

皮膚科領域における RU 28965 の使用経験

高橋 収・武田克之

徳島大学医学部皮膚科学教室

新しい経口マクロライド系抗生剤 RU 28965 を皮膚科領域の細菌感染症に使用し、その効果を検討した。対象疾患は毛嚢炎 5 例、疔 3 例、癰 2 例、丹毒 1 例、蜂巣炎と表在性リンパ管炎の併発 1 例、皮下膿瘍 1 例、感染性粉瘤 2 例、集簇性瘻瘻 2 例、二次感染 3 例の 20 例であった。副作用のため途中で投与を中止した 2 例を除く 18 例に対する臨床効果は、治癒 12 例、著しく改善 3 例、かなり改善、やや改善、不変各々 1 例であり、有効率は 88.9% (かなり改善以上) であった。病巣より分離された菌は *S. aureus* 6 株、Coagulase negative の *Staphylococcus* sp. 5 株、*B. subtilis* 1 株であり、全体の消失率は 100% であった。臨床検査値異常はクームス陽性化、ヘモグロビン低下各々 2 例、ヘマトクリット値低下 1 例が認められ、また、副作用は嘔気・嘔吐等の消化器症状が 2 例に認められた。

以上の結果を総合した有用率は 83.3% (有用以上) であった。

RU 28965 は、フランス、ルセル・ユクラフ社によって新しく開発された半合成マクロライド系抗生物質であり、その化学構造は Fig. 1 に示す通りである。本剤はエリスロマイシン (EM) と同様の抗菌スペクトルを有し、*in vitro* における効菌力は EM とほぼ同等であるが、EM に比べ胃酸抵抗性にすぐれ、吸収が良く半減期が長い等の特徴を有する。

今回、われわれは皮膚科領域の細菌感染症に対して本剤を使用する機会を得、臨床的および細菌学的検討を行ったので報告する。

I. 試験方法

1. 対象

昭和 61 年 3 月より同年 6 月までに当科を受診した細菌性皮膚疾患患者 20 例を対象とした。性別は男性 11 例、女性 9 例、年齢は 21~70 歳であった。疾患の内訳は、第 I 群：毛嚢炎 5 例、第 II 群：疔 3 例、癰 2 例、第 IV 群：丹毒 1 例、蜂巣炎と表在性リンパ管炎の併発 1 例、第 V 群：皮下膿瘍 1 例、感染性粉瘤 2 例、集簇性瘻瘻 2 例、第 VI 群：二次感染 3 例であった。

2. 投与方法

一日投与量は 300 mg とし、150 mg 錠 1 錠を朝・夕食前に経口投与した。投与期間は 7 日間以上を原則とし、最長で 15 日間であった。

3. 評価方法

投与開始時の重症度を、皮膚所見の程度、病巣の程度あるいは全身症状から、軽症、中等症、重症の 3 段階で評価した。

症状の観察は、第 I 群では丘疹、膿疱、硬結、第 II、第 IV、第 V 群では硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫脹、第

VI 群では自発痛、圧痛、発赤、腫脹、膿疱付着、浸出液を指標とし、原則として、治療開始日、3 日後、7 日後、10 日後および 14 日後に観察を行った。

全般改善度は、上記観察日毎に投与前と比較した症状の改善度を総合して、治癒、著しく改善、かなり改善、やや改善、不変、増悪、著しく増悪、の 7 段階で評価した。また治療開始後、各評価日毎に副作用の有無を確認し、その程度を、なし、軽度、中等度、高度の 4 段階で評価した。さらに、可能な症例については治療開始日および投与終了時に、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査等の臨床検査を実施した。なお、副作用および臨床検査値異常を認めた場合には、薬剤との関連性を、関係なし、関係ないらしい、関係あるかもしれない、多分関係あり、明らかに関係あり、の 5 段階で判定した。

病巣の細菌学的検査は、治療開始日および可能ならば投与後にも実施し、細菌学的効果を、陰性化、一部消失、

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965

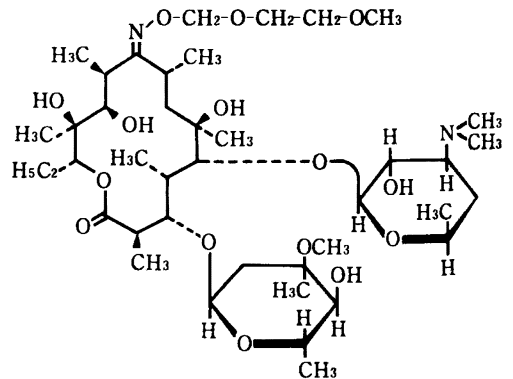


Table 1-1 Clinical results of RU 28965

| Case No. | Age Sex | BW (kg) | Group | Diagnosis | Severity | Administration | | | Surgical treatment | Organism | MIC RU 28965 10 ⁹ /ml | Bacterial effect | Clinical effect | Side-effects | Utility |
|----------|---------|---------|-------|--|----------|-----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------------------|----------------------------------|------------------|-------------------|--|------------------|
| | | | | | | Daily dose (mg) | Duration (days) | Total dose (g) | | | | | | | |
| 1 | 34 M | 72 | I | Folliculitis | Mild | 300 | 5 | 1.5 | | Not tested | | Unknown | Cured | Coombs' test (--→±) | Extremely useful |
| 2 | 35 F | 60 | I | Folliculitis | Mild | 300 | 5 | 1.5 | | Not tested | | Unknown | Cured | | Extremely useful |
| 3 | 38 F | 50 | I | Folliculitis | Mild | 300 | 5 | 1.5 | Puncture | <i>S. aureus</i> | 0.39 | Eradicated | Cured | Hemoglobin (12.5→10.5) Hematocrit (36.8→31.5) | Extremely useful |
| 4 | 37 F | 50 | I | Folliculitis | Mild | 300 | 1 | 0.3 | | Not tested | | Unknown | Unchanged | Nausea Anorexia | Not useful |
| 5 | 36 M | 95 | I | Folliculitis | Mild | 300 | 5 | 1.5 | | <i>S. aureus</i> | 0.39 | Eradicated | Cured | | Extremely useful |
| 6 | 30 F | 76 | II | Furuncle | Moderate | 300 | 10 | 3 | Incision | Not tested | | Unknown | Cured | | Extremely useful |
| 7 | 38 M | 68 | II | Furuncle | Mild | 300 | 10 | 3 | Incision | <i>S. aureus</i> C.N.S. | 0.2 >100 | Eradicated | Cured | | Useful |
| 8 | 22 F | 50 | II | Furuncle | Moderate | 300 | 7 | 2.1 | Incision | <i>S. aureus</i> | 0.78 | Eradicated | Markedly improved | | Useful |
| 9 | 63 M | 63 | II | Carbuncle | Mild | 300 | 10 | 3 | | C.N.S. | | Eradicated | Cured | | Extremely useful |
| 10 | 70 M | 53 | II | Carbuncle | Moderate | 300 | 15 | 4.5 | | Not detected | | Unknown | Markedly improved | | Useful |
| 11 | 39 F | 56 | IV | Erysipelas | Moderate | 300 | 8 | 2.4 | | Not tested | | Unknown | Cured | Coombs' test (--→+) | Extremely useful |
| 12 | 51 M | 60 | IV | Phlegmon + Superficial lymphangitis | Moderate | 300 | 14 | 4.2 | | Not tested | | Unknown | Cured | Hemoglobin (14.6→13.7) | Extremely useful |

Table 1-2 Clinical results of RU 28965

| Case No. | Age Sex | BW (kg) | Group | Diagnosis | Severity | Administration | | | Surgical treatment | Organism | MIC RU 28965 10 ⁷ /ml | Bacterial effect | Clinical effect | Side-effects | Utility |
|----------|------------|------------|-------|----------------------|----------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--|----------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| | | | | | | Daily dose (mg) | Duration (days) | Total dose (g) | | | | | | | |
| 13 | 71 F | | V | Subcutaneous abscess | Moderate | 300 | 1 | 0.3 | Puncture | <i>S. aureus</i> | 0.39 | Unknown | Unchanged | Nausea Vomiting | Undesirable |
| 14 | 28 M | 60 | V | Infectious atheroma | Moderate | 300 | 5 | 1.5 | | C.N.S. | 0.2 | Eradicated | Cured | | Extremely useful |
| 15 | 59 F | 56 | V | Infectious atheroma | Mild | 300 | 9 | 2.7 | Puncture | C.N.S. | 0.1 | Unknown | Moderately improved | | Slightly useful |
| 16 | 26 M | | V | Acne conglobata | Severe | 300 | 15 | 4.5 | | Not detected | | Unknown | Slightly improved | | Slightly useful |
| 17 | 28 M | 62 | V | Acne conglobata | Moderate | 300 | 14 | 4.2 | Puncture | <i>B. subtilis</i> | | Unknown | Unchanged | | Not useful |
| 18 | 33 F | 55 | VI | Secondary infection | Moderate | 300 | 10 | 3 | | <i>S. aureus</i> | 0.78 | Partially eradicated | Unknown | | Useful |
| 19 | 21 M | 82 | VI | Secondary infection | Mild | 300 | 5 | 1.5 | | C.N.S. | 0.2 | Eradicated | Cured | | Extremely useful |
| 20 | 21 M | 63 | VI | Secondary infection | Mild | 300 | 5 | 1.5 | | <i>S. aureus</i> | 0.39 | Eradicated | Cured | | Extremely useful |

菌交代、不変、不明の5段階で評価した。

臨床効果は、投与終了時の改善度をもとに全般改善度と同様に7段階で評価した。

有用性については、投与終了後に全般改善度および副作用、臨床検査値異常の有無等を勘案して、きわめて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくない、の5段階で評価した。

II. 成 績

症例の一覧をTable 1にまとめて示した。副作用のため途中で投与を中止した2例を除いた18例の臨床効果についてみると、治癒12例、著しく改善3例、かなり改善、やや改善、不変各々1例で、かなり改善以上の有効率は89.9%と良好な結果を得た(Table 2)。

細菌学的検討の結果については、投与前に細菌学的検査を実施した14例のうち12例より菌を分離同定した。

菌の内訳は *S. aureus* 6株、Coagulase negative の *Staphylococcus* sp. 5株、*B. subtilis* 1株であり、分離菌別の細菌学的効果はTable 3に示した通りであった。

本剤との関係が疑われた臨床検査値異常はクームス陽性化2例、ヘモグロビン低下2例、ヘマトクリット値低下1例であったが、その変動の程度はいずれも軽度であった。また、副作用については嘔気・嘔吐等の消化器症状が3例に認められた。このうち2例は本剤との関係が疑われ、途中で投与を中止した。いずれも症状は中止後消失した(Case No. 4, 13)。他の1例については症状が本剤の投与中に出現し、治療による投与中止後に消失したことより薬剤との関係が疑われたが、患者本人の証言より関係はないらしいと考えられた(Case No. 2)。

以上の結果を総合して判定した有用性はTable 4に示した通りであり、有用以上の有用率は83.3%であった。

Table 2 Clinical effect

| Group | Diagnosis | Cured | Markedly improved | Moderately improved | Slightly improved | Unchanged | Aggravated | Markedly aggravated | Total |
|-------|---|-------|-------------------|---------------------|-------------------|-----------|------------|---------------------|-------|
| I | Folliculitis | 4 | | | | | | | 4 |
| II | Furuncle | 2 | 1 | | | | | | 3 |
| | Carbuncle | 1 | 1 | | | | | | 2 |
| IV | Phlegmon + Superficial lymphangitis | 1 | | | | | | | 1 |
| | Erysipelas | 1 | | | | | | | 1 |
| V | Infectious atheroma | 1 | | 1 | | | | | 2 |
| | Acne conglobata | | | | 1 | 1 | | | 2 |
| VI | Secondary infection | 2 | 1 | | | | | | 3 |
| Total | | 12 | 3 | 1 | 1 | 1 | | | 18 |

Table 3 Bacterial effect

| Organism | | Eradicated | Replaced | Unchanged | Unknown | Total | Eradicated rate (%) |
|----------|---------------------------|------------|----------|-----------|---------|-------|---------------------|
| Single | <i>S. aureus</i> | 4 | | | 1 | 5 | 100.0 |
| | C.N.S. | 3 | | | 1 | 4 | 100.0 |
| | <i>B. subtilis</i> | | | | 1 | 1 | |
| Mixed | <i>S. aureus</i> + C.N.S. | 1 | | | | 1 | |
| Total | | 8 | | | 3 | 11 | 100.0 |

Table 4 Utility

| Group | Diagnosis | Extremely useful | Useful | Slightly useful | Not useful | Undesirable | Total |
|-------|---|------------------|--------|-----------------|------------|-------------|-------|
| I | Folliculitis | 4 | | | | | 4 |
| II | Furuncle | 1 | 2 | | | | 3 |
| | Carbuncle | 1 | 1 | | | | 2 |
| IV | Phlegmon + Superficial lymphangitis | 1 | | | | | 1 |
| | Erysipelas | 1 | | | | | 1 |
| V | Infectious atheroma | 1 | | 1 | | | 2 |
| | Acne conglobata | | | 1 | 1 | | 2 |
| VI | Secondary infection | 2 | 1 | | | | 3 |
| Total | | 11 | 4 | 2 | 1 | | 18 |

Ⅲ. 考 察

細菌性皮膚疾患の原因菌の大部分は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Haemolytic Streptococcus* などの好気性グラム陽性球菌である。マクロライド系抗生物質は、元来 *Staphylococcus* 属に効力を有する薬剤として開発されてきた抗生物質であり、現在もペニシリンやセフェム系薬剤に対する耐性菌の感染症例、あるいはこれらの薬剤に過敏な症例には使用されている。しかし皮膚科領域より採取した *S. aureus* に対する各種抗菌薬最小発育阻止濃度 (MIC) の検討において、MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のものがエリスロマイシン (EM) で 53.4%、リンコマイシンで 42.9%、セファレキシンで 43.8%、ペニシリン G で 38.4% との報告があり¹⁾、これによると、従来のマクロライド系抗生物質では *Staphylococcus* 属感染症に対し十分な効果は期待できない。

今回われわれが使用した RU 28965 は、抗菌スペクトル、*in vitro* 抗菌力については EM とほぼ等しいが、胃酸に安定で、吸収にすぐれ、良好な組織移行性を示すこ

となどから、*in vivo* 抗菌力では、従来のマクロライド系抗生物質に比し 2~50 倍すぐれていると報告されている²⁾。われわれの使用成績でも、臨床効果の有効率は 88.9%、細菌学的な菌の消失率は 100% と、ともに高い値を示し臨床的に有用な薬剤である。本剤の副作用として消化器症状が 3 例に認められたが、うち 2 例は症状は軽く一時的で、1 例は本剤とは関係ないらしいと思われた。また臨床検査値の所見でも、4 例でヘモグロビン値、ヘマトクリット値、ケームス試験に異常が認められたが、ごく軽度なものであった。

以上の結果から、RU 28965 は皮膚科領域における感染性疾患の治療薬として高く評価され得ると考えた。

文 献

- 1) 荒田次郎, 他: 皮膚ブドウ球菌感染症, 日皮会誌 96, 1458, 1986
- 2) 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 IN THE DERMATOLOGICAL FIELD

OSAMU TAKAHASHI and KATSUYUKI TAKEDA

Department of Dermatology, School of Medicine, Tokushima University, Tokushima

We used RU 28965, a new macrolide antibiotic, in the treatment of bacterial skin infections, and studied its efficacy. The subjects' diseases were folliculitis(5), furuncle(3), carbuncle(2), erysipelas(1), complicated phlegmon and superficial lymphangitis(1), subcutaneous abscess(1), infectious atheroma(2), acne conglobata(2) and secondary infection(3), a total of 20 cases. Administration was discontinued in two cases because of adverse effects. Clinical efficacy in the remaining 18 cases was : cure 12, marked improvement 3, and one case each of moderate improvement, slight improvement and no change. Thus the efficacy rate(moderate improvement or better) was 88.9%. Bacteria isolated from the lesions were *S. aureus*(6 strains), coagulase-negative *Staphylococcus* sp. (5) and *B. subtilis*(1). The overall bacterial elimination rate was 100%. Abnormal laboratory test values were 2 cases of COOMBS' test becoming positive, 2 cases of a decrease in hemoglobin and 1 case of a decrease in hematocrit. As adverse effects, digestive organ symptoms such as nausea, vomiting, etc., occurred in 2 patients.

The utility rate(useful or better), calculated on the basis of overall evaluation of the above results, was 83.3%.