呼吸器感染症におけるRU 28965の使用経験

青沼清一・徳江　豊・北村直人・本田芳宏
小野玲子・渡辺　彰・佐々木昌子・大泉耕太郎・今野　淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

中井祐之・斎藤純一
東北厚生年金病院呼吸器科

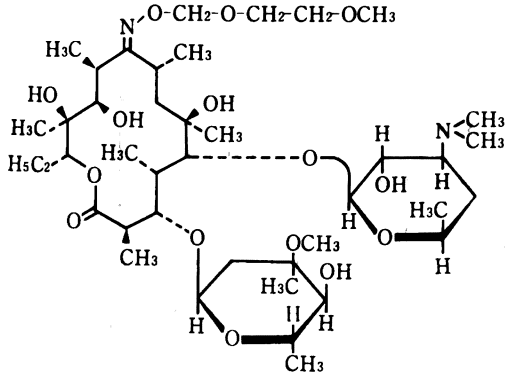
長井弘策
古川市立病院内科

新しいマクロライド系抗生物質RU 28965を呼吸器感染症24例に投与して，その臨床効果，細菌学的効果，副作用について検討した。臨床効果は，急性咽頭炎3例中，有効2，無効1，急性気管支炎5例はすべて有効であった。慢性気道感染症9例中，著効1，有効2，やや有効1，無効5，肺炎7例中，有効3，やや有効3，無効1であった。

細菌学的効果は，消失4，交代4，不変2で除菌率は80%であった。副作用として1例に発疹がみられ，臨床検査値の異常化としてGPT上昇，GOTおよびGPT上昇，GPTおよびAl-P上昇がそれぞれ1例ずつみられた。

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り，Erythromycin(EM)の9位を2-Methoxy-ethoxy-methyloximeで置換した半合成マクロライド系抗生物質で，Fig. 1の構造式を有する。RU 28965の抗菌スペクトラムはEMと同様であり，抗菌力はEMと同じか若干弱いが，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EMあるいはJosamycin(JM)の5～6倍である[1,2]。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する。

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



今回，私どもはRU 28965を呼吸器感染症患者に経口投与して，その臨床効果，細菌学的効果，副作用について検討したので報告する。

Ⅰ．対象と薬剤投与方法・量

呼吸器感染症24例にRU 28965を投与して，その臨床効果，細菌学的効果および副作用について検討した。本剤の投与対象の内訳は急性咽頭炎3例，急性気管支炎5例，慢性気道感染症9例(基礎疾患の内訳は気管支喘息1，慢性気管支炎2，慢性肺気腫3，気管支拡張症2，陳旧性結核1)，肺炎7例であった。年齢分布は21歳から80歳，性別は男22例，女2例，体重は38 kgから78 kgに分布していた。薬剤は全例において1回150 mgを1日2回，朝夕食前に経口投与した。投与日数は3日から14日，総投与量は0.9 gから4.2 gであった。

Ⅱ．臨床成績

Table 1に症例の一覧を示した。RU 28965の臨床効果は著効1，有効12，やや有効4，無効7であり，有効以上の有効率は54.2%であった。

本剤投与前の喀痰から13株の病原細菌が分離され，*S. aureus* 2株はいずれも消失，*S. epidermidis* 1株は*H. influenzae*に交代，*S. pneumoniae* 4株のうち2株が消失，1株は*H. influenzae*に交代，1株は不明，*H. influenzae* 2株はいずれも不変，*H. parainfluenzae* 1株は*H. influenzae*

Table 1-1 Therapeutic effect of RU 28965 on respiratory tract infections

Case No.	Age・Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (mg×days)	Organism	Clinical effect	Side-effects	Abnormal lab. findings
1	34・M	57.5	Pharyngitis	(−)	300× 7	N.F.* ↓ N.D.**	Good	(−)	Unknown
2	45・F	49.5	Pharyngitis	(−)	300× 7	N.D.** ↓ N.F.*	Poor	(−)	(−)
3	28・M	76	Pharyngitis	Pulmonary tuberculosis	300× 5	*S. pneumoniae* ↓ *H. influenzae*	Good	(−)	(−)
4	34・M	65	Bronchitis	(−)	300× 5	*S. aureus* ↓ N.D.**	Good	(−)	Unknown
5	55・F	44	Bronchitis	(−)	300× 7	*C. freundii* ↓ N.D.**	Good	(−)	Unknown
6	37・M	63	Bronchitis	(−)	300× 6	N.F.* ↓ N.D.**	Good	(−)	Unknown
7	21・M	51.5	Bronchitis	(−)	300× 6	*S. aureus* ↓ N.F.*	Good	(−)	(−)
8	61・M	41	Bronchitis	(−)	300×14	*H. influenzae* ↓ *H. influenzae*	Good	(−)	(−)
9	60・M	63	Acute exacerbation	Bronchial asthma	300×10	N.F.* ↓ N.F.*	Excellent	(−)	(−)
10	59・M	57	Acute exacerbation	Chronic bronchitis	400× 5	N.D.**	Good	(−)	GPT↑ Al-P↑
11	31・M	65	Acute exacerbation	Bronchiectasis	300× 3	*S. epidermidis* ↓ *H. influenzae*	Good	(−)	(−)
12	66・M	48.5	Acute exacerbation	Chronic bronchitis	300× 7	N.F.* ↓ N.F.*	Fair	(−)	(−)

* : Normal flora ** : Not determined

Table 1-2 Therapeutic effect of RU 28965 on respiratory tract infections

Case No.	Age · Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (mg×days)	Organism	Clinical effect	Side-effects	Abnormal lab. findings
13	75 · M	52	Acute exacerbation	Pulmonary emphysema	300×14	*S. pneumoniae* ↓ N.D.**	Poor	(−)	(−)
14	51 · M	38	Acute exacerbation	Old pulmonary tuberculosis	300× 8	*Achromobacter* ↓ *P. aeruginosa*	Poor	(−)	(−)
15	66 · M	63	Acute exacerbation	Pulmonary emphysema	300× 7	N.F.* ↓ N.D.**	Poor	(−)	Unknown
16	71 · M	39	Acute exacerbation	Pulmonary emphysema	300× 7	*P. aeruginosa* ↓ *P. aeruginosa*	Poor	(−)	(−)
17	34 · M	52	Acute exacerbation	Bronchiectasis	300× 6	*H. parainfluenzae* ↓ *H. influenzae*	Poor	(−)	Unknown
18	52 · M	69	Pneumonia	(−)	300×12	N.F.* ↓ N.F.*	Good	(−)	(−)
19	28 · M	67	Pneumonia	(−)	300×14	*H. influenzae* ↓ *H. influenzae*	Good	(−)	(−)
20	62 · M	65	Pneumonia	(−)	300×14	*S. pneumoniae* ↓ N.F.*	Good	(−)	
21	35 · M	66	Pneumonia	(−)	300× 4	N.D.** ↓ *S. liquefaciens*	Fair	Rash	GPT ↑
22	60 · M	66.8	Pneumonia	(−)	300× 7	*S. pneumoniae* ↓ N.F.*	Fair	(−)	(−)
23	37 · M	78	Pneumonia	(−)	300×12	N.F.* ↓ N.D.**	Fair	(−)	GOT ↑ GPT ↑
24	80 · M	44	Pneumonia	Pulmonary emphysema	400×11	N.F.* ↓ N.D.**	Poor	(−)	(−)

* : Normal flora ** : Not determined

Table 2-1 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	RBC ($\times10^4$/mm^3)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times10^4$/mm^3)	WBC (/mm^3)	Eosinophils (%)	GOT (0~37)	GPT (0~40)	Al-P (98~279)		BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
1	466	14.5	43.0	/	11300	0	17	19	7.5	*	10.3	1.2
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	439	14.4	40.0	26.7	4700	/	22	21	6.1		10.1	1.5
2	403	12.4	37.0	13.0	3600	3	13	9	6.5	*	13.1	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	388	11.9	36.0	15.7	2300	3	19	17	8.9		12.6	1.0
3	538	16.8	49.3	26.9	6600	2	21	31	130		9.5	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	/	/	/	/	/	/	23	33	145		16.7	1.0
4	489	15.8	46.0	15.3	5000	2	22	21	9.9	*	11.1	1.3
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	500	15.7	47.0	18.8	5400	3	30	38	10.6		8.8	1.0
5	380	12.3	35.0	24.4	4600	5	14	9	6.4	*	5.1	0.8
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	/	/	/	/	/	/	/	/	/		/	/
6	482	15.6	44	17.1	5900	2	20	17	8.4	*	9.7	1.3
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	/	/	/	/	/	/	/	/	/		/	/
7	522	16.8	47	11.9	5800	1	17	20	7.6	*	10.1	1.2
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	515	16.6	46	19.1	4500	0	26	38	8.6		11.3	1.3
8	381	12.1	/	18.7	7300	6	385	200	15.0	*	10.1	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	379	11.6	37	10.3	6400	0	123	77	13.2		10.3	0.8
9	540	17.0	51.5	22.7	23000	0	36	22	231		20.7	1.1
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	464	15.1	43.9	30.9	6000	9	40	25	215		9.5	0.7
10	406	15.0	42.9	19.4	11900	0	75	50	300		18.0	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	368	13.7	39.1	41.0	5100	0	32	60	418		15.4	1.1
11	558	15.0	48.7	31.3	10800	0	21	24	219		13.9	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	540	15.6	47.1	29.7	7800	2	/	/	/		/	/
12	492	14.7	45.0	13.4	3600	0	38	28	12.3	*	12.9	1.6
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	455	13.4	42.0	19.1	7000	0	43	38	15.5		9.4	1.4
13	450	13.5	41	18.6	7100	4	24	16	9.7	*	13.6	1.1
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓
	447	13.3	41	15.3	4600	5	21	10	6.9		/	/

* : Normal range = GOT (0~40), GPT (0~35), Al-P (5~12)

Table 2-2 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	RBC ($\times10^4$/mm^3)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times10^4$/mm^3)	WBC (/mm^3)	Eosinophils (%)	GOT (0~37)	GPT (0~40)	Al-P (98~279)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
14	538	15.2	47.7	33.3	9200	0	8	3	205	10.8	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	485	14.9	43.0	33.2	8900	3	19	8	175	10.8	1.0
15	489	13.6	42	36.4	9800	2	18	19	/ *	12.2	1.4
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	543	15.2	47	23.6	12200	1	20	18	15.2	9.8	1.5
16	403	11.8	35.2	27.2	10300	16	24	21	209	15.8	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	397	11.5	34.5	27.4	16000	10	21	22	184	10.0	1.0
17	454	13.4	40.6	32.1	13100	1	20	25	138	/	/
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	467	14.0	41.8	33.1	16900	0	/	/	/	/	/
18	460	15.5	45	30.2	5100	11	18	27	6.8 *	9.6	1.6
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	448	15.0	42	29.3	6400	4	15	22	6.3	11.8	1.2
19	449	14.9	42	32.1	7100	2	27	36	14.4 *	7.5	1.2
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	461	15.2	43	19.6	4700	5	19	22	10.6	8.3	1.4
20	471	14.9	44.9	24.9	8700	4	23	22	260	12.1	1.2
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	469	14.9	44.7	17.4	7200	7	34	43	265	17.4	1.2
21	494	14.5	45	37.3	9400	9	26	32	205	13.9	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	508	15.4	46.6	32.4	6100	16	34	55	196	11.3	1.1
22	438	13.6	42.0	39.0	7500	1	20	17	11.2 *	15.9	1.2
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	436	13.4	40.0	/	5000	/	23	17	9.4	/	/
23	536	15.1	45	21.7	5700	0	31	35	136	15.6	1.2
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	484	13.9	41.0	32.5	5200	2	43	63	158	13.9	1.3
24	462	13.8	40.1	29.8	11100	1	18	7	370	17.5	1.0
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	467	14.3	40.3	30.6	12900	1	24	12	357	14.2	/

* : Normal range = GOT (0~40), GPT (0~35), Al-P (5~12)

に交代，*C. freundii* 1株は不明，*Achromobacter* 1株は *P. aeruginosa* に交代，*P. aeruginosa* 1株は不変であった。

副作用として1例に発疹がみられ，臨床検査値の異常化としてGPT上昇1例，GOTおよびGPT上昇1例，GPTおよびAl-P上昇1例がみられた(Table 2)。

Ⅲ. 考　　按

従来からEMなどのマクロライド系抗生物質は上気道炎，Mycoplasma感染症，Chlamydia感染症などに使用され，近年はCampylobacter腸炎や，注射剤はLegionella症にも使用されてきている。RU 28965の抗菌活性はEMとほぼ等しく，*Legionella*，*Mycoplasma*，*Chlamydia* に対しても優れた抗菌活性を示すことが報告されている[3-6]。とくにLegionella症の治療に際し，現在ではEMの静注か，これにRFPの内服を併用する方法がとられている。

RU 28965は胃酸抵抗性に優れ，従来のマクロライド系抗生物質よりも吸収が良く，高い血中濃度と長い半減期[2]ゆえにLegionella症の治療における期待が大きい。

さらに，本剤は *in vitro* で好中球のphagocytosisとkillingを増強するという報告もあり[8]，高い治療効果が期待される。しかし，慢性気道感染症の起炎菌となることが多い *H. influenzae* に対する抗菌力は強いとは言えず[7]，十分な治療効果を得るのには，投与量の増量など，検討すべき問題も残っている。

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) Chantot, J. F. & A. Bryskier : Pharmacokinetic Properties of the New Macrolide RU 28965 in Animals. Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Antimicrobial Section 2, 1985

3) Jones, R. N. : Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-6, 54, 1985

4) Saito, A. : Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-7, 54, 1985

5) Barlam, T & H. C. Neu : *In vitro* comparison of the activity of RU 28965, a New Macrolide, with that of Erythromycin against Aerobic and Anaerobic Bacteria, Antimicrob. Agents Chemother. 25 (4) : 529～531, 1984

6) Czinn, S ; H. Car & S. Aronoff : Susceptibility of *Campylobacter pyloridis* to three macrolide antibiotics(erythromycin, roxithromycin(RU 28965), and CP 62, 993) and rifampicin. Antimicrob. Agents Chemother. 30(2) : 328～329, 1986

7) Jorgensen, J. H ; J. S. Redding & A. W. Howell : *In vitro* activity of the new macrolide antibiotic roxithromycin (RU 28965) against clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents Chemother. 29(5) : 921～922, 1986

8) Larbo, M. T. & N. Amit et al : Synergy between RU 28965(Roxithromycin) and human neutrophils for bactericidal activity *in vitro*. Antimicrob. Agents Chemother. 30(1) : 137～142, 1986

THERAPEUTIC EFFICACY OF RU 28965 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Seiichi Aonuma, Yutaka Tokue, Naoto Kitamura, Yoshihiro Honda, Reiko Ono, Akira Watanabe, Masako Sasaki, Kotaro Oizumi and Kiyoshi Konno

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

Yushi Nakai and Junichi Saito

Department of Respiratory Diseases, Tohoku Kosei Nenkin Hospital

Kosaku Nagai

Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

RU 28965, a new macrolide antibiotic, was orally administered to 24 patients with upper and lower respiratory tract infections. Clinical response was excellent in 1, good in 12, fair in 4 and poor in 7 cases.

Skin rash was observed in one patient, and slight elevation of transaminase in three.