

RU 28965の基礎的・臨床的検討

志摩 清・岳中耐夫
熊本市立熊本市民病院内科

竹下善一
熊本市立熊本市民病院中央検査部細菌室

新マクロライド系抗生物質 RU 28965の基礎的・臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Campylobacter jejuni/coli* に対する抗菌力を測定した。*S. aureus* の場合は EM とほぼ同等, *Campylobacter jejuni/coli* に対しては EM より若干劣ったが LCM とほぼ同等の MIC を示した。*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対しては EM, LCM と同様抗菌力は認められなかった。

2. 10例の呼吸器感染症(急性気管支炎1例, 気管支肺炎1例, 慢性気管支炎5例(急性増悪1例を含む), 気管支拡張症+感染3例)に対する臨床効果は, 著効2例, 有効1例, やや有効4例, 無効3例で有効率30%であった。

本剤投与による副作用ならびに臨床検査値異常は認められなかった。

RU 28965は, フランス, ルセル・ユクラフ社で開発された半合成マクロライド系抗生物質で, Erythromycin A の9位のケトン=2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換した抗生物質である(Fig. 1)。

本剤は, 既存マクロライド剤とほぼ同様の抗菌スペクトラムを有し, 好気性グラム陽性菌, 嫌気性菌, マイコプラズマおよびレジオネラなどに抗菌力が認められた^{1,2)}。本剤の特徴として, 胃酸に対する安定性に優れ, 高い組織移行性を示し, 持続性があることがあげられる³⁾。

今回我々は, RU 28965の主要菌種の抗菌力について検討するとともに, 臨床的有用性について検討したのでその成績について報告する。

I. 材料および方法

1. 抗菌力測定

臨床患者より分離された *S. aureus* 35株, *K. pneumoniae* 15株, *P. aeruginosa* 47株, *C. jejuni/coli* 36株についてダイナテック MIC 2000(Dynatech Laboratories Inc.)による液体培地希釈法を用いた。比較薬剤は Erythromycin (EM), Lincomycin (LCM), Cefazolin (CEZ) 3剤を用いた。測定培地は感受性測定用液体培地(ニッスイ)を用い, 菌量は 10^6 cells/ml を接種した。*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* については37℃ 24hr 培養, *C. jejuni/coli* は37℃ 48hr 培養後, MIC 判定を行った。

2. 臨床的検討

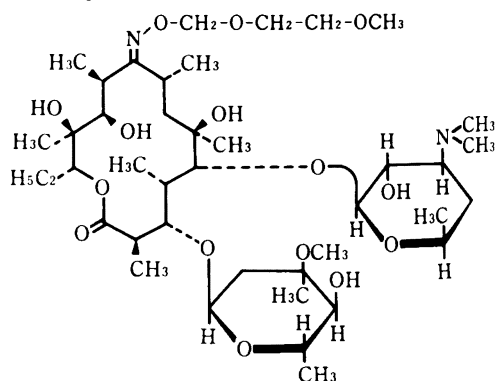
当院呼吸器内科に来院した呼吸器感染症10例について

臨床効果を検討した。年齢は30~77歳で男性5例, 女性5例であった。投与量・投与方法は, 原則として100 mg 錠または150 mg 錠を朝・夕食前に1日2回経口投与した。投与日数は, 7日間2例, 14日間7例, 21日間1例であった。

臨床効果測定は, 著効, 有効, やや有効, 無効, 不明の5段階とし, 本剤使用前後における喀痰中の細菌検索, 胸部X線像, 臨床症状(自他覚・炎症局所所見)の改善および検査成績の正常化などをもとに評価を行った。臨床症状所見の評価は特に体温, 白血球数, 赤沈値, CRP, *Mycoplasma* IHA 抗体価, 寒冷凝集反応を観察した。

細菌学的効果は, 起炎菌に対する消長を消失・減少・

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



9-[0-[(2-Methoxyethoxy)methyl]oxime]erythromycin

不変・菌交代とし、起炎菌の消長が明確でなかったものに対しては不明とした。また喀痰の喀出が止まり菌検査ができなかった場合は消失とした。

自他覚臨床症状の観察とともに血液学的検査、肝腎機能検査、尿検査などを行い副作用の有無を検討した。

Ⅱ. 成 績

1. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床患者より分離された菌株に対する本剤、EM、LCMおよびCEZのMIC測定成績をFig. 2～5に図示した。*S. aureus*に対してはRU 28965の抗菌力はEMとほぼ同等であり、類似の耐性パターンを示した。*C. jejuni/coli*においては、EMよりは若干劣るが、LCMとほぼ同等の抗菌力を示した。*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*に対しては、EM、LCM同様抗菌力を示さなかった。

2. 臨床的検討

本剤使用症例10例の臨床成績をTable 1に示した。臨床的效果は、著効2例、有効1例、やや有効4例、無効3例で有効率30%であった(Table 2)。起炎菌が明らかにできたものは6例あり、*S. pneumoniae* 1例、*Haemophilus influenzae* 2例、*P. aeruginosa* 2例、*Serratia liquefaciens* 1例であった。*S. pneumoniae*, *S. liquefaciens*は消失したが、*H. influenzae* および *P. aeruginosa* は不変であった。無効と判定された症例は起炎菌が、*P. aeruginosa* 2

例、*H. influenzae* 1例で、いずれも慢性疾患であった。

本剤投与症例10例において、本剤に起因すると思われる自他覚的副作用や臨床検査値異常は認められなかった(Table 1)。

Ⅲ. 考 察

RU 28965は、新しく開発された14員環マクロライド剤である。従来のマクロライド剤は、組織への移行性、特に呼吸器、肝、腸管および口腔・皮膚組織への移行性に優れるが、血中濃度は一般に低値である。それに対しRU 28965は血中への移行性が大きく改善され、既存のマクロライド剤の最高血中濃度の5～6倍に達する。組織への移行性も同様である。また、半減期も長く持続性があり、1日2回投与(1日量300～400 mg)で十分な効果が得られている⁴⁾。

呼吸器感染症は、大きく上気道および下気道感染症とに分けることができ、上気道感染症に関しては軽・中等症の患者が多く、起炎菌もグラム陽性菌が主であり、本薬剤の有用性が期待される。下気道感染における難治性感染の治療は、β-ラクタム系抗生物質の多数開発により対処することが可能であろう。しかし、マイコプラズマ・レジオネラを起炎菌とする肺炎・原発性異型肺炎・ウイルス性肺炎も多くなっている。これらの疾患に対し本剤の有用性がうかがえる。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. aureus (35 strains)

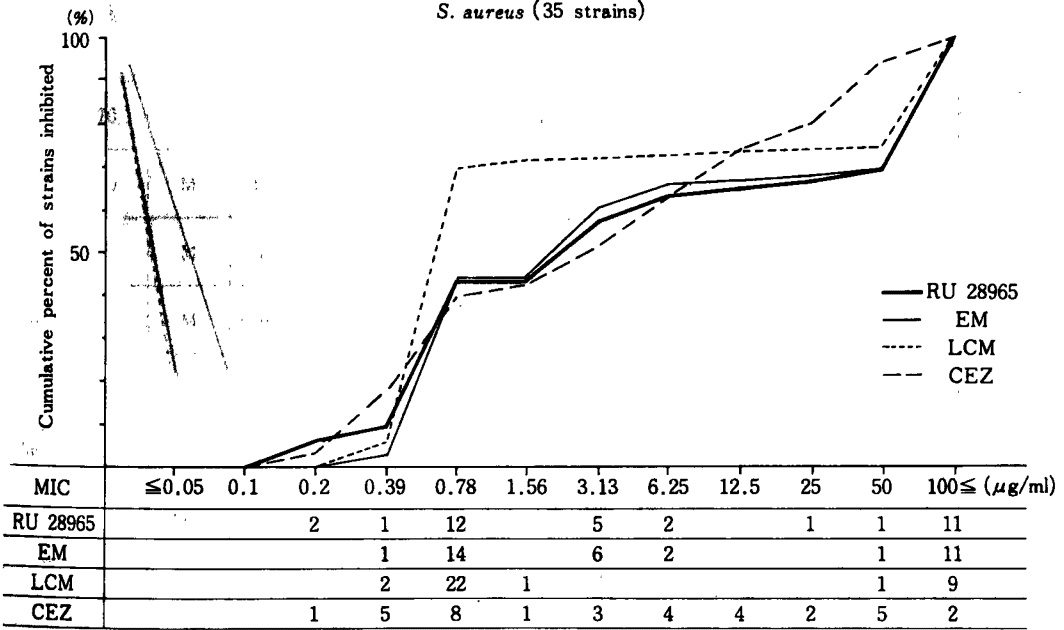


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
C. jejuni/coli (36 strains)

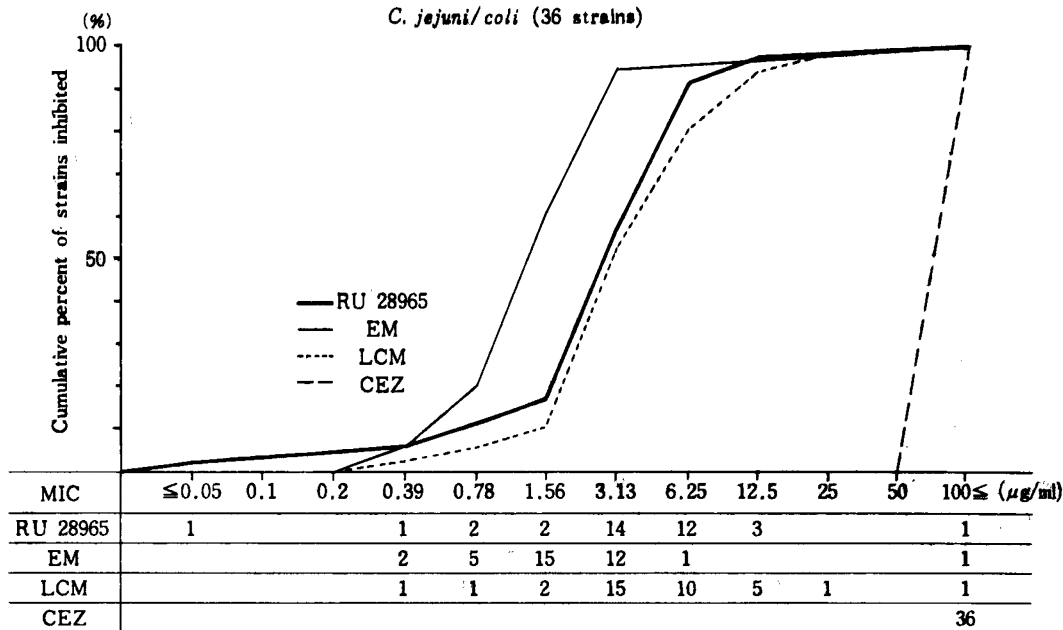


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae (15 strains)

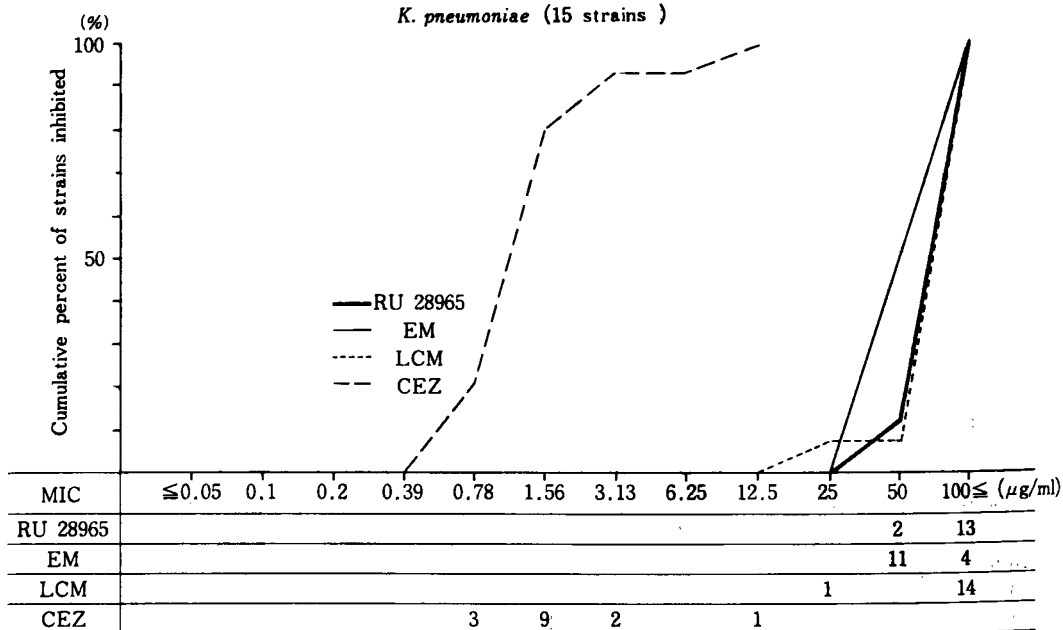


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. aeruginosa (47 strains)

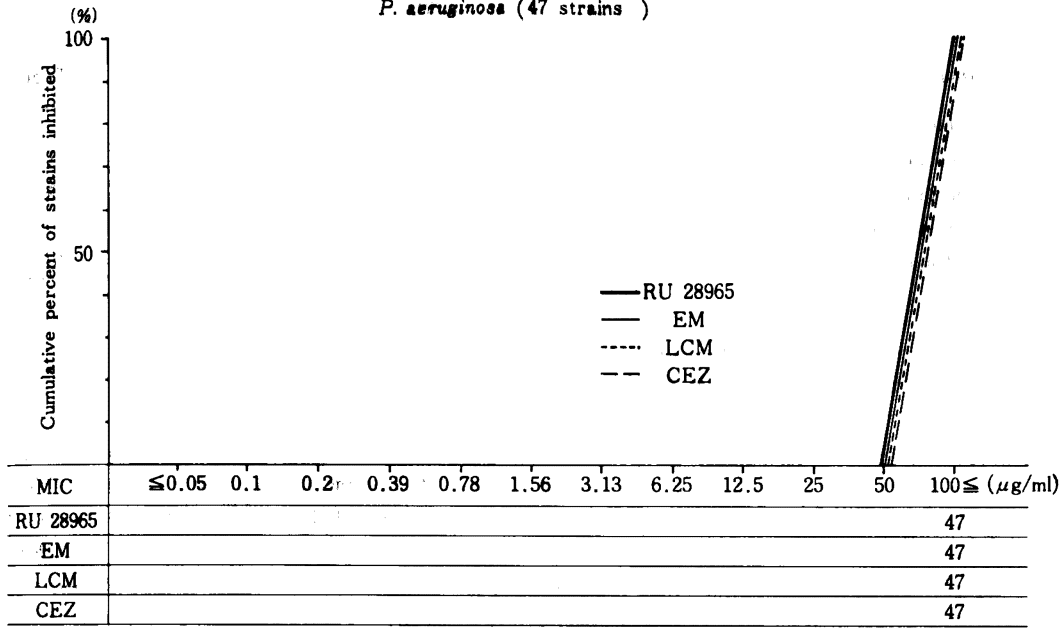


Table 1 Clinical efficacy of RU 28965

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose	Duration (days)	Isolated organism	Clinical efficacy	Side-effects
1	64	M	Acute bronchitis	150×2	14	Normal flora	Excellent	(-)
2	30	F	Bronchopneumonia	150×2	14	Normal flora	Excellent	(-)
3	70	F	Chronic bronchitis	100×3	14	<i>H. influenzae</i>	Poor	(-)
4	60	M	Chronic bronchitis	150×3 150×2	7 7	<i>H. influenzae</i>	Fair	(-)
5	77	M	Chronic bronchitis	100×2	7	<i>S. liquefaciens</i>	Fair	(-)
6	53	M	Chronic bronchitis	150×2	14	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	(-)
7	77	M	Chronic bronchitis	150×2	14	<i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)
8	57	F	Bronchiectasis +infection	100×2	7	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	(-)
9	60	F	Bronchiectasis +infection	100×4	21	Normal flora	Fair	(-)
10	63	F	Bronchiectasis +infection	150×4	14	Normal flora	Fair	(-)

Table 2 Clinical efficacy of RU 28965

Diagnosis	Clinical efficacy				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute bronchitis	1				1
Bronchopneumonia	1				1
Chronic bronchitis		1	2	2	5
Infection of bronchiectasis			2	1	3
Total	2	1	4	3	10

今回当科にて、10例の呼吸器感染症に対し治療を試み、臨床効果と有用性を検討したが、臨床の有効率は30%と低値であった。これらの症例に対し解析してみると、10例中8例が慢性疾患であり、起炎菌もグラム陰性桿菌が5例であった。検討症例が10例と数が少なかったことも有効率が低値となった要因であろう。しかし、特筆すべき副作用ならびに臨床検査値異常もみあたらず、安全性の高い薬剤であると考えられた。今後さらに症例を増し、十分な臨床検討が期待される。

文 献

- 1) JONES, R. N. : Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy, Abstr. WS-11-6, 54, 1985
- 2) SAITO, A. : Proc. the 14th International Congress of Chemotherapy, Abstr. WS-11-7, 54, 1985
- 3) 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
- 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

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF RU 28965

KIYOSHI SHIMA and SHINOBU TAKENAKA

Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital

ZENICHI TAKESHITA

Central Laboratory, Kumamoto Municipal Hospital

We studied RU 28965, a new macrolide antibiotic, for its *in vitro* antibacterial activity and its clinical efficacy. The results obtained were as follows:

1. The MICs of RU 28965 against clinical isolates (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter jejuni/coli*) were compared with those of EM, LCM and CEZ. The antibacterial activity of RU 28965 against *S. aureus* was almost the same as that of EM. Against *C. jejuni/coli* it was slightly inferior to that of EM and almost equal to that of LCM. Against *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*, the antibacterial activity of RU 28965 was the same as those of EM and LCM.

2. Ten patients with respiratory infection (acute bronchitis 1, bronchopneumonia 1, chronic bronchitis 5 (including acute exacerbation 1), bronchiectasis and infection 3) were treated with RU 28965. Clinical response was : excellent 2, good 1, fair 4 and poor 3. The efficacy rate was 30%. No adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed.