

## RU 28965の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性の基礎的・臨床的研究

河村正三

順天堂大学耳鼻咽喉科学教室

渡辺 洋

武谷病院耳鼻咽喉科

板橋隆嗣

江東病院耳鼻咽喉科

藤巻 豊

葛南病院耳鼻咽喉科

新マクロライド系抗生剤 RU 28965の耳鼻咽喉科領域感染症での有用性を基礎的、臨床的に検討した。

臨床的検討では、急性中耳炎2例、慢性化膿性中耳炎急性増悪6例、外耳炎1例、急性副鼻腔炎6例、慢性副鼻腔炎急性増悪2例、急性扁桃炎9例、急性鼻咽腔炎1例の合計27例に本剤を投与した。男性14名、女性13名である。1日投与量別の症例数は、200 mg分2 2例、300 mg分2 23例、400 mg分2 2例で投与期間は3～8日間、総投与量は0.9～2.8 gであった。臨床効果は、27例中著効10例、有効12例で有効率81.5%であった。また、臨床細菌学的効果では、やや有効、無効症例を除いた全例にて除菌された。

基礎的検討では、RU 28965 200 mg 投与後2時間の組織中濃度は、0.8～13.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、血清中濃度とほぼ同じであった。

本剤は耳鼻咽喉科領域感染症には、有用な薬剤と考える。

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、エリスロマイシンの9位を2-Methoxy-ethoxy-methyloximeで置換した半合成マクロライド系抗生物質である。Fig. 1にその構造式を示した。本剤の抗菌スペクトラムおよ

び抗菌力はエリスロマイシンと同じであるが、胃酸抵抗性に優れると同時に吸収が良好で、血中濃度のピークはエリスロマイシンあるいはジョサマイシンの5～6倍である。また血中濃度半減期が約7時間と他のマクロライド系抗生物質と比較して長く、体内で代謝を受ける割合が少ないという特徴を有する<sup>1,2)</sup>。すなわち、臨床においては従来のマクロライド系抗生物質の約1/4量で同程度の効果が期待できる。

本剤の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性、安全性を臨床的、基礎的に検討する機会を得たので、その結果を報告する。

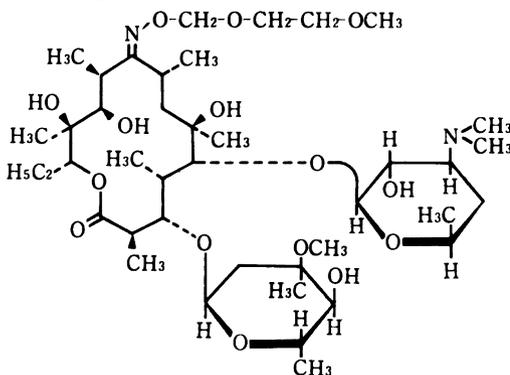
## I. 対象および方法

## 1. 臨床的検討

## 1) 対象および投与方法

耳鼻咽喉科領域感染症にて、昭和60年11月から昭和61年10月までに順天堂大学耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診し、治験参加の承認を得られた原則として15歳以上の患者を対象とした。

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



なお、以下の条件に抵触する患者は除外した。

- (1) 妊婦および授乳中の患者。
- (2) 薬剤アレルギー、特にマクロライド系薬剤に対するアレルギーおよびその既往歴を有する患者。
- (3) 肝あるいは腎障害を有する患者。
- (4) 本剤投与直前まで他のマクロライド系抗生剤が投与されていた患者。
- (5) 重篤な基礎疾患、合併症を有する患者。
- (6) その他主治医が安全面あるいは薬効判定上不適当と認めた患者。

投与方法は、RU 28965を200, 300 mgあるいは400 mgを1日2回に分けて経口投与した。

#### 2) 併用薬剤

他の抗菌性薬剤、ステロイド剤、解熱鎮痛剤および消炎剤などRU 28965の効果判定に影響を与える薬剤は併用しなかった。

#### 3) 検査および経過観察

##### (1) 臨床症状の経過

各感染症特有の症状および他覚的所見を観察、記録した。原則として投与前、投与3日後、投与5日後および投与終了直後には観察、記録した。

##### (2) 細菌学的検査

原則として、投与前、投与終了後に起炎菌の分離・同定・感受性試験を実施した。

##### (3) 臨床検査

原則として、投与前、投与終了後に血液、尿の臨床検査を行った。

##### 4) 効果判定

##### (1) 臨床効果

臨床症状、自他覚所見の改善度を指標として、主治医の判断により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。

##### (2) 細菌学的効果

起炎菌と推定される検出菌について、主治医の判断により「陰性化」、「一部消失」、「菌交代」、「不変」、「不明」の5段階で判定した。

なお、病的所見が消失し、検査材料が採取不能となった場合は「陰性化」と判定した。

#### 2. 基礎的検討

手術を必要とした2名の患者に、RU 28965 200 mgを経口投与し、血清中および上顎洞粘膜、鼻茸組織中濃度をHPLC法にて測定した。

## II. 結 果

### 1. 臨床的検討

臨床効果の検討では、急性中耳炎2例、慢性化膿性中

耳炎急性増悪6例、外耳炎1例、急性副鼻腔炎6例、慢性副鼻腔炎急性増悪2例、急性扁桃炎9例、急性鼻咽腔炎1例の合計27例にRU 28965を投与した。Table 1に症例一覧を示した。投与対象の年齢は15~78歳の成人で、男性14名、女性13名であった。

疾患別の臨床効果一覧をTable 2に示した。中耳炎の8例では、著効1例、有効5例、やや有効1例、無効1例で、有効率75%、副鼻腔炎の8例では、著効4例、有効3例、やや有効1例で有効率87.5%、扁桃炎の9例では、著効5例、有効4例であり全例有効以上を示した。外耳炎1例、急性鼻咽腔炎1例については、それぞれやや有効、無効であった。全体の臨床効果は、著効10例、有効12例、やや有効3例、無効2例で有効率81.5%であった。

臨床細菌学的効果をTable 3に示した。27例より9菌種、29株が分離された。検出頻度が高かった菌種およびRU 28965の細菌学的効果を見ると、*Staphylococcus aureus*は11株が分離され、8菌が除菌された。*Streptococcus pneumoniae*は4株が分離され、判定不明の1株を除き、除菌された。*Streptococcus pyogenes*は3株が分離され、3株とも除菌され、*Haemophilus influenzae*は3株が分離され、判定不明の1株を除き、除菌された。他の菌株は、*Acinetobacter calcoaceticus*が残存した以外は、判定不能菌株を除き、全株が除菌された。全体での除菌率は、菌交代も含めて87.5%であった。

副作用は、今回検討した27例には見られなかった。

#### 2. 基礎的検討

Table 4にRU 28965の組織内移行濃度を示した。2例にRU 28965 200 mgを投与し、投与後2時間から3時間の血清中および上顎洞、鼻茸組織中濃度を測定した。症例1の上顎洞、鼻茸組織中および血清中濃度は、それぞれ1.2  $\mu\text{g/g}$ 、0.8  $\mu\text{g/g}$ 、1.0  $\mu\text{g/ml}$ であり、上顎洞、鼻茸組織中濃度は、血清中濃度とほぼ同じであった。

## III. 考 察

耳鼻咽喉科領域感染症いわゆる中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、咽喉頭炎などにおける原因菌は、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*H. influenzae*、*S. aureus*、*B. catarrhalis*、*P. aeruginosa*などであり、グラム陽性球菌が主体である。特に急性感染症では、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*H. influenzae*の以上3菌種が大きな役割をになっているため、マクロライド系抗生剤がいまなお第一選択薬として使用されている<sup>3,4)</sup>。

本剤は従来のマクロライド系抗生剤とは異なり、胃酸抵抗性に優れ、吸収がよく、従来にない高い血中濃度が得られる。そして、ヒトに経口投与した場合の血中半減

Table 1-1 Clinical results

No.	Case		Diagnosis	Severity	Underlying disease or Complication	Isolated organism	RU 28965 MIC $10^6$ cfu/ml	Administration			Evaluation		Side-effects
	Age	Sex						B.W. (kg)	mg/day	Days	Total dose (g)	Bacteriological	
1	19	F		Moderate	(-)	<i>H. influenzae</i>		300	4	1.05	Eradicated	Excellent	(-)
2	15	F	51	Moderate	(-)	<i>S. pneumoniae</i>	0.2	300	7	2.1	Eradicated	Good	(-)
3	30	F		Moderate	(-)	<i>S. aureus</i>		200	8	1.5	Eradicated	Good	(-)
4	42	M		Moderate	(-)	<i>S. aureus</i>		200	8	1.5	Eradicated	Good	(-)
5	53	M	58	Moderate	Chronic hepatitis	<i>S. aureus</i>	0.39	300	7	2.1	Unchanged	Fair	(-)
6	54	M	62	Moderate	(-)	<i>A. calcoaceticus</i>	12.5	300	7	2.1	Eradicated	Good	(-)
7	47	F	50	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i>	>100	400	5	1.8	Unchanged	Poor	(-)
8	64	M	63	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i>	0.39	300	7	2.1	Eradicated	Good	(-)
9	27	F	49	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i>	0.39	300	7	2.1	Eradicated	Good	(-)
10	78	M	63	Moderate	Exsudative otitis media	<i>S. anginosus</i>	0.2	300	7	2.1	Eradicated	Excellent	(-)
11	18	F	49	Mild	(-)	<i>S. aureus</i>	0.2	300	7	2.1	Eradicated	Excellent	(-)
12	38	M	63	Moderate	(-)	<i>Streptococcus</i> sp.	0.1	300	6	1.8	Eradicated	Excellent	(-)
13	47	F	58	Moderate	(-)	<i>S. pneumoniae</i>	0.2	300	7	2.1	Eradicated	Good	(-)
14	25	F	57	Moderate	(-)	<i>H. influenzae</i>	6.25	400	7	2.8	Eradicated	Excellent	(-)

Table 1-2 Clinical results

No.	Case		Diagnosis	Severity	Underlying disease or Complication	Isolated organism	RU 28965 MIC 10 <sup>6</sup> cfu/ml	Administration		Evaluation		Side-effects		
	Age	Sex						B.W. (kg)	mg/day	Days	Total dose (g)		Bacterio-logical	Clinical
15	54	M	68	Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	<i>S. anginosus</i>	0.2	300	7	2.1	Replaced	Good	(-)
16	35	F	52	Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	Moderate	Chronic laryngitis	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	6.25 >100	300	7	2.1	Unknown	Fair	(-)
17	19	M	52	Otitis externa	Moderate	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	>100	300	7	2.1	Unknown	Fair	(-)
18	22	F		Acute tonsillitis	Moderate	(-)	Not detected		300	4	1.05	Unknown	Excellent	(-)
19	29	M	66	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	<i>S. pneumoniae</i>	0.39	300	6	1.8	Eradicated	Excellent	(-)
20	19	F	56	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	<i>S. pyogenes</i>	0.78	300	3	0.9	Eradicated	Excellent	(-)
21	31	F	47	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	Group G <i>Streptococcus</i> sp.	0.2	300	7	2.1	Eradicated	Excellent	(-)
22	36	M	63	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	<i>S. pneumoniae</i>	0.2	300	3	0.9	Unknown	Good	(-)
23	18	M	73	Acute tonsillitis	Mild	(-)	Group G <i>Streptococcus</i> sp. <i>S. aureus</i>	0.1 0.2	300 150	6 2	2.1	Eradicated	Excellent	(-)
24	28	M	61	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i>	0.1	300	7	2.1	Eradicated	Good	(-)
25	25	M	59	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	<i>S. pyogenes</i>	0.2	300	5	1.5	Eradicated	Good	(-)
26	24	M		Acute tonsillitis	Moderate	(-)	<i>S. pyogenes</i>	0.39	300	8	2.4	Eradicated	Good	(-)
27	21	F	47	Acute inflammation of nasopharynx	Moderate	Stenosis of the auditory tube	<i>H. influenzae</i>	6.25	300	3	0.9	Unknown	Poor	(-)

Table 2 Clinical effect

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Acute suppurative otitis media	1	1			2
Chronic suppurative otitis media		4	1	1	6
Acute paranasal sinusitis	4	2			6
Chronic paranasal sinusitis		1	1		2
Acute tonsillitis	5	4			9
Otitis externa			1		1
Acute inflammation of nasopharynx				1	1
Total	10	12	3	2	27

Table 3 Bacteriological response

Organism	No. of strains	Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	8		2	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	2	1	1		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	3			1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	3			
Group G <i>Streptococcus</i> sp.	2	2			
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1			
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	2			2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1				1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1			1	
Total	29	20	1	3	5

Table 4 Concentration of RU 28965

Case No.	Material	Time after administration	Concentration of RU 28965
1.	Maxillary sinus mucosa	2 : 40	1.2 $\mu\text{g/g}$
	Nasal polyps	2 : 50	0.8 $\mu\text{g/g}$
	Serum	2 : 40	1.0 $\mu\text{g/ml}$
2.	Maxillary sinus mucosa	2 : 00	13.9 $\mu\text{g/g}$

Administration : 200 mg

Method : HPLC

期は7~10時間であり、長時間高い血中濃度を維持できる。また各種組織への移行も良好で、事実、当施設による結果でも上顎洞、鼻茸組織中濃度は、血清中濃度とほぼ同じ値を示している。

抗菌スペクトラム、抗菌活性は概ねエリスロマイシンに等しく、グラム陽性菌、嫌気性菌、*Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia* などに良好な感受性を示す<sup>2)</sup>。以上のことより、*in vivo* 抗菌力は従来のマクロライド系抗生剤に比し、数倍優れることが期待される。

今回行った臨床的検討の結果では、急性中耳炎、急性副鼻腔炎、扁桃炎は有効率100%であった。また慢性化膿性中耳炎、慢性副鼻腔炎は、一般的に抗生剤内服のみでは、短期間に著明に改善することの少ない病態であるが、慢性化膿性中耳炎6例中4例が有効、慢性副鼻腔炎2例中1例が有効であった。やや有効、無効例での検出菌は、慢性化膿性中耳炎では、1例が *S. aureus*、1例が *S. aureus* と *A. calcoaceticus* の混合感染であり、RU 28965投与後も、ともに菌は残存していた。慢性副鼻腔炎では、*S. aureus* と *H. influenzae* の混合感染であり、細菌学的効果は不明であった。これらのことより、中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎においては、急性はもちろんのこと慢性疾患に対しても満足しうる効果が得られたものと考えられる。

耳鼻咽喉科領域全体としての有効率は、81.5%と良好な成績であり、また副作用は特に認められず、本剤の臨床的有用性が高いことを示していると考えられる。

これらの基礎的、臨床的検討結果より、RU 28965は、耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) CHANTOT, J. F. ; A. BRYSKIER & J. C. GASC : Antibacterial activity of roxithromycin : a laboratory evaluation. *The Journal of Antibiotics* 39( 5 ) : 660~668, 1985
- 2) 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
- 3) 杉田麟也, 河村正三, 市川銀一郎, 藤巻 豊, 渡辺 勲, 出口浩一: 成人の急性化膿性中耳炎の細菌学的検討。耳鼻咽喉科臨床77 : 1119~1125, 1984
- 4) 馬場駿吉, 河村正三, 杉田麟也, 藤巻 豊, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症からの分離菌とそのマクロライド系各種抗生物質感受性成績。 *Jap. J. Antibiotics* 38 : 1355~1367, 1985

**BASIC AND CLINICAL STUDIES ON RU 28965 IN OTORHINOLARYNGOLOGY****SHOZO KAWAMURA**

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo

**HIROSHI WATANABE**

Department of Otorhinolaryngology, Taketani General Hospital

**TAKATSUGU ITABASHI**

Department of Otorhinolaryngology, Koto Hospital

**YUTAKA FUJIMAKI**

Department of Otorhinolaryngology, Katsunan Hospital

We carried out basic and clinical studies on RU 28965 and obtained the following results.

1. The efficacy rate in 27 patients who received RU 28965 tablets was 81.5% : otitis media 75%, paranasal sinusitis 87.5% and in tonsillitis 100%.
2. Of 29 strains(9 species) isolated, 20 were eradicated, 1 was replaced and 3 persisted. The eradication rate of the drug was 83.3%.
3. The concentrations of RU 28965 in the maxillary sinus mucosa, nasal polyps and serum were determined and those in the mucosa and polyps were similar to that in serum.
4. No side-effects were noted. We consider this drug to be very useful for otorhinolaryngological infections.