

RU 28965の臨床的検討

渡辺一功・浜本恒男・池本秀雄

順天堂大学医学部内科学教室

新しく開発された半合成マクロライド系抗生物質であるRU 28965錠を呼吸器感染症17例に使用し、その有用性を検討した。

対象症例は男性8例、女性9例、年齢は22歳から77歳にわたり、平均45.2歳であった。疾患の内訳は急性気管支炎13例、急性咽頭炎1例、肺炎1例、慢性気管支炎1例、びまん性汎細気管支炎1例であった。投与方法はすべて経口に行い、1回100 mg 1日2回5～7日間投与が4例、1回150 mg 1日2回7～14日間投与が8例、1回200 mg 1日2回7～14日間投与が5例であった。臨床効果は著効4例、有効11例、やや有効1例、無効1例で、有効率88.2%であった。

本剤投与による副作用、臨床検査値異常はともに認められなかった。

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社で開発された経口用マクロライド系抗生物質で、その化学構造式はFig. 1に示すごとくであり、エリスロマイシンAの9位のケトン基を2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換されている。また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、吸収が良くかつ半減期が長い。

抗菌スペクトルはエリスロマイシン(EM)とほぼ同様であり、抗菌力も概ねEMに等しい。

またレジオネラに対してはEMより優れ、クラミジアに対してはミノサイクリン(MINO)とほぼ同等である。

今回、我々は本剤を呼吸器感染症17例に使用する機会を得たので、その成績について報告する。

I. 対象ならびに方法

対象患者は順天堂大学医学部内科に通院している17例の呼吸器疾患患者である(Table 1)。

年齢分布は22歳より77歳で、平均年齢は45.2歳、男女比は男性8例、女性9例である。

対象疾患の内訳はTable 1に示すごとくで、急性気管支炎13例、急性咽頭炎1例、肺炎1例、慢性気管支炎1例、びまん性汎細気管支炎1例の計17例である。感染症の重症度は軽症7例、中等症9例、難治症1例であった。

薬剤投与方法は1回100 mg、1日2回経口投与が4例、1回150 mg、1日2回投与が8例、1回200 mg、1日2回投与が5例であり、全例食前に投与した。

投与日数は最短5日より最長14日で、平均投与日数は8.7日、総投与量は1.0 gより4.2 gで、平均総投与量は2.7 gであった。

治療効果の判定は自覚症状のほか、白血球数、CRP、赤沈値、胸部X線像などの諸検査成績と起炎菌の推移、

喀痰量、喀痰の性状などを参考にして総合的に判断し、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)とした。

II. 成績

臨床成績のまとめはTable 2に示すごとくで、著効4例、有効11例、やや有効1例、無効1例で、有効率は88.2%(15/17)であった。

疾患別では急性気管支炎13例中著効3例、有効8例、やや有効1例、無効1例、急性咽頭炎の1例は有効、肺炎の1例は著効、慢性気管支炎の1例は有効、びまん性汎細気管支炎の1例は有効の成績であった。感染症の重症度が軽症ないし中等症が多かったためか、高い有効率であった。

投与量別の臨床効果は1日投与量200 mg(分2)では著効1例、有効2例、やや有効1例、300 mg(分2)では著効2例、有効6例と全例有効以上、400 mg(分2)投与で

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965

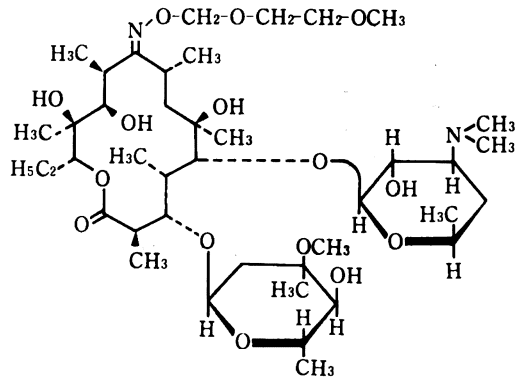


Table 1 Clinical results of RU 28965 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis		Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism Before After	Effect		Side- effects
		Underlying disease						Bacteriological	Clinical	
1	73 M	Acute bronchitis		150 X 2	7	2.1	N.F. N.D.	Unknown	Excellent	(-)
2	35 M	Acute bronchitis		150 X 2	14	4.2	N.F. N.D.	Unknown	Good	(-)
3	53 F	Acute bronchitis Bronchial asthma		150 X 2	14	4.2	N.F. N.D.	Unknown	Good	(-)
4	37 M	Acute bronchitis		150 X 2	7	2.1	N.F. N.D.	Unknown	Excellent	(-)
5	36 F	Acute laryngopharyngitis		100 X 2	5	1.0	N.F. N.D.	Unknown	Good	(-)
6	28 F	Acute bronchitis		100 X 2	7	1.4	N.F. N.D.	Unknown	Fair	(-)
7	22 F	Acute bronchitis Bronchial asthma		100 X 2	7	1.4	N.F. N.D.	Unknown	Excellent	(-)
8	64 M	Pneumonia Old lung tbc, Hepatitis		200 X 2	10	4.0	N.F. N.D.	Unknown	Excellent	(-)
9	30 M	Acute bronchitis		150 X 2	7	2.1	N.F. N.D.	Unknown	Good	(-)
10	32 M	Acute bronchitis Bronchial asthma		100 X 2	7	1.4	N.F. N.D.	Unknown	Good	(-)
11	59 F	Acute bronchitis Bronchial asthma, Old lung tbc		200 X 2	7	2.8	<i>H. influenzae</i> (*) <i>H. influenzae</i> (*)	Persisted	Poor	(-)
12	22 F	Acute bronchitis Lung tbc		150 X 2	7	2.1	N.D. N.D.	Unknown	Good	(-)
13	40 F	Acute bronchitis		200 X 2	7	2.8	N.D. N.D.	Unknown	Good	(-)
14	46 F	Acute bronchitis Bronchial asthma, DM		150 X 2	14	4.2	N.D. N.D.	Unknown	Good	(-)
15	77 M	Chronic bronchitis		150 X 2	14	4.2	<i>S. aureus</i> (*) <i>S. aureus</i> (*)	Unknown	Good	(-)
16	44 M	Diffuse panbronchiolitis		200 X 2	7	2.8	<i>H. influenzae</i> N.F.	Eradicated	Good	(-)
17	71 F	Acute bronchitis Bronchial asthma, DM		200 X 2	7	2.7	<i>S. pneumoniae</i> (*) N.D.	Unknown	Good	(-)

N.F. : Normal flora
N.D. : Not detected

は著効1例、有効3例、無効1例の成績であった。

細菌学的効果はTable 1に示すごとくで、14例に起炎菌の検索を行ったが、症例11の急性気管支炎例と症例16のびまん性汎細気管支炎例でインフルエンザ菌、症例15の慢性気管支炎例で黄色ブドウ球菌、症例17の急性気管支炎例で肺炎球菌を分離したが、症例15の黄色ブドウ球菌は起炎菌と考えられないため効果判定からは除外した。その他の10例は正常細菌叢のみであった。本剤の投与により、症例16のインフルエンザ菌は除菌できたが、症例11のインフルエンザ菌は除菌できなかった。

また、症例17の肺炎球菌は本剤投与により喀痰が消失したため喀痰培養は施行できなかった。

Ⅲ. 副作用

本剤投与のためと思われる発疹、発熱などのアレルギー-症状、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状などは全例に認められなかった。

本剤投与前後の肝機能、腎機能、末梢血液検査成績はTable 3に示すが、特記すべき異常な臨床検査成績は認めなかった。AI-Pの検査値は症例1より症例10迄はBessey Lowry法での測定値で、正常値は93~316 IU/L、症例15以下はKind King法での測定値で、正常値は1.6~9.9 K-AUであり、ともに正常範囲内である。

Ⅳ. 考 按

RU 28965は1979年、フランス、ルセル・ユクラフ社で開発された14員環経口用マクロライド系抗生物質¹⁾、その化学構造式はFig. 1に示すごとくで、化学名は9-[O-((2-Methoxyethoxy)methyl)oxime] erythromycinである。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EMの誘導体であり、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おきないため胃酸抵抗性に優れ、吸収が良く、かつ半減期が長いという特徴をもっている^{1,2)}。

本剤はEMと同様の抗菌スペクトルを示し、*in vitro* 抗菌力も概ねEMに等しく、グラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマ、レジオネラ、クラミジアなどに良好な感受性を示し^{2,3)}、*Campylobacter pyloridis*にも有効であるという⁴⁾。本剤の体内動態はヒトに経口投与した場合には、従来の同系統薬剤に比較して高い血中濃度が得られ、7~10時間の血中半減期を示し、用量依存性であり、各種組織への移行性も良好で、喀痰への移行濃度もEMに比較して極めて高いという^{1,2)}。また12時間迄の尿中回収率は6~9%であり、本剤のヒト好中球内移行の検討でもジョサマイシン(JM)やEMより優れ、細胞内/外濃度比は21.87と極めて高い移行率を示すという¹⁾。

今回、我々は17例の呼吸器感染症にRU 28965を投与して有効以上15例、有効率88.2%の成績を得たが、第35回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムの成績²⁾では、呼吸器感染症543例の有効率は74.0%(402/543)であり、急性上気道感染症では80.9%(169/209)、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎を除いた肺炎は78.5%、慢性気管支炎59.1%(55/93)、びまん性汎細気管支炎40%(2/5)感染を伴った気管支拡張症55.9%(19/34)などの有効率であったと報告されている。我々の症例の有効率が高いのは感染症の重症度が軽症、中等症の急性上気道感染症が大多数のためと考えられ、新薬シンポジウムで、軽症、中等症の急性上気道感染症の有効率は80.8%(168/208)と高い。

細菌学的検討では、我々の症例では14例に本剤投与前に喀痰培養を施行したが、インフルエンザ菌を2例、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌を各1例に分離したのみで、症例16のびまん性汎細気管支炎例でインフルエンザ菌が除菌できたのみであった。

インフルエンザ菌に対するRU 28965のMICはEMより2~4倍高く、そのMIC₉₀も8 μg/mlという報告もあるが⁵⁾、新薬シンポジウム²⁾の成績でもインフルエンザ菌の菌消失率は53.6%(37/69)であり、黄色ブドウ球菌の消失率86.2%(25/29)、肺炎球菌の消失率97.1%(34/35)

Table 2 Summary of clinical trial of RU 28965

Diagnosis	Total	Clinical effects			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute bronchitis	13	3	8	1	1
Acute pharyngitis	1		1		
Pneumonia	1	1			
Chronic bronchitis	1		1		
Diffuse panbronchiolitis	1		1		
Total	17	4	11	1	1

Table 3 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of RU 28965

Case No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Plts ($\times 10^4/\mu\text{l}$)		Eosino (%)		S-GOT (IU/L)		S-GPT (IU/L)		Al-P (IU/L)		S-Cr (mg/dl)		BUN (mg/dl)		
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	73	M	548	480	17.2	16.0	52.7	49.0	24.7	23.3	0	2	17	20	10	15	179	160	1.2	1.0	16.2	15.5	
2	35	M	530	523	16.1	16.2	45.6	45.6	34.4	32.0	4	2	21	23	15	14	113	123	1.0	0.9	13.9	10.0	
3	53	F	501	413	14.7	12.0	44.7	34.4	30.1	19.5	3	8	18	15	12	9	142	135	0.7	0.9	9.3	12.5	
4	37	M	464	480	14.8	15.0	43.8	45.0	26.8	25.5	2	3	20	15	18	14	200	168	0.8	1.0	15.0	16.0	
5	36	F	402	395	12.5	12.1	35.8	35.9	21.3	23.3	0	3	10	15	2	10	150	145	0.9	0.8	15.0	16.0	
6	28	F	404	408	13.2	13.3	37.2	37.6	25.6	23.6	3	1	16	20	8	12	120	135	0.6	0.7	10.5	11.0	
7	22	F	428	458	12.8	13.9	37.6	39.7	34.5	29.6	0	2	14	21	9	15	105	120	0.7	0.8	14.8	16.0	
8	64	M	461	479	15.1	15.7	42.4	44.4	15.8	16.4	4	2	38	35	34	40	154	160	0.9	1.0	13.0	12.8	
9	30	M	540	530	16.0	15.5	50.0	49.5	21.5	22.5	0	0	15	18	12	12	169	172	0.8	0.9	14.0	13.0	
10	32	M	495	500	14.5	14.6	47.8	48.0	25.8	26.2	2	2	25	20	20	18	160	172	1.0	0.9	20.0	16.0	
11	59	F	475	469	14.5	14.3	42.0	41.2		24.0	2	0	17	14	7	6	*6.3	*6.7	0.9	1.0	10.9	12.3	
12	22	F	395	410	12.2	12.5	37.1	38.8	19.6	26.8	1	3	13	15	9	10	*6.5	*6.5	0.6	0.7	12.0	16.0	
13	40	F		394		11.4		35.3		27.8		3		20		8		*5.3		0.8		14.0	
14	46	F		455		13.3		41.2		33.2		4		12	13	7	7	*7.4	*5.8	0.7	0.7	17.0	19.0
15	77	M		364		11.3	10.9	34.3	33.6	24.5	25.5	1	0	17	17	7	5	*9.0	*9.9	1.0	1.1	14.0	17.0
16	44	M		505		13.8	14.2	43.0	44.8	52.3	64.8	2	0	16	37	7	29	*6.5	*5.6	0.8	1.1	12.0	19.0
17	71	F		581		16.0	15.8	50.6	50.7	23.8	27.8	0	0	24	27	41	38	*12.0	*11.4	0.7	0.6	18.0	16.0

* : KAU

であり、臨床効果もインフルエンザ菌が関与した感染症の有効率は61.3% (46/75)であるのに対して、黄色ブドウ球菌では87.1% (27/31)、肺炎球菌では84.6% (33/39)と菌消失率と相関した成績である。

副作用に関しては、我々の17症例では自覚的なものおよび臨床検査値異常は全例に認めなかったが、新薬シンポジウム²⁾の成績では自覚的な副作用は1512例中38例、2.5%に何らかの副作用を認めたと、その多くのは消化器症状で28件(1.9%)であり、臨床検査値異常も53件(3.5%)で、その多くはGOT、GPTの上昇で重篤なものではなかったという。

以上のことから、RU 28965は従来のEMの適応呼吸器感染症の他に、インフルエンザ菌の関与した気道感染症や尿路への移行が良いことからクラミジアなどによるSTDにも有用な薬剤となるであろう。

文 献

1) 河野 茂 : マクロライド, 化学療法の領域 3 :

1025-1032, 1987

- 2) 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
- 3) BARLAM, T. & NEU, H. C. : *In vitro* comparison of the activity of RU 28965, a new macrolide, with that of erythromycin against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemotherapy* 25 : 529-531, 1984
- 4) CZINN, S. ; CAR, H. & ARONOFF, S. : Susceptibility of *Campylobacter pyloridis* to three macrolide antibiotics (erythromycin, roxithromycin (RU 28965) and CP62993) and rifampicin. *Antimicrob. Agents Chemotherapy* 30 : 328-329, 1986
- 5) JORGENSEN, J. H. ; REDDING, J. S. & HOWELL, A. W. : *In vitro* activity of the new macrolide antibiotic roxithromycin (RU 28965) against clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemotherapy* 29 : 921-922, 1986

CLINICAL STUDIES ON RU 28965

KAZUYOSHI WATANABE, TSUNEO HAMAMOTO and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo

RU 28965 is a recently developed 14-atom semisynthetic macrolide antibiotic. RU 28965 showed high blood levels and a long half-life after oral administration and was widely distributed throughout the body with a high degree of penetration into all tissues, particularly the lung.

RU 28965 was used in the treatment of 17 cases of respiratory infection : 13 of acute bronchitis, and 1 each of acute pharyngitis, pneumonia, chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. RU 28965 was administered orally at a dose of 100 mg b.i.d. for 5-7 days in 4 cases, 150 mg b.i.d. for 7-14 days in 8 cases and 200 mg b.i.d. for 7-10 days in 5 cases. Results obtained were excellent in 4 cases, good in 11, fair in 1 and poor in 1. No clinical adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed.