

## RU 28965の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討

征矢野 薫・馬場駿吉・森 慶人・鈴木賢二  
 島田純一郎・稲垣光昭・小林武弘  
 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

丸尾 猛・伊藤晴夫  
 愛知県厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

RU 28965の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行い、下記の結果を得た。

1. 抗菌力: 臨床分離の *Staphylococcus aureus* 24株に対して Erythromycin(EM) とほぼ同等の抗菌力を示した。
2. 組織内濃度: 空腹時150 mg 経口投与し、50分から2時間45分後に扁桃及び上顎洞粘膜組織内濃度を測定し、その値は0.77  $\mu\text{g/g}$  から4.4  $\mu\text{g/g}$  平均1.92  $\mu\text{g/g}$  であった。またその血清中濃度は0.4  $\mu\text{g/ml}$  から10.0  $\mu\text{g/ml}$  平均3.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。
3. 臨床成績: 耳鼻咽喉科領域感染症22例に対して実施した臨床成績は、著効6例、有効11例、やや有効2例、無効3例で有効率77.3%であった。
4. 副作用: 副作用は、1例において軽度悪心を訴えたが対症療法を必要とせず、服用を中止したら副作用消失した。

RU 28965は、マクロライド系抗生物質エリスロマイシン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半合成マクロライド系抗生物質(Fig. 1)である。

従来のマクロライド系抗生物質は酸に弱いという欠点を有していたが、RU 28965は胃酸抵抗性に優れ、経口投与により速やかに吸収され、長時間にわたり高い血中濃度を示す。抗菌スペクトルはEM とほぼ同様であり、抗菌力もおおむねEM に等しいため、主にグラム陽性菌群に対して優れた抗菌力を有し、その臨床的有用性が期待されている<sup>1)</sup>。

今回、我々は耳鼻咽喉科領域感染症におけるRU 28965の基礎的ならびに臨床的検討を行い、若干の成績を得たので報告する。

### I. 抗菌力

標準菌株8株と臨床分離の *S. aureus* 24株について、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じ、その最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、併せてEM と比較検討した。

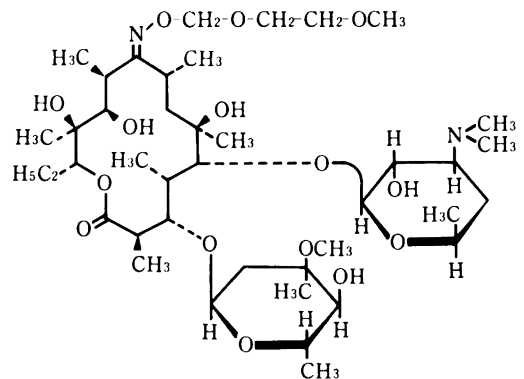
標準菌株に対するMICは Table 1 に示すように、他のマクロライド系抗生物質と同様にグラム陽性球菌群には優れた抗菌力を認めたが、グラム陰性桿菌群にはほとんど抗菌力を示さなかった。また臨床分離の *S. aureus* 24株に対するMICは Fig. 2 に示すように、0.39  $\mu\text{g/ml}$  で16株(66.7%)が発育阻止されたが100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度

耐性株は4株に認め、EM と同株数であった。これらの結果からみて、RU 28965は *S. aureus* を初めとしてグラム陽性菌に対しては、EM とほぼ同程度の抗菌力を有すると思われる。

### II. 組織内移行濃度

口蓋扁桃摘出術及び上顎洞根本術を目的として入院した患者に対し、RU 28965錠150 mg を空腹時経口投与し、50分から2時間45分後に口蓋扁桃または上顎洞粘膜を摘出し、それと同時に採血し、その組織内濃度及び血清中濃度を測定した。測定は Bioassay 法(薄層カップ法)に

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965





に所見の改善がみられたもの。あるいは6日目までに症状は軽減しても所見の改善が充分でないもの。

無効: 薬剤投与後も主な症状が消失せず、所見の改善もみられないもの。

各症例の概要は Table 3 に示した。

22例の臨床成績を疾患別に一括すると Table 4 に示すとおりであり、急性扁桃炎は著効1例、有効1例で有効率100%、急性化膿性中耳炎は著効2例、有効2例、やや有効1例で有効率80%、慢性化膿性中耳炎の急性増悪では著効1例、有効5例、やや有効1例、無効3例で有効率60%であった。耳・鼻瘻は3例とも有効、その他も著効2例であった。これらの成績を総合すると、著効6例、有効11例、やや有効2例、無効3例で有効率は77.3%であった。症例中に慢性化膿性中耳炎(急性増悪)例が10例とほぼ半数を示しているが、良好な成績が得られた。

副作用は1例に軽度悪心を認めたが、対症療法を必要とせず、服薬中止により症状は消失した。服薬中止後の血液、生化学的検査では特に異常を認めなかった。

臨床検査については、本剤によると思われる検査値の異常は認められなかった。

#### IV. 考 察

従来のマクロライド系抗生物質は、酸に対して不安定であることが最大の弱点であったが、今回開発された RU 28965 は酸に極めて安定であり、経口投与によって高い血中濃度と持続性を示す。

我々は標準菌株と、臨床分離の *S. aureus* に対する抗菌力を EM と比較した。

その成績は前述したように、標準菌株では他のマクロライド系抗生物質と同様、グラム陽性球菌群には優れた抗菌力を示す傾向がみられた。臨床分離の *S. aureus* 24 株では16株(66.7%)が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止さ

れ、臨床分離の *S. aureus* に対しては EM とほぼ同程度の抗菌力を示した。他の臨床分離菌種については検討していないが、EM とほぼ同様の抗菌スペクトル及び抗菌力を有すると思われる。

組織内移行濃度については、本剤150 mg を空腹時経口投与し、50分から2時間45分で血清及び組織内濃度の測定を行い、血清中濃度は平均  $3.3 \mu\text{g/ml}$  と優れた吸収性が認められた。組織内濃度では口蓋扁桃、上顎洞粘膜とも  $0.77 \mu\text{g/g}$  以上の濃度を示し、平均  $1.92 \mu\text{g/g}$  と良好な移行性が認められた。これらにより、従来のマクロライド系抗生物質より1日投与量を減量することが可能となり、従来のマクロライド系抗生物質では肝障害がしばしば問題にされてきたが、その点でも高い安全性が期待される。

耳鼻咽喉科領域感染症22例に対する臨床成績は、著効6例、有効11例、やや有効2例、無効3例であり、有効率77.3%を得た。症例中無効例は全例慢性化膿性中耳炎の急性増悪例であった。慢性化膿性中耳炎が症例中の10例と最も多くの対象としているわりには、良好な成績と考えられる。

副作用は前述したように悪心を1例に認められたが、特に対症療法を必要とせず、投与中止にて症状が消失し、投与後の血液、生化学的検査にても特に問題は認められなかった。

近年、グラム陰性菌群感染症が目目されているが、耳鼻咽喉科領域では他の領域と異なり、現在もおグラム陽性菌群の検出率が高く、グラム陽性菌群に高い抗菌力を示すマクロライド系の中で最も強力とされている EM とほぼ同程度の抗菌力を有し、かつ弱点とされていた酸に対しても極めて安定であり、高い血中濃度と持続性を示す新マクロライド系抗生物質である本剤の有用性が大きく期待される。

Table 2 Serum and tissue concentration of RU 28965

(150mg p.o. fasting)

Case No.	Sampling time after administration (min)	Concentration of RU 28965		
		Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tonsil ( $\mu\text{g/g}$ )	Maxillary sinus ( $\mu\text{g/g}$ )
1	50	2.8	1.9	
2	105	10.0	4.4	
3	110	3.62	0.83	
4	160	1.9	1.1	
5	60	0.4		2.5
6	120	1.10		0.77

Table 3-1 Clinical summary of RU 28965

No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Organism		Administration			Clinical effect	Side- effects
				Before	After	Daily dose (mg)	Term (days)	Total dose (g)		
1	19 F	Acute tonsillitis	Moderate	<i>B. catarrhalis</i>	(-)	300	7	2.1	Good	(-)
2	31 F	Acute tonsillitis	Mild	<i>S. pyogenes</i>	(-)	300	3	0.9	Excellent	(-)
3	53 F	Acute suppurative otitis media	Moderate	<i>A. calcoaceticus</i>	<i>A. calcoaceticus</i>	300	7	2.1	Fair	(-)
4	58 M	Acute suppurative otitis media	Mild	<i>S. aureus</i>	(-)	300	3	0.9	Excellent	(-)
5	36 M	Acute suppurative otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i>	(-)	300	7	2.1	Good	(-)
6	11 M	Acute suppurative otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i>	(-)	300	7	2.1	Good	(-)
7	M	Acute suppurative otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i>	(-)	400	7	2.8	Excellent	(-)
8	70 F	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	<i>S. aureus</i>	N.D.	300	7	2.1	Fair	(-)
9	57 F	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	<i>S. aureus</i>	(-)	300	8	2.4	Good	(-)
10	72 F	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	<i>S. aureus</i>	(-)	200	7	1.4	Good	(-)
11	56 F	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	<i>S. aureus</i>	(-)	300	7	2.1	Good	(-)
12	34 F	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	<i>Staphylococcus</i> sp.	(-)	400	5	2.0	Excellent	(-)

N.D.: Not detected

Table 3-2 Clinical summary of RU 28965

No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Organism		Administration			Clinical effect	Side- effects
				Before	After	Daily dose (mg)	Term (days)	Total dose (g)		
13	38 F	Chronic suppurative otitis media ( Acute exacerbation )	Moderate	<i>P. putida</i> <i>S. aureus</i>	<i>P. putida</i>	400	8	3.2	Poor	(-)
14	57 F	Chronic suppurative otitis media ( Acute exacerbation )	Moderate	<i>Staphylococcus</i> sp.	<i>S. aureus</i>	300	7	2.1	Poor	(-)
15	65 M	Chronic suppurative otitis media ( Acute exacerbation )	Moderate	<i>S. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	(-)	400	7	2.8	Good	(-)
16	69 M	Chronic suppurative otitis media ( Acute exacerbation )	Mild	<i>S. aureus</i>	(-)	300	7	2.1	Good	(-)
17	42 M	Chronic suppurative otitis media ( Acute exacerbation )	Moderate	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	300	7	2.1	Poor	(-)
18	54 F	Otofuruncle	Moderate	<i>S. aureus</i>	(-)	300	7	2.1	Good	(-)
19	41 M	Otofuruncle	Moderate	<i>S. aureus</i> <i>A. calcoaceticus</i>	(-)	300	7	2.1	Good	(-)
20	28 F	Nasal furuncle	Moderate	<i>S. aureus</i>	(-)	300	5	1.35	Good	(-)
21	34 F	otitis externa	Moderate	<i>S. aureus</i>	(-)	300	4	1.2	Excellent	(-)
22	34 F	Hard palate abscess	Moderate	<i>S. sanguis</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	(-)	300	4	1.2	Excellent	(-)
23	32 F	Acute tonsillitis	Moderate	<i>S. pyogenes</i>	(-)	300	2	0.45	Discontinued	Nausea

Table 4 Clinical effect of RU 28965

Diagnosis	Total	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute tonsillitis	2	1	1			100.0
Acute suppurative otitis media	5	2	2	1		80.0
Chronic suppurative otitis media	10	1	5	1	3	60.0
Otofuruncle, Nasal furuncle	3		3			100.0
Acute otitis externa	1	1				100.0
Hard palate abscess	1	1				100.0
Total	22	6	11	2	3	77.3

## 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) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)  
測定法再改訂について。Chemotherapy, 29: 76~  
79, 1981

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON RU 28965 IN OTORHINOLARYNGOLOGY

K. SOYANO, S. BABA, Y. MORI, K. SUZUKI, J. SHIMADA, M. INAGAKI and T. KOBAYASHI  
Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Nagoya City University, Nagoya

T. MARUO and H. ITO

Department of Otorhinolaryngology, Aichi Prefectural Koseiren Showa

The following results were obtained by laboratory and clinical studies on RU 28965 in the otorhinolaryngological field:

1. Antibacterial activity: RU 28965 was as effective as erythromycin (EM) against 24 clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus*.
2. Tissue concentration: 150 mg was orally administered in a fasting state. The tissue levels in tonsils and mucosa of the maxillary sinus after 50~165 min ranged from 0.77~4.4  $\mu\text{g/g}$ , with an average of 1.92  $\mu\text{g/g}$ . Serum levels ranged from 0.4~10.0  $\mu\text{g/ml}$ , averaging 3.3  $\mu\text{g/ml}$ .
3. Clinical results: the results of a clinical study performed in 22 otorhinolaryngological cases of infection were: remarkably effective 6, effective 11 and ineffective 3, with an efficacy rate of 77.3%.
4. Adverse reactions: Although one patient complained of slight nausea, no symptomatic treatment was required. After suspension of administration, the adverse reaction disappeared.