

RU 28965に関する臨床的研究

青木信樹・関根 理・薄田芳丸・湯浅保子
信楽園病院内科

山作房之輔・鈴木康稔
水原郷病院内科

若林伸人・林 静一・新田 功・本間千鶴子
信楽園病院薬剤科

渡辺京子
信楽園病院検査科

呼吸器感染症21例にRU 28965を使用した。対象は15歳から76歳まで(平均36.3歳)の男性9例、女性12例で、100 mgあるいは150 mgないし200 mg 1日2回の内服を行い、期間は3~19日、総用量は0.9~7.6 gであった。

臨床効果は有効18例、やや有効1例、無効1例、判定不能1例であった。副作用として胃部不快感、口渇・下痢がそれぞれ1例にみられ、検査成績上GPTの上昇を1例に、GOT・GPTの上昇を2例に認めたがいずれも軽度のものであった。

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社で開発された新経口用マクロライド剤で、Erythromycinと同様の抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌、嫌気性菌、*Mycoplasma*、*Legionella*、*Chlamydia*などに優れた抗菌活性を示す^{1,2)}。本剤は胃酸に安定で吸収が良好であり、他の同系薬剤に比し高い血中濃度が得られ、各種組織への移行が良好³⁾なことから、臨床上、有用性の拡大が期待される。

今回、われわれは呼吸器感染症21例に本剤を使用したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

昭和61年3月より昭和62年4月までの間に、信楽園病院および水原郷病院において外来あるいは入院治療を行った21例、男性9例、女性12例、15歳から76歳まで(平均36.3歳)の呼吸器感染症に対して本剤による治療を行った。

急性咽喉頭炎、急性扁桃炎各1例、急性気管支炎9例、肺炎9例(うちマイコプラズマ肺炎4例)、気管支拡張症1例で、起因菌として扁桃炎例からA群 β -*Streptococcus*が、肺炎例2例よりそれぞれ*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*が分離されたが、他18例では起因菌は不明であり、肺炎例4例でマイコプラズマCF抗体価の上昇をみた。

2. 使用法、使用量

全例1日2回の食前内服を行い、100 mg 2回3例、150 mg 2回10例、200 mg 2回8例であった。期間は症例20の3日が最短、症例13の19日が最長で、総用量は症例20の0.9 gが最少、症例13の7.6 gが最多であった。

3. 効果判定基準、副作用の検討

臨床効果の判定は臨床症状、検査成績、胸部レントゲン所見の改善度、起因菌の消長などより総合的に行い、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)、判定不能(Undetermined)の五段階評価とした。

副作用については、使用期間中の自覚症状、所見ならびに本剤使用前後における腎機能(血清尿素窒素:BUN、クレアチニン:Cr)、肝機能(血清トランスアミナーゼ:GOT・GPT、アルカリフォスファターゼ:Al-P、総ビリルビン:T-Bil)、骨髓機能(末梢血ヘマトクリット:Ht、血小板数:Platelet、白血球数:WBC、好中球百分比:Neutro)、末梢血好酸球百分比:Eosino、直接クームス試験:COOMBSの変動について検討した。

II. 成績

1. 臨床効果(Table 1)

有効18、やや有効1、無効1、判定不能1例であった。急性咽喉頭炎の症例1は300 mgを7日間使用し、3日後に解熱、CRPの陰性化も得、有効であった。症例

Table 1. Clinical results of RU 28965 therapy

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease & Complication	Isolated* organism	Invalid preceding therapy	Administration		B.T.* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP*	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
						Daily dose (mg X times)	Duration (days)					Bacterio- logical	Clinical	
1	39 M	?	Laryngopharyngitis Chronic hepatitis	<i>S. aureus</i> <i>H. parahaemolyticus</i> N.D.	(-)	150 X 2	7	>37.0 <37.0	2	1+	11100 4300	Unknown Good	Good	GOT - GPT ↑
2	39 M	56	Acute tonsillitis (-)	<i>β-Streptococcus (A)*</i> N.F.	(-)	200 X 2	7	39.0 <37.0	41 41	4+	12100 7800	Eradicated Good	Good	
3	37 M	66	Acute bronchitis (-)	N.F. N.D.	?	200 X 2	7	>37.0 <37.0	7	±	5900 5100	Unknown Good	Good	
4	32 M	56	Acute bronchitis (-)	N.F. N.D.	(-)	150 X 2	4	37.2 36.2		-	4600 5200	Unknown Good	Good	
5	18 F	60	Acute bronchitis (-)	N.D. N.F.	?	150 X 2	7	<37.0 <37.0	27 27	±	6800 7600	Unknown Good	Good	
6	27 F	54	Acute bronchitis (-)	<i>H. influenzae</i> N.D.	(-)	100 X 2	7	<37.0 <37.0	62 62	3+	10800 7400	Unknown Good	Good	
7	45 F	?	Acute bronchitis (-)	N.D. N.D.	(-)	150 X 2	10	>37.0 <37.0	56 45	1+	9300 5900	Unknown Unknown	Good	
8	36 F	51	Acute bronchitis (-)	N.F. N.D.	(-)	150 X 2	7	<37.0 <37.0	6 6	-	5700 3900	Unknown Unknown	Undeter- mined	
9	32 F	43	Acute bronchitis (-)	N.D. N.D.	AMPC	150 X 2	7	<37.0 <37.0	35 35	±	5800 8500	Unknown Unknown	Good	Discomfort (Epigastrium)
10	59 F	48	Acute bronchitis (-)	<i>E. aerogenes</i> N.D.	?	200 X 2	7		6 6	-	4000 4800	Unknown Unknown	Good	Thirst Diarrhea
11	46 F	47	Acute bronchitis Hypochromic anemia	N.D. N.D.	(-)	200 X 2	7	<37.0 <37.0	37 26	-	5000 6000	Unknown Unknown	Fair	
12	63 M	47	Pneumonia (-)	N.D. N.D.	NFLX CCL	200 X 2	14	37.9 <37.0	80	4+	12300 5800	Unknown Unknown	Good	
13	30 M	75	Pneumonia (-)	<i>S. pneumoniae*</i> N.F.	AMPC CEX MINO	200 X 2	19	37.2 <37.0	28 6	4+	9200	Eradicated	Good	GPT ↑
14	60 F	49	Pneumonia (-)	<i>H. parainfluenzae</i> N.D.	BAPC	100 X 2	11	<37.0 <37.0	52 32	2+	7500 5100	Unknown	Good	
15	19 M	61	Pneumonia (-)	<i>B. catarrhalis*</i> <i>H. parahaemolyticus</i> N.F.	(-)	150 X 2	9	38.5 <37.0	47 7	6+	9900 5200	Eradicated	Good	
16	33 F	60	Pneumonia (-)	N.F. <i>H. influenzae</i>	?	200 X 2	7	37.9 <37.0	65 47	1+	6400 3200	Unknown	Good	
17	16 F	50	Pneumonia (-)	N.F. N.D.	(-)	150 X 2	10	38.9 <37.0	98 102	2+	10200 6200	Unknown	Good	MPCF ↑
18	19 M	74	Pneumonia (-)	<i>S. aureus</i> N.D.	?	150 X 2	7	37.6 <37.0	44 15	3+	8300 6200	Unknown	Good	MPCF ↑
19	21 F	55	Pneumonia (-)	N.D. <i>H. parainfluenzae</i>	(-)	200 X 2	7	39.3 <37.0	5 26	4+	7000 5200	Unknown	Good	MPCF ↑
20	15 F	45	Pneumonia (-)	N.F. N.D.	(-)	150 X 2	3	38.9 39.0	92 135	6+	8800 5700	Unknown	Poor	MPCF GOT - GPT ↑
21	76 M	?	Bronchiectasis + Inf. CVD & Gastric ulcer	N.F. N.D.	(-)	100 X 2	7	<37.0 <37.0	40 40	±	7900 9900	Unknown	Good	

* Before therapy
After therapy

: Causative organism N.D. : Not done N.F. : Normal flora

2の扁桃炎例ではA群 β -Streptococcusが検出され、本剤200 mg 1日2回使用で3日後には菌消失をみ、症状の改善も得た。

急性気管支炎例9例はいずれも軽症で、症例8は治療前CRPが(-)で、臨床症状も極めて軽微であったため判定を除外し、症例11もCRPが(-)であったが、1カ月以上持続した咳嗽が軽減したためやや有効とした。残り7例は全て有効で、起因菌は全例不明であった。

肺炎例の症例13はAMPC, CEX, MINOが無効で、喀痰から*S. pneumoniae*が分離され本剤に変更したもので、3日後には菌消失とCRPの陰性化をみたことから有効としたが、著効とするのが妥当かとも思われた。*B. catarrhalis*の検出された症例15は、本剤150 mg 1日2回の使用で3日後に菌は消失し、順調に病状の好転を得、有効であった。マイコプラズマCF抗体価の上昇した4例のうち、症例17, 18, 19は有効であったが、症例20は本剤150 mg 1日2回の内服を3日間行ったものの、臨床症状、CRPは不変(6+)で、胸部X線所見はむしろ増悪し無効であった。DOXYに変更後急速な改善をみている。残り3例の肺炎例はいずれも有効であった。

症例21は軽症の気管支拡張症二次感染例で、本剤100 mg 1日2回の使用で有効であった。

疾患別の効果を見るとTable 2のごとく、有効以上の有効率は急性気管支炎87.5%、マイコプラズマを除く肺炎100%、マイコプラズマ肺炎75.0%、全体で90.0%と極めて高い結果となった。

起因菌は3例で判明し、A群 β -Streptococcus, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*はいずれも消失をみた。

2. 副作用

臨床的には胃部不快感が症例9で本剤使用2日目より出現したが、軽度であったため特に処置せず治療は7日間継続した。症例10では治療6日目から下痢、7日目か

ら口渇がみられたが、前者に対してのみ整腸剤を使用し、治療終了後いずれも改善を得た。

Table 3のごとく、検査成績の上で症例13でGPT, 症例1, 20でGOT・GPTの上昇を認めたが、いずれも軽微なものであった。

Ⅲ. 考 察

呼吸器感染症21例に使用した結果は有効18, やや有効1, 無効1, 判定不能1例であった。判定不能例を除く有効率は90.0%と高いものであった。軽症で比較的若年者が多く、基礎疾患を有さない症例がほとんどであったこと、慢性気道感染症は1例のみで、20例は急性感染症であり、グラム陰性桿菌が起因菌と思われた症例がなかったこと、本剤の血中半減期が7~10時間と長く²⁾、1日2回の使用で効果が期待出来ること、扁桃、喀痰中移行が比較的良好³⁾であることなどから妥当な結果と言えよう。

副作用として胃部不快感、口渇・下痢がそれぞれ1例にみられ、検査成績の上でGPTの上昇を1例に、GOT・GPTの上昇を2例に認めたが、いずれも軽度のものであった。3例ともその後再検査が行われていないが、GPT上昇例は治療前検査がされておらず、GOT・GPT上昇例のうち1例は基礎に慢性肝炎を有し、他の1例はマイコプラズマ肺炎であったことから、本剤との因果関係は明らかではない。

本剤はその抗菌スペクトル、良好な扁桃、喀痰中移行に加え、安全性も高いことから、上気道感染、下気道の急性感染症に対して有用性が高いと思われる。慢性気道感染症に対しても起因菌によっては効果が期待出来ることもあるであろうが、原則的には他の薬剤を選択するのが無難であろう。

Table 2 Overall clinical efficacy of RU 28965 therapy

Infection	No. of cases	Global judgement				Overall efficacy (%)
		Good	Fair	Poor	Undetermined	
Upper RTI	2	2				2/2 (100)
Acute bronchitis	9	7	1		1	7/8 (87.5)
Pneumonia	5	5				5/5 (100)
Pneumonia (Mycoplasma)	4	3		1		3/4 (75.0)
Other	1	1				1/1 (100)
Total	21	18	1	1	1	18/20 (90.0)

Table 3 Laboratory findings before and after RU 28965 therapy

Case No.	Total dose (g)	L-P	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	T-Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelets (10 ⁹ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Neutro (%)	Eosino (%)	Coombs test
1	2.1	B	11	0.9	26	30	176	0.6	52.5	19.4	11100	73	0	
		A	13	1.2	64	57	155	0.1	48.0	24.9	4300	39	1	(-)
2	2.8	B	13	0.7	13	10	142	0.3	40.0	22.9	12100	76	0	(-)
		A	10	0.8	14	11	138	0.3	41.5	32.6	7800	56	0	(-)
3	2.8	B	12	0.9	21	18	182	0.2	44.0	26.6	5900	54	3	
		A	16	0.9	29	18	161	0.4	39.0	18.9	5100	61	4	(-)
4	1.2	B	16	0.8	17	9	107	0.4	47.0	19.2	4600	60	5	
		A	14	0.8	15	9	123	0.2	46.0	17.5	5200	52	7	
5	2.1	B	14	0.5	22	38	172	0.4	40.0	28.9	6800	63	1	
		A	11	0.6	13	18	182	0.4	39.0	30.4	7600	67	2	(-)
6	1.4	B	10	0.6	15	14	123	0.5	38.0	21.6	10800	82	0	
		A	10	0.5	15	15	146	0.1	36.0	29.5	7400	58	2	
7	3.0	B	6	0.4	14	12	172		38.0	27.3	9300	84	0	(-)
		A	10	0.7	14	8	161	0.2	39.0	19.6	5700	49	2	
8	2.1	B	9	0.5	12	9	107	0.4	39.0	20.7	3900	45	6	
		A	14	0.6	17	12	151	0.1	38.5	20.0	5800	73	0	
9	2.1	B	14	0.6	12	8	130	0.3	37.0	18.1	8500	73	2	(-)
		A	11	0.6	18	16	153	0.4	40.5	16.7	4000	57	1	
10	2.8	B	11	0.7	23	17	146	0.5	40.0	17.5	4800	58	2	(-)
		A	13	0.4	18	13	125	0.3	33.0	26.1	5000	72	1	
11	2.8	B	11	0.4	18	12	125		34.0	27.3	6000	65	1	
		A	17	1.2	15	9	7.0*	1.3	39.8	35.7	12300	75	1	
12	5.6	B	16	1.1	26	20	5.6	0.5	34.2	27.9	5800	55	6	(-)
		A	12	0.8	37	63	109		46.0	28.4	9200	73	2	
13	7.6	B	7	0.6	18	7	176	0.2	39.0	15.7	7500	65	1	
		A	11	0.9	18	10	195	0.1	34.0	22.9	5100	54	1	
14	2.2	B	11	0.9	6	5	113	0.6	38.5	10.7	9900	63	3	(-)
		A	11	0.8	9	5		0.4	42.0	24.5	5200	43	8	(-)
15	2.7	B	4	0.4	11	15	136	0.3	30.0	36.9	6400	78	0	(-)
		A	9	0.4	17	38	153	0.3	35.0	31.2	3200	52	5	(-)
16	2.8	B	6	0.4	23	20	182	0.1	39.5	27.5	10200	88	1	(-)
		A	12	0.5	18	21	222	0.2	37.5	32.7	6200	68	3	(-)
17	3.0	B	11	1.0	19	8	161	0.4	42.5	27.8	8300	78	0	(-)
		A	10	0.9	16	9	172	0.1	43.5	32.5	6200	60	0	(-)
18	2.1	B	7	0.4	13	8	107	0.2	31.5	21.4	7000	81	0	(-)
		A	14	0.6	14	9	111	0.1	30.5	22.3	5200	56	2	(-)
19	2.8	B	7	0.4	22	12	136	0.1	33.5	17.8	8800	89	0	(-)
		A	7	0.2	66	85	199	0.3	32.0	21.6	5700	70	4	(-)
20	0.9	B	11	1.6	11	9	211	0.6	34.0	37.2	7900	65	7	(-)
		A	13	1.4	17	8	230	0.4	41.0	38.8	9900	64	5	(-)

* : K.A.U.

A : After therapy

B : Before therapy

文 献

- 1) 五島瑛智子: 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) 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
- 3) 大泉耕太郎: 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

CLINICAL STUDY ON RU 28965

NOBUKI AOKI, OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and YASUKO YUASA
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

NOBUTO WAKABAYASHI, SEIICHI HAYASHI, ISAO NITTA and CHIZUKO HONMA
Pharmacy, Shinrakuen Hospital

KYOKO WATANABE
Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

A new oral macrolide antibiotic, RU 28965, was used to treat 21 patients with respiratory tract infection, and its efficacy and safety were studied.

The study was carried out from March 1986 to April 1987. The patients were 9 males and 12 females aged 15~76 years (mean 36.3). RU 28965 was given twice daily at a dose of 100, 150 or 200 mg. The duration of therapy ranged from 3~19 days and the total dose from 0.9~7.6 g.

The therapeutic effect was good in 18 patients, fair in 1, poor in 1 and undetermined in 1, with a high efficacy rate of 90.0%. As an adverse reaction, discomfort in the epigastrium was observed in one case and thirst and diarrhea in another. Laboratory tests revealed an elevated GPT in one case and elevated GOT and GPT in two cases.