

## NM441 の歯科・口腔外科領域における臨床的検討

佐々木次郎<sup>1)</sup>・金子 明寛<sup>1)</sup>・太田 嘉英<sup>1)</sup>・唐木田一成<sup>1)</sup>・毒島 保信<sup>1)</sup>

高倉 淳<sup>1)</sup>・白井 卓<sup>1)</sup>・椎木 一雄<sup>2)</sup>・坂本 春生<sup>2)</sup>

内藤 博之<sup>2)</sup>・山根 伸夫<sup>3)</sup>・加藤 久視<sup>3)</sup>・山本 忠<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>東海大学医学部口腔外科学教室\*, <sup>2)</sup>いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科,

<sup>3)</sup>足利赤十字病院歯科口腔外科, <sup>4)</sup>豊橋市民病院歯科口腔外科

新しく合成されたニューキノロン系抗菌薬 NM441 を歯科・口腔外科領域感染症である歯周組織炎, 歯冠周囲炎および顎炎の患者に投与し, 以下の成績を得た。

1) 臨床効果は主治医判定で「著効」13例, 「有効」30例, 「やや有効」8例, 「無効」8例で, 有効率は72.9%, 点数判定で「著効」13例, 「有効」31例, 「無効」15例で, 有効率は74.6%であった。

2) 34例の閉塞膿瘍より51菌株が検出された。細菌学的効果については, 単独菌感染でグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌を合わせて91.3%, 複数菌感染で72.7%, 全体で85.3%の消失率が得られた。

3) 副作用は軟便および胃(腹)部不快感1例, 頭痛1例(計2例; 3.3%)が認められた。臨床検査値異常変動は認められなかった。

**Key words:** NM441, NM394, ニューキノロン系抗菌薬, 歯科・口腔外科領域感染症

NM441 は日本新薬株式会社で合成されたプロドラッグ型のニューキノロン系抗菌薬である。本剤は経口投与後上部消化管より吸収され, 生体内で NM394 として抗菌活性を示す<sup>1)</sup>。NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し, 緑膿菌, その他グラム陰性菌などの実験的マウス感染モデルに対して強い抗菌力を示す<sup>2,3)</sup>。今回我々は, 本剤の歯科・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臨床的検討を行った。

## I. 材料と方法

### 1. 対象疾患および対象患者

1993年1月から1993年8月までに東海大学医学部口腔外科, いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科, 足利赤十字病院歯科口腔外科および豊橋市民病院歯科口腔外科の4施設を受診し同意が得られた61例に本剤を投与した。対象疾患はI群: 歯周組織炎(歯槽骨炎, 歯槽骨膜炎, 歯槽膿瘍, 歯冠周囲膿瘍など), II群: 歯冠周囲炎(智歯周囲炎など), III群: 顎炎(顎骨骨膜炎, 顎骨骨炎, 顎骨周囲炎など)とし, Table 1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<sup>4)</sup>」による投与開始日評点がI, II群は10点以上, III群は15点以上の症例とした。年齢は20歳以上80歳未満, 性別および入院・外来は問わないこととした。

また, 下記の項目に該当する患者を予め除外することとした。

- (1)既にキノロン系抗菌薬の反復投与がなされ無効であり, 治験薬の効果が期待できない症例
- (2)NM441投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善

### しつつある症例

- (3)重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し, NM441の有効性・安全性の判定が困難な症例
- (4)高度の心, 肝, 腎機能障害を有する症例
- (5)薬物アレルギー既往歴のある症例
- (6)キノロン系抗菌薬にアレルギー既往歴を有する症例
- (7)てんかん, あるいは易痙攣性などの既往を有する症例
- (8)80歳未満であっても老化などの症状が高度で, 薬効評価に不適と考えられる症例
- (9)妊婦, 妊娠している可能性のある婦人および授乳中の症例
- (10)その他治験担当医師が不適当と判断した症例

### 2. 投与方法および投与期間

NM441 100mg錠を1回1~2錠, 1日2~3回経口投与した。投与期間は原則として3~14日間とした。なお, 下記の項目に該当する場合は主治医の判断で投与を中止し, 可能な限り中止時に所定の検査(終了時に準ずる)を行い, 中止時期, 中止理由および所見などを症例記録に記録することとした。

- (1)治験目的を達成し, それ以上の投与の必要を認めない場合
- (2)副作用または臨床検査値の異常変動が認められ, 投与継続が不可能と判断される場合
- (3)薬剤投与開始後に症状, 所見の改善が認められず(増悪を含む), 投与継続が好ましくないと判断される場合
- (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

Table 1. 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: none, 2: existence
3. Anorexia	1: none, 2: existence
4. Redness (local fever)	
a. Intraoral	0: none, 2: gingival redness on one or two teeth area 4: gingival redness on more than three teeth area, or redness with neighboring tissue (buccal mucosa, mouth floor, etc.)
b. Extraoral	0: none, 1: redness or local fever on extraoral area 2: redness with local fever on extraoral area
5. Swelling	
a. Intraoral	0: none, 2: gingival swelling on one or two teeth area 4: gingival swelling on more than three teeth area, or swelling with neighboring tissue (buccal mucosa, mouth floor, etc.)
b. Extraoral	0: none, 1: swelling on extraoral area 2: swelling more than hen's egg sized on extraoral area
6. Induration	0: none, 1: induration touched on face 2: induration with skin tonus
7. Pain	
a. Spontaneous pain	0: none, 1: moderate pain, 2: severe pain
b. Swallowing pain	0: none, 1: existence
c. Oppressive pain	0: none, 1: existence
8. Trismus (limitation of jaw movement)	0: more than 30 mm, 1: from 20 mm to 29 mm 2: from 10 mm to 19 mm, 3: less than 10 mm
9. Finding of lymphnode	0: no finding or swelling without tenderness 1: movable swelling with tenderness 2: fixed swelling with tenderness

Assessment of clinical efficacy

Excellent:  $R \leq 0.3$

Good:  $0.3 < R < 0.7$

Poor:  $R \geq 0.7$

$$\text{Score ratio (R)} = \frac{\text{Score (total numerical points) of Day 3}}{\text{Score (total numerical points) of Day 0}}$$

(5)患者またはその代理人より中止の申し出があった場合

(6)その他、治験担当医師が投与中止を必要と認めた場合

### 3 併用療法

(1)他の抗菌性薬剤との併用（局所投与、マクロライドの少量投与も含む）および副腎皮質ステロイド剤との併用は禁止した。

(2)原則として、NM441の有効性および安全性評価に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤（抗炎症剤、解熱鎮痛剤、制酸剤、鉄剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤など）との併用は避けた。

(3)テオフィリンの血中濃度を高めることがあるので、併用する場合は慎重に投与することとした。

### 4 臨床症状の観察

#### 1) 観察時期

投与期間中は可能な限り観察するものとした。投与開始日および投与3日後には必ず観察した。

#### 2) 観察項目および病状の評点基準

Table 1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<sup>4)</sup>」に従って各項目について観察し、病状を点数により評価した。

### 5. 細菌学的検査

投与開始日および閉塞膿瘍の再形成が認められれば投与終了後にも実施することとした。検査材料は閉塞膿のみとし、穿刺にて検体を採取した。採取した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(株)三菱化学ビーシーエルに送付し、同施設にて菌の分離、同定、菌量測定およびNM394, ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX)に対するMICの測定を日本化学療法学会標準法<sup>5)</sup>に従い実施した。また、原則として各施設においても菌の分離、同定、菌量測定を実施した。

### 6. 効果判定

#### 1) 臨床効果

##### (1)主治医判定

主治医の判断により、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階判定、または「判定不能」とした。

##### (2)点数判定

Table 1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<sup>4)</sup>」に従い、本剤投与3日後の評点合計を投与開始日の評点合計で除した評点比により、「著効」( $\leq 0.3$ )、「有効」( $> 0.3 \sim < 0.7$ )、「無効」( $\geq 0.7$ )の3段階で判定した。

## 2) 細菌学的効果

下記の基準により、「菌消失」、「菌消失せず」、「不明」の3段階で判定した。また、「菌消失せず」と判定された症例については、さらに「菌不変」、「菌交代」および「菌不明」の3段階で判定した。

菌消失：投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められず、かつ投与期間中に排膿がみられなくなった症例

菌消失せず：

### (1)菌不変

投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められ、細菌検査の結果、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

### (2)菌交代

投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められ、細菌検査の結果、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

### (3)菌不明

a 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

b 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、菌陰性である症例

c 投与後に排膿が認められた症例

不明：投与開始時に菌検査を実施しなかった症例、および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

本剤投与開始後に発現した随伴症状については、その症状が消失するまで追跡調査を行い、発現日、程度（軽度、中等度、重度の3段階で評価）、処置、消失日、その後の経過を記録し、本剤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.明らかに関係あり、2.多分関係あり、3.関係あるかもしれない、4.関係ないらしい、5.関係なしの5段階で判定した。なお、因果関係が1、2、3のものについては副作用として取り扱うこととした。

## 8. 臨床検査

投与前後に下記の検査項目について実施した。異常変動の有無については日本化学療法学会編「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準<sup>6)</sup>」を参考に判定し、臨床上有意と考えられる異常値が認められた場合は正常値または投与開始時の値に回復するまで追跡調査を行うこととした。異常変動が認められた場合は、本剤との因果関係を患者の状態、既往歴、併用療法、投薬と発症との時間的關係などを勘案して、1 明らかに関係あり、2.多分関係あり、3.関係あるかもしれない、4.関係ないらしい、5.関係なしの5段階で判定した。なお、因果関係が1、2、3のものについては臨床検査値異常変動として取り扱うこととした。

(1)血液：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分類、赤沈、CRP

(2)肝機能：S-GOT, S-GPT, ALP, ビリルビン(直・総), LDH,  $\gamma$ -GTP, LAP

(3)腎機能：BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質(Na, K, Cl)

(4)尿所見：蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣, 潜血

(5)その他：網状赤血球数, クレアチニンクリアランス, 血糖値, クームスなど

## 9 有用性

臨床効果、細菌学的効果および安全性をもとに主治医の判断により、「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用性なし」の4段階判定、または「判定不能」とした。

## 10. 委員会による検討

試験終了後、委員会（世話人：佐々木次郎）にて主治医判定の妥当性および個々の症例の取扱いについて検討し、評点比（3日後評点合計/投与開始日評点合計）による点数判定および細菌学的効果判定を行った。

## II. 結 果

### 1 症例内訳

総投与症例61例の概要をTable 2に示した。副作用による中止のため服薬が2日間であった1例(No.17)および3日後観察所見のない1例(No.51)の計2例を除く59例を有効性評価の解析対象とした。症例の内訳は歯周組織炎17例、歯冠周囲炎13例、顎炎29例であった。副作用評価には総投与症例数61例を解析対象とした。臨床検査値異常変動評価には、投与開始3日前から投与開始日まで、投与後は投与開始3日後から投与終了(中止)3日後までに検査を実施した45症例を解析対象とした。有用性評価には、有効性評価の解析対象59例に副作用が発現した上記の1例(No.17)を加えた60例を解析対象とした。

### 2 患者背景

年齢・性別症例数をTable 3に示した。患者の年齢は18歳～79歳で、20歳～59歳で全体の78.0%を占めた。なお、18歳の1例(No.20)については母親からも同意を得ており、19歳の1例(No.22)については本人に同意能力があると判断したためいずれも採用した(Table 2)。性別では、男性が35例で女性24例を上回った。1日投与量別・投与日数別症例数をTable 4に示した。200mg/日投与が30.5%、300mg/日投与が1.7%、400mg/日投与が最も多く67.8%であり、投与期間3日以内が全体の64.4%を占めた。

### 3 臨床効果

#### 1) 主治医判定

主治医判定による臨床効果をTable 5に示した。有効性評価対象59例中「著効」13例、「有効」30例、「やや有効」8例、「無効」8例で、「著効」と「有効」を合わせた有効率は、72.9%(43/59例)であった。疾患別の有効率は歯周組織炎で82.4%(14/17例)、歯冠周囲炎で61.5%(8/13例)、顎炎で72.4%(21/29例)であった。

Table 2. Clinical results of NM441 treatment (1)

Patient No.	Age · Sex	Diagnosis	Treatment			Surgical treatment	Isolated organism [MIC] ( $\mu\text{g/ml}$ )	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy		Side effect	Hospital code No.
			daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)				judged by score	judged by doctor		
1	27 · M	periodontitis	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. anginosus</i> [0.20]	Eradicated	Good	Good	—	1
2	44 · F	periodontitis	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. sanguis</i> [6.25]	Eradicated	Excellent	Excellent	—	2
3	39 · M	periodontitis	200 $\times$ 2	3	1.2	—	<i>S. sanguis</i> [12.5] <i>Corynebacterium</i> sp. [3.13] <i>S. mitis</i> [25]	Unknown	Poor	Good	—	2
4	79 · M	periodontitis	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>G. haemolysans</i> [0.39] <i>S. constellatus</i> [0.39]	Unknown	Poor	Fair	—	2
5	54 · M	periodontitis	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. intermedius</i> [0.20]	Eradicated	Good	Good	—	2
6	70 · M	periodontitis	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. sanguis</i> [1.56] <i>Neisseria</i> sp. [ $\leq 0.025$ ] <i>P. intermedia</i> [0.39]	Eradicated	Good	Good	—	2
7	48 · M	periodontitis	200 $\times$ 2	3	1.2	—	not done	—	Good	Good	—	2
8	68 · F	periodontitis	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. sanguis</i> [1.56] <i>G. haemolysans</i> [0.78] <i>Neisseria</i> sp. [0.05]	Eradicated	Good	Good	—	2
9	53 · F	periodontitis	200 $\times$ 2	7	2.8	—	not done	—	Good	Good	—	2
10	53 · F	periodontitis	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision Extraction	<i>S. sanguis</i> [3.13]	Eradicated	Good	Good	—	2
11	32 · M	periodontitis	100 $\times$ 2	3	0.6	Incision	<i>S. intermedius</i> [0.20]	Eradicated	Excellent	Excellent	—	3
12	49 · F	periodontitis	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	no growth	—	Good	Fair	—	3
13	26 · M	periodontitis	100 $\times$ 2	3	0.6	Incision	no growth	—	Good	Good	—	3
14	23 · F	periodontitis	100 $\times$ 2	3	0.6	Incision	not done	—	Good	Good	—	3
15	72 · F	periodontitis	200 $\times$ 2	3	1.2	—	not done	—	Excellent	Excellent	—	3
16	30 · F	periodontitis	200 $\times$ 2	4	1.6	—	no growth	—	Poor	Fair	—	3
17	43 · F	periodontitis	200 $\times$ 2	2	0.8	Incision	not done	—	—	Good	stools loose stomach discomfort	4
18	58 · M	periodontitis	100 $\times$ 2	7	1.4	Incision	<i>S. mitis</i> [3.13]	Eradicated	Poor	Good	—	4
19	33 · F	pericoronitis	200 $\times$ 2	6	2.2	Puncture	not done	—	Poor	Fair	—	1
20	18 · F	pericoronitis	200 $\times$ 2	3	1.2	—	not done	—	Poor	Poor	—	1

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 Dentistry and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

Table 2. Clinical results of NM441 treatment (2)

Patient No.	Age • Sex	Diagnosis	Treatment			Surgical treatment	Isolated organism [MIC] ( $\mu\text{g/ml}$ )	Bacterio- logical efficacy	Clinical efficacy		Side effect	Hospital code No.
			daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)				judged by score	judged by doctor		
21	64 • M	pericoronitis	200 $\times$ 2	3	1.2	—	not done	—	Excellent	Excellent	—	1
22	19 • M	pericoronitis	200 $\times$ 2	7	2.8	—	not done	—	Good	Good	—	1
23	21 • M	pericoronitis	100 $\times$ 2	3	0.6	—	not done	—	Excellent	Excellent	—	3
24	42 • F	pericoronitis	100 $\times$ 2	3	0.6	—	not done	—	Good	Fair	—	3
25	48 • M	pericoronitis	200 $\times$ 2	7	2.8	Puncture	<i>S. mitis</i> [3.13] <i>S. epidermidis</i> [0.20]	Eradicated	Good	Fair	—	3
26	47 • M	pericoronitis	100 $\times$ 2	3	0.6	Extraction	<i>S. mitis</i> [1.56] <i>P. micros</i> [0.20]	Eradicated	Good	Good	—	3
27	21 • F	pericoronitis	100 $\times$ 3	4	1.2	Incision	<i>S. constellatus</i> [0.20]	Unknown	Good	Good	—	3
28	51 • M	pericoronitis	200 $\times$ 2	7	2.8	Incision	no growth	—	Good	Good	—	4
29	29 • M	pericoronitis	100 $\times$ 2	3	0.6	—	not done	—	Excellent	Excellent	—	4
30	27 • F	pericoronitis	100 $\times$ 2	6	1.2	—	not done	—	Poor	Poor	—	4
31	32 • M	pericoronitis	100 $\times$ 2	3	0.6	—	not done	—	Excellent	Excellent	—	4
32	37 • F	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	4	1.6	Incision	<i>S. intermedius</i> [0.78]	Eradicated	Good	Good	—	1
33	44 • M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. intermedius</i> [0.39]	Unknown	Poor	Poor	—	1
34	57 • M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	5	2.0	Incision	<i>L. cremoris</i> [0.20] <i>P. micros</i> [0.39]	Eradicated	Poor	Fair	—	1
35	54 • M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>Corynebacterium</i> sp. [0.39]	Eradicated	Good	Good	—	2
36	49 • M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>L. cremoris</i> [0.78]	Eradicated	Good	Good	—	2
37	49 • M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. anginosus</i> [0.20] <i>P. buccae</i> [0.39] <i>P. micros</i> [0.39] <i>F. nucleatum</i> [0.39]	Eradicated	Good	Good	—	2
38	43 • F	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>P. intermedia</i> [0.20]	Eradicated	Good	Good	—	2
39	62 • M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	no growth	—	Good	Good	—	2
40	44 • F	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. sanguis</i> [3.13]	Eradicated	Excellent	Excellent	—	2
41	70 • M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. sanguis</i> [6.25]	Eradicated	Good	Good	—	2

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 Dentistry and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

Table 2. Clinical results of NM441 treatment (3)

Patient No.	Age · Sex	Diagnosis	Treatment			Surgical treatment	Isolated organism [MIC] ( $\mu\text{g/ml}$ )	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy		Side effect	Hospital code No.
			daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)				judged by score	judged by doctor		
42	61 · F	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. epidermidis</i> [0.20]	Eradicated	Good	Good	—	2
43	24 · M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. sanguis</i> [3.13]	Eradicated	Good	Good	—	2
44	64 · M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. sanguis</i> [3.13]	Eradicated	Excellent	Excellent	—	2
45	65 · F	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	5	2.0	Incision	<i>Prevotella</i> sp. [0.39]	Eradicated	Good	Good	—	1
46	54 · M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	Incision	<i>S. intermedius</i> [0.39]	Eradicated	Excellent	Excellent	—	2
47	34 · F	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	5	2.0	Incision	<i>G. morbillorum</i> [0.78] <i>S. epidermidis</i> [0.10]	Eradicated	Poor	Good	—	1
48	59 · M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	4	1.6	Incision	no growth	—	Poor	Poor	—	1
49	28 · F	osteitis of jaw	100 $\times$ 2	3	0.6	—	not done	—	Good	Good	—	3
50	43 · M	osteitis of jaw	100 $\times$ 2	9	1.8	Incision	<i>Peptostreptococcus</i> sp. [3.13]	Eradicated	Excellent	Excellent	—	3
51	61 · F	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	4	1.6	—	not done	—	—	—	—	3
52	35 · M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	7	2.8	—	not done	—	Good	Good	headache	3
53	38 · M	osteitis of jaw	100 $\times$ 2	8	1.6	Incision	<i>E. corrodens</i> [0.05] <i>G. morbillorum</i> [3.13] <i>S. intermedius</i> [0.20]	Eradicated	Good	Good	—	3
54	53 · M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	3	1.2	—	no growth	—	Poor	Poor	—	3
55	22 · F	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	6	2.4	—	not done	—	Excellent	Excellent	—	3
56	46 · M	osteitis of jaw	200 $\times$ 2	6	2.4	—	<i>S. intermedius</i> [0.78] <i>S. mitis</i> [1.56]	Unknown	Good	Good	—	3
57	50 · F	osteitis of jaw	100 $\times$ 2	3	0.6	—	not done	—	Poor	Poor	—	3
58	57 · F	osteitis of jaw	100 $\times$ 2	3	0.6	Incision	no growth	—	Poor	Poor	—	4
59	60 · F	osteitis of jaw	100 $\times$ 2	3	0.6	Puncture	<i>E. coli</i> [0.10]	Eradicated	Excellent	Excellent	—	4
60	58 · M	osteitis of jaw	100 $\times$ 2	10	2.0	Puncture	<i>P. intermedia</i> [0.20]	Eradicated	Poor	Fair	—	4
61	38 · M	osteitis of jaw	100 $\times$ 2	13	2.6	Incision	<i>P. micros</i> [ $\leq$ 0.025]	Eradicated	Good	Poor	—	4

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 Dentistry and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

## 2) 点数判定

評点比による臨床効果を Table 6 に、疾患別・1日投与量別の臨床効果を Table 7 に示した。有効性評価対象 59 例中「著効」13 例、「有効」31 例、「無効」15 例で、有効率は 74.6% (44/59 例) であった。疾患別の有効率は、歯周組織炎で 76.5% (13/17 例)、歯冠周囲炎で 76.9% (10/13 例)、顎炎で 72.4% (21/29 例) であった。また、1日投与量別の有効率は、200mg/日投与で 72.2% (13/18 例)、400mg/日投与で 75.0% (30/40 例) であり、300mg/日投与の 1 例は「有効」であった。

## 4. 細菌学的効果

有効性評価対象 59 例中 34 例の閉塞膿瘍から分離された菌株を Table 8 に示した。全体で 51 株が分離され、その内訳はグラム陽性菌 32 株 (62.7%)、グラム陰性菌 3 株 (5.9%)、嫌気性菌 16 株 (31.4%) であった。

分離菌別細菌学的効果を Table 9 に示した。閉塞膿瘍から菌が分離された 34 例の内訳は単独菌感染 23 例、複数菌感染 11 例 (2 菌種 6 例、3 菌種 4 例、4 菌種 1 例) であった。グラム陽性菌による単独菌感染では、17 例中 *Streptococcus constellatus* 1 例および *Streptococcus intermedius* 1 例が投与終了日に排膿が認められ、「菌消失せず」(菌不明) となったため、消失率は 88.2% であ

Table 3. Sex and age of patients evaluated for clinical efficacy

Age (yr)	Sex		Total (%)
	male	female	
18~19	1	1	2 ( 3.4)
20~29	5	5	10 ( 16.9)
30~39	6	4	10 ( 16.9)
40~49	8	5	13 ( 22.0)
50~59	9	4	13 ( 22.0)
60~69	3	4	7 ( 11.9)
70~79	3	1	4 ( 6.8)
Total (%)	35 ( 59.3)	24 ( 40.7)	59 (100 )

Table 4. Daily dose and duration in patients evaluated for clinical efficacy

Daily dose (mg×times)	Duration (days)				Total (%)
	2~3	4~5	6~7	8~13	
100×2	12		2	4	18 ( 30.5)
100×3		1			1 ( 1.7)
200×2	26	6	8		40 ( 67.8)
Total (%)	38 ( 64.4)	7 ( 11.9)	10 ( 16.9)	4 ( 6.8)	59 (100 )

Table 5. Clinical efficacy judged by doctor

	No. of patients evaluated	Clinical efficacy				Efficacy* rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Periodontitis	17	3	11	3		14/17 (82.4)
Pericoronitis	13	4	4	3	2	8/13 (61.5)
Osteitis of jaw	29	6	15	2	6	21/29 (72.4)
Total	59	13	30	8	8	43/59 (72.9)

\*: Excellent+Good/No. of patients

Table 6. Clinical efficacy judged by comparative score

	No. of patients evaluated	Clinical efficacy			Efficacy* rate (%)
		excellent	good	poor	
Periodontitis	17	3	10	4	13/17 (76.5)
Pericoronitis	13	4	6	3	10/13 (76.9)
Osteitis of jaw	29	6	15	8	21/29 (72.4)
Total	59	13	31	15	44/59 (74.6)

\*: Excellent+Good/No. of patients

Table 7. Clinical efficacy classified by diagnosis and daily dose

	Daily dose (mg×times)			Efficacy* rate (%)
	100×2	100×3	200×2	
Periodontitis	3/ 4		10/13	13/17 (76.5)
Pericoronitis	5/ 6	1/ 1	4/ 6	10/13 (76.9)
Osteitis of jaw	5/ 8		16/21	21/29 (72.4)
Total (%)	13/18 (72.2)	1/ 1	30/40 (75)	44/59 (74.6)

\*: Excellent+Good/No. of patients

Table 8. Clinical isolates from abscesses of patients evaluated for bacteriological effect

	Organism	Periodontitis	Pericoronitis	Osteitis of jaw	Total
Gram-positive	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		1	2	3
	<i>Streptococcus anginosus</i>	1		1	2
	<i>Streptococcus constellatus</i>	1	1		2
	<i>Streptococcus intermedius</i>	2		5	7
	<i>Streptococcus mitis</i>	2	2	1	5
	<i>Streptococcus sanguis</i>	5		4	9
	<i>Corynebacterium</i> spp.	1		1	2
	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>			2	2
	Sub total	12	4	16	32
Gram-negative	<i>Neisseria</i> spp.	2			2
	<i>Escherichia coli</i>			1	1
	Sub total	2		1	3
Anaerobic	<i>Gemella haemolysans</i>	2			2
	<i>Gemella morbillorum</i>			2	2
	<i>Peptostreptococcus micros</i>		1	3	4
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.			1	1
	<i>Prevotella buccae</i>			1	1
	<i>Prevotella intermedia</i>	1		2	3
	<i>Prevotella</i> sp.			1	1
	<i>Eikenella corrodens</i>			1	1
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>			1	1
Sub total	3	1	12	16	
Total	17	5	29	51	

Table 9. Bacteriological effect on isolated organisms

Isolated organism	No. of patients	Bacteriological effect				Eradication* rate (%)	
		Eradicated	Not eradicated				
			unchanged	replaced	unknown		
Monomicrobial infection	Gram-positive	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1			1/1
		<i>Streptococcus anginosus</i>	1	1			1/1
		<i>Streptococcus constellatus</i>	1			1	0/1
		<i>Streptococcus intermedius</i>	5	4		1	4/5
		<i>Streptococcus mitis</i>	1	1			1/1
		<i>Streptococcus sanguis</i>	6	6			6/6
		<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1			1/1
		<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>	1	1			1/1
		Sub total	17	15		2	15/17 (88.2)
	Gram-negative	<i>Escherichia coli</i>	1	1			1/1
Sub total	1	1			1/1		
Anaerobic	<i>Peptostreptococcus micros</i>	1	1			1/1	
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1			1/1	
	<i>Prevotella intermedia</i>	2	2			2/2	
	<i>Prevotella</i> sp.	1	1			1/1	
	Sub total	5	5			5/5	
Sub total	23	21		2	21/23 (91.3)		
Polymicrobial infection	G(+) + G(+)	6	4		2	4/6	
	Not less than 3 organism	5	4		1	4/5	
	Sub total	11	8		3	8/11 (72.7)	
Total	34	29		5	29/34 (85.3)		

\* - Eradicated/No. of patients

た。グラム陰性菌および嫌気性菌による単独菌感染では、それぞれ1例および5例全例が「菌消失」であった。従って、単独菌感染では91.3%の消失率が得られた。複数菌感染では11例のうち3例が「菌消失せず」(菌不明)であり、消失率は72.7%であった。全体では34例中「菌消失」29例で、消失率は85.3%であった。

### 5. 安全性

#### 1) 副作用

副作用は総投与症例61例中2例(3.3%)に認められた。1例については投与1日後に軟便および胃(腹)部不快感が発現したが、投与2日後に本剤投与を中止したのち消失した。他の1例については投与1日後に頭痛が発現したが、投与は継続可能であり、処置なく投与終了後に消失した。

#### 2) 臨床検査値異常変動

評価対象45例で臨床検査値異常変動は認められなかった。

### 6. 有用性

主治医による有用性判定の結果をTable 10に示した。有用性評価対象60例中「極めて有用」14例、「有用」30例、「やや有用」8例、「有用性なし」8例で、「有用」以上の有用率は73.3%であった。疾患別の有用率は、歯周組織炎で77.8%、歯冠周囲炎で61.5%、顎炎で75.9%であった。

## III. 考 察

歯科・口腔外科領域感染症に対しては、従来ペニシリン系薬剤、セフェム系薬剤が多用されてきたが、最近では数種のニューキノロン系抗菌薬について有効性が検討され、臨床効果が立証されている。今般、新しく合成されたニューキノロン系抗菌薬 NM441 の歯科・口腔外科領域での有効性および安全性を検討する目的で、多施設共同試験を実施した。

臨床効果について、総投与症例61例中59例で有効性の検討を行った結果、主治医判定で72.9%、点数判定で74.6%の有効率が得られた。点数判定での各疾患別の有効率は、歯周組織炎76.5%、歯冠周囲炎76.9%、顎炎72.4%、また、1日投与量別の有効率は、200mg/日で72.2%、400mg/日で75.0%と、疾患別または投与量別に著しい偏りはみられなかった。

一般に感染症治療における抗菌薬の効果は、その大部分が起炎菌の抗菌薬に対する感受性と抗菌薬の病巣への移行性により規定されるが、このことは歯科・口腔外科領域においても例外ではない。OFLXでは、健康志願者による検討において、200mg投与後の血清中濃度の $C_{max}$ は平均 $2.3\mu\text{g/ml}$ <sup>7)</sup>であり、この値が口腔外科領域感染症より検出された菌に対するOFLXの $MIC_{90}$   $3.13\mu\text{g/ml}$ <sup>8)</sup>を下回っていたにもかかわらず、84%の有効率が得られている<sup>9)</sup>。これについて佐々木ら<sup>7)</sup>はOFLXが血中濃度とほぼ等しい濃度で唾液中に移行することにより、感染部位では経血管的のみならず表層からも起炎菌への接触が維持されることが要因の一つではないかとしている。今回、本剤の有効率は74.6%にとどまったが、健康成人男性志願者による唾液移行性試験で唾液中への移行性がやや低かった<sup>10)</sup>ことと関連があるかもしれない。

細菌学的効果は閉塞膿瘍より菌が検出された34例で検討した。分離株は51株で、グラム陽性菌が62.7%、グラム陰性菌が5.9%、嫌気性菌が31.4%を占めたが、この割合は最近の報告<sup>11)</sup>と大きく異なるものではなかった。単独菌感染では、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌を合わせ91.3%の消失率が得られた。複数菌感染での消失率は72.7%と単独菌感染の成績を下回ったが、全体では85.3%と良好であった。分離された51株に対するNM394、CPFX、OFLX、TFLXのMICを測定した結果をTable 11に示した。 $MIC_{90}$ は、NM394

Table 10. Usefulness judged by doctor

	No. of patients evaluated	Usefulness				Usefulness* rate (%)
		remarkably useful	useful	slightly useful	useless	
Periodontitis	18	3	11	4		14/18 (77.8)
Pericoronitis	13	4	4	3	2	8/13 (61.5)
Osteitis of jaw	29	7	15	1	6	22/29 (75.9)
Total	60	14	30	8	8	44/60 (73.3)

\* · Remarkably useful + Useful / No. of patients

Table 11. MIC distribution of clinical isolates from the closed abscesses in 34 patients

Drugs	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
NM394	2	2	2	12	11	5	4	9	2	1	1		
ciprofloxacin	4		3	6	7	9	8	8	4		1	1	
ofloxacin	2	2		2	8	11	6	13	6				1
tosufloxacin	6	10	6	10	15		3			1			

3.13 $\mu$ g/ml, CPFX 6.25 $\mu$ g/ml, OFLX 6.25 $\mu$ g/ml, TFLX 0.39 $\mu$ g/mlであり, TFLXには劣るものの CPFXおよびOFLXより優れていた。副作用は2例(3.3%)に認められた。1例は軟便および胃(腹)部不快感で投与中止後消失し,他の1例は頭痛で投与継続可能であった。いずれも重篤なものではなく,発現率は他領域も含めた全国集計<sup>1)</sup>での副作用発現率3.5%と同程度であった。臨床検査値異常変動はみられなかった。

主治医によって有効性と安全性から総合的に判定された有用率は73.3%であり,有効率72.9%(主治医判定)を反映したものと考えられた。

本剤の歯科・口腔外科領域感染症に対する有効性は必ずしも優れたものではなかったが,安全性の面で特に問題は認められなかった。

#### 文 献

- 1) 名出頼男, 副島林造: 第42回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。NM441, 名古屋, 1994
- 2) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents*

- Chemother 35: 2496~2499, 1991
- 4) 高井 宏, 久野吉雄, 道 健一, 佐々木次郎: 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
- 5) 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
- 6) 清水喜八郎, 国井乙彦, 原 耕平, 熊澤浄一, 嶋田甚五郎, 品川長夫, 砂川慶介, 高橋 久: 日本化学療法学会副作用判定基準判定委員会報告。1991
- 7) 佐々木次郎, 坂本春生, 植松正孝, 山根伸夫, 森島 丘, 森鼻健史, 金子明寛, 河野誠之: Ofloxacinの血中および唾液中濃度—歯科・口腔外科領域における評価—。歯薬療法 6: 26~33, 1987
- 8) 佐々木次郎, 他(13施設): 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
- 9) 佐々木次郎, 他(13施設): 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
- 10) 唐木田一成, 山崎純子, 佐々木次郎: NM441の唾液中および抜歯創内移行。日化療会誌 44(S-1): 229~232, 1996
- 11) 金子明寛: 歯科・口腔外科領域感染症における起炎菌の変貌と治療。化学療法の領域 9: 83~91, 1993

## Clinical study on NM441 in the field of dentistry and oral surgery

Jiro Sasaki<sup>1)</sup>, Akihiro Kaneko<sup>1)</sup>, Yoshihide Oota<sup>1)</sup>, Kazunari Karakida<sup>1)</sup>, Yasunobu Busujima<sup>1)</sup>, Atsushi Takakura<sup>1)</sup>, Taku Shirai<sup>1)</sup>, Kazuo Shiiki<sup>2)</sup>, Haruo Sakamoto<sup>2)</sup>, Hiroyuki Naitoh<sup>2)</sup>, Nobuo Yamane<sup>3)</sup>, Hisashi Katoh<sup>3)</sup> and Tadashi Yamamoto<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

Bouseidai, Isehara 259-11, Japan

<sup>2)</sup>Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

<sup>3)</sup>Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

<sup>4)</sup>Department of Dentistry and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

NM 441, a new quinolone, was administered to 61 patients with odontogenic infections, which included of periodontitis, pericoronitis and osteitis of jaw, and the following results were obtained.

1) Clinical effect evaluated by doctor was excellent in 13, good in 30, fair in 8 and poor in 8, while that evaluated by committee was excellent in 13, good in 31 and poor in 15. The clinical efficacy rates were 72.9% and 74.6%, respectively.

2) Fifty-one strains of organisms were isolated from closed abscesses in 34 patients. The bacteriological eradication rates were 91.3% for monomicrobial infection and 72.7% for polymicrobial infection. The overall bacteriological eradication rate was 85.3%.

3) Side effects were observed in one case of stools loose and stomach discomfort, and in the other case of headache (3.3%). No abnormal laboratory findings were recognized.