (ABPC)のMICの測定結果は, グラム陽性球菌が大多数を占めるためABPCが最もよい感受性を示し, CCLが続いている。他のピリドンカルボン酸系3剤はグラム陰性桿菌2株では, ほぼ同程度の感受性であるが, グラム陽性球菌では数値高い

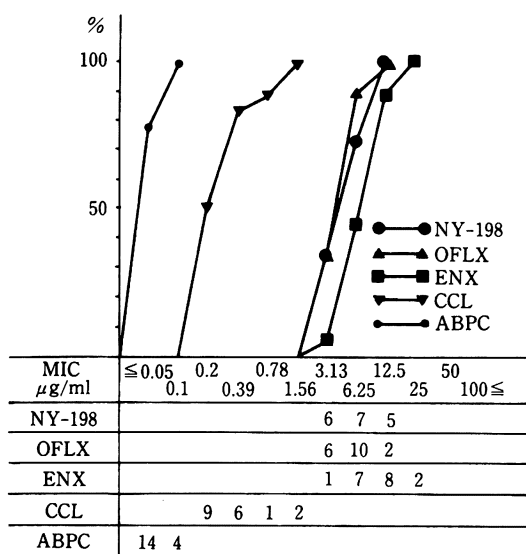


Fig. 1. Susceptibility distribution of clinical isolates of Gram-positive cocci 18 strains

MICであった。この3剤の中で本剤は、OFLXより1管高く、ENXより1管低い値であった。本剤の分離菌への感受性は十分とはいえないが菌検出症例中の無効症例は2例のみで高度耐性菌はみられなかった (Table 1, 3, Fig. 1)。

### 3) 副作用

投与20例中1例にめまいが出現したが本例は患者が誤って2日間て1.6gを服用したものであり、投与開始後1日目にめまいが出現したが一過性のものであった。2日目に200mgを1回服用しているがこの時点では発症していない。また、投与開始日および1日目には両日でmefenamic acid 250mg×2錠を5回疼痛のため服用していた。

### 4) 臨床検査値異常

投与前後における末梢血液検査(RBC, WBC, Hb, Ht, Platelet, 白血球百分率), 血液生化学的検査 (S-GOT, S-GPT, AL-P, T-Bil, BUN, S-Cr, Na, K, Cl), CRPを18例に測定したが、1例に5% (315) →13% (585)の好酸球の増加, 1例にS-GPTの軽度上昇 (32→47)がみられ、好酸球増多症例は投与終了後、1週間後には10% (465)と減少し、トランスアミナーゼ上昇例は血液検査でのfollow upは出来なかったか特に重要な肝障害は発現していない (Table 4)。

## IV 考 察

NY-198は新規合成されたキノロンカルボン酸系経口抗菌剤で、殺菌的に作用し嫌気性菌を含むグラム陽性菌、

グラム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、さらに種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有するとされている<sup>1)</sup>。norfloxacin (NFLX), ENX, OFLX等が同じような特徴を持って開発されたが歯科・口腔外科領域感染症に適応のある薬剤はまだなく、本剤についてその有用性を検討した。

歯科・口腔外科領域感染症より分離される菌は、嫌気性菌、グラム陽性球菌が多く、今回の我々の結果においても、グラム陰性菌は、嫌気性のグラム陰性球菌1株とグラム陰性桿菌2株のみであり、そのMICは0.05~1.56μg/mlと、ABPC, CCLにはやや劣るものの体内動態から十分効果が期待出来る値である。しかし大多数を占める好気性および嫌気性のグラム陽性球菌には対しては3.13~12.5μg/mlと同系剤の中ではOFLXとENXの中間の抗菌力を持つものの、ABPC, CCLには数管劣っており体内動態を考慮すると、200mg空腹時投与でCmax. 1.87μg/mlと効果が期待出来る値ではない<sup>1)</sup>。しかし、細菌学的有効率は78%と良好でありこれは、血清移行に比し歯肉や唾液への移行のよい事、半減期が長く菌との接触時間が長いことが予想される事、また、本剤がマウス実験感染症に対して感染予防効果が優れている事などより、抗菌力より予想される以上の臨床効果が得られたものと思われる<sup>1)</sup>。

今回、20例に使用し18例に臨床効果を検討した。有効率は77.8%と良好であるが、疾患別にみると第I群60%、第II群100%、第III群100%と無効例は全て第I群に集まっている。主治医判定20例では、II群は100%と変わらないがI群は54.5%、III群は62.5%、計60.0%と低下する。この原因は比較的重症のIII群で切れ味不足のため、やや有効が増加した事もあるが、I群の有効率の低さが全体の有効率を低下させている。有効率を同じ臨床症状の検定法である点数判定法でおこなわれた他の抗菌剤と比較してみるとlenampicillin 85%、cefaclor 82.9%には劣るものの、同系剤であるofloxacinではI群57%、II群67%、III群89%、IV群86%、計79%と、本剤とほぼ同様の結果である<sup>2-4)</sup>。そこで、無効症例2、3、6、8、10、16、(2、16は点数評価基準外)について検討してみると、6例中5例はI群であり、次のような原因が考えられる。

- 1) 検出菌のMICが0.78~12.5μg/mlと高かった。
- 2) 軽症例のため初診時評点が10~13 (III群15~22)と低く、使用後との差が出にくい。
- 3) I群11例中、外科処置が行なわれたものは2例のみ (III群では8例中4例)であり検出菌に嫌気性菌が多い事を考えると効果に影響が出た。
- 4) 無効5例中2例に糖尿病の基礎疾患があった。

このようにI群に効果低下させる要素が重なったもの

Table 4. Laboratory findings before and after NY-198 treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )		Hb (g/dl)		WBC ( $/\mu\text{l}$ )		Eosino. (%)		GOT (U/L)		GPT (U/L)		Al-P (U/L)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	525	498	17.0	16.1	11700	6900	3.5	8	18	14	16	15	88	87	9	13	1.1	1.5
2	472	452	15.5	14.9	8200	7600	0	0	13	11	12	11	53	50	13	10	0.7	0.8
3	414	408	13.5	13.0	5400	5300	1	4	9	12	10	12	66	51	12	—	0.8	—
4	466	427	15.8	14.5	10300	6700	1	6	16	16	13	12	70	62	9	12	0.8	0.9
5	440	—	13.8	—	6100	—	5	—	11	—	12	—	47	—	14	—	0.9	—
6	457	445	14.3	14.1	5300	5900	1	3	13	13	11	10	65	58	14	12	0.7	0.7
7	425	414	14.7	14.2	7500	5200	0	1	12	12	6	7	67	68	14	16	0.7	1.1
8	435	454	13.4	13.6	8700	9900	2	1	13	14	11	12	109	110	14	20	0.8	0.8
9	438	431	14.1	13.7	6000	6600	1	4	—	12	—	7	—	—	—	6	—	0.5
10	448	456	14.6	15.0	6300	4500	5	13	19	20	9	7	91	134	26	14	0.8	0.7
11	503	509	14.9	15.1	7300	6100	4	9	10	11	14	18	69	67	15	17	1.0	1.1
12	410	375	12.4	11.4	11700	9300	1	1	17	11	10	7	62	60	34	27	1.8	1.2
13	421	417	14.1	13.8	7000	9000	5	3	11	10	6	9	83	96	12	10	0.8	0.8
14	548	543	17.5	17.3	10400	9300	0	1	12	11	11	14	125	111	12	9	0.8	0.7
15	494	488	15.8	15.5	16900	15200	1.0	4.5	23	25	32	47	64	55	17	21	1.0	0.8
16	436	425	13.3	12.8	9300	4900	0	1	20	14	30	16	—	—	6	4	0.8	0.7
17	433	399	13.9	13.0	7500	2900	0	0	17	26	10	16	74	58	11	19	0.6	0.8
18	453	385	15.0	13.0	6000	5100	1	1	12	11	7	6	78	68	24	12	0.9	0.9
19	414	418	13.1	13.6	11200	11900	1	4.5	10	11	10	9	51	47	11	15	0.8	0.7
20	424	—	13.3	—	12300	—	0	—	9	—	10	—	52	—	12	—	0.7	—

B : Before A : After

と考えられる。これら6例のうち2例は十分ではないが改善がみられたため、原因歯を抜去し、bacampicillin (BAPC)に変更されたが、3例は改善がみられず直ちにBAPCに、症例16はABPCの点滴静注に変更され、有効となった。

副作用は1例のみであるが、疼痛のため、2日間で本剤200mgを8回、mefenamic acid 250mgを10錠服用した後、一過性にめまいが出現したものであるが、特に処置する事なく自然消失し、翌朝に残り1回分(200mg)服用しているが再発症はしていない。mefenamic acidとの併用で中枢神経障害の報告はみられず、やはり本剤の量的なものと思われる。

臨床検査値の変動に関しては、18例に検討されたが好酸球増多1例、S-GOT軽度上昇1例であるが、好酸球増多は終了後、正常にもどり、トランスアミナーゼ上昇例もその後特に肝機能障害はみられていない。

以上の結果より、本剤は歯科・口腔外科領域感染症に対しては、 $\beta$ -ラクタム剤が使用出来ない例や、他剤無効

症例に対して有用と考えられる。しかし、使用量の増加に伴い有効率が増加しており、dose responseのある傾向がみられる反面、一回大量投与でめまいの副作用が出ており、使用に関しては中枢神経系の副作用に注意しつつ各症例につき適量を検討する必要がある。

## 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) 森鼻健史：口腔外科領域におけるLenampicillin (KBT-1585)の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-8)：744-751, 1984
- 3) 森鼻健史：口腔外科におけるCefaclorの基礎的並びに臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 37：1006-1022, 1984
- 4) 森鼻健史：口腔外科におけるDL-8280の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1)：1070-1083, 1984

## CLINICAL STUDY OF NY-198 IN ORAL INFECTIONS

TAKEFUMI MORIHANA and AKIHIRO KANEKO

Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red-Cross Hospital, Ashikaga

NY-198, a new quinolone antibacterial agent, was evaluated clinically in 20 cases of oral infection.

Clinical efficacy was evaluable in 18 cases according to the criteria of numerical judgement to effect of antibiotics in oral field established by the Japanese Society of Oral Surgery.

The results were good in 14 cases and poor in 4, the efficacy rate being 77.8%.

Clinical efficacy was also evaluated by the doctor in charge in all 20 cases, and the results were good in 12 cases, fair in 3, and poor in 5, the efficacy rate being 60.0%.

Twenty-one strains were isolated from closed abscesses in 11 cases. NY-198's MIC distribution against the Gram-positive cocci which were often isolated was 3.13-12.5 $\mu$ g/ml, their susceptibility being located between that to OFLX and ENX.

Side-effects were observed in 1 case (dizziness). Abnormal changes in laboratory findings were noted in 2 cases (slight elevation of S-GPT in 1 and eosinophilia in 1).