

Azithromycinの臨床的検討

小林宏行・武田博明・酒寄 享
杏林大学医学部第一内科*

米田泰幸
久我山病院内科

呼吸器感染症10例(肺炎2例, 慢性気管支炎3例, 気管支拡張症+感染1例, 気管支喘息+感染3例, 器質化肺炎1例)に対してazithromycin 250mgまたは500mg 1日1回内服投与による臨床効果を観察した。その結果, 判定不能1例を除く上記の呼吸器感染症9例に対して著効2例, 有効7例であった。

また, 副作用は認められなかった。臨床検査成績の異常変動については, GPTの軽度上昇が1例に認められた。

Key words: Azithromycin, azalide系抗生物質, 呼吸器感染症

Azithromycin (AZM) は, 酸への安定化を図るため, erithromycin (EM) の14員環ラクトンにメチル置換窒素を導入し, 15員環とした新マクロライド系抗生物質である。

その抗菌スペクトルは, 従来のマクロライド系抗生物質に類似しているほか, グラム陰性菌および *Mycoplasma*, *Chlamydia* 等に対してEMより強い抗菌活性が示される¹⁾。

さらに組織内移行に優れ, 各組織内有効濃度が長時間維持される²⁾。

このような特長を持つことから, 呼吸器感染症に対して, 従来のマクロライド系抗生物質より短期間の投与で優れた効果を示すことが期待される。

今回著者らはAZMを使用する機会を得たので, 10例の呼吸器感染症に本剤を投与し, その有効性および安全性に関する成績を報告する。

対象患者は平成4年3月から5月までに杏林大学医学部第一内科または久我山病院内科を受診し, 同意の得られた10例であり, 症例の内訳は肺炎2例, 慢性気管支炎3例, 気管支拡張症+感染1例, 気管支喘息+感染3例, 器質化肺炎1例であった。投与方法はAZM 250mgあるいは500mgを1日1回食後経口投与とした。投与期間は3日間とした。

臨床効果判定は体温, 咳嗽, 喀痰の量とその性状, 胸部X線所見, 赤沈値, CRP, 白血球数, 菌の消長などの自他覚所見の改善度を指標とし判定した。

検討した症例の成績は以下のごとくであった (Table 1, 2)。

症例は男性8例, 女性2例, 年齢は26~72歳, 平均

54.1歳であった。

1) 著効および有効例についての検討

症例1, 2, 3は慢性気管支炎の症例で, 症例1では喀痰より起炎菌として *Moraxella catarrhalis* が検出された。AZM 250mg/日の3日間投与で咳嗽, CRPの改善および菌の消失を認め, 有効とした。症例2, 3はともに500mg/日の3日間投与で喀痰の消失および発熱, CRPの改善が認められそれぞれ有効とした。

症例4は気管支拡張症+感染の症例である。AZM 500mg/日の3日間投与により投与前に喀痰より起炎菌として検出された *Escherichia coli* が消失し, 発熱, 喀痰, 胸部X線所見, CRPの改善を認め有効とした。

症例5, 6, 7は気管支喘息+感染の症例で, 症例5では *Streptococcus pneumoniae*, 症例6, 7ではともに *Haemophilus influenzae* が喀痰より起炎菌として検出された。AZM 500mg/日の3日間投与でいずれも菌の消失を認めた。症例5, 7において臨床症状の改善およびCRPの改善を, 症例6においてはさらにCRP, 赤沈値の著明な改善を認め, 症例6を著効とし, 症例5, 7を有効とした。

症例8, 9は肺炎の症例である。症例8はAZM 250mg/日の3日間投与で発熱, 喀痰の性状, CRPの改善を認め著効とし, また症例9は本剤500mg/日の3日間投与により投与前喀痰より起炎菌として検出された *Klebsiella pneumoniae* が消失し臨床所見の軽減, CRPの改善を認め有効とした。

2) 判定不能例についての検討

症例10は, 胸部X線像から肺炎を疑い, AZM 250mg/日の3日間投与を開始した。後日, 臨床検査成績よりCRP, WBC等の炎症症状の指標は正常域にあることが判

Table 1. Clinical results of azithromycin treatment

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment			Sputum*	Fever*	WBC*	CRP*	ESR*	Isolated organism	Clinical effect	Adverse reactions
					daily dose (mg × /day)	duration (days)	total dose (g)								
1	66	F	chronic bronchitis	old atypical mycobacteriosis	250 × 1	3	0.75	PM (+)	36.2	9900	4.2	69	<i>M. catarrhalis</i>	good	(—)
								M (+)	36.3	9400	1.5	37	NF		
2	64	M	chronic bronchitis	none	500 × 1	3	1.5	P (+)	38.5	5500	8.7	NT	NF	good	(—)
								(—)	36.3	7100	0.2	NT	(—)		
3	72	M	chronic bronchitis	none	500 × 1	3	1.5	PM (+)	38.2	9900	4.1	67	NF	good	(—)
								(—)	36.8	9200	1.9	55	(—)		
4	64	M	bronchiectasis + infection	none	500 × 1	3	1.5	P (+)	37.4	8100	0.9	26	<i>E. coli</i> (#)	good	(—)
								(—)	36.7	6200	0.2	8	(—)		
5	38	M	bronchial asthma + infection	none	500 × 1	3	1.5	P (#)	37.3	7000	2.0	17	<i>S. pneumoniae</i> (#)	good	(—)
								M (+)	36.4	5800	0.1	5	NF		
6	29	F	bronchial asthma + infection	none	500 × 1	3	1.5	PM (++)	38.3	13400	16.8	54	<i>H. influenzae</i> (#)	excellent	(—)
								(—)	36.4	8500	0.5	11	NF		
7	72	M	bronchial asthma + infection	none	500 × 1	3	1.5	PM (+)	37.2	9300	11.9	37	<i>H. influenzae</i> (#)	good	(—)
								(—)	36.6	4300	1.6	11	(—)		
8	26	M	pneumonia	none	250 × 1	3	0.75	PM (+)	39.0	13800	18.5	15	<i>H. parainfluenzae</i> (#)	excellent	(—)
								M (+)	36.3	9200	1.3	17	NF		
9	65	M	pneumonia	liver function disorder	500 × 1	3	1.5	PM (++)	37.5	11700	20.9	112	<i>K. pneumoniae</i> (3 colonies)	good	(—)
								PM (+)	36.5	10000	9.6	116	NF		
10	45	M	organized pneumonia	none	250 × 1	3	0.75	(—)	36.6	5000	0.3	36	(—)	not evaluated	GPT ↑ (22-49)
								(—)	36.4	4600	0.3	15	(—)		

* before treatment P: purulent PM: purulent-mucoid M: mucoid NT: not tested NF: normal flora
after treatment

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with azithromycin

Case no.	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Differential count (%)					Platelet (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)			
				Ba.	Eo.	Neu.	Ly.	Mo.							Na	k	Cl	
1	B	428	13.7	40.0	1	1	85	7	6	52.1	14	13	163	16.0	0.9	139	3.8	96
	A	439	13.9	41.2	1	0	81	12	6	46.3	16	16	158	16.6	0.8	139	4.1	98
2	B	497	15.7	46.6	1	4	60	27	8	23.9	28	21	113	24.0	1.2	140	3.8	110
	A	462	14.7	43.7	1	2	61	30	6	41.6	19	19	131	13.9	1.1	141	4.8	103
3	B	408	10.4	32.9	1	4	61	25	9	50.2	15	8	182	17.0	1.1	137	4.6	100
	A	420	10.8	34.1	0	6	52	34	8	NT	22	13	202	15.2	1.1	138	5.1	103
4	B	480	14.0	42.0	1	1	57	27	14	27.6	19	17	107	19.9	1.0	148	4.0	107
	A	495	14.5	43.1	0	4	55	37	4	26.5	26	22	107	23.5	1.0	140	4.7	103
5	B	505	15.3	46.1	1.5	16.5	42.5	34.5	5	39.9	30	43	104	12.1	1.3	NT	NT	NT
	A	521	15.8	47.4	3	6	44	38	9	32.3	27	32	104	11.6	1.4	140	4.1	102
6	B	423	13.8	40.6	0	8.5	81.5	12	5.5	28.1	10	7	104	10.8	0.8	135	3.8	100
	A	420	13.7	40.2	1	3	59	33	4	37.8	9	8	80	14.8	0.9	137	4.5	102
7	B	461	14.6	42.6	0	2.5	71	14.5	11.5	19.9	15	10	150	14.7	0.9	136	4.3	101
	A	465	14.5	43.2	0	1	56	32	11	29.5	15	17	145	12.8	0.8	142	4.1	105
8	B	520	16.0	48.1	1	0	85	11	3	12.1	17	12	NT	13.0	1.14	139	4.4	104
	A	490	15.2	44.8	6	0	60	23	10	24.1	13	12	292	13.1	0.80	142	4.3	107
9	B	424	12.5	38.0	0	0	63	27	6	38.6	52	82	270	13.6	1.05	136	4.8	103
	A	381	11.4	34.8	0	1	82	16	1	53.9	36	60	280	13.0	0.65	140	4.6	106
10	B	480	14.3	44.6	0	0	69	27	4	49.3	23	22	NT	16.9	0.79	140	4.0	107
	A	490	14.8	45.5	1	0	54	40	5	37.5	39	49	NT	15.9	0.81	147	4.2	111

B: before A: after NT: not tested

Table 3. Clinical effect of azithromycin

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Pneumonia		2	1	1			2/2
Chronic airway infection	Chronic bronchitis	3		3			3/3
	Bronchiectasis + infection	1		1			1/1
	Bronchial asthma + infection	3	1	2			3/3
Total		9	2	7			9/9

明, 精査の結果器質化肺炎と診断し, 除外例とした。

以上の各症例をまとめてみると, 肺炎2例は著効および有効, 慢性気管支炎3例は有効, 気管支拡張症+感染1例は有効, 気管支喘息+感染3例は1例著効, 2例有効, 器質化肺炎(症例10)は判定不能であった(Table 3)。全体として, 臨床効果判定可能症例9例中全例が有効以上であった。

副作用は認められなかった。また臨床検査値の異常変動については, 1例(症例10)にGPTの上昇を認めたが, 軽度(22→49)であった。

アザライド系マクロライドであるAZMは15員環上のN-メチル基およびデソサミンのN-ジメチル基に対する2つの解離定数を有するため, 貧食細胞中のライソソーム内にとり込まれやすく, 炎症の場において菌の貧食時に放出されるという³⁾。このため, AZMの喀痰への移行は良好で, 500mg 3日間投与終了後4~5日後にも2 μ g/ml程度のAZMが喀痰より検出されている成績が報告されている⁴⁾。AZMの*in vitro*抗菌力に関する報告⁵⁾と, 喀痰中濃度および各組織内濃度の成績を勘案すれば, 呼吸器感染症の主要な起炎菌である*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*の大部分に対し, AZMの効果が期待できと思われる。事実, 今回の我々の治験で起炎菌として同定した*S. pneumoniae* 1株, *H. influenzae* 2株等はAZM 3日間投与によって全て消失した。

びまん性汎細気管支炎に代表される気道の器質障害に伴う感染に対し, EM等の14員環マクロライドが奏効することが知られている。15員環ラク톤を有するAZMには, 14員環マクロライド同様, びまん性汎細気管支炎に対する抗菌活性以外の効果, また*Pseudomonas aeruginosa*等によるbiofilm形成に対する阻害/破壊作用が認められているため⁶⁾, 特に慢性の呼吸器感染症に対し, AZMの有用性が期待される。また, AZMの体内からの消失半減期が60~70時間と長いことから, 治験では1日1回, 3日間という短期間療法の用法用量を採用し, 期

待に沿う結果を得た。この特徴を更に生かし, 間欠投与法の検討がなされれば, 慢性呼吸器疾患患者のQuality of lifeの向上を実現する可能性がある。

一方, 本治験では副作用は認められず, 臨床検査値の異常についてもGPTの軽度上昇が1例において認められたのみであった。

以上より本剤は, その臨床使用に期待がもたれ, 今後とも検討を重ねるに十分価する薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R: Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1939~1947, 1987
- 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) Gladue R P, Bright G M, Isaacson R E, Newborg M F: *In vitro* and *in vivo* uptake of azithromycin (CP-62, 993) by phagocytic cells: Possible mechanism of delivery and release at site of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277~282, 1989
- 4) 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
- 5) Kobayashi H, Ohgaki N, Takeda H: Therapeutic possibilities for diffuse panbronchiolitis. *Int J Antimicrob Ag* 3: 81, 1993

Clinical study of azithromycin

Hiroyuki Kobayashi, Hiroaki Takeda and Susumu Sakayori

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

6-20-2 Shinkawa, Mitaka 181, Japan

Yasuyuki Yoneda

Department of Internal Medicine, Kugayama Hospital

Azithromycin was administered to 10 patients with respiratory infection (2 with pneumonia, 3 with chronic bronchitis, 1 with bronchiectasis+ infection, 3 with bronchial asthma+ infection and 1 with organized pneumonia) at a dose of 250 or 500 mg once a day by oral route to examine its clinical effectiveness. 2 patients had an excellent response and the drug was good in 7 of the cases of respiratory infection and 1 undeterminable case. Furthermore, no adverse reactions were observed. In the laboratory findings, 1 patient showed a slightly elevated GPT value.