

呼吸器感染症に対するazithromycinの基礎的・臨床的検討

丹野恭夫¹⁾・西岡きよ・荻原央子・大野 勲・前田貴美人・佐藤裕子・白土邦男

東北大学医学部第一内科*

(¹⁾現：筑波技術短期大学附属診療所)

新規マクロライド系抗生物質azithromycinの臨床分離株(3菌種) *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*に対する *in vitro*での抗菌力を測定したところ、MIC₉₀値は *S. pneumoniae*が $0.78\mu\text{g}/\text{ml}$, *M. catarrhalis*が $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$, *H. influenzae*が $3.13\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

本剤を11例の呼吸器感染症に投与しその有効性と安全性を検討した。呼吸器感染症11例に対し、AZM 250mgまたは500mgを1日1回、2~4日間投与し、以下の成績を得た。起炎菌で消失したのは、*M. catarrhalis* 3株全て、*H. influenzae* 3株中1株、*S. pneumoniae* 2株全てであった。*Pseudomonas aeruginosa*が1株分離されたが、本剤投与2日後より他の抗菌薬を使用したため、細菌学的効果は不明であった。臨床効果は有効7例(急性気管支炎2例、慢性気管支炎2例、陳旧性肺結核+感染3例)、やや有効1例(慢性肺気腫+感染1例)、無効2例(急性咽喉頭炎1例、慢性気管支炎1例)、判定不能1例(びまん性汎細気管支炎の急性増悪1例)で、有効率は70.0%であった。自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査値異常変動は1例に肝機能検査値の上昇が認められた。

Key words : azithromycin, 呼吸器感染症, 臨床効果

Azithromycin (AZM) はファイザー社で開発された新しいマクロライド系抗生物質であり、エリスロマイシンの14員環ラクトンにメチル置換窒素を導入した15員環の構造を有するためアザライド系抗生物質とも呼ばれている。本剤は、従来のマクロライドに比し、*Haemophilus influenzae*に優れた抗菌力を發揮すると同時に*Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*に対しても優れた抗菌活性を有する^{1,2)}。

本剤は酸に対して安定であり³⁾、消化管からの吸収が良く、組織および体液への移行に優れ、長期間にわたり高い組織内濃度が維持される⁴⁾。このような特徴から本剤は呼吸器感染症に対して、1日1回3日間投与で臨床効果が期待されている。

今回、我々は本剤を11例の呼吸器感染症に使用しその有効性と安全性を検討した。

I. 材料および方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力測定

呼吸器感染症患者より分離された *S. pneumoniae* 79株、*M. catarrhalis* 52株、*H. influenzae* 52株についてAZM, erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), ampicillin (ABPC) のMICを測定した。

MICは日本化学会標準法⁵⁾に準じて測定した。測定培地は感受性ディスク用培地(栄研)を使用し、発育支持のため、*S. pneumoniae*は5%羊脱線維素血液を、*H. influenzae*は5%Fildes enrichment(Difco)を加えた。接種

用菌液は以下の方法で作成した。*S. pneumoniae*は血液寒天で前培養したものをBuffered saline gelatin (BSG)に懸濁し、これをBSGで希釈した。*H. influenzae*は5%Fildes enrichment加感受性ブイヨン(栄研)で一夜培養後BSGで約 $10^6\text{CFU}/\text{ml}$ に調製した。この菌液を用いミクロプランターにて各測定培地に接種、37℃ 18~20時間培養後MICを測定した。

2. 臨床的検討

1) 対象

平成5年2月~同年6月の期間に当科外来通院中で、本試験の説明を受け、自由意志による同意の得られた患者11名(男性5名、女性6名)で、年齢は25~84歳であった。

疾患の内訳は急性咽喉頭炎1例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎3例、びまん性汎細気管支炎の急性増悪1例、慢性肺気腫+感染1例、陳旧性肺結核+感染3例であった。重症度別は、軽症5例、中等症6例であった。起炎菌の検索においては喀痰定量培養で $10^6\text{ CFU}/\text{ml}$ 以上分離されたものを起炎菌と判断した。起炎菌として*S. pneumoniae* 2株、*M. catarrhalis*, *H. influenzae* 各3株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株が分離された。症例4、症例7、症例8は複数菌感染で、症例1~3、症例5、症例10からは起炎菌は検出されなかった。分離した起炎菌については本剤のMICを測定した。

2) 投与方法：AZM(250mg錠) 250mg(1例)ないし500mg(10例)を1日1回、朝食又は昼食後経口投与した。

投与期間は2~4日間で、投与総量は0.75~1.5gであった。

3) 検討方法：投与前後において、臨床所見(体温、咳嗽、喀痰、呼吸困難など)の観察と、X線写真、細菌学的検査、臨床検査(血液、肝機能、腎機能、尿所見、血沈、CRPなど)を行った。効果は原則として以下の基準に従い判定した。

著効：投与後3日以内に症状、検査所見が改善し、起炎菌の消失をみ、投与中止後も再発をみないもの。

有効：上記の改善が1週間前後を要したもの。

やや有効：症状、検査成績、起炎菌のいずれかに改善が認められたもの。

無効：症状、検査値ともに改善が全く認められなかつたもの。

II. 成 績

1. 臨床分離株に対する抗菌力測定

S. pneumoniae, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*について検討した結果を、MIC分布範囲(MIC range)と被検株の50%および90%以上の発育を阻止するMIC値(MIC₅₀, MIC₉₀)でTable 1に示した。

S. pneumoniae 79株に対する本剤のMICは≤0.05~>25μg/mlに分布し、MIC₉₀は0.78μg/mlで、EMよりやや劣るもの、CAMとほぼ同等の成績であった。

M. catarrhalis 52株に対する本剤のMICは≤0.05~0.1μg/mlに分布し、MIC₉₀は0.1μg/mlで、CAMの2倍、EMの8倍、ABPCの64倍の抗菌力を示した。

H. influenzae 52株に対する本剤のMICは、0.2~6.25μg/mlに分布し、MIC₉₀は3.13μg/mlで、EMの2倍、CAMの4倍であった。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症11例に投与した成績をTable 2に示した。症例9は本剤投与2日後より他の抗菌薬を使用した。

ため、臨床効果は判定不能とした。この1例を除いた10例中有効7例、やや有効1例、無効2例で、有効以上の有効率は70.0%であった。また、分離された起炎菌別の細菌学的効果をTable 3に示した。*M. catarrhalis* 3株全て、*H. influenzae* 3株中1株、*S. pneumoniae* 2株全てが消失した。症例9から分離された*P. aeruginosa*は、投与開始9日後に行った喀痰培養結果では消失していたが、他剤併用のため不明とした。

症例1は25歳女性で37℃台の発熱、咽頭痛で発症した急性咽喉頭炎症例で、本剤1日500mg 3日間投与したが、熱型、症状不变のため無効と判定した。

症例2は28歳男性の急性気管支炎症例で、3日前より咽頭痛が出現、鼻汁、膿性痰、38.6℃の発熱に対し本剤1日500mgを3日間投与したところ、解熱、咳・痰改善、CRP正常化、白血球数減少したため有効と判定した。

症例3は66歳女性の急性気管支炎症例で、2ヶ月程前の検診で赤沈亢進(45/73)を指摘され、咳、喀痰、微熱、咽頭のあれた感じなどのため、本剤1日500mg 3日間投与したところ、咳、喀痰、胸部ラ音などの症状が改善し、CRPも減少したので有効と判定した。

症例4は73歳男性の慢性気管支炎症例で、痰膿性化、咳嗽持続し、喀痰培養で*M. catarrhalis*および*H. influenzae*が検出された。本剤を投与開始日に250mg、1日後および2日後に500mg、3日後に250mg投与したところ、3日以内に咳・痰の減少、14日後には赤沈改善し、起炎菌も消失したので有効と判定した。

症例5は71歳男性の慢性気管支炎症例で、40℃の発熱、頭痛、嘔気、動悸出現、咳・痰増加などの急性増悪症状出現したため、本剤500mgを3日間投与したが、投与開始3日後に症状が改善しないため無効と判定し、他の抗菌薬を使用した。安全性については本剤との関連性が否定できないGOT, GPT, ALP, LDH, γ-GTPの上昇が見ら

Table 1. Antibacterial activities of azithromycin and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC (μg/ml) (Inoculum size: 10 ⁶ CFU/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (79)	azithromycin	≤0.05~>25	≤0.05	0.78
	erythromycin	≤0.05~>25	≤0.05	0.39
	clarithromycin	≤0.05~>25	≤0.05	0.78
	ampicillin	≤0.05~3.13	≤0.05	≤0.05
<i>Moraxella catarrhalis</i> (52)	azithromycin	≤0.05~0.1	≤0.05	0.1
	erythromycin	0.1~0.78	0.2	0.78
	clarithromycin	≤0.05~0.39	0.1	0.2
	ampicillin	≤0.05~6.25	3.13	6.25
<i>Haemophilus influenzae</i> (52)	azithromycin	0.2~6.25	1.56	3.13
	erythromycin	0.2~12.5	6.25	6.25
	clarithromycin	0.78~12.5	6.25	12.5
	ampicillin	≤0.05~12.5	0.2	1.56

れたため、ほぼ問題なしとした。

症例6は67歳女性の慢性気管支炎症例で、4日前より喀痰増加、38℃台の発熱のため本剤1日500mgを3日間

投与したところ、咳・痰の改善、CRPの減少より有効と判定した。しかし、投与前に喀痰培養で検出された*H. influenzae*は本剤投与後も持続した。

Table 2. Clinical results of azithromycin therapy

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis (underlying disease and complications)	Isolated organisms (MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$)		Laboratory findings			Dosage (mg/time/day)	Total dose (mg)	Clinical effect	Adverse reactions				
				before		WBC (/ mm^3)	ESR (mm)	CRP (mg/dl)								
				after												
1	25	F	acute pharyngolaryngitis (temporal epilepsy)	NF		5,800 ↓ 3,700	3 ↓ 6	0.3 ↓ 0.2	500 × 1 × 3	1,500	poor	none				
				NF												
2	28	M	acute bronchitis	NF		18,200 ↓ 10,200	17 ↓ 3	11.9 ↓ 0.3	500 × 1 × 3	1,500	good	none				
				NF												
3	66	F	acute bronchitis (SVPC)	(-)		5,800 ↓ 5,600	36 ↓ 76	1.1 ↓ 0.5	500 × 1 × 3	1,500	good	none				
				NF												
4	73	M	chronic bronchitis (hypertension)	<i>M. catarrhalis</i> 10^6 (≤ 0.025)		6,700 ↓ 5,600	42 ↓ 12	0.7 ↓ 0.1	250 × 1 × 1 500 × 1 × 2 250 × 1 × 1	1,500	good	none				
				<i>H. influenzae</i> 8×10^7 (1.56)												
5	71	M	chronic bronchitis (angina pectoris symptomatic epilepsy)	NF		6,000 ↓ NT	20 ↓ NT	10.2 ↓ NT	500 × 1 × 3	1,500	poor	GOT↑ (33-406-43) GPT↑ (37-296-62) ALP↑ (68-159-86) LDH↑ (606-1310-699) γ -GTP↑ (48-285-154)				
				NT												
6	67	F	chronic bronchitis (chronic gastritis)	<i>H. influenzae</i> 10^8 (1.56)		6,900 ↓ 7,200	57 ↓ 40	4.8 ↓ 1.8	500 × 1 × 3	1,500	good	none				
				<i>H. influenzae</i> 4×10^7												
7	78	F	old pulmonary tbc. (hypertension hyperlipidemia)	<i>S. pneumoniae</i> 10^8 (0.10)		6,100 ↓ 5,200	ND ↓ 10	0.0 ↓ 0.1	250 × 1 × 3	750	good	none				
				<i>M. catarrhalis</i> 10^7 (≤ 0.025)												
8	70	M	old pulmonary tbc. (pollinosis)	<i>S. pneumoniae</i> 2×10^7 (0.20)		7,500 ↓ 5,100	14 ↓ 30	0.4 ↓ 0.8	500 × 1 × 3	1,500	good	none				
				<i>M. catarrhalis</i> 4×10^7 (0.20)												
9	55	F	DPB (eczema chronic sinusitis)	<i>P. aeruginosa</i> 10^6 (12.5)		11,200 ↓ 10,300	45 ↓ 35	17.1 ↓ 16.0	500 × 1 × 2	1,000	not evaluated	not evaluated				
				NT												
10	77	M	chronic pulmonary emphysema (prostatic hypertrophy hemorrhoids, eczema)	NF		6,400 ↓ 6,600	90 ↓ NT	5.3 ↓ 0.5	500 × 1 × 3	1,500	fair	none				
				NF												
11	84	F	old pulmonary tbc. hyperlipidemia (liver function disorder chronic gastritis)	<i>H. influenzae</i> 10^8 (6.25)		9,000 ↓ 3,400	76 ↓ 67	14.3 ↓ 4.0	500 × 1 × 3	1,500	good	none				
				<i>H. influenzae</i> 10^8												

NF: normal flora NT: not tested

tbc.: tuberculosis DPB: diffuse panbronchiolitis

SVPC: supraventricular premature contractions

症例7は78歳女性の陳旧性肺結核+感染の症例で、喀痰培養で *S. pneumoniae* および *M. catarrhalis* が検出された。本剤1日250mg 3日間投与したところ、咳・痰の改善、起炎菌も消失したことより有効と判定した。

症例8は70歳男性の陳旧性肺結核+感染の症例で、喀痰培養で *S. pneumoniae* および *M. catarrhalis* が検出された。本剤1日500mg 3日間投与したところ、咳・痰および呼吸困難の改善、起炎菌の消失より有効と判定した。

症例9は55歳女性のびまん性汎細気管支炎症例で、悪寒、38.5℃の発熱、咽頭痛の出現および喀痰、咳嗽の増加、2回の血痰に対して、本剤1日500mgを2日間投与した。しかし、起炎菌が *P. aeruginosa* であることが判明し、投与2日後より他の抗菌薬を使用したことより、判定不

能とした。よって細菌学的効果も不明と判定した。

症例10は77歳男性の慢性肺気腫+感染の症例で、喀痰、呼吸困難の増加に対し fosfomycin 1日間、cefpodoxime proxetil 4日間投与されたが、食欲不振、眩暈、咳、痰持続のため本剤1日500mg 3日間投与したところ、CRPは改善したが白血球数、胸部X線、痰性状等は不变のためやや有効と判定した。

症例11は84歳女性の陳旧性肺結核+感染の症例で、6日前より37~38℃の発熱、咳・痰増加し、2日前より呼吸困難(起坐呼吸)、喘鳴出現のため本剤1日500mg 3日間投与したところ、投与4日後には解熱し、咳・痰、呼吸困難改善し、投与9日後には赤沈、CRPの減少、白血球数正常化したため有効と判定した。しかし、投与前に

Table 3. Bacteriological effect of azithromycin

Organism	No. of cases	Bacteriological efficacy			Eradication rate*
		eradicated	decreased	unchanged	
<i>S. pneumoniae</i>	2	2			2/2
<i>M. catarrhalis</i>	3	3			3/3
<i>H. influenzae</i>	3	1		2	1/3
Total	8	6	0	2	6/8

* Eradication rate: eradicated/No. of cases

Table 4. Laboratory findings before and after administration of azithromycin

Case no.	Before (B) & After (A)	Peripheral blood					Liver function			Renal function	
		RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	448	14.0	42.6	5800	0	21	20	113	7	0.5
	A	428	13.7	40.5	3700	0	28	25	117	12	0.5
2	B	512	16.2	48.0	18200	0	30	30	112	12	1.1
	A	523	16.5	48.6	10200	1	NT	NT	NT	NT	NT
3	B	454	13.8	41.8	5800	2	22	21	128	16	0.7
	A	454	14.0	41.9	5600	4	21	21	149	16	0.7
4	B	494	15.3	45.1	6700	2	19	10	106	15	0.8
	A	462	14.4	42.0	5600	0	23	14	91	18	0.7
5	B	463	14.9	44.4	6000	0	33	37	68	9	0.8
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
6	B	409	12.0	35.7	6900	0	18	5	60	16	0.7
	A	404	11.7	35.1	7200	1	22	6	62	23	0.7
7	B	414	12.9	39.6	6100	2	20	10	102	19	0.4
	A	426	13.2	41.0	5200	0	21	13	104	22	0.5
8	B	444	13.6	41.8	7500	2	28	19	99	21	0.9
	A	432	13.4	40.4	5100	6	36	21	96	18	0.8
9	B	436	13.1	39.5	11200	1	46	71	174	8	0.4
	A	NT	NT	NT	10300	0	60	81	237	9	0.4
10	B	369	10.2	32.0	6400	4	16	4	96	20	0.6
	A	411	10.7	34.0	6600	2	21	5	91	21	0.8
11	B	384	12.2	35.6	9000	3	55	36	113	17	0.5
	A	386	12.3	36.2	3400	2	62	47	142	19	0.7

NT: not tested

Table 5. Clinical efficacy of azithromycin

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute pharyngolaryngitis	1				1	0/1
Acute bronchitis	2		2			2/2
Chronic bronchitis	3		2			2/3
Old pulmonary tuberculosis	3		3			3/3
Chronic pulmonary emphysema	1			1		0/1
Total	10	0	7	1	2	7/10 (70.0)

* Efficacy rate: (excellent + good)/No. of cases

喀痰培養で検出された*H. influenzae*は持続した。

Table 4に主要な臨床検査値の推移をまとめた。安全性評価を行った10症例では本剤による自他覚的副作用は、いずれの症例でも認められなかった。また、臨床検査値異常は1例にGOT, GPT, ALP, LDH, γ -GTPの上昇が認められたのみであった。

III. 考 察

AZMは従来のマクロライド系抗生物質に比し、*H. influenzae*に優れた抗菌力を発揮すると同時に*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*に対しても優れた抗菌活性を有すると報告されている^{1,2)}。今回、当科で以前より保存していた臨床分離菌の*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*に対する抗菌力の検討でもそのことが確認された。

本剤投与による疾患別臨床効果はTable 5にまとめたように判定不能の1例を除いた10例中有効以上が7例で有効率70.0%であった。無効例は2例で、1例は急性咽喉頭炎の症例、1例は慢性気管支炎の症例であり、どちらからも起炎菌の同定はできず、本剤投与によって症状の改善を見なかつた。細菌学的効果では、*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*は全株が消失し、*H. influenzae*は3株中1株が除菌された。残りの2株については除菌されなかつたが、咳・痰の改善、CRPの減少などのため、臨床効果は有効であった。除菌された*H. influenzae*に対するAZMのMICは1.56 μ g/ml、持続した2株に対するMICは1.56および6.25 μ g/mlであった。

安全性の面では、自他覚的副作用は認められず、肝機能検査値の異常が1例に認められたのみであった。

以上の結果より、本剤は特に*S. pneumoniae*および*M. catarrhalis*による呼吸器感染症において有用性を発揮す

るものと思われる。また、AZMの体内動態上の特徴から実現した短期間療法が本邦においていかに定着するか、患者にとってどのような恩恵となるか今後を見守りたい。

文 献

- 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 (CP-62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against Gram-negative organisms. Antimicrob Agents Chemother 31: 1939~1947, 1987
- Hardy D J, Hensey D M, Beyer J M, Vojtko C, McDonald E J, Fernandes P B: Comparative *in vitro* activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. Antimicrob Agents Chemother 32: 1710~1719, 1988
- Fiese E F, Steffen S H: Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A. J Antimicrob Chemother 25 (Suppl. A) : 39~47, 1990
- 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
- 日本化学会誌：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

Fundamental and clinical studies of azithromycin against respiratory infection

Yasuo Tanno, Kiyo Nishioka, Hisako Ogiwara, Isao Ohno, Kimito Maeda,
Yuko Satoh and Kunio Shirato

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University
1-1 Seiryo-cho, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

The *in vitro* antibacterial effect of azithromycin (AZM), a new macrolide antibiotic, on 3 clinically isolated strains, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* and *H. influenzae*, was examined. The MIC₉₀ was revealed to be 0.78 µg/ml for *S. pneumoniae*, 0.1 µg/ml for *M. catarrhalis*, and 3.13 µg/ml for *H. influenzae*. The utility and safety of AZM were examined in 11 cases of respiratory infection. The drug at a dose of 250 or 500 mg was administered once a day for 2~4 days with the following results. Pathogens eliminated by AZM administration included all 3 strains of *M. catarrhalis*, 1 of 3 strains of *H. influenzae* and both of 2 strains of *S. pneumoniae*. Against 1 isolated strain of *Pseudomonas aeruginosa*, another antibacterial agent was used on and after 2 days of AZM administration; however, the bacteriological effect was unclear. The result was evaluated as good in 7 cases (2 of acute bronchitis, 2 of chronic bronchitis, 3 of old pulmonary tuberculosis + infection), fair in 1 case (chronic pulmonary emphysema + infection), poor in 2 cases (1 of acute pharyngolaryngitis, 1 of chronic bronchitis) and undeterminable in 1 case (acute aggravated case due to chronic panbronchiolitis), an efficacy rate of 70.0%. No adverse reactions were observed, while abnormal changes in laboratory values included elevated GOT, GPT, ALP, LDH and γ-GTP in 1 case.