

呼吸器感染症に対する RU 28965 の効果について

山木戸道郎・前田裕行・長谷川健司

横田幸弘・横崎恭之・西本幸男

広島大学医学部第二内科学教室

このたび、新しく開発されたマクロライド系抗生物質である RU 28965 の有効性と安全性について臨床的検討を行った。

対象は12症例であり、内訳は肺炎と急性気管支炎がそれぞれ3例、慢性気管支炎が5例、急性上気道感染症が1例であった。これらの症例に対して RU 28965 を1日200～450 mg、5～21日間投与した。臨床効果としては著効2例、有効3例、やや有効5例、不明と無効がそれぞれ1例であり、有効率は83%（やや有効以上）であった。原因菌を分離し得た6例のうち3例で菌の消失がみられた。臨床検査成績では、本剤投与後 GOT・GPT 軽度上昇が1例にみられた。その他、自覚的な副作用は認められなかった。

RU 28965 は、フランスのルセル・ユクラフ社で新しく開発された半合成マクロライド系抗生物質であり、従来のマクロライド系抗生物質に比べて胃酸に対する抵抗性に優れており、経口投与でより高い血中・臓器内濃度が得られる¹⁾。血中半減期が長いこと、投与回数が少なく済み、また肝障害等の副作用の低減が期待されている。

今回、我々はこの RU 28965 を呼吸器感染症12例に使用し、その臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討を加えたので報告する。

I. 対象ならびに方法

投与対象は、昭和61年4月より10月まで当科および当科関連病院を受診した男性8名、女性4名からなる呼吸器感染症患者12名であった。年齢は34歳から70歳までで平均51歳であった。疾患別内訳は、Table 1に示すように肺炎と急性気管支炎がそれぞれ3例、慢性気管支炎が5例、急性上気道感染症が1例であった。これらの12症例のうち5症例は、基礎疾患として陳旧性肺結核(1例)、慢性気管支炎(2例)、慢性副鼻腔炎(1例)、慢性肝炎(1例)を有していた。

投与方法は1回100～200 mg、1日2～3回の経口投与であり、1日投与量は200～450 mg、投与日数は5～21日、総投与量は1.5～6.3 gであった。

臨床効果の判定は臨床症状、検査成績等を総合し、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)、不明(Unknown)の5段階で評価した。

細菌学的効果については、原因菌を分離し得た6症例について、本剤投与後の原因菌の消長によって判定した。

II. 成績

投与成績は Table 1 に示すように、臨床効果については著効2例、有効3例、やや有効5例、無効1例、不明1例であり、その有効率(やや有効以上)は83%(10/12)であった。また、細菌学的効果については6例中3例に原因菌の消失がみられ、有効率は50%であった。以下、数症例について略記する。

症例6: 60歳、男性、肺炎

昭和61年4月20日頃より咳嗽、喀痰がみられ、4月25日には38.0℃の発熱が出現した。胸部レントゲン写真にて右中肺野に浸潤影を認めた。喀痰より *S. pneumoniae* が分離された。本剤投与開始2日後より解熱し、自覚症状も軽減した。300 mg/日、14日間投与後、白血球数、CRP、胸部レントゲン写真でも改善が認められ有効と判定した。喀痰培養でも起炎菌が消失し細菌学的効果が認められた。

症例7: 34歳、男性、肺炎

昭和61年5月中旬より咳嗽、喀痰、37.5℃の発熱が出現した。5月22日当科受診し、胸部湿性ラ音、白血球増多、胸部レントゲン写真上、両肺野に浸潤影を認め本剤が投与された。投与後、解熱傾向、胸部ラ音軽減、膿性痰減少がみられ、300 mg/日、7日間の投与で白血球数、CRP、胸部レントゲン写真の改善も認められ著効と判定された。原因菌は同定し得ず、細菌学的効果は不明であった。

症例8: 70歳、男性、慢性気管支炎増悪

昭和50年頃より咳嗽、喀痰があったが、昭和60年頃より冬期には喘鳴も出現していた。喀痰量の増加、呼吸困難が出現して昭和61年6月30日当科に入院した。喀痰より *H. influenzae* が検出された。本剤投与後、短時日のう

Table 1 Clinical results of RU 28965

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism*	Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
1	58	F	47	Acute bronchitis	(-)	<i>α-Streptococcus</i> sp.	150 X 2	15	Good	Unknown	(-)
2	55	M	48	Acute bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	<i>Klebsiella</i> sp. <i>Klebsiella</i> sp.	200 X 2	8	Fair	Unchanged	(-)
3	36	M	58	Acute bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> Not detected	150 X 2	5	Fair	Eradicated	(-)
4	58	M	68	Acute upper respiratory tract infection	(-)	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>α-Streptococcus</i> sp.	150 X 2	8	Fair	Unknown	(-)
5	59	F	54	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i>	150 X 2	14	Fair	Unchanged	(-)
6	60	M	47	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>α-Streptococcus</i> sp.	150 X 2	14	Good	Eradicated	(-)
7	34	M	78	Pneumonia	(-)	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>α-Streptococcus</i> sp.	150 X 2	7	Excellent	Unknown	(-)
8	70	M	64	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> <i>Neisseria</i> sp.	150 X 2	21	Good	Eradicated	(-)
9	34	F	43	Chronic bronchitis	(-)		100 X 3	7	Excellent	Unknown	(-)
10	39	M	56	Chronic bronchitis	Chronic hepatitis	Not detected	150 X 3	14	Unknown	Unknown	(-)
11	43	M	61	Chronic bronchitis	Chronic sinusitis		150 X 3	14	Fair	Unknown	(-)
12	67	F	38	Chronic bronchitis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	100 X 2	15	Poor	Unchanged	(-)

* : Before
After

Table 2 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (IU)		S-CPT (IU)		AI-P (KAU)		T-Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	442	427	13.5	13.2	41.0	39.2	5900	4800	26.1	31.5	20	22	14	12	7.6	6.5	0.6	0.4	13.0	12.0	0.8	0.8
2	413	408	12.4	12.1	37.2	38.8	9900	5500	33.9	33.8		7		4		4.4		0.4				0.9
3	506	498	16.7	16.0	48.1	48.0	6700	5700	26.9	22.8	16	15	10	11	6.5	6.5	0.6	0.6	17.0	16.0		1.1
4	522	539	15.3	16.1	49.0	48.7	9800	7600	23.0	24.0	20	26	21	34	4.8	5.2	0.9	0.9	21.0	21.0	1.1	1.0
5	469	457	13.6	12.9	41.8	40.6	9700	6300	28.5	26.7	18	18	11	10	6.7	6.6	0.2	0.3	10.0	11.0	0.9	1.0
6	471	452	15.6	14.6	47.2	45.1	7800	5100	21.5	19.2	25	21	11	7	6.7	6.6	1.0	0.7	12.0	8.0	1.2	1.0
7	515	498	15.1	14.6	46.3	45.3	10700	8300	28.7	27.8	17			26		8.2		0.9		16.0		1.1
8	486		15.4		46.2		9900				24	26	19	27	6.6	4.8	1.0	0.5	16.2	10.9	1.8	1.1
9	461	468	13.5	13.0	39.0	38.0	11200	6400	21.0	19.5	20	16	18	16	98*	92*	0.6	0.5	10.0	9.0	0.6	0.6
10	494	502	15.0	15.2	48.0	49.0	9800	8800	18.0	19.0	48	48	42	40	84*	72*	1.0	0.9	8.0	6.0	0.9	0.8
11	484	450	14.2	13.9	40.0	39.0	9800	6500	18.0	20.0	21	19	18	19	84*	76*	0.8	0.7	11.0	8.0	1.0	0.8
12	408	376	11.9	10.7	37.0	34.7	6000	10500	27.0	31.0	19	69	9	40	9.9	6.4	0.3	0.3	12.0	9.0	0.9	1.0

B : Before administration * : IU

A : After administration

ちに喀痰量が著しく減少し、呼吸困難も改善し、著効と判定された。300 mg/日、21日間投与で *H. influenzae* も消失し、細菌学的効果も認められた。

Ⅲ. 副作用

本剤投与による副作用を検索するために、本剤投与前および投与終了直後に血液学的検査、肝機能および腎機能検査などを施行した。また、副作用と思われる皮疹、消化器症状、その他の自他覚的所見についても検討した。検索し得た検査成績のうち、赤血球数、白血球数、血小板数、GOT、GPT、Al-P、T-Bil、Creatinine、BUNの測定値を Table 2 に示した。

本剤投与後に出現した異常値としては、症例12において GOT・GPT の軽度上昇がみられた。

症例10では基礎疾患として慢性肝炎を有していたが、本剤投与後 GOT、GPT の増悪はなかった。

また、全症例を通じて副作用と思われる自他覚的所見は認められなかった。

Ⅳ. 考 察

従来、マクロライド系抗生物質は消化管からの吸収がβ-ラクタム剤などに比べて劣るとされ、血中濃度を高めるべくエステル化した製剤では肝障害の発生率が高くなると言われている。RU 28965はこれらのマクロライド系抗生物質の欠点を改善すべく開発され、経口投与でより高い血中・臓器内濃度が得られ、血中半減期が長い

ため投与回数も少なく済み、かつ肝障害等の副作用の低減が期待されている^{1,2)}。

このたび、我々は呼吸器感染症12例に対して RU 28965を投与し、臨床効果として83%(やや有効以上)の有効率を得た。細菌学的効果については、6例中3例に原因菌の消失がみられ有効率は50%であった。しかし、無効例には *P. aeruginosa* の感染症も含まれていたこと、有効例中にもレジオネラなどマクロライド系抗生物質が特に有効な病原微生物による感染症が確認できなかったこと、83%という高い臨床効果を得られたことは、本剤の一般の呼吸器感染症に対する有用性を示すものと考えられる。

副作用としては、GOT・GPTの軽度上昇が1例にみられたが中止後すみやかに正常値に復した。また基礎疾患に慢性肝炎を有する症例でも、本剤投与後肝機能の増悪はみられなかった。その他の副作用と思われる自他覚的所見を呈した症例はなかった。

以上の結果より、本剤は比較的安全性の高い有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) CHANTOT, J. F.; BRYSKIER, A. & GASC J. C.: Antibacterial activity of Roxithromycin. A laboratory evaluation, *J. antibiotics*, 660-668, 1986
- 2) 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 INFECTIONS

MICHIO YAMAKIDO, HIROYUKI MAEDA, KENJI HASEGAWA,

YUKIHIRO YOKOTA, YASUYUKI YOKOZAKI and YUKIO NISHIMOTO

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University, Hiroshima

We carried out a clinical investigation on RU 28965, a newly developed macrolide antibiotic which is an ether oxime derivative of erythromycin with improved pharmacokinetic properties. RU 28965 was given orally to 12 patients with respiratory tract infections, at a daily dose of 200-450 mg.

Clinical response was excellent in 2, good in 3, fair in 5, poor in 1 and unknown in 1 patient. No side-effect was observed in this study, but in one case elevation of serum transaminase levels was noted.