

RU 28965に関する基礎的・臨床的研究

隆杉正和・松本慶蔵・永武 毅

宍戸春美・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

経口マクロライド系抗生物質 RU 28965の呼吸器感染症に対する効果に関する研究を行った。呼吸器の主要病原菌に対する本剤のMIC成績は、*H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対しては一峰性の分布を示し、それぞれ3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$, 0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、*S. pneumoniae* に対しては0.05~>100 $\mu\text{g/ml}$ まで分布し、0.20 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, >100 $\mu\text{g/ml}$ をピークとする三峰性の分布を示した。*S. aureus* に対しては0.78 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と>100 $\mu\text{g/ml}$ の三峰性の分布を示した。4菌種とも抗菌力はErythromycin(EM)に1管程度劣るが、同様の抗菌力パターンを示した。急性気管支炎の1例に本剤150 mgを内服させたところ、120分後に血漿中濃度ピーク値22.4 $\mu\text{g/ml}$, 175分後に喀痰中濃度ピーク値2.0 $\mu\text{g/ml}$ が認められた。慢性気管支炎の1例にて、RU 28965錠150 mgを毎食後内服時(1日3回投与)の喀痰中濃度の4日間の推移をみたが、2日目以降、0.30~0.65 $\mu\text{g/ml}$ のレベルを維持した。呼吸器感染症19例にRU 28965, 1日200~450 mg, 分2~3, 3~7日間の投与を行い、著効1, 有効11, やや有効4, 無効3の成績を得た。やや有効, 無効例7例中の5例は*H. influenzae*が起炎菌として関与したものであった。副作用および臨床検査値異常では1例に好酸球の増加をみた。

以上の結果より、本剤は従来のマクロライド剤同様、呼吸器感染症、特に急性感染症に優れているものの、*H. influenzae*の関与した気道感染症に対しては満足し得る成績は得られなかった。

RU 28965は、フランス、ルセル・ユクラフ社で開発された新経口マクロライド系抗生物質で、次の特徴を有する。すなわち、従来のマクロライド剤が消化管の吸収の面で β -ラクタム剤に比し劣っていたのに対し、Erythromycin 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本剤は(化学構造式をFig. 1に示す)胃酸抵抗性に優れ、吸収が極めて良く、血中半減期も長いとされている。したがって少量投与にても十分な血中濃度が得られ、またそれにより副作用が軽減され、臨床上期待される薬剤である。そこで私共は、これらの点について明確にする目的で、呼吸器感染症を対象に本剤の基礎的・臨床的検討を行った。

I. 方法および実験材料

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

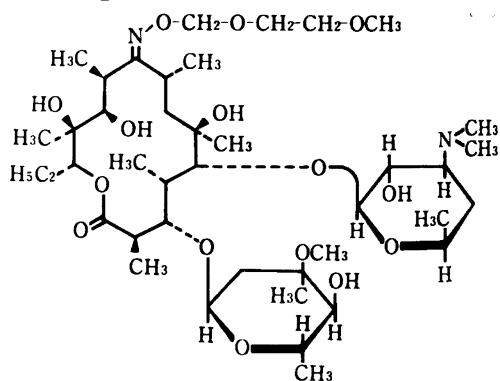
呼吸器感染症患者の定量培養にて 10^7 cfu/ml以上に分離され、呼吸器病原性の明確な*Streptococcus pneumoniae* 48株, *Staphylococcus aureus* 50株, *Branhamella catarrhalis* 46株, *Haemophilus influenzae* 47株を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

接種菌液は、*S. pneumoniae* および*B. catarrhalis* は5%馬脱線維血添加 Mueller Hinton Broth(BBL), *S. aureus* は Mueller Hinton Broth(BBL), *H. influenzae* は5%

家兔消化血液添加 Brain Heart Infusion Broth(BBL)(Fildes Broth)を用い、37℃18時間培養後それぞれ同一の液体培地に 10^8 cfu/mlに希釈して作製した。

感受性測定用培地は Mueller Hinton Agar(BBL)を用い、*S. pneumoniae* と*B. catarrhalis* では5%馬脱線維血添加、*H. influenzae* では5%家兔消化血液添加にて作製し、タイピング・アパラーツD型(武藤器械)改良型を用いて被験菌を接種し、37℃18時間培養にてMICを測

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



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

定した。

2. 血中濃度および喀痰中濃度

急性気管支炎1症例、慢性気管支炎1症例、また、細菌感染による急性増悪をみない時期の慢性気管支炎1症例と気管支拡張症2症例、計5症例についてRU 28965錠投与後の血中濃度および喀痰中濃度を測定した。

なお、測定に関しては日本ルセルの研究所に依頼した。

3. 臨床的検討

急性化膿性扁桃炎をとまう急性気管支炎1症例、急性気管支炎4症例、慢性気管支炎12症例、気管支拡張症2症例の計19症例の呼吸器感染症に対して本剤を投与した。

投与量は1回100 mg から200 mg の間で、1日2回ないし3回投与した。1回200 mg 投与例は1日2回投与とした。投与期間は3日間から7日間にわたるが、7日間が19症例中12症例と多かった。

臨床効果の判定は投与前、投与中、投与後の臨床症状の経過、起炎菌の消長や臨床検査所見の変動より、私共の判定基準により著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階で判定した。

自他覚的所見や血液生化学検査から、副作用の検討も併せて行った。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する本剤の抗菌力

1) 黄色ブドウ球菌(Fig. 2)

本剤のMICは0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、3.13 $\mu\text{g/ml}$ と $>100 \mu\text{g/ml}$ の三峰性に分布し、感受性菌、軽度耐性菌と高度耐性菌に分かれた。EMも同様の傾向であったが、本剤に比べ1管優れた成績であった。本剤とEMに $>100 \mu\text{g/ml}$ のMICを示した9菌株は同一菌株であった。ABPCは0.1 $\mu\text{g/ml}$ から100 $\mu\text{g/ml}$ まで連続して分布したが、MINO、OFLXでは耐性株はみられず、高い抗菌力を示した。

2) 肺炎球菌(Fig. 3)

本剤のMICは0.05～25 $\mu\text{g/ml}$ と $>100 \mu\text{g/ml}$ に広く分布し、前者は0.2 $\mu\text{g/ml}$ と3.13 $\mu\text{g/ml}$ の2カ所にピークを有し、 $>100 \mu\text{g/ml}$ の株は4株認められた。EMも基本的には同様の傾向であるが、2管程度優れていた。なお本剤とEMに対する高度耐性菌は同一株であった。AMPCは0.013～0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、優れた抗菌力を示し耐性菌は認められなかった。MINOは60%が耐性株であった。

3) ブランハメラ・カタラーリス(Fig. 4)

本剤のMICの分布は0.1～0.78 $\mu\text{g/ml}$ に一峰性の分布を示し耐性菌はなく、AMPCの0.013～12.5 $\mu\text{g/ml}$ まで幅広く分布する抗菌パターンと明らかに異なっている。

MINOは本剤とほぼ同程度の抗菌力を示し、OFLX、EMは2管前後優れた成績であり、耐性菌はなかった。

4) インフルエンザ菌(Fig. 5)

本剤のMIC分布は3.13～12.5 $\mu\text{g/ml}$ に一峰性の分布を示し、ピークは6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。JMより2管程度優れ、EMに対し1管劣る成績であった。JMのMICは25 $\mu\text{g/ml}$ にピークをもつ一峰性を示した。AMPCに2株の耐性菌があったが、CFIX、OFLX、SBTPCには高感受性を示した。

2. 血中濃度および喀痰中濃度

Case No. 1の急性化膿性扁桃炎をとまう急性気管支炎の症例に対し、RU 28965錠1回150 mg、1日3回7日間投与した。臨床経過はFig. 9に示した。初日(昼、夕投与)の血中濃度の推移と、初日と翌日の喀痰(10個)の濃度をFig. 6に示した。投与2時間後に最初の血中濃度のピークがみられ22.4 $\mu\text{g/ml}$ 、さらに初回投与4時間後に再度投与、その1時間後に2度目のピークがあり、40.2 $\mu\text{g/ml}$ まで達した。喀痰中濃度は初日、2日目のピーク値でそれぞれ2.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2.27 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。

Case No. 10の慢性気管支炎の症例で、投与初日(夕のみ1回投与)の血中濃度と、投与開始後4日目までの喀痰、全24検体の濃度を測定した(Fig. 7)。本剤の投与量は1回150 mg、1日朝、夕の2回投与である。上記条件下の血中濃度は6時間後に最大となり、4.01 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰中濃度は初日では検出されなかったが、2日目より0.3～0.65 $\mu\text{g/ml}$ の一定した濃度が得られた。

これら2症例は入院症例であり、代表的症例として臨床的検討の項で後述する。

今回の治験症例ではないが、慢性的に喀痰が喀出される慢性呼吸器疾患患者3名の非感染時における、RU 28965錠150 mg 投与後の10～12時間までの血中濃度と喀痰中濃度をFig. 8に示した。左から①45歳の気管支拡張症、②60歳の同症、③78歳の慢性気管支炎の症例で、すべて男性である。①～③共に2時間以内に最高血中濃度に達し、7.2～14.6 $\mu\text{g/ml}$ であり、若年者ほど高い傾向を示した。これと反対に、高齢者ほど投与後長時間にわたり血中濃度は高く維持され、78歳の症例③では、12時間後も最高血中濃度に対しての比で65.5%の濃度を認めた。高齢者ほどピーク値は低いかわりに半減期は長く、尿、糞便中よりの排泄が遅延する傾向がみられた。血中濃度ピーク値に対する喀痰中濃度ピーク値の比は、①②③それぞれ1.4%、13.8%、5.8%であった。なおCase No. 1の症例では、2回目投与前の血中濃度ピーク値22.4 $\mu\text{g/ml}$ に対する2回目投与前の喀痰中濃度ピーク値2.0 $\mu\text{g/ml}$ の比は8.9%であった。

3. 臨床的検討

Fig. 2 MICs of RU 28965 and other antibiotics against respiratory pathogenic *S. aureus* (50 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml)

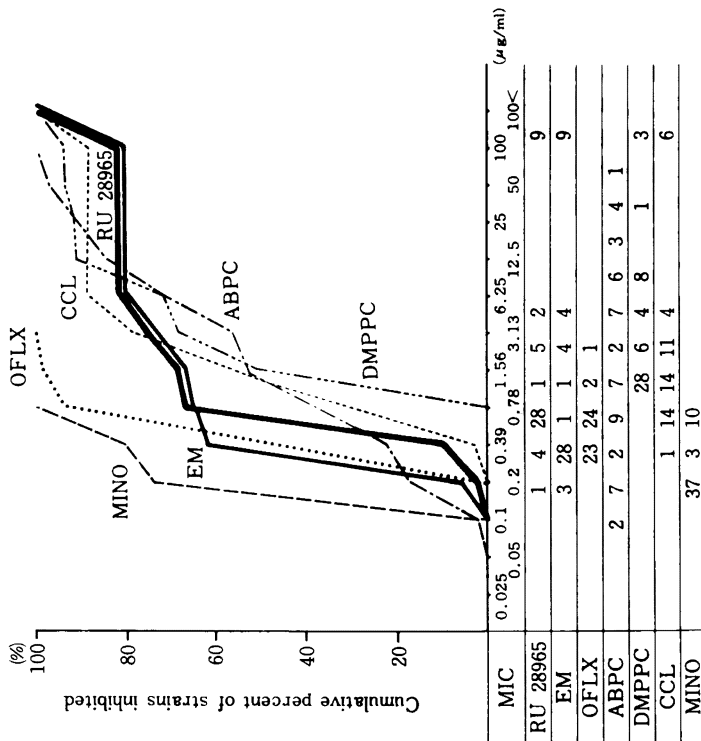


Fig. 3 MICs of RU 28965 and other antibiotics against respiratory pathogenic *S. pneumoniae* (48 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml)

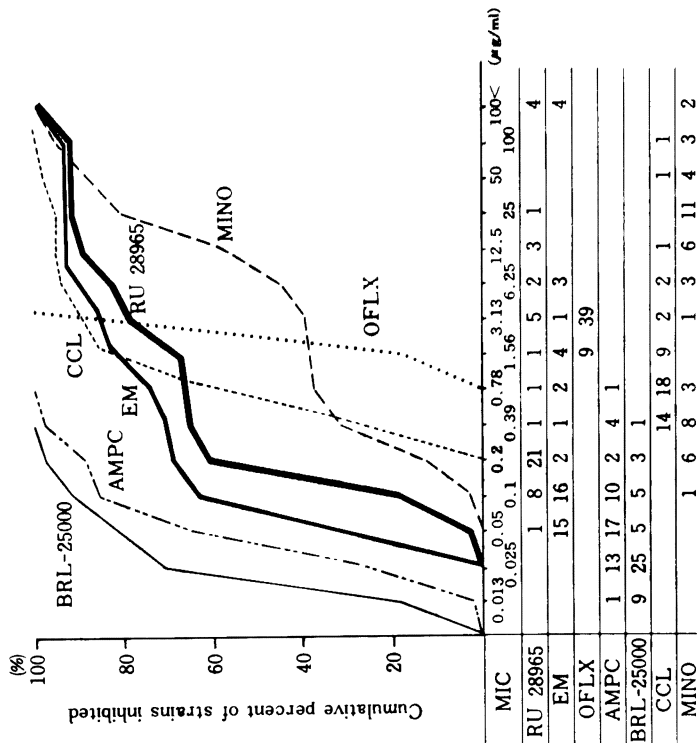


Fig. 4 MICs of RU 28965 and other antibiotics against respiratory pathogenic *B. catarrhalis* (46 strains, inoculum size 10⁶cfu/ml)

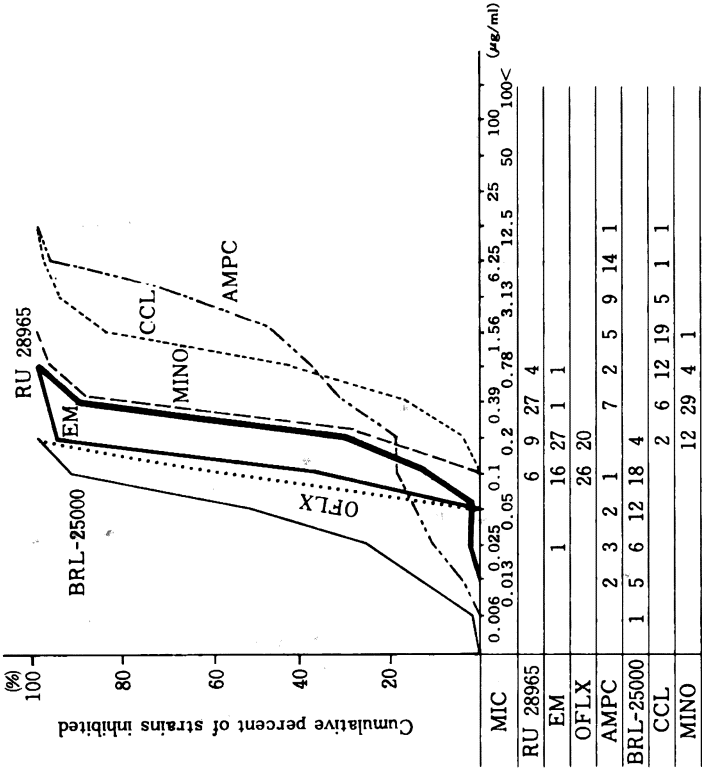


Fig. 5 MICs of RU 28965 and other antibiotics against respiratory pathogenic *H. influenzae* (47 strains, inoculum size 10⁶cfu/ml)

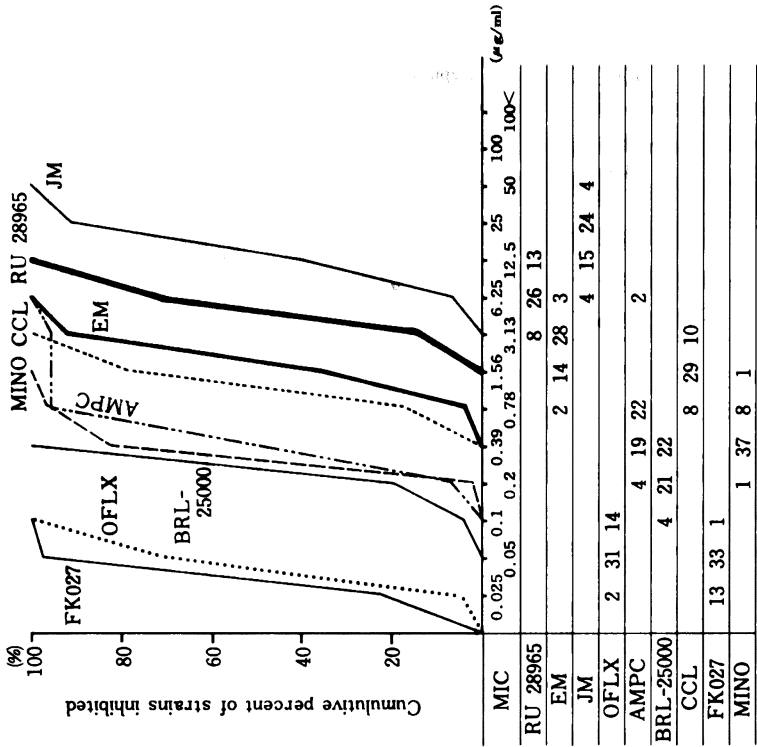


Fig. 6 Serum and sputum concentrations of RU 28965 in patient No.1
33y.o. M. 62kg : Acute bronchitis

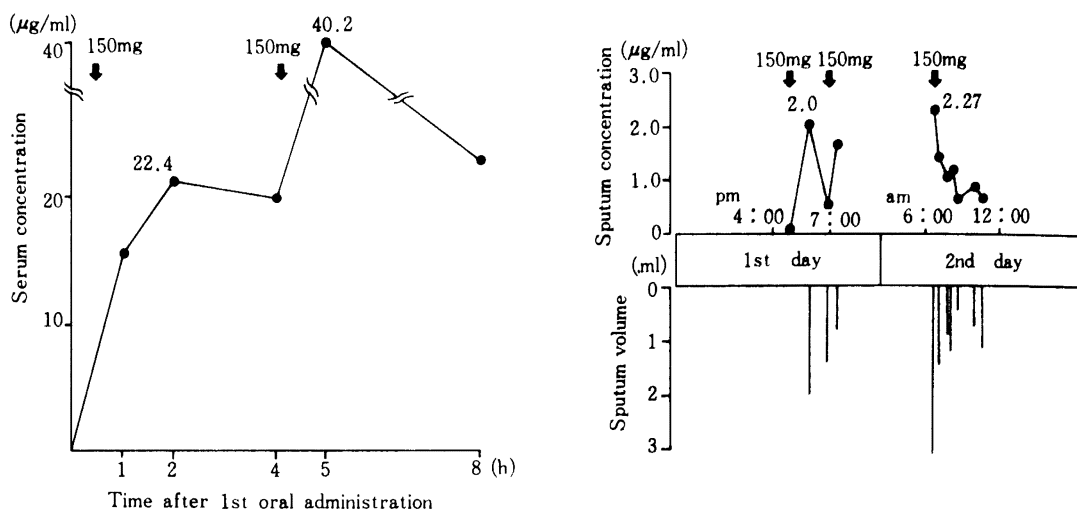
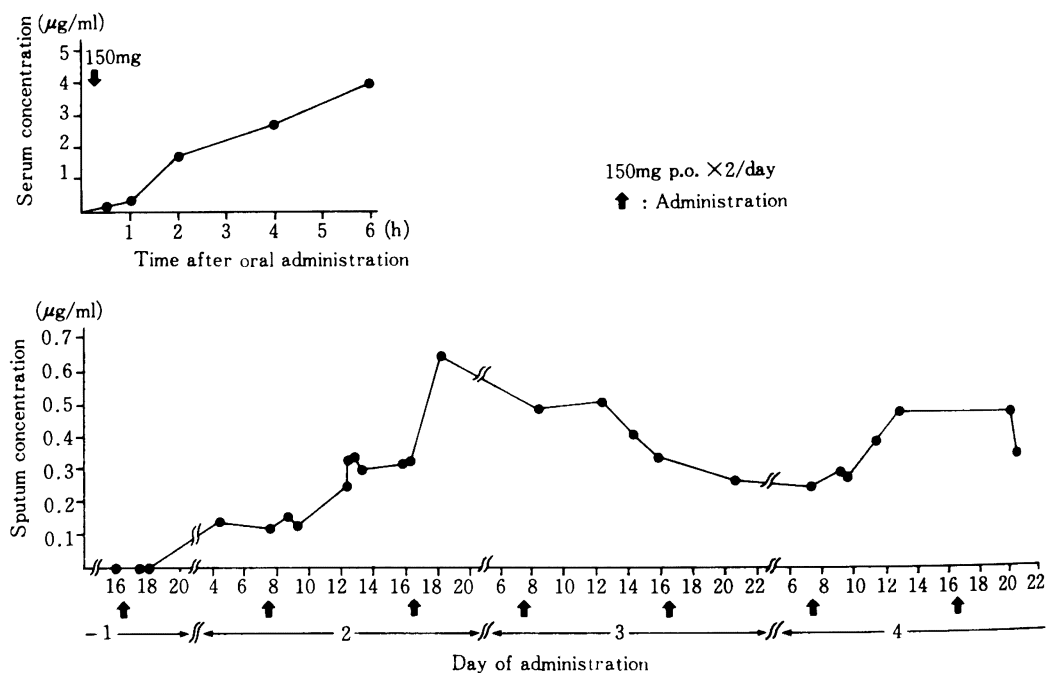


Fig. 7 Serum and sputum concentrations of RU 28965 in patient No.10
51y.o. F. 45kg : Chronic bronchitis



本剤で治療を行った19症例について、年齢、体重、疾患名、基礎疾患名、起炎菌とその経過、投与量、臨床的効果を Table 1に、投与前後の臨床検査成績を Table 2に示した。

1) 臨床効果

疾患別臨床効果を Table 3に示した。急性化膿性扁桃腺炎を合併した急性気管支炎1例(著効)を含む5例の急性気管支炎はいずれも有効であったのに対し、慢性気管支炎は12症例中7例有効、気管支拡張症は2症例中1例が有効で、有効率はそれぞれ58.3%、50.0%と有効率は低下した。これら慢性疾患の急性増悪例のやや有効ないし無効例の6例中5例は、*H. influenzae*が起炎菌として関与したものであった。全体としての有効率は68.4%(13/19)となったが、インフルエンザ菌感染例を除けば有効率は90.9%まで上昇した。

2) 起炎菌および細菌学的効果

全19症例中、起炎菌の推定できなかった5症例を除く14症例の起炎菌、全21株の菌種別細菌学的効果を Table 4に示す。14症例中7症例は単一菌感染、6例が2菌感染、1例が3菌感染であった。菌種別にみると *H. influ-*

enzae 8株が最も多く分離され、除菌されたのは急性化膿性扁桃腺炎を合併した急性気管支炎1例のみで、他はすべて残存した。次いで、*S. pneumoniae*が7株分離され、慢性気管支炎の1例で *H. influenzae* との複数菌感染の1株を除きすべて除菌された。また *B. catarrhalis* 3株中2株が除菌された。残存した1株は *H. influenzae* との複数菌感染である気管支拡張症の1例においてであった。この株の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ と感受性菌であるのに残存した理由として、薬剤の移行性が問題として考えられる。*S. aureus* は3株すべて除菌された。

3) 代表的症例の検討

① Case No. 1: K.G., 33歳, 男性, 急性化膿性扁桃腺炎を合併した急性気管支炎(Fig. 9)

昭和61年10月22日朝より強い咽頭痛がみられ、咳嗽、膿性痰(P5)が出現、 39°C に達する発熱がみられ、翌23日当科受診、扁桃に膿点が多数みられ、上記診断を受け同日入院した。RU 28965 150mg の1日3回内服を開始、開始2日目には下熱し、喀痰量の著減、消失症状の急速な改善がみられ著効とした。喀痰培養にて *H. influenzae*, *S. pneumoniae* が分離され、MIC はそれぞれ6.25

Fig. 8 Serum and sputum levels after first oral administration of RU 28965 (200mg)

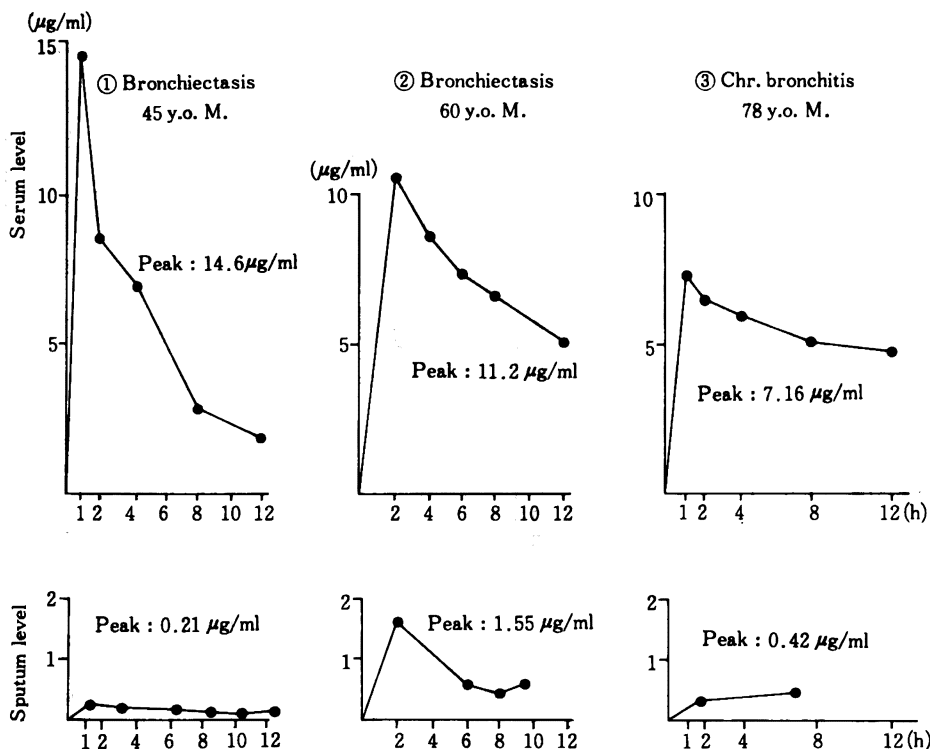


Table 1 Clinical response to RU 28965 treatment for respiratory infection

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease or Complication	Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological effect	MIC (μ g/ml)	Clinical effect	Side-effects
1	33	M	62	Acute tonsillitis + Acute bronchitis	Moderate	(-)	150 X 3	7	3.15	<i>H. influenzae</i> 5×10^5 /ml $\rightarrow$ (-) <i>S. pneumoniae</i> 4×10^5 /ml $\rightarrow$ (-)	6.25 0.1	Excellent	(-)
2	71	M	51	Acute bronchitis	Mild	Cardiac insufficiency	150 X 3	7	3.15	<i>S. pneumoniae</i> 10^7 /ml $\rightarrow$ (-) <i>H. influenzae</i> 10^6 /ml $\rightarrow$ 10^7 /ml <i>B. catarrhalis</i> 10^7 /ml $\rightarrow$ (-)	0.1 6.25 0.39	Good	(-)
3	75	F	59	Acute bronchitis	Mild	Lung cancer	150 X 3	7	3.15	Normal flora		Good	(-)
4	50	M	50	Acute bronchitis	Mild	(-)	200 X 2	7	2.8	<i>H. influenzae</i> 10^5 /ml $\rightarrow$ 10^7 /ml <i>S. pneumoniae</i> 3×10^5 /ml $\rightarrow$ (-)		Good	(-)
5	56	F	50	Acute bronchitis	Mild	(-)	150 X 3	3	1.2	Normal flora $\rightarrow$ Normal flora		Good	(-)
6	76	F	46	Chronic bronchitis	Moderate	Old pulmonary tuberculosis	150 X 3	7	3.15	<i>S. pneumoniae</i> 6×10^5 /ml $\rightarrow$ (-) <i>S. aureus</i> 1×10^6 /ml $\rightarrow$ (-)		Good	(-)
7	53	M	37	Chronic bronchitis	Moderate	Old pulmonary tuberculosis	150 X 3	6	2.7	<i>S. aureus</i> 1×10^5 /ml $\rightarrow$ (-)		Good	(-)
8	64	M	55	Chronic bronchitis	Mild	(-)	150 X 3	7	3.15	<i>H. influenzae</i> 6×10^5 /ml $\rightarrow$ 6×10^6 /ml		Fair	(-)
9	65	F	52	Chronic bronchitis	Mild	(-)	150 X 2	6	1.8	<i>H. influenzae</i> 10^7 /ml $\rightarrow$ 10^8 /ml		Poor	(-)
10	51	F	45	Chronic bronchitis	Mild	(-)	150 X 2	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> 10^5 /ml $\rightarrow$ (-)	0.1	Good	(-)
11	71	F	32	Chronic bronchitis	Moderate	Old pulmonary tuberculosis	100 X 2	5	0.9	<i>S. pneumoniae</i> 3×10^5 /ml $\rightarrow$ (-)		Good	(-)
12	64	M	42	Chronic bronchitis	Moderate	Sequela of pyothorax	150 X 2	5	1.5	<i>S. pneumoniae</i> 1×10^7 /ml $\rightarrow$ 3×10^8 /ml <i>H. influenzae</i> 2×10^7 /ml $\rightarrow$ 7×10^8 /ml		Poor	(-)
13	58	M	59	Chronic bronchitis	Moderate	(-)	150 X 2	5	1.5	Normal flora $\rightarrow$ Normal flora		Good	(-)
14	39	M	57	Chronic bronchitis	Mild	(-)	200 X 2	5	2.0	Normal flora $\rightarrow$ Normal flora		Good	(-)
15	79	F	28	Chronic bronchitis	Moderate	Hydronephrosis	100 X 2	7	1.4	<i>H. influenzae</i> 2×10^7 /ml $\rightarrow$ 2×10^8 /ml		Fair	(-)
16	47	F	50	Chronic bronchitis	Moderate	(-)	150 X 2	7	2.1	<i>S. aureus</i> 6×10^7 /ml $\rightarrow$ (-)		Good	(-)
17	66	M	74	Chronic bronchitis	Moderate	Old pulmonary tuberculosis	150 X 2	7	2.1	Normal flora $\rightarrow$ Normal flora		Fair	(-)
18	67	M	47	Bronchiectasis	Mild	(-)	150 X 3	7	3.15	<i>H. influenzae</i> 10^5 /ml $\rightarrow$ 10^7 /ml <i>B. catarrhalis</i> 10^6 /ml $\rightarrow$ 10^8 /ml	3.13 0.39	Fair	(-)
19	24	F	48	Bronchiectasis	Mild	(-)	150 X 2	7	2.1	<i>B. catarrhalis</i> 10^8 /ml $\rightarrow$ (-)	0.1	Good	(-)

Table 2 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts (10 ⁹ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Differential (%)					S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (KA) (IU)*	T-Bil (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRP	ESR (mm/h)	
							Eosino	Baso	Neutro		Lympho									Mono
									Stabs	Segs										
1	Before	502	16.0	43.3	21.7	15400	1	0	4	74	17	4	24	43	5.4	0.8	1.0	7.3	5+	10
	After	492	15.4	44.2	39.2	6100	2	0	6	39	52	4	35	44	5.2	0.6	0.8	11.1	—	5
2	Before	306	10.8	30.9	33.0	4900	1	1	4	79	12	3	30	22	7.6	0.7	1.4	18.2	—	65
	After	284	10.3	29.6	32.0	3100	3	1	3	52	27	14	28	19	7.2	0.6	1.4	24.8	—	60
3	Before	386	12.5	36.8	14.5	5900	4	0	0	75	16	5	13	11	308*	0.5	1.4	21.0	+	30
	After	455	14.3	43.0	17.9	10900	28	0	10	54	16	2	21	17	391*	0.2	1.1	10.0	±	20
4	Before	449	13.5	43.0	14.2	6700	3	0	3	65	20	4	16	11	8.8	0.6	1.4	16.6	3+	9
	After	453	13.6	42.0		5400	1	0	3	51	44	1	15	8		0.4	1.1	11.1	—	
5	Before												49	48	5.2	0.6	0.7	14.5	+	
	After	448	13.4	39.8	33.7	5300	1	0	6	58	32	3	43	37	5.4	0.8	0.6	14.1	—	
6	Before	384	11.6	34.5	24.4	5700	4	0	0	45	47	4	24	13	8.5	0.2	1.2	11.0	±	55
	After	366	11.8	32.7	23.5	6800	2	0	4	58	32	4	27	16	8.0	0.2	1.2	16.3	+	32
7	Before	426	13.0	38.5	20.0	6100	2	4	0	57	33	4	12	7	7.0	0.5	0.8	16.1	+	17
	After	433	13.5	41.4	18.4	5000	7	2	0	46	42	3	13	10	6.9	0.6	0.8	15.1	±	9
8	Before	442	13.1	39.7	23.5	5800	6	0	4	58	25	7	20	7	194*	0.6	1.0	12.0	2+	62
	After	443	12.9	39.1	25.3	5700	13	0	0	57	23	7	14	7	196*	0.4	1.0	17.0	±	45
9	Before	370	9.2	28.0	25.5	3400	3	0	0	49	38	10	25	21	142*	0.2	0.9	15.0	2+	95
	After	388	9.5	28.9	20.2	4100	2	0	0	53	43	2	19	16	123*	0.3	0.8	19.0	+	88
10	Before	338	10.3	31.5	14.0	12900	3	1	4	71	14	7	14	10	131*	0.7	1.0	14.0	2+	30
	After	339	10.5	31.8	23.0	5000	2	0	0	22	67	9	14	14	116*	0.5	0.9	12.0	—	
11	Before	373	9.7	30.8	24.5	5800	1	0	5	58	32	4	8	1	7.0	0.4	0.9	21.5	2+	50
	After	385	10.0	32.7	22.7	5800	0	0	2	62	30	6	11	1	6.7	0.4	0.9	23.5	2+	30
12	Before	402	13.3	39.4	19.2	7800	0	0	4	61	28	7	21	10	6.3	0.3	0.8	12.7	—	45
	After	395	13.5	38.4	16.4	6100	0	0	4	45	38	13	18	10	6.6	0.4	0.8	12.6	+	42
13	Before	411	13.9	41.5	14.9	5100	2	0	2	62	29	5	14	13	5.2	0.7	0.8	17.7	—	9
	After	441	15.4	44.4	16.5	4400	1	0	2	58	34	5	14	13	5.5	0.8	0.9	11.6	—	9
14	Before	412	13.3	37.6	35.2	10600	2	0	2	64	30	2	14	6	10.4	0.3	1.0	10.9	3+	65
	After	393	13.3	36.2	31.3	8800	0	0	2	65	31	2	13	7	7.3	0.3	0.8	14.1	+	44
15	Before	348	11.9	32.8	21.1	3700	0	0	1	81	12	6	16	4	5.3	0.6	0.7	12.6	—	35
	After	351	12.2	32.9	21.3	3100	0	0	1	76	20	3	12	3	5.5	0.6	0.6	10.1	—	34
16	Before	417	13.4	38.5	36.2	11500	4	0	2	62	23	9	15	7	4.6	0.4	0.7	10.2	±	4
	After	452	14.1	40.7	38.8	8600	1	0	4	56	33	6	16	7	4.8	0.4	0.7	11.0	±	7
17	Before	412	14.5	40.1	18.0	4200	5	0	3	52	28	12	21	14	6.5	0.8	0.9	17.2	—	4
	After	452	15.5	45.1	17.9	3500	2	0	0	44	49	5	25	14	7.0	0.4	0.8	13.1	—	6
18	Before	375	11.7	34.6	19.1	8700	3	1	0	71	14	11	18	10	196*	0.3	1.0	16.0	3+	
	After	408	12.1	37.2	26.0	6300	10	0	0	41	40									
19	Before	458	13.1	39.4	26.3	6650	4	0	2	64	28	2	11	7	100*	0.4	0.9	18.0	+	18
	After	449	12.8	38.8	21.3	6200	4	3	0	54	37	2	10	6	99*	0.4	1.1	18.0	—	16

$\mu\text{g/ml}$, $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。*H. influenzae* の MIC が高いにもかかわらず著効であったのは、血中、喀痰中濃度の項で示した様に高い血中濃度が維持され、また喀痰中濃度は最高 $2.3 \mu\text{g/ml}$ であったが、病巣局所の濃度が MIC を凌駕していたものと考えられる。投与前 CRP (5+), WBC $15400/\text{mm}^3$ は、投与 1 週間後には CRP (—), WBC $6100/\text{mm}^3$ まで改善した。

② Case No.10: K.U., 51歳, 女性, 慢性気管支炎 (Fig.10)

数年前より咳嗽, 喀痰が持続, 精査のため当科入院中, 昭和61年5月2日ごろより膿性痰, 咳嗽の増加, 37°C 台の発熱がみられ慢性気管支炎の急性増悪と診断, 本剤 1 回 150 mg , 1 日 2 回の投与を開始した。投与前の喀痰定量培養にて *S. pneumoniae* が $1 \times 10^8/\text{ml}$ 分離された。本剤投与により 2 日目に起炎菌の消失 (MIC: $0.10 \mu\text{g/ml}$), 喀痰量の減少, 膿性度の低下, 急性炎症反応の改善が認められ有効と判定した。

4) 副作用

今回の RU 28965 投与症例全 19 例において自他覚的副作用は全く認められなかった。また, 本剤に起因すると思われる臨床検査値異常は No. 3 の 1 例で好酸球が 4% から 28% (1 週間後) に増加したが, 後, 正常に復しており, 他には全く認められなかった。

Ⅲ. 考 察

RU 28965 は 14 員環のマクロライドである EM の誘導体であり, EM と抗菌スペクトラムはほぼ同一, 抗菌力では各菌種に対し若干劣るかはほぼ同程度である。しかし,

その特徴として胃酸抵抗性に優れ, 吸収が極めて良く, また半減期も 7 時間前後と長く, 少量投与でも臨床効果が十分期待される薬剤であり, このことは海外の基礎的研究^{1,2)} でもすでに示されている。特に *in vivo* のマウス実験感染モデルにおいて, 本剤は EM に比し 6 倍の治療効果をあげており¹⁾, 薬剤の特性により *in vitro* の抗菌力以上に *in vivo* での効果が期待されるわけである。これらの点は LM の誘導体である Rokitamycin (RKM) や, 我国ではほぼ時を同じくして開発された EM 誘導体の TE-031 と同様の特徴を有しているといえる^{3,4)}。

本剤はグラム陽性菌やマイコプラズマに抗菌力強いことから, 他のマクロライド剤と同様, 呼吸器感染症においては主に急性感染症に有効と考えられる薬剤であるが, 私共が過去に某病院で研究した急性気管支炎の起炎菌についてみると, その約半数以上は *H. influenzae* が占めており⁵⁾, 本剤の同菌に対する有効性が問題となる。本剤の *H. influenzae* に対する MIC₉₀ で $8 \mu\text{g/ml}$ の成績を示した JORGENSEN⁶⁾ は, 臨床効果の鍵はその薬物動態 (Pharmacokinetics) にあると指摘している。

私共の成績でも, MIC のピークは Fig. 5 に示す如く $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあり, 抗菌力の面でやや劣る成績が, 前述した本剤の特徴によりどの程度カバーできるかが焦点の一つと考えられる。かかる点に注目しながら, 私共のデータを基に論述していきたい。

血中濃度は Case No. 10 を除いて $150 \sim 200 \text{ mg}$ の少量投与により, 投与後 1 ~ 2 時間で $7.2 \sim 22.4 \mu\text{g/ml}$ とややバラつきはあるものの極めて高いピーク値が得られ, 特に若年者ほどピーク値は高かった。半減期も長く, 62 歳

Table 3 Clinical response to RU 28965 treatment

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	% of satisfactory responses
Acute bronchitis	5	1	4			100
Chronic bronchitis	12		7	3	2	58.3
Bronchiectasis	2		1		1	50
Total	19	1	12	3	3	68.4

Table 4 Bacteriological response to RU 28965 treatment

Organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	% of cures
<i>H. influenzae</i>	8	1	7	14.3
<i>S. pneumoniae</i>	7	6	1	85.7
<i>B. catarrhalis</i>	3	2	1	66.7
<i>S. aureus</i>	3	3		100

Fig. 9 Case No.1, acute bronchitis with acute tonsillitis
33 y.o. M., B.W. 62kg

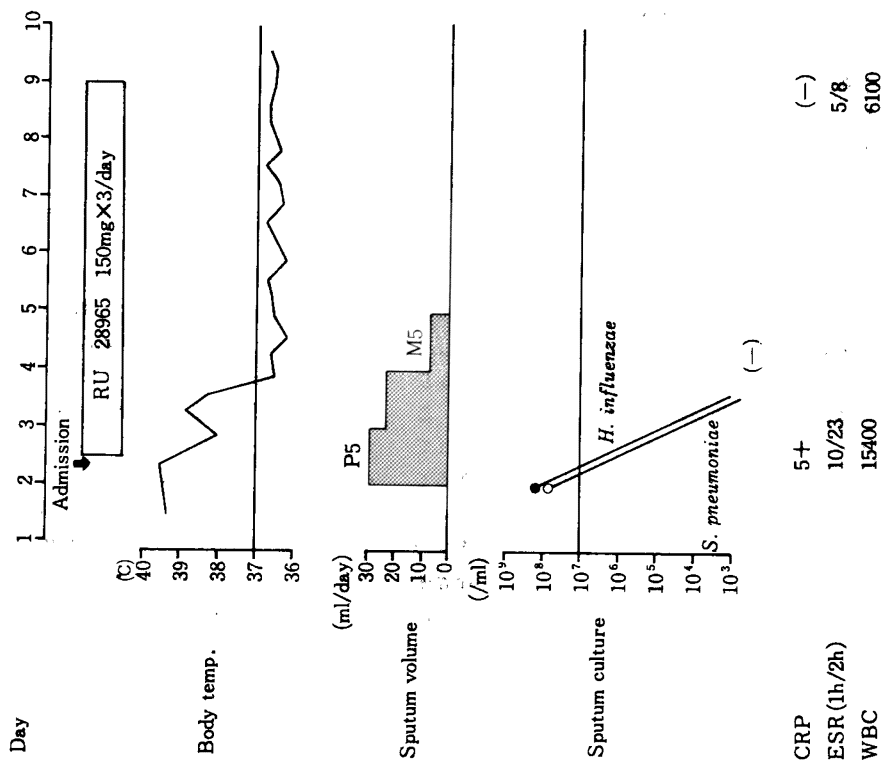
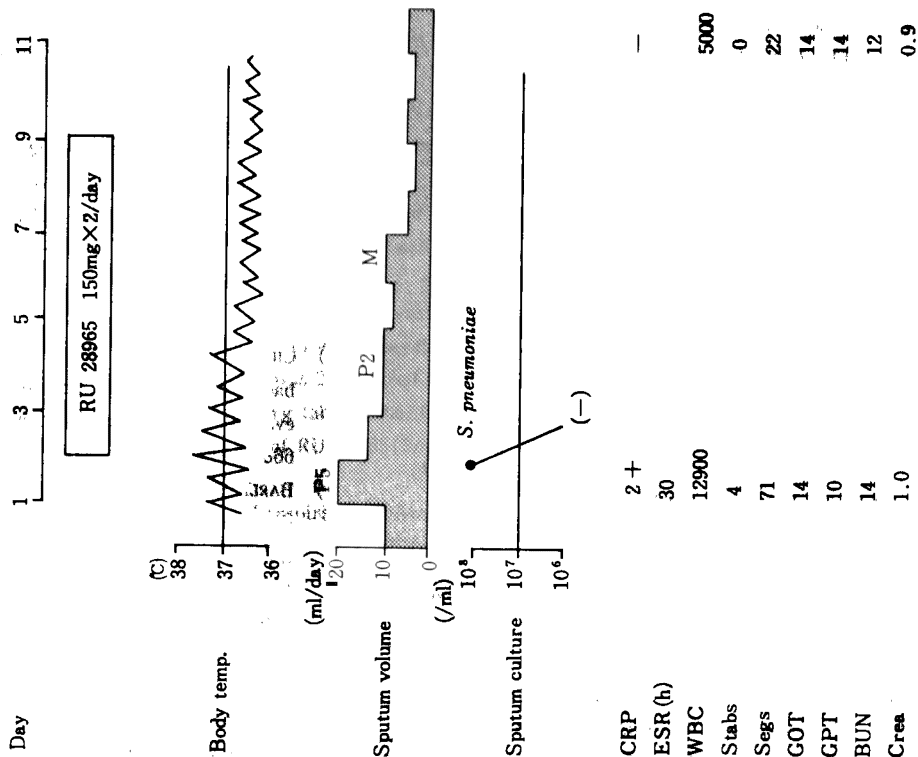


Fig. 10 Case No.10, chronic bronchitis
51y.o. F., B.W. 45kg



の気管支拡張症, 78歳の慢性気管支炎の2例では, 血中濃度ピーク値に対する投与8時間後の血中濃度の比はそれぞれ70.0%, 80.0%もあり, 高齢者ほど長い傾向にあった。これらの結果はこの薬剤の特徴を良く示しており, 少量投与にて十分のAUCが得られることを示している。血清中濃度ピーク値に対する喀痰中濃度ピーク値の比は, Case No. 1で8.9%, 60歳の症例では13.8%あり, 10%前後は移行すると考えられる。PIERREらの報告⁷⁾では, この比がEMで25% (n=8), JM 30% (n=15), OL (Oleandomycin) (n=20) 100%以上という結果であり, これらに比べると私共の成績での本剤の移行率はやや劣っていたといわざるを得ない。

臨床成績では急性気管支炎5例全例が有効であった。そのうちCase No. 1は*H. influenzae*が起炎菌であったが, MICは6.25 µg/mlと高かったものの, 血中濃度が極めて高く推移し, 病巣中濃度も喀痰中濃度のピーク値2.3 µg/mlと凌駕したと考えられ, 著効であった。しかしながら, 慢性呼吸器感染症の急性増悪時で*H. influenzae*が起炎菌の場合, すべて無効ないしやや有効で, 細菌学的にも除菌されておらず, 本菌に対し有効性を高めるためには1回投与量の増量を新たに検討する必要があると思われる。*S. pneumoniae*, *S. aureus*はほぼ除菌でき臨床的にも有効であったが, これらの菌に対する本剤のMIC成績では一部の株に耐性化が認められており, 今後臨床検討を重ねる必要があろう。*B. catarrhalis*は今日, 呼吸器感染症の普遍的な起炎菌として認識されてきており, またβ-lactamase産生菌が増加してきており, 1985年で91%みられた⁸⁾。本菌はRU 28965に対して高い感受性を有しており, 今後も臨床上有効性が期待されよう。

以上述べてきた如く, 本薬剤は*H. influenzae*の有効性に問題があり, それを強調しすぎたきらいがあるものの抗菌スペクトラムでは幅広く, マイコプラズマ, クラミジア, レジオネラに対しても有効である。また, 今回の急性気道感染症に対しては期待通りの良い結果であった。

また, 本剤は低濃度(0.1 µg/ml)でも好中球による*S. aureus*の貪食殺菌能を有意に増強させる作用があり, これはEMと比べてもはるかに強いことが明らかにされており⁹⁾, 薬剤動態の改善と共に*in vivo*での効果を高めているものと思われる。

以上述べた本剤の特徴を生かし, 臨床応用すべきものと思われる。なお副作用は全く認められず, 臨床検査値で1例のみ(Case No. 3)好酸球の増多を認めたが, 同症

例も投与後正常化しており, 他は問題なかった。この点においても少量投与の安全性の増大の利点が生かされたと評価される。

IV. 謝 辞

この稿を終えるにあたり, 喀痰中濃度測定に御協力いただいた日本ルセル株式会社研究所に深甚なる謝意を表する。

文 献

- 1) CHANTOT, J. F.; A. BRYSKIER & J. C. GASC: Antibacterial activity of roxithromycin, a laboratory evaluation. *The Journal of Antibiotics* 39: 660~668, 1985
- 2) 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
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 他: 呼吸器感染症におけるTMS-19-Qの基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 32: 358~368, 1984
- 4) 力富直人, 他: Chemotherapy 投稿中。
- 5) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄, 隆杉正和, 他: 喀痰内細菌叢定量培養法—臨床的意義と $\geq 10^7$ /mlの再検討—。メディアサークル 29(5): 181~199, 1984
- 6) JORGENSEN, J. H.; J. S. REDDING & A. W. HOWELL: *In vitro* activity of new macrolide antibiotic roxithromycin (RU 28965) against clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 29(5): 921~922, 1986
- 7) PIERRE, J., et al: The penetration of macrolides into bronchial secretions. *J. Antimicrob. Chemother.* 16: 217~220, 1985
- 8) 永武 毅, 力富直人, 他: 最近問題の呼吸器感染症の化学療法—ブランハメラ・カタラーリ—。日本臨床 45(3): 604~610, 1987
- 9) LABRO, M. T., et al: Synergy between RU 28965 (Roxithromycin) and Human Neutrophils for Bactericidal Activity *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30(1): 137~142, 1986

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES ON RU 28965

MASAKAZU TAKASUGI, KEIZO MATSUMOTO, TSUYOSHI NAGATAKE, HARUMI SHISHIDO and KIWA O WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki

We performed studies on RU 28965, a newly developed oral macrolide. The MICs of RU 28965 against major pathogens of the respiratory organs, such as *H. influenzae* and *B. catarrhalis*, were distributed with a peak from 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ and 0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$, respectively, and for *S. pneumoniae*, from 0.05 up to >100 $\mu\text{g/ml}$ with 3 peaks at 0.20, 3.13 and 100 $\mu\text{g/ml}$. The MIC of RU 28965 for *S. aureus* had 3 peaks at 0.78, 3.13 and >100 $\mu\text{g/ml}$. Its antimicrobial activity against 4 organisms was half that of erythromycin (EM), but showed similar antimicrobial patterns. In one case of acute bronchitis, the peak serum level was 22.4 $\mu\text{g/ml}$ at 120 min and peak sputum level 2.0 $\mu\text{g/ml}$ at 175 min after oral administration of RU 28965 in 150 mg tablet form. In one case of chronic bronchitis, we investigated sputum levels over 4 days after oral administration of RU 28965 (3/day pp). The results revealed that the sputum level was maintained at 0.30~0.65 $\mu\text{g/ml}$ after day 2.

RU 28965 was administered to 19 cases of respiratory infection at a daily dose of 200~450 mg divided into 2~3 for 3~7 consecutive days with the results : excellent 1, good 11, fair 4 and poor 3. In 5 of 7 cases in which efficacy was fair or poor, *H. influenzae* was isolated. As side-effects and abnormal laboratory findings, an increase in eosinophils was observed in one case.

From the abovementioned, we conclude that RU 28965 is as effective against respiratory infections (particularly acute) as are the existing macrolides, but not so effective against respiratory infections related to *H. influenzae*.