

歯科・口腔外科領域感染症に対する RU 28965 の臨床的検討

新崎 章・山城正宏・砂川 元・獲得久朝保
琉球大学医学部歯科口腔外科学教室

藤井信男

沖縄県立中部病院口腔外科

RU 28965 はエリスロマイシン A の 9 位のケトンに 2-methoxyethoxy-methyloxime で置換した半合成マクロライド系抗生物質で、胃酸抵抗性にすぐれ、グラム陽性菌および一部の陰性菌、嫌気性菌に対し抗菌力を示す。

今回、我々は口腔外科領域の急性菌性感染症に対し本剤を使用し、その有効性、安全性について検討を行った。評価対象は 17～65 歳の男性 11 例、女性 7 例の計 18 例であり、薬剤は 1 回 100, 150 mg あるいは 200 mg を 1 日 2 回食前に投与した。投与期間は 5～6 日間であった。症例の内訳は第 I 群：歯周組織炎 7 例、第 II 群：歯冠周囲炎 3 例、第 III 群：顎炎 11 例で、うち 3 例は外傷による感染症であったので、評価対象から除外した。歯科・口腔外科領域の抗生物質判定基準による疾患群別の有効率は第 I 群：歯周組織炎 5/7 (71.4%)、第 II 群：歯冠周囲炎 2/3 (66.7%)、第 III 群：顎炎 5/8 (62.5%) であり、全体では 12/18 (66.7%) であった。また、主治医判定による有効率は第 I 群：歯周組織炎 4/7 (57.1%)、第 II 群：歯冠周囲炎 2/3 (66.7%)、第 III 群：顎炎 7/8 (87.5%) であり、全体では 13/18 (72.2%) であった。分離菌は *α-Streptococcus* 1 株、*S. intermedius* 3 株、anaerobic *Streptococcus* 2 株、*P. asaccharolyticus* 2 株、*Peptostreptococcus anaerobius* 1 株、*F. mortiferum* 1 株であり、*α-Streptococcus* を除きすべて本剤に感受性を示した。本剤によると思われる副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

RU 28965 はエリスロマイシン A の 9 位のケトンに 2-methoxyethoxy-methyloxime で置換した半合成マクロライド系抗生物質であり、胃酸抵抗性にすぐれ、グラム陽性菌および一部のグラム陰性菌に対し強い抗菌力を有する¹⁾。今回、我々は口腔外科領域における急性感染症に対して使用する機会を得、その結果若干の知見を得たので報告する。

I. 対 象

対象症例は、昭和 61 年 3 月から 9 月までの間に琉球大学医学部付属病院歯科口腔外科および沖縄県立中部病院歯科口腔外科を受診した急性感染症 21 例であった。症例の内訳は第 I 群：歯周組織炎 7 例、第 II 群：歯冠周囲炎 3 例、第 III 群：顎炎 11 例であり、うち症例 11, 19, 20 の 3 例は骨折等の外傷による感染症であったので、評価対象から除外した。年齢は 17～65 歳までで平均 33 歳、男性 11 例、女性 7 例であった。なお、妊婦、授乳中の婦人、重篤疾患患者など主治医が不適当と判断した患者は除外した。

II. 方 法

本剤の投与は 100, 150 mg あるいは 200 mg を 1 日 2 回、

朝・夕食前に投与した。投与期間は 5 日から 6 日であった。併用薬剤は薬効の判定に影響を及ぼすと考えられる消炎鎮痛剤、解熱鎮痛剤等の併用は行わず、やむを得ず投与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るようにした。

臨床効果の判定は日本口腔外科学会の抗生物質効果判定基準²⁾に従い、評点法により行った。すなわち、投与 3 日目評点/投与開始日評点より評点比を求め、0.3 以下を著効、0.3～0.7 を有効、0.7 以上を無効とした。また参考として、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階の主治医判定を行った。また、有用性については臨床効果、細菌学的検討結果および副作用等より、非常に満足、満足、やや満足、不満、非常に不満の 5 段階に判定した。細菌学的検討は口腔常在菌の混入を防ぐため閉塞膿瘍に限定し、穿刺にて検体を採取した。検体は採取後ただちに東京総合臨床検査センターに送付し、同所にて菌の同定ならびに MIC の測定を行った。

III. 成 績

症例および臨床成績は Table 1 に示す通りである。評点法による各疾患群別の有効率は第 I 群 5/7 (71.4%)、第 II 群 2/3 (66.7%)、第 III 群 5/8 (62.5%) で、全体では

Table 1-1 Clinical effect of RU 28965

No.	Age	Sex	Disease	Phase	RU 28965 Administration		Isolated organism	RU 28965 MIC (10 ⁶ cfu/ml)	Clinical points (day 0)	Ratio		Judgement		Side-effects
					Daily dose (mg/day)	Duration (days)				Day 3/Day 0	Day 5/Day 0	By points	By doctor	
1	17	M	Periodontitis	Stationary	200	6	<i>a-Streptococcus</i> sp. Anaerobic <i>Streptococcus</i> sp. ↓ (-)	>100 0.2	13	0.692	0.384	Good	Fair	(-)
2	52	F	Periodontitis	Stationary	300	6	<i>P. asaccharolyticus</i> ↓ (-)	0.1	18	0.777	0.722	Poor	Fair	(-)
3	48	M	Periodontitis	Tendency to remission	300	5			10	0.300	0.200	Excellent	Excellent	(-)
4	49	F	Periodontitis	Tendency to remission	300	6			10	0.600	0.600	Good	Good	(-)
5	17	M	Periodontitis	Stationary	200	6			17	0.823	0.764	Poor	Fair	(-)
6	47	M	Periodontitis	Stationary	300	6	<i>S. intermedius</i> <i>F. moniferum</i> ↓ (-)	0.39 0.2	14	0.214	0.142	Excellent	Excellent	(-)
7	35	M	Periodontitis	Tendency to remission	300	6			12	0.333	0.25	Good	Good	(-)
8	22	F	Pericoronitis	Tendency to remission	300	5			12	0.333	0.166	Good	Excellent	(-)
9	21	M	Pericoronitis	Stationary	300	6			12	0.416	0.166	Good	Good	(-)
10	48	M	Pericoronitis	Tendency to remission	300	6			14	0.785	0.571	Poor	Fair	(-)
11	27	F	Ostitis of jaw	Stationary	300	5			24	0.875	0.458	Poor	Good	(-)

Table 1-2 Clinical effect of RU 28965

No.	Age	Sex	Disease	Phase	RU 28965 Administration		Isolated organism	RU 28965 MIC (10 ⁶ cfu/ml)	Clinical points (day 0)	Ratio		Judgement		Side-effects
					Daily dose (mg/day)	Duration (days)				Day 3/Day 0	Day 5/Day 0	By points	By doctor	
12	65	F	Osteitis of jaw	Stationary	300	5	<i>S. intermedius</i> <i>P. anaerobius</i> ↓ (-)	0.78 0.39	18	0.722	0.333	Poor	Good	(-)
13	23	M	Osteitis of jaw	Stationary	300	5			23	0.695	0.347	Good	Good	(-)
14	20	F	Osteitis of jaw	Aggressive	300	5			21	0.333	0.142	Good	Excellent	(-)
15	39	F	Osteitis of jaw	Stationary	300	6	Anaerobic <i>Streptococcus</i> sp. <i>P. asaccharolyticus</i> ↓ (-)	0.78 0.2	20	0.3	0.1	Excellent	Excellent	(-)
16	25	M	Osteitis of jaw	Stationary	300	6			24	0.875	0.708	Poor	Poor	(-)
17	24	M	Osteitis of jaw	Stationary	400	6	<i>S. intermedius</i> ↓ (-)	0.39	24	0.75	0.333	Poor	Good	(-)
18	36	F	Osteitis of jaw	Stationary	400	6			26	0.423	0.230	Good	Good	(-)
19	23	F	Osteitis of jaw	Aggressive	400	6			20	0.4	0.35	Good	Good	(-)
20	18	M	Osteitis of jaw	Stationary	400	6			20	0.25	0.15	Excellent	Excellent	(-)
21	17	M	Osteitis of jaw	Stationary	400	6			21	0.285	0.095	Excellent	Excellent	(-)

12/18(66.7%)と主治医判定と比較してやや低い傾向が見られた(Table 2)。投与開始日の評点は10点から26点で、投与開始日評点別の臨床効果はTable 3に示すとおりである。投与開始時の病期については進行期1例、極期12例、緩解期5例であり、外科的処置は18例中7例に実施した。本剤によると思われる副作用および臨床検査値の異常は全例に認められず、本剤の有効性は非常に満足6例、満足7例、やや満足3例、不満2例で、有用率は13/18(72.2%)であった(Table 4)。

本剤投与前の分離菌は18例中6例より検出された。分離菌は α -*Streptococcus* 1株, *S. intermedius* 3株, anaerobic *Streptococcus* 2株, *P. asaccharolyticus* 2株, *Peptostreptococcus anaerobius* 1株, *F. mortiferum* 1株で、ほとんどが嫌気性菌であり、全例とも消失した。また、分離菌は α -*Streptococcus*を除きすべて本剤に感受性を示した(Table 1)。

IV. 考 察

RU 28965は9位のケトンに2-methoxyethoxy-methyl-oximeで置換した半合成マクロライド系抗生物質で、Erythromycinと同様の抗菌スペクトルを示し、*in vivo*抗菌力も概ねErythromycinに等しく、グラム陽性菌、嫌気性菌、*Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*などに良好な感受性を示すとされている。さらに胃酸に安定なこと、吸収にすぐれること、また良好な組織移行性を示すことなどから、*in vivo*抗菌力は従来のマクロライド系抗生物質に比し2~50倍すぐれているとされている⁷⁾。

当教室において顎口腔領域感染症患者18名を対象として本剤を投与したところ、3日目の点数判定による客観的判定では、疾患別にみると歯周組織炎7例では著効2例、有効3例、無効2例で有効率71.4%、歯冠周囲炎3例では著効0例、有効2例、無効1例で有効率66.7%、顎炎8例では著効2例、有効3例、無効3例で有効率62.5%

Table 2 Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Judgement by points (Ratio of day 3/day 0)				Subjective judgement				
		Excellent ≤0.3	Good 0.3~0.7	Poor ≥0.7	Efficacy rate (%)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Periodontitis	7	2	3	2	71.4	2	2	3		57.1
Pericoronitis	3		2	1	66.7	1	1	1		66.7
Osteitis of jaw	8	2	3	3	62.5	3	4		1	87.5
Total	18	4	8	6	66.7	6	7	4	1	72.2

Table 3 Relation between subjective judgement and score on day 0

Score on day 0	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
10~14	8	3	3	2		75.0
15~19	3		1	2		33.3
20~27	7	3	3		1	85.7
Total	18	6	7	4	1	72.2

Table 4 Clinical utility of RU 28965

Diagnosis	Total	Clinical utility			
		Very satisfactory	Satisfactory	Slightly satisfactory	Unsatisfactory
Periodontitis	7	2	2	2	1
Pericoronitis	3	1	1	1	
Osteitis of jaw	8	3	4		1
Total	18	6	7	3	2

であり、全体では著効4例、有効8例、無効6例で有効率は66.7%であった。主治医の主観的な判定でも18例全体で有効率は72.2%であった。今回の我々の成績を他施設の治療成績³⁾と比較すると有効率においてやや低値を示した。これは今回の我々の症例が比較的重症度の高い顎炎の症例を多く含んでいたためと思われる。

最近、歯科口腔外科領域感染症では嫌気性菌による単独感染、好気性菌との複数菌感染あるいは複数の嫌気性菌の感染が注目されるようになってきている⁴⁾。今回の研究では、本剤投与前の分離菌は18例中6例より検出され、分離菌は *α-Streptococcus* 1株、*S. intermedius* 3株、anaerobic *Streptococcus* 2株、*P. asaccharolyticus* 2株、*Peptostreptococcus anaerobius* 1株、*F. mortiferum* 1株で、ほとんどが嫌気性菌であった。また、これら分離菌に対するRU 28965のMICは0.1~0.78 μg/mlで、*α-Streptococcus*を除きすべて本剤に感受性を示した。このように嫌気性菌が検出されたのは時代の変遷に伴った起炎菌の変化が関与している可能性もあるが、主な理由は培養法の技術的な進歩によるものと考えられる。

以上のように、口腔領域感染症においては嫌気性菌を含めた複合感染が多いのでマクロライド系抗生物質が有効であるが、今回当教室において検討を行ったRU 28965は、既存のマクロライド系抗生物質より少ない用量で同程度の臨床効果が得られ、かつ副作用等も全く見られないことから、本剤は口腔領域感染症において有用なマクロライド系抗生物質であると推測される。

V. ま と め

口腔領域感染症18名に対し、本剤を1回100, 150 mgあるいは200 mgを1日2回食前に投与し、その臨床効

果を検討した結果、点数判定による客観的な判定では菌周組織炎7例中著効2例、有効3例、無効2例で有効率71.4%、歯冠周囲炎3例では著効0例、有効2例、無効1例で有効率66.7%、顎炎8例では著効2例、有効3例、無効3例で有効率は65.2%であり、全体(18例)では著効4例、有効8例、無効6例で有効率は66.7%であった。主治医の主観的な判定では18例全体で有効率は72.2%であった。

本剤を投与した18例中投与前に非解放性病巣より検体を採取し、集中測定機関で菌の同定を実施し得た症例は6例であり、分離菌は *α-Streptococcus* 1株、*S. intermedius* 3株、anaerobic *streptococcus* 2株、*P. asaccharolyticus* 2株、*Peptostreptococcus anaerobius* 1株、*F. mortiferum* 1株であり、*α-Streptococcus*を除きすべて本剤に感受性を示した。本剤によると思われる副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

文 献

- 1) JEAN-FRANCOIS CHANTOT, ANDRE BRYSKIER and JEAN-CLAUDE GASC : Antibacterial activity of Roxithromycin ; a laboratory evaluation. The Journal of Antibiotics, Vol. XXXI, No. 5 : 660~667, 1986
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 玉井健三: 口腔内嫌気性菌感染症。歯薬療法 Vol. 5, No. 3 : 169~180, 1986

RU 28965 IN ORAL SURGERY

AKIRA ARASAKI, MASAHIRO YAMASHIRO, HAJIME SUNAGAWA and TOMOYASU GOEKKU
Department of Oral Surgery, School of Medicine, Ryukyu University

NOBUO FUJII
Department of Oral Surgery, Okinawa Prefectural Chubu Hospital

RU 28965 is a semi-synthetic macrolide in which the ninth ketone of erythromycin A is replaced by 2-methoxyethoxy-methyloxime. It has excellent resistance to gastric acid as well as anti-bacterial activity against Gram-positive bacilli, some Gram-negative bacilli and anaerobes.

In this study, we used RU 28965 for acute infections in oral surgery to investigate its efficacy and safety. The 21 subjects examined included 12 males and 9 females aged 17~65. Doses of 100 mg, 150 mg or 200 mg of RU 28965 were administered twice a day before meals for 5~6 days. The break-down of the cases is as follows: Group I—periodontitis 7, Group II—pericoronitis 3 and Group III—osteitis of the jaw 11. The 3 cases of osteitis of the jaw were infections caused by trauma. In accordance with the evaluation criteria for antibiotics in the areas of dentistry and oral surgery, the efficacy rate by disease group was: 5/7(71.4%) in Group I(periodontitis); 2/3(66.7%) in Group II(pericoronitis); and 5/8(62.5%) in Group III(osteitis of jaw). The overall result was 12/18(66.7%).

The efficacy rate as evaluated by the attending physicians was: 4/7(57.1%) in Group I(periodontitis); 2/3(66.7%) in Group II(pericoronitis); and 7/8(87.5%) in Group III(osteitis of the jaw). The overall rate was 13/18(72.2%).

Isolates included *α-Streptococcus* sp.(1 strain), *S. intermedius*(3), anaerobic *Streptococcus*(2), *P. asaccharolyticus* sp.(2), *Peptostreptococcus anaerobius*(1) and *F. mortiferum*(1). Except for the *α-streptococcus* sp., all the isolates were sensitive to RU 28965. Neither adverse reactions nor abnormal laboratory findings presumably caused by RU 28965 were observed.