

外科的感染症に対する RU 28965の臨床的検討

高橋孝行・相川直樹・石引久弥
慶應義塾大学医学部外科学教室古谷健二
田無病院外科

経口用マクロライド系抗生物質としてフランス、ルセル・ユクラフ社により開発された RU 28965 を皮膚・軟部組織感染症を中心とする外科的感染症23例に使用し、その臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討を行った。

本剤の投与法は1回100 mg または150 mg を1日2回、朝・夕食前内服とし、投与期間は3日から7日間であり、総投与量は0.8 g から2.1 g であった。臨床的には23例中、有効17例、やや有効4例、無効2例で、有効率73.9%であった。細菌学的には *S. aureus* 8 株中4株が耐性株であった。嫌気性菌3株は感受性であった。副作用については本剤使用中、上下肢の痒痒感を認めた1例を除いて自覚的異常は認めなかった。痒痒感も本剤に起因するか否かは不明であった。検査値では1例にBUNの軽度上昇がみられたが、本剤投与との関連は考えられなかった。

新しい経口用マクロライド系抗生物質である RU 28965 は、Erythromycin A の9位のケトンに2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換した半合成薬剤である。

本剤は Erythromycin (EM) と同様の抗菌スペクトルを示し、*in vitro* 抗菌力では EM と同等かやや劣るものの、胃酸抵抗性に優れ、吸収が良く、良好な組織移行性を示す。したがって、従来のマクロライド系薬剤よりも少ない投与量で高い血中濃度が得られ十分な臨床効果が期待できる。また投与量の減少に伴い安全性も高められると考えられる。

われわれは本剤を23例の外科感染症の患者に使用し、その臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討したので報告する。

I. 対象および方法

対象は昭和61年5月から昭和62年1月までの間に慶應義塾大学病院一般消化器外科および関連施設(田無病院外科)で扱った皮膚・軟部組織感染症を中心とする外科感染症の患者23例で全例外来患者である。対象の年齢は16歳から69歳までで平均年齢は39.0歳であり、性別は男性9例、女性14例であった。感染症の内訳は瘰癧8例、創感染5例(うち術後創感染2例、熱傷創感染1例、擦過創、咬創の感染各1例)、皮下膿瘍4例、感染性粉瘤2例、蜂巣炎、肛門周囲膿瘍、毛包炎、癰腫症の各1例であった。

RU 28965 は1回100 mg または150 mg を1日2回、朝・夕食前に経口投与した。投与期間は3日から7日

あり、総投与量は0.8 g から2.1 g であった。

臨床効果の判定基準は、本剤投与開始後3日以内に感染症に関連した自覚所見の明らかな改善をみたものを有効(Good)、自覚所見の改善にそれ以上の日数を要したものをやや有効(Fair)、自覚所見が不変か、あるいは増悪したものを無効(Poor)とした。副作用の検討としては本剤投与による自覚所見の異常を観察した。

II. 成績

1. 臨床効果

Table 1にRU 28965による治療の対象となった外科感染症とRU 28965の1日使用量、使用期間、総投与量、分離菌臨床効果ならびに細菌学的効果を示した。臨床効果を判定し得たのは23例全例で、有効17例、やや有効4例、無効2例であった。

症例1から8は瘰癧の患者で、陥入爪を合併した症例1から6の6例に対しては部分抜爪を行い、症例7には切開を加えた後本剤を投与した。症例7を除く7例は投与後3日以内に炎症症状が軽快したので有効とした。症例7においては本剤使用中に上下肢に痒痒感が出たため5日目に他の抗生物質に変更した。しかし局所所見は4日目までに疼痛、発赤、腫脹がやや軽減したのでやや有効と判定した。

症例9から13は創感染の症例である。症例9は急性虫垂炎術後の手術創感染で糖尿病合併症例であった。本剤投与9日後にも排膿を認め症状が軽快しなかったので無効とした。症例10は胆石症のため胆摘術を施行後6年目

Table 1 RU 28965 in surgical infections

No.	Age sex	Diagnosis	Treatment			Organism	Clinical effect	Bacteriological response	Remarks
			Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	17y F	Felon	150×2	3	0.9	N.D.	Good	—	
2	20y F	Felon	100×2	4	0.8	<i>Staphylococcus</i> sp.	Good	Eradicated	
3	50y F	Felon	100×2	4	0.8	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>M. organii</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	Good	Eradicated	
4	55y F	Felon	150×2	5	1.5	N.D.	Good	—	
5	16y M	Felon	100×2	4	0.8	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Good	Eradicated	
6	22y M	Felon	150×2	4	1.2	N.D.	Good	—	
7	33y F	Felon	150×2	5	1.5	<i>S. aureus</i>	Fair	Unknown	Incision
8	38y F	Felon	150×2	4	1.2	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	
9	52y M	Wound infection (Stitch abscess)	150×2	7	2.1	<i>E. coli</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	Poor	Reduced	Diabetes mellitus
10	68y F	Wound infection (Stitch abscess)	150×2	5	1.5	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Eradicated	
11	39y M	Wound infection (Burn)	150×2	5	1.5	<i>S. aureus</i>	Fair	Unchanged	
12	18y F	Wound infection (Lt. knee excoriation)	150×2	5	1.5	N.D.	Good	—	
13	39y M	Wound infection (Bite wound)	200×2	4	1.6	<i>Neisseria</i> sp.	Good	Eradicated	Incision
14	32y F	Facial abscess	150×2	4	1.2	N.D.	Good	—	
15	69y F	Lt. knee abscess	150×2	5	1.5	<i>S. aureus</i>	Poor	Unknown	Incision
16	65y F	Lt. footsole abscess	150×2	3	0.9	<i>Staphylococcus</i> sp.	Good	Eradicated	
17	21y M	Rt. thigh abscess	100×2	7	1.4	<i>S. aureus</i>	Fair	Unknown	
18	41y M	Infected atheroma	150×2	3	0.9	<i>Staphylococcus</i> sp.	Good	Eradicated	Incision
19	38y F	Infected atheroma	150×2	3	0.9	N.D.	Fair	—	
20	51y F	Rt. leg phlegmon	150×2	5	1.5	N.D.	Good	—	
21	38y M	Periproctal abscess	150×2	5	1.5	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Good	Eradicated	Incision
22	38y F	Folliculitis	150×2	5	1.5	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	
23	38y M	Furunculosis	150×2	5	1.5	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	Incision

N.D. : Not done

に生じた手術創感染で排膿が認められた。本剤投与3日目に排膿が消失し炎症所見も消退したので有効とした。症例11は左手掌熱傷の創感染で硝酸銀溶液湿布使用後本剤を投与開始したが、症状が軽快するのに3日以上を要したのでやや有効とした。症例12は右膝部擦過創感染、症例13は左手拇指球咬創感染で2例とも本剤投与とともに症状軽快したので有効とした。

症例14から17は皮下膿瘍である。症例14は左耳介前部の膿瘍で排膿あり、本剤投与開始2日後には疼痛、熱感が消退し5日後には炎症所見が完全に消失したので有効とした。症例15は左膝部膿瘍で切開排膿後、本剤の投与を開始したが3日以内に症状軽快せず、無効と判定し他の抗生物質に変更した。症例16は左足趾膿瘍で本剤投与2日目には症状軽快し有効とした。症例17は左大腿膿瘍で本剤投与7日目に炎症所見がほぼ消失したものの排膿がわずかに残ったためやや有効とした。

症例18と19は感染性粉瘤で、症例18では切開後本剤を使用したところ、2日目にはほとんど症状が消失したので有効とした。症例19は本剤投与3日後にもまだ疼痛が残り腫脹も不変のためやや有効とした。

症例20は右下腿蜂巣炎で本剤投与2日間で発赤、熱感、腫脹が消失し圧痛は4日目に消失したが有効とした。

症例21は肛門周囲膿瘍で激痛あり切開排膿後本剤使用し、2日後より症状軽快し6日後には完全消失したため有効とした。

症例22は項部毛包炎で本剤投与3日間で炎症所見が消失したので有効とした。

症例23は左手背の癰腫症で切開排膿後に本剤投与を開始したところ、3日後に症状が軽減し5日後には炎症所見が完全に消失したので有効とした。

以上23例をまとめると有効17例、やや有効4例、無効

2例で、有効率17/23(73.9%)であった。また疾患ごとにもみると創感染(特に消化器系手術後の創感染や熱傷)、膿瘍で有効率は50~60%と低かった。これらの症例を除く表在性感染症に対する有効率は12/14(89.3%)となった(Table 2)。

2. 細菌学的効果

検討対象23例中原因菌と考えられる細菌が分離された症例は16例で、うち12例が単独菌感染、4例が複数菌感染であった。分離菌の総株数は22株で好気性菌ではグラム陽性球菌13株、グラム陰性桿菌5株、*Neisseria*属1株、嫌気性菌は3株であった。グラム陽性球菌が13/22(59.1%)と最も多かった。複数菌感染症例ではグラム陰性桿菌と嫌気性菌の組み合わせが4例中3例と多く認められた。細菌学的効果は13例で検討され、消失11例、減少1例、不変1例であった(Table 1)。

単独菌感染と複数菌感染を一括して菌種別の臨床効果を見ると、グラム陽性球菌9/13(69.2%)、グラム陰性桿菌4/5(80%)、*Neisseria*属1/1(100%)、嫌気性菌2/3(66.7%)であった(Table 3)。

分離菌種別にみた細菌学的効果をTable 4に示した。*S. aureus*が分離され効果不明と判定したのは症例7、15、17の3例であった。症例7は本剤使用后、上下肢に痒痒感が出現したため薬剤をCefroxadine(CXD)に変更し、変更後4日目の膿の培養では*S. aureus*のほかに*K. pneumoniae*も分離された。本剤使用中止直後の膿培養がないので不明とした。症例15は臨床効果で無効と判定され、本剤使用后5日目に他の抗生剤に変更され10日後に排膿は消失したが、その間に培養検査が実施されなかった。症例17も投与前の培養検査のみで肉眼的な排膿量の減少は認められたが、その後培養検査はされなかったので不明とした。*S. aureus*が分離され不変と判定された

Table 2 Clinical effect of RU 28965 on surgical infections

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Good	Fair	Poor	Unknown	
Felon	8	7	1			7/8 (87.5)
Wound infection	5	3	1	1		3/5 (60.0)
Abscess	4	2	1	1		2/4 (50.0)
Infected atheroma	2	1	1			1/2 (50.0)
Phlegmon	1	1				1/1
Periproctal abscess	1	1				1/1
Folliculitis	1	1				1/1
Furunculosis	1	1				1/1
Total	23	17	4	2	0	17/23 (73.9)

のは症例11で、感受性試験では本剤に対するMICが100 $\mu\text{g/ml}$ より大きく耐性を示した。*E. coli* が分離され不変と判定されたのは症例9で、*Peptostreptococcus* との複数菌感染症例であり本剤投与後の検査では *Peptostreptococcus* は分離されず *E. coli* のみが認められた。そこで *E. coli* は不変、*Peptostreptococcus* は消失として扱い、症例としての細菌学的効果は減少と判定した。

菌消失率はグラム陽性球菌9/10(90%)、グラム陰性桿菌4/5(80%)、*Neisseria* 属1/1(100%)、嫌気性菌3/3(100%)で、全体では17/19(89.5%)と高値であった。

分離菌に対するRU 28965, EM, JM, ABPCのMIC

値をTable 5に示した。グラム陽性球菌のうち *S. aureus* に耐性株が多く、臨床効果判定で有効でなかった4例中3例はMICが100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。これら3例の細菌学的効果も1例は不変で2例は不明であるが、肉眼的には排膿の持続があり無効であった。グラム陰性桿菌は5株すべて4剤に対して耐性を示したが、1例を除いては臨床的に有効であった。グラム陰性球菌である *Neisseria* 属に対してはMIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、血中濃度からみて1回150 mgの経口投与では無効と考えられたが、臨床的には有効であった。

RU 28965とEMに対して耐性の *S. aureus* 4株中の2

Table 3 Isolated organisms and clinical effect of RU 28965

Isolated organism	Clinical effect				Total
	Good	Fair	Poor	Unknown	
<i>S. aureus</i>	4 (1)	3	1		8 (1)
<i>Staphylococcus</i> sp.	4 (1)				4 (1)
<i>E. faecalis</i>	1 (1)				1 (1)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (1)				1 (1)
<i>E. coli</i>	1 (1)		1 (1)		2 (2)
<i>P. aeruginosa</i>	1				1
<i>M. morgani</i>	1 (1)				1 (1)
<i>Neisseria</i> sp.	1				1
<i>B. fragilis</i>	1 (1)				1 (1)
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1 (1)		1 (1)		2 (2)
Total	16 (8)	3	3 (2)	0	22 (10)

() : Polymicrobial infection

Table 4 Bacteriological response of RU 28965

Isolated organism	Bacteriological response					Total
	Eradicated	Reduced	Replaced	Unchanged	Unknown	
<i>S. aureus</i>	4 (1)			1	3	8 (1)
<i>Staphylococcus</i> sp.	4 (1)					4 (1)
<i>E. faecalis</i>	1 (1)					1 (1)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (1)					1 (1)
<i>E. coli</i> KP.	1 (1)			1 (1)		2 (2)
<i>P. aeruginosa</i>	1					1
<i>M. morgani</i>	1 (1)					1 (1)
<i>Neisseria</i> sp.	1					1
<i>B. fragilis</i>	1 (1)					1 (1)
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	2 (2)					2 (2)
Total	17 (9)	0	0	2 (1)	3	22 (10)

() : Polymicrobial infection

株と coagulase negative の *Staphylococcus* 1 株は JM, ABPC に対して感受性を示した。この 3 株を除けば全体的には RU 28965 の抗菌スペクトルは EM, JM とほぼ同等であり, MIC は EM より 1 管あるいは 2 管高く, JM とほぼ同等であった。

3. 副作用

本剤を使用した 23 例において本剤投与期間中に異常所見を認めたのは症例 7 の 1 例である。本症例は投与 4 日後に上下肢の疼痛感が出現した。本剤投与との関係が疑われるが Pontal® と Dasen® を併用しており, これらの薬剤を中止した翌日は症状が消失しており本剤に起因するか否かは不明である。

本剤投与前, 投与中ならびに投与後の臨床検査を施行したのは症例 10 の 1 例である。本症例は投与前 BUN が 19.5 mg/dl で, 投与 6 日後には 23.3 mg/dl と軽度上昇した。その 2 週間後は 24.7 mg/dl であった。尿検査では異常を示さず本剤投与との関連は考えられなかった。

Ⅲ. 考察とまとめ

RU 28965 は Erythromycin A の 9 位のケトン基を 2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換した半合成マクロライド系抗生物質で, 消化管よりの吸収が良く, 少量でも高い血漿中濃度に達するので, 投与量の低減により高い安全性が期待できる新しい経口用抗生物質である¹⁾。

われわれは皮膚・軟部組織感染症例を中心とした外科感染症 23 例に本剤を経口投与し, その臨床効果, 細菌学的効果および副作用について検討した。

本剤の臨床効果は 23 例中有効 17 例, やや有効 4 例, 無効 2 例で, 有効率 73.9% であった。

感染症 23 例中, 原因菌が分離されたのは 16 例で単独菌感染が 12 例, 複数菌感染が 4 例であった。細菌学的効果は 13 例で判定され, 消失 11 例, 減少 1 例, 不変 1 例であり消失率 84.6% であった。

副作用では本剤使用 4 日目に上下肢の疼痛感が出現した症例を経験したが, 本剤に起因するか否かは不明であ

Table 5 MIC of RU 28965, EM, JM and ABPC against isolated organisms

Isolated organism	No. of cases	Clinical effect	Bacteriological response	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
				RU 28965	EM	JM	ABPC
<i>S. aureus</i>	7	Fair	Unknown	>100	>100	0.39	6.25
	8	Good	Eradicated	0.39	0.2	0.78	12.5
	11	Fair	Unchanged	>100	>100	0.39	0.025
	15	Poor	Unknown	>100	>100	>100	>100
	17	Fair	Unknown	0.2	0.05	0.2	<0.025
	22	Good	Eradicated	0.39	0.1	0.39	1.56
	23	Good	Eradicated	>100	>100	>100	50
	5*	Good	Eradicated	0.2	0.1	0.2	3.13
<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase-negative)	2	Good	Eradicated	100	50	0.2	0.78
	5*	Good	Eradicated	0.2	0.1	0.2	<0.025
	16	Good	Eradicated	0.2	0.05	0.2	<0.025
	18	Good	Eradicated	0.1	0.025	0.1	0.39
<i>E. faecalis</i>	3*	Good	Eradicated	6.25	3.13	6.25	0.39
<i>K. pneumoniae</i>	3*	Good	Eradicated	>100	100	>100	100
<i>E. coli</i>	9*	Poor	Unchanged	>100	100	>100	>100
	21*	Good	Eradicated	>100	100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	10	Good	Eradicated	>100	>100	>100	>100
<i>M. morgani</i>	3*	Good	Eradicated	>100	>100	>100	50
<i>Neisseria</i> sp.	13	Good	Eradicated	6.25	1.56	6.25	0.05
<i>B. fragilis</i>	21*	Good	Eradicated	0.1	0.025	0.1	6.25
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	3*	Good	Eradicated	0.1	0.025	0.2	<0.025
	9*	Poor	Eradicated	0.2	0.05	0.2	<0.025

Inoculum size : 10^6cfu/ml

* : Polymicrobial infection

る。

臨床効果に比べて細菌学的効果が良好であったが、それは排膿持続した3症例に対して培養検査が行われず不明となったためであり、実際は差がないと考えられる。

薬剤感受性をみると *S. aureus* に耐性株の多いことが目立ち、臨床効果も耐性株の分離された症例では不良であった。*S. aureus* の薬剤耐性化については現在 MRSA として問題となっているが、当院の入院患者についての検討では多剤耐性である *S. aureus* が増加しており、EM に対して60%以上の耐性率を示した²⁾。

RU 28965の抗菌スペクトルはEM, JM とほぼ同様であり、グラム陽性球菌、嫌気性菌などに有効であると考えられる。しかし今回の検討では、嫌気性菌は本来本剤に感受性を示さないグラム陰性桿菌と同時に分離されており、消化器系手術後の創感染に対するの使用は適応にならないと考えられる³⁾。EM, JM と比較すると、MIC 値はEMより1管か2管高くJMとはほぼ同等であり、EMより劣るように思われるが、本剤の血中濃度ははるかに高値が得られることより、EMやJMより優れた効果を期待し得る⁴⁾。

以上、われわれの得た本剤の臨床効果、細菌学的効果、副作用の検討結果から、RU 28965は皮膚・軟部組織の外科的感染症の治療に適用し得る経口抗生剤であると考えられる。

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
- 2) 高橋孝行, 相川直樹, 石引久弥, 内田 博: 耐性菌と化学療法. 外科治療 55: 296~303, 1986
- 3) CHANTOT, J. F.; A. BRYSKIER & J. C. GASC: Antibacterial activity of roxithromycin, a laboratory evaluation. J. Antibiotics. 39(5): 660~668, 1985
- 4) JONES, R. N.; A. L. BARRY & C. THORNSBERRY: *In vitro* evaluation of three new macrolide antimicrobial agents, RU 28965, RU 29065 and RU 29702 and comparisons with other orally administered drugs. Antimicrob. Agents Chemother. 24(2): 209~215, 1983

RU 28965 IN SURGICAL INFECTIONS

TAKAYUKI TAKAHASHI, NAOKI AIKAWA and KYUYA ISHIBIKI
Department of Surgery, School of Medicine, Keio University, Tokyo

KENJI FURUYA
Department of Surgery, Tanashi Hospital

We performed clinical studies on RU 28965 in 23 patients with surgical infection, including 8 cases of felon, 5 of wound infection, 4 of abscess, 2 of infected atheroma and each of phlegmon, periproctal abscess, folliculitis and furunculosis.

RU 28965 was administered orally in a dose of 100 or 150 mg, twice a day. The duration of the treatment was 3~7 days and the total amount ranged from 0.8~2.1 g.

The clinical effect was evaluated as good in 17, fair in 4 and poor in 2 patients. The efficacy rate was 73.9% (17/23). No adverse symptoms were observed, except for itching in one patient.

In view of these results, we consider the drug to be useful in the treatment of surgical infections of the skin and soft tissue.