

Azthreonam (SQ 26, 776) の臨床分離株感受性ならびに *S. aureus* 髄膜炎家兎における髄液中移行について

春田恒和・大倉完悦・黒木茂一

神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕

神戸市立看護短期大学・神戸市立中央市民病院小児科

新 monobactam 系抗生剤 Azthreonam (SQ 26, 776) について基礎的研究を行なった。

本剤の各種臨床分離株に対する MIC を Cefazolin, Latamoxef, Cefotaxime と比較した。*S. aureus* に対してはすべて $>100 \mu\text{g/ml}$ で、他の 3 剤に及ばなかったが、*Serratia*, *P. aeruginosa* では、本剤が最も優れていた。*E. coli*, *K. pneumoniae* では、Cefotaxime と比べて、前者でほぼ同等、後者では約 1 段階高い MIC であったが、他の 2 剤よりは優れていた。

S. aureus 髄膜炎家兎 4 羽に対する本剤 100 mg/kg 静注後の血中濃度のピークは、全例投与後 15 分にあり、平均 $269 \pm 44.3 \mu\text{g/ml}$ 、髄液中濃度のピークは全例 45 分にあり、平均 $10.0 \pm 2.16 \mu\text{g/ml}$ 、髄液血清比百分率は 3.7%、血中濃度半減期は平均 35.9 分、髄液中濃度のそれは 88.5 分で、その髄液血清比は 2.47、曲線下面積髄液血清比百分率は、15~60 分 4.28%、15~120 分 6.53%、15~180 分 7.81% で、本剤の髄液中への移行効率は、 β -lactam 剤のうち中位と考えられた。本剤を単独で化膿性髄膜炎に使用するとすれば、その抗菌域から起炎菌判明後の第二次選択剤と位置づけざるばかりはないが、Ampicillin との併用によって相互の欠点を補えれば、第一次選択剤として使用できると考えられるので、その適否を検討する価値があるであろう。

Azthreonam (SQ 26, 776) は米国スクイブ社で化学的に合成された monobactam 系抗生剤で¹⁾、グラム陰性球菌および桿菌に非常に強い抗菌力を示す反面、グラム陽性菌および嫌気性菌にはほとんど作用しないという特徴をもち、各種 β -lactamase に極めて安定であり²⁻⁸⁾、マウス実験的感染症にも優れた効果が認められる⁹⁾。本剤筋注、静注後の血中濃度半減期は 1.6~1.7 時間で、24 時間までに約 66% が未変化で尿中に排泄される¹⁰⁾。

前臨床試験および臨床第 I 相試験において本剤の高い安全性が認められたので、1982 年 9 月から全国規模の研究組織によって基礎的、臨床的研究が行なわれた結果、その成績は 1983 年 11 月の第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会において新薬シンポジウムとして討議され、本剤の有効性、安全性が認められた¹¹⁾。われわれもその一員として基礎的研究を行ない、若干の知見を得たので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離株感受性

当院中検において各種臨床材料から分離された *S. aureus* 17 株、*E. coli* 44 株、*K. pneumoniae* 22 株、*Serratia* 7 株、*P. aeruginosa* 16 株、計 106 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学

会法¹²⁾に準じて測定し、Cefazolin (CEZ), Latamoxef (LMOX), Cefotaxime (CTX) と比較した。接種菌量は 10^6 cells/ml とした。

2. 髄液中移行

体重 2 kg 前後の白色健常家兎 4 羽に、既報¹³⁾の方法で *S. aureus* 髄膜炎を惹起し、本剤 100 mg/kg を静注後、15 分ごとに 8 回、次いで 30 分ごとに 2 回、すなわち 3 時間までに計 10 回血液、髄液を採取し、これら試料中の本剤濃度を測定、得られた濃度曲線から曲線下面積 (AUC) および半減期 ($T_{1/2}$) を算出した¹³⁾。なお最後の検体採取後家兎を屠殺剖検し、髄膜炎を確認した。

薬剤濃度の測定には、*E. coli* ATCC 27166 株を検定菌とする paper disc 法を用いた。使用培地は、1 リットル中にペプトン 6.0 g、酵母エキス 3.0 g、肉エキス 1.5 g、ブドウ糖 1.0 g、寒天 14.0 g を含み、pH は 6.6 である。Standard は 1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) で作製した。本法の測定下限は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。

II. 成績

1. 臨床分離株感受性

成績を Table 1 に示した。*S. aureus* 17 株に対する本剤の MIC はすべて $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。*E. coli* 44

株では、本剤の MIC は 0.0125~0.2 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CEZ よりは遙かに優れ、LMOX の、分布域が 0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、ピークが 0.1 $\mu\text{g/ml}$ より 1 段階優れていた。CTX はピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と本剤と同等であったが、分布域が 0.0125~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と本剤より広がった。*K. pneumoniae* 22 株では、本剤は 0.025~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 0.1 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CEZ より遙かに、LMOX よりは 1 段階優れているが、CTX の分布域 0.0125~0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、ピーク 0.025 $\mu\text{g/ml}$ には及ばなかった。本剤は *Serratia* 7 株では 0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa*

16 株では 3.12~25 $\mu\text{g/ml}$ (ピーク: 6.25 $\mu\text{g/ml}$) に分布し、CEZ はもちろん、LMOX、CTX より明らかに優れていた。

2. 髄液中移行

本剤 100 mg/kg 静注後の各採取時点における血中、髄液中濃度を Table 2 に示した。血中濃度のピークは全例投与後 15 分にあり、170~375 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 269 \pm 44.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。髄液中濃度のピークは全例 45 分にあり、5.2~15.6 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 10.0 \pm 2.16 $\mu\text{g/ml}$ で、最高濃度の髄液血清比百分率は 1.7~5.2%、平均 3.7% であった。

Table 2 The serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of Azthreonam after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis of rabbits

($\mu\text{g/ml}$)

Rabbit No.	Specimen	Minutes after an i.v. administration									
		15	30	45	60	75	90	105	120	150	180
1	Serum	375	320	255	162	116	89	52	35.5	25.6	17.0
	CSF	9.0	10.8	15.6	14.0	12.5	11.8	10.2	8.2	7.5	6.8
2	Serum	300	248	190	144	89	69	48	40	33.5	19.4
	CSF	2.3	4.6	5.2	5.0	5.0	4.7	4.9	4.6	3.9	3.1
3	Serum	230	190	152	98	69	46	37.5	25	17.0	11.5
	CSF	5.8	8.8	10.4	8.4	7.5	7.0	6.5	3.2	2.75	2.25
4	Serum	170	130	105	81	45	32.5	21.5	15.5	10.2	5.9
	CSF	6.2	7.6	8.8	8.8	8.6	6.6	6.0	4.2	3.4	2.65
Mean \pm S.E.*	Serum	269 \pm 44.3	222 \pm 40.6	176 \pm 31.7	121 \pm 19.0	79.8 \pm 15.1	59.1 \pm 12.5	39.8 \pm 6.81	29.0 \pm 5.47	21.6 \pm 5.07	13.5 \pm 3.01
	CSF	5.83 \pm 1.37	7.95 \pm 1.30	10.0 \pm 2.16	9.05 \pm 1.86	8.40 \pm 1.56	7.53 \pm 1.51	6.90 \pm 1.15	5.05 \pm 1.09	4.39 \pm 1.06	3.70 \pm 1.05

* S.E. : standard error

Table 3 The half-lives ($T_{1/2}$) and areas under the curve (AUC) of Azthreonam after an intravenous administration of 100mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis of rabbits

Rabbit No.	$T_{1/2}$ (min.)			AUC (min \cdot $\mu\text{g/ml}$)								
	CSF	Serum	CSF/ Serum	15~60 min.			15~120 min.			15~180 min.		
				CSF	Serum	%	CSF	Serum	%	CSF	Serum	%
1	106	34.0	3.12	568.5	12,652.5	4.49	1,252.5	17,988.75	6.96	1,702.5	19,544.25	8.71
2	199	40.3	4.94	201.75	9,900	2.04	492.75	14,370	3.43	725.25	16,266	4.46
3	57.1	35.7	1.60	394.5	7,590	5.20	796.5	10,800	7.38	960.75	11,857.5	8.10
4	64.2	32.3	1.99	358.5	5,407.5	6.63	774	7,616.25	10.2	978.75	8,243.25	11.9
Mean	88.5	35.9	2.47	380.85	8,895	4.28	829.05	12,700.5	6.53	1,092	13,986	7.81

血中および髄液中濃度の $T_{1/2}$ および AUC とそれぞれの髄液血清比を Table 3 に示した。血中濃度 $T_{1/2}$ は 32.3~40.3 分、平均 35.9 分、髄液中濃度 $T_{1/2}$ は 57.1~199 分とかなりのばらつきがあったが、平均は 88.5 分で、 $T_{1/2}$ 髄液血清比は 1.60~4.94、平均 2.47、AUC 髄液血清比百分率は、15~60 分 2.04~6.63%、平均 4.28%、15~120 分 3.43~10.2%、平均 6.53%、15~180 分 4.46~11.9%、平均 7.81% であった。

III. 考 按

本剤の抗菌力についての今回の成績は、シンポジウムの全国集計成績¹¹⁾とほぼ同等であり、海外の報告^{2,4~8)}と比べても大差はない。

髄液中移行についての今回の成績では、他の β -lactam 剤と比べて、Ceftizoxime, Cefpiramide に比較的近く、CTX, LMOX, Ceftriaxone, Ceftazidime, Ampicillin には及ばないが、Penicillin G, Cefmenoxime, Cefotetan よりは明らかに優れており、移行効率は中等度、 $T_{1/2}$ 髄液血清比は大きい方に属すると考えられた^{14,15)}。SCHELD ら¹⁶⁾は、本剤の髄液血清比百分率は $22.9 \pm 5.3\%$ と、Ampicillin の $12.6 \pm 3.6\%$ より高かったことを報告しているが、持続点滴静注時の濃度の髄液血清比をみた成績で、髄膜炎がなくても良好な移行を示すことが公認されている Chloramphenicol でも $26.5 \pm 3.4\%$ と、 β -lactam 剤や Gentamicin とほとんど差がない点に疑問がもたれ、われわれの成績との直接の比較は困難である。

いずれにしても髄膜炎の主要起炎菌が *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *H. influenzae*, *E. coli* の 4 菌種である¹⁷⁾ことからすれば、本剤単独投与では半分は失敗することになるから、起炎菌判明後の第二次選択剤とならざるを得ない。

しかし化膿性髄膜炎においてももっとも大切なのは、起炎菌判明前の化学療法であり、主要 4 菌種を確実にカバーできる CTX, Ceftriaxone も *Listeria monocytogenes*, *S. faecalis* に対しては無力である。本剤の場合、はじめから使うとすれば、そのグラム陽性菌全体に対する弱点を補う必要上、Ampicillin と併用せざるを得ないが、併用すればこの両菌種は自然にカバーされることとなり、問題は解消する。しかし LMOX を Ampicillin と併用すると、Ampicillin の髄液中移行が抑制される¹⁸⁾が、本剤の場合はどうか、また併用効果や β -lactamase 誘導能の有無についても今後検討する必要がある。

文 献

1) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH, N. H. GEORGOPAPADAKOU & J. S. WELLS: Mono-

- bactams—monocyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 1~16, 1981
- 2) NEU, H. C. & P. LABTHAVIKUL: Antibacterial activity of a monocyclic β -lactam SQ 26,776. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 111~122, 1981
- 3) PHILLIPS, I.; A. KING, K. SHANNON & C. WARREN: SQ 26,776: *in vitro* antibacterial activity and susceptibility to β -lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 103~110, 1981
- 4) WISE, R.; J. M. ANDREUS & J. HANCOX: SQ 26,776, a novel β -lactam: an *in-vitro* comparison with other antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 39~47, 1981
- 5) NORRBY, R.; K. FRIBERG & S. E. HOLM: *In-vitro* antibacterial activity of SQ 26,776. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 69~76, 1981
- 6) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH & N. H. GEORGOPAPADAKOU: Aztreonam (SQ 26,776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic Gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21(1): 85~92, 1982
- 7) FAINSTEIN, V.; S. WEAVER & G. P. BODEY: Comparative *in vitro* study of SQ 26,776. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21(2): 294~298, 1982
- 8) JACOBUS, N. V.; M. C. FERREIRA & M. BARZA: *In vitro* activity of aztreonam, a monobactam antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22(5): 832~838, 1982
- 9) BONNER, D. P.; R. R. WHITNEY, C. O. BAUGHN, B. H. MILLER, S. J. OLSEN & R. B. SYKES: *In-vitro* properties of SQ 26,776. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 123~130, 1981
- 10) SWABB, E. A.; S. M. SINGHVI, M. A. LEITZ, M. FRANTZ & A. A. SUGERMAN: Metabolism and pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24(3): 394~400, 1983
- 11) 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, Azthreonam (SQ 26,776), 東京 1983
- 12) 五島 嗟智子, 徐慶一郎, 河喜多龍祥, 小酒井望, 三橋 進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 制定, 1974 改訂). *Chemotherapy* 29 (1): 76~79, 1981
- 13) MORIKAWA, Y.: Comparative pharmacokinetics of ampicillin and carbenicillin in the cerebrospinal fluid of rabbits with staphy-

- lococcal meningitis with reference to half-lives and areas under the curve. *Jap. J. Antibiotics* 34(2) : 211~218, 1981
- 14) 小林 裕, 春田恒和, 黒木茂一, 大倉完悦: Ceftazidime (SN 401) に関する基礎的研究—臨床分離株感受性ならびに黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎における髄液中移行—. *Chemotherapy* 31 (S-3) : 125~131, 1983
- 15) 小林 裕, 春田恒和, 大倉完悦, 黒木茂一, 筒井孟: 小児科領域における Cefmenoxime に関する基礎的, 臨床的検討. *Jap. J. Antibiotics* 35 (11) : 2555~2568, 1982
- 16) SCHELD, W. M.; J. P. BRODEUR, J. C. GRATZ, P. FORESMAN & G. RODEHEAVER: Evaluation of aztreonam in experimental bacterial meningitis and cerebritis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24(5) : 682~688, 1983
- 17) 小林 裕, 春田恒和, 森川嘉郎, 藤原 徹: 本邦における 1966 年以降 13 年間の小児化膿性髄膜炎の動向—127 施設におけるアンケート調査成績—. *Jap. J. Antibiotics* 32 (2) : 795~805, 1979
- 18) OKURA, K.; T. HARUTA & Y. KOBAYASHI: Pharmacokinetics in the cerebrospinal fluid after simultaneous administration of latamoxef and ampicillin to rabbits with staphylococcal meningitis. *Jap. J. Antibiotics* 37 (9) : 1637~1646, 1984

AZTHREONAM (SQ 26, 776) SENSITIVITY AGAINST CLINICAL ISOLATES, AND ITS CEREBROSPINAL FLUID TRANSFER IN RABBITS WITH *S. AUREUS* MENINGITIS

TSUNEKAZU HARUTA, KAN-ETSU OHKURA and SHIGEKAZU KUROKI

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

YUTAKA KOBAYASHI

Kobe City College of Nursing

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

The fundamental properties of Azthreonom (AZT), one of the new monobactam antibiotics, were studied.

MIC values of AZT against clinical isolates were compared with those of Cefazolin, Latamoxef and Cefotaxime. MIC values of AZT was 100 $\mu\text{g/ml}$ or more against *S. aureus* and was inferior to MICs of the other antibiotics. MICs of AZT, however, was the best against *Serratia* and *P. aeruginosa*. When MICs of AZT was compared with those of Cefotaxime against *E. coli* and *K. pneumoniae*, they were almost equivalent against the former and high at one level against the latter but superior to those of other two antibiotics.

The peak of blood level reached 15 minutes after the intravenous administration at 100 mg/kg in all 4 rabbits with *S. aureus* meningitis and the average peak level was $269 \pm 44.3 \mu\text{g/ml}$. The drug level in the cerebrospinal fluid reached the peak in 45 minutes after drug administration in the all ($10.0 \pm 2.16 \mu\text{g/ml}$ in average). The drug level ratio between serum and cerebrospinal fluid was 3.7%, and the serum half-life was 35.9 minutes in average. The cerebrospinal fluid half-life was 88.5 minutes in average. The ratio of the half-life in the cerebrospinal fluid to that in the serum was 2.47. AUC cerebrospinal fluid/serum ratio was 4.28%, 6.53% and 7.81% for 15~60 minutes, for 15~120 minutes and for 15~180 minutes, respectively, after the drug administration. AZT transfer efficiency into the cerebrospinal fluid was in the middle among the β -lactams. If AZT alone is used in the treatment of purulent meningitis, it is the only way to allocate AZT as the second choice drug to be used after identifying the pathogen due to its antibacterial spectrum, but when a concomitant administration of AZT with Ampicillin covers the mutual demerits on their spectra, it is considered that AZT will be shifted into the first choice. Therefore, it may be worthwhile to study AZT concomitant therapies with other antibiotics.