

## Azthreonom (SQ 26,776) の主として呼吸器感染症に対する治験

長浜文雄・佐々木雄一

岩見沢労災病院内科

中林武仁・小六哲司

国立札幌病院呼吸器科

黒田練介

市立岩見沢総合病院内科

久世彰彦・三橋修

国立療養所札幌南病院内科

池田裕次

国立療養所道北病院内科

今寛

社会保険中央病院内科

我々は道内6施設協同で Azthreonom の臨床効果と安全性について検討し、次の結果を得た。対象は過半数が 60 歳以上で、76.7% に合併症を有する概ね難治性呼吸器感染症 29 例(肺炎 13, 気管支拡張症 7, 慢性気管支炎 5, 肺膿瘍 2, 膿胸および DPB 各 1) および UTI 1 例の 30 症例であった。

- 1) 本剤 1 回 1.0g, 1 日 2 回 D.I. の 12 例は 3~20 日間で有効率 66.7%。
- 2) 本剤 1 回 2.0g, 1 日 2 回 D.I. の 2 例は 5~8 日間で有効例なし。
- 3) 本剤 1 回 1.0g, 1 日 2 回 I.V. の 6 例は 13~23 日間で有効率 100%。
- 4) 本剤 1 回 2.0g, 1 日 2 回 I.V. の 5 例は 11~17 日間で有効率 100%。
- 5) 本剤 1 回 1.0g, 1 日 2 回 I.M. の 4 例は 13~19 日間で有効率 50.0%。
- 6) 喀痰中細菌 20 株中本治療により消失 10 株 (55.0%), 減少 4 株 (20.0%), 内訳は *P. aeruginosa* 13 株中消失 4 (30.8%), 減少 4 (30.8%), 菌交代 1 (7.7%) *K. pneumoniae* 3 株中 2 株消失, 1 株菌交代, その他 *E. coli*, *E. cloacae*, *K. ozaenae*, *S. aureus* 各 1 株宛はいずれも菌消失をみた。
- 7) 副作用は本剤 1.0g, 1 日 2 回, 6 日間使用の 66 歳男子の UTI 例で一過性軽度の GOT, GPT 上昇例をみたが, 1 回 3.0g, 1 日 2 回 30 日間総使用量 180g の 82 歳女子の D.I. 例で全く副作用は認められなかった。

以上より本剤は呼吸器感染症患者に使用して有効かつ安全な薬剤であると考えられた。

Azthreonom (SQ 26,776) は 1980 年, 米国 Squibb 社で L-threonine から全化学合成した新しい単環系  $\beta$ -lactam 抗生物質である。その特徴<sup>1)</sup>として, ① *in vitro* 試験でグラム陰性菌である緑膿菌, 大腸菌, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* などに対して強い抗菌力を示すが, グラム陽性菌および嫌気性菌に対しては抗菌力は弱い。② 各種グラム陰性桿菌によるマウス実験感染に対し, *in vitro* における抗菌力に優る生体内効果が認められる。③ 各種  $\beta$ -lactamase および Dehydropepti-

dase に対して極めて安定。④ 健康成人男子を対象とした静脈内投与試験で投与量に比例した充分な血中濃度が得られ, その半減期は 1.63~1.85 時間。また本剤は体内で殆ど代謝を受けず, 大部分が未変化体のまま尿中へ排泄され, 投与後 24 時間までの尿中回収率は 60~70% である。⑤ 全化学合成品であるからアレルギー反応の出現は殆ど認められない。⑥ 一般毒性試験, 生殖試験, 一般薬理試験, 臨床第一相治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。我々も北海道内 6 施設協

Table 1 Clinical results with Azthreonom

Case No.	Name Age, Sex	Diagnosis (Severity)	Complication (Severity)	Dose (g×times×day) (Route)	Isolated organism	Effect		Side effect
						Clinical	Bacteriological	
1	M. I. 52, F	DPB (Moderate)	Lung fibrosis (Moderate)	1.0×2×20 (D. I.)	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Decreased	(-)
2	Y. N. 53, M	Pneumonia (Moderate)	Rt hemiplegia (Slight)	1.0×2×3 (D. I.)	Normal flora	Unknown	Unknown	(-)
3	K. S. 59, M	Bronchiectasis (Moderate)	(-)	1.0×2×15 (D. I.)	<i>E. cloacae</i>	Good	Eradicated	(-)
4	K. M. 35, M	Pneumonia (Moderate)	DPB (Severe)	1.0×2×9 (D. I.)	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Decreased	(-)
5	T. N. 64, F	Lung abscess (Severe)	Bronchiectasis (Severe)	1.0×2×15 (D. I.)	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Eradicated	(-)
6	T. H. 33, F	Pneumonia (Moderate)	(-)	1.0×2×17 (D. I.)	Normal flora	Excellent	Unknown	(-)
7	I. H. 64, M	Bronchiectasis (Severe)	(-)	1.0×2×14 (D. I.)	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Decreased	(-)
8	S. T. 77, M	Chr. bronchitis (Moderate)	Cirrhotic lung pleural tbc. (Moderate)	1.0×2×11 (D. I.)	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	Decreased	(-)
9	T. M. 40, M	Bronchiectasis (Moderate)	Old lung tbc. (Moderate)	1.0×2×19 (I. M.)	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	Unchanged	(-)
10	M. F. 61, F	Pyothorax (Moderate)	Old lung tbc. Chr. hepatitis (Moderate)	1.0×2×16 (I. M.)	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	Unchanged	(-)
11	T. N. 68, F	Chr. bronchitis (Severe)	Old lung tbc. (Moderate)	1.0×2×13 (I. M.)	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Unchanged	(-)
12	M. G. 54, F	Pneumonia (Moderate)	Bronchiectasis (Moderate)	2.0×2×11 (I. V.)	<i>P. aeruginosa</i>	Excellent	Eradicated	(-)
13	K. S. 59, M	Pneumonia (Moderate)	Bronchiectasis (Moderate)	2.0×2×15 (I. V.)	<i>P. aeruginosa</i>	Excellent	Eradicated	(-)
14	Y. U. 66, F	Pneumonia (Severe)	Lung fibrosis (Moderate)	1.0×2×13 (D. I.)	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	Unchanged	(-)
15	E. U. 85, F	Pneumonia (Moderate)	Hypertension (Slight)	1.0×2×18 (D. I.)	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	(-)
16	S. N. 82, M	Pneumonia (Moderate)	Hypertension (Slight)	1.0×2×3 (D. I.)	Normal flora	Fair	Unknown	(-)
17	G. S. 77, M	Pneumonia (Severe)	Lung emphysema (Severe)	1.0×2×17 (I. V.)	<i>K. pneumoniae</i>	Good	( <i>Acinetobacter</i> ) Replaced	(-)
18	S. S. 82, F	Lung abscess (Severe)	(-)	3.0×2×30 (D. I.)	<i>K. pneumoniae</i>	Excellent	Eradicated	(-)
19	K. O. 66, M	UTI (Slight)	Lung cancer (Slight)	1.0×2×6 (D. I.)	Normal flora	Good	Unknown	Elevation (+) GOT, GPT
20	Y. S. 56, M	Pneumonia (Moderate)	Lung cancer (Moderate)	2.0×2×5 (D. I.)	Normal flora	Poor	Unknown	(-)
21	T. K. 64, M	Chr. bronchitis (Moderate)	(-)	2.0×2×8 (D. I.)	<i>K. ozuena</i>	Poor	Eradicated	(-)
22	O. S. 60, M	Bronchiectasis (Moderate)	(-)	2.0×2×16 (I. V.)	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	(-)
23	T. M. 68, M	Pneumonia (Slight)	Allergic bronchitis (Moderate)	1.0×2×13 (I. V.)	Normal flora	Good	Unknown	(-)
24	S. K. 59, M	Chr. bronchitis (Moderate)	Lung emphysema (Moderate)	1.0×2×23 (I. V.)	Normal flora	Good	Unknown	(-)
25	O. S. 60, M	Bronchiectasis (Moderate)	(-)	1.0×2×16 (I. V.)	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Eradicated	(-)
26	S. Y. 59, M	Pneumonia (Slight)	Bronchiectasis (Slight)	1.0×2×17 (I. V.)	Normal flora	Good	Unknown	(-)
27	K. S. 74, M	Pneumonia (Moderate)	Bronchiectasis, Old lung tbc. (Moderate)	2.0×2×17 (I. V.)	Normal flora	Excellent	Unknown	(-)
28	H. T. 59, F	Chr. bronchitis (Severe)	Old lung tbc. (Slight)	1.0×2×14 (I. V.)	Normal flora	Good	Unknown	(-)
29	H. Y. 36, M	Bronchiectasis (Moderate)	Old lung tbc. (Slight)	2.0×2×16 (I. V.)	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Eradicated	(-)
30	Y. I. 74, F	Bronchiectasis (Moderate)	Spine caries (Severe)	1.0×2×13 (I. M.)	<i>P. aeruginosa</i>	Good	( <i>Acinetobacter</i> ) Replaced	(-)

Table 2 Laboratory findings before and after Azthreonam therapy

Case No.	Before(B) After (A)	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^3$ )	Plt. ( $\times 10^4$ )	CRP	ESR (1hr)	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creat.
1	B	491	13.0	41.3	188	5.5	3(+)	26	9	8	4.6	7.4	1.0
	A	432	12.5	39.8	120	12.6	(-)	8	9	6	3.0	9.9	0.6
2	B	570	14.7	50.1	113	14.7	6(+)	14	16	20	6.6	18.1	1.0
	A	485	13.5	38.8	37	18.4	(-)	10	21	25	5.4	14.0	0.8
3	B	315	11.6	32.6	110	38.8	5(+)	128	12	10	8.4	7.2	0.7
	A	326	11.2	31.4	84	27.4	2(+)	64	22	16	9.4	17.6	0.9
4	B	464	13.2	41.5	82	33.2	(+)	25	9	6	73	9	0.8
	A	472	13.2	41.5	66	28.2	(-)	24	38	25	75	12	1.0
5	B	461	12.3	38.7	60	9.2	2(+)	30	14	9	9.6	23.1	1.2
	A	446	10.2	36.3	37	9.8	(-)	12	15	11	7.5	32.4	1.3
6	B	397	12.5	36.4	105	36.4	3(+)	78	13	6	3.7	10.5	1.0
	A	401	12.1	35.6	57	25.9	(-)	10	12	3	3.5	10.5	1.0
7	B	429	10.9	36.0	63	34.1	4(+)	62	30	22	137	10	0.8
	A	406	10.5	34.5	70	29.5	2(+)	53	24	17	110	9	0.8
8	B	436	14.3	45.5	64	14.5	( $\pm$ )	33	78	57	61	11	1.0
	A	371	12.2	39.0	49	17.3	( $\pm$ )	43	50	40	58	8	0.8
9	B	471	13.0	40.0	93	34.0	2(+)	85	7	8	49	6.8	0.65
	A	446	12.0	38.1	91	35.0	(+)	58	12	9	44	7.3	0.73
10	B	392	12.5	37.5	67	10.4	(+)	21	60	50	88	12.5	0.92
	A	426	13.4	40.3	62	13.4	(+)	30	61	50	92	19.3	0.9
11	B	455	13.2	41.0	74	—	—	—	25	15	50	7.5	0.5
	A	403	11.7	36.6	76	—	—	—	25	19	38	7.8	0.51
12	B	406	12.2	42.1	79	30.2	3(+)	52	10	5	6.4	16.3	0.7
	A	406	12.3	41.5	47	31.5	(-)	37	23	17	5.5	14.8	0.8
13	B	412	13.2	39.4	109	23.0	3(+)	86	12	10	12.2	16.1	0.8
	A	420	13.2	39.3	65	29.6	(+)	50	20	15	11.9	19.7	0.7
14	B	339	11.1	29.9	53	21.7	4(+)	108	13	10	10.2	15.7	0.7
	A	370	11.0	37.8	39	10.8	6(+)	88	17	5	6.7	29.8	1.1
15	B	411	13.5	37.9	84	29.7	3(+)	41	21	16	5.5	12.7	0.9
	A	492	15.6	50.2	46	19.5	(-)	25	23	13	7.7	14.0	0.8
16	B	287	8.4	28.6	81	24.0	6(+)	125	21	12	2.6	17.4	0.9
	A	306	9.0	29.2	51	38.4	(+)	105	21	10	3.8	19.4	0.9
17	B	407	13.6	38.9	76	23.8	(+)	5	15	13	5.2	20.7	0.7
	A	363	10.9	39.0	85	22.3	(+)	5	13	10	4.1	24.4	0.8
18	B	379	11.8	35.8	214	56	5( $\pm$ )	114	10.8	12.4	179.6	9.5	0.6
	A	363	11.3	34.3	54	50	( $\pm$ )	81	20.0	11.0	195.0	11.3	0.6
19	B	382	12.5	37.9	145	—	6(+)	163	34	42	354	19	1.1
	A	371	—	—	41	—	3(+)	94	69	61	387	17	—
20	B	427	12.9	38.3	182	48	6(+)	116	21	14	301	18.5	0.9
	A	402	12.0	35.7	176	46	6(+)	117	18	27	154	7.4	0.8
21	B	437	14.7	41.2	90	18	(-)	7	24.6	37.4	113	13.4	1.0
	A	449	14.5	42.3	99	—	6(+)	53	107.8	163.5	123	20.7	1.0
22	B	424	12.9	38.8	150	22.7	6(+)	59	7	4	8.4	13.8	0.7
	A	415	11.8	38.6	82	45.5	(-)	48	12	10	9.3	16.5	0.3
23	B	503	15.1	45.5	65	32.1	3(+)	49	21	11	7.7	20.2	1.1
	A	463	14.3	42.2	67	46.3	(-)	18	38	38	6.8	12.7	1.0
24	B	557	15.0	49.1	113	13.8	6(+)	24	15	12	6.0	11.5	0.9
	A	575	15.8	51.4	56	14.3	(-)	5	22	24	4.9	11.6	0.9
25	B	427	13.2	44.1	80	29.6	4(+)	110	9	8	9.9	14.7	0.8
	A	414	12.9	42.5	75	28.0	3(+)	70	13	11	10.2	15.5	0.9
26	B	450	13.3	42.7	92	39.1	4(+)	63	19	15	7.8	17.2	0.9
	A	438	13.1	41.3	49	32.8	(+)	55	34	38	7.5	17.1	1.0
27	B	398	12.6	44.1	135	19.2	5( $\pm$ )	35	13	13	6.2	26.0	1.2
	A	397	12.9	45.3	61	25.7	( $\pm$ )	30	23	16	6.6	12.0	0.9
28	B	309	10.2	35.5	123	40.1	6(+)	20	9	7	5.9	12.4	1.0
	A	341	10.9	40.5	89	50.3	(-)	13	9	8	4.6	16.8	1.2
29	B	490	13.7	48.5	102	39.4	5(+)	23	9	5	8.0	12.3	0.7
	A	516	14.4	51.2	73	40.9	2(+)	6	8	6	6.4	10.9	0.8
30	B	405	10.3	34.0	71	21.4	(-)	49	16	8	79	14.1	0.65
	A	362	9.5	31.6	58	19.3	(-)	40	21	16	63	11.1	0.71

同で、主として呼吸器感染症患者を対象として本剤を試用し、見るべき臨床効果が得られたので、ここに報告する。

## I. 方 法

### 1. 対象患者 (Table 1)

呼吸器感染症 29 例、内訳：細菌性肺炎 13、気管支拡張症 7、慢性気管支炎 5、肺化膿症 2、膿胸および汎細気管支炎各 1、尿路感染症 1 例、計 30 症例を対象とした。これらの重症度は重症 7、中等症 20、軽症 3 であり、合併症の認められた 23 例の疾患名は陳旧性肺結核 7、気管支拡張症 5、肺線維症、肺気腫、肺癌および高血圧症それぞれ 2、右半身不随、汎細気管支炎、慢性肝炎、アレルギー性気管支炎および脊椎カリエス各 1 で、これら合併症の重症度は重症 4、中等症 12、軽症 7 であった。

性別、年齢別では男子 19 例、30 歳代 2、40 および 80 歳代それぞれ 1、50 および 60 歳代それぞれ 6、70 歳代 3 で、女子 11 例、30、40 および 70 歳代各 1、50 および 80 歳代各 2、60 歳代 4 である。

本剤の投与量および投与方法は 1.0g×2/日、D.I. 12 例、注射日数 3~20 日、平均 12 日、2.0g×2/日、D.

I. 2 例、5~8 日、3.0g×2/日、D.I. 1 例、30 日間、1.0g×2/日、I.V. 6 例、13~23 日、平均 17.7 日、2.0g×2/日、I.V. 5 例、11~17 日、平均 14.4 日、1.0g×2/日、I.M. 4 例、13~19 日、平均 15.3 日であった。

細菌学的所見では喀痰中 *P.aeruginosa* 13 株、*K.pneumoniae* 3 株、*K.ozanae*、*E.cloacae*、*E.coli* および *S.aureus* 各 1 株がみられ、他は Normal flora または不明であり、UTI の 1 例は菌不明であった。

## II. 成 績

### ① Azthreonam の治療効果 (Table 1, 3)

臨床効果は Table 1 に示したように、30 症例中著効 6、有効 16、有効率 73.3% で、これら臨床効果を疾患別、重症度別、投与量別および注射法別にみると Table 3 に示したように、肺炎 13 例中重症および軽症各 2、中等症 9、これらの臨床効果の有効以上は表中 ( ) 内の数字で示したように、重症 1 (50%)、中等症 6 (66.7%)、軽症 2 (100%)、これらの投与量別とその有効例(率)は 10g 以下 2(0%)、11~19g 1(100.0)、20~29g 3(33.3)、30~39g 4(100.0)、40~49g 2(100.0)、60~69g 1(100.0)、注射法別には D.I. 7 例のうち、

Table 3 Correlations between clinical effects and diagnosis, severity, total dosis and routes

		Pneumonia	Bronchiectasis	Chron. bronchitis	Lung abscess	Pyothorax	DPB	UTI
Severity	Severe	2 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (2)			
	Moderate	9 (6)	6 (5)	3 (1)		1 (0)	1 (1)	
	Slight	2 (2)						1 (1)
Total dosis (g)	less than 10	2 (0)						
	11~19	1 (1)						1 (1)
	20~29	3 (1)	2 (2)	3 (2)				
	30~39	4 (4)	3 (2)	1 (0)	1 (1)	1 (0)		
	40~49	2 (2)		1 (1)			1 (1)	
	50~59							
	60~69	1 (1)	2 (2)					
	more than 70				180g 1 (1)			
Total effective %)	9/13 (69.2)	6/7 (85.7)	3/5 (60.0)	2/2 (100.0)	0/1 (0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	
Route	D.I. (g)	1.0×2	6 (3)	2 (2)	1 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
		2.0×2	1 (0)		1 (0)			
		3.0×2				1 (1)		
	I.V. (g)	1.0×2	3 (3)	1 (1)	2 (2)			
		2.0×2	3 (3)	2 (2)				
	I.M. (g)	1.0×2		2 (1)	1 (1)		1 (0)	

\* ( ) effective case.

1.0g×2/日の6例中3(50.0), 2.0g×2/日の1例は無効, I.V. 6例中1.0g×2/日も2.0g×2/日もともに全例有効, 全13例の有効率69.2%, 気管支拡張症7例では重症1(100.0), 中等症6(83.3), 20~29g 2(100.0), 30~39g 3(66.7), 60~69g 2(100.0), D.I. 1.0g×2/日2(100.0), I.V. では1.0g×2/日1(100.0), 2.0g×2/日2(100.0), I.M. では2(50.0)で全7例中6例(85.7%)が有効以上, 慢性気管支炎5例中重症2(100.0), 中等症3(33.3), 20~29g 3(66.7), 30~39g 1(0), 40~49g 1(100.0)で, 有効率60.0%, 注射法ではD.I. 2例とも無効, I.V. 2例およびI.M. 1例ともに有効, 肺膿瘍2例とも重症, 30~39g 1例有効, 180g 1例著効, とともにD.I. 例, 膿胸は中等症1, 30~39g, I.M. 無効, DPB 中等症1, 40~49g, D.I. で有効, UTI は軽症1例, 総投与量12gのD.I. で有効であった。またTable 1に示したように合併症のなかった7例中3例が著効(肺炎D.I. 24g, I.V. 64g, 膿胸D.I. 180g), 有効3(気管支拡張症D.I. 28および30g, I.V. 32g)で, 合併症のない症例は85.7%の有効率を示し, かつその投与法の如何にかかわらず総投与量34g以下が5例中4例(80.0%)が有効例であった。投与方法別の臨床効果はD.I. 15例中9(60.0%), I.V. 11例中11(100%), I.M. 4例中2(50.0%)の有効例をみた。

細菌学的には *P. aeruginosa* 13株中消失4(30.8), 減少4(30.8), 不変4, *Acinetobacter* に菌交代1で, これらの臨床効果は著効2, 有効7, 有効率69.2%, *K. pneumoniae* 3株中2株(66.7)消失, 1株は *Acinetobacter* に菌交代, 臨床効果は著効1, 有効2, 有効率100%, *K. ozaenae* の1例も菌の消失をみたが, 臨床的には有効とは思われなかった。その他 *E. cloacae*, *E. coli* および *S. aureus* の各1例はいずれも菌消失し, 臨床効果は有効以上であり, 喀痰中の菌株総数20の減少および消失は14株(70.0%)であった。またNormal flora 10例中臨床効果は著効2, 有効5(有効率70.0%)であった。

#### ② 臨床検査成績および副作用 (Table 2)

本治療前後のRBC, Hb, Ht, WBC, Plt., CRP, ESR, GOT, GPT, Al-P, BUN および Creat. などの数値をTable 2に示した。症例19は早期肺癌に合併した急性腎盂炎で, 本剤1.0g×2/日を6日間D.I. で投与し, 当初の発熱(39.2°C 至), 排尿痛および頻尿は消失し, WBCも14,500→4,100, CRP 6(+)->3(+)と改善され有効例であったが, GOT, GPTの軽度上昇を認めた。しかし何ら処置することなく5日後の検査値は正常化していた。一方, 症例18は合併症のない82歳, 女性の

重症肺膿瘍例で, 右肺野のほぼ3分の2を膿瘍陰影を占める胸部X-P所見を呈し, 39°C 至の発熱, *K. pneumoniae* を証明する膿性痰, WBC 21,400, CRP 5(+)などを示し, 本剤1回3.0g 1日2回宛を30日間D.I. で連用し, 総使用量180gの大量に及んだが, 胸部X-P所見の著明改善, 異常検査値の正常化がみられ, 臨床効果は著効と判定されたが, 臨床検査値の異常や自覚的副作用は全く認められなかった。その他の症例にも副作用や検査値異常はみられなかった。

#### III. 総括ならびに考按

呼吸器感染症29例(肺炎13, 気管支拡張症7, 慢性気管支炎5, 肺膿瘍2, 膿胸および汎細気管支炎各1), 急性腎盂炎1例の計30症例を対象としてAzthronamの臨床効果, 細菌学的効果および安全性を道内6施設協同で検討した。これら患者は男子19, 女子11, 50歳以上はそれぞれ84.2%, 81.8%, 60歳以上はそれぞれ52.6%, 63.6%と高齢者が過半数を占め, 重症度は中等症以上27(90%), 合併症のあるもの23(76.7%), 細菌学的には喀痰中 *P. aeruginosa* 13, *K. pneumoniae* 3, その他 *K. ozaenae*, *E. cloacae*, *E. coli* および *S. aureus* など計20株(66.7%)が認められて概々難治性感染症の対象者であった。

Azthronam は1回1~2g(1例のみ3g)を1日2回, D.I. で15例(50.0), I.V. で11例(36.7), I.M. で4例(13.3), 総投与量(有効率)は19g以下4(50%), 20~49g 22(72.7%), 60g以上4(100.0%)で, その投与量の多いほど有効率も高かったが, これらの臨床効果を1回投与量1~2g, 1日2回注射の投与方法別にみるとD.I. 3~20で日間で8/14(57.1), I.V. 11~23日間で11/11(100.0), I.M. 13~19日間で2/4(50.0)で, I.V. 法が最も有効率の高い投与方法であった。重症度別効果は重症6/7(85.7), 中等症13/20(65.0), 軽症3/3(100.0), 合併症のない7症例ではその投与法の如何にかかわらず比較的少量35g以内の総投与量で有効例が80.0%にみられた。

第30回日本化学療法学会東日本支部総会時の新薬シンポジウム<sup>2)</sup>では, 内科系疾患対象574例の性別, 年齢分布は男子336(58.5%)うち50歳以上83%, 60歳以上65.2%, 女子238(41.5%)うち50歳以上85.3%, 60歳以上63.0%といずれも過半数に60歳以上の高齢者, 1日投与量は2g 448例(78.0%), 4g 94例(16.3%)と最も多く, 1日量2gの注射法別にはD.I. 380例(84.8%), I.V. 51例(11.4%), I.M. 15例(3.3%), 1日4gでそれぞれ85(90.4), 9(9.6), I.M. “なし”であった。我々の症例では1日2gの注射法別はD.I. 12(54.5), I.V. 6(27.3), I.M. 4(18.2), 1

日 4g では D.I. 2(28.6), I.V. 5(71.4), I.M. “なし” で 1日 2 および 4g とし I.V. 例は我々の症例に多かった。合併症なしの症例は本シンポジウムの症例では 38.5% であったが、我々の例では 23.3% とやや少なかった。次に慢性気道および肺感染症について、本シンポジウム例と我々の症例について、臨床的効果を比較すると、肺炎では 158 例中 109(69.0) に対し 13 例中 9 (69.2), 気管支拡張症 41 例中 29 (70.7) に対し 7 例中 6 (85.7), 慢性気管支炎は 114 例中 80(70.2) に対し 5 例中 3 (60.0), 肺膿瘍 11 例中 7 (63.6) に対し 2 例中 2 (100.0), DPB 39 例中 22(56.4) に対し 1 例中 1 (100.0), 膿胸 6 例中 2 (33.3) に対し 1 例中 0 (0%) であった。

重症度別臨床効果の比較では重症 94 例中 46(48.9), 中等症 273 例中 193(70.7), 軽症 42 例中 31(73.8) であり、総括として呼吸器感染症 409 例中 270(66.0) に有効、我々の 29 例中 21(72.4) の有効率に比べてやや低率であったが、これらは我々の症例に I.V. 例が多かったためかもしれない。また呼吸器感染症の喀痰分離菌別(単独感染)臨床効果ならびに菌消失率は本シンポジウムでは *E. coli* 90.0 および 90.9%, *K. pneumoniae* 71.4 および 88.5%, *P. aeruginosa* 71.4 および 36.1%, *Enterobacter* 71.4 および 85.7%, *S. aureus* 62.5 および 57.1%, 全株 380 例中臨床的有効例は 248 例 (65.3%), 延分離菌 313 株の菌消失率 68.4%, また本剤の吸収排泄に関しては本剤 1.0g D.I. 時の最高血中濃度は D.I. 終了直後で 80~110  $\mu\text{g/ml}$ , I.V. では 130~150  $\mu\text{g/ml}$ , とともに 6 時後には 5  $\mu\text{g/ml}$  前後, I.M. では注射後 1 時間値最高の 50  $\mu\text{g/ml}$  前後で, その 8 時間後の血中濃度は 5  $\mu\text{g/ml}$  前後, かつ本剤の 24 時間尿中回収率はその注射法の如何にかかわらず 70~80%, また喀痰中の本剤移行濃度は長崎大<sup>2)</sup>の成績では, 慢性気管支炎の P<sub>1</sub>M<sub>2</sub> の痰喀中, 本剤 1.0g, 1 時間で D.I. 時, 注射後 0.5~5 時間余にわたって 0.2~1.2

$\mu\text{g/ml}$ , 2.0g (1 時間) D.I. では 0.4~0.9  $\mu\text{g/ml}$ , DPB の P<sub>3</sub> の喀痰では 0.5~5 時間にわたって 0.48~5.2  $\mu\text{g/ml}$ , また同大熱帯医学研究所内科の成績<sup>2)</sup>では本剤 2.0g D.I. (70 分) 後の喀痰中最高 10.4  $\mu\text{g/ml}$  に達し, 5 時間 30 分間の喀痰中の回収率は 47.4% に達した例を提示し, 本剤の喀痰中移行の比較的高いことを報告している。Adverse reaction については本シンポジウム投与例 1,521 例中, 発疹, 発熱などのアレルギー症状 18 例, 嘔気嘔吐, 下痢などの消化器症状 7 例, しびれ, ふるえなどの神経症状 2, その他 5, 全体の発現率 2.1%, 臨床検査値異常例数は本剤に“関連あり”23(1.5%), “関連が疑われる”46(3.0%), “不明”43(2.8%) で, これらのうち GOT, GPT 上昇例 53 (3.91%) にみられ, 我々の症例では本剤 12g/6 日間使用の 1 例に GOT, GPT の軽度上昇例をみたが 5 日後の検査で正常化していた。また 1 回 3.0g, 1 日 2 回 D.I. 30 日間投与の 82 歳女子では全く副作用を認めず, 本剤は安全性の高い薬剤と考えられた。

以上より本剤は L-threonine から全化学合成されたユニークな単環系  $\beta$ -lactam 抗生剤のためか副作用が非常に少なく, 呼吸器感染症時の喀痰中への移行も良好で, その臨床効果も *P. aeruginosa*, 他グラム陰性桿菌感染症に対して従来の抗生物質に優ると考えられたが, 我々の臨床効果が全国症例集積成績よりもやや良い有効率を示したのは, 本剤の投与法に I.V. 例が多かったことに起因していたと考えられ, 本剤のより有効使用方法には I.V. 法をさらに検討すべきかもしれない。

## 文 献

- 1) Azthreonam (SQ 26,776) 概要: 日本スクイブ K.K 発行, 1983
- 2) 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

## CLINICAL STUDY OF AZTHREONAM ON MAINLY RTI AND UTI

FUMIO NAGAHAMA and YUICHI SASAKI  
Iwamizawa Rohsai Hospital

TAKEHITO NAKABAYASHI and TETSUJI KOROKU  
National Sapporo Hospital

RENSUKE KURODA  
Iwamizawa Municipal Hospital

AKIHIKO KUZE and OSAMU MITSUHASHI  
National Sanatorium Sapporo Minami Hospital

YUJI IKEDA  
National Sanatorium Dohoku Hospital

HIROSHI KON  
Social Insurance Central Hospital

Azthreonom was administered to a total of 30 patients; 29 with RTI (bacterial pneumonia 13, bronchiectasis 7, chronic bronchitis 5, lungabscess 2, and pyothorax and DPB each 1) and with 1 UTI. Of 29 RTI cases, 16 patients were over 60 years old and 27 patients with severe or moderate infectious disease.

Overall clinical efficacy rate was 73.3% (22/30). Total dosis and administration route of Azthreonom vs. clinical efficacy including excellent and good were as follows: 1~19g, 50% (2/4); 20~29g, 62.5% (5/8); 30~39g, 70% (7/10); 40~69g, 100% (7/7); over 70g, 100% (1/1) and D.I., 60% (9/15); I.V., 100% (11/11); I.M., 50% (2/4).

In 20 strains and others (normal flora) found in sputums, 4 strains (30.8%) of *P. aeruginosa* out of 13 strains, 2 strains of *K. pneumoniae* out of 3 strains and all of normal flora were eradicated. Four strains (30.8%) of *P. aeruginosa* persisted and each 1 strain of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* replaced to *Acinetobacter*.

In 1 UTI case out of the 30 cases, slight elevation of S-GOT and S-GPT was observed, but on other adverse reaction was noted.

A case of lung abscess (82 years old, female), administered 3g of Azthreonom 2 times a day for 30 days, was excellent and without adverse reaction.