

呼吸器感染症に対するazithromycinの基礎的・臨床的検討

佐野靖之・宮本康文・荒井康男・村上敦子

同愛記念病院アレルギー呼吸器科*

島田 馨[#]・岡 慎一

東京大学医科学研究所感染免疫内科

([#]現 東京専売病院)

後藤 元・井口万理・佐藤正夫・坪 宏一・吉森浩三

東京都立駒込病院内科

稲松孝思・増田義重・深山牧子

東京都老人医療センター感染症科

畠山 勤

東京都老人医療センター細菌検査室

アザライド系抗菌薬azithromycin (AZM)について基礎的・臨床的検討を行った。

喀痰由来*Streptococcus pneumoniae*計39株および血液由来*S. pneumoniae* 8株に対する最小発育阻止濃度(MIC)の測定を行った。喀痰由来の*S. pneumoniae* 39株のうち28株はbenzylpenicillin (PCG)に対するMICが $0.1\mu\text{g/ml}$ 未満のpenicillin sensitive *S. pneumoniae* (PSSP), 11株はPCGに対するMICが $0.1\mu\text{g/ml}$ 以上のpenicillin insensitive *S. pneumoniae* (PISP)であった。また、血液由来の*S. pneumoniae*は全てPSSPであった。喀痰由来のPSSPに対する本剤のMIC₅₀, MIC₈₀は $0.05\mu\text{g/ml}$, $>100\mu\text{g/ml}$ であった。PISPに対するMIC₅₀, MIC₈₀は $0.78\mu\text{g/ml}$, $>100\mu\text{g/ml}$ であった。血液由来のPSSPに対するMIC₅₀, MIC₈₀は $0.05\mu\text{g/ml}$, $0.39\mu\text{g/ml}$ であった。

41例の呼吸器感染症について臨床的検討を行った。症例の内訳は急性気管支炎2例, 肺炎10例, マイコプラズマ肺炎1例, 慢性気管支炎18例, 気管支拡張症に伴う感染症3例, びまん性汎細気管支炎に伴う感染症1例, 気管支喘息に伴う感染症3例, 肺気腫に伴う感染症1例, 肺線維症に伴う感染症2例であった。用法・用量はAZM 250mgまたは500 mgを1日1回食後投与とし, 投与期間は原則として3日間とした。

臨床効果は著効9例, 有効19例, やや有効7例, 無効3例, 判定不能3例で判定不能を除いた有効率は73.7% (28/38)であった。

副作用は認められなかったが, 臨床検査値の異常変動として好酸球の増多が1例, Kの減少が1例およびKの増加が1例に認められた。

Key words: azithromycin, アザライド, 抗菌力, 呼吸器感染症

Azithromycin (AZM)はファイザー社で新しく開発されたアザライド系抗菌薬で従来のマクロライド系抗菌薬に比べ, グラム陽性菌をはじめグラム陰性菌である*Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*にも優れた抗菌力を示し, さらに*Legionella*, *Chlamydia*および*Mycoplasma*にも強い抗菌作用を有する¹⁻³⁾。また, 酸に安定で吸収もよく, 扁桃, 肺組織および喀痰への移行は極めて良好である⁴⁻⁶⁾。また, その組織内濃度の消失半減期

も56~70時間と極めて長い⁷⁾。

今回, 我々はAZMを用い喀痰および血液より分離された*Streptococcus pneumoniae*に対する抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的有用性について検討する機会を得たので報告する。なお, 臨床的検討においてはGCPを遵守して実施した。

I. 方 法

1. *S. pneumoniae*に対する抗菌力測定

*〒130 東京都墨田区横綱2-1-1

東京都老人医療センター保存の臨床分離株のうち喀痰培養により分離された *S. pneumoniae* 39株のうちの benzylpenicillin (PCG) に対する MIC が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 未満の penicillin-sensitive *S. pneumoniae* (PSSP) 28株, PCG に対する MIC が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以上の penicillin-insensitive *S. pneumoniae* (PISP) 11株と血液培養により分離された PSSP 8株に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法⁹⁾により測定した。対照薬剤は erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM), clindamycin (CLDM), benzylpenicillin (PCG), amoxicillin (AMPC), piperacillin (PIPC), cefazolin (CEZ), cefixime (CFIX), cefotaxime (CTX), flomoxef (FMOX), cefuzonam (CZON), cefpirome (CPR), minocycline (MINO), tosylloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX), imipenem (IPM) を用いた。接種菌量は 10^6CFU/ml で行った。

2. 臨床的検討

1) 対象

1992年1月から1993年7月までに、東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科およびその関連施設を受診した患者で、本試験の目的、方法等について説明を受け、自由意志による同意の得られた27~85歳(平均59.9歳)の男性17例、女性24例の原則として軽症・中等症の呼吸器感染症41例について検討した。

疾患の内訳は急性気管支炎2例、肺炎10例、マイコプラズマ肺炎1例、慢性気管支炎18例、気管支拡張症に伴う感染症3例、びまん性汎細気管支炎に伴う感染症1例、気管支喘息に伴う感染症3例、肺気腫に伴う感染症1例、肺線維症に伴う感染症2例であった。

なお、以下のいずれかに該当する患者は対象から除外することとした。

(1) 従来の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

(2) 初診時、予後不良と想定される患者および重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者

(3) 本試験開始前に他の抗菌薬が投与され、既に症状の改善しつつある患者

(4) 同一感染エピソードに対して、既に本剤が投与されたことのある患者

(5) 本剤がその原因菌に明らかに無効と考えられる感染症の患者(ウイルス、真菌など)

(6) 重篤な腎あるいは肝機能障害を有する患者

(7) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人

(8) 80歳未満であっても老化が高度の患者

(9) その他、治験担当医師が本剤の投与を不適当と判断した患者

2) 用法・用量

AZM 250mg(力価)錠を使用し、AZM 250mgまたは

500mgを1日1回食後経口投与した。投与期間は原則として3日間とした。

3) 併用薬剤

本試験の目的に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド、 γ -グロブリン製剤の併用は原則として行わないこととし、非ステロイド性抗炎症剤、鎮痛・解熱剤、消炎酵素剤などの併用は避けることとした。また、基礎疾患の治療に必要な薬剤を投与している場合には、原則として処方を変えることなく投薬し、薬剤名、用法・用量などを記載することとした。

4) 観察項目

(1) 臨床所見

下記の項目を原則として投与開始日、投与開始3日後、7日後(可能な限り14日後)に観察することとした。

[観察項目および観察基準]

①体温：実測値

②咳嗽：++(睡眠が障害される程度)、+、-の3段階

③喀痰量：+++ ($\geq 100\text{ml/日}$)、++ ($< 100 \text{ ml} \sim \geq 50\text{ml/日}$)、+ ($< 50\text{ml} \sim \geq 10\text{ml/日}$)、+ ($< 10\text{ml/日}$)、- (喀痰なし)の5段階

④喀痰性状：P(膿性)、PM(粘膿性)、M(粘性)の3段階

⑤呼吸困難：++(起坐呼吸の程度)、+、-の3段階

⑥胸痛：+、-の2段階

⑦胸部ラ音：++、+、-の3段階

⑧脱水症状：+、-の2段階

⑨チアノーゼ：+、-の2段階

(2) X線写真

本剤投与開始前ならびに投与開始7日後(可能な限り14日後にも)に撮影し、症例記録用紙にスケッチを記入することとした。

5) 細菌学的検査

本剤投与開始前および7日後(可能な限り14日後にも)に細菌の分離同定、菌数測定と感受性測定を実施することとした。

6) 臨床検査

原則としてアジスロマイシン投与開始日、7日後および14日後に次の臨床検査を実施した。また白血球数、白血球分類、赤沈、CRPは3日後も実施することとした。

(1) 血液検査：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、血小板数

(2) 肝機能検査：S-GOT、S-GPT、ALP、LDH、 γ -GTP、LAP、ビリルビン(総・直接)

(3) 腎機能検査：BUN、血清クレアチニン

(4) 尿所見：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣(蛋白陽性の場合)

(5) その他：血清電解質(Na, K, Cl)、CRP、赤血球沈降速度(1時間値)、血清リン脂質、マイコプラズマ抗体、

クラミジア抗体、寒冷凝集反応など

異常変動の有無は各施設の正常範囲および日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告⁹⁾を参考にして行った。

また、異常変動を認めた場合には正常値または投与前値に復するまで可能な限り追跡調査することとした。その場合、その異常変動と本剤との因果関係について、患者の状態、既往歴、併用薬、投与と発症との時間的關係などを勘案して治験担当医師を含めた同一施設内での複数医師により次の分類で判定し、その根拠を症例記録用紙に記入することとした。

1. 明らかに関連あり
2. 多分関連あり
3. 関連あるかもしれない
4. 関連ないらしい
5. 関連なし

なお、1. 2. 3.と判定されたものを、本剤による臨床検査値の異常変動として集計することとした。

7) 随伴症状

治験担当医師は本剤投与開始後に生じた随伴症状について、その症状、程度、発現日、消失日、処置、経過を症例記録用紙に記録することとした。また、本剤と随伴症状との因果関係を、患者の状態、既往歴、併用薬、投与と発症との時間的關係などを勘案して、治験担当医師を含めた同一施設内での複数医師により、次の分類で判定し、その根拠を症例記録用紙の該当欄に記入することとした。

1. 明らかに関連あり
2. 多分関連あり
3. 関連あるかもしれない
4. 関連ないらしい
5. 関連なし

なお、1. 2. 3.と判定されたものを、本剤による副作用として集計することとした。

8) 効果判定基準

3日以内に解熱傾向が著明で7日にはほぼ正常に復するとともに臨床症状も消失し、検査所見も正常化したものを著効(excellent)、それらの改善が数日遅れたものを有効(good)、臨床症状や検査所見の部分的改善は得られたが、治癒には至らなかったものをやや有効(fair)、改善が得られなかったものを無効(poor)とした。

細菌学的効果は起炎菌と推定された菌の消長より、消失(eradicated)、減少または一部消失(decreased)、不変(persisted)、菌交代(replaced)および不明(unknown)とした。

II. 成績

1. *S. pneumoniae*に対する抗菌力測定

喀痰由来のPSSPに対する本剤のMIC₅₀、MIC₈₀は各々

0.05μg/ml、>100μg/mlであった。またPISPに対するMIC₅₀、MIC₈₀は各々0.78μg/ml、>100μg/mlであった。PSSP、PISPいずれに対しても本剤の抗菌力は対照として用いた各ペニシリン系のセフェム系、ニューキノロン系抗菌薬より劣っていたが、マクロライド系抗菌薬の中ではCAMより劣るが、RXMよりも優れていた(Table 1)。このPSSP、PISPに対する本剤の感受性分布をFig. 1に示した。

血液由来のPSSPに対する本剤のMIC₅₀、MIC₈₀は各々0.05μg/ml、0.39μg/mlであり、ペニシリン系、セフェム系、ニューキノロン系抗菌薬より劣っていたが、EM、CAMとはほぼ同等の結果であった(Table 2)。

2. 臨床的検討

1) 臨床効果

症例の一覧をTable 3-1、3-2、3-3に示す。急性気管支炎の2例では著効1例、有効1例であった。肺炎の10例では著効2例、有効4例、やや有効3例、判定不能1例(症例No. 6)であり、マイコプラズマ肺炎の1例は有効であった。慢性気管支炎の18例では著効3例、有効9例、やや有効4例、無効2例であった。気管支拡張症の3例では著効1例、有効2例であり、びまん性汎細気管支炎に伴う感染症の1例(症例No. 19)は判定不能であった。気管支喘息の3例は著効1例、有効1例、無効1例であった。肺気腫に伴う感染症の1例は有効であった。肺線維症に伴う感染症の2例は著効1例、判定不能1例(症例No. 37)であった。

以上、呼吸器感染症41例について判定不能3例を除いた38例についてまとめると著効9例、有効19例、やや有効7例、無効3例で有効率(著効+有効/症例数)は73.7%であった(Table 4)。なお、症例No. 6および19は他の抗生剤併用を余儀なくされたため、判定不能とした。また、症例No. 37は入院後、痴呆様症状が甚だしく、入院継続不能となり、十分な効果判定を行う前に退院せざるを得なかったため、判定不能とした。

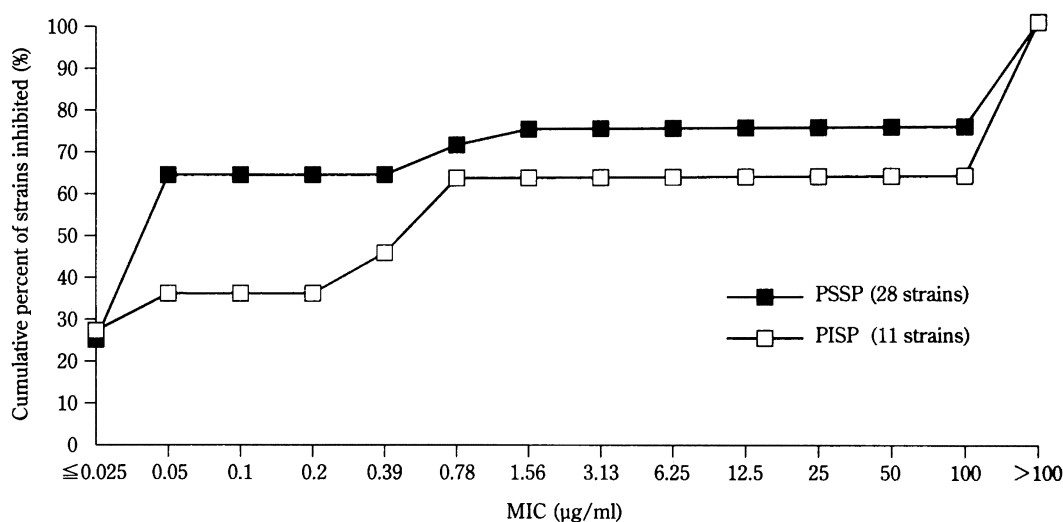
起炎菌は9症例から9株が検出された。内訳は、*Staphylococcus epidermidis* 1株、*S. pneumoniae* 4株、*Pseudomonas aeruginosa* 4株であった。細菌学的効果は*S. epidermidis* 1株は投与後の菌検索ができなかったため不明であった。*S. pneumoniae* 4株のうち2株は消失、1株は存続、1株は投与後の菌検索ができなかったため不明であった。*P. aeruginosa* 4株は2株が消失、2株が存続した。

2) 副作用

副作用については自覚的症状は全例で認められなかったが、臨床検査値の異常変動として500mg 3日間投与例に好酸球増多1例(3.5%→18.5%)、K減少1例(4.0mEq/l→3.3 mEq/l→3.1mEq/l)、K増加1例(4.3mEq/l→5.5mEq/l→4.0mEq/l)の計3例が認められた(Table 5-1、5-2)。

Table 1. MIC₅₀ and MIC₈₀ of azithromycin and other agents against penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* and penicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae* from sputum (39)

Drugs	PSSP (28)		PISP (11)	
	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₈₀ (μg/ml)	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₈₀ (μg/ml)
azithromycin	0.05	> 100	0.78	> 100
erythromycin	0.025	> 100	0.78	> 100
clarithromycin	0.025	6.25	0.39	12.5
roxithromycin	0.1	> 100	1.56	> 100
clindamycin	≤ 0.025	> 25	≤ 0.025	> 25
benzylpenicillin	0.025	0.05	0.1	1.56
amoxicillin	≤ 0.025	≤ 0.025	0.1	0.39
piperacillin	≤ 0.025	≤ 0.025	0.39	3.13
cefazolin	0.05	0.1	0.39	3.13
cefixime	0.1	1.56	0.78	12.5
cefotaxime	≤ 0.025	0.1	0.1	0.2
flomoxef	0.1	0.2	0.2	1.56
cefuzonam	≤ 0.025	0.05	0.05	0.1
cefpime	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2
minocycline	3.13	25	3.13	6.25
tosufloxacin	0.2	0.39	0.2	0.2
sparfloxacin	0.2	0.39	0.2	0.2
imipenem	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	0.1

PSSP: penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* PISP: penicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae*Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* and penicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae*.Table 2. MIC₅₀ and MIC₈₀ of azithromycin and other agents against *Streptococcus pneumoniae* from blood (8)

Drugs	MIC (μg/ml)		
	range	50%	80%
azithromycin	≤ 0.025 ~ 0.78	0.05	0.39
erythromycin	≤ 0.025 ~ 1.56	≤ 0.025	0.78
clarithromycin	≤ 0.025 ~ 0.78	≤ 0.025	0.39
roxithromycin	≤ 0.025 ~ 12.5	0.05	1.56
clindamycin	≤ 0.025 ~ 0.05	0.05	0.05
benzylpenicillin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
amoxicillin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
piperacillin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
cefazolin	0.05 ~ 0.1	0.05	0.1
cefixime	≤ 0.025 ~ 0.2	0.1	0.2
cefotaxime	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
flomoxef	0.1 ~ 0.2	0.1	0.2
cefuzonam	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
cefpime	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
minocycline	0.05 ~ 25	12.5	25
tosufloxacin	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
sparfloxacin	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
imipenem	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025

Table 3-1. Clinical results of azithromycin treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Severity	Azithromycin			Isolated organism	ESR	CRP	Effects		Adverse reactions
			Underlying disease and complications		dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)				clinical	bacteriological	
1	77	M	acute bronchitis hypertension	moderate	250 × 1	4	1.0	NF ↓ NF	45 ↓ 39	0.96 ↓ 0.03	excellent	unknown	—
2	79	M	pulmonary emphysema + infection heart failure, pulmonary atypical mycobacteriosis	moderate	500 × 1	3	1.5	NF ↓ NF	19 ↓ 22	0.5 ↓ 0.2	good	unknown	—
3	27	F	mycoplasma pneumonia atelectasis	moderate	500 × 1	3	1.5	NF ↓ NF	NT ↓ 22	11.2 ↓ 0.1	good	unknown	—
4	78	F	pneumonia pulmonary emphysema	moderate	500 × 1	3	1.5	NF ↓ <i>M. morganii</i> <i>P. aeruginosa</i>	112 ↓ 114	30 ↓ 24.4	fair	unknown	—
5	73	M	pneumonia pulmonary emphysema	moderate	500 × 1	3	1.5	NF ↓ NF	113 ↓ 105	13.8 ↓ 17.6	fair	unknown	—
6	81	M	pneumonia lung dysfunction	moderate	500 × 1	3	1.5	NF ↓ NF	NT ↓ 82	5.7 ↓ 12.1	not evaluated	unknown	—
7	69	M	acute exacerbation of chronic bronchitis —	moderate	500 × 1	3	1.5	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	NT ↓ NT	2.1 ↓ 0.4	fair	persisted	—
8	70	F	acute exacerbation of chronic bronchitis bronchial asthma	mild	250 × 1	3	0.75	NF ↓ NF	10 ↓ 12	0.80 ↓ 0.29	good	unknown	—
9	56	F	acute exacerbation of chronic bronchitis bronchial asthma	mild	250 × 1	3	0.75	NF ↓ NF	66 ↓ 43	0.75 ↓ 0.29	good	unknown	—
10	60	F	acute exacerbation of chronic bronchitis bronchial asthma	mild	250 × 1	3	0.75	(—) ↓ NF	14 ↓ 12	0.69 ↓ 0.54	fair	unknown	—
11	71	F	pneumonia chronic bronchitis	mild	500 × 1	3	1.5	NF ↓ NF	55 ↓ 16	2.69 ↓ 0.26	excellent	unknown	K 4.0→3.3→3.1
12	59	M	pneumonia —	moderate	500 × 1	3	1.5	NF ↓ NF	98 ↓ 64	0.67 ↓ 0.38	fair	unknown	K 4.3→5.5→4.0
13	33	F	acute exacerbation of chronic bronchitis bronchial asthma	moderate	250 × 1	3	0.75	NT ↓ NT	10 ↓ 10	4.49 ↓ 0.61	excellent	unknown	—
14	46	F	pneumonia sarcoidosis diabetes mellitus	moderate	500 × 1	3	1.5	NF ↓ NF	NT ↓ 37	13.1 ↓ 0.26	good	unknown	—

NF: normal flora NT: not tested

Table 3-2. Clinical results of azithromycin treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Severity	Azithromycin			Isolated organism	ESR	CRP	Effects		Adverse reactions
			Underlying disease and complications		dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)				clinical	bacteriological	
15	69	M	acute exacerbation of chronic bronchitis	mild	500 × 1	3	1.5	NF	51	3.69	good	unknown	—
			bronchial asthma					NF	↓ 23	↓ 0.26			
16	61	F	acute exacerbation of chronic bronchitis	mild	500 × 1	3	1.5	NT	54	1.31	good	unknown	—
			liver dysfunction					NT	↓ 25	↓ 0.25			
17	48	F	acute exacerbation of chronic bronchitis	mild	250 × 1	3	0.75	(—)	15	1.13	good	unknown	—
			bronchial asthma					(—)	↓ 14	↓ 0.29			
18	38	F	acute exacerbation of chronic bronchitis	mild	250 × 1	3	0.75	NF	27	2.48	excellent	unknown	—
			bronchial asthma					NF	↓ 20	↓ 0.42			
19	64	M	acute exacerbation of DPB	severe	500 × 1	3	1.5	<i>S. pneumoniae</i>	NT	7.83	not evaluated	unknown	—
			neurogenic bladder bronchiectasis					↓ NT	↓ 47	↓ 32.32			
20	49	M	pneumonia	mild	500 × 1	3	1.5	<i>P. aeruginosa</i>	19	1.29	good	eradicated	—
			bronchial asthma eosinophilia					↓ NF	↓ 19	↓ 0.25			
21	48	F	pulmonary fibrosis + infection	mild	500 × 1	3	1.5	NF	75	2.08	excellent	unknown	—
			RA					(—)	↓ 48	↓ 0.26			
22	77	M	acute exacerbation of bronchiectasis	moderate	500 × 1	3	1.5	NF	118	4.64	good	unknown	—
			liver dysfunction					↓ NF	↓ 86	↓ 0.80			
23	45	F	acute bronchitis	mild	500 × 1	3	1.5	NF	18	1.26	good	unknown	—
			bronchial asthma					(—)	↓ 3	↓ 0.26			
24	51	F	acute exacerbation of bronchiectasis	moderate	500 × 1	3	1.5	NF	55	8.51	excellent	unknown	—
			—					↓ NF	↓ 22	↓ 0.94			
25	62	F	acute exacerbation of chronic bronchitis	moderate	500 × 1	3	1.5	<i>P. aeruginosa</i>	94	4.25	excellent	eradicated	—
			—					↓ NF	↓ 42	↓ 1.45			
26	69	F	pneumonia	mild	500 × 1	3	1.5	NF	67	2.71	good	unknown	—
			bronchial asthma					↓ NF	↓ 26	↓ 0.31			
27	38	M	pneumonia	moderate	500 × 1	3	1.5	<i>S. pneumoniae</i>	NT	12.9	excellent	eradicated	—
			bronchial asthma chronic hepatitis					↓ NF	↓ 32	↓ 0.38			
28	57	F	chronic bronchitis	moderate	500 × 1	3	1.5	NF	29	0.55	fair	unknown	—
			old tuberculosis pleurisy					(—)	↓ 38	↓ 0.86			

NF: normal flora NT: not tested DPB: diffuse panbronchiolitis RA: rheumatic arthritis

Table 3-3. Clinical results of azithromycin treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Severity	Azithromycin			Isolated organism	ESR	CRP	Effects		Adverse reactions
			Underlying disease and complications		dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)				clinical	bacteriological	
29	59	M	acute exacerbation of chronic bronchitis	moderate	500 × 1	3	1.5	<i>P. aeruginosa</i>	106	3.65	fair	persisted	—
			bronchial asthma tuberculosis					<i>P. aeruginosa</i>	109	2.11			
30	81	F	acute exacerbation of chronic bronchitis	moderate	500 × 1	3	1.5	NF	30	4.62	good	unknown	—
			—					NF	11	0.54			
31	56	F	chronic bronchitis	moderate	500 × 1	3	1.5	NF	25	1.8	poor	unknown	—
			old tuberculosis pleurisy					NF	24	1.13			
32	66	F	acute exacerbation of chronic bronchitis	mild	500 × 1	3	1.5	NF	NT	1.2	good	unknown	—
			—					NF	29	0.28			
33	39	F	bronchial asthma + infection	moderate	500 × 1	3	1.5	NF	72	5.39	excellent	unknown	—
			—					(—)	25	<0.25			
34	54	F	bronchial asthma + infection	mild	500 × 1	3	1.5	NF	27	0.46	good	unknown	—
			—					NT	NT	NT			
35	34	M	bronchial asthma + infection	mild	500 × 1	3	1.5	<i>S. epidermidis</i>	NT	1.82	poor	unknown	—
			—					NT	15	1.20			
36	70	M	acute exacerbation of chronic bronchitis	moderate	500 × 1	3	1.5	NT	24	8.54	poor	unknown	—
			bronchial asthma					NT	86	18.52			
37	85	M	pulmonary fibrosis + infection	mild	500 × 1	3	1.5	NT	49	0.71	not evaluated	unknown	Eosino. 3.5% → 18.5%
			bronchial asthma					NF	95	5.2			
38	50	F	pneumonia	moderate	500 × 1	3	1.5	NF	75	14.93	good	unknown	—
			bronchial asthma					NT	NT	NT			
39	75	M	acute exacerbation of chronic bronchitis	mild	500 × 1	3	1.5	NF	26	3.16	good	unknown	—
			pulmonary emphysema					(—)	8	0.25			
40	52	F	acute exacerbation of bronchiectasis	moderate	500 × 1	3	1.5	<i>P. aeruginosa</i>	64	1.17	good	persisted	—
			pollinosis bronchial asthma					<i>P. aeruginosa</i>	23	0.31			
41	79	M	acute exacerbation of chronic bronchitis	moderate	500 × 1	3	1.5	<i>S. pneumoniae</i>	68	1.59	good	eradicated	—
			—					NF	61	0.75			

NF: normal flora NT: not tested

Table 4. Clinical efficacy of azithromycin treatment

Diagnosis	Dose (mg × times)	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute bronchitis	250 × 1 500 × 1	1 1	1	1			2/2
Pneumonia	500 × 1	9	2	4	3		6/9
Mycoplasma pneumonia	500 × 1	1		1			1/1
Chronic bronchitis	250 × 1 500 × 1	6 12	2 1	3 6	1 3	2	12/18 (66.7)
Bronchiectasis + infection	500 × 1	3	1	2			3/3
Bronchial asthma + infection	500 × 1	3	1	1		1	2/3
Pulmonary emphysema + infection	500 × 1	1		1			1/1
Pulmonary fibrosis + infection	500 × 1	1	1				1/1
Total		38	9	19	7	3	28/38 (73.7%)

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

Case no.	Before/after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Plate (10 ⁴ /mm ³)	Eosino (%)	GOT	GPT	LDH	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	B	482	5000	17.2	2	14	8	321	19.1	1.2	139	3.6	110
	A	465	5600	25.9	2	15	12	347	12.1	1.1	142	3.3	107
2	B	323	6400	30.3	1	28	14	197	15	0.7	141	3.9	100
	A	337	7700	35.1	4	31	15	207	20	0.8	140	4.7	95
3	B	504	6000	24.9	1	13	7	190	8	0.5	137	3.9	98
	A	462	4600	22.4	1.7	12	13	144	5	0.5	140	4.1	104
4	B	331	12500	37.0	0	28	15	184	18	0.5	135	3.8	97
	A	322	15600	35.1	2	28	16	153	7	0.4	143	3.8	98
5	B	414	19000	42.0	NT	15	10	180	51	0.8	140	3.7	97
	A	357	24000	24.3	0	9	11	233	17	0.5	140	4.2	97
6	B	414	6600	25.0	0	29	13	226	12	0.7	133	4.5	94
	A	394	6000	22.9	2	20	9	215	13	0.5	135	4.2	99
7	B	501	8500	30.1	NT	13	12	NT	11	0.7	140	3.9	106
	A	486	6800	27.6	1.9	16	16	NT	13	0.7	145	3.8	111
8	B	348	5300	30.6	4.0	14	11	334	15.5	0.7	144	3.7	110
	A	345	3500	27.3	1.0	19	14	332	17.4	0.7	142	3.5	103
9	B	472	20300	50.4	0.5	17	21	397	10.4	0.9	138	4.5	99
	A	464	12500	48.3	0.4	12	16	448	13.2	0.8	139	3.8	99
10	B	453	6700	25.6	5.0	13	11	320	10.5	0.7	138	3.0	104
	A	470	6400	30.9	4.3	16	10	388	12.7	0.7	138	3.0	97
11	B	365	8000	37.6	2.0	17	10	295	11.3	0.7	140	4.0	104
	A	376	6500	37.3	1.5	26	17	265	12.2	0.7	142	3.1	105
12	B	339	7200	46.4	0.3	9	6	136	8.2	0.8	141	4.3	107
	A	347	8700	40.1	0.5	11	7	172	7.2	0.7	139	4.0	103
13	B	482	10000	26.9	0	15	17	395	8.3	0.8	139	3.6	107
	A	472	7600	24.3	8.2	24	32	370	8.8	0.8	142	4.1	112
14	B	458	11000	39.5	1.5	27	29	277	5.9	0.5	133	4.2	95
	A	459	7000	46.2	2.9	19	18	216	5.7	0.5	137	4.3	102
15	B	478	9600	23.8	3.0	22	28	558	15.2	1.0	143	3.9	104
	A	441	8900	23.7	3.5	23	23	627	15.4	0.8	142	3.6	108
16	B	427	8300	12.3	2.6	47	30	416	12.1	1.0	136	4.5	100
	A	424	3600	8.7	2.5	85	56	445	11.9	0.9	136	4.6	102

NT: not tested

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

Case no.	Before/after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Plate (10 ⁴ /mm ³)	Eosino (%)	GOT	GPT	LDH	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
17	B	451	13600	49.6	3.5	17	14	584	13.4	0.6	140	4.3	107
	A	469	11100	54.8	2.5	14	15	495	10.3	0.6	140	4.2	105
18	B	440	20000	22.6	1.0	12	7	NT	7.8	0.7	138	4.0	99
	A	456	8700	27.3	1.5	10	7	NT	10.9	0.8	140	4.3	105
19	B	449	6200	27.9	1.5	38	31	339	15.5	0.7	142	3.9	105
	A	512	5300	30.7	0	20	33	331	22.4	0.8	144	5.3	99
20	B	453	9300	32.5	21.4	14	12	326	9.7	0.9	138	3.8	100
	A	431	8200	30.0	58.5	14	11	328	15.3	0.9	136	4.3	101
21	B	396	7300	26.7	1.5	24	21	445	27.2	0.6	142	4.0	106
	A	429	6200	20.9	2.5	25	16	423	20.1	0.7	141	4.1	107
22	B	343	11500	23.8	1.0	28	33	267	16.0	0.7	135	4.7	96
	A	339	6000	27.1	3.2	41	37	290	10.5	0.6	136	4.2	102
23	B	438	8500	40.3	3.4	26	22	370	9.3	0.8	141	4.2	104
	A	411	10300	39.3	1.5	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
24	B	424	10300	33.7	1.0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	A	439	7500	36.7	0.5	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
25	B	436	13200	30.5	0.5	10	5	382	11.2	0.6	137	4.3	103
	A	459	10400	27.5	0.7	9	5	285	13.5	0.7	138	3.9	99
26	B	432	8900	31.2	7.8	15	13	292	11.9	0.8	143	4.2	106
	A	438	7500	33.0	3.6	14	16	285	14.1	0.8	141	4.6	100
27	B	548	9700	27.7	1.5	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	A	551	7400	36.2	8.5	44	131	344	12.1	1.0	140	4.2	103
28	B	413	6900	23.4	2.5	16	10	360	9.3	0.6	142	3.2	96
	A	425	7100	28.2	2.5	15	10	391	9.8	0.6	141	3.4	97
29	B	454	9700	36.8	4.0	21	17	331	6.6	0.9	143	4.4	103
	A	400	10300	33.2	4.0	26	17	307	6.6	0.8	140	4.1	105
30	B	453	9000	22.7	1.1	15	11	310	16.0	0.7	142	4.0	102
	A	443	5900	31.8	1.6	12	9	317	11.1	0.7	139	4.0	105
31	B	414	8400	26.8	1.0	13	7	421	8.0	0.4	143	4.2	96
	A	450	8200	27.8	0.5	15	8	416	8.5	0.5	141	4.1	95
32	B	401	5000	17.1	1.2	27	20	341	13.6	0.5	140	4.3	102
	A	400	5000	24.2	1.7	22	13	362	14.8	0.6	139	3.7	104
33	B	440	9900	31.2	1.5	13	15	238	6.7	0.7	137	3.8	101
	A	418	4700	30.8	9.0	10	9	196	9.6	0.7	138	4.3	105
34	B	388	6100	22.8	1.5	18	12	424	11.3	0.7	138	3.9	102
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
35	B	495	10100	27.7	6.8	13	20	287	10.8	0.9	138	3.8	102
	A	506	9300	28.1	14.0	16	19	287	12.1	1.0	138	3.6	104
36	B	423	11900	16.6	1.5	35	37	413	13.4	1.1	137	4.3	99
	A	414	8100	17.7	2.5	30	36	404	16.8	1.0	137	4.1	101
37	B	375	6200	40.9	3.5	14	9	316	21.6	1.2	141	4.4	102
	A	360	5900	33.3	18.5	13	12	298	16.6	1.3	139	4.7	98
38	B	445	8200	24.2	5.1	19	26	281	8.9	0.6	142	4.0	108
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
39	B	498	6500	27.2	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	A	523	9100	30.9	0.8	20	16	305	12.0	0.6	142	4.6	99
40	B	422	9400	43.7	1.5	15	8	249	11.4	0.6	136	4.0	101
	A	403	7100	39.6	1.4	13	9	230	11.2	0.5	139	4.3	104
41	B	383	4400	15.8	0.5	14	7	269	16.1	1.1	139	4.5	106
	A	393	3300	16.4	0.5	14	8	223	14.4	1.0	138	4.2	101

NT: not tested

Ⅲ. 考 察

AZMは、EMの14員環ラク톤にメチル置換窒素を導入した15員環構造を有する新規なアザライド系経口抗菌薬である。本剤の抗菌力は従来のマクロライド系抗菌薬に比し、*M. catarrhalis*, *H. influenzae*等のグラム陰性菌に対し、EMより強い抗菌活性を有するが、グラム陽性球菌に対する抗菌力はEMとほぼ同等である²⁾。

今回、私共の検討した喀痰培養から得られたPSSPおよびPISPに対する*in vitro*抗菌力および血液培養から得られたPSSPに対する*in vitro*抗菌力の成績においても、他のマクロライド系抗菌薬とほぼ同等の結果が得られた。*S. pneumoniae*に対するマクロライド系抗菌薬のMICはほぼ2峰性の分布を示し、PSSPの約30%、PISPの約40%の株がマクロライド系抗菌薬に高度耐性を獲得していることは、治療前の起炎菌同定と感受性測定的重要性を再認識させる。

臨床的には呼吸器感染症41例に対して検討を行った。

本剤の用法・用量は、本邦での第Ⅰ相試験、ならびに米国での承認用量(1日目500mg/日、その後250mg/日×4日)およびヨーロッパでの承認用量(500mg/日×3日)を参考に、250または500mgの1日1回3日間投与とした。その有効率は73.7%であり、これは、第41回日本化学療法学会東日本支部総会での本剤のシンポジウムにおける呼吸器感染症の集計成績88.3%(286/324)と比較し、数値的には下回る成績であった。しかし、AZM 1日1回3日間(1例のみ4日間)の投与で70%を超える有効率が得られたことは注目に値し、高い組織移行性、長い消失半減期などの本剤の特徴的な体内動態に基づくものと考えられる。細菌学的効果において存続した株はAZMの適応外と考えられる*P. aeruginosa* 2株と前述のマクロライド耐性*S. pneumoniae* 1株の計3株であった。

安全性については副作用は認められず、臨床検査値の異常変動として好酸球の増多1例、Kの減少1例およびKの増加1例が認められたが、いずれも軽度のものであった。

以上の成績から、AZMは軽症および中等症の呼吸器感染症に対し、臨床的有用性を有するものと思われる、今後の幅広い検討が望まれる。

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 (CP-62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1939~1947, 1987

- 2) 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-, 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1710~1719, 1988
- 3) 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
- 4) Fiese E F, Steffen S H: Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A J *Antimicrob Chemother* 25. Suppl. A. 30~47, 1990
- 5) Baldwin D R, Wise R, Andrew J M, Ashby J P, Honeybourne D: Azithromycin concentrations at the site of pulmonary infection. *Eur Respir J* 3: 886~890, 1990
- 6) Morris D L, De Souza A, Jones J A, Morgan W E: High and prolonged pulmonary tissue concentration of azithromycin following a single oral dose. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 859~861, 1991
- 7) Foulds G, Shepard RM, Johnson RB: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 25, Suppl. A: 73~82, 1990
- 8) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 9) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 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。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991

Fundamental and clinical studies of azithromycin against respiratory infection

Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto, Yasuo Arai, and Atsuko Murakami

Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital

2-1-11 Yokoami, Sumida-ku, Tokyo 130, Japan

Kaoru Shimada[#] and Shinichi Oka

Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, University of Tokyo

(* Present: Tokyo Senbai Hospital)

Hajime Goto, Mari Iguchi, Masao Sato, Koichi Akutsu and Kozo Yoshimori

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Takashi Inamatsu, Yoshishige Masuda and Makiko Fukayama

Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Tsutomu Hatakeyama

Bacteriology Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Fundamental and clinical studies of azithromycin (AZM), an azalide antibiotic, were performed.

The minimum inhibitory concentration (MIC) of AZM was determined using 39 strains of sputum-derived penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* (PSSP), penicillin-insensitive *S. pneumoniae* (PISP) and 8 strains of blood-derived *S. pneumoniae*. The MIC₅₀ and MIC₈₀ of AZM against PSSP derived from sputum were 0.05 µg/ml and >100 µg/ml, respectively. These values against PISP were 0.78 µg/ml and >100 µg/ml, respectively, almost equal to those of erythromycin. The MIC₅₀ and MIC₈₀ of AZM against blood-derived *S. pneumoniae* were 0.05 and 0.39 µg/ml, almost equal to those of clarithromycin. The clinical effect of AZM was examined in 41 cases of respiratory infection, including 2 of acute bronchitis, 10 of pneumonia, 1 of mycoplasma pneumonia, 18 of chronic bronchitis, 3 of bronchiectasis+infection, 1 of diffuse panbronchiolitis+infection, 3 of bronchial asthma+infection, 1 of pulmonary emphysema+infection, and 2 of pulmonary fibrosis+infection. The drug was administered at a dose of 250 or 500 mg once a day for 3 days as a rule. The result was evaluated as excellent in 9, good in 19, fair in 7, poor in 3 and undeterminable in 3, for an efficacy rate (excluding the undeterminable cases) of 73.7% (28/38). Although no adverse reaction due to AZM was observed, abnormal changes in laboratory values were noted: increased eosinophils, decreased potassium and increased potassium levels in 1 case each.