

RU 28965の臨床効果ならびに皮膚組織内濃度の検討

木村康隆・比留間政太郎・久木田 淳

防衛医科大学校皮膚科学教室

新マクロライド系抗生物質であるRU 28965について、皮膚軟部組織感染症に対する臨床効果ならびに皮膚組織内濃度の検討を行なった。

臨床症例は全部で17例。男性11例、女性6例で年齢は19～86歳、平均44.7歳であった。疾患別では、毛嚢炎5例、癰1例、癰3例、感染性粉瘤2例、蜂窩織炎1例、集簇性瘻瘡1例、慢性膿皮症1例、手術創および熱傷の二次感染が3例で、群別に分けると、第I群5例、第II群4例、第IV群1例、第V群4例、第VI群3例であった。投与量は1日200 mg投与が2例、1日300 mg投与が14例、1日400 mg投与が1例で、分2経口投与。投与期間は7～14日で、総投与量は1.4～4.2 gであった。臨床効果の判定は原則として7～14日目の投与終了時点で行なった。また細菌学的効果については、創の閉鎖を見たものについては消失と判定した。全症例17例中、治癒3例、著しく改善8例、かなり改善4例、やや改善2例で、改善率は88.2%と高率であった。副作用および臨床検査値異常は1例にGOT・GPTの軽度上昇を認めたが、投与中止後正常に復した。細菌学的には、検査を施行した15例中7例で消失を見た。また皮膚生検患者5例を対象として、本剤150 mg投与後30分、2時間後の血清中および皮膚組織内濃度の測定を行なった。結果は投与2時間後の平均で血清4.45 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚組織1.47 $\mu\text{g/g}$ で、皮膚への移行率は33.0%であった。

以上の結果より、本薬剤は皮膚軟部組織感染症に対して有用な薬剤と考えた。

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社において開発された新しいマクロライド系抗生物質であり、エリスロマイシンAの9位を2-Methoxy-ethoxy-methyloximeで置換した半合成マクロライド系抗生物質である。Fig. 1にその構造式を示す。

RU 28965の抗菌スペクトラムおよび抗菌力はエリスロマイシンと同じであるが、胃酸抵抗性に優れると同時に吸収が良好で、血中濃度のピークはエリスロマイシンあるいはジョサマイシンの5～6倍である。また、血中濃度半減期が約7時間と他のマクロライド系抗生物質と比較して長く、体内で代謝を受ける割合が少ないという特徴を有する¹⁾。すなわち、臨床においては従来のマクロライド系抗生物質の約1/4量で同程度の効果が期待できるものと考えられる。

I. 投与対象および方法

1. 症例および投与方法

61年3月から61年11月まで防衛医科大学校皮膚科を訪れた患者のうち、毛嚢炎5例、癰1例、癰3例、感染性粉瘤2例、蜂窩織炎1例、集簇性瘻瘡1例、慢性膿皮症1例、手術創および熱傷の二次感染が3例の計17例で、内訳は男性11例、女性6例で、年齢は19～86歳であった。投与量は1日200 mg分2経口投与2例、1日300 mg分2経口投与14例、1日400 mg分2経口投与1例であっ

た。投与期間は7～14日間で8日間で最も多く、総投与量は1.4～4.2 gであった。併用薬は消化器症状のあるもののみ胃腸薬を使用した。必要以外はできるだけ切開等の処置を行わず、開放創のあるものについては原則として抗菌力のある外用剤は使用せず、ガーゼ保護のみとした。

2. 効果判定

臨床的観察は、3日目、7日目、10日目、14日目に患者を来院させ、7～14日目の投与終了時点で最終的な臨床効果の判定を行なった。臨床効果の判定は、著効

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965

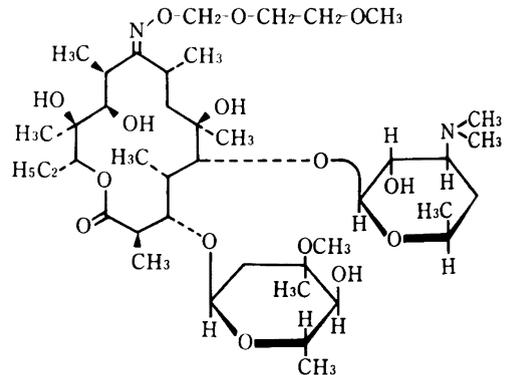


Table 1 Clinical summary

Case No.	Age Sex	Group	Diagnosis	Severity	Complication Underlying disease	Daily dose (mg)	Days	Total dose (g)	Surgical treatment	Isolated organism	MIC RU 28985 10 ⁹ /ml	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
1	38 M	I	Folliculitis	Mild	Atopic dermatitis	300	8	2.4	(-)	<i>S. aureus</i>	0.78	Unchanged	Markedly improved	(-)
2	86 F	I	Folliculitis	Moderate	Hypertension	300	7	2.1	(-)	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.2	Eradicated	Cured	(-)
3	27 M	I	Folliculitis	Mild	(-)	300	8	2.4	(-)	<i>Corynebacterium</i> sp.	0.2	Eradicated	Moderately improved	(-)
4	22 M	I	Folliculitis	Moderate	(-)	200	7	1.4	Puncture	<i>E. cloacae</i>	>100	Unchanged	Moderately improved	(-)
5	36 F	I	Folliculitis	Mild	(-)	300	8	2.4	Puncture	<i>S. aureus</i>	0.2	Unknown	Markedly improved	(-)
6	54 F	II	Furuncle	Moderate	(-)	300	8	2.4	Incision	<i>S. aureus</i>	>100	Eradicated	Markedly improved	(-)
7	63 M	II	Carbuncle	Moderate	(-)	400	9	3.6	Incision	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.39	Unchanged	Markedly improved	(-)
8	49 M	II	Carbuncle	Moderate	(-)	300	14	4.2	(-)	<i>B. subtilis</i>		Eradicated	Markedly improved	(-)
9	45 M	II	Carbuncle	Severe	(-)	300	8	2.25	Puncture	<i>S. aureus</i> Group <i>G. Streptococcus</i> sp.	0.39 0.39	Replaced	Markedly improved	(-)
10	63 M	IV	Phlegmon	Moderate	(-)	300	7	2.1	(-)	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	0.39 0.39	Partially eradicated	Moderately improved	(-)
11	45 M	V	Infectious atheroma	Severe	(-)	300	8	2.25	Incision	<i>Corynebacterium</i> sp.	25	Eradicated	Markedly improved	(-)
12	48 F	V	Infectious atheroma	Moderate	(-)	300	8	2.4	Incision	<i>Staphylococcus</i> sp.	>100	Eradicated	Cured	(-)
13	19 M	V	Acne conglobata	Moderate	(-)	300	7	2.1	(-)	N.D.		Unknown	Slightly improved	(-)
14	21 M	V	Chronic pyoderma	Severe	(-)	300	12	3.6	Incision	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.2	Partially eradicated	Slightly improved	(-)
15	32 F	VI	Secondary infection	Moderate	(-)	300	7	2.1	(-)	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	0.39 100	Replaced	Moderately improved	(-)
16	74 M	VI	Secondary infection	Mild	Erythroderma	300	7	2.1	Incision	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Markedly improved	(-)
17	38 F	VI	Secondary infection	Moderate	Malignant fibrous histiocytoma	200	11	2.2	(-)	N.D.		Unknown	Cured	(-)

N.D.: Not detected

Table 2 Clinical effect

Group	Diagnosis	Cured	Markedly improved	Moderately improved	Slightly improved	Total
I	Folliculitis	1	2	2		5
II	Furuncle		1			1
	Carbuncle		3			3
IV	Phlegmon			1		1
V	Infectious atheroma	1	1			2
	Acne conglobata				1	1
	Chronic pyoderma				1	1
VI	Secondary infection	1	1	1		3
Total		3	8	4	2	17

Table 3 Bacteriological effect

Organism	Eradicated	Partially Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	Total
<i>S. aureus</i>	2			1	1	4
<i>Staphylococcus</i> sp.	2	1		1		4
<i>Corynebacterium</i> sp.	2					2
<i>B. subtilis</i>	1					1
<i>E. cloacae</i>				1		1
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>		1				1
<i>S. aureus</i> + Group G <i>Streptococcus</i> sp.			1			1
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>			1			1
N.D.					2	2
Total	7	2	2	3	3	17

N.D. : Not detected

Table 4 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	
1	Before	525	17.3	48.6	23.8	8500	1	19	13	53	0.7	15	1.1
	After	495	16.3	45.1	23.5	7800	3	20	15		0.5	18	1.3
2	Before	380	15.8	47.0	33.3	7900	5	17	38	95	0.4	10	1.1
	After	442	16.0	46.8	30.1	6800	3	20	36	105	0.4	11	1.0
3	Before	602	17.8	48.7	24.1	7200	4	32	70	62	0.6	18	1.1
	After	568	16.5	46.1	24.3	5500	10	18	58	56	0.8	15	1.1
4	Before	505	16.8	45.0	23.1	6800	3	15	24	61	0.5	15	1.2
	After	560	17.5	46.2	23.5	7200	0	7	20	60	0.6	18	1.1
5	Before	420	13.5	40.5	12.1	6800	0	7	18	70	0.4	15	1.1
	After	415	16.0	41.2	11.8	7200	1	10	18	62	0.4	18	1.1
6	Before	436	13.0	39.5	21.2	5400	3	18	20	73	0.3	13	0.9
	After	438	13.0	39.3	21.3	6600	1	18	14	63	0.3	15	0.7
7	Before	402	13.0	39.1	31.5	8200	4	18	13	86	0.4	16	1.0
	After	391	12.7	37.8	30.5	9600	2	29	21	75	0.7	15	1.1
8	Before	515	14.0	41.9	36.9	7100	1	24	37	97	0.4	8	1.0
	After	488	13.1	40.0	25.2	6100	2	21	32	82	0.5	12	1.2
9	Before	525	17.1	47.7	20.5	7300	0	40	97	125	1.2	16	1.4
	After												
10	Before	440	16.0	44.0	19.0	6500	1	15	8	70	0.7	16	1.1
	After	460	15.5	33.7	27.3	6100	2	11	10	75	0.6	16	1.1
11	Before	505	16.3	46.4	36.1	12000	0	12	27	94	0.6	12	0.9
	After	503	16.2	46.7	39.3	8000	2	18	25	82	0.4	9	1.0
12	Before	434	13.6	39.0	20.2	5700	3	13	12	60	0.5	9	0.6
	After	437	13.8	38.8	25.1	6200	1	15	19	60	0.4	12	0.7
13	Before	489	15.6	44.8	25.5	6100	3	25	12	112	0.9	15	1.1
	After	487	15.5	44.6	26.1	5000	3	21	17	94	1.4	13	1.3
14	Before	522	16.9	51.2	40.1	12200	0	17	13	86	0.4	10	1.1
	After	517	16.9	49.6	34.7	8800	2	21	26	85	0.6	10	1.0
15	Before	401	11.0	34.6	35.9	5900	1	13	11	68	0.2	9	0.6
	After	386	10.6	33.1	46.2	5800	0	8	5	55	0.3	9	0.7
16	Before	354	11.2	32.4	30.4	8200	37	45	32	196		23	1.0
	After	366	10.9	32.8	37.0	9400	31	83	100	822	0.6	32	1.1
17	Before	441	14.1	41.1	19.8	7200	0	14	11	66	0.4	9	0.7
	After	431	13.8	41.6	20.2	7300	3	26	17	69	0.7	12	0.8

Table 5 Serum and cutaneous tissue levels of RU 28965

Case No.	Dose (mg)	Time (h)	Concentration	
			Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Skin ($\mu\text{g/g}$)
1	150	0.5	0.1	0.63
2	150	2.0	2.3	0.41
3	150	2.0	2.2	1.24
4	150	2.0	9.5	3.21
5	150	2.0	3.8	1.01

(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor)の4段階で行ない、判定基準については、創のあるものでは創の閉鎖を見たものを著効、その他についてはそれぞれの疾患に応じて主治医の判断に任せた。また可能なかぎり投与前また投与後に細菌の分離を試み、細菌学的効果として、消失、一部消失、菌交代、不変、不明の5段階で評価した。なお、分離同定した菌株について、RU 28965, EM, JM, ABPCのMICを日本化学療法学会標準法によって測定した。

II. 治療成績

1. 臨床効果

全症例の詳細、疾患名、投与方法、細菌学的効果、臨床効果、副作用についてはTable 1に示した。また、臨床効果および細菌学的効果のまとめをそれぞれTable 2, 3にまとめた。さらに、臨床検査値一覧をTable 4に示した。臨床成績は全症例17例中、治癒3例、著しく改善8例、かなり改善4例、やや改善2例で、改善率は88.2%であった。

2. 細菌学的効果

分離菌は *S. aureus* が7株と最も多く、その他 *Staphylococcus* sp., *Corynebacterium* sp. の順であった。細菌学的効果は、細菌学的検討を行なった15例中、消失7例、一部消失2例、菌交代2例、不変3例、不明1例であった。消失率は14例中9例で、64%であった。

3. 副作用および臨床検査値異常

臨床的には副作用は認められず、1例にGOT・GPTの上昇を認めたが、投与中止後正常値に復した。その他の臨床検査値の異常化は全例において認められなかった。

III. RU 28965の組織内濃度の検討

われわれは皮膚生検患者5例を対象に、本剤150 mg投与後、30分および2時間後の血清中と皮膚組織内濃度の検討を行なった。その結果をTable 5に示す。結果は投与2時間後の平均で血清4.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、皮膚組織1.47 $\mu\text{g}/\text{g}$ で、皮膚への移行率は33.0%であった。

IV. 考 察

本剤は半合成マクロライド系抗生物質であるが、従来のエリスロマイシンに比較して以下の点が優れていると思われる。すなわち、分子内ケタール化がないため胃酸抵抗性に優れている、吸収が良く半減期が長い、マクロライド系抗生物質の中では最も代謝を受ける割合が少ない、抗菌スペクトル、抗菌力はエリスロマイシンとほぼ同等である¹⁾。本治験においても1日300 mg投与で88.2%と優れた臨床効果を認め、副作用および臨床検査値異常についても、1例に軽度のGOT・GPTの上昇を認めたもの中止後正常に復している。またその血中および組織内への移行も良好であった。

以上からも、本剤は1日300 mg分2経口投与で十分な臨床効果が得られ、また、従来のマクロライド系抗生物質でしばしば問題にされてきた肝障害についても、1日投与量の軽減に伴い、高い安全性が期待できる薬剤であると思われる。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム IV. RU 28965, 盛岡, 1987

RU 28965 CLINICAL EFFICACY AND SKIN TISSUE LEVELS

YASUTAKA KIMURA, MASATARO HIRUMA and ATSUSHI KUKITA

Department of Dermatology, National Defense Medical College

We performed basic and clinical studies on RU 28965, a new macrolide antibiotic.

RU 28965 was administered to 17 patients, diagnosed as having folliculitis in 5 cases, furuncle in 1, carbuncle in 3 cases, phlegmon in 1 case, infectious atheroma in 2 cases, acne conglobata in 1 case, chronic pyoderma in 1 case and secondary infection in 3 cases. The clinical efficacy rate was 82%, with the following results : cured 4, remarkably improved 8, moderately improved 3 and slightly improved 2.

No adverse reactions were observed, although abnormal laboratory findings were observed in one case, namely, elevation of GOT and GPT.

The mean RU 28965 levels in serum and skin tissue were $4.45 \mu\text{g/ml}$ and $1.47 \mu\text{g/g}$ at 2h after oral administration. The rate of transfer of RU 28965 into the skin tissue was 33.0%.