

Azithromycinの臨床的検討

杉山 肇・國井乙彦

帝京大学医学部第二内科*

新しく開発されたマクロライド系抗菌薬azithromycin (AZM) の内科領域感染症に対する臨床的有用性について検討した。

マイコプラズマ肺炎1例, 急性扁桃炎2例の計3例に本剤を1回500mg, 1日1回, 3日間投与した。臨床成績は著効, 有効, やや有効各1例ずつであった。3例とも起炎菌を分離できず, 細菌学的効果は不明であった。副作用は認められなかったが, 臨床検査値の異常変動は1例にGOT, GPT, LDHの軽度上昇が認められた。

Key words: azithromycin, マクロライド系抗菌薬, 内科領域感染症

Azithromycin (AZM) は新しく開発されたマクロライド系抗菌薬である。本剤はerythromycin (EM) の14員環ラクトン中に窒素原子が導入された15員環の構造を有しアザライド系と呼ばれる。今回我々は, 当院における内科領域感染症に対する本剤の臨床的有効性と安全性について検討したので報告する。

1992年7月から1993年7月までに当科外来を受診し, 本試験参加に同意の得られたマイコプラズマ肺炎1例, 急性扁桃炎2例の計3例(全例女性, 年齢24~43歳, 平均32.3歳)を対象とし, 本剤500mg(250mg錠×2)を1日1回3日間経口投与した。臨床効果の判定は自覚症状, 胸部X線像, 体温, 白血球数, CRP, 赤沈等の炎症所見の改善度から著効, 有効, やや有効, 無効の4段階にて判定した(Table 1)。

成績は著効1例, 有効1例, やや有効1例であった。各症例について以下に概説する。

症例1. 43歳 女性

平成4年7月23日より発熱, 咳嗽が続き, 食事摂取も

困難になり7月25日当科外来を受診した。39.3℃の発熱, 胸部X線上スリガラス様の淡い陰影を認め, マイコプラズマ肺炎と診断し(マイコプラズマCF抗体価は7月25日4倍以下, 8月4日32倍であった。), AZM 500mgを3日間投与した。投与後速やかに解熱(2日後36.8℃)し, 胸部X線像の改善も認めたが, 咳嗽が存続したため, やや有効と判定した。

症例2. 30歳 女性

平成5年6月29日より微熱, 左咽頭痛あり, 7月1日当科外来を受診した。扁桃腫大, 発赤, 白苔を認め, 急性扁桃炎と診断し, AZM 500mgを3日間投与した。CRP, 血沈は改善しなかったが, 投与開始4日後の所見にて咽頭痛, 白苔共に消失し, 体温も投与開始5日後に平熱化したことより, 有効と判定した。

症例3. 24歳 女性

平成5年6月20日より咽頭痛あり, 6月24日より咳嗽出現, 市販薬内服するも改善がみられないため7月1日当科外来を受診した。両側扁桃腫大, 発赤を認め, 急性

Table 1. Clinical summary of azithromycin therapy

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Azithromycin			Isolated or-ganism	Effects		Adverse reactions	Remarks
				dose (mg × time)	duration (days)	total dose (g)		clinical	bacterio-logical		
1	43	F	mycoplasma pneumonia	500 × 1	3	1.50	NF ↓ NF	fair	unknown	(—)	GOT ↑ (17→59→16) GPT ↑ (13→55→18) LDH ↑ (240→384→353)
2	30	F	acute tonsillitis	500 × 1	3	1.50	(—) ↓ (—)	good	unknown	(—)	(—)
3	24	F	acute tonsillitis	500 × 1	3	1.50	(—) ↓ NT	excellent	unknown	(—)	(—)

NF: normal flora NT: not tested

Table 2. Laboratory findings before and after administration of azithromycin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (mm/1 h)	CRP (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	392	11.5	4900	0	9.7	NT	6.5	17	13	105	9.4	0.8
	A	434	12.5	3400	4	15.9	88	1.9	59	55	135	19.5	0.7
2	B	460	13.8	8900	3	33.4	19	1.8	17	12	84	9.4	0.7
	A	457	13.4	5500	6	38.3	41	1.6	14	11	NT	17.5	0.7
3	B	463	13.7	4800	3	22.2	35	2.3	10	10	87	10.1	0.7
	A	446	13.1	4800	5	23.6	22	0.1	11	10	71	8.2	0.6

B: before A: after NT: not tested

扁桃炎と診断し、AZM 500mgを3日間投与した。投与開始2日後に咳嗽、咽頭痛および扁桃腫大消失、投与開始5日後にCRP陰性化(2.3→0.1mg/dl)したため著効と判定した。

細菌学的効果については、喀痰培養を1例にのみ実施したが、起炎菌と考えられる細菌は分離されず、不明であった。全例副作用は観察されなかったが、臨床検査値の異常変動に関しては、症例1でGOT、GPT、LDHの一過性軽度上昇を認めた。本剤投与前後の臨床検査値をTable 2に示す。

近年開発されてきたroxithromycin (RXM) や、clarithromycin (CAM) 等のいわゆるニューマクロライド系薬剤は、胃酸に不安定であるため経口投与によって十分な吸収が得られないというEMの欠点を改善し、優れた体内動態を示すことを主な特徴とする薬剤群である。AZMはこれら14員環のマクロライドとも更に一線を画した、EMの9a位にメチル置換窒素を導入した15員環構造を有する新規マクロライドである。

本剤のヒト血中濃度半減期は60～70時間^{1,2)}とRXMの10.5～11.9時間³⁾と比較しても、より長いものと考えられ、更に、喀痰中濃度および感染部位での組織内濃度は血中濃度に比較し高く⁴⁻⁶⁾、数 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のレベルに達することから、血中濃度が減衰した後も長時間効果が持続することが期待される。以上の様な特徴をふまえて500mg 1日1回3日間という比較的短い投与期間での臨床的検討を行ったが、結果は著効1例、有効1例、やや有効1例という成績であった。症例2の扁桃炎の症例においては、投与終了2日後に咽頭痛、白苔等の臨床症状の改善が顕著に認められ、これは本剤の薬物動態上の特徴をよく現したものと考えられた。

今回細菌学的効果についての検討は行うことができなかったが、本剤は従来のマクロライドに比し、特にグラム陰性菌に対する抗菌力が優れるとの報告⁷⁾もあり、臨床においての今後の検討が興味深い。

また、長い半減期および高い組織内薬物濃度が得られるという薬物動態上の特徴より、安全性の面についての

懸念が持たれるが、今回の使用成績においては、臨床上特に問題がないものと判断された。

以上の結果より、AZMは各種内科領域感染症に対して有用性が期待される経口抗菌薬であると思われる。

文 献

- 1) Cooper M A, Nye K, Andrews J M, Wise R: The pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of orally administered azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 26: 533～538, 1990
- 2) 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
- 3) Tremblay D, Jaeger H, Fourtillan J B, Manuel C: Pharmacokinetics of three single doses (150 300 450mg) of roxithromycin in young volunteers. *Br J Clin Pract* 42 (Suppl. 55): 49～50, 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) 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

Clinical study of azithromycin

Hajime Sugiyama and Otohiko Kunii

Department of Internal Medicine, Division 2, Teikyou University School of Medicine

2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

The clinical usefulness of azithromycin (AZM), a newly developed macrolide antibacterial agent, on various infections in the internal field was examined in this study. The drug was administered to 3 patients, 1 with mycoplasma pneumonia and 2 with acute tonsillitis, at a dose of 500 mg once a day for 3 days. The result was evaluated as excellent, good and fair in 1 case each. No pathogenic bacterium was isolated in any case, so the bacteriological effect was unclear. Although no adverse reactions were observed, abnormally changed laboratory values were detected, including slightly elevated GOT, GPT and LDH in 1 case.