

呼吸器感染症に対する RU 28965の臨床的検討

工藤宏一郎・佐藤寿伸・小和田暁子

吉本恵子・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

肺炎4例, 気管支拡張症感染4例, 急性気管支炎2例, および慢性気管支炎急性増悪の計11例の呼吸器感染症にマクロライド系抗生物質RU 28965を投与し, 臨床的検討を行った。

投与量は分2で1日300 mgあるいは400 mgで, 投与期間は4~24日であった。

臨床効果は有効5例, やや有効5例, 無効1例で, 有効率は45.5%であった。

本剤投与による副作用, 臨床検査値異常は認められなかった。

フランス, ルセル・ユクラフ社で開発された新しいマクロライド系抗生剤 RU 28965を呼吸器感染症11例について, その有効性と安全性の検討を加えたので報告する。

I. 対象および方法

昭和61年4月より同8月まで国立医療センター呼吸器科に呼吸器疾患のため受診した12名の患者にRU 28965を投与した。治療は主に外来治療で行った。その内訳は肺炎4例, 気管支拡張症感染4例, 急性気管支炎2例および慢性気管支炎急性増悪, 気管支癒を伴った膿胸各々1例であるが, 今回, 膿胸の1例を除いた11例を検討の対象とした。重症度は軽症から中等症のものであり, 男性6例, 女性5例, 年齢は25~85歳までであった(Table 1)。

投与方法は, RU 28965錠1日300 mgあるいは400 mg (300 mg/日9例, 400 mg/日2例)を分2で経口投与とした。投与期間は4~24日間であり, 総投与量は一人当たり1.05~7.2 gであった。

効果判定は, 細菌学的効果と臨床効果に分けて検討した。細菌学的効果は, 喀痰を材料として細菌学的検査を投与前後に実施し, 起炎菌の消長により消失, 減少, 菌交代, 不変の4段階で判定した。臨床効果は臨床症状と胸部X線, 臨床検査値から総合的に判定した。つまり, 本剤投与後これらの異常が速かに改善をみたものを著効, 明らかな改善をみたものを有効, 多少の改善をみたものをやや有効, 改善が認められないもの, あるいは悪化傾向をみたものを無効とした。

安全性の検討を目的として, RU 28965投与前後の自己覚症状の観察と末梢血液像, 肝機能検査, 腎機能検査, 尿検査を実施した。

II. 成績

RU 28965投与による臨床効果は, 肺炎4例では有効

2例, やや有効2例, 気管支拡張症感染4例では有効1例, やや有効2例, 無効1例, 急性気管支炎2例では有効1例, やや有効1例, 慢性気管支炎急性増悪1例は有効であり, 全体では有効例5例で有効率45.5%(5/11)であった(Table 2, 3)。

細菌検査で起炎菌として4例に*H. influenzae*が検出され, そのうち消失2例, 不変2例であった。それ以外は, 細菌検査を行わなかった症例11を除いてすべて口腔内常在菌であった。

以下, 各症例についての概要を示す。

症例1: 急性気管支炎 25歳 女性

咽頭痛と喀痰を伴う咳嗽により AMPC 1.5 g 5日間投与し, 一時症状が消失したが再び悪化した。RU 28965 300 mg 7日間投与し, 臨床症状の改善が認められ臨床効果を有効と判定した。

症例2: 急性気管支炎咽頭炎 26歳 女性

咽頭痛に引き続いて, 喀痰, 咳嗽, 微熱を起し, RU 28965 300 mg 14日間投与した。投与1週間後より症状の改善がみられ, 臨床的にやや有効と判定した。

症例3: 慢性気管支炎の急性増悪 49歳 男性

基礎疾患 悪性胸腺腫

昭和45年, 悪性胸腺腫として胸腺切除術を行った。昭和60年頃より呼吸器感染をくり返しており, 61年6月初旬より咳嗽, 喀痰, 発熱を出現し, 胸部X線で肺炎様の陰影を認めた。CEX 750 mg 6日間, その後BAPC 750 mg 7日間投与したが, 臨床症状, 検査所見ともに改善が認められなかった。RU 28965 400 mg 14日間投与し, 自覚症状検査所見の改善により臨床的に有効と判定した。

症例4: 気管支拡張症 71歳 男性

合併症 気管支喘息

強度の息切れにより当科受診。膿性痰, 胸部X線右下肺野に浸潤陰影があり, 気管支集束, Tram line像などから気管支拡張症に感染が加わったものと診断した。

Table 1 Clinical results of RU 28965 treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			CRP (Before →After)	ESR(1 h) (Before →After)	Isolated organism (Before → After)	Effect		Side-effects
				Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)				Clinical	Bacteriological	
1	25	F	Acute bronchitis	0.3	7	2.1	0.5→N.D.	4→N.D.	Normal flora	Good	Unknown	(-)
2	26	F	Acute bronchitis Pharyngitis	0.3	14	4.05	0.6→0.4	2 → 3	Normal flora	Fair	Unknown	(-)
3	49	M	Chronic bronchitis (Malignant thymoma)	0.4	14	6.0	7.3→2.4	26 → 8	Normal flora	Good	Unknown	(-)
4	71	M	Bronchiectasis + Infection (Bronchial asthma)	0.3	14	4.2	2.1→1.4	66 → 84	Normal flora	Fair	Unknown	(-)
5	69	F	Bronchiectasis + Infection	0.3	11	3.3	4.8→1.6	58 → 35	<i>H. influenzae</i> (#)→(-)	Poor	Persisted	(-)
6	66	M	Bronchiectasis + Infection	0.3	24	7.2	2.6→0.3	46 → 38	<i>H. influenzae</i> (#)→(-)	Good	Eradicated	(-)
7	49	F	Bronchiectasis + Infection	0.3	10	3.0	0.2→0.2	22 → 10	<i>H. influenzae</i> (#)→(-)	Fair	Persisted	(-)
8	72	M	Pneumonia	0.3	4	1.05	10.4→7.6	35 → 39	<i>H. influenzae</i> (#)→(-)	Fair	Eradicated	(-)
9	73	M	Pneumonia (Bronchial asthma)	0.3	4	1.2	8.8→3.6	97 → 78	Normal flora	Fair	Unknown	(-)
10	53	F	Pneumonia (Rheumatoid arthritis)	0.4	14	5.6	0.8→1.3	77 → 87	Normal flora	Good	Unknown	(-)
11	85	F	Pneumonia	0.3	16	4.8	4.4→0.2	87 → 29	N.D.	Good	Unknown	(-)
12	65	M	Pyothorax Bronchial fistula	0.4	13	5.2	6.3→4.8	97 → 81	Normal flora → <i>S. pneumoniae</i> (#)	Unknown	Unknown	(-)

N.D.: Not done

RU 28965 300 mg 14日間投与し、臨床症状の改善は認められたが胸部X線上の改善が認められないため、臨床効果をやや有効と判定した。

症例5: 気管支拡張症 69歳 女性

発熱、咳嗽、喀痰により来院した。胸部X線にて左肺野に肺炎様陰影を認め、その後呼吸困難が加わり入院した。RU 28965 300 mg 11日間投与し下熱したが、胸部X線、臨床症状ともに改善が認められず、臨床的に無効と判定した。

症例6: 気管支拡張症 66歳 男性

一昨年末の感冒由来の肺炎により咳嗽、喀痰が続き、その後、黄色痰、強度の咳嗽、咽頭痛により来院した。胸部X線にて左下肺に陰影を認め、喀痰より *H. influenzae* が分離された。RU 28965 300 mg 24日間投与し、胸部X線の陰影は消失し、臨床効果を有効と判定した。*H. influenzae* は除菌された。

症例7: 気管支拡張症 49歳 女性

胸痛を伴う咳嗽、白色痰により来院した。RU 28965 300 mg 10日間投与し、臨床症状および血沈の改善をみたため臨床的にやや有効と判定した。喀痰より *H. influenzae* が分離されたが投与後も残存した。

症例8: 肺炎 72歳 男性

軽度の呼吸困難、湿性咳嗽により来院した。RU 28965 300 mg 4日間投与した。投与前の喀痰より分離された *H. influenzae* は消失したが、臨床症状の改善が思

わしくなかったので他剤点滴療法に変更した。臨床的にはやや有効と判定した。

症例9: 肺炎 73歳 男性 基礎疾患 気管支喘息

発熱、黄色痰増加、血痰出現により受診し、胸部X線にて肺炎と診断し入院した。CMX 2g 5日間使用し、CRPはやや改善したが胸部X線、血沈は全く改善せず、RU 28965に変更した。本剤300 mg 4日間投与し、CRPはやや改善したが他は改善がみられなかったため、臨床効果をやや有効と判定した。

症例10: 肺炎 53歳 女性

基礎疾患 慢性関節リウマチ

胸部X線の陰影により肺炎と診断し、RU 28965 400 mg 14日間投与した。胸部X線上の陰影は消失し治療したため、臨床効果を有効と判定した。

症例11: 肺炎 85歳 女性

発熱、食欲低下により来院した。胸部X線の陰影により肺炎と診断し、RU 28965 300 mg 16日間投与した。胸部X線上の陰影は軽快し、CRP、血沈ともに改善したため臨床的に有効と判定した。

Ⅲ. 副作用、臨床検査値異常の成績

本剤の臨床的効果を検討した11例と、更に臨床的効果の検討から除外された1例の計12例の全症状を通じて副作用および臨床検査値異常は全く認められなかった (Table 4)。

Table 2 Clinical effect

Diagnosis	Clinical effect				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute bronchitis		1	1		2
Chronic bronchitis		1			1
Bronchiectasis + Infection		1	2	1	4
Pneumonia		2	2		4
Total	0	5	5	1	11

Table 3 Utility

Diagnosis	Utility			Total
	Satisfactory	Slightly satisfactory	Unsatisfactory	
Acute bronchitis	1		1	2
Chronic bronchitis	1			1
Bronchiectasis + Infection	1	1	2	4
Pneumonia	2		2	4
Total	5	1	5	11

Table 4 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	Before	13.3	40.0	4,500	1	22.0	27	25	84	0.4	14	0.7
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	Before	13.2	39.4	6,600	3	26.7	12	8	69	0.4	16	0.9
	After	12.7	38.5	4,400	3	26.4	12	6	63	0.3	17	0.8
3	Before	13.9	42.5	10,000	0	24.2	—	—	—	—	—	—
	After	14.7	45.3	6,400	0	31.0	21	22	35	0.3	15	1.0
4	Before	13.1	39.8	8,500	5	15.9	20	8	85	0.4	17	0.9
	After	13.1	40.3	8,400	0	—	36	10	96	0.3	16	1.0
5	Before	11.2	34.4	7,200	6	23.7	20	6	143	0.5	9	0.7
	After	11.8	35.7	9,500	2	29.6	18	13	158	0.3	13	0.8
6	Before	13.9	42.3	6,800	1	31.3	18	9	134	0.7	22	1.3
	After	13.1	39.8	5,200	2	30.0	13	10	121	0.6	21	1.2
7	Before	13.2	39.6	6,400	1	28.1	32	37	90	0.7	12	0.8
	After	12.8	38.7	4,900	1	25.1	21	23	75	0.6	13	0.8
8	Before	13.3	40.8	9,700	0	18.8	—	—	—	—	—	—
	After	11.7	35.7	6,000	1	24.1	22	31	101	0.4	12	1.0
9	Before	12.2	37.4	7,200	0	36.4	49	54	212	0.7	19	1.2
	After	12.5	38.1	7,200	1	40.5	53	31	212	0.4	19	1.0
10	Before	11.4	34.2	6,100	0	25.0	10	9	112	0.3	11	0.7
	After	—	—	—	—	—	4	4	125	0.3	10	0.7
11	Before	14.0	41.7	8,700	0	44.8	19	20	138	0.5	15	0.8
	After	12.7	37.7	6,700	7	23.6	20	15	89	0.5	16	0.8
12	Before	13.3	40.4	8,600	1	33.6	—	—	—	—	—	—
	After	13.3	40.9	12,500	0	33.3	19	27	162	0.4	11	1.0

IV. 考 察

RU 28965は、エリスロマイシンから誘導された新しい半合成マクロライド系抗生物質である。抗菌スペクトラムおよび抗菌力はエリスロマイシンとはほぼ同じであるが¹⁾、胃酸抵抗性に優れることと吸収が良好で、血中濃度のピークはEMあるいはJMの5~6倍の5~6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達する特性を有する。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い²⁾。そのため1日2回の投与で十分な効果が期待できるものである。

このような特徴をもつRU 28965を、我々は呼吸器感染症12例に投与する機会を得て、除外症例1例を除く11例について臨床的検討を行った。

全体の有効率が45.5%と期待された値より低い結果を得た。この原因の主なものとして、細菌検査で検出し得た起炎菌4株がすべて *H. influenzae* であり、マクロライド系抗生物質が十分な抗菌力を発揮し得る菌によって引き起こされた症例が、今回は少なかったことが考えられる。もう一つは、症例が比較的急性気道感染症が少なく、器質の変化がある程度進行した慢性気道感染症の比率が高かったことがあげられる。それにもかかわらず、1日300~400 mgという低い投与量で、しかも1日2回投与でこの成績が得られたことは評価すべきことである。従

来のマクロライド系抗生物質が1日3~4回の経口投与が必要であることを考えると、1日2回の投与でよいことは、患者の薬に対するコンプライアンスを高める点でも本剤は有用な抗生物質であると評価されよう。

今回検討した11症例と除外した1例においても、副作用および臨床検査値異常は認められていない。事実、既報告によれば副作用の発現率は2.5%と非常に低い値となっている²⁾。従来のマクロライド系抗生物質の副作用の発現率は5%前後であり、これは、少ない投与量で他のマクロライド系抗生物質と同程度の効果が期待できることと関連しているものと思われる。従って、安全性の面でも評価し得る薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 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

ORAL RU 28965 IN RESPIRATORY INFECTIONS

KOICHIRO KUDO, TOSHINOBU SATOH, AKIKO KOWADA, KEIKO YOSHIMOTO and JUNZABURO KABE

Division of Pulmonary Diseases, National Medical Center Hospital

We carried out a study on the clinical efficacy and safety of RU 28965. In total, eleven patients with respiratory infections (pneumonia 4, bronchiectasis 4, acute bronchitis 2, and chronic bronchitis 1) were treated with oral RU 28965 in a daily dose of 300~400 mg for 4~24 days. Clinical efficacy was good in 5 cases, fair in 5 and poor in 1, with an overall clinical efficacy rate of 45.5%.

Four strains of *H. influenzae* were isolated from sputum. Two strains were eradicated and the rest were unchanged after the treatment. Neither clinical side-effects nor abnormal laboratory findings were observed.