

呼吸器感染症に対する RU 28965の臨床的検討

泉川欣一・坂本裕二・荒木 潤・猿渡勝彦
佐世保市立総合病院内科

フランス、ルセル・ユクラフ社において新しく開発されたマクロライド系抗生物質である RU 28965を呼吸器感染症17例に投与し、その臨床効果と副作用について検討した。

対象症例は呼吸器感染症17例で、年齢15歳から75歳の男性11例、女性6例であった。症例の内訳はマイコプラズマ肺炎1例を含む肺炎12例、慢性呼吸器疾患の増悪5例(慢性気管支炎2例、気管支拡張症2例および肺気腫に感染を伴った1例)であった。

投与方法は1回量100~200 mgを1日2回経口投与し、投与期間は7~15日間(平均9.6日)、総投与量は1.6~6.0 g(平均3.0 g)であった。

臨床効果は著効5例、有効9例、やや有効3例で有効率82.4%であった。疾患別では肺炎例において有効率100%、慢性呼吸器疾患の増悪例40%であった。

細菌学的効果は、11例中8例(72.7%)に除菌効果が得られた。副作用は1例に軽度の食欲不振がみられ、臨床検査値では好酸球増多2例 Al-Pの上昇1例がみられた。

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、その構造式は Fig. 1 に示すごとくで、エリスロマイシン(EM) A の9位のケトン基を2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換した構造式を有する半合成マクロライド系抗生物質である¹⁾。

本剤の特徴は胃酸抵抗性に優れ、従来のマクロライド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¹⁾。抗菌スペクトルはEM とほぼ同様であり、抗菌力もおおむねEM に等しい。*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* に対して優れた抗菌活性を示すことが報告されている²⁻⁴⁾。また、嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示す。これらの病原体に対するRU 28965のMICはEM と同じか1管程度高く、JM, RKM と同等か1管程度低値であるとされている。

吸収、排泄においては、従来マクロライド系抗生物質が酸(胃酸)に対して不安定であったが、本剤は酸に抵抗性で極めて安定で、吸収は良好であり、経口投与により高い血中濃度と持続性を示す。組織移行性は中枢神経領域以外で高い移行性を有し、特に、肝、肺、腎、副腎、脾などで高い。また排泄速度は遅いが、蓄積はみられない¹⁻⁴⁾。

今回、私達は本剤を呼吸器感染症の17例に使用する機会を得たので、その臨床成績について報告する。

I. 対象ならびに方法

対象症例は佐世保市立総合病院入院および外来患者17例であり、男性12例、女性5例、年齢分布は16歳から75

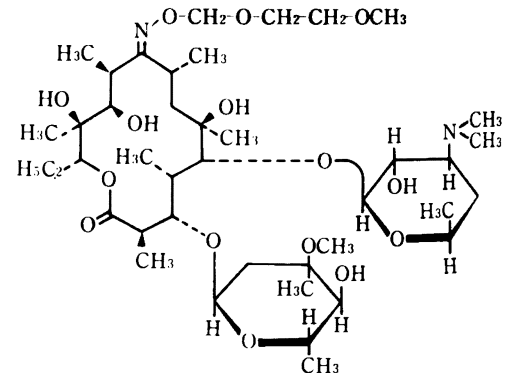
歳で、平均年齢55.2歳である。対象疾患の内訳は肺炎(マイコプラズマ肺炎1例を含む)12例、慢性気管支炎2例、気管支拡張症2例および肺気腫の感染増悪1例である。

II. 投与方法および効果判定

投与方法は Table 1 に示すごとく症例12, 14の2例で本剤100 mgを1日2回、症例5, 9および16の3例で200 mgを1日2回、その他の12症例で150 mgを1日2回経口投与した。投与日数は7日から15日(平均9.6日)であり、総投与量は1.6 g から6.0 g(平均3.0 g)である。

臨床効果の判定は自覚症状の改善度、白血球、CRP、血沈などの臨床検査値の推移、胸部X線陰影の消長、

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



9-[O-[(2-Methoxyethoxy) methyl] oxime] erythromycin

Table 1 Clinical results of RU 28965

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease or complication	Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical efficacy	Adverse reactions
1	30 M	60	Pneumonia	Mild	(-)	150 X 2	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)
2	68 M	60	Pneumonia	Mild	Bronchial asthma	150 X 2	7	2.1	N.D.	Good	(-)
3	75 F	56	Pneumonia	Mild	(-)	150 X 2	10	3	N.D.	Good	(-)
4	62 M		Pneumonia	Mild	Pulmonary emphysema	150 X 2	8	2.1	<i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)
5	48 M		Pneumonia	Mild	(-)	200 X 2	7	2.8	N.D.	Excellent	(-)
6	69 F		Pneumonia	Mild	(-)	150 X 2	8	2.4	N.D.	Good	(-)
7	68 M	44	Pneumonia	Moderate	Anemia Chronic nephritis	150 X 2	9	2.4	<i>H. influenzae</i>	Good	(-)
8	56 F		Pneumonia	Mild	(-)	150 X 2	7	2.1	N.D.	Excellent	(-)
9	16 M		Pneumonia	Moderate	(-)	200 X 2	15	6	N.D.	Excellent	(-)
10	42 M		Pneumonia	Moderate	(-)	150 X 2	13	3.9	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Good	(-)
11	59 M		Pneumonia	Moderate	Pulmonary emphysema Chronic bronchitis	150 X 2	13	3.9	<i>S. pneumoniae</i>	Excellent	(-)
12	16 F		Mycoplasma pneumoniae	Moderate	(-)	100 X 2	10	2	<i>M. pneumoniae</i>	Good	Appetite loss
13	61 M	60	Chronic bronchitis	Moderate	Diabetes Stenocardia	150 X 2	14	4.2	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Fair	(-)
14	69 M		Chronic bronchitis	Moderate	(-)	100 X 2	8	1.6	<i>H. influenzae</i>	Fair	(-)
15	66 M		Pulmonary emphysema + Infection	Mild	Pulmonary emphysema	150 X 2	15	4.5	<i>H. influenzae</i>	Fair	(-)
16	64 M	56	Bronchiectasis	Moderate	(-)	200 X 2	7	2.8	N.D.	Excellent	(-)
17	69 F		Bronchiectasis	Moderate	(-)	150 X 2	7	2.1	<i>H. influenzae</i>	Good	(-)

N.D.: Not detected

Table 2 Clinical efficacy of RU 28965

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Pneumonia	4	8	0	0	12	12/12 (100)
Chronic bronchitis	0	0	2	0	2	0/2
Bronchiectasis	1	1	0	0	2	2/2
Emphysema + Infection	0	0	1	0	1	0/1
Total	5	9	3	0	17	14/17 (82.4)

Table 3 Bacteriological effect of RU 28965 regarding to various isolates

Isolates	Total	Eliminated	Decreased	Persisted	Changed	Unknown	Elimination rate (%)
<i>S. pneumoniae</i>	5	5	0	0	0	0	5/5 (100)
<i>H. influenzae</i>	6	3	0	3	0	0	3/6 (50)
<i>M. pneumoniae</i>	1	0	0	0	0	1	
Total	12	8	0	3	0	1	8/11 (72.7)

喀痰検出細菌の推移を考慮し総合的に判定した。本剤投与後3日以内に臨床的に自・他覚症状の改善を認め、次いで検査成績も改善したものを著効(Excellent)、自・他覚症状が7日以内に改善し、検査成績も改善したものを有効(Good)、自・他覚症状はある程度まで改善したが、治癒にはいたらず、検査成績もやや改善し無効といえないものをやや有効(Fair)、自・他覚症状、検査成績ともに不変または増悪したものを無効(Poor)とした。

Ⅲ. 成 績

1. 治療効果(Table 1, 2)

Table 1, 2 に示したように、著効7例、有効7例、やや有効3例で、呼吸器感染症における本剤の有効以上の有効率は82.4%であった。有効率を疾患別でみると肺炎(マイコプラズマ肺炎を含む)で100%、気管支拡張症100%、慢性気管支炎、肺気腫に対しては無効であった。

細菌学的効果を Table 3 に示した。本剤投与前の喀痰から分離された菌種は *S. pneumoniae* 5例、*H. influenzae* 6例および *M. pneumoniae* 1例であった。投与後 *S. pneumoniae* は全株が消失、*H. influenzae* は6株中3株が消失、3株が不変であった。なお *M. pneumoniae* は1株分離されたが、投与後は分離検査を施行せず不明と判定した。全体的には11例中8例が除菌され、除菌率72.7%であった。

2. 症例呈示

症例11: Y.M., 59歳, 男性

5~6年来、慢性気管支炎の診断のもとに外来通院中であったが、昭和61年4月28日より38.5~39.0℃の発熱を

認め、黄色膿性痰、咳嗽も出現し、次第に増強したため4月30日受診した。受診時、体温38.6℃、膿性痰を認め、胸部X線上、左中下肺野に浸潤影を呈し、血液生化学的検査にて白血球8900、CRP6+、血沈116mm/1時間が認められ、肺炎と診断した。本剤150mgを1日2回、13日間投与し、その結果、投与開始3日後には解熱し、咳嗽、喀痰も消失し、7日目には胸部X線上異常陰影も改善・消退した。喀痰細菌検査では投与前 *S. pneumoniae*(卍)が検出されたが、投与後消失した。血液検査においても投与後白血球4000、CRP(-)、血沈42mmとなり、著効と判定した(Fig. 2)。

症例12: A.Y., 16歳, 女性

生来健康であったが、昭和61年4月5日より発熱38.0~38.6℃が5~6日持続し、咳嗽も出現し、時として咳嗽のため睡眠障害を来とし、喀痰も認めたため、4月17日受診した。初診時、胸部X線上、右下肺野に浸潤影を認め、白血球6100、血沈40mm/1時間、より肺炎と診断した。本剤200mg、1日2回投与後3日目には解熱傾向を呈し、喀痰も5日目に消失した。また、胸部X線上陰影も4日目には改善した。しかしながら、夜間を中心とした咳嗽は投与後10日目頃まで持続し、有効と判定した。初診時の咽頭分離にて *M. pneumoniae* を分離し、その後の血清学的検査にて *M. pneumoniae* に対するIHA価が有意の上昇を認め、Mycoplasmal pneumoniaと診断した(Fig. 3)。

3. 副作用

自・他覚症状には、食欲不振1例(症例12)が認められた。

Fig. 2 Case 11, 59y.o. Male
Clin. diag.: Pneumonia

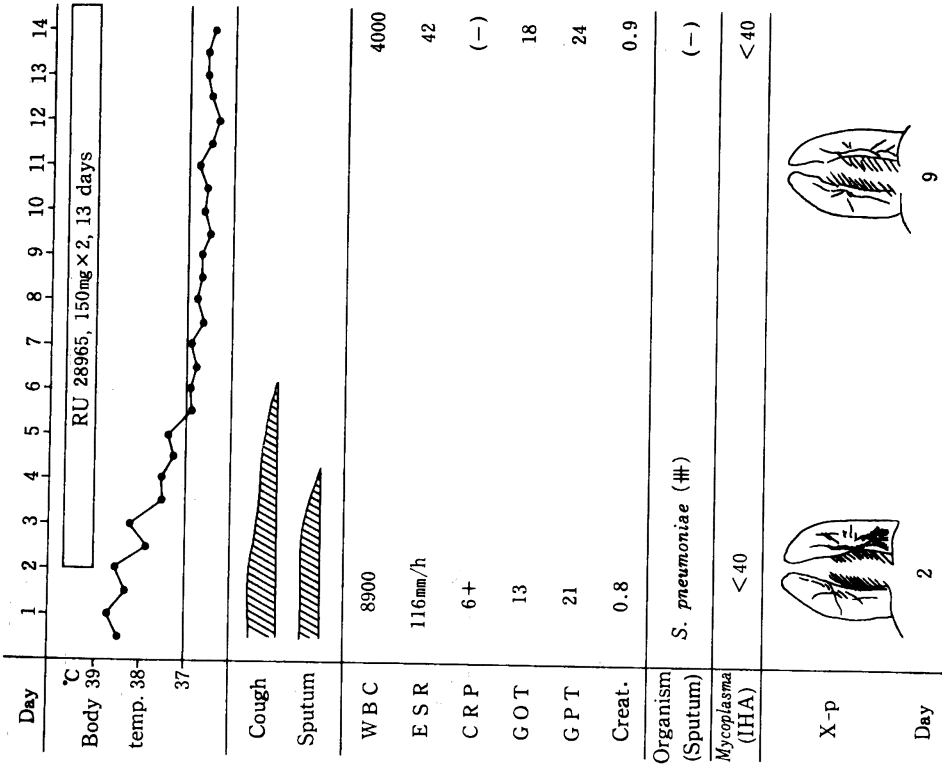


Fig. 3 Case 12, 16y.o. Female
Clin. diag.: Mycoplasma pneumoniae

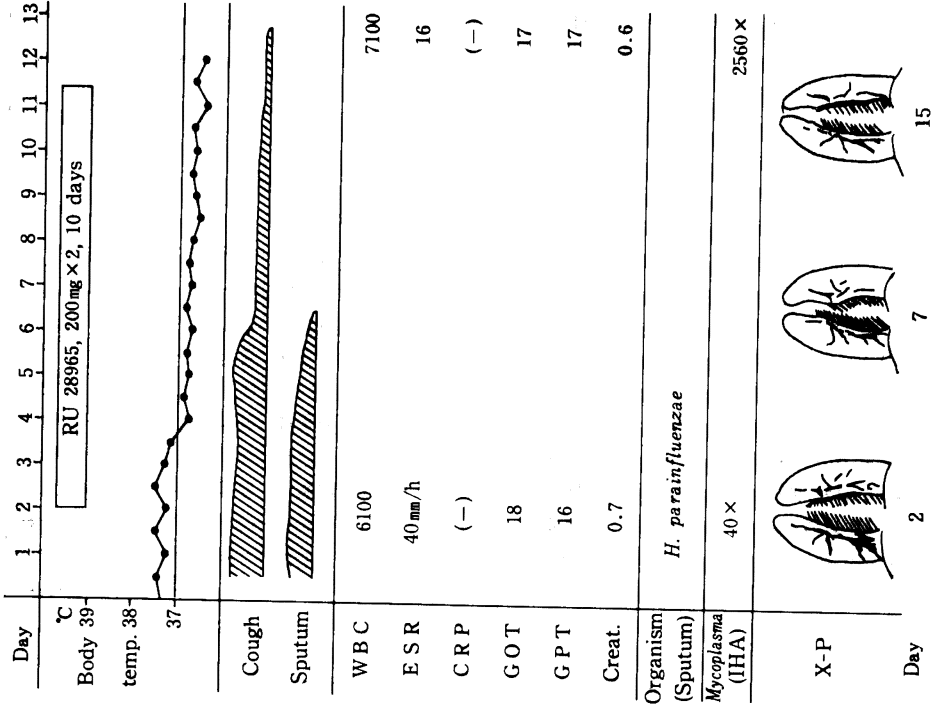


Table 4 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	Before/after treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts. ($10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential (%)						S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	AI-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRP	ESR (mm/h)	
							Eosino	Baso	Neutro Stabs	Neutro Segs	Lympho	Mono									
1	Before	602	14.5	51.7	23.4	7600	4	0	8	60	24	4	25	18	87.2	1.4	0.9	22.5	+	25	
	After	592	14.0	50.1	24.8	7200	5	0	7	56	35	2	18	11		1.0	0.6	18.1	-	12	
2	Before	421	12.3	38.9	48.7	7100	0	3	11	54	28	4	16	10	149.7	1.0	0.8	9.7	+	45	
	After	431	12.8	39.4	29.4	8400	9	0	13	48	24	6	18	10		1.0	0.8	8.4	-	6	
3	Before	433	13.9	41.8	31.2	7300	2	1	3	54	34	6	21	15	232.2	1.0	1.1	33.3	+	38	
	After	408	13.5	39.3	27.5	4800	4	0	2	39	49	6	22	14	193.3	1.0	0.8	18.4	-	16	
4	Before	443	14.5	42.8	32.6	7500	4	0	6	56	31	4	24	26	227.9	1.0	1.0	13.9	2+	25	
	After	409	13.2	39.7	29.3	5400	2	2	5	45	42	4	23	22	210.1	1.0	1.0	12.1	-	11	
5	Before	469	14.6	43.3	25.8	5800	3	0	10	41	41	5	18	12					2+	46	
	After	510	15.4	46.8	26.5	6300	3	0	4	50	37	5	22	16	214.1			12.8	-	16	
6	Before	378	11.8	35.5	20.3	5800	3	2	1	45	48	1	15	11	186.8	1.0	0.8	21.6	+	27	
	After					6700							16	10				20.0	-	34	
7	Before	359	8.3	28.1	44.4	9200	0	0	4	78	18	0	13	10	299.2	1.0	1.0	12.2	2+	142	
	After	357	7.8	28.2	44.0	5900	1	1	7	57	28	6	11	5	248.1	1.0	0.9	13.4	2+	66	
8	Before	367	10.6	33.3	14.2	6500	0	0	8	68	23	1	22	8				1.1	10.1	2+	73
	After	383	11.6	34.8	13.8	4300	1	1	9	45	39	5	17	8				0.8	15.4	-	28
9	Before	493	14.9	44.3	15.4	6000	1	0	6	55	26	12	32	29	292.6	1.0	1.3	20.1	6+	56	
	After	459	13.8	41.3	34.9	6900	11	0	4	52	11	0	20	27	260.8	1.0	1.0	16.5	-	7	
10	Before	449	14.3	43.3	25.6	10900	2	0	16	51	24	7	16	17	204.9	1.0	0.8	11.2	5+	70	
	After	451	14.5	43.3	38.4	9500	2	1	11	59	26	1	21	29	224.2	1.0	0.8	11.4	2+	21	
11	Before	464	14.2	42.0	30.4	8900	0	2	8	49	29	12	13	21	170.1	1.0	0.8	11.8	6+	116	
	After	491	14.6	43.8	37.3	4000	1	1	4	64	22	1	18	24	166.6	1.0	0.9	11.3	-	42	
12	Before	459	13.3	39.7	28.5	6100	2	4	6	52	31	5	18	16	173.0	1.0	0.7	13.8	-	40	
	After	458	13.1	39.6	21.3	7100	0	0	9	61	25	5	17	17	372.8	1.0	0.6	11.5	-		
13	Before	467	14.6	42.8	25.5	7600	0	2	8	42	39	9	14	8	204.8	1.0	0.9	22.6	2+	67	
	After	466	14.1	42.5	25.2	5800	2	3	2	38	52	3	14	9	208.2	1.0	0.9	25.5	3+	58	
14	Before	431	14.4	42.0	28.6	13300	2	0	3	66	25	3	13	9	171.2	1.2	0.8	12.4	6+	97	
	After	408	13.2	39.5	35.0	7100	4	0	3	63	27	3	17	14	149.0	1.0	0.7	8.2	3+	52	
15	Before	420	13.5	41.5	25.5	9100	0	0	4	62	29	5	22	17	273.9	1.0	1.0	16.6	2+	28	
	After	437	14.5	43.4	21.6	5900	4	1	1	46	46	2	23	16	261.0	1.0	1.0	17.0	-	12	
16	Before	430	12.6	39.7	26.6	9100	5	2	2	59	26	6	15	18	126.0	1.0			2+	45	
	After	436	13.2	39.8	28.5	6100	5	1	4	54	34	2	15	17	140.0	1.0	1.1	8.7	-	12	
17	Before	380	10.7	32.5	43.4	10600	1	1	2	72	25	1	14	10	231.0	1.0	0.6	10.3	2+	40	
	After					6800							15	11				11.2	+	26	

Table 4に本剤投与前後における血液生化学的検査値の推移を示した。軽度の好酸球増多が症例2, 9の2例にみられ、またAl-Pの上昇が症例12に認められた。

IV. 考 察

今回、新しくEMから合成されたマクロライド系抗生物質RU 28965は、従来のマクロライド系抗生物質と比較して、胃酸抵抗性で吸収が良く、半減期も長く、組織移行濃度も高く、抗菌スペクトルはEMとほぼ同様で、*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* などに対して優れた抗菌活性を示すとされている。特に肺への移行性は優れて、EMの数倍にも達するとされている。このような特徴を有するRU 28965を呼吸器感染症17例に、1回100~200 mg, 1日2回投与して、その臨床効果を検討したところ、優れた臨床効果と細菌学的効果が得られた。17例中14例、82.4%と高い有効率を示した。疾患別にみると肺炎は12例全例(100%)、気管支拡張症2例中2例に有効性が認められたが、慢性気管支炎、肺気腫感染例においては無効であった。

細菌学的には *S. pneumoniae* は5株全株とも除菌されたが、*H. influenzae* は6株中3株が消失されたものの、3株は不変で除菌できなかった。

呼吸器感染症17例にRU 28965を用いて高い臨床効果と細菌学的効果が得られ、また、重篤な副作用もみられなかった点も加え、本剤の有用性、安全性が示されたものと考えられた。

文 献

- 1) CHANTOT, J. F. & A. BRYSKIER : Pharmacokinetic Properties of the New Macrolide RU 28965 in Animal Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Antimicrobial Section 2, 1985
- 2) JONES, R. N. : Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-6, 54, 1985
- 3) SAITO, A. : Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-7, 54, 1985
- 4) 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

KINICHI IZUMIKAWA, YUJI SAKAMOTO, JUN ARAKI and KATSUHIKO SAWATARI

Department of Internal Medicine, Sasebo General Hospital, Sasebo

Clinical studies on RU 28965, a newly developed macrolide antibiotic, were carried out with the following results.

Twelve patients with pneumonia (including 1 mycoplasmal pneumonia), 2 with chronic bronchitis, 2 with bronchiectasis and 1 with emphysema with infection, were treated with RU 28965 in daily doses of 200~400 mg for 7~15 days.

Clinical response was excellent in 5, good in 9 and fair in 3 patients. The overall clinical efficacy rate was 82.4%. Bacteriologically, all strains of *S. pneumoniae* and 3 of 6 strains of *H. influenzae* were eliminated. The bacteriological efficacy rate was 72.7%. Four patients showed the following adverse reactions: appetite loss 1, slight elevation of Al-P 1, and eosinophilia 2.