

## 呼吸器感染症に対するazithromycin 3日間療法の 臨床的有用性に関する研究

宍戸春美・佐藤紘二・片山弘文  
国立療養所東京病院呼吸器科\*

呼吸器感染症10例を対象にazithromycin 250mgまたは500mgの1日1回, 3日間療法の臨床的有用性を検討した。細菌学的には, 起炎菌と判定された*Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*の3株は消失したが, *Klebsiella oxytoca*は減少に留まった。臨床的な有効率は80.0%であった。副作用は認められなかったが, 1例に $\gamma$ -GTPの軽度上昇を認めた。

**Key words** : azithromycin, ニューマクロライド, インフルエンザ菌

Azithromycin (AZM) は云わゆるニューマクロライド系抗菌薬のひとつであり, erythromycin (EM) の14員環ラク톤にメチル置換窒素を導入し, 15員環とした胃酸に安定なアザライド系マクロライドとして最初に開発された薬剤である。本剤の抗菌スペクトラムは従来のマクロライドと類似しているほか, 特に*Haemophilus influenzae*等のグラム陰性菌に対して, EMより強い抗菌活性を有している<sup>1)</sup>。また, 経口投与した場合でも吸収率が高く組織内移行に優れ, 各臓器の組織内濃度は血中濃度より著しく高く, 扁桃, 肺臓等の組織内濃度が長時間(56~76時間)維持されることも報告されている<sup>2)</sup>。以上のような特徴からAZMの呼吸器感染症に対する有用性は, 他のマクロライドよりも高いと期待された。

今回, 私共はAZM 250mgまたは500mgを10例の呼吸器感染症に対して1日1回, 3日間投与し, 本剤の有用性を検討したので報告する。

### I. 対象及び方法

本試験の実施に先立ち, 患者本人に試験薬剤及び試験内容を説明し, 自由意思による同意を得たうえで実施した。

#### 1. 臨床的有用性の評価

##### 1) 対象症例

1993年(平成5年)1月から同年8月までの間に, 国立療養所東京病院呼吸器科を受診した入院または外来の呼吸器感染症の患者10例(咽頭炎1例, 急性気管支炎2例, 慢性気管支炎の急性増悪4例, 気管支拡張症3例)を対象とした。年齢は30歳から75歳(平均62.9歳)であった。

##### 2) 投与方法及び投与量

全症例において1日1回, 食後に1回250 mg(1例)または500mg(9例)を3日間投与した。

##### 3) 臨床効果判定基準

起炎菌の消長, 自覚症状, 他覚所見, 臨床検査所見等

による判定規準<sup>3)</sup>に基づき, 著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor)の4段階で判定した。

#### 4) 副作用および臨床検査値の異常変動

随伴症状の詳細な観察を行うとともに, 血液学的検査, 生化学的検査および尿検査を実施し, 副作用および臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

### II. 成績

#### 1) 臨床効果 (Table 1, 2)

本剤の臨床効果は著効1例, 有効7例(250mg/日投与の1例を含む), やや有効2例であり, 有効率は80.0%(8/10)であった。

#### 2) 細菌学的効果 (Table 3)

喀痰定量培養法により10例中4例において起炎菌が推定された。4例の喀痰から分離されたグラム陰性菌4株に対する本剤の細菌学的効果は, *Enterobacter agglomerans* 1株, *Enterobacter cloacae* 1株, *H. influenzae* 1株が消失し, *Klebsiella oxytoca* 1株は減少に留った。

#### 3) 安全性

本剤投与前後の臨床検査値の推移をTable 4に示した。副作用は認められず, 臨床検査値の異常変動は症例1(250mg/日投与例)に $\gamma$ -GTPの軽度上昇が一過性に認められた。

### III. 考察

AZMの*in vitro*抗菌力からみた呼吸器感染症に対する有用性を考察する上で最も重要な点は, *H. influenzae*に対する*in vitro*抗菌力がこれまでのマクロライド薬より格段に優れている<sup>1)</sup>ことである。今回の成績では, 1症例ではあるが, case No. 7において臨床的に確認された。本症例の起炎菌である*H. influenzae*の10<sup>6</sup>接種時のMICはEM3.13 $\mu$ g/ml, clarithromycin (CAM) 3.13 $\mu$ g/mlであるのに対して, 本剤のMICは0.78 $\mu$ g/mlと4倍優れていたことから裏付けられた。また, EMは胃酸に対して不安定で経口投与によって十分な吸収が得られず, そのため血

Table 1. Clinical results of 3 day azithromycin treatment

| Case no. | Age Sex | Diagnosis                            |  | Daily dose and duration (mg × times × days) | Causative organisms   | MICs (μg/ml: 10 <sup>6</sup> CFU/ml) |      |      |      | Efficacy  |                 | Adverse reactions   |
|----------|---------|--------------------------------------|--|---|---|--------------------------------------|------|------|------|-----------|-----------------|---------------------|
|          |         | Underlying disease and complications |  |   |   | AZM                                  | EM   | CAM  | CCL  | clinical  | bacteriological |                     |
| 1        | 65 M    | pharyngitis                          | pulm tbc   | 250 × 1 × 3                                 | NF<br>↓<br>NT   |                                      |      |      |      | good      | unknown         | γ-GTP;<br>53→152→45 |
| 2        | 30 M    | acute bronchitis                     | alcoholic hepatitis                                | 500 × 1 × 3                                 | NF<br>↓<br>(-)  |                                      |      |      |      | excellent | unknown         | (-)                 |
| 3        | 75 M    | bronchiectasis                       | -  | 500 × 1 × 3                                 | <i>K. oxytoca</i> 2 × 10 <sup>7</sup><br>↓<br><i>K. oxytoca</i> 8 × 10 <sup>6</sup> | 50                                   | >100 | >100 | 3.13 | good      | decreased       | (-)                 |
| 4        | 75 M    | chronic bronchitis                   | old pulm tbc<br>diabetes mellitus                  | 500 × 1 × 3                                 | NF<br>↓<br>(-)  |                                      |      |      |      | good      | unknown         | (-)                 |
| 5        | 71 M    | bronchiectasis                       | old pulm tbc<br>RHF<br>chronic respiratory failure | 500 × 1 × 3                                 | <i>E. agglomerans</i><br>↓<br>NF  | NT                                   | NT   | NT   | NT   | good      | eradicated      | (-)                 |
| 6        | 66 F    | bronchiectasis                       | chronic hepatitis (HCV (+))                        | 500 × 1 × 3                                 | NF<br>↓<br>NF   |                                      |      |      |      | fair      | unknown         | (-)                 |
| 7        | 64 M    | chronic bronchitis                   | bronchial asthma                                   | 500 × 1 × 3                                 | <i>H. influenzae</i> 6 × 10 <sup>8</sup><br>↓<br>NF                                 | 0.78                                 | 3.13 | 3.13 | >100 | good      | eradicated      | (-)                 |
| 8        | 66 M    | chronic bronchitis                   | old pulm tbc<br>chronic sinusitis                  | 500 × 1 × 3                                 | <i>E. cloacae</i> 3 × 10 <sup>7</sup><br>↓<br>NF                                    | 12.5                                 | 50   | 50   | >100 | fair      | eradicated      | (-)                 |
| 9        | 66 M    | chronic bronchitis                   | -  | 500 × 1 × 3                                 | NF<br>↓<br>NF   |                                      |      |      |      | good      | unknown         | (-)                 |
| 10       | 51 F    | acute bronchitis                     | bronchial asthma<br>chronic hepatitis              | 500 × 1 × 3                                 | NF<br>↓<br>NF   |                                      |      |      |      | good      | unknown         | (-)                 |

pulm. tbc: pulmonary tuberculosis NF: normal flora RHF: right-sided heart failure NT: not tested  
AZM: azithromycin EM: erythromycin CAM: clarithromycin CCL: cefaclor

Table 2. Clinical efficacy of azithromycin

| Diagnosis          | Total | Clinical efficacy |      |      |      | Efficacy rate* (%) |
|--------------------|-------|-------------------|------|------|------|--------------------|
|                    |       | excellent         | good | fair | poor |                    |
| Pharyngitis        | 1     |                   | 1    |      |      | 1/1                |
| Acute bronchitis   | 2     | 1                 | 1    |      |      | 2/2                |
| Chronic bronchitis | 4     |                   | 3    | 1    |      | 3/4                |
| Bronchiectasis     | 3     |                   | 2    | 1    |      | 2/3                |
| Total              | 10    | 1                 | 7    | 2    | 0    | 8/10 (80.0)        |

\*: (excellent + good) / total

Table 3. Bacteriological efficacy of azithromycin

| Isolated organism     | Eradicated | Decreased | Persisted | Super-infected | Rate of eradication |
|-----------------------|------------|-----------|-----------|----------------|---------------------|
| <i>K. oxytoca</i>     |            | 1         |           |                | 0/1                 |
| <i>E. agglomerans</i> | 1          |           |           |                | 1/1                 |
| <i>E. cloacae</i>     | 1          |           |           |                | 1/1                 |
| <i>H. influenzae</i>  | 1          |           |           |                | 1/1                 |
| Total                 | 3          | 1         |           |                | 3/4                 |

Table 4. Laboratory findings pre- and post-administration of azithromycin

| Case no. | RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | WBC (/mm <sup>3</sup> ) | Hb (g/dl) | Eosino. (%) | Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | GOT (IU/l) | GPT (IU/l) | ALP (IU/l) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) | ESR [60 min] | CRP (mg/dl) |
|----------|-----------------------------------|-------------------------|-----------|-------------|---|------------|------------|------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| 1        | pre                               | 443                     | 3700      | 13.3        | 2                                       | 26.7       | 16         | 14         | 214         | 15.1         | 1.0          | 3.9         |
|          | post                              | 438                     | 5300      | 12.9        | 2                                       | 32.1       | 18         | 12         | 199         | 13.0         | 0.9          | 1.5         |
| 2        | pre                               | 544                     | 11500     | 16.7        | 1                                       | 31.6       | 33         | 57         | 175         | 14.5         | 0.8          | 2.1         |
|          | post                              | 577                     | 6500      | 17.6        | 4                                       | 28.1       | 24         | 48         | 173         | 6.4          | 0.8          | 0.5         |
| 3        | pre                               | 420                     | 11300     | 10.8        | 2                                       | 40.2       | 11         | 5          | 159         | 21.3         | 0.9          | 12.2        |
|          | post                              | 430                     | 6500      | 10.9        | 3                                       | 35.0       | 14         | 5          | 178         | 17.8         | 0.9          | 2.7         |
| 4        | pre                               | 509                     | 6800      | 15.7        | 2                                       | 22.6       | 22         | 14         | 168         | 14.7         | 0.8          | 2.5         |
|          | post                              | 475                     | 4600      | 14.3        | 2                                       | 27.0       | 25         | 15         | 144         | 15.6         | 0.8          | 0.3         |
| 5        | pre                               | 420                     | 6400      | 13.1        | 1                                       | 18.2       | 25         | 24         | 118         | 15.7         | 0.8          | 0.9         |
|          | post                              | 438                     | 6100      | 13.6        | 2                                       | 21.4       | 22         | 19         | 124         | 18.0         | 0.7          | 0.2         |
| 6        | pre                               | 461                     | 5200      | 13.5        | 0                                       | 24.9       | 31         | 22         | 254         | 15.6         | 1.0          | 0.6         |
|          | post                              | 425                     | 5200      | 12.4        | 0                                       | 24.9       | 36         | 27         | 247         | 18.1         | 0.8          | 0.8         |
| 7        | pre                               | 544                     | 9000      | 16.9        | 10                                      | 22.9       | 22         | 25         | 147         | 14.4         | 0.9          | 0.3         |
|          | post                              | 580                     | 8500      | 17.7        | 8                                       | 27.1       | 25         | 26         | 171         | 14.8         | 0.9          | <0.2        |
| 8        | pre                               | 385                     | 8800      | 12.2        | 5                                       | 27.2       | 15         | 8          | 228         | 7.3          | 0.9          | 1.8         |
|          | post                              | 386                     | 10600     | 12.1        | 5                                       | 29.2       | 19         | 10         | 231         | 8.9          | 0.8          | 2.6         |
| 9        | pre                               | 499                     | 3500      | 15.9        | 6                                       | 21.6       | 24         | 18         | 148         | 26.4         | 0.9          | <0.2        |
|          | post                              | 509                     | 3500      | 16.2        | 4                                       | 22.8       | 30         | 22         | 153         | 17.6         | 0.9          | <0.2        |
| 10       | pre                               | 482                     | 5400      | 14.0        | 20                                      | 19.3       | 62         | 77         | 271         | 10.1         | 0.6          | 0.4         |
|          | post                              | 479                     | 4400      | 13.9        | 20                                      | 21.4       | 62         | 87         | 295         | 12.2         | 0.6          | <0.2        |

NT: not tested

中濃度は症例によってかなりばらつきがあったが、その後開発された roxithromycin (RXM), CAMはこの問題については克服された。AZMは胃酸に安定で吸収に優れるのみならず、マクロファージ内のライソソームに選択的に取込まれることにより炎症部位へ直接運搬され遊離されるため、炎症部位における有効濃度も長時間維持される<sup>4)</sup>。云わば本剤そのものがドラッグデリバリーシステムを有している薬剤であり、その薬物動態学的特徴により投与日数を3日とすることが可能となった。本剤の3日間投与方法は、ニューマクロライドであるCAM<sup>5)</sup>やRXM<sup>6)</sup>の7日間投与方法と同等以上の有効性を示し、安全性でも問題はなく、臨床的有用性の優れた短期間投与方法になりうるものと考えられる。

以上のように、AZMは呼吸器感染症に対して優れた有効性と安全性を有するニューマクロライドであることが確認された。さらに、本剤は*in vitro*において、マク

ライド系薬剤の特徴である *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* に対しても抗菌活性を有し<sup>7-9)</sup>、また胃潰瘍や慢性胃炎の原因の1つとして最近注目されている *Helicobacter pylori* に対しても抗菌活性を示すことが報告<sup>10)</sup>されていることから、他のマクロライド薬にはない有用性の高い臨床応用が期待できる。

以上の成績と考察から、AZMは急性、慢性を問わず、呼吸器感染症に対して有用性の高い薬剤であり、新しい臨床適用が期待できる経口抗菌薬であると結論される。

## 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 potency against Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 31:

- 1939~1947, 1988
- 2) Foulds G, Shepard R M, Johnson R B: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemoter* 25 (Suppl. A): 73~82 1991
  - 3) 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: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。 *Chemotherapy* 34 (4): 316~330, 1986
  - 4) Fiese E F, Steffen S H: Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A. *J Antimicrob Chemoter* 25 (Suppl. A): 39~47, 1990
  - 5) 力富直人, 宍戸春美, 永武 毅, ムバキンシアラ, 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症に対する TE-031 の基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 36(3): 715~728, 1988
  - 6) 隆杉正和, 松本慶蔵, 永武 毅, 宍戸春美, 渡辺貴和雄: RU 28965に関する基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 36(4): 444~455, 1988
  - 7) Hardy D J, Hansey 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 Chemoter* 32: 1710~1719, 1988
  - 8) Rylander M, Hallander H O: *In vitro* comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and a new macrolide CP62, 993, against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Scand J Infect Dis suppl* 53: 12~17, 1988
  - 9) Chirgwin K, Roblin P M, Hammerschlag M R: *In vitro* susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia* sp. Strain TWAR). *Antimicrob Agents Chemoter* 33: 1634~1635, 1989
  - 10) Michaels S, Fedotin M S: *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Postgrad Med*: 94 (3) : 38~45, 1993

## Study on the clinical utility of 3-day treatment with azithromycin against respiratory infection

Harumi Shishido, Koji Sato and Hirofumi Katayama

Tokyo National Chest Hospital

3-1-1 Takeoka, Kiyose 204, Japan

A clinical study on the utility of 3-day treatment with azithromycin at a dose of 250 or 500 mg once a day was carried out in 10 cases of respiratory infection. Microbiologically, 3 strains, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae* and *Haemophilus influenzae*, were successfully eradicated, but *Klebsiella oxytoca* only decreased. All these strains were judged as the responsible pathogens. Thus the efficacy rate was 80.0%. Although no adverse reaction was observed, slightly elevated  $\gamma$ -GTP was noted in 1 case.