

Azithromycinの臨床的検討

二階堂義彦・城戸優光
産業医科大学呼吸器科*

新しいマクロライド系抗生物質であるazithromycinを呼吸器感染症例8例に使用し、その臨床効果、細菌学的効果および安全性を検討した。臨床効果は、著効2例、有効5例、判定不能1例であった。細菌学的検討では、*Staphylococcus aureus* 1株、*Streptococcus pneumoniae* 1株、*Haemophilus influenzae* 1株を3例から検出し、3株全てが除菌された。副作用は1例に軽度の下痢が認められた。臨床検査値の異常変動については、気管支拡張症に伴う感染症の1例において、好酸球の増多が認められた。

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

Azithromycin (AZM) は新しく開発されたマクロライド系(アザライド系)抗生物質で、erythromycin (EM) の14員環ラクトンにメチル置換窒素を導入し、15員環としていることを構造的特徴としている。

AZM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、*Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*等のグラム陰性菌および*Mycoplasma pneumoniae*等に対してEMより強い抗菌活性を有する^{1,2)}。

今回我々は本剤を呼吸器感染症に使用する機会を得たので、その臨床成績、細菌学的効果、安全性について報告する。

対象患者は、産業医科大学呼吸器科に平成4年12月から平成5年4月までの間に外来通院していた呼吸器感染症患者のうち試験参加の同意が得られた8例である。性別は男性3例、女性5例であり、年齢は19歳から70歳に分布し、平均年齢は、53.3歳であった。対象疾患は、急性気管支炎4例、急性肺炎2例、気管支拡張症の感染時1例、慢性肺気腫の感染時1例であった。

本剤の投与は250mgまたは500mgを1日1回食後に内服とし、3日間行った。総投与量は0.75gまたは1.5gであった。

臨床効果は体温、咳嗽、喀痰量、喀痰の性状などの臨床症状や白血球数、CRP、赤沈値、胸部X線所見や細菌学的検査などを総合的に判断し、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階および判定不能(unknown)とした。

臨床成績をTable 1に示した。本剤の臨床効果は著効2例、有効5例、判定不能1例であった。疾患別にみると、急性気管支炎の4例では著効2例、有効1例、判定不能1例であり、肺炎の2例では2例とも有効、気管支拡張症の感染時の1例と慢性肺気腫の感染時の1例もともに有

効であった。

判定不能の1例は基礎疾患に糖尿病をもつ急性気管支炎の症例(症例6)であるが、平成4年11月末より全身倦怠感および発熱を認め、12月3日に近医受診したところ、胸部X線の上に左下肺野に淡い浸潤影を認めたため、当科に紹介され、翌日受診した。起炎菌は検出されず、体温39.6℃、リンパ球は32%であった。本剤250mgを3日間投与したところ、投与開始3日後に体温は36.2℃と改善を認めたものの、リンパ球は62%と増加した。また、胸部X線所見も改善を認めなかった。結果的に肝機能検査値の高値など臨床検査値等を考慮すると、ウイルス感染の可能性が高いと考えられ、判定不能とした。

副作用は1例に軽度の下痢を認めたが、患者本人の意思で服薬は継続した。投与終了後はすみやかに改善した。

血液学的検査、血液生化学的検査の結果をTable 2に示した。臨床検査値の異常変動は1例に好酸球の増多(2→10→5%)が認められた。

AZMは新規のマクロライド系抗生物質で、近年開発されたニューマクロライド系抗生物質と同様に酸に対して安定であり³⁾、諸臓器への移行にも優れ、各臓器における組織内有効濃度も56~70時間と長い半減期をもって推移する。更にマクロファージ内へ取り込まれやすく感染部位で遊離されることから特に感染組織への移行が良いとされている^{4,5)}。

今回我々が検討した呼吸器感染症8例に対する臨床効果は、7例までが著効または有効であり、あとの1例は判定不能であり、本剤の高い有効性を示した。

臨床効果が判定不能であった症例6は、ウイルス感染症の可能性が高いと判断されたため、本剤の適応外症例であり、効果を期待できる症例ではないと考えられた。

細菌学的には、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*の3株全てが消失を認めたことか

ら、本剤がグラム陽性菌およびグラム陰性菌、特に *H. influenzae* に優れた抗菌力を有することが窺われた。副作用は1例に軽度の下痢が認められたが、投与中止に至らず、本剤との関連が疑われる臨床検査値の異常変

Table 1. Clinical results of azithromycin treatment

Case no.	Age (yr) Sex	diagnosis (underlying disease or complication)	Treatment			Isolated organisms	Effects		Adverse reactions	Remarks
			daily dose (mg × time)	duration (days)	total dose (g)		bacterio- logical	clinical		
1	57 M	bronchiectasis + inf.	250 × 1	3	0.75	normal flora ↓ normal flora	unknown	good	—	Eosino ↑ (2→10→5)
2	50 F	acute bronchitis (bronchial asthma)	250 × 1	3	0.75	normal flora ↓ normal flora	unknown	excellent	—	—
3	70 F	acute pneumonia	250 × 1	3	0.75	<i>S. pneumoniae</i> ↓ normal flora	eradicated	good	—	—
4	19 F	acute bronchitis	250 × 1	3	0.75	normal flora ↓ normal flora	unknown	excellent	diarrhea	—
5	65 M	chronic pulmonary emphysema + inf.	250 × 1	3	0.75	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	eradicated	good	—	—
6	68 F	acute bronchitis (diabetes mellitus)	250 × 1	3	0.75	normal flora ↓ normal flora	unknown	unknown	—	—
7	30 M	acute bronchitis (idiopathic ulcerative colitis)	250 × 1	3	0.75	normal flora ↓ normal flora	unknown	good	—	—
8	67 F	acute pneumonia	500 × 1	3	1.5	<i>S. aureus</i> ↓ normal flora	eradicated	good	—	—

inf.: infection

Table 2. Laboratory findings before and after azithromycin administration

Case no.		RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosinophil (%)	Platelet (× 10 ⁴ /mm ³)	ESR (mm/h)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
1	B	471	15.4	44.3	9400	2	25.2	11	20	22	4.5	14	1.0	0.6
	A	473	15.5	44.7	6400	5	24.4	7	21	26	4.6	13	0.8	0.3
2	B	453	13.3	40.7	5700	5	21.3	20	20	16	6.0	11	0.5	0.3
	A	431	12.5	38.0	4400	19	25.9	13	NT	NT	NT	NT	NT	NT
3	B	321	10.1	29.9	4800	1	24.3	104	26	24	11.2	25	0.8	1.0
	A	356	11.0	33.3	3900	4	35.0	78	20	10	7.7	23	0.8	0.2
4	B	449	14.1	41.4	11600	9	22.8	12	15	6	6.2	8	0.5	2.6
	A	433	13.6	39.2	6300	6	25.7	14	18	6	5.7	12	0.5	1.2
5	B	444	15.4	45.0	14400	1	23.1	40	16	12	6.6	11	0.7	3.9
	A	483	16.7	48.7	7700	1	NT	NT	23	25	7.0	14	0.7	0.3
6	B	405	12.2	36.0	1700	0	10.0	NT	287	249	18.7	12	0.7	19.4
	A	397	12.1	35.5	3700	1	40.4	NT	39	85	18.2	10	0.6	NT
7	B	472	14.1	45.2	7100	2	38.7	27	22	31	6.1	14	0.8	5.3
	A	483	15.0	46.0	8700	4	62.1	20	13	12	6.0	10	0.7	0.5
8	B	359	11.2	34.1	6200	8	26.5	36	21	13	8.5	10	0.7	0.4
	A	358	11.1	33.8	4700	6	24.7	27	22	10	8.9	16	0.6	0.1

B: before A: after
NT: not tested

動は好酸球の増多の1例のみであり、本剤の安全性については特に問題はないと考えられる。

以上の成績より、本剤は呼吸器感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

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) Rylander M, Hallander H O: *In vitro* comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and a new macrolide CP62, 993, against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Scand J Infect Dis suppl.* 53: 12~17, 1988
- 3) 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
- 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

Clinical study of azithromycin

Yoshihiko Nikaido and Masamitsu Kido

Department of Respiratory Diseases, University of Occupational and Environmental Health

1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807, Japan

Azithromycin (AZM), a newly developed macrolide antibiotic, was used in 8 patients with respiratory infection to examine its clinical efficacy, bacteriological effect and safety. The clinical result was evaluated as excellent in 2, good in 5 and unknown in 1 case. In the bacteriological examination, 1 strain each of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* were isolated from 3 cases, and all were eradicated completely after the administration of AZM. As for adverse reactions, mild diarrhea was observed in 1 case. No abnormally changed laboratory values were detected except for increased eosinophils in 1 case of bronchiectasia complicated with infection.