

口腔外科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討

森島 丘・坂本春生・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

下里常弘・野村雅久

広島大学歯学部第二口腔外科

石橋克禮・長東りでや・福田雅貴・三森昭彦

鶴見大学歯学部第二口腔外科

近内寿勝

国立東静岡病院歯科口腔外科

新合成経口抗菌剤 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) 10名の健康成人ボランティアに本剤200mgを服用させ、経時的に血中濃度を測定し、またそのうち5名については、同時に唾液を採取して唾液への移行を測定した。

また得られた結果を two-compartment open model にて薬動力学的に解析した。

空腹時の血中 AUC $6.26\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $T_{1/2}(\beta)$ 6.1h, C_{max} $1.23\mu\text{g/ml}$, T_{max} 1.45h で食後では AUC $5.27\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $T_{1/2}(\beta)$ 11.7h, C_{max} $1.03\mu\text{g/ml}$, T_{max} 1.84h であった。

2) 抜歯患者74名につき、本剤200mg服用後、抜歯時に抜歯創部血液をまた同時に唾液を採取し、抗菌剤濃度を測定した。個体差はあるものの、服用後60分以降では、ほぼ有効な濃度が、血中および唾液中とも達成できた。

3) 口腔外科領域感染症25例に本剤を使用し点数判定では63%、主治医判定では68%の有効率が得られた。副作用は、全身倦怠1例がみられたが、投与中止には至らなかった。臨床検査値異常は、GOT, GPT ともに上昇の3例を認め、うち2例は、追跡調査で数値の改善をみたが、1例は追跡調査できなかった。

NY-198は、ピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤で、*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球菌、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。また血中濃度は用量依存的に上昇し、各組織への移行も良好である¹⁾。

今回、我々は、口腔外科領域感染症に対する本剤の有用性について基礎的、臨床的に検討したので報告する。

I 基礎的検討

1) ヒト血中および唾液中移行

(東海大学口腔外科で施行)

方法：健康成人ボランティア10名(男性9名、女性1

名、年齢26~51歳、体重49~70kg)に空腹時、食後投与の5名毎の cross over test を行なった。食後投与では、自由な食事を摂取させ、食後30分に本剤200mgを服用させた。

また、うち5名に関しては、同時に唾液を採取して唾液中への移行も測定した。

血液は肘静脈より採取し、唾液は自然流出により口腔内に貯留したものを採取した。

採取時間は、本剤投与後0.5時間、1、2、3、4、6、8および10時間とした。

濃度測定は、8mm Thic paper disc (アドバンテック東洋)を用いた paper disc 法による bioassay に行なった。検定菌は *E. coli* kp を、平板培地は、ミューラーヒントン寒天培地 (Difco, pH7.0) を用いた。標準曲線の稀釈は、0.1M リン酸緩衝液 (pH7.0) を用い調整した。

得られたデータの平均値から two-compartment open model にて薬動学的解析を行なった。

成績：血中および唾液濃度は Table 1, 2 に示すとおりで、また Figure 1~6 では平均値の薬動学的解析から得られたパラメータによるシュミレーション・カーブを示した。平均値とシュミレーション・カーブは、ほぼ visible fit した。

空腹時の血中濃度（10名の平均値から得られた解析）では AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$), $T_{1/2}$ (β) (h), C_{max} ($\mu\text{g/ml}$), T_{max} (h) はそれぞれ 6.26, 6.1, 1.23, 1.45 でうち 5名の唾液中のそれでは、同じくそれぞれ、3.44, 1.8, 1.06, 1.19 であった。

食後の血中濃度では、同じく 5.27, 11.7, 1.03, 1.84 で、うち 5名の唾液中のそれでは、同じく 3.70, 1.8, 0.75, 2.32 であった (Table 3)。

空腹時、食後投与の血中濃度を比較すると AUC, C_{max} で両者とも空腹時は、食後投与の 1.19 倍で、逆に $T_{1/2}$ (β), T_{max} では、食後投与の方が、1.92, 1.27 倍であった。

また唾液中移行濃度と血中濃度を比較すると、食後投与では、両者のシュミレーション・カーブは同じパターンを示した。空腹時では、唾液中への移行は血中濃度より劣り、AUC で血中の約 47%, C_{max} で約 76% であった。しかしシュミレーション・カーブのパターンは似て

Table 1. Blood levels of NY-198 200mg after single oral administration

Food	Volunteer No. & Initial	Time after administration (h)					$\mu\text{g/ml}$			
		1/2	1	2	3	4	6	8	10	
Without Food	1. M.U.	0.47	1.09	1.19	0.88	0.74		0.25	0.21	
	2. H.T.	0.89	1.16	0.94	0.74	0.85	0.61	0.47	0.27	
	3. T.M.	3.52	1.80	0.93	1.05	0.84	0.87	0.76	0.43	
	4. J.S.	0.36	1.55	1.84	1.12	1.10	0.42	0.68	0.66	
	5. K.T.	0.87	1.26	1.31	0.75	0.69	0.22	0.15	N.D.	
	6. S.S.	0.61	0.86	0.59	0.43	0.38	N.D.	N.D.	N.D.	
	7. H.S.	N.D.	N.D.	4.60	1.15	1.26	0.58	0.42	0.42	
	8. H.K.	1.64	1.30	0.96	0.71	0.54	0.53	0.38	0.23	
	9. T.S.	N.D.	1.71	1.11	1.02	1.11	0.37	N.D.	N.D.	
	10. N.W.	N.D.	0.73	0.47	0.31	N.D.	N.D.	N.D.		
	Mean \pm S.D.	0.83 1.07	1.14 0.52	1.39 1.18	0.81 0.28	0.75 0.37	0.40 0.28	0.31 0.27	0.24 0.22	
[No. 1, 2, 3, 4, 5]	Mean	1.22	1.37	1.24	0.90	0.84	0.53	0.46	0.31	
	\pm S.D.	1.30	0.29	0.37	0.17	0.15	0.27	0.26	0.24	
With Food	1. M.U.	0.15	1.06	0.77	0.95	0.25	0.24	0.38	0.35	
	2. H.T.	N.D.	0.20	0.84	0.49	0.45	0.38	0.30	0.19	
	3. T.M.	N.D.	0.18	1.79	1.59	1.30	0.81	0.54	0.32	
	4. J.S.	N.D.	0.55	0.86	0.80	0.89	0.53	0.39	0.30	
	5. K.T.	1.45	1.54	0.39	0.31	0.21	0.21	N.D.	0.19	
	6. S.S.	N.D.	N.D.	2.63	1.04	0.91	0.72	0.43	0.25	
	7. H.S.	N.D.	0.43	1.07	0.64	0.40	0.35	0.24		
	8. H.K.	N.D.	N.D.	0.40	0.61	0.38	N.D.	N.D.		
	9. T.S.	0.72	2.35	2.04	1.35	1.17	0.68	0.64	0.25	
	10. N.W.	N.D.	0.71	0.69	0.62	0.39	0.27	0.26		
	Mean \pm S.D.	0.23 0.48	0.70 0.75	1.14 0.75	0.84 0.39	0.63 0.39	0.41 0.25	0.31 0.21	0.26 0.06	
[No. 1, 2, 3, 4, 5]	Mean	0.32	0.70	0.93	0.82	0.62	0.43	0.32	0.27	
	\pm S.D.	0.63	0.58	0.51	0.49	0.46	0.24	0.20	0.07	

N.D. : Not detected

Table 2. Saliva levels of NY-198 200mg after single oral administration

Food	Volunteer No. & Initial	Time after administration (h)					$\mu\text{g/ml}$			
		1/2	1	2	3	4	6	8	10	
Without Food	1. M.U.	N.D.	0.53	0.65	0.38	0.16		N.D.	N.D.	
	2. H.T.	N.D.	2.17	0.68	0.34	0.28	0.17	N.D.	N.D.	
	3. T.M.	0.31	1.06	0.46	0.34	0.20	0.18	0.17	N.D.	
	4. J.S.	N.D.	0.28	0.72	1.74	0.55	0.28	0.26	0.20	
	5. K.T.	N.D.	1.03	1.55	0.57	0.49	0.23	N.D.	N.D.	
	Mean \pm S.D.		0.06 0.13	1.01 0.73	0.81 0.42	0.67 0.60	0.34 0.17	0.20 0.03	0.09 0.12	0.04 0.08
With Food	1. M.U.	N.D.	0.15	0.75	0.69	0.47	0.37	0.15	0.08	
	2. H.T.	N.D.	N.D.	0.33	0.76	0.69	0.24	0.19	0.15	
	3. T.M.	N.D.	N.D.	0.44	0.98	0.64	0.15	0.30	0.14	
	4. J.S.	N.D.	N.D.	1.26	0.92	0.55	0.27	0.20	N.D.	
	5. K.T.	0.45	1.78	0.94	0.55	0.59	0.23	0.12	0.08	
	Mean \pm S.D.		0.09 0.20	0.39 0.78	0.74 0.38	0.78 0.17	0.58 0.08	0.25 0.08	0.19 0.07	0.09 0.06

N.D. : Not detected

Table 3. Pharmacokinetic parameters of NY-198 after single oral administration of 200mg

Food		Lag-time (h)	$T_{1/2}(\beta)$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	AUC 0-10h* ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Without Food	Blood (n=10) [Volunteer 1~10]	0.01	6.1	1.23	1.45	6.26
	Blood (n=5) [Volunteer 1~5]	0.04	4.7	1.40	0.98	7.33
	Saliva (n=5) [Volunteer 1~5]	0.49	1.9	1.05	1.15	3.40
With Food	Blood (n=10) [Volunteer 1~10]	0.39	11.7	1.03	1.84	5.27
	Blood (n=5) [Volunteer 1~5]	0.28	8.0	0.91	1.73	5.24
	Saliva (n=5) [Volunteer 1~5]	0.44	1.8	0.75	2.32	3.70

* : Trapezoidal rule

いた。

2) 抜歯創部血液中移行

(東海大学口腔外科で施行)

方法：全身疾患，合併症，局所の急性炎症を有さない抜歯予定患者74名（年齢16～61歳，平均28.2歳）に，本剤200mgを服用させ，抜歯を行ないその直後に，抜歯創に貯留した血液と口腔内に貯留した自然流出唾液を，それぞれ6mm Thic paper disc（アドバンテック東洋）に吸

収させ，濃度測定時まで -80°C で保存した。

これらをまとめて前記と同じ方法で，抗菌剤濃度を測定した。

食後120分未満に服用したものを食後投与とし，それ以降を空腹時投与とした。それぞれ52例，22例であった。また服用後から採血するまでの時間は25分から240分にわたっていた。

抜歯部位は下顎智歯が最も多く52例で，ついで上顎智

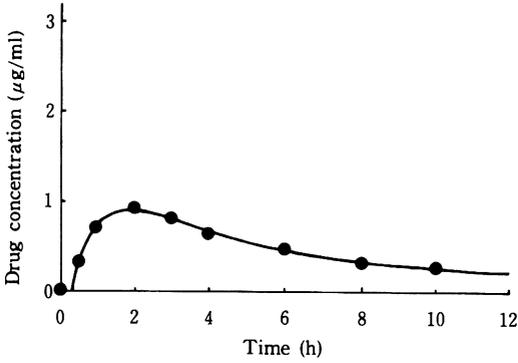


Fig. 1. Blood level of NY-198 after oral administration (200mg) in 5 non-fasting healthy volunteers

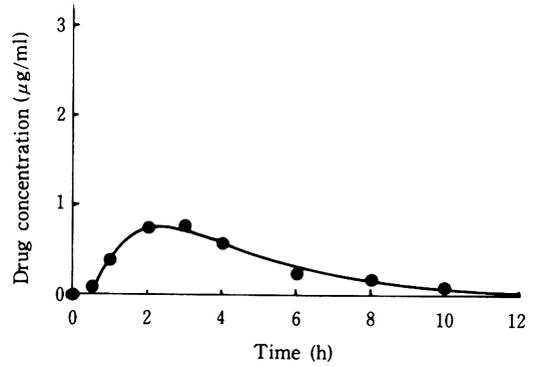


Fig. 2. Saliva level of NY-198 after oral administration (200mg) in 5 non-fasting healthy volunteers

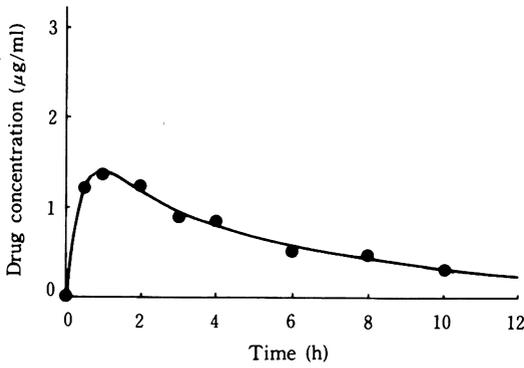


Fig. 3. Blood level of NY-198 after oral administration (200mg) in 5 fasting healthy volunteers

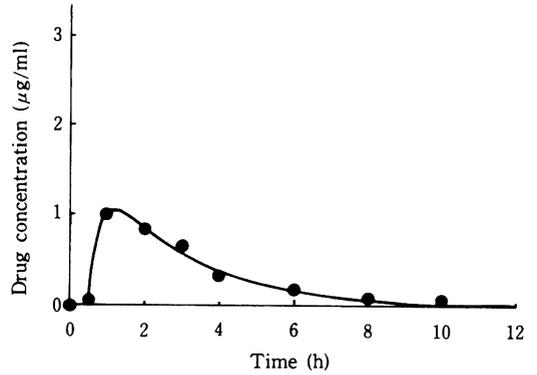


Fig. 4. Saliva level of NY-198 after oral administration (200mg) in 5 fasting healthy volunteers

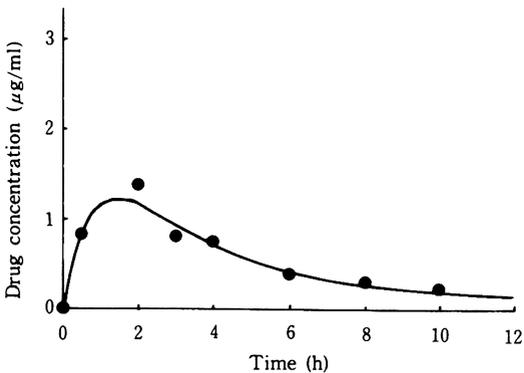


Fig. 5. Blood level of NY-198 after oral administration (200mg) in 10 fasting healthy volunteers

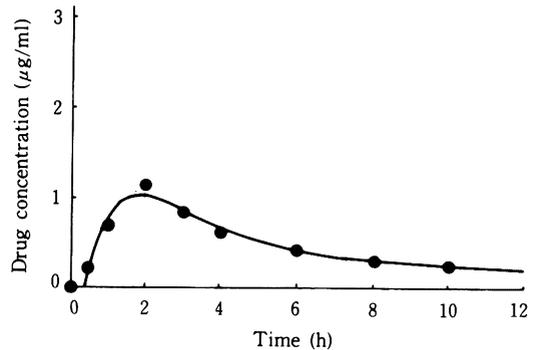


Fig. 6. Blood level of NY-198 after oral administration (200mg) in 10 non-fasting healthy volunteers

歯が7例, その他上顎歯牙が11例, 下顎歯牙が4例あった。

成績: 測定成績を Table 4, 5 および Figure 7 および 8 に示した。他の経口用抗菌剤と同様に個体差があるものの, 血中濃度で服用後62分以降では, すべて0.23 μ g/ml以上 (最高3.76 μ g/ml) の濃度が得られた。食後及び空腹時投与を比較すると, 後者の方が高い血中濃度を示した。唾液中濃度と血中濃度の比較では, 前者/後者 ratio で, 18~232%, 平均90.7%であった。

II 臨床的検討 (4施設で施行)

1) 投与対象

昭和61年10月から昭和62年3月までの6カ月間に広島大学歯学部第二口腔外科, 鶴見大学歯学部第二口腔外科, 国立東静岡病院歯科口腔外科および東海大学医学部口腔外科を受診した歯性感染症25例に本剤を投与した。なお, 原則として, 「歯科・口腔外科領域抗生物質の効果判定基準」²⁾による点数評価の重症度で歯周組織炎, 歯冠周

囲炎では10点以上, 顎炎では15点以上の症状・徴候を有する患者とした。

年齢は19~79歳平均44.8歳で, 男性14例, 女性11例であった。

症例の内訳は, I群: 歯周組織炎10例, II群: 歯冠周囲炎3例ならびにIII群: 顎炎12例であった。

2) 投与方法

本剤使用法は, 主治医の判断により1日量300mg (分3与), 400mg (分2与), 600mg (分3与) とし, 使用期間は, 3日から10日で平均6.04日, 総投与量は, 0.9~6.0gで平均3.1gであった。

3) 細菌学的検討

25例中11例の閉塞膿瘍から穿刺により膿汁を採取し, 直ちに TCS ポーター (クリニカル・サプライ社製) に注入後, 東京総合臨床検査センター研究部に送り, 検出菌の分離同定及び MIC の測定を行なった。

4) 効果の判定

3日目判定を行なえなかった5例および顎炎で初診時

Table 4. Blood concentration of tooth extraction wound and saliva concentration in fasting state

No.	Age	Extracted tooth	Time after administration (min)	Concentration (μ g/ml)		(B) / (A) [%]
				Blood (A) *	Saliva (B)	
1	23	8	25	0.00	0.00	—
2	47	6	25	0.00	0.00	—
3	41	8	27	0.00	0.00	—
4	25	8	28	0.42	0.28	67
5	28	8	30	0.47	0.00	—
6	26	8	33	2.16	2.63	122
7	21	8	53	0.47	0.26	55
8	19	8	60	0.99	0.97	98
9	32	4	80	1.43	0.79	55
10	61	4	80	2.58	1.52	58
11	18	8	95	0.52	1.22	232
12	22	8	97	1.07	0.51	48
13	20	8	105	0.93	0.59	63
14	23	4	105	3.76	—	—
15	32	5	112	1.01	1.25	123
16	32	7	115	1.52	1.32	87
17	23	8	115	0.91	—	—
18	29	3	122	2.04	—	—
19	27	8	135	2.80	3.37	120
20	22	8	155	0.89	—	—
21	17	8	217	1.52	0.28	18
22	17	8	240	1.41	2.32	164
Mean			93	1.22	0.96	93.6

* Blood concentration of tooth extraction wound

Table 5. Blood concentration of tooth extraction wound and saliva concentration in non-fasting state

No.	Age	Extracted tooth	Time after administration (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)		(B) / (A) [%]
				Blood (A) *	Saliva (B)	
1	48	8	46	1.43	1.01	70
2	28	8	50	0.34	—	—
3	21	8	52	0.24	0.28	116
4	22	8	60	0.00	0.00	—
5	16	8	62	0.00	0.00	—
6	30	8	70	0.83	1.27	153
7	28	8	70	2.65	1.59	60
8	25	8	75	0.37	0.24	65
9	43	8	88	0.83	0.63	76
10	42	8	90	0.61	0.37	61
11	26	8	91	0.76	0.48	63
12	24	8	95	0.99	—	—
13	49	4	96	0.93	0.88	94
14	35	8	98	0.83	0.30	36
15	32	1	100	2.08	2.48	119
16	55	8	103	0.38	0.00	—
17	36	5	110	0.39	0.00	—
18	36	5	113	0.69	1.46	212
19	26	8	115	0.31	0.00	—
20	42	8	115	0.37	—	—
21	23	8	120	1.96	2.25	115
22	45	8	121	0.93	0.43	46
23	21	8	126	1.03	0.95	93
24	29	8	130	1.09	1.13	104
25	32	8	130	1.11	1.05	94
26	23	3	130	0.33	0.17	32
27	33	8	132	0.23	0.23	100
28	26	8	133	0.83	0.95	114
29	23	8	138	0.58	0.93	161
30	22	8	139	1.41	—	—
31	23	8	140	0.85	0.79	93
32	24	8	148	2.16	1.61	75
33	29	8	150	0.76	0.49	65
34	24	8	155	0.54	—	—
35	19	8	157	1.01	0.64	63
36	28	7	160	0.84	0.66	79
37	21	8	163	0.61	0.20	33
38	20	8	164	0.93	0.89	96
39	23	8	172	1.49	1.46	98
40	20	8	174	2.16	2.16	100
41	23	8	175	0.68	0.19	28
42	25	8	178	1.26	2.20	175
43	25	8	179	1.90	0.99	52
44	16	8	196	0.62	0.00	—
45	21	1	197	0.73	0.91	125
46	26	8	198	1.86	0.43	23
47	26	8	200	0.80	—	—
48	18	1	200	1.80	1.64	91
49	26	8	201	1.05	1.21	114
50	25	8	205	1.45	1.37	94
51	32	8	210	0.55	0.61	111
52	28	8	225	1.09	—	—
Mean			134	0.96	0.83	89.7

* Blood concentration of tooth extraction wound

13点の1例を除いた19例を対象として行なった。

臨床効果判定は「歯科・口腔外科領域における抗生物質効果判定基準」に従い、投与3日目の合計点数を投与

開始時の合計点数で除して得られた改善率を用い、著効 ≤ 0.30 、有効 $> 0.30 \sim 0.70$ 、無効 ≥ 0.70 の判定を行なった。

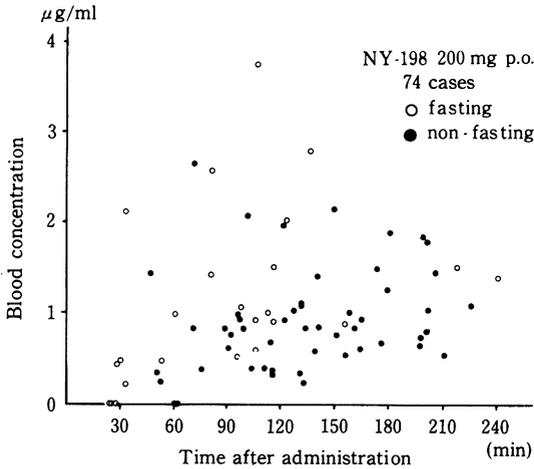


Fig. 7. Blood concentration of tooth extraction wound

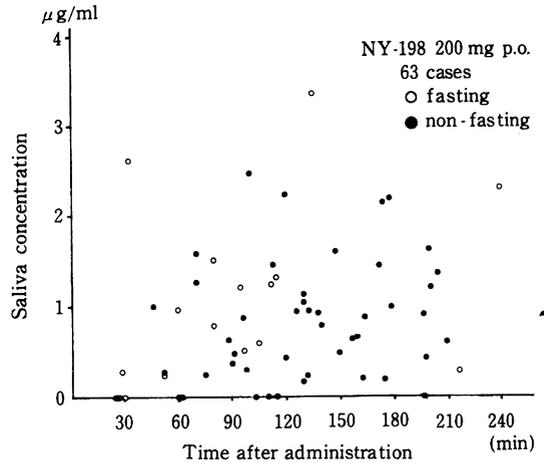


Fig. 8. Saliva concentration

一方、主治医による判定では、臨床症状、検査所見の推移などから、最終観察日に主治医の主観により判定されるもので、著効、有効、やや有効、無効の4段階で行なわれた。

5) 臨床成績

各症例の臨床成績は Table 6, 7 に示した。点数表示による症状判定では、300mg/日投与群で著効0例、有効4例および無効1例で有効率80%であった。

400mg/日投与群では、著効0例、有効1例および無効1例で有効率50%で、600mg/日投与群では著効0例、有効7例および無効5例で有効率58%であった。全症例では、著効0例、有効12例および無効7例で有効率63%であった。

疾患群別有効率では、I群63%、II群33%およびIII群75%とI、II群の有効率が低かった。

全症例で、主治医の判定をみると、著効1例、有効16例、やや有効6例、無効2例で有効率68%と主治医判定の有効率の方が高かった。

今回25例中11例から、16株の細菌が分離された。感染形態は、単独感染が7例で、その内訳は好気性グラム陽性菌1例、嫌気性菌6例であった。混合感染は4例で、うち3例が好気性菌と嫌気性菌との混合感染で、1例が嫌気性グラム陽性球菌と、嫌気性グラム陰性桿菌によるものであった。

これら分離検出菌に対する本剤 MIC は、*Klebsiella pneumoniae* (0.2µg/ml) を除き、0.78µg/ml以上で、特に α -Streptococcus, *Bacteroides intermedius* では12.5µg/mlと MIC が高かった。

6) 副作用

本剤投与に際しての副作用では、1例に全身倦怠感が

出現したが軽度であり、投与中止には至らなかった。

投与前後に血液検査および血液化学検査が施行できた例は23例で、Table 8 に示す通りであった。23例中 GOT, GPT の上昇 (症例8 GOT 23→72, GPT 35→142, 症例9 26→46, 47→74, 症例17 31→69, 69→129) が3例に認められた。症例8, 9は追跡調査で、正常値に戻ったが、症例17は経過を追うことができなかった (Table 8)。

III 考 按

口腔外科領域における化学療法でその対象となる主な細菌は *Streptococcus* や *Peptostreptococcus* などの好気性菌と嫌気性菌を含んだグラム陽性球菌である。

したがって、これらグラム陽性球菌に良好な抗菌力を示す penicillin 系, cephem 系薬剤が口腔外科領域では多用されてきた。

また最近では、ofloxacin (OFLX) をはじめとするピリドンカルボン酸系の抗菌剤が、口腔外科領域で多く検討されるようになり、それらの有効性が立証されつつある。本剤も同様の特徴を有する new-quinolone 系の薬剤である。

本剤の健常ボランティアの成績では、空腹時投与の Cmax が1.23µg/mlであり、今回臨床症例からの分離菌16株の MIC は0.2~12.5µg/mlであるが、ピークは3.13µg/mlで MIC₈₀も6.25µg/mlと今迄に検討を行なった薬剤よりも MIC は高い。

OFLX では、口腔領域感染症よりの分離菌に対する MIC₈₀が3.13µg/ml⁹⁾と比較的高値であるのに対し、200mg投与後の血清中 Cmax は平均 2.3µg/mlとこれを下回っているにもかかわらず、臨床成績では、有効率84%

Table 6-1. Clinical results of NY-198 treatment

Hospital	Case No.	Age (yrs) Sex	Diagnosis	Treatment		Surgical Procedure	Score		Evaluation		Organism (Before)		Remarks
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)		Initial	3rd day	3rd day/Initial	3rd day	Dr's	Species	
A	1	46 M	I	100 × 3	8	2.4	19	12	0.63	Good	Good		
A	2	64 F	I	100 × 3	5	1.5	12	8	0.67	Good	Good		
D	3	79 F	I	200 × 2	7	2.8	17	12	0.71	Poor	Fair		
D	4	51 M	I	200 × 2	3	1.2	11	5	0.45	Good	Good		
D	5	51 F	I	200 × 2	6	2.4	11	—	—	—	Fair		
D	6	62 F	I	200 × 2	6	2.4	10	—	—	—	Excellent		
A	7	36 M	I	200 × 3	7	4.2	13	9	0.69	Good	Fair		
A	8	36 M	I	200 × 3	5	3.0	14	8	0.57	Good	Good	<i>S. constellatus</i>	GOT ↑ GPT ↑
A	9	45 F	I	200 × 3	8	4.8	13	11	0.85	Poor	Fair	<i>S. aureus</i>	GOT ↑ GPT ↑
A	10	44 M	I	200 × 3	6	3.6	12	9	0.75	Poor	Fair		
A	11	28 M	II	100 × 3	5	1.5	12	10	0.83	Poor	Poor		
A	12	40 F	II	200 × 3	5	3.0	14	13	0.93	Poor	Poor		
A	13	32 M	II	200 × 3	4	2.4	10	5	0.50	Good	Good		

A : Tokai, B : Tsurumi, C : Tosei, D : Hiroshima, I : Periodontal infection, II : Pericoronitis

Table 6-2. Clinical results of NY-198 treatment

Hospital	Case No.	Age (yrs) Sex	Diagnosis	Treatment		Surgical Procedure	Score		Ratio 3rd day/ Initial	Evaluation		Organism (Before)		Remarks
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)		Initial	3rd day		3rd day	Dr's	Species	MIC 10 ⁶ cells/ml	
A	14	48 F	III	100 × 3	3	—	15	6	0.40	Good	Good			
A	15	19 M	III	100 × 3	5	Incision	24	12	0.50	Good	Good	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. intermedius</i> <i>B. intermedius</i>	0.2 3.13 12.5	
D	16	48 M	III	200 × 2	3	—	19	—	—	—	Good			General fatigue
A	17	23 M	III	200 × 3	5	Incision	19	10	0.53	Good	Good	<i>C. perfringens</i>	1.56	GOT ↑ GPT ↑
A	18	40 F	III	200 × 3	6	—	18	9	0.50	Good	Good	<i>B. capillosus</i>	0.78	
B	19	21 M	III	200 × 3	6	Incision	18	9	0.50	Good	Good	α -Streptococcus <i>S. intermedius</i>	12.5 3.13	
B	20	77 F	III	200 × 3	3	Incision	13	6	—	—	Fair	<i>S. morbillorum</i>	6.25	
B	21	60 M	III	200 × 3	5	—	19	15	0.79	Poor	Good			
C	22	34 F	III	200 × 3	10	Incision	25	12	0.48	Good	Good	<i>B. capillosus</i>	1.56	
C	23	33 M	III	200 × 3	10	Incision	16	—	—	—	Good	<i>Streptococcus</i> sp.		
C	24	39 M	III	200 × 3	10	Incision	22	—	—	—	Good	<i>S. intermedius</i> <i>B. melanogenicus</i>	6.25 3.13	
C	25	64 F	III	200 × 3	10	—	16	14	0.88	Poor	Good	α -Streptococcus <i>P. asaccharolyticus</i>	3.13 1.56	

A : Tokai, B : Tsurumi, C : Tosei, D : Hiroshima, III : Osteitis of jaw

Table 7. Clinical results of NY-198

Daily dose (mg)	Diagnosis	Judgement by clinical points				Subjective judgement				
		Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
300 (100×3)	I		2		100		2			100
	II			1	0				1	0
	III		2		100		2			100
	Sub-total	0	4	1	80	0	4	0	1	80
400 (200×2)	I		1	1	50	1	1	2		50
	II									
	III						1			100
	Sub-total	0	1	1	50	1	2	2	0	60
600 (200×3)	I		2	2	50		1	3		25
	II		1	1	50		1		1	50
	III		4	2	67		8	1		89
	Sub-total	0	7	5	58	0	10	4	1	67
Total	I		5	3	63	1	4	5		50
	II		1	2	33		1		2	33
	III		6	2	75		11	1		92
Total		0	12	7	63	1	16	6	2	68

I : Periodontal infection, II : Pericoronitis, III : Osteitis of jaw

の高率を得ている⁴⁾。

その理由として、佐々木ら⁵⁾は第1に唾液中移行が良好なために感染部位において経血管的のみならず表層からも薬剤と起炎菌の接触が長時間にわたって維持されること。また、西野らの報告⁶⁾を引用し、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*の増殖曲線におよぼす影響を調べ、OFLXがMICの1/2~1/4の濃度で殺菌性を示すことを第2の理由としている。

本剤についても、同様の機序が働いているとしても、抗菌力においてOFLXより1~2管劣り¹⁾、Cmaxでも50%程度の濃度しか得られないことが臨床成績で有効率が63%にとどまっている主因と考えられた。

しかし、投与量別にその有効率をみていくと、300mg/日が有効率80%と最も高率であり今後、投与量を異にした二重盲検比較試験を行ない、至適投与量を決定することが望ましい。

菌が分離同定された症例についてみてみると、臨床効果と本剤のMICとの間に関連は少ない。

このことは、検出菌と起炎菌が一致しない可能性を示唆するとともに、臨床的には、薬剤感受性以外の要因が強く影響するためと考えられた。

無効と判定された症例は、すべて外科的消炎処置が行

なわれなかったものであった。

食事による影響が少ないことが、経口用抗菌剤の具備すべき条件の1つである。本剤では、食事によりAUCが1.0 μ g·h/ml弱減少し、Cmaxも0.2 μ g/ml減少し、また逆にT_{1/2}(β), Tmaxがそれぞれ5.6h, 0.39h延長し、食事により本剤の吸収が遅れたことが示唆された。

しかし、その程度は少なく経口用抗菌剤の中では食事の影響をうけにくい部類に属すると言える。

本剤は唾液中への移行がきわめて良好であることが、ボランティア実験で証明された。

経口用抗菌剤の血中濃度は、その吸収過程の相異から個体差が著しく、将来は血中濃度からその個体に適した薬剤とその投与法が検討されてから実際に使用することも、必要になってくるであろう。この意味で血清中濃度モニタリング (Therapeutic drug monitoring : TDM) は意味をもって来るが、そのために血液を頻回に採取することは、患者に苦痛を与えるばかりでなく、静脈炎等の合併症発現の機会を増やすことにもなりうる。これに対し唾液中濃度を測定し、ある程度血中濃度を推測することができれば好都合である。

本剤は濃縮処理せずに唾液中濃度を測定することが可能であり、しかも血中濃度とよく似たパターンを示すこ

Table 8-1. Laboratory findings of NY-198 treatment

Case No.	*	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (KAU)	S-GPT (KAU)	Al-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	S-Na (mEq/L)	S-K (mEq/L)	S-Cl (mEq/L)
1	B	478	14.3	42.2	10200	0	37.8	15	20	97	0.9	17	1.1	144	4.0	106
	A	413	12.7	38.1	5500	3	38.1	25	39	127	0.5	13	0.9	146	4.6	104
2	B	447	14.6	41.7	5900	0	33.9	13	9	136	0.8	19	1.0			
	A	456	14.5	42.8	7900	0	29.4	12	14	128	0.6	17	0.8			
3	B	354	10.5	32.6	7100		25.9	21	8	5		20	0.8	145	4.3	103
	A	339	10.3	31.4	4300		27.1	25	10	5		17	0.9	144	4.4	101
4	B	520	16.4	49.1	10700		29.2	13	6	9		17	1.2			
	A	532	16.7	50.5	7600		31.2	22	13	6		15	1.2			
5	B	416	12.4	38.5	2800		21.8	31	15	5		9	0.8			
	A	410	12.3	37.5	2600		21.7	29	14	6		7	0.8			
6	B	442	13.2	39.4	4500		26.4	27	11	8		11	0.9			
	A	472	14.2	42.6	4200		31.8	25	13	7		9	0.9			
7	B	408	15.0	41.9	11800	0	27.5	49	124	253	0.8	4	0.9	142	4.5	104
	A	418	15.2	42.5	11900	1	35.8	33	52	274	0.5	6	1.0	146	4.5	105
8	B	478	14.9	41.8	11200	1	32.4	23	35	90	0.4	14	1.1	146	5.0	105
	A	460	15.0	41.9	8600	4	32.4	73	142	82	0.2	13	0.9	147	4.6	107
9	B	451	13.7	40.6	6200	0	24.6	26	47	112	0.5	12	0.6	144	3.6	108
	A	419	13.0	37.1	5600	6	20.5	46	74	69	0.5	13	0.5	140	4.3	107
10	B	465	14.5	42.3	9400	0	24.7	12	24	60	0.4	19	1.2	145	4.3	110
	A	467	14.4	43.0	7000	0	29.5	17	19	57	0.3	14	1.2	144	4.4	108
11	B	457	16.3	46.0	9400	0	23.7	28	29	78	1.2	11	0.9	145	4.3	107
	A	452	15.5	44.0	8500	0	26.5	15	18	76	0.5	8	0.8	144	3.8	104
12	B	410	12.0	35.0	9500	0	19.0	26	24	53	0.3	11	0.8			
	A	410	12.1	37.3	7800	6	19.5	21	20	53	0.4	10	0.8			

* : B ; Before treatment, A ; After treatment

Table 8-2. Laboratory findings of NY-198 treatment

Case No.	*	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (KAU)	S-GPT (KAU)	Al-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	S-Na (mEq/L)	S-K (mEq/L)	S-Cl (mEq/L)
13	B	482	14.4	42.5	11000	6	42.0	19	15	75	0.7	11	0.9	143	4.1	107
	A	486	14.6	42.4	11500	2	41.0	13	17	77	0.7	13	0.9	142	4.0	103
14	B	424	12.8	38.6	7100	1	44.5	8	11	83	0.4	12	0.9	146	4.2	109
	A	415	12.7	37.8	5700	2	52.3	12	15	96	0.4	10	0.8	147	4.5	109
15	B	541	15.9	47.5	7500	0	27.4	7	18	85	1.1	15	1.1	144	4.6	102
	A	494	14.9	42.8	3500	4	30.9	14	17	77	0.8	10	0.9	142	4.3	105
17	B	483	15.5	45.0	9500	0	24.7	31	69	94	0.7	8	1.0	143	4.4	106
	A	452	14.3	40.0	6000	0	31.2	69	129	109	0.5	9	0.9	148	3.9	108
18	B	405	8.2	27.5	10100	1	33.2	15	14	98	0.4	18	1.0	141	3.5	109
	A	391	7.9	27.0	4600	1	33.6	16	17	83	0.2	18	0.8	142	4.0	113
19	B	538	17.3	50.0	13000			16	19	6.6	0.6	15.9				
	A	495	15.5	45.2	5600			16	16	6.5	0.6	15.6				
21	B	488	15.0	45.2	9600	1	16.6	32	24	6.3	0.5	12.5	0.5	142	4.9	96
	A	491	15.1	45.0	6100	9	21.1	51	32	6.0	0.5	13.0	0.3	146	5.0	108
22	B	379	11.6	32.0	8200	0	32.5	10	7	97	0.2	8	0.6	141	3.4	103
	A	401	12.0	34.5	5800	0	27.7	10	5	88	0.4	7	0.6	138	3.7	106
23	B	514	17.0	46.0	9600	0	16.9	10	8	69	0.3	15	1.1	139	4.3	105
	A	506	16.4	45.0	6000	0	19.4	15	9	59	0.3	22	1.1	139	4.4	106
24	B	540	16.9	49.0	15600	0	20.5	16	11	163	0.9	18	1.0	142	3.7	105
	A	485	16.0	43.5	8300	3	28.0	17	10	123	0.3	18	0.9	143	4.5	110
25	B	446	14.2	39.0	4900	0	15.7	17	8	93	0.4	10	0.6	142	5.3	109
	A	416	13.2	36.0	4400	2	15.4	13	8	80	0.3	11	0.7	142	4.7	107

* : B ; Before treatment, A ; After treatment

とから TDM として唾液中濃度を利用できる薬剤である。

抜歯創内血液移行成績をみると、他の経口用抗菌薬と同様に個体差が大きかった。唾液中濃度と血中濃度はよく類似しており、よって末梢血液濃度と抜歯創内血中濃度は、ほぼ一致すると考えられた。濃度は服用後60分を過ぎてみると食事により低下する傾向があり、それはポランティア成績と同様であった。

本剤1回200mg服用で、服用後ほぼ60分以後で全例0.23 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度が得られ、4時間後の濃度にも下降傾向が見られないことから、感染予防としての本剤の意味は十分ある。しかし今後、感染予防としての effective level の検討と、dose の検討を加えてより有効な投与方法を決定すべきである。

副作用と思われる症例は1例に、同系薬剤に出現しやすいと言われている神経症状(全身倦怠)が出現したが、軽度なもので薬剤を中止するまでには至らなかった。

本剤使用後の GOT, GPT 上昇例が3例あり、追跡調査のできた2例については、数値の改善を認めることができた。

3例とも600mg/日投与症例であり、本剤が濃度依存的に肝機能障害を発現させる可能性もわかれた。

以上、本剤は臨床的には、必ずしも口腔領域感染症使用薬剤として優れた成績ではなかった。しかし唾液中移行が良好であり、血中濃度持続は比較的長く、予防投与に関しては有用であろう。

今後、副作用発現も関連づけて、投与量の検討を行なうことが課題である。

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) 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 1: 122~160, 1982
- 3) 佐々木次郎, 他: 口腔外科領域感染症からの検出菌および薬剤感受性についての検討. 歯薬療法 5: 87~96, 1986
- 4) 佐々木次郎, 他: 口腔外科領域感染症に対するオフロキサシンの臨床的検討. 歯薬療法 5: 78~86, 1986
- 5) 佐々木次郎, 他: Ofloxacin の血中および唾液中濃度. 歯薬療法 6: 26~33, 1987
- 6) 西野武志, 他: 新しい合成化学療法剤 DL-8280に関する細菌学的評価. Chemotherapy 32 (S-1): 62~83, 1984

NY-198 IN ORAL AND MAXILLOFACIAL INFECTIONS

TAKASHI MORISHIMA, HARUO SAKAMOTO and JIRO SASAKI

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University, Isehara

TSUNEHIRO SHIMOSATO and MASAHISA NOMURA

Second Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Hiroshima University, Hiroshima

KATSUREI ISHIBASHI, RIDEYA NAGATSUKA, MASATAKA FUKUDA and AKIHIKO MIMORI

Second Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Tsurumi University, Yokohama

SUMIKATSU KONNAI

Department of Dentistry and Oral Surgery, National Tosei Hospital, Suntogun

Preclinical and clinical studies of NY-198, a new synthetic oral antimicrobial agent, were conducted and the following findings obtained.

1) 200mg of NY-198 was administered orally to 10 healthy adult volunteers, and the pharmacokinetics of the drug were investigated using a two-compartment open model. The parameters were as follows:

	fasting	with food
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	6.26	5.27
$T_{1/2}$ (h)	6.1	11.7
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1.23	1.03
T_{max} (h)	1.45	1.84

2) 200mg of NY-198 was administered to 74 patients, and the concentrations measured in wound blood and saliva when a tooth was extracted. At 1 h after administration, the concentrations in blood and saliva almost reached an effective level.

3) NY-198 was administered to 25 patients with oral and maxillofacial infections. The clinical efficacy rate was 63% according to judgement by numerical rating and 68% according to judgement by the doctor in charge. As to side-effects, mild general fatigue was observed in one patient. Abnormal laboratory findings were observed in 3 of 25 patients : transient elevation of GOT and GPT in 2, and slight elevation of GOT and GPT in 1 patient.