

呼吸器感染症に対するazithromycinの臨床的研究

佐藤篤彦・千田金吾・田村亨治・八木 健・菅沼秀基・小田三郎・豊嶋幹生
浜松医科大学第二内科*

Azithromycin (AZM) を6例の呼吸器感染症患者に使用した。疾患の内訳は、急性気管支炎1例、肺炎3例、気管支拡張症+感染2例であり、AZM 250mgまたは500mgを1日1回、3日間(1例のみ7日間)投与した。成績は、臨床効果判定可能例6例中、著効1例、有効4例、無効1例であった。細菌学的効果では2例において起炎菌3株(*Staphylococcus aureus* 1株、*Streptococcus pneumoniae* 1株、*Haemophilus influenzae* 1株)が分離され、*H. influenzae*の1株が消失した。

副作用の発現した症例はなかった。臨床検査値の異常変動はGOT, GPT, γ -GTPの軽度上昇が1例に認められた。

Key words : azithromycin, 呼吸器感染症

Azithromycin (AZM) は、米国ファイザー社で開発された新マクロライド系抗生物質であり、酸に対する安定化を図るため、その化学構造を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(アザライド)としたことが特徴である。

本剤の抗菌スペクトルは、従来のマクロライド系薬剤に類似しているほか、*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*等のグラム陰性菌に対してEMより強い抗菌活性を有する^{1,2)}。

今回、本剤を呼吸器感染症に使用し、その有効性・安全性および有用性を検討した。

平成5年2月から平成5年9月までに当科に外来受診し、試験参加の同意を得られた軽症および中等症の呼吸器感染症6例を対象とした。年齢は46~71歳であり、性別は6例全例男性であった。

呼吸器感染症の内訳は、急性気管支炎1例、肺炎3例、気管支拡張症+感染2例であった。

投与方法は、250mgまたは500mgを1日1回食後経口投与した。投与期間は3日間で症例No. 2のみ7日間であった。

臨床効果判定は体温、咳嗽、喀痰の量と性状などの臨床症状と胸部X線所見、CRP、赤沈値、白血球数とその分画などの改善を指標にし、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階並びに判定不能(not evaluated)で行った。

細菌学的効果の判定は起炎菌と推定される分離菌の消長により、消失(eradicated)、減少又は一部消失(decreased/partially eradicated)、菌交代(replaced)、不変(unchanged)の4段階並びに不明(unknown)で判定した。

臨床検査値は赤血球数、血色素量、血小板数、白血球数およびその分画等の血液学的検査、GOT, GPT, ALP,

総ビリルビン等の肝機能検査、BUN、血清クレアチニンの腎機能、尿所見等について異常変動を観察した。

Table 1にAZMの臨床成績を掲げた。臨床効果は著効1例、有効4例、無効1例であった。

無効と判定された症例(No. 5)は中等症の気管支拡張症の急性増悪の患者であり、起炎菌と思われる菌は分離されなかった。本剤を250mg 1日1回を3日間投与したが、胸部X線所見、臨床症状の改善が認められなかった。患者が71歳と比較的高齢であったことから、低用量の250mgを用いたが、重症度からは500mgの用量が必要であった可能性も推定される。

その他の症例については、AZM投与により臨床症状・所見の改善が認められ、投与終了後も症状は安定しており、十分な効果を認めた。

治療前に菌検索を実施し、起炎菌が検出された2症例より*Staphylococcus aureus* 1株、*Streptococcus pneumoniae* 1株、*H. influenzae* 1株の3株が分離され、このうち*H. influenzae*の1株が消失した。消失した*H. influenzae*に対するAZMのMICは $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、米国でのAZMのbreak pointが $2.0 \mu\text{g/ml}$ である³⁾ことを考えれば妥当な結果であった。MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下である*S. aureus*及び*S. pneumoniae*が持続した理由は不明であるが大腸癌を既往にもつ糖尿病を合併する宿主状態および投与期間の関与も考えられる。

本剤投与前後における臨床検査値の変動はTable 2に示すごとく、GOT, GPT, γ -GTPの上昇が認められた症例(No. 4)が1例あったのみで、7日間投与例を含めて特に臨床問題となるような異常変動および副作用は認められなかった。

AZMは既に米国、欧州で臨床使用されており、血中・組織中の半減期の長さとして*H. influenzae*に対する抗菌力改

Table 1. Clinical results of azithromycin treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis (severity)	Underlying disease and complications	Treatment			Causative organisms		Effects		Adverse reactions
				daily dose (mg × time)	duration (days)	total dose	species	MIC* (μg/ml)	bacteriological	clinical	
1	50 M	pneumonia (moderate)	diabetes mellitus peripheral neuropathy	500 × 1	3	1.5 g	<i>S. aureus</i> (+) <i>S. pneumoniae</i> (++)	0.78 0.20	unchanged	good	(-)
2	46 M	pneumonia (mild)	(-)	500 × 1	7	3.5 g	<i>H. influenzae</i> (+)	3.13	eradicated	excellent	(-)
3	56 M	pneumonia (moderate)	(-)	500 × 1	3	1.5 g	(-)		unknown	good	(-)
4	61 M	acute exacerbation (mild)	bronchiectasis	500 × 1	3	1.5 g	normal flora		unknown	good	GOT↑39→56 GPT↑31→71 γ-GTP↑28→52
5	71 M	acute exacerbation (moderate)	bronchiectasis	250 × 1	3	0.75 g	normal flora		unknown	poor	(-)
6	64 M	acute bronchitis (mild)	chronic sinusitis	500 × 1	3	1.5 g	normal flora		unknown	good	(-)

*: 10⁶ cfu/ml

Table 2. Laboratory findings before and after administration of azithromycin

Case no.		RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelets (× 10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	542	16.8	50.0	8400	1	29.6	9	8	10.8	14.7	0.7
	A	538	17.3	49.4	8100	0	33.6	14	11	12.2	14.4	0.7
2	B	463	14.5	43.5	7800	3	27.6	17	6	9.3	13.7	0.7
	A	465	14.8	43.4	6400	2	26.5	31	10	11.8	15.7	0.7
3	B	491	15.5	47.5	8700	2	34.5	13	7	6.3	20.4	0.8
	A	475	15.6	45.4	7500	6	40.3	17	13	6.6	16.4	0.8
4	B	527	16.1	48.7	6900	1	14.1	39	31	11.9	15.3	0.9
	A	547	16.5	50.5	8300	4	19.7	56	71	10.7	13.5	1.0
5	B	380	11.2	36.3	6700	1	34.9	11	8	7.0	18.6	1.1
	A	394	11.3	37.8	7100	0	40.5	16	10	6.9	19.7	1.0
6	B	449	13.6	39.3	5700	5	17.8	20	18	341*	9.8	0.7
	A	467	14.3	41.0	5700	6	19.6	16	11	325*	14.4	0.73

B: before administration A: after administration *: IU/l

善が特徴のマクロライドといわれている。

我々が臨床で用いた成績でも, *in vitro* の抗菌力を反映して, 呼吸器感染症において重要な起炎菌と考えられる *H. influenzae* が除菌され, 臨床効果は著効であった。他の症例においても無効1例を除き4例が有効であった。

以上より, 本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 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

- 2) Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L and 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) Arthur L B, Ronald N J: Interpretative criteria for the agar diffusion susceptibility test with azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 22: 637~641, 1988

Clinical study of azithromycin against respiratory infection

Atsuhiko Sato, Kingo Chida, Ryoji Tamura, Ken Yagi, Hidemoto Suganuma, Saburo Oda
and Mikio Toyoshima

Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

Azithromycin (AZM) was used in 6 cases of respiratory infection, including 1 of acute bronchitis, 3 of pneumonia and 2 of bronchiectasis complicated with secondary infection. AZM at a dose of 250 or 500 mg was administered once a day for 3~7 days. The result was assessed to be excellent in 1, good in 4 and poor in 1 of the determinable cases. Bacteriologically, 1 of 3 isolated pathogenic strains (1 each of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*), *Haemophilus influenzae*, eradicated after the administration of AZM.

No adverse reactions appeared in any of the cases examined. In the laboratory findings, slightly elevated GOT, GPT and γ -GTP were observed in 1 case.