

## 耳鼻咽喉科領域感染症に対する RU 28965の臨床的検討

大西信治郎・小林恵子・伊藤依子

関東通信病院耳鼻咽喉科学教室

新しく開発された経口マクロライド系抗生物質 RU 28965を耳鼻咽喉科領域感染症に対して使用し、その有効性、安全性について検討を行った。対象は急性中耳炎2例、慢性中耳炎の急性増悪症10例、急性扁桃炎1例の計13例であった。投与方法は1回100～150 mgを1日2～3回経口的に5～10日間で行った。臨床効果は著効3例、有効7例、無効3例で有効率は76.9%であった。

分離菌は *S. aureus* 6株、*P. aeruginosa*、*S. pneumoniae*、*S. milleri*、*S. agalactiae*、*A. calcoaceticus*、*P. putida*、*M. osloensis* 各1株であり、消失率は70.0%であった。

副作用および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・ユクラフ社で新しく開発された半合成マクロライド系抗生物質で、Erythromycin (EM)の9位のケトンに2-methoxy-ethoxy-methylximeで置換した誘導体である。本剤は消化管からの吸収に際して胃酸の影響を受け難く速やかに吸収されるため、血中濃度が高く、また組織移行性に優れた薬剤である<sup>1)</sup>。

今回、我々はRU 28965の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床効果の検討を行ったので報告する。

### I. 使用方法

#### 1. 対象

対象は昭和61年2月より61年7月までに関東通信病院耳鼻咽喉科を訪れた耳鼻咽喉科感染症患者13例であり、性別は男性9例、女性4例で、年齢は28歳から53歳であった。

疾患の内訳は急性化膿性中耳炎2例、慢性化膿性中耳炎の急性増悪症10例、急性扁桃炎1例であった。

#### 2. 投与方法

RU 28965 100 mg錠または150 mg錠を1日2～3回、食前に経口投与した。投与期間は5～10日間で、総投与量は1.5～3.0 gであった。

#### 3. 観察項目

##### 1) 自覚所見

疾患ごとに下記症状を、原則として投与前、投与3日後、5日後および投与終了直後に観察記録した。

##### i) 急性中耳炎、慢性中耳炎急性増悪症など

- 体温
- 自覚症状: 耳漏、耳閉、塞感、耳痛、難聴、耳鳴など
- 他覚症状: 鼓膜、鼓室粘膜の発赤、腫脹、膨隆、鼓膜穿孔、中耳分泌物の性状・量など

##### ii) 急性扁桃炎、急性咽喉頭炎など

- 体温
- 自覚症状: 咽頭痛、嚥下痛、咽頭異和感
- 他覚症状: 発赤、腫脹、膿苔、膿栓

##### 2) 細菌学的検査、臨床検査および副作用

可能な症例については本剤の投与前後に病巣部から検査材料を採取して、菌の分離、同定およびMICの測定を行った。

臨床検査については、血液一般検査、肝機能検査、腎機能検査などを中心に可能な限り検討した。

また、問診により副作用の有無を確認した。

#### 4. 効果判定

臨床効果は症状観察日ごとの自覚症状の推移により、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

細菌学的効果は起炎菌の消長により、陰性化、一部消失、菌交代、不変、不明の5段階で判定した。

また、自覚的副作用および投与前後における臨床検査値の推移についても検討した。

### II. 臨床成績

症例の一覧をTable 1に示した。臨床効果は著効3例、有効7例、無効3例で、全体の有効率は76.9%であった。

細菌学的検討を行った13例全例より菌が分離、同定され、このうち6株が *S. aureus* であった。分離菌別の細菌学的効果はTable 2に示した通りであり、全体の消失率は70.0%であった。

副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

### III. 考察

今回検討した耳鼻咽喉科領域感染症の内訳は急性化膿性中耳炎2例、慢性化膿性中耳炎10例、急性扁桃炎1例であり、主として慢性化膿性中耳炎について検討した。

Table 1. Overall survey of cases

Case No.	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease or Complication	Administration			Isolated organism	RU 28965 MIC (10 <sup>9</sup> /ml)	Evaluation		Side-effects
						Daily dose (mg X Times)	Duration (days)	Total dose (g)			Bacterial	Clinical	
1	34 F		Acute suppurative otitis media	Moderate	(-)	150 X 2	8	2.4	<i>S. pneumoniae</i>	0.39	Eradicated	Good	(-)
2	28 M	64	Acute suppurative otitis media	Moderate	(-)	150 X 2	8	2.4	<i>S. milleri</i>	0.78	Eradicated	Excellent	(-)
3	43 M	60	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 X 2	5	1.5	<i>S. aureus</i>	0.39	Unchanged	Excellent	(-)
4	45 M		Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	100 X 3	8	2.4	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Good	(-)
5	46 M		Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	100 X 3	10	3	<i>S. aureus</i>	0.78	Eradicated	Good	(-)
6	44 F		Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	100 X 3	8	2.4	<i>S. aureus</i>	0.78	Unchanged	Good	(-)
7	47 F	69	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	100 X 3	7	2.1	<i>A. calcoaceticus</i>	25	Unchanged	Poor	(-)
8	37 M		Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 X 2	7	2.1	<i>P. putida</i>	50	Unknown	Poor	(-)
9	45 M		Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 X 2	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i>	>100	Eradicated	Good	(-)
10	53 M	46	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 X 2	7	2.1	<i>M. osloensis</i>	50	Unknown	Poor	(-)
11	35 M	52	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Mild	(-)	150 X 2	6	1.8	<i>S. aureus</i>	0.2	Eradicated	Good	(-)
12	44 F		Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 X 2	7	2.1	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Excellent	(-)
13	50 M	60	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	100 X 3	10	3	<i>S. agalactiae</i>	0.78	Unknown	Good	(-)

Table 2 Bacteriological effect of RU28965 treatment

Isolated organism	Bacterial effect				Total
	Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	
<i>S. aureus</i>	4		2		6
<i>S. agalactiae</i>				1	1
<i>S. pneumoniae</i>	1				1
<i>S. milleri</i>	1				1
<i>P. aeruginosa</i>	1				1
<i>P. putida</i>				1	1
<i>A. calcoaceticus</i>			1		1
<i>M. osloensis</i>				1	1
Total	7		3	3	13

10例の慢性化膿性中耳炎急性増悪症例の臨床効果を見ると、著効2、有効5、無効3であり、有効以上の有効率は70.0%であった。この値は慢性化膿性中耳炎に対する薬効評価として他の成績、例えばSBTとABPCのmutual prodrugであるSultamicillin<sup>2)</sup>、経口セフェム剤であるCefixime<sup>3)</sup>、T-2588<sup>4)</sup>などではそれぞれ25%、57%、33.3%となっており、本剤の有効率はそれらと比べて極めて高いことを示している。

細菌学的には*S. aureus*が症例3-6、11、12において検出された。MICは0.2から0.78 µg/mlとやや高値であり、症例4、5、11、12において除菌されたのみであったが、臨床効果は著効2例、有効4例と優れた成績を示した。症例3は*S. aureus*が投与後も検出されているが、他覚的所見では耳漏が消失しており、耳ポリープも耳鏡所見で消失したので臨床効果を著効と判定したものである。念のため菌検査をしたところ*S. aureus*が検出された。常在菌である可能性がある。

症例9では*P. aeruginosa*、症例7では*A. calcoaceticus*、症例8では*P. putida*、症例10では*M. osloensis*が検出された。いずれもMIC値が高く、臨床効果が無効であったことは本剤の抗菌スペクトルからみて止むをえないことと思われる。

他に急性中耳炎では症例1で*S. pneumoniae*、症例2で*S. milleri*が検出された。両例とも除菌されており、臨床効果は著効と有効であった。また症例13は急性陰窩性扁桃炎である。*S. agalactiae*が検出され、本剤投与後も不変であった。しかし自覚症状は投与3日後に消失しており、投与4日後に扁桃陰窩にわずかに膿汁が認めら

れたので、菌検査の結果*S. agalactiae*が検出された。自覚症状が著明に改善されたので、臨床効果を有効と判定したものである。

副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

以上から、RU 28965は耳鼻咽喉科感染症、特に慢性化膿性中耳炎に対して有効かつ安全性の高い薬剤であると考えられる。他の感染症疾患に関しては症例が少なく、今後の検討を要する。マクロライド系抗生物質として吸収が良く、半減期が長いという特徴があるので、150 mgを1日2回投与するだけで十分な効果が期待できることがわかった。従来のマクロライド系抗生物質で肝障害が問題にされてきたが、1日投与量が低減できるので、高い安全性をもって耳鼻咽喉科感染症に対して投与できると考えられる。

#### 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
- 2) 大西信治郎、吉浜博太、上田良穂、小林恵子、伊藤依子：Sultamicillinによる耳鼻咽喉科領域感染症の臨床的検討。Chemotherapy 33(S-2)：780-785、1985
- 3) 大西信治郎、上田良穂、小林恵子、伊藤依子：Cefixime(CFIX)の耳鼻咽喉科感染症における臨床的検討。Chemotherapy 33(S-6)：807-816、1985
- 4) 大西信治郎、上田良穂、小林恵子、伊藤依子：T-2588の耳鼻咽喉科領域における基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 34(S-2)：927-933、1986

## RU 28965 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

SHINJIRO ONISHI, KEIKO KOBAYASHI and YORIKO ITOH

Clinic of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

We used RU 28965, a newly developed oral macrolide antibiotic, in otorhinolaryngological infections, to study its efficacy and safety. The 13 subjects included 2 cases of acute otitis media, 10 of acute aggravation of chronic otitis media and 1 of acute tonsillitis. RU 28965 was orally administered in doses of 100~150 mg, two or three times a day for 5~10 successive days.

With regard to clinical efficacy, 3 cases were markedly effective, 7 effective and 3 ineffective, with an efficacy rate of 76.9%.

The isolates included 6 strains of *S. aureus*, and 1 each of *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. milleri*, *S. agalactiae*, *A. calcoaceticus*, *P. putida* and *M. osloensis*. The disappearance rate was 70.0%.

Neither side-effects nor abnormal laboratory findings were observed.