

先させ6時間後に *B. fragilis* を感染させた場合はマウスは100%死亡し、菌力増強効果が明らかであったが、逆に *B. fragilis* 感染を優先させ2時間後に *E. coli* を感染させた群ではマウスの死亡率0%で全く単独感染と同じであった。*in vivo* 混合感染時の腹腔内(液)と血清の酸化還元電位は、*E. coli* の共存により低下していることが認められた。

3. 混合感染治療における菌の薬剤不活化酵素の影響  
*B. fragilis* の多くの株は cephalosporinase を産生することが知られている。この不活化酵素の投与薬剤、さらに治療効果への影響を調べるための実験を行なった。*E. coli* C-11 と *B. fragilis* GM 7004 の感染菌量それぞれ MLD 以上と MLD 以下を複数菌感染したマウスに対するセファロスポリン系薬剤の治療効果 ( $ED_{50}$ ) は、*E. coli* C-11 単独感染群での  $ED_{50}$  よりも大きくなる。この場合、薬剤投与量の増加に伴い死亡マウス心臓からは *B. fragilis* が多く検出され、菌交代症が起こる。さらに時間の経過に伴い *E. coli* の菌量も増加する。*B. fragilis* の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼにより生体内で投与薬剤が不活化されるためである。この種の混合感染では、両細菌に対し抗菌力を示す薬剤または *B. fragilis* に強い抗菌活性を示す薬剤 metronidazole などと *E. coli* に抗菌力を有する薬剤の併用により著明な相乗効果が得られることを確認した。

#### 4. 菌の superoxide dismutase および catalase 活性と菌力

感染の成立には菌の宿主防御機能への抵抗が重要因子となる。マウス血清の殺菌作用は、*B. fragilis*, *E. coli* に対し極めて弱いので、好中球の貪食殺菌作用に抵抗することが知られている。細菌側の酵素依存性因子として、SOD, catalase 活性を調べ、菌力との関係を検討した。

*B. fragilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus* 属, *P. aeruginosa* 各5株について上記2種の酵素活性を測定した。各菌種間の SOD と catalase 活性の相関性は *P. aeruginosa* で比較的高く、*K. pneumoniae* では全く認められず、他菌種では明らかではなかった。しかし SOD 活性と菌力 ( $LD_{50}$ ) との間には、*B. fragilis*, *S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *Proteus* グループ, *P. aeruginosa* で相関性が高く、catalase と  $LD_{50}$  との間に相関性が認められたのは *E. coli* であった。

さらに *B. fragilis* と他菌種との混合感染による菌力増強効果と2種の細菌の酵素活性を比較した結果、SOD 活性または catalase 活性ともに高い菌株との混合感染で菌力増強効果が著明となることが明らかとなった。

*in vitro* での好中球の貪食殺菌率と SOD, catalase 活性の関係を調べたところ、菌力との相関性と同一ような

傾向を示した。すなわち *E. coli* では catalase 活性の高い株、*P. aeruginosa* では SOD 活性の高い株が貪食殺菌に抵抗した。

以上の実験から、*B. fragilis* の混合感染では増殖が促進されることとともに菌株の SOD, catalase 活性がその易感染性に大きく影響していると考えられる。

## 6. 特別発言 嫌気性菌感染症の諸問題

松田 静治

順天堂大学産婦人科

嫌気性菌感染には感染の好発部位や感染頻度の高い疾患(深部膿瘍形成疾患など)が各科でみられるが、問題は複数菌感染に占める嫌気性菌の役割と病原性の実証であり、本シンポジウムは実験感染の成立を含めて、この点に関して一步踏み込んだ成果が得られたと思われる。好気性菌+嫌気性菌感染における細菌相互の関係、役割について基礎実験で菌力の増強が裏付けられているが、外科領域の感染症では菌量的な優位を保つ本菌単独の病原性が弱いことはいなめない。また難治性との関係でバクテロイデスの意義が強調されているが、嫌気性球菌の臨床的意義も性器感染症をはじめ決して低くないことを指摘したい。ただ嫌気性菌は第一義的な病原菌とはいえないので、発症要因、背景因子などを含め今後の検討課題は多い。

### 新薬シンポジウム

#### Azthreonam (SQ 26, 776)

### はじめに

原 耕 平

長崎大学第二内科

小林 宏 行

杏林大学第一内科

$\beta$ -ラクタム系抗生物質の概要を図1に示した。現今の多くのペニシリン系抗生物質はこの図の中の Penam 系に含まれ、また近年の第1世代から第3世代のセファロスポリン系ないしはセファマイシン系抗生物質はいわば Cephem 系と Oxacephem 系に包括されて、これらは実地の臨床においても大いに使用されている。Penem 系については現今登場している薬剤はないが、Carbapenem 系はその名も チェナマイシンとして、最近治療の段階にて検討が行なわれている。この図の一番右に書かれた Monobactam 系について、ここにシンポジウムを開いてその成績が発表されることになったわけである。

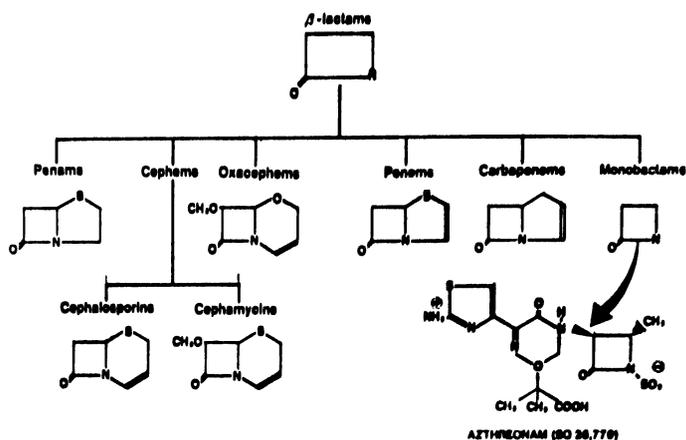


図1  $\beta$ -ラクタム系抗生剤の構造

この Monobactam 系の SQ 26,776 は、1980 年米国 スタイブ社で開発されたもので、 $\beta$ -ラクタム環の骨格である azetidine が threonine から合成された Monobactam であることから Azthreonam と命名された。今後演者らによって述べられるように、 $\beta$ -ラクタマーゼに極めて安定で、グラム陰性菌に特有的に抗菌力を有し、一般毒性、生殖、動物実験の成績を含めた一般薬理などの前臨床試験および臨床第 1 相試験の結果からは高い安全性を有することが認められている。

本剤の臨床面での有用性が期待されたので、1982 年 9 月より全国規模で研究会が組織され、基礎的ならびに臨床的研究が施行されて 1,400 例以上の臨床例の集積が得られたので、その成績を発表頂くことになったわけである。

## 1. Azthreonam の抗菌力

三橋 進・井上 松久

群馬大学医学部、エビゾーム研究所

Azthreonam (アズスレオナム) は細菌の生産する  $\beta$ -ラクタム抗生物質で、monocyclic な構造を有する新しいタイプの抗生剤である。アズスレオナムの各菌種臨床分離細菌に対する基礎的抗菌特性、種々の  $\beta$ -ラクタマーゼに対する親和性、ペニシリン結合蛋白 (PBP) に対する親和性、感染防御実験および血清補体、マクロファージ (M $\phi$ ) との協力殺菌作用の強さ等々について比較検討した。なおデータは各研究機関の内容について要約したものである。

### 1. 抗菌力

グラム陰性菌の内、*E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. morgani*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis* に対し強い抗菌力を示した。特に、*Proteus* spp. に対しては  $0.025 \mu\text{g/ml} \sim 0.1$

$\mu\text{g/ml}$  でほとんどの菌の増殖を阻止している。本剤の抗菌力は対照薬 CTX, CAZ, LMOX に比べほぼ同等程度ないし若干優れていた。*P. aeruginosa* に対しては CPZ に比べ 2 倍程度、CAZ に比べ約 1/2 程度の抗菌力を示した。その他 *H. influenzae* に対しても強い抗菌力を示し、その MIC<sub>50</sub> は約  $0.05 \mu\text{g/ml}$  であった。その他の菌種として *A. calcoaceticus* では本剤の抗菌力は CEZ と CMZ, CPZ, LMOX の中間値を示し、グラム陽性菌 *S. aureus*, *St. faecalis*, *St. pneumoniae*, *M. luteus* に対し抗菌力は弱かった。

R プラスミド保有菌に対しても本剤は優れた値を示した。

以上の抗菌力は、培地や菌数の変化により変動したが、pH は  $7 \sim 9 > 5 \sim 6$  という結果であった。

### 2. $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性

R プラスミド支配によるペニシリナーゼ、染色体性セファロスポリナーゼに対し、アズスレオナムは全く安定であった。しかし *P. vulgaris*, *P. cepacia*, *B. fragilis* 由来の染色体性セファロスポリナーゼ (セフロキシマーゼ) により本剤はわずかに水解された。さらに本剤の  $\beta$ -ラクタマーゼの誘導能は極めて低く、これもアズスレオナムの一つの特徴として挙げられる。

### 3. 殺菌作用

増殖曲線に及ぼす影響で、本剤は *E. coli* に対し 1 MIC, *S. marcescens* に対し 3 MIC, *P. aeruginosa* に対し 3 MIC で 24 時間後でも菌の再増殖が認められなかった。この結果は MIC, MBC の関係でも確認され、本剤の殺菌力の強さが示唆された。

### 4. PBP 結合性

本剤の *E. coli* PBP(s) に対する結合性はまず III に対し強い親和性を示し、つづいて Ia に対し結合した。PBP(s) に対する親和性は走査電子顕微鏡によっても確

認められた。すなわち、*E. coli* に対し、アズスレオナム 1/4 MIC で菌は伸長型をとり、1 MIC で一部菌の溶菌が認められた。*P. aeruginosa* に対する本剤の形態変化もほぼ同様であった。

#### 5. 血清補体、M $\phi$ との協力殺菌作用

本剤の増殖抑制濃度で補体とは強い協力殺菌作用を示した。マウス M $\phi$  による食菌作用で、*E. coli* にアズスレオナム 1/8 MIC 添加処理したところ、フィラメント化した菌は M $\phi$  に良く取り込まれ消化された。しかし、*P. aeruginosa* に対しては協力作用は著明でなかった。

#### 6. 感染実験

マウス感染防御におけるアズスレオナムの治療効果は次のとおりであった。

*E. coli* に対して本剤は CTX とほぼ同程度、*K. pneumoniae* に対し CAZ と同程度 (1.3 mg/mouse), *C. freundii* (7.9 mg/mouse), *S. marcescens* (0.055 mg/mouse), *P. aeruginosa* (1.2 mg/mouse), *P. morgani* (0.25 mg/mouse) であった。その他 *H. influenzae* によるラット実験的髄膜炎防御効果では、本剤の ED<sub>50</sub> (9 mg/kg) は CTX (3.1 mg/kg), CZX (4.3 mg/kg), CAZ (8.0 mg/kg) の ED<sub>50</sub> にほぼ近い値であった。

#### 7. 嫌気性菌に対し

嫌気性菌に対するアズスレオナムの抗菌力は弱い。しかし、*B. bivius* に対し優れた抗菌力を示した。本剤の嫌気性グラム陽性球菌に対しても効果が認められた。

#### 8. その他

アズスレオナムの豚、ヒト腎臓由来の精製デヒドロペプチダーゼに対する安定性は、MK 0787, Carpetimycin に比べ全く安定で加水分解されなかった。

以上抗菌力の比較から、アズスレオナムは優れた新しい  $\beta$ -ラクタム剤であると結論された。

要旨を総括するに際し、御協力願った 39 研究機関 (第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム) に対し深謝の意を表す。

## 2. 吸収・排泄

嶋田 甚五郎

東京慈恵会医科大学第 2 内科

本邦の 31 の研究協力機関で検討された Azthreonam (SQ 26, 776) の吸収・分布・代謝・排泄の成績を報告する。

#### 1. 濃度測定法

本剤の濃度測定は Bioassay 法ならびに HPLC 法で測定された。Bioassay 法は検定菌に *E. coli* ATCC 27, 166 を用いた日抗基一般試験法が準用され、HPLC 法の定量

は逆相カラムにより行なわれた。

2. 健康成人志願者における血中濃度と薬動力学  
本剤は静注ならびに筋注使用が可能な薬剤である。

#### a) 静注

健康成人志願者を対象に本剤 0.5 g, 1.0 g, ならびに 2.0 g を静注した際の血中濃度は、Bioassay 法でそれぞれ 70.7 $\pm$ 20.0, 130.6 $\pm$ 24.9, 256.0 $\pm$ 17.8  $\mu$ g/ml を示し、優れた dose response がみられた。血中半減期 ( $\beta$ -phase) はそれぞれ 1.76, 1.85, 1.63 時間であった。また AUC はそれぞれ 99.0, 222, 389  $\mu$ g $\cdot$ hr/ml と明らかな dose response がみられた。

なお、Bioassay 法による測定値と HPLC 法による測定値の間に有意差はなかった。

#### b) 筋注

本剤 1 g 筋注時の最高血中濃度は、注射後 20~40 分の間で得られ、その濃度は 56.9 $\pm$ 26.8  $\mu$ g/ml であり、静注 5 分後の血中濃度の約 1/2 であった。血中半減期 ( $\beta$ -phase) は約 2.01 時間であった。また、AUC は 229.7  $\mu$ g $\cdot$ hr/ml であり、静注時のそれと有意差なく、本剤の筋肉からの吸収率の高いことが示唆された。

なお、Bioassay 法と HPLC 法の測定値の間には有意差はなかった。

#### 3. 体内蓄積性の有無

健康成人志願者 6 名を対象に、本剤 1 g を 12 時間ごとに 9 回連続静注してその蓄積性が検討された。注射 1 回目、5 回目、9 回目の注射後 15 分の平均血中濃度は、それぞれ 117.2 $\pm$ 49.3, 141.8 $\pm$ 64.2, 142.3 $\pm$ 60.4  $\mu$ g/ml であり、注射 12 時間後では各回とも 1  $\mu$ g/ml 前後を示し、本剤の体内蓄積は認められなかった。

#### 4. 尿中排泄

健康成人志願者を対象に本剤 0.5 g, 1.0 g, 2.0 g 静注時の尿中濃度は Bioassay 法にて、0~2 時間尿でそれぞれ 2, 150 $\pm$ 709, 1, 350 $\pm$ 876, 5470 $\pm$ 3, 233  $\mu$ g/ml であり、8~12 時間尿でもそれぞれ 26.5 $\pm$ 8.3, 36.3 $\pm$ 14.4, 239 $\pm$ 136  $\mu$ g/ml の濃度を示した。

なお、0~24 時間の尿中回収率はそれぞれ 72.2 $\pm$ 7.8, 57.3 $\pm$ 10.2, 73.7 $\pm$ 10.2% であった。

また、健康成人志願者を対象に本剤 1 g を 12 時間ごとに 9 回連続静注した際の尿中濃度の経時的推移は各回とも単回静注時のそれと有意差なく、かつ静注後 12 時間までの尿中回収率は各回とも約 80% を示し、本剤の体内蓄積性は認められなかった。

#### 5. Probenecid 併用時の血中濃度ならびに尿中回収率に及ぼす影響

本剤の血中濃度ならびに尿中回収率に及ぼす probenecid の影響を cross over 法で検討した成績では、非

投与時と有意差なく、本剤の腎からの排泄は糸球体からの濾過が中心であることが示唆された。

#### 6. 腎障害時の血中濃度と尿中排泄

前述のように、本剤は糸球体濾過を中心とする腎排泄型の薬剤である。したがって、腎機能の低下とともに血中半減期 ( $\beta$ -phase) は延長し、Ccr 30 ml/min 以下では 5.12 時間を示した。また、尿中回収率 (0~24 時間) も 56.3% と低下したが、尿中濃度は逆に、12~24 時間尿でも  $121.8 \pm 3.8 \mu\text{g/ml}$  を示し、有効濃度時間維持の延長をみた。

#### 7. 胆汁中濃度

T-tube, PTCO あるいは外胆管瘻などから採取された胆汁が測定に供された。本剤 1g を点滴静注した際の最高胆汁中濃度は点滴開始 2~3 時間後にみられ、その濃度は 20~200  $\mu\text{g/ml}$  と症例によりバラツキをみるものの、いずれも有効濃度移行が証明された。

#### 8. 喀痰中濃度

慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、嚢胞性気管支拡張症、気管支肺炎などの喀出痰中濃度が経時的に測定された。本剤 1g 点滴静注時の最高喀痰中濃度は点滴開始後 2~4 時間に得られ、その濃度は 0.7~5.2  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

#### 9. 婦人科領域・骨盤組織内濃度

同時に採取された本剤の肘静脈血と子宮動脈血内濃度は同濃度であり、骨盤組織内濃度は血中濃度に比例して推移した。すなわち、子宮内膜、子宮筋層、卵巣、卵管ならびに骨盤死腔液中などでの濃度はいずれも血中濃度の 10~20% の移行をみた。

#### 10. 前立腺液ならびに前立腺組織内濃度

本剤 2g を 1 時間かけて点滴静注した際の終了時の前立腺液中濃度は 0.29~2.45  $\mu\text{g/ml}$  (平均 1.29  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。同時に測定した血中濃度は 68.8~81.3  $\mu\text{g/ml}$  (平均 75.0  $\mu\text{g/ml}$ ) で、前立腺液/血清比は平均で 0.018 であった。

また、本剤 1g 静注後 1~3 時間の前立腺組織内濃度は 10~60  $\mu\text{g/ml}$  であった。

#### 11. 耳鼻科領域組織内濃度

本剤 1g 静注後 1 時間の扁桃組織内濃度は 0.59~2.46  $\mu\text{g/ml}$ 、前顎洞粘膜組織内濃度は 2.76~14.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。

#### 12. 母子間移行

本剤の臍帯血内濃度の経時的推移は母血内濃度に比例し、臍帯血/母血比は 0.60~0.82 であった。

#### 13. ウサギ髄液中濃度

実験的に作成した黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎に本剤 100 mg/kg を静注した際の最高髄液中濃度は投与後 45

分に得られ、その濃度は、10.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、髄液/血清比は 0.037 であり、髄液中半減期は 88.5 分であった。

#### 14. ウサギ眼内濃度

本剤 50 mg/kg をウサギに静注した際の房水ならびに硝子体内濃度の最高値は静注後 30 分に得られ、それぞれ  $1.9 \pm 1.0$ ,  $0.6 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  であり、その際の房血比は 4.0% であった。なお、4 時間後の濃度はそれぞれ  $0.2 \pm 0.1$  ならびに  $0.4 \pm 0.2$  を示し、房血比は 6.7% であった。

#### 15. 代謝ならびに蛋白結合率

本剤 1g 静注後 1 時間までのヒト尿をバイオオートグラムで検討した成績では生物活性をもつ代謝物の存在は認められなかった。しかし、HPLC で検討した成績では投与後 7 時間までの胆汁中へは 0.06%、尿中へは 5.09% の本剤の水解物である SQ 26,992 なる代謝物が回収された。

なお、本剤のヒト血清蛋白と結合率は 100  $\mu\text{g/ml}$ , 10  $\mu\text{g/ml}$  ならびに 1  $\mu\text{g/ml}$  の濃度で、それぞれ 59.9  $\pm$  1.6%, 58.8  $\pm$  2.2% ならびに 56.0  $\pm$  0.4% であり、濃度変化により影響を受けなかった。

まとめ: Azthreonam (SQ 26,776) の吸収・分布・排泄は腎排泄型のセフェム剤と類似したパターンと考えられる。

## 3. 内科領域

小林 宏行

杏林大学第一内科

はじめに、グラム陰性菌に抗菌力を有する新抗生剤、アズスレオナムについて、本邦 46 機関における使用試験を集積し、感染症領域における本剤の有用性にかんする位置づけを試みた。

#### 1. 成績

全機関より集積された内科領域における対象症例は 601 例であった。以下これらについて臨床効果、安全性および細菌学的効果などの検討を加えた。

#### 1) 症例背景

総症例数 601 例中、脱落症例 27 例 (肺癌、結核などのいわゆる対象外疾患、投与日数 3 日以内、前投与抗生剤で改善途上にある例など) を除いた 574 例を臨床効果解析対象例とした。その内訳は呼吸器感染症 409 例、尿路感染症 106 例、肝・胆道系感染症 20 例、複数臓器感染症 8 例、敗血症 21 例、その他 10 例であった。

#### a) 年齢分布

男 336 例、女 238 例で 16 歳以上 90 歳台までの症

例に本剤は用いられ、うち 60 歳以上の例は 369 例 64% にみられた。すなわち比較的高齢者層に多く本剤は用いられていたものといえよう。

#### b) 重症度および基礎疾患など

感染症を層別すると軽症 82 例 14%, 中等症 366 例 64%, 重症 126 例 22% であった。また感染症を助長すると考えられる基礎疾患, 例えば悪性腫瘍, 糖尿病, 脳卒中など, の保有は 356 例 61% の症例にこれがみられた。かりにここで中等症以上の感染症でかつ中等度以上のこれら基礎疾患を有する例をみると全症例の 46% にこれが当り, すなわち本治験での対象例の約半数近くはいわゆる難治性背景を有していたものとみることができよう。

#### c) 投与量および投与期間

574 例中, 448 例 78% は 1 日 1g × 2 回の投与方法でこれがなされていた。そのほか, 1 日 4g 94 例 16%, 最高は 1 日 6g の例が 2 例みられた。

また, 投与期間は 2 週以内が 482 例, 3 週以上が 26 例にみられた。

すなわち, 多くの例で 1 日 2g (1 × 1g) でかつ投与期間は 2 週間以内であった。

#### 2) 臨床効果

##### a) 疾患別臨床効果

574 例中, 上気道感染症 14 例中有効率 64%, 慢性気道感染症 213 例中同じく 66%, 以下, 肺炎 182 例中 66%, 尿路感染症 106 例中 75%, 敗血症 21 例中 71%, 肝・胆道系感染症 20 例中 65%, その他 18 例中 56%, 全例で 67% であった。本成績にはグラム陽性菌感染症も含まれて集積してある。

##### b) 重症度別臨床効果

全 574 例の層別成績を以下, 軽症, 中等症, 重症の順にその有効率を記載すると, 呼吸器感染症でそれぞれ, 74%, 71%, 49%, 尿路感染症で 73%, 75%, 75%, 肝・胆道系感染症で 50%, 67%, 67% であった。これらをまとめると, 軽症感染症 82 例中有効率 69%, 中等症で 366 例中 71%, 重症 126 例中 52% の有効率が得られ, 全例 574 例でその有効率は 66% であった。

また, これら重症度と基礎疾患の有無により二重層別してみると, 感染症重症度が中等症以上でかつ中等症以上の基礎疾患を有する例 262 例中有効率は 61% であった。

##### 3) 細菌学的効果

推定起炎菌は延べ 439 株が分離され, うち 30 株はグラム陽性菌であった。グラム陰性菌 409 株における消長をみると (以下%は消失率を示す), *E. coli* 62 株中 97%, *Klebsiella* 74 株中 88%, *Enterobacter* 20 株中

90%, *Serratia* 28 株中 96%, *Proteus* 13 株中 100%, *Haemophilus* 66 株中 96%, *Ps. aeruginosa* 112 株中 40%, その他の非醗酵菌 19 株中 32% などであった。

#### 2. まとめ

内科領域では, 574 例の解析対象例が集積され, その背景には, グラム陰性菌感染症を対象としたためか, 特に呼吸器領域でいわゆる難治性因子を有する例が多かった。全体の有効率は 66% であった。うちグラム陰性菌感染症 376 例中有効率 69%, *Ps. a.* 感染症では 114 例中 57%, また前投与抗菌剤無効例 132 例中有効率は 60% であった。

これら症例背景を考慮した場合, 本剤はグラム陰性菌感染症に対して適格な投与方法で用いられれば, 内科臨床領域では効果を期待できうる抗菌剤と考えられた。

なお, 本成績は下記の 46 機関での成績を集積したものであり, 協力機関に謝意を表する次第である。

#### [研究協力機関]

北海道大学	第一内科
北海道大学	第二内科
札幌医科大学	第三内科
札幌鉄道病院	呼吸器内科
岩見沢労災病院	内科
旭川医科大学	第一内科
弘前大学	第三内科
岩手医科大学	第三内科
東北大学	第一内科
東北大学抗酸菌病研究所	内科
いわき市立総合磐城共立病院	呼吸器科
新潟大学	第二内科
信楽園病院	内科
水原郷病院	内科
富山県立中央病院	内科
国立霞ヶ浦病院	内科
東京大学医科学研究所	内科
東京厚生年金病院	内科
東京慈恵会医科大学	第二内科
東京女子医科大学	内科
東京共済病院	内科
順天堂大学	呼吸器内科
東京都立養育院附属病院	内科
虎の門病院	呼吸器科
国立病院医療センター	呼吸器科
杏林大学	第一内科
川崎市立川崎病院	内科
横浜通信病院	内科
神奈川県衛生看護専門学校付属病院	内科

名古屋大学	第二内科
名古屋市厚生院	内科
京都大学結核胸部疾患研究所	内科
関西医科大学	第一内科
多根病院	内科
大阪労災病院	内科
川崎医科大学	呼吸器内科
広島大学	第二内科
国立長門病院	内科
徳島大学	第三内科
九州大学	第一内科
国立療養所南福岡病院	内科
大分医科大学	第二内科
長崎大学	第二内科
長崎大学熱帯医学研究所	内科
熊本大学	第一内科
琉球大学	第一内科

(46機関, 順不同)

#### 4. 泌尿器科

西浦 常雄

岐阜大学泌尿器科

15 機関およびそれらの関連病院の泌尿器科において 539 例に Azthreonam が投与されたが、その中の 509 例について主治医の薬効判定が行なわれていた。この中の 87% が複雑性尿路感染症で、本剤の優れた抗菌力からより難治性の症例が選ばれている。男性 404 例、女性 105 例で、両性ともより高齢者側に傾いていた。

1 日投与量は 1g 6.9%, 2g 89.0%, 4g 3.3%, その他 0.8% で、1 日 2 回が 85.8%, 1 回が 13.6%, 点滴静注 60.7%, 静注 30.8%, 筋注 8.5% であった。投与日数は 5 日前後のものがほとんどであったが、1 週以上のものも 31 例あった。

509 例中著効 119 例 (23.4%), 有効 190 例、やや有効 79 例、無効 121 例で、有効率は 60.7% が得られている。疾患別には単純性腎盂腎炎 (16 例) 88%, 単純性膀胱炎 (4 例) 100%, 複雑性腎盂腎炎 (139 例) 61%, 複雑性膀胱炎 (306 例) 55%, 前立腺炎 (10 例) 70%, 副睾丸炎 (6 例) 67%, 淋菌性尿道炎 (27 例) 100%, 非淋菌性尿道炎 (1 例) 0% で、淋疾における成績が興味深い。重症度別に 1g×2/日の症例のみにそろえてみると、重症 (219 例) 49%, 中等症 (174 例) 64%, 軽症 (26 例) 81% であった。分離菌種別では、単独感染では、386 例中 64% で、*E. coli* (65 例) 91%, *Klebsiella* (21 例) 76%, *Serratia* (53 例) 68%, *Proteus* (20 例) 70%, *P. aeruginosa* (62 例) 66%, *N. gonor-*

*rhoas* (19 例) 100% と、グラム陰性菌全体では 202 例中 73% の有効率であったが、グラム陽性菌では 52 例中の 37% となり、*S. epidermidis* (15) 53%, *S. faecalis* (32) 31% と *S. faecalis* 分離症例の成績が低かった。2 種類の混合感染症例ではグラム陽性菌感染症例の有効率が低く、3 種類以上では 36 例中 33% の有効率にすぎなかった。他剤無効 156 例における有効率は 56% で、PCs 無効例には 64%, 第 I 世代 cephems 無効例は 58%, 第 II, III 世代 cephems 無効例には 55%, その他は 55~60% であった。

509 症例から 644 株が分離されたが、その中の 449 株 (69.7%) が消失した。グラム陰性菌 (479 株) の 71.4% が消失し、グラム陽性菌 (136 株) では 68.4% が消失、その他 (29 株) は 48.3% であった。株数の多い菌種の成績は、*E. coli* (82 株) 74.4%, *Serratia* (78 株) 76.9%, *P. aeruginosa* (100 株) 74.0%, NF-GNR (51 株) 64.7%, *S. faecalis* (81 株) 69.1% であった。

509 症例の成績を分離菌で大別すると、GNR (340 例) 71% 有効、GNR+その他 (63 例) 46%, その他 (74 例) 39%, 不明 (32 例) 34% となり、GNR に対する狭域スペクトラムの特徴が表わされていたが、*P. aeruginosa* 関連症例 (100 例) に 59% の有効率は注目値するものといえよう。

複雑性尿路感染症における UTI 薬効評価基準に合致する症例が 364 例あるので、これらについてさらに詳細な解析を加えた。総合有効率は著効 74 例 (20.3%), 有効 145 例で、60.2% であった。膿尿に対する効果は正常化 32%, 改善 17%, 不変 51% で、最近の cephems の成績と大差はないが、細菌尿に対する効果は、陰性化 43%, 減少 5%, 菌交代 26%, 不変 26% で、菌交代率が高かった。病態群別の総合有効率は、第 1 群 (111 例) 50%, 第 2 群 (44 例) 68%, 第 3 群 (43 例) 79%, 第 4 群 (73 例) 74%, 第 5 群 (49 例) 37%, 第 6 群 (44 例) 64% で、カテーテル留置例の成績が悪いが、これはこれらの症例が元来菌交代を起こしやすく、また本剤の抗菌スペクトルの偏りによるものと思われる。

細菌学的効果は *E. coli* (52 株) 98%, *Klebsiella* (33 株) 91%, *Enterobacter* (30 株) 97%, *Serratia* (64 株) 78%, *Proteus* (45 株) 98%, *P. aeruginosa* (91 株) 69%, NF-GNR (35 株) 57%, *S. epidermidis* (21 株) 62%, *S. faecalis* (64 例) 34% で、結局 500 株の中の 75.2% が消失している。グラム陰性桿菌の MIC は明らかに陽性菌より優れ、211 株中の 40% は 0.78 µg/ml 以下であったが、陽性菌 55 株中の 82% は 12.5 µg/ml 以上であった。

投与方法が 1.0g×2/日 (317 例), 2.0g×1/日 (25 例) および 2.0g×2/日 (13 例) の 3 群について総合有効率をみてみるとそれぞれ 59.9%, 68%, 62%, であり, 各病態群別に検討すると症例数が少ないものもあり, 全体として大差はみられなかった。

以上の成績は基礎的検討の結果を臨床的に裏打ちしたものである。すなわち, 本剤のグラム陰性菌に極めて強い抗菌力と  $\beta$ -lactamase 抵抗性は尿路感染菌の中のグラム陰性菌の消失率を高くし, カテーテル非留置症例では優れた臨床効果が期待される。その反面, グラム陽性菌や嫌気性菌に弱いという抗菌スペクトラムの偏りは, 菌交代が起こりやすいカテーテル留置症例での効果を低下させ, 特に *S. faecalis* などによる菌交代を起こしやすい。しかし実地診療上根治的の化学療法が行なわれる病態はカテーテル非留置例であり, さらに本剤が腸内細菌叢の変動を起こさないということは重大な副作用の減少に連なり極めて有利である。*P. aeruginosa* 感染症例や淋疾に対する好成績はさらに今後の検討が期待される。

## 5. 臨床 (外科系)

由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

外科系すなわち外科, 産婦人科, 耳鼻咽喉科, 眼科でのアズスレオナムの臨床治験結果について述べる。研究協力機関 25 施設に対し厚く御礼申し上げる。

投与総症例は 387 例であるが, 脱落例としてブドウ球菌単独感染例などの治験対象外疾患を筆頭に, 術後感染予防, 抗菌剤併用, 投与日数不足などの各種の理由による 23 例が除外され, 364 例について解析を行なった。

年齢については各年代に広く分布しており, 性別に関しては 20~30 歳代の女性が多くなっている点は産婦人科領域の症例が含まれているためである。

投与日数は 2 週間以内の症例がほとんどで, 総投与量は 10g~20g までが 205 例で最も多い。1 か月間にわたり 50g 以上投与された症例があるが, 副作用はみえない。

1 日の投与量は 2g が最も多く, 84% を占めており, その大部分が 1g 宛 1 日 2 回投与である。1 日投与量別の有効率をみると, 投与量の多いもの程臨床効果が低下している。これは疾患の重症度に関係しているものである。

癌, 糖尿病, 高血圧その他の基礎疾患の有無別に有効率をみると, 有りでは 70.5% で, 無しに比べ約 10% 不良である。

総症例 364 例中の著効, 有効はそれぞれ 73 例, 200 例で有効率は 75% である。各科別にみると外科, 耳鼻咽喉科がそれぞれ 73%, 74% でやや低いと全体的には大差はない。

外科における疾患別の臨床効果についてみると, 肝・胆道系感染症 70 例では 76% の有効率であるが, 胆のうち, 胆管炎で 100%, 胆のう炎で 79% の成績で良好である。

腹腔内感染 90 例では 68% の有効率を示すが, 腹膜炎, 虫垂炎がそれぞれ 80%, 75% の成績であるのに対し, 腹腔内膿瘍, 骨盤内膿瘍がやや劣っている。術後創感染は 71% の有効率である。その他の感染症としては浅在性化膿性疾患, 尿路感染がそれぞれ 83%, 86% の成績であるが, 呼吸器感染では 44% であった。

産婦人科領域では子宮内感染 30 例において 90%, 泌尿器感染 23 例で 91% の優れた有効率を得ているが, 他の感染症はいずれも例数が少ないので, 明言はできない。

耳鼻咽喉科領域では急性中耳炎, 扁桃炎, 術後感染などともに 80% 以上の有効率であるが, 慢性中耳炎, 副鼻腔炎ではそれぞれ約 70%, 40% であった。

眼科領域は各種疾患とも症例数が少ないが, 全体としては 78.6% の有効率である。

分離菌別の臨床効果をみると, 単独感染では *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter* 緑膿菌, ヘモフィルス, 淋菌, ブドウ糖非醗酵菌などが良好な成績であり, グラム陰性桿菌全体では 83% の有効率を示す。グラム陽性球菌, 嫌気性菌感染では当然ながら 50% 以下の有効率である。

2 菌種による混合感染例の臨床効果は *E. coli* と他の菌種, *Proteus* と他の菌種の混合感染例でそれぞれ 80%, 90% の有効率であり, 緑膿菌の混合感染例は 47% である。全体としては 69% の有効率となる。

3 種以上の混合感染例では例数が少ないが全体で 87% の有効率である。

分離菌別の消失率を検討した。グラム陰性桿菌の消失率は良好で, *Proteus* を筆頭に *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* はいずれも 80% 以上の成績であり, グラム陰性桿菌全体では 78.6% の消失率である。これに対しグラム陽性球菌の消失率は全体で約 50% であり, 本剤の特徴を良く表わしている。このことは投与後の出現菌についての成績からも明瞭で, グラム陰性桿菌の出現は数% 前後であるのに対し, *S. faecalis*, *S. aureus*, *epidermidis*, などの陽性球菌の出現が目立っている。

他剤無効例 85 例に対する有効率は 66% である。ペニシリン類および第 1 世代のセファロスポリンなどの使

用例では 80% 以上の有効率であるに対し、第 2 世代以降のセフェム剤、および 2 剤併用群に対しては 50% 前後の有効率である。

Azthreonam 無効の 54 症例について分析してみた。外科の症例に縫合不全や重症例ならびに基礎疾患、合併症を有するものが多かったことが back ground としてあげられる。投与量、投与日数の多いものが多いことも、ある程度これを裏付けていると思われる。また無効例の半数近い症例が、第 2 世代以降のセフェム剤の前投薬が行なわれていた難治例である点も一因と考えられる。

投与前後の分離菌種については、単独感染例、混合感染例とも特に無効の原因となっているとは考えられない。

まとめ：以上外科系 4 科における成績をまとめると、364 症例に対する臨床効果は 273 例、75% に認められ、これを菌群別にみると、①グラム陰性桿菌感染例 163 例では 80% の有効率となり、②グラム陰性桿菌と他菌種の混合感染例 64 例では 73%、③グラム陽性菌、嫌気性菌などの他菌種による 52 例では 54% の有効率である。④また緑膿菌検出例 50 例の有効率は 72% と良好である。⑤なお前投薬無効症例 85 例に対する本剤の効果は 66% に認められた。

## 6. 副作用

斎藤 厚

長崎大学医学部第二内科

全国 86 施設において、Azthreonam が臨床使用された 1,521 症例（内科 601 例、泌尿器科 533 例、外科 223 例、産婦人科 74 例、耳鼻科 76 例および眼科 16 例）について、個々のケースカードをもとに副作用および検査値異常の出現頻度を調査した。

副作用の発現例数は 32 例（2.1%）で、このうち副作用発現のため投与を中止されたものが 23 例（1.5%）であった。性、年齢別副作用発現頻度をみると、男性 14 例（1.5%）、女性 18 例（3.1%）と女性の方がやや高く年齢別にみると 40~49 歳（5.0%）にやや高い傾向がみられた。

副作用の種類は、発疹（8 例）、発熱（7 例）、発疹・発熱（3 例）のアレルギー症状 18 例、1.2%、嘔気・嘔吐（2 例）、下痢（5 例）の消化器症状 7 例 0.5%、しびれおよびふるえ各 1 例、その他注射部疼痛（1 例）、胸部不快感および圧迫感（3 例）および血圧下降（1 例）などであった。本剤 2g 点滴静注で胸内苦悶、血圧下降し、いわゆるショック症状を呈した 1 症例は副腎皮質ホルモン使用し、発症から 2 時間後は臨床症状は改善した

が、このほか、特に処置をせず本剤を中止することで改善した胸部不快感・圧迫感を訴えた 3 例を含め、この 4 例はいずれも似かよった臨床症状を呈しており、いずれも本剤によるもの確信は得られていないが、今後注意を有するものであろう。その他の副作用はいずれも従来の  $\beta$ -lactam 剤でみられるものと同じ種類のもので、最近開発されている Cephem 剤の副作用の発現（3~4%）に比べ、本剤は 2.1% の発現率であり、最も低いものであった。

1 日投与量別、投与方法別の副作用の発現率の相違は 1 日 2g 使用で、朝夕 1g ずつの点滴静注例が圧倒的に多く、症例数に大きな偏りがみられたが、1 日投与量 1g のもの 55 例中 5 例、9.1%、2g のもの 1,266 例中 22 例 1.7% と前者の副作用発現率が高く、静注法（384 例中 5 例、1.3%）より点滴静注法（1,066 例中 24 例、2.3%）の方がやや多い傾向であった。

副作用発現までの日数は 1 日目 13 例（0.86%）、2 日目 7 例（0.47%）、3 日目 2 例（0.13%）、4 日目 1 例（0.07%）と日を追って減少し、初日が高い結果であった。しかし、8~14 日目（521 例中 6 例、1.15%）、15 日目以上使用して 1 例（0.9%）、いずれもアレルギー症状の発現がみられていた。投与 5 日以降では消化器症状、神経症状などの発現は皆無で、アレルギー反応のみ、遅く発現する症例が僅かながら存在した。

臨床検査値異常については、各項目別に一定の基準を設けて判定を行なった。本剤との関連あり 23 例、関連が疑われる 46 例、不明 43 例、合計 112 例（7.36%）に異常値が認められた。GOT 上昇 14 例、GPT 上昇 10 例、GOT、GPT 上昇 53 例、Al-phos. 上昇 7 例など肝・胆道系酵素の上昇例が 112 例中 94 例（83.9%）を占めた。その他、好酸球増多 18 例（2.0%）、血小板減少、リンパ球増加、BUN、クレアチニン上昇各 1 例がみられた。いずれもこれらによると思われる臨床症状を呈したものはなく、治療終了による本剤の中止後、速やかに正常に復したものが大部分であった。GOT、GPT の上昇の程度は 80% 以上のものが 100 単位以下の上昇であった。GOT 上昇の最高のもは 227 単位、GPT では 433 単位で、500 あるいは 1,000 単位以上の高度の変化を来したものはなかった。

以上を要約すると本剤の副作用の発現頻度は 2.1% と従来の  $\beta$ -lactam 剤のなかでは低いものであり、発熱や発疹などのアレルギー症状や嘔吐、下痢などの消化器症状が主なものであった。いずれも症状は軽いもので、本剤中止により速やかに改善するものがほとんどであった。胸内苦悶感、血圧低下を来した症例が 1 例存在し、本剤の中止と適正な処置により 2 時間後は改善した。本

剤との関連性の確証は得られず、僅か1症例ではあるが今後留意しておく事項と思われる。

臨床検査値異常はその約80%がGOT, GPTの上昇で、従来の $\beta$ -lactam剤(特に最近のCephem剤)と比較してみるとやや高い傾向にはあったが有意差のあるものではなかった。その他の検査値の異常はむしろ低率の傾向にあり、いずれも重篤なものはみられなかった。

本剤の構造式からも推測されることであったが、最近Cephem系抗生剤で問題となっているアンタビユース様作用、血液凝固異常、出血傾向はもちろんみられなかった。

## おわりに

原 耕 平

長崎大学第二内科

小林 宏 行

杏林大学第一内科

演者らが述べた基礎的ならびに臨床的成績をまとめ、次のように要約することができる。

### 1. 抗菌力

a) グラム陰性菌、特に *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* に対し強い抗菌力を示したが、グラム陽性菌、嫌気性菌に対する抗菌力は弱かった。

b) 各種細菌産生の $\beta$ -ラクタマーゼに対し高い安定性を示すとともに、デヒドロペプチダーゼに対しても分解されず極めて安定であった。また、グラム陰性菌のセファロスポリナーゼ誘導能もほとんどみられなかった。

### 2. 臓器内濃度

a) 血中濃度：静注および点滴静注で投与量に比例して高い血中濃度が得られ、その半減期は1.7時間であった。

b) 尿中排泄：尿中へは投与後24時間以内に投与量の70~80%が未変化体として排泄され、加水分解性の代謝産物は約5%排泄された。

c) その他、喀痰、胆汁を含むヒト臓器中への移行も良好で、中程度の移行を示すセフェム剤とほぼ同等と考えられた。

### 3. 臨床効果

総数1,447例の有効率は67%で、呼吸器感染症では66%、尿路感染症では63%、肝・胆道感染症では73%、腹膜炎では69%であった。敗血症24例では有効率71%で、起炎菌の判明している19例では有効率74%であった。

### 4. 細菌学的効果

グラム陰性菌(1,173株)に対する消失率は75%で、グラム陽性菌(284株)に対する消失率は61%であった。*P. aeruginosa*は264株分離されたが、その消失率は59%であった。また投与後出現株は359株で、グラム陽性菌が60%(その主なものは*S. faecalis*の30%)、グラム陰性菌は27%であった。

### 5. 副作用

1,521例中32例(2.1%)にみられたが、重篤なものはなく、主なものは発熱と発疹(1.2%)であった。また臨床検査値の異常は112例に発現したが、ほとんどが一過性で、その主なものはGOTやGPTの上昇であった。