

## 耳鼻咽喉科領域感染症に対する RU 28965 の基礎的・臨床的研究

松崎 勉・福田勝則・島 哲也・伊東一則  
内園明裕・今村洋子・牛飼雅人・大山 勝  
鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

小川 敬

肝属郡医師会立病院耳鼻咽喉科

大堀八洲一

国分中央病院耳鼻咽喉科

小川和昭

新里病院耳鼻咽喉科

新しく開発されたマクロライド系抗生剤 RU 28965 を耳鼻咽喉科領域感染症に使用し、基礎的・臨床的な検討を行った。その結果、以下の様な成績が得られた。

1. RU 28965 1錠(150 mg)を空腹時内服後の血清中濃度、組織内移行濃度は、約2時間でピークに達し、その値は血清では平均4.62  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、口蓋扁桃組織のそれでは平均1.31  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、上顎洞粘膜では平均2.38  $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

2. 臨床的には、耳鼻咽喉科感染症29例に RU 28965 を1日200~400 mg 投与した結果、有効率65.5%の成績が得られた。

3. 副作用は全く認められなかった。

RU 28965 は、フランス、ルセル・ユクラフ社により創製された新規のマクロライド系の抗生物質である。本剤は Erythromycin 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半合成抗生物質であり、その構造式は Fig. 1 のごとくである。その抗菌スペクトルは、Erythromycin におおむね等しく、グラム陽性菌、嫌気性菌のほかマイコプラズマ、レジオネラ、クラミジア等に対して抗菌力を呈するが、胃酸に安定なこと、吸収が優れていること、また良好な組織移行性を示すことなどから、その抗菌力は従来のマクロライド系抗生剤に比しかなり優れていると考えられる<sup>1)</sup>。今回、我々は耳鼻咽喉科領域感染症における RU 28965 の臨床効果を検討したので、その成績を述べるとともに、本剤の組織内移行濃度に関する成績についても併せて報告する。

## I. 基礎的研究

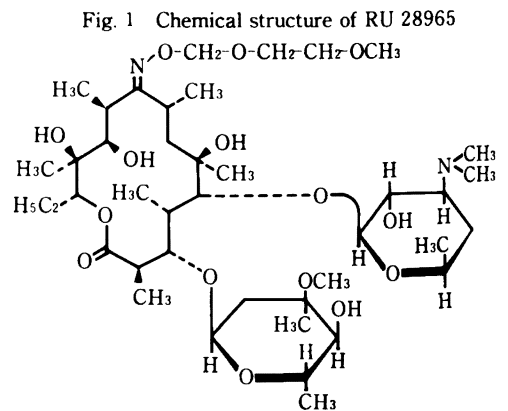
### 1. 対象と方法

対象は、当科にて手術を行った入院患者13例である。術前空腹時に RU 28965 1錠(150 mg)を経口投与し、手術時に各組織を採取した。また、同時に採血を行い血

清を分離した。これらの組織内移行濃度および血清中濃度の測定は、*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする Bioassay 法(カップ法)にて検討した。

### 2. 成績

扁桃組織8例、上顎洞粘膜5例およびその血清13例に対し検討を行ったが、それらの成績は Table 1 に示す通りである。Fig. 2 は投与後の検体採取時間と、血清中濃



度および組織への移行濃度の関係を示している。RU 28965 1錠(150 mg)内服後の血清中濃度はかなりばらつきがみられ、1時間値平均4.55  $\mu\text{g/ml}$ (2例)、2時間値4.62  $\mu\text{g/ml}$ (5例)、3時間値2.73  $\mu\text{g/ml}$ (3例)、3.5時間値2.70  $\mu\text{g/ml}$ (1例)、4時間値5.95  $\mu\text{g/ml}$ (2例)であった。各組織への移行濃度においてもばらつきが認められたが、口蓋扁桃組織への移行濃度は1時間値平均0.70  $\mu\text{g/g}$ (2例)、2時間値1.31  $\mu\text{g/g}$ (2例)、3時間値0.67  $\mu\text{g/g}$ (2例)、3.5時間値0.67  $\mu\text{g/g}$ (1例)、4時間値2.07  $\mu\text{g/g}$ (1例)であり、上顎洞粘膜への移行濃度は2時間値2.38  $\mu\text{g/g}$ (3例)、3時間値1.01  $\mu\text{g/g}$ (1例)、4時間値0.29  $\mu\text{g/g}$ (1例)であった。また、組織内移行濃度と血清の比を移行率として表すとFig. 3に示すごとく、良好な組織移行率が得られた。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および方法

鹿児島大学医学部附属病院およびその関連施設を受診した、15歳以上で体重40kg以上の耳鼻咽喉科領域感染症を有する患者29例を対象とした(Table 2)。投与方法は1回100~200 mgを1日2回、食前の経口投与とし、投与日数は原則として7日間連続投与とし、最低3日間は投薬観察することとした。効果判定は、自覚症状、他覚的所見、細菌学的検査等から総合的に判定し、著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価した。投与前後に細菌検索を行ったが投与終了時に分泌物の認められないも

の、あるいは膿苔、膿栓の消失している場合には菌消失と判断し、菌の検索は行わなかった。また、臨床検査に関しては可能な限り実施することとした。

### 2. 成績

上記条件を満たした29例に対し検討を行ったが、その疾患別内訳は、急性化膿性中耳炎5例、慢性化膿性中耳炎急性増悪11例、急性副鼻腔炎2例、急性陰窩性扁桃炎10例、急性咽喉頭炎1例であった。これらの症例の臨床成績の一覧はTable 2に示す通りである。本成績を疾患別に検討するとTable 3に示す通りで、急性化膿性中耳炎では5例中著効1例、有効3例で80.0%の有効率が得られた。慢性化膿性中耳炎急性増悪では11例中著効2例、有効2例で36.4%の有効率が認められた。急性副鼻腔炎においては2例中有効2例と100%の有効率であり、急性陰窩性扁桃炎10例では著効2例、有効6例と80.0%の有効率が得られ、急性咽喉頭炎の1例は有効、有効率100%であった。全体として著効7例、有効12例、やや有効1例、無効9例で有効率65.5%であった。Table 4はこれらの症例の細菌学的効果を示したものであるが、細菌学的には、RU 28965は*S. aureus*に対して66.7%、*S. pneumoniae*に対して100%の菌消失率で、グラム陽性菌全体の菌の消失率は76.9%であった。一方、抗菌スペクトル外の*P. aeruginosa* 2例ではいずれも不変で、細菌学的効果は無効であった。混合感染においては菌消失率は66.7%であった。この結果、本剤のグラム陽性、陰性菌に対する総合的な細菌学的効果(消失率)は66.7%で

Table 1 Serum and tissue concentration of RU 28965 (150mg p.o.)

Case No.	Sex	Time (h)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissue concentration		Ratio (Tissue/Serum)
				Tonsil ( $\mu\text{g/g}$ )	Maxillary sinus mucosa ( $\mu\text{g/g}$ )	
1	F	1:00	0.4	0.42		1.05
2	F	1:00	8.7	0.97		0.11
3	F	2:00	4.5	2.30		0.51
4	M	2:00	15.4	0.31		0.02
5	F	3:00	2.0	0.67		0.34
6	M	3:00	3.1	0.66		0.21
7	M	3:30	2.7	0.67		0.25
8	F	4:00	10.2	2.07		0.20
9	M	2:00	1.1		0.36	0.33
10	M	2:00	1.8		3.11	1.73
11	M	2:10	0.3		3.68	12.30
12	F	2:55	3.1		1.01	0.33
13	F	4:00	1.7		0.29	0.17

Fig. 2 Serum, tonsil and maxillary sinus mucosa concentrations of RU 28965 (150mg p.o.)

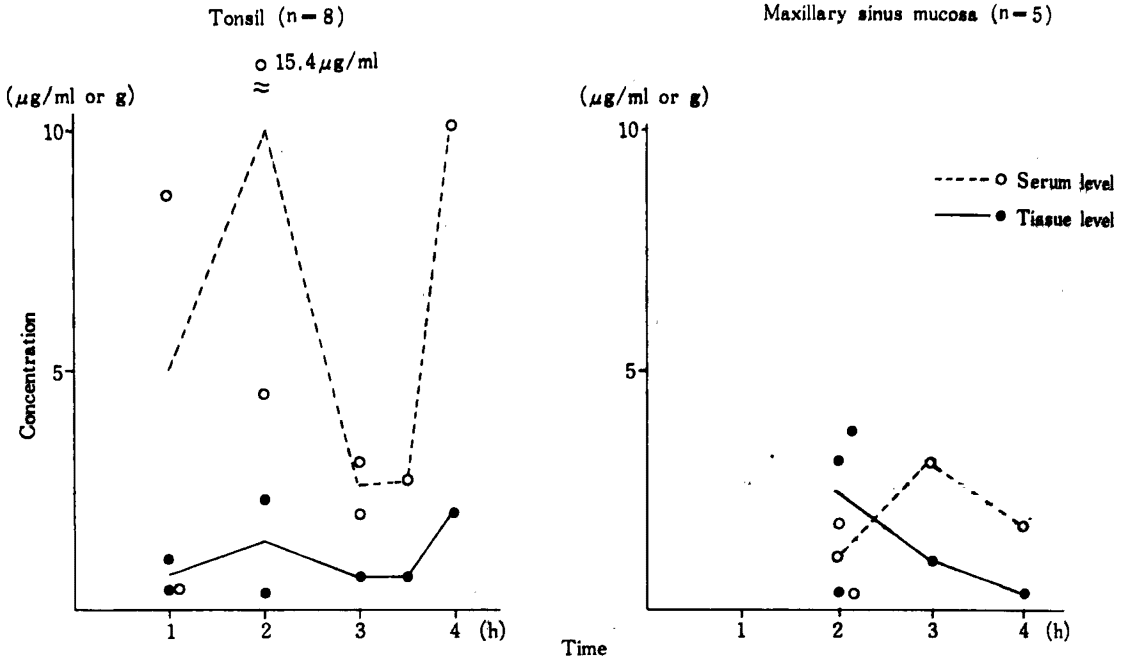


Fig. 3 Penetration ratio of RU 28965 into tonsil and maxillary sinus mucosa

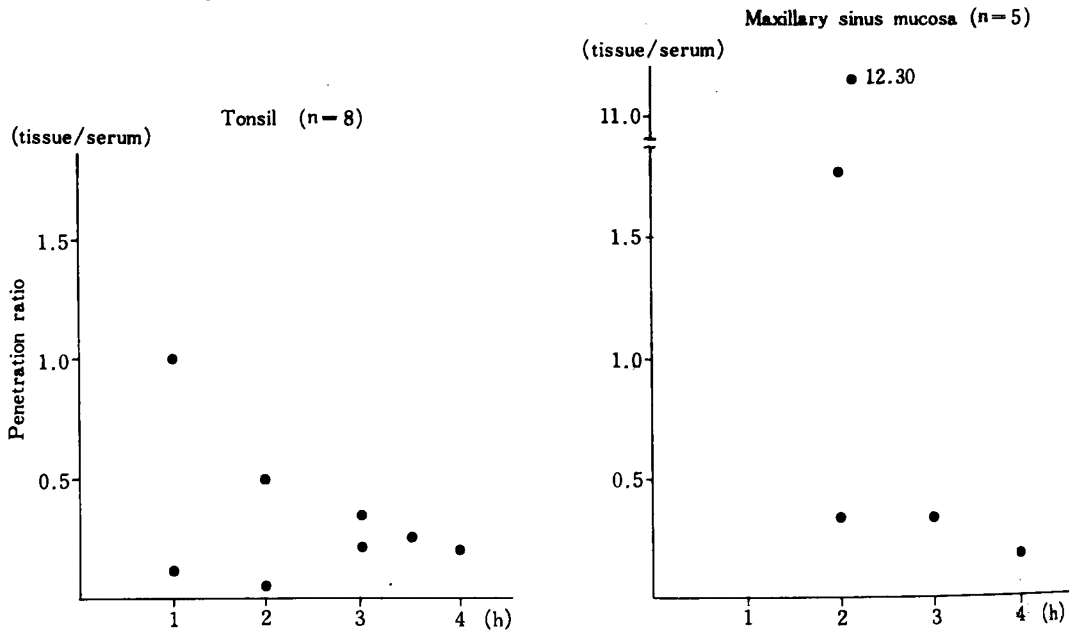


Table 2-1 Clinical study on RU 28965

No.	Case		Diagnosis	Severity	Underlying disease or Complication	Administration			Isolated organism		Evaluation		Side-effects	
	Age	Sex				B.W. (kg)	mg/day	Days	Total dose (g)	Before	After	Bacteriol.		Clinical
1	47	F	55	Acute suppurative otitis media	Severe	(-)	300	8	2.4	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Eradicated	Good	(-)
2	15	F	55	Acute suppurative otitis media	Moderate	(-)	300	6	1.65	N.D.		Unknown	Good	(-)
3	27	F	53	Acute suppurative otitis media	Moderate	(-)	400	5	2	N.D.		Unknown	Excellent	(-)
4	21	F	55	Acute suppurative otitis media	Moderate	Acute upper respiratory tract infection	300	3	0.75	<i>P. aeruginosa</i>		Unknown	Good	(-)
5	13	M	65	Acute suppurative otitis media	Moderate	(-)	300	5	1.5	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Unchanged	Poor	(-)
6	35	F	57	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	300	5	1.5	<i>S. aureus</i>	(-)	Eradicated	Excellent	(-)
7	65	M	56	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	300	8	2.4	<i>S. aureus</i>	<i>A. faecalis</i>	Replaced	Poor	(-)
8	52	F	-	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	Chronic bronchitis	300	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Poor	(-)
9	31	M	65	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Severe	(-)	300	7	2.1	<i>P. stutzeri</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	<i>P. stutzeri</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	Unchanged	Poor	(-)
10	31	M	60	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Mild	(-)	300	5	1.5	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Unchanged	Poor	(-)
11	65	M	55	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	Pharyngeal polyp	300	10	3	<i>S. aureus</i>	(-)	Eradicated	Excellent	(-)
12	26	M	58	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	300	5	1.5	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Poor	(-)
13	55	M	57	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	300	3	0.9	<i>Providencia</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> <i>Saphylococcus</i> sp.		Unknown	Poor	(-)
14	46	F	59	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	300	4	1.2	<i>Saphylococcus</i> sp.		Unknown	Poor	(-)

Table 2-2 Clinical study on RU 28965

No.	Case		Diagnosis	Severity	Underlying disease or Complication	Administration			Isolated organism		Evaluation		Side-effects	
	Age	Sex				B.W. (kg)	mg/day	Days	Total dose (g)	Before	After	Bacteriol.		Clinical
15	40	M	55	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Moderate	(-)	300	6	1.8	<i>Vibrio alginolyticus</i> <i>P. pseudotaiwanensis</i>	(-)	Eradicated	Good	(-)
16	32	F	45	Chronic suppurative otitis media (Acute exacerbation)	Mild	(-)	300	7	2.1	<i>Staphylococcus</i> sp.	<i>Staphylococcus</i> sp.	Unchanged	Good	(-)
17	57	F	48	Acute paranasal sinusitis	Moderate	(-)	400	10	4	<i>S. aureus</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	(-)	Eradicated	Excellent	(-)
18	15	F	55	Acute paranasal sinusitis	Moderate	(-)	300	12	3.45	<i>H. influenzae</i>	(-)	Eradicated	Excellent	(-)
19	21	F	49	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	300	7	2.1	<i>S. aureus</i>	(-)	Eradicated	Good	(-)
20	33	F	50	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	300	5	1.5	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Eradicated	Good	(-)
21	24	F	48	Acute tonsillitis	Mild	(-)	200	4	0.8	<i>S. pyogenes</i>	(-)	Eradicated	Good	(-)
22	20	M	68	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	300	4	1.2	Group G <i>Streptococcus</i> sp.	(-)	Eradicated	Excellent	(-)
23	25	F	52	Acute tonsillitis	Severe	(-)	300	3	0.9	<i>B. catarrhalis</i>	<i>B. catarrhalis</i>	Unchanged	Poor	(-)
24	32	M	60	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	300	4	1.05	Group G <i>Streptococcus</i> sp.	(-)	Unknown	Fair	(-)
25	21	F	50	Acute tonsillitis	Mild	(-)	300	9	2.7	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Eradicated	Good	(-)
26	28	F	63	Acute tonsillitis	Mild	(-)	300	7	2.1	Group G <i>Streptococcus</i> sp.	(-)	Eradicated	Excellent	(-)
27	20	F	53	Acute tonsillitis	Mild	Nasal allergy	300	4	1.2	<i>S. pyogenes</i>	(-)	Unknown	Good	(-)
28	33	M	67	Acute tonsillitis	Mild	(-)	300	7	2.1	<i>S. intermedius</i>	(-)	Unknown	Good	(-)
29	25	M	72	Acute pharyngolaryngitis	Moderate	(-)	300	8	2.4	<i>H. influenzae</i>	(-)	Eradicated	Good	(-)

あった。副作用は全く認められなかった。臨床検査成績は3例について行われたが、3例とも特に異常値は認められなかった。

### Ⅲ. 考 按

耳鼻咽喉科領域の急性感染症は、急性化膿性中耳炎、急性副鼻腔炎において *S. pneumoniae*, *S. aureus*, 急性陰窩性扁桃炎を含む咽喉頭炎において *S. pyogenes* 等の *Streptococcus* 属, *S. aureus* などのグラム陽性菌単独, あるいはそれを主体とした混合感染が現在も尚多い<sup>2-5)</sup>。従って本領域の急性感染症に対しては、グラム陽性菌に

十分な抗菌力を発揮し、しかも副作用が少なく、安心して使用できるマクロライド系抗生物質はいま尚有用と思われる。今回我々はルセル・ユクラフ社が開発した Erythromycin A からの合成剤である RU 28965 を耳鼻咽喉科領域の感染症に使用し、基礎的・臨床的検討を行った。その結果かなり見るべき成績が得られた。すなわち、本剤は空腹時内服後2時間でピークに達し、その平均血清濃度4.62  $\mu\text{g/ml}$  と、他剤と比較し非常に高い血清中移行を示した。組織への移行濃度に関しては、口蓋扁桃組織が内服後2時間にて平均1.31  $\mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜が2.38  $\mu\text{g/g}$  という組織移行値が得られた。これらの値は、

Table 3 Clinical results of RU 28965 treatment

Diagnosis	Clinical effect				Total	Efficacy rate(%)
	Excellent	Good	Fair	Poor		
Acute suppurative otitis media	1	3		1	5	80.0
Chronic suppurative otitis media	2	2		7	11	36.4
Acute paranasal sinusitis	2				2	100.0
Acute tonsillitis	2	6	1	1	10	80.0
Acute pharyngolaryngitis		1			1	100.0
Total	7	12	1	9	29	65.5

Table 4 Bacteriological effect of RU 28965 treatment

Organism		Bacteriological effect				Total
		Eradicatcd	Replaced	Unchanged	Unknown	
Single infection	<i>S. aureus</i>	3	1	2		6
	<i>Staphylococcus</i> sp.			1	1	2
	<i>S. pneumoniae</i>	3				3
	<i>S. pyogenes</i>	1			1	2
	Group G <i>Streptococcus</i> sp.	2			1	3
	<i>P. aeruginosa</i>			2	1	3
	<i>H. influenzae</i>	2				2
	<i>B. catarrhalis</i>			1		1
	<i>S. intermedius</i>				1	1
Mixed infection	<i>S. aureus</i> + <i>Staphylococcus</i> sp.	1				1
	<i>P. pseudoalcaligenes</i> + <i>Vibrio alginolyticus</i>	1				1
	<i>E. faecalis</i> + <i>P. stutzeri</i> + <i>P. aeruginosa</i>			1		1
	<i>Staphylococcus</i> sp. + <i>P. aeruginosa</i> + <i>Providencia</i> sp.				1	1
	Normal flora				2	2
Total		13	1	7	8	29

木下らの TMS-19-Q の 600 mg 空腹時経口投与後の血漿中濃度のピーク値 45 分後 1.24  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、扁桃組織移行濃度 60 分後 0.86  $\mu\text{g}/\text{g}$  という結果<sup>1)</sup>と比較しても、従来のマクロライド系抗生物質に類をみない安定した吸収と組織移行を示したといえる。また内服後 3 時間、4 時間でも高い血中濃度が得られ、7~10 時間の有効血清中濃度を示すとされていることより、臨床的には 1 日 2 回の簡便な経口投与で十分な効果が期待される。

臨床的には、主に急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎急性増悪、急性副鼻腔炎、急性陰窩性扁桃炎について検討を行ったが、その結果、有効率はそれぞれ 80.0%、36.4%、100%、80.0% であった。これまでの報告のごとく他の同効薬剤においても、急性感染症に比し有効率の低い慢性化膿性中耳炎急性増悪では、有効率 36.4% とやや低率ではあった。これは非感受性菌である *P. aeruginosa* の単独および混合感染が 11 例中 4 例に見られており、これを除くと有効率 57.1% とかなり満足できる結果であった。1 日投与量に関しては、200 mg、400 mg 投与症例が少なく用量別の検討は不十分であった。1 日 300 mg の 2 回投与でも十分な臨床効果が得られたことは、他剤の用法・用量と比較した時、特筆に値するものとする。また 29 例全例に副作用は認められず、臨床検査値の異常を認めた症例もなかったことは、本剤の安全性の高いことを裏づけるものである。マクロライド系抗生剤では、連用による肝機能障害が問題とされることが

あるが、本薬剤による肝機能検査値異常は 4% 以下と報告されている<sup>1)</sup>。以上、RU 28965 は優れた血中・組織移行により優れた抗菌力を示し、そのうえ、肝機能障害を含め副作用が全く認められなかったこと等の成績に加え、1 日 2 回の経口投与で十分な臨床効果が得られたことにより、また耳鼻咽喉科領域での感染症起炎菌の変遷を考え併せるとき、本剤は耳鼻咽喉科領域化膿性疾患に対し有効かつ安全な薬剤であると考えられた。

## 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
- 2) 馬場駿吉：抗生物質の選択と用法用量。耳鼻 51：10、815~825、1979
- 3) 馬場駿吉、他：急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対する 9,3'-diacetyl-midecamycin (MOM) の薬効評価。Chemotherapy, 31 (4)：411~433、1983
- 4) 杉田麟也、他：急性化膿性中耳炎の起炎菌。日耳鼻、82：568~573、1979
- 5) 馬場駿吉：上気道細菌感染の成立機序とその臨床。1987
- 6) 木下治二、他：TMS-19-Q の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy, 32(S-6)：452~459、1984

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON RU 28965 AGAINST OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

TSUTOMU MATSUZAKI, KATSUNORI FUKUDA, TETSUYA SHIMA, KAZUNORI ITO, AKIHIRO UCHIZONO, YOKO IMAMURA,  
MASATO USHIKAI and MASARU OHYAMA

Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KEI OGAWA

Department of Otorhinolaryngology, Kimotsuki Ishikai Hospital

YASUICHI OHHORI

Department of Otorhinolaryngology, Kokubu Central Hospital

KAZUAKI OGAWA

Department of Otorhinolaryngology, Shinzato Hospital

We performed basic and clinical studies on RU 28965 in infections in the otorhinolaryngological field. The results obtained were as follows:

1. The mean concentration of RU 28965 after oral administration of a single 150 mg tablet was 4.62  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in serum, 1.81  $\mu\text{g}/\text{g}$  in tonsil, and 2.38  $\mu\text{g}/\text{g}$  in sinus mucous membrane.

2. The efficacy rates were 80.0% for acute otitis media, 36.4% for chronic otitis media, 100% for acute sinusitis and 80.0% for acute tonsillitis.

3. No clinical adverse effects or abnormal laboratory findings were found.