

口腔外科領域感染症に対する FK037 の基礎的・臨床的検討

佐々木次郎・金子 明寛・太田 嘉英

東海大学医学部口腔外科学教室*

椎木 一雄・坂本 春生・内藤 博之

いわき市立総合警域共立病院 歯科口腔外科

山根 伸夫・富田 文貞・加藤 久視

足利赤十字病院歯科口腔外科

中川 清昌・岡部 孝一・佐伯 亮太

藤井 正行・原田 博紀・山本 悦秀

金沢大学医学部歯科口腔外科学講座

吉位 尚・麻柄 真也・市来 浩司

大塚 芳基・中西 孝一・島田 桂吉

神戸大学医学部口腔外科学講座

新しいセフェム系抗生物質 FK037 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) 口腔外科手術施行例 11 症例に術前に FK037 1.0 g を 60 分点滴静注し、ヒト口腔組織への移行を検討したところ、各組織内濃度は、歯肉 1.26~77.3 $\mu\text{g/g}$ 、嚢胞壁 9.33~51.8 $\mu\text{g/g}$ 、肉芽 1.23~72.5 $\mu\text{g/g}$ 、上顎骨、顎下腺等のその他口腔組織 5.79~22.7 $\mu\text{g/g}$ であった。

2) 抜歯予定患者のべ 30 例にあらかじめ FK037 0.5 g を 30 分間あるいは 1.0 g を 60 分間点滴静注し、抜歯時における菌血症に対する予防効果の検討を行ったところ、1 例に好気性グラム陽性桿菌と、*Eubacterium* sp. が、また 1 例に *Prevotella intermedia* が検出されたが、その他 28 例に菌血症は認められなかった。

3) 口腔外科領域感染症 35 例に対する FK037 の臨床効果は評点比判定で、顎炎では著効 4 例、有効 11 例、無効 1 例、有効率 93.8%、顎骨周辺の蜂巣炎では著効 1 例、有効 16 例、無効 2 例、有効率 89.5%、症例全体では著効 5 例、有効 27 例、無効 3 例、有効率 91.4% であった。また、細菌学的効果は 20 例から 55 菌株が検出され、閉塞膿が消失しなかった 3 例を除いて全て消失し、菌消失率は 85.0% であった。

副作用としては、悪心・血圧低下 1 例および下痢 1 例が認められ、また臨床検査値異常として肝機能酵素の軽度上昇が 3 例に認められた。

Key words : FK037, 口腔組織移行, 菌血症, 口腔外科領域感染症

FK037 は藤沢薬品工業株式会社で開発された新規注射用セフェム系抗生物質である。本剤は β -ラクタマーゼに対する安定性が良好であり、その抗菌スペクトルはブドウ球菌を含むグラム陽性菌から、緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、特に methicillin high resistant *Staphylococcus aureus* (H-MRSA) に対して既存のセフェム系抗生物質より強い抗菌力を示す¹⁻⁵⁾。

今回、本剤の口腔外科領域感染症に対する有効性、安全性

を評価する目的で基礎的・臨床的検討を行った。

I 口腔組織移行の検討

1. 対象および方法

対象症例は 1993 年 2~6 月に東海大学医学部付属病院口腔外科および足利赤十字病院歯科口腔外科において、本治験参加についての自由意志による同意が文書により得られた口腔外科手術予定患者 11 例で、年齢は 45~70 歳、性別は男性 8 例、女性 3 例、体重は

39~62 kg である。術前に FK037 皮内反応試験を実施し陰性であることを確認した後、FK037 1.0 g パイアルを 100 ml の生理食塩液に溶解して 60 分間点滴静注し、投与開始 60~320 分後に口腔組織および可能な症例では同時に血液を採取した。なお、濃度測定は三菱油化ビーシーエルにおいて *Bacillus subtilis* ATCC 6633 または *Morganella morganii* IFO 3848 を試験菌として用いた寒天平板拡散法 (Paper disk 法) による Bioassay 法で行った。標準液は口腔組織内濃度測定では M/15 リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を、血清についてはヒト新鮮血清を用いた。検体の取扱いに関しては、口腔組織は採取後生理食塩液を浸したガーゼで軽く洗浄したあと、また血液は血清を分離し、-20°C で凍結して測定時まで保存した。

2. 結果

口腔外科手術時に採取された各種口腔組織および血清中の FK037 の濃度を Table 1 に示す。歯肉には、点滴開始 60~320 分後に 1.26~77.3 $\mu\text{g/g}$ 、嚢胞壁には 65~140 分後に 9.33~51.8 $\mu\text{g/g}$ 、肉芽には 70 分後に 1.23 あるいは 72.5 $\mu\text{g/g}$ の濃度が認められ、上顎骨、

舌、顎下腺等のその他口腔組織には 65~320 分後に 5.79~22.7 $\mu\text{g/g}$ の濃度が認められた。また各組織の対血清比は、歯肉 1.7~103.6%、嚢胞壁 38.7~49.8%、肉芽 97.2%、上顎骨、舌、顎下腺等のその他口腔組織 13.0~56.1% であった。

II. 菌血症の予防効果に対する検討

1. 対象および方法

対象症例は 1993 年 1~6 月に東海大学医学部付属病院口腔外科および足利赤十字病院歯科口腔外科において、本治療参加についての自由意志による同意が文書または口頭にて得られた、抜歯あるいは歯根端切除手術 (以下は抜歯と略記する) の予定患者のべ 30 例で、年齢は 21~79 歳、性別は男性 21 例、女性 9 例、体重は 44~70 kg である。抜歯前に FK037 皮内反応試験を実施し陰性であることを確認した後、FK037 0.5 g を 30 分間あるいは 1.0 g を 60 分間点滴静注し、点滴終了の 50 分前から 30 分後に抜歯を実施し、その直後に肘静脈より血液を採取し、BACTEC® (NR 16 A: 好気性菌用, NR 17 A: 嫌気性菌用) に注入後、三菱油化ビーシーエルに送付し、同所において細菌の分離・同

Table 1. Concentration of FK037 in serum and oral tissue
(1.0g, 60min D.I.V.)

Tissue	Time (min)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)	Tissue/Serum (%)	Hospital code no.
Gingiva	60	—	7.40	—	2
	60	130	2.19	1.7	2
	60	42.8	1.26	2.9	2
	65	104	74.1	71.3	1
	65	74.6*	77.3	103.6	1
	85	74.6*	53.3	71.4	1
	105	—	4.23	—	2
Cyst-wall	320	22.1	15.7	71.0	1
	65	104	51.8	49.8	1
	85	56.1	21.7	38.7	1
	90	—	9.33	—	2
Granulation tissue	140	44.4	19.7	44.4	1
	70	74.6	72.5	97.2	1
	70	—	1.23	—	2
	Maxilla	70	—	—	—
Liparoid tissue	65	104	17.7	17.0	1
Lymphonodus	70	74.6	9.69	13.0	1
Skin tissue	112	46.0	12.0	26.1	1
Muscle	112	46.0	22.7	49.3	1
Tongue	320	22.1**	5.79	26.2	1
Submandibular gland	320	22.1**	9.87	44.7	1
	320	22.1**	12.4	56.1	1

Hospital code No.: 1. Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

2. Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

*: 70 min, **: 300 min

定および日本化学療法学会標準法⁹⁾にて MIC の測定を行った。また、可能な症例では濃度測定用に血液を採取し、前述の方法で濃度測定を行った。

2. 結果

抜歯後の血液中の菌の検索および、血清中の FK037 の濃度を Table 2 に示す。30 例中 2 例に菌が検出され、その菌種は、1 例では、好気性グラム陽性桿菌 (MIC: 0.05 $\mu\text{g/ml}$) と *Eubacterium* sp. (MIC: 0.05 $\mu\text{g/ml}$)、また 1 例では *Prevotella intermedia* (MIC: 0.78 $\mu\text{g/ml}$) であり、その時の FK037 の血清中濃度は、それぞれ 46.1 $\mu\text{g/ml}$, 39.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。その他の 28 例では菌は検出されなかった。

III. 臨床的検討

1. 対象および方法

1) 対象患者

1992 年 12 月～1993 年 12 月までに表記 5 施設を受診し、事前に本試験の内容、期待される治療効果、予想される副作用等について説明を受け、被験者になることを本人あるいは代理人が文書にて同意した口腔外科領域感染症患者 38 例を対象とした。

対象疾患は、III 群：顎炎、IV 群：顎骨周辺の蜂巣炎とし、感染症としての症状・所見の明確な患者を対象とした。年齢は 15 歳以上 80 歳未満、原則として軽症・中等症の入院患者とし、性別は問わないことにした。なお、下記項目に該当する患者はあらかじめ除外する

Table 2. Prophylactic efficacy of FK037 against post-extraction bacteremia (0.5g 30min D.I.V.)

No.	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Isolated organism MIC: 10 ⁶ CFU/ml ($\mu\text{g/ml}$)	Concentration of FK037 in serum ($\mu\text{g/ml}$)
1*	64	M	55	no growth	83.3
2*	46	M	61	no growth	
3	79	M	45	no growth	
4*	64	F	67.5	no growth	
5*	60	M	70	no growth	65.6
6* ¹⁾	67	M	55	no growth	
7	44	F	58	no growth	75.8
8	34	M	55	no growth	107
9* ¹⁾	67	M	55	no growth	
10*	58	M	49	no growth	
11	53	M	63	(Aerobic gram-positive rod (0.05) <i>Eubacterium</i> sp. (0.05) <i>Prevotella intermedia</i> (0.78)	46.1
12	23	M	68		39.2
13	69	F	54	no growth	
14	49	F	54	no growth	48.8
15	61	M	63	no growth	36.9
16	43	M	50	no growth	62.1
17*	49	M	62	no growth	54.6
18	66	M	65	no growth	34.3
19	76	M	68	no growth	120
20*	54	F	53	no growth	
21*	22	F	44	no growth	
22*	57	M	51	no growth	93.5
23	29	F	50	no growth	97.0
24	21	M	57	no growth	
25	51	M	56	no growth	
26	48	M	55	no growth	
27	30	M	63	no growth	33.3
28	73	F	Unknown	no growth	161
29	33	F	64	no growth	47.0
30	47	M	61	no growth	50.2

*: 1.0g 60min D.I.V., ¹⁾: same patient

こととした。

(1)セフェム系またはペニシリン系抗生物質に対するアレルギー既往歴を有する患者、および本剤に対してアレルギー反応を起こすと予想される患者

(2)心・肝または腎機能障害を有する患者および既往を有する患者

(3)FK037 皮内反応試験陽性の患者

(4)重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、治験の安全な遂行または効果の妥当な判定が困難な患者

(5)他の抗生物質療法により症状が改善しつつある患者、または経過不明の患者

(6)フロセミドなどのループ利尿剤の併用を必要とする患者

(7)妊婦または妊娠の可能性のある女性、授乳中の女性

(8)その他、治験担当医師（以下担当医師）が不適当と判断した患者

2) 投与方法

本剤投与開始前に皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認した後、FK037 0.5 g (力価)、1.0 g (力価) バイアルあるいは1.0 g (力価) キット品 (100 ml 生理食塩液添付) を用い、1回0.5 g (力価) あるいは1.0 g (力価) を100 ml から500 ml の生理食塩液に溶解し、1日朝・夕の2回60分間かけて点滴静注した。投与期間は原則として3～14日間（最短3日間）とした。

3) 投与の中止

次の項目のいずれかに該当する場合は投与を中止することとした。ただし、投与を中止する場合は所定の観察・検査を行い、中止理由および所見などを記録することとした。

(1)高度な副作用・臨床検査値異常変動が出現し、継続投与が不可能と判断した場合

(2)本剤の効果が期待出来ず無効と判断した場合。ただし、無効の判定は投与開始後最短3日間経過した時点で行う

(3)症状が改善、治癒し、それ以上の治療の必要を認めない場合

(4)対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合

(5)合併症などで継続投与が不可能な場合

(6)患者もしくは代理人等から中止の申し出があった場合

(7)その他、担当医師が投与継続不適当と判断した場合

4) 併用療法

(1)他の抗生物質は併用しない。

(2)原則としてステロイド剤、非ステロイド性解熱消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、 γ -グロブリン製剤、G-CSF などFK037の薬効評価に影響を与える薬剤の併用は避けた。やむを得ずこれらの薬剤を併用した場合は、その薬剤名、用法・用量、投与期間を記録することとした。

(3)フロセミドなどのループ利尿剤はセフェム系抗生物質の腎毒性を増強するおそれがあるので併用を避けた。

(4)穿刺、切開、根管処置などの消炎減圧処置等を行った場合は、その内容を記録することとした。

5) 観察項目および検査

(1)観察実施時期

可能な限り投与中は頻繁に観察するが、投与開始日(投与前)、投与3日後には必ず観察した。さらに投与を継続する場合には可能な限り5日後、投与終了時にも観察することとした。

(2)観察項目および症状の評点基準

Table 3に示す「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準⁹⁾」に従い、各項目について観察し、症状の程度を点数で評価した。

(3)細菌学的検査

検査材料は原則として閉塞膿のみとし、穿刺により検体を採取することとした。検査時期は開始前および可能ならば(閉塞膿瘍の再形成があれば)投与終了後にも実施することとした。

また、採取検体は変法シードチューブ[®](栄研化学株式会社)に封入後、速やかに三菱油化ビーシーエルに送付し、同所において好気性菌、嫌気性菌の分離、同定ならびにFK037, cefpirome(CPR), flomoxef(FMOX), ceftazidime(CAZ)に対するMICの測定を日本化学療法学会標準法⁷⁾にて実施した。また、藤沢薬品研究所にてMBCの測定をNCCLS⁸⁾に準じて実施した。

6) 効果判定

(1)臨床効果

Table 3に示す「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準⁹⁾」に準じた点数による判定(評点比判定)を主判定とした。投与3日後の合計点数を投与開始日の評点合計で除して得られた評点比から著効(≤ 0.3)、有効($> 0.3 \sim < 0.7$)、無効(≥ 0.7)の3段階での判定を行った。

また、担当医の判断により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階または「不明」での判定を行った。

Table 3. Criteria for evaluation of clinical efficacy by the Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons

		Grades of symptoms and numerical points
1	Body temperature	0 : less than 37°C 1 : from 37°C to 37.5°C 2 : from 37.6°C to 37.9°C 3 : more than 38°C
2	Fatigue	1 : absent, 2 : present
3	Anorexia	1 : absent, 2 : present
4	Redness(local fever)	
	a. Intraoral	0 : absent, 2 : gingival redness over the area of one or two teeth 4 : gingival redness over an area of more than three teeth, or redness of adjacent tissue (buccal mucosa, mouth floor, etc.)
	b. Extraoral	0 : absent, 1 : redness or local heat of extraoral area 2 : redness with local heat of extraoral area
5	Swelling	
	a. Intraoral	0 : absent, 2 : gingival swelling over the area of one or two teeth 4 : gingival swelling over an area of more than three teeth, or swelling of adjacent tissue (buccal mucosa, mouth floor, etc.)
	b. Extraoral	0 : absent, 1 : swelling of an extraoral area 2 : swelling more than the size of a hen's egg in an extraoral area
6	Induration	0 : absent, 1 : induration to touch on the face 2 : induration with skin tonus
7	Pain	
	a. Spontaneous pain	0 : absent, 1 : moderate pain, 2 : severe pain
	b. Swallowing pain	0 : absent, 1 : present
	c. Oppressive pain	0 : absent, 1 : present
8	Trismus (limitation of jaw movement)	0 : more than 30mm, 1 : from 20mm to 29mm 2 : from 10mm to 19mm, 3 : less than 10mm
9	Lymphnode findings	0 : no findings or swelling without tenderness 1 : mobile swelling with tenderness 2 : fixed swelling with tenderness

Assessment of clinical efficacy

Excellent : $R \leq 0.3$ Good : $0.3 < R < 0.7$ Score ratio (R) = $\frac{\text{Score (total number of points) on day 3}}{\text{Score (total number of points) on day 0}}$ Poor : $R \geq 0.7$

(2)細菌学的効果

起炎菌と推定される検出菌の推移をもとに、下記の基準により「菌消失」、「菌交代」、「存続」、「不明」に判定した。

菌消失：投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められず、かつ投与終了直後に排膿がみられない症例

菌交代：投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められ、菌再検査の結果、投与開始時に検出された菌種がすべて消失し、新たな菌種が検出された症例

存続：

i) 投与終了直後に排膿が見られた症例

ii) 投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められ、菌再検査の結果、投与開始時に検出された菌種と同一の

菌種が少なくとも1種以上検出された症例

iii) 投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められたが、菌再検査を実施しなかった症例

iv) 投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められ、菌再検査の結果、菌陰性であった症例

不明：

i) 投与開始時に閉塞膿瘍が認められなかった症例

ii) 投与開始時に菌検査を実施しなかった症例

iii) 投与開始時に菌検査を実施したが菌が検出されなかった症例

7) 副作用

本剤投与開始後に生じた随伴症状については、症状が消失するまで追跡調査し、その種類、程度*、発現日、

対症療法、転帰を記録し、また本剤とその症状との因果関係を患者の状態、既往歴、併用療法、投薬と発症との時間的關係などを勘案して、1. あり、2. 多分あり、3. 可能性あり、4. 多分なし、5. なしの5段階で判定した。

なお、分類の1, 2, 3を副作用として取り扱うと取り決めた。

*：随伴症状（副作用）の程度

軽 度：無処置で投与継続可能な程度

中等度：減量あるいは何らかの処置により投与継続可能な程度

高 度：投与中止すべき程度

8) 臨床検査

原則として本剤投与開始日および投与終了・中止日以下記項目の検査を実施した。本剤投与開始後に異常値がみられ、これが投与前値よりも悪化の傾向にある場合には直ちに再検査を行い、原則として正常値あるいは投与前値に回復するまで追跡調査した。また、異常変動（悪化）がみられた場合には、本剤との因果関係を患者の状態、既往歴、併用療法、投薬と異常値発現との時間的關係などを勘案の上、1. あり、2. 多分あり、3. 可能性あり、4. 多分なし、5. なしの5段階に判定した。

なお、分類の1, 2, 3を臨床検査値異常変動として取り扱うと取り決めた。

(1)血液：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、プロトロンビン時間など

(2)肝機能：S-GOT, S-GPT, ALP, LAP, γ -GTP, ビルビリン（直接、総）など

(3)腎機能：BUN, 血清クレアチニンなど

(4)尿所見：蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣など

(5)その他：クームス反応, CRP, 赤沈値など

2 臨床成績

1) 症例内訳

検討した全例の概要を Table 4 に示す。総投与例数 38 例のうち、No. 36 は外来で治療し、3 日間投与したがそれ以降来院せず投与 3 日後の観察ができなかったため、有効性・安全性の評価を不採用、副作用のため 1 日で投与中止とした No. 37 の有効性の評価を不採用、また No. 38 は投与開始日評点 15 点未満であり感染症としての症状・所見が不明確であるので有効性の評価を不採用とした。

2) 患者背景

有効性評価例 35 例の患者背景因子別の症例数を Table 5 に示す。年齢は 40 歳代 (31.4%) が最も多く

20~59 歳で全体の 82.9% を占めていた。性別では男性が女性より多く、疾患群は III 群と IV 群はほぼ同数であった。疾患の重症度は、重症例 (24 例: 68.6%) が多く、また、病期は極期の症例 (24 例: 68.6%) が多かった。投与開始日の消炎減圧処置は、ありの症例が多く、投与開始日評点合計はいずれの疾患も 20 点以上の症例が多かった。1 日投与量は、0.5 g を 1 日 2 回投与が 1 例で、その他は全例 1.0 g を 1 日 2 回投与であり、その内キット品での検討は 4 例で実施された。投与期間は 4~5 日間が 19 例 (54.3%) と最も多く、最短 3 日間、最長 10 日間であった。

3) 臨床効果

有効性の評価が可能であった 35 例の臨床効果 (評点比判定) は、III 群では著効 4 例、有効 11 例、無効 1 例で有効率 93.8%、IV 群では著効 1 例、有効 16 例、無効 2 例で有効率 89.5%、全体での有効率は 91.4% であった (Table 6)。担当医判定は III 群では著効 3 例、有効 12 例、無効 1 例で有効率 93.8%、IV 群では著効 2 例、有効 15 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率 89.5%、全体での有効率は 91.4% であった (Table 7)。

4) 細菌学的効果

閉塞膿瘍から菌が検出された 20 例の細菌学的効果は、菌消失 17 例、存続 3 例で、菌消失率 85.0% であった。20 症例の内訳は、単独菌感染 5 例、複数菌感染 15 例 (2 菌種 5 例、3 菌種 4 例、4 菌種 4 例、5 菌種 1 例、7 菌種 1 例) であり、合計 55 株が検出された。

菌種別の検出頻度は *Streptococcus* spp. 36.4% (20 株)、*Prevotella* spp. 25.5% (14 株)、*Peptostreptococcus* spp. 21.8% (12 株) の順に高く、これら 3 菌種で全体の 80% 以上を占めていた。起炎菌別の消長を Table 8 に示したが、*Streptococcus* spp. は 20 株中 19 株消失 (消失率 95.0%)、*Prevotella* spp. は 14 株全て消失 (消失率 100%)、*Peptostreptococcus* spp. は 12 株中 11 株 (消失率 91.7%) が消失した。これらの分離株に対する FK037 の MIC 分布を Table 9 に示した。MIC₅₀ は 0.2 μ g/ml、MIC₉₀ は 3.13 μ g/ml であった。また、本剤の MBC は MIC とほぼ同様の成績であった。

5) 随伴症状・臨床検査値異常

副作用は安全性評価例 37 例中 2 例 (5.4%) に発現し、内訳は 1 例については投与開始直後に悪心と軽度の血圧低下 (92/52 mmHg) が発現したが、投与中止後電解質液の補充により 10 分後には症状消失・血圧回復 (112/76 mmHg) した。因果関係はありと判定された。

また 1 例については投与開始 3 日後に軽度の下痢が発現したが、整腸剤投与により本剤の投与を中止する

Table 4. Clinical results of FK037 treatment (1)

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Surgical treatment	Isolated organism (MIC/MBC)($\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy		Side effect	Hospital code no.
			daily dose (g \times times)	duration (days)				judged by score	judged by doctor		
1	26 • M	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	5	Incision	<i>S. mitis</i> (0.39/0.39) <i>S. sanguis</i> (3.13/1.56) <i>H. influenzae</i> (0.05/0.39)	Eradicated	Excellent	Excellent	—	2
2	66 • M	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	4	Tooth extraction	not done	—	Excellent	Excellent	—	3
3	61 • M	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	5	Incision	<i>S. constellatus</i> (0.39/0.20) <i>S. intermedius</i> (0.20/0.20) <i>S. mitis</i> (0.39/0.39) <i>P. micros</i> (0.20/—)	Eradicated	Excellent	Good	—	3
4*	40 • F	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	4	—	not done	—	Excellent	Good	—	5
5	28 • M	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	4	Incision	<i>S. constellatus</i> (0.20/ \leq 0.10) <i>S. constellatus</i> (0.20/ \leq 0.10)	Eradicated	Good	Excellent	—	1
6	30 • M	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	6	Incision	<i>S. constellatus</i> (0.39/ \leq 0.10) <i>E. corrodens</i> (0.10/—) <i>P. micros</i> (0.20/—) <i>P. intermedia</i> (0.20/—)	Eradicated	Good	Good	—	3
7	35 • M	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	4	Incision	<i>S. mitis</i> (25/—) <i>S. salinaris</i> (\leq 0.025/ \leq 0.10) <i>S. sanguis</i> (0.39/0.39) <i>P. anaerobius</i> (0.39/0.39) <i>P. intermedia</i> (0.05/—)	Eradicated	Good	Good	—	3
8	45 • M	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	5	Incision	<i>S. intermedius</i> (0.20/ \leq 0.10) <i>S. mitis</i> (0.05/ \leq 0.10) <i>P. micros</i> (0.20/—)	Eradicated	Good	Good	—	3
9	47 • M	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	4	—	<i>S. intermedius</i> (0.05/ \leq 0.10)	Eradicated	Good	Good	—	4
10	45 • M	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	7	Incision	no growth	—	Good	Good	—	1

* · infusion kit

Table 4. Clinical results of FK037 treatment (2)

Case no.	Age • Sex	Diagnosis	Treatment		Surgical treatment	Isolated organism (MIC/MBC) (μ g/ml)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy		Side effect	Hospital code no.
			daily dose (g \times times)	total dose (g)				judged by score	judged by doctor		
11	49 • F	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	8	16	—	—	Good	Good	—	1
12	59 • F	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	6	11	Tooth extraction	—	Good	Good	—	3
13	49 • M	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	7	14	—	—	Good	Good	—	1
14	45 • F	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	3	6	Incision	no growth	Good	Good	—	3
15	40 • F	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	6	12	Tooth extraction	not done	Good	Good	GOT \uparrow GPT \uparrow γ -GTP \uparrow	3
16	70 • M	Osteitis of jaw	1.0 \times 2	4	7	Incision	<i>S. salivarius</i> (0.20/ \leq 0.10) <i>P. micros</i> (0.10/—) <i>G. haemolysans</i> (\leq 0.025/ \leq 0.10) <i>C. hastiforme</i> (\leq 0.025/—)	Unchanged	Poor	—	2
17	15 • M	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	4	8	Incision	<i>P. oralis</i> (3.13/—)	Eradicated	Excellent	—	4
18	18 • M	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	4	8	—	<i>K. pneumoniae</i> (0.20/ \leq 0.10)	Unchanged	Good	—	4
19	34 • F	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	4	8	Incision	<i>S. anginosus</i> (0.20/0.20) <i>S. intermedius</i> (0.20/—) <i>S. sanguis</i> (0.20/0.20) <i>S. sanguis</i> (3.13/1.56) <i>H. haemolyticus</i> (3.13/—) <i>P. micros</i> (0.20/—) <i>P. micros</i> (0.20/—)	Eradicated	Good	—	3

• : infusion kit

Table 4. Clinical results of FK037 treatment (3)

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Surgical treatment	Isolated organism (MIC/MBC) ($\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy		Side effect	Hospital code no.
			daily dose (g \times times)	duration (days)	total dose (g)				judged by score	judged by doctor		
20	21 • F	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	7	14	Incision	<i>S. constellatus</i> (0.10/0.20) <i>P. micros</i> (0.10/-) <i>P. buccae</i> (1.56/-) <i>P. intermedia</i> (6.25/-)	Eradicated	Good	Good	—	3
21	15 • M	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	4	8	Incision + Root canal treatment	<i>P. micros</i> (\leq 0.025/-) <i>P. buccae</i> (1.56/-) <i>P. intermedia</i> (0.78/-)	Eradicated	Good	Good	—	4
22	24 • M	Cellulitis of perimandibular space	0.5 \times 2	10	10	—	<i>P. micros</i> (0.20/-) <i>P. acnes</i> (0.20/-) <i>P. intermedia</i> (100/-)	Eradicated	Good	Good	GPT \uparrow	4
23	54 • F	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	4	6	—	<i>P. buccae</i> (0.78/-) <i>P. intermedia</i> (25/-)	Eradicated	Good	Good	—	5
24	33 • M	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	3	6	—	<i>P. micros</i> (3.13/-) <i>P. buccae</i> (0.78/-)	Eradicated	Good	Good	—	5
25	42 • M	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	7	13	Incision	<i>P. micros</i> (0.39/-) <i>P. corporis</i> (0.78/-)	Eradicated	Good	Good	—	3
26*	25 • M	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	5	9	Incision	<i>Prenotella</i> sp. (0.10/-)	Eradicated	Good	Good	—	5
27	35 • M	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	7	13	Incision	no growth	—	Good	Good	—	1
28	46 • M	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	5	10	Incision	not done	—	Good	Good	—	2
29	34 • M	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	8	15	—	not done	—	Good	Good	—	3
30	50 • F	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	4	7	—	not done	—	Good	Good	—	3

* · · infusion kit

Table 4. Clinical results of FK037 treatment (4)

Case no.	Age • Sex	Diagnosis	Treatment		Surgical treatment	Isolated organism (MIC/MBC) ($\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy		Side effect	Hospital code no.
			daily dose (g \times times)	duration (days)				total dose (g)	judged by score		
31*	58 • M	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	8	14	—	—	Good	Good	—	5
32	40 • M	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	4	8	—	Unchanged	Good	Good	GPT \uparrow ALP \uparrow LAP \uparrow γ -GTP \uparrow	5
33*	57 • F	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	4	7	—	—	Good	Good	Diarrhea	5
34	56 • F	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	10	19	—	Eradicated	Poor	Fair	—	1
35	55 • F	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	8	16	—	—	Poor	Poor	—	3
36*	41 • M	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	3	6	—	—	Unknown	Unknown	Unknown	5
37	31 • F	Osteitis of jaw	1.0 \times 1	1	1	—	—	Unknown	Unknown	Nausea, Hypotension	3
38	77 • F	Cellulitis of perimandibular space	1.0 \times 2	5	8	—	—	Unknown	Unknown	—	4

* : infusion kit

Hospital code : 1. Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital
 2. Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital
 3. Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University
 4. Department of Oral Surgery, School of Medicine, Kanazawa University
 5. Department of Oral Surgery, School of Medicine, Kobe University

Table 5. Background data of patients

Item		No. of patients	Item		No. of patients	
Age (yr)	15~19	3	Surgical treatment (day 0)	no	13	
	20~29	5		yes	22	
	30~39	6	Score (day 0)	osteitis of jaw	16~19	4
	40~49	11			20~26	12
	50~59	7		cellulitis of perimandibular space	15~19	6
	60~69	2			20~25	13
70	1	Daily dosage	0.5g × 2	1		
Sex	male		23	1.0g × 2	34	
	female	12	Duration (day)	3	2	
Diagnosis	osteitis of jaw	16		4~5	19	
	cellulitis of perimandibular space	19		6~7	8	
Severity	mild	0		8~10	6	
	moderate	11	Stage	progression	11	
	severe	24		maximum	24	
		remission		0		

Table 6. Clinical efficacy judged by the comparative score

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy* rate(%)
		excellent	good	poor	
Osteitis of jaw	16	4	11	1	93.8
Cellulitis of perimandibular space	19	1	16	2	89.5
Total	35	5	27	3	91.4

* : Excellent + Good / Total

Table 7. Clinical efficacy judged by doctor

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy* rate(%)
		excellent	good	fair	poor	
Osteitis of jaw	16	3	12		1	93.8
Cellulitis of perimandibular space	19	2	15	1	1	89.5
Total	35	5	27	1	2	91.4

* : Excellent + Good / Total

ことなく、翌日には症状消失した。因果関係は可能性ありと判定された。

臨床検査値異常は、投与前後に検査が実施された 32 例のうち 3 例 (9.4%) に認められた。内訳は GPT (29 → 51) の上昇 (No. 22), GOT (18 → 39), GPT (12

→ 41), γ -GTP (72 → 119) の上昇 (No. 15), GPT (37 → 79), ALP (296 → 419), LAP (113 → 134), γ -GTP (121 → 177) の上昇 (No. 32) 各 1 例であり, No. 32 の GPT 上昇は因果関係多分あり, その他は可能性ありと判定された。また, No. 22 の GPT 上昇と No. 15 の

Table 8. Bacteriological effects of FK037

Isolated organisms	No. of strains	Bacteriological effects		Eradication rate* (%)
		eradicated	persisted	
Aerobes				
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	1		
<i>Streptococcus constellatus</i>	5	5		
<i>Streptococcus intermedius</i>	4	4		
<i>Streptococcus mitis</i>	4	4		
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	1	1	
<i>Streptococcus sanguis</i>	4	4		
<i>Lactococcus cremoris</i>	1		1	
<i>Eikenella corrodens</i>	1	1		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1		
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	1	1		
Sub total	25	22	3	88.0
Anaerobes				
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1		
<i>Peptostreptococcus micros</i>	11	10	1	
<i>Gemella haemolysans</i>	1		1	
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	1		
<i>Clostridium hastiforme</i>	1		1	
<i>Prevotella buccae</i>	4	4		
<i>Prevotella corporis</i>	2	2		
<i>Prevotella intermedia</i>	6	6		
<i>Prevotella oralis</i>	1	1		
<i>Prevotella sp.</i>	1	1		
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	1		
Sub total	30	27	3	90.0
Total	55	49	6	89.1

Eradication rate* = Eradicated × 100/Total

GOT, GPT 上昇については、その後に正常域まで回復した事が確認された。

IV. 考 察

歯科口腔外科領域感染症に用いる抗生物質は、口腔外科領域で主に検出される連鎖球菌をはじめとするグラム陽性球菌と *Prevotella*, *Peptostreptococcus* 等の嫌気性菌に対し、幅広くかつ良好な抗菌力を持っていること、また口腔組織への良好な移行性が重要である。

FK037 は好気性および嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範な抗菌スペクトルを有し、各種β-ラクタマーゼに対しても安定である注射用セフェム系抗生物質である。また、他剤耐性菌に対しても抗菌力を有し、特に H-MRSA に対して既存のβ-ラクタム薬中最も優れた抗菌力を有するという特徴を有している¹⁻⁵⁾。

今回、本剤の口腔外科領域感染症における基礎的・臨床的有用性を検討するため、多施設共同試験を実施

した。

ヒトにおける口腔組織への移行を検討したところ、21 組織中、投与終了直後の肉歯 2 組織と投与終了 10 分後の肉芽 1 組織の計 3 組織を除く 18 組織が、今回の臨床検討で閉塞膿より検出された臨床分離株の MIC₉₀ (3.13 μg/ml) を越える組織内濃度を示した。このことより FK037 の 1 回 1 g 投与により口腔組織内で抗菌力を発揮するのに十分な薬剤濃度が得られていると考えられた。

抜歯施行患者における菌血症の予防効果の検討は、のべ 30 例中 2 例 (6.7%) において血液中に菌が検出されたが、28 例では菌血症は認められなかった。著者らは抗生物質の予防投与を実施せずに抜歯を行った場合の菌血症を検索したが、69.2% (39 例中 27 例) と高い発生率を示した⁹⁾。このように抜歯時における菌血症の発生率は高く、糖尿病や免疫不全等の基礎疾患を有している患者や、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド

Table 9. MIC distribution of FK037 against isolated organisms

Isolated organisms		MIC ($\mu\text{g/ml}$) (10^6 CFU/ml)											Total				
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	≥ 100		
Aerobes	<i>Streptococcus anginosus</i>				1												1
	<i>Streptococcus constellatus</i>			1	2	2											5
	<i>Streptococcus intermedius</i>		1		3												4
	<i>Streptococcus mitis</i>		1			2						1					4
	<i>Streptococcus salivarius</i>	1			1												2
	<i>Streptococcus sanguis</i>				1	1			2								4
	<i>Lactococcus cremoris</i>		1														1
	<i>Eikenella corrodens</i>			1													1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>				1												1
	<i>Haemophilus influenzae</i>		1														1
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>								1								1
Sub total		1	4	2	9	5		3			1					25	
Anaerobes	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>					1											1
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	1		2	6	1		1									11
	<i>Gemella haemolysans</i>	1							1								1
	<i>Propionibacterium acnes</i>				1												1
	<i>Clostridium hastiforme</i>	1															1
	<i>Prevotella buccae</i>						2	2									4
	<i>Prevotella corporis</i>					1	1										2
	<i>Prevotella intermedia</i>		1		1		1			1		1		1			6
	<i>Prevotella oralis</i>								1								1
	<i>Prevotella sp.</i>			1													1
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>							1									1
Sub total		3	1	3	8	3	4	3	2	1		1		1		30	
Total		4	5	5	17	8	4	3	5	1		2		1		55	

剤等が投与され宿主抵抗力が減弱している患者では、敗血症へと移行する危険性があり、菌血症を予防することは重要である。今回2例に菌血症が認められたが、これは BACTEC[®]には培養ボトル中の樹脂の吸着効果により抗生物質が除去されるという特長があり、抜歯後すぐに採血して BACTEC[®]に注入すると、抗生物質が菌に作用する時間が短く、殺菌にまで至らなかった菌が培養後検出されたと考えられた。しかし、同時に採取した血清中の FK037 の濃度は検出されたいずれの株の MIC も上回っており、十分な効果が期待できると考えられた。これらの結果より、抜歯前に FK037 0.5 g あるいは 1.0 g を投与することにより、菌血症の予防に有効であることが示唆された。

臨床検討では、総投与例数 38 例中 35 例で有効性の検討を行った。評点比判定、主治医判定のいずれの判定においても全体では 90%以上の有効率を示した。評点比判定における無効の 3 例の内訳は、No. 34 は複数菌感染例で、菌種は、*Prevotella corporis* (MIC : 0.39 $\mu\text{g/ml}$) と *Fusobacterium nucleatum* (MIC : 1.56 $\mu\text{g/ml}$) であった。本剤を 10 日間投与し、3 日後の判

定では無効であったが投与終了時には炎症症状はほとんど消失して改善を認め、また検出菌も消失した。No. 16 は複数菌感染例で菌種は、*Streptococcus salivarius* (MIC : 0.20 $\mu\text{g/ml}$)、*Gemella haemolysans* (MIC : ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$)、*Peptostreptococcus micros* (MIC : 0.10 $\mu\text{g/ml}$)、*Clostridium hastiforme* (MIC : ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$) であった。本剤投与終了後、嫌気性菌によるガス壊疽となり、頸部を抓把するに至った難治の症例であった。No. 35 は投与開始日に菌検査が実施されなかった症例で、本剤を 8 日間投与したが、炎症症状、排膿の改善が認められず、本剤投与終了後さらに化学療法を実施したが無効であり、その後カンジダが出現したため抗生物質の投与を中止し、不要組織除去術を実施するに至った難治の症例であった。

口腔外科領域感染症を対象とした同じ評価基準で検討されている別な試験で実施された他の注射剤での有効率と比較すると、cefpiramide は 38 例で検討され、有効率 76%¹⁰⁾、ceftriaxone は 91 例で有効率 86.8%¹¹⁾、panipenem/betamipron は 57 例で有効率

Table 10. MIC distribution of antimicrobial agents against clinical isolated oral streptococci

Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (10^6 CFU/ml)											MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀			
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25				50	≥ 100	
FK037	1	2	1	8	5			2			1			0.2	0.39	3.13	
Cefpirome	1	4	4	5	3			2					1	0.2	0.39	3.13	
Flomoxef				1	5	7	2	2		2		1		0.78	3.13	12.5	
Ceftazidime				1				2	7	6		1	2	1	3.13	6.25	50

78.9%¹²⁾, meropenem は 48 例で有効率 83.3%¹³⁾ であり, FK037 の有効率 (91.4%) は他剤と比較して同等あるいはそれ以上の有効率を示した。

細菌学的効果は閉塞膿より菌が検出された 20 例で検討され, 菌消失率は 85.0% と良好であった。菌が存続した 3 例は, 単独菌感染 2 例と, 複数菌感染 (4 菌種) 1 例であり, この複数菌感染例は有効性が無効と判定された症例 (No. 16) であった。分離株は, 口腔外科領域で多く分離される Oral streptococci, *Prevotella* sp., *Peptostreptococcus* sp. が今回の試験においても全分離株の 80% 以上を占め, これら主要分離株はいずれの菌種においても 90% 以上が消失し, 細菌学的効果は良好であった。また今回最も多く分離され, また口腔外科領域の主要起炎菌である Oral streptococci に対する FK037 の MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり, これは対照薬剤として測定した CPR と同等, FMOX, CAZ と比べ良好な成績であった (Table 10)。また MBC は MIC と同様の成績であり, その作用は殺菌的であった。

副作用は, 37 症例中 2 例に悪心・血圧低下と下痢が発現したが, 悪心・血圧低下は投与中止後すぐに回復しており, また, 下痢も軽度で, 投与継続中に症状消失しており, 特に重篤なものではなかった。臨床検査値異常変動は, 軽度の肝機能酵素の上昇が 3 例に認められたが, 随伴症状を伴うようなものではなかった。また, 今回 1.0 g (力価) キット品を計 5 例に使用したが, cefazolin, ceftizoxime のキット品については医療現場で広く使用されており, 無菌的にも簡単に溶解操作が可能である等, 有用性が確認されており¹⁴⁾, 本剤のキット品も有用性が期待される。

以上, 口腔組織移行性は優れており, 菌血症の予防効果も認められ, 臨床でも 90% 以上の高い有効率が得られ, 安全性の面でも特に問題はなかった。FK037 は, 口腔外科領域感染症に対して有用な薬剤となり得るものであると考えられた。

文 献

- 1) Mine Y, et al: *In vitro* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. J Antibiot 46(1): 71~87, 1993
- 2) Mine Y, et al: *In vivo* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. J Antibiot 46(1): 88~98, 1993
- 3) Fu K P, Foleno B D, Lafredo S C, Lococo J M, Isaacson D M: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. Antimicrob Agent Chemother 37(2): 301~307, 1993
- 4) Neu H C, Chin N, Huang H: *In vitro* activity and β -lactamase stability of FK037, a parenteral cephalosporin. Antimicrob Agent Chemother 37(3): 566~573, 1993
- 5) 東 康之, 宮崎修一, 金子康子, 山口恵三, 五島瑛智子: 新しい注射用セフェム剤 FK037 の細菌学的評価。Chemotherapy 41(8): 841~858, 1993
- 6) 高井 宏, 久野吉雄, 道 健一, 佐々木次郎: 菌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
- 7) 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
- 8) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents. NCCLS Document M26-P, Vol. 7, No. 2, Villanova, 1987
- 9) Morishima T, Sasaki J: Transient bacteremia after tooth extraction. Oral Therap Pharmacol 13(1): 48~58, 1994
- 10) 椎木一雄, 村瀬桂三, 佐々木次郎, 岩本昌平, 山田善雄, 伊藤知博, 橋本哲朗: 口腔外科領域における Cefpiramide (SM-1652) の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 31(S-1): 811~820, 1983
- 11) 佐々木次郎, 他 (9 施設): Ceftriaxone の口腔外科領域における使用成績。歯薬療法 6(3): 141~165, 1987
- 12) 金子明寛, 他 (5 施設): 口腔外科領域における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39(S-3): 647~665, 1991
- 13) 佐々木次郎, 他 (5 施設): 口腔外科領域における Meropenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy

40(S-1) : 732~745, 1992
 14) 海野勝男, 池田 寛, 菅原和信, 丹野慶紀, 仲川義人,
 水柿道直, 高橋スミヤ: セファロsporin系抗生物

質キット製品の使用性, 機能性評価. 病院薬学 17
 (1) : 38~45, 1991

Basic and clinical studies on FK037 in oral surgery

Jiro Sasaki, Akihiro Kaneko and Yoshihide Oota
 Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University
 143 Bouseidai, Isehara 259-11, Japan

Kazuo Shiiki, Haruo Sakamoto and Hiroyuki Naitoh
 Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Nobuo Yamane, Fumisada Tomita and Hisashi Katoh
 Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

Kiyomasa Nakagawa, Kouichi Okabe, Ryota Saeki,
 Masayuki Fujii, Hiroki Harada and Etsuhide Yamamoto
 Department of Oral Surgery, School of Medicine, Kanazawa University

Takashi Yoshii, Shinya Magara, Kouji Ichiki,
 Yoshiki Ootsuka, Kouichi Nakanishi and Keikichi Shimada
 Department of Oral Surgery, School of Medicine, Kobe University

Experimental and clinical studies on FK037, a new cephalosporin antibiotic, were made in the field of oral surgery with the following results.

1) The concentration of FK037 in serum and oral tissues was measured in 11 patients after intravenous drip-infusion of 1.0g during a period of 60min. The concentrations of gingiva, cyst-wall, granulation and other oral tissues were 1.26~77.3 $\mu\text{g/g}$, 9.33~51.8 $\mu\text{g/g}$, 1.23~72.5 $\mu\text{g/g}$, 5.79~22.7 $\mu\text{g/g}$, respectively.

2) Prophylactic efficacy of FK037 against post-extraction bacteremia was examined. Doses of 0.5 g or 1.0 g were administered before tooth extraction in 30 patients. There were no bacteremia after tooth extraction in 28 patients.

3) The clinical effect and safety of FK037 were evaluated in 35 patients with odontogenic infection. The clinical effect was excellent in 4, good in 11, poor in 1, with an effectiveness rate of 93.8% in osteitis of jaw, and excellent in 1, good in 16, poor in 2, with an effectiveness rate of 89.5% in cellulitis of perimandibular space. The overall effect was excellent in 5, good in 27, poor in 3, with an effectiveness rate of 91.4%. The bacteriological effect was eradicated in 17, persisted in 3, with eradication rate of 85.0% in 20 patients. Adverse events were observed in one case of diarrhoea, and in the other case of nausea and decrease in blood pressure. As to abnormal findings in laboratory tests, an increase of transaminase was noted in 3 cases. No serious events were seen in any of the patients.