

RU 28965に関する臨床的検討

加藤政仁・林 嘉光・松浦 徹・伊藤 剛
多代友紀・武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科学教室

花木英和・宇佐美郁治・黒木秀明

名古屋市立東市民病院内科

新しい経口用マクロライド系抗生剤である RU 28965について臨床的に検討した。

肺炎3例(マイコプラズマ肺炎1例を含む)、急性気管支炎3例、慢性気道感染症急性増悪9例の各種呼吸器感染症15例に RU 28965を使用した。男性8例、女性7例。一日投与量は200 mg が3例、300 mg が12例、すべて分2で食前空腹時に投与した。投与日数は5～14日(平均8.3日)、総投与量は1.4～4.2 g(平均2.3 g)であった。臨床効果は肺炎3例では著効1例、有効2例であり有効率は100%、急性気管支炎3例では全例有効であり有効率は100%、慢性気道感染症急性増悪9例では著効1例、有効6例、やや有効1例、無効1例であり有効率は77.8%であった。全体の有効率は86.7%であった。細菌学的効果は *S. pneumoniae* 2株、*S. aureus* 1株、*H. influenzae* 1株、*B. catarrharis* 1株がそれぞれ除菌された。しかし1例 normal flora から *K. pneumoniae* と *H. influenzae* に菌交代した。自覚的な副作用は認めなかった。臨床検査値異常として GOT・GPT 上昇1例、好酸球増多1例がみられたが何れも軽度一過性であった。

以上の結果より、RU 28965は各種呼吸器感染症治療に有用性が高いと考えた。

RU 28965は Erythromycin A(EM)の9位のケトンと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の抗生物質である。その抗菌スペクトルは従来のマクロライド系抗生物質と同様であり、抗菌力もマクロライド系の抗生物質のうちで最も強力とされている EM とおおむね同等である。RU 28965の特徴は、従来のマクロライド系抗生物質は胃酸に対して不安定であるのに対して、酸に極めて安定であるため経口投与により胃酸で分解されず、高い血中濃度と持続性を示すことである¹⁾。

このような特徴を有する RU 28965を各種呼吸器感染症に投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討したので報告する。

I. 方 法

1. 対象症例

投与対象は昭和61年3月から昭和61年6月までに名古屋市立大学医学部第一内科および関連病院である名古屋市立東市民病院内科に外来通院および入院し、試験参加の同意を得た15例であった。男性8例、女性7例で年齢は16～76歳(平均57.9歳)。疾患の内訳は肺炎3例(マイコプラズマ肺炎1例を含む)、急性気管支炎3例、慢性気道感染症急性増悪9例であった。

2. 投与量および投与方法

1日投与量は200 mg が3例、300 mg が12例であり、それぞれ1日2回に分割し朝食前および夕食前30分に経口的に投与した。投与日数は5～14日(平均8.3日)、総投与量は1.4～4.2 g(平均2.3 g)であった。

3. 効果判定基準

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。

臨床効果は体温、咳嗽、喀痰の量および性状、胸部 X-P 所見、白血球数、CRP、赤沈値などの改善を指標として、次のような基準により各主治医が判定した。

著効(Excellent): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の著しい改善がみられたもの。

有効(Good): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の明らかな改善がみられたもの。

やや有効(Fair): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の軽度の改善がみられたもの。

無効(Poor): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の改善がみられなかったもの。

判定不能(Unknown): 臨床効果を判定できないもの。

細菌学的効果は分離菌の動向により消失(Eradicated)、減少(Decreased)、菌交代(Replaced)、不変(Unchanged)、不明(Unknown)に判定した。

Table 1 Clinical results

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease Complication	Isolated organism	Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
1	48 F	Pneumonia		<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	150×2	14	4.2	Good	Eradicated	—
2	16 M	Pneumonia		Not done	150×2	7	2.1	Good	Unknown	—
3	36 F	Mycoplasma pneumonia		Not done	100×2	7	1.4	Excellent	Unknown	—
4	45 F	Acute bronchitis		Normal flora	150×2	7	2.1	Good	Unknown	—
5	45 M	Acute bronchitis		Normal flora	150×2	7	2.1	Good	Unknown	—
6	74 M	Acute bronchitis	Sick sinus syndrome	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	150×2	7	2.1	Good	Eradicated	—
7	50 F	Acute exacerbation	Chronic bronchitis Rheumatoid arthritis	Not done	150×2	7	2.1	Poor	Unknown	—
8	73 M	Acute exacerbation	Chronic bronchitis	<i>B. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	150×2	7	2.1	Excellent	Eradicated	—
9	75 F	Acute exacerbation	Chronic bronchitis	Normal flora	100×2	7	1.4	Good	Unknown	—
10	76 M	Acute exacerbation	Chronic bronchitis	Normal flora	100×2	7	1.4	Good	Unknown	—
11	76 F	Acute exacerbation	Bronchiectasis	Not done ↓ <i>K. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	150×2	5	1.5	Good	Unknown	—
12	68 M	Acute exacerbation	Bronchiectasis	Normal flora	150×2	14	4.2	Good	Unknown	—
13	73 M	Acute exacerbation	Pulmonary emphysema Heart failure Prostatic hypertrophy	Normal flora	150×2	7	2.1	Good	Unknown	GOT ↑ GPT ↑
14	63 F	Acute exacerbation	Diffuse panbronchiolitis	<i>S. aureus</i> ↓ Normal flora	150×2	7	2.1	Good	Eradicated	Eosino ↑
15	50 M	Acute exacerbation	Diffuse panbronchiolitis	Normal flora	150×2	14	4.2	Fair	Unknown	—

II. 成績

1. 臨床効果

肺炎3例は著効1例、有効2例であり有効率は100%であった。急性気管支炎3例は全例有効であり有効率は100%であった。慢性気道感染症急性増悪9例は著効1例、有効6例、やや有効1例、無効1例であり有効率は77.8%であった。全体の有効率は86.7%であった(Table 1)。

2. 細菌学的効果

Case 1 で分離された *S. pneumoniae*, Case 6 で分離された *H. influenzae*, Case 8 で分離された *B. catarrharis* と *S. pneumoniae* の複数菌, Case 14 で分離された *S. aureus* がそれぞれ除菌された。Case 11 は normal flora から *K. pneumoniae* と *H. influenzae* に菌交代した(Table 1)。

3. 副作用

RU 28965 が原因と考えられる自覚的な副作用は認めなかった。臨床検査値異常としてCase 13 で軽度のGOT・GPT 上昇(9→52, 10→55)が認められ、本剤との因

果関係があると考えられた。約1ヶ月後の検査では正常であった。またCase 14 で本剤投与中に一過性に好酸球の上昇(0→11→6%)がみられた(Table 2)。

4. 代表例の紹介

Case 1: 48歳 女性 肺炎

2~3日前から発熱、咳嗽、喀痰持続し来院、胸部X-Pにて右下肺野に浸潤影を認め入院となった。本剤1回150 mg、1日2回、14日間投与により自覚症状改善し、白血球数9100→7800、CRP 2+→-となり、胸部X-P所見、聴診所見の改善もみられ有効と判定した。また喀痰から *S. pneumoniae* が分離されたが本剤投与により除菌された。分離された *S. pneumoniae* に対する本剤のMICは0.2 µg/mlであった。

Case 3: 36歳 女性 マイコプラズマ肺炎

子供がマイコプラズマ肺炎で入院し看病後3~4日して発熱、咳嗽、喀痰出現し来院、胸部X-Pにて右上肺野に淡い浸潤影を認め本剤を投与した。1回100 mg、1日2回、7日間投与により短期間に自覚症状改善し、CRP

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Before After	ESR	CRP	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	40	2+	386	9100	22.0	5	13	11	76	14	0.6
	After	17	-	372	7800	39.9	5					
2	Before	13	+	506	8300	24.7	3	12	9	277	17	0.9
	After	3	-	522	5900	30.7	2	12	13	253	15	1.1
3	Before	18	4+	461	6700	20.4	2	10	9	133	10	0.6
	After	12	±	454	5500	32.2	0	13	13	143	11	0.6
4	Before	37	+	408	5700	21.3	1	11	11	160	7	0.4
	After	43	2+	439	4900	22.9	0	10	13	158	11	0.5
5	Before	58	4+	514	10100	23.8	2	21	17	78	14	1.0
	After	47	+	493	9500	30.5	5	30	34	73	18	1.2
6	Before	52	±	379	6900	27.1	4	23	23	70	15	1.0
	After	45	-	389	6400	28.5	6	26	21	70	14	1.0
7	Before	15	+	467	4800	32.1	6	13	11	139	18	0.6
	After	10	+	455	5700	33.0	1	14	11	162	16	0.7
8	Before	30	6+	486	23200	25.1						
	After		+	445	9100	31.9	8					
9	Before	3	2+	446	15300	42.7	0	18	18	200	13	0.7
	After	29	+	422	14100	43.2	0	17	16	202	11	0.6
10	Before		-	475	7900	28.5	0	15	16	177	23	0.7
	After		-	474	7800	25.6	2	11	12	159	25	0.8
11	Before	68	+	419	6000	45.8	0					
	After		+					15	16	139	14	0.8
12	Before	58	2+	401	5200	31.3	10	18	16	188	21	1.4
	After	40	±	424	4500	28.8	6	19	10	153	16	1.4
13	Before	29	5+	440	7600	31.0	0	9	10	172	16	0.8
	After	6	+	451	7300	46.2	3	52	55	203	13	0.9
14	Before	38	+	426	16700	27.5	0	12	9	251	13	0.6
	After	63	+	403	9500	45.7	6	4	11	230	8	0.6
15	Before	80	2+	462	6000	41.9	4	23	16	91	12	0.9
	After	48	+	455	6400	36.3	4	22	17	88	13	1.0

4+→±となり、胸部X-P所見の改善もみられ著効と判定した。初診時マイコプラズマ抗体32倍以下であったが2週間後128倍に上昇しマイコプラズマ肺炎と診断した。

Case 5: 45歳 男性 急性気管支炎

2~3日前から発熱、咳嗽、喀痰持続し来院した。本剤1回150 mg, 1日2回, 7日間投与により自覚症状改善し、白血球数10100→9500, CRP 4+→+となり有効と判定した。

Case 6: 74歳 男性 急性気管支炎

洞機能不全症候群にて外来治療中、約10日前から微熱、咳嗽、喀痰あり本剤を投与した。1回150 mg, 1日2回, 7日間投与により自覚症状改善し、CRP ±→-となり有効と判定した。また喀痰から *H. influenzae* が分離されたが本剤投与により除菌された。分離された *H. influenzae* に対する本剤の MIC は3.13 µg/mlであった。

Case 8: 73歳 男性 慢性気道感染症急性増悪

慢性気管支炎にて外来治療中、発熱、咳嗽、喀痰の膿性化をきたし本剤を投与した。1回150 mg, 1日2回, 7日間投与により喀痰の粘性化と共に自覚症状改善し、白血球数23200→9100, CRP 6+→+となり有効と判定した。また喀痰から *B. catarrhalis* と *S. pneumoniae* の複数菌が分離されたが本剤投与により共に除菌された。

Case 12: 68歳 男性 慢性気道感染症急性増悪

気管支拡張症にて外来治療中、2~3日前から喀痰の膿性化をきたし本剤を投与した。1回150 mg, 1日2回, 14日間投与により喀痰は粘膿性痰から粘性痰に変わり、CRP 2+→±となり有効と判定した。

Case 14: 63歳 女性 慢性気道感染症急性増悪

びまん性汎細気管支炎にて外来治療中、微熱、咳嗽、喀痰量の増加および膿性化にともない呼吸困難状態となり入院となった。本剤1回150 mg, 1日2回, 7日間投与により自覚症状改善し、喀痰量減少し性状の改善もみられ、白血球数16700→9500となり有効と判定した。また喀痰から *S. aureus* が分離されたが本剤投与により除菌された。分離された *S. aureus* に対する本剤の MIC は0.2 µg/mlであった。

Ⅲ. 考 案

市中感染による呼吸器感染症に対してマクロライド系抗生物質は第一選択とすべき抗生物質である。それは市中感染の原因菌として *S. pneumoniae*, *S. aureus* などの

グラム陽性球菌や、*H. influenzae*, *M. pneumoniae* の頻度が高く、これらの菌種にマクロライド系抗生物質は強い抗菌力を有しているからである。

既存のマクロライド系抗生物質は酸に対して不安定であるため、経口投与されると胃酸により分解され高い血中濃度が得られなかったが、RU 28965は酸に安定であるため経口投与により高い血中濃度が得られている。健康成人にRU 28965を150 mg 空腹時に投与すると最高血中濃度は約1.5時間後に6 µg/mlを示し、EMの400 mg投与に比して約5倍の濃度であったと報告されている¹⁾。RU 28965の抗菌スペクトルは従来のマクロライド系抗生物質と同様に、グラム陽性球菌、嫌気性菌、*Mycoplasma* および *Legionella*, *H. influenzae*, *Neisseria* 等の一部のグラム陰性桿菌におよんでおり、その抗菌力はおおむねEMと同等であるといわれている¹⁾。

この様な特徴を有するRU 28965の臨床面での有用性を検討するため肺炎3例、急性気管支炎3例、慢性気道感染症急性増悪9例の計15例に本剤を使用した。その結果、有効率は肺炎100%、急性気管支炎100%、慢性気道感染症急性増悪77.8%であり、全体で86.7%であった。細菌学的効果は *S. pneumoniae* 2株、*S. aureus* 1株、*H. influenzae* 1株、*B. catarrhalis* 1株がそれぞれ除菌された。しかし1例 normal flora から *K. pneumoniae* と *H. influenzae* に菌交代した。今回検討した肺炎や急性気管支炎では、*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae* などの原因菌が判明したものを含めて100%の有効率が得られており、肺に基礎疾患のない急性の呼吸器感染症に対し本剤の第一選択剤としての意義が示されたと考えた。一方、慢性気道感染症急性増悪においても77.8%の高い有効率が得られ、*B. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* が除菌されるなど、慢性気道感染症急性増悪に対しても本剤は期待しうる抗生物質と考えた。本剤が原因と考えられる自覚的な副作用は認めなかった。臨床検査値異常としてGOT・GPT上昇が1例、好酸球増多が1例みられたが何れも軽度一過性であった。

以上の結果より、RU 28965は各種呼吸器感染症治療に有用かつ安全性の高いものと考えらる。

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

CLINICAL STUDIES ON RU 28965

MASAHITO KATO, YOSHIMITSU HAYASHI, TORU MATSUURA, GO ITO, TOMONORI TASHIRO and TOSHIHIKO TAKEUCHI
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University, Nagoya

HIDEKAZU HANAKI, IKUJI USAMI and HIDEAKI KUROKI
Department of Internal Medicine, Nagoya Higashi Municipal Hospital, Nagoya

We conducted a clinical study on RU 28965, a new oral macrolide, and obtained the following results.

RU 28965 was used for the treatment of 15 patients (8 males and 7 females) with various respiratory infections : 3 cases of pneumonia including one of mycoplasmal pneumonia, 3 of acute bronchitis and 9 of acute aggravation of chronic respiratory infection. RU 28965 was given in a fasting state to 3 patients at a daily dose of 200 mg divided into 2, and to 12 patients at a daily dose of 300 mg divided into 2 for 5~14 days consecutively (mean 8.3 days). The total dosage was 1.4~4.2 g with a mean of 2.3 g.

Clinically, efficacy in the 3 cases of pneumonia, RU 28965 was markedly effective in 1 case and effective in 2, an efficacy rate of 100%. It was effective in all 3 cases of acute bronchitis with an efficacy rate of 100%. In the 9 cases of acute aggravation of chronic respiratory infection, it was markedly effective in 1 case, effective in 6, slightly effective in 1 and ineffective in 1, with an efficacy rate of 77.8%. The overall efficacy rate was 86.7%.

Bacteriologically, 2 strains of *S. pneumoniae*, 1 of *S. aureus*, 1 of *H. influenzae* and 1 of *B. catarrhalis* were eradicated. In one case, however, normal flora were replaced by *K. pneumoniae* and *H. influenzae*. No subjective side-effects were observed. As abnormal laboratory test values, elevated GOT GPT was observed in 1 case and eosinophilia in 1, both of which were mild and temporary.

From the aforementioned results, we consider RU 28965 an effective and well-tolerated antibiotic for the treatment of various respiratory infections.