RU 28965錠による化膿性皮膚疾患の治療

川口新暉・川口早苗・高橋 久
帝京大学医学部皮膚科学教室

竹島真徳
小川赤十字病院皮膚科

新しい経口マクロライド系抗生剤RU 28965の化膿性皮膚疾患に対する有効性，安全性の検討を行った。検討の対象は第Ⅰ群：毛嚢炎5例，第Ⅱ群：癤9例，癤腫症1例，第Ⅲ群：膿痂疹性湿疹1例，第Ⅳ群：蜂巣炎1例，丹毒1例，化膿性爪囲炎2例，第Ⅴ群：化膿性汗腺炎1例，感染性粉瘤6例，第Ⅵ群：二次感染1例であった。疾患群別の臨床効果は第Ⅰ群：治癒3例，やや改善1例，不変1例，第Ⅱ群：治癒4例，著しく改善5例，不変1例，第Ⅲ群：著しく改善1例，第Ⅳ群：治癒3例，著しく改善1例，第Ⅴ群：治癒2例，かなり改善2例，やや改善1例，不変1例，増悪1例，第Ⅵ群：治癒1例であり，全体の有効率は78.6%(かなり改善以上)であった。

細菌学的検査を行った23例のうち21例より菌が分離された。菌の内訳は *S. aureus* 9株，*Staphylococcus* sp. 8株，その他7株であった。

副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

新しく開発された半合成マクロライド系抗生物質RU 28965錠を皮膚化膿性疾患患者に投与し，臨床効果および安全性について検討する機会を得たので報告する。

I．治験方法

1．対象

昭和61年1月から61年8月の間に，帝京大学皮膚科ならびに小川赤十字病院皮膚科を訪れた患者のうち，化膿性の皮膚疾患を有し次の除外規定に該当しない患者を対象とした。

1）マクロライド系抗生物質に過敏症の既往のある患者。

2）重篤な肝機能および腎機能障害のある患者。

3）基礎疾患が重篤で治験の継続又は判定に影響があると思われる患者。

4）直前(2日以内)まで化学療法剤を使用していた患者。

5）妊婦および授乳中の患者。

6）その他主治医が不適と判断する患者。

患者の総計は28例で，年齢は13～82歳，男性16例，女性12例であった。

2．投与方法

RU 28965 150 mg 錠を1回1錠，1日2回朝・夕食前に経口投与し，投与期間は5～18日間(平均9.3日間)であった。

3．評価方法

1）臨床効果

対象疾患を下記のように6群に分け，各群について適当と思われる評価項目(下記カッコ内)を定めて，その程度を治療開始日，3日後，7日後，10日後，14日後に観察することにより改善度を評価した。

第Ⅰ群：毛嚢炎
(丘疹，膿疱，硬結)

第Ⅱ群：癤，癤腫症，癰
(硬結，自発痛，圧痛，発赤，腫脹)

第Ⅲ群：伝染性膿痂疹，膿痂疹性湿疹
(水疱，びらん，発赤，発疹新生)

第Ⅳ群：蜂巣炎，丹毒，表在性リンパ管(節)炎，化膿性爪囲炎，瘭疽，感染性血栓性静脈炎
(硬結，自発痛，圧痛，発赤，腫脹)

第Ⅴ群：皮下膿瘍，化膿性汗腺炎，感染性粉瘤，集簇性痤瘡，慢性膿皮症，肛門周囲膿瘍
(硬結，自発痛，圧痛，発赤，腫脹)

第Ⅵ群：外傷・熱傷・手術創などの二次感染，感染性褥瘡
(自発痛，圧痛，発赤，腫脹，膿苔付着，浸出液)

臨床効果は投与終了時の全般改善度をもとに次の7段階で評価した。

1：治癒
2：著しく改善
3：かなり改善

Table 1-1 Summary of cases

No.	Age · Sex	B.W. (kg)	Group	Diagnosis	Severity	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Surgical procedure	Isolated organism	MIC (10^6/ml)	Bacteriol. efficacy	Clinical efficacy	Side-effects	Usefulness
1	16 · F		I	Folliculitis	Mild	300	10	3		*S. aureus* *Staphylococcus* sp.	0.1 0.2	Unknown	Unchanged	−	Not useful
2	43 · F		I	Folliculitis	Moderate	300	8	2.4		*Staphylococcus* sp.	0.2	Eradicated	Cured	−	Extremely useful
3	43 · M		I	Folliculitis	Mild	300	8	2.4		*Staphylococcus* sp.	0.2	Eradicated	Cured	−	Extremely useful
4	45 · M		I	Folliculitis	Severe	300	7	2.1		*Staphylococcus* sp.	0.2	Unknown	Slightly improved	−	Slightly useful
5	69 · F	45	I	Folliculitis	Mild	300	7	2.1		*B. subtilis*		Eradicated	Cured	−	Extremely useful
6	55 · F		II	Furuncle	Mild	300	9	2.7		Not detected		Eradicated	Cured	−	Extremely useful
7	33 · M		II	Furuncle	Moderate	300	14	4.2		*Peptostreptococcus* sp.	0.78	Eradicated	Cured	−	Extremely useful
8	33 · M		II	Furuncle	Moderate	300	5	1.5	Incision	Not detected		Unknown	Markedly improved	−	Extremely useful
9	75 · M		II	Furuncle	Moderate	300	8	2.4		*S. aureus*	>100	Unknown	Markedly improved	−	Extremely useful
10	72 · M		II	Furuncle	Mild	300	11	3.3		Not tested		Unknown	Cured	−	Extremely useful
11	57 · F		II	Furuncle	Moderate	300	8	2.4		*S. aureus*	>100	Unknown	Unchanged	−	Not useful
12	70 · M		II	Furuncle	Severe	300	7	2.1		*S. aureus*	>100	Eradicated	Cured	−	Extremely useful
13	19 · F	50	II	Furuncle	Moderate	300	14	4.2	Puncture	Not tested		Unknown	Markedly improved	−	Useful
14	37 · F	62	II	Furuncle	Moderate	300	14	4.2		*Staphylococcus* sp.	0.2	Unknown	Markedly improved	−	Useful

Table 1-2 Summary of cases

No.	Age・Sex	B.W. (kg)	Group	Diagnosis	Severity	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Surgical procedure	Isolated organism	MIC (10^6/ml)	Bacteriol efficacy	Clinical efficacy	Side-effects	Usefulness
15	82・F		II	Furunculosis	Moderate	300	13	3.9		*S. aureus*	>100	Unknown	Markedly improved	–	Useful
16	30・M		III	Eczema impetiginosum	Moderate	300	6	1.8		*S. aureus*	0.2	Unknown	Markedly improved	–	Extremely useful
17	51・M		IV	Phlegmon	Severe	300	15	4.5		*S. aureus*	0.39	Eradicated	Cured	–	Extremely useful
18	59・M		IV	Erysipelas	Moderate	300	18	5.4		*S. pyogenes*	0.39	Eradicated	Cured	–	Useful
19	26・F		IV	Suppurative Paronychia	Moderate	300	11	3.3		*S. aureus*	0.78	Eradicated	Markedly improved	–	Extremely useful
20	34・F	50	IV	Suppurative Paronychia	Mild	300	7	2.1		Not tested		Unknown	Cured	–	Extremely useful
21	38・F	58	V	Sweat gland abscess	Moderate	300	7	2.1		*M. luteus* *E. faecalis*	0.1 12.5	Unknown	Unchanged	–	Not useful
22	38・M		V	Infectious atheroma	Moderate	300	6	1.8		*Staphylococcus* sp.	0.2	Unknown	Slightly improved	–	Slightly useful
23	68・M		V	Infectious atheroma	Moderate	300	7	2.1		*Staphylococcus* sp.	0.2	Unknown	Moderately improved	–	Useful
24	56・M		V	Infectious atheroma	Moderate	300	6	1.8		*Staphylococcus* sp.	0.2	Unknown	Moderately improved	–	Useful
25	67・M	70	V	Infectious atheroma	Moderate	300	5	1.5		Not detected		Unknown	Aggravated	–	Undesirable
26	36・M	70	V	Infectious atheroma	Moderate	300	10	3		Not tested		Unknown	Cured	–	Extremely useful
27	33・F	47	V	Infectious atheroma	Moderate	300	10	3	Incision	*S. agalactiae*	0.78	Unknown	Cured	–	Extremely useful
28	13・M	32	VI	Secondary infection	Moderate	300	9	2.7		*S. pyogenes* *S. aureus*	0.39 0.39	Eradicated	Cured	–	Extremely useful

4：やや改善

5：不変

6：増悪

7：著しく増悪

2）細菌学的効果

病巣の細菌学的検査を治験開始日および病変の経過により投与後にも実施し，菌の消長より細菌学的効果を次の5段階で判定した。

1：陰性化

2：一部消失

3：菌交代

4：不変

5：不明

3）概括安全度

治療開始日および投与終了時に臨床検査を実施し，また，治療開始後に副作用の有無および程度の観察を行った。

Ⅱ．治験結果

1．臨床効果

治験症例28例の一覧表を Table 1に示す。疾患群別の臨床効果は，第Ⅰ群5例中治癒3例，やや改善1例，不変1例，第Ⅱ群10例中治癒4例，著しく改善5例，不変1例，第Ⅲ群著しく改善1例，第Ⅳ群4例中治癒3例，著しく改善1例，第Ⅴ群7例中治癒2例，かなり改善2例，やや改善1例，不変1例，増悪1例，第Ⅵ群治癒1例（Table 2）で，全体の有効率は78.6％（かなり改善以上）であった。

2．細菌学的効果

細菌学的検査を行った23例のうち21例より菌が分離された。分離菌別の細菌学的効果は Table 3に示した通りであり，菌の消長が不明のもの以外は全例陰性化であった。

分離菌24株中，*S. aureus* が9株，コアグラーゼ陰性の *Staphylococcus* sp. が8株で，*S. aureus* 4株が MIC＞100 μg/ml 以上の耐性菌であった。

3．臨床検査値異常および副作用

臨床検査値異常，副作用とも特に認められなかった。

Ⅲ．考　案

マクロライド系抗生物質は経口剤が多く，皮膚科などの外来投与に適し，かつ皮膚科領域の主要起炎菌であるグラム陽性球菌に有効であるなどの特性を有するものであるが，血中濃度が上がらない憾みがある。今回，血中濃度が高くなる新マクロライド系薬である RU 28965を用いて，その効果を皮膚科学的に検討した。しかし，最近皮膚科領域においてマクロライド系やペニシリン系抗生剤の耐性が高くなっている。今回，エリスロマイシンAの9位のケトンを2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換した新しい半合成マクロライド系抗生剤である RU 28965を，1日300 mg，5～18日間経口的に各種皮膚感染症に投与し，臨床効果と細菌学的効果についての検討も行った。

今回，RU 28965の内服による治療成績は28例中治癒

Table 2 Clinical effect

Group	Diagnosis	Clinical effect							Total
		Cured	Markedly improved	Moderately improved	Slightly improved	Unchanged	Aggravated	Markedly aggravated	
Ⅰ	Folliculitis	3			1	1			5
Ⅱ	Furuncle	4	4			1			9
	Furunculosis		1						1
Ⅲ	Eczema impetiginosum		1						1
Ⅳ	Phlegmon	1							1
	Erysipelas	1							1
	Suppurative paronychia	1	1						2
Ⅴ	Sweat gland abscess					1			1
	Infectious atheroma	2		2	1		1		6
Ⅵ	Secondary infection	1							1
Total		13	7	2	2	3	1		28

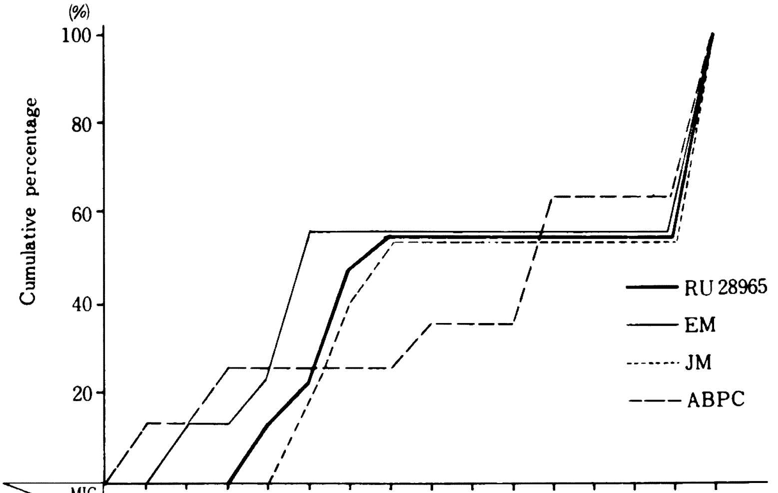
13例，著しく改善7例，かなり改善2例であり，かなり改善以上を有効と考えると有効率は78.6%となり高い臨床効果を示した。

疾患群別に効果をみてみると，癤や癤腫症などを含む第II群，膿痂疹性湿疹，伝染性膿痂疹の第III群，蜂窩織炎，丹毒などの第IV群，二次感染を含む第VI群では，かなり改善以上が90～100%と極めて高い成績が得られた。しかし，毛嚢炎の第I群と感染性粉瘤や化膿性汗腺炎などを含む第V群では，それぞれ60%，66%と低い結果であった。これは従来の他の抗生剤の化膿性皮膚疾患に対する臨床成績と同様の傾向である。第I群は皮脂の分泌亢進や起炎菌が *Propionibacterium acnes* や *Pityrosporum* などが関与しているため，本剤のみの単独投与による有効率は良くない。第V群では薬剤が嚢腫壁を滲透して効果を発揮するため充分な効果が得られなかった。また，浅在性化膿性疾患を代表する癤などを含む第II群と蜂窩織

Table 3 Bacterial effect

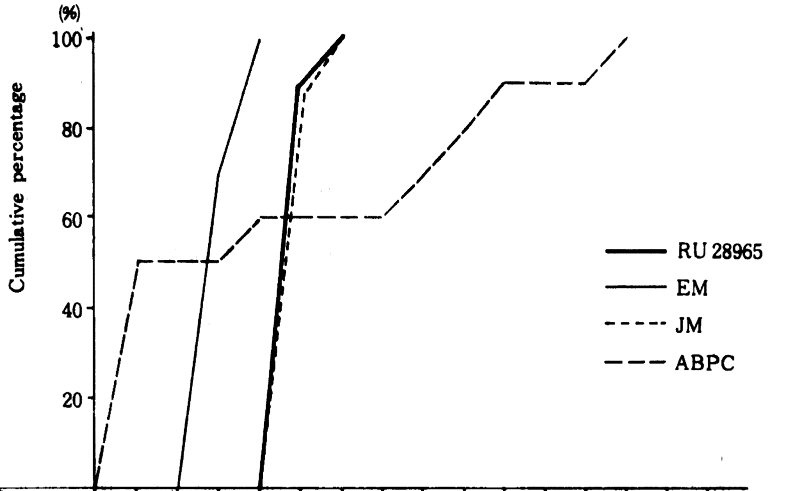
Organism		Bacterial effect: Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	Total
Single	*S. aureus*	3				4	7
	Staphylococcus sp.	2				5	7
	S. agalactiae					1	1
	Peptostreptococcus sp.	1					1
	B. subtilis	1					1
	S. pyogenes	1					1
Mixed	*S. aureus*+*Staphylococcus* sp.					1	1
	S. aureus+*S. pyogenes*	1					1
	E. faecalis+*M. luteus*					1	1
Total		9				12	21

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus* (10^6 cells/ml)



Drug \ MIC	<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 (μg/ml)
RU 28965				1	1	2	1								4
EM		1		1	3										4
JM					2	2	1								4
ABPC	1		1					1			2				3

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus* sp.



Drug \ MIC	<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 (μg/ml)
RU 28965					9	1									
EM			7	3											
JM					9	1									
ABPC	5			1				1	1	1			1		

炎，丹毒などを含む第Ⅳ群では，それぞれ90%，100%の高い有効率を示した。

細菌学的検討では，化膿性皮膚疾患の原因菌として検出頻度の高い *S. aureus*，*Staphylococcus* sp. の病巣分離株に対する MIC を検討してみた(Fig. 1，2)。RU 28965 の *S. aureus* に対する MIC のピークは0.39 μg/ml であり，EM と比較してみると 1 管程度高いが，JM とほぼ同等あるいはそれよりも優れた抗菌力を示した。ABPC と比べると明らかに優れた抗菌力を示した。また，100 μg/ml 以上の耐性菌は RU 28965，EM，JM，ABPC ともほぼ同程度を示した。一方，*Staphylococcus* sp. に対する MIC では，RU 28965と JM はほぼ同等の抗菌力を示したが，EM に比較すると 2 管程度高かった。

本剤の治験中，副作用は全く認められなかった。臨床検査異常値も有意な上昇はほとんど認めなかった。

以上のように本剤の皮膚科領域における有効性と安全性について検討したが，得られたこれらの結果から化膿性皮膚疾患に対して極めて有用であり，副作用も全く認められず，極めて安全性の高い薬剤であることがいえる。

TREATMENT OF PYODERMATITIS WITH RU 28965

YOSHITERU KAWAGUCHI, SANAE KAWAGUCHI and HISASHI TAKAHASHI
Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

MASANORI TAKESHIMA
Department of Dermatology, Ogawa Red Cross Hospital

We investigated the efficacy and safety of a new oral macrolide, RU 28965, for pyodermatitis. The results are presented here.

The subjects were : Group Ⅰ, folliculitis 5 ; Group Ⅱ, furuncle 9 and boil 1 ; Group Ⅲ, eczema impetiginosum 1 ; Group Ⅳ, cellulitis 1, erysipelas 1 and pyoparonychia 2 ; Group Ⅴ, hydradenitis suppurativa 1 and infectious atheroma 6, and Group Ⅵ, secondary infection 1.

Clinical effect classified by group was : Group Ⅰ, cure 3 cases, slight improvement 1 and unchanged 1 ; Group Ⅱ, cure 4, marked improvement 5 and unchanged 1 ; Group Ⅲ, marked improvement 1 ; Group Ⅳ, cure 3 and marked improvement 1 ; Group Ⅴ, cure 2, fair improvement 2, slight improvement 1, unchanged 1 and aggravation 1 ; Group Ⅵ, cure 1. The overall efficacy rate was 78.6%(fair, improvement and better).

Organisms isolated from 21 of 23 cases were investigated bacteriologically : 9 strains of *S. aureus*, 8 of *Staphylococcus* sp. and 7 other strains. Neither side-effects nor abnormal laboratory test results were observed.