

RU 28965の基礎的ならびに臨床的研究

久野吉雄・佐藤田鶴子・上野麻夫・福島彰一

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座

新マクロライド系抗生物質 RU 28965錠を150 mg 単回経口投与後に採取した血清、歯肉、顎骨組織には良好な取り込みがみられた。また、本剤を歯周組織炎13例、歯冠周囲炎2例、顎炎5例の計20例に1日投与量200 mg, 300 mg および400 mg の投与を行い、次の結果を得た。

効果判定基準による点数判定では著効はなく、有効17例、無効3例、85.0%の有効率で、また、主治医判定では全体で90.0%の有効率であった。

副作用は臨床症状および検査値上からもみられなかった。

また、閉塞膿瘍からの検出菌に対する MIC の測定により、全12株とも本剤に対し1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、ABPC、EM より1~2管劣るがJM とほぼ同等の抗菌力を有していた。

以上の結果より、RU 28965は口腔領域感染症に対して有用性の高い抗生物質であると考えられた。

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社で新しく開発されたエリスロマイシンの一部を変換した経口用半合成マクロライド系抗生物質であり、エリスロマイシンとほぼ同様の抗菌スペクトルと抗菌力をもつ。吸収が良く半減期が長いため投与量も少なく、1日2回の投与で十分な効果が得られるものである。

以上のような特徴をもつ本剤を口腔領域感染症20例に投与し、本剤の臨床効果、副作用、臨床検査値などへの影響について検討を行うとともに、下顎埋伏智歯抜歯症例10例に抜歯前に本剤150 mg 錠を単回投与して、術中に得られた血液および口腔内組織中への移行について検討した。

I. 基礎的研究

1. 使用薬剤

使用した RU 28965はエリスロマイシン 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もので、その分子式は $\text{C}_{40}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{15}$ で、その構造式は Fig. 1 のとおりである。投与した RU 28965は白色フィルムコーティング錠で、1錠中150 mg (力価) を含有するものを用いた。

2. 研究対象および方法

研究対象症例は体重47~71 kg を有する健康成人で、炎症を伴わない下顎埋伏智歯抜歯症例10例とした。手術は全例採取組織への局所麻酔剤の影響を及ぼさないよう全身麻酔にて行った。麻酔前8時間は禁飲食とし、抜歯30分前2例、1時間前2例、2時間前2例、4時間前2例、8時間前2例に150 mg 錠を単回投与した。

検体は抜歯直前に末梢静脈血を2 ml 採取、抜歯にあたっては埋伏している智歯上の被覆歯肉および歯槽骨を

約0.2 g 採取した。採取組織に付着している血液を可及的にガーゼで拭き去り、密閉瓶に入れ-80℃にて凍結保存した。また、採取した血液は1500 rpm \times 10分、4000 rpm \times 10分の2回遠心分離し、血清を密封チューブに封入し、組織と同様-80℃にて保存した。

その後、本剤の血清中および組織内移行濃度測定については日本ルセル株式会社研究所に輸送し行った。

3. 測定結果

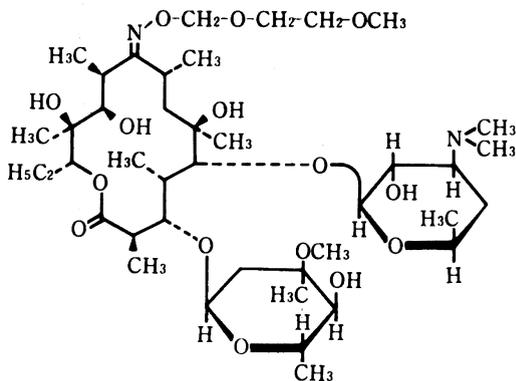
各個体の歯肉、顎骨内濃度および血清中濃度は Table 1のごとくであり、これらのデータにはかなりのばらつきがあり、RU 28965の組織内濃度は血中濃度とおおむね同じかもしくは血中濃度よりやや低い結果が得られた。

II. 臨床的效果に関する研究

1. 使用薬剤

基礎的研究で用いた RU 28965と同じ薬剤で、1錠中

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



100 mg(力価)含有のものと150 mg(力価)含有のもの2種類を用いた。

2. 投与対象ならびに投与方法

対象患者は、昭和60年11月から61年8月までに日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座で処置を担当した急性歯性感染症症例である。

対象患者の年齢は16歳以上とした。また、投与にあたっては、試験薬投与前24時間以内に他のマクロライド系抗生物質の投与されていた患者、マクロライド系抗生物質に過敏症の既往を有する患者、肝障害、腎障害を有する患者、重篤な基礎疾患、合併症を有する患者、妊婦、妊娠している可能性のある婦人および授乳中の患者などを除外した。投与にあたっては、あらかじめ患者の同意を得られたものみに本剤の投与を行った。

投与方法はRU 28965 100 mg錠または150 mg錠を朝、夕食前にコップ1杯以上の水とともに経口投与させた。1日投与量は200 mg, 300 mg および400 mgである。ただし、初回は昼または夕食前30分に経口投与した。投与期間は原則として7日間以内とし、最低3日間は投与することとした。

併用薬としては、切開や抜歯後の鎮痛の目的で鎮痛剤を頓用させるのみとした。

3. 効果の判定方法

臨床成績の判定は歯科・口腔外科領域抗生物質効果判定基準検討委員会で作成した採点表¹⁾に基づいて行った。

この方法では、投与開始日、3日目、5日目および投与終了日に採点を行い、投与開始日に対する3日目、5日目の合計採点比を求め、3日目採点比が0.3以下のものを著効(Excellent)、0.3~0.7のものを有効(Good)、0.7以上のものを無効(Poor)とした。また、点数による判定

のほかに、主治医の主観による全経過の効果を著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階に分けて行った。

また、対象患者のうち、本剤投与前に閉塞膿瘍を形成していたものに関しては簡易防湿を行い、可及的に口腔内常在菌の混入を避けるようにして穿刺採膿した。採取した膿汁は直ちにTCSポーターに封入し、東京総合臨床検査センターに送付し、菌の分離およびMICの測定を行った。

また、投与前および投与終了後に可能なかぎり血液・尿検査を行った。

4. 臨床成績

投与全例20例が効果判定可能であり、検討の対象となった(Table 2)。

投与量は、200 mg/日の症例は4例、300 mg/日の症例が14例および400 mg/日2例であった。

投与期間は3~7日であり、平均4.8日であった。

1) 効果判定成績(Table 3)

点数における効果判定は、著効はなく、有効17例85.0%、無効3例15.0%で有効率は85.0%であった。

一方、主治医の主観による判定では著効3例15.0%、有効15例75.0%、やや有効2例10.0%、無効はなく、有効以上の有効率は90.0%であった。

2) 患者年代層別にみた効果判定成績

全20例の年齢および性別の分布を示したものがTable 4であり、22歳から61歳までで平均は42.9歳であった。これらの症例を年代別に著効、有効、無効に分類すると、30歳代および60歳代で100%の有効率を、40歳代で75.0%の、また、20歳代および50歳代で66.7%の有効率を得た(Table 5)。

Table 1 Serum and oral tissues levels of RU 28965

Case No.	Time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)		
		Gingiva	Bone	Serum
1	0 : 30	N. D.	N. D.	N. D.
2	0 : 30	N. D.	3.3	N. D.
3	1 : 00	1.9	0.9	2.4
4	1 : 00	N. D.	N. D.	0.6
5	2 : 00	0.8	0.4	0.7
6	2 : 00	1.4	N. D.	4.8
7	4 : 00	1.1	0.7	1.5
8	4 : 00	0.4	0.2	1.0
9	8 : 00	1.2	0.6	0.7
10	8 : 00	1.3	0.9	1.4

N. D. : Not detected

Table 2 Clinical results of RU 28965

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis		Phase	Administration			Clinical effect		Side-effects
				Classification	Clinical diagnosis		Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total (g)	Judgement by points	Subjective judgement	
1	59	M	56	I	Periodontitis	2	100×2	4	0.70	Good	Good	(-)
2	38	M	62	I	Periodontitis	2	150×2	7	1.95	Good	Fair	(-)
3	37	M	76	I	Periodontitis	3	150×2	3	0.90	Good	Excellent	(-)
4	40	M	55	I	Periodontitis	2	150×2	4	1.20	Good	Good	(-)
5	60	M	63	I	Periodontitis	2	150×2	6	1.80	Good	Good	(-)
6	51	M	62	I	Periodontitis	2	150×2	4	1.20	Good	Good	(-)
7	42	F	52	I	Periodontitis	3	150×2	6	1.80	Good	Good	(-)
8	60	F	52	I	Periodontitis	1	150×2	4	1.20	Good	Good	(-)
9	23	F	39	I	Periodontitis	1	150×2	4	1.20	Good	Good	(-)
10	31	M	68	I	Periodontitis	1	150×2	4	1.20	Good	Good	(-)
11	45	M	57	I	Periodontitis	3	150×2	4	1.20	Good	Good	(-)
12	50	M	55	I	Periodontitis	1	150×2	4	1.20	Poor	Good	(-)
13	46	M	66	I	Periodontitis	2	200×2	4	1.60	Poor	Fair	(-)
14	38	M	54	II	Pericoronitis	1	100×2	4	0.80	Good	Good	(-)
15	28	F	52	II	Pericoronitis	3	100×2	3	0.60	Good	Good	(-)
16	60	M	65	III	Osteitis of jaw	2	100×2	5	0.90	Good	Good	(-)
17	61	M	53	III	Osteitis of jaw	2	150×2	5	1.50	Good	Excellent	(-)
18	35	M	52	III	Osteitis of jaw	2	150×2	7	1.95	Good	Excellent	(-)
19	32	M	60	III	Osteitis of jaw	2	150×2	7	1.95	Good	Good	(-)
20	22	M	58	III	Osteitis of jaw	2	200×2	6	2.40	Poor	Good	(-)

Table 3 Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Judgement by points (ratio of day 3/day 0)			Efficacy rate (%)	Judgement by doctor				Efficacy rate (%)
		≤0.3	0.3 ~ 0.7	≥0.7		Excellent	Good	Fair	Poor	
Periodontitis	13		11	2	84.6	1	10	2		84.6
Pericoronitis	2		2		100		2			100
Osteitis of jaw	5		4	1	80.0	2	3			100
Total	20	0	17	3	85.0	3	15	2	0	90.0

Table 4 Age and sex distribution of patients

Age	Sex		Male	Female	Total
	Male	Female			
20 ~ 29			1	2	3
30 ~ 39			6		6
40 ~ 49			3	1	4
50 ~ 59			3		3
60 ~ 69			3	1	4
Total			16	4	20

3) 疾患群よりみた効果判定成績 (Table 3)

急性歯性感染症を3群に分け、第Ⅰ群は歯周組織炎、投与開始日の評点10点以上19点以下、第Ⅱ群は歯冠周囲炎、投与開始日の評点10点以上19点以下、第Ⅲ群は顎炎で投与開始日の評点15点以上とした。

第Ⅰ群では有効症例11例、有効率84.6%、第Ⅱ群では2例100%の有効率を、第Ⅲ群では4例80.0%の有効率を得た。

4) 病期別にみた効果判定成績 (Table 6)

病期を3期に分け、1:初発からの進行期、2:極期、3:緩解期とすると、初発からの進行期の有効症例は4例80.0%、極期は9例81.8%、緩解期は4例100%の有効率を得た。

5) 1日投与量別臨床効果 (Table 7)

1日投与量別に臨床効果をみると、200 mg 投与群は

4例中4例100%の、300 mg 投与群は14例中13例92.9%の有効率をみたが、400 mg 投与群の2例に有効例はなかった。

6) 副作用 (Table 2)

臨床的な副作用は全例にみられなかった。

5. 臨床検査成績

RU 28965の投与前と投与終了後に採血し、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分画、S-GOT、S-GPT、Al-P、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、CRP、血沈につき検査した。

尿検査ではpH、タンパク、糖につき検査を行った。

1) 血液検査成績 (Table 8)

本剤の投与によって異常値を示す症例はなかった。

Table 5 Age and efficacy distribution of patients

Judgement by points Age	Judgement by points			Total (Efficacy rate %)
	≤0.3	0.3 ~ 0.7	≥0.7	
20 ~ 29		2	1	3 (66.7)
30 ~ 39		6		6 (100)
40 ~ 49		3	1	4 (75.0)
50 ~ 59		2	1	3 (66.7)
60 ~ 69		4		4 (100)
Total	0	17	3	20 (85.0)

Table 6 Efficacy classified by phase

Phase	Judgement by points			Total (Efficacy rate %)
	≤0.3	0.3 ~ 0.7	≥0.7	
1		4	1	5 (80.0)
2		9	2	11 (81.8)
3		4		4 (100)
Total	0	17	3	20 (85.0)

Table 7 Clinical efficacy classified by daily dose

Daily dose (mg)	No. of cases	Judgement by points			Efficacy rate (%)
		≤0.3	0.3 ~ 0.7	≥0.7	
200	4		4		100
300	14		13	1	92.9
400	2			2	0
Total	20	0	17	3	85.0

Table 8 Laboratory findings of 20 cases before and after RU 28965 treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Eosino (%)		Platelets ($\times 10^4$)		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		AI-P (KAU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	491	—	15.8	—	50	—	11600	—	0	—	25.3	—	18	—	14	—	10.0	—	18.9	—	1.0	—
2	525	570	16.6	17.0	40	44	6400	7500	0	2	24.9	38.2	28	21	35	26	6.4	5.2	19.7	20.0	1.2	1.4
3	467	—	14.4	—	47	—	6400	—	4	—	31.1	—	17	—	13	—	5.5	—	12.9	—	1.0	—
4	423	446	14.2	13.7	40	46	5200	4100	1	1	26.3	34.7	35	31	23	17	6.5	7.1	17.2	10.7	0.9	1.1
5	462	434	14.4	14.6	38	37	5100	5300	2	1	26.4	29.7	15	19	12	19	7.5	7.7	9.4	13.0	1.1	0.9
6	450	514	15.2	15.9	36	40	7100	6000	0	0	42.7	36.7	20	24	15	23	7.4	8.2	16.3	17.0	1.5	1.0
7	478	462	14.3	15.2	37	35	6900	4700	2	0	49.9	35.3	29	19	26	10	6.0	7.4	17.0	13.0	0.5	0.9
8	434	418	13.9	13.3	34	43	8100	9600	0	—	36.7	—	21	26	15	18	7.8	10.0	15.5	16.1	—	1.5
9	374	364	12.2	12.5	37	42	4700	3500	2	0	17.0	19.6	28	23	18	15	4.2	6.2	18.4	17.7	0.9	1.0
10	472	486	14.3	13.8	46	48	9700	7500	0	0	18.8	37.7	28	22	27	25	4.2	5.5	10.8	18.6	0.8	0.9
11	390	448	14.1	14.5	46	49	6700	6000	0	0	16.4	29.4	22	20	16	14	6.9	7.7	14.6	19.3	1.1	1.1
12	465	461	15.8	14.4	52	49	5300	4100	0	1	26.3	31.8	38	30	35	28	7.7	7.9	11.8	10.0	1.2	0.6
13	496	452	16.4	14.2	49	47	7200	5800	0	0	33.7	19.8	23	27	23	23	8.2	7.9	16.7	18.2	0.7	1.0
14	465	444	14.2	14.4	46	44	8100	5700	0	0	39.7	32.3	22	25	16	15	5.9	5.8	14.1	13.8	1.1	1.1
15	422	421	9.2	9.3	35	39	4200	5100	1	0	32.9	29.5	14	18	10	9	4.0	4.3	9.4	9.6	0.7	0.9
16	522	—	17.7	—	52	—	10700	—	1	—	34.4	—	25	—	19	—	10.8	—	10.9	—	1.1	—
17	418	404	13.6	11.8	45	41	7100	3800	1	1	19.1	21.0	45	50	28	33	8.7	5.6	16.3	14.4	1.2	1.2
18	388	425	13.7	14.4	32	35	8400	7000	0	1	39.1	41.9	21	22	23	17	6.0	5.9	9.6	14.6	0.7	0.9
19	453	493	15.4	15.1	44	47	6500	7600	4	0	24.8	26.4	28	21	21	12	21.4*	18.2*	19.0	12.0	0.8	0.8
20	509	484	17.0	13.9	47	47	13500	8500	1	5	25.6	23.8	19	27	11	16	5.2	5.2	14.4	12.3	1.0	1.1

B : Before A : After * : IU

2) 尿検査成績

症例16のみ尿糖が投与前、投与後とも(卍)であったが、この患者は軽度の糖尿病があり、食事のコントロールのみで経過観察されていたものである。

6. 細菌学的検査成績 (Table 9)

対象全20例中、投与前に閉塞膿瘍を形成しており、膿汁採取できた症例は5例で、そのうち菌の検出できた症例は4例であった。検出菌株は12株で、好気性菌でグラム陽性球菌では *S. anginosus* 1株, *S. intermedius* 2株, α -*Streptococcus* 3株, γ -*Streptococcus* 1株, グラム陰性球菌では *Neisseria* sp. 1株が検出された。また嫌気性菌ではグラム陽性球菌の *P. magnus* 1株, *P. asaccharolyticus* 1株, グラム陰性球菌の *B. asaccharolyticus* 1株, *B. capillosus* 1株であった。

ついで、検出菌について本剤, EM, JM, ABPC についてその抗菌力をみると, RU 28965 は全菌株に1.56 μ g/ml 以下であり強い抗菌力をもっている (Table 9)。他剤と比較してみると, 本剤の抗菌力はJM とほぼ同等で, ABPC の方が1管, EM の方が2管ほど優れていた。

Ⅲ. 考察ならびにまとめ

近年、抗菌剤の研究開発はめざましいものがあり、数多くの抗菌剤が使われている。ところで、歯・口腔領域の感染症に適応する薬剤としては、まず抗菌力の点においてそれらの疾患からの検出菌に対応するもの、つまり、好気性菌と嫌気性菌の混合感染の症例に抗菌力を示す広いスペクトラムを持たなければならないことがいえる。ついで、組織移行性に関しては菌の存在する顎骨への取

り込み、また、その周囲をとり囲む歯肉をはじめとする軟組織への取り込みの良いことも条件となろう。また、副作用がないことはいうまでもない。また、外来患者の多い歯科臨床では、経口投与であることも臨床上是便利である。

RU 28965 は好気性グラム陽性菌、および嫌気性菌にも抗菌力を示すといわれている。また、動物実験においても骨組織その他への吸収はきわめて良い薬剤である。

J-F. CHANTOT²⁾ によると、マウスを使って本剤を20 mg/kg, 単回経口投与しての血中濃度でピークは1時間であると報告している。しかし、今回の我々の研究ではデータのばらつきが大きく確認できなかった。これは、下顎埋伏智歯抜歯時に被覆している歯肉、歯槽骨を0.2 g を目標に採取したが、これ以上の量の採取はむずかしく、その結果データがばらつくものとする。また、8時間の組織内濃度も2時間値と同様の値が得られ、その後は計測していないので不明であるが、おそらく本剤の投与間隔は10~12時間でも可能であることが推測された。

臨床効果の判定では、疾患群別にみてもいずれも80%以上の有効率を得ており、どの疾患群にも適応できるものと考えた。また、病期別にみても、初発期から進行期、極期、緩解期とも80%の有効率を得、どの期においても使用できるようである。投与量に関しては200 mg/日投与群、300 mg/日投与群とも90%以上の有効率であったが、400 mg/日投与群2例は無効であった。2例のみから推定はできないが、必ずしも増量するから効果が上がるものでもないように考えられた。

全体的な有効率は、評点上からは85.0%, 主治医判定

Table 9 Relation between clinical effect and MIC of clinical isolates

Case No.	Diagnosis	Judgement by points	Isolated organism	MIC (μ g/ml) 10 ⁶ cfu/ml			
				RU 28965	EM	JM	ABPC
5	Periodontitis	Good	<i>S. anginosus</i>	0.20	0.05	0.20	0.025
7	Periodontitis	Good	α - <i>Streptococcus</i>	0.78	0.20	0.78	0.10
			γ - <i>Streptococcus</i>	1.56	0.20	0.78	0.20
			<i>P. magnus</i>	0.20	0.05	0.20	<0.025
			<i>B. asaccharolyticus</i>	0.10	0.05	0.20	0.1
13	Periodontitis	Poor	α - <i>Streptococcus</i>	0.20	0.10	0.20	<0.025
			<i>S. intermedius</i>	0.78	0.20	0.78	0.05
			<i>P. asaccharolyticus</i>	0.20	0.05	0.39	0.025
			<i>B. capillosus</i>	0.39	0.10	0.78	6.25
20	Osteitis of jaw	Poor	α - <i>Streptococcus</i>	0.39	0.10	0.39	0.025
			<i>Neisseria</i> sp.	1.56	0.39	3.13	0.2
			<i>S. intermedius</i>	0.78	0.20	1.56	0.2

では90.0%とかなり良い効果を示していた。

また、臨床的副作用症状もなく、血液、尿検査の結果からも何ら副作用と思われる変化はみられず、さらに閉塞膿瘍から検出された12菌株のMICをみると、全株とも1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、強い抗菌力をもっていることがわかった。

以上、RU 28965は口腔領域感染症に対して優れた臨床効果を示し、副作用もなく、検出菌に対する抗菌力も十分に有しており、有用性の高い抗生物質であると思わ

れた。

文 献

- 1) 久野吉雄: 菌性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について, I. 判定基準の作成について。歯薬療法1(1): 125~144, 1982
- 2) CHANTOT, J-F. et al: Antibacterial activity of Roxithromycin: A laboratory evaluation. J. Antibiotics 34: 660~668, 1986

RU 28965 IN ORAL INFECTIONS

YOSHIO HISANO, TAZUKO SATOH, ASAO UENO and SHOICHI FUKUSHIMA

The Nippon Dental University, School of Dentistry at Tokyo, Department of Oral and Maxillofacial Surgery I

We conducted basic and clinical studies on RU 28965 in oral surgery. Distribution of RU 28965 in plasma, gingiva and mandibular bone was good.

RU 28965 was administered to 20 patients with oral infection at a daily dose of 200~400 mg. The results obtained were good in 17 cases and poor in 3 with an efficacy rate of 85.0%.

No side effects or abnormal changes were observed. The antibacterial activity of RU 28965 against clinical isolates was almost the same as that of JM.

From these results, we consider RU 28965 to be effective against oral infections.