

Azithromycinの呼吸器感染症に対する有用性の基礎的・臨床的研究

二木芳人・窪田好史・宮下修行・玉田貞雄・大場秀夫・狩野孝之・長友安弘・

吉田耕一郎・中林美枝子・中島正光・沖本二郎・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科*

新しいアザライド系抗生物質azithromycin (AZM) について、各種呼吸器感染臨床分離菌ならびに各種クラミジア標準菌株に対する抗菌活性を検討し、他剤と比較した。また、呼吸器感染症11例を対象に本剤を投与してその臨床効果、安全性を評価して各々以下の成績を得た。

1) AZMの*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*のグラム陽性菌群に対する抗菌活性は、clarithromycin (CAM) やroxithromycin (RXM) に劣るものであったが、*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*では、それらに1~2管優る結果であった。

2) *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*に対するAZMのMICは、各々0.125 μ g/mlで、erythromycin (EM) には優るもののCAMには劣る結果であった。

3) 呼吸器感染症11例に対する本剤1回250~500mgの1日1回、3日間投与での臨床効果は、著効4、有効6、やや有効1と良好で、重大な副作用もみられなかった。

Key words : azithromycin, 抗菌活性, 呼吸器感染症

Azithromycin (AZM) はファイザー社によって開発された新しい経口抗生物質であり、化学構造上はマクロライド系抗生物質に類似しているが、ラクトン環の9a位に窒素原子を有することから15員環の特徴的な構造となり、新規なアザライド系抗生物質と呼ばれている。本剤の抗菌活性上の特徴としては、グラム陽性球菌や*Haemophilus influenzae*や*Moraxella catarrhalis*などの一部グラム陰性菌に対しても良好な活性を示し、さらにそのスペクトルは*Chlamydia*や*Mycoplasma*あるいは*Legionella*属の各菌種にも及ぶ広範なものとされている^{1,2)}。加えて、AZMは組織移行性に優れ、その血中濃度半減期も約72時間と長いことから長期間にわたって組織内有効濃度が維持されるので、1日1回の3~5日間投与で治療効果が期待される^{3,4)}。

今回我々は、呼吸器感染症に対するAZMの有用性を評価する目的で、呼吸器病巣から分離された各種病原細菌および各種クラミジア標準菌株について本剤のMICを測定し他剤と比較した。また、呼吸器感染症11例に本剤を投与して、その臨床的有効性ならびに安全性を評価したので報告する。

I. 対象ならびに研究方法

1) 抗菌力測定

臨床分離菌

使用菌株は教室保存のmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30株、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 20株、*Streptococcus pneumoniae* 19株、*M. catarrhalis* 30株および*H. influenzae* 8株の計107株で、すべ

て呼吸器病巣および血液由来株である。

MICの測定は、日本化学療法学会標準法に従い、MDS 1200・1300システム(大日本精機)を用いたマイクロブイオン希釈法にて行った。対照薬としてclarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM), rokitamycin (RKM), minocycline (MINO)のMICを同時に測定し比較検討した。

クラミジア

各種クラミジアに対するAZMの抗菌活性は以下の各標準菌株を用いて行った。*C. psittaci* Budgerigar, *C. psittaci* California 10株, *C. trachomatis* D/UW-3/Cx株, *C. pneumoniae* TW-183, AR-39株。MICの測定は日本化学療法学会「クラミジアMIC測定法—日本化学療法学会標準法—(1991年改訂版)」⁵⁾に準じて行った。なお対照薬はerythromycin (EM), RXM, CAM, MINO, doxycycline (DOXY)およびsparfloxacin (SPFX)とした。

2) 臨床的検討

対象症例は、平成4年4月から平成5年9月までに川崎医科大学呼吸器内科を受診した呼吸器感染症患者11例で、男性7例、女性4例、年齢は16歳~68歳、平均40.2歳であった。疾患の内訳はマイコプラズマ肺炎2例、肺炎7例、慢性気管支炎1例、陳旧性肺結核に併発した下気道感染1例であり、試験に先立ち、本試験の主旨、本剤の効果、副作用などについて患者本人に十分説明し、口頭で同意を得た後、AZM投与を開始した。

AZMの投与量、投与法は、1回250~500mgを3日間の朝食後服用とし、その臨床効果、安全性を投与開始8~15日後まで経過観察し評価した。臨床効果は発熱、

咳嗽、喀痰量および性状などの臨床症状、胸部レ線所見、白血球数、CRP値、血沈値の正常化ないし改善の程度、起炎菌の消長の有無により、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の4段階に評価した。また安全性については、投与中、投与後の自他覚症状とともに、投与前後の臨床検査成績についても検討し評価した。

II. 成績

1) 抗菌力

AZMと対照薬の各種臨床分離菌に対するMICのrange, MIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。

MSSA, MRSAに対するAZMのMICは各々2峰性分布を示し、MSSAでは20株中15株が4から16 μ g/mlに、また、MRSAでは30株中10株が同じrangeに分布したが、残り

はすべて128 μ g/ml以上の耐性であった。他のマクロライド薬あるいはMINOに数管劣る結果であった。

S. pneumoniae 19株では、AZMのMICは0.06から128 μ g/ml以上に幅広く分布を示し、他剤も同様広範な分布であったが、RKMやMINOには明らかに劣る成績であった。

*M. catarrhalis*ではAZMは0.03~0.06 μ g/mlにMICは集中し、MINOには若干劣るが、他のマクロライド薬には1~3管優る活性を示した。

*H. influenzae*でも同様に、AZMのMICは全株1 μ g/mlであり、CAM, RXM, RKMには2~3管優っていた。

クラミジアの標準菌株に対するAZMと対照薬のMICはTable 2に示した。AZMはすべての株に対して0.125 μ g/mlのMICを示し、EMには1~2管程度優り、RXMとはほぼ

Table 1. Antibacterial activities (MICs) of azithromycin against various clinical isolates (inoculum: 10⁶ CFU/ml)

Tested organisms (No. of strains)	Antibiotics	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (20)	azithromycin	4 ~ 128 <	8	128 <
	rokitamycin	0.25 ~ 128 <	0.5	1
	roxithromycin	0.5 ~ 128 <	0.5	128 <
	clarithromycin	0.25 ~ 128 <	0.5	128 <
	minocycline	0.06 ~ 32	0.25	0.25
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (30)	azithromycin	4 ~ 128 <	128 <	128 <
	rokitamycin	0.5 ~ 128 <	128 <	128 <
	roxithromycin	1 ~ 128 <	128 <	128 <
	clarithromycin	0.25 ~ 128 <	128 <	128 <
	minocycline	0.12 ~ 128	1	64
<i>S. pneumoniae</i> (19)	azithromycin	0.06 ~ 128 <	8	128 <
	rokitamycin	0.03 ~ 128	0.12	128
	roxithromycin	0.03 ~ 128 <	4	128 <
	clarithromycin	\leq 0.01 ~ 128 <	2	128 <
	minocycline	\leq 0.01 ~ 16	4	16
<i>M. catarrhalis</i> (30)	azithromycin	0.03 ~ 0.06	0.03	0.06
	rokitamycin	0.06 ~ 0.25	0.12	0.25
	roxithromycin	0.12 ~ 1	0.25	0.5
	clarithromycin	0.06 ~ 0.12	0.06	0.12
	minocycline	\leq 0.01 ~ 0.25	\leq 0.01	\leq 0.01
<i>H. influenzae</i> (8)	azithromycin	1	1	1
	rokitamycin	2 ~ 8	4	8
	roxithromycin	4 ~ 8	4	8
	clarithromycin	2 ~ 8	4	8
	minocycline	0.06 ~ 4	0.12	4

Table 2. MICs of azithromycin in comparison with those of other antibiotics for standard strains of *Chlamydia* spp.

Antibiotics	MIC (μ g/ml)				
	<i>C. psittaci</i>		<i>C. trachomatis</i> D/UW-3/Cx	<i>C. pneumoniae</i>	
	Budgerigar	California10		TW-183	AR-39
Azithromycin	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
Erythromycin	0.25	0.25	0.5	0.25	0.125
Roxithromycin	0.125	0.125	0.25	0.125	0.063
Clarithromycin	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
Minocycline	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
Doxycycline	0.031	0.031	0.031	0.031	NT
Sparfloxacin	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063

NT: not tested

は同等の活性と評価されるが、CAM, MINO, DOXY, SPFXには各々1~3管程度劣る結果であった。

2) 臨床的検討

AZM投与症例11例の背景因子、投与量、起炎菌およびその消長、臨床効果ならびに副作用の有無をTable 3に示した。また本剤投与前後の臨床検査成績をTable 4に示した。

症例1, 2のマイコプラズマ肺炎では、本剤1回500mgを1日1回、3日間の使用で、症例1では投与3日目までにCRP陰性化し、症状ならびに胸部レ線上の陰影の改善傾向も明らかで、投与9日目には各々ほぼ消失したため有効、また、症例2では39℃を上回る発熱が投与2日目には平熱化し、投与4日目でCRP陰性化、胸部レ線上の著明な改善が示され著効と各々判定した。

症例3~9の肺炎例7例では、症例4, 6の2例で経過、臨床症状、検査所見から非細菌性肺炎が、また、他の5例では同じく細菌性肺炎が疑われたが、全例マイコプラズマ、クラミジアに対する血清抗体価は陰性もしくは変動がみられず、肺炎の診断で一括した。また、これら肺炎例は、いずれも喀痰の排出が困難で、適性検体が得られた2例でも各々病原菌と考えられる細菌は分離同定し

得なかった。

これらに対し、AZMを1日1回500mgで6例に、また1日1回250mgで1例に各々3日間投与した結果、症例3, 7, 8の3例では著効、その他の4例では有効の成績を得た。個々の症例では、投与3日目での判定では臨床症状や検査成績上の炎症所見、あるいは胸部レ線上の陰影の改善が十分でないものもみられたが、全例8~15日目の最終判定日では有効以上の評価を得ている。

症例10の慢性気管支炎例では本剤1回250mg 1日1回、3日間の投与を行ったが、喀痰性状の改善は得られたもののその他の症状の改善は不十分で、やや有効と判定した。また、症例11では1回投与量を500mgとし、同じく1日1回、3日間の本剤投与の結果、2日目には解熱し、咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状も8日目までに改善もしくは消失し、有効であった。本例では治療前の喀痰より*S. pneumoniae*が分離されており、治療3日目および8日目でも消失は得られなかった。

臨床的副作用は全例に認めず、また、臨床検査値の異常変動は症例4で好酸球増多を、また、症例6では血小板の増多と、GOT, GPTの肝酵素の上昇が認められたが、いずれも軽度であった(Table 4)。

Table 3. Clinical efficacy of azithromycin

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organism	Serological diagnosis		Daily dose and duration (mg × times × days)	Effects		Day of evaluation	Adverse reactions
					Myc.	Chl.		bacteriological	clinical		
1	55 F	mycoplasma pneumonia	—	NT	+	-	500 × 1 × 3	unknown	good	11	—
2	16 F	mycoplasma pneumonia	—	NT	+	-	500 × 1 × 3	unknown	excellent	8	—
3	17 M	pneumonia	—	NF	-	-	500 × 1 × 3	unknown	excellent	9	—
4	49 M	pneumonia	—	NT	-	-	500 × 1 × 3	unknown	good	8	Eosino. ↑
5	22 M	pneumonia	—	NT	-	-	500 × 1 × 3	unknown	good	8	—
6	23 M	pneumonia	—	NT	-	-	500 × 1 × 3	unknown	good	15	Platelet ↑ GOT ↑ GPT ↑
7	17 F	pneumonia	bronchial asthma	NF	-	-	500 × 1 × 3	unknown	excellent	8	—
8	57 F	pneumonia	—	NT	-	-	500 × 1 × 3	unknown	excellent	9	—
9	68 M	pneumonia	bronchial asthma	NT	NT	NT	250 × 1 × 3	unknown	good	8	—
10	68 M	chronic bronchitis	—	NF	-	NT	250 × 1 × 3	unknown	fair	10	—
11	50 M	old pulmonary tuberculosis with lower RTI	—	<i>S. pneumoniae</i>	NT	NT	500 × 1 × 3	persisted	good	8	—

NF: normal flora NT: not tested Myc.: Mycoplasma Chl.: Chlamydia

Ⅲ. 考 察

AZMは、EMの14員環ラク톤にN-メチル基を導入したことにより酸への安定性が獲得され、さらにこの15員環上のN-メチル基とテソサミン上のN-ジメチル基が環境のpHによって分子型とイオン型に形を変えるために、きわめて特徴的な体内動態が示されるようになって^{3,6)}。AZMの組織内濃度は血中濃度に比し約10倍高く、その消失半減期は血中濃度半減期と等しく長い。また、AZMは食細胞内のライソゾーム内に蓄積されて炎症の場へ移送され、菌の貪食時に放出され炎症病巣内のきわめて高い薬剤濃度も得られるとされている⁷⁾。

これらの特徴は、*in vitro*でMICとして評価される以上のAZMの*in vivo*治療効果を裏付けるもので、我々の各種臨床分離株に対する本剤のMICもグラム陽性菌群では明らかに他剤に劣るにもかかわらず、内科領域での全国集計成績や用量設定試験では、各種呼吸器感染症に対して高い臨床的有効率が示されている⁸⁾。また、クラミジアに対するMICも、EM、RXMと類似の結果にとどまり、CAMやMINOあるいはSPFXなどにも明らかに劣るものであったが、我々が既に報告している動物実験成績での本剤の治療効果は、*C. psittaci*肺炎マウスでの7日間治療実験系ではMINOと同様に100%の生存率が得られている。さらに治療期間を3日と短縮した場合、2週間後で

の実験終了時の生存率はAZMで90%、MINOで30%、EMで10%と、本剤は各々に有意差を持って優る治療効果が得られている⁹⁾。

これらの基礎的検討成績からAZMの臨床試験は、1回250~500mgの1日1回、3日間の用法、用量が採用されたが、我々の11例の呼吸器感染症を対象とした検討成績でも11例中10例、90.9%の優れた有効率が示された。投与終了時の3日目の臨床評価では、臨床症状や検査成績あるいは胸部レ線陰影の改善の程度はやや不十分と思われる症例も多かったが、5~8日目にかけて確実な改善傾向が得られており、この点も本剤の基礎的特徴がよく反映されているものと考えられた。また、AZM治療時の今一つの特徴は速やかな解熱であり、今回の11例中治療開始時に38℃以上の有熱者が7例含まれていたが、全例が投与終了時(3日目)までに解熱しており、薬剤投与中止に際して担当医や患者自身に与える安心感は評価すべきものであった。

逆に、体内よりの消失時間が長いことや細胞内蓄積性の高い点は、副作用の出現時などの安全性面での懸念につながるものであったが、幸い今回の検討例では軽度の臨床検査値異常が認められたのみで、重大な副作用は示されなかった。全国集計成績でも同様に、全体的な副作用の発現率は3.0%と低率で、重度のもの報告はない

Table 4. Laboratory findings before and after azithromycin administration

Case no.	Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	ALP (IU)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
1	B	39.5	13.0	411	5900	1.7	20.8	14	11	59	164	13	0.9
	A	42.3	13.9	443	4600	2.4	25.9	12	16	64	99	14	1.1
2	B	43.8	13.9	531	5800	0.5	28.5	—	—	—	—	—	—
	A	39.9	13.1	497	5600	3	49.1	15	12	75	126	11	0.8
3	B	40.3	13.5	443	21400	0	18.2	8	10	124	100	13	1.2
	A	42.5	14.4	471	8500	2	30.7	11	11	112	93	17	1.1
4	B	39.1	12.9	430	8000	0	20.6	19	34	123	93	12	1.0
	A	38.3	12.5	421	3700	10	31.5	13	32	178	87	15	0.9
5	B	47.6	16.6	549	8200	0	29.3	13	20	67	107	10	1.0
	A	46.5	16.2	528	7200	3	24.2	11	22	68	70	12	1.1
6	B	41.1	14.5	489	5300	0	24.8	13	19	52	90	13	1.0
	A	44.3	14.7	515	5900	1	50.1	32	73	56	107	12	0.9
7	B	41.9	14.4	471	9900	1	26.5	12	14	94	104	10	1.0
	A	40.2	13.7	454	5400	5	29.5	10	10	78	84	14	0.9
8	B	36.3	12.2	405	14500	0	17.6	8	10	50	97	17	0.9
	A	37.5	12.3	417	5300	1.3	27.3	8	10	46	84	17	0.8
9	B	40.0	14.0	466	7000	3	24.1	21	19	65	139	17	1.4
	A	38.2	13.5	436	8700	3	37.9	17	25	65	107	15	1.3
10	B	40.3	13.2	452	4900	0.2	22.5	16	13	80	72	17	1.6
	A	37.0	12.4	417	6600	0.2	20.5	16	15	82	75	20	1.1
11	B	44.7	14.6	470	8200	—	22.0	15	10	65	204	10	0.8
	A	40.1	13.3	426	8200	—	40.6	13	19	87	74	12	1.0

B: before A: after

ようである⁸⁾。

本剤はすでにびまん性汎細気管支炎に対する250mg週2回投与での有用性(有効率84.6%)も確認されており⁹⁾, 今後確実に従来のマクロライド薬を上回る臨床的有用性が広く期待されるが, 1日1回の3日間投与というきわめてユニークな治療法が, 広く臨床医や患者にも理解され, 安全で効果的な治療が行われるように十分な啓蒙を行うことも重要と考えられる。

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, 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 Chemother* 32: 1710~1719, 1988
- 3) 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
- 4) Schönwald S, Skert V, Petricevic I, Car V, Majerus-Misic Lj, Gunjaca M: Comparison of three-day and five-day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 877~880, 1991
- 5) クラミジアMIC測定法—日本化学療法学会標準法(1991年改訂版)—。 *Chemotherapy* 40: 303~307, 1992
- 6) 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
- 7) Gladue R P, Bright G M, Isaacson R E, Newborg M F: *In vitro* and *in vivo* uptake of azithromycin (CP-62, 993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at site of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277~282, 1989
- 8) 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
- 9) Niki Y, Kimura M, Miyashita N, Soejima R: *In vitro* and *in vivo* activities of azithromycin, a new azalide antibiotic, against chlamydia. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 2296~2299, 1994

Fundamental and clinical studies of azithromycin in respiratory tract infections

Yoshihito Niki, Yoshifumi Kubota, Naoyuki Miyashita, Sadao Tamada, Hideo Ohba,
Takayuki Karino, Yasuhiro Nagatomo, Koichiro Yoshida, Mieko Nakabayashi,
Masamitsu Nakajima, Niro Okimoto and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

The antimicrobial activities of azithromycin (AZM), a new azalide antibiotic, against clinically isolated strains of major respiratory pathogenic bacteria and standard strains of *Chlamydia* spp., were investigated and compared with those of other antibiotics.

Eleven cases with respiratory tract infections were treated with AZM and the clinical efficacy and safety of the drug were evaluated.

1) *In vitro* activities (MICs) of AZM against Gram-positive bacteria, such as *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*, were inferior to those of clarithromycin (CAM) and roxithromycin while activities against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* were superior to those of the other drugs tested.

2) MICs of AZM against standard strains of *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis* were 0.125 $\mu\text{g/ml}$, superior to that of erythromycin but inferior to the MICs of CAM and minocyclines.

3) The clinical efficacy of AZM at treatment dosages of 250~500 mg once daily for 3 days in 11 cases with respiratory tract infections, was evaluated as excellent in 4 cases, good in 6 cases and fair in one case. No clinical adverse reactions or severe abnormal changes in laboratory examinations were observed.