

第41回日本化学療法学会東日本支部総会

会期: 平成6年11月25日~26日

会場: 日本都市センター

会長: 嶋田甚五郎 (聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター)

招 請 講 演

PRINCIPLES AND PRACTICE
OF APPROPRIATE USE OF
ANTIMICROBIAL AGENTS

Robert C. Moellering, Jr., M.D.

Shields Warren-Mallinckrodt Professor of Medical
Research, Harvard Medical SchoolPhysician-in-Chief and Chairman, Department of
Medicine Deaconess Hospital
Boston, Massachusetts, U.S.A.

There are a number of important factors which determine the successful outcome of the antimicrobial therapy of infectious diseases. First and foremost, one must choose the appropriate antimicrobial agent for a given infection. This is based on identifying the infecting organism and determining antimicrobial susceptibility. In most cases, however, definitive identification and susceptibility testing are not possible before initiation of therapy and thus treatment must be based on the physician's best guess as to the likely infecting organism or organisms. The use of "bacteriologic statistics" ((most likely organism(s) causing infection at given site)) is helpful in the clinical setting. A variety of host factors must also be considered in choice of an appropriate antimicrobial agent. These include a history of previous adverse reactions to antimicrobial agents, the age of the patient, presence of genetic or metabolic abnormalities, pregnancy, renal and hepatic function of the patient, and the site of infection. In certain settings, antimicrobial combinations are important for successful therapeutic outcome, but the newer, broad-spectrum antimicrobial agents have markedly decreased the number of infections for which combination therapy is imperative. Having determined the appropriate antimicrobial agent or agents, one must then determine whether or not such drugs must be given orally or parenterally and must determine the appropriate

dose of the drug for the given infection. Finally, it is important to monitor the response of the patient to antimicrobial therapy to assure optimal outcome.

特 別 講 演

キノロン薬開発の軌跡と展望

清水當尚

大日本製薬株式会社

キノロン薬が発見されてから30年以上が経過し、その間多くの化合物が合成され且つ検討されてきた。その結果これ迄に十数種の化合物が抗菌剤として登場し実用に供せられてきた。そのうち多くのものが我が国由来のものであることは注目に値する。現在ではキノロン薬は抗菌薬の一つの系統として位置づけられる様になり、初期には必ずしも明らかでなかった化学療法的特徴、注意すべき副作用、選択毒性のメカニズムなどが次第に明らかになって来ている。

キノロン薬開発の歴史は四段階に分けて考えると分かりやすい。第一段階(1962~1969)ではナリジクス酸、ピロミド酸が発見され、主にグラム陰性菌に抗菌作用を有し、抗生物質と交差耐性を示さず尿路、腸管および胆道感染症に使用された。第二段階(1970~1977)では代謝的に安定なシノキサシン、ピベミド酸が発表され、そのうち7位にピペラジニル基をもつピベミド酸はナリジクス酸耐性菌にもある程度の抗菌作用を示し、組織移行性も良好で、中耳炎、副鼻腔炎に適応が拡大された。第三段階(1978~1985)では、ノフロキサシン、エノキサシン、オフロキサシン、シプロキサシン、ロメフロキサシンのような、いわゆるニューキノロンが出現した時代である。ニューキノロンはグラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌、ブドウ糖非発酵菌にも作用し、抗菌力も1オーダー前後強くなり且つ組織移行性も良好であったため、全身各部の感染症に用いられ、この系統の薬剤が広く注目されるようになった。第四段階(1986~現在)では、フレロキサシン、トスフロキサシン、レボフロキサシン、スパルフロキサシンなどが開発、市販された。これらのうち、トスフロキサシンとスパルフロキサシンのブドウ球菌、肺炎球菌、嫌気性菌、クラミジア属、マイコプラズマ属に対する抗菌力は従来のニューキノロン

に比し1オーダー以上強くなっており、後者の抗結核菌作用はイソニアジドに匹敵する。またフレロキサシンとスパルフロキサシンの血中半減期はそれぞれ10および17時間と長く、一日一回投与による治療が可能となった。

ニューキノロン薬は抗菌薬の中では広い抗菌スペクトルを有し、臨床効果の切れ味も良いと言われている。その理由として抗菌力のほかに、強い殺菌作用、良好な組織移行性および細胞内透過性が挙げられる。またキノロン薬の選択毒性は原核細胞に存在し、真核細胞には存在しないDNAジャイレースをターゲットとするためと考えられている。

キノロン薬の注意すべき副作用として、中枢作用、薬物相互作用、光線過敏症などがあるが、それらは抗菌作用とは異なるメカニズムで発現し、その機作も明らかにされつつある。

将来キノロン薬の改善点として、抗菌作用では特殊菌例例えば緑膿菌、H. pylori、抗酸菌などに対する抗菌力の増強、また安全性のより一層の向上、コストパフォーマンスや、治療日数の短縮の可能性、QOLへの貢献などであろう。またキノロン耐性克服の可能性の追求も重要である。更に抗菌薬以外の領域への展開も将来の課題として視野に入れておくべきであろう。

キノロン薬30年に亘る軌跡をたどり、将来の展望につき私見を述べた。

教育講演

癌化学療法—その問題点と将来

塚越 茂

癌研、癌化学療法センター

1950年代より現在にかけて、相次いで開発されてきた抗癌剤のうち、mitomycin Cやbleomycinなどはわが国で研究開発されたものとして、今も癌治療の有効な

薬剤となっている。癌化学療法の進歩発展は、新しく優れた抗癌剤の出現に支えられるところが大きい、そのほか表1に示すような進展がみられている。そこで以下に新抗癌薬の話題、開発に関連して二次的な問題となっている薬剤耐性の問題、また最近の癌医療の話題からいくつかを取り上げて述べてみたい。

1. 新抗癌薬開発—問題点と将来

わが国では最近、肺癌、消化器癌の発生がかなりの頻度でみられるようになり、また婦人科癌、乳癌の発生も少なくない。このような固形癌は難治性のものが多いため、進行癌で見つかった場合、薬物療法の役割は極めて大きいものといえる。そのため、肺癌をはじめとする、わが国において発生頻度の大きい癌腫に有効な薬剤を見出す必要がある。これまでに見出された抗癌剤の単独ないし他剤との併用により有効性が大きいものに表2に示すような癌が知られている。血液癌、小児癌、婦人の癌、睾丸腫瘍などには優れた薬物療法が適用されている。しかし、上述したようなわが国に発生頻度の大きい癌に有効性を十分に発揮するものはそう多いものではない。そのような状況の中で、最近注目されているのは植物由来の抗癌物質の研究開発である。その様な例を表3

Table 1. Recent progresses in cancer chemotherapy

- 1) Development of new anticancer drugs: search for new drugs effective to solid cancer from natural origin
- 2) Development of new combination therapy based on biochemical modulation
- 3) Development of new drugs to reduce the side effects of anticancer drugs
- 4) Progresses of the studies to potentiate antitumor effects of drugs
- 5) Development of new drug formulation from the studies of drug delivery system (DDS)
- 6) Drug treatment to consider the patient's right
- 7) Others

Table 2. Curability of disseminated cancer with drugs*

Disease	Therapy	Probable cure rate
Adults		
Diffuse histiocytic lymphoma (stages III and IV)	Combination chemotherapy	50% or greater
Hodgkin's disease (stage III or IV)	Combination chemotherapy	50% or greater
Testicular carcinoma (stage III)	Combination chemotherapy ± surgery	75% or greater
Gestational choriocarcinoma	Methotrexate ± actinomycin D	90%
Ovarian carcinoma	Alkylating agents or combination chemotherapy	10-20%
Acute myelocytic leukemia	Combination chemotherapy	20%
Children		
Acute lymphocytic leukemia } Non-Hodgkin's lymphoma }	Combination chemotherapy and cranial irradiation	50% or greater
Burkitt lymphoma	Cyclophosphamide or combination chemotherapy	50% or greater
Wilms tumor } Childhood sarcomas }	Surgery, chemotherapy, and irradiation	50% or greater

* (From Chabner, B. A., 1990)

に示した。この中のいくつかは既に臨床試験も終了しており、いずれ癌治療薬として登場する可能性もある。このほかにもフツ化ピリミジン製剤 (5-FU 系統) に興味ある固形癌に対する効果を発揮しているものもあり、新薬の開発も今や世界の一流レベルにあるともいえよう。

2. 薬剤耐性の問題

感染症治療薬の場合と同様に、癌患者も同一種の薬剤で繰り返し治療していると次第に有効性がみられなくなることがある。それには、表4に示すように、作用機序に関連するものと、そうでないものがあると考えられている。

特に作用機序に関連した耐性として現在、研究上のトピックスの一つになっているのが、多剤耐性の問題であり、doxorubicin 類, vinca alkaloid 製剤, actinomycin D, etoposide 類などは構造的に相互関係はないが、耐性細胞では、膜面に P 糖蛋白が発現していて、耐性発現の一担を荷っている。このような多剤耐性を含め、抗癌剤による治療が有効性を発揮しにくくなった場合には、表5に示すような、いろいろな試みが行われている。薬剤耐性が効果的に克服できれば癌治療成績の一層の向上も期待されるので、この方面の研究は重要な課題となっている。

3. 癌治療における目標

癌化学療法においても、最終的には癌患者の延命と QOL の向上をはかることに目標を置くようになってきた。抗癌剤の多くは副作用の発現が大きいため QOL を損なうことが少なくない。そのために現在表6に示すような努力が続けられている。このような努力のうち、現

Table 3. Development of novel anticancer drugs from plant origin

1. Topoisomerase I inhibitors
 - Camptothecin derivatives
 - Irinotecan (CPT-11)
 - Topotecan
2. Topoisomerase II inhibitors
 - Etoposide derivative (NK-611)
3. Tubulin interacting agents
 - Taxol, Taxotere
 - Navelvine

Table 4. Mechanisms for drug resistance

1. Drug resistance relating to the mode of action
 - a. Increase of the activity of target enzyme
 - b. Change of affinity to target enzyme or receptors
 - c. Decrease of drug activation
 - d. Increase of drug activation
 - e. Increase of utilization of alternate metabolic pathway
 - f. Accelerated repair of the induced lesion
2. Drug resistance
 - a. Decreased cellular transport
 - b. Increase of drug inactivation
 - c. Change of tumor-growth kinetics

Table 5. Trials to overcome drug resistance

1. Change of drug administration (dose, schedule, route)
2. Change of drug formulation
3. Application of combined modalities
 - a. Kinetic reasons
 - b. Biochemical reasons
 - c. Pharmacological reasons
 - b. Immunological reasons
4. Adjuvant chemotherapy (Early treatment)

Table 6. Methods for QOL improvement

1. Development of drugs having high tumor affinity
2. Device of new drug formulation from the aspect of drug delivery system
3. Development to potentiate anticancer efficacies and to reduce toxicity
4. Combined modalities to reduce anticancer drug toxicities
5. Preparation of new analogues to reduce the major toxicities of parent drug

Table 7. Methods to reduce side effects of anticancer drugs

1. Combination of cytokines (G-CSF etc.)
2. Application of antiemetics
3. Device to reduce stomatitis
4. Development of a method to reduce formation of active drug in the small intestine (to reduce diarrhea)
5. Others

在、癌治療には、制吐剤やサイトカインを用いて、それぞれ悪心・嘔吐および骨髄抑制からの救済療法が行われている。これらを含め表7に示すような QOL 向上を含め、副作用を軽減する方法が研究されており、二十一世紀に向っての癌治療の向上が期待されている。

おわりに

癌化学療法においては、わが国に多い進行した固形癌の治療を対象として行われている。それを支えるには、新しい抗癌剤を研究開発していくことが必要であり、また、抗癌剤耐性が発現した場合にはそれを克服していく方法を考える必要がある。癌治療においては最終的には癌患者の延命や QOL の向上を目標とするようになってきたが、そのために副作用を軽減する手段を考え、さらに癌に選択的にはたらく薬物の研究開発が必要とされている。

結核・非定型抗酸菌症

—その問題点と将来—

久世文幸

京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学，第一内科
はじめに

平成5年度のわが国の結核は，死因順位21位，新登録患者から見た全結核と排菌陽性肺結核の罹患率は，それぞれ38.0（実数47,437人）と15.0（実数18,666人）と報告されており，結核の罹患率の減少が約20年にわたって鈍化していること，特に「排菌陽性肺結核」の減少傾向が近年見られていないことは懸念されることである。社会全般の結核に対する関心の低下による，患者受診の遅れ，医師の診断の遅れ，あるいは急速進展例の増加傾向などが指摘されている。また，結核菌以外の抗酸菌による感染症（非定型抗酸菌症，以下AM症）が徐々に増加傾向にあることも注意すべき事柄である。

1. 最近のトピック

最近の米合衆国での多剤耐性結核の流行は全世界に衝撃を与えている。結核の治療に枢要な薬剤全てに耐性が見られ，結核が関与したと考えられる死亡率が72～89%，死亡までの期間の中央値が4週から16週という驚くべき数値である。HIV感染患者が中心に流行したものであるが，結核の発症がHIV感染の比較的早期に見られ，結核に対する治療効果は良好であるとされていることから考えると，耐性結核の治療の困難性を目の当たりに見せつけられた感がある。また，HIV陰性者も数%以上発症しており，多剤耐性菌の感染力の弱さという従来の安易な考えも，特にcompromised hostの管理には通用しない様である。

HIV感染患者に合併する結核の肺病変の診断の困難性が指摘されている。いわゆる「成人型肺結核」と同様な限局性肺病変も見られるが，縦隔・肺門リンパ節病変を高率に合併した病型，また，画像的に不明瞭で，所見を見落とす可能性のある肺野の“淡いびまん性陰影”などは注意すべきであろう（症例呈示）。

わが国では，なお多剤耐性結核が少なく，一般の関心は薄い，未治療（初回）多剤耐性肺結核が散見されており，今後の慎重な観察が必要である。RFP，INH両者に耐性のある患者の化学療法はまず成功しないと考えてよく，早期に外科治療の適応考慮が欠かせない（症例呈示）。

2. ミコバクテリア（抗酸菌）感染症の現状

抗酸菌感染症は大別して，結核菌群による「結核」，らい菌によるleprocy，それ以外の種々な抗酸菌によるAM症の3群がある。牛型菌による結核は，諸外国ではなお問題点の1つであるが，わが国の「結核」はまず結核菌（*M. tuberculosis*）によると考えて良い。

AM症は，現在排菌陽性抗酸菌感染症の10～15%を占めており，内訳を見ると，その7～8割が*M. avium* complex症（MAC症）で，残りの多くのものが*M. kansasii*症である。抗酸菌感染症の領域でも，最近原因菌種の多様化が見られ，*M. fortuitum*，*M. chelonae*，*M. szulgai*，*M. nonchromogenicum*症などに遭遇する機会がある。

3. 結核とAM症の病態

実際の臨床において，結核とAM症を大別して考えるについては，診断・管理について2,3の相違点を理解しておくべきであろう。結核の感染源は，まず例外なくヒトであるが，AMのヒトへの感染は，恐らく自然環境からであろうと推測されている。結核のごとき明らかな集団感染の事例はなく，「伝染病」としての取り扱いはされていない。AM症患者から排出された菌が他の宿主に感染し，それが発症につながっていく連続的なevidenceが得られていない，というのがより正確な表現であろう。

日和見感染傾向は，結核，*M. kansasii*症，MAC症と次第に強くなっている。これに反して，抗結核薬を中心とした薬剤の治療効果は，結核と*M. kansasii*症では良好であるが，MAC症の難治性は広く知られている。MAC症における免疫学的側面も次第に明らかになっており，MACの感染成立自体が宿主の細胞性免疫能の低下をもたらす，MACの持続感染を容易にしていることが示唆されている。

結核菌の証明は，ほとんど例外なく「結核」の診断に直結するのに対し，AM症の診断は，臨床材料からの菌の分離状況と，病理所見あるいは臨床所見をより慎重に勘案する必要がある。これは，抗酸菌以外の日和見感染の診断に際しての注意点と同様である。肺感染症の診断では，特に喀痰からの分離集落数の確認が主きをなしている（診断基準につき提示）。

3. 結核とAM症の臨床像—肺感染を中心に—

実際の臨床において遭遇する頻度の高い成人型肺結核の初期病変は，85%程度にS¹，S²，S¹⁺²，S⁶に見られ，明らかな随伴陰影を伴うことが画像的な特徴とされている。しかし，いわゆる下肺野結核，中葉・舌舌区の罹患，肺葉全体をびまん性に侵す「乾酪性肺炎」，気管・気管支結核に伴う肺葉単位の無気肺，孤立性陰影を呈し肺癌との鑑別に困難を伴う「結核腫」などの病型も忘れてはならない。

AM症の肺病態を理解するために，“胸膜とか肺の既往疾患の遺残巣，あるいは合併症による肺の器質的変化を基礎に発症する”「二次感染型」と，“いわゆる健康肺に発症したと考えられる”「一次感染型」に分ける概念がある。この枠組みを用いてAM症を見ると，*M. kansasii*症では，成人型肺結核に類似した「一次感染型」が多いのに比較し，MAC症では，「二次感染型」

が圧倒的に多いと云い得る（症例呈示）。従って、MAC 症では既存の肺病変の修飾を受けてその画像は多彩で統一的に理解することは困難である。

しかし、最近 MAC 症においても「一次感染型」と考えられる病型が増加している印象を受ける。中・高齢の女性に圧倒的に多く見られ、中葉・舌区の末梢性小結節病変から、気管支拡張性変化を伴うびまん性病変、さらに肺葉単位の破壊から全肺病変へと進行する病型で、緩徐ではあるが進行性である。この病型は、従来から女性に多い特殊型として記載されて来た、「中葉・舌区型」、「慢性気管支炎型」、「気管支拡張型」を包含するものと考えられる（画像提示）。

慢性気道感染で、気管支拡張症を基礎に発症する「二次感染型」MAC 症もたしかに存在し、その他にも、破壊性の強い進行性の多発性空洞病変の病態解析については、なお今後の検討が必要であるが、MAC 症においては、「一次感染型」、「二次感染型」共に気道病変の関与が大きい印象がある。なお、「二次感染型」には空洞病変が多く、肺結核遺残空洞、肺嚢胞、胸膜炎・膿胸への感染、肺手術後の膨張不全腔への感染、塵肺をはじめとするびまん性肺炎患への感染などがある。

結核と同様、AM 症の罹患部位は多様で、粟粒結核に対応する予後の悪い全身播種型感染もあり、HIV 感染末期に高頻度に合併する MAC の全身播種型感染あるいは肺外の罹患は AIDS の指標疾患の 1 つとされていることは周知のことである。

4. 臨床細菌学（診断）の進歩

種々な「核酸増幅法」と、菌種に特異的な DNA のハイブリダイゼーションを利用した菌種の鑑別・同定法が急速に導入されつつある。

PCR 法をはじめとする「核酸増幅法」は、喀痰などの臨床材料から、直接菌種を確認することが可能で、すでに 2 種類のキット（「DNA プローブ「中外」-MTD」と「アンプリコア」）が市販されている。純培養菌などでは驚嘆すべき感度を示すこれらの手技も、実際に喀痰を対象とした場合、検出感度はかなり低下し、現時点での到達点は、ほぼ従来の培養検出感度と同等であろうと思われる。従来の喀痰塗抹抗酸性染色は、極めて簡易で迅速性に富んでいるが、感度が低いこと、また、菌種の確認が出来ないこと、抗酸菌、特に結核菌の分離培養が長期間を要することと相まって、「核酸増幅法」への期待は大きい。従来からの塗抹染色と分離培養、さらに分離菌を用いた薬剤感受性検査（耐性検査）の流れの中に、これらの新しい手技の利点を生かし、細菌学的診断法を改善していくには、今後臨床家のためまぬ努力が必要である。

さて、分離菌種の鑑別・同定法は、生化学的検査を主体とした従来の方法にかわり DNA 診断法の確立で、その所用時間が大幅に短縮された。結核菌と MAC を対

象とした「アキュプローブ」、多菌種を対象とした「DDH マイコバクテリア「極東」」がすでに繁用されている。しかし、菌株によっては判定困難な場合もあり、現状では従来の方法を使用する場合も少なからずある。

現在、分離培養自体の迅速化も鋭意検討されており、従来の固形卵培地（小川培地とその改良培地）にかわり、液体培地での分離が次第に普及しつつある。「MB チェック」を使用している施設も多いが、今後共手技は改善されていくと考えられる。

5. 治療の現状

RFP、INH の 2 剤を主軸とし、SM あるいは EB を併用する初回肺結核に対する標準化学療法は、その卓越した菌陰性化率で治療の改善に大きく寄与した。しかし、結核治療の現状は、なお樂觀視するまでには至っておらず、その問題点として、(1) 少数ながら持続排菌に至る症例、(2) 初回未治療耐性例（多剤耐性例も少数ながら散見する）、(3) 副作用例、(4) 再発例、(5) 患者の compliance の不足にもとづく治療中断例、(6) 発見時超重症による早期死亡例、などがある。演者の試算では、初回未治療菌陽性肺結核で究極的の治癒に持ち込める症例は、恐らく 95% を下回ることも十分あり得る。

RFP を含む抗結核薬 3 剤併用が有効な *M. kansasii* 症を除くと、MAC 症をはじめとする AM 症の治療法は確立以前の段階である。MAC 症では、抗結核薬の多剤併用で、一時的に病状の改善を得られることはあるが、長期予後は極めて悪いといえる。

おわりに

抗酸菌感染症治療薬の開発は、RFP の導入以来長らく頓挫しているが、結核に対しては多剤耐性結核への対応、また、さらなる治療の改善を目指して新しい薬剤の開発を活性化する必要は大きい。すでに臨床的に有効性が示されている OFLX 系の結核治療への導入は焦眉の急であるし、MAC 症をはじめとする AM 症への対応は、まだ端緒にも付いていない。rifamycin 誘導体である rifabutin (FDA により承認、HIV 感染に伴う結核〔あるいは MAC〕の主として発症予防に使用)、rifapentin (基礎的検討段階)、ニューキノロン系薬剤の検討など、米国を中心として新薬開発の気運はようやく高まりつつある。また、clarithromycin の MAC 感染症への使用 (HIV 合併の播種型 MAC 症に対する多剤併用の 1 剤として FDA 承認) も最近のトピックである。結核、MAC 両者に RFP を大幅に凌駕する、わが国で開発中の rifamycin 誘導体、KRM-1648 (基礎検討段階) も、近い将来臨床検討へ向けて期待が持たれている。

参考文献

- 1) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課監修: 結核の統計 1994。財団法人結核予防会、東京、1994
- 2) 厚生省保健医療局結核難病感染症課編: 昭和 61 年度改正 結核医療の基準とその解説。財団法人結核予防

- 会, 東京, 1986
- 3) 日本結核病学会治療委員会: 治療委員会報告 非定型抗酸菌症の治療に関する見解. 結核 62(2): 77~80, 1987
 - 4) 山本 普, 網谷良一, 久世文幸, 鈴木克洋: 新 rifamycin 誘導体の *Mycobacterium tuberculosis* と *M. avium* complex に対する *in vitro* 抗菌作用. 結核 65(12): 805~810, 1990
 - 5) 久世文幸, 山本 普, 網谷良一, 鈴木克洋: 新 rifamycin 誘導体の *Mycobacterium tuberculosis* と *M. avium* complex に対する *in vivo* 活性. 結核 66(1): 7~12, 1991
 - 6) Klemens S P, Grossi M A, Cynamon M H: Activity of KRM-1648 a new benzoxazinorifamycin, against *M. tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 38(10): 2245~2248, 1994

新薬シンポジウム: Azithromycin

概 要

島田 馨

社会保険中央総合病院

Azithromycin はファイザー社で研究・開発された, アザライド系抗生物質であり, エリスロマイシンのラクトン環の 9a 位に N-メチル基を導入した 15 員環の構造を有する。

本剤はグラム陽性菌から *M. catarrhalis*, *H. influenzae* 等のグラム陰性菌に対して, 広範囲な抗菌スペクトルを有し, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* に対しても抗菌活性を発揮する。各種動物における経口投与で, 血中濃度は比較的低いにもかかわらず, 高い組織内濃度が得られると共に良好な病巣への移行性を示し, 各種実験的感染症に対して十分な治療効果を示した。本剤は貪食細胞に高濃度に取り込まれて感染組織に運ばれ, 感染部位で遊離されることが確認された。一般毒性試験, 生殖・発生試験, 抗原性試験, 変異原生試験及び一般薬理試験等の非臨床試験並びに臨床第一相試験において安全性が確認され, 抗菌力, 体内動態の成績からも臨床的有用性が期待されたので, 平成 3 年 11 月より研究会が組織され, 本剤の基礎的並びに臨床的検討が行われてきた。また, 平成 4 年 10 月より肺炎を対象に, 平成 5 年 4 月より皮膚科領域感染症を対象に用量設定試験が実施された。さらに, これらの成績をもとに肺炎, 慢性気道感染症, 口腔外科及び皮膚科領域感染症を対象とした 4 つの二重盲検比較試験が行われ, 口腔外科領域においては, 試験成績が判明している。

I. 海外での開発の状況

J. T. Henderson

ファイザー社

アジスロマイシンは全く新しい部類の抗生物質であ

り, 15 員環という奇数のラクトン環を有する点において, EM, CAM といった従来のマクロライドなどと構造的に異なる。本剤の抗菌力は EM より広く, グラム陽性・陰性菌, 細胞内増殖菌と広範囲の菌に対して有効である。とりわけ, 薬物動態に特徴を有しており, 血清中濃度は低いが分布容積が大きく且つ血清中の半減期は 3 日間に及ぶ。特に組織中濃度が血清中よりも約 10 倍程高く, 1 日 1 回 500 mg の 3 日間投与により組織中濃度は約 10 日間程保持されるという従来の抗菌剤には見られない特徴を示している。

本剤の組織移行は貪食細胞中に含まれ, その後感染部位に移行し, そこで菌と接触する際に細胞中より遊離されることが分かっている。これらの事は動物実験により説明されており感染部位における薬剤濃度が非感染部位より高いこと, また肝組織において, シプロフロキサシンとの比較試験により組織における本剤の残存菌数が 1/5 以下であることを示している。即ちアジスロマイシンは組織中に高濃度に存在し, また感染部位に選択的に移行し, 効果を発揮する Targeted Delivery System を兼ね備えた薬剤と言える。

海外の試験データによると呼吸器感染症において本剤は 1 日 1 回の 3 日間投与がクラリスロマイシンの 200 mg 1 日 1 回 10 日間投与と同等の成績を示している。また, 小児における中耳炎において, 本剤 10 mg 1 日 1 回 3 日間投与はアモキシシリン 10 mg/kg 10 日間投与と臨床効果が同等であった。

アジスロマイシンは米国において既に発売されているが, 特徴ある薬物動態を反映して, 3 日間投与という短期療法により優れた臨床効果を達成している。既に米国, 英国を含む 29 カ国において発売されており, 1,300 万人の患者に投与され, 安全性が確認されている。現在“結核等における日和見感染”の長期投与による臨床試験, 静注剤の治験等が進行している。

アジスロマイシンの安全性は, 治験における対照薬と比較した結果, ほぼ β -ラクタム剤に等しく, 副作用の発現率は EM より低い。現在, 米国においては最高投与量 1 日 1 回 1.2 g, 平均投与量 600 mg で 6 カ月間の投与が *Mycobacterium avium* 感染に行われている。

強調したい点は本剤は 3 日間投与により 7~10 日投与の他剤に匹敵する臨床効果が得られることである。

II. 細菌学的検討

山口恵三

東邦大学微生物学

1. AZM はグラム陽性菌から陰性菌に及ぶ抗菌力を有し, 嫌気性菌に対しても良好な抗菌力を示した。クラミジア, マイコプラズマに対しても強い抗菌力を示した。臨床分離株に対しては, グラム陽性菌に EM 及び