

## 呼吸器感染症 9 例における RU 28965 の治療効果の検討

中谷龍王・野口昌幸・吉村邦彦・中森祥隆  
 蝶名林直彦・中田紘一郎・谷本普一・杉 裕子<sup>1)</sup>  
 虎の門病院呼吸器科, 細菌検査室<sup>1)</sup>

新しいマクロライド系の抗生剤 RU 28965 を呼吸器感染症 9 例(男性 7 例, 女性 2 例, 38~71 歳, 平均 55 歳)に 1 回 100 mg, 150 mg, 200 mg 各 3 例に 1 日 2 回経口投与し, その臨床効果及び副作用について検討した。疾患の内訳は肺炎 1 例, 気道・中間領域感染症 8 例であった。臨床効果は有効 7 例, やや有効 1 例, 無効 1 例で有効率は 78% であった。

分離菌別の有効率は *S. pneumoniae* による肺炎 1 例は有効であった。*H. influenzae* 4 例中 2 例が有効, やや有効と無効各 1 例で有効率は 50% であった。*B. catarrhalis* 1 例は  $\beta$ -lactamase 陽性であり, 有効であった。

副作用については一過性の軽度の下痢を 1 例に認めたが継続投与可能であった。臨床検査所見では特に異常を認めなかった。

RU 28965 は呼吸器感染症に対して有用かつ安全な薬剤と考えられるが, *H. influenzae* 感染症に対しては限界があると思われた。

RU 28965 はマクロライド系の新しい抗生剤である。従来のマクロライド系薬剤と比較して吸収が良好であり, 長い半減期を有している。

今回, この RU 28965 を呼吸器感染症に使用し, その臨床効果および副作用について検討した。

### I. 対象患者

対象患者は, 昭和 61 年 1 月から昭和 61 年 10 月までに当科を受診した 38 歳から 71 歳(平均年齢 55 歳)の男性 7 例, 女性 2 例の計 9 例である。疾患の内訳は肺炎 1 例, 気道・中間領域感染症 8 例で, 基礎疾患は気管支拡張症 6 例, びまん性汎細気管支炎(DPB), 肺気腫症(CPE), 各 1 例である(Table 1)。

### II. 研究方法

RU 28965 の投与量は 1 回 100 mg, 150 mg, 200 mg が各 3 例ずつであり, 投与期間は 3 日から 21 日(平均 10.8 日)であった。総投与量は 0.75~8.4 g (平均 3.42 g)であった。

治療効果判定基準は, 気道感染症では, 1 日痰量の減少, 痰性状の改善, 痰中細菌の減少, 血沈, CRP, 白血球数の改善などを, 肺感染症では, 発熱, 胸部 X 線像の改善, 血沈, CRP, 白血球数の改善などを指標とした。

副作用に関しては発熱, 発疹, 消化器症状などを, 検査所見としては血液生化学, 末梢血液, 尿所見などを RU 28965 の投与前後で調べた。

### III. 臨床成績

症例 1 の肺炎は肺炎球菌が検出されたが本剤投与により除菌され臨床効果は有効であった。気道感染例では, 気管支拡張症 6 例中有効 5 例, 無効 1 例, びまん性汎細気管支炎 1 例はやや有効, 肺気腫症 1 例は有効であり, 全体では 9 例中 7 例有効で有効率 78% であった(Table 2)。

分離菌別に見ると(Table 3), *H. influenzae* による気道感染 4 例は基礎疾患として気管支拡張症 3 例, びまん性汎細気管支炎 1 例であり, 臨床効果は有効 2 例, やや有効 1 例, 無効 1 例で有効率 50% であった。

*B. catarrhalis* が検出された気管支拡張症 1 例は有効, *E. coli* と *P. aeruginosa* の複数菌検出例 1 例は有効であった。

細菌学的効果を見ると(Table 4), *H. influenzae* 4 例のうち菌消失が見られたのは 1 例のみで 3 例は存続した。そのなかで症例 7 は菌消失は見られなかったものの, 痰量の減少, CRP, 血沈の改善などが見られ, 臨床的には有効と判断された。本剤の *H. influenzae* に対する MIC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。

*S. pneumoniae* 1 例は本剤投与により消失した。*B. catarrhalis* 1 例は  $\beta$ -lactamase 陽性であり, 本剤投与により除菌された。本剤の MIC は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。*E. coli* と *P. aeruginosa* との複数菌検出例では *E. coli* は存続した。

以上 9 例の呼吸器感染症における RU 28965 の治療成

Table 1 Clinical efficacy of RU 28965 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	RU 28965			Isolated organism		Effect		Adverse effect	Abnormal laboratory findings
			Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before After	MIC ( $\mu$ g/ml)	Clinical	Bacteriological		
1	59 F	Pneumonia	100×2	7	1.4	<i>S. pneumoniae</i> (#) (-)		Good	Eradicated	(-)	(-)
2	70 M	RTI Bronchiectasis	100×2	7	1.4	<i>B. catarrhalis</i> (#) (-)	0.78	Good	Eradicated	Diarrhea	(-)
3	40 F	RTI Bronchiectasis	150×2	3	0.75	Normal flora (-)		Good	Unknown	(-)	(-)
4	63 M	RTI Bronchiectasis	150×2	14	4.2	<i>E. coli</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>E. coli</i> (#)		Good	Persisted	(-)	(-)
5	42 M	RTI Bronchiectasis	150×2	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (+) (-)		Good	Eradicated	(-)	(-)
6	71 M	RTI Bronchiectasis	100×2	14	2.8	<i>H. influenzae</i> (+) <i>H. influenzae</i> (#)		Poor	Persisted	(-)	(-)
7	38 M	RTI Bronchiectasis	200×2	15	6.0	<i>H. influenzae</i> (#) <i>H. influenzae</i> (#)	6.25	Good	Persisted	(-)	(-)
8	48 M	RTI DPB	200×2	21	8.4	<i>H. influenzae</i> (#) <i>H. influenzae</i> (#)	6.25	Fair	Persisted	(-)	(-)
9	70 M	RTI CPE	200×2	10	4.0	Normal flora (-)		Good	Unknown	(-)	(-)

Table 2 Clinical effect

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia		1			1
Bronchiectasis		5		1	6
DPB + Infection			1		1
CPE		1			1
Total	0	7	1	1	9

Table 3 Clinical effect by isolated organism

Isolated organism	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
<i>H. influenzae</i>		2	1	1	4
<i>B. catarrhalis</i>		1			1
<i>S. pneumoniae</i>		1			1
<i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i>		1			1
Total	0	5	1	1	7

Table 4 Bacteriological effect

Isolated organism	Eradicated	Replaced	Persisted	Total
<i>H. influenzae</i>	1		3	4
<i>B. catarrhalis</i>	1			1
<i>S. pneumoniae</i>	1			1
<i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i>			1	1
Total	3	0	4	7

Table 5 Laboratory findings before and after administration of RU 28965 treatment

Case No.	Before / after treatment	RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Plts. ( $10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (K.U.) (7-24)	GPT (K.U.) (3-25)	AI-P (K.A.U.) (2.5-8.4)	T-Bil (mg/dl)	Urin prot.	Uria glu.	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	ESR (mm/h)	CRP
1	Before	359	11.8	35.5	11200	1	1	84	12	2	37.2	12	7	6.1	0.4	±	-	17	0.9	110	7+
	After	347	11.4	34.7	3700	1	0	37	50	12	32.8	15	5	5.0	0.3			20	0.7	71	±
2	Before	540	15.3	46.1	9700	2	0	84	9	5	22.4	15	7	8.7	0.7	-	-	9	1.3	11	1+
	After	509	14.7	43.4	6700	4	0	73	19	4	20.4	12	5	8.0	0.7	-	-	12	1.1	11	-
3	Before	400	12.5	36.9	4300	5	0	55	30	10	23.8	37	24	4.8	0.5	-	-	12	0.7	57	±
	After	394	12.2	35.7	4700	2	0	56	34	8	25.8	32	24	4.3	0.7	-	-	12	0.9	54	±
4	Before	332	10.6	31.3	10900	1	0	74	12	13	35.4	8	4	4.2	0.4	-	-	20	0.8	104	8+
	After	354	11.3	33.9	7700	3	0	77	18	2	39.9	11	5	4.5	0.4	-	-	17	0.7	84	1+
5	Before	447	13.4	40.3	7100	0	0	71	22	7	35.5	8	8	4.7	0.3	-	-	13	1.0	61	4+
	After	440	13.2	40.0	6800	0	0	69	25	6	35.1	10	5	4.9	0.4	-	-	14	1.0	25	1+
6	Before	450	14.0	42.1	6100	3	1	65	22	9	23.1	13	7	5.3	0.4	-	-	30	1.0	35	2+
	After	447	13.9	42.1	10800	0	1	87	10	2	20.0	12	6	5.0	1.1	-	-	20	1.1	57	9+
7	Before	489	15.1	44.0	13200	2	1	75	19	3	24.4	8	3	5.8	0.9	-	-	11	0.9	37	2+
	After	475	14.2	43.5	9300	3	0	62	31	4	21.7	8	6	5.1	0.6	-	-	11	1.0	28	1+
8	Before	513	15.9	47.4	6500	0	0	58	36	6	31.4	7	5	5.3	0.4	-	-	14	1.1	17	3+
	After											12	6	5.3	0.4	-	-	14	1.1	18	3+
9	Before	472	14.0	42.3	9800	0	0	84	12	4	34.4	13	10	5.0	0.4	-	-	11	1.0	26	1+
	After	469	13.4	43.0	8200	1	0	71	20	8	32.4	14	8		0.4	-	-	14	1.0	13	-

績は、有効7例、やや有効1例、無効1例で有効率78%であった。

### 3. 副作用

副作用として1例で投与3日目に軽度の下痢を認めたが翌日には改善し、継続投与可能であった。

臨床検査成績では特に異常を認めなかった(Table 5)。

## IV. 考 察

RU 28965はマクロライド系の新しい半合成抗生物質である。本剤は胃酸抵抗性に優れ、吸収が良好でありかつ半減期が長いという特徴を有している<sup>1)</sup>。このため低用量での臨床効果と安定性が期待される。

今回9例の呼吸器感染症に対して本剤を投与し、有効7例、やや有効1例、無効1例、有効率78%の良好な結果を得た。

呼吸器感染症における起炎菌として *H. influenzae* は重要な位置を占め、特に慢性気道感染症の急性増悪時の検出率が高い<sup>2)</sup>。今回の検討においても *H. influenzae* は4例と最も多く検出された。*H. influenzae* 感染症に対する本剤の効果は、有効2例、やや有効1例、無効1例であり、有効率は50%と低かった。細菌学的効果でも、除菌されたのは1例のみで3例は存続した。本剤のMICは6.25  $\mu\text{g/ml}$ であった。

当初、症例6に100 mg 1日2回、症例5に150 mg 1日2回投与したところ、症例6は無効で菌は存続したが、症例5では *H. influenzae* が除菌され有効であった。このため、*H. influenzae* に対する本剤のMIC<sub>90</sub>が8  $\mu\text{g/ml}$ と高いことも考慮して<sup>3)</sup>、症例7と8では200 mg 1日2回投与を試みた。結果としては有効1例、無効1例であり2例とも除菌されず、増量による効果は得られなかった。

本剤の痰中での濃度が血液の約10分の1であること<sup>1)</sup>を考慮すると、*H. influenzae* による気道感染症に対して

本剤では限界があると思われた。

*B. catarrhalis* は気道感染症の起炎菌として注目され、近年その耐性化が指摘されている細菌である<sup>4)</sup>。今回の検討では気管支拡張症の1例に *B. catarrhalis* が検出され、 $\beta$ -lactamase 陽性であった。本剤100 mg 1日2回の投与によって除菌され、有効であった。本剤のMICは0.78  $\mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。

肺炎は今回の検討では1例のみであり、*S. pneumoniae* が検出されたが本剤100 mg 1日2回の投与で除菌され、有効であった。

今回の対象症例にはマイコプラズマ肺炎やオウム病肺炎は含まれておらず、殆どが気道感染症であったが、本剤の有効率78%はかなり良好な結果といえよう。

副作用については一過性の軽度の下痢が1例に見られたのみであった。

## 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) 中森祥隆、中谷龍王、兼名林直彦、立花昭生、中田絃一郎、岡野 弘、谷本普一：びまん性汎細気管支炎気道・中間領域感染症における抗生物質療法の見直し。日胸疾会誌 21: 693, 1983
- 3) 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 Chemother. 29(5): 921-922, 1986
- 4) 宇塚良夫、永武 毅：呼吸器感染症 菌側因子をめぐる最近の動向—*Branhamella catarrhalis*—。臨床と細菌 11: 16-20, 1984

## RU 28965 AGAINST RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TATSUO NAKATANI, MASAYUKI NOGUCHI, KUNIHICO YOSHIMURA, YOSHITAKA NAKAMORI, NAOHIKO CHONABAYASHI,  
KOICHIRO NAKATA and HIROICHI TANIMOTO

Department of Respiratory Diseases, Toranomom Hospital, Tokyo

HIROKO SUGI

Clinical Laboratory, Toranomom Hospital, Tokyo

RU 28965, a new macrolide, was evaluated in an open trial consisting of 9 patients with respiratory infection, who were given 100, 150, 200 mg b.i.d. Of these, 8 had lower airway infection and 1 pneumonia.

Clinical effects were good in 7 cases, fair in 1 and poor in 1. The efficacy rate was 78%. As for the bacteriological effect, 1 strain each of *S. pneumoniae* and *B. catarrhalis* was eradicated, but only 1 of 4 strains of *H. influenzae*. Transient diarrhea was observed in one case as an adverse reaction. No abnormal laboratory finding or serious toxicity was observed.

We conclude that RU 28965 is effective in the treatment of respiratory infections.