

## 耳鼻咽喉科領域感染症に対する RU 28965の臨床的検討

原田康夫・夜陣紘治・田頭宣治・平川勝洋  
広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

野田益弘  
広島赤十字病院耳鼻咽喉科

黒川道徳  
尾道総合病院耳鼻咽喉科

吉岡達生  
中電病院耳鼻咽喉科

二宮優子  
吉田総合病院耳鼻咽喉科

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は既存の Erythromycin(EM)の9位のケトンをも2-methoxy-ethoxy-methyloxime で置換した誘導体であり、消化管からの吸収に際して胃液酸度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。

今回我々は RU 28965について、耳鼻咽喉科領域感染症に使用し、臨床的検討を加え以下のような結果を得た。

1. 臨床成績：耳鼻咽喉科領域感染症20例に RU 28965を1日300 mg 経口投与し、うち経過観察不明の1例を除外した19例について臨床効果を検討した結果、著効10例、有効4例、やや有効1例、無効4例で、有効率は73.7%であった。

2. 細菌学的効果：分離菌のほとんどがグラム陽性菌であり、全体として消失率は82.4%と良好な成績であった。主要分離菌別では *S. aureus* が9株中7株除菌された。

3. 副作用：全症例に副作用は認められなかったが、臨床検査値異常として1例に好酸球増多がみられた。

以上の結果から、RU 28965は耳鼻咽喉科領域感染症、特に急性疾患の治療に有用な薬剤と思われる。

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あり、既に臨床に広く応用されている Erythromycin(EM)の9位のケトンをも2-methoxy-ethoxy-methyloxime で置換して得られた誘導体である。

従来、マクロライド系抗生物質は消化管からの吸収がβ-ラクタム剤などに比べて劣り、血中濃度を高めるべくエステル化した製剤では肝障害が増加する傾向が認められた。これらのマクロライド系抗生物質の欠点を改善した薬剤である RU 28965は、経口投与により速やかに吸収され、高い血中・臓器内濃度が得られ、また、9位のケトンと6位および12位の水酸基の間におこる分子内

ケタール化がおこらないため、胃酸に対する抵抗性に優れている。さらに、血中半減期が長いため投与回数が少なく済み、かつ肝障害等の副作用の軽減が期待されるものとされている<sup>1)</sup>。

そこで、今回我々はこのような特徴を持つ本剤を耳鼻咽喉科領域感染症に使用し、その臨床効果ならびに安全性について検討する機会を得たので報告する。

## I. 使用方法

### 1. 対象

対象は、昭和61年3月20日より61年10月7日までに広島大学医学部耳鼻咽喉科および4関連施設を訪れた耳鼻

Table 1. Clinical results of RU 28965 treatment

Case			Diagnosis	Severity	Underlying disease or complication	Isolated organism			Administration			Evaluation		Side-effects	Abnormal laboratory findings
No.	Age	Sex.				Before	MIC (10 <sup>6</sup> )	After	MIC (10 <sup>6</sup> )	mg /day	Days	Total dose (g)	Bact.		
1	72	M	Acute suppurative otitis media	Severe	(-)	<i>S. aureus</i> (#)	0.78	<i>S. aureus</i> (+) <i>H. influenzae</i> (+)	300	7	2.1	Unchanged	Poor	(-)	(-)
2	49	F	Acute suppurative otitis media	Moderate	(-)	<i>Staphylococcus</i> sp. (+)	0.2	(-)	300	7	2.1	Eradicated	Excellent	(-)	Eosino (2→12%)
3	39	F	Acute suppurative otitis media	Moderate	(-)	N.D.	>100	(-)	300	7	2.1	Unknown	Excellent	(-)	(-)
4	61	F	Acute suppurative otitis media	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i> (#)	>100	(-)	300	7	2.1	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
5	63	F	Acute suppurative otitis media	Moderate	Goiter	<i>S. aureus</i>		<i>S. aureus</i>	300	6	1.65	Unchanged	Fair	(-)	(-)
6	38	F	Acute suppurative otitis media	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i> (#)	0.78	(-)	300	5	1.35	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
7	28	M	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> sp.		<i>H. influenzae</i>	300	4	1.05	Replaced	Poor	(-)	(-)
8	17	F	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i> (+)	0.2	(-)	300	7	2.1	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
9	17	F	Acute tonsillitis	Mild	(-)	<i>H. influenzae</i> (+)	12.5	(-)	300	5	1.5	Eradicated	Good	(-)	(-)
10	17	F	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i> (+)	0.78	(-)	300	7	2.1	Eradicated	Good	(-)	(-)
11	53	F	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	Group G <i>Streptococcus</i> sp. (+)	0.78	(-)	300	5	1.5	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
12	26	F	Acute tonsillitis	Mild	(-)	<i>Enterococcus</i> sp.		(-)	300	3	0.9	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
13	23	M	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	>100	(-)	300	1	0.15	Unknown	Unknown	(-)	(-)
14	29	M	Acute lacunar tonsillitis	Moderate	(-)	<i>Streptococcus</i> sp.		(-)	300	6	1.65	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
15	34	M	Acute laryngopharyngitis	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i> (+)	0.2	(-)	300	8	2.4	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
16	60	M	Acute exacerbation of chronic otitis media	Mild	(-)	N.D.			300	4	1.05	Unknown	Good	(-)	(-)
17	54	M	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	Melancholia	<i>Corynebacterium</i> sp. (+)	0.2	<i>Staphylococcus</i> sp. (+)	300	7	2.1	Replaced	Good	(-)	(-)
18	68	F	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i> (#)	0.2	<i>E. cloacae</i> (#)	300	7	2.1	Replaced	Poor	(-)	(-)
19	58	F	Acute exacerbation of chronic otitis media	Moderate	(-)	<i>P. aeruginosa</i> (#)	>100	<i>P. aeruginosa</i> (#)	300	7	2.1	Unchanged	Poor	(-)	(-)
20	59	M	Acute exacerbation of chronic otitis media	Mild	(-)	<i>S. aureus</i> (#)	0.78	(-)	300	7	2.1	Eradicated	Excellent	(-)	(-)

N.D.: Not detected

咽喉科感染症患者20名であり、性別は男性8名、女性12名で年齢は17歳から72歳であった。

患者の内訳は急性化膿性中耳炎6例、急性扁桃炎8例、急性咽喉頭炎1例、慢性化膿性中耳炎の急性増悪症5例であった。なお、急性扁桃炎の1例(Case No. 13)は経過観察不明(来院せず)のため、臨床効果、副作用の判定から除外した。

## 2. 投与方法

本剤150 mg 錠を1回1錠、1日2回(朝・夕)食前に経口投与した。投与期間は4~8日間で、総投与量は0.9~2.4gであった。

## 3. 観察項目

1) 疾患ごとに下記症状を投与前、3日後、5日後および投与終了直後は可能な限り観察記録するようにした。

### i) 急性中耳炎、慢性中耳炎急性増悪など

- 体温
- 自覚症状: 耳漏, 耳閉, 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) 細菌検査, 臨床検査および副作用

可能な限り本剤の投与前後に病巣部から採取した検査材料について菌検索を行い、菌の分離、同定およびMICによる感受性試験を行った。

患者の臨床検査については、血液の一般検査, GOT, GPT などの肝機能検査, BUN, クレアチニンなどの腎

機能検査などを中心に可能な限り検討した。

問診により副作用の有無をチェックした。

## 4. 効果判定

臨床効果の判定は症状観察日ごとの自他覚症状の推移により、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階に判定した。

細菌学的効果の判定は起炎菌の消失により、陰性化(Eradicated)、一部消失(Partially eradicated)、菌交代(Replaced)、不変(Unchanged)、不明(Unknown)の5段階に判定した。

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

## II. 臨床成績

全20例の臨床成績に関する一覧は Table 1 に示した。臨床効果の判定できた19例についてみると、著効10例、有効4例、やや有効1例、無効4例で有効率は73.7%であった。

Table 2 に疾患別の臨床効果を示した。疾患別の有効率は急性化膿性中耳炎66.7%、急性扁桃炎・急性咽喉頭炎87.5%、慢性化膿性中耳炎の急性増悪症60.0%であった。

Table 3 に分離菌別細菌学的効果を示した。検出された細菌のほとんどがグラム陽性菌であり、全体として17株中14株が消失し、消失率は82.4%であった。主要分離菌別では *S. aureus* が9株中7株除菌された。

副作用に関して、本剤の使用により頭痛、胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢、発疹などの自他覚症状を訴えたものは1例もなかった。また、本剤の投与前後で臨床検査値を測定し得た10例について、その検査値を Table 4 に示

Table 2 Clinical efficacy classified by infection

Diagnosis		No. of patients	Evaluation				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute infection	Acute suppurative otitis media	6	4		1	1	66.7
	Acute tonsillitis	7	4	2		1	85.7
	Acute laryngopharyngitis	1	1				
Chronic infection	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	5	1	2		2	60.0
Total		19	10	4	1	4	73.7

した。そのうち異常値が出現した症例は Case No. 2 の 1 例で、好酸球増多(2→12%)がみられた。

### Ⅲ. 考 察

耳鼻咽喉科領域感染症の急性と慢性では検出菌の種類もかなり異なったパターンを示している。急性化膿性疾患の場合は、検出される菌の大半がグラム陽性菌、あるいはそれを主体とする混合感染であり、とりわけ、*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* の関与する割合が非常に大きいとされている<sup>2)</sup>。

また、慢性化膿性疾患ではグラム陽性菌などに加えて一部のグラム陰性菌、特に *H. influenzae*, *P. aeruginosa* が増加し、それと *S. aureus* の混合感染のような形で検出されるパターンが多いとされている<sup>2)</sup>。従って、本領域の感染症例では、グラム陽性菌に対して強力にかつ抗菌スペクトルの広い抗生物質が第一選択薬として推奨されてきた。そして、従来から *S. aureus* をはじめとするグラム陽性菌に優れた抗菌力を示し、かつ安全性も高いマクロライド系抗生物質は、そのような場合には症例に応じて選択されるべき薬剤の一つとされている。

さて、RU 28965 はグラム陽性の好気性菌、嫌気性菌、マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラに対して、既存のマクロライド系抗生物質と同様の抗菌スペクトルをもっており、経口投与で速やかに吸収され、血中濃度が高く、毒性も低いことが証明されている<sup>1,3,4)</sup>。

今回我々は RU 28965 を用い、耳鼻咽喉科領域の代表

的な感染症である急性中耳炎、急性扁桃炎、急性咽喉頭炎、慢性中耳炎の急性増悪症に対して使用した結果、投与量 300 mg と既存のマクロライド系抗生物質の 1/4 量にもかかわらず、有効率は 73.7% であった。

疾患別では、急性扁桃炎・急性咽喉頭炎では 87.5% と高い有効率が得られ、急性中耳炎では 66.7% であった。他方、慢性中耳炎の急性増悪症では 60.0% とやや低値を示した。

細菌の検索は 20 例全てに実施したが、2 例においては菌を検出できなかった。検出された菌の大半がグラム陽性菌であり、細菌学的効果は全体として 82.4% と、検出菌のかなりのものが RU 28965 によって消失したと考えられる。主要菌種別では *S. aureus* が 9 株中 7 株除菌された。

副作用は全症例に認められなかったが、臨床検査値異常として 1 例に軽度の好酸球増多(1→12%)がみられた。

以上により、RU 28965 は従来のマクロライド系抗生物質の 1/4 量程度で抗菌力を発揮し、副作用が少ないこと、また耳鼻咽喉科領域は他科領域と異なり現在もなおグラム陽性菌群の検出率が高いことなどにより、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症、特に急性疾患の治療に対して、有用性の高い抗生物質であると考えられる。

### 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

Table 3 Bacteriological effect classified by bacterial species isolated

Organism	Bacteriological effect					Efficacy rate (%)
	Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	
<i>S. aureus</i>	6		1	2		7 / 9
<i>Staphylococcus</i> sp.	1					1 / 1
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> sp.			1			1 / 1
Group G <i>Streptococcus</i> sp.	1					1 / 1
<i>Streptococcus</i> sp.	1					1 / 1
<i>Enterococcus</i> sp.	1					1 / 1
<i>Corynebacterium</i> sp.			1			1 / 1
<i>H. influenzae</i>	1					1 / 1
<i>P. aeruginosa</i>				1	1	0 / 1
Total	11	0	3	3	1	14 / 17 (82.4)

Table 4 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	Before / after treatment	RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts. ( $10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Differential (%)				S-GOT (I.U.)	S-GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	T-Bil (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	
							Baso	Eosino	Neutro	Lympho							Mono
1	Before	418	14.2	41.4	20.2	4400	1	3	58	32	1	31	19	52	0.4	0.9	9.9
	After	420	14.0	40.4		4000						31	24	62	0.4	0.9	12.5
2	Before	427	12.6	39.9	28.8	8800	0	2	62	33	3	11	1	168	0.7	0.6	7.5
	After	401	12.1	37.3	29.4	5900	2	12	43	40	3	11	5	154	0.3	0.6	8.0
3	Before	510	10.2	33.5	37.1	7200	0	0	61	35	4	9	2	194	0.3	0.6	12.5
	After	471	9.3	31.3	43.4	6000	0	2	50	42	6	12	10	166	0.3	0.7	16.8
4	Before	438	13.2	39.8	19.9	5600	1	3	59	34	3	8	2	126		0.6	15.0
	After	456	13.1	41.6	20.1	3900	2	4	50	44	0	16	3	115	0.6	0.6	17.7
8	Before	462	13.5	39.8	27.1	3700						10	8	98	1.1	0.7	15.0
	After	486	14.1	41.8	27.8	6000						11	7	98	1.0	0.7	12.0
14	Before	482	14.6	43.2	20.3	9800						26	19	6.1*	1.1	0.9	8.0
	After	470	14.3	41.6	24.1	5600						20	18	5.9*	1.1	1.1	9.0
15	Before	472	15.8	47.5	23.5	6000	1	2	45	53	1	29	30	169	0.9	1.1	12.8
	After	435	15.6	44.3		8400						29	26				
17	Before	485	15.3	44.1	22.9	9200						18	19	84	0.4	1.2	9.0
	After	474	15.0	43.6	16.6	11300						18	16	84	0.4	1.0	10.0
19	Before	453	13.9	41.4	36.7	8400	1	1	69	26	3	12	12	239	0.4	0.8	20.7
	After	418	12.4	38.3	35.8	7900	4	6	56	31	3	9	11	186	0.5	0.7	17.7
20	Before	543	15.7	46.7	37.9	6700	2	3	68	26	1	17	16	233	0.6	0.9	11.7
	After	537	15.3	46.0	37.0	5800	4	0	64	31	1	23	19	235	1.0	0.9	16.6

• : K.A.

- 2) 馬場駿吉: 抗生物質の選択と用法用量。耳鼻科, 50(10): 815~825, 1979
- 3) BARLAM, T. & NEU, H. C., : *In vitro* comparison of activity of RU 28965, a new macrolide, with that of erythromycin against aerobic and anaerobic bacteria, *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, 25(4) : 829~531, 1984
- 4) CHANTOT, J. F., et al. : Antibacterial activity of roxithromycin : A laboratory evaluation, *THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS*, 39(5) : 660~668, 1986

## RU 28965 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

YASUO HARADA, KOJI YAJIN, NOBUHARU TAGASHIRA and KATSUHIRO HIRAKAWA  
Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Hiroshima University

MASUHIRO NODA

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Red Cross Hospital

MICHINORI KUROKAWA

Department of Otorhinolaryngology, Onomichi General Hospital

TATSUO YOSHIOKA

Department of Otorhinolaryngology, Chuden Hospital

YUKO NINOMIYA

Department of Otorhinolaryngology, Yoshida General Hospital

The semi-synthesized macrolide antibiotic newly developed by Roussel Uclaf, France, is a derivative in which the 9th ketone of erythromycin (EM) is replaced by 2-methoxy-ethoxy-methyloxime. Since it is hardly affected by acid gastric juice and is quickly absorbed, it has a high blood level and excellent tissue migration.

We used RU 28965 against otorhinolaryngological infections to study its clinical effect, and the following results were obtained :

1. Clinical results : 300 mg/day of RU 28965 was orally administered to 20 patients with otorhinolaryngological infection ; 19 were evaluable for clinical efficacy, and the results were : excellent 10, good 4, fair 1 and poor 4. The efficacy rate was 73.7%.

2. Bacteriological efficacy : most of the isolates were Gram-positive, and the overall eradication rate was an excellent 82.4%. Among the major clinical isolated strains, 7 of the 9 strains of *S. aureus* were eradicated.

3. Side-effects : although no side-effects were observed in any of the cases, eosinophilia was noticed in one case as an abnormal laboratory count.

From the above results, we consider RU 28965 to be useful for the treatment of otorhinolaryngological infections, particularly in acute cases.