

新しいマクロライド系抗菌薬azithromycinの 産婦人科領域における有用性の検討

保田仁介・山元貴雄・岡田弘二
京都府立医科大学産婦人科学教室*

新しいマクロライド系抗菌薬azithromycin (AZM) について産婦人科領域における臨床的検討を行い以下の結果を得た。

同意の得られた子宮内膜炎3例, バルトリン腺膿瘍3例および, *Chlamydia trachomatis* (以下クラミジア) による非淋菌性子宮頸管炎20例の計26例の産婦人科性器感染症に対し, 子宮内膜炎, バルトリン腺膿瘍では本剤1回250mgまたは500mgを1日1回3日間, クラミジア性・非淋菌性子宮頸管炎では本剤1回500mgの単回投与を行ったところ, 臨床効果は子宮内膜炎, 子宮頸管炎の各1例を除いて有効となり, 全体の有効率は92.3%であった。

細菌学的効果は本剤投与前にグラム陽性菌5株, グラム陰性菌2株, 嫌気性菌2株, *C. trachomatis* 20株の計29株が検出され*Escherichia coli*, *C. trachomatis*の各1株を除いて消失し, 全体の消失率は93.1%であった。

また本剤投与による自覚的副作用および臨床検査値の異常変動は1例もみられなかった。

以上のことからAZMは産婦人科性器感染症に対して有用となり得ると考えられた。

Key words : azithromycin, マクロライド系抗菌薬, 産婦人科感染症, クラミジア感染症

Azithromycin (AZM) はerythromycin (EM) の14員環ラク톤にメチル置換窒素を導入し, 15員環とした新マクロライド系抗菌薬であり酸に安定なazalide系として最初に開発されたものである (Fig. 1)。

AZMの抗菌スペクトルは従来のマクロライド系抗菌薬に類似しているほか, グラム陰性菌にEMより強い抗菌活性を有する^{1,2)}。

今回我々はAZMの産婦人科領域における臨床的検討

を行ったので, その有用性および安全性について報告する。

なお, 本試験はGCPを遵守して実施した。

I. 対象および方法

本検討は京都府立医科大学附属病院産婦人科に来院し, 臨床試験参加の同意の得られた26例の女性性器感染症患者を対象として行った。

症例の内訳は子宮内膜炎3例, バルトリン腺膿瘍3例,

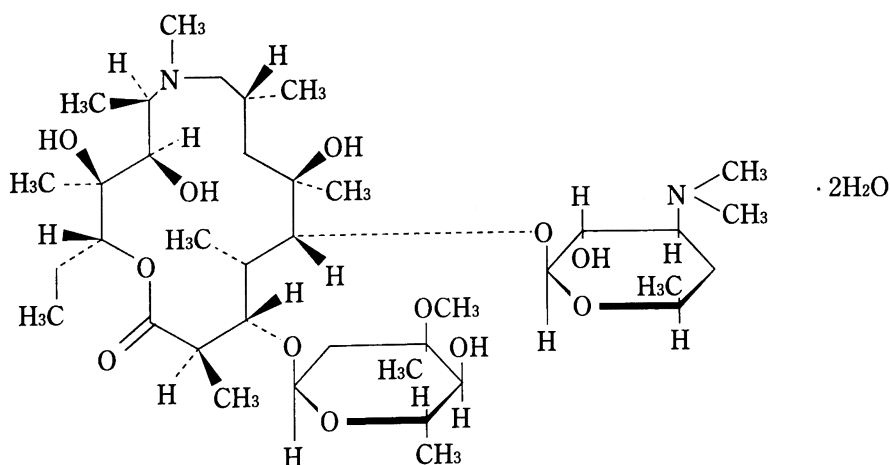


Fig. 1. Chemical structure of azithromycin.

Chlamydia trachomatis (以下クラミジア) による非淋菌性子宮頸管炎20例であり、全症例のまとめをTable 1に示した。

本剤の投与は子宮内感染では1回500mgを1日1回3日間、バルトリン腺膿瘍では1回250mgまたは500mgを1日1回3日間、また子宮頸管炎では1回500mg単回投与とした。

臨床効果は臨床症状、体温、白血球数、赤沈およびCRPなどの自他覚的所見の改善度を指標とし、著効、有効、無効および判定不能と判定した。

子宮内膜炎、バルトリン腺膿瘍の効果判定において、著効は主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し治癒に至った場合を、有効は主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合を、また無効は主要自他覚症状が3日を経過しても改善されない場合とした。

クラミジア性・非淋菌性子宮頸管炎では帯下感、下腹部不快感、子宮腔部のびらん発赤、頸管分泌物の量および性状、子宮頸管スミア中の白血球数を効果判定項目とした。

また副作用については自他覚的副作用および投与前後の臨床検査値の異常変動の有無を併せて判定した。

なお、細菌学的検討のための検体は子宮内感染では子宮内分泌物を、バルトリン腺膿瘍では膿瘍内の膿とした。また淋菌、クラミジアの検出はDNAプローブ法で検討した。

II. 成績

1. 臨床効果

症例1から3の子宮内膜炎は1回500mgを1日1回3日間投与で、症例2を除いて有効であった。症例4および5のバルトリン腺膿瘍では1回250mgを1日1回3日間投与で、いずれも有効であった。また、症例6のバルトリン腺膿瘍は1回500mgの同様投与で有効であった。症例7から26のクラミジア性・非淋菌性子宮頸管炎では1回500mgを単回投与とした。症例10は投与後クラミジアが消失せず無効とし、その他の19例は有効であった(Table 1)。

臨床効果のまとめをTable 2に示した。子宮内膜炎3例では2例が有効であり、バルトリン腺膿瘍3例はすべて有効であった。また、クラミジア性・非淋菌性子宮頸管炎は20例中19例が有効であり、全体の有効率は92.3% (24/26)であった。

2. 細菌学的効果

各症例の分離菌の消長をTable 1に示した。

分離菌別の臨床効果をTable 3に示した。単独菌感染が23例、複数菌感染が3例の計26例の本剤投与例のうち、単独菌感染では23例中22例(クラミジア性・非淋菌性子宮頸管炎の1例が無効)で有効であった(有効率95.7%)。また、複数菌感染3例では子宮内膜炎の1例を除いた2例

で有効であった。

分離菌別細菌効果をTable 4に示した。好気性グラム陽性球菌では*Staphylococcus aureus* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 3株、coagulase negative staphylococci (CNS) 1株の3菌種5株が検出された。これらは本剤投与後すべて消失した。好気性グラム陰性菌では*Escherichia coli* 2株が検出され1株が消失した。嫌気性菌では*Bacteroides vulgatus* 1株、*Bacteroides thetaiotaomicron* 1株の2株が検出されいずれも消失した。*Chlamydia trachomatis*は20株検出され19株が消失した。全体では7菌種29株が分離され*E. coli*、*C. trachomatis*の各1株を除いて消失し、消失率は93.1%であった。

3. 副作用および臨床検査値の異常変動

本剤投与中に自他覚的副作用の発現は1例もみられなかった。また、本剤投与前後における臨床検査値をTable 5に示したが、本剤によると考えられる異常値の発現はみられなかった。

III. 考察

産婦人科領域感染症のうち内性器感染症では子宮内感染や付属器炎、外性器感染症ではバルトリン腺炎(膿瘍)などが経口剤による治療の対象である。そしてこれらの起炎菌としてはなおグラム陰性菌や嫌気性菌が多いが、グラム陽性菌もしばしばみられ、最近では*C. trachomatis* による子宮頸管炎なども多くなっている。

AZMはEMの14員環ラク톤にメチル置換窒素を導入し、15員環とした新マクロライド系抗菌薬であり、酸に安定なazalide系として最初に開発されたものである(Fig. 1)。

AZMの抗菌スペクトルについてはブドウ球菌に対して従来のマクロライド系抗菌薬に類似しているがEMより強く、他のマクロライド系抗菌薬では抗菌力が弱いグラム陰性桿菌や嫌気性菌に対してもより強い抗菌活性を有するとされている^{1,2)}。さらに*C. trachomatis*に対する抗菌力はEMと同等の抗菌力が報告されている³⁾。

またAZMは経口投与で組織移行性に優れ、各臓器・組織内濃度は血清中濃度より著しく高く、また血清中半減期と組織での半減期はほぼ等しく56~76時間と長い有効濃度が長時間維持されることから従来の治療法に比べ投与量の減量、投与期間の短縮化が可能などの特徴があり、その臨床効果も優れたものであることが欧米で報告されている⁴⁻⁶⁾。

以上のような検討の報告に基づいて本剤はクラミジア感染症のようなSexually Transmitted Disease (STD)の可能性のある若年者なども含めた女性性器感染症の初期治療への有用性が期待されるので今回の臨床的検討を行った。

本検討は3例の子宮内膜炎、3例のバルトリン腺膿瘍、20例のクラミジア性・非淋菌性子宮頸管炎の計26例が

Table 1-1. Clinical results of azithromycin treatment

Case no.	Age (yr) BW (kg)	Diagnosis (underlying disease)	Azithromycin treatment			Clinical isolates before/after	Bacterio- logical efficacy	Clinical efficacy	Adverse reactions
			daily dose (g × times)	duration (days)	total dose (g)				
1	39 50	endometritis (-)	0.5 × 1	3	1.5	<i>S. epidermidis</i> <i>B. vulgatus</i> (-)	eradicated	good	(-)
2	22 49	endometritis (-)	0.5 × 1	3	1.5	<i>E. coli</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>E. coli</i>	partially eradicated	poor	(-)
3	25 44	endometritis (-)	0.5 × 1	3	1.5	<i>S. epidermidis</i> (-)	eradicated	good	(-)
4	21 51	Bartholin's abscess (-)	0.25 × 1	3	0.75	CNS (-)	eradicated	good	(-)
5	26 49	Bartholin's abscess (-)	0.25 × 1	3	0.75	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> (-)	eradicated	good	(-)
6	31 53	Bartholin's abscess (-)	0.5 × 1	3	1.5	<i>S. epidermidis</i> (-)	eradicated	good	(-)
7	23 50	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
8	41 61	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
9	30 51	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
10	24 49	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> <i>C. trachomatis</i>	unchanged	poor	(-)
11	27 52	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
12	23 44	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
13	24 51	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
14	25 49	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
15	38 51	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
16	28 50	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
17	22 46	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
18	24 51	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
19	25 -	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 1-2. Clinical results of azithromycin treatment

Case no.	Age (yr) BW (kg)	Diagnosis (underlying disease)	Azithromycin treatment			Clinical isolates before/after	Bacterio- logical efficacy	Clinical efficacy	Adverse reactions
			daily dose (g × times)	duration (days)	total dose (g)				
20	27 50	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
21	35 —	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
22	20 49	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
23	18 50	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
24	31 46	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
25	22 54	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)
26	21 50	cervicitis (-)	0.5 × 1	1	0.5	<i>C. trachomatis</i> (-)	eradicated	good	(-)

Table 2. Clinical efficacy of azithromycin treatment

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate* (%)
Endometritis	3		2	1	2/3
Bartholin's abscess	3		3		3/3
Cervicitis	20		19	1	19/20 (95.0)
Total	26		24	2	24/26 (92.3)

* excellent + good/no. of cases-unknown

Table 3. Clinical efficacy of azithromycin treatment classified by causative organisms

Organisms		No. of cases	Clinical efficacy			
			excellent	good	poor	efficacy rate* (%)
Mono microbial infection	G (+)	<i>S. epidermidis</i>	2	2		2/2
		CNS	1	1		1/1
		<i>C. trachomatis</i>	20	19	1	19/20 (95.0)
Sub-total		23		22	1	22/23 (95.7)
Poly microbial infection	<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>		1	1		1/1
	<i>S. epidermidis</i> + <i>B. vulgatus</i>		1	1		1/1
	<i>E. coli</i> + <i>B. thetaiotaomicron</i>		1		1	0/1
Sub-total		3		2	1	2/3
Total		26		24	2	24/26 (92.3)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

* excellent + good/no. of cases-unknown

Table 4. Bacteriological response to azithromycin treatment

Organisms		No. of cases	Eradicated	Persisted	Eradication rate* (%)
Gram positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1	1		1/1
	<i>S. epidermidis</i>	3	3		3/3
	CNS	1	1		1/1
	Sub-total	5	5		5/5
Gram negative bacteria	<i>E. coli</i>	2	1	1	1/2
Anaerobe	<i>B. vulgatus</i>	1	1		1/1
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1		1/1
	Sub-total	2	2		2/2
<i>C. trachomatis</i>		20	19	1	19/20 (95.0)
Total		29	27	2	27/29 (93.1)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* * Eradicated/no. of cases

Table 5-1. Laboratory findings before and after treatment with azithromycin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	γ -GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	391	11.6	34.2	11,400	27.3	21	2.9	11	9	41	161	14	0.6
	A	399	11.6	35.1	6,400	29.8	14	0.2	12	10	38	164	15	0.5
2	B	455	13.4	40.2	9,300	28.2	26	2.1	14	6	8	103	6	0.6
	A	450	13.2	40.0	8,600	30.5	30	3.0	16	8	10	111	10	0.4
3	B	424	13.5	39.8	9,100	27.0	14	1.1	11	4	6	92	7	0.5
	A	426	13.1	39.6	7,200	28.9	8	0.3	12	6	10	94	10	0.5
4	B	461	13.5	42.6	7,700	40.5	16	0.9	10	8	18	167	16	0.5
	A	469	13.6	43.0	4,400	36.4	12	0.2	11	10	16	105	14	0.4
5	B	411	12.1	39.2	9,400	28.1	16	1.1	10	9	10	169	10	0.4
	A	416	12.2	40.3	6,100	30.5	18	0.1	11	10	11	182	11	0.5
6	B	441	13.0	40.4	8,400	33.1	21	0.9	10	8	21	168	14	0.4
	A	421	12.8	40.0	4,900	35.4	10	0.2	10	9	18	161	15	0.4
7	B	441	12.6	40.1	6,900	18.1	—	0.2	10	11	—	161	16	0.4
	A	440	12.5	40.0	4,400	19.2	—	—	11	10	—	169	12	0.6
8	B	401	11.4	76.0	5,600	16.9	—	0.2	—	—	—	—	—	—
	A	394	11.0	74.0	6,100	19.9	—	—	11	10	10	141	11	0.4
9	B	411	11.8	35.1	6,200	21.1	—	0.2	12	8	10	191	11	0.4
	A	408	10.9	33.2	4,600	24.0	—	0.1	11	10	11	201	12	0.6
10	B	351	10.4	30.8	5,400	24.1	—	0.3	14	10	11	181	14	0.6
	A	349	10.5	31.1	4,600	22.8	—	—	15	11	10	186	15	0.5
11	B	368	11.0	34.1	6,900	39.4	—	0.1	16	12	14	149	16	0.4
	A	371	11.1	34.6	5,600	40.1	—	—	18	12	15	166	15	0.4
12	B	408	12.1	36.4	5,600	24.8	—	0.1	12	11	10	160	16	0.8
	A	410	12.1	35.8	4,900	21.1	—	—	10	8	9	141	15	0.7
13	B	411	12.6	37.1	6,200	11.9	—	0.2	12	11	—	181	11	0.4
	A	414	12.6	37.3	5,800	18.1	—	—	14	12	—	178	10	0.4

B: before A: after

Table 5-2. Laboratory findings before and after treatment with azithromycin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	γ -GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
14	B	391	11.0	35.1	7,200	24.1	—	0.1	14	10	—	166	11	0.4
	A	389	11.0	34.1	7,000	27.4	—	—	13	10	10	172	14	0.5
15	B	424	12.2	36.1	6,600	30.5	—	0.3	14	10	—	181	14	0.5
	A	426	12.2	36.2	5,600	31.8	—	0.1	15	10	—	170	12	0.5
16	B	381	10.6	31.4	5,500	24.8	—	0.2	14	10	—	201	14	0.4
	A	391	10.9	32.5	5,400	25.1	—	0.1	16	11	—	184	15	0.4
17	B	441	12.9	37.1	7,400	19.1	—	0.1	18	14	—	201	15	0.6
	A	444	13.1	37.5	6,500	21.1	—	0.1	16	14	—	210	14	0.5
18	B	401	11.4	34.0	5,400	24.6	—	0.1	14	10	—	—	14	0.5
	A	404	11.4	34.1	4,500	26.9	—	0.1	11	10	—	124	15	0.4
19	B	391	10.9	32.1	7,100	40.5	—	0.2	16	11	10	101	14	0.4
	A	401	11.0	37.0	7,000	41.9	—	0.1	15	10	11	99	15	0.5
20	B	424	12.5	40.1	6,600	31.1	—	0.1	19	14	—	161	14	0.7
	A	422	12.4	40.0	5,900	33.8	—	0.2	16	14	—	158	15	0.5
21	B	450	12.9	40.1	6,200	31.1	—	0.4	14	10	—	101	14	0.5
	A	448	12.9	40.0	5,900	33.1	—	0.2	15	13	—	109	16	0.5
22	B	449	12.5	42.1	7,000	36.9	—	0.2	21	14	10	108	15	0.4
	A	446	12.8	44.0	6,400	40.1	—	0.1	19	15	10	113	16	0.5
23	B	353	11.0	35.1	6,400	24.9	—	0.1	16	10	—	142	16	0.4
	A	355	11.1	35.5	5,600	25.1	—	—	18	11	10	144	15	0.4
24	B	411	11.9	38.1	6,600	29.4	—	0.6	15	14	—	101	16	0.4
	A	420	11.8	39.1	5,600	30.1	—	0.1	14	13	8	106	15	0.5
25	B	421	12.1	40.0	6,300	30.5	—	0.3	16	14	—	101	16	0.7
	A	422	12.1	41.0	5,900	31.6	—	—	15	14	—	111	15	0.6
26	B	421	12.0	40.0	4,600	19.1	—	0.1	18	13	—	121	14	0.4
	A	426	12.1	39.1	4,400	24.1	—	0.1	16	15	—	118	15	0.5

B: before A: after

対象であった。

その結果、子宮内感染では1回500mgを1日1回3日間で3例中2例有効、バルトリン腺膿瘍では1回250mg(1例では500mg)を1日1回3日間で3例全例有効、またクラミジア性・非淋菌性子宮頸管炎では1回500mg単回投与で20例中19例で有効であり、全体での有効率は92.3%(24/26)であった。

また細菌学的効果では*E. coli*と*C. trachomatis*の各1株を除いて消失し、消失率93.1%(27/29)であった。

さらに安全性の検討においても今回の検討では自他覚的な副作用はみられず、また臨床検査値の異常変動も認められなかった。

マクロライド系抗菌薬はグラム陰性菌への抗菌力が弱いことから産婦人科感染症で使用されることが少なくなっていたが、本剤は最もしばしば起炎菌となる*E. coli*や

嫌気性菌への抗菌力が従来のものより優れていることから、今回の検討でも*E. coli*の1株を除いてグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌が1日1回3日間の投与ですべて消失した。さらにSTDの中でも女子で特に減少傾向の乏しいクラミジア感染症に対して1回投与で95.0%が消失するなど優れた効果が見られていることから本剤は子宮内感染、外性器感染症やクラミジア感染症などの婦人科感染症の初期治療に有用である可能性が示唆された。

今回新しい経口マクロライド系抗菌薬であるAZMについて臨床的検討を行ったが、その結果本剤は婦人科領域感染症に対して有用な薬剤の一つであると考えられ、今後のさらなる検討と臨床応用が期待される。

文 献

- Hardy D J, Hansey D M, Beyer J M, Vojtko C, McDonald E J, Fernandes P B: Comparative *in vit*-

- ro activities of new 14-, 15- and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1710~1719, 1988
- 2) Neu H C: Clinical microbiology of azithromycin. *Am J Med* 91 (suppl. 3A): 12S~18S, 1991
- 3) Slaney L, Chubb H, Ronald A, Brunham R: *In vitro* activity of azithromycin, erythromycin, ciprofloxacin and norfloxacin against *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, and *Chlamydia trachomatis*. *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl. A): 1~5, 1990
- 4) Foulds G, Shepard M, Johnson R B: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 25 (suppl. A): 73~82, 1990
- 5) Lode H: The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance. *Eur J Microbiol Infect Dis* 10: 807~812, 1991
- 6) Peters D H, Friedel H A, McTavish D: Azithromycin-A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 44: 750~799, 1992

Study on the utility of azithromycin, a new macrolide antibacterial agent, in the field of obstetrics and gynecology

Jinsuke Yasuda, Takao Yamamoto and Hiroji Okada

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

465 Kajii-cho, Hirokoji-agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

A clinical study of azithromycin (AZM), a new macrolide antibacterial agent, was performed in the field of obstetrics and gynecology with the following results. Against various genital infections in 26 cases, including 3 of endometritis, 3 of Bartholin abscess and 20 of nongonorrheal cervicitis caused by *Chlamydia trachomatis*, the drug was administered at a dose of 500 mg once a day for 3 days in the former 2 groups and at a single dose of 500 mg in the latter after informed consent had been obtained from individual patients. Except for 1 case each of endometritis and cervicitis, the clinical result was evaluated as effective in all cases, an overall efficacy rate of 92.3%. Bacteriologically, 29 strains, including 5 of gram-positive bacteria, 2 of gram-negative bacteria, 2 of anaerobic bacteria and 20 of *C. trachomatis*, were detected prior to drug administration. All except 1 strain each of *Escherichia coli* and *C. trachomatis* were eradicated after AZM treatment, for an overall eradication rate of 93.1%. In addition, no subjective or objective adverse reactions or abnormal laboratory values due to the administered drug were observed. From these results, AZM is expected to be a useful agent for treating genital infections in the field of obstetrics and gynecology.