

口腔感染症に対するピリドンカルボン酸系抗菌剤 (NY-198) の臨床的検討

玉井 健三・中新 敏彦・松原 完也・中川 清昌

金沢大学医学部口腔外科学講座

新しいピリドンカルボン酸系経口抗菌剤である NY-198 について、口腔感染症 29 例に対する臨床的検討を行なった。その結果、NY-198 の臨床効果は有効 21 例で有効率 72% であった。本剤は 1 回 100 mg, 1 日 4 回で口腔感染症に対し充分効果が期待できた。副作用は 1 例も認められなかった。以上の成績から NY-198 は口腔感染症に有用な薬剤と考えられる。

NY-198 は、1981 年北陸製薬(株)研究所で開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤で、構造式は Fig. 1 に示すごとくである。

本剤は *in vitro* でグラム陰性のみならずグラム陽性の好気性菌群に対しても幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を示し、その抗菌力はピベミド酸をはるかに凌ぎ、ノフロキサシンおよびオフロキサシンとは同程度である。さらに、感染防禦効果による *in vivo* の抗菌力においても NY-198 は優れた効果を示す抗菌剤である^{1,2)}。

われわれは本剤について、口腔感染症の治療に応用し、臨床効果をあげることができたので報告する。

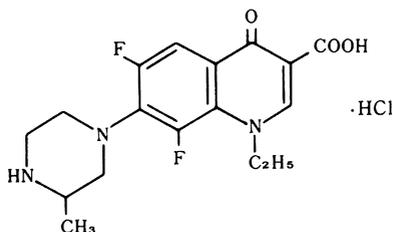


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

I 対象と方法

1. 対象

対象は昭和 62 年 1 月から 3 月までの 3 ヶ月間に来院した口腔感染症 29 例であった。年齢分布は 20 歳から 77 歳で平均 46.5 歳、性別では男性 17 例、女性 12 例であった。

2. 投与方法および投与量

本剤 1 回 100 mg を 1 日 4 回毎食後および就寝前に内服させた。投与期間は 5 日間を原則とし、5 または 6 日間 (平均 5.03 日) で、総投与量は 2.0~2.2 g (平均 2.01 g) であった。

3. 併用薬剤

本治療の目的に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤および利尿剤 (フロセミドなど) の併用は原則として行なわないことにした。しかし、患者の病態によりやむを得ず併用した場合、特に口腔外科処置後の鎮痛目的で投与する鎮痛剤は頓用で使用し、ケースカードに明記するようにした。

4. 局所処置

原則として、投与期間中は治療のため、膿瘍切開および減圧を目的とした穿刺ならびに根管開放、抜歯など特別な処置は避けた。

5. 症状、所見の観察項目および臨床効果の判定

上記項目および臨床効果は、口腔領域の効果判定基準³⁾に従った。なお、本治療では口腔領域の効果判定基準の 10 点から 14 点の軽症 6 例、15 点から 19 点までの中等症 13 例および 20 点以上の重症例 10 例より構成されていた。また、効果判定は 29 例全てに可能であり、効果判定は投与開始後 3 日目に判定を行ない、3 日目の合計点数を投与開始日の合計点数で除した値をもとに、著効 (≤ 0.3)、有効 ($0.3 \sim 0.7$) および無効 (≥ 0.7) の点数評価を行なった。さらに、主治医による判定は臨床症状、経過をもとに著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分け判定した。

6. 細菌学的検査

本試験の細菌学的検査は閉塞膿瘍のみを対象とし、投与開始直前に閉塞膿瘍から膿汁血を採取した。採取した検体は TCS ポーターに移植後封入し、速やかに東京総合臨床検査センターに郵送した。なお、投与 3 日目および投与後に検体採取の得られる場合は再度、同様の方法で検体採取した。

検出菌について、本剤に対する MIC を日本化学療法学会標準法^{4,5)}にて集中的に実施した。

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

Case No.	Name	Age (yrs) . Sex	Diagnosis	Treatment			Point			Numerical rating			Evaluation		Organisms		Side-effects
				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 ⁸ CFU/ml		
1	A. S.	44 . F	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	18	9	8	0.50	0.44	Good	Good	α-Streptococcus Neisseria sp. S. intermedius P. magnus V. parvula	12.5 0.025 6.25* 3.13* 1.56*	—	
2	T. I.	39 . F	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	20	9	6	0.45	0.30	Good	Good	α-Streptococcus S. intermedius B. asaccharolyticus	3.13 6.25* 6.25*	—	
3	H. T.	33 . M	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	15	7	5	0.47	0.33	Good	Good	α-Streptococcus P. asaccharolyticus B. capillosus	3.13 3.13* 3.13*	—	
4	K. T.	40 . M	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	11	8	3	0.73	0.27	Poor	Good	S. intermedius B. asaccharolyticus V. parvula	6.25* 3.13* 0.78*	—	
5	K. H.	57 . M	Periodontitis	100 × 4	6	2.2	14	9	6	0.64	0.43	Good	Good	S. aureus	0.78	—	
6	K. K.	52 . M	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	16	7	5	0.44	0.31	Good	Excellent	α-Streptococcus K. pneumoniae B. intermedius	12.5 0.1 1.56*	—	
7	S. K.	51 . F	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	15	8	3	0.53	0.20	Good	Good			—	
8	Y. H.	49 . F	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	10	10	10	1.00	1.00	Poor	Poor	α-Streptococcus γ-Streptococcus S. constellatus	12.5 3.13 6.25*	—	
9	K. N.	42 . F	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	13	11	4	0.85	0.31	Poor	Good	α-Streptococcus S. constellatus F. nucleatum	6.25 3.13* 0.39*	—	
10	H. M.	23 . M	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	10	14	14	1.40	1.40	Poor	Poor	α-Streptococcus S. morbillorum B. intermedius	6.25 3.13* 6.25*	—	

* : Inoculum size ; 10⁸ CFU/ml

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

Case No.	Name	Age (yrs) . Sex	Diagnosis	Treatment			Point			Numerical rating			Evaluation		Organisms		Side-effects
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Initial	3rd day	5th day	3rd day	5th day	3rd day	5th day	3rd day	Dr's	Species	
11	K. N.	63 . F	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	19	12	4	0.63	0.21	Good	Good	α-Streptococcus <i>B. catarrhalis</i> <i>P. magnus</i>	3.13 0.025 3.13*	—	
12	H. T.	77 . M	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	14	4	3	0.29	0.21	Excellent	Excellent	α-Streptococcus <i>S. intermedius</i> <i>P. prevotii</i> <i>V. parvula</i>	12.5 6.25* 1.56 0.78*	—	
13	M. H.	51 . F	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	25	23	21	0.92	0.84	Poor	Fair	<i>S. intermedius</i>	6.25*	—	
14	M. Y.	64 . M	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	17	9	5	0.53	0.29	Good	Good			—	
15	T. M.	52 . M	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	15	11	11	0.73	0.73	Poor	Fair	α-Streptococcus <i>P. magnus</i>	25 3.13*	—	
16	T. S.	52 . M	Periodontitis	100 × 4	5	2.0	16	9	5	0.56	0.31	Good	Fair	α-Streptococcus <i>B. catarrhalis</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	6.25 0.05 3.13*	—	
17	T. K.	40 . M	Pericoronitis	100 × 4	5	2.0	20	3	2	0.15	0.10	Excellent	Excellent	<i>E. durans</i> <i>S. constellatus</i>	3.13 6.25*	—	
18	T. K.	40 . M	Pericoronitis	100 × 4	5	2.0	18	10	9	0.56	0.50	Good	Good	α-Streptococcus	6.25	—	
19	S. N.	23 . F	Osteitis	100 × 4	5	2.0	18	20	19	1.11	1.06	Poor	Poor	α-Streptococcus <i>S. intermedius</i> <i>P. magnus</i>	12.5 6.25* 3.13*	—	

* : Inoculum size ; 10⁸ CFU/ml

Table 1-3. Clinical results of NY-198 treatment

Case No.	Name	Age (yrs) . Sex	Diagnosis	Treatment			Point			Numerical rating			Evaluation		Organisms		Side-effects
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Initial	3rd day	5th day	3rd day	5th day	3rd day	5th day	Dr's	Species	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10 ⁸ CFU/ml	
20	O. T.	62 . M	Osteitis	100 × 4	5	2.0	22	10	10	0.45	0.45	0.45	Good	Good	<i>α</i> -Streptococcus <i>γ</i> -Streptococcus <i>S. intermedius</i>	3.13 3.13 6.25*	—
21	S. D.	20 . M	Osteitis	100 × 4	5	2.0	19	11	7	0.58	0.37	0.37	Good	Good	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.39	—
22	T. M.	52 . M	Osteitis	100 × 4	5	2.0	24	9	5	0.38	0.21	0.21	Good	Excellent	<i>α</i> -Streptococcus <i>S. intermedius</i>	6.25 3.13*	—
23	Y. U.	60 . M	Osteitis	100 × 4	5	2.0	19	11	7	0.58	0.37	0.37	Good	Good	<i>α</i> -Streptococcus <i>S. anginosus</i> <i>P. prevotii</i>	3.13 6.25 3.13*	—
24	Y. S.	41 . F	Osteitis	100 × 4	5	2.0	25	13	9	0.52	0.36	0.36	Good	Excellent	<i>α</i> -Streptococcus <i>S. intermedius</i> <i>P. anaerobius</i> <i>B. ruminicola</i>	6.25 6.25* 3.13* 6.25*	—
25	Y. K.	55 . M	Osteitis	100 × 4	5	2.0	22	9	9	0.41	0.41	0.41	Good	Excellent	<i>α</i> -Streptococcus <i>S. equinus</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>P. tetradius</i> <i>V. parvula</i>	3.13 3.13 0.39 3.13* 0.78*	—
26	M. Y.	64 . M	Osteitis	100 × 4	5	2.0	23	10	2	0.43	0.09	0.09	Good	Excellent	<i>α</i> -Streptococcus <i>S. constellatus</i>	25 3.13*	—
27	T. O.	36 . F	Osteitis	100 × 4	5	2.0	21	11	6	0.52	0.29	0.29	Good	Good	<i>α</i> -Streptococcus <i>B. catarrhalis</i> <i>S. intermedius</i> <i>P. asaccharolyticus</i> <i>F. nucleatum</i>	12.5 0.025 6.25* 3.13* 0.39*	—
28	M. H.	30 . F	Osteitis	100 × 4	5	2.0	18	13	10	0.72	0.56	0.56	Poor	Fair	<i>α</i> -Streptococcus <i>B. catarrhalis</i> <i>P. prevotii</i>	25 0.05 3.13*	—
29	K. S.	36 . F	Osteitis	100 × 4	5	2.0	20	8	8	0.40	0.40	0.40	Good	Excellent	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	6.25*	—

* : Inoculum size ; 10⁸ CFU/ml

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 *	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate **
Periodontitis	16	1	9	6	63%	2	9	3	2	69%
Pericoronitis	2	1	1	0	100%	1	1	0	0	100%
Osteitis of jaw	11	0	9	2	82%	5	4	1	1	82%
Total	29	2	19	8	72%	8	14	4	3	76%

$$\text{Efficacy rate } * : \frac{\leq 0.3 + 0.3 \sim 0.7}{\text{No. of cases}}$$

$$\text{Efficacy rate } ** : \frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}}$$

Table 3. Clinical effect of NY-198 classified by isolated organisms

Organisms	Judgement by clinical points					Subjective judgement						
	Excel- lent	Good	Poor	Total	Efficacy rate (%)	Excel- lent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)	
Aerobes	<i>S. aureus</i>		1		1	100		1			1	100
	<i>S. haemolyticus</i>		1		1	100	1				1	100
	<i>Staphylococcus</i> sp.		1		1	100		1			1	100
	<i>S. anginosus</i>		1		1	100		1			1	100
	<i>S. equinus</i>		1		1	100	1				1	100
	α-Streptococcus	1	14	6	21	71	6	9	3	3	21	71
	γ-Streptococcus		1	1	2	50		1		1	2	50
	<i>Neisseria</i> sp.		1		1	100		1			1	100
	<i>K. pneumoniae</i>		1		1	100	1				1	100
	<i>E. durans</i>	1			1	100	1				1	100
<i>B. catarrhalis</i>		3	1	4	75		2	2		4	50	
Sub total	2	25	8	35	77	10	16	5	4	35	74	
Anaerobes	<i>P. asaccharolyticus</i>		3		3	100		2	1		3	67
	<i>P. anaerobius</i>		1		1	100	1				1	100
	<i>P. magnus</i>		2	2	4	50		2	1	1	4	50
	<i>P. prevotii</i>	1	1	1	3	67	1	1	1		3	67
	<i>P. tetradius</i>		1		1	100	1				1	100
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.		1		1	100	1				1	100
	<i>S. intermedius</i>	1	6	3	10	70	3	5	1	1	10	80
	<i>S. constellatus</i>	1	1	2	4	50	2	1		1	4	75
	<i>S. morbillorum</i>			1	1	0				1	1	0
	<i>B. asaccharolyticus</i>		1	1	2	50		2			2	100
	<i>B. capillosus</i>		1		1	100		1			1	100
	<i>B. intermedius</i>		1	1	2	50	1			1	2	50
	<i>B. ruminicola</i>		1		1	100	1				1	100
	<i>F. nucleatum</i>		1	1	2	50		2			2	100
	<i>V. parvula</i>	1	2	1	4	75	2	2			4	100
	Sub total	4	23	13	40	68	13	18	4	5	40	78
Total	6	48	21	75	72	23	34	9	9	75	76	

Table 4. Antibacterial activity of NY-198 against isolated organisms

Organisms		MIC : 10 ⁸ CFU/ml (μ g/ml)								Total	
		≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5		$25 \leq$
Aerobes	<i>S. aureus</i>				1						1
	<i>S. haemolyticus</i>			1							1
	<i>Staphylococcus</i> sp.			1							1
	<i>S. anginosus</i>							1			1
	<i>S. equinus</i>						1				1
	α -Streptococcus						6	6	6	3	21
	γ -Streptococcus						2				2
	<i>Neisseria</i> sp.	1									1
	<i>K. pneumoniae</i>	1									1
	<i>E. durans</i>						1				1
	<i>B. catarrhalis</i>	4									4
Sub total	6		2	1		10	7	6	3	35	
Anaerobes ^{a)}	<i>P. asaccharolyticus</i>						3				3
	<i>P. anaerobius</i>						1				1
	<i>P. magnus</i>						4				4
	<i>P. prevotii</i>					1	2				3
	<i>P. tetradius</i>						1				1
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.							1			1
	<i>S. intermedius</i>						1	9			10
	<i>S. constellatus</i>						2	2			4
	<i>S. morbillorum</i>						1				1
	<i>B. asaccharolyticus</i>						1	1			2
	<i>B. capillosus</i>						1				1
	<i>B. intermedius</i>					1		1			2
	<i>B. ruminicola</i>							1			1
	<i>F. nucleatum</i>			2							2
<i>V. parvula</i>				3	1					4	
Sub total			2	3	3	17	15			40	
Total	6	0	4	4	3	27	22	6	3	75	

a) : Inoculum size ; 10⁸ CFU/ml

7. 総合評価

総合評価は、口腔外科領域の効果判定基準による点数評価と主治医による臨床効果判定および細菌学的評価により判定した。

8. 副作用

副作用が発現した場合は、ケースカードの項目に従って症状の種類、程度、発現の消失日、因果関係、処置内容、転帰をできるだけ詳細に記入し、本剤との因果関係について主治医のコメントを記載するようにした。

II 成績

口腔感染症の急性炎症例29例における NY-198の個々の治療成績の概要を Table 1 に示した。

Table 2 に示すごとく、感染症に対する口腔領域の点数評価では、29例中21例が有効以上で有効率72%であった。また、主治医判定による臨床効果は著効8例、有効14例で有効率76%であった。さらに、疾患別点数評価の効果判定では、歯周囲炎が16例中10例(63%)、顎炎11例中9例(82%)に有効であった。一方、疾患別主治医の効果判定では、歯周囲炎が16例中11例(69%)、顎炎11例

中9例(82%)に有効であった。

細菌学的効果では、Table 3に示すごとく、点数評価で判定した際、好気性菌では α -Streptococcus 21株中15株(71%)に有効症例があり、嫌気性菌では *Streptococcus intermedius* 10株中7株(70%)に有効症例がみられた。また、分離菌株に対する抗菌力について、好気性菌35株は、Table 4に示すごとく、MIC₉₀値は12.5 μ g/mlであった。嫌気性菌40株ではMIC₉₀値は6.25 μ g/mlで好気性菌とほぼ同等の抗菌力であった。

III 考 察

新ピリドンカルボン酸系抗菌剤である NY-198の臨床効果を、口腔領域の感染症を対象として検討した。

検出菌は好気性菌として α -Streptococcusが、嫌気性菌として *S. intermedius*, *Peptostreptococcus magnus*, *Streptococcus constellatus*, *Veillonella parvula* が検出され、70~80%の臨床効果を見た。

口腔領域の感染症の起原因菌には *Streptococcus* 属、*Staphylococcus* 属の他に、*Peptostreptococcus* 属および *Veillonella* 属などの嫌気性菌が70%以上に関与している。今回の治験でも同様の菌株が分離・同定されたが、MICは3.13~12.5 μ g/mlであった。

本剤は組織移行性がよく健康成人における体内動態の試験成績において、100mg投与でCmax 1.18 μ g/mlと十分な血中濃度があることが報告されている²⁾ことから、今回は、連続投与時における最低血中濃度を速やかに高

めることを目的として本剤投与量を1回100mg、1日4回とした。

分離菌株のMICと矛盾するような成績が得られたが、本剤の特性として殺菌作用が強くT_{1/2} β が7.95時間と長いことが臨床効果の良さにつながったのではないかと考えた。

第35回日本化学療法学会総会で報告²⁾している口腔領域の各施設の有効率(約70%)とはほぼ同程度であり、本剤が口腔領域の感染症に対し、有用性をもつ抗菌剤であると結論した。

なお、今回治験の29症例に対し、副作用は1例も認めなかった。

文 献

- 1) 西野武志: キノロン系(ピリドンカルボン酸系)抗菌薬の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。臨床と微生物 14: 25~34, 1987
- 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
- 3) 高井 宏, ほか: 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
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 5) 日本化学療法学会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)の測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979

NY-198 IN INFECTIONS OF THE ORAL CAVITY

KENZO TAMAI, TOSHIHIKO NAKASHIN, KANYA MATSUBARA
and KIYOMASA NAKAGAWA

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa

We clinically evaluated NY-198, a new oral pyridonecarboxylic acid antibacterial agent, in 29 patients with infections of the oral cavity. Clinical efficacy of NY-198 was good in 21 cases, the efficacy rate being 72.4%. NY-198 was considered to be satisfactorily effective for the treatment of infections of the oral cavity at a dose of 100 mg q.i.d.. No adverse events were observed in any of the patients. These results suggest that NY-198 is a useful antibacterial agent for the treatment of infections of the oral cavity.