

## クラミジア呼吸器感染症に対する roxithromycin の基礎的・臨床的検討

副島 林造<sup>1)</sup>・木村 雅司・窪田 好史

岸本 寿男・二木 芳人

川崎医科大学呼吸器内科\*

田 野 吉 彦・松 島 敏 春

川崎病院内科

中 谷 龍 王・中 田 紘 一 郎

虎の門病院呼吸器科

郡 義 明・岩田 猛邦・中島 博子<sup>†</sup>

天理よろづ相談所病院呼吸器内科, <sup>†</sup>同 臨床病理部

桑 原 正 雄・麻 奥 良 子

県立広島病院内科

福原 徳子・土井 正男・宮澤 輝臣

広島市民病院内科

田中 宏典・賀来 満夫・古賀 宏延

河野 茂・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

渡 辺 講 一・道 津 安 正

長崎市立病院成人病センター内科

須 山 尚 史・中 野 正 心

長崎市立市民病院内科

杉 山 秀 徳・岡 六 四

大村市立病院内科

山田 穂積・中原 快明・山口 雅也

佐賀医科大学医学部内科

後藤陽一郎・山崎 透・永井 寛之

田代 隆良・那須 勝

大分医科大学医学部第二内科

後 藤 純・北 川 和 生

国立大分病院内科

大塚 英 一・明 石 光 伸

厚生連鶴見病院内科

黒 田 芳 信<sup>‡</sup>

済生会日田病院内科

<sup>‡</sup>現：厚生連鶴見病院内科

長岡 博志・仲間 薫・浦上 三郎  
健保南海病院内科

普久原 浩・斎 藤 厚  
琉球大学医学部第一内科

名嘉村 博・平良 雅裕・大浜 篤  
浦添総合病院内科

金 本 康 生  
広島保健環境センター

<sup>1)</sup>論文執筆者, 治験総括医師

(平成6年2月16日受付・平成6年4月20日受理)

新規14員環マクロライド系抗生物質である roxithromycin (RXM) のクラミジア感染症に対する基礎的・臨床的検討を行い, 次の結果を得た。

1. 基礎的検討: クラミジア標準菌株および臨床分離株について, 本剤と erythromycin (EM), clarythromycin (CAM), minocycline (MINO), ofloxacin (OFLX) のMICを測定し比較検討した。その結果, 本剤の *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* および *Chlamydia trachomatis* に対するMICは0.063~0.25 µg/mlで, いずれもEM, OFLXより優れ, CAM, MINOより劣っていた。*C. psittaci* を経鼻感染させたマウス呼吸器感染の治療実験ではEM投与群の生存率が0~70%であったのに対してRXMでは10 mg/kg, 20 mg/kg いずれの投与群においてもCAM, MINOと同様100%の生存率であった。

2. 臨床的検討: クラミジアによる感染と診断された呼吸器感染症19例を対象とし, 本剤の有効性と安全性について検討した。有効性評価が可能であった肺炎, 急性気管支炎, 咽喉頭炎14例に対する有効率は92.9% (13/14)であった。細菌学的には, 菌分離された症例は*C. psittaci* 分離1例のみであり, 本剤投与後除菌された。クラミジア診断例において認められた副作用は, 随伴症状として腹痛・下血が1例, 臨床検査値異常としてGOT, γ-GTP上昇およびγ-GTP, 総ビリルビン上昇がそれぞれ1例づつ認められたが, いずれも軽度であった。

以上によりRXMはクラミジア呼吸器感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

**Key words:** roxithromycin (RXM), クラミジア呼吸器感染症, 治療効果

Roxithromycin (RXM) は, erythromycin (EM) の10位のカルボニル基を2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムに置換した新規のマクロライド系抗生物質で, ルセル・ユクラフ社で開発された。本剤の特徴は, 従来の14員環マクロライドに比し, 抗菌スペクトルや抗菌力はEMとほぼ同等であるが, 胃酸に対する安定性が優れ, 経口投与による吸収が良く, 組織移行性が良好となり, *in vivo* 抗菌力が優れている特長を持った薬剤である<sup>1)</sup>。

また, 従来クラミジアによる呼吸器感染症はオウム病, すなわち *Chlamydia psittaci* による肺炎が広く知られていたが, ヒトからヒトに感染する *Chlamydia pneumoniae* が1989年 Graystonら<sup>2)</sup>により報告されて以来, 本邦においても本菌種が呼吸器感染症に大きく関与しているものと考

えられている<sup>3)</sup>。さらに *Chlamydia trachomatis* においても尿道性器感染症にとどまらず, 新生児肺炎<sup>4)</sup>や成人の咽頭・扁桃炎<sup>5)</sup>など広汎な感染症の起炎菌となることが認められ, クラミジア属は呼吸器感染症のきわめて重要な起炎菌であることが明らかとなった。

クラミジアは細胞寄生性であるため本感染症の治療については細胞移行性に優れるテトラサイクリン系, マクロライド系抗生物質が有効であると考えられるが, 今回我々は, 新規マクロライド系抗生物質RXMのクラミジア呼吸器感染症に対する基礎的, 臨床的評価を目的として, 本剤のクラミジア各菌種に対するMIC, 実験的 *C. psittaci* 呼吸器感染マウスの治療効果, および臨床的検討としてクラミジア感染と診断された各種呼吸器感染症に対する本剤の

有効性、安全性および有用性について検討したのでこれを報告する。

## I. 研究方法

### 1. *In vitro* 抗菌力

川崎医科大学呼吸器内科保存の *C. pneumoniae* の標準菌株 TW-183, AR-39, AR-388 (Washington Research Foundation より購入) と臨床分離株の KKpn-1 (川崎医科大学呼吸器内科にて分離), *C. psittaci* の標準菌株 Budgerigar (国立予防衛生研究所より分与), California 10 (川崎医科大学微生物学教室より分与) および *C. trachomatis* の標準菌株の D/UW-3/Cx (Washington Research Foundation より購入) を用いて、MIC を測定した。なお対照薬には erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), minocycline (MINO), ofloxacin (OFLX) を用い比較検討した。MIC の測定は日本化学療法学会「クラミジア MIC 測定法—日本化学療法学会標準法— (1991 年改定版)」<sup>9)</sup> に準じて行った。

### 2. *In vivo* 抗菌作用

試験菌は *C. psittaci* California 10 を用いた。マウスは MCH マウス (日本クレア, 5 週齢) を用い, 各群 10 匹とした。感染は *C. psittaci* California 10 匹を  $1 \times 10^8$  IFU/mouse の感染力価にて経鼻感染にて行った。使用薬剤は RXM の他, マクロライド系薬剤として EM, CAM, テトラサイクリン系薬剤の MINO を対照薬として用い, 治療は感染 24 時間後より 1 日 2 回, 7 日間各薬剤を経口投与した。投与量は各薬剤において 20 mg/kg と 10 mg/kg の 2 群に分け, 5% アラビアゴム溶解液に懸濁させた状態で用いた。一方コントロール群は 5% アラビアゴム溶解液のみ投与した。判定は 7, 14 日目の生存率によって評価した。なお, 有意差検定は生存率曲線を用いた Log-Rank 検定により検定した。

### 3. 臨床的検討

#### 1) 対象

平成 4 年 5 月～平成 5 年 9 月までに表記施設 (Table 1) を受診し, クラミジア (*C. psittaci*, *C. pneumoniae* および *C. trachomatis*) による感染が疑

Table 1. Collaborating clinics

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
Second Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
Department of Respiratory Disease, Toranomon Hospital
Division of Respiratory Diseases, Tenri-Yorozu Hospital
Third Department of Internal Medicine, Hiroshima Prefecture Hospital
Department of Respiratory Disease, Hiroshima City Hospital
Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Center for Adult Disease, Nagasaki Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Ohmura City Hospital
Department of Internal Medicine, Medical College of Saga
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita
Department of Internal Medicine, Oita National Hospital
Department of Internal Medicine, Tsurumi Hospital
Department of Internal Medicine, Hita Hospital
Department of Internal Medicine, Nankai Hospital
First Department of Internal Medicine, University of the Ryukyus, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Urazoe General Hospital

われる肺炎, 急性気管支炎, 咽喉頭炎, 扁桃炎と診断された16歳以上の患者を対象とし, 性別, 入院・外来は問わないこととした。ただし下記に該当する患者は対象から除外することとした。

1) 重篤で, 経口薬の治療の対象とならない患者。  
2) マクロライド系抗生物質に対するアレルギーまたはその既往歴を有する患者。3) 対象疾患, 対象患者に合致しない患者。4) すでに症状が改善しつつある患者。5) 本試験開始前にクラミジアに対して有効な抗菌性薬剤(マクロライド系抗生物質, テトラサイクリン系抗生物質, キノロン系抗菌薬など)が投与されていた患者。6) 重篤な肝あるいは腎障害を有する患者。7) 妊娠中, 授乳中または妊娠している可能性のある患者。8) 主治医が安全性および薬効判定上不適当と認めた患者。

#### 2) 患者の同意

試験実施にさき立ち, 患者本人に試験薬剤および試験目的・内容について十分説明し, 試験参加については自由意思による患者本人の同意を得るものとする。20歳未満の患者の場合は, 保護者の同意も得ることとした。

#### 3) 試験薬剤

ロキシスロマイシン錠(1錠中にロキシスロマイシン150mg(力価)を含有する白色フィルムコート錠)を使用した。

#### 4) 投与方法および投与期間

ロキシスロマイシン錠, 1回1錠 朝・夕2回経口投与した。投与期間は3日以上とし14日間を限度とした。

#### 5) 投与の中止

主治医が必要と認めた場合, 薬剤の投与を中止し, その時点で所定の評価を実施するとともに, 中止の理由を調査表に記載することとした。

#### 6) 併用薬剤

他の抗菌性薬剤の併用は禁止した。また, 原則として, 試験薬剤の効果に影響を与える薬剤の併用は禁止するが, やむを得ず併用した場合には, 薬剤名, 用法, 用量, 投与期間を調査票に必ず記載する。

#### 7) 観察項目

症状, 所見の観察および臨床検査は原則として下記の所定の日に実施するが, 所定の日に実施不可能な場合にはその日の前日あるいは翌日とした。

##### (1) 症状・所見

体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 胸痛など呼吸器感染症に起因する自覚症状について原則として毎日観察するが, 投与開始日(または投与前), 3日後, 5日

後, 7日後, 14日後(または投与終了時)には必ず記録することとした。また, 寒冷凝集素, 赤沈(1時間値), CRP, 胸部X線写真についても投与開始日(または投与前), 3日後, 5日後, 7日後, 14日後(または投与終了時)に記録することとした。

##### (2) クラミジア血清抗体価測定

投与前(急性期), 投与後(回復期)に採血し, microplate immunofluorescence antibody (MFA)法もしくはmicro-immunofluorescence (Micro-IF)法にてクラミジア血清抗体価の測定をした。

##### (3) 細菌学的検査

①クラミジア抗原検索および分離培養: 投与前・後に, 咽頭擦過物, 鼻咽腔擦過物, あるいは気管支肺胞洗浄液, 胸水等采取し, クラミジア抗原検索および分離培養を実施した。また, polymerase chain reaction (PCR)法によるDNA検出についても可能であれば実施した。

②一般細菌: 一般細菌の検索についても可能な限り各施設において投与前・後に分離同定することとした。

##### (4) 随伴症状

随伴症状が発現した場合, その症状, 発現日, 程度, 処置, 治療の内容および経過消失日を調査票に記載し, 試験薬剤との関連性を1. 明らかに関連あり, 2. 多分関連あり, 3. 関連なしとはいえない, 4. 関連なし, 5. 関連不明の5段階で評価し, その理由を記載した。

##### (5) 臨床検査

下記項目について投与前(試験薬剤投与開始前)および投与後(試験薬剤最終投与時または中止時)に検査を実施することとした。

①一般血液検査: 赤血球, 血色素量, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分類, 血小板数, プロトロンビン時間\*

②血液生化学検査: S-GOT, S-GPT,  $\gamma$ -GTP\*, LDH\*, Al-P, 総ビリルビン, コリンエステラーゼ\*, 総蛋白\*, アルブミン\*, BUN, 血清クレアチニン, クレアチニン・クリアランス\*

③尿検査: 糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 沈査

④血清抗体価: オウム病, マイコプラズマ, インフルエンザウィルス\*, パラインフルエンザウィルス\*, アデノウィルス\*, RSウィルス\*

⑤その他: クームテスト\*

\*印については可能な限り実施することとした。

臨床検査値の変動に異常(悪化)が認められた場合は調査票に記載し, その後の経過を十分に追跡し, 試

験薬剤との関連性を1. 明らかに関連あり, 2. 多分関連あり, 3. 関連なしとはいえない, 4. 関連なし, 5. 関連不明の5段階で判定した。

8) クラミジア感染症診断基準および菌種の判定  
以下の(1)~(4)のいずれかの検査にて陽性のものをクラミジア急性感染症とした。

(1) 分離同定: 分離培養にて陽性。

(2) 抗原検出: クラミジア抗原検出法

(IDEIA クラミジア<sup>®</sup>)にて陽性もしくは偽陽性。

(3) DNA 検出: PCR 法<sup>7)</sup>にて陽性。

(4) 血清学的診断 (MFA 法<sup>8)</sup>または Micro-IF 法<sup>9)</sup>: シングル血清またはペア血清の検査成績により, 次の判定基準をもって陽性とした。

・MFA 法; シングル血清では「IgM $\geq$ 1:8」または「IgG $\geq$ 1:1,024 かつ IgA $\geq$ 1:32」, あるいはペア血清で「IgG が4倍以上上昇」または「IgA が4倍以上上昇」

・Micro-IF 法; シングル血清では「IgM $\geq$ 1:8」または「IgG $\geq$ 1:1,024」, あるいはペア血清で「IgG が4倍以上上昇」

なお抗原検出, 血清学的診断で陽性判定となった場合の菌種の特定については, 血清抗体価において *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. trachomatis* 3菌種の中で他2菌種より高値の抗体価を示す菌種を採用することとした。

9) 評価項目および効果判定

主治医は下記の評価を1) については投与開始時に, 2) ~5) については投与終了時あるいは投与中止時に実施する。なお, なんらかの理由により評価できない場合は判定不能とし, その理由を調査票に記載する。

(1) 感染症の重症度

臨床症状, 検査所見等を勘案し, 1. 軽症, 2. 中等症, 3. 重症の3段階で判定する。

(2) 臨床効果

臨床症状, 検査所見の推移から1. 著効, 2. 有効,

3. やや有効, 4. 無効の4段階および判定不能で判定する。

(3) 細菌学的効果

起炎菌別の消長より1. 消失, 2. 減少, 3. 不変, 4. 菌交代の4段階および判定不能で判定する。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消失とする。

(4) 安全性

随伴症状もしくは臨床検査値の異常化(悪化)の評価可能な項目で試験薬剤との関連性が否定できるかどうかで「副作用なし」「副作用あり」または「判定不能」で判定する。あわせて日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」<sup>10)</sup>を参考とする。

(5) 有用性

患者の背景, 臨床効果, 細菌学的効果, 安全性を総合的に勘案し, 主治医により, 1. 非常に有用性あり, 2. 有用性あり, 3. どちらともいえない, 4. 有用性なしの4段階および判定不能で判定する。

## II. 成 績

1. *In vitro* 抗菌力

本剤の *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. trachomatis* に対する各薬剤の抗菌力は Table 2 に示すとおりで, RXM は3菌種に対して0.063~0.25  $\mu$ g/ml と良好な MIC を示した。比較薬剤の中では RXM は MINO, CAM にはやや劣るが, EM あるいは OFLX よりも優れていた。

2. *In vivo* 抗菌力

Table 2 に示した *C. psittaci* California 10 を経鼻感染させたマウス呼吸器感染症に対する本剤および対照薬の治療効果を Figs. 1, 2 に示した。10 mg/kg 投与群では, 7日目でコントロール群は全例死亡したのに対し, RXM, EM, CAM, MINO 投与群の生存率はそれぞれ100, 70, 100, 100%であった。その後10日目で EM 投与群は全例死亡したのに対し, RXM, CAM, MINO 投与群は14日目まですべて

Table 2. Antibacterial activity of roxithromycin against chlamydia

Species Drugs	<i>C. pneumoniae</i>				<i>C. psittaci</i>		<i>C. trachomatis</i>
	TW-183	AR-39	AR-388	KKpn-1	Budgerigar	California 10	D/UW-3/Cx
Roxithromycin	0.125	0.063	0.125	0.063	0.125	0.125	0.25
Clarithromycin	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
Erythromycin	0.25	0.125	0.125	0.125	0.25	0.25	0.5
Minocycline	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
Ofloxacin	0.5	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5

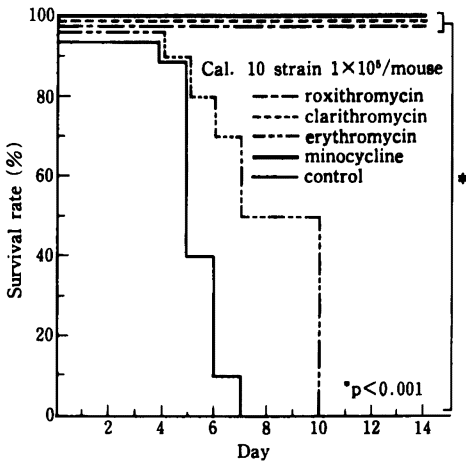


Fig. 1. Therapeutic effect in mice infected with *Chlamydia psittaci* (10 mg/kg twice daily for 7 days).

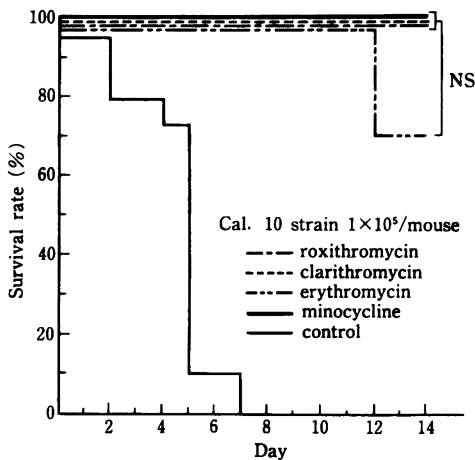


Fig. 2. Therapeutic effect in mice infected with *Chlamydia psittaci* (20 mg/kg twice daily for 7 days).

100%の生存率であった。なお、生存率曲線を用いた Log-Rank 検定において、RXM, CAM, MINO と EM の間に有意差を認めた ( $P < 0.001$ )。また、20 mg/kg 投与群では、コントロール群は7日目に全例死亡、14日目で、EM 投与群の生存率70%に対し、RXM, CAM, MINO 投与群は14日目まですべて生存率100%であった。Log-Rank 検定では4薬剤間に差は認められなかった。

### 3. 臨床的検討

#### 1) 症例構成

川崎医科大学呼吸器内科ほか表記17施設 (Table 1) を受診し、クラミジア感染が疑われた呼吸器感染症患者96例を対象とした。そのうちクラミジア感染例と診断され症例は菌分離例1例、抗原およびPCR陽性例1例、抗原陽性例5例、PCR陽性例1例、抗体価およびPCR陽性例1例、抗体価陽性例10例の合計19例で、残り77例は、クラミジアによる感染を否定され非クラミジア感染例とした (Fig. 3, Table 3)。

また有効性、安全性評価の採否については「初診後患者来院せず (症例19)」の1例が有効性・安全性評価不採用となり、「対象外疾患 (中耳炎) (症例15)」、「基礎疾患重篤 (肺癌) (症例16)」の各1例、「前治療違反 (RXM 使用) (症例17, 18)」の2例、計4例が有効性評価不採用となった。また、非クラミジア感染例としてはマイコプラズマ肺炎16例、その他菌不明呼吸器感染症例61例であり、本試験における有効性評価は不採用としたが、安全性については「初診後患者来院せず」や「併用薬違反」などの4例を除いた73例を安全性評価採用症例とした (Table 3)。

#### 2) 有効性

クラミジア感染症例19例の総合的な臨床成績を Table 4 に示した。

有効性評価採用症例 (症例1~14) において、症例の内訳は、性別では男3例、女11例と女性が多く、年齢は25歳~76歳で平均年齢48歳であった。重症度については急性気管支炎の中等症2例、肺炎の中等症2例、重症1例以外はすべて軽症であった。疾患別では咽喉頭炎3例、急性気管支炎6例、肺炎5例、判定菌種別では *C. pneumoniae* 7例、*C. psittaci* 1例、*C. trachomatis* 4例、抗体価による菌種の特ができず *Chlamydia* sp. とされた2例であった (Table 5)。

全体の臨床効果は評価可能症例14例において、有効以上が13例であり、有効率92.9%であった。疾患別では咽喉頭炎3例中2例が有効以上、急性気管支炎6例、肺炎5例すべて有効以上であった。判定菌種別では *C. pneumoniae* 7例すべて有効以上、*C. psittaci* 1例有効、*C. trachomatis* 4例中3例が有効以上、*Chlamydia* sp. 2例すべて有効であった (Table 6)。重症度別では軽症の *C. trachomatis* による咽喉頭炎がやや有効であった以外は軽症から重症の咽喉頭炎、急性気管支炎、肺炎に対してすべて有効以上であった。細菌学的効果については、*C. psittaci* が分離された1例 (症例13) のみ評価可能であり、本剤投与後除菌され

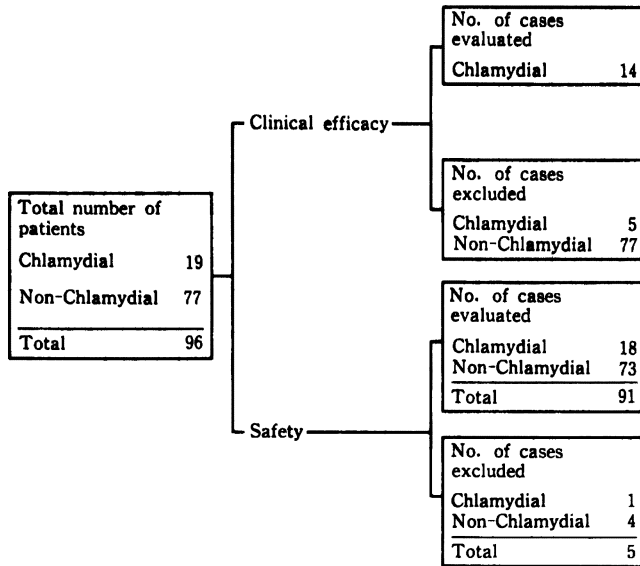


Fig. 3. Breakdown of cases.

Table 3. Reasons for exclusion from the evaluation of efficacy and safety

Exclusion item	Reason	Type of infection	
		Chlamydial	Non-Chlamydial
Clinical efficacy	Disease not included in protocol	1	77
	Inadequate observation after the first consultation	1	
	Severe condition due to underlying disease	1	
	Pre-treatment with macrolide	2	
Safety	Inadequate observation after the first consultation	1	3
	Concomitant medication with antibiotics		1

た。なお、分離 *C. psittaci* に対する RXM の MIC を測定した結果、本剤の MIC は  $0.25 \mu\text{g/ml}$  と *in vitro* 抗菌力試験の成績と同様であった。また、これ以外の症例については菌検出されず効果は判定不能であった。

### 3) 安全性

クラミジア感染症と診断された 19 例については「初診後患者来院せず」の 1 例（症例 19）を除く 18

例について安全性評価採用症例とした。随伴症状では腹痛・下血が症例 13 に認められた。この症例は *C. psittaci* による肺炎の重症例であり、本剤投与 3 日目より低酸素血症を疑いプレドニンが併用された。投与 8 日目より腹痛・下血を認め、10 日目に本剤の投与を中止した。処置として解熱鎮痛剤、鎮痙剤、止血剤を投与し、その後症状は消失した。*Clostridium difficile* については検体採取できず不明であった。

Table 4-1. Clinical results of roxithromycin

Case no.	Age Sex	Diagnosis Severity	Underlying disease Complication	Test for Chlamydia						Daily dose x Duration	Clinical effect	Side effects
				serological			antigen	isolation PCR method				
				species	IgG	IgA			IgM			
1	35 F	Acute bronchitis Mild	(-)	<i>C. pneumoniae</i>	256	<16	<8	(+)	(-) NT	300x14	Good	GOT ↑ γ-GTP ↑
2	47 F	Acute bronchitis Moderate	Bronchial asthma	<i>C. trachomatis</i>	1,024	32	<8	(-)	(-) NT	300x14	Good	(-)
3	76 M	Chlamydial pneumonia Mild	Pleurisy	<i>C. pneumoniae</i>	2,048	128	<8	(-)	(-) NT	300x14	Good	(-)
4	33 F	Chlamydial pneumonia Moderate	Bronchial asthma	<i>C. trachomatis</i>	64	<16	8	(-)	(-) NT	300x13	Excellent	(-)
5	30 F	Acute bronchitis Moderate	(-)	<i>C. pneumoniae</i>	2,048	128	<8	(-)	(-) (+)	300x6	Excellent	(-)
6	55 M	Acute pharyngolaryngitis mild	(-)	<i>C. pneumoniae</i>	256	32	<8	(+)	(-) (+)	300x3	Good	(-)
7	30 F	Acute pharyngitis Mild	(-)	<i>C. trachomatis</i>	4,096	64	<8	(-)	(-) NT	300x14	Fair	T-bil ↑ γ-GTP ↑
8	34 F	Acute pharyngitis Mild	(-)	<i>C. pneumoniae</i>	256	<16	<8	(-)	(-) (+)	300x14	Good	(-)
9	76 F	Acute bronchitis Mild	(-)	<i>Chlamydia</i> sp.	not determined			(+)	(-) NT	300x9	Good	(-)
10	25 F	Acute bronchitis Mild	(-)	<i>C. trachomatis</i>	1,024	64	<8	(-)	(-) NT	300x14	Good	(-)



Table 4-2. Clinical results of roxithromycin

Case no.	Age Sex	Diagnosis Severity	Underlying disease Complication	Test for Chlamydia						Daily dose x Duration	Clinical effect	Side effects
				serological			antigen	isolation PCR method				
				species	IgG	IgA			IgM			
11	57 F	Chlamydial pneumonia Mild	Old pulmonary tuberculosis	<i>Chlamydia</i> sp.	not determined			(+)	(-) NT	300x14	Good	(-)
12	62 M	Chlamydial pneumonia Moderate	(-)	<i>C. pneumoniae</i>	1,024	32	<8	(-)	(-) NT	300x21	Good	(-)
13	48 F	Chlamydial pneumonia Severe	Premature ventricular contraction	<i>C. psittaci</i>	256	NT	16	(-)	<i>C. psittaci</i> NT	300x9	Good	Abdominal pain Melena
14	67 F	Acute bronchitis Mild	Hyperlipemia Hypertension	<i>C. pneumoniae</i>	128	<16	<8	(+)	(-) NT	300x7	Good	(-)
15	56 F	Otitis media Mild	(-)	<i>C. pneumoniae</i>	4,096	256	<8	(-)	(-) NT	300x14	Fair	(-)
16	76 M	Chlamydial pneumonia Mild	Lung cancer	<i>C. pneumoniae</i>	1,024	128	<8	(-)	(-) NT	300x14	Unevaluable	(-)
17	69 M	Acute bronchitis Mild	(-)	<i>C. pneumoniae</i>	2,048	32	<8	(-)	(-) NT	300x13	Unevaluable	(-)
18	66 M	Acute pharyngitis Mild	(-)	<i>C. pneumoniae</i>	2,048	256	<8	(-)	(-) NT	300x24	Unevaluable	(-)
19	37 M	Acute pharyngolaryngitis Mild	Chronic bronchitis	<i>Chlamydia</i> sp.	<16	NT	<8	(+)	(-) NT	300x7	Unevaluable	Unevaluable

Serology was done by MFA or Micro-IF (\*) method.

Antigen was detected by IDEIA chlamydia (ELISA) test.

NT: not tested

Table 5. Evaluable cases with chlamydial infection classified by diagnosis

Diagnosis	Pharyngitis	Acute bronchitis	Pneumonia	Total
Species				
<i>C. pneumoniae</i>	2	3	2	7
<i>C. psittaci</i>			1	1
<i>C. trachomatis</i>	1	2	1	4
<i>Chlamydia</i> sp.		1	1	2
Total	3	6	5	14

Table 6. Clinical efficacy of roxithromycin by diagnosis and chlamydial species

Diagnosis or chlamydial species	No. of cases	Clinical Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pharyngitis	3		2	1		—
Acute bronchitis	6	1	5			—
Pneumonia	5	1	4			—
<i>C. pneumoniae</i>	7	1	6			—
<i>C. psittaci</i>	1		1			—
<i>C. trachomatis</i>	4	1	2	1		—
<i>Chlamydia</i> sp.	2		2			—
Total	14	2	11	1		92.9

Table 7. Safety of RXM in cases of chlamydial and non-chlamydial infection

Diagnosis	No. of cases	Side effects	
		no	yes
Chlamydial infection	18	15	3
— Adverse events	Abdominal pain · Melena		1
— Abnormal laboratory findings	GOT (19→29→22) · $\gamma$ -GTP (19→35→44) $\gamma$ -GTP (19→37) · T-bilirubin (0.4→1.2)		1 1
Non-chlamydial infection	73	66	7
— Adverse events	Eruption		2*
— Abnormal laboratory findings	Eosi. (6→29→4), (4→11), (12.7→23.0), (0→10→5) GPT (43→87→141) · $\gamma$ -GTP (32→36→48) GOT (22→59→48) · GPT (19→98→121)		4* 1 1

\* including same case

臨床検査値異常化についてはGOT,  $\gamma$ -GTPの上昇,  $\gamma$ -GTP, 総ビリルビンの上昇がそれぞれ1例に認められたがいずれも軽度であった。

また非クラミジア感染症と診断された症例についても安全性の検討を行い、「初診後患者来院せず」や「併用薬違反」などの理由による4例を除いた73例において、随伴症状では発疹が2例、臨床検査値異常では好酸球増多が4例、GPT,  $\gamma$ -GTP上昇, GOT,

GPT上昇がそれぞれ1例に認められたが、いずれも軽度で一過性であった (Table 7)。

#### 4) 有用性

有効性, 安全性を勘案した有用性については有効性評価採用症例14例について検討され「有用性あり」以上が11例で、有用率78.6%であった (Table 8)。

### III. 考 察

Roxithromycin (RXM) は、フランス, ルセル・

Table 8. Utility of roxithromycin against chlamydial infection

Diagnosis	No. of cases	Utility				Utility rate (%)
		very useful	useful	unclear	not useful	
Chlamydial infection	14	2	9	2	1	78.6

ユクラフ社で新しく合成されたエリスロマイシン誘導体のマクロライド系抗生物質である。抗菌スペクトル、抗菌力ともにEMとほぼ同様であるが、胃酸に対する安定性を増したために、吸収が良く、高い血中濃度を得られる特長を有す<sup>1)</sup>。さらに肺への臓器移行性も優れ、呼吸器感染症の治療薬としては最適と考えられる。

RXMのクラミジアに対する*in vitro*, *in vivo*の抗菌力について検討した結果、*in vitro*では*C. pneumoniae*, *C. psittaci*および*C. trachomatis*に対するMICは0.063~0.25 µg/mlでMINO, CAMに次ぐ抗菌力であった。しかし、*C. psittaci*によるマウス呼吸器感染治療実験で、RXMは10 mg/kg, 20 mg/kgいずれの投与群においてもCAM, MINOと同様の治療効果を示し、本剤の特長である優れた*in vivo*抗菌力が反映された成績であった。

また、臨床的検討ではクラミジア感染と診断された呼吸器感染症19例を対象とし、本剤の有効性、安全性および有用性について検討した。有効性評価採用症例14例において有効率は92.9%で、肺炎、急性気管支炎、咽喉頭炎いずれの疾患に対しても、また*C. pneumoniae*, *C. psittaci*および*C. trachomatis*いずれの菌種に対しても優れた有効性を示した。また細菌学的効果の検討については*C. psittaci*分離例1例のみの検討に止まったが、分離*C. psittaci*に対するRXMのMICを測定した結果、本剤のMICは0.25 µg/mlと*in vitro*抗菌力試験の成績と同様であり、本剤投与後除菌された。このように重症例であるにもかかわらず、臨床効果、細菌学的効果において良好な成績が得られたことは本剤の優れた*in vitro*, *in vivo*抗菌力が反映されたものと考えられた。

安全性について、クラミジア感染例では随伴症状として腹痛・下血が1例、臨床検査値異常としてGOT, γ-GTP上昇、γ-GTP, 総ビリルビン上昇がそれぞれ1例づつ、また非クラミジア感染例では随伴症状として発疹が2例、臨床検査値異常として好酸球増多が4例、GPT, γ-GTP上昇、GOT, GPT上昇

がそれぞれ1例づつ認められたが、いずれも軽度かつ一過性であり、特に問題とはならないと考えられた。

以上述べたごとく、RXMはクラミジアに対し優れた*in vitro*, *in vivo*抗菌力を有し、その臨床的検討においても有効性および安全性に優れ、クラミジアによる呼吸器感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 原 耕平, 松本文夫: 総説「最新の抗菌薬 XXXIX Roxithromycin」. Jap. J. Antibiotics 44: 494~505, 1991
- 2) Grayston J T, Kuo C C, Cambell L A, et al: *Chlamydia pneumoniae* sp. nov. for *Chlamydia* sp. strain TWAR. Int. J. Syst. Bacteriol. 39: 88~90, 198
- 3) 副島林造: *Chlamydia pneumoniae* 感染症, 現況. 臨床と微生物 18: 767~773, 1991
- 4) 沼崎 啓: *Chlamydia trachomatis* 肺炎. 臨床と細菌 11: 309~316, 1984
- 5) 小川浩司, 橋口一弘, 和山行正: *Chlamydia trachomatis* による扁桃炎のロキタマイシンによる治療成績. 感染症学雑誌 64: 1535~1541, 1990
- 6) クラミジア MIC 測定法—日本化学療法学会標準法 (1991年改定版)—. Chemotherapy 40: 303~307, 1992
- 7) Holland S M, Gaydos C A, Quinn T C: Detection and Differentiation of *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* and *Chlamydia pneumoniae* by DNA Amplification: J. Infect. Dis. 162: 984~987, 1990
- 8) 別所敏子, 松本 明: マウス血清と患者血清のMFA法によるクラミジア種の同定. 医学のあゆみ 135: 665~666, 1985
- 9) Wang S P, Grayston J T: Microimmunofluorescence antibody responses in *Chlamydia trachomatis* infection. Chlamydia infections (Marth et al. ed.), p 301~316, Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, 1982
- 10) 副作用判定基準検討委員会: 抗菌剤による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準. Chemotherapy 39: 687~689, 1991

Laboratory and clinical studies on roxithromycin in the treatment  
of chlamydial respiratory infections

Rinzo soejima, Masashi Kimura, Yoshifumi Kubota,  
Toshio Kishimoto and Yoshihito Niki

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School,  
577 Matsushima Kurashiki-shi 701-01, Japan

Yoshihiko Tano and Toshiharu Matsushima

Second Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Tatsuo Nakatani and Kohichiro Nakata

Department of Respiratory Disease, Toranomon Hospital

Yoshiaki Kohri, Takekuni Iwata and Hiroko Nakajima<sup>†</sup>

Division of Respiratory Diseases, <sup>†</sup>Clinical Pathology, Tenri-Yorozu Hospital

Masao Kuwabara and Ryoko Asaoku

Third Department of Internal Medicine, Hiroshima Prefecture Hospital

Noriko Fukuhara, Masao Doi and Teruomi Miyazawa

Department of Respiratory Disease, Hiroshima City Hospital

Mitsuo Kaku, Hironori Tanaka, Hironobu Koga,

Shigeru Kohno and Kohei Hara

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine

Kohichi Watanabe and Takeshi Ishizaki

Department of Internal Medicine, Center for Adult Disease, Nagasaki Municipal Hospital

Naohumi Suyama and Seisin Nakano

Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Hospital

Hidenori Sugiyama and Mutsushi Oka

Department of Internal Medicine, Ohmura City Hospital

Hozumi Yamada, Kaimei Nakahara and Masaya Yamaguchi

Department of Internal Medicine, Medical College of Saga

Yoichiro Goto, Toru Yamazaki, Hiroyuki Nagai,

Hiroshi Kono and Masaru Nasu

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

Jun Goto and Kazuo Kitagawa

Department of Internal Medicine, Oita National Hospital

Eiichi Ohtsuka and Mitsunobu Akashi

Department of Internal Medicine, Tsurumi Hospital

Yoshinobu Kuroda and Eiji Yamagata

Department of Internal Medicine, Hita Hospital

Hiroshi Nagaoka, Kaoru Nakama and Saburo Urakami

Department of Internal Medicine, Nankai Hospital

Hisashi Fukuhara, Yuei Irabu and Atsushi Saito

First Department of Internal Medicine, University of The Ryukyus, School of Medicine

Hiroshi Nakamura, Masahiro Taira and Atsushi Ohhama

Department of Internal Medicine, Urazoe General Hospital

Yasuko Kanamoto

Hiroshima Prefectural Center of Health and Environment

We studied the *in vitro* and *in vivo* activities of roxithromycin (RXM) against three species of *Chlamydia*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*, and compared its therapeutic efficacy against *C. psittaci*-induced pneumonia in mice with erythromycin, clarythromycin and minocycline. In addition, we studied the clinical efficacy of RXM in patients with chlamydial respiratory infection. The results were as follows:

1. Antibacterial activity: *In vitro* and *in vivo* activities of RXM against *Chlamydiae* were investigated. MICs of RXM against the strains of *C. pneumoniae* (TW-183, AR-39, AR-388 and our own isolate KKpn-1), *C. psittaci* (Budgerigar, California 10) and *C. trachomatis* (serobar D/UW-3/Cx) were 0.063 to 0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , superior to those of erythromycin and ofloxacin, but inferior to those of minocycline and clarythromycin. In the therapeutic efficacy of RXM against experimental *C. psittaci* pneumonia, the survival rates of mice treated with RXM at 10 and 20 mg/kg twice daily for 7 days were 100% at 2 weeks after infection, while 0–70% of the animals treated with EM survived.

2. Clinical efficacy and safety: RXM was administered orally to 19 patients with chlamydial respiratory infection at a dosage of 300 mg daily for 3 to 21 days, and clinical efficacy was evaluated in 14 cases. The Clinical efficacy was excellent in 2, good in 11 and fair in 1; the efficacy rate was 92.9% (13/14). As to side effects, abdominal pain and melena were observed in one case. As abnormal laboratory findings, the elevation of GOT and  $\gamma$ -GTP and the elevation of  $\gamma$ -GTP and total bilirubin were observed in one case each. These abnormalities were all mild and transient.

From these results, we conclude that RXM is one of the most useful macrolide agents for chlamydial respiratory infections.