

耳鼻咽喉科領域における RU 28965 の臨床的検討

新川 敦・田村嘉之・清水浩二・三宅浩郷

東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室

RU 28965 の耳鼻咽喉科領域感染症28例に対する有用性を臨床的に検討し、以下の成績を得た。

1. 慢性化膿性中耳炎急性増悪症15例、急性中耳炎2例、耳癰2例、腺窩性扁桃炎7例、術後性類部嚢腫化膿症1例の計27例の臨床効果は著効10例、有効4例、やや有効5例、無効8例で有効率51.9%であった。
2. 細菌学的効果は、グラム陽性菌では21株中11株(消失率57.9%)、グラム陰性菌では9株中4株(消失率55.6%)が消失した。
3. 副作用として発疹が1例認められたが、臨床検査値異常は全例に認められなかった。
4. 本剤は耳鼻咽喉科領域感染症には有用な薬剤と考えた。

RU 28965 はルセル・ユクラフ社で開発された半合成マクロライド系内服用抗生剤である。本剤は従来のエリスロマイシン(EM)とほぼ同様の抗菌スペクトルを有し、抗菌力もおおむねEMと等しいとされる。また1回150 mg 1日2回投与の用法、用量で十分な治療効果が期待できることから、従来のマクロライド系抗生剤で問題となった肝障害が、その1日投与量の低減に伴い、より安全性の期待できる薬剤と考えられる。

化学構造はエリスロマイシン A の9位のケトンをも2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換したものであり、構造式を Fig. 1 に示した。

今回、我々は RU 28965 について若干の臨床的検討を行い、耳鼻咽喉科領域感染症に対する効果、安全性の検討を行ったので報告する。

I. 対象

昭和61年6月から10月までに当科外来を受診した耳鼻咽喉科感染症28例について、全ての症例で RU 28965 1回150 mg または200 mg を1日2回経口投与し、その臨床効果及び副作用について検討した。年齢は21歳から63歳まで平均38.1歳であった。RU 28965 投与前後には血液一般検査、肝機能検査、尿検査を可能な限り実施し、これらに対する影響の有無についても検討した。

II. 効果判定基準

臨床効果の判定は原則として以下の基準で行った。自覚的・他覚的所見、起炎菌の消失が4日以内に認められた場合を著効とし、自他覚所見が7日以内に消失したものを有効、2週間以内に自他覚所見が改善傾向を示したものをやや有効、所見に変化を認めないものを無効とした。

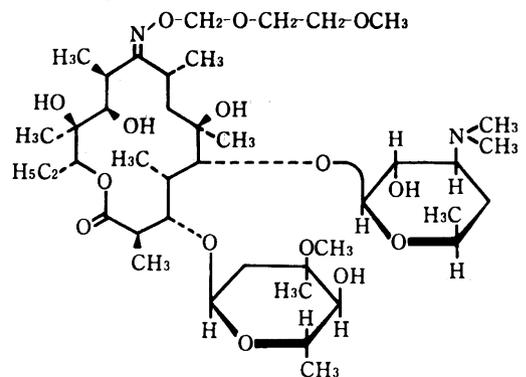
III. 成績

臨床成績を検討した28例の一覧表を Table 1 に示した。症例1~16が慢性化膿性中耳炎急性増悪症、症例17, 18の2例が急性中耳炎、症例19, 20の2例が耳癰、症例21~27の7例が腺窩性扁桃炎、症例28が術後性類部嚢腫化膿症である。ただし、解析対象例は真菌感染症のため除外とされた症例4の1例を除く27例である。以下に各疾患別にその臨床成績を詳述する。

1. 慢性化膿性中耳炎急性増悪症

本疾患15例について、1回150 mg または200 mg 1日2回内服にて4~8日間投与した結果、Table 1 に示す如く、耳漏の完全停止、耳内の発赤、鼓室内粘膜腫脹の改善をみた著効、有効症例は、著効4例、有効2例で有効率は40.0%であった。また、やや有効の2例、無効の7例についてその検出菌を検討すると、やや有効の2例は

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



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

Table 1-1 Clinical results of RU 28965 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Isolated organism (MIC: μ g/ml)	Effect		Side-effects
			Daily dose (mg/day)	Total dose (g)		Bacteriological effect	Clinical effect	
1	46 M	Chronic otitis media acute exacerbation	400 \times 7	2.8	<i>H. influenzae</i> (3.13)	Replaced	Poor	-
2	63 F	Chronic otitis media acute exacerbation	400 \times 6	2.4	<i>S. aureus</i> (0.2)	Eradicated	Good	-
3	44 M	Chronic otitis media acute exacerbation	400 \times 7	2.8	<i>S. aureus</i> (0.39)	Eradicated	Good	-
4	45 M	Chronic otitis media acute exacerbation	400 \times 7	2.8	<i>Aspergillus</i> sp.	Unknown	Poor	-
5	47 M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 7	2.1	<i>S. aureus</i> (0.2)	Eradicated	Excellent	-
6	43 F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 5	1.5	N.D.	Unknown	Excellent	-
7	21 F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 8	2.4	<i>S. marcescens</i> (>100)	Eradicated	Excellent	-
8	23 F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 8	2.4	<i>S. aureus</i> (>100)	Unchanged	Poor	-
9	41 F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 8	2.4	<i>S. epidermidis</i> (N.T.) <i>Corynebacterium</i> sp. (N.T.)	Partially	Fair	-
10	26 F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 8	2.4	<i>K. pneumoniae</i> (50)	Unchanged	Poor	-
11	45 M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 8	2.4	<i>Staphylococcus</i> sp. (0.2)	Eradicated	Excellent	-
12	32 M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 4	1.2	<i>Corynebacterium</i> sp. (0.1)	Unknown	Fair	-
13	40 M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 8	2.4	<i>S. aureus</i> (>100)	Unchanged	Poor	-
14	63 M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 6	1.8	<i>S. aureus</i> (>100)	Unchanged	Poor	-
15	49 M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 8	2.4	<i>Corynebacterium</i> sp. (N.T.)	Unchanged	Poor	-
16	46 F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 8	2.4	<i>S. aureus</i> (0.2)	Unchanged	Poor	-

N.T. Not tested

N.D. Not determined

いずれも *Corynebacterium* sp. が検出されており、また無効症例では *S. aureus* が 3 例で 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で無効であり、*K. pneumoniae* も 50 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を示す症例であった。

2. 急性中耳炎

大学病院へ受診する成人の中耳炎で急性のものは比較的希であり、それも完全に新鮮例ではなく、他の耳鼻咽喉科医からの紹介患者が多い。今回の検討でも、2 例ともに他医からの紹介で難治の症例であるとのことであった。我々の検索した結果、その起炎菌は *P. aeruginosa*

と *P. stuartii* でいずれも多剤耐性菌を示す症例であり、RU 28965 に対しても 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。そのため、投与 4 日、5 日でいずれも他剤へと薬剤を変更せざるを得なかった症例であった。

3. 耳瘻

1 例は慢性化膿性中耳炎を基礎疾患に持つ耳瘻症例であった。耳漏が認められたが、これはその菌種からみて多分に中耳内耳漏からのものと考えられるが、4 日目判定で外耳道の腫脹、耳痛の消失をみて著効と判定した。慢性中耳炎については中耳内にわずかに分泌物を認め、

Table 1-2 Clinical results of RU 28965

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Isolated organism (MIC: $\mu\text{g/ml}$)	Effect		Side-effects
			Daily dose (mg/day)	Total dose (g)		Bacteriological effect	Clinical effect	
17	43 F	Acute otitis media	400×4	1.6	<i>P. aeruginosa</i> (>100)	Unchanged	Fair	Eruption
18	29 F	Acute otitis media	400×5	2.0	<i>P. stuartii</i> (>100) <i>Acinetobacter</i> sp. (N.T.)	Unchanged	Fair	—
19	36 M	Otitis externa circumscripta acuta	400×4	1.6	<i>S. mitis</i> (>100)	Unchanged	Poor	—
20	48 F	Otitis externa circumscripta acuta	300×8	2.4	<i>S. aureus</i> (0.78) <i>A. calcoaceticus</i> (25) <i>P. aeruginosa</i> (N.T.)	Eradicated	Excellent	—
21	30 M	Acute tonsillitis	400×4	1.6	<i>S. aureus</i> (0.2)	Eradicated	Excellent	—
22	43 F	Acute tonsillitis	300×5	1.5	<i>S. aureus</i> (>100)	Eradicated	Excellent	—
23	28 M	Acute tonsillitis	300×7	2.1	<i>B. catarrhalis</i> (1.56)	Eradicated	Good	—
24	25 M	Acute tonsillitis	300×4	1.2	<i>S. aureus</i> (0.2)	Eradicated	Excellent	—
25	21 M	Acute tonsillitis	300×4	1.2	<i>S. pyogenes</i> (0.39)	Eradicated	Excellent	—
26	22 M	Acute tonsillitis	300×5	1.5	<i>S. aureus</i> (0.2)	Eradicated	Excellent	—
27	34 F	Acute tonsillitis	300×4	1.2	<i>S. pyogenes</i> (0.39)	Unknown	Fair	—
28	35 M	Postoperative infection of maxillary cyst	300×5	1.5	<i>S. sanguis</i> (0.2)	Eradicated	Good	—

N.T. Not tested

N.D. : Not determined

こちらの方は4日目判定では有効程度であった。もう1例は36歳男性の症例で、他医からの紹介の比較的重症の耳痛症例であった。耳漏が出ており、4日目の判定で無効と判定した。その細菌培養の結果 *S. mitis* が検出され、RU 28965 に対し100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株であることが判明したため、他剤へと変更した。

4. 急性腺窩性扁桃炎

本疾患7例に対して1日300 mg ないし400 mg、4~8日間投与を行ったが、7例中6例が有効以上であり、85.7%の有効率であった。もう1例は38.8度の発熱を伴う重症の扁桃炎であり、内服投与が無理と考えられた症例であったが、本人が注射による治療を嫌がったためRU 28965を内服投与した。本剤を3日間投与するも、症状はやや改善したが、嚥下痛による食事摂取困難が続くため入院加療とした症例であり、内服剤投与では無理な症例であった。その細菌検査では *S. pyogenes* が検出されており、細菌学的にはMICが0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示しており、効果が期待される症例であった。

以上の臨床成績をまとめると Table 2 の通りとなり、治療効果判定可能例の27例では、著効10例、有効4例、やや有効5例、無効8例との結果であり、有効以上の有効率でみると51.9%であり、そのうち慢性疾患が15例を占める内訳を考えると、比較的良好な結果が得られたと考える。

細菌学的効果でみると Table 3 の通りであり、グラム陽性菌では *S. aureus* での消菌率が66.7%と低く、グラム陽性菌全体では57.9%という消菌率が得られている。

グラム陰性菌についてみると、*P. aeruginosa* は本薬剤の対象外菌種であるが消菌率が50%であり、グラム陰性

菌全体で55.6%の結果が得られた。

菌の消長が観察できなかったものが2例であるが、全体的には57.1%の消菌率が得られた。

副作用がみられた症例は症例番号17の43歳の女性の急性中耳炎の症例であり、これは投与翌日から発疹があり、投与期間中に3日間続いたと述べた。また投与中止翌日からは発疹は消失し、薬剤との関連性ありと判定した。

また臨床検査値異常がみられた症例は1例もなかった。

IV. 考 案

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症からの分離菌は、化学療法剤の普及、汎用、また生体側の条件の変化により、その検出菌種及び薬剤感受性分布が徐々に変化してきており、抗生剤を使用する医師側もそれに応じて、投与薬剤を変更していく必要がある。

最近における耳鼻咽喉科領域の細菌の変化は、耐性ブドウ球菌と *K. pneumoniae*, *Proteus sp.*, *Serratia*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌が増加してきていることであろう。このような原因菌に対し、セフェム系薬剤とアミノグリコシド系薬剤、またごく最近ではニューキノロン系薬剤が開発及び販売されて、有効性を高めている。

一方、マクロライド系薬剤は近年の耐性菌の増加に伴い、徐々に使用頻度が減少する傾向にある。しかし、いまだ安全性の高い薬剤として根強い人気を保ち続けているのが現状と考える。

RU 28965はエリスロマイシンを化学修飾した半合成マクロライド系抗生剤であり、その吸収の良さ、半減期の長さからみて、使用量がEMが1200 mg程度であるのに対し、1回150 mg ないし200 mg の1日2回の用法・

Table 2 Clinical efficacy of RU 28965 in various diseases

Disease	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Chronic otitis media	15	4	2	2	7	40.0
Acute otitis media	2			2		0
Otitis externa <i>circumscripta acuta</i>	2	1			1	50.0
Acute tonsillitis	7	5	1	1		85.7
Postoperative infection of maxillary cyst	1		1			100
Total	27	10	4	5	8	51.9

用量で十分な治療効果が期待できる薬剤であるとされる。

そのためにマクロライド系抗生剤で問題であった肝機能障害が軽減され、さらに安全性の高い薬剤であることが推定できるとされている。今回その臨床的検討を行ってみたが、耳鼻咽喉科感染症の分離菌の変化から、本剤に対して耐性を有する菌株が30株中9株と多い印象がある。しかし、大学病院の性格上、完全な意味での新鮮例を取り扱った症例は27例中急性疾患で9例に過ぎず、これらのうち8例が有効以上であり(有効率88.9%)、残りの1例が重症例で内服治療を希望した急性扁桃炎の前記載症例であり、急性疾患の新鮮例での有効性は高いものと考えられる。

これに対し、急性例でも、他の医師で既に治療を行った急性炎症の3例では有効例がなく、また慢性中耳炎疾患の急性増悪症例でも耐性 *S. aureus* の出現が多く、そのため有効率が低い(40.0%)結果が得られている。以上のことから、本剤の耳鼻咽喉科的使用法は急性感染症の新鮮例の first choice としての使用法が推奨できると考えられる。

耳鼻咽喉科領域全体の結果でも、RU 28965は急性疾患に対し83.3%の高い有効率があがっているのに対し、慢性炎症では50%であったとの結果、また単独菌感染での臨床効果が優れ、混合菌感染で悪いという結果から、その使用方法を裏付けるものといえる。

副作用はその理論的なものと一致し、我々のところで

は1例のみが軽度の発疹が認められたのみで、その安全性の高い薬剤であることが考えられる。これも、全科的に検討したのもでも2.5%の副作用の発現率が報告されている¹⁾。

我々の検討では臨床検査値異常は1例も認められていない。総合成績ではGOT, GPTの上昇を2.81%に認めたとの報告があり、全く肝機能障害がないわけではないが少ないといえる。

当初、副作用が少なく、安全性の高い薬剤であるとされていた New Quinolone 系薬剤も、一部の市販された New Quinolone 系薬剤と他剤、とくに消炎剤(フェンブフェン)との併用により、痙攣という強い中枢神経症状を副作用として持つことが知られてきた。また PC 系, Cefem 系薬剤もそのアレルギー性ショックの報告が追加されている。こういったことを考えると、本剤の如きマクロライド系薬剤は長い臨床使用経験があり、他剤との併用においても安全性の高い薬剤であることが実証されている。こういった経緯を考えると、臨床例で安全性を第一にすべき例、また急性疾患で新鮮例についてはなお有用性の高い薬剤であると考えられる。

V. ま と め

本邦で開発された新しい経口マクロライド系薬剤である RU 28965の耳鼻咽喉科領域における臨床的検討を試みた。

Table 3 Bacteriological efficacy of RU 28965 against various bacteria

Efficacy		Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Persisted	Unknown	Total	Eradication rate (%)
Organism								
G(+)	<i>S. aureus</i>	8			4		12	66.7
	<i>S. epidermidis</i>		1				1	0
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1					1	100
	<i>S. pyogenes</i>	1				1	2	100
	<i>S. sanguis</i>	1					1	100
	<i>S. mitis</i>				1		1	0
	<i>Corynebacterium</i> sp.		1		1	1	2	0
	Sub-total	11	2	0	6	2	21	57.9
G(-)	<i>S. marcescens</i>	1					1	100
	<i>P. aeruginosa</i>	1			1		2	50
	<i>P. stuartii</i>				1		1	0
	<i>K. pneumoniae</i>				1		1	0
	<i>H. influenzae</i>			1			1	0
	<i>B. catarrhalis</i>	1					1	100
	<i>A. calcoaceticus</i>	1					1	100
	<i>Acinetobacter</i> sp.				1		1	0
Sub-total	4	0	1	4	0	9	55.6	
Total	15	2	1	10	2	30	57.1	

臨床成績では、急性中耳炎、慢性中耳炎急性増悪症、急性腺窩性扁桃炎、急性咽喉頭炎、耳癩の計27例に、本剤の1回150 mgまたは200 mg 1日2回の4~8日間の経口投与を行い、著効、有効併せて14例(有効率51.9%)の成績を得た。

急性疾患の新鮮例だけに限って検討すると9例中8例が有効以上(88.9%)であったのに対し、急性疾患でも他医での既治療例の3例と慢性疾患の急性増悪症例の15例を併せると6例のみが有効以上であり、有効率は40.0%

と低くなる結果が得られた。この結果から、本剤の使用はその安全性の高い点を考え、急性疾患新鮮例でのfirst choiceとして有用性の高い薬剤であることが考えられた。

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

RU 28965 IN OTORHINOLARYNGOLOGY

ATSUSHI SHINKAWA, YOSHIYUKI TAMURA, KOJI SHIMIZU and HIROSATO MIYAKE
Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Tokai University

The usefulness of RU 28965 was clinically evaluated in otorhinolaryngological infections and the following results were obtained.

1. The clinical efficacy of RU 28965 was evaluated in a total of 27 cases (chronic otitis media 15, acute otitis media 2, otitis externa circumscripta acuta 2, acute tonsillitis 7 and postoperative infection of maxillary cyst 1). Ten cases were assessed as excellent, 4 as good, 5 as fair and 8 as poor. The efficacy rate was 51.9%.
2. As to bacteriological results, eradication was achieved in 11 of 21 strains of Gram-positive organisms (eradication rate : 57.9%) and in 5 of 9 strains of Gram-negative organisms (eradication rate : 55.6%).
3. As to adverse reactions, eruption was observed in one case. After discontinuation of the drug, this disappeared. No abnormal laboratory findings were observed.
4. From the above results, we consider RU 28965 to be a useful drug for the treatment of otorhinolaryngological infections.