

## RU 28965の呼吸器感染症に対する臨床的研究

山本孝吉・鈴木克洋・村山尚子・倉澤卓也・久世文幸  
京都大学結核胸部疾患研究所第一内科学教室

辻野博之

大阪府済生会中津病院内科

鍵岡 朗

大阪赤十字病院呼吸器内科

牛田伸一

国立姫路病院内科

RU 28965を呼吸器感染症10例に使用した。薬剤は1日量200~300 mgを分2にて、3~16日間経口的に服用した。その結果は著効2例、有効5例、やや有効1例、無効2例で、有効率は70%であった。また、細菌学的効果は消失2例、不変3例、不明4例であり、判定の困難な例が1例あった。副作用は特になかった。臨床検査値で1例に一過性のごく軽度のS-GOT、S-GPTの上昇がみられたが、投与終了後速やかに改善した。

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社で開発された新しいマクロライド系抗生剤であり、エリスロマイシンの9位を2-methoxy-ethoxy-methyloximeで置換した半合成抗生剤である(Fig. 1)。RU 28965の抗菌スペクトラムはエリスロマイシンとはほぼ同様であり、抗菌力はエリスロマイシンと同じか若干弱い、胃酸抵抗性に優れると同時に吸収が良好で、血中濃度のピークはエリスロマイシンあるいはジョサマイシンの5~6倍である。また、血中濃度半減期が約7時間と他のマクロライド系抗生剤と比較して長く、体内で代謝を受ける割合が少ないという特徴を有する。さらにこれらを反映して、喀痰中濃度もエリスロマイシンの約4倍に達すると報告されている<sup>1)</sup>。すなわち、臨床的には従来のマクロライド系抗生剤よりも少ない投与量で同程度の効果が期待できるものと考えられる。

今回、私どもは呼吸器感染症10例に本剤を使用し、その臨床効果と安全性を検討したのでその成績を報告する。

### I. 対象・方法

各種の呼吸器感染症を対象とし、グラム陽性菌が分離された症例およびその感染の疑われた症例、マイコプラズマ感染の疑われた患者10例に本剤を投与した。

対象はすべて成人(平均年齢50歳)で、入院患者3例、外来患者7例、男7例、女3例である。疾患別では肺炎4例、上気道炎、急性気管支炎、慢性気管支炎、気管支

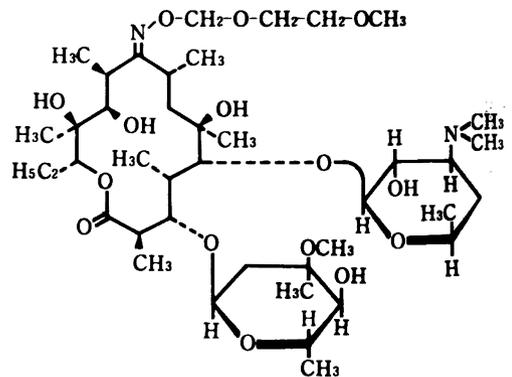
拡張症、びまん性汎細気管支炎、マイコプラズマ肺炎各1例であった。初診時から重篤で予後不良と思われる症例、重篤な肝、腎障害を有する例などは対象から除外した。

投与方法は1回1錠(150 mg)を1日2回、朝・夕食前に内服させた。投与日数は3~16日、他に1回1錠(100 mg)1日2回、14日投与の1例があった。

### II. 効果判定基準

効果判定は臨床症状の改善度にX線所見、検査成績

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



を併せ、原因菌を指定し得るものはその消長を追い総合判定した。その度合を著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けて主治医が判定した(Table 1)。

副作用の発現には注意し、Table 2に示したように投与の前後に諸検査を行なった。

### Ⅲ. 治療成績

Table 1に示すとおり、著効2、有効5、やや有効1、無効2の効果判定で、有効率(著効+有効)は10例中7例の70.0%となった。

次に症例の経過を略述する。

症例1: K.S., 30歳, 男

咳, 喀痰, 発熱, 嘔声, 全身倦怠感のため外来を受診し, 本剤を使用した。これにより自覚症状, CRP, 赤沈の改善がみられ有効と判定した。投与前に8倍であったマイコプラズマCF抗体が投与後128倍となり, マイコプラズマ肺炎と診断した。

症例2: N.M., 32歳, 女

咽頭痛, 熱, 全身倦怠感のため外来を受診し, 本剤を使用した。これにより自覚症状とCRPの改善がみられた。投与終了後ごく軽度のGOT, GPT上昇がみられたが, 中止後速やかに改善した。

症例3: Y.S., 71歳, 男

咳, 喀痰, 左胸痛, 全身倦怠感にて来院, 左舌区に異常陰影を認めた。本剤を14日間投与したところ自覚症状, 検査所見, X線所見の改善をみ, 有効と判定した。

症例4: T.A., 77歳, 女

咳, 喀痰, 悪寒, 発熱のため入院。左舌区の肺炎で白血球6900, CRP(3+), 喀痰より*A. calcoaceticus*が検出された。本剤を14日間投与したところ, 症状, 検査所見, X線所見の改善とともに*A. calcoaceticus*は消失した。

症例5: T.T., 71歳, 男

咳, 喀痰, 胸痛, 悪寒, 発熱のため来院。CCL 1,500 mg/dayの投与を行なったが改善傾向が見られず, X線異常陰影も出現したため本剤に変更した。使用開始翌日より解熱し始め3日目には平熱となり, 自覚症状, X線所見, 検査成績の改善をみた。本例では投与開始前の喀痰より*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. pneumoniae*が, 終了後には*A. calcoaceticus*, *S. pneumoniae*が検出され, 細菌学的効果は明瞭ではなかった。

症例6: H.M., 36歳, 男

3年前に肺結核のため右上葉切除, 1年前左肺嚢胞縫縮術を受けた後, 慢性気管支炎として経過観察されていた。2ヶ月前より咳, 喀痰が増強し, 発熱も出現したため来院した。本剤使用により自覚症状, 炎症所見は改善し, また喀痰中の*S. pneumoniae*は消失した。

症例7: M.M., 38歳, 男

左下葉の気管支拡張症で経過観察中, 咳, 喀痰の増強, 微熱が出現したため本剤を使用した。自覚症状は改善, CRPも陰性化した。完全寛解は得られなかった。喀痰中の*H. influenzae*は不変であった。

症例8: T.K., 37歳, 男

10年来のびまん性汎細気管支炎の症例で, 急性増悪時には*K. pneumoniae*が出現していた。血痰が出現したため急性増悪と考え本剤を使用した。投与5日目より血痰は消失したがその他の症状, 所見は不変であり, また喀痰中の*K. pneumoniae*にも影響はなかった。

症例9: R.M., 54歳, 女

咳, 喀痰, 左胸痛, 発熱にて来院し左中肺野に陰影を認め, 肺炎の診断で入院しCPZ, TCの投与を受けたが, 十分に改善がみられないまま副作用のため中止。本剤に変更したところ自覚症状, X線所見の著明な改善がみられた。

症例10: S.T., 61歳, 男

肺気腫にて外来観察中急に発熱, 咳, 喀痰が増加した。本剤を投与したが自覚症状に改善傾向なく, 白血球数, CRPの改善もみられなかった。喀痰中の*H. influenzae*も不変であった。

### Ⅳ. 副作用および臨床検査値の異常

本剤によると思われる副作用を認めた例はなかった。

1例にごく軽度のS-GOT, S-GPTの上昇を認めたが一過性であり, 投与終了後速やかに改善した。

### Ⅴ. 考 案

RU 28965の新薬シンポジウム<sup>1)</sup>では, 内科系で呼吸器感染症を中心として543例の成績がまとめられている。1日投与量はほとんどの症例で400 mg以下で, 300 mg以下の症例が84.0%を占めており, 本剤の特徴を反映しているものと思われる。全体としての有効率は74.0%であり, このうち急性上気道感染症で80.9%, 肺炎で80.1%であるが, 慢性気道感染症では58.8%とやや低下していた。私どもの成績も同様の傾向を示し, 全体としての有効率は70.0%であり, 急性上気道感染症1例中1例(100%), マイコプラズマ肺炎を含む肺炎5例中5例(100%)に有効であったが, 慢性気道感染症では4例中1例(25.0%)と有効率が落ちる傾向がみられた。

細菌学的効果では消失2例, 不変3例, 不明4例で, 消失菌種は*A. calcoaceticus*と*S. pneumoniae*であった。また症例5では, 投与前に*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. pneumoniae*が, 投与終了後には*A. calcoaceticus*, *S. pneumoniae*が分離され, その効果判定は困難であった。

Table 1 Clinical results of RU 28965 therapy

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease or complication	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	Bacterial effect	Clinical effect	Side-effects
1	30 M	63	Mycoplasma pneumonia	(-)	300	7	2.1		Unknown	Good	-
2	32 F	49	Acute upper respiratory tract infection	(-)	300	8	2.4		Unknown	Good	-
3	71 M	54	Pneumonia	Hypertension Anemia	300	14	4.2	Normal flora	Unknown	Good	-
4	77 F	37	Pneumonia	(-)	300	14	4.2	<i>A. calcoaceticus</i>	Eradicated	Excellent	-
5	71 M	53	Pneumonia	Arteriosclerosis Chr. bronchitis	300	14	4.2	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. pneumoniae</i>	*	Good	-
6	36 M	55	Chronic bronchitis	Rt. upper lobectomy Resection of bulla	300	16	4.8	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	-
7	38 M	60	Bronchiectasis+Infection	(-)	300	14	4.2	<i>H. influenzae</i>	Unchanged	Fair	-
8	37 M	57	Diffuse panbronchiolitis	Chr. nasal sinusitis	300	14	4.2	<i>K. pneumoniae</i>	Unchanged	Poor	-
9	54 F	34	Pneumonia	(-)	200	14	2.8		Unknown	Excellent	-
10	61 M	45	Acute bronchitis	Pulmonary emphysema	300	3	0.9	<i>H. influenzae</i>	Unchanged	Poor	-

\* : *A. calcoaceticus* and *S. pneumoniae* were isolated after the treatment

Table 2 Laboratory findings before and after RU 28965 therapy

Case No.	Before and After	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	HGB (g/dl)	HCT (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino (%)	PLTS ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	ESR (mm/h)	CRP	GOT (U)	GPT (U)	Al-P	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	Before	489	14.1	42.3	7,000	0.5	22.0	40	4+	34	75	535		1.5
	After	494	13.9	42.1	7,300	0	37.8	10	1+	16	22	327	16.0	1.3
2	Before	448	13.8	41.2	6,200	0	15.0	24	3+	15	17	110	15.4	
	After	457	13.8	43.3	5,500	1	26.7	17	-	44	56	139	16.0	0.9
3	Before	446	10.6	32.9	11,700	2	39.3	28	1+	24	17	*6.7	17.3	1.1
	After	473	11.9	35.4	8,000	3		2	-	26	17	*7.9	15.5	1.2
4	Before	339	10.0	32.1	6,900	3	37.4	35	2+	29	20	*5.5	16.1	1.1
	After	348	10.5	33.0	6,200	4	42.8	11	-	33	24	*4.8	18.0	1.0
5	Before	393	13.0	38.2	5,500	0	16.9	78	6+	52	36	*7.2	22.5	1.3
	After	389	12.0	36.8	4,800	0	45.5		$\pm$	30	23	*8.6	12.7	1.2
6	Before	433	12.7	39.0	5,100	2	21.1	21	3+	13	9	184	13.0	0.7
	After	451	13.3	40.6	5,500	3	17.4		-	14	9	166	12.0	0.7
7	Before	519	14.6	45.9	11,000	0	37.4		3+	41	46	235	10.0	0.7
	After	497	14.4	44.1	12,100	0	35.2		-	18	21	242	11.0	0.6
8	Before	538	15.6	50.3	9,300	0	35.3		-	16	5	134	15.0	0.9
	After	564	16.5	52.7	6,800	1	28.9		-	18	7	142	15.0	0.9
9	Before	343	10.1	30.1	3,700	0	20.8		-	23	15	201	13.9	1.0
	After	379	11.4	34.0	5,300	1	23.2		-	14	8	181	15.4	0.8
10	Before	442	15.0	42	15,000	0	20.9	17	3+	18	10	153	10.4	0.9
	After	459	15.3	44	16,500	0	19.3		6+	21	12	174	15.9	0.6

\* : Normal range of Al-P 3~13 (King-Armstrong method)

76~260. (Bessy-Loery method)

新薬シンポジウムでは内科系の症例の3.4%に副作用が報告されたが、私どもの症例では副作用は全くなかった。臨床検査値の異常としてS-GOT, S-GPTの上昇(2.0%), 好酸球増多(3.1%)等が報告されている。私どもの症例では1例にごく軽度のS-GOT, S-GPTの上昇をみたが、投与終了後速やかに改善した。その他の異常値は認めなかった。

以上のことから、新しいマクロライド系抗生剤 RU

28965は呼吸器感染症、特に急性の上気道感染症、マイコプラズマ肺炎を含む肺炎などの治療に有用と考えられる。

#### 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

## TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTION WITH RU 28965

KOKICHI YAMAMOTO, KATSUHIRO SUZUKI, TAKAKO MURAYAMA, TAKUYA KURASAWA and FUMIYUKI KUZE  
First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Kyoto

HIROYUKI TSUJINO

Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka

AKIRA KAGIOKA

Osaka Red Cross Hospital, Osaka

SHINICHI USHIDA

National Himeji Hospital

RU 28965, a new macrolide antibiotic, was applied to the treatment of 10 patients with respiratory tract infection. The drug was administered orally, 300 mg b.i.d. mainly, for 3~16 days. Response was excellent in 2 cases, good in 5, fair in 1 and poor in 2. No adverse effect was observed. Though a transient and slight elevation of S-GOT and S-GPT was noted in one case, values rapidly returned to the normal range after discontinuation of the drug.