

口腔領域感染症に対する NY-198 の使用成績

佐藤田鶴子・坂井能達・簡澤民・久野吉雄

日本歯科大学歯学部 口腔外科学教室第1講座

口腔領域感染症15例についてニューキノロン系抗菌薬 NY-198 の臨床効果を効果判定基準による点数判定によって判定した。さらに副作用、臨床検査値への影響、閉塞膿瘍からの菌の検出およびその薬剤感受性などについても検討した。

疾患の内訳は歯周組織炎6例、歯冠周囲炎2例、顎炎7例であった。疾患別効果では歯周組織炎は有効2例、無効4例で、歯冠周囲炎では有効1例、無効1例、顎炎は有効4例、無効3例であり、全例に著効はなかった。

自覚的および臨床検査からも副作用はなかった。

検出菌は20株であり、そのうち、*Streptococcus* 2株は NY-198 に対する MIC は $12.5\mu\text{g/ml}$ および $25\mu\text{g/ml}$ を示したものがあつた、これらはキノロン系抗菌薬 ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) にも同様に耐性を示していた。

約20年前に発見されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤ナリジク酸は尿路感染症などに限られた領域で使われていた。しかし、その後、抗菌力が強くそのうえ抗菌スペクトルも幅広い ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX) などがナリジク酸から開発され、口腔領域感染症への適応が検討されるようになった。この種のものに NY-198 がある。

私共はこの NY-198 を口腔領域感染症に投与し、その臨床効果の検討を行なった。

I 使用薬剤

NY-198 はフッ素キノロンカルボン酸骨格の3位C置換ピペラジノ基を有する化合物であり、その分子式は $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ であり、その構造式は Fig. 1 のとおりで、1カプセル中に100mgを含有する経口剤である。本剤の抗菌力はグラム陰性のみならずグラム陽性の好

気性菌にも幅広い抗菌力をもっており、NFLX や OFLX とほぼ同等の抗菌力を示すといわれている。

また、動物を用いた吸収排泄試験の結果では本剤の経口摂取により非常に速やかに血中および各組織内へ移行し、しかも尿中に高濃度で未変化のまま排泄されることが明らかにされている。

II 投与の対象ならびに投与方法

投与の対象は昭和61年9月から昭和62年2月までの期間に日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座で治療した急性歯性感染症の患者15名である。

本剤の投与は16歳以上の患者とし、性別は問わないこととした。また、重篤な心・肝・腎機能障害のある症例、キノロン系抗菌剤にアレルギーのある症例、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、すでに症状が改善されつつある症例などを除外した。

投与はあらかじめ患者の同意を得られたもののみとした。

投与方法は NY-198 カプセル、100mg もしくは200mg を1日3回食後にカップ1杯以上の水とともに経口投与した。投与期間は原則として3~14日とした。

併用薬としては切開や抜歯術などの術後疼痛による鎮痛を目的とした鎮痛剤の屯用のみとした。

III 効果の判定方法

臨床効果の判定は歯科・口腔外科領域抗生物質効果判

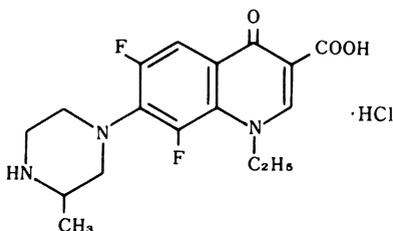


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

定基準委員会で作製した判定基準²⁾に基づいて行った。この基準によると、投与開始日、3日目、5日目および投与終了日に採点を行い、投与開始日に対する3日目評点比を求め0.3以下のものを著効 (Excellent), 0.3~0.7のものを有効 (Good), 0.7以上のものを無効 (Poor) として判定するものである。

また、点数による判定のほか、主治医の主観による全経過の効果判定を投与終了後に著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor) の4段階に分けて行った。

さらに、対象患者のうち、本剤投与前に閉塞膿瘍を形成していたものに関しては簡易防湿を行い、可及的に口腔内の常在菌混入を避けるようにして穿刺採膿した。採取した膿汁は TCS ポーターに封入して東京総合臨床検査センターに送付し、菌検索および MIC の測定を行った。

そのほか、投与前および投与終了後に可能な限り血液・尿検査を行った。

Table 1. Clinical results of NY-198

No.	Name	Sex Age	Body Weight (kg)	Diagnosis	Phase	Administration		Clinical effect		Side-effects
						Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Judgement by clinical points	Subjective jud- gement	
1	K.M.	M36	67	Periodontitis	1	100×3	7	Poor	Poor	(-)
2	T.S.	F67	55	Periodontitis	2	100×3	6	Good	Good	(-)
3	Y.N.	F51	58	Periodontitis	2	100×3	7	Poor	Fair	(-)
4	H.S.	M21	54	Periodontitis	2	100×3	7	Good	Good	(-)
5	Y.H.	M27	65	Periodontitis	2	200×3	5	Poor	Poor	(-)
6	Y.O.	F35	42	Periodontitis	1	200×3	7	Poor	Good	(-)
7	N.S.	F51	48	Pericoronitis	2	100×3	7	Poor	Fair	(-)
8	T.S.	M23	78	Pericoronitis	3	100×3	7	Good	Fair	(-)
9	T.A.	M59	63	Osteitis of jaw	2	100×3	7	Good	Good	(-)
10	N.M.	F27	45	Osteitis of jaw	2	100×3	7	Good	Good	(-)
11	M.S.	M19	70	Osteitis of jaw	2	100×3	7	Poor	Poor	(-)
12	K.S.	F45	45	Osteitis of jaw	3	100×3	6	Poor	Good	(-)
13	M.O.	F47	60	Osteitis of jaw	2	100×3	12	Poor	Fair	(-)
14	T.I.	M30	67	Osteitis of jaw	2	100×3	7	Good	Good	(-)
15	K.M.	M28	63	Osteitis of jaw	3	200×3	7	Good	Poor	(-)

Table 2. Clinical Effect of NY-198

Diagnosis	Case	Judgement by clinical points				Subjective judgement				
		≤0.3	0.3~0.7	≥0.7	Efficacy rate 1	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate 2
Periodontitis	6	0	2	4	33.3%	0	3	1	2	50.0%
Pericoronitis	2	0	1	1	50.0%	0	0	2	0	0%
Osteitis of jaw	7	0	4	3	57.1%	0	4	1	2	57.1%
Total	15	0	7	8	46.7%	0	7	4	4	46.7%

IV 臨床成績

投与した15例全例を検討対象とした (Table 1)。

投与量300mgの症例は12例, 600mgの症例は3例であった。

投与期間は5~12日であり, 平均7.1日であった。

1. 効果判定成績

点数における効果判定では著効は無く, 有効7例46.7%, 無効8例53.3%であった。また, 主治医の判定では, 著効は無く, 有効7例46.7%, やや有効4例26.6%, 無効4例26.6%で, 有効以上を有効とした有効率は46.7%であった (Table 2)。

2. 疾患群別の効果判定成績

急性歯性感染症を3群に分け, 各群の効果をみると (Table 2), 第1群歯周組織炎6例は33.3%, 第2群歯冠周囲炎2例は50.0%, 第3群顎炎7例は57.1%の有効率であった。

3. 患者の年代別にみた効果判定成績

対象症例の年齢および性別の分布を示したものが

Table 3. Age and sex distribution of patients

Age	Sex		Total
	Male	Female	
16~19	1	0	1
20~29	4	1	5
30~39	2	1	3
40~49	0	2	2
50~59	1	2	3
60~69	0	1	1
Total	8	7	15

Table 4. Age and efficacy of treatment

Age	Judgement by point			Total (Efficacy %)
	≤0.3	0.3~0.7	≥0.7	
16~19	0	0	1	1 (0)
20~29	0	4	1	5 (80)
30~39	0	1	2	3 (33.3)
40~49	0	0	2	2 (0)
50~59	0	1	2	3 (33.3)
60~69	0	1	0	1 (100)
Total	0	7	8	15 (46.7)

Table 3である。男性8例, 女性7例で, 年齢は19歳から67歳であり, その平均は37.7歳であった。これらの症例の年代別の効果は, 20歳代, 60歳代で80%, 100%の有効率であったが, それ以外の年代の有効率は0~33.3%ときわめて低かった (Table 4)。

4. 病期別の効果判定成績

病期を1期:初発期から進行期, 2期:極期, 3期:緩解期と分類した。1期には2例の症例があり, いずれも無効であり, 2期では10例50.0%の有効率であった。また, 3期では3例66.7%の有効率であった (Table 5)。

5. 1日投与量別効果判定成績

1日投与量別の効果は, 300mg投与群では12例中6例50.0%が有効で, 600mg投与群では3例中1例33.3%が有効であった (Table 6)。

6. 副作用

臨床的な副作用は全例にみられなかった。

V 臨床検査成績

NY-198の投与前と投与後に血液と尿を採取し, 血液では赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分類, 血小板数, s-GOT, s-GPT, Al-P, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, CRP, 血沈につき検査した。

また, 尿検査では, pH, 尿タンパク, 糖につき検査を行なった。

Table 5. Efficacy classified by phase

Phase	Judgement by points			Total (Efficacy %)
	≤0.3	0.3~0.7	0.7≤	
1	0	0	2	2 (0)
2	0	5	5	10 (50.0)
3	0	2	1	3 (66.7)
Total	0	7	8	15 (46.7)

Table 6. Clinical effect by dosage

Dosage (mg)	No. of cases	Judgement by points			Efficacy %
		0.3	0.3~0.7	0.7	
300	12	0	6	6	50.0
600	3	0	1	2	33.3
Total	15	0	7	8	46.7

Table 7. Laboratory findings of 15 cases before and after NY-198 treatment

No.	Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		EO (%)		Platelet ($\times 10^4$)		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		AI-P (KAU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	K.M.	483	453	15.5	14.1	50	48	10600	9400	3	0	31.4	28.9	16	15	12	12	8.6	8.6	16.8	18.9	1.1	0.9
2	T.S.	408	386	11.7	11.5	43	41	8000	8100	1	0	33.7	19.9	15	21	8	11	8.4	7.8	17.1	17.3	1.0	0.8
3	Y.N.	458	446	14.2	13.4	43	41	7800	6600	1	0	25.7	24.8	18	18	9	14	4.4	4.5	11.2	15.8	0.7	0.8
4	H.S.	495	476	14.2	14.6	44	43	7900	4600	0	1	—	34.2	14	19	8	19	7.1	6.7	14.1	10.7	1.0	1.0
5	Y.H.	495	526	15.3	15.6	51	49	7100	7200	0	0	39.2	37.6	19	17	12	13	7.5	7.3	12.0	14.6	1.0	1.0
6	Y.O.	479	441	14.2	13.2	46	42	8500	10500	1	1	31.8	39.4	19	17	15	13	5.5	5.2	14.0	—	0.7	0.8
7	N.S.	385	354	12.4	10.6	41	40	7600	6000	1	1	17.2	28.0	34	18	22	12	7.9	7.4	15.2	16.3	0.7	0.9
8	T.S.	489	561	14.1	17.4	48	48	7400	8100	1	0	15.6	34.5	25	22	22	16	6.9	7.8	14.0	12.5	1.1	1.2
9	T.A.	528	473	15.2	13.0	47	49	8500	6100	1	1	29.0	32.8	17	19	17	12	12.4	11.1	18.8	17.0	1.2	1.1
10	N.M.	396	419	11.9	12.8	42	44	11000	10700	2	4	31.5	41.3	34	19	31	22	7.2	5.1	11.3	14.1	0.9	0.9
11	M.S.	559	582	17.0	16.9	51	50	10600	7500	0	0	22.6	35.9	16	16	11	14	10.5	8.8	11.7	11.2	0.9	1.0
12	K.S.	459	410	13.4	12.3	46	36	5700	6400	0	0	38.3	48.1	16	14	11	10	8.4	8.9	11.3	10.5	0.8	0.8
13	M.O.	418	392	12.8	12.0	39	39	11600	5900	1	3	15.9	41.1	34	14	30	10	9.0	6.8	10.5	13.0	0.8	0.9
14	T.I.	500	509	14.9	14.8	50	51	8500	5900	2	2	34.0	25.4	23	23	25	16	10.8	7.7	11.6	14.8	1.2	1.2
15	K.M.	514	476	16.1	14.1	53	50	14200	12800	0	0	34.7	31.9	19	24	10	18	7.5	7.5	8.4	12.2	1.0	1.1

1. 血液検査成績

NY-198の投与によって血液所見に異常値を示した症例はなかった (Table 7)。

2. 尿検査成績

NY-198投与前後とも尿検査に異常のみられた症例はなかった。

VI 細菌学的検査成績

対象症例15例中、投与前に閉塞膿瘍から膿汁が採取でき、菌が検出された症例は9例であり、20菌株が検出された (Table 8)。

好気性菌ではグラム陽性球菌の *Streptococcus* 8株と *Enterococcus faecalis* 1株であり、グラム陰性菌は *Klebsiella pneumoniae* 1株と *Escherichia coli*, *Enterobacter corrodens* 各1株であった。

嫌気性菌では、グラム陽性の *Peptostreptococcus* 5株 *Streptococcus* 2株とグラム陰性の *Bacteroides* 1株であった。

ついで検出菌について NY-198, OFLX, ENX, cefaclor (CCL), ampicillin (ABPC) についてその抗菌力をみると、NY-198は全菌株の半数以上をしめた *Streptococcus* 11株中7株が MIC6.25 μ g/ml以上であり、その

うち α -*Streptococcus* の1株は12.5 μ g/ml, 1株は25 μ g/mlの耐性菌であった。この2菌に関しては OFLX, ENX も NY-198と同様に耐性を示したが、CCL, ABPC に対しては0.39 μ g/ml以下ときわめて低い MIC を示した。

全20株の MIC を一覧表にしたものが (Table 9) である。この結果から抗菌力の概要をみると、NY-198, OFLX, ENX はほぼ同様の抗菌力を示すが NY-198は ENX に比べ、1管ほど抗菌力に優れるが、OFLX には1管劣っていた。また、CCL にたいしては4管、ABPC にたいしては6管ほど劣っていた。

VII 考 察

わが国において開発された新しいキノロン系抗菌剤 NY-198は抗菌力、経口吸収および尿中排泄にすぐれ、代謝的に安定しており、また、安全性が高い薬剤として医療の各分野から注目されている薬剤である。口腔領域においてはそのほとんどの患者が外来患者であることから、経口摂取できることはきわめて好都合なことである。また、近年セフェム系抗生物質に対しては、口腔領域感染症から検出される菌種にかなりの耐性を示すものが増えてきている。そのような時期に開発された本剤の効果は

Table 8. Isolated organisms and their MICs against NY-198, OFLX, ENX, CCL, ABPC

Case No.	Clinical effect	Isolated organisms	MIC (μ g/ml) 10 ⁶ CFU/ml				
			NY-198	OFLX	ENX	CCL	ABPC
1	Poor	<i>Streptococcus anginosus</i> <i>Streptococcus morbillorum</i>	6.25	3.13	25	0.2	0.025
			1.56	1.56	12.5	0.2	0.025
4	Good	α - <i>Streptococcus</i> <i>Peptostreptococcus magnus</i>	6.25	3.13	25	0.39	0.05
			3.13	1.56	6.25	0.1	<0.025
5	Poor	α - <i>Streptococcus</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Bacteroides asaccharolyticus</i>	12.5	6.25	25	0.39	0.1
			3.13	1.56	6.25	0.1	<0.025
			3.13	1.56	1.56	1.56	0.1
6	Poor	α - <i>Streptococcus</i> <i>Peptostreptococcus magnus</i>	6.25	3.13	12.5	0.2	<0.025
			1.56	1.56	6.25	0.1	<0.025
8	Good	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> <i>Streptococcus intermedius</i>	3.13	1.56	6.25	0.2	0.05
			6.25	6.25	12.5	0.78	0.1
9	Good	α - <i>Streptococcus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i>	3.13	3.13	25	0.39	0.05
			0.05	0.025	0.05	0.78	0.78
10	Good	α - <i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	6.25	3.13	25	0.39	0.05
			3.13	3.13	12.5	25	0.39
			0.2	0.1	0.1	1.56	1.56
			3.13	1.56	12.5	0.39	0.05
11	Poor	α - <i>Streptococcus</i> <i>Eikenella corrodens</i>	25	12.5	>100	0.39	0.05
			1.56	0.78	3.13	1.56	0.2
14	Good	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3.13	1.56	6.25	0.1	<0.025

Table 9. Susceptibility distribution of 20 strains of clinical isolates

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
NY-198		1		1			3	8	5	1	1				20
OFLX	1		1		1		8	6	2	1					20
ENX		1	1				1	1	5	5	5			1	20
CCL			4	4	6	2	3				1				20
ABPC	7	6	3	1	1	1	1								20

期待されることから、NY-198の口腔領域感染症に対する有用性と安全性を検討した。

対象症例は歯周組織炎6例、歯冠周囲炎2例および顎炎7例の計15例であり、その臨床効果は、著効は無く、有効7例、無効8例でその有効率は46.7%と低いものであり、主治医の判定においても46.7%であった。

本邦における第35回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムで²⁾報告されたNY-198の臨床効果のうち、口腔外科領域14施設での臨床効果は、主治医の判定で、平均71.5%を示していた。

一方、同時に行った閉塞膿瘍からの検出菌は20菌株であり、その中、11株は *Streptococcus* で、その中の7株はNY-198に対するMICが6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し、耐性菌は2菌株みられた。これらの菌のMICはOFLX, ENXなどのニューキノロン系薬剤においてもそれ以上の耐性を示していた。これらのことからすると、われわれの成績が他施設より低い有効率であったのは対象症例が少なかったことと本剤に耐性を示す菌が起炎菌となっ

た症例が対象症例に含まれていたためとも考えられた。なお、耐性を示した2菌株が検出された症例はいずれも混合感染であり、菌の消失はみられたが、臨床効果の判定では無効例であった。

しかし、本剤の開発途上で問題になってきた中枢神経系障害のめまい、フラフラ感、耳鳴り、けいれんなどに関連する臨床的副作用は今回の15例にはみられなかった。また、臨床検査値からも本剤投与によると思われる副作用はみられなかった。

文 献

- 1) 久野吉雄：歯性感染症抗生物質の効果判定基準について、I. 判定基準の作製について。歯薬療法 1(1)：125-144, 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

NY-198 IN ORAL INFECTIONS

TAZUKO SATOH, TAKAMICHI SAKAI, TSE-MIN CHIEN and YOSHIO HISANO

The Nippon Dental University, School of Dentistry at Tokyo, Department of Oral and Maxillofacial Surgery 1.

We evaluated NY-198, a new quinolone antimicrobial agent, for its clinical efficacy in 15 patients with oral infection. This was done according to "The Standardized Evaluation of Antimicrobial Efficacy in Oral Infections."

Side-effects, laboratory findings, organisms from enclosed abscess and drug susceptibility were also examined. There were 6 patients with periodontal infection, 2 with pericoronitis and 7 with osteitis of the jaw.

Clinical effect in periodontitis was good in 2 and poor in 4, while in pericoronitis it was good in 1 and poor in 1, and in osteitis, good in 4 and poor in 3. There was no "excellent" result.

No side-effects or abnormal laboratory findings were noted. Twenty strains were isolated. The MICs of NY-198 against 2 strains of *Streptococcus* were 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and 25 $\mu\text{g/ml}$, respectively. These strains were resistant against both ofloxacin and enoxacin.