

RU 28965の臨床的検討

栗村 統・佐々木英夫・福原弘文
国立呉病院内科

Erythromycinを母体とする新しいマクロライド系抗生剤であるRU 28965の呼吸器感染症に対する効果について検討した。

対象は肺炎5例, 慢性気管支炎4例(1例は評価不能), 急性気管支炎2例, 急性上気道炎3例である。1日投与量は200 mg 5例, 300 mg 8例, 400 mg 1例で, それぞれ2回に分け経口投与した。臨床効果は著効1例, 有効9例, やや有効2例, 無効1例であった。やや有効, 無効例はすべて肺炎症例である。

RU 28965投与前に喀痰より分離された菌種は *S. pneumoniae* 2例, *B. catarrhalis* 2例, *K. pneumoniae* 又は *Klebsiella* sp. 3例, *H. influenzae* 1例である。*B. catarrhalis* と *S. pneumoniae* は除菌され, *Klebsiella* sp. と *H. influenzae* は存続した。

副作用はみとめられなかった。

RU 28965はErythromycin(EM)を母体として, 新たに合成されたマクロライド系抗生剤である。抗菌力および抗菌スペクトルはEMとほとんど変わらないが, EMより少量の経口投与でより高い血中濃度が得られると報告されている^{1,2)}。

今回我々は呼吸器感染症にRU 28965を使用する機会を得たので, 得られた結果について報告する。

I. 対象および投与方法

対象は昭和61年4月から同年8月にかけて, 国立呉病院を受診した呼吸器感染症患者14例で, そのうちわけは急性気管支炎2例, 急性上気道炎3例, 肺炎5例, 慢性気管支炎4例である。いずれも軽症又は中等症で, 重症例はない。年齢は80歳代3例, 70歳代4例, 60歳代1例, 50歳代2例, 40歳代以下は4例で, 70歳代以上が半数を占めている。性別は男女とも7例ずつである。

投与前に喀痰中の菌検索が行われたのは14例中9例で, 起炎菌の可能性が想定出来たのは *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella* sp., *S. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* sp. と *H. influenzae*, *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* それぞれ1例ずつである。他の2例はnormal floraが検出されたのみである。投与法は100 mg 1日2回5例, 150 mg 1日2回8例, 200 mg 1日2回1例で, いずれも経口的に投与した。投与期間は1例(症例14)が投与後来院せず不明であるが, その他は6日から15日にわたり平均10日である。

II. 臨床効果

各症例について臨床成績をTable 1に総括し, RU

28965投与前後の諸検査値をTable 2に表示した。

症例1および2はともに急性気管支炎で, 1例からは *B. catarrhalis* が分離されている。1日投与量は1例は100 mg 2回, 他の1例は150 mg 2回で, 投与日数はいずれも7日間である。臨床効果は両例ともに有効で, *B. catarrhalis* が分離された症例は, 喀痰の喀出がみられなくなったため菌の検索が出来なかったが, 一応除菌されたものとみなした。急性上気道炎の3例については, いずれも細菌学的検索は行われていない。1日投与量は100 mg 2回2例, 150 mg 2回1例で, 投与日数は7日が2例, 他の1例は13日である。3例とも臨床的に有効であった。肺炎は5例である。病態は3例が中等症で, 2例は軽症である。投与前に喀痰中の菌検索が行われたのは3例で, それぞれ *K. pneumoniae*, *Klebsiella* sp., *Klebsiella* sp. と *H. influenzae* が分離され, 一応起炎菌と考えた。1日投与量は100 mg 2回1例, 150 mg 2回3例, 200 mg 2回1例で, 投与日数は6日から15日にわたる。臨床効果は著効1例, 有効1例, やや有効2例, 無効1例であった。著効を示した1例は72歳の女性で, 基礎に慢性気管支炎がある。悪寒とともに38.3℃の発熱があり, 3日目に来院した。胸部X線像で左下野に滲潤像がみられ, 気管支肺炎と診断した。喀痰から検出されたのは *Klebsiella* sp. である。RU 28965を100 mg 1日2回投与し, 外来で経過を観察した。初診時の末梢血球検査は手違いで欠落したが, CRP値は11.8 mg/dlと高値を示し, 体温は38.6℃であった。投与後5日目には体温は36.8℃と正常化し, 以後発熱はみられなくなった。1週後には胸部X線像も著明に改善され, CRP値も0.3 mg/dlと正常化した。2週後の胸部X線像では, 炎症所見はみと

Table 1 Clinical effects of RU 28965 on respiratory tract infection

Case No.	Sex	Body weight (kg)	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Isolated* organism	Clinical effect	Adverse reactions
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)			
1	F	56	74	Acute bronchitis	100×2	7	1400	Normal flora Normal flora	Good	None
2	M	57	80	Acute bronchitis	150×2	7	2100	<i>B. catarrhalis</i> (-)	Good	None
3	M	50	30	Acute upper respiratory tract infection	100×2	13	2600	N.D. N.D.	Good	None
4	M	56	86	Acute upper respiratory tract infection (DM + Hypertension)	100×2	7	1400	N.D.	Good	None
5	F	48	20	Acute upper respiratory tract infection	150×2	7	2100	N.D. N.D.	Good	None
6	F	32	65	Pneumonia (Angina pectoris)	150×2	6	1800	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	Poor	None
7	F	72	72	Pneumonia (Chronic bronchitis)	100×2	15	3000	<i>Klebsiella</i> sp. <i>Klebsiella</i> sp.	Excellent	None
8	M	56	56	Pneumonia	200×2	14	5400	<i>Klebsiella</i> sp. <i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	Fair	None
9	F	46	42	Pneumonia	150×2	12	3600	N.D. N.D.	Fair	None
10	F	38	57	Pneumonia (Rheumatic arthritis)	150×2	14	4200	N.D. N.D.	Good	None
11	M	45	81	Chronic bronchitis (Pulm. emphysema)	150×2	14	4200	<i>S. pneumoniae</i> <i>B. catarrhalis</i>	Good	None
12	M	50	66	Chronic bronchitis (Chronic nephritis)	100×2	7	1400	Normal flora <i>S. pneumoniae</i> N.D.	Good	None
13	F	45	75	Chronic bronchitis (Hypertension)	150×2	7	2100	Normal flora N.D.	Good	None
14	M	75	75	Chronic bronchitis	150×2	?	?	<i>P. mirabilis</i> N.D.	Unknown	Unknown

* : — Before treatment
— After treatment

N.D. : Not examined

Table 2 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	Before or after treatment	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential (%)				S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	AI-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRP (mg/dl)	CA*	CF						
							Eosino	Basso	Neutro Bands	Neutro Segs										Lympho	Mono				
1	Before																								
	After	367	11.6	36.1	14.6	6100	2	1	1	61	28	7	15	9	9.2	0.3	1.7	59.0	0.0	64 X	8 X	8 X	<8 X		
2	Before	410	12.2	38.0	19.5	6500	0	0	1	56	32	11	53	50	10.4	0.6	1.3	15.2	1.8	32 X	32 X	32 X	<8 X		
	After																								
3	Before	450	14.0	40.7	33.6	10700	2	1	2	80	13	2	9	10	6.0	0.3	1.1	16.2	0.3	256 X	256 X	256 X	<8 X		
	After	482	15.1	43.8	32.9	7600	4	0	3	59	29	5													
4	Before	396	13.2	39.6	18.7	10600																			
	After	426	13.1	39.4	24.6	3800	8	0	2	53	29	8	28	17	5.7	0.3	0.9	12.2	0.5	32 X	32 X	32 X	<8 X	8 X	<8 X
5	Before	408	12.7	37.6	23.9	4900	4	2	1	43	45	4	24	13	6.5	0.5	1.0	7.9	0.3	128 X	128 X	128 X	<8 X	<8 X	
	After	416	12.5	37.6	7500	0	1	1	76	15	7	51	77												
6	Before	373	11.8	35.7	55.0	13000	0	0	3	86	9	2	25	56											
	After	405	13.1	39.2	28.7	3900	6	1	0	48	37	8	14	6	6.4	0.8	0.8	12.1	11.8	<8 X	<8 X	<8 X	<8 X	<8 X	
7	Before	427	12.4	37.6	49.6	11600	0	0	2	69	17	12	18	26	6.5	0.2	0.8	7.7	11.4	64 X	64 X	64 X	64 X	8 X	
	After	415	12.0	36.8	36.9	10300	2	1	2	79	11	5	16	13	6.1	0.4	1.0	11.4	4.5	128 X	128 X	128 X	128 X	8 X	
8	Before	425	13.2	38.4	22.3	6900	2	0	4	57	32	5	11	9	3.8	0.5	1.0	13.3	+	64 X	64 X	64 X	64 X	<8 X	
	After	370	11.3	33.5	22.7	8600	1	1	1	75	17	5	9	6	3.1	0.4	0.9	8.4	-						
9	Before	456	11.4	36.3	45.4	8300	0	1	1	75	21	2	48	27	14.1	0.5	0.7	19.9	+	128 X	128 X	128 X	128 X	<8 X	
	After	447	11.4	36.1	42.0	9700	2	0	5	69	21	3													
10	Before	449	14.1	42.6	36.0	10400	0	0	8	89	2	1	16	11	4.6	0.7	0.9	22.8	7.5						
	After	437	13.9	41.6	51.2	7800	3	0	6	75	12	4													
11	Before	386	12.2	35.5	22.0	6600	4	0	3	66	16	8	14	7	6.1	0.7	1.9	50.0	0.3	<8 X	<8 X	<8 X	<8 X	<8 X	
	After																								
12	Before	323	10.5	32.2	21.1	5000	3	2	0	61	34	2	19	6	4.6	0.5	1.1	11.8	0.2						
	After	349	11.4	35.2	19.6	4900	4	1	0	47	37	11	16	7	4.9	0.6	1.1	24.9	0.2	16 X	16 X	16 X	16 X	<8 X	
13	Before	343	9.1	28.5	41.6	11700	0	0	2	80	15	3	18	10	7.1	0.4	1.0	16.4	3 (+)						
	After																								

*CA : Cold agglutination

められなかった。RU 28965の投与は15日で終了した。投与終了時の喀痰からは、投与前と同様に *Klebsiella* sp. が分離された。病初一応起炎菌と考えた *Klebsiella* sp. が、著効例にかかわらず再度検出されたことから、起炎菌であることはむしろ否定的で、マイコプラズマ関連抗体価の上昇もみられず、真の病因は不明である。他の肺炎で病初分離された *K. pneumoniae* は除菌されず、*Klebsiella* sp. と *H. influenzae* が同時に検出された例では、*Klebsiella* sp. は消失したものの *H. influenzae* はひきつづき検出され、さらに *S. aureus* が新たに出現した。本報告中唯一の無効例である症例6は、RU 28965を6日間投与したものの、症状の改善は全くみられず、ひきつづき抗結核剤を主とした治療にきりかえて急速に改善され、1年後の現在も抗結核剤の投与が継続されている。従って今回の検討には適当な症例とは言えず、除外すべき症例かも知れない。慢性気管支炎は4例であるが、症例14は投与後来院せず、臨床効果等の評価が出来ないため、判定より除外した。全症例について投与前に喀痰培養が行われ、それぞれ *S. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* が分離され、他の1例では病原性を示す菌種は検出されなかった。猶 *P. mirabilis* は除外例から検出されたものである。1日投与量は100 mg 2回1例、150 mg 2回3例(1例は除外例)である。投与日数は除外例を除き、2例は7日、1例は14日である。臨床的には3例とも有効であった。細菌学的には *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* が同時に検出された例では2菌種とも除菌されたが、他の症例は投与終了時の検索が行われなかったため判然としない。

以上、RU 28965投与を行った呼吸器感染症14例中評価可能な13例では、臨床効果は著効1例、有効9例、やや有効2例、無効1例であった。細菌学的には *B. catarrhalis*, *S. pneumoniae* は除菌され、*Klebsiella* sp., *H. infl.*

uenzae に対する効果は今一つであった。

副作用ならびに臨床検査値異常がみとめられた例はなかった。

Ⅲ. 考 察

我々は除外例1例を除いて13例の呼吸器感染症に対しRU 28965を投与し、臨床効果および副作用について検討した。臨床効果として13例中10例が有効以上で、3例はやや有効か、無効であった。

RU 28965投与前の喀痰から分離された菌種は、評価可能例で *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae* を含む *Klebsiella* sp., *H. influenzae* である。*B. catarrhalis* と *S. pneumoniae* は除菌され、*Klebsiella* sp. 3例中2例および *H. influenzae* は除菌されず、投与終了後も残存した。この薬剤の抗菌スペクトルよりみて当然の結果といえるが、菌の消長は臨床効果とほぼ一致した。

起炎菌からみた臨床効果は、RU 28965とEMをはじめとする他のマクロライド系抗生剤と大差はない。今回臨床効果等について評価出来た13例では、全く副作用、臨床検査値異常はみられず、安全性についてはまず問題はないと思われる。RU 28965と他のマクロライド系抗生剤の優劣については、さらに症例数をふやして検討する必要がある。

文 献

- 1) BARLAM T. and NEU H. C. : *In vitro* comparison of RU 28965, a new macrolide, with that of erythromycin against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 529 ~ 531, 1984
- 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

CLINICAL STUDY ON RU 28965

OSAMU KURIMURA, HIDEO SASAKI and HIROFUMI FUKUHARA
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

We studied the clinical efficacy of RU 28965, a newly developed macrolide, in respiratory tract infection.

The drug was administered to 14 patients with pneumonia(5), chronic bronchitis(4, one case dropped out), acute bronchitis(2) and upper respiratory tract infection(3). Daily doses of the drug were 200 mg in 5, 300 mg in 8 cases and 400 mg in 1 case. Clinical effects were excellent in 1, good in 9, fair in 2 and poor in 1 case. The three cases with fair or poor results were all pneumonia cases.

Bacterial species isolated from sputum were *S. pneumoniae* (2 cases), *B. catarrhalis* (2), *Klebsiella sp.* (3) and *H. influenzae* (1). After the treatment, *S. pneumoniae* and *B. catarrhalis* were eradicated. No side-effects were observed throughout the trial.