

高齢者における RU 28965の臨床的検討

山本和英・足立 暁・鈴木幹三・山本俊幸

名古屋市厚生院内科

新しく開発された経口マクロライド系抗生物質 RU 28965を高齢者における感染症 8例に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。疾患の内訳は肺炎3例、下気道感染症5例である。その結果、8例中著効1例、有効5例、無効2例で、有効率75%であった。細菌学的効果では *S. aureus* 2株、*S. pneumoniae* 1株は菌消失し、*H. influenzae* 2株では1株消失し、1株は *S. marcescens* に菌交代した。*S. marcescens* 4株は存続し、*P. aeruginosa* 4株では1株消失し、3株は存続した。副作用はみられず、臨床検査値異常は4例において好酸球増多がみられたが、いずれも本剤投与中止後軽快した。基礎疾患を有した高齢者を対象として以上の臨床成績が得られ、RU 28965の高齢者呼吸器感染症に対する有用性が示唆された。

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社において開発された半合成マクロライド系抗生物質であり、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ため、胃酸抵抗性に優れ、吸収がよく、半減期が長いという特徴を有する¹⁾。抗菌スペクトラムは他のマクロライド系抗生物質と同様に好気性グラム陽性菌、*Mycoplasma*、*Legionella*、*Chlamydia*、一部の嫌気性菌などに強い抗菌力を示し、その半減期の長さから、特に高齢者では投与量の減少が可能と考えられ、高い安全性が期待される薬剤である。

今回、この RU 28965を高齢者の呼吸器感染症に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。

I. 対象患者

対象患者は、昭和61年5月から昭和61年6月までに当科に入院した58歳から90歳までの高齢者(平均77歳)8例(男5例、女3例)であり、疾患の内訳は肺炎3例、下気道感染症5例である。基礎疾患は全例に認められ、脳血管障害後遺症、心不全、肝臓などがみられた(Table 1)。

II. 研究方法

RU 28965の投与は1回100 mgまたは150 mg 1日2回、原則として朝・夕、食前に服用した。投与日数は8日~10日(平均8.3日)、総投与量は1600~3000 mg(平均2075 mg)であった。本剤投与中は他の抗生物質の併用はしなかった。

治療効果判定は下記の基準に従った。

著効: 薬剤投与3日以内に明らかに解熱し1週間以内にCRPを含めた炎症所見が消失したもの。

有効: 1週間以内に解熱したが、CRPを含めた炎

症所見の改善が遅れたもの。

やや有効: 解熱傾向は認められるが、1週間後も完全に37℃以下にならず、CRPを含めた炎症所見の改善が少ないもの。

無効: 解熱傾向はなく、薬剤投与を継続しても発熱その他の所見に何ら改善が得られなかったもの。

副作用に関しては、発熱、発疹、消化器症状などの臨床症状、血液像、血小板数、肝・腎機能などをRU 28965投与の前後で観察した。

III. 臨床成績

1. 肺炎

Table 1に示すように、肺炎3例のうち著効1例(症例1)、有効2例(症例2、3)で、有効率100%であった。細菌学的効果では *S. pneumoniae* 1株、*S. aureus* 1株、*H. influenzae* 1株は消失し、*S. marcescens* 1株は存続した。

著効であった症例1を呈示する。

症例1: Y.A. 64歳、男、肺炎(Fig. 1)

脳血管障害後遺症のため杖歩行し、老人ホームで生活していたが、昭和61年5月24日38.4℃の発熱と咳嗽、胸痛が出現し、5月26日胸部X線で両肺下野に陰影を認め(Fig. 2)、肺炎と診断し入院した。TTAのグラム染色にてグラム陽性双球菌を多数認め(Fig. 3)、肺炎球菌を疑い同日よりRU 28965 1回150 mg、1日2回投与を開始したところ、翌日には解熱し、培養では *S. pneumoniae* と *H. influenzae* が各々3十分離され、本剤の8日間の使用により除菌され、胸部X線所見も改善し(Fig. 4)、著効と判定した。

2. 下気道感染症

Table 1 Clinical effects of RU 28965

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Daily dose (mg X times)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side-effects
1	64	M	Pneumonia	CVD Chronic sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> (##)	150 X 2	p.o.	8	Excellent	(-)
					<i>H. influenzae</i> (#) Normal flora					
2	74	M	Pneumonia	CVD Liver dysfunction	<i>S. marcescens</i> (±)	150 X 2	p.o.	10	Good	(-)
					<i>S. aureus</i> (±) <i>S. marcescens</i> (##)					
3	58	M	Pneumonia	CVD Old pulmonary tuberculosis	Not found	150 X 2	p.o.	8	Good	(-)
					Normal flora					
4	86	F	RTI	CVD Leukopenia	<i>S. marcescens</i> (##)	100 X 2	p.o.	8	Good	(-)
					<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>S. marcescens</i> (±) <i>P. aeruginosa</i> (±)					
5	86	F	RTI	CVD Leukopenia	<i>H. influenzae</i> (##)	100 X 2	p.o.	8	Good	(-)
					<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (±) <i>S. marcescens</i> (±)					
6	80	F	RTI	CVD Encapsulated pleural effusion	<i>S. aureus</i> (±)	100 X 2	p.o.	8	Good	(-)
					<i>S. marcescens</i> (±) <i>P. aeruginosa</i> (±) <i>S. marcescens</i> (+)					
7	76	M	RTI	CVD Aplastic anemia	<i>S. marcescens</i> (##)	150 X 2	p.o.	8	Poor	(-)
					<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>S. marcescens</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (+)					
8	90	M	RTI	Hepatoma Cardiac failure	Normal flora	100 X 2	p.o.	8	Poor	(-)
					Not done					

RTI : Respiratory tract infection
CVD : Cerebral vascular disease

Before treatment
After treatment

Isolated organism

下気道感染症 5 例では有効 3 例(症例 4-6), 無効 2 例(症例 7, 8)で, 有効率 60% であった (Table 1)。

細菌学的効果では *S. aureus* 1 株, *H. influenzae* 2 株中 1 株は消失し, *H. influenzae* 1 株は *S. marcescens* に菌交代した。また *S. marcescens* 3 株は存続し, *P. aeruginosa*

4 株のうち 1 株は消失, 3 株は存続した。

有効であった症例 5 を呈示する。

症例 5: K.M. 86 歳, 女, 下気道感染症 (Fig. 5)

基礎疾患として, 白血球減少症を有し寝たきりであった。昭和 61 年 6 月 13 日より発熱, 喀痰が出現し, 下気道

Fig. 1 Case 1, 64 y.o. M (Pneumonia)

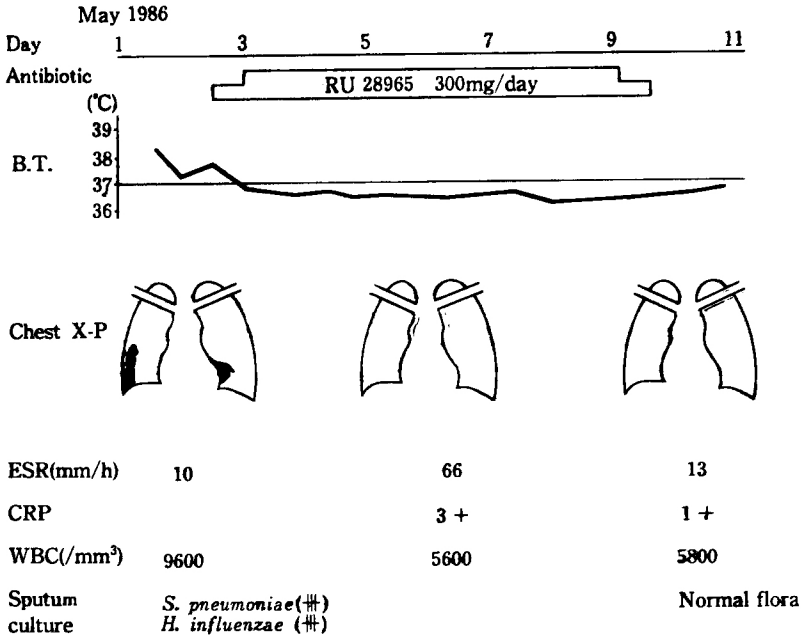
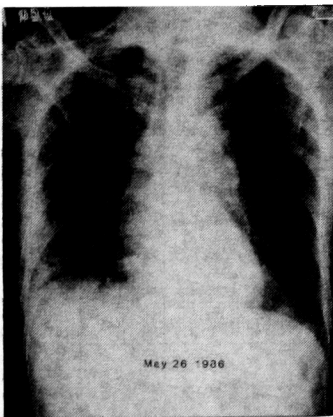
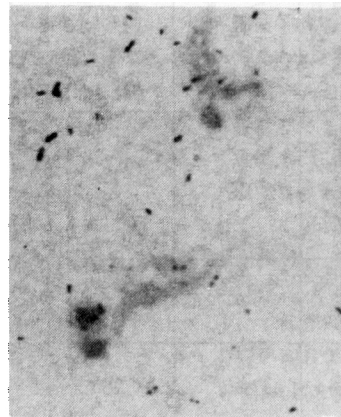


Fig. 2 Roentgenogram of case 1 (Before treatment)



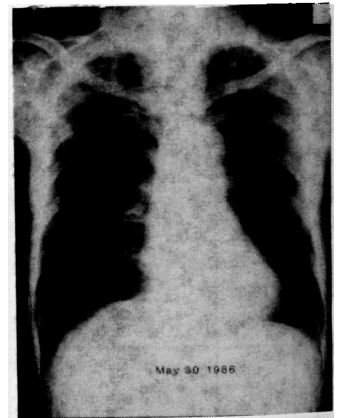
Chest X-ray taken on day 2 shows infiltrative shadows in the bilateral lower lung fields.

Fig. 3 Gram stain of case 1



Gram stain of transtracheal aspirate shows Gram positive diplococci.

Fig. 4 Roentgenogram of case 1 (After treatment)



Chest X-ray taken on day 6 shows a clearing of the shadows.

感染症と診断し6月14日よりRU 28965 100 mg 1日2回の投与を開始したところ、翌日には解熱し、喀痰より *H. influenzae* が2+検出され、本剤8日間の使用により臨床症状、炎症所見は軽快し、*H. influenzae* は除菌され、有効と判定した。

以上、呼吸器感染症8例におけるRU 28965の治療成績は著効1例、有効5例、無効2例で、有効率75%であった。

3. 副作用

副作用と考えられる臨床症状は認められなかったが、臨床検査値異常として、症例1, 2, 4, 5で各々投与開始後4, 5, 7日目と投与中止後2日目に好酸球の軽度の増加がみられた。また、症例4で投与開始1日目にGOTの軽度の上昇がみられたが、いずれも投与中止後無処置で軽快した(Table 2)。

IV. 考 按

1980年代に入り、広い抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有する第三代セフェム剤が導入され、高齢者感染症におけるマクロライド系抗生剤の使用頻度はそれほど多いものではないように思われる。しかし、近年新しいマクロライド系抗生剤が次々と開発されており、なかでも、RU 28965はエリスロマイシンAの9位のケトンをも2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換し、胃酸抵抗性に優れ、従来のマクロライド系抗生剤よりも吸収がよく、半減期が長いとされている¹⁾。高齢者では加齢ともなって腎機能が低下し²⁾、そのため血中半減期は延長するが本剤のように元来半減期の長い薬剤はさらに延長することが予想され、1回投与量の減量あるいは投与

間隔の延長が必要と考えられ³⁾、従来のマクロライド系抗生物質で問題にされてきた肝障害などの副作用も軽減すると思われ、より高い安全性が期待される。

当院における最近5年間の喀痰中細菌の推移をみると、*S. aureus*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* は増加傾向を示しており⁴⁾、さらに経皮的気管内吸引法による高齢者肺炎の起炎菌の検索では、グラム陽性菌として *S. aureus*, *S. pneumoniae* が、グラム陰性菌として *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* が重要と考えられる⁵⁾。これらの成績からも、高齢者呼吸器感染症ではグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌も重要で、特に *S. aureus* は第三代セフェム剤の登場以来、菌交代として検出される頻度が高く、重篤な感染症を惹起しやすいため注意が必要である。また肺炎の起炎菌は、今日においても *S. pneumoniae* が最も頻度が高く⁶⁾、老人ホーム発症の呼吸器感染症にも多く検出され⁵⁾、高齢者肺炎の起炎菌としても重要である。この様な理由から高齢者感染症の治療を行う上で、グラム陽性菌に対し優れた抗菌活性を有する薬剤が必要である。

RU 28965の抗菌スペクトラムはエリスロマイシン(EM)とほぼ等しく、上記のグラム陽性球菌、*Mycoplasma*, *Legionella* および *Chlamydia* などに優れた抗菌活性を有す。特に *Legionella* に対してはEMより優れ、*Chlamydia* に対してはミノサイクリン(MINO)とほぼ同等であり、また、生体内では肺への移行もよいことが知られている。

今回、私どもが対象とした高齢者8例は全例が脳血管障害後遺症を始め種々の基礎疾患を有し、ほとんどが寝たきりの状態であった。この様な背景において、中等症

Fig. 5 Case 5, 86 y.o. F (RTI)

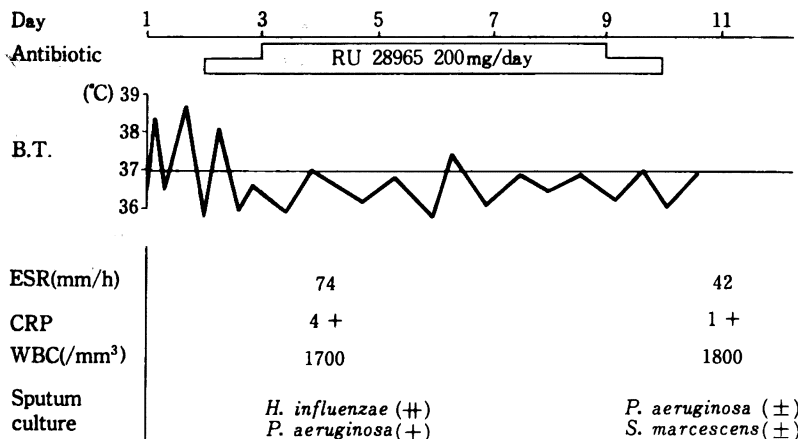


Table 2 Laboratory findings before and after RU 28965 therapy

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.U.)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	454	12.4	9600	1	29.2	29	8	4.6	27.8	1.2
	A	410	11.3	5800	17	35.5	23	10	4.4	21.1	1.3
2	B	463	11.7	5700	8	30.7	49	38	6.9	12.1	0.9
	A	442	11.8	5500	11	25.3	35	31	5.6	11.1	0.9
3	B	409	12.2	10300	5	19.5	46	14	7.1	21.9	1.2
	A	401	12.2	4400	6	31.6	18	9	6.7	16.3	1.2
4	B	283	8.7	2800	5	20.3	14	9	6.8	17.3	1.0
	A	298	9.2	2000	14	30.4	18	9	7.7	20.4	1.2
5	B	290	9.3	1700	6	16.2	18	9	7.7	20.4	1.2
	A	272	8.8	1800	12	21.8	14	6	7.3	16.5	1.2
6	B	408	9.5	3600	2	24.5	21	13	6.9	15.3	0.8
	A	384	9.3	3100	2	27.3	33	15	6.6	20.6	0.8
7	B	267	9.0	2500	10	5.3	19	9	9.5	16.1	0.9
	A	273	9.2	2200	6	12.2	11	8	8.0	14.7	0.9
8	B	312	10.5	12700	0	6.8	53	16	16.5	20.7	1.0
	A	275	9.1	7700	0	7.4	40	12	11.8	14.4	0.8

B Before A After

以下の肺炎あるいは下気道感染症に対し全体で75%の有効率が得られ、本剤の優れた抗菌力を反映しているものと考えられた。抗生物質の静脈内投与に制約・困難が伴う場合や外来治療の場合に使用可能と思われるが、高齢者では重篤な肺炎も多く、致命的になる可能性もあり、重症例での使用は避けるべきと考える。

細菌学的効果からみれば、グラム陽性菌3株はすべて消失し、グラム陰性菌は概ね残存した。

副作用はみられず、検査値異常では好酸球増多が4例にみられたが、いずれも本剤投与中止後軽快しており、重篤な副作用および検査値異常は認められていない。

以上、本剤は種々の理由で、抗生物質の静脈内投与に制約、困難を伴う高齢者の呼吸器感染症に対し有用な薬剤と考えられる。

文 献

1) CHANTOT, 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) 山本俊幸, 鈴木幹三: 宿主要因と化学療法, 老人化学療法の領域 2: 44-49, 1986
- 3) 鈴木幹三, 山本和英, 足立 暁, 山本俊幸: 老人に対する抗菌剤の投与. 感染症17: 18-21, 1987
- 4) 山本和英: 感受性検査における薬剤の選択—高齢者医療の立場より—. 第34回日本化学療法学会西日本支部総会, 第10回イブニングカンファレンス抄録集, 1986
- 5) 山本和英, 足立 暁, 鈴木幹三, 山本俊幸: 高齢者肺炎に関する臨床的検討. 日胸疾会誌 25増刊号: 282, 1987
- 6) 谷本普一, 鎌名林直彦, 鈴木幹三, 中田敏一郎, 岡野 弘: 肺炎. 内科 47: 191, 1981

CLINICAL STUDIES OF RU 28965 IN SENILE PATIENTS

K. YAMAMOTO, S. ADACHI, K. SUZUKI and T. YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Nagoya-Shi Koseiin Geriatric Hospital, Nagoya

RU 28965 a newly developed oral macrolide, was administered to 8 senile patients suffering from infection, to study its clinical efficacy and adverse reactions. The patients were 3 pneumonia and 5 lower respiratory tract infection cases.

The results revealed that 1 case was markedly effective, 5 were effective and 2 ineffective, with an efficacy rate of 75%. In terms of bacteriological efficacy, 2 strains of *S. aureus* and 1 of *S. pneumoniae* were eradicated, while 1 of 2 strains of *H. influenzae* was eradicated and the other replaced by *S. marcescens*. Four strains of *S. marcescens* and 3 of 4 *P. aeruginosa* strains persisted, while one was eradicated. No adverse reactions were observed. With regard to abnormal clinical laboratory findings, eosinophilia observed in 4 cases subsided after withdrawal of RU 28965.

Given the above clinical results, RU 28965 proved effective for respiratory tract infections in senile patients with underlying diseases.