

耳鼻咽喉科感染症に対する RU 28965 の検討

久我正明・黒野祐一・茂木五郎

大分医科大学耳鼻咽喉科学教室

新しく開発された経口マクロライド系抗生物質、RU 28965の耳鼻咽喉科感染症に対する有効性と安全性を検討した。

中耳感染症12例、扁桃炎10例の計22例を対象として、1日300 mgまたは400 mgを朝・夕食前の2回投与した。臨床効果を有効以上の有効率で示すと、急性中耳炎1例中1例(100%)、慢性中耳炎急性増悪症11例中4例(36.4%)、急性扁桃炎10例中9例(90%)であり、全体では著効7例、有効7例、やや有効3例、無効5例であり、有効率は63.6%であった。

細菌学的効果は単独感染では100.0%、混合感染では25.0%の菌消失率で、全体では82.4%であった。

副作用は1例に軟便傾向がみられたが、投与を中止するほどのものではなかった。臨床検査値異常は1例に好塩基球増多がみられたが、その他には異常はみられず、安全性に特に問題となる点はみられなかった。

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社により創製された14員環マクロライド系抗生物質である。本剤はErythromycinと同様の抗菌スペクトルを示し、*in vitro*抗菌力も概ねErythromycin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¹⁾。今回、耳鼻咽喉科領域各種感染症に本剤を投与し、その臨床効果、細菌学的効果および安全性を検討する機会を得たので報告する。

I. 調査対象および方法

1. 対象

調査対象は昭和61年4月から昭和61年8月までの5ヶ月間に大分医科大学耳鼻咽喉科、大分県山香町立病院耳鼻咽喉科、済生会下関総合病院耳鼻咽喉科の3施設を受診した患者である。その疾患別内訳は、急性化膿性中耳炎1例、慢性中耳炎急性増悪症11例、急性扁桃炎10例の計22例である(Table 1)。年齢は16歳から63歳までで、性別は男性7名、女性15名であった。

2. 投与量、投与方法

本剤の投与量は1日300~400 mgとし、1日2回朝・夕食前経口投与した。投与期間は原則として7日間としたが、症状の改善が認められない場合あるいは副作用が認められた場合には投与を中止した。ただし、最低3日間は投与した。投与量は22例中20例が1日300 mg、2例が1日400 mg投与であり、投与期間の平均は6.7日であった。

3. 併用薬剤

試験薬剤の評価に影響をおよぼすと考えられる他の化

学療法剤、制酸剤、H₂ブロッカー、抗炎症剤、解熱鎮痛剤、抗プラスミン剤、殺菌効果のある含嗽剤の使用は避けた。ただし、患者の病状によりやむを得ずこれらの薬剤を併用した場合には、薬剤名、投与量、投与期間、投与方法、併用理由を臨床調査表に記載した。

4. 細菌学的検討

投与前および投与終了時に綿棒にて材料を採取し、各施設において起炎菌の分離、同定を行うとともに、化膿性中耳炎ではTCSポーター(クリニカルサブライ)に、また扁桃炎ではシードスワブ1号(栄研)あるいはTCSポーターに接種して東京総合臨床検査センターへ送付し、起炎菌の分離、同定、最小発育阻止濃度(MIC)の測定を行った。なお投与終了時に分泌物が消失していた場合には菌が陰性化したものとみなし、その時点での細菌学的検査は行わないこととした。

5. 臨床検査

一般血液検査、肝機能検査、腎機能検査、尿検査を投与前および投与終了時に可能な限り実施し、異常値が出現した場合には追跡検査を実施した。

6. 効果判定

投与終了時に自覚所見、細菌学的検査、臨床検査結果に基づいて判定した。

1) 臨床効果

試験剤投与前後に、自覚症状として耳痛、耳閉塞感、咽頭痛、他覚症状として分泌物の量、性状、局所の発赤、腫脹などを観察し、高度(3)、中等度(2)、軽度(1)、なし(0)の4段階で記録し、①著効、②有効、③やや有効、④無効の4段階で判定した。

Table 1-1 Clinical study on RU 28965

No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease or complication	RU 28965 Administration			Isolated organism	MIC RU 28965 (10 ⁶ /ml)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side- effects
						Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)					
1	58 F	50	Acute suppurative otitis media	Moderate	(-)	150 × 2	8	2.4	<i>S. aureus</i>	>100	Eradicated	Good	(-)
2	16 F	62	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 × 2	8	2.4	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	50 >100 >100	Unchanged	Poor	(-)
3	16 M	53	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 × 2	8	2.4	<i>Corynebacterium</i> sp.	>100	Unknown	Fair	(-)
4	38 M	62	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 × 2	8	2.4	<i>S. aureus</i>	>100	Unknown	Fair	(-)
5	62 M	65	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 × 2	8	2.4	<i>P. mirabilis</i> <i>P. magnus</i>	>100 0.2	Eradicated	Good	(-)
6	63 M	67	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 × 2	8	2.4	<i>Corynebacterium</i> sp.	>100	Eradicated	Excellent	Soft stool
7	50 F	47	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	Upper laryngeal cancer	150 × 2	7	2.1	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	0.78 12.5	Unknown	Fair	(-)
8	46 M	64	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 × 2	7	2.1	<i>S. aureus</i>	100	Unknown	Poor	(-)
9	51 M	61	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 × 2	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	100 >100	Unchanged	Poor	(-)
10	55 F	56	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	150 × 2	9	2.7	<i>P. aeruginosa</i>		Eradicated	Good	(-)
11	49 F	54	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	200 × 2	7	2.8	<i>S. aureus</i> <i>P. putida</i>	>100 >100	Unchanged	Poor	(-)

Table 1-2 Clinical study on RU 28965

No.	Age · Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease or complication	RU 28965 Administration			Isolated organism	MIC RU 28965 (10 ⁶ /ml)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side- effects
						Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)					
12	38 · F	51	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	200 X 2	3	1.2	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Excellent	(-)
13	38 · F	42	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	150 X 2	6	1.8	<i>H. influenzae</i>	6.25	Eradicated	Good	(-)
14	27 · F	52	Acute tonsillitis	Mild	(-)	150 X 2	6	1.8	Group C <i>Streptococcus</i> sp.	0.2	Eradicated	Excellent	(-)
15	40 · F	45	Acute tonsillitis	Moderate	Nasal allergy	150 X 2	6	1.8	<i>S. pyogenes</i>	0.39	Eradicated	Good	(-)
16	26 · F	48	Acute tonsillitis	Severe	(-)	150 X 2	4	1.2	<i>S. pyogenes</i>	0.39	Unknown	Poor	(-)
17	33 · F	50	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	150 X 2	6	1.8	<i>S. pyogenes</i>	0.2	Eradicated	Excellent	(-)
18	34 · F	49	Acute tonsillitis	Mild	(-)	150 X 2	6	1.8	<i>S. pyogenes</i>	0.39	Eradicated	Excellent	(-)
19	31 · F	52	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	150 X 2	7	2.1	Group G <i>Streptococcus</i> sp.	0.39	Eradicated	Excellent	(-)
20	31 · M	50	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	150 X 2	7	2.1	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Good	(-)
21	26 · F	53	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	150 X 2	7	2.1	<i>S. pyogenes</i>	0.39	Eradicated	Good	(-)
22	28 · F	58	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	150 X 2	5	1.5	<i>S. pyogenes</i>	0.39	Eradicated	Excellent	(-)

2) 細菌学的効果

起炎菌の消長により、①陰性化、②一部消失、③菌交代、④不変、⑤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した。

3) 安全性

①副作用なし、②副作用はあったが投与継続、③副作用のため投与中止の3段階で判定した。

4) 有用性

効果と副作用を総合的に勘案して、①非常に満足、②満足、③やや満足、④不満、⑤非常に不満の5段階で判定した。

II. 結 果

個々の症例についての疾患名、投与量、投与期間、分離菌、MIC、細菌学的効果、臨床効果、副作用に関しては Table 1 に示した。

1. 臨床効果

全症例についての成績を Table 2 に示した。中耳炎群では12例中著効2例(16.7%)、有効3例(25.0%)、有効以上41.7%であった。扁桃炎群では10例中著効5例(50.0%)、有効4例(40.0%)、有効以上90%であった。全体では22例中著効7例(31.8%)、有効7例(31.8%)、有効以上63.6%であった。

投与量別にみると、1日400 mg は2例のみで著効、無効各1例であった。1日300 mg では著効30.0%、有効35.0%、有効以上65.0%であった。

2. 細菌学的効果

細菌学的効果の成績を Table 3 に示した。単独感染では100.0%の菌消失率であった。このうちグラム陽性菌は15例、グラム陰性菌は2例であった。混合感染では菌消失率は25.0%であり、全体では82.4%であった。

3. 副作用および臨床検査値異常

今回検討した22例についての副作用は、1例に軟便傾

Table 2 Clinical effect of RU 28965 treatment

Diagnosis	Total	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute suppurative otitis media	1		1			100.0
Chronic suppurative otitis media	11	2	2	3	4	36.4
Acute tonsillitis	10	5	4		1	90.0
Total	22	7	7	3	5	63.6

Table 3 Bacteriological effect of RU 28965 treatment

Organism	Total	Bacteriological effect				Eradicated rate (%)
		Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	
Single infection	<i>S. pyogenes</i>	6	5		1	100.0
	<i>S. aureus</i>	5	3		2	100.0
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2	1		1	100.0
	Group G <i>Streptococcus</i> sp.	2	2			100.0
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1			100.0
	<i>H. influenzae</i>	1	1			100.0
	Sub-total	17	13		4	100.0
Mixed infection	<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>	1			1	—
	<i>S. aureus</i> + <i>P. putida</i>	1		1		0.0
	<i>P. mirabilis</i> + <i>P. magnus</i>	1	1			100.0
	<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i>	1		1		0.0
	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i>	1		1		0.0
	Sub-total	5	1		3	25.0
Total	22	14	0	3	5	82.4

Table 4 Laboratory findings before and after RU 28965

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times 10^7/\text{mm}^3$)	PT (s)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	431	2.0	2.0	46.0	48.0	1.0	12.5	39.3	29.4	12.4	13	14	5.1	0.3	13	0.6
	A	410	2930	3.1	50.4	39.1	4.8	11.6	37.1	27.7	13.0	18	16	5.0	0.4	14	0.7
2	B	482	8180	0.8	3.0	31.3	4.3	14.0	44.3	28.8	12.5	14	7	13.9	0.5	16	0.7
	A	499	7140	0.0	2.5	40.0	2.0	14.6	43.9	27.8	12.2	19	13	14.1	0.4	16	0.8
3	B	502	6290	0.9	2.1	30.1	2.4	13.8	43.2	29.6	12.8	12	10	30.1	0.7	12	0.6
	A	511	6320	0.6	1.6	33.7	4.4	14.1	40.4	27.5	12.2	20	15	31.2	0.9	9	0.7
4	B	483	4860	0.5	0.4	57.7	4.8	15.3	48.6	29.2	11.6	9	13	6.1	1.1	13	0.9
	A	462	5200	0.9	0.5	59.6	1.5	13.4	42.4	30.5	12.1	16	8	5.2	1.0	11	0.9
5	B	398	5060	0.0	1.7	48.8	4.1	13.9	40.4	27.4	13.7	20	16	6.1	1.6	9	0.0
	A	425	7200	0.6	1.6	60.3	4.4	14.6	43.3	25.9	12.2	22	17	6.0	1.4	9	0.7
6	B	436	5320	0.7	1.3	58.5	4.8	14.2	43.2	23.1	13.0	15	11	7.8	0.6	14	1.0
	A	413	6430	0.7	1.9	66.3	3.5	14.0	40.9	21.7	12.9	28	19	12.7	0.4	14	1.2
7	B	361	5390	1.4	3.5	47.8	8.1	10.1	33.2	21.3	12.0	15	5	140	0.4	11	0.7
8	B	501	8160	0.7	2.1	66.4	7.2	16.1	48.6	31.7	12.0	26	45	307	0.2	17	1.0
	A	469	3970	0.6	2.6	57.2	5.1	14.8	44.3	38.2	12.0	40	58	271	0.3	14	0.9
9	B	471	4910	1.2	5.1	51.4	4.2	15.0	46.9	27.8	11.0	33	21	171	0.6	17	1.0
	A	463	4140	1.1	6.4	50.8	5.3	15.1	46.3	25.5	11.0	37	25	164	1.3	13	0.9
10	B	502	8300	0.0	1.0	40.0	6.0	13.5	44.9	32.7		22	21	38	0.7	22	1.0
	A	488	7000	0.0	1.0	35.0	8.0	13.3	42.9	23.8		24	19	47	0.3	17	0.8
11	B	454	5890	0.9	3.0	59.0	2.8	12.9	40.0	19.9	12.0	33	18	115	0.3	11	0.8
	A	463	5890	1.0	6.5	50.9	4.9	13.4	41.0	24.1		20	6	109	0.4	13	0.7
12	B	483	5800	0.0	1.0	53.0	3.0	13.7	42.7	30.2		14	14	40		18	1.5
13	B	462	6440	0.9	0.5	59.6	1.5	13.4	42.4	23.4	14.0	16	8	5.2	0.4	11	0.6
	A	431	5880	0.5	0.4	56.6	4.8	15.3	44.5	22.1	12.1	15	9	6.2	0.5	12	0.8
14	B	503	4920	1.3	1.4	56.3	2.0	13.8	43.7	28.8		15	11	10.1	0.6	11	0.5
	A	483	4810	0.9	0.6	58.6	1.5	13.5	42.3	30.2		16	9	6.2	0.8	11	0.9
15	B	469	6080	1.1	10.2	61.8	3.3	12.5	39.8	38.2		14	8	6.8	0.5	12	0.7
	A	430	5210	0.9	9.8	56.7	2.4	14.0	40.4	29.6		13	9	7.2	0.5	9	0.6
16	B	406	10100	0.5	1.1	81.6	8.0	12.4	39.7	22.3	14.8	14	9	4.9	0.7	9	0.5
	A	383	12200	0.6	3.2	68.8	19.3	12.2	35.8	23.9	11.0	9	5	3.6	0.4	4	0.8
17	B	450	7900	1.3	2.3	50.0	40.0	11.6	38.3	27.6	13.8	8	10	13.6	0.3	18	0.6
	A	434	7970	0.9	3.4	45.9	4.9	12.0	37.0	28.5	11.7	7	6	13.8	0.4	17	0.7
18	B	420	6270	0.6	1.6	39.5	53.4	12.0	36.4	33.4	9.2	11	9	8.2	1.0	14	0.3
	A	431	5220	1.4	1.3	33.3	4.6	11.9	37.1	28.2	10.8	14	17	7.6	1.1	17	0.3
19	B	469	6000	1.0	0.0	42.0	3.0	13.4	40.9	25.6	14	4	83	0.2	11	0.7	
	A	399	6200	1.0	2.2	47.4	39.2	11.5	34.6	20.7		21	5	76	0.5	6	0.7
20	B	449	5080	1.0	2.4	32.8	7.8	14.3	44.2	18.1	13.0	22	10	75	0.7	11	0.8
	A	443	3700	1.4	2.4	32.8	3.6	13.7	42.7	22.6	13.0	18	7	69	1.2	18	0.7
21	B	456	7790	0.5	1.0	67.2	24.9	14.0	43.2	36.1	12.0	19	7	89	0.8	8	0.7
	A	446	4310	1.8	2.6	50.7	41.8	12.6	42.2	42.6	12.0	6	8	91	0.9	6	0.6
22	B	460	10000	0.4	0.9	82.5	9.6	13.4	39.6	20.8	12.0	14	8	111	1.1	10	0.7
	A	466	5190	0.8	2.6	55.6	35.0	12.4	41.6	24.7	11.0	12	5	121	0.4	8	0.7

B : Before treatment A : After treatment

向を認めたが服薬中止後すみやかに症状の消失をみた。また、臨床検査値異常は1例に好塩基球増多(0.6→1.4%)をみた(Table 4)。これは他の合併症も無いため本剤によるものと考えられた。

Ⅲ. 考 按

耳鼻咽喉科感染症に対してマクロライド系経口抗生剤RU 28965を使用した。有効率は扁桃炎群90%、中耳炎群41.7%、全体で63.6%の成績であった。細菌学的効果から見ると単独感染では100.0%の菌消失率に対して、複合感染では25.0%の菌消失率であった。扁桃炎群は分離菌がすべて単独であったことから、高い有効率を示した。中耳炎群はほとんど慢性中耳炎急性増悪例で、複合感染が多かったにもかかわらず、41.7%の有効率は満足すべきものであった。全体として有効率63.6%であり、本薬剤は耳鼻咽喉科感染症に対して有効性は高いと言える。

副作用は1例に軟便傾向、1例に好塩基球増加を認めたが、その他には異常はみられず、安全性についても特

に問題はみられなかった。

以上の成績からみて、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症の抗菌化学療法上、有効性、有用性の高い薬剤と考えられる。

Ⅳ. ま と め

RU 28965を耳鼻咽喉科領域感染症22例に使用し、有効性と安全性を検討した。

1. 臨床効果は有効率63.6%であった。
2. 細菌学的効果では82.4%の菌消失率であった。
3. 副作用は軟便傾向が1例にみられた。

臨床検査値異常は1例に好塩基球増加がみられた。安全性は高いと思われた。

以上の成績よりRU 28965は耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用性の高い薬剤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

RU 28965 IN OTORHINOLARYNGOLOGY

MASAKI KUGA, YUICHI KURONO and GORO MOGI

Department of Otorhinolaryngology, Medical College of Oita

We evaluated the clinical efficacy and safety of a new macrolide antibiotic, RU 28965, in the field of otorhinolaryngology.

RU 28965 was administered orally to 22 patients with otitis media (12) or tonsillitis (10) at a dose of 300 or 400 mg twice a day before meals. As to the efficacy rate, the percentage of cases in which the drug was effective or more was 100% against acute otitis media (1/1), 36.4% against acute exacerbation of chronic otitis media (4/11) and 90% against acute tonsillitis (9/10). The overall efficacy rate was 63.6% (14/22), excellent in 7, good in 7, fair in 3 and poor in 5 cases.

Bacteriological effect: the eradication rate was 100% in single and 25.0% in mixed infections, being 82.4% overall.

The only side-effect observed was loose stools in 1 patient, but this was not serious enough to require withdrawal of RU 28965.

There was 1 case of basophilia in the laboratory findings, but no other abnormalities were found, and no problems were noticed in terms of drug safety.