

急性菌性感染症に対する RU 28965錠の使用成績

山本 忠・藤原 浩

豊橋市民病院歯科・口腔外科

新しい経口マクロライド系の抗生物質である RU 28965の急性菌性感染症に対する有用性と安全性を検討する目的で、第Ⅰ群・歯周組織炎、第Ⅱ群・歯冠周囲炎、第Ⅲ群・顎炎に対する臨床治験を実施した。

対象は、昭和61年2月28日から昭和61年9月9日までの6ヵ月間に豊橋市民病院歯科・口腔外科を受診し、加療を受けた27名(17~65歳、男性6名、女性21名)の歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎の患者であった。

投与量および投与方法は1回150 mgあるいは200 mgを1日2回(朝・夕)、食前に投与した。

効果判定は日本口腔外科学会の抗生物質効果判定基準検討委員会案に従って、臨床効果を判定する客観的な点数判定および主治医の主観による主治医効果判定とあわせて有用性判定を行った。効果判定日は投与後3日目に行った。

点数判定結果：第Ⅰ群・歯周組織炎14例中著効9例、有効4例、無効1例、第Ⅱ群・歯冠周囲炎9例(1例は3日目に来院せず)中著効4例、有効4例、第Ⅲ群・顎炎4例中著効1例、有効3例であった。

主治医判定：第Ⅰ群・著効10例、有効3例、無効1例、第Ⅱ群・著効4例、有効5例、第Ⅲ群・著効1例、有効2例、やや有効1例であった。

有用性：第Ⅰ群・非常に満足11例、満足2例、不満1例、第Ⅱ群・非常に満足5例、満足4例、第Ⅲ群・非常に満足1例、満足2例、やや満足1例であった。

副作用は全例に見られなかった。

以上の結果より、全症例の臨床的効果判定による有効率は96.2%であった。これらの結果から、RU 28965は口腔外科領域感染症に対して有効な薬剤であると考えられた。

RU 28965錠は日本ルセル株式会社において開発された14員環マクロライド系抗生物質である。本剤の抗菌力はEMとほぼ同様であるが、従来のマクロライド系抗生物質に比べ体内動態が改善されたことから、優れた生体内効果を有する¹⁾。

我々は本剤の口腔外科領域、急性菌性感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

I. 方 法

対象症例は昭和61年2月から昭和61年9月までの間に豊橋市民病院歯科・口腔外科を受診した急性菌性感染症27症例で、評点法による判定では、3日目判定のない1例を除いた26症例を解析対象とした。内訳は男性6例、女性21例、年齢は17歳から65歳までであった(Table 1)。

対象患者の内訳は第Ⅰ群：歯周組織炎14例、第Ⅱ群：歯冠周囲炎8例、第Ⅲ群：顎炎4例であった。

また、投与方法は本剤1回150 mgあるいは200 mgを1日2回(朝・夕)、食前に経口投与した(Table 2)。投与期間は3日から6日であった。併用薬剤は抗炎症剤、

解熱剤等試験に影響をおよぼすと考えられる薬剤の併用は行わないこととし、やむを得ず使用する場合には頓用とし、効果判定日およびその前日の投与は避けた。切開、穿刺などの外科的処置は必要に応じて行った。

細菌学的検討については閉塞膿の採取が可能な症例のみに実施し、菌株の同定ならびにMICの測定を東京総合臨床検査センターにおいて行った。

II. 臨床成績

臨床効果の判定は日本口腔外科学会の歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準(Table 3)²⁾に従って評点法により、また、臨床経過等より主治医による判定を行った。

症例別の臨床成績をTable 4に、疾患別による臨床成績をTable 5に示した。

26症例の評点法による有効率は96.2%であり、疾患群別では、第Ⅰ群：歯周組織炎92.9%、第Ⅱ群：歯冠周囲炎100%、第Ⅲ群：顎炎100%であった。主治医による判定では第Ⅰ群：歯周組織炎92.9%、第Ⅱ群：歯冠周囲炎

100%, 第Ⅲ群:顎炎75%で、全体としては92.6%で評点法による結果とほぼ同じであった。

投与量別による臨床効果を Table 6 に示した。投与量別の評点法による有効率は300 mg 投与が95.2%, 400 mg 投与が100%であり、主治医判定による有効率は300 mg 投与が90.9%, 400 mg 投与が100%であった。

投与開始日評点別の臨床効果を Table 7 に示した。評点法による有効率は10~14点が94.1%, 15~19点が100%, 20点以上が100%であり、主治医判定による有効率は10~14点が94.1%, 15~19点が100%, 20点以上が75.0%であった。また病期(Phase)は進行期が3例の他、すべて極期であった。

細菌学的検討は27例中、閉塞膿の採取が可能であった9例に実施した。検出菌とMICの一覧を Table 8 に示した。検出菌は *α-Streptococcus* 5株, *S. anginosus* 2株, *S. intermedius* 3株, *P. magnus* 2株, *P. anaerobius* 1株, *Peptostreptococcus* sp. 1株, *F. nucleatum* 1株, *V. parvula* 1株の計16株であり、嫌気性菌が9例中7例に検出された。検出菌の本剤に対する感受性は *α-Streptococcus* 4株が100 μg/ml 以上であったが、他はいずれも0.10~0.78 μg/ml であり、本剤に感受性を示した。

本剤が投与された全症例において、臨床的副作用は1例も認められなかった。また、本剤に対する疾患別の有用率は第Ⅰ群:歯周組織炎92.9%, 第Ⅱ群:歯冠周囲炎100%, 第Ⅲ群:顎炎75.0%で、全体では92.6%であった(Table 9)。

Ⅲ. 考 察

急性菌性感染症は外来による治療がほとんどであり、経口抗生物質が使用される頻度が高い。また近年、細菌の分離技術の進歩によって、嫌気性の分離頻度が高くなり、感染症との因果関係が問題となってきている。今回、我々はこれらグラム陽性菌および嫌気性菌に対して良好な抗菌力を有する、新しいマクロライド系抗生物質 RU 28965 を急性菌性感染症に使用し、その臨床効果について検討を行った。

RU 28965 の急性菌性感染症に対する有効率は、評点比による判定では96.1%, 主治医判定では92.6%と、近年開発されたマクロライド系抗生物質 TMS-19-Q³ と比較して良好な結果を示した。本治療での有効率が高かった理由として、投与開始日評点が15点未満の比較的軽症のものが全体の約6割と比較的多かったかと思われる。評点比判定および主治医判定で無効と判定された症例は、病期(Phase)が進行性で3日目では改善されず他剤に変更したもの、評点比判定では有効であるが主治医判定により無効と判定された症例は、投与開始日評点が22点と比較的重症の症例で3日目では十分な改善が認められないと主治医により判断された症例であるが、5日目では臨床症状はかなり改善された。

投与量および投与開始日評点と臨床効果の関係は、それぞれの症例数が少ないため判断できなかった。

細菌学的検討では27例中9例に菌が検出され、*α-Streptococcus* 4株が高度耐性株であったが、他の菌株は

Table 1 Age and sex of patients

Age	Male	Female	Total
17 ~ 19	1		1
20 ~ 29	2	9	11
30 ~ 39	1	1	2
40 ~ 49	1	4	5
50 ~ 59	1	3	4
60 ~ 69		4	4
Total	6	21	27

Table 2 Distribution of diagnosis and dose

Dose (mg)	Diagnosis			Total
	Periodontitis	Pericoronitis	Osteitis of jaw	
300	11	8	3	22
400	3	1	1	5
Total	14	9	4	27

Table 3 Standardization of evaluation of clinical symptoms
(Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons)

1. Body temperature	0 : Less than 37°C
	1 : From 37 ~ 37.5°C
	2 : From 37.6 ~ 37.9°C
	3 : More than 38°C
2. Fatigue	1 : None
	2 : Present
3. Anorexia	1 : None
	2 : Present
4. Redness (local fever)	
a. Intraoral	0 : None
	2 : Gingival redness around one or two teeth
	4 : Gingival redness around more than three teeth, or redness in neighboring tissue (buccal mucosa, mouth floor, etc.)
b. Extraoral	0 : None
	1 : Redness or local fever in extraoral area
	2 : Redness with local fever in extraoral area
5. Swelling	
a. Intraoral	0 : None
	2 : Gingival swelling around one or two teeth
	4 : Gingival swelling around more than three teeth, or swelling in neighboring tissue (buccal mucosa, mouth floor, etc.)
b. Extraoral	0 : None
	1 : Swelling of extraoral area
	2 : Swelling a more than hen's-egg size of extraoral area
6. Induration	0 : None
	1 : Palpable facial induration
	2 : Induration with increased skin tonus
7. Pain	
a. Spontaneous pain	0 : None
	1 : Moderate pain
	2 : Severe pain
b. Swallowing pain	0 : None
	1 : Present
c. Oppressive pain	0 : None
	1 : Present
8. Trismus (limitation of jaw movement)	
	0 : More than 30 mm
	1 : From 20 ~ 29mm
	2 : From 10 ~ 19mm
	3 : Less than 10mm
9. Lymph-node findings	
	0 : No finding, or swelling without tenderness
	1 : Movable swelling with tenderness
	2 : Fixed swelling with tenderness

Table 4 Clinical results of RU 28965

No.	Age Sex	Disease	Phase	RU 28965 dose		Clinical points (day 0)	Ratio		Judgement		Side- effects
				Per day (mg)	Term (days)		day 3/ day 0	day 5/ day 0	by points	by doctor	
1	42·F	Periodontitis	Stationary	300	4	11	0.181		Excellent	Excellent	(-)
2	25·F	Periodontitis	Stationary	300	5	12	0.166	0.166	Excellent	Excellent	(-)
3	26·M	Periodontitis	Stationary	300	5	11	0.181	0.181	Excellent	Excellent	(-)
4	63·F	Periodontitis	Aggressive	300	4	11	1.636		Poor	Poor	(-)
5	65·F	Periodontitis	Stationary	300	4	12	0.166		Excellent	Excellent	(-)
6	21·M	Periodontitis	Stationary	300	5	13	0.307	0.153	Good	Good	(-)
7	51·F	Periodontitis	Stationary	300	3	14	0.142	0.142	Excellent	Excellent	(-)
8	26·F	Periodontitis	Stationary	300	4	12	0.166		Excellent	Excellent	(-)
9	61·F	Periodontitis	Stationary	300	5	10	0.6	0.2	Good	Good	(-)
10	42·F	Periodontitis	Stationary	300	4	10	0.2		Excellent	Excellent	(-)
11	55·F	Periodontitis	Stationary	300	6	12	0.5	0.166	Good	Excellent	(-)
12	55·F	Periodontitis	Stationary	400	6	12	0.416	0.166	Good	Good	(-)
13	40·F	Periodontitis	Stationary	400	4	14	0.142		Excellent	Excellent	(-)
14	50·M	Periodontitis	Stationary	400	3	10	0.2		Excellent	Excellent	(-)
15	20·F	Pericoronitis	Aggressive	300	5	17	0.235	0.117	Excellent	Excellent	(-)
16	35·F	Pericoronitis	Stationary	300	5	16	0.312		Good	Good	(-)
17	48·M	Pericoronitis	Stationary	300	5	13	0.153	0.153	Excellent	Excellent	(-)
18	40·F	Pericoronitis	Stationary	300	5	13	0.461	0.153	Good	Good	(-)
19	21·F	Pericoronitis	Stationary	300	5	13	0.384	0.153	Good	Excellent	(-)
20	28·F	Pericoronitis	Stationary	300	5	15	0.133	0.133	Excellent	Excellent	(-)
21	27·F	Pericoronitis	Stationary	300	4	16	0.125		Excellent	Excellent	(-)
22	21·F	Pericoronitis	Aggressive	300	6	15		0.333	Good	Good	(-)
23	23·F	Pericoronitis	Stationary	400	5	16	0.437	0.125	Good	Good	(-)
24	36·M	Osteitis of jaw	Stationary	300	5	22	0.5	0.272	Good	Fair	(-)
25	17·M	Osteitis of jaw	Stationary	300	5	20	0.35	0.2	Good	Good	(-)
26	28·F	Osteitis of jaw	Stationary	300	5	23	0.304	0.13	Good	Good	(-)
27	60·F	Osteitis of jaw	Stationary	400	3	23	0.086		Excellent	Excellent	(-)

Table 5 Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Judgement by points				Efficacy rate (%)	Subjective judgement						
	0.3 ~ 0.7		≥ 0.7			Total	Efficacy rate (%)	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
	≤ 0.3	0.3 ~ 0.7	≥ 0.7	Total								
Periodontitis	9	4	1	14	92.9	10	3	1	14	92.9		
Pericoronitis	4	4		8	100	5	4		9	100		
Osteitis of jaw	1	3		4	100	1	2	1	4	75.0		
Total	14	11	1	26	96.2	16	9	1	27	92.6		

Table 6 Clinical efficacy by daily dose

Daily dose (mg)	Judgement by points				Efficacy rate (%)	Subjective judgement						
	0.3 ~ 0.7		≥ 0.7			Total	Efficacy rate (%)	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
	≤ 0.3	0.3 ~ 0.7	≥ 0.7	Total								
300	11	9	1	21	95.2	13	7	1	22	90.9		
400	3	2		5	100	3	2		5	100		
Total	14	11	1	26	96.2	16	9	1	27	92.6		

Table 7 Clinical efficacy classified by score on day 0

Score on day 0	Judgement by points				Efficacy rate (%)	Subjective judgement							
	0.3 ~ 0.7		≥ 0.7			Total	Efficacy rate (%)	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
	≤ 0.3	0.3 ~ 0.7	≥ 0.7	Total									
10 ~ 14	10	6	1	17	94.1	12	4		1	17	94.1		
15 ~ 19	3	2		5	100	3	3			6	100		
≥ 20	1	3		4	100	1	2	1		4	75.0		
Total	14	11	1	26	96.2	16	9	1	1	27	92.6		

Table 8 Relation between clinical effect and MIC of clinical isolates

Case No.	Diagnosis	Judgement by points	Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6cfu/ml
5	Periodontitis	Excellent	<i>S. anginosus</i>	0.20
6	Periodontitis	Good	α - <i>Streptococcus</i> sp. <i>P. magnus</i>	0.20 0.20
7	Periodontitis	Excellent	<i>S. intermedius</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.20 0.20
8	Periodontitis	Excellent	<i>S. intermedius</i>	0.39
15	Pericoronitis	Excellent	α - <i>Streptococcus</i> sp. <i>P. anaerobius</i>	>100 0.20
24	Osteitis of jaw	Good	α - <i>Streptococcus</i> sp. <i>P. magnus</i> <i>F. nucleatum</i>	>100 0.20 0.10
25	Osteitis of jaw	Good	α - <i>Streptococcus</i> sp. <i>S. intermedius</i>	>100 0.78
26	Osteitis of jaw	Good	α - <i>Streptococcus</i> sp. <i>V. parvula</i>	>100 0.20
27	Osteitis of jaw	Excellent	<i>S. anginosus</i>	0.20

Table 9 Clinical usefulness by diagnosis

Diagnosis	Clinical usefulness					Total	Utility rate (%)
	Very satisfactory	Satisfactory	Fairly satisfactory	Unsatisfactory	Very unsatisfactory		
Periodontitis	11	2		1		14	92.9
Pericoronitis	5	4				9	100
Osteitis of jaw	1	2	1			4	75.0
Total	17	8	1	1	0	27	92.6

0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と本剤感受性であった。嫌気性菌は検出菌16株中9株検出され、すべて本剤に対し感受性株であった。また、これらの症例は閉塞膿瘍の再形成は認められず、評点法による臨床効果はすべて有効以上であった。嫌気性菌の口腔内感染症に対する関与についてはいくつかの報告があるが⁴⁾、MICから判断した場合、本剤はこれら菌株に対し有用であると思われる。

副作用は27例中1例も認められなかった。以上の結果から、RU 28965は急性菌性感染症に対し十分な臨床効果が期待でき、しかも安全性も高いことから有用な薬剤と思われる。

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
- 2) 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: 125~144, 1982
- 3) 佐々木次郎, 他: 歯科口腔外科領域に於ける新マクロライド系抗生物質製剤 TMS-19-Q 錠の臨床的検討. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTI-BIOTICS 38: 615~633, 1985
- 4) 椎木一雄, 村瀬桂三: 口腔領域化膿性炎からの検出菌と薬剤感受性試験成績. 歯薬療法 1: 65~71, 1982

RU 28965 TABLETS IN THE TREATMENT OF ACUTE ODONTOGENIC INFECTIONS

TADASHI YAMAMOTO and HIROSHI FUJIWARA

Department of Dental and Oral Surgery, Toyohashi Citizens' Hospital, Toyohashi

In order to determine the usefulness and safety of RU 28965, a new oral macrolide antibiotic, in the treatment of acute odontogenic infections, we carried out a clinical study with patients suffering from periodontitis (Group I), pericoronitis (Group II) or osteitis of the jaw (Group III).

The subjects were 27 patients (17~65 years old, 6 males and 21 females). The drug was administered at a dose of 150 or 200 mg twice daily before meals. After 3 days' treatment, clinical efficacy and usefulness were rated both objectively by statistics and subjectively by physicians according to the criteria of the "Antibiotic Efficacy Evaluation" of the Japanese Association for Oral Surgery.

Evaluation by statistics. Group I : of 14 cases of periodontitis, 9 were rated excellent, 4 good and 1 poor. Group II : of 9 cases of pericoronitis (one patient failed to visit the hospital on the 3rd day), 4 cases were rated excellent and 4 good. Group III : of 4 cases of gnathitis, 1 was rated excellent and 3 good.

Physician's evaluation. Group I : excellent 10, good 3 and poor 1.

Group II : excellent 4 and good 5. Group III : excellent 1, good 2 and fair 1.

Usefulness. Group I : very satisfactory 11, satisfactory 2 and unsatisfactory 1. Group II : very satisfactory 5 and satisfactory 4. Group III : very satisfactory 1, satisfactory 2 and slightly satisfactory 2. No side-effects were observed.

The above clinical evaluation indicated 96.2% overall efficacy. In view of these results, we believe RU 28965 to be an effective therapeutic agent for oral surgical infections.