

RU 28965の臨床的検討

小山 優・飯島福生・渡辺健太郎

東京共済病院内科

横沢光博

東京共済病院検査科

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社研究所にて新しく開発された経口マクロライド系抗生剤である。中等症以内の14例の呼吸器感染症と1例の尿路感染症の計15例にて臨床的検討を行い、その有用性をみた。臨床効果は著効2例、有効11例、やや有効2例であった。臨床的副作用・臨床検査値の変動は認められなかった。

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社研究所で創製された新しい経口マクロライド系抗生物質である。本剤は Erythromycin A 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したものであり、その化学構造を Fig. 1 に示した。本剤の特徴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、半減期が長いとされている¹⁾。また抗菌スペクトラム、抗菌活性は Erythromycin 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^{2,3)}。

I. 対象および投与方法

投与対象となった症例は昭和60年11月から昭和61年10月までに当科を受診した呼吸器感染症14例と尿路感染症1例で、男性6例、女性9例、年齢は31~72歳であった。投与方法は経口にて食前30分200 mg・300 mg・400 mg分2あるいは300 mg分3で、投与期間は6~20日間、総投与量は1.2~7.2 gであった。

臨床効果の判定は臨床症状および臨床検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善を認めたものを「著効」、速やかではないが確実に改善を認めたものを「有効」、やや改善を認めたものを「やや有効」、全く改善の見られなかったものを「無効」とした。また、本剤投与前後の起炎菌の消長をもとにして細菌学的効果を消失、減少、不変とした。

副作用は自覚症状および血液・尿ならびに肝腎機能検査より判定した。

II. 成績

症例は Table 1 に示すとおり呼吸器感染症14例、尿路感染症1例の計15例であり、その内訳は急性扁桃炎2例、急性気管支炎9例、マイコプラズマ肺炎1例、慢性気管

支炎1例、気管支拡張症1例、急性単純性膀胱炎1例である。

本剤の上記感染症に対する臨床効果は、急性扁桃炎の2例にはいずれも投与後2日目には解熱し、5日以内に咽頭痛消失、扁桃の腫大も改善され著効を示した。

急性気管支炎9例に対しては、症例3・4・6・9・10・11にはいずれも1週間以上前より感冒症状があり、その後次第に咳嗽・喀痰の増悪を訴え、細菌性の二次感染を疑い本剤を投与した。これらの症例のうち症例3・7・10は投与前の臨床検査値で白血球増多を認めなかったが、臨床症状により細菌感染が十分に疑われ、血沈促進し、CRP が陽性で、しかも本剤単独投与により症状の改善が得られたことにより効果判定対象に含めた。症例5・8は感染性の気管支喘息であり、症例8は有効であったが、症例5は自覚症状の改善が不充分で、CRP も持続陽性にてやや有効とした。

症例12は右下肺の中等度のマイコプラズマ肺炎である。当初、MINO(d.i.)200 mgにて治療開始、3日間(100 mg

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965

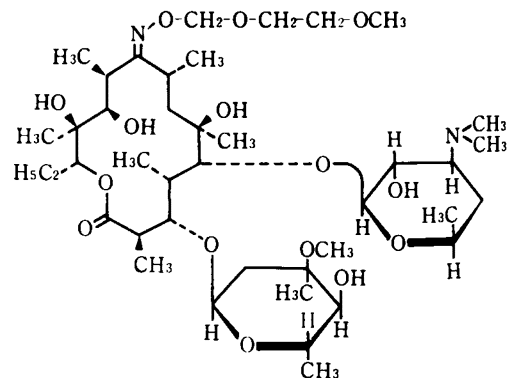


Table 1 Clinical results of RU 28965 treatment

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease or Complication	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
1	32 F	—	Acute tonsillitis	Moderate	(—)	200	8	1.6	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	Eradicated	Excellent	(—)
2	31 F	—	Acute tonsillitis	Moderate	(—)	300	6	1.8	<i>S. serovar C</i> <i>H. haemolyticus</i>	Eradicated	Excellent	(—)
3	40 F	55	Acute bronchitis	Mild	(—)	300	14	4.2	<i>H. parahemolyticus</i>	Eradicated	Good	(—)
4	52 M	75	Acute bronchitis	Moderate	(—)	300	7	2.1	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	(—)
5	65 M	61	Acute bronchitis	Mild	Bronchial asthma	300	7	2.1	Normal flora	Unknown	Fair	(—)
6	28 M	—	Acute bronchitis	Moderate	(—)	200	7	1.4	Normal flora	Unknown	Good	(—)
7	72 M	—	Acute bronchitis	Mild	Chronic hepatitis	200	8	1.6	Normal flora	Unknown	Good	(—)
8	71 F	—	Acute bronchitis	Moderate	Bronchial asthma	200	6	1.2	Normal flora	Unknown	Good	(—)
9	37 M	60	Acute bronchitis	Moderate	Hepatopathy	400	8	3.2	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	(—)
10	32 F	49	Acute bronchitis	Mild	(—)	400	10	4.0	Normal flora	Unknown	Good	(—)
11	67 F	53	Acute bronchitis	Mild	Coronary failure	400	18	7.2	Normal flora	Unknown	Fair	(—)
12	34 F	—	Mycoplasma pneumonia	Moderate	(—)	300	20	6.0	Normal flora	Unknown	Good	(—)
13	72 M	52	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema)	Mild	Old pulmonary tuberculosis Hypertension	400	13	5.2	Normal flora	Unknown	Good	(—)
14	71 F	55	Bronchiectasis + Infection	Moderate	(—)	300	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i>	Eradicated	Good	(—)
15	48 F	—	Cystitis	Mild	(—)	300	8	2.3	<i>S. epidermidis</i>	Replaced	Good	(—)

×4)使用したが、本剤の内服による効果が期待できると考え本剤に変更した。変更後に39℃あった体温が3日目(MINOを含め5日目)には平熱となり、肺炎の陰影も縮小して有効であった。

症例13・14は肺気腫の慢性気管支炎と気管支拡張症であるが、いずれも自他覚症状および臨床検査値が改善し、有効であった。

症例15は急性単純性膀胱炎である。起炎菌が *S. epidermidis* であったので本剤を使用してみたところ、尿混濁と臨床症状は改善された。

以上、本剤の臨床効果は Table 2 に示すように急性扁桃炎 2 例有効、急性気管支炎 9 例中 7 例有効、2 例やや有効、マイコプラズマ肺炎・慢性気管支炎・気管支拡張症・急性膀胱炎各 1 例に有効で、15 例中有効以上は 13 例であった。

次に、これら症例より本剤の投与前に検出された菌は *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. serovar C*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *H. haemolyticus*, *H. parahaemolyticus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* の各 1 例ずつであったが、*S. epidermidis* が *S. agalactiae* に菌交代した以外はすべて本剤投与終了時には検出されなかった。

臨床的な副作用は全例に認めず、臨床検査値の変動も見られなかった (Table 3)。

Ⅲ. 考 察

新しいマクロライド系抗生剤である RU 28965 を中等症以内の各種呼吸器感染症と 1 例の膀胱炎の計 15 例に投与し、その有用性を検討した。

本剤はエリスロマイシン (EM) とほぼ同様の抗菌力を示し、しかも EM の 5~6 倍の易吸収性⁴⁾ から 1 日 200 mg 分 2 の低用量の症例を 4 例含めた。尚、300 mg 分 2 は

4 例、300 mg 分 3 は 3 例、400 mg 分 2 は 4 例であった。200 mg 投与例の 4 例は急性扁桃炎の著効 1 例と急性気管支炎の 3 例であり、これらはいずれも有効以上であり、症例によっては 200 mg でも十分な効果が期待できると推測された。

本剤の尿中排泄は 100 mg 内服後に 4~8 時間で 30~50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られており⁴⁾、*S. epidermidis* の急性膀胱炎 1 例に使用してみたが、臨床症状は一応改善された。

臨床効果は 15 例中 13 例有効で、有効以上の有効率 86.7% であった。これらの有効例中には 3 例の慢性下気道感染症も含んでいる。他方、ジョサマイシン (JM) の中等症以下の呼吸器感染症に対する有効率については、50.0% (6/12)⁵⁾、66.7% (4/6)⁶⁾ と報告されており、特に慢性気管支炎に関して、JM の臨床効果は 1600 mg/day の投与量にて 1 例中有効 1 例という報告がある⁵⁾。臨床効果における JM との比較において、今回我々の症例数は 15 例と治験例が少なく評価が難しいが、15 例中 13 例有効と有効率は 86.7% であり、JM のそれに劣らないと考えられる。

細菌学的効果はグラム陽性菌の *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. serovar C*, *S. pneumoniae* のいずれも除菌されており、*in vitro* の成績を良く反映した結果であった。また、1 日投与量は 300 mg であったが、*H. influenzae*, *H. parainfluenzae* が除菌されたことは満足できる結果であり、新しいマクロライド系薬剤としての特性を生かし、今後、慢性気道感染症に更に効果が期待できるのではないかと思われた。他方、*P. aeruginosa* が検出されなかったのはおそらく喀痰量の減少によるもので、臨床効果からも本菌が起炎菌とは考え難い。

副作用は当初懸念された消化器症状、また臨床検査値での肝機能異常など、今回の我々の症例には認められな

Table 2 Clinical effect of RU 28965

Diagnosis	Total	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute tonsillitis	2	2				100
Acute bronchitis	9		7	2		77.8
Mycoplasmal pneumonia	1		1			100
Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema)	1		1			100
Bronchiectasis + Infection	1		1			100
Cystitis	1		1			100
Total	15	2	11	2	0	86.7

Table 3 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	Treatment	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro		Lympho (%)	Mono (%)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	AI-P (IU)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
									St. (%)	Seg. (%)							
1	Before	439	12.9	39.4	24.6	10400	0	0	21	73	4	2	9	3	98	0.7	10.3
	After	443	12.8	37.8	32.8	3700	0	0	15	34	41	10	13	5	107	0.7	5.8
2	Before	463	13.1	38.2	17.5	11500	0	0	44	41	11	4	15	12	220	0.9	13.1
	After	449	12.8	36.7	27.0	6000	2	1	10	56	28	3	18	17	227	0.8	11.2
3	Before	390	9.2	29.7	27.3	4700	2	1	8	59	23	7	17	8	—	—	16.6
	After	396	9.2	29.5	26.6	3200	3	0	5	59	25	8	18	13	—	—	10.2
4	Before	477	15.1	44.5	18.7	6500	0	0	8	49	36	7	15	13	—	—	11.4
	After	461	14.5	42.6	37.0	9700	0	0	8	54	31	7	15	15	—	—	12.4
5	Before	433	14.2	41.9	17.3	5400	7	1	12	58	19	3	13	9	300	—	13.1
	After	463	15.2	43.9	24.0	5800	4	3	6	61	23	3	16	8	362	—	14.5
6	Before	498	15.5	44.5	25.1	9900	1	0	5	55	34	5	16	11	196	0.9	10.3
	After	528	16.5	47.0	25.8	9500	0	0	6	56	37	1	22	20	222	0.9	9.0
7	Before	406	12.9	37.1	14.3	5700	3	1	10	37	38	11	58	35	191	0.9	13.9
	After	425	13.3	38.1	16.2	4300	4	1	7	31	42	15	37	22	231	0.9	15.8
8	Before	400	12.2	37.1	28.8	8800	1	0	43	37	15	4	14	8	190	0.8	14.4
	After	433	12.6	38.3	33.5	4700	2	0	12	43	41	2	12	4	153	0.7	10.6
9	Before	524	17.3	49.1	22.4	8000	0	0	9	58	28	5	51	43	269	1.1	7.9
	After	508	16.4	47.7	28.3	5000	1	1	5	37	48	8	12	28	266	1.2	11.2
10	Before	414	13.4	40.6	12.2	5100	1	0	3	57	32	7	22	20	141	1.0	12.1
	After	386	12.8	38.0	12.4	5700	1	1	1	48	41	8	22	21	132	0.9	13.4
11	Before	465	14.2	42.5	37.9	7900	0	0	4	54	38	8	25	21	344	0.9	10.0
	After	402	12.4	36.8	35.5	8900	3	1	6	61	20	9	22	17	299	0.9	10.8
12	Before	501	15.5	44.9	29.2	4500	2	0	4	43	49	2	—	—	—	—	—
	After	496	15.2	43.6	23.2	4700	3	0	2	39	54	2	10	8	196	0.6	8.9
13	Before	369	10.3	32.5	19.7	7600	3	0	9	68	12	8	11	7	245	1.8	34.6
	After	366	10.3	32.8	21.5	5700	6	0	12	71	9	2	22	11	242	1.8	34.7
14	Before	409	12.3	38.3	21.6	10800	1	0	11	65	15	8	16	5	243	—	10.5
	After	453	13.2	40.9	37.3	8200	0	2	6	59	31	2	9	4	—	—	12.6
15	Before	458	13.6	40.6	31.6	6800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	After	437	13.3	39.2	30.4	5700	2	1	3	45	46	3	16	6	194	1.0	13.0

かった。

以上の結果より、本剤は有用性のある新しいマクロライド系薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) CHANOT, J. F. & A. BRYSKIER : Pharmacokinetic properties of the New Macrolide RU 28965 in Animal Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Antimicrobial Section 2, 1985
- 2) JONES, R. N. : Proc. the 14th International Congress

- of Chemotherapy. Abstr. ws-11-6, 54, 1985
- 3) SAITO, A. : Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-7, 54, 1985
- 4) 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
- 5) 三木文夫ら : Josamycin に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 17 : 642~644, 1969
- 6) 上田 泰ら : Josamycin に関する研究。Chemotherapy 17 : 610~613, 1969

CLINICAL STUDY ON RU 28965

MASARU KOYAMA, FUKUO IJIMA and KENTARO WATANABE
Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

MITSUHIRO YOKOZAWA
Clinical Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

We studied the clinical efficacy of RU 28965, a new oral macrolide antibiotic, in 15 cases consisting of 14 cases of respiratory and 1 of urinary tract infection.

Clinical efficacy was evaluated as excellent in 2 cases, good in 11, and fair in 2.

No side-effects or abnormal laboratory findings were observed.