

口腔外科領域感染症に対する RU 28965 の基礎的・臨床的検討

松井義郎・中村 篤・岡田 隆・中熊太治・道 健一

昭和大学歯学部第一口腔外科学教室

RU 28965 の口腔内組織移行に関する基礎的検討を行うと同時に、その臨床的有用性についても検討した。

口腔内組織移行の検討は下顎埋伏智歯抜歯患者10名を対象とし、術前に150 mg 単回投与を行い、術中に検体を採取し、血清中、歯肉、顎骨内の薬物濃度を測定した。その結果、投与2時間後に血清(平均4.9 $\mu\text{g/ml}$)、歯肉(平均1.7 $\mu\text{g/g}$)、顎骨(平均1.6 $\mu\text{g/g}$)と各組織とも高い値を示し、投与8時間後にも比較的高値を維持していた。

一方、臨床的有用性の検討には口腔外科領域感染症患者15名を対象とした。症例の内訳は第I群の歯周組織炎が5例、第II群の歯冠周囲炎が1例、第III群の顎炎が9例であった。1日投与量は全例300 mg(150 mg \times 2)で、投与期間は3-12日間であった。治療効果判定は口腔外科領域抗生物質効果判定基準による点数判定と主治医による効果判定を併せて行った。その結果、点数判定可能であった13例においては著効3例、有効7例、無効3例で有効率77%であった。主治医による判定では15例中有効6例、やや有効7例、無効2例で有効率40%であった。臨床分離株は α -*Streptococcus* 2株、*S. intermedius* 2株、*S. constellatus* 1株、 γ -*Streptococcus* sp. 1株、*P. magnus* 1株、*B. gingivaris* 1株、*P. asaccharolyticus* 1株、*P. anaerobius* 1株が検出された。副作用、臨床検査値の異常については、投与中にS-GPTが軽度上昇(19-48)した症例が1例認められたほかは、特に異常はみられなかった。

RU 28965 はフランス、ルセル・ユクラフ社により開発された新しい14員環マクロライド系抗生物質である。本剤は Erythromycin と同様の抗菌スペクトル、抗菌力を示し、胃酸に安定なこと、高い血中濃度が得られること、さらに良好な組織移行性を示すことより、その臨床的有用性が期待されている¹⁻⁵⁾。

今回、われわれは本剤を下顎埋伏智歯抜歯患者に使用し、口腔内組織移行を検討するとともに、口腔外科領域菌性感染症患者に投与し、その臨床効果および臨床的有用性について検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 口腔内組織移行に関する基礎的検討

RU 28965 の口腔内組織移行の検討は、昭和大学第一口腔外科を受診した下顎埋伏智歯抜歯患者10名を対象とした。抜歯術前、空腹時に RU 28965 錠 150 mg を経口投与し、30分-8時間後に麻酔薬の影響を受けないよう局所への浸潤麻酔を避け伝達麻酔下にて抜歯を行い、検体(歯肉、顎骨)を採取した。また同時に採血を行い、血清を分離し、検体とした。

得られた検体は所定の容器に入れ-80℃にて保存した後、日本ルセル株式会社研究所にて Bioassay 法により各組織内の薬物濃度を測定した。

2. 臨床的検討について

対象症例は1985年11月から1986年6月までに昭和大学第一口腔外科を受診した口腔外科領域菌性感染症患者15例で、その内訳は第I群の歯周組織炎5例、第II群の歯冠周囲炎1例、第III群の顎炎9例である。なおこれらの患者は、歯科・口腔外科領域抗生物質効果判定基準⁶⁾による点数評価の重症度により第I群、第II群では10点以上、第III群では15点以上のものを対象とした(Table 2)。

年齢は20歳から66歳、性別は男性8例、女性7例であった。なお問診によりマクロライド系抗生物質に対する過敏症を起こした既往のある症例、アレルギー症状を起こしやすい体質、重篤な心・肝・腎機能障害、消化管潰瘍の既往のある症例、妊娠の疑いのある女性および小児は対象から除外した。

投与方法および投与量は、原則として本剤を1回150 mg、1日2回経口投与とした。投与期間は3日から最長12日であった。

本剤の臨床効果判定は歯科・口腔外科領域抗生物質の効果判定基準⁶⁾による点数評価にて行い、3日目の臨床症状の合計点数を投与開始時の点数で除した値が、0.30以下のものを著効(Excellent)、0.70以上のものを無効(Poor)、その間を有効(Good)とした。また同時に、主治医の主観による判定を著効、有効、やや有効、無効の4段階で行った。

細菌学的検査は検体を閉塞膿瘍より穿刺、吸引にて得

た後、ただちに TCS(Trypticase soy broth)ポーターに入れ、東京総合臨床検査センターに送付し一括して検査を行った。分離同定された菌については、RU 28965および Erythromycin (EM), Josamycin (JM), Ampicillin (ABPC)の MIC の測定を行った。

また可能なかぎり、投与前および投与後に一般血液、肝機能、腎機能などについて臨床検査を行った。

II. 結 果

1. 口腔内組織移行に関する基礎的検討について

投与 2 時間後に抜歯を行った群で血清中・平均 4.9 $\mu\text{g/ml}$, 歯肉組織中・平均 1.7 $\mu\text{g/g}$, 顎骨組織中・平均 1.6 $\mu\text{g/g}$ といずれの組織においても高い値を示した後、薬物濃度はゆるやかに減少していたが、投与 8 時間後に抜歯を行った群においても比較的高値をとっていた (Table 1)。

Table 1 Gingiva, bone and serum concentrations of RU 28965 after single oral administration of 150mg

No.	Sample	Time	Concentration ($\mu\text{g/ml}^*$ or $\mu\text{g/g}$)
1	Gingiva	: 30	0.8
	Bone	: 30	2.1
	Serum	: 30	0.9*
2	Gingiva	: 30	0.3
	Bone	: 30	0.2
	Serum	: 30	0.5*
3	Gingiva	1 : 00	0.3
	Bone	1 : 00	1.4
	Serum	1 : 00	0.6*
4	Gingiva	1 : 00	0.5
	Bone	1 : 00	1.2
	Serum	1 : 00	0.4*
5	Gingiva	2 : 00	1.8
	Bone	2 : 00	2.6
	Serum	2 : 00	5.0*
6	Gingiva	2 : 00	1.5
	Bone	2 : 00	0.6
	Serum	2 : 00	4.7*
7	Gingiva	4 : 00	0.9
	Bone	4 : 00	0.3
	Serum	4 : 00	2.8*
8	Gingiva	5 : 10	1.1
	Bone	5 : 15	0.6
	Serum	5 : 10	2.4*
9	Gingiva	8 : 00	1.7
	Bone	8 : 00	0.8
	Serum	8 : 00	3.6*
10	Gingiva	8 : 00	2.1
	Bone	8 : 00	0.6
	Serum	8 : 00	5.7*

2. 臨床的検討について

1) 点数判定

点数判定可能であった13例においては、歯周組織炎3例中著効1例、有効1例、無効1例で有効率67%、歯冠周囲炎では著効1例で有効率100%、顎炎では著効1例、有効6例、無効2例で有効率78%であり、全体では著効3例、有効7例、無効3例で有効率は77%であった (Table 2, 3)。

2) 主治医判定効果

主治医による判定が可能であった15例の結果を疾患別にみると、歯周組織炎3例では有効1例、やや有効3例、無効1例で有効率20%であり、歯冠周囲炎ではやや有効1例で有効率0%、顎炎9例では有効5例、やや有効3例、無効1例で有効率56%であり、15例全体では有効6

例、やや有効7例、無効2例で有効率40%であった (Table 2, 4)。

3) 細菌学的検討

5例より10株が検出された。その内訳は α -Streptococcus 2株, *S. intermedius* 2株, *S. constellatus* 1株, γ -Streptococcus 1株, *P. magnus* 1株, *B. gingivalis* 1株, *P. asaccharolyticus* 1株, *P. anaerobius* 1株であった。これら検出菌に対する RU 28965 の MIC は 0.10~0.78 μ g/ml と高い感受性を示し、EM, JM とほぼ同様であったが、ABPC に比して劣っていた (Table 5)。

4) 副作用、臨床検査値の異常等について

症例14で本剤投与中に S-GPT の軽度上昇 (19→48) が認められたが、特に臨床症状も示さず、その他には副作用、臨床検査値の異常は認められなかった (Table 2,

Table 2 Clinical results of RU 28965

No.	Sex Age	Diagnose	Administration			Point		Numerical rating	Clinical effect	Overall clinical effect evaluated by attending doctor	Side- effects
			Daily dose (mg×times)	Total dose (g)	Duration (days)	Day0	Day3				
1	M·23	Periodontitis	150×2	3.6	12	14	—	—	—	Fair	(—)
2	F·47	Periodontitis	150×2	2.7	9	10	—	—	—	Fair	(—)
3	F·60	Periodontitis	150×2	0.9	3	15	8	0.53	Good	Fair	(—)
4	F·26	Periodontitis	150×2	1.2	4	12	2	0.17	Excellent	Good	(—)
5	M·23	Periodontitis	150×2	1.65	6	14	12	0.86	Poor	Poor	(—)
6	M·23	Pericoronitis	150×2	0.9	3	10	2	0.2	Excellent	Fair	(—)
7	F·27	Osteitis of jaw	150×2	0.9	3	19	9	0.47	Good	Good	(—)
8	M·20	Osteitis of jaw	150×2	1.35	5	17	12	0.71	Poor	Good	(—)
9	M·37	Osteitis of jaw	150×2	1.5	5	16	11	0.69	Good	Poor	(—)
10	F·63	Osteitis of jaw	150×2	1.2	4	25	11	0.44	Good	Fair	(—)
11	F·66	Osteitis of jaw	150×2	2.1	7	20	14	0.7	Poor	Fair	(—)
12	M·39	Osteitis of jaw	150×2	0.9	3	15	9	0.6	Good	Good	(—)
13	M·47	Osteitis of jaw	150×2	1.5	5	15	7	0.47	Good	Fair	S-GPT ↑ (19→48)
14	F·61	Osteitis of jaw	150×2	1.2	4	17	8	0.47	Good	Good	(—)
15	M·37	Osteitis of jaw	150×2	1.5	5	20	4	0.2	Excellent	Good	(—)

Table 3 Diagnosis and clinical effect according to numerical rating

Diagnosis	Clinical effect			No. of cases	Efficacy rate (%)
	Excellent (≤ 0.3)	Good (0.3 ~ 0.7)	Poor (≥ 0.7)		
Periodontitis	1	1	1	3	2/3 (67)
Pericoronitis	1			1	1/1 (100)
Osteitis of jaw	1	6	2	9	7/9 (78)
Total	3	7	3	13	10/13 (77)

Fig. 1).

Ⅲ. 考 察

1. 口腔内組織移行に関する基礎的検討について

RU 28965は従来のマクロライド系抗生物質とほぼ同様の抗菌スペクトル、抗菌力を有する一方で、同系薬剤に比し高い血中濃度が得られ、各種組織への移行も良好で、その臨床的有用性が期待されている薬剤である¹⁻³⁾。

われわれは本剤を下顎埋伏智歯抜歯患者に使用し、血清、歯肉、顎骨各組織中の薬物濃度を測定したが、投与2時間後に抜歯を行った群で血清中・平均4.9 $\mu\text{g/ml}$ 、歯肉組織中・平均1.7 $\mu\text{g/g}$ 、顎骨組織中・平均1.6 $\mu\text{g/g}$ といずれの組織においても高い値を示した。これを従来

報告されている他の薬剤についての結果と比較すると、Josamycin(JM)400 mg 経口投与後のヒト血清中濃度は投与後1時間にピークがみられるものの、1.5 $\mu\text{g/ml}$ と本剤に比べて低い値を示しており、また Ampicillin (ABPC)500 mg 経口投与例でも投与後1時間に4.0 $\mu\text{g/ml}$ という値であり⁷⁾、本剤の良好な組織移行性が示された。また、投与後8時間の群においても各組織とも高い値を示し、半減期の長いことがうかがわれ、本剤の口腔領域感染症に対する有用性が期待された。

2. 臨床的研究について

今回の結果を見ると、点数判定可能であった13例中著効3例、有効7例、無効3例で有効率は77%であった (Table 2, 3)。一方、主治医による判定では有効6例、

Table 4 Diagnosis and overall clinical effect evaluated by attending doctor

Diagnosis	Clinical effect				No. of cases	Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor		
Periodontitis		1	3	1	5	1/5 (20)
Pericoronitis			1		1	0/1
Osteitis of jaw		5	3	1	9	5/9 (56)
Total	0	6	7	2	15	6/15 (40)

Table 5 Susceptibility of organisms to RU 28965

No.	Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		RU 28965		EM		JM		ABPC	
		10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6
7	<i>P. asaccharolyticus</i>	0.39	0.20	0.05	0.05	0.39	0.20	<0.025	<0.025
12	<i>α-Streptococcus</i>	0.39	0.20	0.10	0.05	0.39	0.20	<0.025	<0.025
	<i>S. intermedius</i>	0.39	0.39	0.20	0.10	0.39	0.20	0.05	0.025
13	<i>S. intermedius</i>	0.39	0.39	0.20	0.10	0.39	0.39	0.05	0.025
	<i>S. constellatus</i>	0.10	0.10	0.10	0.10	0.39	0.20	0.05	0.025
14	<i>P. anaerobius</i>	0.78	0.39	0.20	0.10	0.78	0.39	0.10	0.05
15	<i>α-Streptococcus</i>	0.39	0.39	0.20	0.10	0.39	0.39	0.10	0.05
	<i>γ-Streptococcus</i>	0.78	0.78	0.20	0.20	0.78	0.78	0.20	0.10
	<i>P. magnus</i>	0.39	0.20	0.10	0.05	0.20	0.20	<0.025	<0.025
	<i>B. gingivalis</i>	0.78	0.78	0.20	0.20	0.78	0.78	0.39	0.20

やや有効7例、無効2例で有効率40%であった(Table 2, 4)。両者の判定が不一致であった症例についてその原因を検討してみると、症例3では3日目判定時には諸症状が改善したため有効と判定されたものの、以後腫脹が再発し炎症が遷延化した、症例9では3日目評点比0.69と有効と判定されたが、4日目にも点数が変化せず症状の改善が遅れた、症例10では患者が嚥下痛・圧痛を強く訴え、その症状がなかなか改善しなかった、また、症例13では患者が患部を水で冷やしたため硬結がとれず症状が遷延化した、などが考えられた。

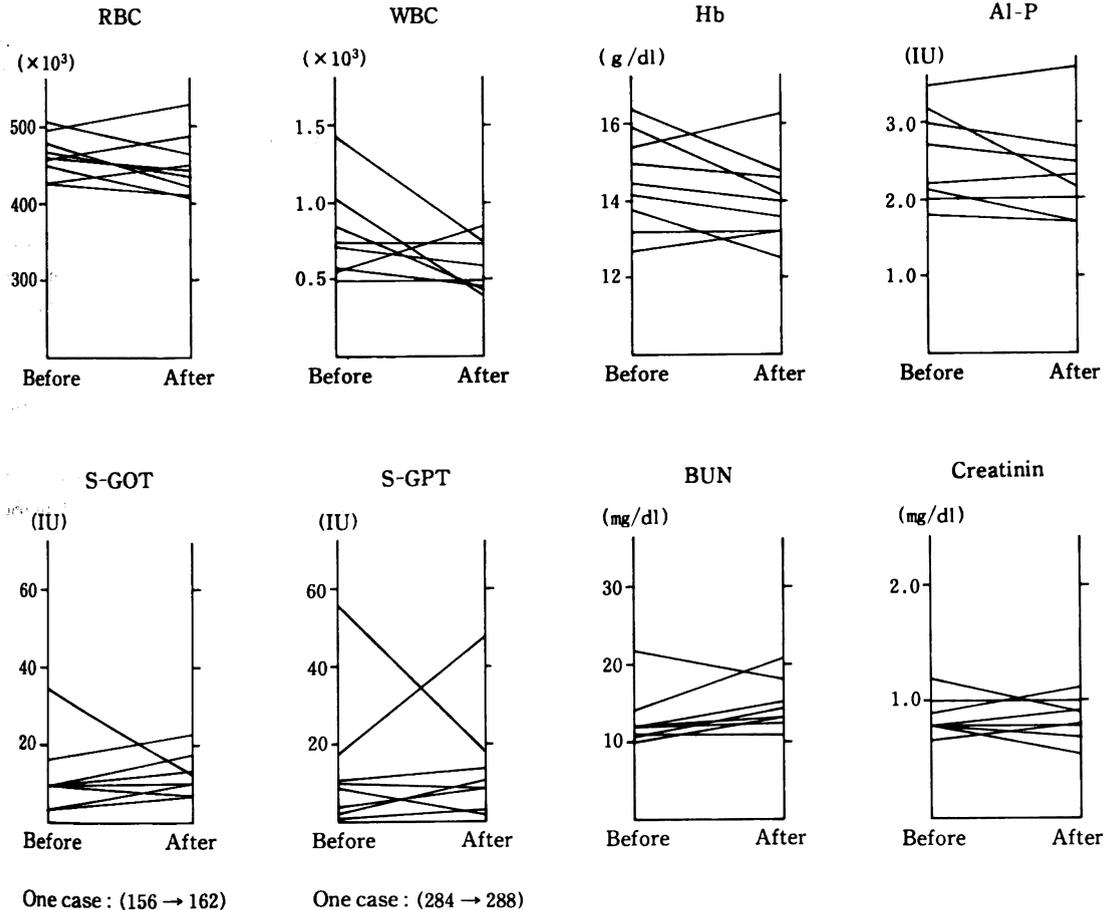
RU 28965の臨床分離株に対する細菌学的効果についてみると、 β -ラクタム系抗生物質(ABPC)には劣るもののEM, JM とほぼ同程度(MIC 0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$)の良好な感受性を示した。本剤はグラム陽性菌、嫌気性菌、*Mycoplasma*, *Lesionella*, *Chlamydia* などに良好な感受性を

を示し¹⁻⁵⁾、また好中球機能を活性化すると報告もみられ⁶⁾、細菌学的に有用であると考えられる。今回の分離菌株の感受性と臨床効果の関係をみると、分離菌株の得られた症例は点数判定で著効1例、有効4例と高い有効性を示し、両者の間に一致がみられた。

本剤の副作用としては2.5%に胃痛、下痢などの消化器症状、発疹などが報告されている¹⁾が、今回の対象症例では全例に認められなかった。臨床検査値の異常としてはGOT, GPTの上昇などが報告されている¹⁾が、今回の対象症例でも1例に薬剤投与中のS-GPTの軽度上昇が認められた。なおこの症例では投与後に再検査を行い得なかったが、特に臨床症状は示さなかった。

以上より、RU 28965は菌性感染症の治療にあたって有効な薬剤であると考えられる。

Fig. 1 Laboratory findings before and after administration of RU28965



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) JEAN-FRANCOIS CHANTOT, ANDRE BRYSKIER and JEAN-CLAUDE GASC : Antibacterial activity of Roxithromycin : A laboratory evaluation. J. Antibiotics. 34 : 660~668, 1986
- 3) RONALD N. JONES, ARTHUR L BARRY and C. THORNSBERRY : *In vitro* evaluation of three macrolide antimicrobial agents, RU 28965, RU 29065 and comparisons with other orally administered drugs. Antimicrob. Agents Chemother. 24 : 209~215, 1983
- 4) KENNETH V. I. ROLSTON, BARBARA LEBLANC and D. H. HO : *In vitro* activity of RU 28965, a new macrolide, compared to that of erythromycin. J. Antimicrob. Chemother. 17 : 161~163, 1986
- 5) TAMAR BARLAM and HAROLD 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
- 6) 高井 宏, 他 : 第1回歯科薬物療法研究会ワークショップ : 菌性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。歯薬療法 1 : 122~160, 1982
- 7) 久野吉雄, 道 健一, 佐々木次郎, 金子賢司 編 : 今日の歯科医療Ⅳ, 口腔外科的疾患治療の指針。Ⅱ-6, 口腔感染症(椎木一雄) : 161~204, 書林, 1980
- 8) M. T. LABRO, N. AMIT, C. BABIN-CHEVAYE and J. HAKIN : Synergy between RU 28965 (Roxithromycin) and human neutrophils for bactericidal activity *in vitro*. Antimicrob. Agents Chemother. 30 : 137~142, 1986

RU 28965 IN ORAL AND MAXILLOFACIAL INFECTIONS

YOSHIRO MATSUI, ATSUSHI NAKAMURA, TAKASHI OKADA, TAJI NAKAKUMA and KEN-ICHI MICHII
First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Showa University

We administered RU 28965, a new semisynthetic macrolide, at an oral dose of 150 mg to 10 patients, whose oral tissues were then bioassayed for concentration of the agent. The peak concentration was observed 2 h after administration. This decreased gradually but was still comparatively high at 8h. RU 28965 was also administered to 15 patients suffering from oral and maxillofacial infections and its clinical effect was studied. Results obtained were as follows :

1. By objective numerical rating of clinical symptoms, the efficacy rate was 77%.
2. The following strains were isolated from 5 patients : *α-streptococcus* 2, *S. intermedius* 2, *S. constellatus* 1, *γ-streptococcus* 1, *P. magnus* 1, *B. gingivalis* 1, *P. asaccharolyticus* 1 and *P. anaerobius* 1. Antibacterial activity of RU 28965 against these bacteria was similar to that of erythromycin (EM) or josamycin (JM), but inferior to that of ampicillin (ABPC).
3. No side-effects were observed in any of the cases. Clinical examination revealed slight elevation of S-GPT in one case.