

Azithromycinにかんする臨床的検討

齋藤 篤・坂本光男

東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科*

柴 孝也・酒井 紀

東京慈恵会医科大学内科学第2

嶋田甚五郎・堀 誠治

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

新しい経口マクロライド系抗菌薬azithromycin (AZM)の臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

肺炎2例、慢性気管支炎3例の計5例にAZM 250mgまたは500mgを1日1回、3日間投与した。臨床効果は肺炎2例中1例が有効、慢性気管支炎3例中2例が有効であり、全体では5例中有効3例、無効2例であった。副作用、臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words : azithromycin, 呼吸器感染症

Azithromycin (AZM)は、ファイザー社で開発されたはじめてのアザライド系の経口抗菌薬である。本剤はerythromycin (EM)の14員環ラクトンにメチル置換窒素を導入し、15員環とすることにより、胃酸による影響を少なくし、安定性を獲得している¹⁾。

本剤は*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*等のグラム陽性菌および*Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*等のグラム陰性菌、さらに*Chlamydia*属、*Mycoplasma*属に対しても抗菌力を有し、グラム陰性菌に対しては他のマクロライド剤より優れているという²⁻⁴⁾。

今回、我々は呼吸器感染症5例に対して、AZMを臨床使用する機会を得たのでその成績について報告する。

対象は平成4年8月より平成5年7月までに東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科および聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターを受診した外来患者で、試験に先立ち薬剤の概要、試験の目的、方法等について説明を受け、自由意志で参加した男性5例である。年齢は49歳から78歳にわたり平均66.8歳であった。

疾患の内訳は肺炎2例、慢性気管支炎3例である。AZMの250mgまたは500mgを1日1回食後、3日間経口投与した。

臨床効果は、自・他覚所見および臨床検査値の改善度から、主治医が著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階に判定した。また、細菌学的効果はAZM投与前後の原因菌の消長から消失(eradicated)、減少(decreased)、菌交代(replaced)、不変(un-

changed)および不明(not evaluated)と判定した。

AZM使用成績の一覧をTable 1に示す。

臨床効果は、肺炎2例中有効1例、慢性気管支炎3例中有効2例であり、全体では5例中有効3例、無効2例であった。

症例ごとの経過を略記する。

症例1は基礎疾患に糖尿病を有する慢性気管支炎の症例でAZM 250mgを1日1回3日間投与したが、投与開始7日後になっても自・他覚症状および臨床検査値に改善がみられず無効と判定した。7日後よりofloxacinに変更したところ急速に改善した。起炎菌は分離されなかった。

症例2は基礎疾患に糖尿病、高血圧、高脂血症を有する肺炎症例でAZM 500mgを1日1回3日間投与したが、投与開始3日後にも自・他覚症状および胸部陰影に改善がみられず無効と判定、cefixime次いでclarithromycinに変更して改善をみた。投与前には喀痰が得られず、投与中の喀痰よりEM耐性の*S. pneumoniae*が分離されたが、その消長は不明であった。

症例3の肺炎例は、平成5年7月10日頃より関節痛、微熱、咽頭痛が出現した。7月19日悪寒とともに体温が38.7℃、吸気時の右胸痛が出現し、咳嗽、膿性痰がみられるようになった。7月20日胸部X線にて右下肺野に異常陰影が認められ、肺炎の診断にて本剤500mg 1日1回3日間投与を開始したところ、投与開始7日後までに解熱、咳嗽消失、喀痰量減少、胸部X線陰影の改善、CRPの陰転化が認められたため有効と判定した。起炎菌はEM感性の*S. pneumoniae*で、本治療により消失した。

症例4の慢性気管支炎症例は高尿酸血症を基礎疾患にもち、平成4年8月上旬より膿性痰が出現していたが、発熱をみなかったため、抗菌薬の使用は行わず経過観察していた。しかし、膿性痰およびCRP高値が持続するようになったため8月14日に本剤500mg 1日1回3日間投与を開始したところ、投与開始6日後にはCRPの改善、10日後には喀痰性状の改善がみられたため有効と判定した。起炎菌は確定し得なかった。

症例5は、胃潰瘍、肺化膿症の既往歴があり、基礎疾患に高血圧症および高尿酸血症を有する慢性気管支炎症例である。平成5年1月中旬より全身倦怠感、微熱、軽度咳嗽を認め、WBC 9200mm³、CRP 3.1mg/dlを認めたため、本剤500mg 1日1回3日間投与した。投与開始4日後に咳嗽は消失し、7日後にはCRPおよび自・他覚所見の改善も認められたため有効とした。本例では経過中の喀痰採取が常に不能であり、起炎菌は不明であった。

全例において本剤に起因すると思われる副作用は経験されず、また臨床検査値の異常変動も認められなかった (Table 2)。

近年の経口抗菌薬の進歩は目覚ましく、急性肺炎、慢性気道感染症のうち、中等症までなら経口使用のみでの治療が可能になってきている。

今回の検討に用いられたAZMは、EMの14員環の9a位にN-メチル基を導入することにより胃酸に対する安定性を獲得した¹⁾。また血中消失半減期が約70時間と長く、さらに感染組織への移行にも優れ²⁾、従来のマクロライド系抗菌薬にくらべて体内動態が改善された。これらの特徴から、1日1回3日間の短期間療法の有用性の検討が試みられた。われわれの検討では、呼吸器感染症5例中3例が有効以上と判定された。また、全国規模で行われた本剤の内科領域における臨床試験成績の総括報告によると、臨床効果において、1日1回3日間投与での有効率

Table 1. Therapeutic results obtained with azithromycin

No.	Age Sex	Clinical diagnosis	Causative organism	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Response		Adverse reactions
						clinical	bacteriological	
1	69 M	chronic bronchitis	normal flora	250 × 1	3	poor	not evaluated	—
2	71 M	pneumonia	(—)	500 × 1	3	poor	not evaluated	—
3	49 M	pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	500 × 1	3	good	eradicated	—
4	67 M	acute exacerbation of chronic bronchitis	normal flora	500 × 1	3	good	not evaluated	—
5	78 M	acute exacerbation of chronic bronchitis	(—)	500 × 1	3	good	not evaluated	—

Table 2. Laboratory findings before and after administration of azithromycin

Case no.	Before/after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	429	12.9	40.4	7900	25.0	13	9	160	13	0.7
	A	407	12.2	37.8	12700	34.2	15	8	163	12	0.9
2	B	405	12.8	38.7	6300	30.6	21	30	100	16	0.8
	A	413	12.7	39.4	7100	48.5	19	37	112	17	0.8
3	B	456	14.1	42.7	9300	14.3	37	43	185	11	0.7
	A	434	13.2	40.5	3700	23.4	19	24	172	13	0.8
4	B	435	13.2	37.9	8300	20.2	11	7	185	12	0.9
	A	468	14.1	41.2	6900	20.3	13	6	201	14	1.0
5	B	419	12.7	37.6	9200	29.2	27	17	148	16	1.6
	A	442	13.2	39.6	9400	30.2	22	16	156	18	1.6

B: before A: after

は88.3% (286/324)であり、短期療法で十分な効果が得られることが裏付けられている。さらに副作用は3.0% (10/331)と報告されており、安全性において同系他剤と比較しても特に問題のないことが示唆されている⁶⁾。また、近年EM等の14員環マクロライドに特徴的とされている、びまん性汎細気管支炎に対する効果はAZMにも認められるという⁷⁾。従来のマクロライド系抗菌薬の弱点であった*H. influenzae*への抗菌力が改善された点とも考え合わせ、呼吸器感染症に対する本剤の有用性が期待される。

文 献

- 1) Fiese E F, Steffen S H: Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin. *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl. A): 39~47, 1990
- 2) Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R: Spectrum and mode of action azithromycin (CP-62, 993). a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against Gram-negative organism. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1939~1947, 1987
- 3) Chrgwin K, Roblin P M, Hammerschlag M R: *In vitro* susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia* sp. strain TWAR). *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1634~1635, 1989
- 4) Rylander M, Hallander H O: *In vitro* comparison of the activity of doxycyclin, erythromycin and new macrolide CP-62, 993 against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Scand J Infect Dis Suppl.* 53: 12~17, 1988
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 小林宏行, 他: びまん性汎細気管支炎に対するazithromycinの臨床的検討。感染症誌, 69: 711~722, 1995

Clinical study of azithromycin

Atsushi Saito and Mitsuo Sakamoto

Department of General Internal Medicine, Kashiwa Hospital, The Jikei University School of Medicine
163-1 Kashiwashita, Kashiwa 277, Japan

Kohya Shiba and Osamu Sakai

Department of Internal Medicine (II), The Jikei University School of Medicine

Jingoro Shimada and Seiji Hori

Division of Clinical Pharmacology, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

A clinical study of azithromycin (AZM), a new oral macrolide antibiotic, was performed with the following results. AZM at a dose of 250 or 500 mg was administered once a day for 3 days to 5 patients, including 2 cases of pneumonia and 3 cases of chronic bronchitis. The clinical result was effective in 1 of 2 cases of pneumonia and 2 of 3 cases of chronic bronchitis, that is, 3 cases responded effectively and 2 cases did not respond. No adverse reactions were observed, and there was no evidence of abnormal laboratory changes.