

Azithromycinの新鮮臨床分離株に対する抗菌力

松永敏幸・小川正俊

ファイザー製薬株式会社新薬開発センター*

小林寅詰

三菱化学ビーシーエル・化学療法研究室

Azithromycin (AZM) の新鮮臨床分離株に対する抗菌力を erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM), josamycin, midecamycin acetate ならびに cefaclor と比較した。

Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対する AZM の抗菌力は、EM および CAM より 2~4 倍弱く、RXM とは同等であった。EM 感受性 MSSA は AZM に良好な感受性を示したが、EM 耐性株は AZM, CAM および RXM に対しても耐性を示した。Methicillin-resistant *S. aureus* 18 株中 6 株 (33.3%) は、0.78 µg/ml の AZM で発育阻止された。*Staphylococcus epidermidis* および coagulase-negative staphylococci も MSSA と同様の感受性パターンを示した。

Streptococcus pyogenes, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus MG-intermedius*, *Streptococcus intermedius* に対して AZM は強い抗菌活性を示し、MIC₉₀ は 0.10~0.39 µg/ml であった。*Streptococcus pneumoniae* に対する AZM の抗菌力は RXM と同等であった。

Moraxella catarrhalis に対する AZM の抗菌力は試験薬剤中で最も優れていた。*Haemophilus influenzae* に対する AZM の抗菌力は EM および CAM より 4~8 倍優れていた。

AZM は対照マクロライド剤がほとんど活性を示さない腸内細菌科菌種に対しても、抗菌活性を有していた。

AZM の *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. および *Fusobacterium* spp. に対する抗菌力は、EM および CAM とほぼ同等であった。

Key words : azithromycin, 抗菌力, 新鮮分離株, MIC

Azithromycin (AZM) は、erythromycin (EM) の 14 員環のラクトン部にメチル置換窒素を導入して 15 員環とした新規なアザライド系マクロライド剤である。本薬は既存のマクロライド剤と比較して、グラム陰性菌に対する抗菌活性が改善されており、かつ酸に安定で組織移行性に優れるという特長を有している¹⁻³⁾。本報においては、AZM の新鮮臨床分離株に対する抗菌力を EM, clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM), josamycin (JM), midecamycin acetate (MDM), cefaclor (CCL) ならびに methicillin (DMPPC) と比較した成績を報告する。

I. 材料および方法

1. 使用薬剤

AZM は米国ファイザー社で合成した原末を用い、対照薬として EM (ファイザー製薬), CAM (大正製薬), RXM (日本ルセル), JM (和光純薬), MDM (明治製薬), CCL (Sigma) および DMPPC (Sigma) を使用した。

2. 使用菌株

AZM の後期臨床第 II 相試験において 1992 年から 1994 年の間に内科、外科、皮膚科、産婦人科、耳鼻咽喉科、口腔外科および小児科から分離された新鮮株を用いた。

3. MIC 測定法

MIC は日本化学療法学会標準法^{4,5)}に従い、寒天平板希釈法で測定した。通常、Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) で一夜培養した菌液から接種菌液を調製し、これを薬剤含有 Mueller-Hinton agar (MHA, Difco) 上にスポット接種 (ミクロプランター, 佐久間製作所) した。37°C で 24 時間培養後に MIC を肉眼的に判定した。ただし、*Streptococcus* 属および *Enterococcus* 属には 5% 馬脱線維血液加 MHA を、*Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis* および *Haemophilus* 属には チョコレート寒天培地を使用した。*Bordetella pertussis* には Bordet-Gengou agar (Difco) を用いた。また、嫌気性菌には GAM 寒天培地 (日水) を用い、嫌気性菌培養装置 (Former Scientific; N₂ 80%, CO₂

10%, H₂ 10%)で培養した。

II. 結 果

*Staphylococcus aureus*はDMPPCに対するMIC(10⁶CFU/ml接種)が $\geq 12.5\mu\text{g/ml}$ を示した株をDMPPC耐性*S. aureus*(MRSA), $\leq 6.25\mu\text{g/ml}$ の株をDMPPC感受性*S. aureus*(MSSA)として示した。また、一部の菌種については、

EMに対するMICが $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の株を便宜的に耐性とし、感受性株と耐性株に分けた成績も示した。

1. *Staphylococcus*属

MSSAに対するAZMのMIC₅₀は $0.78\mu\text{g/ml}$ であり、その抗菌力はEMおよびCAMより2~4倍弱く、RXMとは同等であった(Table 1)。AZMはMSSA 174株中162株

Table 1. Antibacterial activities of azithromycin and control antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (174)	Azithromycin	0.10 ~ >100	0.78	12.5
	Erythromycin	0.05 ~ >100	0.39	3.13
	Clarithromycin	≤ 0.025 ~ >100	0.20	3.13
	Roxithromycin	0.10 ~ >100	0.78	12.5
	Josamycin	0.39 ~ >100	1.56	3.13
	Midecamycin	0.20 ~ >100	1.56	1.56
	Cefaclor	0.78 ~ >100	3.13	3.13
	Methicillin	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
Erythromycin-susceptible MSSA (162)	Azithromycin	0.10 ~ 25	0.78	3.13
	Erythromycin	0.05 ~ 6.25	0.39	0.78
	Clarithromycin	≤ 0.025 ~ 6.25	0.20	0.39
	Roxithromycin	0.10 ~ 50	0.78	1.56
	Josamycin	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
	Midecamycin	0.20 ~ 25	1.56	1.56
	Cefaclor	0.78 ~ >100	3.13	3.13
	Methicillin	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
Erythromycin-resistant MSSA (12)	Azithromycin	25 ~ >100	>100	>100
	Erythromycin	12.5 ~ >100	50	>100
	Clarithromycin	6.25 ~ >100	25	>100
	Roxithromycin	12.5 ~ >100	25	>100
	Josamycin	0.78 ~ >100	1.56	6.25
	Midecamycin	0.78 ~ >100	1.56	6.25
	Cefaclor	1.56 ~ 25	3.13	3.13
	Methicillin	1.56 ~ 6.25	1.56	3.13
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (18)	Azithromycin	0.78 ~ >100	100	>100
	Erythromycin	0.20 ~ >100	100	>100
	Clarithromycin	0.10 ~ >100	6.25	>100
	Roxithromycin	0.39 ~ >100	100	>100
	Josamycin	0.78 ~ >100	1.56	>100
	Midecamycin	0.78 ~ >100	1.56	>100
	Cefaclor	1.56 ~ >100	50	>100
	Methicillin	12.5 ~ >100	12.5	>100
Erythromycin-susceptible MRSA (6)	Azithromycin	0.78	0.78	0.78
	Erythromycin	0.20 ~ 0.39	0.39	0.39
	Clarithromycin	0.10 ~ 0.39	0.39	0.39
	Roxithromycin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	Josamycin	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
	Midecamycin	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
	Cefaclor	1.56 ~ 50	6.25	50
	Methicillin	12.5 ~ 50	12.5	50
Erythromycin-resistant MRSA (12)	Azithromycin	25 ~ >100	>100	>100
	Erythromycin	25 ~ >100	>100	>100
	Clarithromycin	3.13 ~ >100	>100	>100
	Roxithromycin	25 ~ >100	>100	>100
	Josamycin	0.78 ~ >100	>100	>100
	Midecamycin	0.78 ~ >100	>100	>100
	Cefaclor	1.56 ~ >100	50	>100
	Methicillin	12.5 ~ >100	25	>100

Inoculum size: 10⁶ CFU/ml

(93.1%)のEM感受性株に対して、比較的良好な抗菌活性を示したが、EM耐性株に対する抗菌力はCAMならびにRXMと同様に弱かった。MRSAに対するAZMのMICは0.78 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ と広範囲に分布し、18株中6株(33.3%)は0.78 $\mu\text{g/ml}$ のAZMで発育が阻止された。同様の効果を得るのに、CCLは50 $\mu\text{g/ml}$ を必要とした。また、

EM耐性MRSAに対するAZMの抗菌力は、他のマクロライド剤と同様に弱かった。

*Staphylococcus epidermidis*に対するAZMのMICは、対照薬剤と同様に広い範囲(0.05 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$)に分布していた(Table 2)。*S. epidermidis* 112株中94株(83.9%)のEM感受性株に対してAZMは強い抗菌力を示し、1.56

Table 2. Antibacterial activities of azithromycin and control antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (112)	Azithromycin	0.05 ~ >100	0.78	>100
	Erythromycin	\leq 0.025 ~ >100	0.39	>100
	Clarithromycin	\leq 0.025 ~ >100	0.20	50
	Roxithromycin	\leq 0.025 ~ >100	0.39	>100
	Josamycin	0.39 ~ >100	0.78	3.13
	Midecamycin	0.39 ~ >100	0.78	3.13
	Cefaclor	0.05 ~ 25	0.78	12.5
	Methicillin	0.05 ~ >100	3.13	25
	Erythromycin-susceptible <i>Staphylococcus epidermidis</i> (94)	Azithromycin	0.05 ~ 1.56	0.78
Erythromycin		\leq 0.025 ~ 0.78	0.20	0.39
Clarithromycin		\leq 0.025 ~ 0.78	0.20	0.39
Roxithromycin		\leq 0.025 ~ 1.56	0.39	0.78
Josamycin		0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
Midecamycin		0.39 ~ 6.25	0.78	1.56
Cefaclor		0.05 ~ 25	0.78	12.5
Methicillin		0.05 ~ >100	1.56	12.5
Erythromycin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> (18)		Azithromycin	25 ~ >100	>100
	Erythromycin	12.5 ~ >100	>100	>100
	Clarithromycin	1.56 ~ >100	100	>100
	Roxithromycin	12.5 ~ >100	>100	>100
	Josamycin	0.39 ~ >100	3.13	>100
	Midecamycin	0.39 ~ >100	3.13	>100
	Cefaclor	0.78 ~ 12.5	6.25	12.5
	Methicillin	0.78 ~ 25	12.5	25
	Coagulase-negative staphylococci (CNS) (69)	Azithromycin	\leq 0.025 ~ >100	0.39
Erythromycin		\leq 0.025 ~ >100	0.20	1.56
Clarithromycin		\leq 0.025 ~ >100	0.10	3.13
Roxithromycin		\leq 0.025 ~ >100	0.20	12.5
Josamycin		0.05 ~ >100	0.78	1.56
Midecamycin		0.05 ~ >100	0.78	3.13
Cefaclor		0.05 ~ >100	1.56	6.25
Methicillin		0.05 ~ >100	3.13	12.5
Erythromycin-susceptible CNS (63)		Azithromycin	\leq 0.025 ~ 6.25	0.39
	Erythromycin	\leq 0.025 ~ 1.56	0.20	0.39
	Clarithromycin	\leq 0.025 ~ 3.13	0.10	0.20
	Roxithromycin	\leq 0.025 ~ 12.5	0.20	0.78
	Josamycin	0.05 ~ 3.13	0.78	0.78
	Midecamycin	0.05 ~ 6.25	0.78	1.56
	Cefaclor	0.05 ~ >100	1.56	3.13
	Methicillin	0.05 ~ >100	3.13	12.5
	Erythromycin-resistant CNS (6)	Azithromycin	50 ~ >100	>100
Erythromycin		50 ~ >100	>100	>100
Clarithromycin		25 ~ >100	>100	>100
Roxithromycin		100 ~ >100	>100	>100
Josamycin		0.39 ~ >100	>100	>100
Midecamycin		0.78 ~ >100	>100	>100
Cefaclor		3.13 ~ >100	3.13	>100
Methicillin		1.56 ~ >100	25	>100

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

$\mu\text{g/ml}$ で全株の発育を阻止した。一方、EM耐性株はAZMおよびCAMにも耐性を示した。Coagulase-negative staphylococci (CNS, *S. epidermidis*を除く)も他の *Staphylococcus*属と同様に幅広い感受性分布を示した。AZMはCNS 69株中63株(91.3%)のEM感受性株に対して、CCLより4倍強い抗菌力($\text{MIC}_{90}=0.78\mu\text{g/ml}$)を示した。

2. *Streptococcus*属

*Streptococcus pyogenes*は全株が $0.39\mu\text{g/ml}$ のAZMで発育阻止された。この値はRXM, JM, MDMおよびCCLより2~4倍小さかったが、EMおよびCAMよりは2~4倍大き

かった(Table 3)。AZMは *Streptococcus pneumoniae* 53株中45株(84.9%)のEM感受性株に対し、良好な抗菌力($\text{MIC}_{50}=0.39\mu\text{g/ml}$)を示した。一方、EM耐性株のほとんどは、AZMを含む他のマクロライド剤にも耐性($\text{MIC}_{50}=25\sim 100\mu\text{g/ml}$)を示した。AZMは $0.78\mu\text{g/ml}$ で *Streptococcus agalactiae*全株の発育を阻止した。その抗菌力は、EMおよびCAMより2~4倍弱かったが、RXMと同等でMDMおよびCCLより8倍強かった。 *Streptococcus sanguis*に対するAZMの抗菌力は、 $\text{MIC}_{90}(0.78\mu\text{g/ml})$ の比較でEMおよびCAMより4~8倍劣ったが、RXM, JMおよび

Table 3. Antibacterial activities of azithromycin and control antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Streptococcus pyogenes</i> (70)	Azithromycin	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.10	0.20
	Erythromycin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	0.05
	Clarithromycin	$\leq 0.025 \sim 0.10$	≤ 0.025	0.05
	Roxithromycin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.10	0.20
	Josamycin	0.05 ~ 0.78	0.20	0.39
	Midecamycin	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.20	0.39
	Cefaclor	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.10	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (53)	Azithromycin	0.05 ~ > 100	0.39	100
	Erythromycin	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.39	25
	Clarithromycin	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.10	25
	Roxithromycin	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.39	50
	Josamycin	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.39	50
	Midecamycin	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.78	12.5
	Cefaclor	0.10 ~ > 100	1.56	100
Erythromycin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i> (45)	Azithromycin	0.05 ~ 6.25	0.39	6.25
	Erythromycin	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.10	3.13
	Clarithromycin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.05	1.56
	Roxithromycin	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.39	6.25
	Josamycin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.39	0.78
	Midecamycin	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.39	3.13
	Cefaclor	0.10 ~ > 100	1.56	> 100
Erythromycin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (8)	Azithromycin	25 ~ > 100	100	> 100
	Erythromycin	12.5 ~ > 100	50	> 100
	Clarithromycin	1.56 ~ > 100	25	> 100
	Roxithromycin	25 ~ > 100	100	> 100
	Josamycin	12.5 ~ > 100	50	> 100
	Midecamycin	3.13 ~ > 100	25	> 100
	Cefaclor	0.39 ~ 100	1.56	100
<i>Streptococcus agalactiae</i> (21)	Azithromycin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.10	0.20
	Erythromycin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	0.05	0.10
	Clarithromycin	$\leq 0.025 \sim 0.10$	≤ 0.025	0.05
	Roxithromycin	0.10 ~ 0.39	0.10	0.20
	Josamycin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	Midecamycin	0.20 ~ 3.13	0.39	1.56
	Cefaclor	0.78 ~ 3.13	0.78	1.56
<i>Streptococcus sanguis</i> (25)	Azithromycin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.20	0.78
	Erythromycin	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.05	0.20
	Clarithromycin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	≤ 0.025	0.10
	Roxithromycin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.20	0.78
	Josamycin	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
	Midecamycin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.39	0.78
	Cefaclor	0.20 ~ 12.5	0.78	3.13

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

MDMと同等であり、CCLより4倍優れていた。

*Streptococcus salivarius*および*Streptococcus mitis*の感受性は広い範囲に分布し、AZMのMIC₅₀はそれぞれ0.78 μg/ml, 0.39 μg/mlであった(Table 4)。*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus MG-intermedius*および

*Streptococcus intermedius*に対するAZMのMIC₉₀は0.20~0.39 μg/mlであり、その抗菌力はEMおよびCAMより2~4倍弱かったが、JM, MDMおよびCCLより4~>256倍強かった。*Enterococcus faecalis*に対してAZMは、対照マクロライド剤とほぼ同等の抗菌活性を

Table 4. Antibacterial activities of azithromycin and control antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC (μg/ml)		
		Range	50%	90%
<i>Streptococcus salivarius</i> (5)	Azithromycin	0.05 ~ >100	0.78	>100
	Erythromycin	≦0.025 ~ >100	0.10	>100
	Clarithromycin	≦0.025 ~ >100	0.05	>100
	Roxithromycin	0.10 ~ >100	0.39	>100
	Josamycin	0.05 ~ >100	0.39	>100
	Midecamycin	0.20 ~ >100	0.78	>100
	Cefaclor	0.10 ~ 6.25	0.78	6.25
	<i>Streptococcus mitis</i> (7)	Azithromycin	0.20 ~ >100	0.39
Erythromycin		0.10 ~ 100	0.10	100
Clarithromycin		≦0.025 ~ 50	0.10	50
Roxithromycin		0.10 ~ >100	0.20	>100
Josamycin		0.20 ~ 100	0.39	100
Midecamycin		0.39 ~ 100	0.78	100
Cefaclor		0.78 ~ >100	3.13	>100
<i>Streptococcus anginosus</i> (6)		Azithromycin	0.05 ~ 0.20	0.10
	Erythromycin	≦0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	Clarithromycin	≦0.025 ~ 0.05	≦0.025	0.05
	Roxithromycin	0.05 ~ 1.56	0.10	1.56
	Josamycin	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
	Midecamycin	0.05 ~ 25	0.39	25
	Cefaclor	0.20 ~ 12.5	0.78	12.5
	<i>Streptococcus constellatus</i> (12)	Azithromycin	0.10 ~ 6.25	0.20
Erythromycin		≦0.025 ~ 12.5	0.05	1.56
Clarithromycin		≦0.025 ~ 12.5	0.05	0.10
Roxithromycin		≦0.025 ~ 12.5	0.10	1.56
Josamycin		0.10 ~ 25	0.39	12.5
Midecamycin		0.20 ~ 100	0.78	1.56
Cefaclor		0.78 ~ 6.25	1.56	6.25
<i>Streptococcus MG-intermedius</i> (17)		Azithromycin	0.10 ~ 12.5	0.20
	Erythromycin	0.05 ~ 3.13	0.10	0.20
	Clarithromycin	≦0.025 ~ 1.56	≦0.025	0.10
	Roxithromycin	0.05 ~ 6.25	0.10	0.39
	Josamycin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	Midecamycin	0.20 ~ >100	0.20	>100
	Cefaclor	3.13 ~ 25	6.25	12.5
	<i>Streptococcus intermedius</i> (12)	Azithromycin	≦0.025 ~ 0.39	0.10
Erythromycin		≦0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
Clarithromycin		≦0.025 ~ 0.10	≦0.025	0.10
Roxithromycin		≦0.025 ~ 0.39	0.10	0.20
Josamycin		0.05 ~ 1.56	0.39	1.56
Midecamycin		≦0.025 ~ 1.56	0.78	1.56
Cefaclor		0.39 ~ 12.5	3.13	12.5
<i>Enterococcus faecalis</i> (25)		Azithromycin	0.78 ~ >100	6.25
	Erythromycin	0.39 ~ >100	3.13	>100
	Clarithromycin	0.20 ~ >100	1.56	>100
	Roxithromycin	1.56 ~ >100	6.25	>100
	Josamycin	0.78 ~ >100	1.56	>100
	Midecamycin	1.56 ~ >100	1.56	>100
	Cefaclor	50 ~ >100	>100	>100

Inoculum size: 10⁶ CFU/ml

示した。

3. *Neisseria*属および*Moraxella*属

N. gonorrhoeae (2株) は0.05 μ g/mlのAZMで発育が阻止され、他の対照薬にも高い感受性を示した(成績未掲載)。

*M. catarrhalis*に対する抗菌力は、AZMが試験薬剤中で最も優れており、0.39 μ g/mlで全株の発育を阻止した(Table 5)。同様の効果を得るのにEMおよびRXMでは6.25 μ g/ml, CAMでは3.13 μ g/ml, CCLでは>100 μ g/mlを必要と

Table 5. Antibacterial activities of azithromycin and control antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC (μ g/ml)		
		Range	50%	90%
<i>Moraxella catarrhalis</i> (62)	Azithromycin	\leq 0.025 ~ 0.39	0.05	0.20
	Erythromycin	\leq 0.025 ~ 6.25	0.20	0.39
	Clarithromycin	\leq 0.025 ~ 3.13	0.10	0.20
	Roxithromycin	\leq 0.025 ~ 6.25	0.39	0.78
	Josamycin	\leq 0.025 ~ 12.5	0.78	1.56
	Midecamycin	\leq 0.025 ~ 6.25	0.78	1.56
	Cefaclor	0.05 ~ >100	1.56	6.25
	<i>Escherichia coli</i> (38)	Azithromycin	1.56 ~ 50	6.25
Erythromycin		12.5 ~ >100	100	>100
Clarithromycin		12.5 ~ >100	50	>100
Roxithromycin		50 ~ >100	>100	>100
Josamycin		50 ~ >100	>100	>100
Midecamycin		>100	>100	>100
Cefaclor		0.39 ~ >100	1.56	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (13)		Azithromycin	3.13 ~ 50	12.5
	Erythromycin	50 ~ >100	100	>100
	Clarithromycin	50 ~ >100	100	>100
	Roxithromycin	100 ~ >100	>100	>100
	Josamycin	>100	>100	>100
	Midecamycin	>100	>100	>100
	Cefaclor	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78
	<i>Klebsiella oxytoca</i> (9)	Azithromycin	12.5 ~ 25	25
Erythromycin		100 ~ >100	>100	>100
Clarithromycin		50 ~ >100	100	>100
Roxithromycin		>100	>100	>100
Josamycin		>100	>100	>100
Midecamycin		>100	>100	>100
Cefaclor		0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> (7)		Azithromycin	6.25 ~ 25	25
	Erythromycin	100 ~ >100	>100	>100
	Clarithromycin	100 ~ >100	>100	>100
	Roxithromycin	>100	>100	>100
	Josamycin	>100	>100	>100
	Midecamycin	>100	>100	>100
	Cefaclor	6.25 ~ >100	12.5	>100
	<i>Serratia marcescens</i> (5)	Azithromycin	12.5 ~ >100	100
Erythromycin		100 ~ >100	>100	>100
Clarithromycin		100 ~ >100	>100	>100
Roxithromycin		>100	>100	>100
Josamycin		>100	>100	>100
Midecamycin		>100	>100	>100
Cefaclor		>100	>100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)		Azithromycin	6.25 ~ 50	12.5
	Erythromycin	50 ~ >100	100	>100
	Clarithromycin	50 ~ >100	100	100
	Roxithromycin	>100	>100	>100
	Josamycin	>100	>100	>100
	Midecamycin	>100	>100	>100
	Cefaclor	1.56 ~ >100	>100	>100

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

した。

4. 腸内細菌科

他のマクロライド剤がほとんど抗菌活性を示さなかった *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* に対しては AZM は、6.25~25 µg/ml の MIC₅₀ を示した (Table 5, 6)。 *Serratia marcescens* に対する AZM の抗菌力は、対照薬と同様に弱かった。

5. *Haemophilus* 属および *Bordetella* 属

Haemophilus influenzae および *Haemophilus parainfluenzae* に対する抗菌力は、AZM が試験薬剤中で最も強く、MIC₉₀ の比較で AZM は EM および CAM より 4~8 倍、CCL より 16~32 倍強い抗菌活性を示した (Table 6)。

B. pertussis (2 株) に対して AZM は、試験薬剤中最も強

い抗菌力を示し、≤0.025 µg/ml で発育を阻止した。その他のマクロライド剤の MIC は 0.05~3.13 µg/ml に分布し、CCL の MIC は 25 µg/ml および 100 µg/ml であった (成績未掲載)。

6. ブドウ糖非発酵菌

Pseudomonas aeruginosa および *Stenotrophomonas maltophilia* に対する AZM の MIC は、3.13~>100 µg/ml に分布し、他のマクロライド剤より強い抗菌力を示した (Table 6)。 *Acinetobacter calcoaceticus* に対して AZM は強い抗菌力を示し、その MIC₅₀ は EM および CAM の 1/8 であった。

7. 嫌気性グラム陽性菌

Peptostreptococcus magnus および *Peptostreptococcus asaccharolyticus* に対する AZM の MIC₅₀ は 0.78 µg/ml であり、

Table 6. Antibacterial activities of azithromycin and control antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC (µg/ml)		
		Range	50%	90%
<i>Haemophilus influenzae</i> (81)	Azithromycin	0.05~6.25	1.56	3.13
	Erythromycin	0.78~25	3.13	12.5
	Clarithromycin	1.56~25	6.25	12.5
	Roxithromycin	0.39~50	12.5	25
	Josamycin	3.13~50	12.5	25
	Midecamycin	1.56~>100	25	100
	Cefaclor	1.56~>100	12.5	50
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (68) ^{a)}	Azithromycin	0.10~6.25	1.56	3.13
	Erythromycin	0.78~50	3.13	12.5
	Clarithromycin	0.78~50	6.25	25
	Roxithromycin	1.56~100	12.5	50
	Josamycin	1.56~>100	25	100
	Midecamycin	3.13~>100	50	>100
	Cefaclor	1.56~>100	12.5	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30)	Azithromycin	3.13~>100	100	>100
	Erythromycin	12.5~>100	100	>100
	Clarithromycin	6.25~>100	100	>100
	Roxithromycin	25~>100	>100	>100
	Josamycin	12.5~>100	>100	>100
	Midecamycin	100~>100	>100	>100
	Cefaclor	>100	>100	>100
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (7)	Azithromycin	3.13~100	12.5	100
	Erythromycin	25~>100	100	>100
	Clarithromycin	25~>100	50	>100
	Roxithromycin	50~>100	100	>100
	Josamycin	25~>100	>100	>100
	Midecamycin	50~>100	>100	>100
	Cefaclor	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (9)	Azithromycin	0.39~>100	1.56	>100
	Erythromycin	3.13~>100	12.5	>100
	Clarithromycin	3.13~>100	12.5	>100
	Roxithromycin	12.5~>100	25	>100
	Josamycin	50~>100	100	>100
	Midecamycin	>100	>100	>100
	Cefaclor	100~>100	>100	>100

Inoculum size: 10⁶ CFU/ml

a): The number of isolates tested for josamycin, midecamycin and roxithromycin was 66.

その抗菌力は他のマクロライド剤とほぼ同等であった (Table 7)。*Peptostreptococcus prevotii*はAZMおよびJMに高い感受性を示し、AZMのMIC₉₀は0.78 μ g/mlでEMの1/4, CAMの1/2, RXMの1/8であった。*Peptostreptococcus anaerobius*および*Peptostreptococcus micros*に対しても、

AZMは良好な抗菌活性を示した。

*Propionibacterium acnes*はマクロライド剤に高い感受性を示し、0.20 μ g/mlのAZMで全株の発育が阻止された。*Clostridium perfringens*に対するAZMの抗菌力は、他のマクロライド剤と同様に強かった。

Table 7. Antibacterial activities of azithromycin and control antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC (μ g/ml)		
		Range	50%	90%
<i>Peptostreptococcus magnus</i> (37)	Azithromycin	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.78	100
	Erythromycin	$\leq 0.025 \sim > 100$	1.56	> 100
	Clarithromycin	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.78	> 100
	Roxithromycin	$\leq 0.025 \sim > 100$	3.13	> 100
	Josamycin	$\leq 0.025 \sim 50$	0.78	6.25
	Midecamycin	$\leq 0.025 \sim 25$	0.39	1.56
	Cefaclor	0.05 ~ 100	3.13	25
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (17)	Azithromycin	0.39 ~ > 100	0.78	6.25
	Erythromycin	0.78 ~ > 100	1.56	6.25
	Clarithromycin	0.20 ~ > 100	0.78	3.13
	Roxithromycin	1.56 ~ > 100	3.13	25
	Josamycin	0.20 ~ 1.56	0.39	1.56
	Midecamycin	0.10 ~ 12.5	0.20	0.78
	Cefaclor	0.10 ~ 25	0.78	3.13
<i>Peptostreptococcus prevotii</i> (5)	Azithromycin	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
	Erythromycin	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
	Clarithromycin	0.10 ~ 1.56	0.78	1.56
	Roxithromycin	0.39 ~ 6.25	1.56	6.25
	Josamycin	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
	Midecamycin	0.05 ~ > 100	0.39	> 100
	Cefaclor	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (15)	Azithromycin	0.05 ~ 1.56	0.20	1.56
	Erythromycin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	0.05	0.10
	Clarithromycin	$\leq 0.025 \sim 0.10$	≤ 0.025	0.05
	Roxithromycin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.10	0.39
	Josamycin	0.10 ~ 0.39	0.10	0.20
	Midecamycin	0.05 ~ 1.56	0.20	0.39
	Cefaclor	0.05 ~ > 100	3.13	100
<i>Peptostreptococcus micros</i> (23)	Azithromycin	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.20	1.56
	Erythromycin	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.20	0.78
	Clarithromycin	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.20	0.78
	Roxithromycin	0.05 ~ > 100	0.39	0.78
	Josamycin	0.05 ~ 3.13	0.39	0.78
	Midecamycin	0.05 ~ 3.13	0.39	1.56
	Cefaclor	$\leq 0.025 \sim > 100$	12.5	100
<i>Propionibacterium acnes</i> (13)	Azithromycin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	0.05	0.05
	Erythromycin	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
	Clarithromycin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	Roxithromycin	$\leq 0.025 \sim 0.10$	0.05	0.10
	Josamycin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	0.05	0.10
	Midecamycin	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.10	0.39
	Cefaclor	0.05 ~ 6.25	0.78	6.25
<i>Clostridium perfringens</i> (2)	Azithromycin	0.78	0.78	0.78
	Erythromycin	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
	Clarithromycin	0.20 ~ 0.39	0.20	0.39
	Roxithromycin	1.56	1.56	1.56
	Josamycin	0.39 ~ 1.56	0.39	1.56
	Midecamycin	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
	Cefaclor	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56

Inoculum size: 10⁶ CFU/ml

8. 嫌気性グラム陰性菌

*Bacteroides fragilis*に対するAZMのMICは、対照薬と同様に広い範囲に分布していた (Table 8)。MIC₅₀の比較でAZMの抗菌活性は、EM, CAM, JMおよびMDMより2~8倍弱かったが、RXMと同等であり、CCLより>16倍優れていた。その他の*B. fragilis* groupも*B. fragilis*と同様の感受性パターンを示した。*Prevotella* spp. は、AZMを含むマクロライド剤に高い感受性を示した。*Fusobacterium* spp. に対する抗菌力は、AZMが試験薬剤中で最も優れていた。

III. 考 察

新鮮臨床分離株を用いて、AZMの抗菌力を14員環および16員環マクロライド剤ならびにCCLと比較した。総じて、グラム陽性菌に対するAZMの抗菌力は、14員環のEMおよびCAMと比較して同等かやや弱く、14員環のRXMならびに16員環のJMおよびMDMとは同等であった。一方、グラム陰性菌に対しては、AZMの抗菌力が対照マクロライド剤より明らかに優れていた。また、既

存のマクロライド剤がほとんど抗菌力を示さない腸内細菌科菌種に対しても、AZMは抗菌活性を有していた。特に、既存のマクロライド剤では充分でなかった*H. influenzae*に対する抗菌力が著しく向上していることは、本薬の重要な特長のひとつと言えよう。

S. aureus, *S. epidermidis*, CNSおよび*S. pneumoniae*のEM耐性株のほとんどは、同じ14員環であるCAMおよびRXMならびに15員環であるAZMにも交差耐性を示した。また、一部の株は、16員環マクロライド剤にも交差耐性を示した。*S. aureus*のEMに対する耐性機序は、50Sリボソーム亜粒子における23SリボソームRNAのアデニン残基の変化(メチル化)に因ることが知られている⁴⁾。また、Retsemaら³⁾は*S. aureus*由来リボソームを用いた検討で、EM耐性株に対するAZMのタンパク合成抑制作用は、EM感受性株に対するそれより明らかに弱く、EMと類似であったと報告している。これらのことから、AZMに対する耐性はEMと同様の機序によって起こっているものと推定される。

Table 8. Antibacterial activities of azithromycin and control antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Bacteroides fragilis</i> (15)	Azithromycin	0.78 ~ >100	3.13	>100
	Erythromycin	0.39 ~ >100	1.56	>100
	Clarithromycin	0.10 ~ >100	0.39	>100
	Roxithromycin	0.78 ~ >100	3.13	>100
	Josamycin	0.20 ~ >100	0.39	25
	Midecamycin	0.20 ~ >100	0.78	100
	Cefaclor	1.56 ~ >100	>100	>100
	Other <i>Bacteroides fragilis</i> group ^{a)} (5)	Azithromycin	0.39 ~ 50	6.25
Erythromycin		0.78 ~ >100	3.13	>100
Clarithromycin		0.20 ~ 100	0.39	100
Roxithromycin		1.56 ~ 100	1.56	100
Josamycin		0.10 ~ >100	0.39	>100
Midecamycin		0.10 ~ >100	0.39	>100
Cefaclor		50 ~ >100	50	>100
<i>Prevotella</i> spp. ^{b)} (31)		Azithromycin	≤ 0.025 ~ 3.13	0.20
	Erythromycin	≤ 0.025 ~ 6.25	0.20	1.56
	Clarithromycin	≤ 0.025 ~ 0.78	0.05	0.20
	Roxithromycin	≤ 0.025 ~ 3.13	0.10	0.78
	Josamycin	≤ 0.025 ~ 1.56	0.10	0.39
	Midecamycin	≤ 0.025 ~ 1.56	0.10	0.39
	Cefaclor	≤ 0.025 ~ >100	1.56	100
	<i>Fusobacterium</i> spp. ^{c)} (10)	Azithromycin	0.10 ~ 25	0.20
Erythromycin		0.10 ~ >100	0.78	>100
Clarithromycin		0.05 ~ >100	0.78	>100
Roxithromycin		0.20 ~ >100	3.13	>100
Josamycin		≤ 0.025 ~ >100	3.13	100
Midecamycin		0.05 ~ >100	3.13	>100
Cefaclor		0.05 ~ 100	3.13	12.5

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

a): *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus* and *B. distasonis* were included in the other *B. fragilis* group.

b): *P. bivia*, *P. disiens*, *P. loescheii*, *P. oris*, *P. melaninogenica*, *P. intermedia* and *P. buccae* were included among *Prevotella* spp.

c): *F. varium*, *F. mortiferum*, *F. nucleatum* and *F. necrophorum* were included among *Fusobacterium* spp.

今回、各科領域から分離された新鮮株におけるEM耐性株の分離率は、MSSAで6.9%、*S. epidermidis*で16.1%、CNSで8.7%、*S. pyogenes*で0%、*S. pneumoniae*で15.1%であり、1983年から1994年に分離された当研究室保存株でのデータ⁷⁾と比較して、耐性株の明らかな増加傾向は認められていない。

AZMは既存のマクロライド剤に比較して、グラム陰性菌に対する抗菌力が向上し、かつ感染部位へ良好な移行性を示すことから⁸⁾、これまでのマクロライド剤より広い範囲の病原菌に対しての有用性が期待できよう。

文 献

- 1) Fiese E F, Steffen S H: Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin. *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl. A): 39 ~ 47, 1990
- 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) 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
- 4) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76 ~ 79, 1981
- 5) 嫌気性菌MIC測定検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。 *Chemotherapy* 27: 559 ~ 560, 1979
- 6) Lai C J, Weisblum B: Altered methylation of ribosomal RNA in an erythromycin-resistant strain of *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci USA* 76: 6186 ~ 6190, 1971
- 7) 松永敏幸, 下平博仕, 大石佐奈美, 小川正俊, 五島瑳智子：新規マクロライド系抗生物質 Azithromycinの *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用。 *日本化学療法学会雑誌* 43 (S-6): 68 ~ 83, 1995

Antibacterial activity of azithromycin against fresh clinical isolates

Toshiyuki Matsunaga and Masatoshi Ogawa
New Product Development Center, Pfizer Pharmaceuticals Inc.
5-gochi, Taketoyo-cho, Chitagun, Aichi 470-23, Japan

Intetsu Kobayashi
Chemotherapy Division, Mitsubishi Kagaku Bio Clinical Laboratories, Inc.

We compared the *in vitro* activity of azithromycin (AZM), against fresh clinical isolates, with that of erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM), josamycin, midecamycin acetate and cefaclor.

The activity of AZM against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) was 2~4-fold lower than those of EM and CAM, but similar to that of RXM. Although EM-susceptible MSSA were highly sensitive to AZM, EM-resistant isolates exhibited cross resistance to AZM, CAM and RXM. Six (33.3%) of 18 methicillin-resistant *S. aureus* isolates were inhibited by 0.78 $\mu\text{g/ml}$ of AZM. The sensitivity patterns of *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci were similar to those of MSSA.

AZM showed high activities against *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus MG-intermedius* and *Streptococcus intermedius*, with MIC_{90s} of 0.10~0.39 $\mu\text{g/ml}$. The activity of AZM against *Streptococcus pneumoniae* was comparable to that of RXM.

AZM was the most potent, among the antibiotics tested, against *Moraxella catarrhalis*. AZM had a 4~8-fold greater activity against *Haemophilus influenzae* than EM and CAM. AZM showed moderate activity against *Enterobacteriaceae*, which was minimally susceptible to the other macrolides.

The activities of AZM against anaerobes, such as *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. and *Fusobacterium* spp., were nearly equivalent to those of EM and CAM.