

Azithromycinの*in vitro*抗菌力および呼吸器感染症に対する 臨床的検討

渡辺 彰・庄司 聡・高橋 洋・菊地宏明・貫和敏博
東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科*

本田芳宏・中井祐之
仙台厚生病院内科

滝沢茂夫#
聖隷三方原病院呼吸器科
(#現 聖隷浜松病院呼吸器センター)

Azithromycin (AZM) の臨床分離株6菌種, 計138株に対する *in vitro* 抗菌力を, erythromycin, clarithromycin, roxithromycin と比較検討すると共に呼吸器感染症13例に対する本剤の臨床効果, 細菌学的効果及び安全性を検討した。Staphylococcus aureus (MSSA及びMRSA) に対する本剤の抗菌力は対照薬の1/2~1/4であった。腸内細菌科 (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens) 及びPseudomonas aeruginosa に対しては対照薬より2~32倍あるいは64倍強かった。急性気管支炎2例, 慢性気管支炎2例, 陳旧性肺結核+感染1例, 肺炎7例, マイコプラズマ肺炎1例の計13例に, 本剤の1回250mg (6例) あるいは500mg (7例) を全例で1日1回, 計3日間投与して著効が4例, 有効9例の成績を収めた。本剤投与前にS. aureus 1株, Streptococcus pneumoniae 6株, Haemophilus influenzae 1株の計8株を分離し, 投与後に6株が消失, 2株が減少 (S. aureusとS. pneumoniae各1株) の成績であった。下痢を2例, GOTとGPTの上昇を1例に認めたが, いずれも投与終了後に改善した。AZMは呼吸器感染症に対する有力な第一次選択薬剤の一つと考えられる。

Key words : Azithromycin, 抗菌力, 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生物質であり, erythromycin (EM) 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¹⁾。本剤はグラム陽性菌からMoraxella catarrhalisやHaemophilus influenzaeを含む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示す¹⁾とされる。また, ヒトを含む各種動物における経口投与後の血中濃度は高くはないが血中持続時間が長くて組織移行性に優れ^{1,2)}, 特に貪食細胞への取り込みが高い¹⁻³⁾ ために高い感染病巣内濃度が得られる¹⁻⁵⁾ 点に特徴を有するが, かかる興味ある特徴が臨床成績にどのように反映するのか検討に値する問題である。今回私共は, 呼吸器由来各種病原細菌に対する本剤の抗菌力を他剤と比較検討し, 種々の呼吸器感染症に対する臨床効果, 細菌学的効果, 安全性を

検討して, 本剤の臨床的位置付けを考察した。

I. 対象と方法

1. 抗菌力測定

MIC 2000システムによる微量液体希釈法で, 1991, 92年に当研究所附属病院と仙台厚生病院で分離した呼吸器由来株に対する*in vitro* 抗菌力を測定した。対象菌株はmethicillin-susceptible Staphylococcus aureus (MSSA), methicillin-resistant S. aureus (MRSA), Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosaの各20株及び, Enterobacter cloacaeの18株である。この138株に対するAZMとEM, clarithromycin (CAM) 及びroxithromycin (RXM) のMICを測定した。Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) による各薬剤の倍数希釈系列をマイクロプレートに0.1mlずつ分注し, MHBで37℃, 20時間培養した被検菌の10倍希釈液を0.0015mlずつ接

種した。接種菌量はグラム陽性菌の場合 10^8 CFU/ml, グラム陰性菌が 10^6 CFU/mlである。37℃で20時間培養後, MICを判定した。

2. 臨床的検討

1) 対象と薬剤投与方法・量

平成4年8月から平成5年9月までの著者らの施設の呼吸器感染症患者で, 同意を得た例を対象とした。内訳は, 急性気管支炎2例(内1例は気管支喘息を有する), 肺炎8例(内1例はマイコプラズマ肺炎), 慢性気管支炎2例及び陳旧性肺結核+感染1例の計13例である。有意の病原細菌が分離されなかった例も含まれるが, 膿性痰出現や白血球数増多, CRP陽性化等の所見から細菌感染が確実な例である。年齢は21歳から80歳, 平均51.0歳, 体重は37kgから64kg, 平均50.8kgであり, 男女比は6対7であった。AZMの投与量は1回250mgが6例, 1回500mgが7例であり, いずれも1日1回, 3日間投与した。

2) 臨床効果判定の基準

臨床症状・所見(咳嗽, 喀痰, 発熱, 胸痛, 呼吸困難, 胸部ラ音等)と検査成績(細菌学的成績, 赤沈値, 白血球

数, CRP, 胸部レ線写真所見等)の改善を指標に臨床効果判定基準を次のように設定した。著効は喀痰から病原細菌が消失し, 投与開始3日以内の症状・所見の改善が速やかで明確な例及びこれに準ずる例とし, 有効は喀痰から病原細菌が消失あるいは著明に減少し, 症状・所見の改善を投与開始5日以内に認め得た例及びこれに準ずる例とした。やや有効は細菌学的効果はあるが症状・所見の改善が少ない例及び細菌学的効果はないが投与開始1週間以内に症状・所見の改善が得られた例とし, 無効は細菌学的にも臨床的にも改善の認められない例及び悪化した例とした。細菌学的効果の不明確な症例も上記に準じた効果判定を行なった。

II. 成績

1. 抗菌力

各薬剤のMICの分布範囲とMIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。*S. aureus* (MSSA及びMRSA)に対する抗菌力は対照薬の1/2~1/4であった。腸内細菌科(*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*)及び*P. aeruginosa*に対する本剤の抗菌力は対照薬より2~32倍あるいは64倍

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of azithromycin, erythromycin, clarithromycin and roxithromycin against seven bacterial species

Species	Number of strains	Agents	MIC (µg/ml)		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (MSSA*)	20	azithromycin	0.5 ~ >128	2	2
		erythromycin	0.12 ~ >128	0.5	1
		clarithromycin	0.12 ~ >128	0.5	1
		roxithromycin	0.25 ~ >128	1	2
<i>S. aureus</i> (MRSA**)	20	azithromycin	>128	>128	>128
		erythromycin	>128	>128	>128
		clarithromycin	>128	>128	>128
		roxithromycin	>128	>128	>128
<i>E. coli</i>	20	azithromycin	0.5 ~ 32	2	2
		erythromycin	1 ~ 32	8	32
		clarithromycin	2 ~ 32	16	32
		roxithromycin	16 ~ 128	64	128
<i>K. pneumoniae</i>	20	azithromycin	1 ~ 32	4	16
		erythromycin	1 ~ 64	32	32
		clarithromycin	8 ~ 64	32	64
		roxithromycin	16 ~ >128	64	128
<i>E. cloacae</i>	18	azithromycin	≤0.06 ~ 32	2	32
		erythromycin	0.25 ~ 128	16	64
		clarithromycin	0.5 ~ 128	32	128
		roxithromycin	0.5 ~ >128	128	>128
<i>S. marcescens</i>	20	azithromycin	8 ~ 128	32	64
		erythromycin	16 ~ >128	64	128
		clarithromycin	64 ~ >128	128	128
		roxithromycin	128 ~ >128	>128	>128
<i>P. aeruginosa</i>	20	azithromycin	4 ~ 128	32	64
		erythromycin	16 ~ >128	128	128
		clarithromycin	16 ~ >128	128	128
		roxithromycin	64 ~ >128	>128	>128

*MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

**MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

強く、最も優れていた。

に疾患別の総合臨床効果を示した。

2. 臨床成績

本剤を投与した13例の臨床効果は著効4例、有効9例

1) 臨床効果: Table 2に症例の一覧を示し、Table 3 であり、100%の有効率であった。

Table 2. Therapeutic effects of azithromycin on respiratory tract infections

No.	Age(ys.) Sex BW(kg)	Diagnosis underlying disease	Daily dose × duration (total dose)	Bacteriological response (MIC: $\mu\text{g/ml}$)	Body temp ($^{\circ}\text{C}$)	BSR (mm/h)	CRP (mg/dl)	WBC (/mm ³)	Clinical effect	Adverse reaction
1	21 M	acute bronchitis	250 mg/day × 3 (0.75 g)	ND	37.8	35	6.3	8400	good	(—)
	47	(—)		ND	36.6	11	0.2	4400		
2	76 M	acute bronchitis	500 mg/day × 3 (1.5 g)	<i>S. pneumoniae</i> >100	37.8	51	3.2	4800	good	(—)
	54	bronchial asthma		normal flora	36.6	ND	0.4	4900		
3	61 F	acute pneumonia	250 mg/day × 3 (0.75 g)	normal flora	37.4	41	2.0	8700	good	diarrhea
	48	(—)		normal flora	36.4	15	0.0	5900		
4	43 F	acute pneumonia	500 mg/day × 3 (1.5 g)	<i>S. pneumoniae</i> (0.1)	38.6	67	13.9	11600	excellent	(—)
	60	(—)		(—)	36.5	41	0.4	4400		
5	21 F	acute pneumonia	500 mg/day × 3 (1.5 g)	normal flora	38.6	117	12.8	8500	excellent	(—)
	50	(—)		normal flora	36.5	42	0.2	7700		
6	61 M	acute pneumonia	500 mg/day × 3 (1.5 g)	normal flora	37.5	127	19.7	7200	good	(—)
	53	(—)		normal flora	36.6	31	0.2	6700		
7	62 M	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> pneumonia	500 mg/day × 3 (1.5 g)	<i>S. pneumoniae</i> (0.78)	38.4	82	11.0	6600	excellent	GOT ↑ GPT ↑
	53	diabetes mellitus		(—)	36.6	79	0.6	3300		
8	59 F	acute pneumonia	250 mg/day × 3 (0.75 g)	normal flora	38.0	61	14.8	11500	good	(—)
	37	bronchiectasis		normal flora	36.7	61	6.2	11700		
9	42 M	acute pneumonia	250 mg/day × 3 (0.75 g)	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁶) (0.05)	37.3	51	5.5	10300	good	(—)
	53	bronchiectasis		normal flora	36.6	88	3.1	8200		
10	32 F	acute pneumonia	250 mg/day × 3 (0.75 g)	<i>S. pneumoniae</i> (+) (0.05)	37.2	10	+	7200	good	(—)
	48	old pulm. tbc. bronchiectasis		normal flora	36.5	6	—	5100		
11	80 F	chr. bronchitis	250 mg/day × 3 (0.75 g)	<i>S. aureus</i> (#) (0.78)	36.9	82	+	5600	good	(—)
	39	hypertension		<i>S. aureus</i> (1 colony)	36.6	88	ND	6400		
12	48 M	chr. bronchitis	500 mg/day × 3 (1.5 g)	<i>H. influenzae</i> (+) (1.56)	37.9	40	7.4	8600	excellent	(—)
	64	(—)		normal flora	36.6	14	0.2	5300		
13	57 F	old pulm. tbc. plus infection	500 mg/day × 3 (1.5 g)	<i>S. pneumoniae</i> (5 × 10 ⁵)	37.2	18	0.4	9600	good	diarrhea
	55	old pulm. tbc		<i>S. pneumoniae</i> (5 × 10 ⁴) (3.13)	37.1	35	0.6	5000		

pulm. tbc.: pulmonary tuberculosis chr.: chronic ND: not determined BSR: blood sedimentation rate

2) 細菌学的効果：Table 4に細菌学的効果を示した。本剤投与前に*S. aureus* 1株、*Streptococcus pneumoniae* 6株及び*H. influenzae* 1株の計8株が分離され、本剤投与後に*S. aureus*と*S. pneumoniae*各1株は菌数減少に止まったが、他の6株の消失が得られた。

3) 症例：以下に代表的な著効例を示す。

〔症例4〕43歳，女，60kg，急性肺炎

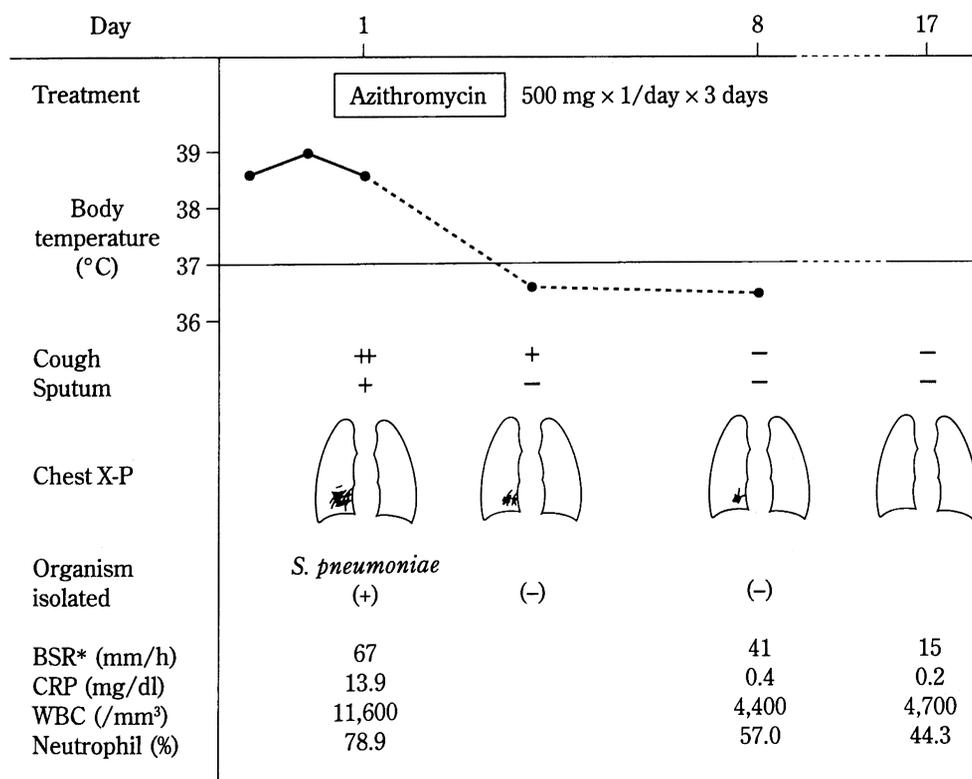
Fig. 1に臨床経過を示す。1993年7月12日から咳と咽頭痛，16日から膿性痰，微熱，18日から39℃以上の発熱と胸痛が出現して当科を受診した。胸部X線写真で右

Table 3. Summary of clinical effects of azithromycin

Diagnosis	Number of cases	Clinical effect			
		excellent	good	fair	poor
Total	13	4	9		
Acute bronchitis	2		2		
Acute pneumonia	7	2	5		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> pneumonia	1	1			
Chronic bronchitis	2	1	1		
Old pulmonary tuberculosis plus infection	1		1		

Table 4. Bacteriological effects of azithromycin

Organism isolated	Number of strains	Bacteriological effect			
		eliminated	suppressed	unchanged	replaced
Total	8	6	2		
<i>S. aureus</i>	1		1		
<i>H. influenzae</i>	1	1			
<i>S. pneumoniae</i>	6	5	1		



*BSR: blood sedimentation rate

Fig. 1. Clinical course of case No. 4 (43 years old, female, 60 kg) with acute pneumonia.

下肺野に浸潤陰影を認め、喀痰からは *S. pneumoniae* を分離した。上記診断にて19日から本剤1回500mg, 1日1回, 計3日間の経口投与を開始した。症状・所見の改善は急速で, *S. pneumoniae* も消失して著効と判定した。

〔症例7〕 62歳, 男, 53kg, マイコプラズマ肺炎

Fig. 2に臨床経過を示す。基礎疾患に糖尿病がある。1993年6月20日から悪寒, 22日から咳, 24日から悪寒戦慄と39℃発熱が出現して市販の感冒薬を服用するも改善せず, 痰も出現したため当科を受診した。胸部X線写真で右下肺野内側に淡い浸潤陰影を認め、喀痰からは *S. pneumoniae* を分離し, グラム染色鏡検で陽性双球菌の食菌像を認めた。本剤1回500mg, 1日1回の投与を3日間施行し, 急速な症状・所見の改善と共に *S. pneumoniae* も消失して著効と判定した。 *Mycoplasma pneumoniae* への抗体価は測定しなかったが, 寒冷凝集反応の有意の上昇が認められたので *M. pneumoniae* と *S. pneumoniae* の混合感染であったと考える。

〔症例12〕 48歳, 男, 64kg, 慢性気管炎

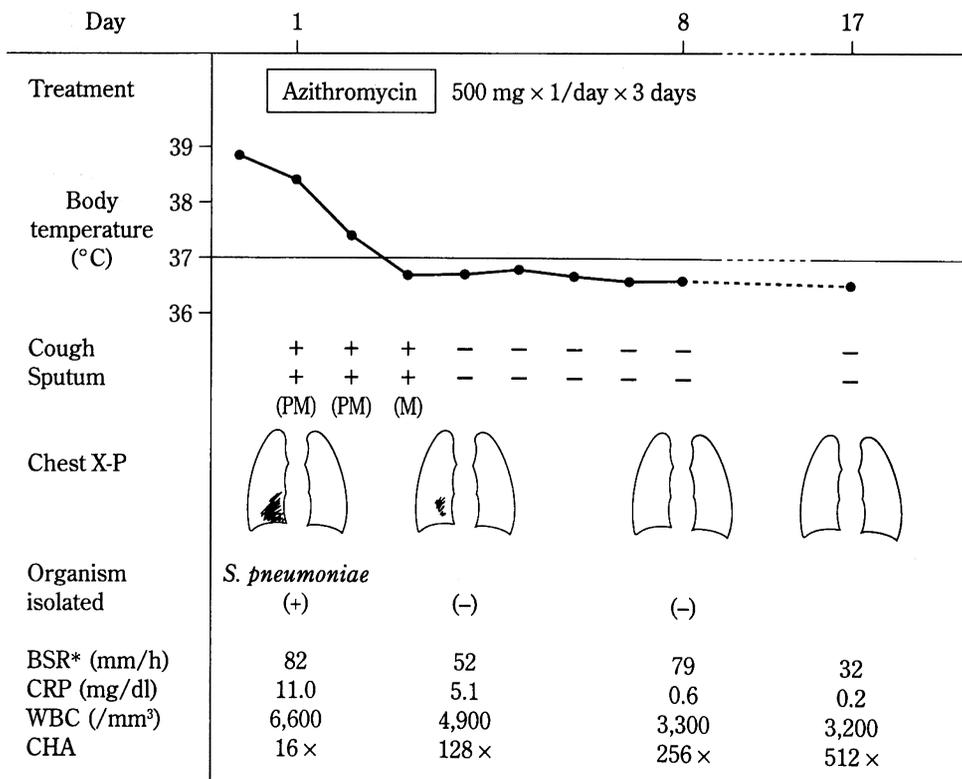
Fig. 3に臨床経過を示す。以前から咳と痰が多かった。1993年4月11日から37.5℃~39.5℃の発熱と膿性痰が出現したため当科を受診した。胸部レ線写真では著変なく, 喀痰から *H. influenzae* を分離した。慢性気管炎の急性増悪として本剤1回500mg, 1日1回, 3日間の投与を

施行した。症状・所見の急速な改善と *H. influenzae* の消失が得られ, 著効と判定した。

4) 安全性: 本剤投与に伴う副作用と臨床検査成績の変動について検討した。臨床的副作用として下痢が2例に認められた。いずれも投与開始翌日に出現したが軽度のためそのまま投与を続け, 投与終了後2日前後で消失した。Table 5に臨床検査成績の推移を示した。症例7でGOTとGPTの上昇が認められたが投与終了後にいずれも改善した。これらの異常に関しては本剤投与との関連が考えられたが, いずれも軽度であった。

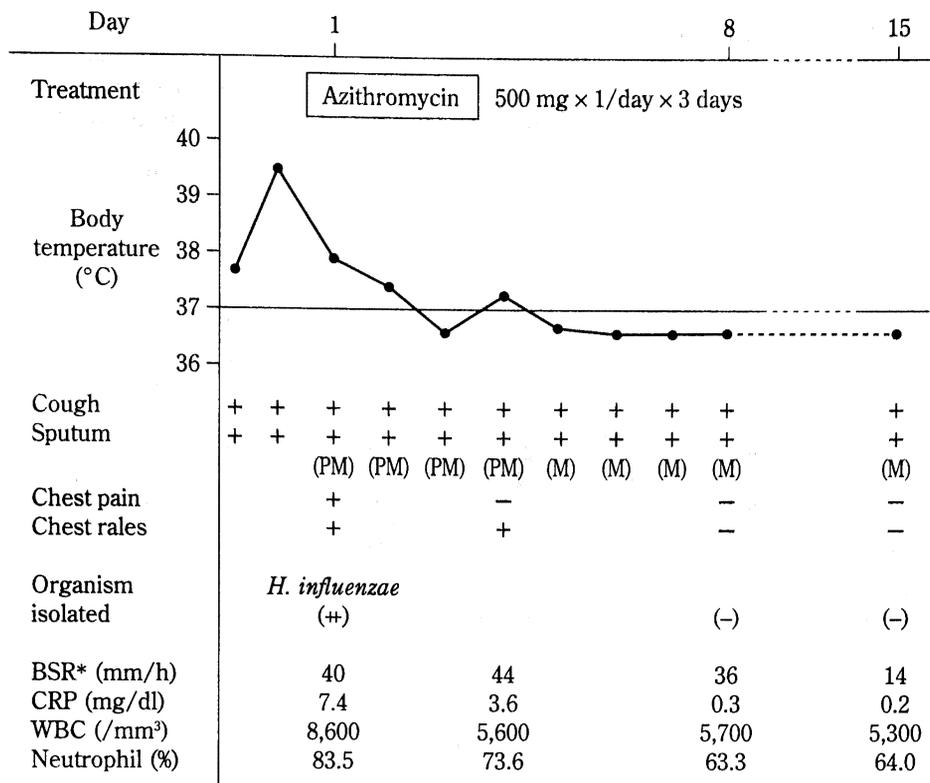
Ⅲ. 考 察

AZMはアザライド系抗生物質として初めて実用化されようとしている薬剤である。その基本骨格はEM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が, EMとはかなり異なる性格を有する。私共の抗菌力に関する検討では, *S. aureus* に対する抗菌力はEMやCAM, RXMより若干劣るが, グラム陰性菌に対する抗菌力はそれらよりかなり優れていた。すでに報告された本剤の抗菌力に関する成績¹⁻⁵⁾では, *M. catarrhalis* や *H. influenzae* を含むグラム陰性菌全般に加えて, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* に対しても抗菌活性を示すとされる。このような特徴ある抗菌スペクトルと抗菌力に見合った臨床適応について今後考えて行く必要が



*BSR: blood sedimentation rate

Fig. 2. Clinical course of case No. 7 (62 years old, male, 53 kg) with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.



*BSR : blood sedimentation rate
 Fig. 3. Clinical course of case No. 12 (48 years old, male, 64 kg) with acute exacerbation of chronic bronchitis.

Table 5-1. Laboratory findings before and after administration of azithromycin

No.	Age(ys.) Sex BW(kg)	Daily dose × duration (total dose)	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plt. (× 10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)
1	21 M	250 mg/day × 3	468	14.5	26.0	8400	1.5	16	11	160	11.5	0.8
	47	(0.75 g)	↓ 483	↓ 14.5	↓ 34.9	↓ 4400	↓ 6.0	↓ 21	↓ 17	↓ 165	↓ 11.1	↓ 0.8
2	76 M	500 mg/day × 3	418	13.2	15.5	4800	1.2	22	8	303	15	1.1
	54	(1.5 g)	↓ 424	↓ 13.2	↓ 17.7	↓ 4900	↓ 1.7	↓ 18	↓ 8	↓ 298	↓ 17	↓ 1.1
3	61 F	250 mg/day × 3	436	12.9	32.5	8700	0.0	21	16	178	13.4	0.6
	48	(0.75 g)	↓ 432	↓ 13.4	↓ 32.8	↓ 5900	↓ 1.0	↓ 23	↓ 17	↓ 174	↓ 10.1	↓ 0.6
4	43 F	500 mg/day × 3	362	11.2	21.5	11600	0.2	15	8	131	8	0.5
	60	(1.5 g)	↓ 385	↓ 11.7	↓ 31.9	↓ 4400	↓ 1.3	↓ 13	↓ 7	↓ 131	↓ 7	↓ 0.6
5	21 F	500 mg/day × 3	390	10.1	40.1	8500	3.6	16	20	269	15	0.7
	50	(1.5 g)	↓ 430	↓ 11.3	↓ 35.1	↓ 7700	↓ 3.4	↓ 17	↓ 18	↓ 218	↓ 11	↓ 0.7
6	61 M	500 mg/day × 3	395	12.4	36.0	7200	1.7	20	21	232	15	0.8
	53	(1.5 g)	↓ 393	↓ 12.1	↓ 34.8	↓ 6700	↓ 1.9	↓ 17	↓ 23	↓ 195	↓ 17	↓ 0.7
7	62 M	500 mg/day × 3	360	12.5	20.8	6600	1.2	21	12	157	19	0.9
	53	(1.5 g)	↓ 373	↓ 12.9	↓ 36.5	↓ 3300	↓ 4.2	↓ 43	↓ 54	↓ 212	↓ 16	↓ 1.0
8	59 F	250 mg/day × 3	456	13.1	37.6	11500	0.5	36	17	272	12.3	0.4
	37	(0.75 g)	↓ 461	↓ 13.7	↓ 43.5	↓ 11700	↓ 0.0	↓ 18	↓ 11	↓ 273	↓ 10.1	↓ 0.4

□ : abnormal laboratory value possibly related to administration of azithromycin

Table 5-2. Laboratory findings before and after administration of azithromycin

No.	Age(ys.) Sex BW(kg)	Daily dose × duration (total dose)	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plt. (× 10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)
9	42 M	250 mg/day × 3	488 ↓	14.4 ↓	45.9 ↓	10300 ↓	0.5 ↓	15 ↓	16 ↓	146 ↓	10.8 ↓	0.7 ↓
	53	(0.75 g)	ND	ND	ND	8200	2.0	ND	ND	ND	ND	ND
10	32 F	250 mg/day × 3	467 ↓	14.1 ↓	20.3 ↓	7200 ↓	0.0 ↓	18 ↓	14 ↓	141 ↓	11.0 ↓	0.7 ↓
	48	(0.75 g)	437	13.6	19.9	5100	1.5	16	12	140	12.0	0.7
11	80 F	250 mg/day × 3	379 ↓	11.7 ↓	24.1 ↓	5600 ↓	0.0 ↓	21 ↓	7 ↓	208 ↓	11.0 ↓	0.7 ↓
	39	(0.75 g)	372	11.5	21.4	6400	1.0	25	13	219	16.0	0.7
12	48 M	500 mg/day × 3	466 ↓	14.2 ↓	23.2 ↓	8600 ↓	0.8 ↓	19 ↓	16 ↓	148 ↓	16 ↓	0.7 ↓
	64	(1.5 g)	467	13.7	23.5	5300	0.4	18	13	141	14	0.8
13	57 F	500 mg/day × 3	408 ↓	12.7 ↓	20.5 ↓	9600 ↓	0.5 ↓	18 ↓	17 ↓	192 ↓	9.1 ↓	0.5 ↓
	55	(1.5 g)	414	12.9	21.5	5000	3	17	15	177	9.5	0.5

ND: not determined

あろう。

さて、AZMの最も大きな特徴はその体内動態にある。Wise²⁾によれば、本剤は酸に安定のため経口投与でも胃酸による分解をほとんど受けずに十二指腸から速やかに吸収される。そして、組織移行性が良好なため初期の血中濃度は速やかに低下するが、組織細胞中のライソソームへの高親和性と未変化体の組織間移行性のために組織内濃度が高濃度で持続する。組織マクロファージは高率に本剤を取り込み、感染病巣へ高率に移行すると共に、繊維芽細胞も高い親和性ゆえに本剤を高率に貯蔵する。その結果、ヒトでの血中濃度は250mg内服後、2.7時間の時点での最高値が0.24 μ g/mlと高くはないものの、投与後9~48時間の時期には25.7時間という極めて長い半減期が示される¹⁾こととなった。かかる体内動態の特徴から本剤の高い有用性が期待出来るが、私共の研究対象である呼吸器感染症の分野では、特に慢性気道感染症に対する高い有効率が期待される場所である。今回の私共の臨床例13例中、半数の7例がこの範疇に入る疾患群であった。この7例における臨床効果は著効1例、有効6例であり、基礎疾患を認めない他の6例における著効3例、有効3例の成績よりは劣っていた。しかし、全例が有効以上を示しており、事実、全国集計の成績¹⁾においても慢性気道感染症群140例中119例(85.0%)で有効以上という優れた成績が得られていた。もちろん、基礎疾患を保有しない急性単純性の呼吸器感染症ではさらに高い有効率であり、このような疾患群における適応は高いとも考えられるが、MRSAをはじめとする多剤耐性菌が蔓延している現在、個々の薬剤の特徴を生かした使い分

けを行うことによって耐性化の進行を抑え、抗菌薬としての寿命の延長を図ることが重要と思われるので、本剤に関してもその特徴を生かした使い方が推奨されてしかるべきであろう。すなわち私共は、呼吸器感染症における本剤の最大の適応は慢性気道感染症の急性増悪例であると考えており、急性単純性の例に対する最大の適応は β -ラクタム薬など他剤による先行治療の無効例や不適応例、副作用例などであると考えている。

文 献

- 1) 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
- 2) Wise R: Pharmacokinetics of azithromycin. Rev Contemp Pharmacother 5: 329~340, 1994
- 3) Panteix G, Guillaumond B, Harf R, Desbos A, Sapin V, Leclercq M, Perrin-Fayolle M: *In vitro* concentration of azithromycin in human phagocytic cells. J Antimicrob Chemother 31 (Suppl. E): 1~4, 1993
- 4) Retsema J A, Bergeron J M, Girard D, Milisen W B, Girard A E: Preferential concentration of azithromycin in an infected mouse thigh model. J Antimicrob Chemother (Suppl. E) 31: 5~16, 1993
- 5) Girard D, Bergeron J M, Milisen W B, Retsema J A: Comparison of azithromycin, roxithromycin, and cephalexin penetration kinetics in early and mature abscesses. J Antimicrob Chemother (Suppl. E) 31: 17~28, 1993

In vitro antimicrobial activity of azithromycin,
and its therapeutic efficacy in respiratory tract infections

Akira Watanabe, Satoru Shoji, Hiroshi Takahashi, Hiroaki Kikuchi and Toshihiro Nukiwa

Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
Seiryomachi 4-1, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Yoshihiro Honda and Yushi Nakai

Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital

Shigeo Takizawa[#]

Department of Respiratory Diseases, Seirei Mikatahara Hospital

(* Present Address: Center for Respiratory Diseases, Seirei Hamamatsu Hospital)

The *in vitro* antimicrobial activity of azithromycin (AZM), a new azalide antimicrobial agent for oral use developed by Pfizer pharmaceutical company, and its therapeutic efficacy in the treatment of respiratory tract infections were evaluated. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of AZM, erythromycin (EM), clarithromycin (CAM) and roxithromycin (RXM) against 20 strains each of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*, and 18 strains of *Enterobacter cloacae* were determined by the micro-broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. As shown by the MICs obtained, AZM was less active against MSSA and MRSA, and more active against *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* than EM, CAM and RXM. Thirteen patients received a daily dose of 250 mg (6 cases) or 500 mg (7 cases) of AZM per os for 3 days: 2 patients each with acute bronchitis and chronic bronchitis, 7 with acute pneumonia, 1 with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and 1 with infection associated with old pulmonary tuberculosis. The clinical effects were excellent in 4 and good in 9 patients (efficacy rate: 100%). Eight strains were identified as causative organisms: 1 strain each of *Haemophilus influenzae* and *S. aureus* and 6 strains of *Streptococcus pneumoniae*. The 6 strains were eradicated but 1 strain each of *S. aureus* and *S. pneumoniae* persisted after therapy. Diarrhea occurred in 2 patients during AZM therapy and a transient elevation of serum transaminase was observed in another. These adverse reactions disappeared after completion of therapy. We conclude, from the above results, that AZM is one of the most useful oral antimicrobial agents and should be a drug of first choice in the treatment of respiratory infections.