

The Effect of Azithromycin Therapy on the Coronary Microcirculation in Patients With Coronary Artery Disease Assessed by Transthoracic Doppler Echocardiography

Eiichi Hyodo, Takeshi Hozumi, Yasuhiko Takemoto, Kohei Fujimoto, Hiroyuki Watanabe, Takashi Muro, Kaname Akioka, Minoru Yoshiyama, Kazuhide Takeuchi, Junichi Yoshikawa
Osaka City University School of Medicine, Osaka, Japan

Background: Increasing attention has recently been paid to association among chronic infections, inflammatory markers, and coronary artery disease (CAD). Recently, antibiotic therapy with azithromycin has been shown to have a favorable effect on the inflammatory process underlying atherosclerosis and reduces the risk of cardiovascular events in patients with CAD. However, the effects of azithromycin therapy on the coronary circulation have not been evaluated. Coronary flow velocity reserve (CFVR), which reflects coronary microvascular function, can be noninvasively measured in the left anterior descending coronary artery (LAD) using transthoracic Doppler echocardiography (TTDE). The purpose of this study was to determine the effect of azithromycin therapy on the coronary microcirculation using measurement of CFVR by TTDE in patients with CAD.

Methods: We carried out a randomized, prospective, double blind trial in 34 patients (mean age 67 ± 9 years) with documented CAD ($>50\%$ lumen diameter reduction of at least one coronary artery except for LAD). Patients were randomly assigned to treatment with azithromycin or placebo. At baseline, CFVR was assessed in the LAD by TTDE and fasting serum samples were analyzed for high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), Total cholesterol, Triglycerides and blood sugar levels. Patients randomized to azithromycin were instructed to initiate therapy with 2 capsules daily (500mg/d) for 3 days and then maintain therapy with 2 capsules weekly (500mg) for 4 weeks. Similar instructions were given to patients in the placebo group. At the end of the treatment, CFVR and blood samples were reevaluated.

Results: There were no differences between the 2 groups regarding baseline patients' characteristics and biochemical variables. Patients receiving azithromycin showed significant decreased hs-CRP levels (mg/dl) (0.21 ± 0.23 vs. 0.07 ± 0.06 , $P=0.012$), whereas no significant change was observed in the placebo group. Other biochemical samples did not change after therapy in 2 groups. CFVR significantly increased after azithromycin therapy (3.0 ± 0.7 vs. 3.5 ± 0.7 , $P<0.001$), whereas CFVR did not differ after receiving placebo (3.1 ± 0.6 , 3.0 ± 0.6 , $P=0.18$). In patients receiving azithromycin, the changes in CFVR were negatively correlated with changes in hs-CRP levels ($r=0.68$, $P<0.05$).

Conclusions: Short-term azithromycin therapy improved the coronary microcirculation in patients with CAD, probably through not only antimicrobial but also anti-inflammatory effects.

虚血性心疾患例における抗生剤 azithromycin の冠微小循環におよぼす影響：経胸壁ドプラ心エコー図を用いた検討

兵頭永一、穂積健之、竹本恭彦、藤本浩平、渡辺弘之、室生 卓、秋岡 要、葭山 稔、竹内一秀、吉川純一

大阪市立大学大学院医学研究科循環器病態内科学

（背景）近年、虚血性心疾患と感染症、炎症マーカーとの関連が示唆されている。また抗生剤 azithromycin 治療が抗動脈硬化作用を示し、虚血性心疾患のイベントを抑制すると報告されている。しかし azithromycin の冠微小循環におよぼす影響については検討されていない。冠微小循環を反映するとされている coronary flow velocity reserve (CFVR) は、近年、非侵襲的に経胸壁ドプラ心エコー図を用いることにより可能である。

（目的）虚血性心疾患例において azithromycin の冠微小循環におよぼす影響を経胸壁ドプラ心エコー図を用いた CFVR を評価することにより検討すること。

（方法）対象は当院にて施行した冠動脈造影にて、左前下行枝以外に狭窄を認める 34 例（平均年齢 67 ± 9 歳）。対象のうち良好な記録が可能であった 31 例を無作為に、azithromycin 投与群（20 例）、プラセボ投与群（11 例）の 2 群に分類した。薬剤投与前および 4 週間投与後に左前下行枝の CFVR を計測し、採血にて高感度 CRP、総コレステロール、中性脂肪、血糖を測定した。

（結果）azithromycin 投与群にて CFVR は有意に増加した (3.0 ± 0.7 vs 3.5 ± 0.7 , $p < 0.001$) がプラセボ投与群では変化がなかった。又 azithromycin 投与群では高感度 CRP は有意に減少しその変化率は、CFVR の変化率と有意な相関関係を認めた ($r = -0.68$, $p < 0.05$)。

（結論）短期間の azithromycin 治療により虚血性心疾患例における冠微小循環の改善が認められた。これには抗炎症作用が関係している可能性が示唆された。

質疑応答

1) azithromycin はどのように働いて冠微小循環を改善したのか？

応答) 以前の報告で azithromycin 自体に炎症細胞の遊走を抑え、炎症の起こる前段階のサイトカイン産生を調節するという抗炎症作用があるといわれている。このような azithromycin の直接の抗炎症作用が今回影響したと考えている。

2) LAD フローの検出率がよいがコントラスト剤を使用したのか？

応答) 今回 LAD フローの描出がよくなかった 5 例にコントラスト剤を使用した。しかし、そのうち 3 例は CFVR の測定ができず対象から除外した。

3) 治療期間はどのようにして決めたのか？

応答) 過去の文献を参考にして一ヶ月間と決めた。