

## 呼吸器感染症に対する RU 28965の臨床的検討

伊藤 章・池田大忠・福田直人・大久保隆男

横浜市立大学医学部第一内科学教室

RU 28965(Roxithromycin)を外来症例の軽・中等症の呼吸器感染症11例に投与し、以下の成績が得られた。

1. 対象症例は急性上気道感染症3例、急性気管支炎2例、肺炎3例、PAP1例、慢性気管支炎1例、肺二次感染気管支炎1例、計11例である。
2. 臨床的には著効2例、有効4例、やや有効1例、無効4例で、有効率は54.5%であった。
3. 急性気道感染症は5例中4例が有効以上で、有効率は80.0%と全国集計と大差なかったが、肺炎、慢性気管支炎、肺二次感染例の有効率が33.3%と低く、全体の有効率を下げた原因となっている。
4. 細菌学的には5例で菌が判明し、3例で消失、1例は不変、1例は不明で、新たに1例で *P. aeruginosa* が出現した。
5. 副作用は腹部膨満感と食欲不振といった軽度の消化器症状のみみられた。
6. 臨床検査値異常は特に認められなかった。
7. 十分、症例を選択して本剤を用いれば、呼吸器感染症に対して有用な抗生剤となり得るであろう。

RU 28965はエリスロマイシン A の9位のケトン2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換した半合成マクロライド系抗生物質で、胃酸抵抗性にすぐれ、とりわけ吸収にすぐれ組織移行もよく、血中半減期も約7-10時間と長く、用量依存性である<sup>1)</sup>。抗菌スペクトルは *in vitro* ではエリスロマイシンとほぼ同等であり、グラム陽性菌、嫌気性菌、*Mycoplasma*、*Legionella*、*Chlamydia*などに良好な感受性を示す。*in vivo*における抗菌力は、既存のマクロライド系抗生物質に比し2-数十倍すぐれている<sup>1-4)</sup>。

これらの特徴から、1日量300 mgの用法・用量で治療効果が期待でき、従って肝障害の発現も少ないと期待されている。

今回、本剤を内科領域呼吸器感染症に用いる機会を得たので、その成績、安全性などについて報告する。

### I. 臨床的検討方法

当内科通院中あるいは入院中の患者に発症した呼吸器感染症に対し、有効性、安全性、用法・用量などについて検討した。

投与法は1回150 mgまたは200 mgを、1日2回または3回経口投与した。

本剤投与前には患者の了解を得た上で投与を開始し、本剤投与の目的に影響を及ぼすと考えられる他の抗生剤や抗菌剤、抗炎症剤、鎮痛解熱剤、ステロイド剤などの併用は原則として禁止した。

本剤投与前・中・後の自他覚症状について観察するとともに、本剤投与中の副作用についても観察し、また、本剤投与前・中・後における臨床検査値への本剤の影響を観察する目的で、末梢血、肝機能検査、腎機能検査、尿所見、その他の項目について検査した。

効果判定は臨床症状、白血球数、好中球割合、CRP、血沈、胸部X線所見、菌の消長、喀痰量、喀痰の性状などにより、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

細菌学的効果は菌の消長により、消失、減少、不変、菌交代、不明とした。

対象呼吸器感染症は急性上気道感染症3例、急性気管支炎2例、肺炎3例、PAP1例、慢性気管支炎1例、肺二次感染(気管支炎)1例、計11例である。

### II. 臨床成績

対象症例は11例で、その内訳は急性上気道感染症3例、急性気管支炎2例、肺炎3例、PAP1例、慢性気管支炎1例、肺二次感染(気管支炎)1例で、男4例、女7例で21歳から55歳に及び、20歳代と50歳代が各々4例ずつで、あとは40歳代2例、30歳代1例である(Table 1)。

投与量は1回150 mg 1日2回6例、1回200 mg 1日2回4例、1回150 mg 1日3回1例で、1日量は300 mg 6例、400 mg 4例、450 mg 1例で、投与期間は4日から18日間で、7日間以内4例、8日間以上7例で、うち5例は14日間投与であった。

Table 1 Clinical efficacy of RU 28965 treatment

Case No.	Age-Sex	Diagnosis	Administration		Isolated organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects	Remarks
			Daily dose (mg X times)	Duration (days)					
1	21 · F	Acute tonsillitis	150 X 2	4	<i>S. aureus</i> → N.F.	Excellent	Eradicated	(-)	White coating disappeared Pyretolysis
2	22 · M	Acute pharyngitis	200 X 2	8	N.F. → N.D.	Poor	Unknown	Anorexia	No pyretolysis Pharyngeal flare unchanged
3	25 · F	Acute upper respiratory tract infection	150 X 2	7	N.D. → N.D.	Good	Unknown	(-)	Pyretolysis CRP, WBC improved
4	37 · M	Acute bronchitis	200 X 2	14	<i>H. parainfluenzae</i> → (-)	Good	Eradicated	(-)	Pyretolysis Symptoms improved CRP (+) → (-)
5	24 · F	Acute bronchitis	200 X 2	7	N.F. → (-)	Good	Unknown	(-)	Pyretolysis Symptoms improved CRP (±) → (-)
6	46 · M	Pneumonia	200 X 2	7	<i>S. aureus</i> → N.T.	Poor	Unknown	(-)	Chest X-P unchanged Markedly improved by changing RU 28965 to another drug
7	52 · F	Pneumonia	150 X 2	14	N.F. → <i>P. aeruginosa</i>	Poor	Unknown	(-)	Clinical symptoms, chest auscultatory findings and chest X-P findings unchanged
8	53 · F	Pneumonia	150 X 2	14	N.F. → N.F.	Excellent	Unknown	(-)	Pyretolysis Chest shadow disappeared CRP, Neutrocyte improved
9	40 · M	PAP	150 X 3	18	N.F. → N.T.	Good	Unknown	Flatulence	Findings/test results improved
10	54 · F	Chronic bronchitis	150 X 2	14	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Fair	Unchanged	(-)	Symptoms relieved (cough, sputum)
11	55 · F	Secondary Pulmonary infection	150 X 2	14	<i>S. aureus</i> → N.F.	Poor	Eradicated	(-)	No pyretolysis Chest X-P, CRP unchanged

N.F.: Normal flora N.D.: Not detected N.T.: Not tested

5例より起炎菌が検出され、*S. aureus* 3例、*H. parainfluenzae* 1例、*P. aeruginosa* 1例で、*S. aureus* 2例と*H. parainfluenzae* 1例は消失したが、*S. aureus* 1例は不明で、*P. aeruginosa* 1例は不変であった。また、1例では新たに*P. aeruginosa* が出現した。

臨床的には著効2例、有効4例、やや有効1例、無効4例で、無効例は肺炎2例、咽頭炎1例、肺二次感染(気管支炎)1例で、1日投与量は300mg 2例、400mg 2例で、*S. aureus* 検出例と*P. aeruginosa* 検出例が含まれている。

急性上気道炎(症例1~5)は5例中著効1例、有効3例、無効1例で、4例が有効以上の成績で有効率80.0%と良好であったが、慢性気管支炎や肺二次感染気管支炎(症例10, 11)はやや有効、無効が各々1例で、有効症例は認められなかった。

また、肺炎例は4例(症例6~9)あったが、PAPは有効であったが、他の3例の細菌性肺炎では1例著効のみで、他の2例は無効であった(Table 2)。

1日投与量別では、1日量300mg 投与例6例、1日量400mg 投与例4例とも有効率は各々50.0%で、1日量450mg 投与例は1例のみであったが、臨床的には有効であった(Table 3)。

副作用は2例で認められ、いずれも消化器症状で軽度であったが、1例は本人の判断で投与を中止し、他の1例は継続投与中に消失した。1例は腹部膨満感で1日投

与量450mgであり、3日目には症状も消失し、他の1例は食欲不振で1日投与量は400mg、本人の判断で投与を中止している。

臨床検査値では、本剤によると思われる異常値は認められなかった(Table 4)。

2, 3症例を示す。

症例1: 21歳, 女, 急性扁桃腺炎(Fig. 1)

37.5℃の発熱, 咽頭痛, 嚥下困難があり来院。扁桃には苔付着, 頸部リンパ腺腫脹あり, 白血球数も9600と軽度増加のため, 本剤1回150mg 1日2回経口投与を開始した。扁桃部白苔培養にて*S. aureus*を検出した。

本剤投与翌日には解熱し, 咽頭痛も消失し, 扁桃白苔も4日目には消失し, 咽頭培養にても菌は証明されなくなった。

臨床的には著効と判定した。

副作用は特に認められず, 本剤投与前より認められたGOT, GPT, Al-Pの上昇は本剤投与とともに減少し, 投与中止後には正常化しており, 本剤による影響とは考えられなかった。

症例2: 22歳, 男, 急性咽頭炎(Fig. 2)

微熱, 全身倦怠感, 咳, 痰を主訴として来院。来院時, 咽頭発赤, 嚥下痛あり, 白血球数9300と増多がみられたため, 本剤1回200mg 1日2回投与を開始した。

8日目になって食欲不振が認められたため本人の判断

Table 2 Clinical efficacy classified by infection

Diagnosis \ Evaluation	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute upper respiratory tract infection	3	1	1		1	2/3
Acute bronchitis	2		2			2/2
Pneumonia	3	1			2	1/3 (33.3)
PAP	1		1			1/1
Chronic bronchitis	1			1		0/1
Secondary Pulmonary infection	1				1	0/1
Total	11	2	4	1	4	6/11 (54.5)

Table 3 Clinical efficacy classified by daily dose

Daily dose \ Evaluation	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
300mg	6	2	1	1	2	3/6 (50.0)
400mg	4		2		2	2/4 (50.0)
450mg	1		1			1/1
Total	11	2	4	1	4	6/11 (54.5)

Table 4 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

No.		RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro		Lymph (%)	Mono (%)	PT time (s)	S-COT	S-GPT	Al-P	T-Bil	S-Cr (mg/dl)	C-Cr (ml/min)	BUN (mg/dl)
									Stabs (%)	Segs (%)										
1	Before	507	10.7	32.5	21.9	9600	1	0	4	34	55	6	—	159	171	448	—	0.9	—	11
	After	471	9.8	30.0	22.4	6300	1	0	2	27	65	5	—	184	216	371	0.3	0.9	—	12
2	Before	571	16.4	49.9	24.3	9300	0	1	2	51	38	8	—	19	18	112	—	1.0	—	9
	After	546	16.0	46.5	24.9	4300	1	1	1	69	24	4	—	18	15	114	1.0	1.1	—	10
3	Before	391	9.9	30.1	24.8	9100	1	0	20	31	42	6	—	152	173	715	0.3	1.1	—	9
	After	367	9.2	28.3	37.2	4500	0	1	4	45	42	8	—	26	29	470	0.2	0.8	—	8
4	Before	511	15.2	45.1	21.4	9100	3	0	1	68	21	7	—	20	16	146	0.9	1.3	—	14
	After	495	14.7	43.4	17.5	3700	1	0	0	54	38	7	—	18	16	126	0.6	1.2	—	13
5	Before	420	12.2	37.5	25.3	7200	8	0	2	72	15	3	—	16	11	110	—	1.1	—	11
	After	412	12.1	37.2	26.1	6800	4	0	2	64	27	3	—	17	7	111	—	1.0	—	12
6	Before	442	14.6	42.8	29.7	7200	1	0	1	63	26	9	10.9	14	9	145	0.5	1.2	—	14
	After	420	13.8	40.6	30.4	7600	2	0	3	64	23	8	10.4	16	8	154	0.5	1.2	—	15
7	Before	461	12.7	38.0	32.8	3700	2	1	1	60	33	2	10.2	19	20	182	0.5	1.0	71.0	11
	After	467	12.9	39.9	29.3	3400	5	2	0	51	41	1	9.6	20	21	197	0.9	0.9	92.2	11
8	Before	349	11.1	33.0	28.2	8000	1	0	0	72	21	6	—	24	16	121	0.3	0.9	—	16
	After	345	11.1	32.6	24.5	9900	5	0	1	43	46	5	—	32	22	112	0.4	0.9	—	16
9	Before	451	14.5	41.3	34.9	9200	2	0	4	65	19	10	—	20	14	155	—	1.3	—	12
	After	497	14.6	44.6	21.2	8000	5	1	2	56	32	4	—	20	12	148	0.5	1.2	—	20
10	Before	437	13.8	40.5	12.9	4300	2	0	3	64	25	6	—	44	24	200	0.4	1.0	—	12
	After	411	13.0	37.8	10.0	3800	2	1	4	49	34	10	—	35	20	—	0.1	0.9	—	11
11	Before	414	12.1	35.4	42.3	8800	0	0	4	79	12	5	11.4	15	3	175	0.3	0.8	—	10
	After	388	11.2	33.2	39.5	6000	3	3	7	71	7	9	10.7	13	3	164	0.4	0.7	33.2	8

Fig. 1 Case No. 1, 21 y. o., Female, Acute tonsillitis

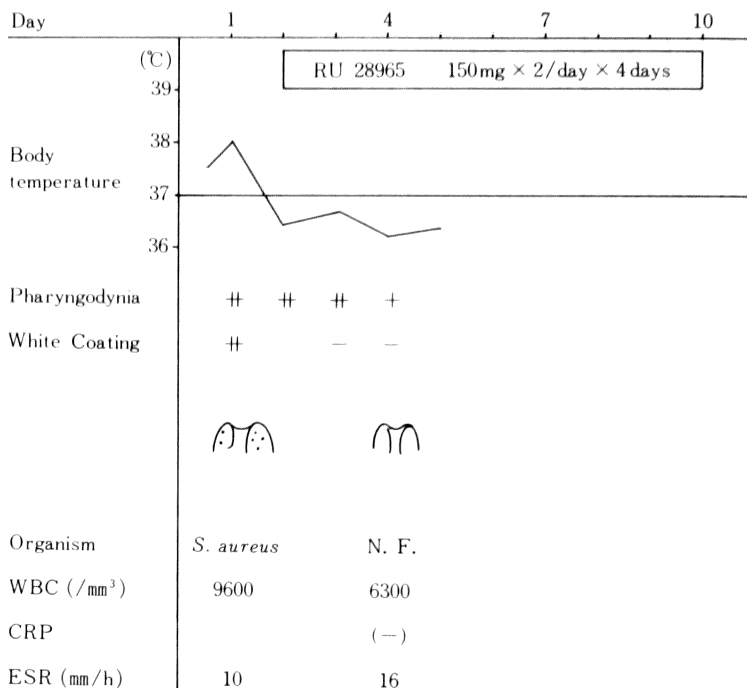
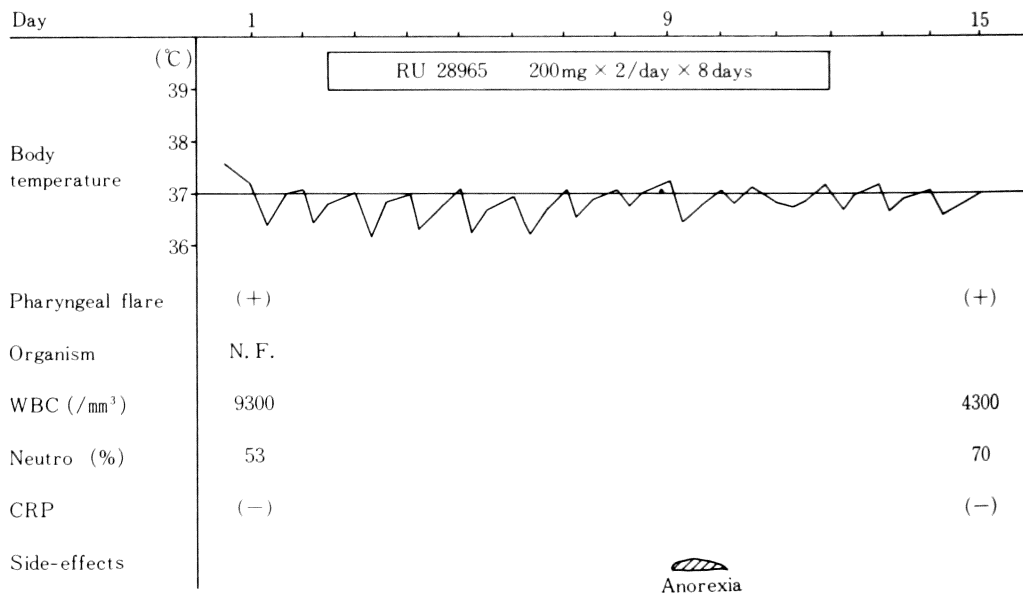


Fig. 2 Case No. 2, 22 y. o., Male, Acute pharyngitis



で中止したところ、翌日には食欲不振もみられなくなった。

この間、微熱は継続し、14日目に来院した折には咽頭発赤は残存しており、臨床的には無効と判定した。

咽頭および喀痰からは有意菌は検出されなかった。

症例8:53歳、女、肺炎(Fig. 3)

9月中旬より膿性黄色痰、咳、37.3℃、胸痛あり来院。白血球数は8000で増多は認められなかったが、好中球72%と増多を示し、CRP+、胸部陰影上、右下野に陰影を認めた。喀痰培養では特に有意な菌は認められなかった。

本剤1回150mg1日2回投与を開始したところ徐々に解熱し、喀痰性状も黄白色から白色粘性へと変化し、本剤投与7日目の胸部レ線像では肺陰影も消失していた。臨床的には著効と判定した。

14日間投与したが副作用は特に認められず、本剤によると思われる臨床検査値異常も認められなかった。

症例9:40歳、男、PAP(Fig. 4)

38.5℃の発熱、近医にてAMPC内服するも解熱せず、咳が続くため来院。来院時36.7℃であったが咳激しく、鎮咳剤のみにて様子をみていたが発熱もみられるようになり、寒冷凝集素価512倍と高値のためPAPを疑い、本

剤投与を開始した。

1回150mg1日3回投与を行ったところ4日目からは解熱し、ピソルボンのみの併用であったが咳も徐々に軽減した。喀痰中からは特に有意な菌は認められなかった。マイコプラズマ抗体価は、CFは4倍以下、IHAは40倍以下で、寒冷凝集反応が512倍と高値を示したが、本剤投与後に128倍にまで低下した。X線には特に陰影は認められなかったが、寒冷凝集価が高値のためPAPとした。

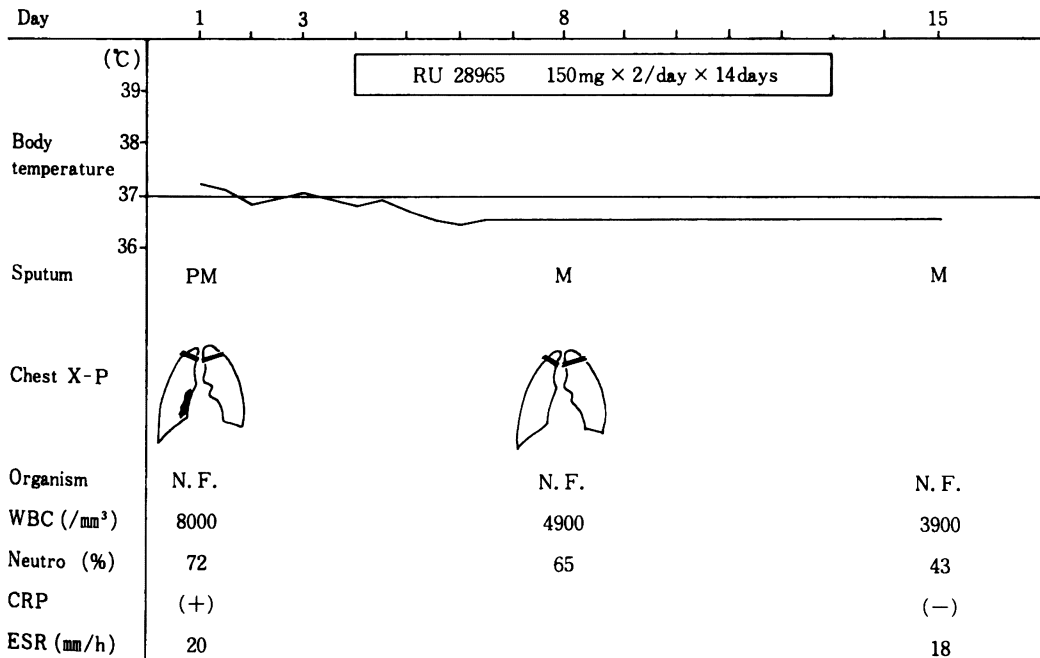
臨床的には解熱し、咳は残存したが、CRP、血沈も改善し、白血球増多も正常化し、本剤は18日間で中止したが有効と判定した。

副作用としては、本剤投与12日目頃より腹部膨満感を訴えたが、特に治療を行う必要もなく3日後で消失し、本剤によると思われる異常値は特に認められなかった。

### Ⅲ. 考 按

RU 28965は新しい半合成マクロライド系抗生物質で、Erythromycinと同様の抗菌力を示し、胃酸に安定で、吸収がよく、*in vivo* 抗菌力は従来のマクロライド系抗生物質に比べてすぐれている。また、血中濃度も高く、血中半減期も7~10時間と長いことから、1日量300mg

Fig. 3 Case No. 8, 53y.o., Female, Pneumonia



でしかも1日2回投与で治療効果が期待できるため、肝障害の発現も少ないと期待されている。

これらの特徴を有する本剤を臨床的に各種呼吸器感染症に投与して、有効性、安全性の検討を行った。

我々の投与した症例はいずれも軽症ないし中等症例であったが、臨床的には著効2例、有効4例、やや有効1例、無効4例で、11例中6例54.5%の有効率であった。

全国集計における呼吸器感染症の有効率は、呼吸器感染症全体では543例中著効78例、有効324例、やや有効88例、無効53例で、有効率は74.0%となっておりはるかに高率である。

急性上気道感染症は有効率80.9%、肺炎80.1%、慢性気道感染症58.8%、その他の感染症20.0%で、慢性気道感染症とその他の感染症が有効率が低いが、我々の検討症例には各々1例ずつしか含まれておらず、疾患のかたよりによる有効率の低さでは説明できない。

急性上気道感染症は我々の検討例では80.0%の有効率であり、全国集計と大差はみられないため、肺炎の有効率の低さ(50.0%)が全体の有効率を下げたと考えられよう。

1日投与量は、我々の検討例では300 mg と400 mg で

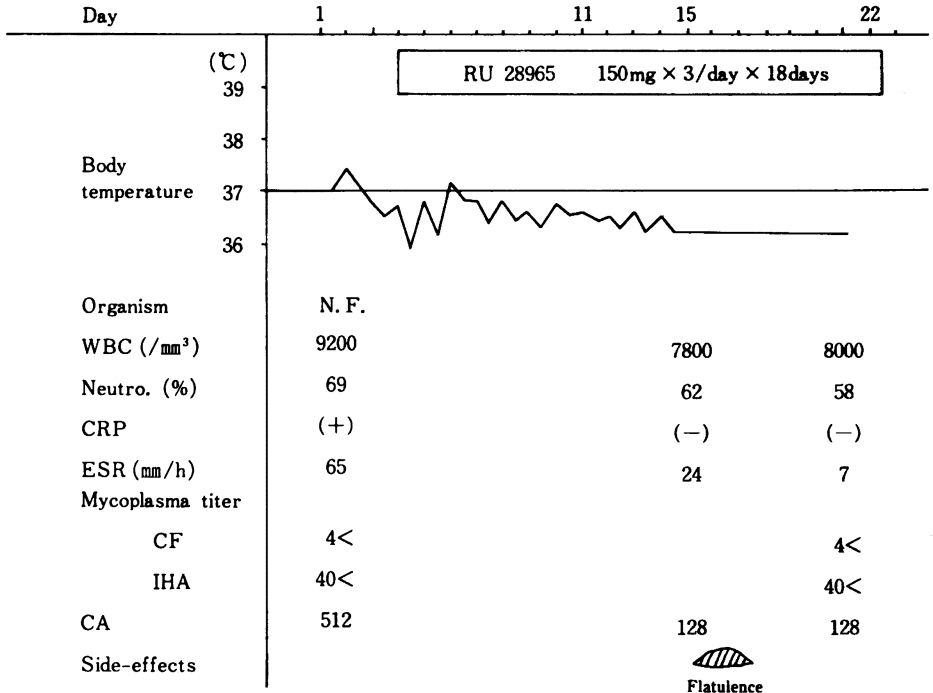
有効率は変わらなかったが、全国集計では400 mgの方が300 mgよりやや有効率はよくなっている。しかし、副作用の生じた2例は1日投与量は400 mgと450 mgであり、300 mgにはみられておらず、量が多くなる時には十分気をつけて投与する必要がある。幸い我々の症例では、腹部膨満感と食欲不振といった軽度の消化器症状がみられたにすぎず、全国集計でも消化器症状が最も多く、その他ではアレルギー症状などが主なものとなっている。

本剤は胃からの吸収もよいため1日量が少なく済み、マクロライド系薬剤にみられがちである肝障害の発生を少なくするであろうと期待されている。全国集計ではGOT、GPT上昇と好酸球増多が最も多い検査値異常であったが各々1.55%、2.15%で、他の抗生物質と比べても大差はみられていない。

以上、呼吸器感染症に対して本剤を臨床的に応用したが、一般呼吸器感染症に対しては有用な新マクロライド系抗生剤であるといえよう。

本論文の要旨はRU 28965研究会および第35回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムにおいて発表した。

Fig. 4 Case No. 9, 40 y. o., Male, PAP



## 文 献

- 1) J. F. CHANTOT, A. BRYSKIER and J. C. GASC : Anti-bacterial activity of roxithromycin, a laboratory evaluation. *The Journal of Antibiotics*. 39, 5 : 660~668, 1985
- 2) KENNETH V. I. ROISTON, BARBALA LEBIANC and D. H. HO : *In vitro* activity of RU 28965, a new macrolide, compared to that of erythromycin. *Journal of Antimicrobial Chemother.* 17 : 161~163, 1986
- 3) RU 28965説明書. 日本ルセル株式会社
- 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

## CLINICAL INVESTIGATION OF RU 28965 AGAINST RESPIRATORY INFECTIONS

AKIRA ITO, HIROTADA IKEDA, NAOTO FUKUDA and TAKAO OKUBO

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Yokohama City University, Yokohama

We administered RU 28965 (roxithromycin) to 11 outpatients with mild and intermediate respiratory infections. The results are presented here.

1. Cases treated included : acute upper respiratory infections ( 3 ), acute bronchitis ( 2 ), pneumonia ( 3 ), PAP ( 1 ), chronic bronchitis ( 1 ) and secondary pulmonary infection ( 1 ).

2. Clinical results were : markedly effective 2, effective 4, fairly effective 1 and ineffective 4, with an efficacy rate of 54.5%.

3. Four of the 5 cases of acute respiratory infection were graded as effective and above, with an efficacy rate of 80.0%—not much different from the national rate. However, the efficacy rate of cases of pneumonia, chronic respiratory infections and secondary infections was as low as 33.3%, which lowered the overall efficacy rate.

4. Bacteriologically, strains were detected in 5 cases, eradicated in 3 cases, unchanged in 1 case, unknown in 1 case and *P. aeruginosa* newly appeared in 1 case.

5. As side-effects, mild digestive symptoms such as flatus and anorexia were observed.

6. Abnormal laboratory test values were not observed.

7. If RU 28965 is used for carefully selected cases, it should prove an effective antibiotic for respiratory infections.