

呼吸器感染症に対するマクロライド系新抗生剤 RU 28965の臨床的検討

小林敬司・志水洋二・塩田憲三*
大阪労災病院内科(*院長)

新しく開発された経口用マクロライド系抗生剤 RU 28965を呼吸器感染症に使用し、その有効性と安全性について検討した。

対象は14例で、外来12例、入院2例、性別は男性8例、女性6例、年齢は20~69歳(平均41.5歳)に分布、症例の内訳は急性上気道炎4例、急性気管支炎5例、慢性気管支炎2例、急性肺炎3例である。

投与方法は全例に本剤1回150 mg、1日2回投与で、投与期間は5~14日(平均7.4日)、1人当たりの総投与量は1.5~4.2 g(平均2.2 g)であった。

臨床効果では著効3例(急性上気道炎1例、急性気管支炎2例)、有効8例(急性上気道炎3例、急性気管支炎3例、急性肺炎2例)、やや有効2例(慢性気管支炎2例)、除外1例(肺炎例で高熱のため本剤投与2日目より他剤併用、本剤は7日間投与)である。以上、解析対象13例中有効以上は11例で、有効率84.6%であった。

細菌学的検討では全例常在菌のみの検出にとどまった。

安全性の検討では肝疾患合併例2例を含めて全例に、臨床上特に問題となるような副作用や臨床検査値異常の出現はなかった。

以上、RU 28965はマクロライド系抗生剤では数少ない新規開発剤で、1回投与量150 mg、1日2回投与で十分にその効果を発揮し、1日投与量の低減によって、従来の同系薬剤で問題となっている副作用の肝障害に対しても高い安全性を示す有用な薬剤であると思われる。

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社にて新しく開発された経口用14員環マクロライド系抗生物質である。本剤は、Erythromycin Aの9位のケトン=2-methoxyethoxymethyl oximeで置換した半合成剤である(Fig. 1)。化学名は9-[O-[(2-methoxyethoxy)methyl]oxime]erythromycinで、化学構造上の特徴として9位のケトンと6位および12位の水酸基間におこる分子内ケタール化がないため、胃酸抵抗性に優れているとされている¹⁾。

抗菌スペクトルはErythromycinとほぼ同様で、*in vitro* 抗菌力ではグラム陽性菌、嫌気性菌、*Mycoplasma*、*Legionella*、*Chlamydia*などに対して良好な抗菌力を示し、吸収性や組織移行性のよいことより、*in vivo*での抗菌力は従来のマクロライド系抗生剤に比して2~50倍優れている²⁻⁵⁾。また、本剤は血中濃度も従来の同系薬剤に比し高く、血中半減期も約7~10時間と長く、尿中排泄では投与後12時間までの回収率6~9%と持続型の薬剤である^{4,5)}。

今回、我々は本剤の第Ⅱ相、第Ⅲ相の臨床研究の機会を得て、呼吸器感染症に対する本剤の有効性と安全性について臨床的検討を行ったので報告する。

1. 対象および方法

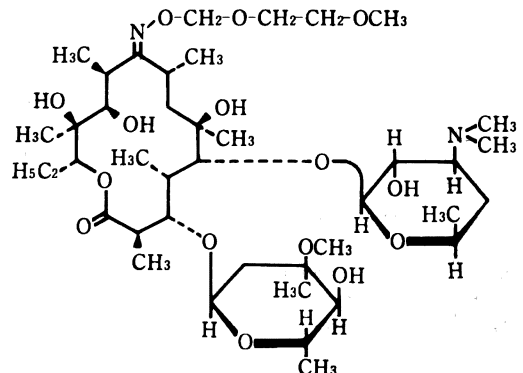
対象は昭和61年4月より7月までの4ヵ月間に、呼吸

器感染症にて大阪労災病院内科を受診した患者で、本研究参加の同意が得られた14例である。症例の内訳は男性8例、女性6例で、うち外来12例、入院2例(症例7、14)、年齢分布は20~69歳(平均41.5歳)である(Table 1)。

疾患別では急性咽喉頭炎1例、急性扁桃炎3例、急性気管支炎5例、慢性気管支炎2例、急性肺炎3例で、重症度は軽症3例(症例1、6、8)、中等症11例である。

RU 28965の投与方法は全例に1回150 mg、1日2回

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



9-[O-[(2-Methoxyethoxy)methyl]oxime]erythromycin

朝・夕食前経口投与で、投与期間は5~14日(平均7.4日)、1人当たりの総投与量は1.5~4.2g(平均2.2g)であった。また、本剤投与前に他の抗生剤が投与されていた例はなかった。本剤投与中に他の抗生剤をやむをえず併用した例が1例のみあり(症例14, CMX 2g/日 10日間投与, 本剤は7日間使用), 従ってこの例は本剤の効果判定より除外したが、安全性の検討では対象例とした。

判定基準

臨床効果の判定は各症例の熱型, 咳嗽, 喀痰量, 上気道, 下気道等の自覚症や理学所見の変化, 胸部X線像, 白血球数, 赤沈値, CRP値等の変化を観察し, 著効, 有効, やや有効, 無効, 不明の5段階に分けた。

細菌学的効果は起炎菌の推移により, 消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明の5種とした。

安全性の検討では本剤投与期間中の臨床的副作用の出現の有無に注目し, かつ可能な限り本剤使用前後の臨床

検査を実施し, その数値の変化をも併せて総合的に検討した。

II. 結 果

臨床効果は全14例中, 著効3例, 有効8例, やや有効2例, 無効0例, 不明1例であった。このうち不明の1例は症例14の肺炎例で, 他抗生剤併用例のため臨床効果判定解析対象例より除外した。従って, 有効率を有効以上で判定すると解析対象例13例中11例となり, 有効率84.6%であった(Table 1, 2)。

疾患別臨床効果は, 急性咽頭炎の1例は有効, 急性扁桃炎の3例では著効1例, 有効2例, 急性気管支炎の5例では著効2例, 有効3例, 慢性気管支炎2例はいずれもやや有効, 急性肺炎3例(除外1例)では有効2例であった(Table 2)。

細菌学的効果を見ると, 全14例中起炎菌の決定できた

Table 1 Clinical results of RU 28965 treatment

No. ^{a)}	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Isolated organism ^{b)}	RU 28965			Clinical effect	Bacteriological effect	Side- effects
						(mg×times)	Days	Total dose (g)			
1	32 M	57	Acute laryngopharyngitis	Mild	Normal flora N.D. ^{c)}	150×2	5	1.5	Good	Unknown	None
2	21 F	53	Acute tonsillitis	Moderate	Normal flora N.D.	150×2	7	2.1	Excellent	Unknown	None
3	23 M	67	Acute tonsillitis	Moderate	Normal flora N.D.	150×2	5	1.5	Good	Unknown	None
4	38 F	43	Acute tonsillitis	Moderate	Normal flora N.D.	150×2	7	2.1	Good	Unknown	None
5	26 F	39	Acute bronchitis	Moderate	Normal flora N.D.	150×2	7	2.1	Excellent	Unknown	None
6	44 M	60	Acute bronchitis	Mild	Normal flora N.D.	150×2	7	2.1	Good	Unknown	None
⑦	47 M	58	Acute bronchitis (Duodenal ulcer Diabetes mellitus)	Moderate	Normal flora N.D.	150×2	6	1.8	Excellent	Unknown	None
8	56 F	54	Acute bronchitis	Mild		150×2	7	2.1	Good	Unknown	None
9	58 M	65	Acute bronchitis (Liver cirrhosis)	Moderate	Normal flora N.D.	150×2	7	2.1	Good	Unknown	None
10	39 M	52	Chronic bronchitis (Chronic hepatitis)	Moderate	Normal flora N.D.	150×2	7	2.1	Fair	Unknown	None
11	53 M	47	Chronic bronchitis	Moderate	Normal flora N.D.	150×2	14	4.2	Fair	Unknown	None
12	20 F	43	Pneumonia	Moderate	Normal flora N.D.	150×2	7	2.1	Good	Unknown	None
13	69 F	52	Pneumonia	Moderate	Normal flora N.D.	150×2	10	3.0	Good	Unknown	None
⑭	48 M	58	Pneumonia	Moderate	Normal flora N.D.	150×2	7	2.1	Unknown	Unknown	None

^{a)} : Circled case ; Inpatient ^{b)} : Before treatment ^{c)} N.D. : Not done
After treatment

ものはなく、Normal floraの検出にとどまった。

安全性の検討では、本剤投与によると思われる臨床的副作用の出現をみた例はなかった。また、本剤投与前後の臨床検査値の変動では、本剤投与後に特に臨床的問題となるような検査異常値を示す例も認めなかった(Table 3)。

症例

次に、RU 28965を投与した代表的な症例を呈示する (Fig. 2)。

症例7: K.K., 47歳, 女性, 急性気管支炎

昭和61年4月より、十二指腸潰瘍と糖尿病にて当科入院加療中のところ、5月22日頃より微熱(体温37.0℃)、咳嗽、喀痰が出現した。咳嗽時の胸痛がひどくなったため、翌5月23日より本剤1回150 mg 1日2回、朝・夕食前の投与を開始した。

本剤投与前日の主な検査成績は、白血球数12,400(好中球87%, リンパ球9%), 赤沈値1時間25 mm, CRP陽性(1.2 mg/dl)で、胸部X線像では右下野に軽度の索状陰影の増強を認めた。投与当日は体温37.4℃で、咳嗽、喀痰共に増悪しており、特に咳嗽発作連発のため、時に起座呼吸位をとっていた。なお、マイコプラズマ抗体価は40倍以下(陰性)で、喀痰中の細菌学的検索ではNormal floraの検出にとどまり、起炎菌の決定は出来なかった。また、合併症の十二指腸潰瘍に対しては食事療法とゲファルナート300 mg/日の投与のみで、他に制酸剤の投与は行っておらず、糖尿病についてもdiet controlを主として、経口血糖降下剤やインスリンの使用はない。

以上の様な状況で本剤の投与を開始したが、投与翌日には体温36.6℃と微熱はおさまり、咳嗽発作や喀痰もやや軽快傾向がみられ、起座呼吸位もとらなくなった。その後、本剤投与5日間でほぼ咳嗽、喀痰共に消失し、白血球数7,000(好中球45%, リンパ球45%), 赤沈値1時間8 mm, CRP陰性化、胸部X線像でも右下野の索状陰

影は消褪していたため、本剤の投与を終了した。

以上、本例は十二指腸潰瘍、糖尿病の基礎疾患のため入院中、急性気管支炎を発症した例で、本剤RU 28965を6日間投与して、臨床効果は著効を示した例であったが、消化性潰瘍を合併するため経口抗生剤投与に対しては慎重にならざるを得ない例であった。本剤投与中、消化器系症状特に心窩部痛や心窩部不快感、食思不振等の自覚症状の出現の有無につき十分な観察を行ったが、本剤に関してはそのような訴えもなかった。また、併用薬としてはゲファルナート程度であり、胃酸分泌を抑制するH₂-blockerや酸を中和する制酸剤の併用なしに、本剤が高酸分泌の十二指腸潰瘍合併例に有効であったことは、本剤の胃酸抵抗性が優れていることを示していたものと考ええる。その他、本例には本剤使用によると思われる副作用や、使用前後に臨床検査値の異常なども認めなかった。

Ⅲ. 考 察

最近の感染症に対する治療の傾向としては、各種の化学療法剤の発展と新規開発がみられるが、主としてセフェム系のβ-ラクタム剤や新キノロン系薬剤が主流となってきている。これは、起炎菌の変遷にも関係しており、グラム陽性菌よりグラム陰性桿菌の発現頻度が増えつつある現況に対応されているものと考えられる。しかしながら、呼吸器感染症に於いては依然としてグラム陽性菌感染症も多く、上記の各系薬剤がグラム陰性菌のみならず、その抗菌力をグラム陽性菌にまで及び、広域かつ強力な抗生剤として臨床的に広く応用されているのも多々うなずける現状である。一方、昨今話題となっているクラミジア感染症やレジオネラ肺炎、ある程度周期的に群発するマイコプラズマ肺炎、その他リケッチア感染症、キャンピロバクター感染症に関しては、前述のセフェム系、新キノロン系抗生剤ではその抗菌力が及ばず、マク

Table 2 Clinical effect of RU 28965 treatment

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute laryngopharyngitis	1		1			1/1 (100)
Acute tonsillitis	3	1	2			3/3 (100)
Acute bronchitis	5	2	3			5/5 (100)
Chronic bronchitis	2			2		0/2 (0)
Pneumonia	2		2			2/2 (100)
Total	13	3	8	2		11/13 (84.6)

Efficacy rate : $\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}}$

ロライド系、テトラサイクリン系の抗生剤が第一選択剤として活用されている。しかしこれらマクロライド系やテトラサイクリン系薬剤は、セフェム系、新キノロン系薬剤に比して新規開発薬剤は比較的少なく、かつ肝毒性などの副作用の面で、ある程度使用量、対象症例などに制約を受けていたように思われ、より効果的な安全性の高い薬剤が待ち望まれていた。

今回、我々が呼吸器感染症に用いたマクロライド系経口用抗生剤 RU 28965は、この系統では数少ない新規開発の薬剤である。本剤の *in vitro* に於ける抗菌力はエリスロマイシンと同様に、グラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマ、レジオネラ、クラミジアに良好な抗菌力を示し、かつ胃酸抵抗性に優れていること、吸収性のよいこと、血中濃度のピークはエリスロマイシンやジヨサマイシンなどの同系薬剤の5~6倍で、その半減期も約7~10時間と長く、組織移行性もよいことより、*in vivo* 抗菌力は従来のマクロライド系抗生剤に比し2~50倍優れ、臨床的には従来の同系薬剤の約1/4量で同程度の効果が期待できる薬剤である¹⁻⁵⁾。

以上のような特徴をもつ本剤を、呼吸器感染症の14例に使用し臨床的研究を行ったが、その結果では有効率84.6%であった。本剤が経口用抗生剤のことゆえ、対象症例がほとんど外来例で、重症度も軽症~中等症であったためか、我々の成績は良好な結果をおさめた。傾向としては、急性疾患に有効率100%で、慢性気管支炎の2例ではいずれもやや有効程度にとどまった。一般的に経口用抗生剤は外来例に使用頻度が高く、本剤は急性呼吸器感染症にて外来受診例には、本成績よりみて朗報となる。

全14例中1例にやむをえず他抗生剤を併用した例があった。この例は本研究の効果判定より除外したが、48歳男性で、本剤投与3日前より38℃の熱発があり、自宅にて安静をとるも解熱せず、当科を受診した例である (Fig. 3)。受診当日体温39℃で、左胸部に moist rale を聴取、胸部 X 線像にて左下肺野に一部索状陰影の混じった雲状陰影を認めたためマイコプラズマ肺炎も疑い、本剤1回150 mg、1日2回投与を開始した。検査所見では白血球数11,000で、好中球は76%、赤沈値1時間73 mm、CRP 17.6 mg/dl と陽性であった。本剤投与当日夜間には一時発汗などにて解熱傾向がみられたが、翌日再び熱発したため当科を再受診し救急入院となった。入院後体温40℃と上昇したため CMX (1回1 g、1日2回点滴静注) を併用、入院5日目にはほぼ平熱となった。その時点まで本剤を使用した。マイコプラズマ抗体価、寒冷凝集反応共に陰性のため、投与7日目(入院6日目)にて本剤の投与を中止、体温36.5℃、胸部 X 線像も左

下肺野の異常陰影もほぼ消失傾向、白血球数も6,300となっていたが、CRP 5.3 mg/dl と陽性、赤沈値1時間58 mm でまだ炎症所見が残るため、CMX 2 g/日をその後4日間継続して、CRP 陰性化、赤沈値1時間18 mm となったので CMX も中止した。

本例はマイコプラズマ肺炎も疑ったので本剤の経口投与を行ったが、発熱なお上昇のため他抗生剤併用のやむなきに至った例であったが、結果的にはマイコプラズマ肺炎が否定され、起炎菌の同定はできなかったが細菌性肺炎と思われる例で、このような例では経口剤の限界がうかがわれた例であった。

以上の如く、我々の成績では有効率84.6%であったが、本剤に対する臨床的検討は昭和60年11月より全国規模で行われ、1537例について検討された。我々の症例もその中に含まれるが、第35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムに於ける報告⁶⁾では、呼吸器感染症の対象例は565例で、うち効果判定のできた543例中著効78例、有効324例で、有効率は74%と報告された。疾患別臨床効果では急性上気道感染症80.9%、肺炎80.1%の有効率で、特にマイコプラズマ肺炎では93.3%、クラミジア肺炎は100%の有効率を示し、本剤の特徴をよく呈しているものと思われる。しかし、他剤でも言えることではあるが、慢性気道感染症では気管支喘息に感染を合併したものは85.7%と高い有効率を示したが、慢性気管支炎では59.1%で、我々の症例でも本症2例共にやや有効であり、感染の程度、病期等によりその効果は異なるが、慢性疾患に対する成績は急性疾患に対するよりやや落ちるようである。また、投与量別効果も1日量200~400 mg の範囲で検討され、1日300 mg 例が380例で全体の約70%を占め、マクロライド系薬剤としては比較的少量にて、かつ1日2回投与でその効果を十分に発揮しているものと考えられる。

細菌学的検討では、残念ながら我々の症例では、はっきりとした起炎菌の決定できたものはなかったのでなんとも言えないが、前述の新薬シンポジウムの成績によると、全領域の分離菌別細菌学的効果ではグラム陽性菌337株中298株の消失をみており、消失率88.4%と高い成績をおさめている。グラム陰性菌では消失率59.9%であるが、特に *B. catarrhalis* では80%の消失率で、本剤の特徴がよく示されていたものと考えられる。

終わりに、安全性の検討では、臨床的に問題となるような副作用や臨床検査値の異常をきたした例はなかった。特に本剤のようなマクロライド系薬剤では肝障害が問題となる。本研究に於いて、我々は合併症として肝硬変症、慢性肝炎例それぞれ1例ずつに、慎重な観察のもとに本剤を7日間投与したが、投与終了後に肝機能検査で悪化

Table 3 Laboratory findings of RU 28965 treatment

No.	Age Sex	B* A	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	WBC Percentage (%)					Platelets ($\times 10^4$)	GOT (IU)	GPT (IU)	AI-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
							Baso	Eosino	Neutro	Lympho	Mono							
1	32 M	B A	549	16.1	48.4	4600	0	3	63	27	7	22	20	17	6	1.3	11	0.9
2	21 F	B A	432 408	13.7 12.9	40.3 37.3	9400 6100	0	0	84	10	6	19.4	19	11	5	0.7	11	0.8
3	23 M	B A	449 480	13.9 14.8	42.0 44.6	7100 7600	0	1	62	30	7	20.7	18	12	5	0.3	17	1.3
4	38 F	B A	365 354	11.2 10.8	32.1 31.3	4300 3400	0	0	73	26	1	13.7	25	21	6	0.4	12	0.7
5	26 F	B A	410 400	13.1 12.7	38.8 37.8	7400 5600	0	0	74	18	8	36.4	21	13	6	0.6	19	0.8
6	44 M	B A	481	14.6	45.0	4600	1	3	43	50	3	29.2	21	20	6	0.6	9	0.9
7	47 F	B A	408 442	10.6 11.2	30.8 33.2	12400 7000	1	0	87	9	3	42.9	16	11	6	0.6	17	0.6
8	56 F	B A	403 419	13.2 13.4	38.1 39.8	6100 5900	1	0	62	35	2	25.8	18	11	5	0.6	12	0.8
9	58 M	B A	413 435	14.0 14.9	40.4 42.5	2600 2300	0	2	66	26	6	4.1	54	41	14	2.6	9	1.0
10	39 M	B A	505 487	16.4 15.9	49.8 47.9	6200 6300	2	3	40	55	0	19.1	77	49	7	0.7	15	0.8
11	53 M	B A	424 407	14.5 14.0	42.0 40.0	6400 6200	2	1	59	32	5	24.7	18	14	9	0.4	15	1.0
12	20 F	B A	451 437	12.7 12.6	38.2 36.6	10100 10100	0	2	70	18	9	30.1	20	12	6	0.3	11	0.8
13	69 F	B A	415 406	13.1 12.4	37.3 36.6	5200 6100	1	1	53	37	8	25.9	21	13	6	0.4	15	0.6
14	48 M	B A	461 420	14.9 13.9	44.1 39.1	11000 5000	0	1	77	14	8	19.6	23	14	7	0.5	12	1.2
							0	2	47	45	6	42.5	31	26	5	0.5	12	0.8

* B : Before treatment A : After treatment

Fig. 2 Case 7, 47 y.o. F, Acute bronchitis

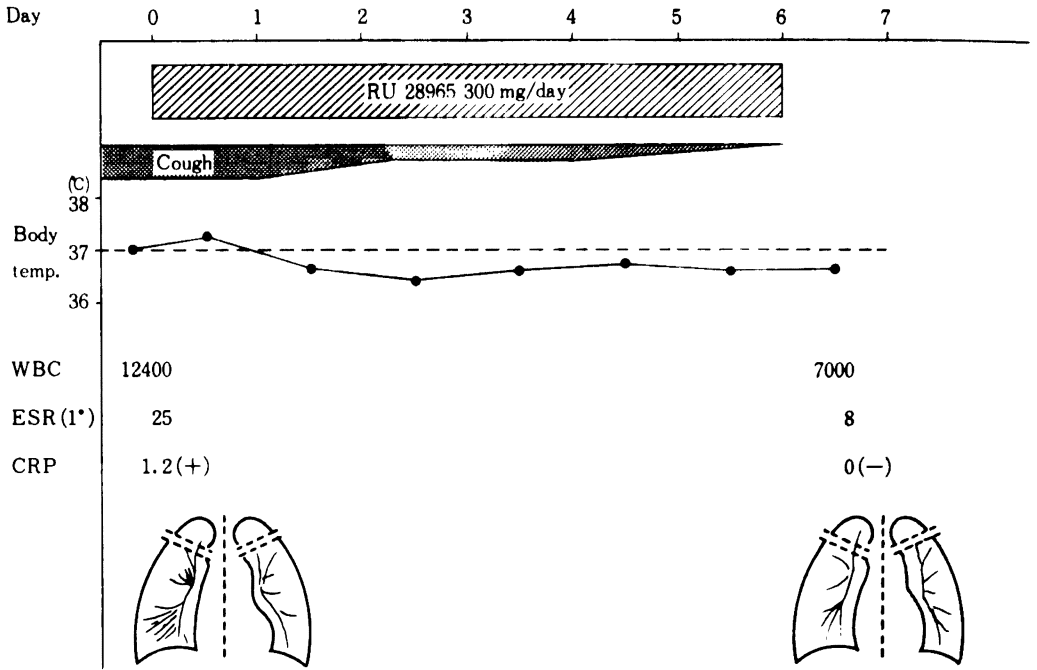
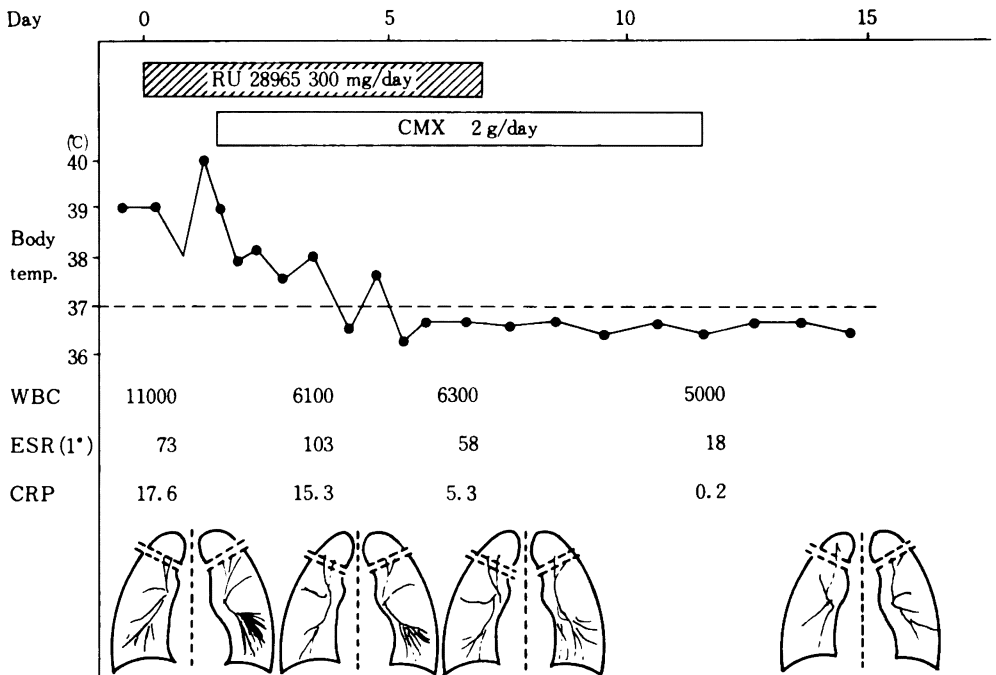


Fig. 3 Case 14, 48 y.o. M, Pneumonia



をきたしたものはなかった。この2例を含めた14例程度の検討では症例数は少ないが、本剤の安全性に関しては高い評価が与えられるものと考ええる。

IV. 結 語

呼吸器感染症に新しく開発された経口用マクロライド系抗生剤 RU 28965 を投与し、その臨床効果と安全性を検討した結果、臨床効果は有効率84.6%で、特に急性感染症例に有効率が高かった。また、安全性の検討では本剤投与によると思われる副作用や臨床検査値の異常の出現もなく、かつ、肝疾患合併例に於いてもその悪化をみなかった。

本剤はマクロライド系抗生剤では数少ない新規開発薬剤で、1回投与量150 mg、1日2回投与で十分にその効果を発揮し、1日投与量の低減によって、従来の同系薬剤で問題となっている副作用の肝障害に対しても、高い安全性を示す有用な薬剤であると思われる。

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, Kyoto, 1985
- 2) JONES, R. N. : Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-6, 54, 1985
- 3) SAITO, A : Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-7, 54, 1985
- 4) CHANTOT, J. F., A. Bryskier & J. C. GASC : Antibacterial Activity of Roxithromycin (RU 28965) : A Laboratory Evaluation. The Journal of Antibiotics 39(5) : 660~668, 1985
- 5) 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 TRACT INFECTION

KEIJI KOBAYASHI, YOUJI SHIMIZU and KENZO SHIOTA*

Department of Internal Medicine, Osaka Rosai Hospital, Osaka (*Director)

We clinically evaluated the efficacy and safety of RU 28965, a new macrolide antibiotic, in 14 cases of respiratory tract infection (acute upper respiratory infection 4, acute bronchitis 5, chronic bronchitis 3 and acute pneumonia 3). RU 28965 was administered at 300 mg daily for 5~14 days.

Clinical response was excellent in 3 cases, good in 8 and fair in 2; one case dropped out. The efficacy rate was 84.6%. As to safety, neither side-effects nor abnormal laboratory findings were observed in any of the cases, including 2 with hepatic disease.

From our results, we consider that RU 28965 is sufficiently effective at 300 mg/day in 2 doses, and very safe even in patients with hepatic disorders, where side-effects of existing macrolides present clinical problems.