

RU 28965に関する基礎的および臨床的検討

武田博明・三浦 洋・川平昌秀・小林宏行

杏林大学医学部第一内科学教室

新しいマクロライド系抗生剤であるRU 28965について基礎的ならびに臨床的に検討し、以下の結果を得た。

家兎のリンパ液への移行は良好であり、特に右リンパ液への移行が優れていたことより、肺組織移行の良好性が示唆された。

臨床的には、12例の呼吸器感染症(急性気管支炎3例、肺炎1例、慢性気管支炎4例、気管支喘息+感染4例)に200 mg から400 mg の経口投与を行った。

臨床効果は12例すべてに有効との結果が得られた。

副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上の結果から、本剤は種々の呼吸器感染症に安全に使用可能であり、かつ効果が期待できる薬剤であると考えられた。

RU 28965は、14員環を有する新しいマクロライド系抗生剤である。

その抗菌スペクトルはエリスロマイシンと同様の分布を示すが、エリスロマイシンに比し胃酸に対する安定性が増し、吸収性に優れているため組織移行性が良好であるという特徴を有している¹⁾。

著者らは本剤の吸収排泄に関する実験的観察および臨床的検討により、有用性に関する成績を得たので報告する。

I. 家兎を用いた実験的検討

著者らは血液—組織間液—リンパ液という薬剤の組織移行を考慮し、血液とリンパ液中の薬剤濃度を測定することにより、組織間液中での本剤の濃度を実験的に検討した。

1. 方法

2.5 kg の成熟白色家兎4羽に腰椎ブロック施行後、左右リンパ本幹と左股動脈にカテーテルを挿入した。

前採血および前の左右リンパ液採取後、RU 28965を10 mg/kg、経静脈的に投与した。

本剤投与後血液およびリンパ液は30分毎に採取し、血液および左リンパ液は270分まで、右リンパ液は240分まで採取した。

本剤濃度は *Micrococcus luteus* ATCC 9341株を用い、Bioassay 法により測定した。

2. 成績

血中濃度は投与直後で平均5.43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、4時間後では1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

左リンパ液中濃度は本剤投与後30分に最高濃度が得ら

れ、平均1.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、その後270分までの検討では極めて軽度の低下に留まった。

一方、右リンパ液中濃度の最高値は本剤投与90分後にみられ、平均2.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また、その濃度は徐々に減少した。

リンパ液と血清中の濃度比は、左リンパ液では0.75~1.10、平均0.91、右リンパ液では0.86~1.38、平均1.03と算出された。

II. 臨床的効果

1. 対象と方法

対象は18歳から83歳までの呼吸器感染症13例(男性7例、女性6例)で、いずれも外来治療例であった。疾患の内訳は、急性気管支炎3例、肺炎1例、慢性気管支炎4例、気管支喘息を有する例の感染併発4例、急性扁桃炎1例であった。

本剤の投与方法は200 mg/日が5例、300 mg/日が3例、400 mg/日が5例であった。いずれの例も1日2回投与を行った。

原則として、本剤投与前後における末梢血所見および臨床症状を詳細に観察し、効果判定の資料とした。

なお、効果判定は本剤投与後に行った。

2. 成績

1) 症例の背景分析(Table 1)

いずれの症例とも軽度ないし中等度の発熱を伴い、咳嗽、喀痰(膿粘性~粘性)が認められ、呼吸器感染症を有していた。

2) 臨床症状、所見の変化(Table 1)

体温、喀痰量とその性状、血沈値、CRP などの変化

Table 1 Clinical results of RU 28965

No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage (mg/day X days)	Causative organism	Sputum	Body temp. (°C)	WBC (/mm ³)	ESR	CRP (g/dl)	Hb (g/dl)	PLT ₅ (10 ⁹ /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	AI-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Clinical effect	Bacterial effect	Side-effects
1	18 M	Acute bronchitis	200 X 7	B	PM+	36.9	4600	4	0.1	15.1	32.2	16	19	176	0.6	12.0	0.9	Good	Unknown	(-)
2	83 M	Acute bronchitis	200 X 6	B	N.F.	37.8	9500	35	(+)	16.0	32.4	21	12	169	0.5	14	0.9	Good	Unknown	(-)
3	60 F	Acute bronchitis	300 X 8	B	N.F.	36.6	5300	20	(-)	16.5	19.1	23	15	171	0.4	14	0.9	Good	Unknown	(-)
4	42 M	Pneumonia	400 X 8	B	M±	37.3	9800	43	1.2	12.6	29.2	18	22			12	0.5	Good	Unknown	(-)
5	73 M	Chronic bronchitis	300 X 7	B	N.F.	36.6	4200	32	0.4	12.4	22.8	13	8	83	0.3	11	0.4	Good	Unknown	(-)
6	59 F	Chronic bronchitis	300 X 10	B	N.F.	37.0	7500	35	4.6	14.0	26.7	12	8	94		14.4	0.9	Good	Unknown	(-)
7	63 F	Chronic bronchitis	200 X 8	B	N.F.	36.4	8500	19	0.6	14.5	31.0	15	9			13.4	0.8	Good	Unknown	(-)
8	65 F	Chronic bronchitis	200 X 7	B	N.F.	38.5	13100	36	1.1	13.6	24.0	22	12	137	0.3	11	1.1	Good	Unknown	(-)
9	56 F	Bronchial asthma + Infection	200 X 7	B	N.F.	36.6	6900	43	0.4	14.4	30.5	19	11	148		12	1.3	Good	Unknown	(-)
10	29 M	Bronchial asthma + Infection	400 X 7	B	N.F.	37.6	7600	52	12.4	12.1	12.2	17	11	107	0.4	18	0.9	Good	Unknown	(-)
11	35 M	Bronchial asthma + Infection	400 X 7	B	N.F.	36.6	6000	36	2.8	12.2	24.1	14	8	139	0.4	18	1.0	Good	Unknown	(-)
12	33 F	Bronchial asthma + Infection	400 X 7	B	N.F.	37.2	11100		5(+)	13.2	21.5	17	7	183	0.7	10	0.6	Good	Unknown	(-)
13*	49 M	Acute tonsillitis	400 X ?	B	N.F.	36.5	5000	12	(-)	13.5	22.6	17	7	174	0.4	9	0.6	Good	Unknown	(-)
				B	N.F.	37.0	9700	55	1.2	13.1	29.8	40	30	252	0.9	10	1.1	Good	Unknown	(-)
				B	N.F.	36.6	6500	16	0.3	12.1	33.4	16	18	217	0.3	17	1.1	Good	Unknown	(-)
				B	N.F.	37.0	5000	50	3(+)	12.5	25.7	20	26	5.5*		16.3	0.7	Good	Unknown	(-)
				B	N.F.	36.6	4800	27	(-)	13.0	31.5	19	19	5.4*		15.0	0.9	Good	Unknown	(-)
				B	N.F.	37.2	9600	1.5	0.1	14.5	32.8	30	69	126		13.8	1.0	Good	Unknown	(-)
				B	N.F.	36.2	6500	1.0	0.0	14.4	33.7	20	43	132		16.7	1.0	Good	Unknown	(-)
				B	N.F.	37.3	5900	6.0	0.0	14.2	22.0	12	13	160	0.5	16.0	0.9	Good	Unknown	(-)
				B	N.F.	36.2												Good	Unknown	(-)
				B	N.F.	37.2	10800	13	0.1	14.7	31.5	19	24	108		8.5	0.8	Good	Unknown	(-)
				B	N.F.	36.5												Good	Unknown	(-)
				B	N.F.	37.6	9700	7.0	1.2	15.3	21.1	24	38	150		16.4	1.1	Good	Unknown	(-)

* : Drop out B : Before A : After N.F. : Normal flora * : KAU

を観察し、効果判定の根拠とした。

喀痰量は1日50 ml以上を(卍), 50~10 mlを(+), 10 ml以下を(+)として記載した。

3) 起炎菌の検討

7例に起炎菌の検討がなされた。症例2, 5, 7, 8, 9, 11は喀痰, 症例13は扁桃ぬぐい液の培養である。

喀痰中細菌はいずれも *α-Streptococcus* や *Neisseria* 等の常在菌が同定されたのみであり、起炎菌としての意義はなかった。ただし、症例13では *E. coli* が同定され、これが起炎菌であると考えられた。

次に各症例について簡単に記述する。

症例1: 軽度の発熱, 10 ml/日程度の膿性痰が存在し、症状が増悪傾向にあったために外来受診。本剤200 mg投与後, 4日目頃より自覚症状に改善がみられ、下熱したので有効と判定した。

症例2: 肺気腫で外来通院中の83歳の症例。咳嗽, 膿性痰, 発熱が認められ、急性気管支炎の診断で本剤200 mg投与。投与後4日目頃より臨床症状に改善がみられ有効と判定した。

症例3: 発熱および著明な咳嗽があり、白血球増多を伴った急性気管支炎例。本剤投与後, 自覚症状, 臨床検査値の改善がみられ有効と判定。

症例4: 胸部レ線に、右中肺野に浸潤影が認められた肺炎例。本剤400 mg投与後, 自覚症状, 検査値上の改善がみられ有効と判定した。

症例5: 慢性気管支炎で外来通院中の73歳の男性。発熱, 咳嗽, 膿性痰を伴い、急性増悪。本剤投与後, 臨床症状に改善がみられたため有効と判定。

症例6: 中等度の発熱を伴い、膿性痰が出現。徐々に増悪した慢性気管支炎例。本剤300 mg投与後下熱, また、CRP・血沈の改善など臨床所見が好転し、有効と判定。

症例7: 膿性痰, 発熱, 有意な白血球増多を伴い、急性増悪の認められた慢性気管支炎例。本剤200 mg投与後, 臨床症状に改善が認められ有効と判定。

症例8: 急性増悪の認められた慢性気管支炎例。本剤200 mg投与後, 喀痰性状改善, 臨床検査値上も改善が認められ有効と判定。

症例9: 気管支喘息で通院中の女性。膿性痰, 微熱など気道感染徴候発現。本剤200 mg投与後, 喀痰性状改善, CRPも陰性化し, 有効と判定。

症例10: 気管支喘息にて外来 follow up 中の患者。発熱, 膿性痰が認められ, 気道感染症を併発。本剤400 mg投与後, 臨床症状に改善が認められ有効と判定。

症例11: 気管支喘息を基礎に有する35歳の男性。気道感染症状が出現したため, 本剤400 mg投与開始。投与後, 臨床症状に改善がみられ有効と判定。

症例12: 気管支喘息で外来通院中の33歳の女性。膿性痰, 発熱あり, 気道感染症合併と診断。本剤400 mg投与開始。投与後臨床症状改善。有効と判定。

症例13: 急性扁桃腺炎の49歳の男性。扁桃ぬぐい液の培養で *E. coli* (+)であった。本剤400 mgの投与を開始したがその後来院せず, 効果判定より除外した。

3. 総合臨床効果 (Table 2)

全症例を検討し総合的に判定すると、急性気管支炎3例, 慢性気管支炎4例, 肺炎1例, 基礎に気管支喘息を有する例に認められた気道感染4例, 計12例のすべての症例で臨床症状は改善し, 有効の判定が得られた。

4. 副作用および臨床検査値の異常

本剤投与後経過を観察し得た12例において, 自覚的な副作用は認められなかった。

また, 本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常も認められなかった。

Ⅲ. 考 案

RU 28965は、エリスロマイシン A の9位のケトンで2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換した新しいマクロライド系抗生剤である。

本剤は上記置換により分子内ケタール化が阻害されるため、胃酸に対する抵抗性が高まり吸収性が向上した結

Table 2 General clinical effect

Diagnosis	Number of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute bronchitis	3		3			3/3
Pneumonia	1		1			1/1
Chronic bronchitis	4		4			4/4
Bronchial asthma + Infection	4		4			4/4
Total	12		12			12/12(100.0)

果, エリスロマイシンに比し高い血中濃度が得られるようになった。

また, 肺内組織濃度も実験的には高濃度であり, この結果は喀痰中濃度に反映されている¹⁻³⁾。

著者らも家兎を用いてリンパ液中濃度を測定することにより, 本剤の組織内移行の検討を行った。

1) 家兎におけるリンパ本幹は, 左は主に左肺および腹部臓器など全身のリンパを, 右は右肺のリンパを反映している。

今回の右リンパ本幹の検討では, 右リンパ採取後右肺にコンタミンスカイプルーを注入し, その排出を検討したが, No. 1 家兎におけるデータに関しては色素の排出が少ないことを考慮すると, 右肺だけではなく他のリンパが混入していると考えられ, 必ずしも正しく右肺のリンパを反映していない可能性があった。

しかしながら, 確定は得られないためデータとして採用した。しかし, その低い値を含めての検討においてもリンパ液と血清中の比は平均1.03と算出された。また, これらの比は急激に上昇することより, 血中からリンパ液中への移行はスムーズであり, しかもその濃度比は高く持続することを考慮すれば, 肺組織移行性は極めて良好であろうと推される。

かかる基礎的成績を考慮しつつ, 臨床治験を試みた。

臨床効果判定が可能であった呼吸器感染症12例について検討した。その結果, 急性気管支炎3例, 肺炎1例, 慢性気管支炎4例, 気管支喘息+感染症4例, いずれもが有効との結果が得られた。

これらの結果は, 著者らの家兎における実験的検討成績からも推される組織移行性の良好性が背景をなすものと考えられた。

また, 本剤の使用にあたっては, 1日量200 mg, 300

mg, 400 mg(いずれも1日2回投与)を検討したが, いずれの量においても効果が認められた。しかし, その使用量に関しては症例の背景因子など, その病態を十分に検討した上で慎重に選択することが必要であろう。

一方, 本治験においては副作用も臨床検査値の異常変動も認められなかった。

以上より, 本剤は種々の呼吸器感染症に対し, 有用性が期待できる薬剤といえよう。

文 献

- 1) 原 耕平, 他: 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, 1987₁₁₁₁
- 2) CHANTOT, J. F. & A. BRISKIER: Pharmacokinetic properties of the new macrolide RU 28965 in animals. Proceedings of the 14th I. C. C., 1985
- 3) CHANTOT, J. F.; J. C. GASC, S. GOUIN, D'AMBRIERES & A. LUTZ: New ether oxime derivatives of erythromycin A-Preparation and antibacterial activities. Abstracts of the 23rd ICAAC, 1983
- 4) JONES, R. N.; A. L. BARRY & C. THORNSBERRY: *In vitro* evaluation of three new macrolide antimicrobial agents, RU 28965, and RU 29702, and comparisons with other orally administered drugs. Antimicrob. Agents Chemother. 24: 209-215, 1983
- 5) 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: 529-531, 1984

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES ON RU 28965

HIROAKI TAKEDA, HIROSHI MIURA, MASAHIDE KAWAHIRA and HIROYUKI KOBAYASHI
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

The authors investigated a new macrolide, RU 28965, preclinically and clinically. Results revealed that the transport of RU 28965 to lymph was good, particularly to the right truncus, thus indicating that transport to pulmonary tissue was good.

Clinically, doses of 200~400 mg of RU 28965 were orally administered to 12 patients with respiratory infections including 3 with acute bronchitis, 1 with pneumonitis, 4 with chronic bronchitis and 4 with bronchial asthma complicated by infection. RU 28965 was clinically effective in all 12 cases.

Neither side-effects nor abnormal variations in the laboratory test results were observed.

From the aforementioned results, we conclude that RU 28965 can be used safely in various respiratory infections and reasonable effects can be expected.