

新しいマクロライド系抗生物質であるazithromycinの 基礎的・臨床的検討

普久原 浩・田場秀樹・稲留 潤・健山正男・斎藤 厚
琉球大学医学部第一内科学教室*

仲宗根 勇・平良真幸・草野展周・外間政哲
琉球大学医学部附属中央検査部

外間朝哲
北上中央病院内科

新経口マクロライド系抗生物質であるazithromycin(AZM)について基礎的、臨床的検討を行った。

基礎的検討：臨床分離株14菌種、284株について、AZMとerythromycin(EM), roxithromycin(RXM), clarithromycin(CAM)の抗菌力を比較した。

AZMのMIC₉₀は、グラム陽性菌に対してはEM, CAMと同等あるいはやや劣る成績であり、グラム陰性菌に対しては4剤中最も優れた成績であった。

臨床的検討：呼吸器感染症6例(肺炎4例, 慢性気管支炎の急性増悪1例, 急性気管支炎1例)に対し、本剤1日1回250mg, または500mgを3日間投与した。

臨床効果は著効2例, 有効4例であった。副作用及び臨床検査値異常は認められなかった。

Key words : azithromycin, 薬剤感受性, 呼吸器感染症

Azithromycin(AZM)はファイザー社によって創製された新しいアザライド系抗生物質であり、従来のマクロライド系抗生物質に比し、*Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*に対して強い抗菌力を発揮する^{1,2)}。

今回、我々はAZMの各種臨床分離株に対する抗菌力をマクロライド系抗生物質の中で代表的なerythromycin(EM), roxithromycin(RXM)およびclarithromycin(CAM)の3剤と比較検討した。さらに、呼吸器感染症6例について、その臨床効果と細菌学的効果および副作用と臨床検査値異常を検討した。

I. 材料および方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力

琉球大学医学部附属病院検査部において、各種臨床検査材料より分離された菌種のうち、各種感染症の主要原因菌とされる14菌種284株を選び、そのMICを測定した。菌株の内訳はMethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 21株, Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 20株, *Staphylococcus epidermidis* 22株, *Streptococcus pneumoniae* 19株, *Streptococcus milleri* group 23株, *Enterococcus faecalis* 19株, *Moraxella catarrhalis* 19株, *Haemophilus influenzae* 23株, *Escherichia coli* 18株,

Klebsiella pneumoniae 22株, *Enterobacter cloacae* 21株, *Serratia marcescens* 21株, *Pseudomonas aeruginosa* 20株, *Acinetobacter calcoaceticus* 16株であった。抗菌力はMIC 2000 system (ダイナテック社)を用いた微量液体希釈法にて最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

使用培地は一般細菌用としてCSMHB (cation-supplemented Mueller-Hinton Broth; Mueller Hinton broth 1L + Mg²⁺ 25 µg/L + Ca²⁺ 50 µg/L)を使用した。S. pneumoniaeについてはCSMHB + 3% LHB (lysed horse blood)を使用し、H. influenzaeについては3% LHB + NAD (nicotinamid adenine di-nucleotide) (10 µg/ml)加CSMHBを使用した。薬剤の培地含有濃度系列はS. pneumoniae, S. milleri group, H. influenzaeについては32 µg/mlを最高濃度とし、他の菌種については64 µg/mlを最高濃度として倍数希釈による12系列を作成した。接種菌量は、10⁶CFU/mlとなるように調整して行った。

2. 臨床的検討

1) 対象症例ならびに投与方法, 投与量および投与期間

対象症例は平成4年6月から5年8月までの期間に琉球大学第一内科学教室およびその関連病院において治療を行った呼吸器感染症6症例で、全例本治験参加の同意を

*〒903-01 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地

得た上で本剤を使用した。症例の一覧表をTable 2に示した。

その内訳は、急性気管支炎1例、肺炎4例、慢性気管支炎の急性増悪1例であった。

重症度は軽症3例、中等症3例であった。年齢は31歳から69歳までに分布し、全例男性であった。投与量は、1日1回250mgが1例、1日1回500mgが5例であった。投与期間は全例3日であった。本剤投与中は他の抗菌薬、ステロイド剤、 γ -グロブリン製剤などの併用は行わなかった。

2) 臨床効果判定

臨床効果の判定は本剤投与前後における喀痰内細菌の消長、臨床検査成績、胸部X線像、自覚症状などを参考にして、総合的に判定し、著効、有効、やや有効、無効の4段階と判定不能に分けた。

3) 細菌学的効果

全例において、喀痰よりの起炎菌分離を試み、起炎菌の証明された症例においては、本剤の細菌学的な効果を検討した。

4) 安全性判定

全例において副作用と臨床検査値異常を検討した。

II. 成績

1. 臨床分離株に対する抗菌力

AZMとEM, RXMおよびCAMについてのMIC range, MIC₅₀およびMIC₉₀をTable 1に示した。

MSSAに対するAZMのMIC₉₀は0.25 μ g/mlとEMと同等であったが、CAMより弱く、RXMより強い値であった。MRSAに対しては、AZMを含む全薬剤においてMIC₅₀, MIC₉₀とも64 μ g/ml以上であり、抗菌力を示さなかった。*S. epidermidis*に対しても、全薬剤においてMIC₅₀, MIC₉₀とも64 μ g/ml以上であり、抗菌力を示さなかった。*S. pneumoniae*に対する抗菌力は被験薬剤いずれも強い抗菌力を示したが、MIC₅₀においてはCAM, RXM, EM, AZMの順であった。AZMのMIC₅₀は0.125 μ g/ml, MIC₉₀は4 μ g/mlであった。*S. milleri* groupに対する抗菌力はいずれも強いものであったが、CAM, EM, RXM, AZMの順であり、AZMは他の3剤に比し最も弱い結果であった。*E. faecalis*に対する抗菌力は4剤とも比較的弱く、AZMのMIC₅₀は2 μ g/mlであった。*M. catarrhalis*に対してはAZMはEM, RXMより強く、CAMと同等の抗菌力を示した。*H. influenzae*に対するAZMのMIC₅₀は1 μ g/mlで他剤より強い抗菌力を示した。*E. coli*および*K. pneumoniae*に対する抗菌力はMIC₅₀, MIC₉₀で4剤中AZMが最も強く、MIC₅₀においてそれぞれ2 μ g/ml, 4 μ g/mlであった。*E. cloacae*に対する抗菌力はMIC₅₀, MIC₉₀で4剤中AZMが最も強く、MIC₅₀において4 μ g/mlであった。*S. marcescens*および*P. aeruginosa*に対してはMIC₅₀において全薬剤32 μ g/ml以上であり、抗菌力を示さなかった。*A. calcoaceti-*

*cus*に対しては、MIC₅₀, MIC₉₀で4薬剤中AZMが最も強いものであったが、MIC₉₀は4 μ g/mlとかなり高い値であった。

2. 臨床的検討

1) 臨床効果および細菌学的効果

症例ごとの診断名、用法・用量、細菌検査成績、臨床効果、細菌学的効果、副作用をTable 2に、臨床検査値の一覧表をTable 3に示した。

臨床効果においては、急性気管支炎1例では有効、肺炎4例では著効2例、有効2例、慢性気管支炎の急性増悪1例は有効と判定された。

細菌学的効果では、起炎菌を同定できた4例で、*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*各1株が分離され、4株とも消失した。

2) 副作用と臨床検査値異常

各症例の副作用および臨床検査値異常をTable 2, 3に示した。症例1の血色素量において基準値と比べ軽度の逸脱が見られたが、臨床上特に問題となる変化ではなく生理的変動もしくは、測定誤差範囲内の変動と判断された。全例において副作用と臨床検査値異常は認められなかった。

III. 考察

新しい経口マクロライド抗生物質AZMはEMの14員環ラクトンにメチル置換窒素を導入して15員環とし、酸に対する安定性と抗菌活性増強を狙ったアザライド系マクロライドである。

AZMの抗菌スペクトルは従来のマクロライドに類似しているが、*N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *H. influenzae*, *Legionella pneumophila*等のグラム陰性菌および*Mycoplasma pneumoniae*に対しては、EMより強い抗菌活性を有すると報告されている^{1,2)}。

我々は、臨床分離株に対する本剤の抗菌力の成績をマクロライド系抗生物質の代表的な3剤(EM, RXM, CAM)と比較した。その結果、グラム陽性菌に対しては、AZMは他のマクロライドと同等あるいはやや劣る抗菌力を示したがグラム陰性菌に対しては、最も優れた抗菌力を示した。

米国におけるAZMのbreak pointはその体内動態を考慮に入れ、2.0 μ g/mlと定められている³⁾。本稿におけるグラム陽性球菌に対するMIC値は他の3剤に比しやや高い値であるが、血中半減期とすぐれた臓器移行性から考えると、呼吸器感染症の重要な起炎菌であるMSSA, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*等に対し、AZMは十分な効果を発揮するものと思われた。

本剤の血中濃度半減期は60~70時間(終末相)と長く、また扁桃、肺臓には血中濃度の約70倍の組織内濃度を有する。さらに、これらの組織内濃度の消失半減期も血中濃度半減期と同等に長い⁴⁻⁶⁾。この特徴的な体内動態

Table 1. MICs of azithromycin and other macrolides against clinical isolates

Organisms (no. of strains)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (21)	azithromycin	0.125 ~ 0.5	0.25	0.25
	erythromycin	0.063 ~ 0.25	0.125	0.25
	roxithromycin	0.125 ~ 0.5	0.25	0.5
	clarithromycin	0.031 ~ 0.125	0.125	0.125
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (20)	azithromycin	> 64	> 64	> 64
	erythromycin	> 64	> 64	> 64
	roxithromycin	> 64	> 64	> 64
	clarithromycin	> 64	> 64	> 64
<i>S. epidermidis</i> (22)	azithromycin	0.063 ~ > 64	> 64	> 64
	erythromycin	0.063 ~ > 64	> 64	> 64
	roxithromycin	0.125 ~ > 64	> 64	> 64
	clarithromycin	0.031 ~ > 64	> 64	> 64
<i>S. pneumoniae</i> (19)	azithromycin	0.016 ~ 4	0.125	4
	erythromycin	0.016 ~ 4	0.031	4
	roxithromycin	0.016 ~ 8	0.016	8
	clarithromycin	0.016 ~ 4	0.016	4
<i>S. milleri</i> group (23)	azithromycin	0.016 ~ 2	0.031	0.125
	erythromycin	0.016 ~ 4	0.016	0.063
	roxithromycin	0.016 ~ 2	0.016	0.125
	clarithromycin	0.016 ~ 4	0.016	0.016
<i>E. faecalis</i> (19)	azithromycin	1 ~ > 64	2	> 64
	erythromycin	0.25 ~ > 64	0.5	> 64
	roxithromycin	0.5 ~ > 64	2	> 64
	clarithromycin	0.125 ~ > 64	1	> 64
<i>M. catarrhalis</i> (19)	azithromycin	0.031	0.031	0.031
	erythromycin	0.031 ~ 0.25	0.063	0.125
	roxithromycin	0.031 ~ 0.25	0.063	0.125
	clarithromycin	0.031 ~ 0.125	0.031	0.031
<i>H. influenzae</i> (23)	azithromycin	0.063 ~ 4	1	4
	erythromycin	0.125 ~ 2	2	2
	roxithromycin	0.25 ~ 8	4	8
	clarithromycin	1 ~ 16	4	8
<i>E. coli</i> (18)	azithromycin	1 ~ 4	2	4
	erythromycin	8 ~ 64	32	64
	roxithromycin	16 ~ > 64	64	> 64
	clarithromycin	16 ~ > 64	64	> 64
<i>K. pneumoniae</i> (22)	azithromycin	2 ~ 32	4	8
	erythromycin	16 ~ > 64	32	64
	roxithromycin	4 ~ > 64	16	32
	clarithromycin	16 ~ > 64	32	64
<i>E. cloacae</i> (21)	azithromycin	2 ~ 16	4	8
	erythromycin	8 ~ > 64	32	> 64
	roxithromycin	8 ~ > 64	> 64	> 64
	clarithromycin	8 ~ > 64	64	> 64
<i>S. marcescens</i> (21)	azithromycin	16 ~ 64	32	32
	erythromycin	32 ~ > 64	> 64	> 64
	roxithromycin	32 ~ > 64	> 64	> 64
	clarithromycin	64 ~ > 64	> 64	> 64
<i>P. aeruginosa</i> (20)	azithromycin	16 ~ > 64	32	> 64
	erythromycin	64 ~ > 64	> 64	> 64
	roxithromycin	> 64	> 64	> 64
	clarithromycin	> 64	> 64	> 64
<i>A. calcoaceticus</i> (16)	azithromycin	0.25 ~ 8	1	4
	erythromycin	4 ~ 16	8	16
	roxithromycin	8 ~ 64	32	32
	clarithromycin	16 ~ 64	32	64

から各種感染症に対するshort therapyが可能となり、通常の呼吸器感染症には1日1回、3日間投与、また*Chlamydia*による性感染症には単回投与というユニークな用法用量が用いられる。

*H. influenzae*は、気道感染症における重要な起炎菌であり、その治療には従来のマクロライド系抗生物質はペニシリン系やセフェム系抗生物質と比べ有用性が劣る薬剤であった。AZMは、優れた体内動態および従来のマクロライド系抗生物質より強い抗菌力を有し、*H. influenzae*中耳炎マウスに対してEM, cefaclorおよびamoxicillinより優れた治療成績を示し、ヒトにおいても58例

の下気道感染患者に対する比較試験でamoxicillin/clavulanic acidより高い有効率を示した新しいマクロライド系抗生薬である^{7,8)}。

6例の呼吸器感染症患者にAZMを1回250mgまたは500mg, 1日1回3日間経口投与し、その臨床効果を検討したところ、著効2例、有効4例と全例有効以上の優れた成績を示した。細菌学的効果においても起炎菌は4例で検出され、*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*の各1株は全て消失を認めた。副作用、臨床検査値の異常はともに認められなかった。

以上の成績から、AZMは新しい経口マクロライド系

Table 2. Clinical and bacteriological effects of azithromycin

No.	Age, Sex BW	Clinical diagnosis	Doses (days) Total	Bacteriology	BT (°C)	WBC (/mm)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Effects		Adverse reactions
									clinical	bacteriological	
1	41yr, M 64.1 kg	pneumonia	500 mg × 1 (3 days) 1.5 g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	37.4	8100	NT	17	excellent	eradicated	(—)
					35.9	14300	NT	8			
2	69yr, M 60.5 kg	acute exacerbation of chronic bronchitis	500 mg × 1 (3 days) 1.5 g	<i>M. catarrhalis</i> ↓ NF	37.3	7600	0.13	NT	good	eradicated	(—)
					36.0	3200	0.26	15			
3	64yr, M 66.5 kg	pneumonia	250 mg × 1 (3 days) 0.75 g	NF ↓ NF	36.9	9500	6.18	75	good	unknown	(—)
					36.0	7500	0.68	35			
4	63yr, M 80.0 kg	acute bronchitis	500 mg × 1 (3 days) 1.5 g	<i>K. pneumoniae</i> ↓ NF	36.8	10900	3.4	35	good	eradicated	(—)
					36.2	7800	0.8	24			
5	31yr, M 59.6 kg	pneumonia	500 mg × 1 (3 days) 1.5 g	NF ↓ NF	37.9	8300	3.1	11	excellent	unknown	(—)
					36.4	6100	0.2	7			
6	41yr, M 76.5 kg	pneumonia	500 mg × 1 (3 days) 1.5 g	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	38.3	11700	9.4	47	good	eradicated	(—)
					36.8	6600	0.1	13			

BW: body weight BT: body temperature
NF: normal flora NT: not tested

Table 3. Laboratory findings pre- and post-treatment with azithromycin

No.	Before After	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plts. (10 ⁴ /mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	LDH (IU/l)	γ-GTP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	pre	491	16.0	21.5	3	50*	62*	239	506*	NT	10	0.94
	post	448	10.8*	30.8	2	21	36	193	465	NT	10	0.99
2	pre	492	14.4	NT	1	28	26	206	470	38*	17	1.19
	post	475	13.8	30.7	1	36	28	188	447	NT	20	1.13
3	pre	455	13.4	44*	3	19	22	159	368	52*	16	0.99
	post	475	13.9	50*	0	26	33	176	352	45*	13	0.95
4	pre	472	14.2	20.9	1	22	19	150	381	NT	18.0	1.1
	post	475	13.8	16.5	2	30	29	NT	454	25	21.2	1.0
5	pre	513	14.4	19.3	0	22	22	91	354	16	10.8	1.2
	post	493	14.5	44.0	0	25	35	NT	NT	19	18.5	1.1
6	pre	477	13.5	NT	1	12	8	105	451	12	18.1	1.1
	post	462	13.0	NT	4	16	20	85	358	12	18.2	0.9

*: abnormal value NT: not tested

抗生物質として呼吸器感染症に対して、有用性の高い薬剤と考えられ、今後の幅広い検討が必要と思われる。

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 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) Barry A L, Jones R N: Interpretative criteria for the agar diffusion susceptibility test with azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 22: 637~641, 1988
- 4) Baldwin D R, Ashby J P, Andrews J M, Wise R, Honeybourne D: Pulmonary disposition of azithromycin following a single 500mg oral dose. *Thorax* 45: 324, 1990
- 5) Baldwin D R, Wise R, Andrews J M, Ashby J P, Honeybourne D: Azithromycin concentrations at the sites 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) Girard A E, English A R, Goots T D, Cimochowski C R, Faiella J A, Haskell S L, Retsema J A: Pharmacokinetic and *in vivo* studies with azithromycin (CP-62, 993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1948~1945, 1987
- 8) Balmes P, Clerc G, Dupont B, Labram C, Pariente R, Poirier R: Comparative study of azithromycin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 437~439, 1991

Basic and clinical studies on azithromycin in respiratory infections

Hiroshi Fukuhara, Hideki Taba, Jun Inadome, Masao Tateyama and Atsushi Saito

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus

207 Uehara Nishihara, Okinawa 903-01, Japan

Isamu Nakasone, Shinko Taira, Nobuchika Kusano and Seitetsu Hokama

Central Clinical Laboratory, University of the Ryukyus

Chotetu Hokama

Department of Internal Medicine, Kitagami Central Hospital

We performed a basic evaluation of azithromycin (AZM), a newly developed oral macrolide antibiotic, and clinically studied its application in the treatment of respiratory infections, with the following results.

1. Antibacterial activity

The minimum growth inhibitory concentrations (MICs) of AZM against 284 strains of 14 species isolated from clinical material were measured and compared with those of erythromycin (EM), roxithromycin (RXM) and clarithromycin (CAM), oral macrolides. Based on the MIC₉₀, AZM showed similar activity to those of EM and CAM against Gram-positive bacteria, and showed the strongest activity in these macrolides against Gram-negative bacteria.

2. Clinical efficacy

AZM was given to 4 patients with pneumonia, 1 patient with chronic bronchitis and 1 patient with acute bronchitis, orally at 250 or 500 mg once a day for 3 days. The clinical response was excellent in 2 cases and good in 4. No adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed.