

## RU 28965の基礎的・臨床的検討

澤江義郎・熊谷幸雄・石丸敏之・高木宏治・仁保喜之  
九州大学第一内科学教室，医療技術短期大学部

新しく開発された Erythromycin 誘導体の経口用抗生物質である RU 28965 について，基礎的，臨床的検討を行った。

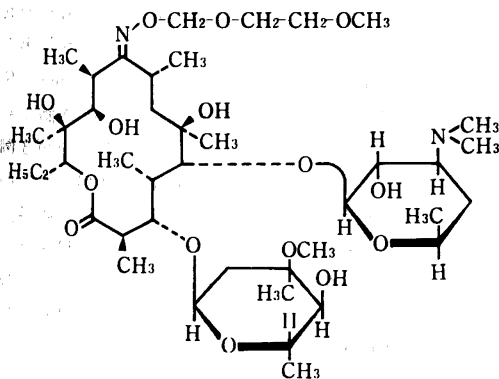
RU 28965 の臨床分離菌に対する抗菌力を測定したところ，その MIC<sub>50</sub> が *S. aureus*，*S. pyogenes* 0.78，*S. pneumoniae*，*H. influenzae* 12.5 μg/ml であり，*E. faecalis* では高度耐性株が多く，MIC<sub>50</sub> が 3.13 μg/ml であった。これらを同時に測定した Erythromycin の MIC と比較すると，RU 28965 が 1～2 段階劣っていた。しかし，Midecamycin acetate の MIC と比較すると 2～4 段階優れており，Lincomycin とは *E. faecalis* と *H. influenzae* に対する抗菌力が優っていた。

肺炎 1 例，肺結核+感染 1 例，気管支炎 7 例，咽頭炎 2 例の計 11 例に RU 28965 を 1 日 0.2～0.9 g，4～14 日間使用したところ，著効 2 例，有効 3 例，やや有効 5 例，判定不能 1 例で有効率は 50% であった。起炎菌別では *S. pneumoniae*，*S. aureus*，*M. pneumoniae* によるものに著効，有効であった。副作用は軽度の浮腫が 1 例認められたが，臨床検査値の異常変動は認められなかった。

新しく開発された 14 員環マクロライド系抗生物質である RU 28965 (以下 RU と略) は，Fig. 1 に示すように，Erythromycin A (EM) の 9 位の Ketone を 2-methoxyethoxymethyl-oxime に置換したものである。そこで，その抗菌スペクトラムは EM と同様であり，抗菌力が EM と同じか若干劣るが，胃酸に安定で，従来のマクロライド系よりも吸収が非常に良好であるといわれている。内服により高い血清中濃度を得られ，しかもその半減時間が約 7 時間と長く，組織移行性も良好なことから，優れた *in vivo* 効果があるともいわれている<sup>1,2)</sup>。

そこで，われわれは RU の臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに，呼吸器感染症例に臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無，有用性について検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



## I. 材料及び方法

## 1. 抗菌力測定

九州大学第一内科及び九大病院検査部にて臨床材料から分離された *S. aureus* 27 株，*S. pyogenes* 26 株，*S. pneumoniae* 14 株，*E. faecalis* 27 株，*H. influenzae* 27 株について，日本化学療法学会標準法に準じて RU 及び対照薬としての EM，Midecamycin acetate (MOM)，Lincomycin (LCM) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。薬剤の溶解にはメタノールを使用し，1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.2) で希釈した。測定培地としては Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を用いたが，*S. pyogenes* と *S. pneumoniae* のときには馬脱線維素血を 5% になるように添加したものを，*H. influenzae* のときはさらに 5% チョコレート寒天培地としたものをを用いた。接種菌液は *S. aureus* と *E. faecalis* では感受性検査用ブイヨン (日水) で一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液で 100 倍に希釈したものを (Inoculum size:  $10^6$  cells/ml と表示) を用い，*S. pyogenes* と *S. pneumoniae* では Brain-Heart-Infusion (Difco) で，*H. influenzae* では Fildes 液を 5% に添加したもので一夜増菌培養した原液 (Inoculum size:  $10^8$  cells/ml と表示) を用いた。

## 2. 臨床効果と副作用の有無の観察

昭和 61 年 2 月から同 12 月までの間に九州大学第一内科を受診した肺炎 1 例，肺結核+感染 1 例，気管支炎 7 例，咽頭炎 2 例の計 11 例に RU を使用し，その臨床効果と副作用の有無を観察した。

RU の投与量・投与法は 1 回 100～300 mg，1 日 2 回，1 日量として 200～600 mg を空腹時に服用させるのを原

則としたが、なかには1日3回ないし4回の投与も行った。投与期間は2週間以内を原則とした。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と起炎菌の消失、検査成績の正常化によった。すなわち、自覚症状の改善とともに、起炎菌の消失、検査成績の正常化のみられたものを「有効」とし、とくに、1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善がみられても検査成績の改善が不十分のときや自覚症状の改善が十分でなかったものを「やや有効」とした。さらに、自覚症状の改善や検査成績の正常化がみられなかったものを「無効」とした。また、RUの適応以外の疾患、たとえばウイルス性感染のとき、症状の悪化や副作用のために投与期間が十分でなかったときには「判定不能」とした。

副作用については患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に行い、その成績の変動を観察した。

なお、本剤の臨床試験実施要綱にはマクロライド系抗生剤が投与直前に投与されている症例は対象外患者となっているが、副作用のため本剤に変更した症例(No. 1)も検討例の中に入れた。

## II. 成 績

### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九大病院での臨床材料から分離された菌株についてRUのMICを測定するとともに、同時に測定したEM, MOM, LCMのMICと比較検討した。

*S. aureus* 27株では、Fig. 2のように、RUは23株、85%が0.78 µg/mlであり、そのほかは100 µg/ml以上の耐性であった。EMは85%が0.20~0.78 µg/mlで、その大部分は0.39 µg/mlであり、そのほかは25と100 µg/ml以上の耐性株で、RUの方が1段階劣っていた。MOMは24株、89%が0.78~3.13 µg/mlであったが、その大部分は1.56 µg/mlであり、RUが1段階優れていた。LCMは大部分が0.78 µg/mlで、RUとほぼ同等であった。これらの100 µg/ml以上の耐性株はいずれも交差耐性であった。

*S. pyogenes* 26株では、Fig. 3のように、RUは22株、85%が0.78 µg/ml以下で、その多くは0.10 µg/mlであった。また、残りの15%は100 µg/ml以上の耐性株であった。EMは23株、88%が0.10 µg/ml以下でその殆んどが0.05 µg/ml以下であり、残りも25と100 µg/ml以上でRUの方が1段階以上劣っていた。MOMは88%が0.39 µg/ml以下であったが、RUが1~2段階優れていた。LCMは24株、92%が0.78 µg/ml以下で、その多くは0.05 µg/ml以下であり、RUが1~2段階劣っていた。これらの残りの株はいずれも100 µg/ml以上の耐性で、

RUと交差耐性であった。

*S. pneumoniae* 14株では、Fig. 4のように、RUは12株、86%が12.5 µg/mlまでに幅広く分布しており、0.39 µg/ml以下は8株、57%であった。また、残りの2株は100 µg/ml以上の耐性であった。EMは7株、50%が0.05 µg/ml以下で、86%が3.13 µg/ml以下であり、RUが2段階劣っていた。MOMは86%が12.5 µg/ml以下であったが、0.39 µg/mlが多くRUの方がやや優れていた。LCMは89%が25 µg/ml以下であったが、0.20 µg/mlが多くRUの方がやや劣っていた。RU耐性株はいずれの薬剤とも交差耐性であった。

*E. faecalis* 27株では、Fig. 5のように、RUは18株、67%が6.25 µg/ml以下であり、その多くは1.56~3.13 µg/mlであった。また、残りの9株はすべて100 µg/ml以上の耐性であった。EMは67%が1.56 µg/ml以下で、その多くは0.78 µg/mlであり、RUが1段階劣っていた。MOMは67%が3.13 µg/ml以下で、大部分が1.56 µg/mlであり、RUとはほぼ同等であった。LCMは多くが6.25~25 µg/mlであり、RUが3段階以上優れていた。これらの高度耐性株はすべて交差耐性であった。

*H. influenzae* 27株では、Fig. 6のように、RUはすべてが25 µg/ml以下で、多くは3.13~12.5 µg/mlであった。EMはすべて12.5 µg/ml以下で、1.56~6.25 µg/mlが多く、RUが1段階劣っていた。MOMは12.5 µg/ml以下は6株、22%にすぎず、多くが25~50 µg/mlであり、RUが3段階優れていた。LCMも殆んどが12.5~100 µg/mlであり、RUが優れていた。

### 2. 臨床効果と副作用

九州大学第一内科で経験された肺炎1例、肺結核+感染1例、気管支炎7例、咽頭炎2例の計11例にRUを使用した。症例はTable 1に示した25歳から78歳までの男子6例、女子5例で、体重は43 kgから70 kgであった。何らかの基礎疾患のあるものが8例と多かったが、感染と強く関連していると考えられるものは肺結核や肺線維症、気管支喘息などの慢性肺疾患、糖尿病やSLEの5例であった。明らかに起炎菌と考えられるものが検出されたのは3例にすぎず、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*の各1例であった。そのほかに抗体価から*Mycoplasma pneumoniae*によると考えられたものが3例で、うち1例は喀痰から*S. pneumoniae*が検出されていた。肺結核+感染の1例は、白血球増多、CRP陽性、喀痰培養により*H. influenzae*が多数検出され、肺炎として治療を開始されたが、のちに結核菌が培養により少数検出された。また、parvovirusに対する抗体が認められたものが1例あり、このウイルス性の感染症例はRUの適応外疾患とした。さらに、起炎菌の検査を施行しな



Fig. 4 Susceptibility of *S. pneumoniae* (14 strains) to RU, EM, MOM and LCM (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)

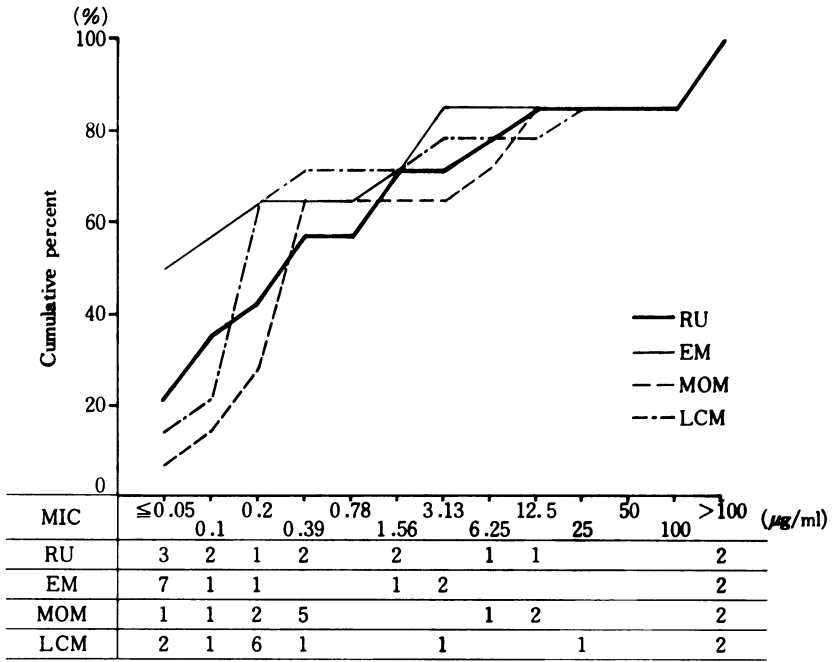
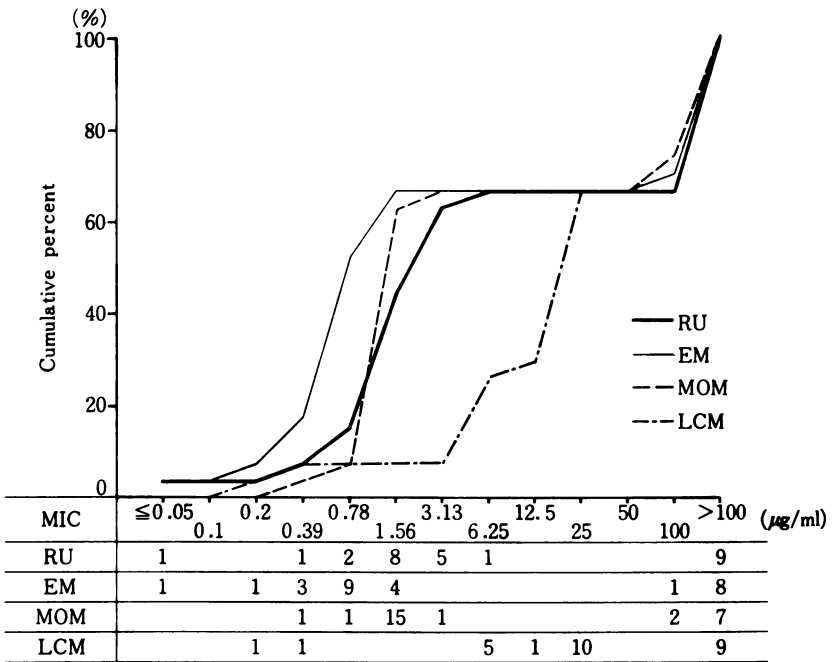


Fig. 5 Susceptibility of *E. faecalis* (27 strains) to RU, EM, MOM and LCM (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



ったものも3例あった。

RUの使用量と使用期間は1日0.2~0.9g, 4~14日間であった。多くは1日朝夕2回の分服であった。

臨床効果は肺炎例では有効, 肺結核+感染例ではやや有効にとどまり, 気管支炎の7例では著効2例, 有効2例, やや有効3例であった。咽頭炎の2例では1例がやや有効で, 1例は適応外疾患で判定不能であった。全体では著効2例, 有効3例, やや有効5例, 判定不能1例で, 有効率は50%であった。1日投与量による有効率の差異については明らかでなかった。

細菌学的効果を見ると, 起炎菌の検出されたものでは菌消失あるいは菌減少がみられており, 臨床効果も有効が多かった。また, *M. pneumoniae* に対する抗体の上昇例はいずれも著効か有効であった。

副作用として軽度の浮腫が認められたが, 投与中止後消失した。また, RU投与前後の臨床検査値の変動をみたのがTable 2であるが, 検査できた範囲ではRUによると思われる異常は認められなかった。GOT, GPTの上昇例はparvovirusによる変動と考えられた。

Ⅲ. 考 察

RUは新しく開発されたEM誘導体であり, その抗菌力はEMと同等で, 吸収が非常に改善された薬剤である

といわれている<sup>1,2)</sup>。そこでRUの基礎的, 臨床的検討を行った。まずRUの臨床分離菌に対する抗菌力を測定し, 同時に測定したEM, MOM, LCMの抗菌力と比較検討した。これらの薬剤はわれわれが現在常用しているマクロライド系薬及びその類似薬である。RUのMICをみると, *S. aureus* 及び *S. pyogenes* の85%は0.78 µg/ml以下であり, とくに, *S. pyogenes* の大部分は0.1 µg/mlであった。*S. pneumoniae* では0.78 µg/ml以下は57%であったが, 12.5 µg/ml以下が85%で, これらの呼吸器感染症の原因菌として多いグラム陽性球菌に対しては比較的優れた抗菌力があるといえる。しかし, 100 µg/ml以上の耐性株がすでに15%も存在していることに留意しておく必要がある。また, 最近の呼吸器感染症の原因として多い *H. influenzae* には大部分が3.13~12.5 µg/mlとやや劣っていた。さらに *E. faecalis* に対しても62%が6.25 µg/ml以下と優れた抗菌力があつたが, 一方で, 100 µg/ml以上の耐性株が33%もあつたのが問題である。これらの成績をEMの抗菌力と比較すると, いずれも1~2段階劣っていたが, MOMとでは1段階優れたものであつた。また, LCMとは *H. influenzae* と *E. faecalis* ではRUがはるかに優れたものであつたが, それ以外の菌種ではほぼ同等であつた。これらのマクロライド系薬間には100%近い交差耐性が存在していた。

Fig. 6 Susceptibility of *H. influenzae* (27 strains) to RU, EM, MOM and LCM (Inoculum size : 10<sup>8</sup> cells/ml)

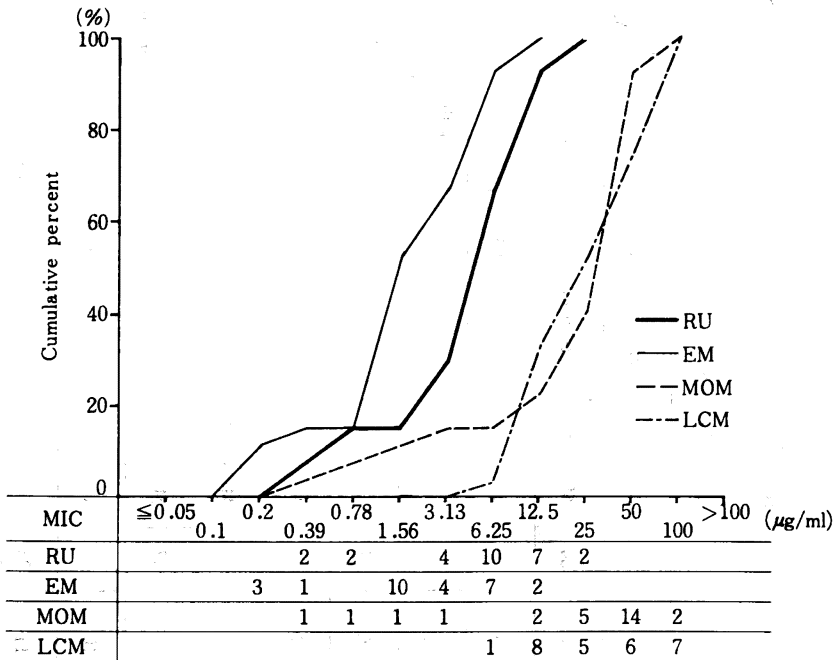


Table 1 Clinical results of cases treated with RU 28965

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Dosage (g X times X days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side-effects
1	38	F	50	Pneumonia	SLE	<i>S. aureus</i>	0.3 X 2 X 14	Good	Eradicated	—
2	48	M	59	Combined infection	Pulmonary tbc Gastric ulcer, DM	<i>H. influenzae</i>	0.15 X 3 X 8	Fair	Diminished	—
3	54	M	66	Acute bronchitis	Hypertension	Normal flora ( <i>M. pneumoniae</i> )	0.15 X 2 X 4	Excellent	Unknown	—
4	26	F	45	Acute bronchitis	—	Normal flora ( <i>M. pneumoniae</i> )	0.15 X 3 X 4	Excellent	Unknown	—
5	69	M	70	Acute bronchitis	Old pulmonary tbc Arteriosclerosis	Not done	0.1 X 4 X 6	Good	Unknown	—
6	77	M	70	Acute bronchitis	Bronchial asthma SHD	<i>S. pneumoniae</i> ( <i>M. pneumoniae</i> )	0.2 X 2 X 7	Good	Eradicated	—
7	78	F	43	Acute bronchitis	—	Not done	0.3 X 2 X 8	Fair	Unknown	—
8	35	M	60	Acute bronchitis	Behcet's disease	Not done	0.3 X 2 X 11	Fair	Unknown	—
9	57	M	67	Chronic bronchitis	DM Pulmonary fibrosis	Normal flora	0.1 X 2 X 4 0.2 X 2 X 8	Fair	Unknown	—
10	42	F	45	Acute pharyngitis	—	( <i>H. parainfluenzae</i> )	0.3 X 3 X 4	Fair	Unknown	—
11	25	F	58	Acute pharyngitis	Hepatopathy	Parvovirus (Normal flora)	0.15 X 3 X 4	Unknown	Unknown	Edema

Table 2 Laboratory findings of cases treated with RU 28965

Case No.	Age	Sex	Hemanalysis						ESR (1 h)	CRP	Antibody		Liver function						Renal function						Urinalysis		
			Hb	RBC	Ht	WBC	N	E			Th	CA-T	MphiA	GOT	GPT	AI-P	T-Bil	D-Bil	LDH	BUN	Cr.	Na	K	Cl	P	S	
																											Ca-T
1	38	F	11.1	408	32.3	3900	59	1	27.9	55	1+	32	40>	21	14	55	0.5	0.0	171	17	0.7	140	3.5	103	+	-	
2	48	M	10.5	389	30.5	1900	60	2	19.8	11	-	64	40>	23	21	51	0.6	0.1	182	14	0.7	140	4.5	107	±	-	
3	54	M	13.0	441	37.7	11900	56	0	41.6	59	3+	64	40>	15	12	116	0.2	0.0	161	14	0.8	142	4.2	99	+	-	
4	26	F	12.8	438	37.8	11900	63	1	36.1	67	3+	16	40>	12	11	96	0.3	0.0	141	14	0.9	141	4.5	101	±	-	
5	69	F	15.3	493	43.5	5800	43	5	21.7	5	-	16	80	15	23	54	0.7	0.1	176	18	1.3	143	3.8	113	-	-	
6	26	F	12.1	388	34.0	5000	58	1	29.9	9	±	4	160	22	17	62	0.6	0.1	211	17	1.0	139	2.9	88	±	-	
7	77	M	16.2	485	47.0	6000	67	0	15.6	13	1+	4	320	23	17	51	0.6	0.1	210	15	0.9	137	2.9	92	±	-	
8	35	M	16.1	473	46.0	5500	41	5	15.2	14	±	4	40>	87	101	128	0.7	0.2	205	11	1.0	141	4.1	100	-	-	
9	77	M	14.3	512	43.0	6700	61	1	28.9	9	-	4	40	30	33	96	0.3	0.0	213	16	1.1	136	5.0	97	-	-	
10	78	F	14.3	504	42.5	6100	58	2	23.6	14	-	4	160	23	19	70	0.4	0.0	215	11	1.0	141	5.0	102	-	-	
11	78	F	11.5	334	31.9	11000	82	2	36.8	112	4+	64	40>	21	13	86	0.3	0.0	172	13	0.9	144	3.4	103	+	-	
12	35	M	10.4	312	29.4	7300	65	4	52.6	107	2+	64	40>	24	15	88	0.2	0.0	196	10	0.7	143	3.9	106	-	-	
13	35	M	13.0	584	40.5	16000	86	2	33.9	7	-	24	40>	24	56	124	0.2	0.0	211	18	1.1	144	3.8	105	-	-	
14	57	M	12.8	572	39.2	12800	93	0	33.4	8	-	4	40>	30	71	123	0.3	0.0	272	20	1.0	144	4.4	110	-	-	
15	57	M	16.3	514	48.9	10500	56	1	28.4	7	-	21	40>	21	25	58	0.5	0.1	333	14	1.0	143	3.8	106	-	-	
16	42	F	15.6	477	46.8	9100			26.8		-																
17	25	F	11.7	402	35.5	4300	58	4	25.8	9	-	64		48	59	112	0.4	0.1	285	22	0.8	146	4.4	109	-	-	
18	12.3	F	408	35.0	5000	53	6	32.3	14		-	64		77	95	126	0.3	0.0	302	15	0.8	138	3.1	106	-	-	

これらの成績を全国の施設で得られた成績<sup>1)</sup>と比較してみると、ほぼ近似したものである。同時に、われわれの検査できなかった菌種に対するRUの抗菌力をMIC<sub>50</sub>でみてみると、*B. catarrhalis* 0.39, *B. pertussis* 0.05, *L. pneumophila* 0.125, *M. pneumoniae* 3.13 µg/mlであり、これら呼吸器感染症起炎菌には優れた抗菌力があるといえる。また、*B. fragilis* や *C. difficile* などの嫌気性菌に対しても多くが0.78~6.25 µg/mlであり、ある程度使用できると考えられる。そのほか、*C. trachomatis* や *N. gonorrhoeae* にも抗菌力のあるのが認められている。

RUの吸収、排泄については検討できなかったが、われわれが臨床应用到多量した使用量についてみると、健康成人の空腹時投与の場合、150 mgで5.60, 300 mgで8.07 µg/mlのピーク値がいずれも2時間後に得られており、半減時間は約6.2時間で、12時間後も1.95, 3.02 µg/mlといった血清中濃度が維持されている。この血清中濃度はEMの場合の約5倍で、持続時間が長く、呼吸器感染症などの主な起炎菌のMIC以上に長く維持されており、1日2回、12時間毎の投与で十分な薬効が期待できる<sup>1)</sup>。しかし、このときの24時間後までの累積尿中排泄率は6.9, 6.3%であり、EMに比べると良好となっているものかなりの低率で、代謝物も認められている。RUの組織内移行としては、喀痰や扁桃組織への移行も比較的良好なようである<sup>1)</sup>。

RUの臨床応用は肺炎、気管支炎、咽頭炎などの呼吸器感染症の11例にすぎなかったが、著効2例、有効3例、やや有効5例、判定不能1例で、無効例がなかったものの有効率は50%とやや低率であった。この点については、自覚症状や検査成績から呼吸器感染症としてRU治療を開始したもの、肺結核や肺線維症といった基礎疾患そのものによる症状が主体であったと考えてもよいものがあり、有効率を悪くしたといえる。起炎菌の明らかに

きたものや *M. pneumoniae* によると考えられるものでは著効、有効例が多かった。

全国集計での内科領域のRUの有効率<sup>1)</sup>をみると、急性上気道炎、肺炎で80%、慢性気道感染症で59%となっており、肺結核や肺線維症に合併した感染では20%の低率となっている。1日投与量別臨床効果では400 mg投与群が83%と有効率が高いが、投与量と有効率の間には明らかな相関は認められない。起炎菌別臨床効果でも *S. pneumoniae*, *S. aureus* では85~87%の有効率であり、*H. influenzae* その他のグラム陰性桿菌では61%と悪くなり、混合感染の場合には50%と低率になっている。また、分離菌別細菌学的効果でも抗菌力をよく反映して臨床効果とほぼ等しい消失率が認められている。われわれの症例はこの難治性のグループの症例が多かったため、有効率が悪かったと考えられる。

副作用、臨床検査値の変動については、軽度の浮腫1例以外認められなかった。しかし、これまでの報告例では1512例中38例、2.5%の副作用出現が認められている。その多くは下痢、食欲不振、胃部不快感などの消化器症状である。また、臨床検査値異常としてGOT、GPTの上昇、好酸球増多が比較的多いようである。

以上のことから、RUは呼吸器感染症で、グラム陽性球菌や *M. pneumoniae* などによるものに対して、1回100~300 mg、1日2回の投与で、安全かつ有効な臨床効果が得られるといえる。

## 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
- 2) CHANTOT, J. F.; A. BRYSKIER and J. C. GASC: Antibacterial activity of roxithromycin. A laboratory evaluation. *J. Antibiotics* 39: 660-668, 1985



## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON RU 28965

YOSHIRO SAWAE, YUKIO KUMAGAI, TOSHIYUKI ISHIMARU, KOJI TAKAGI and TOSHIYUKI NIHO

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, and School of Health Sciences, Kyushu University

We performed laboratory and clinical studies on RU 28965, a new derivative of erythromycin(EM), with the following results.

#### 1. Antimicrobial activity

MICs of RU 28965 against various clinical isolates were determined. The MIC<sub>50</sub> was 0.78  $\mu\text{g/ml}$  for *S. aureus* and *S. pyogenes*, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  for *S. pneumoniae* and *H. influenzae*. The MIC<sub>50</sub> for *E. faecalis* was 3.13  $\mu\text{g/ml}$  and 33% of these strains were highly resistant. These values were lower than those of EM but higher than those of midecamycin acetate and lincomycin, except for a few strains.

#### 2. Clinical efficacy

One patient with pneumonia, 1 with pulmonary tuberculosis and combined infection, 7 with bronchitis and 2 with pharyngitis, were treated with RU 28965 at a daily dose of 0.2~0.9 g for 4~14 days. Clinical response was excellent in 2, good in 3, fair in 5 and unknown in 1 patient. The clinical efficacy rate was 50%. RU 28965 was more useful in diseases due to *S. pneumoniae*, *S. aureus* and *M. pneumoniae*. As an adverse reaction, mild oedema was observed in one case. There were no abnormal findings in laboratory tests.