

口腔外科領域における RU 28965の基礎的・臨床的検討

佐々木次郎・植松正孝・関口登貴子
太田嘉英・重原 聡・富田文貞
東海大学医学部口腔外科学教室

椎木一雄・山根伸夫・吉田敏弘
いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科

金子明寛・森鼻健史
足利赤十字病院歯科口腔外科

RU 28965の口腔内組織への移行と臨床的検討を行った。

1. 埋伏智歯患者を対象として拔牙前に本剤150 mgを内服させ、拔牙時に採取した歯肉、顎骨につき移行濃度を測定した。検体を採取した個体が異なるためバラツキがあるが、歯肉内濃度は平均値で30分1.3 $\mu\text{g/g}$ 、60分4.2 $\mu\text{g/g}$ 、120分2.4 $\mu\text{g/g}$ 、180分4.7 $\mu\text{g/g}$ 、240分2.7 $\mu\text{g/g}$ 、300分4.9 $\mu\text{g/g}$ および360分2.7 $\mu\text{g/g}$ であり、顎骨内濃度は60分0.6 $\mu\text{g/g}$ 、120分0.7 $\mu\text{g/g}$ 、240分0.8 $\mu\text{g/g}$ および300分3.5 $\mu\text{g/g}$ であった。また、血漿中濃度は180~240分が高く、最高値は240分で4.9 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

2. RU 28965を口腔外科領域における急性菌性感染症60例に使用した。投与量は200 mgまたは300 mgを1日量とし、朝・夕2回に分け食前経口投与した。除外症例2例を除いた58例中50例が有効以上で、有効率86.2%であった。

細菌の検索は閉塞膿瘍より穿刺にて試料を採取した。58症例中32例から検体が採取され63菌株が分離され、RU 28965の抗菌力を検討した。検出率の高かったグラム陽性好気性菌および嫌気性菌に対して、RU 28965はJosamycin(JM)と同等のMIC分布であった。

副作用の発現はなく、臨床検査値ではS-GOTとS-GPTの軽度上昇例が1例みられたが、投与中止後は正常範囲内になった。

今回、新しく開発された14員環マクロライド系薬剤RU 28965を、口腔領域における菌性感染症に対して使用し、その有用性と安全性を臨床的に検討するとともに、本剤の歯肉、顎骨および血漿中濃度を測定したのであわせて報告する。

1. 口腔組織移行

1. 実験方法

埋伏智歯抜歯患者を対象とし拔牙前にRU 28965, 150 mgを経口投与後、検体として拔牙時に組織を採取し、RU 28965の組織内移行濃度を測定した。原則として検体採取時間に採血も行い血漿中濃度を測定した。なお、検体は3施設より採取され、内訳は次の通りである。東海大学:歯肉10, 顎骨3, 血漿11検体、いわき市立総合磐城共立病院:歯肉13, 顎骨6, 血漿15検体、足利赤十字病院:歯肉9, 顎骨8, 血漿9検体を集中検査した。

血漿中濃度測定では検体0.2 mlに対し、まず蒸留水0.5 ml, 飽和炭酸ナトリウム溶液20 μl , 酢酸エチル5

mlを加え、2分間混合した。その後、3000 rpm, 20分間、4℃で遠心分離し、その上清を蒸発乾固した。乾固したものを0.1 Mリン酸緩衝液(pH 8.0):アセトニトリル(4:1)に溶解して試料とした。組織内濃度測定では組織検体を重量測定後に細切りし、生理食塩液1.3 mlに加え、homogenateした。上清650 mgを量り採り、飽和炭酸ナトリウム0.1 ml加え攪拌した。ついで蒸留水1.5 mlと酢酸エチル2.5 mlを加え、さらに攪拌し、その後、3000 rpm, 30分間、4℃で遠心分離を行い、酢酸エチル層のみを採取して蒸発乾固し、0.1 Mリン酸緩衝液(pH 8.0):アセトニトリル(4:1)に溶解して試料とした。検体の処理後の濃度測定は、検定菌として*M. luteus* ATCC 9341を用いた薄層カップ法のbioassayにて行った。

2. 成績

本剤150 mg投与後の血漿中濃度は平均値で30分1.6 $\mu\text{g/ml}$ 、60分3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、120分4.7 $\mu\text{g/ml}$ 、180分4.8 $\mu\text{g/ml}$ 、240分4.9 $\mu\text{g/ml}$ および300分3.0 $\mu\text{g/ml}$ で、歯

肉内濃度は30分 $1.3 \mu\text{g/g}$, 60分 $4.2 \mu\text{g/g}$, 120分 $2.4 \mu\text{g/g}$, 180分 $4.7 \mu\text{g/g}$, 240分 $2.7 \mu\text{g/g}$, 300分 $4.9 \mu\text{g/g}$ および360分 $2.7 \mu\text{g/g}$ で、顎骨内濃度は60分 $0.6 \mu\text{g/g}$, 120分 $0.7 \mu\text{g/g}$, 240分 $0.8 \mu\text{g/g}$ および300分 $3.5 \mu\text{g/g}$ であった(Table 1)。

II. 臨床的検討

1. 使用対象, 投与方法および効果判定基準

対象は昭和60年11月～昭和62年8月までの間に東海大学病院口腔外科, いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科および足利赤十字病院歯科口腔外科の3施設を受診した急性歯性感染症患者である。年齢は15歳から74歳までで、性別では男27例, 女33例, ただし解析対象例は抗生物質効果判定基準を満たすものとし, 投与開始日の評点が10点未満のため除外された症例27と2日以降来院せず除外された症例47の2例を除く58例であった(Table 2, 3)。疾患別では第Ⅰ群: 歯周組織炎31例, 第Ⅱ群: 歯冠周囲炎11例および第Ⅲ群: 顎骨炎16例であった。投与方法は200 mgを1日2回に分けて朝・夕食30分前に経口投与したもの4例および1日300 mg(分2)のもの54例であった。

本剤投与による効果の判定は, 歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準¹⁾に従い, 点数法により投与3日後の合計点数を投与開始日の合計点数で除して求めた。 ≤ 0.3 を著効, $0.3 \sim 0.7$ のものを有効, ≥ 0.7 を無効とした。また, 参考として投与終了後に主治医の主観による判定を著効, 有効, やや有効および無効の4段階で行った。

2. 使用成績

調査表のデータをまとめてみると, 点数分布では投与前評点で10～19点の軽症から中等症の感染症が95%であり, phase別では進行期が36%および極期の症例57%で, 合わせて93%であった(Table 3, 4)。

1日200 mg投与したものは歯周組織炎3例, 顎骨炎1例で, 投与期間は3～5日間であった。これらの4症例の判定基準による評価は著効1例, 有効3例で, 主治医判定も著効1例, 有効3例であったが, 症例数が少ないので有効率は示さなかった。

1日300 mg投与では第Ⅰ群: 歯周組織炎28例, 第Ⅱ群: 歯冠周囲炎11例および第Ⅲ群: 顎炎15例で, 投与期間は3～8日間であった。判定基準による評価は著効7例, 有効39例および無効8例で有効率85.2%, 主治医判定で

Table 1 Plasma, gingiva and mandibular bone levels of RU 28965 after oral administration of 150 mg

Time after administration (min)	30	60	120	180	240	300	360	420
Plasma	1.6 ± 0.7 (n=6)	3.2 ± 1.1 (n=6)	4.7 ± 1.3 (n=8)	4.8 ± 1.2 (n=3)	4.9 ± 1.8 (n=5)	3.0 ± 0.7 (n=5)	2.9 (n=1)	3.9 (n=1)
Gingiva	1.3 ± 0.4 (n=6)	4.2 ± 1.9 (n=6)	2.4 ± 0.4 (n=7)	4.7 ± 0.4 (n=2)	2.7 ± 0.8 (n=6)	4.9 ± 1.0 (n=5)	2.7 ± 1.1 (n=2)	4.4 (n=1)
Mandibular bone	N.D. (n=2)	0.6 ± 0.3 (n=3)	0.7 ± 0.2 (n=7)	—	0.8 ± 0.3 (n=4)	3.5 ± 1.4 (n=2)	—	—

N.D. Not determined

Table 2 Distribution of age and sex of patients

Age	No. of cases	Male	Female
15～19	6	2	4
20～29	9	2	7
30～39	14	5	9
40～49	16	8	8
50～59	8	6	2
60～69	3	1	2
70～79	2	2	—
Total	58	26	32

Table 3-1 Clinical results of RU 28965

No.	Age Sex	Group ^{a)}	Phase ^{b)}	RU 28965 dose		Isolated organism	RU 28965 MIC (10 ⁶ cells/ml)	Clinical points (day 0)	Ratio of day 3/ day 0	Judgement		Side- effects	Institution
				Per day (mg)	Duration (days)					By points	By doctor		
1	47 M	I	2	200	5	<i>a-Streptococcus</i> sp. <i>S. intermedius</i>	>100 0.2	13	0.46	Good	Good	(-)	2
2	49 M	I	2	200	3	<i>S. aureus</i>	0.39	12	0.17	Excellent	Excellent	(-)	2
3	51 M	I	2	200	4	<i>a-Streptococcus</i> sp. <i>P. magnus</i>	>100 0.1	14	0.50	Good	Good	(-)	2
4	19 F	III	2	200	3	<i>B. capillosus</i> <i>B. catarrhalis</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	0.2 1.56 0.1	19	0.58	Good	Good	(-)	2
5	31 F	I	2	300	4	N.T.		11	0.36	Good	Good	(-)	1
6	47 M	I	2	300	4	<i>P. asaccharolyticus</i>	0.2	11	0.45	Good	Good	(-)	1
7	37 M	I	1	300	4	<i>a-Streptococcus</i> sp. anaerobic <i>Streptococcus</i> sp. <i>P. asaccharolyticus</i>	0.2 0.39 0.1	12	0.17	Excellent	Excellent	(-)	1
8	46 F	I	2	300	6	<i>S. intermedius</i>	>100	12	0.83	Poor	Fair	(-)	1
9	74 M	I	2	300	8	<i>a-Streptococcus</i> sp. <i>K. pneumoniae</i> <i>P. magnus</i>	0.2 >100 0.39	14	1.14	Poor	Poor	(-)	1
10	37 M	I	1	300	7	N.T.		12	0.58	Good	Good	(-)	1
11	15 M	I	2	300	4	<i>a-Streptococcus</i> sp. <i>P. asaccharolyticus</i>	0.39 0.1	12	1.08	Poor	Poor	(-)	2
12	42 M	I	2	300	5	N.T.		10	0.50	Good	Good	(-)	2
13	62 F	I	2	300	5	<i>a-Streptococcus</i> sp. <i>S. intermedius</i>	>100 1.56	15	0.46	Good	Good	(-)	2
14	61 M	I	2	300	4	<i>a-Streptococcus</i> sp. <i>S. intermedius</i>	0.2 0.39	13	0.31	Good	Good	(-)	2
15	56 M	I	3	300	4	N.T.		11	0.73	Poor	Fair	(-)	3

^{a)}Group : I : Periodontal infection. II : Pericoronitis. III : Osteitis of jaw

^{b)}Phase : 1 : Aggressive. 2 : Stationary. 3 : Tendency to remission

^{c)}Institution : 1 : Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

2 : Department of Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

3 : Department of Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

N.T. : Not tested

Table 3-2 Clinical results of RU 28965

No.	Age Sex	Group ^{a)}	Phase ^{b)}	RU 28965 dose		Isolated organism	RU 28965 MIC (10 ⁶ cells/ml)	Clinical points (day 0)	Ratio of day 3/ day 0	Judgement		Side- effects	Institution
				Per day (mg)	Duration (days)					By points	By doctor		
16	59 F	I	1	300	6	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>Pepiostreptococcus</i> sp.	>100 0.2	13	0.15	Excellent	Excellent	(-)	3
17	44 M	I	3	300	8	N.T.		13	0.46	Good	Good	(-)	1
18	34 F	I	1	300	4	N.D.		15	0.53	Good	Good	(-)	3
19	54 M	I	2	300	4	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>γ-Streptococcus</i> sp. <i>P. magnus</i> <i>E. lentum</i>	>100 >100 0.2 0.39	13	0.54	Good	Good	(-)	3
20	47 F	I	1	300	3	<i>P. anaerobius</i>	0.1	10	0.60	Good	Good	(-)	3
21	61 F	I	1	300	3	N.T.		11	0.64	Good	Good	(-)	3
22	46 F	I	2	300	3	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Neisseria</i> sp. <i>P. magnus</i> <i>F. nucleatum</i>	0.39 0.2 1.56 0.2 0.39	17	0.24	Excellent	Excellent	(-)	2
23	32 M	I	2	300	3	group G <i>Streptococcus</i> sp. <i>S. intermedius</i> <i>P. magnus</i>	0.78 1.56 0.2	11	0.36	Good	Good	(-)	2
24	50 F	I	2	300	5	<i>α-Streptococcus</i> sp.	0.39	12	0.42	Good	Good	(-)	2
25	18 F	I	2	300	5	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>Neisseria</i> sp. <i>S. intermedius</i>	0.39 3.13 >100	10	0.70	Poor	Good	(-)	2
26	58 M	I	2	300	4	<i>S. pneumoniae</i> <i>Pepiostreptococcus</i> sp.	0.39 0.2	10	0.80	Poor	Poor	(-)	3
27	44 F	I	2	300	3	<i>P. asaccharolyticus</i>	0.2	9	0.67	Good	Good	(-)	3
28	74 M	I	3	300	3	N.T.		11	0.64	Good	Good	(-)	3

^aGroup I : Periodontal infection, II : Pericoronitis, III : Osteitis of jaw^bPhase 1 : Aggressive, 2 : Stationary, 3 : Tendency to remission^cInstitution 1 : Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

2 : Department of Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

3 : Department of Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

N.T. : Not tested

N.D. : Not determined

Table 3-3 Clinical results of RU 28965

No.	Age Sex	Group ^{a)}	Phase ^{b)}	RU 28965 dose		Isolated organism	RU 28965 MIC (10 ⁶ cells/ml)	Clinical points (day 0)	Ratio of day 3/ day 0	Judgement		Side- effects	Institution
				Per day (mg)	Duration (days)					By points	By doctor		
29	46 F	I	1	300	3	N.T.		10	0.60	Good	Good	(-)	3
30	30 F	I	3	300	4	N.T.		11	0.27	Excellent	Excellent	(-)	3
31	42 F	I	1	300	3	<i>P. prevotii</i>	0.2	11	0.55	Good	Good	(-)	3
32	52 M	I	2	300	6	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>P. magnus</i> <i>V. parvula</i>	0.39 0.1 0.1	14	0.64	Good	Good	(-)	2
33	34 F	I	2	300	6	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>P. magnus</i>	0.2 0.2	16	0.50	Good	Good	(-)	2
34	40 M	II	1	300	4	N.T.		11	0.36	Good	Good	(-)	1
35	24 M	II	1	300	4	N.T.		10	0.40	Good	Good	(-)	1
36	27 F	II	1	300	5	N.T.		15	0.47	Good	Good	(-)	2
37	35 F	II	1	300	8	N.T.		14	0.64	Good	Good	(-)	1
38	45 F	II	1	300	6	N.T.		11	0.82	Poor	Poor	(-)	1
39	21 F	II	1	300	4	N.T.		14	0.29	Excellent	Excellent	(-)	1
40	19 F	II	2	300	4	N.T.		12	0.58	Good	Good	(-)	3
41	26 F	II	1	300	3	N.T.		15	0.27	Excellent	Good	(-)	3
42	20 F	II	1	300	3	N.T.		10	0.40	Good	Good	(-)	3
43	26 F	II	1	300	4	N.T.		10	0.60	Good	Good	(-)	3
44	23 F	II	1	300	3	N.T.		15	0.40	Good	Good	(-)	3

^{a)}Group : I : Periodontal infection, II : Pericoronitis, III : Osteitis of jaw^{b)}Phase : 1 : Aggressive, 2 : Stationary, 3 : Tendency to remission^{c)}Institution : 1 : Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

2 : Department of Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

3 : Department of Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

: Not tested

N.T.

Table 3-4 Clinical results of RU 28965

No.	Age Sex	Group ^{a)}	Phase ^{b)}	RU 28965 dose		Isolated organism	RU 28965 MIC (10 ⁶ cells/ml)	Clinical points (day 0)	Ratio of day 3/ day 0	Judgement		Side- effects	Institution
				Per day (mg)	Duration (days)					By points	By doctor		
45	31 F	III	2	300	4	N.T.		16	0.56	Good	Good	(-)	1
46	35 F	III	1	300	5	N.T.		19	0.79	Poor	Good	(-)	1
47	31 M	III	2	300	2	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>Neisseria</i> sp. <i>P. asaccharolyticus</i>	>100 0.78 0.2	21			Unknown	(-)	2
48	42 M	III	2	300	3	N.D.		16	0.44	Good	Good	(-)	2
49	33 M	III	2	300	3	<i>S. intermedius</i>	1.56	17	0.47	Good	Good	(-)	3
50	46 M	III	2	300	6	<i>S. intermedius</i>	0.78	19	0.53	Good	Good	(-)	3
51	46 F	III	2	300	6	N.D.		16	0.38	Good	Good	(-)	3
52	54 M	III	2	300	4	<i>S. aureus</i>	>100	19	0.58	Good	Good	(-)	1
53	39 F	III	2	300	3	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>B. catarrhalis</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	>100 0.78 0.2	18	0.22	Excellent	Excellent	(-)	3
54	19 F	III	1	300	3	<i>S. constellatus</i>	0.2	16	0.69	Good	Good	(-)	3
55	33 M	III	2	300	3	<i>S. intermedius</i>	0.39	15	0.47	Good	Good	(-)	3
56	33 F	III	2	300	5	<i>S. intermedius</i> <i>P. magnus</i>	0.78 0.2	20	0.35	Good	Good	(-)	2
57	25 F	III	1	300	6	<i>S. intermedius</i>	0.39	20	0.55	Good	Good	(-)	2
58	19 M	III	2	300	5	N.D.		18	0.67	Good	Good	(-)	2
59	43 F	III	2	300	3	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>P. anaerobius</i>	>100 0.39	17	0.41	Good	Good	(-)	3
60	26 M	III	2	300	5	<i>S. aureus</i>	>100	22	0.68	Good	Good	(-)	2

^{a)}Group I : Periodontal infection, II : Pericoronitis, III : Osteitis of jaw

^{b)}Phase 1 : Aggressive, 2 : Stationary, 3 : Tendency to remission

^{c)}Institution 1 : Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

2 : Department of Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

3 : Department of Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

N.T. : Not tested

N.D. : Not determined

は著効6例, 有効42例, やや有効2例および無効4例で, 有効以上は48例で有効率88.9%であった(Table 5)。

3. 細菌学的検討

解析対象例58例中32例から検体が採取され, 合計63株の菌が分離された(Table 6)。総分離菌株中好気性菌28株(44.4%), 嫌気性菌35株(55.6%)であった。好気性菌の中では α -Streptococcusが16株(25.4%), 嫌気性菌では*S. intermedius* 11株(17.5%)が高率に分離された。

分離菌63株に対してRU 28965, Erythromycin(EM)およびJMのMICを測定し, その感受性分布を示した(Table 7)。RU 28965の抗菌力はEMよりも1~2管劣るものの, JMとはほぼ同等であった。連鎖球菌の分類はSystemic Bacteriologyによるところが多いが, *S. intermedius*と*S. constellatus*は好気性の*S. milleri* groupに入れるべきところ, ここでは今まで通り嫌気性菌として扱った。またsensitivityの傾向からすると, 口腔内より検出されるStreptococcus属の耐性化が目立つのに対し, *S. intermedius*と*S. constellatus*の耐性菌は少ない傾向にある。今回の細菌学的検討においても, 分離された α -Streptococcusの約50%がマクロライド耐性菌であったのに対し, 分離された*S. intermedius*と*S. constellatus*合計12株中耐性菌はわずか2株であった。また, 好気性グラム陽性菌全体でもマクロライド耐性菌が約50%みられたが, 感受性株に対するRU 28965のMICは0.78 μ g/ml以下であった。嫌気性菌に対しても, RU 28965は1.56 μ g/ml以下で全体の90%の発育を阻止した。

4. 副作用および臨床検査

RU 28965投与による副作用は全症例に認められな

った。臨床検査値ではS-GOT, S-GPTの軽度上昇が1例認められた以外, 本剤投与によると考えられる異常化は認められなかった。

III. 考 察

埋伏智歯患者の抜歯前にRU 28965を150 mg内服させ, 血漿・歯肉および顎骨内濃度を測定した。Table 1に示したように, ピーク値で歯肉内濃度は血漿中濃度の94%程度であり, 顎骨内濃度は69%程度であった。

また, 本剤の臨床的検討では急性歯性感染症60例に使用し, そのほとんどの症例において1日300 mgの投与がなされており, 解析対象54例を得た。3日目点数判定では著効7例(13.0%), 有効39例(72.2%), 無効8例(14.8%)で有効率85.2%であった。また, 主治医判定では著効6例(11.1%), 有効42例(77.8%), やや有効2例(3.7%), 無効4例(7.4%)で有効率は88.9%であった。

疾患別に有効率をみると3日目点数判定では, 歯周組織炎28例では78.6%, 歯冠周囲炎11例では90.9%, 顎炎15例では93.3%であった。

同じ効果判定基準により検討されている他の抗生物質を比較してみると, 対象疾患, 投与量, 背景因子などが同一でない他剤臨床試験との比較であるが, 本剤の位置を推定することは可能であろう。Amoxicillin(AMPC)については, 石橋ら²⁾の29例において著効27.6%, 有効51.7%, 無効20.7%であった。BRL-25000(CVA/AMPC)については, 吉田ら³⁾および植松ら⁴⁾の報告を集計した44例において著効6.8%, 有効63.6%, 無効29.5%であった。Talampicillinについては, 佐々木ら⁵⁾

Table 4 Scores by point system before administration of RU 28965

Points	Evaluation by criteria			Total
	Excellent	Good	Poor	
10~14	5	23	7	35
15~19	3	16	1	20
≥20		3		3
Total	8	42	8	58

Table 5 Efficacy rates of groups I~III at daily dose of 300 mg

Group	No. of cases	Evaluation by criteria			Efficacy rate (%)	Doctor's judgement				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor		Excellent	Good	Fair	Poor	
I: Periodontal infection	28	4	18	6	78.6	4	19	2	3	82.1
II: Pericoronitis	11	2	8	1	90.9	1	9		1	90.9
III: Osteitis of jaw	15	1	13	1	93.3	1	14			100
Total	54	7	39	8	85.2	6	42	2	4	88.9

の36例において著効25.0%, 有効50.0%, 無効25.0%であった。Lenampicillinについては、佐々木ら⁹⁾の102例において著効25.5%, 有効61.8%, 無効12.7%であった。Cefaclorについては、森鼻ら⁷⁾の70例において著効25.7%, 有効57.1%, 無効17.1%であった。Cefadroxilでは、大野ら⁸⁾の45例において著効8.9%, 有効71.1%, 無効20.0%であった。Ofloxacinについては、大野ら⁹⁾および森鼻ら¹⁰⁾の報告を集計した62例において著効16.1%, 有効62.9%, 無効21.0%であった。TMS-19-Qについては、佐々木ら¹¹⁾の210例において著効14.8%, 有効64.3%, 無効20.9%であった。今回、我々が得た成績はLAPC, CCLとほぼ同等の成績であった。

本試験において32例より63株の菌が分離された。菌別の分離頻度をみると、好気性菌ではグラム陽性球菌が22株(34.9%)で、そのうち α -Streptococcusは16株(25.4%)であった。嫌気性菌は35株分離され、そのうち高頻度に検出されたのは*S. intermedius*の11株(17.5%), *P. mag-*

nus 8株(12.7%)であった。これらの成績は、口腔外科領域の分離菌は好気性グラム陽性菌と嫌気性菌がほとんどであるとする金子ら¹²⁾の報告とよく一致していた。

分離菌についてRU 28965, EM, JMのMICを測定した(Table 7)。全分離株に対する抗菌力を比較すると、RU 28965はJMとほぼ同等、EMよりやや劣っていた。好気性グラム陽性球菌に対して各薬剤のMIC分布は二峰性を示し、RU 28965は0.39 μ g/mlと>100 μ g/mlに、EMは0.1 μ g/mlと>100 μ g/mlに、JMは0.39 μ g/mlと>100 μ g/mlにピークを示した。このマクロライド耐性菌10株中7株が α -Streptococcusであった。嫌気性菌に対してはRU 28965のMICは0.2 μ g/mlにピークを示し、EMには劣るもののJMとほぼ同等の抗菌力を示した。今回の試験において分離された α -Streptococcusの約半数にマクロライド耐性菌がみられたものの、感受性株に対するRU 28965のMICは0.39 μ g/mlであった。また、 α -Streptococcusの耐性菌の増加傾向については今後さら

Table 6 Isolated organisms

	Organisms	No. of strains
Aerobes	<i>S. aureus</i>	3
	<i>S. pneumoniae</i>	1
	group G <i>Streptococcus</i> sp.	1
	α - <i>Streptococcus</i> sp.	16
	γ - <i>Streptococcus</i> sp.	1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1
	<i>K. pneumoniae</i>	1
	<i>Neisseria</i> sp.	2
	<i>B. catarrhalis</i>	2
	Sub-total	28(44.4%)
Anaerobes	<i>S. intermedius</i>	11
	<i>S. constellatus</i>	1
	anaerobic <i>Streptococcus</i> sp.	1
	<i>P. assaccharolyticus</i>	5
	<i>P. magnus</i>	8
	<i>P. prevotii</i>	1
	<i>P. anaerobius</i>	2
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	2
	<i>E. lentum</i>	1
	<i>B. capillosus</i>	1
	<i>F. nucleatum</i>	1
	<i>V. parvula</i>	1
	Sub-total	35(55.6%)
	Total	63

Table 7 MICs against isolated organisms

Organism	Drug	MIC : 10 ⁶ cells/ml (µg/ml)														
		<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i> (3)	RU 28965				1		1									2
	EM						1									2
	JM						1									2
<i>S. pneumoniae</i> (1)	RU 28965				1		1									
	EM						1									
	JM						1									
group G <i>Streptococcus</i> sp. (1)	RU 28965					1		1								
	EM							1								
	JM							1								
<i>a-Streptococcus</i> sp. (16)	RU 28965			2	6	4	5									7
	EM					1	1									7
	JM					4	5									7
<i>γ-Streptococcus</i> sp. (1)	RU 28965															1
	EM															1
	JM															1
<i>Corynebacterium</i> sp. (1)	RU 28965			1		1										
	EM															
	JM					1										
<i>K. pneumoniae</i> (1)	RU 28965															1
	EM															1
	JM															1
<i>Neisseria</i> sp. (2)	RU 28965						1	1	1	1						
	EM								2							
	JM								1	1						
<i>B. catarrhalis</i> (2)	RU 28965					1	1		1	1						
	EM								1	1						
	JM								1	1						
<i>S. intermedius</i> (11)	RU 28965				2	1	4	1	3							2
	EM					5	1	1								2
	JM					1	3	4	1				1			1
<i>S. constellatus</i> (1)	RU 28965			1		1										
	EM															
	JM					1										
anaerobic <i>Streptococcus</i> sp. (1)	RU 28965				1		1									
	EM															
	JM						1									
<i>P. asaccharolyticus</i> (5)	RU 28965		3	2	3	2										
	EM				2	3										
	JM				2	5	1									
<i>P. magnus</i> (8)	RU 28965		2	5	2	5	1									
	EM				1	1										
	JM				2	6										
<i>P. prevotii</i> (1)	RU 28965			1		1										
	EM															
	JM					1										
<i>P. anaerobius</i> (2)	RU 28965				1	1		1								
	EM			1	1											
	JM					1	1									
<i>Peptostreptococcus</i> sp. (2)	RU 28965			2		2										
	EM															
	JM					2										
<i>E. lentum</i> (1)	RU 28965						1									
	EM															
	JM							1								
<i>B. capillosus</i> (1)	RU 28965				1	1										
	EM															
	JM							1								
<i>F. nucleatum</i> (1)	RU 28965							1								
	EM															
	JM*															
<i>V. parvula</i> (1)	RU 28965				1											
	EM		1													
	JM				1											

* . Not determined

に詳しい調査が必要であると思われる。

本剤の副作用は全例において認められず、臨床検査値異常も S-GOT, S-GPT の軽度上昇が 1 例に認められた以外、本剤投与によると考えられる異常化は認められなかった。

口腔外科領域における軽症、中等症を主体とした菌性感染症に対する治療には、現在ペニシリン系、セフェム系の薬剤が汎用されている。しかし、これら感染症の起炎菌がグラム陽性球菌、嫌気性菌主体であることからすれば、マクロライド系抗生物質も治療薬として重要な位置にあると考えられる。しかし、従来のマクロライド系抗生物質において肝機能・胃腸障害、吸収・血中濃度が低いことなどが問題点として残されていた。RU 28965 は、これらの問題を解決するために開発されたマクロライド系抗生物質で、従来の同系統薬剤と比較して、*in vitro* の抗菌力についてはほぼ同等であるものの、良好な体内への吸収、高い血中濃度、長い半減期を示す¹³⁾。今回の試験においても、分離菌に対する本剤の MIC は JM と同等であったものの、高い組織・血漿中濃度が得られ、臨床成績も 1 日 300 mg 投与で有効率 85.2% と良好な結果が得られた。また、良好な体内への吸収により投与量も軽減され、より安全性が期待できる薬剤と思われる。

以上の結果から、RU 28965 は歯科・口腔外科領域における菌性感染症に対して期待できる薬剤と考えられる。

文 献

- 高井 宏, 久野吉雄, 道 健一, 佐々木次郎: 菌性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。歯科薬物療法 1: 122~160, 1982
- 石橋克禮, 道 健一, 浅田洗一, 渡久地千代子, 久保ますみ, 朽名正也, 高倉俊一, 清水正嗣, 上野 正: 顎口腔領域感染症における Amoxicillin (BRL-2333) の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 21: 1649~1654, 1973
- 吉田 広, 斉藤健一, 藤井研一, 大澤毅見, 編喜久雄, 塩田 猛, 道 健一, 上野 正: 口腔外科領域感染症に対する BRL-25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の使用経験。Chemotherapy 30 (Suppl. 2): S633~S639, 1982
- 植松正孝, 伊藤知博, 木川礼子, 森島 丘, 金子明寛, 佐々木次郎: BRL-25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (Suppl. 2): S640~S649, 1982
- 佐々木次郎, 後藤 潤, 椎木一雄, 武安一嘉, 宮地 繁, 小船秀文, 近内寿勝, 滝川 順, 木戸康雄: 口腔外科領域における Talampicillin の基礎的・臨床的研究。感染症学雑誌 49: 656~664, 1975
- 佐々木次郎, 高井 宏, 椎木一雄, 道健一, 久野吉雄, 服部孝範, 山本 忠: 歯科・口腔外科領域感染症における Lenampicillin の使用成績。Jap. J. Antibiotics 38: 1468~1508, 1985
- 森鼻健史, 坂本春生, 後藤 潤, 近内寿勝, 植松正孝, 豊浦友也, 佐々木次郎, 大野康亮, 吉田 広, 長谷川昌宏, 大澤毅見, 鈴木規子, 道 健一, 椎木一雄, 村瀬桂三, 高橋俊博, 橋本哲郎: 口腔外科領域における Cefaclor の基礎的並びに臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 37: 1006~1022, 1984
- 大野康亮, 道 健一, 片寄清敬, 高橋正行, 佐久間徹, 斉藤健一, 吉田 広, 上野正, 愛甲勝彦, 柿市利男: 口腔外科領域感染症に対する Cefadroxil の使用経験。Chemotherapy 28: 506~510, 1980
- 大野康亮, 斉藤健一, 吉田 広, 道 健一, 上野正: 口腔外科領域感染症に対する DL-8280 の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 32 (Suppl. 1): S1059~S1069, 1984
- 森鼻健史, 坂本春生, 植松正孝, 山田善雄, 佐々木次郎, 椎木一雄: 口腔外科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (Suppl. 1): S1070~S1083, 1984
- 佐々木次郎, 高井 宏, 椎木一雄, 成田令博, 道健一, 河西一秀, 久野吉雄, 石橋克禮, 茂木克俊, 服部孝範, 島田桂吉, 上野一恵: 歯科口腔外科領域における新マクロライド系抗生物質製剤 TMS-19-Q・O 錠の臨床的検討。JPN. J. Antibiotics 38: 615~633, 1985
- 金子明寛, 森鼻健史, 佐々木次郎, 上野一恵, 渡辺邦友: 菌性感染症からの臨床分離菌と薬剤感受性。歯薬療法 5: 121~134, 1986
- 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON RU 28965

**JIRO SASAKI, MASATAKA UEMATSU, TOKIKO SEKIGUCHI, YOSHIHIDE OHTA,
SATOSHI SHIGEHARA and FUMISADA TOMITA**
Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

KAZUO SHIIKI, NOBUO YAMANE and TOSHIHIRO YOSHIDA
Department of Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

AKIHIRO KANEKO and KENJI MORIHANA
Department of Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

We conducted basic and clinical studies on RU 28965.

1. Distribution of RU 28965 in plasma, gingiva and mandibular bone was measured in patients given this agent orally at 150 mg. The peak concentration in plasma was 4.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 240 min, in gingiva 4.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 300 min and in mandibular bone 3.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 300 min.

2. RU 28965 was given orally to 60 patients with orofacial odontogenic disease in a daily dose of 200 or 300 mg b.i.d. before morning and evening meals for 3~8 days. The results obtained with a daily dose of 300 mg were excellent in 7 cases, good in 39 and poor in 8, the efficacy rate being 85.2%.

The antibacterial activity of RU 28965 was determined against 63 strains isolated from 32 cases. RU 28965 showed good antibacterial activity against Gram-positive bacteria except macrolide-resistant strains.

3. Neither side-effects nor abnormal changes in clinical examinations were observed except one case of slightly elevated S-GOT and S-GPT.

In view of these results, we consider RU 28965 a useful antibiotic in the treatment of acute bacterial infections in the odontogenic region.