

Azithromycinの*in vitro* postantibiotic effectに関する検討 および臨床的検討

戸塚恭一¹⁾・柴田雄介²⁾・清水喜八郎³⁾

¹⁾東京女子医科大学内科・²⁾臨床中央検査部

³⁾聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

新しく開発されたマクロライド系抗生物質azithromycin (AZM) について*in vitro*のpostantibiotic effect (PAE) を検討した。

Staphylococcus aureus Smith株, *Streptococcus pneumoniae* TW 228株, および*Haemophilus influenzae* TW 644株に対するAZMの2MIC濃度での*in vitro* PAEはそれぞれ0.6, 1.0, 3.9時間, 4MIC濃度では1.1, 1.3, 4.2時間であった。

AZMは, 対照として検討したerythromycin (EM), roxithromycin (RXM), clarithromycin (CAM) と比較し, *S. aureus* Smith株, *S. pneumoniae* TW 228株では他剤より短く, *H. influenzae* TW 644株では他剤より長いPAEを示すことが認められた。

臨床的には肺炎1例に対しAZMを投与したが, 観察期間中に抗菌薬の併用が行われたため臨床効果は判定不能であった。本剤との関連性が疑われる臨床検査値の異常変動としてGPT, ALP, LDHの上昇がみられた。

Key words : azithromycin, postantibiotic effect

Azithromycin (AZM) は米国ファイザー社で開発された15員環マクロライド系抗生物質であり, 良好な組織内移行性, 60~70時間の長い血中・組織内濃度半減期を有することが特徴とされている¹⁾。抗菌力は従来のマクロライド系抗生物質に類似しているが, それに加え*Haemophilus influenzae*に対しても抗菌力を有している²⁾。

今回, AZMについて*in vitro* postantibiotic effect (PAE) の検討および臨床的検討を行ったので, その成績を報告する。

In vitro PAE は対数増殖期の *Staphylococcus aureus* Smith株, *Streptococcus pneumoniae* TW 228株および*H. influenzae* TW 644株に, 2および4MIC濃度の薬剤を2時間接触させた後, メンブランフィルター(0.23 μ m)にて洗浄後の生菌数を経時的に測定し, 1 log増殖する時間からcontrolが1 log増殖する時間を差し引いて求めた。

なお, 対照薬としてerythromycin (EM), roxithromycin

(RXM) およびclarithromycin (CAM) を使用した。

MICの測定は日本化学療法学会標準法³⁾に準じて微量液体希釈法により, 接種菌量は10⁶CFU/mlで測定した。

AZMの*S. aureus* Smith株, *S. pneumoniae* TW 228株および*H. influenzae* TW 644株に対するMICはそれぞれ0.78, 0.10, 1.56 μ g/mlであった(Table 1)。

AZMの*S. aureus* Smith株に対するPAEは2MICで0.6時間, 4MICで1.1時間(Fig. 1), *S. pneumoniae* TW 228株に対してはそれぞれ1.0時間, 1.3時間(Fig. 2), *H. influenzae* TW 644株に対してはそれぞれ3.9時間, 4.2時間(Fig. 3)であった(Table 2)。

AZMのPAEは, 対照として用いたEM, RXM, CAMと比較し, *S. aureus* Smith株, *S. pneumoniae* TW 228株では短く, *H. influenzae* TW 644株では最も長いPAEを示した。また, このPAEは薬剤濃度が高くなることにより延長した。

Table 1. Antibacterial activity of azithromycin and other antibiotics against standard strains

organism	MIC (μ g/ml)			
	azithromycin	erythromycin	roxithromycin	clarithromycin
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.78	0.78	1.56	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> TW228	0.10	0.10	0.10	0.05
<i>Haemophilus influenzae</i> TW644	1.56	6.25	25	12.5

Inoculum size: 10⁶CFU/ml

肺炎の症例1例に対して、AZMの臨床的検討を行った。本試験への参加に同意を得た上でAZM 500mgを3日間投与した。臨床効果は、観察期間中に他の抗菌薬の併用が行われたため判定不能であった。副作用は認められなかったが、AZMとの関連が疑われる臨床検査値の異常変動としてGPT, ALP, LDHの上昇がみられた(Table 3)。

近年、投与方法の検討から薬剤投与後の細菌の再増殖に関する関心が高まっており、我々はこれまで種々の抗菌薬についてPAEに関する検討を行ってきた⁴⁾。

今回の検討において、AZMの*in vitro* PAEは薬剤濃度に依存し、*H. influenzae* TW 644株に対しては、対照として用いた従来のマクロライド系抗生物質と比較して、良好なMICと長いPAEを示すことが認められた。

臨床的には1例の検討にとどまったが、第41回日本化学療法学会東日本支部総会での新薬シンポジウムの集計⁵⁾では、内科領域の呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験における有効率は88.3% (286/324)、*H. influenzae*の消失率は78.6% (22/28)という成績が得られてい

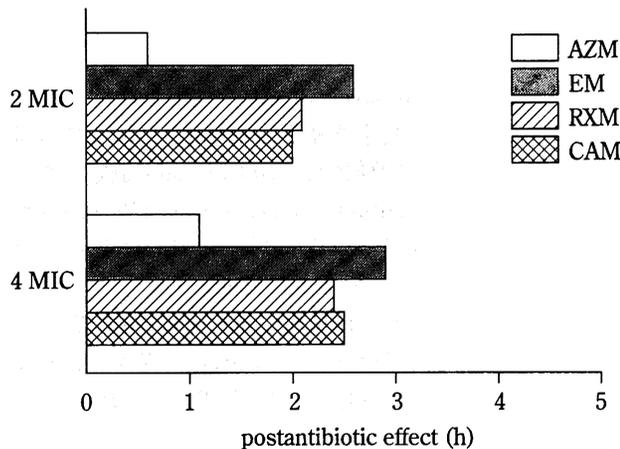


Fig. 1. Postantibiotic effect of azithromycin (AZM), erythromycin (EM), roxithromycin (RXM) and clarithromycin (CAM) against *Staphylococcus aureus* Smith.

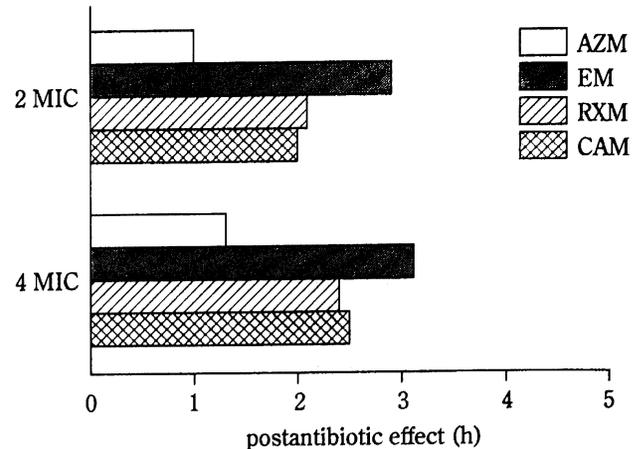


Fig. 2. Postantibiotic effect of azithromycin (AZM), erythromycin (EM), roxithromycin (RXM) and clarithromycin (CAM) against *Streptococcus pneumoniae* TW228.

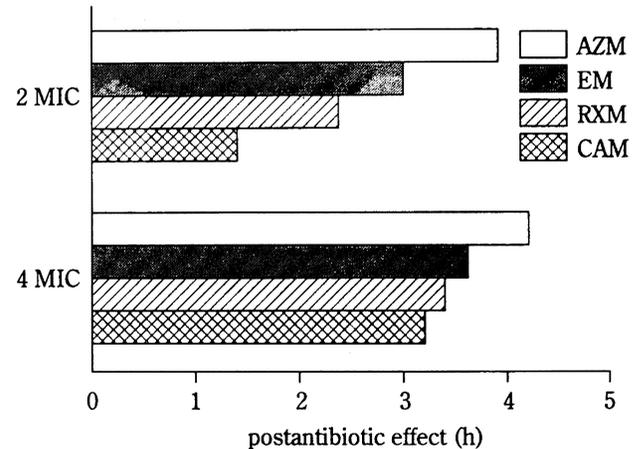


Fig. 3. Postantibiotic effect of azithromycin (AZM), erythromycin (EM), roxithromycin (RXM) and clarithromycin (CAM) against *Haemophilus influenzae* TW644.

Table 2. Postantibiotic effect of azithromycin and other antibiotics against standard strains

organism		Postantibiotic effect (h)			
		azithromycin	erythromycin	roxithromycin	clarithromycin
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	2 MIC	0.6	2.6	2.1	2.0
	4 MIC	1.1	2.9	2.4	2.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> TW228	2 MIC	1.0	2.9	2.1	2.0
	4 MIC	1.3	3.1	2.4	2.5
<i>Haemophilus influenzae</i> TW644	2 MIC	3.9	3.0	2.4	1.4
	4 MIC	4.2	3.6	3.4	3.2

exposure time: 2 h

Table 3. Clinical effect of azithromycin

No.	Age Sex	diagnosis	underlying disease complication	Administration			clinical effect	Bacteriological effect	Adverse reactions
				daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)			
1	57 M	Pneumonia	Idiopathic thrombocytopenic purpura	500 × 1	3	1500	unknown	unknown	GPT (36 → 24 → 148 → 117 → 21) ALP (146 → 147 → 287 → 296 → 139) LDH (245 → 203 → 228 → 343 → 311)

る。

以上のことから、AZMは*H. influenzae*による感染症に対して効果が期待でき、呼吸器感染症に対して有用な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) 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

- 3) 五島瑛智子, 他: 微量液体希釈によるMIC測定法 (微量液体希釈法) - 日本化学療法学会標準法一。 *Chemotherapy* 38: 102~105, 1990
- 4) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬のPAE。 *感染症* 19: 283~288, 1989
- 5) 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

Studies on the *in vitro* postantibiotic effect of azithromycin (AZM) and its clinical efficacy

Kyoichi Totsuka, Yusuke Shibata and Kihachiro Shimizu

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

The *in vitro* postantibiotic effect (PAE) of azithromycin, a newly developed macrolide antibiotic, was examined. The results were as follows:

The *in vitro* PAE of AZM against *Staphylococcus aureus* Smith, *Streptococcus pneumoniae* TW 228, and *Haemophilus influenzae* TW 644 were 0.6, 1.0, and 3.9 hours, respectively, at a dose of 2 MIC, and 1.1, 1.3, and 4.2 hours, respectively, at a dose of 4 MIC.

As compared with the control drugs, erythromycin (EM), roxithromycin (RXM), and clarithromycin (CAM), AZM had a shorter PAE against *S. aureus* Smith and *S. pneumoniae* TW 228 but a longer PAE against *H. influenzae* TW 644.

In the clinical study, AZM was administered to one patient with pneumonia, but another antibacterial agent was combined during the observation period. Thus the clinical effect was difficult to evaluate. Abnormal laboratory changes probably due to the drug were elevated GPT, ALP, and LDH.