

呼吸器感染症に対するazithromycinの基礎的、臨床的研究

大道光秀・平賀洋明・山田 玄

札幌鉄道病院呼吸器科*

新たに開発されたアザライド系抗菌薬azithromycin(AZM)を呼吸器感染症患者に投与し、経時的な血清中・喀痰中濃度推移および臨床的有用性について検討した。

気管支拡張症の感染時1例にAZM 500mgを1日1回3日間投与し、初回投与から14日目まで毎日喀痰を採取し、喀痰検体中のAZM濃度を測定した。喀痰中濃度のピークは開始日、2日目、3日目とも投与後6～8時間後に見られ、その値は1.76 μ g/ml, 5.62 μ g/ml, 7.42 μ g/mlであった。1～1.5時間後の喀痰中濃度/血清中濃度比は0.697～32.6の範囲にあった。

臨床的検討は肺炎4例、慢性気管支炎1例、気管支拡張症の感染時3例、気管支喘息の2次感染4例、肺線維症の2次感染1例の計13例に対し、250mgまたは500mgを1日1回、3日間経口投与した。

臨床効果は、著効2例、有効11例で有効率は100%であった。

細菌学的効果の検討では起炎菌と判定された*Streptococcus pneumoniae* 2株、*Streptococcus pyogenes* 1株、*Enterobacter cloacae* 1株、*Haemophilus influenzae* 1株、*Haemophilus parahaemolyticus* 1株の計6株は消失した。しかし、*S. pneumoniae* 1株は不変であった。副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。

Key words : azithromycin, CP-62, 993, 呼吸器感染症

Azithromycin(AZM)は、ファイザー社で開発されたアザライド系抗菌薬であり、その化学構造はerythromycinの14員環の9a位にN-メチル基を導入した15員環を有している。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌およびマイコプラズマ等の病原微生物に対して強い抗菌力を有する。中でも*Moraxella catarrhalis*、*Haemophilus influenzae*に対して従来のマクロライドと比し優れた抗菌力を有しており、実験感染症でもMICをよく反映した*in vivo*効果が得られている^{1,2)}。

本剤の血中半減期は60～70時間と長く、また、扁桃、肺臓等の各諸臓器によく移行し、その組織内濃度の消失半減期も56～70時間と既存のマクロライド系抗菌薬と比較して極めて長いことが確かめられている³⁾。

今回は本剤を呼吸器感染症に使用し、喀痰への移行および臨床的有用性について検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 血清中濃度および喀痰中濃度測定

当科に入院中の気管支拡張症に伴う感染症患者で参加同意の得られた1例を対象として検討を行った。本剤1回500mg(250mg錠×2)を1日1回、朝食後3日間経口投与し、採血については初回服薬後1.5時間、25.5時間、49時間に、喀痰については開始日の服薬後1.5時間から14日の319.5時間まで36検体採取した。これら血清および喀痰中の本剤の濃度を*Micrococcus luteus* ATCC 9341

株を検定菌とするバイオアッセイ法⁴⁾で測定した(測定機関:(株)三菱化学ビーシーエル)。

2. 臨床的検討

平成4年6月から平成5年8月までに当科を受診し、同意の得られた呼吸器感染症患者を対象とした。その内訳は、膿性痰の喀出、発熱、咳嗽、CRP陽性化、白血球増多、胸部X線異常陰影などの感染症状が明らかな肺炎4例、慢性気管支炎1例、気管支拡張症の感染時3例、気管支喘息の2次感染4例、肺線維症の2次感染1例の計13例であった。この中には妊婦、授乳中の婦人、重篤な腎あるいは肝機能障害を有する患者、マクロライド系抗菌薬に対してアレルギーの既往のある患者は含まれていない。

投与方法は本剤250mgまたは500mgを1日1回3日間経口投与した。投与量はTable 1のとおりで、総投与量は0.75gまたは1.5gであった。性別は男性4例、女性9例、年齢は最低が30歳で最高が77歳であった。重症度別では軽症10例、中等症3例であった。基礎疾患を有しないもの5例、有するもの8例であり、基礎疾患の内訳は慢性気管支炎1例、気管支喘息4例、気管支喘息+サルコイドーシス1例、陳旧性肺結核1例、肺線維症1例であった。

喀痰より起炎菌が確認できた症例は、単独菌感染5例、複数菌感染1例であり、単独菌感染の内訳は*Streptococcus pneumoniae* 3株、*Streptococcus pyogenes* 1株、*H. influen-*

*〒060 札幌市中央区北3条東1-1

zae 1株であった。複数菌感染の内訳は *Enterobacter cloacae* 1株 + *Haemophilus parahaemolyticus* 1株であった。分離菌は(株)三菱化学ビーシーエルに送付し、MIC測定を依頼した。

臨床症状は投与前および投与中は毎日観察し、臨床検査として、RBC, Hb, WBC, ALP, BUN, 血清クレアチニン値等を投与前後に測定した。

効果判定は、三木⁵⁾、松本⁶⁾の治療効果評価方式の点数化に空洞、蓄水、密度、濃度変化を加えた平賀⁷⁾の様式より著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能で判定した。

有用性については副作用などを勘案して極めて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階および判定不能にて判定した。

II. 成績

1. 血清中濃度および喀痰中濃度測定

本剤を1日500mg、3日間連続投与した時の血清中濃度、喀痰中濃度の推移をFig. 1に示した。血清中濃度は投与開始1.5時間後、2日後投与開始1.5時間後、3日後投与開始1時間後それぞれ0.04 μ g/ml, 0.14 μ g/ml, 0.11 μ g/mlであった。喀痰中濃度は開始日、1日後、2日後共に、概ね、投与後6~8時間に最高濃度を示し、それぞれ1.76, 5.62, 7.42 μ g/mlであった。1~1.5時間後の喀痰中濃度/血清中濃度比は0.697~32.6の範囲にあった。

また、投与開始7日後の喀痰中濃度は2.20~3.00 μ g/mlの範囲に分布した。

2. 臨床成績

対象とした13症例の概要をTable 1に示した。各評価の判定は、case 1, 9, 10では投与7日後、case 3では投与12日後、case 2, 4, 5, 6, 8, 11, 12, 13では投与14日後、case 7では投与17日後に行った。臨床効果は13例中、著効2例、有効11例で有効率は100%であった。各疾患別臨床効果をTable 2に示した。細菌学的効果は、起炎菌と判定された7株のうち、*S. pneumoniae* 2株、*S. pyogenes* 1株、*E. cloacae* 1株、*H. influenzae* 1株、*H. parahaemolyticus* 1株の計6株は消失したが、*S. pneumoniae* 1株は不変であった。

喀痰より分離された9株に対する本剤と他のマクロライド系抗菌薬およびcefaclorについてMICを測定した。10⁶CFU/ml接種によるその結果を、Table 3に示した。本剤のMIC値は既存の薬剤とほぼ同等であったが、*H. influenzae*に対してはAZMのMICが0.78 μ g/mlと最も小さい値を示した。有用性は極めて有用2例、有用11例であった。副作用、臨床検査値の異常は認められなかった(Table 4)。

III. 考察

本剤は従来のマクロライド系抗菌薬と同様の抗菌スペクトラムを有し、特に *M. catarrhalis*, *H. influenzae*等のグラム陰性菌、マイコプラズマ、クラミジアなどに対して優れた抗菌作用を示す¹⁾。今回、我々は呼吸器感染症13例に対し、本剤250mgまたは500mgを1日1回3日間投与した。今回の我々の成績では、分離された9株のうち6株が除菌され、その中の *H. influenzae*を初めとするグラ

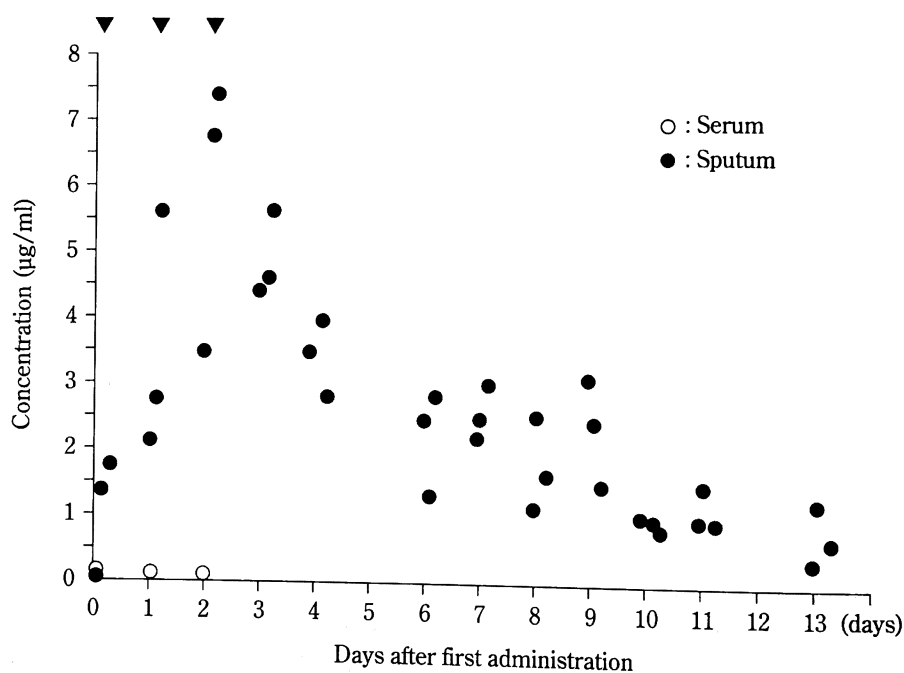


Fig. 1. Serum and sputum concentrations after oral administration of azithromycin 500mg \times 1 (3 days).

ム陰性桿菌4株に対するAZMのMICは既存のマクロライド抗菌薬に比し、小さい値であった。臨床効果には前臨床の*in vitro*の抗菌力よりもむしろ*in vivo*効果がよく反映していると思われ、13例中全例が有効以上で100%と高い有効率を示した。内科領域感染症の多数例の報告⁸⁾でも高い有効率を示しており、本剤が呼吸器感染症の治療に有効な薬剤であることが示された。

今回はわずかに1例の検討であったが、本剤の喀痰中濃度は高く、そのピーク値は、7.42 μ g/mlに達しており、本剤の優れた喀痰中移行が示された。また、投与開始後7日後においても約3 μ g/mlの喀痰中濃度が維持されており、本剤の特徴的体内動態を示す結果であった。また、このことは1日1回3日間という短期療法の有効性を裏付けるものであると考えられる。

Table 2. Clinical efficacy of azithromycin treatment by disease

Diagnosis	Daily dose and efficacy rate		Total
	250 mg \times 1	500 mg \times 1	
Pneumonia	1/1	3/3	4/4
Chronic bronchitis		1/1	1/1
Bronchiectasis + infection		3/3	3/3
Bronchial asthma + infection		4/4	4/4
Pulmonary fibrosis + infection		1/1	1/1
Total	1/1	12/12 (100%)	13/13 (100%)

Table 1. Clinical and bacteriological effects of azithromycin

Case	Age · Sex · BW (y)	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Chest X-P	Evaluation		Adverse reactions Remarks
										bacteriological	clinical	
1	56 · F · 50	pneumonia	0.25 \times 1 (3) 0.75	NF ↓ NF	38.5 ↓ 36.2	6200 ↓ 7500	3.03 ↓ 0.23	14 ↓ 9	improved	unknown	excellent	—
2	33 · F · 48	pneumonia	0.5 \times 1 (3) 1.5	○ <i>S. pneumoniae</i> (≡) ↓ NF	37.8 ↓ 35.8	8500 ↓ 4800	6.90 ↓ ≤0.2	38 ↓ 11	improved	eradicated	excellent	—
3	35 · F · 47	pneumonia	0.5 \times 1 (3) 1.5	NF ↓ (-)	37.6 ↓ 36.0	9100 ↓ 8600	0.42 ↓ ≤0.2	7 ↓ 8	improved	unknown	good	—
4	30 · F · 48	pneumonia	0.5 \times 1 (3) 1.5	○ <i>S. pneumoniae</i> (++) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (++)	37.6 ↓ 36.2	8100 ↓ 5100	4.17 ↓ 0.83	43 ↓ 22	improved	persisted	good	—
5	69 · M · 62	chronic bronchitis	0.5 \times 1 (3) 1.5	○ <i>H. parahaemolyticus</i> (≡) ○ <i>E. cloacae</i> (+) ↓ (-)	38.2 ↓ 36.7	9100 ↓ 9100	18.8 ↓ 6.67	35 ↓ 58	improved	eradicated	good	—
6	69 · M · 39	bronchiectasis + infection	0.5 \times 1 (3) 1.5	<i>S. marcescens</i> (++) <i>S. aureus</i> (+) ↓ <i>S. marcescens</i> (++) <i>S. aureus</i> (+)	37.1 ↓ 35.6	7400 ↓ 3300	7.49 ↓ 1.88	43 ↓ 29	no change	unknown	good	—
7	75 · M · 42	bronchiectasis + infection	0.5 \times 1 (3) 1.5	NF ↓ NF	37.8 ↓ 36.2	10100 ↓ 7700	9.47 ↓ 0.50	110 ↓ 19	no change	unknown	good	—
8	57 · M · 70	bronchiectasis + infection	0.5 \times 1 (3) 1.5	○ <i>H. influenzae</i> (≡) ↓ (-)	37.6 ↓ 36.0	8800 ↓ 5000	2.45 ↓ ≤0.2	20 ↓ 5	improved	eradicated	good	—
9	69 · F · 41.3	bronchial asthma + infection	0.5 \times 1 (3) 1.5	○ <i>S. pneumoniae</i> (≡) ↓ NF	36.8 ↓ 36.5	9900 ↓ 5300	8.90 ↓ ≤0.2	23 ↓ 6	no change	eradicated	good	—
10	77 · F · 59.1	bronchial asthma + infection	0.5 \times 1 (3) 1.5	NF ↓ NF	37.2 ↓ 36.8	6200 ↓ 7400	7.40 ↓ 0.77	42 ↓ 36	no change	unknown	good	—
11	51 · F · 69.5	bronchial asthma + infection	0.5 \times 1 (3) 1.5	○ <i>S. pyogenes</i> (++) ↓ NF	36.5 ↓ 36.1	8000 ↓ 9900	4.31 ↓ 0.30	28 ↓ 9	no change	eradicated	good	—
12	52 · F · 42	pulmonary fibrosis + infection	0.5 \times 1 (3) 1.5	NF ↓ (-)	38.8 ↓ 37.7	9100 ↓ 5400	2.49 ↓ 0.51	57 ↓ 58	no change	unknown	good	—
13	53 · F · 68	bronchial asthma + infection	0.5 \times 1 (3) 1.5	NF ↓ (-)	37.6 ↓ 36.0	7800 ↓ 7300	5.02 ↓ ≤0.2	56 ↓ 57	no change	unknown	good	—

BW: body weight BT: body temperature NF: normal flora ○: causative organism

Table 3. MICs ($\mu\text{g/ml}$) of azithromycin, erythromycin, clarithromycin and cefaclor against isolated organisms inoculum size 10^6 CFU/ml

Case no.	Organisms	Azithromycin	Erythromycin	Clarithromycin	Cefaclor
2	<i>S. pneumoniae</i>	0.20	0.05	≤ 0.025	0.39
4	<i>S. pneumoniae</i>	0.39	0.39	0.10	6.25
5	<i>H. parahaemolyticus</i> <i>E. cloacae</i>	1.56 12.5	3.13 >100	3.13 >100	0.78 6.25
6	<i>S. marcescens</i> <i>S. aureus</i>	100 50	>100 50	100 25	>100 3.13
8	<i>H. influenzae</i>	0.78	1.56	3.13	50
9	<i>S. pneumoniae</i>	0.10	0.39	0.20	0.39
11	<i>S. pyogenes</i>	0.10	0.05	0.05	0.20

Table 4. Clinical laboratory test data before and after administration of azithromycin

Case no.		Hb (g/dl)	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	PLT ($10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos. cell (%)	s-GOT (IU/l)	s-GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	B	12.6	415	32.7	6200	2.4	16	20	159	13	14.9	0.52
	A	13.0	435	38.2	7500	2.4	16	18	156	12	12.4	0.55
2	B	11.6	430	41.0	8500	2.9	22	38	358	71	12.2	0.37
	A	12.8	459	44.2	4800	2.0	22	26	299	72	11.5	0.48
3	B	13.0	412	39.8	9100	9.4	11	5	159	9	14.0	0.56
	A	12.3	385	32.6	8600	11.7	15	9	146	9	16.7	0.5
4	B	11.3	371	25.0	8100	3.4	8	7	116	7	12.7	0.54
	A	10.9	361	19.7	5100	4.7	11	8	97	5	17.4	0.57
5	B	13.4	451	24.6	9100	2.3	12	8	224	21	14.1	0.77
	A	12.2	418	37.8	9100	3.6	23	29	225	19	19.9	0.85
6	B	9.7	243	21.6	7400	2.7	7	3	120	29	14.2	0.69
	A	9.6	235	28.7	3300	5.6	10	8	129	32	13.6	0.79
7	B	11.0	364	34.8	10100	5.9	35	19	1112	117	21.8	0.59
	A	10.6	353	39.2	7700	3.1	23	15	362	33	21.1	0.59
8	B	15.6	477	19.1	8800	2.4	16	21	143	45	13.8	0.82
	A	14.1	443	27.2	5000	3.5	26	27	124	35	15.4	0.86
9	B	13.1	407	33.7	9900	1.6	19	18	241	NT	8.2	0.55
	A	13.3	417	48.4	5300	3.8	17	19	243	NT	8.1	0.54
10	B	11.6	389	25.2	6200	1.1	12	10	174	NT	30.5	1.26
	A	11.3	374	30.0	7400	1.0	9	8	153	NT	29.2	0.98
11	B	14.0	466	22.7	8000	3.0	21	32	146	41	10.5	0.62
	A	12.2	410	25.3	9900	6.4	13	12	115	28	9.7	0.71
12	B	14.5	373	24.6	9100	2.0	14	10	175	16	12.2	0.69
	A	10.6	348	28.0	5400	2.1	17	10	156	17	13.2	0.67
13	B	12.1	419	33.1	7800	0.2	16	13	166	21	11.8	0.70
	A	11.5	403	34.1	7300	1.3	16	15	156	16	12.2	0.66

B: before A: after Eos.: eosinophilic NT: not tested

安全性に関しては、本剤に起因する副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上より本剤は、グラム陽性菌および *M. catarrhalis*, *H. influenzae* 等のグラム陰性菌による肺炎や慢性気道感染症の治療において有用性の高い薬剤と思われた。

文 献

- 1) Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R: Spectrum and mode of action of azithromycin (CP62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1939~1947, 1987
- 2) Rylander M, Hallander H O: *In vitro* comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and new macrolide CP-62, 993 against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Scand J Infect Dis Suppl.* 53: 12~17, 1988
- 3) Foulds G, Shepard R M, Johnson R B: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 25, Suppl A: 73~82, 1990
- 4) 沢田安房, 武藤秀弥, 榎垣一憲, 下岡新雄: Azithromycin の体液内濃度測定法に関する研究。日本化学療法学会雑誌 43 (S-6): 100~109, 1995
- 5) 三木文雄: 呼吸器感染症に対する抗菌剤の効果判定基準 2. 肺炎, 肺化膿症。 *Chemotherapy* 28: 1416~1420, 1980
- 6) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性下気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究。 *Chemotherapy* 34: 316~330, 1986
- 7) 平賀洋明, 阿部政次, 菊地弘毅, 中橋 勝: 他剤無効の慢性呼吸器感染症に対するセフォキシチンの臨床的研究。 *Jap J Antibiotics* 33: 1111~1124, 1980
- 8) 島田 馨, 他: 第41回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Azithromycin, 東京, 1994

Fundamental and clinical studies of azithromycin against respiratory infection

Mitsuhide Ohmichi, Yohmei Hiraga and Gen Yamada

Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company
Higashi-1-1, Kita-3-jo, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

A newly developed antibacterial agent derived from azalide, azithromycin (AZM), was administered to a patient with respiratory infection to examine the concentrations in blood and sputum with time as well as its clinical usefulness. AZM at a dose of 500 mg was administered once a day for 3 days to an infected patient with bronchiectasia. Sputum samples were obtained daily from days 1 to 14 to determine their AZM concentrations. The peak concentration in sputum appeared 6~8 hours after administration on days 1, 2 and 3, with values of 1.76, 5.62 and 7.42 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively. The ratio of concentration in sputum to that in serum 1~1.5 hours after administration ranged from 0.697 to 32.6. Clinical examination was carried out in 13 patients, including 4 cases of pneumonia, 1 of chronic bronchitis, 3 of bronchiectasia + infection, 2 of bronchial asthma + secondary infection, and 1 of pulmonary fibrinosis + secondary infection. AZM was orally administered at a dose of 250 or 500 mg, once a day, for 3 days. The result was evaluated as excellent in 2 cases and good in 11 cases, an efficacy rate of 100%.

Bacteriologically, 6 causative strains, including 2 of *Streptococcus pneumoniae* and 1 each of *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parahaemolyticus*, were eradicated by AZM. However, 1 strain, including 1 of *S. pneumoniae* showed no changes. No adverse reactions or abnormal laboratory changes were observed during the study period.