# 外科領域におけるRU 28965の基礎的・臨床的検討

由良二郎・品川長夫・水野　章・真下啓二・保里惠一
名古屋市立大学医学部第一外科学教室

鈴木一也
愛知県厚生農業協同組合連合会尾西病院外科

田辺克彦
名古屋港湾福利厚生協会臨港病院外科

フランスのルセル・ユクラフ社で開発された新しいマクロライド系抗生物質であるRU 28965は，エリスロマイシンとほぼ同等な抗菌力を発揮するうえ，吸収が良好で血中濃度半減期が長い経口抗生物質である。当教室において，本剤の基礎的，臨床的検討を行い，次の結論を得た。

1．抗菌力：外科病巣から分離された *S. aureus* 10株について，本剤の抗菌力を測定し，対照薬エリスロマイシン(EM)，ジョサマイシン(JM)およびリンコマイシン(LCM)と比較検討した。*S. aureus* に対するRU 28965の抗菌力はJMおよびLCMとほぼ同等のMICを示し，EMより約4倍不良のMICを示した。

2．臨床使用成績：RU 28965が投与された皮膚および軟部組織感染症9例を解析し，その臨床効果と安全性などについて検討した。疾患の内訳は癤3例，感染性粉瘤3例，瘰疬1例，蜂巣炎1例，皮下膿瘍1例であり，臨床効果は著効5例，有効3例，やや有効1例で，全体としての有効率は88.9%であった。

細菌学的検査では *S. aureus* が5株，*Staphylococcus* spp. 2株，*S. marcescens*，*E. lentum* が各1株分離され，嫌気性菌は *P. asaccharolyticus* 1株が分離された。細菌学的効果は全例消失で，消失率は100%であった。自他覚的副作用として，一過性の軽度下痢を1例に認めた。

RU 28965はerythromycin Aの9位のケトンをmethoxyethoxymethyloximeで置換した半合成マクロライド系抗生物質である。その化学構造式はFig. 1に示した。

本剤の抗菌スペクトラムはEMと同様であり，抗菌力はEMと同等もしくは若干弱いが，胃酸抵抗性に優れると同時に吸収が良好で，血中濃度のピーク値はEMあるいはJMの5～6倍である。また血中濃度半減期が他のマクロライド系抗生物質と比較して長く[1]，体内で代謝を受ける割合が少ないという特徴を持っている。他方，安全性の面では急性・亜急性・慢性の毒性試験，一般薬理試験等の結果，特に異常な作用は認められず，安全性が確認されている。我々は本剤の外科領域における基礎的，臨床的検討を行った。

## I．方　　法

1．抗菌力

外科病巣から分離された *S. aureus* 10株について，本剤の抗菌力をMIC-2000システムを用いたミクロブイヨン希釈法により，$10^6$ 個/ml接種にてその最小発育阻止濃度(以下MIC)を測定し，対照薬EM，JMおよびLCMと比較検討した。

2．臨床使用成績

対象症例は20歳から74歳(平均38.9歳)までの男性8例，女性4例の12例であり，疾患の内訳は癤4例，感染性粉

Fig. 1　Chemical structure of RU 28965

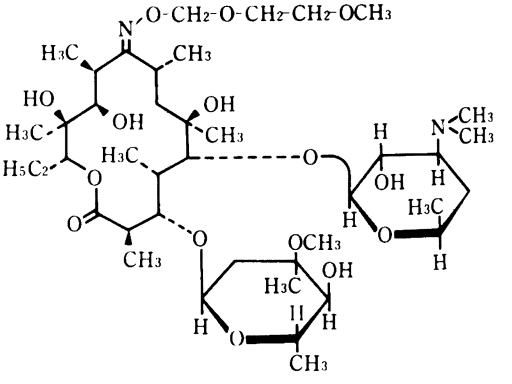


Table 1 Clinical results of RU 28965

| Case No. | Age · Sex | Diagnosis | Severity | Dosage | | | Clinical isolates | | Surgical procedure | Bacteriological effect | Clinical effect | Side-effects |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Daily dose (mg/day) | Duration (days) | Total (g) | Species | MIC $10^6$ ($\mu$g/ml) | | | | |
| 1 | 60 · M | Infected atheroma | Moderate | 150×2 | 6 | 1.8 | *E. lentum* | 0.1 | Incision | Eradicated | Good | (−) |
| 2 | 58 · M | Infected atheroma | Mild | 150×2 | 10 | 3 | *Staphylococcus* spp.<br>*P. asaccharolyticus* | 0.39<br>0.1 | Incision | Eradicated | Good | (−) |
| 3 | 20 · F | Infected atheroma | Mild | 150×2 | 12 | 3.6 | *Staphylococcus* spp. | 0.2 | Incision | Eradicated | Good | (−) |
| 4 | 74 · M | Felon | Mild | 150×2 | 5 | 1.35 | *S. aureus* | >100 | Incision | Eradicated | Excellent | (−) |
| 5 | 47 · M | Subcutaneous abscess | Moderate | 150×2 | 8 | 2.4 | *S. aureus* | 0.39 | Incision | Eradicated | Excellent | (−) |
| 6 | 40 · M | Phlegmon | Moderate | 150×2 | 7 | 2.1 | *S. aureus* | 0.39 | Incision | Eradicated | Fair | (−) |
| 7 | 21 · M | Furuncle | Mild | 150×2 | 5 | 1.5 | *S. aureus* | 0.39 | Incision | Eradicated | Excellent | Diarrhea |
| 8 | 23 · F | Furuncle | Mild | 150×2 | 3 | 0.9 | *S. marcescens* | >100 | Incision | Eradicated | Excellent | (−) |
| 9 | 36 · F | Furuncle | Moderate | 150×2 | 6 | 1.8 | *S. aureus* | >100 | Incision | Eradicated | Excellent | (−) |

瘤5例，癰疽1例，蜂巣炎1例，皮下膿瘍1例であった。投与方法は1回150 mg，1日2回食前投与としたが，3日間投与以下で来院しなかった3例(癌1例，感染性粉瘤2例)を脱落としたため，解析対象症例は9例となった。投与日数は最短3日より最長12日(平均投与日数7.0日)であり，総投与量は0.9 gより3.6 g(平均総投与量2.05 g)であった(Table 1)。

臨床効果の判定は教室の判定基準によった。すなわち，著効は本剤投与3日で主要症状の2/3以上が消失または改善したもの，有効とは投与5日で主要症状の過半数が消失または改善したもの，やや有効とは投与7日で主要症状の過半数が消失または改善したものとし，無効とは7日以上投与しても症状の改善しないもの，あるいは症状が悪化したものとした。

## II. 結　果

### 1. 抗菌力

*S. aureus* に対するRU 28965の抗菌力はMICピーク値を0.78 μg/mlに有し，JMおよびLCMとほぼ同等を示し，EMより約4倍不良のMICを示した。また，100 μg/ml以上の耐性株が半数の5株に認められた。この耐性株は他の3剤と同様の成績であった(Fig. 2)。

### 2. 臨床使用成績

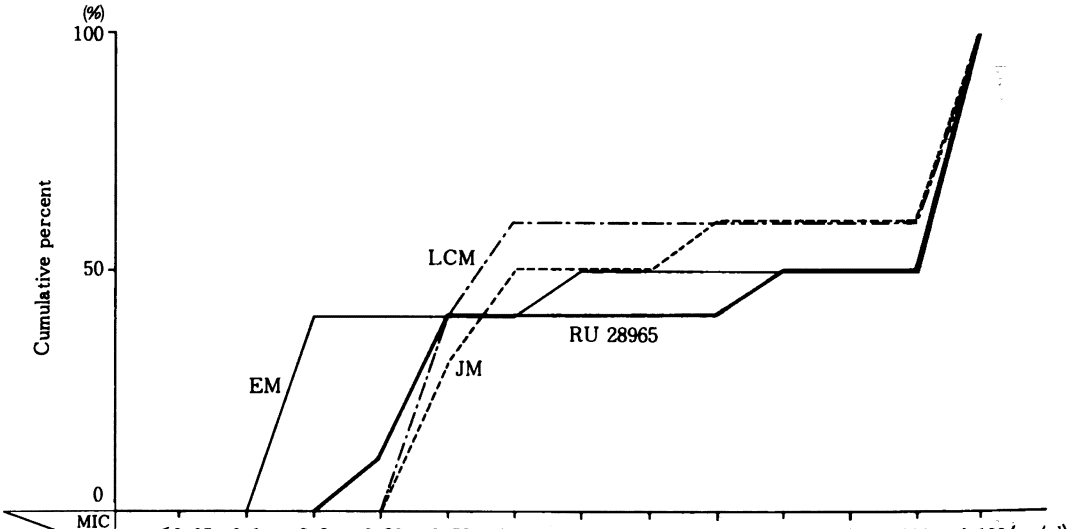
癌3例，感染性粉瘤3例，癰疽1例，蜂巣炎1例，皮下膿瘍1例に本剤を投与した。臨床効果は著効5例，有効3例，やや有効1例で，全体としての有効率は88.9%であった(Table 2)。閉塞性動脈硬化症を基礎疾患としてもった癰疽が1例認められたが，臨床効果は著効であった。他の基礎疾患を有した症例はなく，良好な臨床効果を得た。疾患別では，蜂巣炎症例で *S. aureus* が起炎菌として検出され，そのMICは0.39 μg/mlと良好な感受性を示したにもかかわらず，やや有効の成績であったが，他の皮膚軟部組織感染症に対しては極めて良好な臨床効果を得た。

解析症例9例に細菌学的検査が施行され，10株の病巣分離菌を検出した。単独菌感染8例および複数菌感染1例であった。感染病巣から分離された好気性グラム陽性球菌は7株で，*S. aureus* が5株，*Staphylococcus* spp. 2株であった。グラム陰性桿菌は *S. marcescens*，*E. lentum* が各1株分離され，嫌気性菌は *P. asaccharolyticus* 1株が分離され，好気性グラム陽性球菌の検出率が70.0%(7/10株)で多くを占めた。

細菌学的効果はMIC値が100 μg/ml以上の *S. aureus*，*S. marcescens* を起炎菌として分離した3例を含め，全例消失で消失率は100%であった(Table 3)。

自他覚的副作用として，症例No.7に一過性の軽度下

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* (10 strains)




| Drug \ MIC | ≦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 | 3 | | | | | 1 | | | 5 |
| EM | | | 4 | | | | 1 | | | | | | 5 |
| LCM | | | | | 3 | 2 | | | 1 | | | | 4 |
| JM | | | | | 4 | 2 | | | | | | | 4 |

Table 2 Clinical effect of RU 28965

| Diagnosis | Total | Clinical effect | | | | Efficacy rate (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Excellent | Good | Fair | Poor | |
| Furuncle | 3 | 3 | | | | 100.0 |
| Infected atheroma | 3 | | 3 | | | 100.0 |
| Felon | 1 | 1 | | | | 100.0 |
| Phlegmon | 1 | | | 1 | | 0.0 |
| Subcutaneous abscess | 1 | 1 | | | | 100.0 |
| Total | 9 | 5 | 3 | 1 | 0 | 88.9 |

Table 3 Bacteriological effect of RU 28965

| Organism | | Total | Bacteriological effect | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eradicated | Replaced | Unchanged | Unknown |
| Single infection | *S. aureus* | 5 | 5 | | | |
| | *Staphylococcus* spp. | 1 | 1 | | | |
| | *S. marcescens* | 1 | 1 | | | |
| | *E. lentum* | 1 | 1 | | | |
| | Total | 8 | 8 | | | |
| Mixed infection | *Staphylococcus* spp. + *P. asaccharolyticus* | 1 | 1 | | | |
| | Total | 1 | 1 | | | |
| All | | 9 | 9 | 0 | 0 | 0 |

痢を認めたが，本剤投与を続行しても以後は認められなかった。

## Ⅲ. 考　　察

*S. aureus* に対する RU 28965の抗菌力は MIC ピーク値を0.78 μg/ml に有し，JM および LCM とほぼ同等の MIC を示し，EM に比べ約4倍不良の MIC を示した。また，100 μg/ml 以上の耐性株が半数の5株に認められたが，感受性菌に対しては EM より，やや悪いが，ほぼ同等の抗菌力を示した[2]。さらに，胃酸に比較的安定で，吸収率が EM より高いうえ血中半減期が長く，好中球との協力作用も0.1 μg/ml 以下の濃度で EM より強く[3]，有効な臨床効果が期待できる。

皮膚軟部組織感染症から分離された細菌は，GPC が7株(70%)，GNB が2株(20%)，嫌気性菌は1株(10%)で，好気性グラム陽性球菌が多く，本剤の適応も充分考えられた。また起炎菌の消失率も100%であり，全体の臨床効果は88.9%を得た。

以上，外科領域において RU 28965の基礎的，臨床的検討を行い，本剤の有用性と安全性が認められた。

## 文　　献


1) CHANTOT, J. F. et al. : Pharmacokinetic properties of the new macrolide RU 28965 in animals. Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Antimicrobial section 2, 1985

2) BARLAM, T and H. C. NEU : *In vitro* comparison of the activity of RU 28965, a new macrolide, with that of erythromycin against aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrobial Agents Chemotherapy 25(4) : 529～531, 1984

3) LARBO, M. T. and N. AMIT et al. : Synergy between RU 28965 and human neutrophils for bactericidal activity *in vitro*. Antimicrobial Agents Chemotherapy 30(1) : 137～142, 1986

# BASIC AND CLINICAL STUDY OF RU 28965 IN SURGERY

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, AKIRA MIZUNO, KEIJI MASHITA and KEIICHI HORI
First Department of Surgery, Medical School, Nagoya City University, Nagoya

ICHIYA SUZUKI
Bisai Hospital, Federation of Agricultural Mutual Aid Society Employees' Unions, Aichi Prefecture

KATSUHIKO TANABE
Department of Surgery, Nagoya Bay Emergency Hospital, Nagoya Harbor Health and Welfare Association, Nagoya

RU 28965 is a new macrolide antibiotic developed by the Roussel Uclaf Corporation in France. It is an oral antibiotic which has antibacterial activity similar to that of erythromycin, together with a long half-life in blood and good absorption. We carried out basic and clinical studies on RU 28965 in the field of surgery and obtained the following results.

1. Antibacterial activity was measured for ten strains of *S. aureus* which were isolated from the surgically diseased area. In comparison with erythromycin, josamycin and lincomycin, its antibacterial activity against *S. aureus* showed sensitivity relatively similar to that of JM and LCM, while it was approximately a fourth as sensitive as EM.

2. Clinical results : the clinical efficacy and safety of RU 28965 were assessed in 9 cases of skin and soft tissue infections : furuncle 3, infectious atheroma 3, felon 1, phlegmon 1 and subcutaneous abscess 1. Clinical results were : excellent 5, good 3, and fair 1. The overall efficacy rate was 88.9%.

In the bacteriological test, 5 strains of *S. aureus*, 2 of *Staphylococcus* spp., 1 of *S. marcescens* and 1 of *E. lentum* were isolated. One anaerobic strain was isolated : *P. asaccharolyticus*. The bacteriological effect was elimination in all cases, or 100% efficacy. As to subjective and objective adverse reactions, there was one case of transient light diarrhea.