

新規マクロライド系抗生物質azithromycinの外科領域における 基礎的・臨床的検討

中山一誠^{1,2)}・山地恵美子・秋枝洋三
渡辺哲弥・糸川冠治
駿河台日本大学病院外科および関連施設*

澤田康夫・樟本賢首・橋本伊久雄
天使病院外科

鈴木康之[#]・塚本 長
山形大学医学部第一外科
(*現：宮城中央病院)

斉藤和好
岩手医科大学第一外科

国井康男・正宗良知
国立仙台病院外科

小野成夫・田中豊治・竹中能文
吉野肇一
東京歯科大学外科学講座

国松正彦・増田英樹・中川良英
岩井重富・田中 隆
日本大学板橋病院第三外科および関連施設

田熊清継・木村裕之・相川直樹
慶應義塾大学医学部救急部

山田好則・黒河輝久
北里研究所病院外科

納賀克彦
川崎市立川崎病院外科

斉藤敏明・山田良成
川崎市立井田病院外科

清水武昭
信楽園病院外科

真辺忠夫・品川長夫[#]・石川 周
水野 章・真下啓二・由良二郎^{##}
名古屋市立大学医学部第一外科
および関連施設
(*現：名古屋市厚生院附属病院,
##：松波総合病院)

山岡義生・本田和男
京都大学医学部第二外科

木下博明・森本 健・中谷守一
久保正二・藤本幹夫・上田隆美
大阪市立大学医学部第二外科
および関連施設

折田薫三・合地 明
岡山大学医学部第一外科

横山 隆・児玉 節・竹末芳生・
村上義昭・津村裕昭・宮本勝也・
松浦雄一郎
広島大学総合診療部・第一外科

島津久明・愛甲 孝・福元俊孝・
塗木健介・米永史代
鹿児島大学医学部第一外科

柴 孝也³⁾
東京慈恵会医科大学第二内科

斎藤 厚⁴⁾
琉球大学医学部第一内科

島田 馨⁵⁾
東京大学医科学研究所感染免疫内科
(現：東京専売病院)

¹⁾外科領域 治験総括医師

²⁾論文執筆者

³⁾体内動態 治験総括医師

⁴⁾安全性検討実施者

⁵⁾アジスロマイシン研究会代表世話人

新しく開発されたマクロライド系抗生物質azithromycin (AZM)の外科領域における基礎的・臨床的評価を目的として、全国18機関とその関連施設による共同研究を実施し、以下の成績を得た。

1) 体内動態に関する検討：500mg単回投与時の胆嚢組織への移行濃度は24時間後8.42 μ g/g、48時間後3.92~10.4 μ g/gであった。胆汁中濃度は投与後2~5時間に最高濃度186~509 μ g/mlを示した。

2) 臨床的検討：AZMは250mg(力価)または500mg(力価)を1日1回、3日間投与を中心に186例に投与された。除外・脱落7例を除いた179例が臨床効果の評価対象症例であり、その内訳は、浅在性化膿性疾患85例、乳腺炎13例、肛門周囲膿瘍25例、外傷・熱傷・手術創による表在性二次感染45例、胆嚢炎・胆管炎6例、その他5例であった。

主な疾患群の有効率は、浅在性化膿性疾患96.5% (82/85例)、乳腺炎76.9% (10/13例)、肛門周囲膿瘍84.0% (21/25例)、外傷・熱傷・手術創による表在性二次感染75.6% (34/45例)であり、全体としては87.7% (157/179例)であった。

140例より分離された起炎菌241株の消失率は、グラム陽性菌90.1% (109/121株)、グラム陰性菌85.7% (36/42株)、嫌気性菌93.6% (73/78株)であり、全体としては90.5% (218/241株)であった。

副作用は評価対象181例中6例に認められ、その内訳は消化器症状5例、発疹1例であった。

また、臨床検査値の異常変動は5例に認められ、その内訳は好酸球の増多1例、S-GOT、S-GPTの上昇1例、S-GOT・S-GPT・ γ -GTPの上昇1例、S-GPTの上昇1例、ALP・ γ -GTPの上昇1例であった。

以上の成績から、AZMは外科領域感染症において有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words : Azithromycin, 抗菌力, 体内動態, 外科感染症

米国Pfizer社において研究・開発されたazithromycin (AZM)は、erythromycin (EM)の14員環ラクトンにメチル置換窒素を導入し、15員環とした酸に安定なアザライド系マクロライドである (Fig. 1)。

AZMは食細胞および体液、組織内への移行に優れ、その濃度は血清中濃度よりも著しく高い。また組織内の消失半減期は従来のマクロライド系抗生物質に比べ長く、血清中濃度の半減期とほぼ等しく56~76時間であり、有効濃度が長時間維持される^{1,2)}。

この体内動態の特徴から、AZMは既に海外において、各種感染症に対して従来のマクロライド系抗生物質より短期間の処方で、臨床使用されている。今回、本邦において、本剤の外科領域感染症における有効性、安全性および有用性について検討し、併せて体液、組織内移行についても検討したのでその成績を以下に報告する。

なお、基礎的・臨床的検討は次に示した全国24施設の共同研究によるものであり、本治験はGCP (good-clinical practice)を遵守して行った。

天使病院外科
山形大学第一外科
岩手医科大学第一外科
国立仙台病院外科
東京歯科大学市川総合病院外科
日本大学板橋病院第三外科
駿河台日本大学病院外科

秋枝病院外科
高島平中央病院総合病院外科
横浜いずみ台病院外科
慶応義塾大学救急部
北里研究所病院外科
川崎市立川崎病院外科
川崎市立井田病院外科
信楽園病院外科
名古屋市立大学第一外科
名古屋市立緑市民病院外科
京都大学第二外科
大阪市立大学第二外科
服部中央病院外科
市立藤井寺市民病院外科
岡山大学外科学第一
広島大学総合診療部・第一外科
鹿児島大学第一外科

I. 試験方法

1. 体内動態に関する検討

体内動態に関する検討は1993年3月から1994年2月までの間に、天使病院、山形大学、駿河台日本大学病院、名古屋市立大学、名古屋市立緑市民病院、大阪市立大学、岡山大学の計7施設で実施した (体内動態 治験総括医師：東京慈恵会医科大学第二内科 柴 孝也)。対象は臓器摘出等の手術あるいは、T-tube挿入等の外科的処置

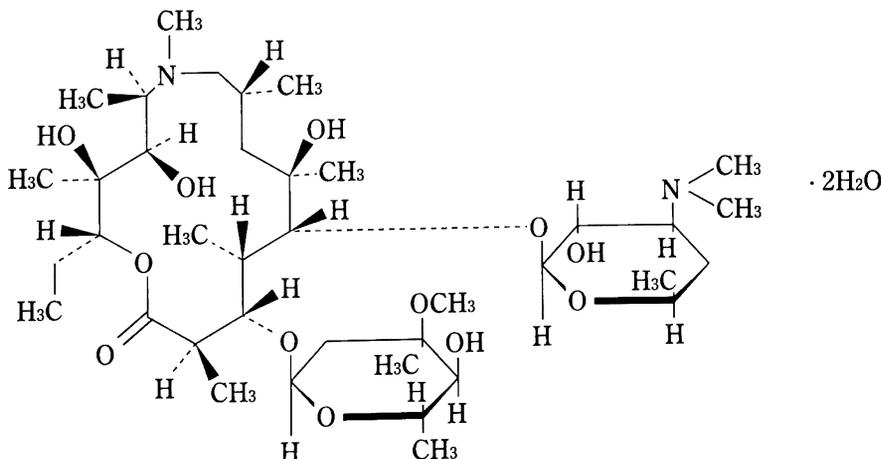


Fig. 1. Chemical structure of azithromycin.

を施行し、抗生物質の投与を必要とした患者で自由意思による治験参加の同意が得られた17例とした。AZMは250mgまたは500mgを単回投与し、組織内濃度または胆汁中濃度を測定した。また4例の感染症患者にAZM 250mgを1日1回3日間投与し、患部からの浸出液中の濃度を測定した。

可能な場合には、検体採取とほぼ同時に採血し、血清および血漿中濃度も測定した。AZMの濃度測定は*Micrococcus luteus* ATCC9341株を検定菌とするbioassay法³⁾を用い、(株)三菱化学ビーシーエルにて実施した。

2. 臨床的検討

1) 対象患者

臨床的検討は1992年12月から1994年1月までの間に、全国17機関とその関連施設の計23施設で実施した。対象患者は本治験に参加した施設に、通院あるいは入院した16歳以上の感染症患者であり、自由意思による治験参加の同意が得られた186例とした。なお、原則として次の項目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生物質に対してアレルギーの既往のある患者
- (2) 初診時に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) 本治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、以前にAZMが投与されたことのある患者
- (5) ウィルス、真菌など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
- (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患者および授乳中の患者
- (8) 80歳未満であっても老化が高度な患者
- (9) その他、担当医師が不適当と判断した患者

2) 投与量および投与方法

ファイザー製薬(株)より提供を受けたAZM 250mg(力価)/錠を使用し、250mgまたは500mgを1日1回、原則として3日間、食後に経口投与した。

3) 併用薬剤および外科的処置

(1) 本治験の目的に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド、 γ -グロブリン製剤およびコロニー刺激因子(G-CSF, M-CSF)との併用は行わないこととした。

(2) 非ステロイド抗炎症薬、解熱・鎮痛薬、消炎酵素薬などの併用は避けることとした。

(3) 基礎疾患等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使用することとした。

(4) 外科的処置を行った場合には、その内容について記録することとした。

4) 観察・検査項目および実施時期

原則として投与開始日、1, 3, 5および7日後(重点観察日)に体温、白血球数、好中球、赤血球沈降速度、CRPを測定し、局所所見(発赤、腫脹、排膿、疼痛、熱感)、腹部所見(膨満、圧痛、筋性防御)、その他担当医師が必要と認めた項目について観察することとした。

5) 細菌学的検査

細菌学的検査は本剤投与前および観察日毎(原則として投与開始日、1, 3, 5および7日後)に可能な限り実施し、ファイザー製薬(株)新薬開発センター細菌研究室にて細菌の分離・同定ならびに最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法^{4,5)}に従って測定した。

6) 随伴症状(副作用)

投与開始日以降に随伴症状が認められた場合は、その症状、程度、発現日、処置、経過および担当医師のコメント等を詳細に記録することとした。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、本剤との因果関係を「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」および「5:関連なし」の5段階で担当医師が判定し、因果関係1~3に該当するものを副作用として集計した。

7) 臨床検査

臨床検査は原則として投与開始日、3~5日後、7日後または最終観察日に、以下の項目について実施することとした。

血液:赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画(好酸球、好塩基球、好中球、リンパ球、単球)、血小板数

肝機能:S-GOT, S-GPT, AL-P, LDH, γ -GTP, LAP, ビリルビン(直接・総)

腎機能:BUN, 血清クレアチニン

尿所見:蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 沈渣

その他:血清電解質(Na, K, Cl), 血清リン脂質, 赤血球沈降速度, CRP

また、投与開始日以降に異常変動が認められた場合には、可能な限り追跡調査を行い、本剤との因果関係について副作用の場合と同様に5段階で判定し、因果関係1~3に該当するものを臨床検査値の異常変動として集計した。

なお、異常変動の判定は日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告⁶⁾(以下、化学療法学会基準と略記)を参考にして行った。

8) 評価

担当医師が独自、または各施設の判定基準を基に臨床効果、細菌学的効果、安全性および有用性を判定した。

臨床効果は自覚症状・他覚所見，検査所見の推移をもとに「1：著効」，「2：有効」，「3：やや有効」，「4：無効」，「5：判定不能」で判定した。

細菌学的効果は推定起炎菌の消長より「1：消失」，「2：減少または一部消失」，「3：菌交代」，「4：不変」，「5：不明」と判定した。

安全性は副作用および臨床検査値の推移より「1：問題なし」，「2：ほぼ問題なし」，「3：やや問題がある」，「4：問題がある」，「5：判定不能」で判定した。

なお，副作用および臨床検査値の異常変動ならびに安全性に関する評価については，安全性検討実施者（琉球大学第一内科 齋藤 厚）が化学療法学会基準⁶⁾を参考に，担当医師の評価の妥当性を確認した。

有用性は，臨床効果と安全性を基に，「1：極めて有用」，「2：有用」，「3：やや有用」，「4：有用性なし」，「5：判定不能」で判定した。

II. 試験成績

1. 体内動態に関する検討

総投与症例数は21例であり，体内動態に関する検討は他の抗菌薬の併用投与が行われた2例を除く19例で行った。

総胆管にT-tubeを施した3例に，AZM 500mgを単回投

与した際の血漿および胆汁中濃度を経時的に測定した結果，血漿中濃度は投与開始1～4時間後に最高血漿中濃度0.30～1.53 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し，8時間後では0.07～0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これに対し胆汁中濃度は投与開始2～5時間後に最高濃度186～509 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し，12時間後42.6～82.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，24時間後29.6～49.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった (Fig. 2, Table 1)。

250mg単回投与時の胆嚢組織への移行濃度は，約24時間後で7.77～81.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。500mg単回投与時の胆嚢組織への移行濃度は，24時間後では8.42 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，約48時間後では3.92～10.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり，また胃組織への移行濃度は，24時間後では6.39 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，約48時間後では2.89 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。甲状腺組織への移行濃度は，24時間後で6.27 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった (Table 2)。

手術創による表在性二次感染3例，乳腺炎1例に250mgを1日1回3日間投与した際の創液中および膿汁等への移行濃度は約23時間後0.07～0.11 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，約47時間後0.17 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，169時間後0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，173時間後0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった (Table 3)。

なお，本試験による副作用および臨床検査値の異常変動はみられなかった。

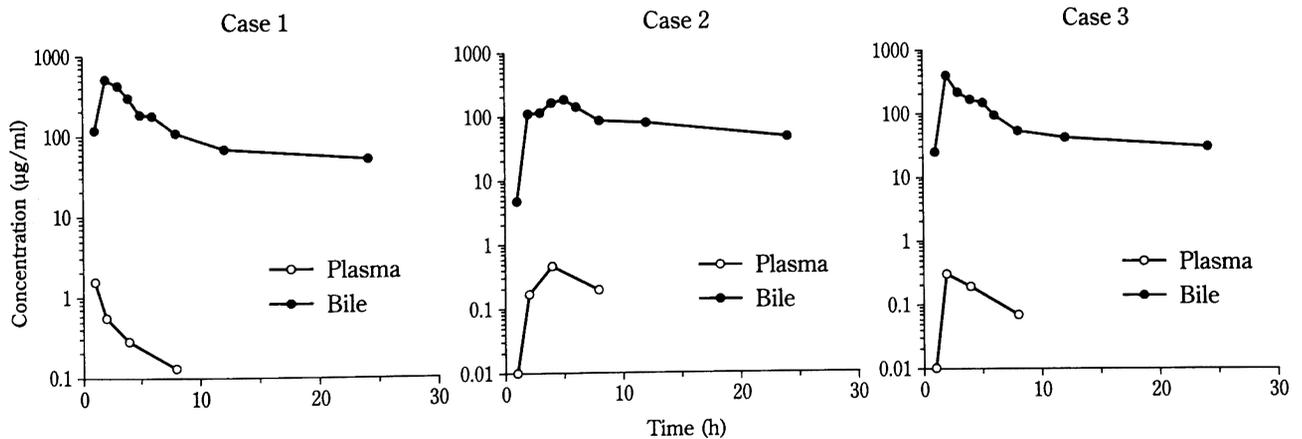


Fig. 2. Concentration of azithromycin in plasma and bile. (500 mg single dose)

Table 1. Concentration of azithromycin in plasma and bile (500 mg single dose)

Case no.	Item	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)								
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	12 h	24 h
1	plasma	1.53	0.56	—	0.28	—	—	0.13	—	—
	bile	117	509	432	296	179	174	107	65.7	49.9
2	plasma	0.01	0.17	—	0.46	—	—	0.20	—	—
	bile	4.78	114	119	162	186	145	87.8	82.2	49.1
3	plasma	0.01	0.30	—	0.19	—	—	0.07	—	—
	bile	24.4	417	210	167	151	95.8	52.9	42.6	29.6

2. 臨床的検討

1) 症例の構成

総投与症例数は186例であり、臨床効果の判定は、初診日以降または試験途中より来院のなかった6例と偶発症のため1日で投与を中止した1例を除いた179例で行った(Fig. 3)。また、重症と判定された症例2例は、本剤の治験の対象範囲を越えるものではないと判断し、採用とした。

年齢は20歳代から60歳代までの症例が84.4% (151/179例)とほとんどであり、平均年齢は47.2歳であった。1日投与量別の症例数は250mg投与が53例、500mg投与が126例であり、全て1日1回の投与であった。また3日

Table 3. Concentration of azithromycin in serum and exudate (250 mg/day × 3 days)

No.	Time (h)	Serum (μg/ml)	Exudate (μg/ml)
1	22.2	—	0.11
2	22.8	0.10	0.07
3	46.8	—	0.17
4	169	—	0.06
5	173	—	0.03

Table 2. Concentration of azithromycin in plasma, bile and tissue

Dose	Case no.	Time (h)	Plasma (μg/ml)	Gallbladder bile (μg/ml)	Bile duct (μg/ml)	Gallbladder tissue (μg/g)	Other tissue (μg/g)
250 mg single	1	24	0.03	258	—	(81.0) ^{a)}	—
	2	24	0.07	459	—	(11.3) ^{a)}	—
	3	24	0.08	—	—	(7.77) ^{b)}	—
500 mg single	4	19	0.12	17.9	60.9	6.15	—
	5	24	0.02	—	—	—	6.39 ¹⁾
	6	24	0.07	197	56.8	8.42	—
	7	24	0.21	—	—	—	6.27 ²⁾
	8	28	—	35.0	(51.9) ^{c)}	5.43	—
	9	29	—	0.66	32.6	2.78	—
	10	30	—	0.19	(15.2) ^{c)}	1.55	—
	11	47	0.11 ³⁾	257	—	10.4 ⁴⁾	—
	12	49	0.03 ³⁾	(69.2) ^{c)}	—	3.92	2.89 ¹⁾

1): stomach 2): thyroid gland 3): serum 4): mean = (8.13 μg/g + 12.7 μg/g) / 2
 ()^{a)}: checked after 3 hour ()^{b)}: checked after 2 hour ()^{c)}: checked after 1 hour

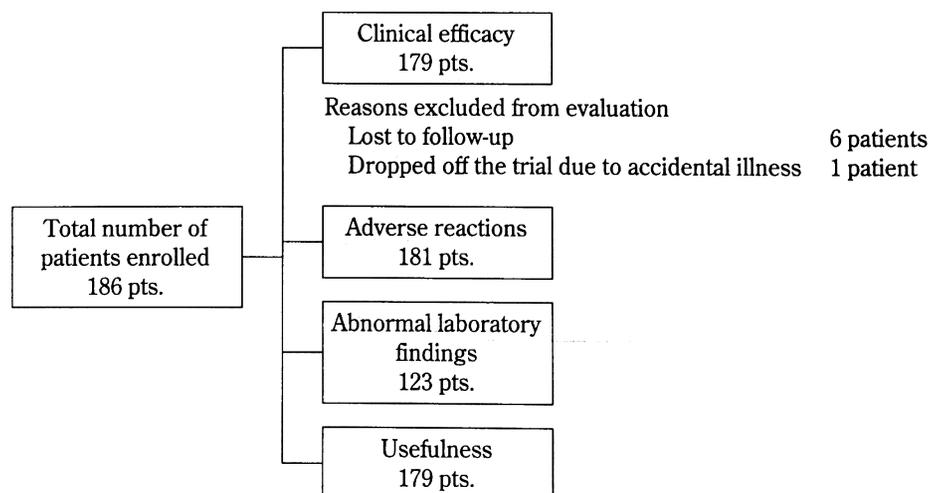


Fig. 3. Number of patients evaluated.

間投与が170例であり、500mgを3日間投与した症例が全体の67.0% (120/179例) と最も多かった (Table 4)。

疾患の内訳は、浅在性化膿性疾患85例 (感染性粉瘤36例、皮下膿瘍21例、癰9例、蜂巣炎8例、瘰癧6例、毛嚢炎2例、リンパ管 (節) 炎2例、化膿性爪囲炎1例)、乳腺炎13例、肛門周囲膿瘍25例、外傷・熱傷・手術創による表在性二次感染45例、胆嚢・胆管炎6例、腹膜炎1例、横隔膜下膿瘍1例、腹腔内膿瘍1例、骨盤内膿瘍1例、中耳炎1例であった (Table 5)。

2) 臨床効果

疾患別の臨床効果を Table 5 に示した。浅在性化膿性疾患85例の内訳は、著効29例、有効53例 (有効率96.5%)、乳腺炎13例では著効3例、有効7例 (有効率

76.9%)、肛門周囲膿瘍25例では著効7例、有効14例 (有効率84.0%)、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染45例では著効6例、有効28例 (有効率75.6%)、胆嚢・胆管炎6例では著効3例、有効2例、その他の疾患 (腹膜炎、横隔膜下膿瘍、腹腔内膿瘍、骨盤内膿瘍、中耳炎) 5例では著効2例、有効3例であり、全体では著効50例、有効107例 (有効率87.7%) であった。

外科的処置の有無別による有効率は「あり」では90.2% (110/122例)、「なし」では82.5% (47/57例) であった。

投与量・投与日数別の有効率は250mgの3日間投与では86.0% (43/50例)、500mgの3日間投与では90.0% (108/120例) などであった。

重症度別の有効率は、軽症例では91.0% (81/89例)、

Table 4. Background of patients evaluated for clinical efficacy

Diagnosis Items		Skin and soft tissue infections	Mastitis	Periproctal abscess	Secondary infections*	Cholecystitis and cholangitis	Others	Total
Sex	male	51		22	25	4	3	105
	female	34	13	3	20	2	2	74
Age (y)	17~19	1			4			5
	20~29	22	4	8	2			36
	30~39	13		6	2		1	22
	40~49	17	5	4	7			33
	50~59	16	3	3	9	2	1	34
	60~69	9	1	2	11		3	26
	70~79	6		1	7	4		18
80~89	1		1	3			5	
Body weight (kg)	30~39			1	1			2
	40~49	8	2	1	6		2	19
	50~59	13	5	2	24	3		47
	60~69	13	3	7	6	2	2	33
	70~79	7		2	3		1	13
	80~89	5		1		1		7
	90~99							
	100~109	1						1
110~120	1						1	
unknown	37	3	11	5			56	
Severity	mild	47	3	12	24		3	89
	moderate	38	10	13	21	5	1	88
	severe					1	1	2
Underlying disease & complication	no	70	11	17	12	3	2	115
	yes	15	2	8	33	3	3	64
Pretreatment with antibiotics	no	78	12	19	35	4	5	153
	yes	7	1	6	10	2		26
Concomitant medication	no	77	13	23	41	5	5	164
	yes	8		2	4	1		15
Duration of treatment (days)	3	81	12	25	42	5	5	170
	4				1	1		2
	5	2			1			3
	6	2			1			3
	7		1					1
Daily dose (mg × times)	250 × 1	19	4	8	18	2	2	53
	500 × 1	66	9	17	27	4	3	126

*: Superficial secondary infection due to trauma, burn and operative wound.

中等症例では84.1% (74/88例)であり, 重症例の2例はいずれも有効以上であった (Table 6)。

3) 細菌学的効果

140例より分離された起炎菌241株の消失率は *Staphylococcus aureus* 78.1% (25/32株), *Staphylococcus epidermidis* 96.7% (29/30株), *S. epidermidis*を除く coagulase-

negative *Staphylococcus* (CNS) 92.9% (13/14株), *Streptococcus* spp. 82.8% (24/29株), *Escherichia coli* 84.2% (16/19株), *Peptostreptococcus* spp. 100% (38/38株), *Bacteroides* spp. 93.8% (15/16株)などであった。グラム陽性菌では90.1% (109/121株), グラム陰性菌85.7% (36/42株), 嫌気性菌93.6% (73/78株)であり, 全体で

Table 5. Clinical efficacy

Diagnosis		No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate** (%)		
			excellent	good	fair	poor	surgical procedure		Total
							without	with	
Skin and soft tissue infections	infected atheroma	36	8	26	2		6/7	28/29	34/36 (94.4)
	subcutaneous abscess	21	6	15			2/2	19/19	21/21 (100)
	furuncle	9	6	3			4/4	5/5	9/9
	phlegmon	8	6	1	1		3/3	4/5	7/8
	felon	6	2	4			1/1	5/5	6/6
	folliculitis	2		2			1/1	1/1	2/2
	lymphangitis, lymphadenitis paronychia	2	1	1			1/1	1/1	2/2
1		1					1/1	1/1	
Sub total		85	29	53	3	0	18/19	64/66	82/85 (96.5)
Mastitis		13	3	7	3		1/4	9/9	10/13 (76.9)
Periproctal abscess		25	7	14	2	2	5/5	16/20	21/25 (84.0)
Secondary infections*		45	6	28	6	5	14/19	20/26	34/45 (75.6)
Cholecystitis, cholangitis		6	3	2		1	5/6		5/6
Peritonitis		1	1				1/1		1/1
Subphrenic abscess		1	1					1/1	1/1
Intra-abdominal abscess		1		1			1/1		1/1
Intrapelvic abscess		1		1			1/1		1/1
Otitis media		1		1			1/1		1/1
Total (%)		179	50 (27.9)	107 (59.8)	14 (7.8)	8 (4.5)	47/57 (82.5)	110/122 (90.2)	157/179 (87.7)

* : Superficial secondary infection due to trauma, burn and operative wound.

** : (excellent + good) / no. of patients

Table 6. Clinical efficacy classified by dose and severity

Diagnosis		Skin and soft tissue infections	Mastitis	Periproctal abscess	Secondary infections*	Cholecystitis and cholangitis	Others	Total
Items								
Dose (mg/day × days)	250 × 3	16/18 (88.9)	3/3	7/8	13/17 (76.5)	2/2	2/2	43/50 (86.0)
	500 × 3	62/63 (98.4)	7/9	14/17 (82.4)	19/25 (76.0)	3/3	3/3	108/120 (90.0)
	others**	4/4	0/1		2/3	0/1		6/9
Severity	mild	46/47 (97.9)	2/3	10/12 (83.3)	20/24 (83.3)		3/3	81/89 (91.0)
	moderate	36/38 (94.7)	8/10 (80.0)	11/13 (84.6)	14/21 (66.7)	4/5	1/1	74/88 (84.1)
	severe					1/1	1/1	2/2
Total		82/85 (96.5)	10/13 (76.9)	21/25 (84.0)	34/45 (75.6)	5/6	5/5	157/179 (87.7)

* : Superficial secondary infection due to trauma, burn and operative wound.

** : 250 mg or 500 mg/day × 4 ~ 7 days

(): %

は90.5% (218/241株)であった (Table 7)。

また、臨床分離株に対する AZM, clarithromycin (CAM), EM, cefaclor (CCL) の MIC を測定した結果、主な分離菌の MIC₉₀ は、methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 23

株では AZM 3.13 μ g/ml, CAM 0.39 μ g/ml, EM 0.78 μ g/ml, CCL 3.13 μ g/ml であった。*S. epidermidis* 31株では AZM 1.56 μ g/ml, CAM 0.39 μ g/ml, EM 0.78 μ g/ml, CCL 12.5 μ g/ml であった。*S. epidermidis* を除く CNS 15株では AZM

Table 7. Bacteriological efficacy

Clinical isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
Gram positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	32	25 (78.1)	7
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30	29 (96.7)	1
	CNS	14	13 (92.9)	1
	<i>Staphylococcus capitis</i>	1	1	
	<i>Staphylococcus simulans</i>	1	1	
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1	
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	6	6	
	<i>Streptococcus anginosus</i>	1	1	
	<i>Streptococcus carnis</i>	1	1	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	4	4	
	α - <i>Streptococcus</i>	2	2	
	γ - <i>Streptococcus</i>	1		1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	6	4	2
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	1	
	<i>Enterococcus avium</i>	1	1	
	<i>Enterococcus</i> spp.	1	1	
	<i>Gemella haemolysans</i>	1	1	
	<i>Lactococcus lactis</i>	1	1	
	<i>Corynebacterium</i> spp.	15	15 (100)	
Subtotal		121	109 (90.1)	12
Gram negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	19	16 (84.2)	3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	3	
	<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2	
	<i>Serratia marcescens</i>	2	1	1
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	
	<i>Providencia rettgeri</i>	1	1	
	<i>Morganella morganii</i>	1		1
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	4	1
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	1	
	Subtotal		42	36 (85.7)
Anaerobic bacteria	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	19	19 (100)	
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	12	12 (100)	
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	4	4	
	<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	3	3	
	<i>Streptococcus constellatus</i>	1	1	
	<i>Streptococcus</i> MG	12	8 (66.7)	4
	<i>Propionibacterium acnes</i>	2	2	
	Anaerobic GPC	1	1	
	<i>Clostridium perfringens</i>	1	1	
	<i>Clostridium</i> sp.	1	1	
	Anaerobic GPR	1	1	
	<i>Bacteroides fragilis</i>	10	9 (90.0)	1
	<i>Bacteroides distasonis</i>	2	2	
	<i>Bacteroides vulgatus</i>	1	1	
	<i>Bacteroides ureolyticus</i>	2	2	
	<i>Bacteroides caccae</i>	1	1	
	<i>Prevotella loescheii</i>	2	2	
	<i>Fusobacterium varium</i>	3	3	
Subtotal		78	73 (93.6)	5
Total		241	218 (90.5)	23

* eradication rate: eradicated / no. of strains
CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

0.78 μ g/ml, CAM 0.2 μ g/ml, EM 0.39 μ g/ml, CCL 3.13 μ g/mlであった。*Streptococcus* spp. 26株ではAZM 0.78 μ g/ml, CAM 0.05 μ g/ml, EM 0.2 μ g/ml, CCL 12.5 μ g/mlであった。*E. coli* 17株ではAZM 12.5 μ g/ml, CAM 100 μ g/ml, EM >100 μ g/ml, CCL 50 μ g/mlであった。*Peptostreptococcus* spp. 37株ではAZM 1.56 μ g/ml, CAM 1.56 μ g/ml, EM

3.13 μ g/ml, CCL 25 μ g/mlであった。*Bacteroides* spp. 16株ではAZM 50 μ g/ml, CAM 1.56 μ g/ml, EM 25 μ g/ml, CCL >100 μ g/mlであった (Table 8)。

4) 副作用

副作用の評価対象症例181例のうち、本剤投与に起因すると考えられるものは、計6例(発現率3.3%)に認めら

Table 8. MIC distribution of clinical isolates

(Inoculum size: 10⁶ CFU/ml)

Isolated bacteria	Antibiotics	MIC distribution (μ g/ml)													MIC ₅₀	MIC ₉₀		
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100	
MSSA* (23 strains)	azithromycin							18	5								1.56	3.13
	clarithromycin			1	3	19											0.39	0.39
	erythromycin			1		8	14										0.78	0.78
	cefaclor							11	12								3.13	3.13
MRSA** (6 strains)	azithromycin											2			4	>100	>100	
	clarithromycin								1	1				4	>100	>100		
	erythromycin										2			4	>100	>100		
	cefaclor											1		5	>100	>100		
<i>S. epidermidis</i> (31 strains)	azithromycin				1	1	18	8						3	0.78	1.56		
	clarithromycin		1	5	19	3						1		2	0.2	0.39		
	erythromycin				8	18	2						1	2	0.39	0.78		
	cefaclor			1		5	13	2	4	2	3	1			0.78	12.5		
CNS*** (15 strains)	azithromycin				2	10	2							1	0.39	0.78		
	clarithromycin	3	3	6	2									1	0.1	0.2		
	erythromycin	2	1	1	7	3								1	0.2	0.39		
	cefaclor					3	5	4	2				1		0.78	3.13		
<i>Streptococcus</i> spp. (26 strains)	azithromycin	1	2	11	7	2	1	1	1		1				0.1	0.78		
	clarithromycin	18	6				1	1							≤ 0.025	0.05		
	erythromycin	4	9	9	2	1	4	1	1		9	4			0.05	0.2		
	cefaclor				1	1	4	2	5	9	4				3.13	12.5		
<i>Enterococcus</i> spp. (5 strains)	azithromycin					1	1	2		4				1	6.25	>100		
	clarithromycin							2						1	1.56	>100		
	erythromycin							2	2					1	3.13	>100		
	cefaclor							1				1	2	1	100	>100		
<i>E. coli</i> (17 strains)	azithromycin									11	5	1			6.25	12.5		
	clarithromycin											12	4	1	50	100		
	erythromycin					1	6	6	2			1	14	3	100	>100		
	cefaclor											1		1	1.56	50		
<i>Klebsiella</i> spp. (3 strains)	azithromycin										3				12.5	12.5		
	clarithromycin												2	1	50	>100		
	erythromycin					1	2							1	100	>100		
	cefaclor													2	0.78	0.78		
<i>P. aeruginosa</i> (5 strains)	azithromycin												3	2	100	>100		
	clarithromycin													5	>100	>100		
	erythromycin													5	>100	>100		
	cefaclor													5	>100	>100		
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (37 strains)	azithromycin			1	3	4	18	10						1	0.78	1.56		
	clarithromycin	3		1	2	6	20	2				1		2	0.78	1.56		
	erythromycin	1	2	1	1	5	20	5	5			1	1	2	1.56	3.13		
	cefaclor		1	1	2	5	5	10	3	4	1	3		1	1.56	25		
<i>Bacteroides</i> spp. (16 strains)	azithromycin			1	1	1		4	3	2	1	1	1	1	3.13	50		
	clarithromycin			1	2	7	1	4						1	0.39	1.56		
	erythromycin					1	1	9	4			1		1	1.56	25		
	cefaclor					2	1	1					2	11	>100	>100		

*: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus***: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus****: coagulase-negative *Staphylococcus*

れた。その内訳は、発疹1例、胃部不快感1例、腹部膨満感1例、腹部灼熱感・下痢1例、下痢1例、軟便1例であり、いずれも軽度あるいは中等度のものであった (Table 9)。

5) 臨床検査値の異常変動

臨床検査値の評価対象症例123例のうち、本剤投与に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は5例 (発現率4.1%) に認められた。その内訳は、好酸球の増多 (0.5→6%) 1例、S-GOTの上昇 (47→192U/l)・S-GPTの上昇 (41→161U/l) 1例、S-GOTの上昇 (21→64U/l)・S-GPTの上昇 (11→131U/l)・ γ -GTPの上昇 (30→107U/l) 1例、S-GPTの上昇 (28→58U/l) 1例、AL-Pの上昇 (271→846IU)・ γ -GTPの上昇 (55→240U/l) 1例であった (Table 10)。

6) 有用性

投与量・投与日数別の有用率は、250mgの3日間投与では82.0% (41/50例)、500mgの3日間投与では90.0% (108/120例) 全体の有用率は、86.6% (155/179例) であった。また、重症度別の有用率は、軽症例では88.8% (79/89例)、中等症例では84.1% (74/88例) であった

(Table 11)。

III. 考 察

AZMは外科領域において高頻度に分離される *S. aureus*, CNS, *Streptococcus* spp. などのグラム陽性菌, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. などの嫌気性菌に対して抗菌活性を示すことに加え、従来のマクロライド系抗生物質の弱点の一つであった *E. coli* 等のグラム陰性菌に対する抗菌力が改良されている。また、組織内移行および食細胞内への移行に優れる^{1,2)}ことから *in vitro* における抗菌力から予想される以上に *in vivo* において、良好な治療効果が期待された。

今回、我々が報告した179例における疾患別の有効率は、浅在性化膿性疾患96.5%、肛門周囲膿瘍84.0%等、通常外来における治療頻度が高い疾患に加え、腹腔内感染症である胆嚢・胆管炎に対しても、症例数は6例と少ないものの83.3%と良好であった。従来、胆道感染症においては、胆道組織内や胆汁中への移行が良好で且つ安全性の高いセフェム系注射薬が繁用されてきたが、今回の基礎的検討より術後で経口摂取が可能な場合には、本剤も治療薬としての可能性が十分に考えられることか

Table 9. Adverse reactions

Total no. of patients evaluated	No. of patients with side effects	Patients with adverse reactions							
		sex	age (y)	dose (mg/day × days)	symptoms	severity	occurrence on day	causality	trial
181	6 (3.3%)	M	21	250 × 3	exanthema	mild	3	probable	finished
		F	47	500 × 3	soft stool	mild	1	possible	continued
		M	51	500 × 3	abdominal distension	mild	1	possible	continued
		M	58	500 × 3	diarrhea	moderate	0	probable	continued
		M	63	500 × 3	stomach discomfort	mild	2	possible	finished
		F	84	500 × 3	abdominal burning diarrhea	moderate moderate	0 0	remarkable remarkable	continued continued

M: male F: female

Table 10. Abnormal laboratory findings

Total no. of patients evaluated	No. of patients with abnormal laboratory findings	Patients with abnormal laboratory findings					
		sex	age (y)	dose (mg/day × days)	parameters	value movement [before → (during) → after]	causality
123	5 (4.1%)	M	43	500 × 3	eosinophilia↑	0.5 → 6.0	probable
		F	52	250 × 3	S-GOT↑ S-GPT↑	47 → (66) → 192 41 → (57) → 161	possible possible
		F	41	250 × 3	S-GOT↑ S-GPT↑ γ -GTP↑	21 → 64 11 → 131 30 → 107	possible possible possible
		M	70	250 × 3	S-GPT↑	28 → (43) → 58	possible
		M	51	500 × 3	Al-P↑ γ -GTP↑	271 → (846) → 808 55 → (92) → 240	possible possible

M: male F: female

Table 11. Usefulness classified by dose and severity

Diagnosis Items		Skin and soft tissue infections	Mastitis	Periproctal abscess	Secondary infections*	Cholecystitis and cholangitis	Others	Total
Dose (mg/day × days)	250 × 3	16/18 (88.9)	3/3	6/8	12/17 (70.6)	2/2	2/2	41/50 (82.0)
	500 × 3	60/63 (95.2)	7/9	15/17 (88.2)	20/25 (80.0)	3/3	3/3	108/120 (90.0)
	others**	4/4	0/1		2/3	0/1		6/9
Severity	mild	45/47 (95.7)	2/3	10/12 (83.3)	19/24 (79.2)		3/3	79/89 (88.8)
	moderate	35/38 (92.1)	8/10 (80.0)	11/13 (84.6)	15/21 (71.4)	4/5	1/1	74/88 (84.1)
	severe					1/1	1/1	2/2
Total		80/85 (94.1)	10/13 (76.9)	21/25 (84.0)	34/45 (75.6)	5/6	5/5	155/179 (86.6)

* : Superficial secondary infection due to trauma, burn and operative wound.

(): %

** : 250 mg or 500 mg/day × 4~7 days

ら、更なる追加検討が望まれる。

また、近年EMを代表とする14員環マクロライドには、緑膿菌等のbiofilmの形成阻止・破壊効果の報告^{7,8)}により抗菌活性以外の薬理活性にも注目が集まっている。胆道感染症に高頻度に関与している胆石はbiofilm diseaseの要因となる⁹⁾ことが知られており、AZMを含む新世代マクロライドには、胆嚢・胆道感染症治療法における新規な役割が見い出される可能性が考えられる。

一方、乳腺炎および表在性二次感染に対してはそれぞれ76.9%、75.6%と有効率はやや低かったが、これは近年承認された新薬の有効率、すなわちlevofloxacin (LVFX)の66.7%、74.7%、とほぼ同様の成績¹⁰⁾であった。海外におけるAZMのbreak pointが血清中濃度よりも組織内濃度を考慮して2.0 μ g/mlと設定されている¹¹⁾こと、またこの領域の主要起炎菌の一つであるMSSAに対するAZMのMICが1.56~3.13 μ g/mlの範囲に分布していた今回の成績を考えれば納得いく有効率とも思える。しかし、AZMの3日間投与による有効率(88.8%)が、5~7日間投与のCAM¹²⁻¹⁴⁾、roxithromycin (RXM)¹⁵⁻¹⁷⁾の有効率79.8%、81.5%とほぼ同様であったことは特筆に値する。

副作用に関してはマクロライド特有の下痢、軟便等の消化器症状が主なものであり、発現率は3.3%と従来のマクロライド¹²⁻¹⁴⁾と同様であった。

また、臨床検査値の異常変動においてはS-GPTを主とする肝機能異常4例、好酸球の増多1例の計5例(発現率4.1%)にみられたが、マクロライド系抗生物質であるRXM^{15,17)}の発現率(3.3%)とほぼ同様であった。

なお、本試験は250mgまたは500mgの1日1回、3日間

投与を原則として実施したが、4~7日間投与を必要とした症例が9例含まれていた。これらの症例についても副作用および臨床検査値の異常変動はみられず、本剤の安全性に関しては特に問題はないと考えられた。

以上の成績より、AZMは外科領域感染症において、従来のマクロライド系抗生物質に比べより短期間の投与で、十分な有用性が期待出来る薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) Baldwin D R, Wise R, Andrews J M, Ashby J P, Honeybourne D: Azithromycin concentrations at the sites pulmonary infection. *Eur Respir J* 3: 886~890, 1990
- 3) 沢田安房, 武藤秀弥, 榎垣一憲, 下岡新雄: Azithromycinの体液内濃度測定法に関する研究。日本化学療法学会雑誌 43(S-6): 100~109, 1995
- 4) 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
- 5) 嫌気性菌MIC測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。 *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 6) 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
- 7) Kobayashi H, Ohgaki N, Takeda H: Therapeutic possibilities for diffuse panbronchiolitis. *Int J Antimicrob Agents* 3: 81, 1993
- 8) 小林宏行: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライドの作用機序。第42回日本化学療法学会総会「宿題報告」(1994. 6福岡市)。日化療会誌 43: 96~101, 1995
- 9) 山東敬弘, 横山 隆: 外科領域における biofilm 感染症。化療の領域 10: 1516~1522, 1994
- 10) 由良二郎, 他(14施設および関連施設): キノロン系経口抗菌剤 Levofloxacin の外科領域感染症に対する臨床評価。Chemotherapy 40: 270~285, 1992
- 11) Arthur L B, Ronald N J: Interpretative criteria for the agar diffusion susceptibility test with azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 22: 637~641, 1988
- 12) 中山一誠, 他(7施設): 外科領域における皮膚・軟部組織感染症に対する新マクロライド系経口抗生物質 TE-031 の臨床的検討。Chemotherapy 36(S-3): 1005~1028, 1988
- 13) 由良二郎, 他(4施設): 外科領域における TE-031 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 36(S-3): 1029~1038, 1988
- 14) 酒井克治, 上田隆美, 平田早苗, 李 東雨, 藤本幹夫, 大野耕一, 森本 譲, 澤田 晃: 外科領域における TE-031 の臨床使用成績。Chemotherapy 36(S-3): 1039~1048, 1988
- 15) 中山一誠, 他(7施設): 外科領域における皮膚・軟部組織感染症に対する新マクロライド系経口抗生物質 RU 28965 の臨床的検討。Chemotherapy 36(S-4): 603~623, 1988
- 16) 由良二郎, 品川長夫, 水野 章, 真下啓二, 保里恵一, 鈴木一也, 田辺克彦: 外科領域における RU 28965 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36(S-4): 624~628, 1988
- 17) 酒井克治, 上田隆美, 平田早苗, 月岡一馬, 藤本幹夫, 森本 譲: 外科領域における RU 28965 の臨床使用成績。Chemotherapy 36(S-4): 629~636, 1988

Basic and clinical studies of azithromycin, a new macrolide
antibiotic, in the field of surgery

Issei Nakayama, Emiko Yamaji, Yozo Akieda, Tetsuya Watanabe and Kanji Itokawa

Department of Surgery, Surugadai Nihon University Hospital and affiliated institutions

1-8-13 Kandasurugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101, Japan

Yasuo Sawada, Kenju Kusumoto and Ikuo Hashimoto

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

Yasuyuki Suzuki[#] and Masaru Tsukamoto

First Department of Surgery, Yamagata University

(* Present address: Miyagi Chuo Hospital)

Kazuyoshi Saito

First Department of Surgery, Iwate University

Yasuo Kunii and Ryoichi Masamune

Department of Surgery, Sendai National Hospital

Shigeo Ono, Toyoharu Tanaka, Yoshifumi Takenaka and Keiichi Yoshino

Department of Surgery, Tokyo Dental College

Masahiko Kunitatsu, Hideki Masuda, Yoshihide Nakagawa, Shigetomi Iwai and Takashi Tanaka

Third Department of Surgery, Nihon University Itabashi Hospital and affiliated institutions

Kiyotsugu Takuma, Hiroyuki Kimura and Naoki Aikawa

Emergency Department, School of Medicine, Keio University

Yoshinori Yamada and Teruhisa Kurokawa

Department of Surgery, Kitasato Institute Hospital

Katsuhiko Nougata

Department of Surgery, Kawasaki City Hospital

Toshiaki Saito and Yoshinari Yamada

Department of Surgery, Kawasaki City, Ida Hospital

Takeaki Shimizu

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

Tadao Manabe, Nagao Shinagawa[#], Shu Ishikawa, Akira Mizuno, Keiji Mashita and Jiro Yura^{##}

First Department of Surgery, School of Medicine, Nagoya City University and affiliated institutions

(* Present Address: Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital, ##: Matsunami General Hospital)

Yoshio Yamaoka and Kazuo Honda

Second Department of Surgery, School of Medicine, Kyoto University

Hiroaki Kinoshita, Ken Morimoto, Shuichi Nakatani, Syoji Kubo, Mikio Fujimoto
and Takami Ueda

Second Department of Surgery, School of Medicine, Osaka City University and affiliated institutions

Kunzo Orita and Akira Gouchi

First Department of Surgery, School of Medicine, Okayama University

Takashi Yokoyama, Takashi Kodama, Yoshio Takesue, Yoshiaki Murakami, Hiroaki Tsumura,
Katunari Miyamoto and Yuichiro Matsuura

First Department of Surgery, General Medicine, Hiroshima University Hospital

Hisasaki Shimazu, Takashi Aikou, Toshitaka Fukumoto, Kensuke Nuruki and Fumiyo Yonenaga

First Department of Surgery, Kagoshima University

Kouya Shiba

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Jikei University

Atsushi Saito

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ryukyu University

Kaoru Shimada

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

(Present Address: Tokyo Senbai Hospital)

The efficacy of a newly developed macrolide antibiotic, azithromycin (AZM), in the field of surgery, was investigated basically and clinically by means of collaborative studies conducted in 18 major institutes and their affiliated hospitals throughout Japan. The following results were obtained.

1. Assessment of pharmacokinetics: AZM levels in gallbladder tissue were $8.42 \mu\text{g/g}$ and $3.92 \sim 10.4 \mu\text{g/g}$ about 24 hours and 48 hours, respectively, after a single 500 mg administration.

Bile AZM levels reached the maximum level, $186 \sim 509 \mu\text{g/ml}$, 2~5 hours after administration.

2. Clinical assessment: AZM was administered at a dose of 250 mg (titer) or 500 mg (titer) once a day for 3 days.

Seven patients were excluded or dropped out, such that clinical efficacy was eventually evaluated in 179 patients. These subjects consisted of 85 with superficial purulent diseases, 13 with mastitis, 25 with periproctal abscess, 45 with superficial secondary infection due to trauma, burn and operative wound, 6 with cholecystitis or cholangitis, and 5 with other infections.

The efficacy rate was 96.5% (82/85) for superficial purulent diseases, 76.9% (10/13) for mastitis, 84.0% (21/25) for periproctal abscess, and 75.6% (34/45) for superficial secondary infection due to trauma, burn and operative wound. The overall efficacy rate was 87.7% (157/179).

The eradication rate was 90.1% (109/121) for gram-positive bacteria, 85.7% (36/42) for gram-negative bacteria, and 93.6% (73/78) for 241 anaerobic strains of casual bacteria, which were isolated from 140 patients. The overall eradication rate was 90.5% (218/241).

Adverse reactions were observed in 6 of 181 patients in whom they were evaluated. They consisted of gastrointestinal symptoms in 5 patients and exanthema in 1. Abnormal changes in clinical laboratory test values were observed in 5 patients, and consisted of eosinophilia in 1, elevation of S-GOT and S-GPT in 1,

elevations of S-GOT, S-GPT and γ -GTP in 1, elevations of S-GPT in 1, and elevations of AL-P and γ -GTP in 1.

These results suggest that AZM is very useful for infections in the field of surgery.