

呼吸器感染症に対する RU 28965の臨床的検討

平賀洋明・菊地弘毅・山本朝子

札幌鉄道病院呼吸器内科

新しいマクロライド系抗生物質 RU 28965を呼吸器感染症に投与し、臨床効果および安全性と有用性を検討した。

急性気管支炎2例、慢性気管支炎8例、気管支拡張症の二次感染症1例に、1日量200 mgと300 mgを朝・夕食前に経口投与した。副作用の1例を除く、10例での有効以上の有効率は90%であった。

副作用は1例に2日目より発疹をみたが、抗ヒスタミン剤で改善した。

投与前後に検査した臨床検査値では1例の異常も認められなかった。

抗生物質を大きく系統的に分けると数種類に分類される。そのうち、マクロライド系抗生物質は大きな環状構造をもち、グラム陽性球菌、百日咳菌、梅毒トレポネマ、マイコプラズマ等に強い抗菌力を示すことは、すでに知られている。

今回使用した RU 28965は、フランス、ルセル・ユクラフ社において開発された新しいマクロライド系抗生物質である。本剤はエリスロマイシンの9位を2-methoxy-ethoxy-methyl-oxime で置換した半合成マクロライド系抗生物質である。抗菌スペクトラムはエリスロマイシンと同様であり、抗菌力はエリスロマイシンと同じか若干弱い。胃酸抵抗性に優れると同時に吸収が良好で、血中濃度のピークはエリスロマイシンあるいはジョサマイシンの5～6倍である。また、血中濃度半減期が約7時間と他のマクロライド系抗生物質と比較して長く、体内で代謝を受ける割合が少ないという特徴を有している。したがって、臨床においては従来のマクロライド系抗生物質の約1/4量で同程度の効果が期待できるものと考えられる。

今回は、本剤を呼吸器感染症に使用し、有効性・安全性を検討してみた。

I. 対象と使用方法

昭和61年3月から昭和61年10月までに当科に来院し、呼吸器の感染症状、すなわち、膿性痰の咯出、発熱、CRP陽性化、白血球増多、胸部X線写真で異常陰影の増加などが明らかな慢性気管支炎8例、急性気管支炎2例、気管支拡張症の二次感染症1例、計11例を対象とした。

初診時重症で予後不良と思われる症例、本治療開始前に抗菌薬剤が投与され、既に症状が改善しつつある症例ならびに本治療直前にマクロライド系抗生物質が投与された症例、妊娠中および授乳中の患者、薬剤アレルギー、

特にマクロライド系抗生物質に対するアレルギーおよびその既往歴を有する患者、肝あるいは腎障害を有する患者は除外した。

投与方法は、1日量200 mg(1回100 mg 1日2回)投与3例、300 mg(1回150 mg 1日2回)投与8例で、朝・夕食前に経口投与した。投与期間は2日目で薬疹の出現した症例以外は7日間6例、14日間4例で、総投与量は最低1.4 gから最高は4.2 gであった。

投与症例の背景因子として、性別では男性7例、女性4例で、年齢別では20歳代3例、30歳代1例、40歳代1例、50歳代4例、60歳代1例、70歳代は1例で、最低が26歳で最高は77歳であった。重症度別では全例が軽症であった。呼吸器系の基礎疾患は気管支喘息2例、陈旧性肺結核4例であった。

起炎菌は *S. aureus* 6例、*H. influenzae* 3例、*K. pneumoniae* 1例であった。

臨床効果の解析対象は薬疹例で投薬を中止した1例を除く10例について行った。

有用性については副作用などを勘案して、非常にあり、あり、ややあり、なしの4段階にて判定した。

II. 成績

使用した11症例の概要は Table 1に示した。副作用で投与を中止した1例を除いた10例についての臨床効果は、急性気管支炎の1例はやや有効、慢性気管支炎の8例は全例有効であり、気管支拡張症の二次感染の1例も有効であった。今回の呼吸器感染症10例では著効例なく、有効9例、やや有効1例、無効例なく、有効以上の有効率は90%であった。

起炎菌別効果は *S. aureus* の5例は全例消失し、*K. pneumoniae* の1例は不変、*H. influenzae* の3例では2例が消失、1例が減少した。

有用性では非常にありの例はなく、あり9例、ややあ

Table 1 Clinical results

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease or Complication	Isolated organism	Administration (mg X times X days)	Evaluation		Side-effects	Abnormal laboratory findings
								Bacteriological	Clinical		
1	26 M	56	Acute bronchitis	Mild	(-)	<i>K. pneumoniae</i> ↓	100 X 2 X 7	Unchanged	Fair	(-)	(-)
2	69 M	61	Chronic bronchitis	Mild	Old pulmonary tuberculosis	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	150 X 2 X 14	Eradicated	Good	(-)	(-)
3	58 M	62	Chronic bronchitis	Mild	(-)	<i>S. aureus</i> ↓ N.D.	150 X 2 X 7	Eradicated	Good	(-)	(-)
4	51 F	53	Chronic bronchitis	Mild	(-)	<i>S. aureus</i> ↓ Normal flora	150 X 2 X 7	Eradicated	Good	(-)	(-)
5	56 M	63	Chronic bronchitis	Mild	Old pulmonary tuberculosis	<i>S. aureus</i> ↓ Normal flora	150 X 2 X 7	Eradicated	Good	(-)	(-)
6	31 M	56	Chronic bronchitis	Mild	(-)	Normal flora ↓ Normal flora	150 X 2 X 14	Unknown	Good	(-)	(-)
7	25 F	43	Chronic bronchitis	Mild	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i> ↓ <i>S. aureus</i> ↓ Normal flora	150 X 2 X 7	Reduced	Good	(-)	(-)
8	77 M	53	Chronic bronchitis	Mild	Old pulmonary tuberculosis	<i>S. aureus</i> ↓ Normal flora	100 X 2 X 7	Eradicated	Good	(-)	(-)
9	58 F	54	Chronic bronchitis	Mild	Old pulmonary tuberculosis	<i>S. aureus</i> ↓ N.D.	100 X 2 X 14	Eradicated	Good	(-)	(-)
10	49 M	58	Bronchiectasis + Infection	Mild	(-)	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	150 X 2 X 14	Eradicated	Good	(-)	(-)
11	28 F	76	Acute bronchitis	Mild	Bronchial asthma	<i>S. aureus</i>	150 X 2 X 2		Unknown	Eruption	(-)

N.D. . Not detected

り1例、なし1例で、有用性あり以上の有用率は81.8%であった。

副作用は薬疹1例(2日目より出現し、本剤中止し、抗ヒスタミン剤にて改善した)であった。投与前後に測定したRBC, Hb, Ht, 血小板, 白血球分画, S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN, 血清クレアチニン値(Table 2)における異常値は認められなかった。

Ⅲ. 考 案

RU 28965は新しい経口マクロライド系抗生物質で多くの優れた特徴を有する。

本剤は9位のケトンと6位および12位の水酸基の間におこる分子内ケタール化がないため胃酸抵抗性に優れ、吸収が良いとされている。

第35回日本化学療法学会総会における発表によると、吸収排泄では、健康成人に100 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mgを空腹時投与した時の最高血漿中濃度は、1~2時間後で、それぞれ、4.1, 5.8, 8.0, 10.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、7~10時間の長い血中半減期を示し、本剤150 mg投与でエリスロマイシン及びジヨサマイシンの400 mg, ミノサイクリンの600 mg投与の約5倍の最高血中濃度を示した。0~24時間の尿中回収率は6~9%であった。しかし、連続投与等の血中動態、尿中回収率から体内蓄積性は認められなかった。また、喀痰中濃度は本剤150 mg単回投与時0.2~0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、本剤150 mgとエリスロマイシン400 mgをクロスオーバー法で投与したときの濃度は本剤0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, エリスロマイシン0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と、本

剤の投与量がエリスロマイシンに比べ少ない量にも拘らず高濃度を示した。また、扁桃組織、上顎洞粘膜、皮膚組織、歯肉組織、顎骨等の組織へも移行が良好なことから、*in vivo*における抗菌力は既存のマクロライド系抗生物質に比し2倍ないし数十倍優れていた。

抗菌スペクトラムは他のマクロライド系と同様、グラム陽性、一部のグラム陰性菌、嫌気性菌に抗菌力を示し、*Legionella* に対してはエリスロマイシンより優れ、*Chlamydia* に対してはミノサイクリンとほぼ同等である^{2,3)}。

我々の検討においても、100 mgまたは150 mg 1日2回の投与で呼吸器感染症に対して90%の有効率を示し、従来のマクロライド系薬剤に比べて、1/2~1/4の投与量で同等以上の効果が期待できることが示唆された。また、副作用も1例軽い発疹のみみられたが、臨床検査値異常はみられず、有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) CHANTOT, J. F. & A. BRYSKIER : Pharmacokinetic Properties of the New Macrolide RU 28965 in Animal Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Antimicrobial Section 2, 1985
- 2) JONES, R. N. : Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-6, 54, 1985
- 3) SAITO, A. PROC. the 14th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-7, 54, 1985
- 4) 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

RU 28965 IN RESPIRATORY INFECTIONS

HIROAKI HIRAGA, KOKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO

Department of Respiratory Internal Medicine, Sapporo Railway Hospital

RU 28965 was administered p.o. to 2 patients with acute bronchitis, 8 with chronic bronchitis and 1 with secondary infection of bronchodilatation at daily doses of 200 and 300 mg before breakfast and supper, respectively. The efficacy rate (effective and better) was 90% for 10 patients. One patient presented a side-effect, namely, an eruption from the second day. This was improved by an antihistamine. Clinical tests before and after administration revealed no abnormal findings.

Our results suggest that this is a safe antibiotic with many advantages.