

RU 28965に関する臨床的検討

重岡秀信・桑原健介・滝井昌英
福岡大学医学部第二内科学教室

酒井 博・加藤嘉寛
白十字病院内科

副島 寛
村上華林堂病院内科

エリスロマイシンの誘導体である RU 28965を呼吸器感染症18例に投与した。疾患の内訳は肺炎13例(うち異型肺炎3例), 急性気管支炎1例, 慢性気管支炎および肺線維症の急性増悪がそれぞれ3例, 1例で, 効果判定可能であった15例中, 著効7例, 有効5例, やや有効2例, 無効1例の成績を得た。有効率は80%であった。細菌学的効果では, 投与前に検出された *S. aureus* 2株, *S. pneumoniae* 1株, *S. pyogenes* 1株, *H. influenzae* 1株, *B. catarrhalis* 1株, *C. fetus* 1株は全株除菌された。交代菌としては *K. pneumoniae* を2株認めた。副作用および明らかな臨床検査値の異常化は認めなかった。

以上の成績より, 本剤は呼吸器感染症に有用な薬剤と考えられた。

エリスロマイシンより半合成された RU 28965は EM とほぼ同等の抗菌力, 抗菌スペクトルを有している。われわれは本剤を18例の呼吸器感染症に投与し, その治療成績と副作用発現の有無について検討する機会を得たので, その成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 対象

昭和61年2月より10月までの9か月間に, 福岡大学病院および関連施設において治療した呼吸器感染症患者18例を対象とした。

患者の内訳は男11例, 女7例, 年齢は16歳より78歳で平均50.9歳であった。

対象とした疾患の内訳は肺炎13例(うち異型肺炎3例), 急性気管支炎1例, 慢性気管支炎および肺線維症の急性増悪がそれぞれ3例, 1例であった。異型肺炎は胸部レ線像を参考として診断したが, 血清学的にマイコプラズマ肺炎, オーム病各1例で, 残りの1例は寒冷凝集素価128倍と上昇していたが, マイコプラズマ抗体価, オーム病抗体価とも検査されていなかった。

2. 投与方法

原則として, RU 28965 1回150 mg を1日2回食前に投与した。オーム病症例に対しては1回300 mg を1日2回食前に投与した。投与期間は3ないし15日で, 症例別総投与量は900 mg より4500 mg であった。

3. 臨床効果判定

投与開始3日以内に発熱を含め全症状が正常化したものを著効, 投薬期間中に全症状が消失したものを有効, 同期間中に症状の何らかの改善をみたものをやや有効, 症状の改善を認めなかったものを無効とした。

II. 成績

1. 臨床効果

総合した成績を Table 1 に示す。

炎症所見の明確でなかった症例3, 9, また, 本剤投与直前に効果の明らかな他剤が投与されていた症例2を除く15例について, 臨床効果の判定を行なった。

肺炎症例は10例で, うち前述のごとく異型肺炎は3例であった。

細菌性肺炎と診断した7例中, 喀痰より有意菌が検出されたのはわずか3例で, その内訳は *S. aureus*, *S. pneumoniae* 各1例と *H. influenzae*, *S. aureus* の混合が1例であった。なお, 症例5は発熱, 咳嗽, 喀痰で発症し, 2日後に下痢が出現したため来院。胸部レ線にて左下肺野に浸潤影を認め, 肺炎と診断した。喀痰の通常培養では陰性であったが, 血液培養で *C. fetus* subsp. *fetus* を検出した。本剤投与2日後には解熱し, 胸部レ線像を含め全症状の消失を認めたことより著効と判定した。無効例は症例8の73歳の高齢者で, 多発性脳梗塞のため他院入院中に右下葉の肺炎を併発し転院した患者で, 起炎菌は不明であった。本剤1日300 mg の投与を開始したが, 3日目には右側胸水の貯留を認め, 症状の悪化をみた

Table 1-1 Clinical results of RU 28965 treatment

Case No.	Age (yr)	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease or Complication	Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	Clinical efficacy	Adverse reactions
1	20	M	63	Acute bronchitis	Mild	(-)	150 X 2	9	2.4	<i>S. pyogenes</i> ↓ N.F.	Good	(-)
2	61	F	44	Pneumonia	Moderate	(-)	150 X 2	3	0.9	<i>H. influenzae</i> ↓ N.F.	Unevaluable	(-)
3	41	F	59	Pneumonia	Mild	(-)	150 X 2	11	3.3	N.F. ↓ N.F.	Unevaluable	(-)
4	58	F	55	Pneumonia	Moderate	Bronchial asthma	150 X 2	14	4.05	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> ↓ N.F.	Good	(-)
5	51	M	60	Pneumonia	Moderate	(-)	150 X 2	13	3.6	N.F. ↓ N.D. (Blood culture) (<i>C. fetus</i>)	Excellent	(-)
6	55	M	63	Pneumonia	Moderate	Bronchiectasis Old TB	150 X 2	15	4.5	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N.T.	Excellent	(-)
7	78	M	64	Pneumonia	Moderate	Old TB Chronic hepatitis	150 X 2	13	3.6	<i>S. aureus</i> ↓ N.F.	Good	(-)
8	73	M	63	Pneumonia	Severe	DM CVA HT	150 X 2	3	0.9	N.F. ↓ N.F.	Poor	(-)
9	50	F	53	Pneumonia	Moderate	(-)	150 X 2	8	2.25	N.F. ↓ N.F.	Unevaluable	(-)

N.F.: Normal flora N.T.: Not tested

Table 1-2 Clinical results of RU 28965 treatment

Case No.	Age · Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease or Complication	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	Clinical efficacy	Adverse reactions
10	45 · M	57	Pneumonia	Moderate	(-)	150×2	11	3.3	N.T. ↓ N.T.	Excellent	(-)
11	35 · M	62	Pneumonia	Moderate	(-)	150×2	8	2.4	N.T. ↓ N.T.	Excellent	(-)
12	16 · M	50	Atypical pneumonia	Moderate	(-)	150×2	11	3.3	N.T. ↓ N.T.	Excellent	(-)
13	36 · F	51	Mycoplasma pneumoniae	Moderate	(-)	150×2	9	2.55	N.F. ↓ N.F.	Excellent	(-)
14	60 · M	57	Psittacosis	Moderate	(-)	300×2	7	4.2	N.F. ↓ N.F.	Good	(-)
15	51 · M	55	Chronic bronchitis (Acute exacerbation)	Moderate	Myocardial infarction	150×2	14	4.05	<i>B. catarrhalis</i> ↓ N.F.	Good	(-)
16	48 · M	75	Chronic bronchitis (Acute exacerbation)	Moderate	Hepatitis	150×2	7	2.1	N.F. ↓ N.T.	Fair	(-)
17	64 · F	52	Chronic bronchitis (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150×2	8	2.4	N.F. ↓ N.T.	Excellent	(-)
18	74 · F	48	Pulmonary fibrosis (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150×2	15	4.5	N.F. ↓ <i>K. pneumoniae</i>	Fair	(-)

N.F.: Normal flora N.T.: Not tested

Table 2 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	Before / after treatment	RBC (10 ⁹ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plat. (10 ⁹ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Differential (%)						S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	A1-P (KA) (IU)*	T-Bil (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Urine protein [±]	
							Eosino	Baso	Neutro.			Lympho								Mono
							Stabs	Segs												
1	Before	462	13.9	41.1	40.9	10100	0	0	12.7	53.9	29.4	3.9	11	10	166*	0.5	0.8	13.0	±	
	After	455	13.9	40.4	39.4	7500	0	1.0	7.8	43.7	41.7	3.9	12	8	170*	0.3	0.8	13.0	-	
2	Before	398	12.3	37.0	22.3	12400	0	1.0	9.0	75.0	11.0	3.0	15	9	6.3	0.9	0.7	13.7	±	
	After	319	12.5	36.0	21.6	8800	9.0	0	3.0	54.0	24.0	10.0	19	15	6.7	0.5	0.7	10.3	±	
3	Before	427	13.6	39.5		9800	3.0	1.0	19.0	58.0	10.0	8.0								
	After	403	13.1	38.0	23.6	11000	5.0	2.0	17.0	46.0	15.0	14.0	13	7	2.9	0.8	0.7	10.4	-	
4	Before	456	15.2	44.5		11900	0	1.0	26.0	44.0	24.0	4.0	20	17	5.4	0.3	0.5	11.4	-	
	After	397	13.6	40.0	30.3	11700	1.0	0	20.0	42.0	29.0	8.0	22	26	6.1	0.5	0.6	13.0	-	
5	Before	391	12.6	35.7	28.9	12700	0	0	7.8	68.9	12.6	10.7	34	36	312*	0.7	0.9	13.0	+	
	After																			
6	Before	578	17.1	53.0	11.8	22400	1.0	0	19.0	58.0	15.0	7.0	28	14	7.0	0.9	1.3	13.8	±	
	After																			
7	Before	482	14.2	46.0	23.8	15400	0	0	4.0	82.0	7.0	7.0	49	43	7.2	0.9	1.3	27.2	±	
	After	419	13.1	38.9	22.6	8300	2.0	0	9.0	52.0	27.0	10.0	77	49	4.9	0.9	1.3	18.5	±	
8	Before	415	12.5	38.6	23.9	13100	1.0	0	5.0	86.0	4.0	4.0	36	31	10.7	0.9	1.7	19.9	±	
	After	402	12.1	37.8	26.6	40000	0	1.0	16.0	79.0	1.0	2.0	30	29						
9	Before	419	12.4	38.1	34.4	4500	6.0	0	8.0	39.0	39.0	7.0	28	8	8.5	0.3	0.8	10.2	-	
	After	471	14.1	42.4	31.0	6200	3.0	0	1.0	53.0	40.0	3.0								
10	Before	535	15.4	48.2	14.6	11300	3.0	0	2.0	68.0	23.0	4.0	24	9	6.0	1.9	0.9	12.0	-	
	After																			
11	Before	554	14.8	48.9	19.4	4800	5.0	0	16.0	39.0	28.0	10.0	13	10	4.5	0.4	1.0	9.7	-	
	After	547	14.8	48.1	31.5	5200	7.0	1.0	5.0	42.0	39.0	4.0	24	11	5.2	0.3	1.0	14.3	-	
12	Before	442	13.2	40.3	27.0	8900	1.0	0	9.0	56.0	20.0	14.0	10	5	5.7	0.6	0.9	10.7	-	
	After	472	13.4	39.7	20.2	7200	3.0	0	3.0	51.0	36.0	7.0	20	34	6.7	0.3	1.0			
13	Before	482	12.1	36.7	18.2	7700	3.0	0	21.0	45.0	18.0	13.0	27	18	3.8	0.3	0.7	7.1	±	
	After	442	11.3	34.5	33.0	6500	3.0	0	7.0	56.0	28.0	6.0	28	31	3.3	0.4	0.8	9.3	-	
14	Before	395	13.3	40.7	31.0	7700	0	0	18.0	54.0	18.0	10.0	69	59	7.5	0.5	1.1	10.7	±	
	After	389	13.0	39.6	41.2	5600	0	0	1.0	50.0	40.0	9.0	56	54	7.8	0.5	1.0	13.6	-	
15	Before	456	13.9	42.6	15.1	13000	0	0	10.8	68.6	17.6	2.9	12	18	40*	0.6	1.0	18	+	
	After	457	14.2	43.1	28.8	14000	0	0	5.9	64.7	21.6	6.9	18	18	68*	0.6	1.1	13	-	
16	Before	505	15.3	52.1	26.1	10100							15	8	5.8	0.5	0.8	7.9	+	
	After	457	14.2	47.7	32.5	7700	2.0	1.0	2.0	50.0	34.0	11.0	22	50	5.6	0.4	0.8	10.9	±	
17	Before	413	11.7	39.0	23.5	13900	1.0	0	5.0	77.0	13.0	4.0	23	10	11.8	1.1	0.9	13.6	+	
	After	368	11.0	33.8	28.8	5400	3.0	0	7.0	40.0	44.0	6.0	20	11	10.8	0.3	0.7	17.2	+	
18	Before	407	11.1	36.0	27.7	9100	3.0	0	1.0	72.0	15.0	9.0	15	8	7.4	0.7	0.7	13.7	+	
	After	357	9.9	29.1	33.8	8000	7.0	1.0	4.0	73.0	13.0	2.0	19	4	7.2	0.6	0.7	11.7	±	

め他剤へ変更した。なお、レジオネラ抗体は陰性であった。本剤1日300 mg, 3日より15日間の投与により、著効4例、有効2例、無効1例であった。異型肺炎3例では著効2例、有効1例であり、急性肺炎全体では著効6例、有効3例、無効1例で、有効率は90%と高率であった。

気道感染は5例で、*S. pyogenes*の検出された急性気管支炎は本剤1日300 mgの8日間投与で有効。慢性気管支炎または肺線維症の急性増悪4例では1例のみ*B. catarrhalis*が検出されたが、本剤1日300 mgの7日より15日間投与で、著効1例、有効1例、やや有効2例であった。

総合すると、著効7例、有効5例、やや有効2例、無効1例で、総合有効率は80%であった。

2. 細菌学的効果

投与前に検出された*S. aureus* 2株、*S. pneumoniae* 1株、*S. pyogenes* 1株、*H. influenzae* 1株、*B. catarrhalis* 1株、*C. fetus* 1株、治療中に*S. pneumoniae*が検出された症例が2例あったが、治療終了時には全株除菌された。交代菌としては、常在菌より*K. pneumoniae*に菌交代した症例が1例あり、無効例であった。

3. 副作用および臨床検査値異常

副作用は全例で認めなかった。本剤投与前後の末梢血液像、血液生化学所見、尿所見についての成績をTable 2に示す。症例16では本剤投与後GOT、GPTの上昇、症例7では投与前よりGOT、GPTの上昇を認めたが、いずれの症例も基礎疾患に慢性肝炎を有していることより、本剤に起因するものではないと考えられた。軽度の好酸球増多(9%)が1例で認められたが本剤との関連は不明であった。症例8で投与後にBUNの上昇を認めたが、本例は投与前よりCrが高値であり、また脱水によ

る所見と考えられ、本剤との関連はないと考えられた。

III. 考 察

RU 28965はErythromycin Aの9位のケトンに2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換した新しい経口マクロライド系抗生物質である。本剤の特徴は酸で不活化されず、従来の同系抗生物質よりも吸収が良く、半減期が長いとされている。また、抗菌スペクトラム、抗菌活性はErythromycinとほぼ等しく*Legionella*、*Mycoplasma*、*Chlamydia*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¹⁾。

今回、RU 28965を呼吸器感染症18例に使用したが、効果判定可能であった15例中、著効7例、有効5例、やや有効2例、無効1例の結果を得た。有効以上でみた有効率は80%と高率であった。特に、肺炎症例では10例中9例で有効以上の結果を得たが、3症例の異型肺炎が含まれていたことが高い有効率を得た一因と考えられる。

細菌学的には、検出菌中起炎菌と推定された菌種は比較的少なかったが、*S. aureus* 2株、*S. pneumoniae* 1株、*S. pyogenes* 1株、*H. influenzae* 1株、*B. catarrhalis* 1株、*C. fetus* 1株は全株除菌された。交代菌として*K. pneumoniae*を2株認め、これら2症例は臨床的にもやや有効以下にとどまった。

なお本剤を投与した18例において、副作用および明らかな臨床検査値の異常化は認めなかった。

以上の成績より、本剤は呼吸器感染症に有用な薬剤と考えられた。

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

CLINICAL STUDY ON RU 28965**HIDENOBU SHIGEOKA, KENSUKE KUWAHARA and MASAHIDE TAKII****Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka****HIROSHI SAKAI and YOSHIHIRO KATOH****Department of Medicine, Hakujuji Hospital, Fukuoka****HIROSHI SOEJIMA****Department of Medicine, Murakami Karindo Hospital, Fukuoka**

We carried out clinical trials with RU 28965, a newly developed macrolide antibiotic, in 18 cases of respiratory infection, including 13 of pneumonia, 1 of acute bronchitis and 4 of acute exacerbation of COPD. In 9 of 10 cases of acute pneumonia, including 3 of atypical pneumonia, RU 28965 was effective. Overall clinical outcome was excellent in 7 cases, good in 5, fair in 2, poor in 1 and unevaluable in 3. Overall clinical efficacy was 80%.

No side-effects were observed. We consider this drug effective and safe for the treatment of respiratory infections.