

呼吸器感染症における RU 28965 の臨床的検討

小花光夫・小林芳夫・藤森一平**

川崎市立川崎病院内科

•現 慶應義塾大学医学部中央臨床検査部

**現 大口東総合病院内科

新しく開発されたマクロライド系抗生剤である RU 28965 を各種呼吸器感染症に使用し、その臨床効果と副作用を検討した。対象は13例で男性5例、女性8例、年齢は23歳から65歳までで、平均41.9歳であった。感染症の内訳は急性扁桃炎3例、急性気管支炎4例、急性肺炎5例であり、当初は急性肺炎を疑われたがその後に肺結核と診断された1例においては副作用についてのみ検討した。薬剤投与方法としては RU 28965 1回150 mg 1日2回経口投与した。投与日数は7~14日間、平均8.6日間であった。

臨床効果の判定が可能であった12例において、急性扁桃炎3例では有効2例、無効1例、急性気管支炎4例および急性肺炎5例ではいずれも有効であり、計12例中11例が有効以上で、有効率は91.7%であった。起炎菌を同定しえた3例では菌消失2例、菌不変1例であった。副作用は13例中1例もみられなかった。本剤投与前後における臨床検査値では白血球減少、血小板減少、プロトロンビン時間の延長、肝機能障害が1例(WBC 9700→2300/mm³, Plts 15.6→8.5×10⁴/mm³, PT 10.1→12.4秒, GOT 39→88 IU, GPT 23→51 IU), Al-Pの増加が1例(155→169 IU)で認められた。しかし、いずれも軽度で一過性であった。

これらの結果から、本剤は呼吸器感染症において有用な薬剤と考えられた。

RU 28965は1979年、ルセル研究所において新しく開発された半合成マクロライド系抗生剤で、エリスロマイシン(EM)に比して胃酸抵抗性に優れ、半減期が長いという特徴を有している。RU 28965の化学構造式はFig. 1に示した通りである。

RU 28965の *in vitro* における抗菌スペクトラムはEMとはほぼ同様であり、抗菌力もおおむねEMに等しいとされている¹⁾。

我々はこのような基礎的評価をふまえ、内科領域の各種呼吸器感染症において本剤の臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

I. 対象並びに方法

投与対象は昭和60年12月から昭和61年3月までの間に、川崎市立川崎病院内科に通院または新入院した患者で、男性5例、女性8例の計13例、年齢は23歳から65歳にわたり、平均41.9歳であった。

感染症の内訳は急性扁桃炎3例、急性気管支炎4例、急性肺炎5例であり、残り1例は当初、急性肺炎を疑われたがその後に肺結核と診断されたため効果判定からは除外して副作用についてのみ検討した。

薬剤投与方法としては RU 28965 1回150 mg を1日2回経口投与した。投与日数は7~14日間、平均8.6日間

で、投与総量は2100 mg から4200 mg であった。

効果判定は細菌学的には菌の消失をもって有効とし、臨床的には発熱、喀痰性状、喀痰量などの臨床症状および胸部レントゲン所見、血沈、CRP、白血球数などの検査所見の改善から著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

II. 成績

症例の一覧表を Table 1 に示した。

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965

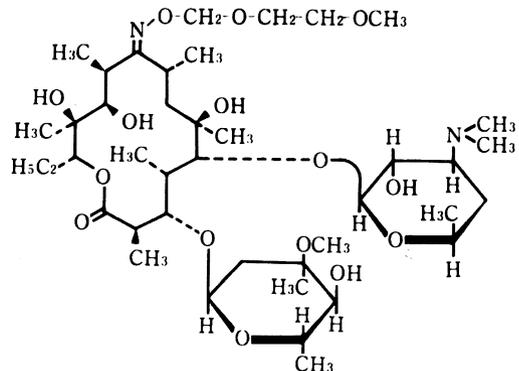


Table 1 Summary of cases treated with RU 28965

Case No.	Age	Sex	Infection Primary disease	Isolated organism	Treatment			Outcome		Side-effects
					Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (mg)	Bacteriological effect	Clinical effect	
1	47	F	Tonsillitis (—)	Normal flora ↓ N.D.	150 X 2	7	2100	Unknown	Good	(—)
2	56	M	Tonsillitis Angina pectoris	Normal flora ↓ Normal flora	150 X 2	7	2100	Unknown	Good	(—)
3	39	M	Tonsillitis (—)	β -Streptococcus sp. ↓ β -Streptococcus sp.	150 X 2	7	2100	Unchanged	Poor	(—)
4	23	M	Bronchitis (—)	Normal flora ↓ Normal flora	150 X 2	7	2100	Unknown	Good	(—)
5	27	M	Bronchitis (—)	Normal flora ↓ Normal flora	150 X 2	7	2100	Unknown	Good	(—)
6	52	F	Bronchitis (—)	Normal flora ↓ Normal flora	150 X 2	7	2100	Unknown	Good	(—)
7	53	F	Bronchitis (—)	Normal flora ↓ N.D.	150 X 2	7	2100	Unknown	Good	(—)
8	31	F	Pneumonia (—)	Normal flora ↓ Normal flora	150 X 2	7	2100	Unknown	Good	(—)
9	27	F	Pneumonia (—)	Normal flora ↓ Normal flora	150 X 2	7	2100	Unknown	Good	(—)
10	62	F	Pneumonia Chronic hepatitis	Normal flora ↓ Normal flora	150 X 2	14	4200	Unknown	Good	(—)
11	65	F	Pneumonia (—)	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	150 X 2	14	4200	Eradicated	Good	(—)
12	36	M	Pneumonia (—)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	150 X 2	14	4200	Eradicated	Good	(—)
13	26	F	Tuberculosis (—)	Normal flora ↓ Normal flora	150 X 2	7	2100	Unknown	Not evaluable	(—)

N.D.: Not detected

症例1および2は急性扁桃炎症例で、扁桃膿培養では常在菌のみ検出され起炎菌を明らかにすることはできなかったが、臨床的にはいずれも有効であった。症例3は同じく急性扁桃炎症例で、扁桃膿培養にて β -Streptococcusが検出されたが本剤投与にても除菌されず、臨床的にも無効であった。症例4から症例7は急性気管支炎例で、喀痰培養では常在菌のみ検出され起炎菌を明らかにすることはできなかったが、臨床的にはいずれも有効であった。症例8から症例12は急性肺炎症例で症例10のみが基礎疾患として慢性肝炎を有していた。症例8, 9, 10においては、喀痰培養で常在菌のみ検出され起炎菌を明らかにすることはできなかったが、臨床的にはいずれ

も有効であった。症例11, 12においては、喀痰培養でそれぞれ *H. influenzae*, *S. pneumoniae* が検出されたがいずれも除菌され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。症例13は当初、急性肺炎を疑われ本剤を投与されたものの臨床症状の悪化がみられ、喀痰培養で結核菌は検出されなかったが抗結核剤療法にて軽快、治癒し、肺結核と診断されたため効果判定からは除外した。

臨床効果の判定ができた急性扁桃炎3例、急性気管支炎4例、急性肺炎5例の計12例の臨床的評価では有効11例、無効1例であり、有効率91.7%であった。

代表的な症例を2例示す。

Fig. 2 Case 1, 47 y.o. female: Acute tonsillitis

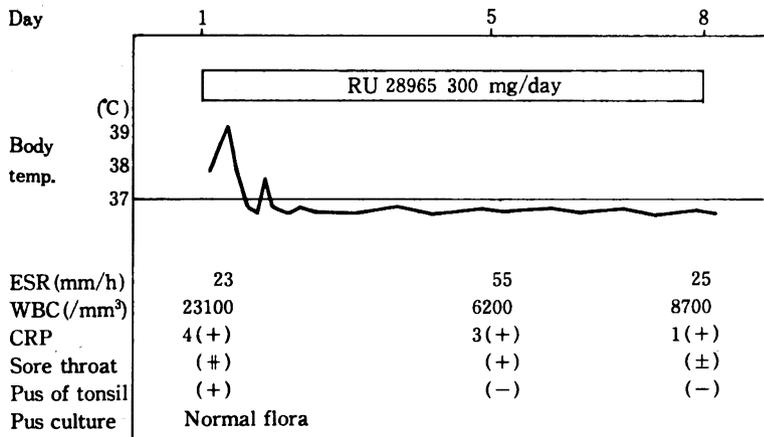


Fig. 3 Case 12, 36 y.o. male: Acute pneumonia

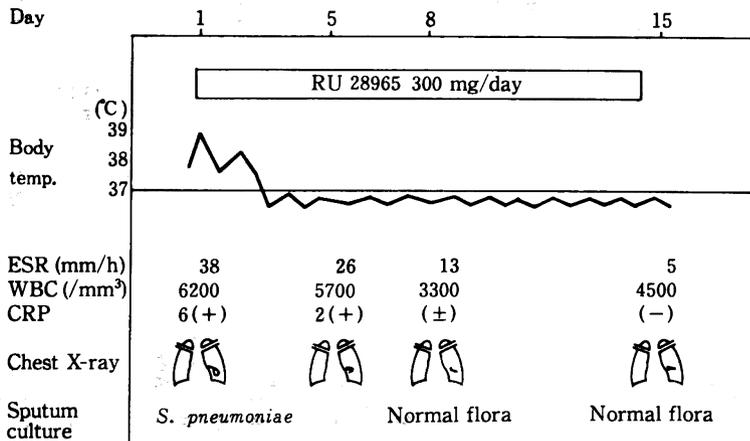


Table 2 Laboratory findings before and after treatment

No.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Platelets ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	Before	502	14.3	44.2	23100	0	0	79	17	4	27.2	17	17	144	0.62	12.2	0.9
	After	475	13.7	41.2	8700	0	2	68	24	6	32.1	15	14	134	0.31	18.1	0.9
2	Before	577	16.6	50.9	12500	0	1	55	38	6	25.9	18	26	106	0.40	13.8	1.3
	After	506	15.2	44.5	9600	0	0	49	46	5	22.3	21	30	111	0.65	11.4	1.1
3	Before	519	16.0	47.6	12900	0	4	71	19	6	23.1	104	217	210	0.83	16.0	1.3
	After	505	15.6	45.6	10100	0	1	56	41	2	33.5	18	41	139	0.30	14.7	1.4
4	Before	535	16.5	49.7	6800	0	1	36	57	6	30.0	13	4	109	0.77	12.9	1.0
	After	491	15.2	44.8	5700	0	1	70	25	4	43.6	14	7	98	0.50	12.5	0.9
5	Before	545	16.0	49.3	9300	0	0	80	17	3	29.3	22	12	109	1.37	12.5	1.0
	After	545	15.9	48.8	6500	0	1	62	31	6	29.2	21	19	110	1.14	12.0	1.0
6	Before	403	12.5	37.0	7400	0	0	54	35	11	36.8	9	10	123	1.10	13.3	0.8
	After	400	12.3	36.5	4500	0	0	65	31	4	39.6	5	10	128	0.51	12.2	0.8
7	Before	417	12.5	37.2	5500	0	1	71	24	4	23.0	16	11	125	0.51	14.7	0.9
	After	394	11.7	34.7	4000	0	1	61	33	5	24.4	20	11	109	0.53	14.3	0.9
8	Before	419	11.5	34.1	5400	0	3	61	30	6	57.2	19	11	110	0.30	12.2	1.0
	After	440	12.0	36.3	4000	0	3	35	59	3	36.6	15	12	129	0.40	12.0	0.8
9	Before	423	12.2	36.7	7400	0	1	68	27	4	30.0	12	12	155	0.52	12.1	0.9
	After	396	11.5	34.5	3700	0	0	43	52	5	21.8	22	13	169	0.45	14.0	0.9
10	Before	352	12.6	37.6	9700	0	0	67	26	7	15.6	39	23	106	1.54	10.4	0.8
	After	327	11.5	34.5	2300	0	0	46	50	4	8.5	88	51	128	0.90	13.7	0.7
11	Before	430	14.5	42.2	12900	0	0	72	24	4	28.2	20	14	138	0.53	17.2	0.8
	After	403	13.4	39.6	5600	0	1	62	33	4	22.6	23	15	151	0.45	12.9	0.8
12	Before	471	14.4	42.4	6200	0	2	69	25	4	31.1	25	26	88	1.39	18.9	0.9
	After	493	15.0	44.8	4500	0	0	65	29	6	29.7	13	12	83	0.48	15.3	0.9
13	Before	446	11.1	34.0	10100	0	0	75	21	4	52.4	12	3	122	0.30	13.4	0.8
	After	445	10.6	33.3	10300	0	0	84	12	4	60.6	8	12	152	0.39	10.5	0.9

症例1: F.A., 47歳, 女(急性扁桃炎)

昭和61年3月6日より発熱, 咽頭痛が出現し, 翌日当院受診。扁桃腫大, 発赤, 扁桃膿栓を認め急性扁桃炎と診断された。扁桃膿栓培養では常在菌のみ検出され起炎菌を明らかにすることはできなかったが, RU 28965 1回150 mgを1日2回経口投与で2日目に解熱し, 扁桃膿栓も4日目に消失し, 有効と判定された(Fig. 2)。

症例12: K.T., 36歳, 男(急性肺炎)

昭和61年2月26日より39℃台の発熱, 胸痛, 咳嗽, 膿性痰, 血痰が出現し, 2月28日当院受診。胸部レ線上で左中下肺野に浸潤影を認め急性肺炎と診断された。本剤1回150 mg, 1日2回経口投与で2日目に解熱し, 4日目に血痰, 胸痛が消失し, 咳嗽, 膿性痰も14日後に消失した。喀痰培養では *S. pneumoniae* が検出されたが本剤投与により除菌された(Fig. 3)。

III. 副作用と臨床検査値異常

本剤投与中に本剤によると思われる副作用は13例中1例にもみられなかった。

本剤投与前後に施行した末梢血, 肝機能, 腎機能検査などの臨床検査値は Table 2に示したとおりである。症例9ではAI-Pの増加(155→169 IU)が認められた。また, 症例10では白血球減少(WBC 9700→2300/mm³), 血小板減少(Plts 15.6→8.5×10⁴/mm³), プロトロンビン時間の延長(PT 10.1→12.4秒), 肝機能障害(GOT 39→88 IU, GPT 23→51 IU)がみられたが, 本例は軽度の慢性肝炎を有していたため, GOT, GPTの増加は本剤と関連し

たものであるか否かは不明である。これらの臨床検査値の異常はいずれも軽度で一過性であった。

IV. 考 察

RU 28965はこれまでの基礎的検討から *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* などのグラム陽性菌, さらには嫌気性菌, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* などに良好な抗菌活性を有している¹⁾ことが知られている。

今回, 我々はこのような基礎的評価をふまえた上で, RU 28965を急性扁桃炎3例, 急性気管支炎4例, 急性肺炎5例計12例の各種内科領域呼吸器感染症に投与し, 91.7%という高い有効率を得た。このことは本剤が経口剤であるために, 投与症例が全て軽症または中等症であったことを考慮しても優れた成績であったといえる。

また, 症例数は少ないものの1例においても副作用の発現を認めなかった。本剤投与前後における臨床検査値の異常は2例でみられたが, いずれも軽度で一過性であった。

以上より, RU 28965は呼吸器感染症において十分有用と考えられ, 今後更なる検討に値する抗生剤であると思われる。

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, 1987

RU 28965 IN RESPIRATORY INFECTIONS

MITSUO OBANA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki

A new antibiotic, RU 28965, was administered for 7~14 days at daily doses of 300 mg to 13 patients, including 3 cases of acute tonsillitis, 4 of acute bronchitis, 5 of acute pneumonia and 1 of lung tuberculosis.

The clinical effects were good in 11 cases, poor in 1 case and not evaluable in 1 case. The total efficacy rate was 91.7%. No side-effects were observed.

Laboratory findings revealed leukopenia, thrombocytopenia and prolongation of prothrombin time with elevation of S-GOT and S-GPT in 1 case and elevation of AI-P in 1 case.