

## 呼吸器感染症における RU 28965 の臨床的検討

大野 勲・井田士朗・滝島 任

東北大学医学部第一内科学教室

新たに開発された経口マクロライド系抗生剤 RU 28965 を10名の呼吸器感染症患者に投与し、その臨床的有用性を検討した。

急性呼吸器感染症3例(急性気管支炎2例, 気管支肺炎1例)と慢性呼吸器感染症7例(気管支喘息2例, 慢性気管支炎3例, 肺気腫2例)に、原則として本剤を1回150 mg, 1日2回, 症例により5-14日間投与した。その結果, 自・他覚的症状や臨床検査所見に変化が見られ, 有効以上と判定された症例は10例中5例で, 有効率は50%であった。細菌学的には分離された10株(*S. aureus* 2株, *S. pneumoniae* 5株, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* 各1株)中5株(*S. pneumoniae* 3株, *S. aureus*, *B. catarrhalis* 各1株)が消失したが, 残りの5株は不変であった。

RU 28965 はフランス, ルセル・ユクラフ社研究所で創製された新しい経口マクロライド系抗生物質であり, Erythromycin A の9位のケトンに2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換したものである(Fig. 1)。

本剤の抗菌活性は Erythromycin とほぼ等しいが<sup>1,2)</sup>, 胃酸抵抗性に優れ, 従来のマクロライド系抗生剤よりも吸収が良く, 半減期も長いことから<sup>3)</sup>, *in vivo* で, より効果を示すものと期待されている<sup>4)</sup>。

今回, 我々は呼吸器感染症10例に本剤を投与し, その有用性と安全性について検討した。

## I. 材料と方法

## 1. 投与対象

本院に入院中あるいは外来通院中の19歳から78歳(平均57.8歳)までの10名(男性7名, 女性3名)の急性および慢性呼吸器感染症の患者で, そのうち8名の患者の喀痰から有意菌が分離同定された。即ち, 喀痰定量培養法<sup>5)</sup>により, 原則として $10^7$  cfu/ml 以上の菌数を示す病原性菌を起炎菌とした。その内訳は *S. aureus* 2株, *S. pneumoniae* 5株, および *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* 各1株であった(2例について複数菌感染が認められ, 分離菌株数は症例数を超える)。

## 2. 投与方法

1回150 mg を1日2回, 朝夕食前経口服用した。1例のみ1回100 mg を1日3回, 朝昼夕食前に服用した。投与期間は, 5日間, 7日間が各1例で他は14日間, 平均12.4日間であり, 総投与量1.5-4.2 g(平均3.7 g)であった。

## 3. 効果判定

細菌学的効果は投与開始前, 7日後, 14日後の喀痰定量培養の結果により判定した。臨床効果は症状(咳嗽,

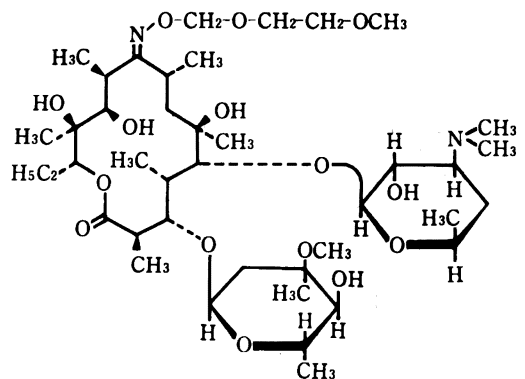
喀痰の軽減, 呼吸困難の軽快, ラ音の消失など)および臨床検査所見(胸部 X 線像の陰影改善, 白血球数, 赤沈, CRP の正常化)より決定した。即ち, 1週間以内に症状, 検査所見が改善した場合「著効」, 1週間以上要した場合「有効」, 一部改善の場合「やや有効」とし, 全く改善のみられなかった場合を「無効」とした。

## II. 結果

RU 28965 を投与した全10例の治療成績を Table 1 に, 本剤投与前後の臨床検査値を Table 2 にまとめた。

症例1は心筋梗塞で入院中の70歳, 女性である。尿路感染症に対し Piperacillin 使用中に咳嗽, 喀痰が出現し, *S. aureus* が検出されたため本剤を1日300 mg, 14日間投与した。症状は6日目に消失, 14日目には炎症所見も改善(基礎疾患のため正常化には至らなかった)したので

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



9-[O-[(2-Methoxyethoxy)methyl]oxime] erythromycin

Table 1 Clinical evaluation of RU 28965

No.	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organism	MIC* RU 28965 ( $\mu$ g/ml)	Administration of RU 28965		Effect	Adverse effects
						Daily dose (mg $\times$ times)	Duration (days)		
1	70	F	Underlying disease	<i>S. aureus</i> $2 \times 10^7$	0.39	150 $\times$ 2	14	Eradicated	Good
			Acute bronchitis						
2	19	F	Myocardial infarction	<i>S. aureus</i> $2 \times 10^6$	0.39	150 $\times$ 2	7	Decreased	Fair
			Acute bronchitis						
3	68	M	Aortic regurgitation	<i>S. aureus</i> $10^5$	0.2	150 $\times$ 2	14	Partially eradicated	Fair
			Bronchopneumonia						
4	25	M	(-)	<i>K. pneumoniae</i> $10^5$	6.25	150 $\times$ 2	14	Unkown	Fair
			Bronchial asthma + Infection						
5	65	M	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $4 \times 10^7$	0.39	150 $\times$ 2	14	Unchanged	Good
			Bronchial asthma + Infection						
6	78	M	(-)	<i>H. influenzae</i> $10^7$	1.56	150 $\times$ 2	14	Eradicated	Fair
			Chronic bronchitis						
7	61	F	Erythrodermia	<i>B. catarrhalis</i> $5 \times 10^7$	0.2	150 $\times$ 2	14	Unchanged	Good
			Chronic bronchitis						
8	72	M	(-)	Normal flora	0.2	150 $\times$ 2	14	Unchanged	Poor
			Chronic bronchitis						
9	59	M	Chronic pulmonary emphysema + Infection	<i>P. aeruginosa</i> $4 \times 10^6$	0.1	150 $\times$ 2	14	Eradicated	Excellent
			Liver cirrhosis						
10	61	M	Chronic pulmonary emphysema + Infection	<i>S. pneumoniae</i> $10^7$	0.1	100 $\times$ 3	5	Unkown	Good
			(-)						

\* :  $10^6$  inoculated

Table 2 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino (%)	Neutro		S-GOT (IU/L)	S-GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRP	ESR (mm/h)
						St. (%)	Seg. (%)							
1	419	13.3	39.5	9200	1	11	57	24	48	156	1.1	18	3+	N.T.
	418	12.6	38.8	6300	6	12	40	27	17	N.T.	0.9	12	$\pm$	N.T.
2	410	12.1	36.2	4500	5	5	34	13	3	84	0.4	11	-	26
	408	11.9	36.2	4700	3	8	31	13	5	74	0.6	12	-	35
3	384	7.7	24.6	7900	3	4	73	23	14	124	0.4	14	-	41
	433	8.8	28.5	6300	8	3	55	31	31	109	0.7	11	-	53
4	584	16.8	49.9	9800	4	13	45	32	66	114	0.8	9	-	10
	577	16.4	49.2	7900	3	2	50	33	49	112	0.8	8	-	5
5	445	12.7	37.5	9800	0	5	73	15	15	75	0.6	10	4+	23
	461	12.9	38.7	7200	2	3	61	17	17	69	0.6	10	-	7
6	420	11.9	37.3	9000	8	2	61	26	34	119	N.T.	N.T.	-	15
	401	11.9	35.4	10000	5	5	62	25	34	N.T.	1.5	45	$\pm$	10
7	496	13.9	40.7	7400	9	3	46	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	2+	55
	497	13.2	40.0	5400	5	1	43	19	14	81	0.5	17	-	28
8	471	15.7	46.5	5800	2	5	45	20	17	150	0.9	11	-	9
	465	15.6	45.7	5400	5	4	38	19	15	129	0.9	14	-	5
9	415	13.9	40.6	17000	0	13	67	24	15	N.T.	0.8	16	5+	72
	419	13.8	40.8	6000	3	4	53	36	36	96	0.8	12	-	51
10	510	15.3	45.5	19500	4	6	80	16	14	105	0.9	15	6+	20
	468	13.8	41.6	8500	3	19	61	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	4+	86

N.T. : Not tested

「有効」と判定した。喀痰が消失したため、*S. aureus* も消失とした。

症例2は大動脈弁閉鎖不全で入院中の19歳、女性で、喀痰中に*S. aureus*が検出され、当初Cefazolinが投与されたが無効であった症例である。そこで本剤1日300mgを投与開始したが、*S. aureus*は菌数がやや減少したものの新たに*K. pneumoniae*が出現してきたため7日目で投与中止した。この時点で喀痰量の減少が認められたので「やや有効」と判定した。

症例3は68歳の男性で気管支肺炎にて入院した患者である。*S. pneumoniae*と*H. influenzae*が検出され、本剤1日300mgを投与開始したところ、2日目、前者は消失したが、*H. influenzae*は不変であった。14日間の観察でやや症状の改善をみたものの、血沈等の炎症反応の改善がみられなかったため「やや有効」とした。

症例4は25歳の男性で、気管支喘息による慢性的咳嗽や喀痰、呼吸困難が増悪したため二次感染を考え、本剤の投与を開始した。有意菌は検出されなかったが、1日300mg、14日間の投与により咳嗽は軽快したが、喀痰量、呼吸困難の程度は変わらず「やや有効」と判定した。

症例5は65歳の男性で*S. pneumoniae*による二次感染をきたした気管支喘息である。本剤1日300mg投与を開始したが14日間の投与で菌数不変であったものの、7日目までに症状や検査所見がすべてに改善しており「有効」と判定した。

症例6は78歳の男性で慢性気管支炎の急性増悪例である。喀痰より*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*を分離したため本剤を1日300mg投与した。投与13日目の喀痰培養とともに起炎菌は消失したが、咳嗽、喀痰などの自覚症状の変化は軽微であり、検査所見の改善もみられなかったため「やや有効」と判定した。

症例7は61歳の女性で、喀痰中常に*P. aeruginosa*が検出されている慢性気管支炎の患者である。今回、症状増悪により混合感染を考え、本剤の投与を開始した。*P. aeruginosa*以外に有意菌は検出されなかったが、本剤1日300mg、14日間の投与により咳嗽、喀痰等の臨床症状および炎症所見の改善が認められたため「有効」と判定した。

症例8は72歳の男性で*H. influenzae*による急性増悪で入院した慢性気管支炎の患者である。合成抗菌剤を使用したところ、*S. pneumoniae*に菌交代したため、本剤の投与を開始した。1日300mg、14日間投与した結果、*S. pneumoniae*の菌数は不変であり、臨床的に呼吸困難、膿性痰の改善がみられなかったため「無効」と判定した。

症例9は59歳の男性で肺気腫に*S. pneumoniae*による二次感染をきたした症例である。本剤を1日300mg、14

日間投与したところ7日目までに、以前より高値であった血沈を除いた検査所見および自覚症状がすべて改善したため「著効」と判定した。また*S. pneumoniae*も14日後に消失した。

症例10は咳嗽、喀痰に加えて微熱を発し、二次感染を疑われた肺気腫の症例である。本例では本剤1回100mg、1日3回投与された。投与前に有意菌は検出されず、細菌学的効果は不明であるが、臨床的には患者の希望により5日間しか投与できなかったものの咳嗽が減少し、白血球数も正常化したため「有効」とした。

以上本剤を10例の急性、慢性呼吸器感染症に使用した臨床効果をまとめると(Table 3)、「著効」1例、「有効」4例、「やや有効」4例、「無効」1例で「有効」以上を示した症例は5例で、その有効率は50%であった。

細菌学的効果についてみると(Table 4)、*S. aureus* 2株については、本剤投与により1株は菌消失、もう1株は菌数減少をきたした。*S. pneumoniae* 5株では3株が除菌されたが、それらの菌の本剤に対するMIC値は0.1~0.2  $\mu\text{g/ml}$ であった。これに対し、除菌されなかった2株に対するMIC値は0.2~0.39  $\mu\text{g/ml}$ と1管程度の差がみられた。*B. catarrhalis*は1株のみであったが本剤投与により除菌され、そのMIC値は1.56  $\mu\text{g/ml}$ であった。*H. influenzae*も1株であったが、これは除菌されず、そのMIC値は6.25  $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤投与中に認めうる自・他覚的副作用はなく、臨床検査値異常も全くみられなかった。

### Ⅲ. 考 察

今回、10例の急性あるいは慢性呼吸器感染症の患者にRU 28965の投与を試み、その臨床的並びに細菌学的効果について検討した。二、三の症例を除けば*in vitro*の結果から<sup>1,2)</sup>、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*などの感受性菌が起炎菌となっている症例が選ばれて本剤が投与された。しかし一部の症例では、*in vitro*の成績から十分に感受性があると思われるのに臨床的効果と一致しない場合がみられた。

具体例を挙げれば、症例1と2においては、*S. aureus*が起炎菌とされ、本菌に対するMICはそれぞれ0.39、0.2  $\mu\text{g/ml}$ でともに本剤の効果が期待されたにもかかわらず相反する結果となった。即ち、前者では菌消失「有効」、後者では除菌されず「やや有効」という結果になった。*S. pneumoniae*については、症例3、5、6、8および9の5症例から分離されており、そのMICは0.1~0.39  $\mu\text{g/ml}$ の間にあって低値であった。しかし、症例5では臨床症状の改善にもかかわらず除菌されないまま残り、症例8では臨床的効果のみられぬまま菌が残

Table 3 Clinical effect of RU 28965

Diagnosis	Efficacy			
	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute bronchitis		1	1	
Bronchopneumonia			1	
Bronchial asthma + Infection		1	1	
Chronic bronchitis		1	1	1
Chronic pulmonary emphysema + Infection	1	1		
Total	1	4	4	1

Table 4 Bacteriological effect of RU 28965

Organism	Eradicated	Decreased	Unchanged
<i>S. aureus</i>	1	1	
<i>S. pneumoniae</i>	3		2
<i>B. catarrhalis</i>	1		
<i>H. influenzae</i>			1
<i>P. aeruginosa</i>			1

った。本剤の抗菌力から考えて、除菌が期待された *S. aureus* や *S. pneumoniae* の中で、菌数が不変であったことについて、本剤の気道系への移行が不十分だったことが考えられる。

起炎菌の変化が必ずしも臨床的効果に反映されないことは慢性気道感染症の場合応々に見られる現象であるが、本剤投与の場合にもみられた(症例6)。一方、*H. influenzae* や *P. aeruginosa* のグラム陰性桿菌はやはり除菌されず、本剤の投与は専らグラム陽性あるいは陰性球菌(*B. catarrhalis* など)による呼吸器感染症に適していると考えられる。

マクロライド系経口剤は肺組織への移行において、 $\beta$ -lactam 経口剤より良好であるとされている<sup>7)</sup>。さらに、本剤は抗菌力の面では従来のマクロライド剤とほぼ同等であるが、その吸収および半減期においてより優れているため、経口剤としては比較的高い喀痰中濃度を得ることができるものと思われる。従って、経口剤としての限界や適応菌種の制限はあるものの、他に基礎疾患のみられない呼吸器感染症、特に上気道感染、軽症の急性肺炎、慢性下気道感染の急性増悪時に、外来などにおいて使用

するのに適しているものと思われる。

#### 文 献

- 1) JONES R. N. : Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-6, 54, 1985
- 2) SAITO A. : Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-7, 54, 1985
- 3) 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
- 4) CHANTOT J. F., A. BRYSKIER & J. C. GASC : Antibacterial activity of roxithromycin : A laboratory evaluation. J. Antibiotics 39(5) : 660~668, 1985
- 5) 西岡きよ : 喀痰の一般細菌検査。検査と技術 7 (3) : 221~227, 1979
- 6) 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
- 7) 大野 勲, 井田士朗 : 難治性呼吸器感染症—合成抗菌剤。日本臨床45(3) : 557~582, 1987

## RU 28965(ROXITHROMYCIN) IN PATIENTS WITH RESPIRATORY INFECTIONS

ISAO OHNO, SHIRO IDA and TAMOTSU TAKISHIMA

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University

RU 28965(roxithromycin), a newly synthesized macrolide, was administered to 10 patients with acute or chronic respiratory infection. Causative organisms isolated by quantitative sputum culture revealed 5 strains of *S. pneumoniae*, 2 of *S. aureus* and 1 each of *B. catarrhalis*, *H. influenzae* and *P. aeruginosa*.

The drug was administered orally at a daily dose of 300 mg, 2 times a day, to 9 patients and 3 times to one patient, for 5~14 days. Of 10 isolated strains, 5 were eradicated, 1 decreased, and 4 unchanged. Global evaluation, including clinical efficacy, such as relief of symptoms and improvement of laboratory findings, revealed that 5 of 10 patients had excellent or good response. During administration, no subjective symptoms or objective signs were observed. No abnormal laboratory data were noticed.