

呼吸器感染症における RU 28965 使用経験および 1 回投与後の喀痰中、血中濃度

小橋 修・栗田幸男・馬場郁子
麻生博史・台丸尚子・重松信昭
九州大学胸部疾患研究施設呼吸器科

当教室呼吸器感染症患者における RU 28965 1 回内服後の喀痰排泄濃度と血中濃度の検討では個体差が相当に大きいものの、内服 1 時間で血中濃度は最高になり、6 時間目においても $10 \mu\text{g/ml}$ という高値を維持していた。喀痰中濃度は 6 時間まで上昇し ($0.5\sim 0.7 \mu\text{g/ml}$)、12 時間においても $0.5\sim 0.6 \mu\text{g/ml}$ の例もあり、腸管よりの吸収がよいことをうかがわせ、更に、そのことも反映して喀痰移行もたいへん良好であった。1 ヶ月の間隔をおいて再試行した患者においても喀痰移行の再現性は良好であった。6 名による臨床治験第 2 相 ($150 \text{ mg} \times 2$, 平均 14 日間) の成績はおおむね良好であった。副作用は認めなかった。

近年、異型肺炎、クラミジアやレジオネラ症を含めて喀痰中起炎菌の証明されがたい感染症が増え、本剤は副作用も少なく、腸管よりの吸収も良好であるので、本剤は外来治療に威力を発揮することが推測される。

RU 28965 はフランス、ルセル・ユクラフ社において開発された新しいマクロライド系抗生物質であり、エリスロマイシンの 9 位を 2-Methoxy-ethoxy-methylxime で置換した半合成マクロライド系抗生物質である。本剤の特徴は胃酸抵抗性に優れると同時に吸収が良好で、血中濃度のピークはエリスロマイシンあるいはジョサマイシンの 5-6 倍である。血中濃度半減期が約 7 時間と他のマクロライド系抗生物質と比較して長いとされている¹⁾。代謝は他のマクロライド剤と同様に肝臓が主である。抗菌活性はエリスロマイシンとほぼ等しく、レジオネラ、マイコプラズマ、クラミジアに対しても優れた抗菌活性を示すことが報告されている²⁾。

本報では、本剤 1 回経口投与後の喀痰中濃度および血中濃度を検討し、同時に呼吸器感染症患者における本剤の第 2 相治験成績を報告する。

I. 対象と方法

1. 喀痰中および血中濃度

RU 28965 (150 mg または 200 mg) を内服させ、その前後の喀痰および静脈血を採取し、本剤の喀痰中、血中濃度を日本ルセル株式会社研究所にて Bioassay 法により測定した。対象患者は 1 日 $100\sim 200 \text{ ml}$ の喀痰を出していた慢性気道感染症患者 4 名 [年齢 $61\sim 73$ 歳 (平均 64.8 歳)] で、このうち 3 名に喀痰濃度、4 名に血中濃度を測定した。

2. 臨床効果

本剤臨床治験第 2 相のため呼吸器外来患者 6 名に朝夕

2 回 ($150 \text{ mg} \times 2$) 約 14 日間内服させ、臨床症状、臨床検査成績、副作用を観察した。

II. 成績

1. 喀痰中濃度および血中濃度

Fig. 1 に 3 名の患者に 200 mg 内服させたあとの、また約 2 ヶ月後に 150 mg 内服させたあとの平均喀痰中濃度を示したが、RU 28965 内服後 6 時間までは喀痰中濃度は漸増し、それ以後 12 時間まではほぼ同じ濃度を保っていた。 150 mg より 200 mg の方が喀痰中濃度も高かった。

Fig. 2 に RU 28965 (150 mg 1 回) 内服後 6 時間までの血中濃度の変化を 4 名の患者について調べた。個体差がかなり大きかったが、内服後 1 時間をピークに以後漸減した (血中濃度低値を示した症例は喀痰排泄濃度も低値を示し、それぞれ 0.197 ± 0.04 , 4.0 ± 0.7)。

2. 臨床効果

Table 1 に外来患者 6 名の RU 28965 内服によるまとめを示した。

症例 1: 18 歳男子

元来健康であったが、登山を契機に咳、痰が続くため当科外来にて RU 28965 ($150 \text{ mg} \times 2$) が処方され、11 日間投薬を受けた。胸部レ線、肺炎、気管支肺炎を示唆する異常影は認めなかったが、両側下肺野の気管支の tram line が認められた。起炎菌として *H. influenzae* + *S. aureus* が検出された。臨床症状の著大な改善は得られなかったが、徐々に喀痰は減少し、10 日後の胸写にて tr-

am line の消失が確認された。副作用はなかった。

症例 2: 84歳男子

20年前より慢性気管支炎として経過観察を受けていた。咳痰が増えたという訴えに対して、胸部レ線に異常なく、起炎菌も同定出来なかったが、気道感染として RU 28965(150 mg×2)17日間投薬した。徐々に咳、痰は減少し、喀痰中の白血球数もやや多数から少数と炎症所見も改善が見られた。投薬終了1週間後には咳、痰が増加し、喀痰中白血球数も再び増加した。

症例 3: 41歳男子

約1ヵ月前より咳、痰が続いたため、当科外来受診し、RU 28965(150 mg×2)11日間投薬された。喀痰から起炎菌として *S. pneumoniae* が多数検出された。治療と共に起炎菌は消失し、自覚症状も改善した。この間、胸部レ

線は正常範囲であった。

症例 4: 69歳女性

胸部レ線上、両側下肺野に tram line があり、慢性気管支炎として当科外来で経過観察されていたが、呼吸困難、息切れ、咳、痰が強くなったため気道感染症を疑い、RU 28965(100 mg×3)15日間投薬した。起炎菌は見つからず、胸部レ線上、tram line の改善はなく、臨床症状の改善も得られなかったため無効とした。しかし、感染を契機とした気道過敏反応が主体の病態と考え、気道過敏反応に対して対症療法をすることによって臨床症状の著名な改善が得られた。

症例 5: 右結核性胸膜炎(陳旧性)の63歳女性

同側に胸部異常影が出現し、異型肺炎と診断され DOXY による治療を約13日間受けたが、無効であった。レ

Fig. 1 Sputum level of RU 28965 (cross-over method)

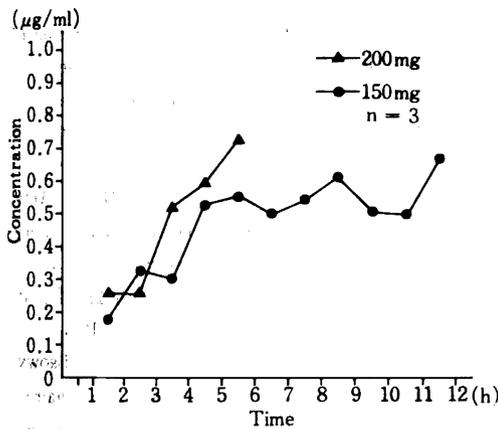


Fig. 2 Serum level of RU 28965

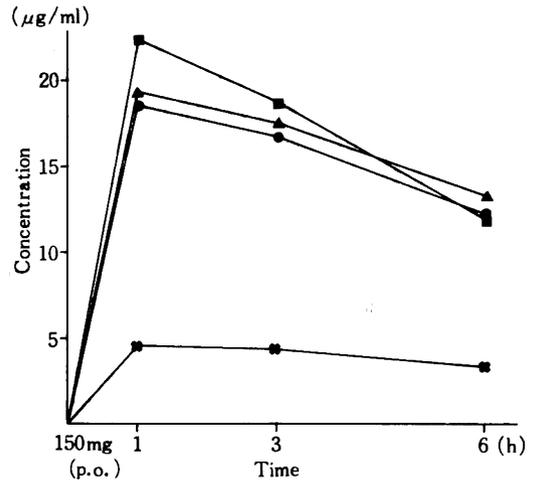


Table 1 Summary of patients treated with RU 28965

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Isolated organism	Clinical efficacy	Adverse reactions
1	18	M	Acute bronchitis	Asthma Allergic rhinitis	150×2	11	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	Fair	(-)
2	84	M	Chronic bronchitis	Diabetes Prostatomegaly	150×2	17	Normal flora	Fair	(-)
3	41	M	Chronic bronchitis	Chronic sinusitis	150×2	11	<i>S. pneumoniae</i>	Fair	(-)
4	69	F	Chronic bronchitis	Asthma Myoclonus	100×3	15	Normal flora	Poor	(-)
5	63	F	PAP susp.	Old tuberculosis Bronchiectasis	150×2	15	(-)	Fair	(-)
6	44	M	Acute exacerbation	Bronchiectasis DPB	150×2	28	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	(-)

線および臨床症状の改善が見られないということで当科を紹介された。マイコプラズマ肺炎を疑い、RU 28965 (150 mg×2) 15日間投薬した。胸部レ線、臨床症状の著名な改善が認められた。咽頭スワブからのマイコプラズマは検出されなかった。

症例 6: 44歳男子

気管支拡張症の診断にて当科外来で経過観察を受けていた。緑膿菌による慢性持続感染があり、急性増悪時の発熱、咳と痰の増加、白血球増加等に対して、TOB, CFS, ENX 投与がなされ、喀痰中から緑膿菌消失し、一時緩解していたがその後すっきりせず、咳、痰が続いていた。副作用のチェックと RU 28965 (150 mg×2) の長期投与の効果を見るため28日間内服させ経過観察したが、臨床症状の改善は認められなかった。喀痰から病原菌は検出されなかった。副作用は全く認められなかった。

3. 副作用

今回使用された6名の患者と4名の慢性気道感染患者計10名において、何等見るべき副作用は認められなかった。即ち、本剤の主要副作用とされている胃部不快感、胃痛、食欲不振、下痢・軟便等の消化器症状は認めなかった。GOT(47), GPT(56), Al-P(112)の軽度上昇が1例認められたが、本剤投与中止後速やかに正常化した。

Ⅲ. 考 察

RU 28965 (150 mg または 200 mg) 1 回内服後の喀痰中排泄濃度は6時間まで増加し、5~6時間目の平均濃度は150 mg が 0.55 ± 0.36 , 200 mg が 0.73 ± 0.12 (n=3) であった。血中濃度は1時間をピークにして6時間まで10 $\mu\text{g/ml}$ という高値を保っていたが、これは全国統計からみて高濃度群に属していた³⁾。これらの患者の検査期間中および前後1~2ヵ月間の臨床検査において、BUN, 血清クレアチニン, GOT, GPT 等の異常はなかった。従って、血中濃度の高値を腎、肝からの排泄異常とは直ちには結びつけられない。4名の患者が1日喀痰量100~200 ml 排出している、いわゆるDPBの患者であることから、基礎疾患による吸収、排泄異常があるのかもしれないが、今後の検討にまたねばならない。同一患者で

2ヵ月の間隔で喀痰排泄量を調べたが、両者に差を認めなかった。

一方、今回私どもの対応患者は、起炎菌の点でRU 28965が最適なクラミジア、レジオネラ、マイコプラズマ等の患者でなかった事もあって、有効率が悪かった。副作用に関しても、全国集計で認められた消化器症状、肝機能障害等の副作用は、1例に極く軽度のGOT, GPTの上昇を見たのみで、他は全く認められなかった。

以上、本剤は特に外来患者において、または入院患者においてもブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌感染やマイコプラズマ肺炎を始めとする異型肺炎等にたいへん有用であることを認めた。近年、診断のつかない多くの肺炎がレジオネラ肺炎であったという報告⁴⁾もあり、本剤の本菌に対する有効性と、また生体の多形核白血球に対する作用⁵⁾から、診断のつかない肺炎においても本剤を使用する意義はありそうである。

文 献

- 1) BARLAM, T. & H. C. NEU : *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 : 529~531, 1984
- 2) CHANTOT, J. F., A. BRYSKIER & J. C. GASC : Antibacterial activity of roxithromycin : A laboratory evaluation. *J. Antibiotics* 39 : 660~668, 1985
- 3) 斉藤 厚 : 副作用, 第35回化学療法学会総会, 新薬シンポジウムIV。RU 28965, 盛岡, 1987
- 4) YU, V. L. ; F. J. KROBOTH, J. SHONNARD, A. BROWN, S. MCDEARMAN & M. MAGNUSSEN : Legionnaires' Diseases. New clinical perspective from a prospective pneumonia study. *Am. J. Med.* 73 : 357~361, 1982
- 5) LARBO, M. T. & N. AMIT, et al : Synergy between RU 28965 (Roxithromycin) and human neutrophils for bactericidal activity *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30 : 137~142, 1986

RU 28965 IN RESPIRATORY INFECTIONS : SPUTUM AND BLOOD LEVELS AFTER SINGLE ADMINISTRATION

OSAMU KOHASHI, SACHIO KURITA, IKUKO BABA, HIROSHI ASO, NAOKO DAIMARU and NOBUAKI SHIGEMATSU

Research Institute for Chest Diseases, Faculty of Medicine, Kyushu University

The authors investigated the sputum and blood levels of RU 28965 (150 mg) after a single oral administration in patients with respiratory infection. The results revealed that although individual differences were great, in all cases maximum blood level was attained 1 h after administration, and a high blood level, such as 10 $\mu\text{g/ml}$, was maintained over 6 h. The sputum level rose to 0.5~0.7 $\mu\text{g/ml}$ in 6 h, and in some cases remained at 0.5~0.6 $\mu\text{g/ml}$ for even 12 h, suggesting good intestinal absorption of the drug. This was reflected in its extremely good transport to sputum. In patients re-tested after one month, transport to the sputum was still extremely good. The results of a phase II clinical trial (150 mg \times 2, average 14 days) in 6 patients were almost good, with no side-effects. Recently infections where no pathogens in sputum can be detected—including atypical pneumonia, chlamydial and legionella infections—have increased. RU 28965 has few side-effects and good intestinal absorption. In this respect, RU 28965 is a promising drug for the treatment of outpatients.