

呼吸器感染症に対する azithromycin の臨床的検討

山岡直樹・藤原康弘・長谷川健司・山木戸道郎

広島大学医学部第二内科*

各種呼吸器感染症患者6例に新規マクロライド系抗生物質 azithromycin (AZM) を投与し、その有用性について検討した。

その結果、臨床効果は有効4例、やや有効1例、無効1例、有効率は66.7%であった。細菌学的効果は判定可能であった4例中消失1例、減少2例、不変1例であった。本剤起因の副作用、臨床検査値異常は認められなかった。以上より、AZMは各種呼吸器感染症に対して有用性が期待できるものと思われる。

Key words : azithromycin, respiratory tract infection, clinical efficacy

Azithromycin (AZM) は erythromycin (EM) の14員環ラク톤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に類似しているほか *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* などのグラム陰性菌に対してはEMより強い抗菌力を有している¹⁻³⁾。また経口投与した場合でも肺組織や喀痰中などへの組織内移行に優れているため、その抗菌力とも相まって、各種呼吸器感染症に対して高い治療効果が期待できるものと思われる。さらに組織内濃度の消失半減期が極めて長いこと、従来のマクロライド系抗生物質より短期間でしかも少量投与で十分な効果を示すことが特徴とされている⁴⁻⁵⁾。

今回我々は各種呼吸器感染症に対してAZMを投与する機会を得たのでその有用性について臨床的検討を加えた。

対象は平成4年6月より平成5年5月までに広島大学医学部第二内科を受診した呼吸器感染症患者で治験参加の同意を得た6例(男性4例、女性2例)とし、年齢は20~78歳(平均53.3歳)であった。

疾患の内訳は急性気管支炎1例、肺炎3例、気管支拡張症の感染時1例、慢性呼吸器疾患の二次感染1例であった。感染症の重症度は軽症が5例、中等症が1例であった。投与方法は1回250mgを1日1回、経口投与し、投与期間は3日間が4例、4日間が1例、7日間が1例であった。臨床効果の判定は臨床症状、胸部レントゲン写真、白血球数、血沈、CRPなどの炎症所見、細菌学的検査などの推移から主治医が著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。また安全性については副作用、臨床検査値異常から総合的に判断した。

臨床効果は有効4例、やや有効1例、無効1例であり、

有効率は4/6であった。細菌学的効果は4例が判定可能であり、*Pseudomonas putida*の消失、*Streptococcus pneumoniae*および*H. influenzae*の減少を認めたが、*Pseudomonas aeruginosa*は不変であった(Table 1)。

有効例4例の内訳は肺炎、気管支拡張症の感染時、急性気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染のそれぞれ1例であった。症例1の肺炎例は本剤投与後、すみやかに自覚症状の改善が認められ有効と判定したが、起炎菌と考えられる*S. pneumoniae*は消失するには至らず、細菌学的効果は明確でなかった。症例2の気管支拡張症の感染例は本剤服用2日目より自覚症状の消失を認め、さらに喀痰中の*P. putida*が消失した。症例4の急性気管支炎例は起炎菌不明であったが、本剤の投与とともに、自覚症状の軽減、白血球数及びCRP値の改善が認められた。症例5の慢性呼吸器疾患の二次感染例はびまん性汎細気管支炎に感染を併発したものであった。*P. aeruginosa*は不変であったが、喀痰量の減少、炎症所見の改善が認められ有効と判断した。

やや有効の1例は症例3で69歳の肺炎例であった。本剤投与により喀痰量の減少と炎症所見の改善傾向が認められ、細菌学的にも*H. influenzae*は減少したが、喀痰も継続し、胸部レントゲン写真の改善がほとんど認められなかったことからやや有効と判定した。

無効例は症例6で20歳の肺炎例であった。投与前白血球数22100、CRP 3.9mg/dlであったが、投与2日後では白血球数18200、CRP 15mg/dl以上と悪化し、胸部レントゲン写真でも増悪を認めたため、本剤を中止し、入院にて flomoxef, minocycline, clarithromycin による治療が行われ軽快した。尚、起炎菌は同定し得なかった。

安全性についてみると、6例全例とも副作用、並びに臨床検査値異常は認められず、本剤は極めて安全な薬剤であることが確認された(Table 2)。

Table 1. Clinical summary of azithromycin

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Causative organism		Daily dose (mg × time)	Duration (days)	Effects		Adverse reactions
		underlying disease and complications	before	after			bacteriological	clinical	
1	75 M	pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> (#)	<i>S. pneumoniae</i> (++)	250 × 1	3	reduced	good	—
		bronchiectasis							
2	78 F	bronchiectasis with infection	<i>P. putida</i> (NT)	NF	250 × 1	3	eradicated	good	—
		—							
3	69 M	pneumonia	<i>H. influenzae</i> (#)	<i>H. influenzae</i> (+)	250 × 1	7	reduced	fair	—
		—							
4	21 F	acute bronchitis	NT	NT	250 × 1	4	unknown	good	—
		—							
5	57 M	chronic respiratory disease with infection	<i>P. aeruginosa</i> (#)	<i>P. aeruginosa</i> (#)	250 × 1	3	unchanged	good	—
		diffuse panbronchiolitis							
6	20 M	pneumonia	NT	NT	250 × 1	3	unknown	poor	—
		—							

NT: not tested NF: normal flora

Table 2. Laboratory findings before and after administration of azithromycin

No.		RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	PLT (× 10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AL-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	465	14.5	42.9	5700	1.8	26.3	28	33	219	24	0.83
	A	486	15.3	44.8	6600	2.0	23.9	31	36	251	24	0.82
2	B	439	13.1	40.0	8000	2.5	22.7	27	12	249	17	0.67
	A	448	13.2	40.6	8100	—	24.5	25	11	286	19	0.70
3	B	432	13.6	40.8	4700	3.8	16.3	16	10	301	17	0.81
	A	454	14.3	43.0	4500	—	19.4	18	10	308	16	0.88
4	B	407	12.5	37.3	9100	0.6	29.3	12	8	148	10	0.59
	A	391	11.9	35.9	3900	3.0	33.4	12	8	185	14	0.53
5	B	450	14.0	41.1	8300	3.0	22.5	18	12	225	13	0.74
	A	462	14.0	42.1	5600	2.8	24.7	15	14	229	12	0.60
6	B	464	15.5	44.8	22100	0	27.4	21	28	160	13.2	0.90
	A	447	15.1	43.8	18200	—	24.7	9	22	184	12.7	0.90

B: before A: after —: not done

AZMは少量の短期間投与で優れた臨床効果が発揮されることが期待される薬剤である。今回我々の経験した呼吸器感染症患者6例に対して、本剤を原則として1日1回3日間投与し、その有用性について検討した。臨床効果は有効が6例中4例であり、安全性にも問題がなかったことより本剤の有用性が示唆された。特に症例5にみられるように、びまん性汎細気管支炎に感染を併発した症例に対しても有効性が認められたことは、本剤の短期間投与がEMの少量長期投与と同等以上の効果をもたらす可能性もあることが窺われた。今後さらに症例を重ねての検討が必要と思われるが、AZMは一般成人にみられる軽症から中等症の急性呼吸器感染症、並びに慢性呼吸器疾患の感染増悪に対し、有用性が十分期待できる抗

菌薬であると考えた。

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 (CP62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1939~1947, 1987
- 2) 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
- 3) Rylander M, Hallander H O: *In vitro* comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and a new macrolide CP-62, 993 against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. Scand J Infect Dis Suppl 53: 12~17, 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 sites of pulmonary infection. Eur Respir J 3: 886~890, 1990

Clinical studies of azithromycin in respiratory infections

Naoki Yamaoka, Yasuhiro Fujiwara, Kenji Hasegawa and Michio Yamakido

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University

1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

The clinical usefulness of azithromycin (AZM), after oral administration, was evaluated in 6 patients with respiratory infections.

Clinical efficacy was good in 4 patients, fair in 1 and poor in 1. The overall efficacy rate was 66.7%. Bacteriological efficacy was as follows: eradicated in 1 patient, reduced in 2, unchanged in 1 and unknown in 2. There were no adverse reactions or abnormal laboratory findings in any of these patients.

From the above results, AZM was considered to be useful for mild to moderate respiratory infections.