

RU 28965の嫌気性菌に対する *in vitro* および *in vivo* 抗菌力に関する検討

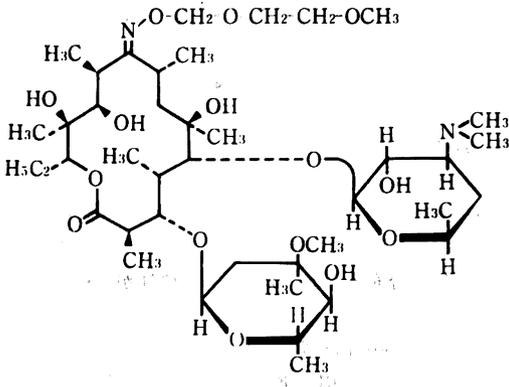
加藤直樹・宮内正幸・沢村治樹・渡辺邦友・上野一恵
 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

新 macrolide 系抗生剤である RU 28965の嫌気性菌に対する抗菌力を *in vitro* と *in vivo* において検討した。RU 28965は reference strain を用いた検討により、EM と同様に一部の *Peptostreptococcus*, *clostridia* を除く多くの Gram 陽性菌および pigmented *Bacteroides* に MIC が $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ の強い抗菌スペクトラムを示した。臨床分離株においては、*Bacteroides fragilis* に対する本剤の MIC は $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ABPC よりは 8 倍程低い MIC 値であったものの、EM, JM, CLDM よりは劣る成績であった。*Fusobacterium nucleatum* では $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下の感性株と $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株の明らかな二峰性分布を示し、RU 28965は EM や JM よりは 2~4 倍劣る成績であった。*Peptostreptococcus* のうちでは、*Peptostreptococcus anaerobius* が最も RU 28965 に対し感受性が高く、75% の株は MIC が $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。その他の *Peptostreptococcus* では、多くの株は RU 28965 に対し $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC 分布を示し、やや高い値であった。他剤との比較では EM や JM よりはやや劣る成績であった。Killing kinetic study では、*B. fragilis* に対し RU 28965 は EM と同様に静菌的な効果しかみられなかった。Rat pouch を用いた実験では、*B. fragilis* 感染に対し、本剤の 1 回 40 mg/kg , 1 日 2 回の 5 日間連続投与は効果を示さなかった。また、RU 28965 の 1 日 100 mg/kg , 7 日間の投与により、マウス盲腸内に *Clostridium difficile* の異常増殖は認められなかった。

RU 28965 はフランスのルセル・ユクラフ社により erythromycin A より誘導された半合成の 14 員環新 macrolide 系抗生剤である。化学名は 9-[0-[(2-methoxyethoxy)methyl]oxime]erythromycin で、分子量は 837.07 である。化学構造式は Fig. 1 に示した。

Macrolide 系抗生剤は *Peptostreptococcus* spp. などの一部の嫌気性菌に比較的強い抗菌力を持つことが知られており、また臨床的には副作用が少なく、使用しやすい抗生剤として知られている。著者らはこの新しい macrolide 系抗生剤 RU 28965 の嫌気性菌に対する抗菌力を嫌気性 Gram 陽性球菌を中心に検討を行った。

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



I. 材料と方法

1. 使用菌株

Reference strain としては、当教室保有の American Type Culture Collection (ATCC), Virginia Polytechnic Institute (VPI), Wadsworth Anaerobic Laboratory (WAL) および Gifu Anaerobic Institute (GAI) 由来の 23 菌株、26 株を用いた。臨床分離株は、1984~1986 年の間に臨床材料から分離された *Bacteroides fragilis* 41 株、*Fusobacterium nucleatum* 14 株、*Peptostreptococcus anaerobius* 16 株、*Peptostreptococcus magnus* 15 株、*Peptostreptococcus asaccharolyticus* 13 株、*Peptostreptococcus prevotii* 14 株を用いた。

2. 使用薬剤

RU 28965 (日本ルセル) のほかに、比較薬剤として Erythromycin (EM, 大日本製薬), Josamycin (JM, 山之内製薬), Clindamycin (CLDM, 日本アップジョン), Ampicillin (ABPC, 明治製薬) を用いた。

3. MIC の測定方法

日本化学療法学会標準法¹⁾ に準じて行った。ただし培地は、抗菌スペクトラムの検討には 5% ヒツジ溶血液加 *Brucella* 寒天培地 (極東) を、臨床分離株の感受性測定には GAM 寒天培地 (ニッスイ) を用いた。

4. 増殖曲線に及ぼす効果

菌株は *B. fragilis* GM 7000 (GAI 5562) を用いた。GAM 寒天培地に 24 時間培養した被検菌を 0.03% yeast

extractに懸濁し、これを1/2, 1, 2, 4 MICの濃度の薬剤を含むGAM broth(ニッスイ)に接種して、嫌気チェンバー内で37℃にて培養を行った。その後、経時的にGAM broth内の生菌数の変動を測定した。薬剤はRU 28965のほか、対照薬剤としてEMを用いた。

5. Rat pouchを用いた治療実験

1) Pouch内感染の治療効果

菌株は*B. fragilis* GM 7000(GAI 5562)を用いた。方法の詳細は先に報告した²⁾。ラットはWister系、雄、5週齢を用い、背部皮下に1%クロトン油加オリーブ油を接種することによりpouchを作製した。pouch作製1週間後に一夜培養の被検菌を 10^3 cfu pouch内に接種し、24時間後からRU 28965の4 mg/kgまたは40 mg/kgを1日2回、5日間投与した。治療効果は、薬剤投与後、経時的にpouch内生菌数を測定することにより検討した。

2) Pouch内薬剤濃度

Pouch内薬剤濃度は、初回薬剤投与時に経時的に測定した。濃度測定は*Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌とし、培地はBrain Heart Infusion Agar(BBL)を用いた薄層ペーパーディスク法により行った。

6. マウス盲腸内における*C. difficile*の増殖³⁾

マウスはICR系、雄、体重 20 ± 2 gを用いた。薬剤はRU 28965とともにCefotaxime(CTX)とCefotetan(CTT)を陽性コントロールとして用いた。CTXは薬剤投与終了直後および5日後において、*C. difficile*がマウス盲腸内から検出され、CTTは投与終了直後は陰性のものの、5日後には*C. difficile*が検出される薬剤であることが、当教室の実験により確認されている。投与量は100 mg/kg、1日1回とし、RU28965は0.5% carboxymethyl cellulose(半井化学)に懸濁後経口投与し、他の2剤は滅菌生食水に溶解後、腹腔内投与した。投与期間は7日間とした。RU 28965投与群では薬剤投与終了1日後に5匹、5日後に5匹を実験に供し、CTX投与群では薬剤投与終了1日後、CTT投与群では薬剤投与終了5日後に、それぞれ5匹ずつ、その盲腸内容物を培養した。なお、薬剤無投与マウスも10匹用いた。マウス盲腸内容物の培養はpre-reduced CCMA培地を用い、嫌気チェンバー内で定量的に行った。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

嫌気性Gram陽性菌のreference strainに対する抗菌力はTable 1と2に、嫌気性Gram陰性菌のreference strainに対する抗菌力はTable 3と4に示した。いずれの場合にも接種菌量によるMICの変動はほとんどみられなかった。

Gram陽性菌においては、RU 28965は 10^6 cfu/ml接種で検討したすべての株に対して $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ のMIC値を示した。この成績はEM, JM, CLDM, ABPCの抗菌力に匹敵するものであったが、clostridiaに対してはCLDMやABPCにやや劣る成績であった。

Gram陰性菌においては、RU 28965は、*Bacteroides vulgaris*, pigmented *Bacteroides*, *Bacteroides bivius*には $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下の低いMIC値を示したが、その他の菌種に対してはMIC値は比較的高く、ことにbile耐性の*Fusobacterium*である*Fusobacterium varium*, *Fusobacterium mortiferum*にはMICが $>100 \mu\text{g/ml}$ と高い値で、強い抗菌力は認められなかった。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

1) *B. fragilis*(Fig. 2)

RU 28965のMICは $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。他剤との比較ではEMより2倍程、CLDMやJMよりは16倍以上劣っていたが、ABPCよりは8倍程優れていた。

2) *F. nucleatum*(Fig. 3)

本菌種に対しRU 28965のMICは $\leq 0.025 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、明らかな二峰性を示した。同様な二峰性分布は同じmacrolide剤であるEMとJMにも認められた。CLDMとABPCでは、全株ともそれぞれ $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下と $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下のMICで、RU 28965より優れた成績であった。

3) *P. anaerobius*(Fig. 4)

RU 28965のMICは $\leq 0.025 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で、75%(12株)の菌株は $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下のMIC値を示した。この成績はJMよりはやや優れていたものの、EMよりは4倍程劣っていた。またCLDMよりは4倍程劣っていたが、ABPCに対しては逆に2倍程優れていた。

4) *P. magnus*(Fig. 5)

RU 28965のMIC分布は $0.1 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ で、73%の菌株(11株)が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であったのに対し、27%の菌株(4株)のMICは $100 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示した。同様にEMでも4株が $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示した。しかし、JM, CLDM, ABPCでは全株が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下のMICで、耐性株は認められなかった。

5) *P. asaccharolyticus*(Fig. 6)

RU 28965は比較した薬剤の中で最も高いMIC分布を示し、EMよりは4倍程劣っていた。また、EMと同様に二峰性の分布を示し、 $100 \mu\text{g/ml}$ の株が3株(23%)認められた。

6) *P. prevotii*(Fig. 7)

本菌に対してもRU 28965は比較薬剤中最も高いMIC

を示し、EMより4~8倍劣っていた。100 µg/mlのMICを示す株はJM, EM, CLDMと同様に1株みられた。

3. 増殖曲線に及ぼす影響

B. fragilis GM 7000を用いた検討では、測定した2, 4, 6, 24時間において、RU 28965はEMとほぼ同様に、いずれの薬剤濃度においても殺菌の効果は認められず、静菌的な作用であった(Fig. 8)。

4. Rat pouch 内感染に対する治療効果

B. fragilis による rat pouch 内感染に対するRU 28965の菌増殖抑制効果は、4 mg/kg および40 mg/kg、1日2回の経口投与において認められず、5日間の連続投与によっても、pouch内の生菌数は薬剤無投与のコントロール群と比較して差はみられなかった(Fig. 9)。

このときの初回薬剤投与時のRU 28965のpouch内移行は不良で、40 mg/kg投与群では3時間目は検出されず、6時間目は0.6~1.2 µg/ml(平均0.9 µg/ml)、9時

間目は3匹とも2 µg/mlで、供試菌の10⁶ cfu/ml接種時のMIC 3.13 µg/mlを上回ることではできなかった。4 mg/kg投与群ではpouch内に薬剤は検出できなかった。

5. マウス盲腸内における *C. difficile* の増殖

マウスにRU 28965, CTXおよびCTTを7日間投与したときの盲腸内容物からの *C. difficile* の検出成績はTable 5に示した。本剤投与終了1日後および5日後のいずれにおいても *C. difficile* は検出されなかった。一方、陽性コントロール群として用いたCTXの投与終了1日後およびCTTの投与終了5日後の培養成績では、ともに10³ cfu/g以上の多数の *C. difficile* が検出された。また、薬剤無投与の陰性コントロール群では全例 *C. difficile* は陰性であった。

Ⅷ. 考 察

Macrolide系抗生剤であるEMは *Chlamydia*, *Mycopla-*

Table 1 Antibacterial spectrum of RU 28965, EM, JM, CLDM and ABPC against anaerobic Gram-positive bacteria

Organism	Inoculum size : 10 ⁶ cfu/ml				
	MIC (µg/ml)				
	RU 28965	EM	JM	CLDM	ABPC
<i>Peptostreptococcus</i>					
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	0.10	0.05	0.20	0.10	0.10
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	3.13	1.56	0.78	0.78	0.20
<i>P. micros</i> VPI 5464-1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>P. prevotii</i> ATCC 9321	3.13	1.56	0.78	0.05	0.05
<i>Streptococcus</i>					
<i>S. constellatus</i> ATCC 27823	0.10	0.10	0.78	0.10	0.39
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	0.20	0.10	0.78	0.10	0.39
<i>Staphylococcus</i> GAI 5520					
<i>S. saccharolyticus</i> GAI 5520	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Propionibacterium</i>					
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>P. granulosum</i> GAI 7414	0.05	0.05	0.10	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Bifidobacterium</i>					
<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703	0.05	0.05	0.05	≤ 0.025	0.10
<i>Eubacterium</i>					
<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Clostridium</i>					
<i>C. perfringens</i> GAI 5526	1.56	0.78	1.56	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>C. perfringens</i> ATCC 3624	1.56	0.78	0.78	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	0.78	0.39	0.39	≤ 0.025	0.05
<i>C. tertium</i> ATCC 19405	3.13	1.56	0.78	6.25	0.05

sma, Legionella, Campylobacter などの比較的特殊な微生物に対して抗菌力を持つことが知られているが、一般好気性菌においては、Gram 陽性球菌に比較的に優れた抗菌力を有するものの、Gram 陰性桿菌に対してはほとんど抗菌力を示さない⁴⁾。

嫌気性菌の中では、Gram 陽性球菌や Gram 陽性無芽胞桿菌、pigmented Bacteroides に対しては EM は強い抗菌力を有している。また、臨床的に最も重要である B. fragilis group に対しても比較的に優れた抗菌力を示す報告もみられる⁵⁾。

新規 macrolide 剤である RU 28965 の抗菌スペクトラムに関する検討では、EM とほぼ同様のスペクトラムを示し、Peptostreptococcus の一部と clostridia を除く Gram 陽性菌の大半と Gram 陰性桿菌の pigmented Bacteroides に優れた抗菌力が認められた。

B. fragilis の臨床分離株に対する RU 28965 の抗菌力

は EM より 2~4 倍劣る成績で、59% の株は MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。これに関連して、*in vitro* における RU 28965 の killing kinetic では、EM と同様に B. fragilis に対しては静菌の効果を示し、殺菌的な効果は認められなかった。また、rat pouch を用いた B. fragilis の *in vivo* 感染実験では、40 mg/kg、1 日 2 回の投与により B. fragilis の生菌数は減少、消失せず、この時の pouch 内薬剤濃度は使用菌株の MIC 値の 1/3 以下であった。RU 28965 の常用量である 150 mg の経口投与におけるヒト血清中薬剤濃度のピーク値は約 5 $\mu\text{g/ml}$ であり、これらのことを考え合わせると、RU 28965 の膿瘍などの B. fragilis 感染に対する著明な臨床効果は期待できないものと思われる。

BARLAM と NEU は⁶⁾、RU 28965 の B. fragilis に対する MIC は 3.1~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ と MIC₉₀ はともに 100 $\mu\text{g/ml}$ と報告している。これらの成績は今回の

Table 2 Antibacterial spectrum of RU 28965, EM, JM, CLDM and ABPC against anaerobic Gram-positive bacteria

Organism	Inoculum size : 10 ⁸ cfu/ml				
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	RU 28965	EM	JM	CLDM	ABPC
<i>Peptostreptococcus</i>					
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	0.20	0.10	0.39	0.20	0.20
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	6.25	6.25	1.56	0.78	0.39
<i>P. micros</i> VPI 5464-1	0.78	0.39	0.78	≤ 0.025	0.10
<i>P. prevotii</i> ATCC 9321	6.25	6.25	1.56	0.10	0.10
<i>Streptococcus</i>					
<i>S. constellatus</i> ATCC 27823	0.20	0.20	1.56	0.20	0.39
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	0.39	0.20	1.56	0.20	0.39
<i>Staphylococcus</i> GAI 5520					
<i>S. saccharolyticus</i> GAI 5520	3.13	0.78	1.56	0.20	0.05
<i>Propionibacterium</i>					
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	0.20	0.10	0.10	0.05	0.39
<i>P. granulosum</i> GAI 7414	0.20	0.20	0.78	0.05	0.20
<i>Bifidobacterium</i>					
<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703	0.10	0.10	0.10	0.05	0.20
<i>Eubacterium</i>					
<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986	≤ 0.025	≤ 0.025	0.10	≤ 0.025	0.39
<i>Clostridium</i>					
<i>C. perfringens</i> GAI 5526	3.13	1.56	1.56	0.10	1.56
<i>C. perfringens</i> ATCC 3624	6.25	1.56	1.56	0.05	0.20
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	0.78	0.78	0.78	≤ 0.025	0.05
<i>C. tertium</i> ATCC 19405	3.13	1.56	1.56	25	0.39

著者らの成績より高い MIC 値であるが、これは、著者らが使用した臨床分離株中に EM 耐性株が含まれていなかったことが大きな相違となって現われたものと考えられる。

RU 28965 の抗菌力が期待された Gram 陽性球菌の *Peptostreptococcus* のうち、*P. anaerobius* に対しては最も優れた値を示し、75% の株は $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下の低い MIC 値であった。しかし、他の *Peptostreptococcus* では MIC の

Table 3 Antibacterial spectrum of RU 28965, EM, JM, CLDM and ABPC against anaerobic Gram-positive bacteria

Inoculum size : 10^6 cfu/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	RU 28965	EM	JM	CLDM	ABPC
Bacteroides					
<i>B. fragilis</i> GAI 5562	3.13	1.56	0.39	0.10	12.5
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	6.25	1.56	0.39	0.10	> 100
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	0.78	0.78	0.20	≤ 0.025	0.78
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304	25	6.25	1.56	3.13	25
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 2926	50	6.25	1.56	3.13	25
<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 0415	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>B. melaninogenicus</i> GAI 0413	0.20	0.39	0.20	≤ 0.025	0.05
<i>B. bivius</i> ATCC 29303	0.39	0.39	0.20	≤ 0.025	12.5
Fusobacterium					
<i>F. varium</i> GAI 5566	> 100	> 100	> 100	1.56	1.56
<i>F. mortiferum</i> GAI 9817	> 100	> 100	> 100	0.20	0.78
Veillonella					
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	25	12.5	12.5	0.05	≤ 0.025

Table 4 Antibacterial spectrum of RU 28965, EM, JM, CLDM and ABPC against anaerobic Gram-positive bacteria

Inoculum size : 10^8 cfu/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	RU 28965	EM	JM	CLDM	ABPC
Bacteroides					
<i>B. fragilis</i> GAI 5562	6.25	1.56	0.39	0.39	25
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	12.5	3.13	0.78	0.20	> 100
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	1.56	0.78	0.39	≤ 0.025	1.56
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304	50	6.25	1.56	6.25	50
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 2926	50	6.25	1.56	12.5	25
<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 0415	0.10	0.10	0.10	≤ 0.025	0.39
<i>B. melaninogenicus</i> GAI 0413	1.56	0.78	0.39	≤ 0.025	0.10
<i>B. bivius</i> ATCC 29303	0.78	0.39	0.39	≤ 0.025	50
Fusobacterium					
<i>F. varium</i> GAI 5566	> 100	> 100	> 100	3.13	1.56
<i>F. mortiferum</i> GAI 9817	> 100	> 100	> 100	0.20	1.56
Veillonella					
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	50	25	25	0.10	0.39

Fig. 2 Susceptibility of clinical isolates of *B. fragilis* to RU 28965 and related agents (Inoculum size : 10^6 cfu/ml, n=41)

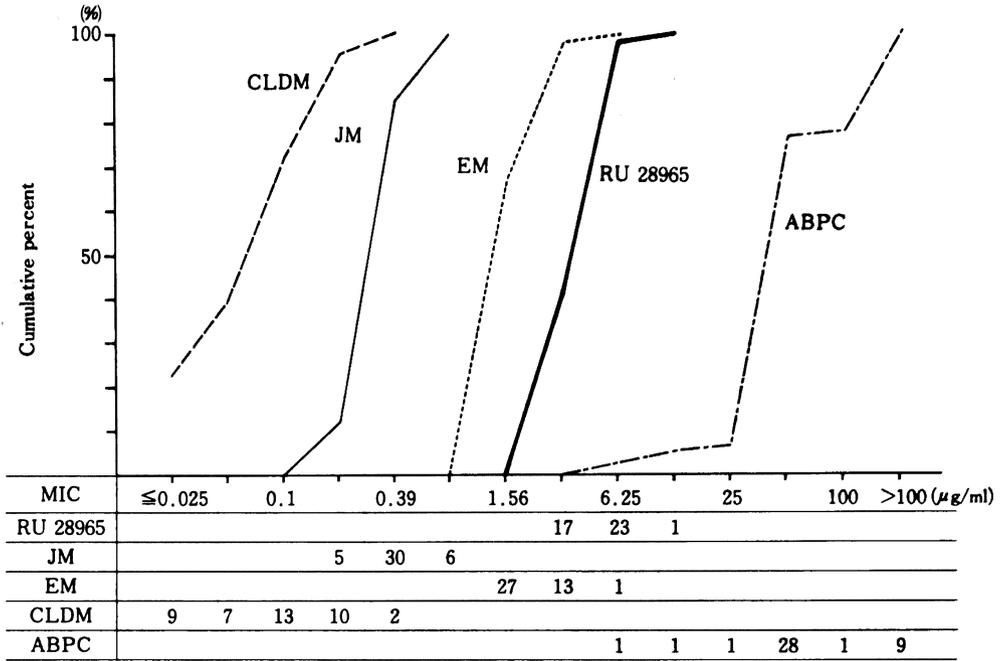


Fig. 3 Susceptibility of clinical isolates of *F. nucleatum* to RU 28965 and related agents (Inoculum size : 10^6 cfu/ml, n=14)

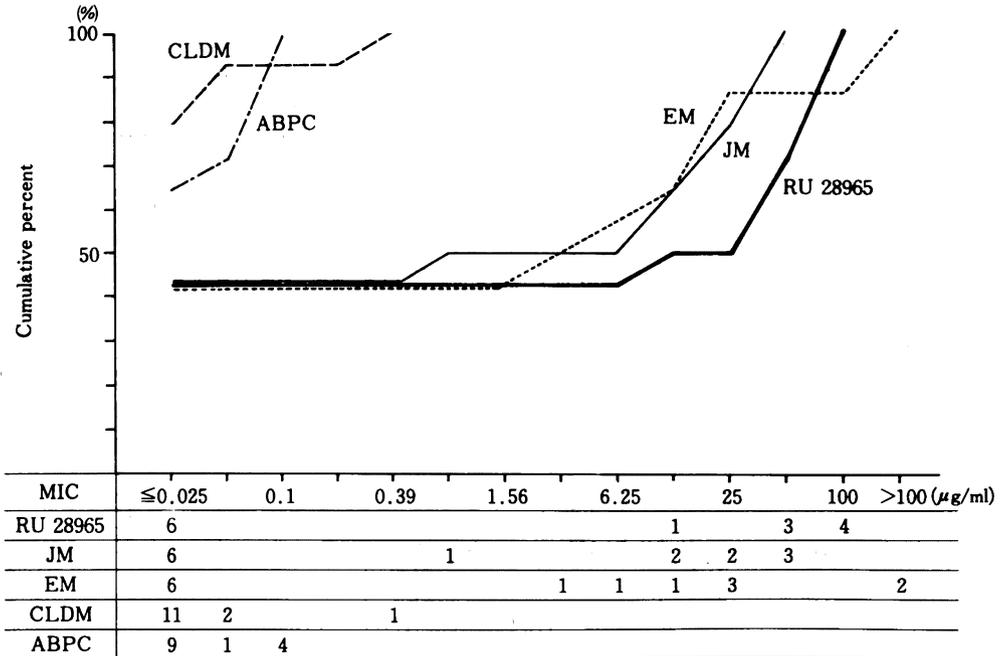


Fig. 4 Susceptibility of clinical isolates of *P. anaerobius* to RU 28965 and related agents (Inoculum size : 10^6 cfu/ml, n=16)

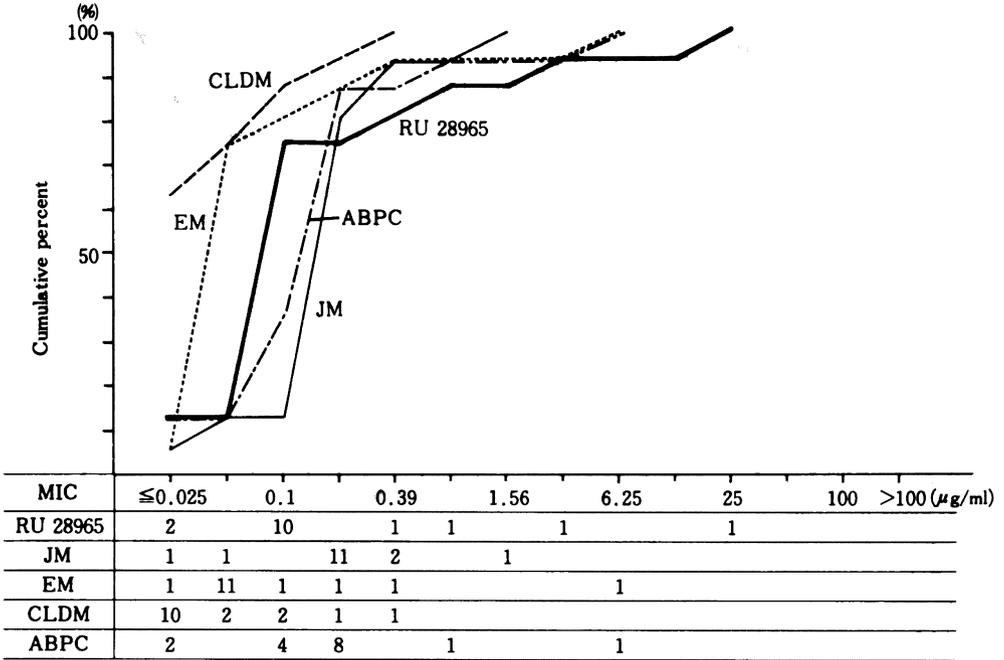


Fig. 5 Susceptibility of clinical isolates of *P. magnus* to RU 28965 and related agents (Inoculum size : 10^6 cfu/ml, n=15)

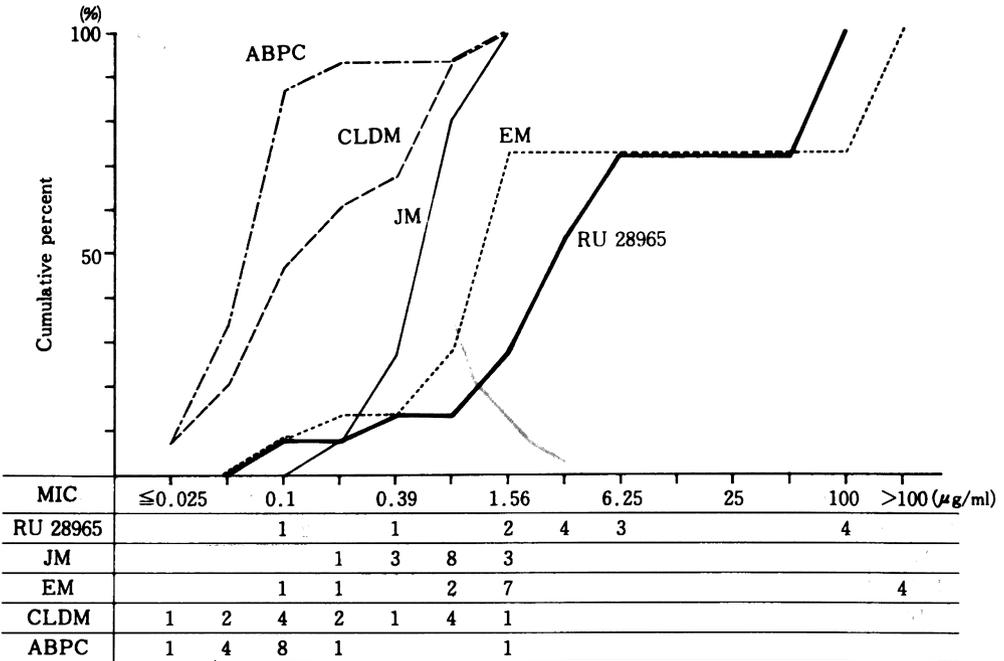


Fig. 6 Susceptibility of clinical isolates of *P. asaccharolyticus* to RU 28965 and related agents (Inoculum size : 10^6 cfu/ml, n=13)

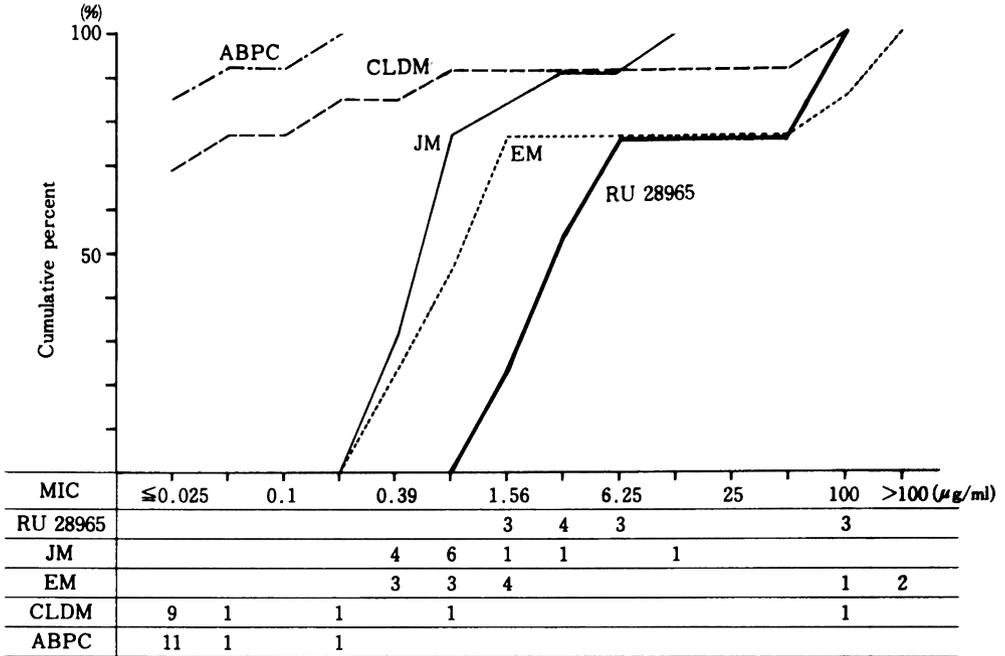


Fig. 7 Susceptibility of clinical isolates of *P. prevotii* to RU 28965 and related agents (Inoculum size : 10^6 cfu/ml, n=14)

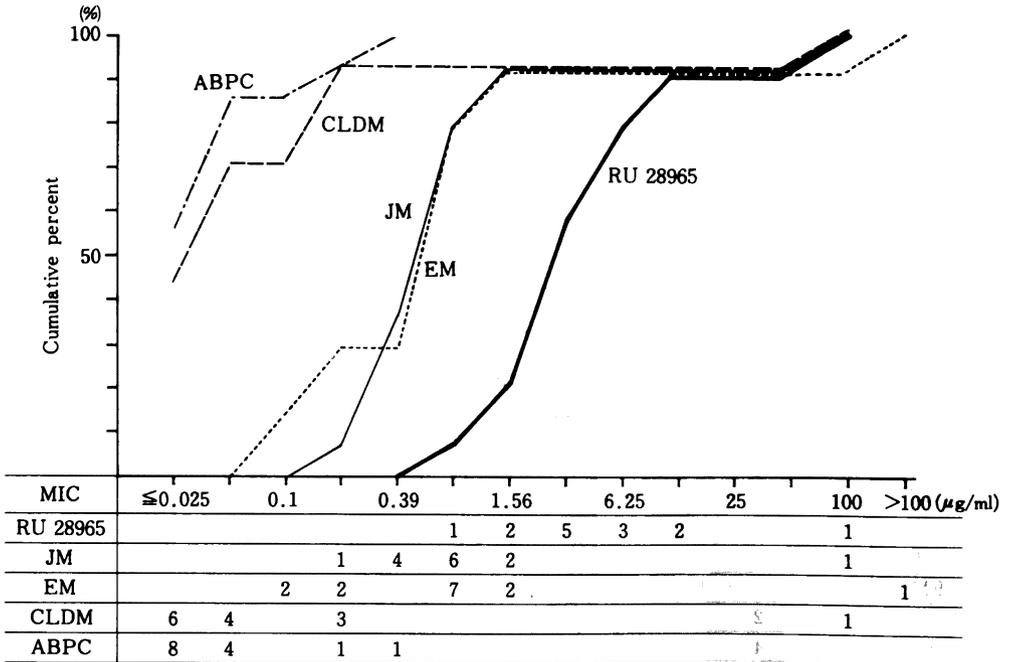


Fig. 8 Killing effect of RU 28965 and EM on *B. fragilis* GM 7000

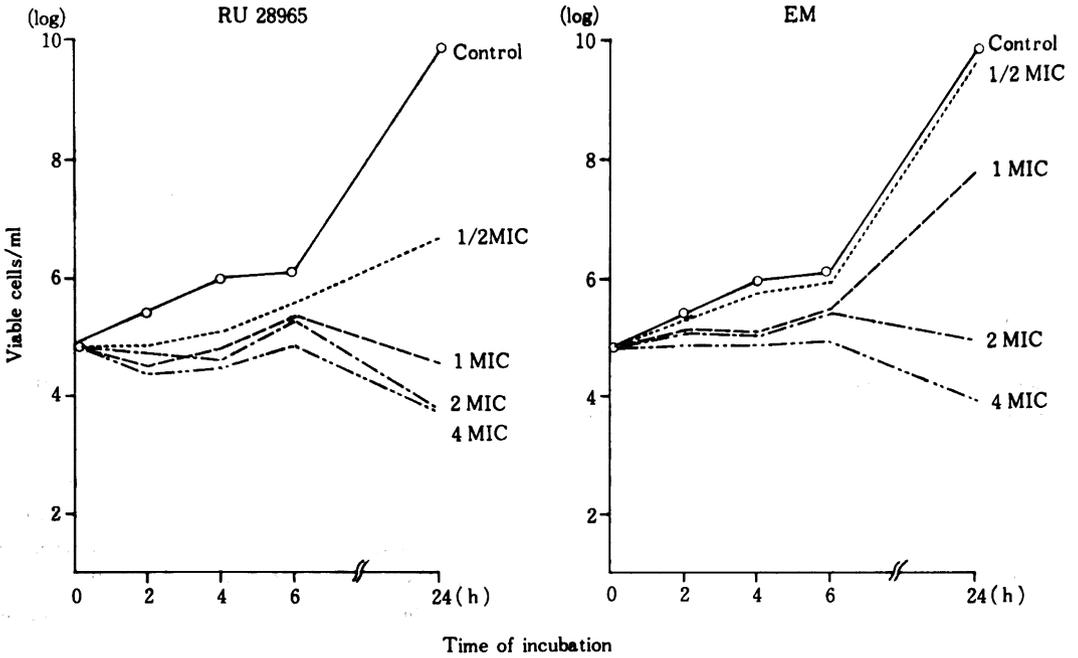


Fig. 9 *In vivo* effect of 5-day dosage of RU 28965 on *B. fragilis* infection in rat pouch

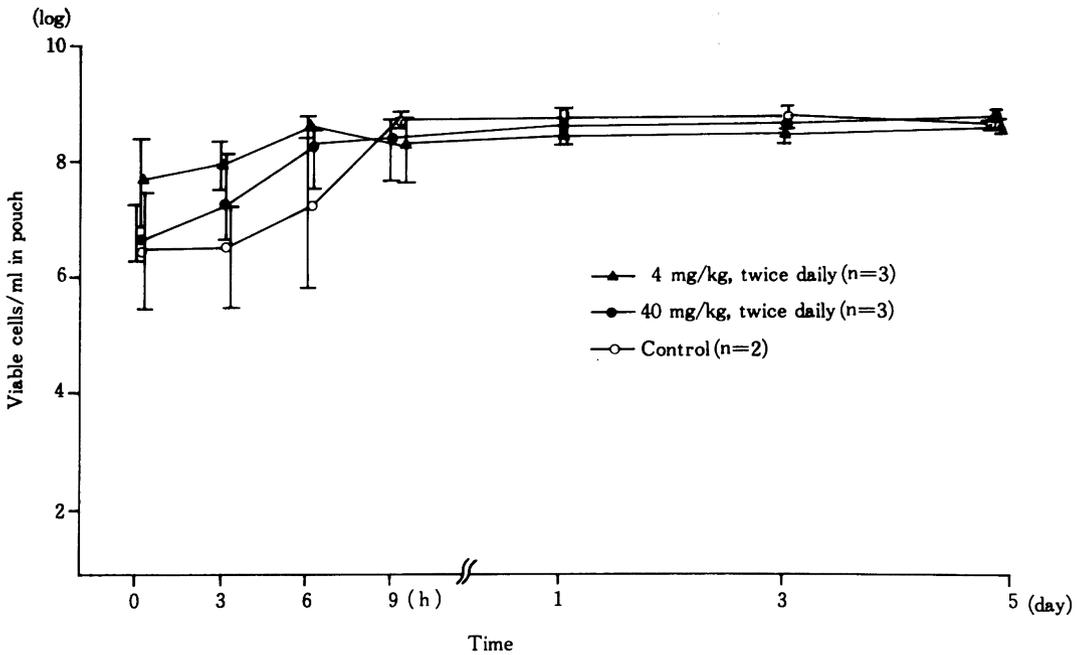


Table 5 Appearance of *C. difficile* in murine cecum after 7-day dosage of RU 28965, cefotaxime and cefotetan

Agent	After final dosage											
	1 day						5 days					
	—	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	—	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶ *
RU 28965	5						5					
Cefotaxime						5				NT		
Cefotetan		NT						1		1	3	
Control	5						5					

* . Number (cfu/g) of *C. difficile* detected in cecal contents

NT : Not tested

多くは1.56~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に集中していたことから、同じ *Peptostreptococcus* でも治療効果は異なることが予想される。

RU 28965投与に関連した下痢症誘発の可能性や頻度は、本剤を連続7日間投与したマウスの盲腸内で *C. difficile* の異常増殖が認められないことから、極めて低いものと考えられる。

文 献

- 1) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC)測定法。Chemotherapy 27 (3): 559~560, 1979
- 2) 加藤直樹, 大橋葉津希, 渡辺邦友, 上野一恵: ラット・パウチ内における嫌気性菌の増殖。感染症学雑誌, 投稿中
- 3) 青木 誠, 小林とよ子, 渡辺邦友, 上野一恵: 化

学療法剤投与によるマウス盲腸内 *C. difficile* の変動について。Chemotherapy 33: 617~624, 1985

- 4) WASHINGTON, J. A. II & W. R. WILSON: Subject review. Erythromycin: A microbial and clinical perspective after 30 years of clinical use (first of two parts). Mayo. Clin. Proc. 60: 189~203, 1985
- 5) MARTIN, W. J.; M. GARDNER & J. A. WASHINGTON II: *In vitro* antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens. Antimicrob. Agents Chemother. 1: 148~158, 1972
- 6) BARLAM, T. & H. C. NEU: *In vitro* comparison of the activity of RU 28965, a new macrolide, with that of erythromycin against aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 25: 529~531, 1984

COMPARATIVE ACTIVITY OF RU 28965, A NEW MACROLIDE, AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

NAOKI KATO, MASAYUKI MIYAUCHI, HARUKI SAWAMURA, KUNITOMO WATANABE and KAZUE UENO
Institute of Anaerobic Bacteriology, School of Medicine, Gifu University

The *in vitro* and *in vivo* activity of RU 28965, a 9-0- (2-methoxy-ethoxy) methyloxime derivative of erythromycin, against anaerobic bacteria was compared with that of erythromycin and other oral antimicrobial agents. RU 28965 had the same spectrum as erythromycin against reference anaerobic bacteria, inhibiting Gram-positive anaerobic bacteria. Against some species of *Peptostreptococcus*, clostridia and pigmented *Bacteroides*, however, MICs were 0.39 $\mu\text{g/ml}$ or less. MICs against clinical isolates of *Bacteroides fragilis* ranged from 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$; that is, RU 28965 was more active than ampicillin, but less than erythromycin, josamycin and clindamycin. RU 28965 was also less active against *Fusobacterium nucleatum* than erythromycin and josamycin. *Peptostreptococcus anaerobius* was susceptible to RU 28965 with an MIC₇₅ of 0.1 $\mu\text{g/ml}$ while most other *Peptostreptococcus* spp. were inhibited at 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ of RU 28965. A killing kinetics study showed that RU 28965 was bacteriostatic against *B. fragilis*, as was erythromycin. The *in vivo* study, using a rat subcutaneous pouch infection, showed that oral administration of 40 mg/kg of RU 28965 twice daily for 5 days was only slightly active against *B. fragilis* induced infection. Seven days' oral administration of 2 mg of RU 28965 induced no detectable growth of *C. difficile* in murine cecum.