

呼吸器感染症に対するazithromycinの臨床的検討

小田切繁樹・鈴木周雄・住友みどり・萩原恵里

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科*

Azithromycinを呼吸器感染症5例に投与し、臨床的検討を行った。投与方法は1日1回250mgまたは500mgを3日間投与した。臨床効果は有効4例、無効1例で有効率は4/5であった。原因菌は全例で特定できなかった。副作用の発現はなかったが、臨床検査値異常はNAG・ β_2 -microglobulin(尿)上昇とLAP軽度上昇が各1例に認められたが、臨床的に何ら問題となるものではなかった。

Key words : azithromycin, 呼吸器感染症

Azithromycin (AZM) はファイザー社によって開発された酸に安定なアザライド系マクロライドである¹⁾。本剤は既存のマクロライド系抗生物質と同様に、グラム陽性菌、嫌気性菌および *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* に対しても強い抗菌活性を有するほか、*Moraxella catarrhalis* や *Haemophilus influenzae* 等のグラム陰性菌に対しても優れた抗菌活性が認められている^{2,3)}。また、薬力学的には本剤の血清中および組織内半減期は60~70時間と極めて長く、これまでのマクロライド系抗生物質にみられない大きな特徴を有している⁴⁾。

今回、我々は呼吸器感染症に対して本剤の投与を行い、その臨床的有用性について検討を行ったので報告する。

対象は、平成4年4月~平成5年4月までの13ヶ月間に当科を受診し、本治療への参加に同意の得られた5名の呼吸器感染症患者であった (Table 1)。疾患の内訳は気道感染では慢性気管支炎2例、肺実質感染では肺炎3例であった。患者背景についてみると、外来・入院は外来3例、外来→入院1例、入院1例、年齢は42~77歳 (平均66.4歳)、性別は男子4例、女子1例、基礎疾患は慢性気管支炎1例で、合併症は気管支喘息・肺結核症 (分類V型)・左心不全1例、気管支喘息・肺結核症術後 (V) 1例、随伴性胸膜炎1例、高血圧性心不全1例であった。本剤の用量・用法は250mgないし500mgを1日1回食後に3日間投与した。臨床効果の判定は、臨床症状および検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善が認められたものを「著効」(excellent)、速やかではないが確実に改善を認めたものを「有効」(good)、やや改善を認めたものを「やや有効」(fair)、全く改善を認めないものを「無効」(poor)と判定した。細菌学的効果の判定は本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長をもとに、「消失」(eradicated)、「減少」(decreased)、「菌交代」(replaced)、「不変」(unchanged)、「不明」(unknown)と判定した。副作用および臨床検査値異常の有無は、自他覚症状ならびに

末梢血、尿、血液生化学的肝・腎機能などの検査を行い判定した。

症例の一覧をTable 1に示した。5例全体の臨床効果は有効4例、無効1例であった。これを疾患別にみると、肺炎3例は有効2例、無効1例、慢性気管支炎2例は有効であった (Table 1)。

細菌学的には、口腔を経て喀出された喀痰の検出菌動態からは、残念ながら全例で原因菌は特定できなかった。

副作用は全例に認められなかった。臨床検査値異常変動は2例に認められた。1例は尿中のNAG・ β_2 -microglobulinの上昇で、この症例はAZM投与前の検査を行い得ず前値が不明であるが、投与開始8日後に両値は異常高値 [NAG 26.1 (正常値 7.0以下) (U/l), β_2 -microglobulin 3220 (正常値 230以下) (μ g/日)] を示したが、投与開始14日後にはNAGは8.2と正常値よりは高いものの著明な低下を認め、 β_2 -microglobulinは77と正常値に復した。以上より、一過性の尿管障害がAZM投与前からあったものか、開始後出現したものかは不明である。よってAZMとの関連性は「関連あるかもしれない」と判定した。なお、BUN、クレアチニンは異常なく、この障害は極めて軽微なものと思われる。もう1例はLAPの軽度上昇であった。本剤投与前後の臨床検査値をTable 2に示した。

本剤は冒頭で述べた如く、既存のマクロライド系の有する抗菌スペクトラムに加え、慢性気道感染の最主要菌であるインフルエンザ菌に対しても良好な抗菌力を有し、薬力学的にも半減期は60~70時間と極めて長いなど、これまでのマクロライド系抗生物質にみられない大きな特徴を有している。また、本剤は喀痰や肺臓組織への移行性に優れているので、血中濃度は低いにもかかわらず、呼吸器感染症では多くの原因菌のMICよりも高い体液および組織内濃度が得られ⁴⁾、加えて、本剤は食細胞に取り込まれて感染組織に運ばれ遊離されるので、感

染時では非感染時に比べて高い組織内濃度が得られている⁹⁾。かかる本剤の特徴からすれば、少量・短期間の投与で呼吸器感染症に対する奏効性が期待できるわけであるが、これが実際の臨床の場でどのように反映されるか興味のもたれるところであった。

今回、我々は既述の如く、5例の呼吸器感染症に対して本剤を使用した。この臨床効果(有効率)は4/5とまずまずであった。この5例の疾患内訳は肺炎3例、慢性気管支炎2例であるが、この肺炎3例中1例は基礎に慢性気管支炎を有し、この気道既存構造の器質的変化を基盤として肺炎が発症したものである。従って、実質的には

肺炎2例、慢性気管支炎3例と解すべきであり、この疾患別の臨床効果は肺炎2例は有効、慢性気管支炎3例は有効2例・無効1例であった。細菌学的には、口腔を経て喀出された喀痰からの検出菌は、何れも *α-Streptococcus*, *Neisseria* などを中心とする、謂ゆる Normal Flora であり、これら検出菌の動態と本治療効果との対比からは残念ながら全例で原因菌を特定できなかった。原因菌不明の状況下では本剤の有効性については議論できないわけであるが、“呼吸器感染症における原因菌不明例では球菌か嫌気性菌が原因菌の可能性が高い”に従えば、本剤はこれら、両菌に良好な抗菌力を有するので、症例

Table 1. Summary of patients treated with azithromycin for respiratory infection

Case no.	Age Sex BW	Diagnosis (severity)	Underlying disease Complications	Treatment			Isolated organism	Effects		Adverse reactions
				daily dose [one dose × times] (mg)	duration (days)	total dose (g)		clinical	bacteriological	
1	74 F 41	pneumonia (mild)	chronic bronchitis hypertensive heart failure	250 × 1	3	0.75	NF NT	poor	unknown	NAG ↑ (NT-26.1-8.2-9.9) β ₂ -m. ↑ (NT-3220-77-81)
2	77 M 42	chronic bronchitis (moderate)	(-) (-)	500 × 1	3	1.5	NF NF	good	unknown	(-)
3	73 M 51.9	chronic bronchitis (mild)	(-) pulmonary tbc (V), left ventricular heart failure, bronchial asthma	250 × 1	3	0.75	NF NF	good	unknown	(-)
4	66 M 53	pneumonia (moderate)	(-) bronchial asthma, post-operative pulmonary tbc (V)	500 × 1	3	1.5	NF NF	good	unknown	(-)
5	42 M 86	pneumonia (mild)	(-) accompanied pleurisy	250 × 1	3	0.75	NF NF	good	unknown	LAP ↑ (71-87-107)

β₂-m.: β₂-microglobulin tbc: tuberculosis BW: body weight
NF: normal flora NT: not tested

Table 2. Laboratory findings before and after azithromycin therapy

Case No.		RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Lym. (%)	Mon. (%)	Plat. (× 10 ⁴)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	430	12.8	39.9	19200	1.0	10.5	3.0	19.3	28	20	107	21	1.0
	A	386	11.5	35.7	9100	6.0	26.5	2.0	23.0	32	24	75	17	0.8
2	B	445	13.4	41.9	8500	3.0	14.5	2.0	26.0	35	6	109	17	1.0
	A	481	14.4	45.3	7700	5.5	21.0	4.0	26.1	43	10	135	19	1.0
3	B	402	12.5	38.2	9000	1.5	22.5	5.0	26.7	24	8	68	14	1.0
	A	426	13.1	39.8	7700	1.5	23.5	5.5	26.8	30	10	59	12	0.9
4	B	496	13.8	42.8	11600	0	20.5	11.0	15.3	39	15	78	10	1.1
	A	451	12.2	39.5	6500	2.5	16.5	5.5	22.6	37	20	72	11	1.1
5	B	442	13.0	38.0	7900	1.5	21.5	7.5	29.1	27	38	76	10	0.9
	A	478	13.4	41.2	5200	3.0	44.5	1.5	24.5	39	44	63	11	1.0

B: before A: after

No. 2～5の4例では、これが *in vivo* に反映されて有効したとも考えられよう。本剤が奏効しなかった1例(症例 No. 1)は74歳、♀、体重41kgで、既述の如く、基礎に慢性気管支炎を有し、かつ高血圧性心不全を合併し、肺炎はこの気道既存構造の器質的変化を基盤に発症した。本剤は250mgを3日間投与したが、肺浸潤影は全く改善なく、本剤投与終了5日目に体温更に上昇したため止むをえず ceftazidime 4g/日・分2を9日間投与して治癒した。原因菌不明の状況下では明言はできる筈もないが、上述の“治療による診断”の観点からみれば、本例の原因菌としては *Klebsiella* などが考えやすい。

以上の成績を第41回日本化学療法学会東日本支部総会の本剤のシンポジウムにおける肺炎93例 {有効率90.3% (84/93)} と慢性気管支炎64例 {有効率81.3% (52/64)} の成績⁶⁾ {両疾患合計の有効率86.6% (84+52/93+64)} と比較すると数値的には大差がなかった。勿論、両群は症例数が著しく異なり、背景も異なるため単純な比較はできないが、いずれにせよ、両群の肺炎と慢性気管支炎における、かかる良好な成績は、呼吸器感染症における本剤の有用性を裏付けるものであろう。

本剤の安全性については、既述の如く、副作用はなく、臨床検査値異常は他の経口抗菌薬でも通常みられるものであり、臨床的に特に問題となるものではなかった。

今回の臨床試験は評価症例数が少ないため明確な言は差し控えるべきではあるが、本剤の抗菌力と特徴ある体内動態から期待された奏効性が、少数例ではあっても実際の臨床例でもほぼ実証されたことより、本剤は、投与方法を間違えなければ、呼吸器感染症に対して有用な経口抗菌薬となろう。

文 献

- 1) Fiese E F, Steffen S H: Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A. *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 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Baldwin D R, Wise R, Andrews J M, Ashby J P, Honeybourne D: Azithromycin concentrations at the site of pulmonary infection. *Eur Respir J* 3: 886～890, 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

Clinical study of azithromycin against respiratory infection

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Midori Sumitomo and Eri Hagiwara

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center
6-16-1 Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

The clinical effect of Azithromycin (AZM) was examined in 5 patients with respiratory infection. The drug was administered at a dose of 250 or 500 mg once a day for 3 days. The clinical result was good in 4 cases and poor in 1 case with the efficacy rate of 4/5. No isolated bacterium was detected in all 5 cases. As for abnormally changed laboratory values, increased NAG and β_2 -microglobulin and slightly elevated LAP were observed in 1 case each. In addition, no adverse reactions attributable to the drug administered was noted.