

外科領域における RU 28965 の臨床使用成績

酒井克治・上田隆美

大阪市立大学医学部第二外科学教室

平田早苗・月岡一馬

大阪市立城北市民病院外科

藤本幹夫・大野耕一

藤井寺市立道明寺病院外科

森本 譲

東住吉森本病院外科

新しいマクロライド系抗生剤 RU 28965 について、外科領域感染症に対する臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

1. 皮膚軟部組織感染症(癰, 感染性粉瘤, 膿瘍, 蜂巣炎, 乳輪炎, 創感染)22例に対する RU 28965 の臨床成績は、著効10例, 有効7例, やや有効5例, 有効率77.3%であった。
2. 本剤によると思われる自他覚的副作用は1例も認められなかった。臨床検査値異常は1例に S-GOT 値の軽度上昇が認められたのみであった。

RU 28965 は、フランス、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剤であり、erythromycin (EM) の9位を2-methoxyethoxymethylloxime で置換した構造を有する (Fig. 1)。

本剤の抗菌スペクトラムは EM と同様であり、抗菌力は EM と同等か若干劣る¹⁾。一方、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 josamycin (JM) の5~6倍である。また血中半減期が約7時間と他のマクロライド系抗生剤と比較して長く、体内で代謝を受けにくい特徴をもっている。

今回、本剤を外科領域感染症に使用したので、その成績を報告する。

I. 対象・方法

本剤を外科領域感染症22例に使用した。対象は男8例, 女14例, 年齢は17~72歳, 平均47.2歳であった。本剤の投与方法は、1回100mg 投与例が11例, 1回150mg 投与例4例, 1回200mg 投与例6例および1回300mg 投与が1例で、全例とも1日2回食前に経口投与した。投与期間は3~12日間, 平均6.8日, 総投与量は0.6~4.2g, 平均2.0gであった。

疾患の内訳は、癰5例, 感染性粉瘤8例, 膿瘍3例, 蜂巣炎および乳輪炎各1例, 創感染4例であった (Table 1)。

臨床効果の判定は著者らが従来から用いている効果判定基準に従った。すなわち、著効とは3日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、有効とは5日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、やや有効とは7日以内に何らかの炎症症状の改善が認められた場合、無効とは全く炎症症状の改善が認められないか、増悪した場合とした (Table 2)。

II. 臨床成績

疾患別臨床効果は、癰5例中著効, 有効各2例, やや

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965

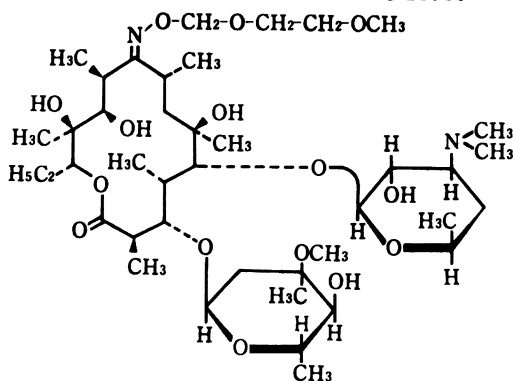


Table 1-1 Clinical results of RU 28965

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Location)	Severity	Dosage			Isolated organism MIC 10 ⁶ cfu/ml (μ g/ml)	Surgical treatment	Bacteriological effect	Clinical effect	Side- effects
				Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total (g)					
1	19 M	Furuncle (Brow)	Moderate	100 \times 2	5	1	<i>Staphylococcus</i> sp. (0.39)	Incision	Eradicated	Excellent	—
2	44 F	Furuncle (Mamma)	Moderate	100 \times 2	5	1	<i>S. aureus</i> (0.2)	Incision	Eradicated	Excellent	—
3	17 F	Furuncle (Face)	Mild	200 \times 2	7	2.8	<i>S. aureus</i> (0.78)	Incision	Eradicated	Fair	—
4	24 M	Furuncle (Buttock)	Mild	200 \times 2	7	2.8	<i>S. haemolyticus</i> (0.2)	Incision	Eradicated	Good	—
5	18 F	Furuncle (Buttock)	Mild	200 \times 2	7	2.8	<i>S. aureus</i> (>100)	Incision	Eradicated	Good	—
6	38 F	Infected atheroma (L. shoulder)	Moderate	100 \times 2	7	1.4	<i>Staphylococcus</i> sp. (0.2)	Incision	Eradicated	Excellent	—
7	72 M	Infected atheroma (Back)	Moderate	100 \times 2	5	1	N.D.	Incision	Unknown	Fair	—
8	61 F	Infected atheroma (R. axilla)	Moderate	100 \times 2	10	2	<i>P. mirabilis</i> (>100) <i>P. anaerobius</i> (0.2)	Incision	Eradicated	Excellent	—
9	70 M	Infected atheroma (Back)	Moderate	100 \times 2	12	2.4	<i>Staphylococcus</i> sp. (0.1) <i>C. diversus</i> (>100)	Incision	Decreased	Fair	—
10	55 F	Infected atheroma (L. neck)	Moderate	100 \times 2	10	2	<i>Corynebacterium</i> sp. (0.05) <i>S. morbillorum</i> (0.1)	Incision	Eradicated	Fair	—
11	63 M	Infected atheroma (L. inguen)	Mild	150 \times 2	7	2.1	<i>S. epidermidis</i> (N.T.)	—	Eradicated	Excellent	—
12	61 M	Infected atheroma (Back)	Mild	200 \times 2	7	2.8	N.D.	Incision	Unknown	Good	—

N.D. Not detected N.T. Not tested

Table 1-2 Clinical results of RU 28965

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Location)	Severity	Dosage		Isolated organism MIC 10 ⁶ cfu/ml (µg/ml)	Surgical treatment	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
				Daily dose (mgXtimes)	Duration (days)					
13	70 M	Infected atheroma (Back)	Mild	200X2	7	<i>Staphylococcus</i> sp. (>100)	Incision	Eradicated	Excellent	-
14	57 F	Abscess (Thigh)	Moderate	100X2	10	<i>E. coli</i> (>100) <i>B. fragilis</i> (0.78)	Incision	Unchanged	Fair	-
15	29 F	Abscess (Vulva)	Moderate	100X2	3	N.T.	Incision	Unknown	Excellent	-
16	23 F	Abscess (Periproctum)	Mild	200X2	7	<i>E. coli</i> (>100)* <i>E. coli</i> (>100)** <i>E. faecalis</i> (12.5) <i>B. fragilis</i> (0.39)	Incision	Eradicated	Good	-
17	57 M	Phlegmon (L. leg)	Mild	150X2	3	<i>S. aureus</i> (0.39)	Incision	Eradicated	Excellent	-
18	28 F	Areolitis	Mild	100X2	4	<i>S. aureus</i> (>100)	Puncture	Eradicated	Excellent	-
19	70 F	Wound infection (R. forearm)	Moderate	100X2	5	<i>S. milleri</i> (0.39) <i>E. coli</i> (100)	-	Eradicated	Good	-
20	65 F	Wound infection (Chest wall)	Moderate	150X2	7	N.D.	Puncture	Unknown	Good	-
21	33 F	Wound infection (Chest wall)	Moderate	150X2	7	<i>S. epidermidis</i> (N.T.)	-	Eradicated	Excellent	-
22	64 F	Wound infection (Chest wall)	Moderate	300X2	7	N.D.	-	Unknown	Good	-

N.D. : Not detected N.T. : Not tested * : Lactose fermentation(-) ** : Lactose fermentation(+)

有効1例, 感染性粉瘤8例中著効4例, 有効1例, やや有効3例, 膿瘍3例中著効, 有効, やや有効各1例, 蜂巣炎および乳輪炎はいずれも著効, 創感染4例中著効1例, 有効3例で, 22例中著効10例, 有効7例, やや有効5例, 有効率77.3%となった(Table 3)。

また1日投与量別臨床効果では, 200 mg 投与(100 mg×2回)11例中著効6例, 有効1例, やや有効4例, 有効率63.7%, 300 mg 投与(150 mg×2回)4例中著効3例, 有効1例, 400 mg 投与(200 mg×2回)6例中著効1例, 有効4例, やや有効1例, 600 mg 投与(300 mg×2回)例は有効であった(Table 4)。

外科的処置の有無別臨床効果をみると, 処置有群18例中著効8例, 有効5例, やや有効5例, 有効率72.2%, 処置無群4例は全例著効あるいは有効であった(Table 5)。

22例中17例において菌検索が可能であり, 単独菌感染は11例に, 複数菌感染は6例に認められた。単独菌感染は全例グラム陽性菌によるもので除菌率100%であったが, 複数菌感染6例中5例はグラム陰性菌が関与しており, 除菌率66.7%であった(Table 6)。

分離菌別臨床効果をみると, 単独菌感染11例中著効8例, 有効2例, やや有効1例, 有効率90.9%であるのに対し, 複数菌感染6例中著効1例, 有効2例, やや有効3例, 有効率は50.0%あった(Table 7)。

本剤投与によると思われる自覚的副作用は1例にも認められなかった。

一方, 臨床検査値異常として1例にS-GOT値の軽度上昇が認められた。投与前値37(KU)から投与10日後55(KU)に上昇し, 投与終了後42(KU)に低下したため, 本剤との関係が疑われた(Table 8)。

Table 2 Criteria for evaluating effectiveness of an agent in surgical infections

Excellent	More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 3 days after onset of treatment
Good	More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of treatment
Fair	Any one of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of treatment
Poor	None of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 7 days

Table 3 Clinical effect of RU 28965

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Furuncle	5	2	2	1		80.0
Infected atheroma	8	4	1	3		62.5
Abscess	3	1	1	1		66.7
Phlegmon	1	1				100
Areolitis	1	1				100
Wound infection	4	1	3			100
Total	22	10	7	5	0	77.3

Table 4 Clinical effect of RU 28965 classified by daily dose

Daily dose	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
200 mg	11	6	1	4		63.6
300 mg	4	3	1			100
400 mg	6	1	4	1		83.3
600 mg	1		1			100
Total	22	10	7	5	0	77.3

Table 5 Clinical effect of RU 28965 classified by presence of surgical treatment

Surgical treatment	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Yes	18	8	5	5		72.2
No	4	2	2			100
Total	22	10	7	5	0	77.3

Table 6 Bacteriological response of clinical isolates to RU 28965

Isolate		No. of cases	Bacteriological response		
			Eradicated	Decreased	Unchanged
Single infection	<i>S. aureus</i>	5	5		
	<i>S. epidermidis</i>	2	2		
	<i>S. haemolyticus</i>	1	1		
	<i>Staphylococcus</i> sp.	3	3		
	Sub-total	11	11	0	0
Mixed infection	<i>S. milleri</i> + <i>E. coli</i>	1	1		
	<i>Staphylococcus</i> sp. + <i>C. diversus</i>	1		1	
	<i>S. morbillorum</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		
	<i>P. anaerobius</i> + <i>P. mirabilis</i>	1	1		
	<i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>	1			1
	<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>	1	1		
Sub-total	6	4	1	1	
Total		17	15	1	1

Table 7 Clinical effect of clinical isolates to RU 28965

Isolate		No. of cases	Clinical effect			
			Excellent	Good	Fair	Poor
Single infection	<i>S. aureus</i>	5	3	1	1	
	<i>S. epidermidis</i>	2	2			
	<i>S. haemolyticus</i>	1		1		
	<i>Staphylococcus</i> sp.	3	3			
	Sub-total	11	8	2	1	0
Mixed infection	<i>S. milleri</i> + <i>E. coli</i>	1		1		
	<i>Staphylococcus</i> sp. + <i>C. diversus</i>	1			1	
	<i>S. morbillorum</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.	1			1	
	<i>P. anaerobius</i> + <i>P. mirabilis</i>	1	1			
	<i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>	1			1	
	<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>	1		1		
Sub-total	6	1	2	3	0	
Total		17	9	4	4	0

Table 8-1 Laboratory findings

Case No.	Before /After	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts. ($10^9/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	S-GOT (IU or KU)	S-GPT (IU or KU)	Al-P (KA)	T-Bil (mg/dl)	Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	LDH (W.U)	γ -GTP (U/L)
1	B A	527	15.5	48.1	19	4200	3	17	12	6.2		1.1	15		
2	B A	424 425	13.7 13.2	42.5 41.3	28 27	5400 4000	1 5	17 12	12 10	4.6 3.9		1.5 0.7	18 16		
3	B A	470 487	12.9 13.1	39.2 40.5	26.2 31.8	7500 5400	1 0	10 8	2 3	5.1 7.3	0.5 0.4	0.9	9 10	239 258	7 8
4	B A	476 454	14.6 13.8	42.1 40.9	18.9 20.0	3900 4500		10 12	5 5	6.6 7.0	0.5 0.6	0.9 0.9	14 16	230 251	11 9
5	B A	448 451	12.9 12.9	38.4 38.6	12.0 13.0	7700 4700	6 5	17 16	9 12	6.8 7.7	0.5 0.4	0.7	8 8	246 291	12 14
6	B A	421 392	9.7 9.5	36.4 32.7	28 31	9300 5700	1 5	12 12	12 10	6.2 5.7		0.8 0.8	16 15		
7	B A	492 475	15.5 15.7	48.0 45.4	30	9300 7100	4 3	10 22	10 12	6.4 9.4		1.4 1.2	14 16		
8	B A	485	14.8	45.5	20	4600	5	25	17	8.3		0.7	12		
9	B A	510 460	17.1 15.8	54.5 47.8	23 22	7900 5500	1 2	37 42	60 42	8.0 7.3		1.1 1.3	14 18		
10	B A	479 468	14.7 14.5	43.7 43.5	12 14	6400 5300	1 1	37 48	42 42	6.4 6.0		1.0 1.1	15 9	366	
11	B A	417	14.0	42.4	7.1	3200	2	38 49	20 25	32.2 32.7	4.2 3.5	1.1	12.9	280 294	13 16

Table 8-2 Laboratory findings

Case No.	Before /After	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts. ($10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	S-GOT (IU or KU)	S-GPT (IU or KU)	Al-P (KA)	T-Bil (mg/dl)	Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	LDH (W.U)	γ -GTP (U/L)
12	B	526	16.2	48.1	22.2	6700		19	9	9.8	0.5	0.9	18	296	12
	A														
13	B														
	A														
14	B	449	13.0	40.2	24	5400	2	15	10	4.7		0.9	16		
	A	421	11.9	40.0	20	5100	4	19	24	4.0		1.0	20		
15	B	407	13.4	39.7	19	5000	2	22	30	3.6		1.2	13.2		
	A	410	13.2	40.5	19	5500	1	22	25	3.9		0.9	14		
16	B	418	12.6	37.4	34.8	7800	0	8	3	7.3	0.4	0.8	11	258	8
	A	401	13.1	36.5	32.6	7200	2	9	2	7.1	0.5		9	262	10
17	B	416	13.4	38.5	21.5	7800	0	21	7	6.3	1.0	0.9	18.8	955	14
	A														
18	B	399	12.6	37.3	32.4	7800	3	14	6	11.6	1.0	0.7	17.2	274	1
	A	406	12.9	37.6	34.8	6000	5	10	4	11.5				213	1
19	B	442	14.0	43.3	20	6200	1	22	30	5.2		1.1	21		
	A	454	14.2	44.1	22	5800	4	22	15	5.2		1.2	17		
20	B	425	12.9	38.6	49.0	7600	0	27	25	7.1	0.5		17	347	8
	A	379	11.4	34.4	40.0	5600	0	21	9	6.3	0.5		13	264	7
21	B	411	10.4	32.1	28.6	3700	5	28	14	5.6	0.6	0.8	10	411	9
	A	421	10.8	32.6	33.6	2700	5	26	12	5.8	0.8	0.7	10	350	9
22	B	349	10.4	31.8	40.2	11100	2	18	18	5.7	0.4	0.9	9	355	11
	A	398	11.6	35.8	45.8	3600	1	27	33	4.3	0.2	0.9	10	281	15

Ⅲ. 考 察

RU 28965はEMと同様の抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌、*Legionella*、*Chlamydia*などに対する*in vitro*抗菌力もEMとはほぼ同等である。

一方、本剤は従来のマクロライド系抗生剤に比し、低用量で数倍高い血中濃度を示し、血中半減期は7~10時間、尿中回収率は6~9%である¹⁾。これは胃酸抵抗性に優れることから、良好な吸収性および組織移行性を示すものとされている¹⁾。

一般に外科領域において、日常遭遇する感染症の多くは皮膚軟部組織感染症であり、起炎菌としてはグラム陽性菌が主体をなしている。従って、本剤の抗菌スペクトルや組織移行性から、このような皮膚軟部組織感染症に対する有効性が期待され、今回22例について検討した。

その結果、著効10例、有効7例、やや有効5例、有効率77.3%となり、全例に何らかの効果が認められた。

1回100 mg投与例が11例と半数を占め、有効率は63.6%で、1回150~300 mg投与例11例の有効率90.9%より低値を示したが、著効率を比較すると後者36.3%に比し、前者は57.5%と高いことから、本剤は低用量でも効果が期待できること、また今回の検討では投与量を増量することにより、さらに高い有効率が得られたこと、などが考えられる。このことは、本剤の良好な吸収性お

よび組織移行性が反映されているものとする。

菌検査が可能であった17例から13菌種25株の菌が分離された。単独菌感染は全例グラム陽性菌によるもので、11例中著効8例、有効2例、有効率90.9%であるのに対し、複数菌感染6例は有効率50.0%と低値を示した。これは、本剤がほとんど抗菌力を示さない*E. coli*をはじめとするグラム陰性菌が、6例中5例に関与しているためと考えられる。

本剤は全例に食前投与されているが、消化器症状などの自覚的副作用は1例にも認められなかった。また1回300 mg 1日2回投与された1例においても何ら異常は認められなかった。臨床検査値異常は1例にS-GOT値の軽度上昇が認められたのみで、投与終了後には軽快していた。

以上のことから、本剤は従来のマクロライド系抗生剤より低用量で同等の抗菌力および良好な組織移行性を示すこと、また高い安全性を有することから、外科領域感染症、特に皮膚軟部組織感染症の治療薬として有用な薬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

RU 28965 IN SURGERY

KATSUJI SAKAI and TAKAMI UEDA

Second Department of Surgery, School of Medicine, Osaka City University, Osaka

SANAE HIRATA and KAZUMA TSUKIOKA

Department of Surgery, Osaka City Shirokita Hospital, Osaka

MIKIO FUJIMOTO and KOHICHI OHNO

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Morimoto Hospital

We investigated RU 28965, a new macrolide antibiotic, its clinical efficacy and side-effects.

1. RU 28965 was given to 22 patients with skin and soft tissue infections. The results obtained were : excellent 10, good 7 and fair 5 cases. The efficacy rate was 77.3%.

2. No side-effects due to RU 28965 were observed, but in the laboratory findings, elevation of S-GOT was noted in one case.