

RU 28965の臨床効果

武部和夫

弘前大学医学部第三内科学教室

相楽衛男・岡本勝博

弘前市立病院内科

尾崎 勇・宮沢 正

板柳中央病院内科

田村豊一・遠藤勝実・対馬史博

北秋中央病院内科

RU 28965を急性化膿性扁桃炎1例、急性気管支炎3例、慢性気管支炎2例、細菌性肺炎5例、マイコプラズマ肺炎1例の合計12例の呼吸器感染症に使用して臨床効果を検討した。臨床効果は、著効2例、有効7例、やや有効2例で、有効率は81.8%であった。副作用としては1例に発疹がみられた。臨床検査値異常は1例に好酸球増多が認められた。

RU 28965はフランスのルセル・ユクラフ研究所で開発された半合成マクロライド系抗生物質である。これまでマクロライド系抗生物質の腸管からの吸収が低いことが知られている。マクロライド系抗生物質は塩基性であるため、胃酸の影響を受けやすく、無酸症では製剤が溶解されないため吸収されにくく、過酸で破壊される。本剤はエリスロマイシンAの9位のケトンをも2-メトキシエトキシ-メチルオキシムで置換したもので、胃酸に安定である。そのためEMに比べてRU 28965の腸管からの吸収が良好となった。本剤の抗菌スペクトルはEMとほぼ等しく、抗菌力も殆ど同じである。RU 28965の血中でのβ相の半減期は約7時間と長く、血中濃度も高いので、1日の投与量は従来のマクロライド系抗生物質の1/3-1/5で充分であり、また投与回数も1日2回で良いとされている¹⁾。

以上の様な特徴のあるRU 28965を呼吸器感染症に投与し、本剤の臨床効果と副作用、臨床検査値異常などの安全性を検討した。

I. 対象および方法

昭和61年6月から同年7月までの2ヵ月間に弘前大学医学部第三内科関連病院で呼吸器感染症と診断され、同意を得られた12例にRU 28965を投与した。その内訳は急性化膿性扁桃炎1例、急性気管支炎3例、慢性気管支炎2例、細菌性肺炎5例、マイコプラズマ肺炎1例であった。年齢は17歳より78歳までで、10代1例、20代1例、

30代1例、40代1例、50代3例、60代4例、70代1例であり、50、60代が多かった。性別では女性6例、男性6例であった。基礎疾患を有するものは4例で、その内訳はマルファン症候群、アルコール性肝炎、肺線維症、肝機能障害であった。本剤の1日投与量は100 mg×2が3例、150 mg×2が9例であった。投与日数は3日から15日までであり、7日以上のもが多かった。

効果判定は、扁桃炎では咽頭痛、発熱、咽頭・扁桃の発赤、膿栓、血沈、白血球数、CRP値などから臨床効果を、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺炎では発熱、咳嗽、喀痰量および性状、ラ音、胸部レ線写真、赤沈、白血球数、CRP値などから臨床効果を判定した。

II. 臨床成績

各症例の概要をTable 1に示した。RU 28965投与前に咽頭、喀痰より分離された常在菌と考えられるもの以外の菌は*Enterobacter aerogenes* (No. 9)、*P. aeruginosa* (No. 10)の2株であった。これらの菌の抗菌力はRU 28965, EM, JM, TMS, ABPCに対し、 10^6 , 10^8 cells/mlでいずれも >100 であった。本剤投与後には、*Enterobacter aerogenes*の検出された症例では検査されておらず、*P. aeruginosa*の検出された症例ではこの菌が検出されなかった。*P. aeruginosa*の検出された症例の本剤に対する臨床効果は著効であり、本剤に対するMICの点からは*P. aeruginosa*がこの症例の起炎菌であったかは不明である。

Table 1 Clinical summary of RU 28965

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Administration of RU 28965			Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$ 10^6cfu/ml)	Clinical efficacy	Adverse effects Remarks
					Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	26	M	Acute tonsillitis (-)	Moderate	150 \times 2	2	0.6	N.F. N.T.	Unknown	Eruption	
2	60	F	Acute bronchitis (-)	Mild	100 \times 2	4	0.8	N.F. N.T.	Good	None	
3	17	M	Acute bronchitis (Marfan syndrome)	Moderate	100 \times 2	12	2.4	N.T. N.T.	Good	Eosino. \uparrow	
4	52	F	Acute bronchitis (-)	Moderate	100 \times 2	8	1.6	N.F. N.T.	Good	None	
5	61	F	Chronic bronchitis (-)	Moderate	150 \times 2	8	2.4	(-) N.T.	Good	None	
6	69	M	Chronic bronchitis (-)	Mild	150 \times 2	14	4.2	(-) (-)	Good	None	
7	55	F	Pneumonia (-)	Moderate	150 \times 2	10	3	N.T. N.T.	Good	None	
8	58	M	Pneumonia (Alcoholic hepatitis)	Mild	150 \times 2	8	2.4	N.T. N.T.	Fair	None	
9	33	F	Pneumonia (-)	Moderate	150 \times 2	3	0.9	<i>E. aerogenes</i> (>100) N.T.	Fair	None	
10	78	M	Pneumonia (-)	Moderate	150 \times 2	13	3.9	<i>P. aeruginosa</i> (>100) N.F.	Excellent	None	
11	66	M	Pneumonia (Pulmonary fibrosis)	Moderate	150 \times 2	7	2.1	N.F. N.T.	Excellent	None	
12	43	F	Mycoplasma pneumoniae (Hepatopathy)	Mild	150 \times 2	14	4.2	N.T. N.T.	Good	None	

N.F.: Normal flora N.T.: Not tested

臨床効果のまとめを Table 2 に示した。急性化膿性扁桃炎の1例は本剤投与2日目に全身性に発疹が出現し、そのため本剤の投与を中止したので臨床効果は不明であった。急性気管支炎の3例はすべて有効であり、慢性気管支炎の2例も有効であった。細菌性肺炎の5例では著効2例、有効1例、やや有効2例であり、マイコプラズマ肺炎の1例は有効であった。臨床効果の有効率は不明例を除いて81.8%であった。

副作用として、症例1で本剤投与2日目(6月27日)に全身に発疹が出現した。本症例ではRU 28965投与と同時にセラペブターゼ(ダーゼン)を投与しており、発疹出現時に両剤の投与を中止しているため、この発疹がどちらの薬剤によるものか不明である。

RU 28965投与前後の臨床検査値を Table 3 に示した。本剤投与前に臨床検査値が正常値を示し、本剤投与後に異常値を示したものは症例3で、好酸球増多がみられた。本剤投与前の好酸球数は $115/\text{mm}^3$ であったが、本剤投与後に $1,110/\text{mm}^3$ に増加していた。

Ⅲ. 考察とまとめ

RU 28965は1979年、GASCらによってフランスのルセル・ユクラフ研究所において半合成された新しいマクロライド系抗生物質である。

マクロライド系抗生物質は基本骨格としてメチル側鎖を有する大型のラクトン環と糖とのグリコシド結合からなっている。ラクトン環の構造によってEM, OLの14員環製剤とLM, SPM, JM, MDM, MOM, RKMの16員環製剤に大別される。RU 28965はEM, OLと同様に14員環製剤である。これまでマクロライド剤の経口投与で血中濃度の低いのは、本剤が塩基性であるため胃酸の影響を受けやすく、無酸症では製剤が溶解されがたいために吸収されにくく、過酸では破壊される。これは、酸性条件下では先ず9位のケト基と6位の水酸基との間にエノールエーテルを生じ、続いて12位の水酸基との間に酸素架橋が行われ、安定であるが不活性の anhydroerythromycin を生ずる分子内ケタール化反応が殆ど瞬時に起こるとされている²⁾。そこで、RU 28965は9位のケト基をオキシムで置換し、その先にメトキシ-エトキシ-メチル鎖が付いている。このものは胃酸に安定であり、従来のマクロライド系抗生物質に比べると腸管からの吸収が良く、血中濃度も10倍以上の高値を示している。RU 28965の150 mg 経口投与で投与2時間後にピークを示し、ピーク値は 5.34 ± 0.54 であり、EM 400 mg 経口投与4時間後に 0.83 ± 0.14 、JM 400 mg 経口投与1時間後に 0.94 ± 0.15 、MOM 600 mg 投与0.5時間後に $1.34 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{ml}$ のピークを示す。RU 28965の内服時の血中

濃度は食事の影響を受け、空腹時投与の方が食直後投与に比べて高値を示している。 β 相の血中半減期は約7時間と長いので、本剤では1日2回投与が可能である。マクロライド系抗生物質は組織移行が良いとされている。

本剤の抗菌スペクトルはEMと同様で、*S. agalactiae*, anaerobic *Streptococcus* sp., *N. gonorrhoeae*, *B. catarrhalis*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*などに良好な抗菌力を示し、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*にも割に良好な抗菌力を示している。*H. influenzae*にも抗菌力を持ち、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*の約40%は本剤に耐性である。*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas*などに殆ど抗菌力を示さない。

以上の様な特徴のあるRU 28965を呼吸器感染症12例に投与した。急性化膿性扁桃炎1例、急性気管支炎3例、慢性気管支炎2例、細菌性肺炎5例、マイコプラズマ肺炎1例である。急性化膿性扁桃炎の例は本剤投与2日目に発疹が出現し、途中で投薬を中止したので、臨床効果判定が出来なかった。急性気管支炎3例、慢性気管支炎2例のすべてで有効であり、細菌性肺炎5例中著効2例、有効1例、やや有効2例であり、マイコプラズマ肺炎は有効であった。有効率は81.8%であった。副作用として1例に発疹が出現したが、同時にダーゼンの併用も行っていたので、本剤と発疹との関係が不明であった。臨床検査値異常は1例で好酸球増多がみられた。

内科領域の新薬シンポジウムにおける解析対象症例数は543例で、20代から70代までにほぼ平均して各年代に投与された。1日投与量は300 mg 投与が全体の70%、200 mg 投与が14%、400 mg 投与が12.2%であった。疾患別臨床効果は急性上気道感染症で80.9% (169/209例)、肺炎(マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎を含む)80.1%、慢性気道感染症58.8%であり、内科領域での有効率は74.0% (402/543例)であった。分離菌別臨床効果は*S. aureus* 87.1%、*S. pneumoniae* 84.6%、*H. influenzae* 61.3%、*B. catarrhalis* 83.3%、*P. aeruginosa* 44.4%であった。分離菌別細菌学的効果も分離菌別臨床効果とほぼ等しく、*S. aureus* 86.2%、*S. pneumoniae* 97.1%、*H. influenzae* 53.6%、*B. catarrhalis* 83.3%、*P. aeruginosa* 44.4%とされており、本剤のMICとほぼ平行していた。

マクロライド系抗生物質の副作用としては食欲不振、嘔吐、下痢などの消化器症状が多いとされているが、本剤の1日投与量が少ないことから、これら消化器症状の副作用は少ないものと考えられる。内科領域での副作用は3.38% (19/562例)と割に少なく、主として上腹部痛2例、腹部膨満感2例、食欲不振2例、下痢2例であった。アレルギー症状としては発疹が4例にみられたにすぎない。臨床検査値異常として好酸球増多が3.05% (14/459

例) GOT, GPT 上昇が1.97% (9/457例), GPT 上昇1.09% (5/457例), GOT 上昇0.43% (1/460例)で, GOT, GPT 上昇が3.49%にみられている。その他, 2例 (0.44%)でBUN 上昇がみられている。臨床検査値異常

は他の抗生物質と同程度である。

以上, RU 28965は呼吸器感染症にすぐれた臨床効果を示し, 副作用, 臨床検査値異常も少なく, 安全性の高い抗生物質と思われる。

Table 2 Clinical efficacy of RU 28965 classified by diagnosis

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Acute tonsillitis					1	
Acute bronchitis		3				3/3 (100)
Chronic bronchitis		2				2/2 (100)
Pneumonia	2	1	2			3/5 (60.0)
Mycoplasmal pneumonia		1				1/1 (100)
Total	2	7	2		1	9/11 (81.8)

Table 3 Laboratory findings of RU 28965

No.		RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	530	16.1	45.8	11.1	7,400	N.T.	72	45	127*	N.T.	N.T.	N.T.
	A	491	15.1	43.4	17.6	6,300	9	105	89	144*	N.T.	11.8	N.T.
2	B	372	11.2	34.0	14.2	11,400	1	25	14	5.7	N.T.	24.3	0.6
	A	365	10.9	34.0	N.T.	6,900	3	20	21	6.1	N.T.	19.1	0.6
3	B	413	11.8	36.0	N.T.	11,500	1	15	6	11.8	N.T.	6.6	0.6
	A	397	11.4	35.0	N.T.	11,100	10	15	10	11.2	N.T.	4.9	0.6
4	B	420	12.5	38.0	N.T.	3,900	3	14	5	6.1	N.T.	0.7	20.1
	A	416	12.0	38.0	N.T.	4,600	0	13	5	6.3	N.T.	0.6	11.9
5	B	507	13.7	39.6	21.1	11,500	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
	A	488	13.2	38.2	N.T.	6,300	1	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
6	B	411	14.1	43.0	N.T.	9,600	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
	A	418	11.8	37.5	N.T.	7,000	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
7	B	442	12.6	39.3	17.1	7,600	2	17	12	7.6	0.5	15.3	0.8
	A	450	13.3	40.3	27.3	4,300	2	15	10	7.4	N.T.	N.T.	N.T.
8	B	406	13.0	40.1	37.9	7,200	3	45	31	7.4	0.6	10.0	1.3
	A	399	12.7	39.5	48.3	7,700	0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
9	B	393	11.2	35.4	32.5	8,300	1	14	3	7.2	N.T.	10.5	0.6
	A	391	11.2	35.2	39.6	5,600	0	7	4	6.7	N.T.	12.8	0.7
10	B	349	11.0	33.0	13.5	4,100	3	29	12	6.7	0.7	20.2	0.7
	A	390	12.4	38.0	N.T.	4,400	2	21	14	8.0	0.4	16.2	0.9
11	B	378	10.8	33.6	36.4	11,400	0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
	A	402	11.7	36.6	42.1	7,600	2	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
12	B	471	13.1	41.5	42.8	7,200	0	73	84	6.7	0.4	12.7	0.8
	A	457	12.9	40.4	34.3	4,100	3	48	57	8.2	0.7	12.8	0.8

B : Before

A : After

N.T. : Not tested

* 1.U.

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) Proceedings of a Workshop Held at the 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto, 1985

CLINICAL STUDY OF RU 28965

KAZUO TAKEBE

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hirosaki University

MORIO SAGARA and KATSUHIRO OKAMOTO

Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital

ISAMU OZAKI and TADASHI MIYASAWA

Department of Internal Medicine, Itayanagi Chuo Hospital

TOYOICHI TAMURA, KATSUMI ENDO and FUMIHIRO TSUSHIMA

Department of Internal Medicine, Hokushu Chuo Hospital

To evaluate the clinical efficacy of RU 28965, we administered the drug to 12 patients with respiratory disease: acute tonsillitis 1, acute bronchitis 3, chronic bronchitis 2, pneumonia 5, and mycoplasmal pneumonia 1. Response was excellent in 2 patients, good in 7 and fair in 2, and the efficacy rate was 81.8%. The only side-effect was eruption in one patient. Laboratory tests showed eosinophilia in one patient.