

Azithromycinの体内動態および臨床成績

青木信樹

信楽園病院内科*

各種腎機能障害を伴った高齢の患者5例において、新しい経口アザライド系抗生物質azithromycin (AZM) 500mgを1回経口投与した際のAZMの血清中濃度と尿中排泄率を測定した。腎機能障害の程度を軽度 (I群) 1例、中等度 (II群) 1例、高度 (III群) 3例に分類し、それぞれの群の体内動態を比較検討した。その結果、血清中濃度半減期はI群45.4時間、II群30.5時間、III群29.7時間(平均値)であり、血清中濃度一時間曲線下面積(AUC)は、I群3.83 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、II群4.21 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、III群4.66 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ (平均値)であった。投与後120時間までの累積尿中排泄率はI群5.57%、II群5.53%、III群(平均値)4.62%であった。

慢性気管支炎1例、気管支拡張症+感染2例、気管支喘息+感染3例の計6例の呼吸器感染症にAZMを使用した。臨床効果は有効6例であった。副作用、臨床検査値異常は認められず、呼吸器感染症に有用な薬剤であると考えられた。

Key words: azithromycin, 経口アザライド系抗生物質, 呼吸器感染症, 体内動態

Azithromycin (AZM) はファイザー社で研究・開発された経口アザライド系の抗生物質である。本剤はグラム陽性菌、*Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*等のグラム陰性菌および*Mycoplasma*に対して強い抗菌活性を有し¹⁻³⁾、また体内動態も従来のマクロライド系薬剤に優る薬剤として期待されている⁴⁾。今回、我々は種々の腎機能障害患者5例に本剤を経口投与した時の血清中濃度と尿中排泄率を測定し、体内動態に及ぼす腎機能障害の影響について検討した。また、6例の呼吸器感染症の症例に対し、本剤の臨床効果についての検討を行ったのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

1. 腎機能障害患者における体内動態

平成5年11月に当院に入院中で、治験参加に同意の得られた腎機能障害を有する患者5例を対象に検討した。対象患者はCcr値を指標として腎機能障害の程度を3群に分類、I群 $50 < \text{Ccr} \leq 70 \text{ ml}/\text{min}$ 、II群 $30 < \text{Ccr} \leq 50 \text{ ml}/\text{min}$ 、III群 $\text{Ccr} \leq 30 \text{ ml}/\text{min}$ とした。

AZM 500mg(力価)を原則として単回経口投与し、血清中濃度および尿中濃度を測定した。採血は投与前、投与開始後2, 4, 8, 24, 48, 72, 96および120時間に行った。採取した血液は直ちに、血清に分離した。尿は投与前、投与開始後0~24, 24~48, 48~72, 72~96, 96~120時間の各時間帯に蓄尿し、尿量を測定後その2mlを濃度測定に供した。これら血清および尿は濃度測定実施まで凍結保存した。

薬剤濃度は、三菱化学ビーシーエル株式会社にてペーパーディスクを用いたbioassay法 (*Micrococcus luteus*

ATCC 9341株)により測定した。

また、最高血清中濃度(Cmax)およびその到達時間(Tmax)は実測値より求めた。消失半減期(T_{1/2})は消失相の直線部分から直線回帰により得られた消失速度定数(Kel)をもとに $T_{1/2} = \ln 2 / Kel$ の関係式により算出した。血清中濃度一時間曲線下面積(AUC_{0~∞})は台形法により算出したAUC_{0~lim}に、Kelを用いて算出したAUC_{lim~∞}を加えて求めた。

副作用については、自他覚症状の新たな出現に留意し臨床検査値に関しては日本化学会誌副作用基準検討委員会の報告を基準として判定した。

2. 臨床的検討

平成5年2月から同年7月までの間に信楽園病院において入院治療を行い、本試験の参加に同意の得られた男性4例、女性2例、70歳から83歳まで(平均76歳)の呼吸器感染症6例に対して本剤による治療を行った。投与方法は250mgまたは500mgを1日1回食後経口投与、投与期間は原則として3日間とした。臨床効果の判定は臨床症状とCRP、白血球数などの臨床所見、X線所見、細菌学的検査等により総合的に行い、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階評価および、判定不能(undetermined)とした。

また、本剤投与前後に、自他覚的症状ならびに末梢血液像、血液生化学的肝・腎機能検査、尿検査等の検査を行い安全性の評価を行った。

II. 結 果

1. 腎機能障害者における体内動態

対象患者5例の腎機能はI群1例、II群1例、III群3例

であった。AZM 500mgを経口投与した時の血清中濃度推移をTable 1とFig. 1に、薬物速度論的パラメーターをTable 2に示す。AZMの最高血清中濃度はI群0.511 μ g/ml、II群0.580 μ g/ml、III群は平均値で0.584 μ g/mlであった。血清中濃度半減期($T_{1/2}$)はI群45.4時間、II群30.5時間、III群は平均値で29.7時間であった。AUCはI群3.83 μ g·h/ml、II群4.21 μ g·h/ml、III群は平均値で4.66 μ g·h/mlであった。

AZMの尿中濃度および尿中排泄率の推移をTable 3に示した。投与開始から120時間までの累積尿中排泄率は各々投与量に対しI群5.57%，II群5.53%，III群2例平均で4.62%であった。

本体内動態試験において本剤によると考えられる副作用および臨床検査値異常(Table 5)は認められなかった。

2. 臨床的検討

1) 臨床効果

対象疾患は慢性気管支炎1例、気管支拡張症+感染2例、気管支喘息+感染3例であった。Table 4に症例の一覧を示した。本剤を投与した6例中6例全例が有効であった(Table 6)。

2) 細菌学的効果

細菌学的には、6例中3例から計3株が起炎菌として分離された。内訳は *Staphylococcus aureus* 1株、*Streptococcus pneumoniae* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株であった。本剤の投与により3株中2株が消失した。消失の得られなかつたのは症例6の *P. aeruginosa* であり菌数の減少にとどまつたが、臨床症状、胸部X線所見の改善、CRP陰性化を認めたことから臨床的には有効であった。

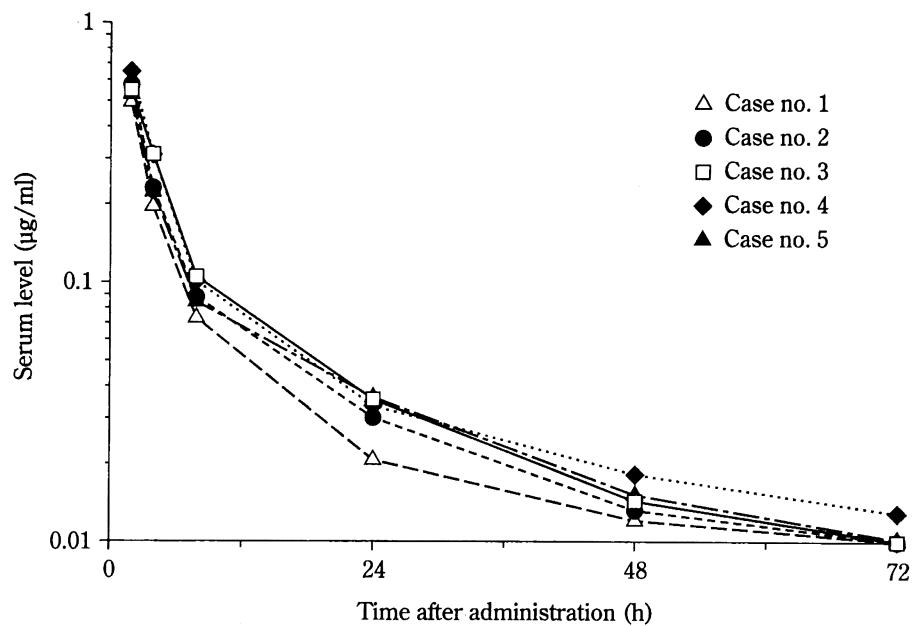


Fig. 1. Serum concentration in renal failure patients who received 500mg of azithromycin as a single oral dose.

Table 1. Serum levels of azithromycin in patients with renal dysfunction after 500 mg p.o. administration

Group	Case no.	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Ccr (ml/min)	Serum concentration of azithromycin (μ g/ml)							
						2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h
I	1	71	M	38	61.8	0.511	0.201	0.0729	0.0208	0.0120	0.0100	ND	ND
II	2	72	M	67	41.6	0.580	0.230	0.0879	0.0301	0.0132	0.0101	ND	ND
III	3	78	F	41	22.9	0.555	0.310	0.105	0.0356	0.0143	0.0101	ND	ND
	4	87	M	49	20.8	0.655	0.303	0.100	0.0333	0.0181	0.0128	ND	ND
	5	97	F	41	25.8	0.543	0.230	0.0867	0.0339	0.0151	0.0103	ND	ND
	Mean \pm SD	87.3		43.7	23.2 \pm 2.5	0.584 \pm 0.061	0.281 \pm 0.044	0.0972 \pm 0.009	0.0343 \pm 0.001	0.0158 \pm 0.002	0.0111 \pm 0.002	—	—

ND: not detected

Table 2. Pharmacokinetic parameters of azithromycin after 500 mg p.o. administration to patients with various degrees of renal dysfunction

Group	Case no.	Ccr (ml/min)	T _{1/2} (h)	Cmax (μg/ml)	T _{max} (h)	AUC _{0~∞} (μg·h/ml)
I	1	61.8	45.4	0.511	2.0	3.83
II	2	41.6	30.5	0.580	2.0	4.21
III	3	22.9	26.4	0.555	2.0	4.65
	4	20.8	34.8	0.655	2.0	5.12
	5	25.8	27.9	0.543	2.0	4.22
	Mean ± SD	23.2 ± 2.5	29.7 ± 4.48	0.584 ± 0.061	2.0	4.66 ± 0.45

Table 3. Urinary excretion of azithromycin in patients with renal dysfunction after p.o. administration

Group	Case no.	Item	Time after administration (h)					
			0~24	24~48	48~72	72~96	96~120	0~120
I	1	concentration (μg/ml) excretion rate (%)	5.46 2.57	2.10 1.14	1.59 0.89	1.01 0.68	0.602 0.29	— 5.57
II	2	concentration (μg/ml) excretion rate (%)	9.04 3.53	2.49 0.78	1.64 0.52	1.40 0.52	0.851 0.18	— 5.53
III	3	concentration (μg/ml) excretion rate (%)	NT —	NT —	NT —	NT —	NT —	— —
	4	concentration (μg/ml) excretion rate (%)	0.341 0.07	8.47 2.17	4.02 1.19	3.14 0.91	4.27 0.93	— 5.27
	5	concentration (μg/ml) excretion rate (%)	8.03 1.73	2.37 0.70	2.11 0.53	1.98 0.61	1.39 0.39	— 3.96

NT: not tested

Table 4. Clinical results of azithromycin treatment

Case no.	Age (yr)	BW (kg)	Diagnosis		Invalid preceding therapy	Administration			BT (°C)	ESR (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)	Effects		Adverse reactions	
			Underlying disease	organism		daily dose (mg × times)	route	duration (days)					Bacteriological	Clinical		
6	77 M	50	chronic bronchitis	◎ <i>P. aeruginosa</i>	(-)	500 × 1	P.O.	3	1.5	37.1 36.6	30 12	1.23 0.26	7900 5300	decreased	good	—
			(-)	<i>P. aeruginosa</i>												
7	83 F	45	bronchiectasis + RTI	NF	(-)	500 × 1	P.O.	3	1.5	37.3 36.6	37 39	5.79 1.41	6300 6800	unknown	good	—
			(-)	NF												
8	77 M	47	bronchiectasis + RTI	<i>K. oxytoca</i>	(-)	250 × 1	P.O.	3	0.75	37.6 36.8	45 25	2.78 1.31	6300 4900	unknown	good	—
			(-)	<i>K. pneumoniae</i>												
9	76 F	39	Br. asthma + RTI	NF	(-)	250 × 1	P.O.	3	0.75	38.1 36.8	10 10	12.3 0.24	9100 4300	unknown	good	—
			(-)	NF												
10	73 M	54	Br. asthma + RTI	◎ <i>S. pneumoniae</i>	(-)	250 × 1	P.O.	3	0.75	37.2 36.6	30 18	0.73 0.26	7400 8200	eradicated	good	—
			old tbc & hypertension	NF												
11	70 M	41	Br. asthma + RTI	◎ <i>S. aureus</i>	(-)	500 × 1	P.O.	3	1.5	37.4 36.6	21 16	3.59 0.26	6200 5800	eradicated	good	—
			(-)	NF												

Before therapy ◎ Causative organism BW: body weight BT: body temperature NF: normal flora Br: bronchial
After therapy RTI: respiratory tract infection tbc: tuberculosis

3) 副作用

本剤投与に伴う臨床的副作用及び臨床検査値異常(Table 5)は認めなかった。case 3で白血球数の上昇を認めているが、尿路感染を新たに合併したことによると考えられたため、異常変動とはしなかった。

III. 考 察

AZMは投与後、未変化体として約50%が糞便中から回収され、尿中には約12%が排泄されると考えられている⁵⁾。また、HöfflerらはAZMの腎障害患者における体内動態および各種パラメーターを健常成人のそれと比較検討し、統計学的に有意な差はないと報告している⁶⁾。

今回、腎機能障害を有する患者5例に本剤500mgを経口投与し、血清中濃度の推移および尿中排泄率を検討し

た。その結果、腎機能低下が高度になるに従い、わずかなAUCの増加および本剤投与後120時間までの累積尿中排泄率の低下傾向が認められたものの、本剤の腎機能障害患者に対する体内動態の影響は、小さいことが示された。一般に腎排泄型の薬剤は、腎機能に障害を有する患者では臨床使用に際し、用法・用量の考慮が必要であるが、本剤は肝排泄型であるため腎機能障害患者においても比較的安全性の高い薬剤であると考えられた。

本剤は従来のマクロライドに比べ呼吸器感染症の主たる起炎菌のひとつである*H. influenzae*に優れた抗菌力を発揮し、同時に*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*に対しても強い抗菌活性を有しております^{1,2)}、呼吸器感染症に対し有効性が期待された。今回、呼吸器感染症6例に投

Table 5. Laboratory findings before and after therapy with azithromycin

Case no.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Neutro (%)	Eosino (%)	Direct Coombs
1	0.5	B A	6 10	0.5 0.5	34 17	28 11	300 289	0.3 0.3	28.0 31.4	27.2 24.5	6900 5800	73 69	3 4	NT NT
2	0.5	B A	17 18	1.5 1.3	33 30	56 45	229 213	0.5 0.6	44.0 43.6	26.0 32.4	4300 5300	47 53	0 1	NT NT
3	0.5	B A	49 46	1.9 1.7	38 34	27 25	794 629	0.8 0.9	31.7 34.0	15.3 15.6	9100 12300	91 89	0 0	NT NT
4	0.5	B A	22 NT	0.8 NT	13 NT	9 NT	172 NT	0.5 NT	43.6 NT	20.7 NT	5700 NT	63 NT	3 NT	NT NT
5	0.5	B A	31 30	0.9 0.9	14 17	11 13	302 301	0.3 0.4	27.2 31.1	21.3 23.4	7600 7600	82 73	1 2	NT NT
6	1.5	B A	12 13	0.8 0.7	19 24	11 14	258 248	0.4 0.4	37.5 38.5	24.2 27.9	7900 5300	74 49	1 3	(—) (—)
7	1.5	B A	14 17	0.7 0.7	14 12	5 7	200 207	0.4 0.3	32.2 31.6	15.3 26.1	6300 6800	64 62	1 3	(—) (—)
8	0.75	B A	23 20	0.5 0.5	13 11	5 5	200 162	0.4 0.3	29.1 26.2	27.0 24.1	6300 4900	60 41	2 4	NT NT
9	0.75	B A	19 13	0.7 0.6	17 13	10 7	158 127	0.7 0.9	42.7 41.0	19.0 30.9	9100 4300	91 66	1 3	NT NT
10	0.75	B A	16 17	0.9 0.9	26 14	19 9	200 143	0.2 0.3	44.8 37.5	38.6 34.2	7400 8200	72 69	3 0	(—) (—)
11	1.5	B A	13 12	0.8 0.7	16 19	12 27	240 235	0.3 0.4	38.5 38.5	31.6 39.2	6200 5800	76 77	5 0	(—) (—)

B: before A: after NT: not tested

Table 6. Overall clinical efficacy of azithromycin

Diagnosis	No. of cases	Overall evaluation				Overall efficacy rate
		excellent	good	fair	poor	
chr. bronchitis	1		1			1/1
chr. RD + RTI	5		5			5/5
Total	6	0	6	0	0	6/6

chr.: chronic RD: respiratory disease RTI: respiratory tract infection

与した結果、6例全例で有効であった。細菌学的には起炎菌検出例3例中2例で菌消失、1例で菌数減少という結果であった。安全性に関しては、症例全例が70歳以上の高齢者であったが、副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

以上の結果から本剤は高齢者および腎機能障害患者における呼吸器感染症に対し、有用性の高い薬剤であると考えられた。

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 (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-, and 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 a new macrolide, CP 62993, against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Scand J Inf Des Suppl* 53: 12~17, 1988
- 4) 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
- 5) Shepard R M, Fouda H G, Ferraina R A, Mullins M A: Disposition and metabolism of azithromycin in rats, dogs and humans. Abstract, Proceedings of the 6th International Congress of Infectious Diseases. Montreal, July, 1990
- 6) Höffler D, Koeppe P, Kinzig M, Springsklee M, Paeske B, Sörgel F: Pharmacokinetics of azithromycin in healthy volunteers and patients with renal failure. 33rd ICAAC abstract.

Pharmacokinetics of azithromycin and its clinical results

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

1-27 Nishiariake-cho, Niigata 950-21, Japan

Azithromycin (AZM), a new oral azalide antibiotic, was p.o. administered to 5 aged patients with various disturbances of renal function at a single dose of 500 mg, to examine its blood concentration and urinary excretion rate. The degree of renal disturbance was graded as mild (Group I) in 1 case, moderate (Group II) in 1 case and severe (Group III) in 3 cases for comparison of the pharmacodynamics in individual groups. As a result, the elimination half-life in blood was revealed to be 45.4 hr in Group I, 30.5 hr in Group II and 29.7 hr in Group III (mean values). The area under the blood concentration time curve (AUC) was 3.83, 4.21 and 4.66 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ in Groups I, II and III, respectively. The excretion rate in accumulated urine samples of up to 120 hours after administration was 5.57% in Group I, 5.53% in Group II and 4.62% in Group III. AZM was used in 6 patients with respiratory infection, including 1 case of chronic bronchitis, 2 of bronchiectasia + infection and 3 of bronchial asthma + infection. The result was evaluated to be good in all 6 cases. There were no adverse reactions or abnormal laboratory values thought to be due to the drug during the study period. Thus the drug was considered to be a useful agent for treating respiratory infection.