

## RU 28965の呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討

二木芳人・中川義久・日野二郎・中島正光・守屋 修

梅木茂宣・渡辺正俊・川根博司・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科学教室

新しい経口マクロライド剤 RU 28965につき、*C. trachomatis* に対する MIC を測定し、さらに呼吸器感染症11例に本剤を使用してその有効性、安全性を検討した。

1. *C. trachomatis* B, E, L<sub>2</sub> 株に対する MIC は 0.78 μg/ml であり、EM, MDM とは同等、RKM には劣る成績であった。

2. 呼吸器感染症11例(急性上気道炎2例、肺炎6例、慢性気管支炎3例)に対し、本剤1回100~200 mg 1日2回、4~13日間使用した結果、著効2例、有効8例、やや有効1例で、全体の有効率は90.9%であった。

3. 副作用は1例に軽度の上腹部痛を認めたのみで、臨床検査成績では本剤によると思われる異常を認めたものはなかった。

以上の結果 RU 28965は呼吸器感染症に対して有用で安全性も高い薬剤と考えられた。

RU 28965は新しい経口14員環マクロライド系抗生物質で、その化学構造式はFig. 1のごとくである。

本剤の抗菌スペクトル、抗菌活性は Erythromycin (EM)のそれらに等しく、グラム陽性球菌、嫌気性菌および *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia* などに良好な感受性を示すとされている<sup>1,2)</sup>。

また、本剤の最も優れた特性は、胃酸に安定で吸収性に優れ、従来のマクロライド剤に比し高い組織病巣内移行性を示す点にあると考えられている<sup>1)</sup>。

今回我々は、この RU 28965につき、*C. trachomatis* に対する MIC を標準株を用いて測定し、他剤のそれと比較検討した。また、同時に急性、慢性呼吸器感染症11例を対象に本剤を使用し、その臨床的有効性ならびに安全性について検討を行い、以下の成績を得た。

## I. 研究方法

1. *C. trachomatis* に対する MIC 測定

使用株は *C. trachomatis* の標準株 B, E, L<sub>2</sub> の3株である。Culture dish well 内の10%仔牛血清添加 MEM 培地で培養した単層 L 細胞に、各々 10<sup>7</sup>~10<sup>8</sup> IFU (inclusion forming unit)/ml の *C. trachomatis* を接種し、600×g で1時間の遠心吸着を行って感染を成立させた。

感染後、各 well 内へ抗生物質を添加し、2% FCS 添加 MEM 培地で48時間(35℃, 5% CO<sub>2</sub>)の培養後、細胞をエタノール固定しヨード染色を行い、顕微鏡下で封入体形成の有無を確認した。封入体形成のみられない最小薬剤濃度を MIC と判定した。

同時に EM, Midecamycin (MDM), Rokitamycin (RKM),

Minocycline (MINO), Rifampicin (RFP), Ofloxacin (OFLX) および Norfloxacin (NFLX) のそれを測定し、比較検討した。

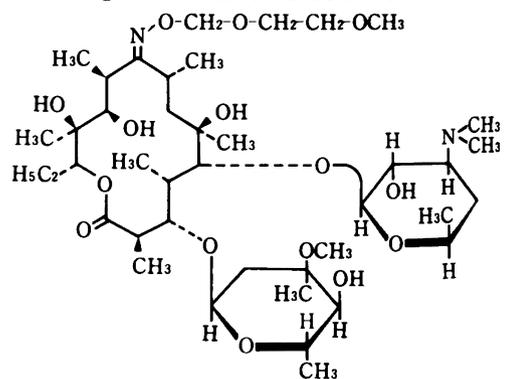
## 2. 臨床的検討

対象は1985年12月から1986年10月の間に当川崎医科大学呼吸器内科外来を受診した11例で、男性7例、女性4例、年齢は31歳から71歳、平均48.5歳であった。

疾患の内訳は、急性咽頭炎、急性気管支炎各1例、肺炎6例、慢性気管支炎の感染増悪3例で、肺炎は4例が細菌性、2例が異型肺炎であった。

これらに対し RU 28965 を、1回100~200 mg、1日2回、朝夕の内服で4日から13日間使用し、臨床的有効性を評価した。臨床効果は咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状、胸部 X 線所見、赤沈値、CRP 値、白血球数

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



の正常化ないしは改善の程度ならびに起炎菌の消失の有無により、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階に判定した。

さらに本剤投与中の自他覚症状、投与前後の臨床検査成績を検討し、安全性を評価した。

## Ⅰ. 成績

### 1. *C. trachomatis* に対する MIC

*C. trachomatis* B, E, L<sub>2</sub> の各標準株に対する各薬剤の MIC 値を Table 1 に示した。RU 28965 の MIC はいずれの株に対しても 0.78  $\mu\text{g/ml}$  で、マクロライド系では EM, MDM とはほぼ同等、RKM には 2~3 段階劣る成績であった。

MINO, RFP の MIC はいずれも 0.025  $\mu\text{g/ml}$  以下と優れたもので、OFLX のそれは 0.39  $\mu\text{g/ml}$  と RU 28965 に 1 段階勝るものであったが、NFLX の MIC は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### 2. 臨床的検討

RU 28965 投与症例の年齢、性、診断名、喀痰分離菌、投与量ならびに細菌学的、臨床的効果を Table 2 に示した。

症例 1 の急性咽頭炎の 73 歳男子は、本剤 1 日 200 mg の投与で、投与開始翌日には解熱し、喀痰、咳嗽、咽頭痛などの症状も 3 日目までには明らかな改善をみていたが、投与 2 日目より上腹部痛の訴えがあり、4 日間の服用で中止に至った。上腹部痛は中止翌日には消失した。

症例 2 の *H. influenzae* による急性気管支炎は 1 日 400 mg, 8 日間の投与で有効、菌の消失も得られた。

症例 3~6 の細菌性肺炎の 4 例では、いずれも 1 回 200 mg 1 日 2 回の投与量で 8 日から 13 日間の治療期間であったが、著効 1, 有効 3 の優れた成績であった。Fig. 2

には著効であった症例 3 の経過を示したが、気管支拡張症を基礎疾患に持つ 35 歳女性の、*S. pneumoniae* による肺炎例であった。本剤 1 日 400 mg, 5 日間の投与で、白血球数 (12,300→6,100), CRP 値 (13.4→0.9  $\mu\text{g/ml}$ ) の速やかな正常化、陰影の改善、咳嗽・膿性痰の著明な減少を認め、5 日目の喀痰では *S. pneumoniae* の消失も確認されている。

症例 7, 8 は原発性異型肺炎の 2 例であるが、症例 7 は 1 回 150 mg 1 日 2 回, 6 日間の RU 28965 投与で、速やかな解熱、咳嗽・喀痰などの自覚症状の改善も明らかで、陰影も著明に縮小したため著効と判定した。症例 8 も本剤 1 日 400 mg の投与で有効であった。

症例 9~11 は、慢性気管支炎の二次感染増悪例であり、症例 9 では 1 回 100 mg 1 日 2 回の投与量で 8 日間の治療を行い、咳嗽・喀痰の自覚症状は軽度改善をみたが、不十分であり、やや有効と評価した。症例 10, 11 は 1 回 200 mg 1 日 2 回で各々 6~8 日間の治療期間としたが、いずれも自他覚症状の改善が得られ有効であった。いずれも NY-198, OFLX の new quinolone 系の前投与薬が無効であった症例であるが、特に症例 11 は  $\beta$ -ラクタム剤にアレルギー反応を示すため OFLX を使用していたが無効であり、38℃前後の発熱、1 日 100 cc 程度の純膿性痰が持続していた。本剤 6 日間の投与で解熱し、膿性痰や呼吸困難の自覚症状も著明に軽減し有効と考えられた。

以上、11 例の呼吸器感染症に対する RU 28965 の有効率は著効 2, 有効 8, やや有効 1 の 90.9% で、急性呼吸器感染症 8 例では全例有効の成績であった。

副作用は上述の症例 1 の 1 例に上腹部痛を認めたのみであり、本剤投与前後の臨床検査成績では、Table 3 に示すごとく症例 9 で軽度の好酸球増多 (3→9%) を認めたが、本剤の影響ではなく基礎疾患の気管支喘息に伴う変

Table 1 Susceptibilities of RU 28965 and related antibiotics to *C. trachomatis* in monolayer L cells

Drug	Strain	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) iodine staining		
		B	E	L <sub>2</sub>
RU 28965		0.78	0.78	0.78
EM		0.78	0.78	1.56
MDM		0.78	0.78	0.78
RKM		0.39	0.18	0.18
MINO		<0.025	<0.025	<0.025
RFP		<0.025	<0.025	<0.025
OFLX		0.39	0.39	0.39
NFLX		12.5	12.5	12.5

10<sup>7</sup>~10<sup>8</sup> IFU/ml

Table 2 Clinical efficacy of RU 28965

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or Complication	Isolated organism	Daily dose and Duration (mg X times X days)	Evaluation		Side-effects
						Bacteriological	Clinical	
1	73 M	Acute pharyngitis	P. emphysema	N.F.	100 X 2 X 4	Unknown	Good	Epigastralgia
2	55 M	Acute bronchitis	None	<i>H. influenzae</i>	200 X 2 X 8	Eradicated	Good	(-)
3	36 F	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i>	200 X 2 X 13	Eradicated	Excellent	(-)
4	51 M	Pneumonia	None	N.F.	200 X 2 X 8	Unknown	Good	(-)
5	35 M	Pneumonia	None	N.F.	200 X 2 X 8	Unknown	Good	(-)
6	31 F	Pneumonia	None	<i>H. influenzae</i>	200 X 2 X 8	Eradicated	Good	(-)
7	54 F	Primary atypical pneumonia	None	N.F.	150 X 2 X 6	Unknown	Excellent	(-)
8	39 M	Primary atypical pneumonia	Asthma	N.F.	200 X 2 X 7	Unknown	Good	(-)
9	41 M	Chronic bronchitis	Asthma	N.F.	100 X 2 X 8	Unknown	Fair	(-)
10	57 F	Chronic bronchitis	Pemphigus vulgaris	N.F.	200 X 2 X 8	→ Unknown <i>Klebsiella</i> sp.	Good	(-)
11	61 M	Chronic bronchitis	Asthma Giant bulla	$\beta$ -Streptococcus sp. <i>X. maltophilia</i>	200 X 2 X 6	Unknown	Good	(-)

N.F. : Normal flora

化と考えられる。その他検査し得た範囲で本剤によると思われる異常変動はみられなかった。

### Ⅲ. 考 案

RU 28965は新しく開発された経口14員環マクロライド系抗生物質であり、*in vitro* 抗菌力ならびに抗菌スペクトルは既存のEM, MDMなどとほぼ同等と考えられるが、本剤は胃酸に安定で吸収性が高く、EMやJMに比し5倍程度高い血中濃度が得られる点が大きな特徴である<sup>1)</sup>。高齢者における成績でも150 mg 空腹時単回投与で平均ピーク値7.66  $\mu\text{g/ml}$ と高い数字が報告されている<sup>1)</sup>。この点を反映して、動物実験成績では本剤はEM, JMあるいはRKMに比し優れた治療効果が示されている<sup>1)</sup>。

今回の我々の成績では、*C. trachomatis*に対する本剤のMICは0.78  $\mu\text{g/ml}$ とEM, MDMとほぼ同等でRKMには2-3段階劣る結果であった。*C. trachomatis*による気道感染症は近年話題の一つでもあるが、本剤の高い血中濃度と組織移行性を考えた場合、これらに対しても他剤に勝る有用性が期待し得ると思われる。

臨床的検討成績では11例の呼吸器感染症に対し90.9%の高い有効率が得られ、特に急性上気道炎や肺炎の急性感染症8例については著効2、有効6の100%の臨床効

果が得られている。このうち起炎菌と考えられた*H. influenzae* 2株、*S. pneumoniae* 1株はいずれも消失している。他方、慢性気管支炎3例でも有効2例、やや有効1例のまずまずの成績が得られたが、全国集計成績での慢性気道感染症に対するRU 28965の有効率は58.8%であり、やはり最近のニュー・キノロン剤やCefixime<sup>2)</sup>以降の新しい経口セフェム剤には劣る成績と考えられる。

JORGENSEN<sup>3)</sup>らは臨床分離の*H. influenzae* 100株に対する本剤のMICを検討し、Type b strain, Non type b strainいずれもMIC<sub>90</sub>は8  $\mu\text{g/ml}$ と報告し、本剤の優れた吸収性から、本菌による慢性気道感染症にも有効性が期待し得ると報告している。本邦での全国集計成績での*H. influenzae*に対するRU 28965のMICはピーク値、MIC<sub>90</sub>ともに6.25  $\mu\text{g/ml}$ であるが、臨床成績では75例の*H. influenzae*感染症に対する有効率は61.3%であった。この成績はEMやJMなどの既存のマクロライド剤よりは優れたものと考えられるが、やはりニュー・キノロン剤などには劣るものである。*H. influenzae*による慢性気道感染症に対しては若干投与量を増して検討してみる必要があると考えている。

本剤の安全性については、我々の検討症例では1例に軽度の上腹部痛の訴えがあったのみで、臨床検査値で異常を認めたものはなかった。全国集計成績<sup>1)</sup>でも、本剤

Fig. 2 Clinical course of case 3, pneumonia, 35 y.o. F

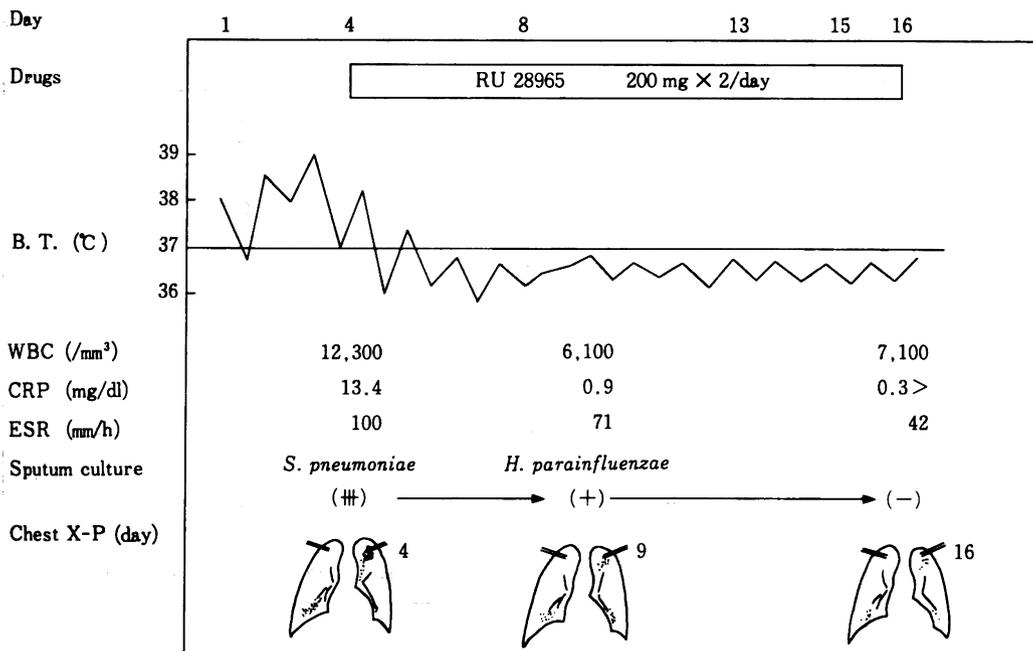


Table 3 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Eosino (%)		S-GPT (I.U.)		S-GOT (I.U.)		Al-P (I.U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	38.9	37.3	13.2	12.4	411	403	4400	6700	0	2	15	15	16	15	53	53	25.0	21.0	1.1	0.8
2	43.1	42.6	14.2	13.9	456	449	7900	8800	0	5	19	20	14	19	78	77	14.0	16.0	0.8	0.8
3	33.7	36.5	11.3	12.4	386	420	12300	7100	0	6	10	—	12	—	78	—	17.0	—	0.5	—
4	36.2	34.9	11.5	11.3	398	390	5200	5700	5	3	17	17	13	14	45	47	13.0	15.0	1.1	0.9
5	43.5	41.1	15.3	14.4	475	447	5600	5100	3	3	24	25	16	14	73	63	26.0	23.0	1.0	1.0
6	35.9	35.2	11.9	11.5	401	394	4000	2800	1	3	8	5	12	10	30	27	17.0	15.0	0.9	0.9
7	39.1	38.6	13.4	13.4	443	443	5100	3900	0	4	25	21	24	19	63	52	16.0	18.0	0.8	0.6
8	44.3	42.0	14.4	13.8	506	479	7100	6600	15	12	14	17	12	14	73	64	12.0	14.0	0.9	0.9
9	38.1	38.4	12.9	13.2	419	422	7200	4800	3	9	16	16	15	13	39	37	15.0	14.0	0.9	0.9
10	37.7	36.9	12.3	12.1	364	361	14200	11500	0	1	20	18	17	16	83	66	21.0	16.0	0.8	0.8
11	42.1	42.4	14.4	14.4	453	454	9100	10100	0	0	18	19	17	20	74	73	16.0	20.0	1.0	1.1

の安全性は高いものと報告されている。

以上の結果、RU 28965は各種呼吸器感染症に既存の経口マクロライド剤を上回る有用性を示すものと考えられるが、*H. influenzae*を主な起炎菌とする慢性気道感染症の適応についてはさらに詳細な検討が必要であろう。

#### 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, 1987, 盛岡
- 2) BARLAM, T. and NEU, H. C.: *In vitro* comparison of the activity of RU 28965, a new macrolide, with

that of erythromycin against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 25 (4): 529-531, 1984

- 3) 二木芳人, 角 優, 守屋 修, 中川義久, 他: Cefixime (CFIX)に関する臨床的研究。Chemothrapy, 33(S-6): 408-417, 1985
- 4) JORGENSEN, J. H., REDDING, J. S. and HOWELL, A. N.: *In vitro* activity of the new macrolide antibiotic roxithromycin (RU 28965) against clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 29(5): 921-922, 1986

### RU 28965 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YOSHIIITO NIKI, YOSHIHISA NAKAGAWA, JIRO HINO, MASAMITSU NAKAJIMA, OSAMU MORIYA, SHIGENOBU UMEKI, MASATOSHI WATANABE, HIROSHI KAWANE and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

We investigated the *in vitro* activity of RU 28965, a new macrolide antibiotic, against *C. trachomatis*. RU 28965 was also administered to 11 patients with respiratory tract infection to evaluate its clinical usefulness and safety.

1. The MICs of RU 28965 against B, E, and L<sub>2</sub> strains of *C. trachomatis* were 0.78 μg/ml. These were almost equal to those of EM and MDM, but inferior to those of RKM.

2. RU 28965 was orally administered to 11 patients with respiratory tract infection (upper respiratory tract infection 2, pneumonia 8, chronic bronchitis 3), at 100-200 mg twice a day for 4-13 days. The overall effect was excellent in 2, good in 8 and fair in one, and the efficacy rate was 90.9%.

3. As an adverse reaction, mild epigastralgia was observed in one case. There were no abnormal findings in laboratory tests.

These results suggest that RU 28965 is a useful and safe oral antibiotic against respiratory tract infections.