

BMY-28100の基礎的・臨床的研究

植松正孝・佐々木次郎・後藤 潤・金子明寛
森鼻健史・富田文貞・太田嘉英
東海大学医学部口腔外科学教室*

森島 丘・坂本春生
足利赤十字病院歯科口腔外科

椎木一雄・山根伸夫
いわき市立磐城共立病院歯科口腔外科

山本 忠
豊橋市民病院歯科口腔外科

BMY-28100について基礎的、臨床的検討を行った。

1) BMY-28100 33mg/kgをNZW家兔に経口投与し血清中および組織移行を測定した。実測値を基に井本の方法に従い一次吸収one-compartment modelによる薬動力学的解析を行い、NEC-9801 personal computerを用いて理論曲線を描いた。

BMY-28100の血清中および各組織の T_{max} 、 C_{max} は以下のごとくである。

血清中： T_{max} 1.11h, C_{max} 3.98 μ g/ml

舌： T_{max} 1.41h, C_{max} 1.88 μ g/g

歯肉： T_{max} 1.87h, C_{max} 2.17 μ g/g

耳下腺： T_{max} 2.09h, C_{max} 1.84 μ g/g

頸部リンパ節： T_{max} 0.92h, C_{max} 2.65 μ g/g

顎下腺： T_{max} 1.86h, C_{max} 1.10 μ g/g

下顎骨： T_{max} 1.17h, C_{max} 0.98 μ g/g

2) 122症例の患者にBMY-28100 250mgを投与後、拔牙創の血液を採取し拔牙創移行濃度を測定した。

個々のバラツキはみられたものの約80%の移行を示した。

3) 口腔領域感染症患者100症例にBMY-28100を投与し、81.4%の有効率が得られた。副作用として消化器症状3例、頭痛1例の計4例(全症例の4%)に認めたものの、他に重篤な副作用は認められなかった。

臨床検査値異常はGOT、GPTの軽度上昇が5例、軽度好酸球増多が1例に認められた。

4) 56症例より77株が分離同定された。Oral Streptococciに対するBMY-28100の MIC_{50} は0.39 μ g/mlであり、全臨床分離菌に対する MIC_{50} は1.56 μ g/mlであった。

Key words：口腔外科領域感染症、BMY-28100

I. 緒 言

1983年にブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所において、新しく開発された経口用セフェム剤BMY-28100(Fig. 1)は、セフェム骨格の3位に1-propenyl基を有しグラム陽性、陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有するといわれている。我々は、BMY-28100の歯

科・口腔外科領域の感染症に対する有用性を検討するため基礎的・臨床的検討を行った。

II. 実験方法

A) 基礎的研究

基礎的研究は東海大学医学部口腔外科で施行した。

① 口腔組織移行に関する実験

* 伊勢原市望星台

本剤33mg/kgをNZW家兎に経口投与(胃カテーテルを用いて)し、血清および組織移行濃度を測定した。測定法は薄層平板ディスク法による生物学的検定法により、検定菌は*Micrococcus luteus* ATCC 9341株、検定培地はAntibiotic Medium 2(Difco)を用いた。標準希釈液は、血清はウサギ血清、組織は1/15M PBS(pH7.0)を用いた。1濃度当たり3個のdiscを用い、阻止円直径のデータをパーソナルコンピューターを用いて直交多項回帰分析により解析し統計的に有意な次元の検量線回帰式を求め、この回帰式より薬物濃度を算出した。また、実測値より

一次吸収one-compartment modelによる薬動学的解析をNEC-9801 personal computerを用いて計算し、parameterを求め理論曲線を描いた。さらに、モーメント解析を加えた。

解析方法は、教室の井本の方法¹⁾に従った。

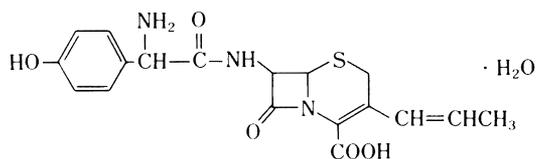
② 抜歯創移行濃度測定

本剤250mgを東海大学付属病院口腔外科を受診した患者に同意を得た後、経口投与し抜歯創の血液を採取して①と同様の生物学的検定法で測定した。標準希釈液は、1/15M PBS(pH7.0)を用いた。

B) 臨床的検討

① 投与対象

昭和62年5月から昭和62年12月までの7ヶ月間に、いわき共立病院歯科・口腔外科、足利赤十字病院歯科・口腔外科、豊橋市民病院歯科・口腔外科および東海大学付属病院口腔外科を受診した口腔領域化膿性疾患症例100例にBMY-28100を投与し(Table 1)、有効性、安全性を検討した。疾患の内訳はTable 2に示すとおり、歯周組織炎35例、歯冠周囲炎27例および顎炎38例の合計100症例であったが、除外症例が3例あった。年齢は17~79歳であり、性別は男性49例、女性48例であった(Table 3)。



(6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-8-oxo-3-(1-propenyl)-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

Table 1. Institutes and patients participating in the study

Group	I	II	III	Total
Hospital code				
Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital — (1)	5	3	8	16
Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital — (2)	7	3	5	15
Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University — (3)	10	9	18	37
Department of Dental-Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital — (4)	13	12	7	32
Total	35	27	38	100

I : periodontitis II : pericoronitis III : osteitis of jaw

Table 2. Classification by disease and evaluable cases

Diagnosis	Total cases	Out of cases	Evaluable cases
Periodontitis	35	2	33
Pericoronitis	27		27
Osteitis of jaw	38	1	37
Total	100	3	97

② 投与方法

投与方法は、本剤250mgおよび500mgを1日2~4回、原則として食後経口投与とした。また、投与量、投与回数、投与期間はTable 4に示した。消炎剤および解熱性鎮痛剤との併用を可及的に避けた。投与前後に末梢血液検査(RBC, Hgb, Hct, WBC, Hemogram, Platelets), 肝機能検査(GOT, GPT, Al-p), 腎機能検査(BUN, Creatinine)を可能な症例について行った。副作用の観察については、効果判定日はもちろんのこと、投与終了日以降も必ず経過観察を行い、副作用発現の有無とその内容を確認した。

③ 効果判定基準

本剤投与による治療効果の判定は、日本口腔外科学会の抗生物質効果判定基準²⁾に従い点数法により投与開始日の合計点数を分母に、投与3日後の合計点数を分子にした評点比が0.7以上を無効、0.3以下を著効、その間ものを有効とした。また、主治医による客観的判定も参考とした。

Ⅲ. 成績

① 口腔組織移行に関する研究

実測値ならびに、one-compartment modelによる薬動力学的解析を行った。Parameterのデータとsimulated

Table 3. Age and sex of patients

Age (y/o)	Male	Female	Total (%)
~19	2	2	4 (4.1)
20~29	12	10	22 (22.7)
30~39	9	11	20 (20.7)
40~49	11	11	22 (22.7)
50~59	8	9	17 (17.5)
60~69	4	5	9 (9.3)
70~79	3		3 (3.1)
80~			0
Total (%)	49 (50.5)	48 (49.5)	97

Table 4-1. Dosage, frequency

Dose (1 time)	Frequency (times/day)			Total
	2	3	4	
250 mg	12	63	1	76
500 mg	14	7	—	21
Total	26	70	1	97

Table 4-2. Dosage, duration

Dose (mg/day)	Duration (days)											Total
	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	
500	8	2			1			1				12
750	41	3	3	9	2	1			3	1		63
1000	3	2		2	2	4	1				1	15
1500	1		2	3		1						7
Total	53	7	5	14	5	6	1	1	3	1	1	97

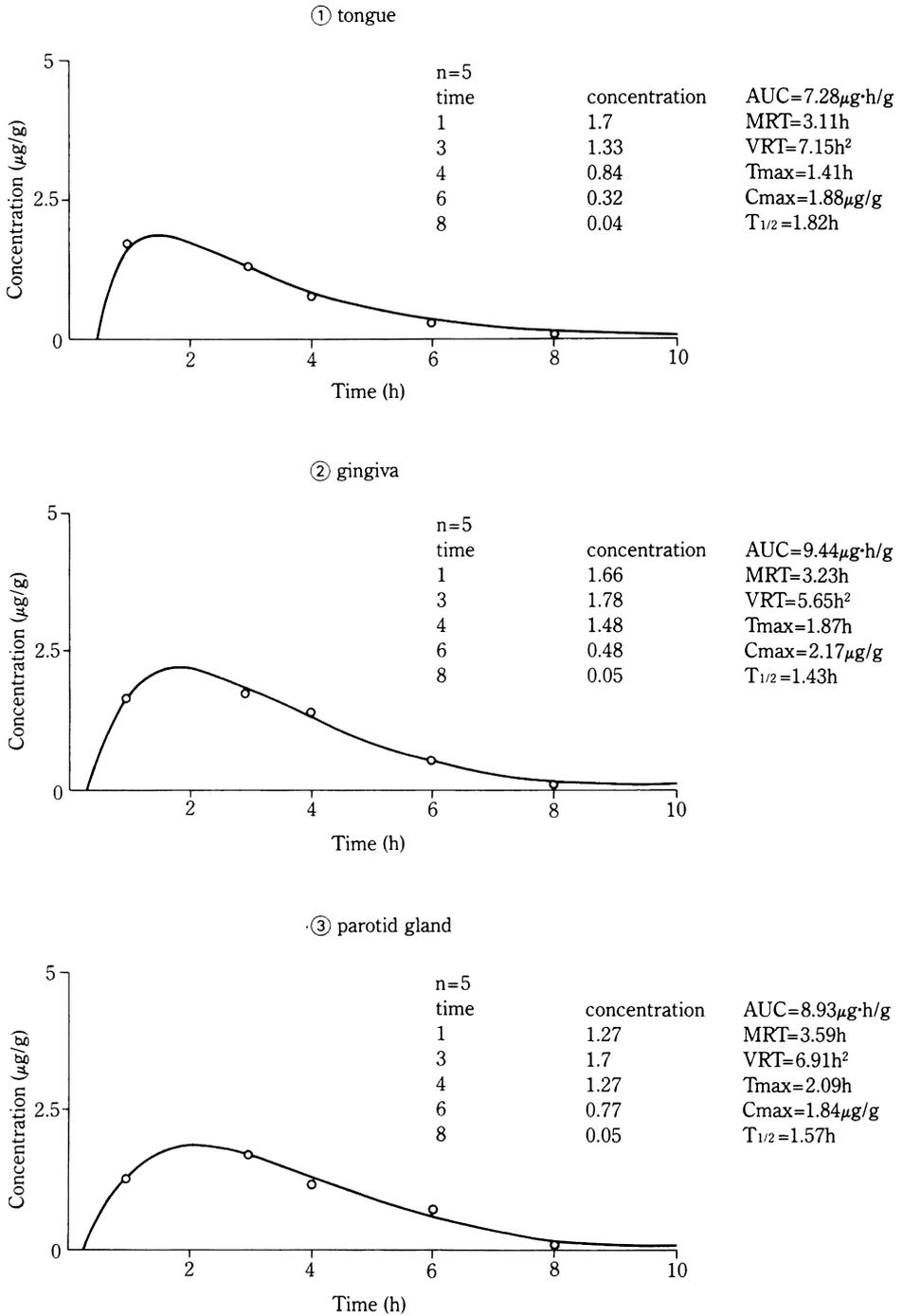
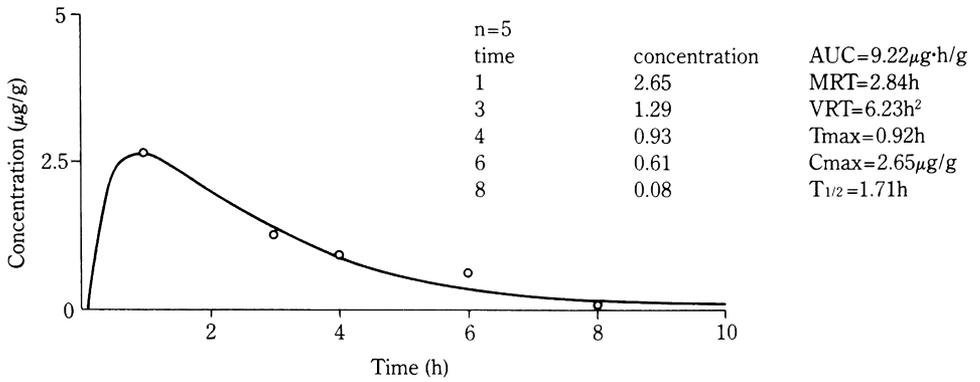
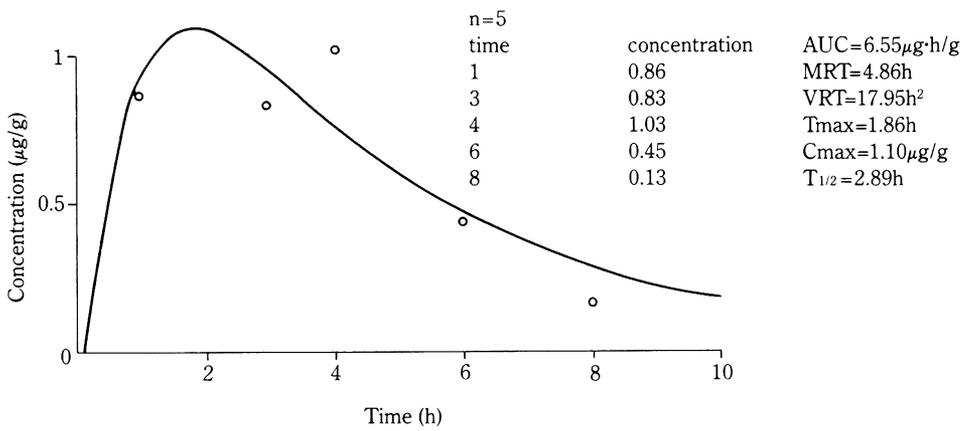


Fig. 2-1. Serum and tissue concentration of BMY-28100 after administration to NZW rabbits (33 mg/kg, p.o., fasting).

④ cervical lymph node



⑤ submandibular gland



⑥ mandibule bone

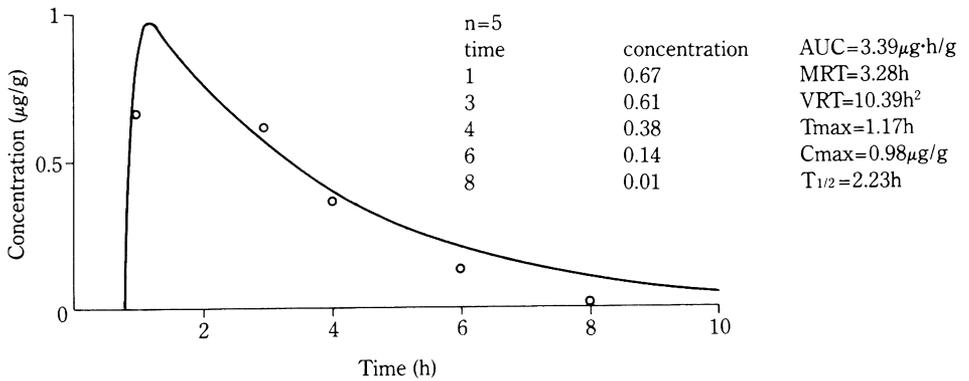


Fig. 2-2. Serum and tissue concentration of BMY-28100 after administration to NZW rabbits (33 mg/kg, p.o., fasting).

curveは、舌 T_{max} 1.41h, C_{max} 1.88 μ g/g, 歯肉 T_{max} 1.87h, C_{max} 2.17 μ g/g, 耳下腺 T_{max} 2.09h, C_{max} 1.84 μ g/g, 頸部リンパ節 T_{max} 0.92h, C_{max} 2.65 μ g/g, 顎下腺 T_{max} 1.86h, C_{max} 1.10 μ g/g, 下顎骨 T_{max} 1.17h, C_{max} 0.98 μ g/gであった。薬動学的解析による C_{max} で比較すると、頸部リンパ節>歯肉>舌>耳下腺>顎下腺>下顎骨の順で移行が良かった(Fig. 2)。

② 抜歯創移行濃度

122症例の患者の抜歯創移行濃度について本剤250mgを投与後、抜歯創の血液を採取し測定した。Fig. 3のように、バラツキはあるものの、投与後60~180分で0.39 μ g/ml以上を示す症例が多かった。

③ 臨床成績

Table 5および7のように疾患別では、歯周組織炎33例では75.8%、歯冠周囲炎27例では92.6%、顎炎37例では78.4%の有効率を示した。1日投与量における有効率をみると(Table 6, 7)、1日500mg投与(250mg \times 2回、歯周組織炎5例、歯冠周囲炎7例)では91.7%、1日750mg投与(250mg \times 3回、歯周組織炎23例、歯冠周囲炎17例、顎炎23例)では82.5%、1日1000mg投与(500mg \times 2回、歯周組織炎4例、歯冠周囲炎3例、顎炎7例)では64.3%、1日1500mg投与(500mg \times 3回、顎炎7例)では85.7%の有効率を示した。

④ 副作用

副作用として消化器症状3例(3%)、頭痛1例(1%)の計4例(全症例の4%)に認められたがいずれも重篤なものではなかった。

⑤ 臨床検査値の異常

Table 8のように臨床検査値の異常は6例で発現した。GPTの上昇3例、GOT、GPTの上昇2例、好酸球増多1例であった(検査データをとった45症例中13.3%)。

⑥ 細菌学的検討

臨床的検討では、可能な症例から閉鎖膿瘍よりneedle aspirationを行ないTC-Sポーターに検体を採取し、東京総合臨床検査センターにおいて分離同定を行ない、 β -ラクタマーゼ産生能のcheckを行なった。また、本剤の各菌株に対するMICも測定した。その結果Table 9のように56症例より77株が検出された。その内訳は、Oral Streptococci(BERGEY'S MANUAL of Systematic Bacteriology volume 2,1986.による)が33株、*Peptostreptococcus* sp.が18株、*Staphylococcus aureus*が6株、*Bacteroides* sp.が4株、*Streptococcus morbillorum* 3株、*Veillonella parvula* 2株、*Eubacterium lentum*, *Eikenella corrodens*, coagulase-negative staphylococci (CNS), *Streptococcus equinus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Neisseria*

⑦ serum

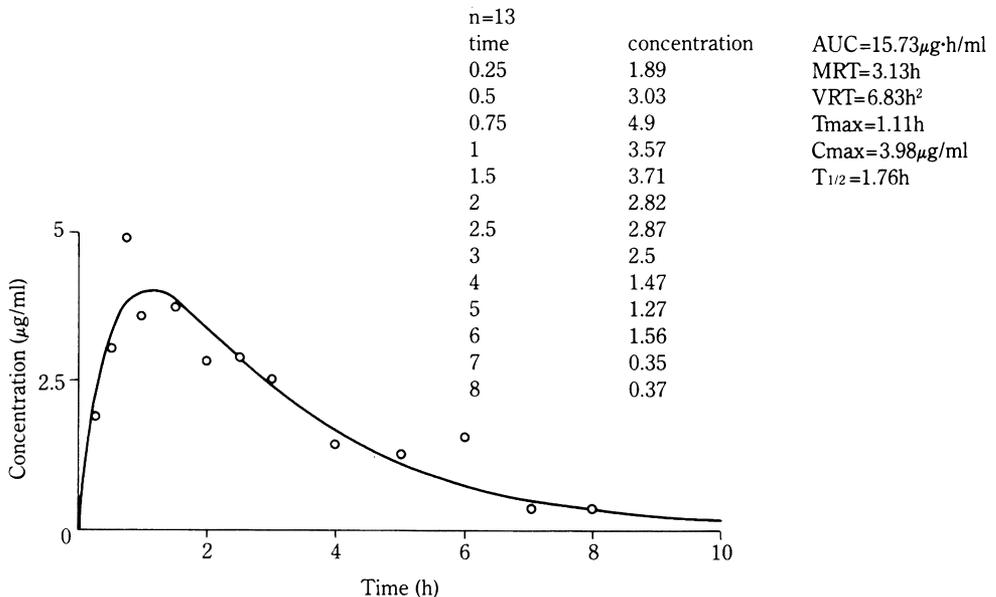


Fig. 2-3. Serum and tissue concentration of BMY-28100 after administration to NZW rabbits (33 mg/kg, p.o., fasting).

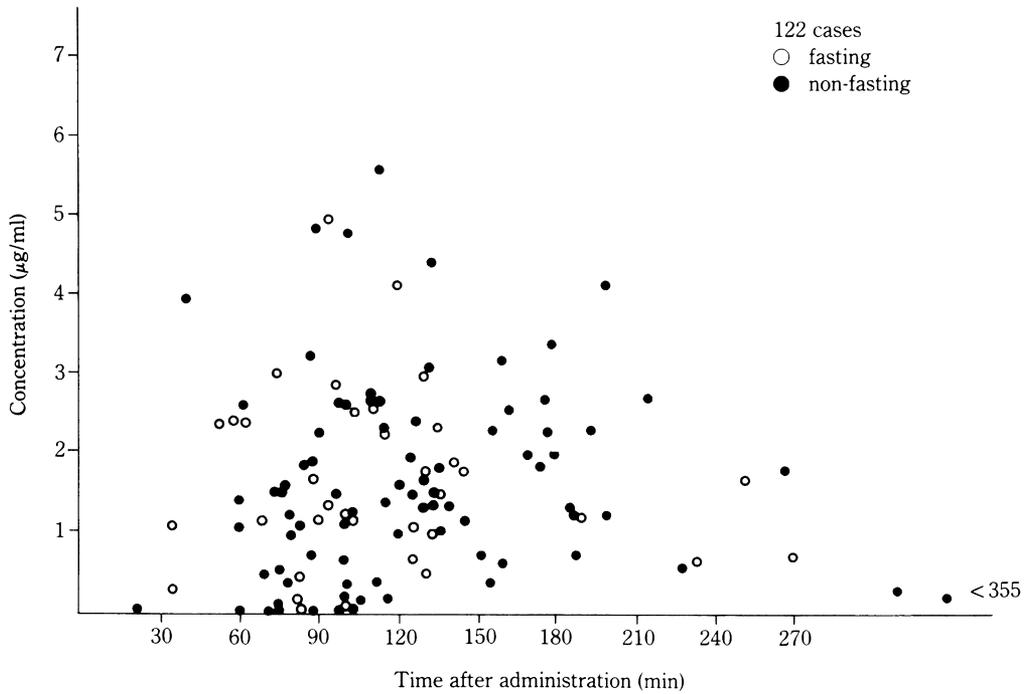


Fig. 3. Blood concentrations of tooth extraction wound after BMY-28100 250 mg p.o..

Table 5. Clinical efficacy of BMY-28100 administration

Diagnosis	No. of cases	Efficacy (3rd day's evaluation)			Efficacy rate (%)
		excellent	effective	ineffective	
Periodontitis	33	12	13	8	75.8
Pericoronitis	27	11	14	2	92.6
Osteitis of jaw	37	4	25	8	78.4
Total	97	27	52	18	81.4

Table 6. Clinical efficacy of daily dose of BMY-28100

Daily dose (mg × times)	No. of cases	Efficacy (3rd day's evaluation)			Efficacy rate (%)
		excellent	effective	ineffective	
250 × 2	12	9	2	1	91.7
250 × 3	63	15	37	11	82.5
250 × 4	1		1		100
500 × 2	14	3	6	5	64.3
500 × 3	7		6	1	85.7
Total	97	27	52	18	81.4

Table 7-1. Clinical results of BMY-28100 administration

Case no. Age, Sex (y)	Group	Disease	Administration			Isolated organism	MIC (10 ⁶ cfu/ml)	Score		Evaluation by criteria	Dr's evalua- tion	Side- effects	Hospital code
			daily dose (mg × times)	duration (days)	total (g)			pre	3rd day's ratio				
1 22. F	1	periodontitis	250 × 2	3	1.5	<i>S. sanguis</i> <i>S. salivarius</i>	0.05 0.025	10	2	0.20	excellent	—	(4)
2 40. M	1	periodontitis	250 × 2	10	5.0	ND		10	7	0.70	poor	—	(4)
3 73. M	1	periodontitis	250 × 2	3	1.5	ND		10	2	0.20	excellent	—	(4)
4 55. F	1	periodontitis	250 × 2	7	3.5	ND		13	8	0.62	good	—	(4)
5 67. F	1	periodontitis	250 × 2	3	1.5	ND		11	2	0.18	excellent	—	(4)
6 50. F	1	periodontitis	250 × 3	7	5.25	<i>E. corrodens</i> <i>P. prevoti</i>	0.78 0.025	14	11	0.78	poor	—	(3)
7 35. F	1	periodontitis	250 × 3	4	3.0	NF		22	19	0.86	poor	—	(3)
8 57. F	1	periodontitis	250 × 3	6	4.5	<i>S. aureus</i> <i>P. magnus</i>	0.78 0.025	14	10	0.71	poor	—	(3)
9 77. M	1	periodontitis	250 × 3	8	6.0	ND		10	7	0.70	poor	—	(3)
10 24. F	1	periodontitis	250 × 3	5	3.75	<i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i>	> 100 12.5	10	5	0.50	good	—	(3)
11 22. M	1	periodontitis	250 × 3	12	9.0	ND		14	12	0.86	poor	—	(3)
12 42. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	<i>S. intermedius</i>	0.1	21	10	0.47	good	—	(2)
13 66. M	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		17	6	0.35	good	—	(2)
14 39. M	1	periodontitis	250 × 3	5	3.75	ND		12	5	0.42	good	—	(2)

ND : not done NF : normal flora

Table 7-2. Clinical results of BMY-28100 administration

Case no. Age, Sex (y)	Group	Disease	Administration			Isolated organism	MIC (10 ⁶ cfu/ml)	Score		Evalu- ation by criteria	Dr's evalua- tion	Side- effects	Hospital code
			daily dose (mg × times)	duration (days)	total (g)			pre	3rd day's ratio				
15 54. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	<i>S. constellatus</i>	0.78	11	9	0.82	poor	—	(2)
16 33. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		19	10	0.53	fair	—	(2)
17 23. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		12	5	0.42	good	—	(2)
18 40. M	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		13	3	0.23	good	—	(2)
19 43. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		11	2	0.18	excellent	—	(4)
20 50. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		10	4	0.40	good	—	(4)
21 42. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		10	2	0.20	excellent	—	(4)
22 64. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		14	9	0.64	good	—	(4)
23 62. M	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		11	2	0.18	excellent	—	(4)
24 57. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		10	2	0.20	excellent	—	(4)
25 40. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		12	5	0.42	good	—	(4)
26 39. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		10	3	0.30	excellent	—	(4)
27 26. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	<i>S. sanguis</i> <i>P. magnus</i>	0.025 0.025	11	5	0.45	good	—	(1)
28 35. M	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		12	—	—	unknown	—	(1)
29 23. F	1	periodontitis	250 × 3	3	2.25	ND		10	2	0.20	excellent	—	(3)

ND : not done

Table 7-3. Clinical results of BMY-28100 administration

Case no. Age, Sex (y)	Group	Disease	Administration			Isolated organism	MIC (10 ⁶ cfu/ml)	Score		Evalu- ation by criteria	Dr's evalu- ation	Side- effects	Hospital code
			daily dose (mg x times)	duration (days)	total (g)			pre	3rd day's ratio				
30 59. F	1	periodontitis	250 x 4	3	3.0	ND		12	4	0.33	good	—	(1)
31 47. F	1	periodontitis	250 x 4	3	3.0	<i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i>	1.56 100	12	—	—	poor	—	(1)
32 35. F	1	periodontitis	500 x 2	3	3.0	<i>S. sanguis</i> <i>S. equinus</i> <i>S. intermedius</i> <i>V. parvula</i>	0.05 0.78 0.2 0.39	13	10	0.77	poor	epigastric discomfort	(1)
33 47. M	1	periodontitis	500 x 2	7	7.0	<i>S. anginosus</i>	0.39	13	3	0.23	excellent	—	(3)
34 26. F	1	periodontitis	500 x 2	8	8.0	Streptococcus group G <i>F. magnus</i>	0.05 0.025	12	3	0.25	excellent	—	(3)
35 39. F	1	periodontitis	500 x 2	4	4.0	<i>E. lentum</i>	6.25	13	9	0.69	poor	—	(3)
36 21. F	2	pericoronitis	250 x 2	3	1.5	ND		10	2	0.20	excellent	—	(4)
37 20. M	2	pericoronitis	250 x 2	4	2.0	ND		13	8	0.62	fair	—	(4)
38 47. F	2	pericoronitis	250 x 2	3	1.5	ND		11	2	0.18	excellent	—	(4)
39 31. F	2	pericoronitis	250 x 2	3	1.5	ND		12	2	0.17	excellent	—	(4)
40 45. F	2	pericoronitis	250 x 2	3	1.5	ND		10	2	0.20	excellent	—	(4)
41 41. M	2	pericoronitis	250 x 2	4	2.0	ND		11	2	0.18	excellent	—	(4)
42 23. M	2	pericoronitis	250 x 2	3	1.5	ND		14	2	0.14	excellent	—	(4)
43 34. M	2	pericoronitis	250 x 3	3	2.25	ND		15	6	0.40	good	—	(4)

ND : not done

Table 7-4. Clinical results of BMY-28100 administration

Case no. Age, Sex (y)	Group	Disease	Administration			Isolated organism	MIC (10 ⁶ cfu/ml)	Score		Evalu- ation by criteria	Dr's evalua- tion	Side- effects	Hospital code
			daily dose (mg × times)	duration (days)	total (g)			pre	3rd day's ratio				
44 21.M	2	pericoronitis	250 × 3	3	2.25	ND		13	2	0.15	excellent	—	(4)
45 41.M	2	pericoronitis	250 × 3	3	2.25	ND		12	2	0.17	excellent	—	(4)
46 29.F	2	pericoronitis	250 × 3	3	2.25	ND		14	2	0.14	excellent	—	(4)
47 17.M	2	pericoronitis	250 × 3	3	2.25	ND		12	6	0.50	good	—	(4)
48 37.F	2	pericoronitis	250 × 3	3	2.25	ND		19	13	0.68	good	—	(2)
49 24.M	2	pericoronitis	250 × 3	3	2.25	ND		11	6	0.55	good	—	(2)
50 37.M	2	pericoronitis	250 × 3	3	2.25	ND		12	8	0.67	good	—	(2)
51 25.F	2	pericoronitis	250 × 3	3	2.25	ND		13	11	0.85	poor	—	(3)
52 22.M	2	pericoronitis	250 × 3	3	2.25	ND		12	7	0.58	good	—	(3)
53 28.M	2	pericoronitis	250 × 3	3	2.25	ND		16	10	0.63	good	—	(3)
54 19.F	2	pericoronitis	250 × 3	6	4.5	ND		10	2	0.20	excellent	—	(3)
55 31.F	2	pericoronitis	250 × 3	3	2.25	ND		12	2	0.17	excellent	—	(3)
56 17.M	2	pericoronitis	250 × 3	13	9.75	<i>S. aureus</i> <i>P. magnus</i>	1.56 0.025	20	14	0.70	poor	—	(3)
57 37.F	2	pericoronitis	250 × 3	6	4.5	<i>S. intermedius</i>	0.1	24	9	0.38	good	—	(3)
58 38.M	2	pericoronitis	250 × 3	3	2.25	ND		13	6	0.46	good	—	(1)

ND : not done

Table 7-5. Clinical results of BMY-28100 administration

Case no. Age, Sex (y)	Group	Disease	Administration			Isolated organism	MIC (10 ⁶ cfu/ml)	Score		Evalu- ation by criteria	Dr's evalua- tion	Side- effects	Hospital code
			daily dose (mg x times)	duration (days)	total (g)			pre	3rd day's ratio				
59 26. M	2	pericoronitis	250 x 3	3	2.25	ND		11	5	0.45	good	—	(1)
60 29. M	2	pericoronitis	500 x 2	3	3.0	ND		18	9	0.50	good	diarrhea, abdominal pain	(1)
61 30. F	2	pericoronitis	500 x 2	6	6.0	ND		13	5	0.38	good	—	(3)
62 48. M	2	pericoronitis	500 x 2	6	6.0	ND		14	7	0.50	good	—	(3)
63 54. M	3	osteitis of jaw	250 x 3	3	2.25	<i>S. sanguis</i> <i>P. magnus</i>	0.05 0.025	21	5	0.24	excellent	—	(4)
64 50. M	3	osteitis of jaw	250 x 3	3	2.25	<i>S. sanguis</i> <i>P. magnus</i> <i>B. asaccharolyticus</i>	0.05 <0.025 0.78	20	2	0.10	excellent	—	(4)
65 48. F	3	osteitis of jaw	250 x 3	3	2.25	<i>S. sanguis</i> <i>S. morbillorum</i>	0.05 0.05	19	15	0.79	poor	—	(4)
66 48. M	3	osteitis of jaw	250 x 3	6	4.5	<i>S. sanguis</i> <i>S. intermedius</i>	0.05 0.2	21	9	0.43	good	—	(4)
67 41. M	3	osteitis of jaw	250 x 3	6	4.5	ND		19	8	0.42	good	—	(4)
68 40. M	3	osteitis of jaw	250 x 3	6	4.5	<i>S. anginosus</i>	0.39	21	8	0.38	good	—	(4)
69 20. F	3	osteitis of jaw	250 x 3	3	2.25	<i>S. sanguis</i> <i>S. intermedius</i>	0.05 0.2	22	7	0.32	good	—	(4)
70 55. M	3	osteitis of jaw	250 x 3	3	2.25	<i>S. aureus</i> <i>S. intermedius</i>	1.56 0.2	16	9	0.56	good	—	(2)
71 26. M	3	osteitis of jaw	250 x 3	3	2.25	<i>B. gingivalis</i>	0.39	14	7	0.50	good	—	(2)
72 46. F	3	osteitis of jaw	250 x 3	6	4.5	<i>P. anaerobius</i>	0.1	21	7	0.33	good	—	(2)
73 52. M	3	osteitis of jaw	250 x 3	3	2.25	<i>P. magnus</i>	<0.025	21	6	0.29	excellent	—	(2)

ND : not done

Table 7-6. Clinical results of BMY-28100 administration

Case no. Age, Sex (y)	Group	Disease	Administration			Isolated organism	MIC (10 ⁶ cfu/ml)	Score		Evalu- ation by criteria	Dr's evalua- tion	Side- effects	Hospital code
			daily dose (mg × times)	duration (days)	total (g)			pre	3rd day's ratio				
74 38. M	3	osteitis of jaw	250 × 3	3	2.25	<i>S. intermedius</i> <i>S. morbillorum</i>	0.39 0.39	15	8	0.53	good	—	(2)
75 50. M	3	osteitis of jaw	250 × 3	12	9.0	<i>S. intermedius</i>	0.1	22	11	0.50	good	—	(3)
76 62. F	3	osteitis of jaw	250 × 3	3	2.25	ND		23	10	0.43	good	—	(3)
77 60. M	3	osteitis of jaw	250 × 3	3	2.25	<i>S. morbillorum</i>	0.1	24	10	0.42	good	—	(3)
78 32. M	3	osteitis of jaw	250 × 3	4	3.0	<i>S. sanguis</i> <i>P. magnus</i>	0.05 <0.025	18	8	0.44	good	—	(3)
79 56. F	3	osteitis of jaw	250 × 3	6	4.5	<i>P. indolicus</i> <i>B. gingivalis</i>	<0.025 0.78	19	12	0.63	good	—	(3)
80 31. M	3	osteitis of jaw	250 × 3	12	9.0	<i>S. sanguis</i> <i>S. salivarius</i> <i>S. intermedius</i> <i>Neisseria</i> sp. <i>V. parvula</i>	0.05 0.05 0.1 0.39 0.78	20	18	0.90	poor	—	(3)
81 43. F	3	osteitis of jaw	250 × 3	3	2.25	<i>S. sanguis</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.025 1.56 >100	12	6	0.50	good	—	(3)
82 53. M	3	osteitis of jaw	250 × 3	5	3.75	<i>S. sanguis</i> <i>P. prevotii</i>	0.05 0.025	17	7	0.41	good	—	(3)
83 75. M	3	osteitis of jaw	250 × 3	6	4.5	<i>S. sanguis</i> <i>S. intermedius</i>	0.05 0.2	22	12	0.55	good	—	(3)
84 44. F	3	osteitis of jaw	250 × 3	4	3.0	<i>K. oxyloca</i> <i>P. anaerobius</i>	1.56 0.2	15	12	0.80	poor	—	(3)
85 41. M	3	osteitis of jaw	250 × 3	7	5.25	<i>P. magnus</i>	0.025	23	12	0.52	good	—	(3)
86 27. M	3	osteitis of jaw	500 × 2	8	7.5	<i>S. anginosus</i>	0.2	20	9	0.45	good	diarrhea	(3)
87 57. F	3	osteitis of jaw	500 × 2	7	7.0	<i>S. intermedius</i>	0.2	16	9	0.56	good	—	(3)

ND : not done

Table 7-7. Clinical results of BMY-28100 administration

Case no. Age, Sex (y)	Group	Disease	Administration			Isolated organism	MIC (10 ⁶ cfu/ml)	Score		Evaluation by criteria	Dr's evalua- tion	Side- effects	Hospital code
			daily dose (mg x times)	duration (days)	total (g)			pre	3rd day's ratio				
88 48. F	3	osteitis of jaw	500 x 2	8	8.0	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.025	17	4	0.24	excellent	—	(3)
89 61. F	3	osteitis of jaw	500 x 2	8	8.0	<i>P. micros</i>	0.05	19	18	0.94	poor	—	(3)
90 57. M	3	osteitis of jaw	500 x 2	9	9.0	ND		20	15	0.75	poor	—	(3)
91 18. F	3	osteitis of jaw	500 x 2	4	4.0	ND		16	13	0.81	poor	—	(3)
92 40. M	3	osteitis of jaw	500 x 2	14	14.0	<i>S. anginosus</i>	0.2	20	17	0.85	poor	—	(3)
93 60. F	3	osteitis of jaw	500 x 3	6	9.0	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.05	24	12	0.50	good	headache	(1)
94 64. M	3	osteitis of jaw	500 x 3	5	7.5	<i>S. aureus</i>	3.13	15	—	—	unknown	—	(1)
95 36. M	3	osteitis of jaw	500 x 3	8	12.0	CNS	1.56	15	10	0.67	good	—	(1)
96 24. M	3	osteitis of jaw	500 x 3	6	9.0	NF		24	11	0.46	good	—	(1)
97 30. F	3	osteitis of jaw	500 x 3	3	4.5	ND		15	8	0.53	good	—	(1)
98 60. M	3	osteitis of jaw	500 x 3	5	7.5	<i>S. intermedius</i>	0.2	22	13	0.59	good	—	(1)
99 54. M	3	osteitis of jaw	500 x 3	6	9.0	<i>B. catarrhalis</i> <i>B. capillosus</i>	0.78 1.56	22	14	0.64	good	—	(1)
100 30. M	3	osteitis of jaw	500 x 3	5	7.5	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.025	17	12	0.71	poor	—	(1)

ND : not done NF : normal flora CNS : coagulase-negative staphylococci

Table 8-1. Laboratory findings

Case no.	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	HT (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential count (%)				Plts. ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (U/l)	T-Bil (mg/dl)	D-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)			
					baso	eosino	neutro	lympho									mono	Na	K	Cl
B	368	12.6	36.3	7,100	0	2	60	32	6	15	18	78	0.4	0.1	9	0.8	145	4.4	109	
A	394	12.8	37.9	6,100	0	0	49	44	7	20	22	91	0.3	0.1	7	0.8	143	4.5	112	
B	486	13.8	40.4	5,600	3	0	50	38	9	25	33	54	0.5	0.1	10	0.9	147	5.1	110	
A	478	13.3	38.7	6,000	4	0	47	40	9	22	24	64	0.8	0.1	13	1.0	140	4.8	111	
B	420	12.7	37.8	9,300						25	24				22					
A	427	12.8	37.5	4,900	1	1	52	42	4	30.3	33	106			23	0.8	142	4.5	108	
B	441	13.6	38.8	5,900	0	0	67	29	4	16.8	40	138	0.8	0.2	34	2.1	142	4.6	104	
A	416	12.8	37.2	5,700	4	1	48	37	10	19.2	51	125	0.4	0.1	38	2.5	142	3.7	105	
B	427	9.2	32.0	12,000	0.5	4.5	75.5	16.5	3	38.5	5	128	0.4		8	0.8	140	4.0	107	
A	375	8.2	28.2	6,600	0	5	55	34	6	36	6	104	0.2		10	0.6	144	4.8	112	
B	480	12.4	40.5	7,600	1	1	64	31	3	21.8	9	116	0.5	0.3	13.6	0.6	139	4.1	104	
A	452	12.1	38.4	4,600	0	1	57	38	4	19.1	8	108	0.5		17.4	1.0				
B	450	14.0	41.3	10,100	0	0	67	30	3	39.3	14	172	0.9		14.3	0.6	138	3.8	105	
A	419	12.9	38.5	7,000	2	2	63	29	4	41.2	14	161	0.5		11.8	0.5	138	4.1	106	
B	423	13.2	36.8	8,100	0	2	66	22	10	35.4	11	88	0.4	0.1	17	1.0	145	4.3	107	
A	441	13.2	37.1	5,400	1	0	64	32	2	34.1	12	80	0.8	0.1	15	0.9	140	4.3	106	
B	415	12.9	36.8	8,400	0	0	58	38	4	37.9	14	67	0.3	0.1	12	0.8	140	4.1	108	
A	436	12.7	38.1	8,000	0	0	52	39	8	43.4	8	74	0.3	0.1	9	0.8	140	4.6	108	
B	418	10.6	33.9	7,300																
A	406	10.8	32.9	3,700	0	6	51	35	8	27.7	17	52	0.5	0.1	8	0.6				
B	414	13.5	39.1	10,900	0	0	83	12	5	16	11	151	0.7		14	0.7	140	3.7	103	
A	388	12.7	36.3	4,600	1	0	58	38	3	21	7		0.5		11	0.7	143	4.4	107	

B : before A : after

Table 8-2. Laboratory findings

Case no.	RBC ($10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	HT (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential count (%)				Plts. ($10^9/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (U/l)	T-Bil (mg/dl)	D-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)		
					baso	eosino	neutro	lympho									mono	Na	K
B 54	442	11.7	34.7	6,500	0	2	58	36	4	24.2	11	64	0.5	0.1	7	0.7	144	4.3	112
A 421		11.6	33.2	5,300	0	0	52	42	5	25.2	16	58	0.5	0.1	10	0.5	140	4.1	112
B 55	374	11.8	34.4	4,800	2	4	64	19	11	21.3	15	51	0.6	0.1	20	0.9	140	4.2	111
A 371		11.4	33.2	5,900	0	0	81	12	7	19.1									
B 56	455	13.4	39.6	12,400	0	3	78	14	5	50.1									
A 502		14.0	42.4	6,500	5	0	50	41	4	36.0	19	77	0.6	0.1	8	0.9	142	4.4	106
B 57	424	11.4	34.4	6,700	0	1	62	31	6	22.1	12	68	0.8	0.2	13	0.5	141	3.7	108
A 401		10.1	31.6	3,700	2	0	50	41	7	28.0	22	65	0.3	0.0	9	0.9	143	3.6	106
B 58	498	14.9	43.8	9,800	0	0	84	16	0	17.8	12	70	0.6		10.3	0.9	139	3.6	105
A 490		14.7	42.8	4,200	2	4	42	46	6	21.0	12	76	0.4		11.4	1.0	135	4.2	101
B 60	497	14.8	43.4	13,700	0	2	73	20	5	30.0	19	125	0.8		12.9	1.1	141	4.1	104
A 466		14.0	41.2	11,100	0	1	74	22	3	32.8	14	112	0.5		12.9	0.8	145	3.9	111
B 61	444	12.7	38.0	4,300	1	0	45	47	6	13.4	59	60			20	0.8	140	4.1	107
A 434		12.2	36.6	4,400	0	2	42	46	10	12.7	45	56			18	0.6	139	3.9	109
B 62	492	14.5	42.5	4,100	0	2	71	20	7	31.2	15	49	0.7	0.1	10	0.9	137	4.4	101
A 494		14.6	42.8	4,700							11	63	0.4	0.1	11	0.9	143	4.4	108
B 70	460	15.5	45.1	14,200	2	1	64	30	3	20	9	199		1.2	17	0.8	140	3.7	106
A 457		15.1	44.9	14,400	0	0	51	41	8	22.2	20	244		0.5	14	0.8	139	3.6	105
B 72	446	14.5	42.7	10,000	0	0	92	4	4		46		1.3		12	0.7			
A 384		12.3	36.3	4,500	0	0	42	50	6		40	279	0.3		11	0.6	141	4.0	109
B 74	445	13.3	39.3	13,600	1	1	59	32	5		18	160			15	0.8	141	4.0	105
A 427		12.7	37.8	6,000	1	4	31	59	4		16	213		0.2	14	0.8	140	4.0	106

B : before A : after

Table 8-3. Laboratory findings

Case no.	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	HT (%)	WBC (/mm ³)	Differential count (%)				Plts. (10 ³ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (U/l)	T-Bil (mg/dl)	D-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)				
					baso	eosino	neutro	lympho									mono	Na	K	Cl	
75	B	497	15.9	46	8,400	0	1	57	34	8	17.1	33	45	78	0.8	0.2	11	1.0	147	4.0	110
	A	468	14.8	43.7	7,600	1	2	49	37	11	20.2	20	41	63	0.8	0.1	11	1.0	144	4.2	111
76	B	369	11.7	33.5	8,900	0	1	54	38	7	26.3	11	18	88	0.1	1.0	8	0.7	141	4.3	109
	A	357	10.8	32.6	5,600	1	4	50	41	4	31.2	13	11	80	0.1	0.4	13	0.7	143	4.4	108
77	B	392	12.0	36.2	11,500	0	0	80	11	9	28.5	16	25	106	0.4	0.1	12	1.0	141	4.0	108
	A	367	11.2	33.6	5,100	0	1	59	35	1	31.2	28	35	103	0.3	0.0	15	1.1	144	4.5	107
78	B	497	15.6	44.4	8,400	0	0	63	31	6		14	10	90	1.0	0.1	11	1.0	144	4.5	112
	A	483	14.1	42.5	5,000	1	7	47	36	9		11	12	83	0.6	0.1	12	0.9	142	4.3	110
79	B	463	12.8	39.4	8,100	0	0	59	35	5	33.6	30	44	77	0.3	0.1	9	0.7	145	4.1	106
	A	399	11.8	35.4	5,000	0	1	37	56	6	39.6	17	27	85	0.4	0.1	12	0.7	145	4.6	107
80	B	469	14.5	43.6	11,700	0	3	64	25	8	37.5						9		139	3.6	99
	A	433	13.5	39.3	10,300	0	2	74	20	4	42.8										
81	B	411	11.0	34.1	6,500	0	1	66	29	4	23.8	5	13	75	0.3	0.1	11	0.4	138	3.8	110
	A	390	9.9	31.8	4,900	0	1	76	18	5	23.7	17	17	79	0.3	0.1	12	0.7	142	3.9	106
82	B	465	14.9	41.9	10,400	0	0	76	19	5	27.2	25	32	90	0.6	0.1	18	1.0	142	4.6	103
	A	462	15.0	42.4	6,800	1	3	56	34	5	33.4	82	94	85	0.3	0.1	13	1.0	144	4.4	107
83	B	304	10.2	28.8	8,000	0	3	63	28	6	19.0	21	22	78	0.5	0.1	13	0.9	140	4.1	109
	A	307	10.0	29.5	4,000	0	14	41	37	8	16.1	22	29	60	0.4	0.1	16	1.0	141	3.8	109
85	B	475	14.5	41.7	5,900	0	0	83	14	3	15.2	10	15	81	0.7	0.1	18	1.0	140	4.5	107
	A										13	22	71	0.6	0.1	13	1.0	143	4.4	108	
86	B	451	14.5	42.0	7,800	1	0	56	39	4		23	21	120	0.8	0.2	11	1.0	141	4.7	102
	A	459	13.9	39.4	4,000	1	0	60	37	2		17	16	107	0.5	0.1	8	0.9	143	5.3	107
87	B	467	12.9	38.9	7,900	0	0	62	35	3	20.4	32	17	97	0.5	0.1	22	1.3	143	5.0	108
	A	440	12.0	38.0	5,400	0	1	59	38	2	21.6	27	21	85	0.4	0.1	24	1.2	140	5.1	107

B : before A : after

Table 8-4. Laboratory findings

Case no.	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	HT (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential count (%)				Plts. ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (U/l)	TBil (mg/dl)	D-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)			
					baso	eosino	neutro	lympho									mono	Na	K	Cl
88 B	344	9.1	27.3	3,400	0	0	60	34	5	10.9	15	123	0.5	0.1	23	1.2	141	4.2	105	
88 A	274	7.0	22.0	1,500	0	1	50	48	1	14.2										
89 B	445	13.6	38.6	7,000	0	9	66	21	4		20	72	1.5	0.2	20	0.7	142	4.0	108	
89 A	387	13.2	35.6	3,800	2	18	41	34	5		18	56	0.3	0.0	11	0.6	140	4.6	106	
90 B	478	14.7	41.2	9,400	0	0	77	17	5	21.5	36		0.9	0.2	15	0.8	138	3.9	105	
90 A	489	15.1	45.0	5,900	0	0	25	67	8	32.4	58		0.4	0.1	17	1.1	141	4.7	109	
92 B	498	14.2	42.7	8,000	1	3	63	27	6	27.3	23	86	0.3	0.1	24	1.0	146	4.9	109	
92 A	486	13.7	40.7	7,900	1	8	54	32	5	34.9	43	95	0.3	0.1	15	0.6	141	4.7	104	
93 B	417	12.6	38.5	10,900	0	0	58	35	7	22.9	8	80	0.4		20.9	1.0				
93 A	412	12.1	37.4	6,100	0	0	85	13	2		11	85	0.3		19.9	0.9	145	3.4	104	
94 B	450	13.3	42.1	10,600	0	0	87	11	2	34.6	14	129			14.5	0.9	139	4.7	102	
94 A	398	12.3	37.2	6,400	0	1	66	30	3	50.5	14	115			12.8	0.9	138	3.7	104	
95 B	501	14.9	44.2	5,900	0	0	65	32	3	16.5	12	92	1.0		9.6	0.9	144	3.7	106	
95 A	481	14.6	42.3	3,800	4	0	52	42	2	19.7	11	76	0.8		14.8	0.9	143	4.7	107	
96 B	514	16.3	46.4	9,000	0	3	55	39	3	23.2	20	134	0.9		10.7	0.9	143	4.5	106	
96 A	510	16.0	45.3	7,200	0	0	67	30	3	31.5	33	126	0.6		12.6	0.9	142	4.1	106	
97 B	431	11.9	36.7	7,500	0	0	76	19	5	22.6	7	104	0.3		8.6	0.7	143	4.3	109	
97 A	428	11.7	36.7	5,100	0	0	64	34	2	25.1	16	99	0.4		9.6	0.7	143	4.3	109	
98 B	491	17.9	51.0	10,800	0	0	76	22	2	20.2	23	199	0.4				141	3.2	100	
98 A	450	16.1	46.6	4,800	0	0	61	37	2	17.7	70	167	0.5		12.9	1.0	142	4.0	109	
99 B	488	15.4	44.9	7,200	0	1	77	20	2	19.1	65	264	0.8		9.9	0.8	143	4.2	106	
99 A	466	14.8	42.8	6,800	0	1	69	29	1	21.2	20	161	0.5		8.6	1.0	142	4.0	106	

B : before A : after

sp.および*Branhamella catarrhalis*が各1株であった。

またBMY-28100に対するMICはFig. 4に示したが全検出菌のMIC₈₀は1.56 μ g/ml, MIC₉₀は3.13 μ g/mlであった。MICはcefaclor (CCL)より低く ampicillin (ABPC)より1管高い。

Oral Streptococciに対するMIC₈₀はTable 10に示したが0.39 μ g/mlであり, cefadroxil (CDX), CCLより低いものの, ABPC, amoxicillin (AMPC)より高いものであった。

IV. 考 察

① 口腔組織移行に関する実験について

BMY-28100, 33mg/kgをNZW家兔に経口投与した際の口腔組織移行は, CCL 20mg/kg経口投与と比較すると²⁾投与量の多いBMY-28100の方が低値である。しかしBMY-28100の検出菌のMICが1~3管低いことを考えると口腔領域では, ほぼ同等の抗菌力を有すると推定される。

② 拔牙創移行濃度測定について

Fig. 3のように投与後120分で拔牙創に0.39 μ g/ml以上の移行濃度を示し, 今回の臨床分離株中のOral StreptococciのMIC₈₀も0.39 μ g/mlであることを考えると, 拔牙

前2時間に本剤を内服すれば, 感染予防となり得ることが判明した。

③ 臨床成績について

1回投与量が500mgのグループに副作用および臨床検査値の異常があったこと, また, 1回250mg \times 3回の750mg/dayの投与グループの有効率が82.5%と高かったことから, 菌科・口腔外科領域化膿性炎では1日量750mgの投与で効果が期待できると推定された。

無効例について検討すると, 無効例18症例, うち軽症6例, 中等症10例, 重症2例であり1日投与量250mg \times 2回投与1例, 250mg \times 3回投与11例, 500mg \times 2回投与5例, 500mg \times 3回投与1例であった。そして500mg \times 2回投与の有効率が64.3%であった。

無効例のうちの半数がドレナージを行わなかった症例であった。

重症度別に考察すると, 軽症無効例6例のうち5例はドレナージが施行されていない症例であり, さらに1例は膿瘍切開が行われたが*Streptococcus constellatus* (MIC 0.78 μ g/ml)が検出され無効であった。中等症無効例の9例のうち3例はドレナージが施行されず, 6例はドレ

Table 9. Isolated organisms

Group	Organism	Strain (%)	β -lactamase
Gram-positive anaerobes	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	18	
	<i>S. morbillorum</i>	3	
	<i>E. lentum</i>	1	
	sub-total	22 (28.6)	
Gram-negative anaerobes	<i>Bacteroides</i> sp.	4	
	<i>V. parvula</i>	2	
	<i>E. corrodens</i>	1	
	sub-total	7 (9.1)	
Gram-positive aerobes	Oral Streptococci	33	
	<i>S. aureus</i>	6	(6)
	CNS*	1	(1)
	<i>S. equinus</i>	1	
	<i>E. faecalis</i>	1	
	sub-total	42 (54.5)	(7)
Gram-negative aerobes	<i>K. oxytoca</i>	1	(1)
	<i>P. aeruginosa</i>	1	
	<i>E. aerogenes</i>	1	(1)
	<i>S. marcescens</i>	1	(1)
	<i>Neisseria</i> sp.	1	
	<i>B. catarrhalis</i>	1	(1)
	sub-total	6 (7.8)	(4)
Total		77	(11)

* Coagulase-negative staphylococci

ナージが施行されたが、① *Peptostreptococcus* sp. (MIC 0.025 μ g/ml) 単独、② *K. oxytoca* (MIC 1.56 μ g/ml) + *Peptostreptococcus anaerobius* (MIC 0.2 μ g/ml) の複数菌感染、③ *E. corrodens* (MIC 0.78 μ g/ml) + *Peptostreptococcus prevotii* (MIC 0.025 μ g/ml) の複数菌感染、④ *S. aureus* (MIC 0.78 μ g/ml) + *Peptostreptococcus magnus* (MIC 0.025 μ g/ml) の複数菌感染であった。さらに1例は5日間にわたって500mg \times 3回/dayの投与がなされた症例であったが無

効であった。

重症無効例の2例は *S. aureus* (MIC 1.56 μ g/ml) + *P. magnus* (MIC 0.025 μ g/ml)、および *Streptococcus sanguis* (MIC 0.05 μ g/ml) + *Neisseria* sp. (MIC 0.05 μ g/ml) + *Streptococcus intermedius* (MIC 0.1 μ g/ml) + *V. parvula* (MIC 0.78 μ g/ml) の検出された症例であった。

BMY-28100のOral StreptococciのMIC₈₀は0.39であり、検出菌全体ではMIC₉₀は1.56 μ g/mlであることを考える

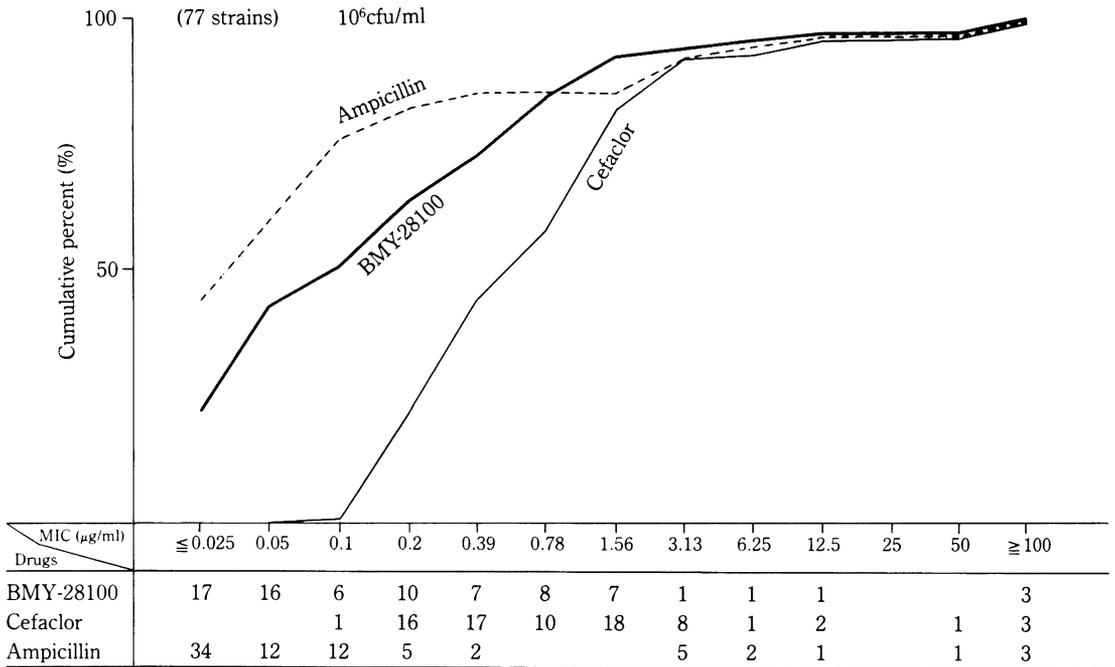


Fig. 4. MICs of BMY-28100 against isolated organisms.

Table 10. MICs of BMY-28100 against isolated Oral Streptococci (42.9%)

<i>S. salivarius</i>	2	<i>S. constellatus</i>	1
<i>S. sanguis</i>	13	<i>S. intermedius</i>	12
<i>S. anginosus</i>	4	Other streptococci	1

Drugs	MIC (μ g/ml)	\leq 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
BMY-28100		3	13	4	9	3	1							
Cefaclor				3	12	7	10	1						
Cefadroxil						1	14	5	12	1				
Ampicillin		16	9	8										
Amoxicillin		12	6	10	5									

Inoculum size : 10⁶cfu/ml 33 strains

と、このMICを越える株が検出された症例および複数菌感染症例、さらにドレナージが行われなかった症例が無効となっている。

また、軽症例および中等例の評点の低い症例では、評点比が高く出る(軽症のため改善度が少ない)という場合が多いのも事実である。

全体で81.4%という高い有効率を示したが菌科・口腔外科領域での適応量を考えると、250mg単回経口投与の拔牙創濃度が投与後120分では、Oral StreptococciのMIC₈₀である0.39 μ g/mlを越えており、感染予防としても使用できると考えられた。さらに、ヒトボランティアの血中移行濃度が空腹時において高いこと⁵⁾、臨床的にも250mg \times 3回/dayの投与で有効率が82.5%と高いことから、250mg \times 3回/dayの投与が良いと思われた。

1回投与量が500mgの症例では副作用や臨床検査値異常が多かったことも付け加えたい。

分離検出された細菌は、Table 10にあるとおり、Oral StreptococciのMIC₉₀ 0.78 μ g/ml, MIC₈₀ 0.39 μ g/ml, 臨床分離株全体ではMIC₉₀ 3.13 μ g/ml, MIC₈₀ 1.56 μ g/mlであった。 β -ラクタマーゼ産生菌も*S. aureus*6株中6株(無効症例2例)、CNS、*K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *B. catarrhalis*の各1株は全て β -ラクタマーゼ産生菌であった。しかし、無効症例との関連は*S. aureus*検出の2例と*K. oxytoca*検出の1例が無効であったにすぎな

かった。

V. 結 論

BMY-28100の菌科・口腔外科領域への適応について基礎的臨床的検討を行ったところ、口腔組織移行、拔牙創濃度、臨床の有効率、臨床分離株のMICおよび副作用・臨床検査値異常などから菌科・口腔外科領域の化膿性炎症に対して使用可能な薬剤と判断された。しかし、さらに症例を追加し検討していく余地があると思われた。

文 献

- 1) 佐々木次郎, 井本 隆ら: 抗菌性物質のモニタリングと臨床応用: 菌薬療法 5: 181~196, 1986
- 2) 佐々木次郎, 久野吉雄, 道 健一, 高井 宏: 菌性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について: 菌薬療法 1: 120~160, 1982
- 3) 森鼻健史, 植松正孝, 他: 口腔外科領域におけるCefaclorの基礎ならびに臨床的検討: 日本抗生物質学術評議会誌 37: 1006~1022, 1984
- 4) 第37回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. BMY-28100, 東京, 1989
- 5) MORISHIMA T et al. Blood level of cefem antimicrobial agent, BMY-28100 in healthy volunteers: 菌薬療法 7: 24~29, 1988

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BMY-28100

MASATAKA UEMATSU, JIRO SASAKI, JUN GOTO, AKIHIRO KANEKO, TAKEFUMI MORIHANA,
FUMISADA TOMITA and YOSHIHIDE OHTA

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University,
Bouseidai, Isehara 259-11, Japan

KAZUO SHIKI and NOBUO YAMANE
Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

TAKASHI MORISHIMA and HARUO SAKAMOTO
Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

TADASHI YAMAMOTO
Department of Dental-Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

We conducted basic and clinical studies on BMY-28100.

1) The distribution of BMY-28100 was measured in NZW rabbits after oral administration at a dose of 33mg/kg. On the basis of the data obtained, pharmacokinetic analysis was performed by the use of Imoto's one-compartment model. A personal computer (NEC-9801) was used in draw simulated curves. The T_{max} and C_{max} of serum levels of BMY-28100 were 1.11h and 3.98 μ g/ml and the transfer of the drug to tissue was: T_{max} 1.41h and C_{max} 1.88 μ g/g in the tongue; T_{max} 2.09h and C_{max} 1.84 μ g/g in the parotid gland; T_{max} 0.92h and C_{max} 2.65 μ g/g in the cervical lymph node; T_{max} 1.17h and C_{max} 0.98 μ g/g in the mandible bone; T_{max} 1.86h and C_{max} 1.10 μ g/g in the submandibular gland; and T_{max} 1.87h and C_{max} 2.17 μ g/g in the gingiva.

2) To examine the blood concentration at the wound site after exodontia, 250mg of BMY-28100 was given to 122 subjects and the blood after extraction was sampled for measurement. Considerable difference was observed, but when the target was set at 0.39 μ g/ml, 80% of the cases showed levels exceeding the target level (0.39 μ g/ml).

3) The result of administering BMY-28100 to 100 patients with odontogenic infection was an efficacy rate of 81.4%. Gastrointestinal disturbance (3 cases) and headache (1) were observed in 4 cases (4%), but no severe adverse effect was seen in 96 cases.

Laboratory tests revealed a slight increase in GOT and GPT in 5 cases and slightly eosinophilia in 1 case.

4) Culture of clinical samples resulted in isolation of 77 strains of causative bacteria from 56 patients. Studies on the sensitivity of those isolates showed that the MIC_{80} of BMY-28100 was 0.39 μ g/ml for Oral Streptococci and 1.56 μ g/ml for all isolated organisms.