

Azthreonam (SQ 26, 776) の呼吸器感染症に対する臨床的検討

平賀 洋明・菊地 弘毅・山本 朝子

札幌鉄道病院呼吸器内科

L-threonine から全化学合成された β -ラクタム単環を有する新しいタイプの抗生物質（モノバクタム）である Azthreonam を呼吸器感染症 16 例（急性肺炎 6 例、慢性気管支炎 10 例）に使用し有効性、安全性を検討してみた。

使用法は 1 回 1g, 1 日 2 回法 10 例, 1 回 2g, 1 日 2 回法 6 例で、総投与量では最低 14g から最高 84g であった。

1. 臨床効果判定では著効 2 例, 有効 9 例, 無効 5 例で、有効以上の有効率は 68.8% であった。
2. 有用性では非常にあり 1 例, あり 10 例, なし 5 例で、有用性あり以上は 68.8% であった。
3. 副作用は 2 例に発熱が認められた。臨床検査値異常は GOT, GPT, Al-P の上昇が 3 例に、うち 1 例は BUN, 血清クレアチニンの上昇を伴っていた。
4. 起炎菌がグラム陰性桿菌の 9 例中陰性化 3 例, 減少 5 例, 不変 1 例で、これらの呼吸器感染症に有効で安全性のある薬剤といえる。

最近、抗生物質の進歩は目覚ましく、感染症の治療に大きな貢献をしてきている。一方、抗生物質の乱用、人口の高齢化、基礎疾患を有する患者の増加などにより起炎菌も大きな変貌をとげ、耐性菌あるいは従来病原性が少ないとされたグラム陰性桿菌による感染症が増加してきている。これに対し、今日ではグラム陰性桿菌に抗菌力の強い第 3 世代の抗生物質も次から次へと登場してきている。

しかし、グラム陰性菌、特に緑膿菌に対する抗菌力は不十分とされ、 β -ラクタマーゼによる加水分解に対する安定性にも未だ問題が残されている。

アミノ配糖体抗生物質もグラム陰性菌、特に緑膿菌に対し高度の抗菌力を示すが、聴覚毒性および腎毒性に未解決の問題がある。

1980 年米国スクイブ社で開発された (L-threonine から全化学合成された) β -ラクタム単環系抗生物質 Azthreonam はグラム陰性菌である緑膿菌、大腸菌、プロテウス、エンテロバクター、セラチアなどに対して強い抗菌力を示し、アレルギー反応の発現はほとんど認められない。

今回は、新しいタイプの抗生物質である Azthreonam の呼吸器感染症に対する有効性・安全性を検討してみた。

I. 対象と使用法

昭和 57 年 11 月から 58 年 8 月までに当科に入院し、呼吸器の感染症状、すなわち膿性痰の咯出、発熱、CRP 陽性化、白血球増多、胸部 X 線写真で異常陰影の増加な

どが明らかな症例、すなわち慢性気管支炎 10 例、急性肺炎 6 例、計 16 例を対象とした。ただし、妊婦および授乳中の婦人、CPM による皮内反応陽性例ならびに cephalosporin, penicillin 系抗生物質にアレルギーの既往のある患者、重篤な腎および肝機能障害を有する症例、Furosemide などの利尿剤を使用している症例には投薬しなかった。

投与方法は、5% ブドウ糖（または 5% キシトール）溶液 250~300 ml に溶解し、1 回 1g, 1 日 2 回法が 10 例, 1 回 2g, 1 日 2 回法が 6 例に 1 時間点滴静注した。投与期間は 7 日間 3 例, 14 日間 6 例, 15 日以上 7 例, 総投与量では最低 14g から最高 84g であった。

投与症例の背景因子として性別では男 10 例, 女 6 例, 年齢別では 30 歳代 1 例, 50 歳代 6 例, 60 歳以上 9 例, 重症度別では軽症 1 例, 中等症 11 例, 重症 4 例であった。呼吸器系の基礎疾患は陳旧性肺結核 8 例, 肺癌, びまん性汎細気管支炎の各 1 例であった。

起炎菌は *P. aeruginosa* 6 例, *K. pneumoniae* 2 例, *S. aureus* 2 例, *Acinetobacter* 1 例であった。

効果判定は、三木、松本の治療効果評価方式の点数化に空洞、蓄水、密度、濃度変化を加えた改訂平賀の様式により著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に、有用性については副作用などを勘案して非常にあり、あり、ややあり、なしの 4 段階にて判定した。

II. 成績

使用した 16 症例の概要は Fig. 1 に示した。症例数が少ないので各項目別の判定は記載せず総合判定のみにつ

Fig. 1-1 Summary of 16 patients treated with Azthreonom

































No.	Name	Sex	Age	Diagnosis (Severity of illness)	Dosage				Chest X-P		Isolated organism	Effect				Side effect
					Single dose (g)	No. daily	Dose days	Total dose (g)	Before	After		Clinical	Chest X-P	Bacteria	Usefulness	
1	F.H.	M	37	Acute pneumonia (Mild)	1	2	9	17			<i>S. aureus</i>	Excellent	Markedly improved	Eliminated	Satisfied	GOT GPT
2	F.I.	W	81	Chr. bronchitis (Moderate)	2	2	19	72			<i>P. aeruginosa</i>	Good	Unchanged	Suppressed (Eliminated)	Satisfied	(-)
3	D.S.	M	63	Chr. bronchitis (Severe)	2	2	21	84			<i>P. aeruginosa</i>	Good	Slightly improved	Unchanged	Satisfied	(-)
4	O.H.	W	86	Acute pneumonia (Moderate)	1	2	7	14			Normal	Poor	Unchanged	Evaluation impossible	Unsatisfied	(-)
5	E.K.	M	68	Acute pneumonia (Moderate)	1	2	15	29			<i>S. aureus</i>	Poor	Markedly improved	Unchanged	Unsatisfied	Drug fever GOT GPT Al-P
6	Y.T.	M	52	Acute pneumonia (Moderate)	1	2	17	32			Normal	Good	Improved	Evaluation impossible	Satisfied	(-)
7	M.G.	M	70	Acute pneumonia (Moderate)	1	2	15	28			Normal	Excellent	Markedly improved	Eliminated	Markedly satisfied	(-)
8	M.T.	M	57	Chr. bronchitis (Severe)	2	2	9	32			<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Poor	Unchanged	Replaced	Unsatisfied	(-)

Fig. 1-2 Summary of 16 patients treated with Azthreonom

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis (Severity of illness)	Dosage				Chest X-P		Isolated organism	Clinical	Effect			Side effect
					Single dose (g)	No. daily	Dose days	Total dose (g)	Before	After			Chest X-P	Bacteria	Usefulness	
9	T.F.	W	65	Chr. bronchitis (Moderate)	2	2	14	56			<i>P. aeruginosa</i>	Good	Improved	Suppressed	Satisfied	(-)
10	M.M.	M	56	Chr. bronchitis (Severe)	2	2	19	76			<i>P. aeruginosa</i>	Good	Unchanged	Suppressed	Satisfied	(-)
11	T.T.	M	56	Chr. bronchitis (Moderate)	2	2	14	56			<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Good	Unchanged	Eliminated	Satisfied	(-)
12	T.E.	M	52	Chr. bronchitis (Moderate)	1	2	7	14			<i>Acinetobacter</i>	Poor	Unchanged	Suppressed	Unsatisfied	Drug fever GOT GPT BUN S-Cr.
13	T.I.	W	82	Chr. bronchitis (Moderate)	1	2	7	14			Normal	Poor	Unchanged	Unchanged	Unsatisfied	(-)
14	F.T.	W	67	Chr. bronchitis (Moderate)	1	2	14	28			Normal	Good	Unchanged	Unchanged	Satisfied	(-)
15	S.I.	W	55	Acute pneumonia (Moderate)	1	2	10	20			Normal	Good	Unchanged	Unchanged	Satisfied	(-)
16	S.D.	M	63	Chr. bronchitis (Severe)	1	2	17	34			<i>P. aeruginosa</i>	Good	Slightly improved	Suppressed	Satisfied	(-)

き報告する。

呼吸器感染症 16 例の臨床効果判定では著効 2 例, 有効 9 例, 有効以上の有効率は 68.8% であった。各疾患別では急性肺炎 6 例中著効 2 例, 有効 2 例, 無効 2 例で有効以上の有効率は 66.7% であった。慢性気管支炎 10 例では著効例なく, 有効 7 例, 無効 3 例で有効以上の有効率は 70% であった。

起炎菌別効果は *P. aeruginosa* 6 例中減少 5 例, 不変 1 例, *K. pneumoniae* 2 例では陰性化 1 例, 菌交代 1 例 (*P. aeruginosa* へ), *Acinetobacter* の 1 例は減少, *S. aureus* の 2 例では陰性化 1 例, 不変 1 例であ

た。

有用性では非常にあり 1 例, あり 10 例, なし 5 例で有用性あり以上は 68.8% であった。各疾患別では急性肺炎の 6 例では非常にあり 1 例, あり 3 例, なし 2 例で有用性あり以上は 66.7% であった。慢性気管支炎の 10 例では非常にありの例はなく, あり 7 例, なし 3 例で有用性あり以上は 70% であった。

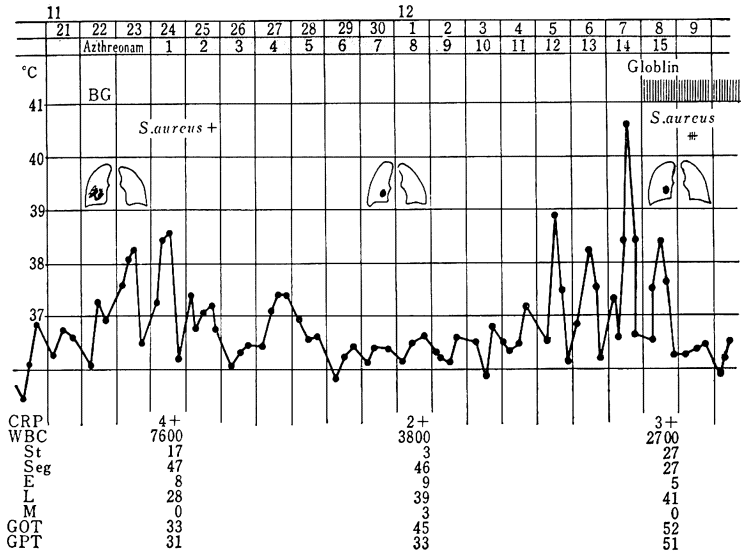
副作用は 2 例に発熱が認められた (後述)。臨床検査値異常は GOT, GPT, Al-P の上昇 1 例, GOT, GPT の上昇は 2 例に, うち 1 例は BUN, 血清クレアチニンの上昇を伴っていた (Table 1)。

Table 1 Laboratory findings before and after administration of Azthreanam

Cases		RBC	WBC	Platelet	S-GOT	S-GPT	Al-P	Total bilirubin	BUN	Serum creatinine	K
1	B	464	12,900	23.9	26	48	183	0.8	16.3	0.9	3.8
	A	496	6,700	40.2	↑ 106	↑ 137	237	0.6	17.1	0.8	3.9
2	B	390	4,700	14.2	28	10	249	0.5	14.3	0.9	3.9
	A	366	3,900	13.3	24	14	289	0.4	18.3	1.0	4.0
3	B	624	8,900	24.1	38	18	228	0.5	20.4	1.1	3.8
	A	628	7,300	20.1	30	18	183	0.9	19.6	0.9	3.7
4	B	300	8,000	27.1	14	7	257	0.4	13.0	0.7	3.9
	A	295	8,300	29.1	23	12	300	0.4	18.8	0.7	4.2
5	B	423	7,600	21.6	36	34	226	0.3	14.0	0.7	
	A	416	2,700	16.8	↑ 52	↑ 51	↑ 330	0.4	16.0	0.9	
6	B	443	8,600	25.0	15	10	262	0.3	15.6	0.9	4.2
	A	472	5,700	18.6	33	26	247	0.8	16.1	0.8	4.7
7	B	423	12,000	40.8	18	15	361	0.7	14.1	0.9	3.8
	A	436	6,000	42.0	14	10	268	0.3	10.0	0.8	3.9
8	B	510	8,900	17.3	14	10	216	0.5	23.5	1.0	4.5
	A	503	8,600	18.2	16	10	208	0.6	18.7	1.0	4.6
9	B	523	9,200	14.4	31	11	296	0.4	15.8	0.8	4.3
	A	405	4,000	19.1	27	10	216	0.5	11.7	0.6	4.6
10	B	440	8,500	20.3	16	8	278	0.7	26.3	1.3	4.5
	A	472	8,500	22.4	14	13	205	0.5	24.5	1.0	4.8
11	B	426	9,200	21.4	13	12	216	0.5	15.5	0.8	4.6
	A	438	8,000	23.4	12	10	210	0.5	14.0	0.7	4.4
12	B	466	6,600	16.4	26	18	217	0.4	16.5	1.0	
	A	464	8,600	17.0	↑ 51	↑ 50	268	0.5	↑ 27.9	↑ 1.4	
13	B	398	8,600	18.4	10	8	126	0.3	10.5	0.6	
	A	381	7,100	18.5	11	2	131	0.2	0.6	0.7	
14	B	413	9,100	18.0	21	16	164	0.7	10.5	0.7	
	A	421	5,300	19.5	20	18	138	0.8	12.0	0.8	
15	B	356	9,200	24.4	41	33	168	0.8	11.1	0.8	3.8
	A	375	8,200	35.7	41	35	202	0.8	13.4	0.8	
16	B	581	8,300	18.8	21	14	164	0.7	20.0	1.0	3.9
	A	559	8,000	17.9	22	14	180	0.5	19.0	1.0	4.0

B: Before administration, A: After administration

Fig. 2 Clinical course of Case 5

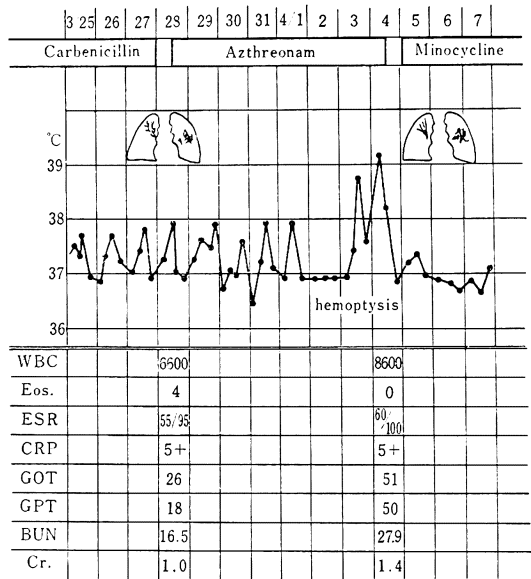


1. 症例 5 K.E. 68 歳, 男性。肺癌に併発した肺炎に本剤を 1 回 1g, 1 日 2 回法で点滴静注し, 38°C 以上の高熱は 5 日目より解熱したが, 12 日目より再び発熱し, 14 日目には 40°C 以上に上昇した。CRP は使用前 4+ が, 本剤使用 1 週間目には 2+ と減少したが, 発熱した 15 日目には 3+ と幾分上昇した。白血球数は使用前 7,600, 1 週間後 3,800, 2 週間後 2,700 と減少しているが, 血液像で好中球の桿状核は 17% から 1 週間後 3% と改善されているが, 15 日目では 27% と増加した。リンパ球数は 28%, 39%, 41% と著変は認められなかった。喀痰中の *S. aureus* の菌数は少数 (+) から 2 週間後では多数 (卅) と増加していたことなどから炎症の再燃による発熱とも考えられた。しかし, GOT が 36 U から 52 U, GPT が 34 U から 51 U, Al-P も 226 から 330 と上昇したことから本剤による発熱も考えられ, 本剤を中止しグロブリン 5,000 単位, 2,500 単位 2 日間使用したところ急激に解熱し, 以後発熱を示さなかった。

胸部 X 線写真の肺炎像も改善されていることから本剤による発熱とした (Fig. 2)。

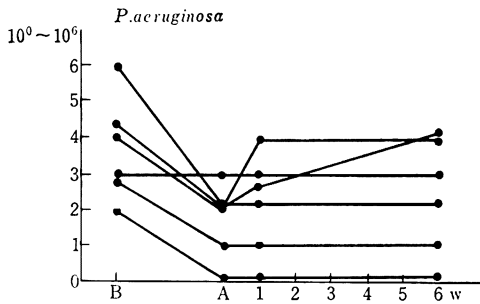
2. 症例 12 T.E. 52 歳, 男性。陈旧性肺結核に慢性気管支炎を伴い, 37.5°C の微熱が持続しグリペニン 1 回 2g, 1 日 2 回法にて 1 週間使用せるも解熱傾向なく, CRP 5+, 血沈 55, 95 mm, 喀痰中に *Acinetobacter* を認めたため本剤に変更した。Azthreonom 1 回 1g, 1 日 2 回法の点滴静注で 5 日目より平熱になったが, 6 日目には 38.8°C に上昇し, 300 ml の咯血があり 7 日目には 39.2°C まで上昇した。本剤による発熱も

Fig. 3 Clinical course of Case 12



考えられ Azthreonom を中止した。胸部 X 線写真で左中肺野の陰影が増加していた。7 日目の臨床検査値は白血球数 8,600 と増加, 血沈も 60, 100 mm と亢進していた。CRP は 5+ と不変であったが GOT は 26 U から 51 U, GPT は 18 U から 50 U, BUN は 16.5 U から 27.9 U, 血清クレアチニンも 1.0 から 1.4 と上昇していた。

GOT, GPT, 腎機能が上昇していること, Azthreonom 中止後, 急激に解熱していることから本剤による

Fig. 4 Change of each *P. aeruginosa*

発熱と考えられる、しかし、咯血は胸部異常陰影の増加していること、2か月前にも咯血していること、臨床検査値の炎症反応所見からみて本剤には関係なく、炎症の再燃によるものと考えた（皮内反応陽性例）（Fig. 3）。

本剤使用後の *P. aeruginosa* の変動（Fig. 4）：Azthreonam 使用前、直後、中止 1, 2, 3, 4, 5, 6 週間後計 8 回、咯痰中より統一白金耳により正しく 1 白金耳を採り 37°C、48 時間培養して、下記の指標写真に照合し、検体の菌数を判定、定量値を経時的に求めた。

指標写真は、*P. aeruginosa* の純培養（37°C、48 時間）集落の約 1g（1 ml）を、生理的食塩水 9 ml に加え、濃厚浮遊液を作製、これを原液とし、その 0.1 ml より 10 倍希釈法により一定段階の濃度まで希釈液を作製し、統一白金耳を使用して培養した。培養菌数を測定し、培養培地を写真に撮り、 $10^0 \sim 10^{10}$ の指標写真とした。

本剤使用前の菌量は 10^2 個 1 例、 10^3 個 2 例、 10^4 個 2 例、 10^8 個 1 例であった。使用直後には 10^3 個 1 例、 10^2 個 3 例、 10^1 個 1 例で、6 例中 1 例が消失、4 例が減少、1 例が不変であった。

使用中直後より 6 週間後までの変動は、不変 4 例（うち減少持続 3 例）、増加 2 例であった。本剤使用前と中止 6 週間後との比較では、消失 1 例、減少 3 例、不変 2 例であった。

III. 考 案

Azthreonam は、従来の二環系ペニシリン骨格あるいはセファロスポリン骨格とは異なり、単環の N1 位が

スルホン酸塩に置換された、新規の β -ラクタム抗生物質で“モノバクタム”（モノサイクリック単環系を有するバクテリア起源の β -ラクタム剤）と命名された。

本剤は前述したように、*in vitro* においては、グラム陰性菌、特に緑膿菌に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が弱い。また各種 β -ラクタマーゼおよびデヒドロペプチダーゼに対して極めて安定で、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 から 1.85 時間で、体内ではほとんど代謝を受けず、大部分が未変化のまま尿中に排泄され、投与後 24 時間までの尿中回収率は 60~70% である。全化学合成品であるので、他剤よりアレルギー反応の発現がなく、一般毒性試験、生殖試験、一般薬理試験、臨床第 1 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。

今回の臨床試験成績をみても、症例数が少ないが、グラム陰性桿菌による呼吸器感染症 9 例中陰性化 3 例、減少 5 例、不変 1 例で、*in vitro* の成績に類似した好成績が得られた。特に *P. aeruginosa* の 6 例では陰性化 1 例、減少 4 例、不変 1 例で、中止後 6 週間目でも陰性化 1 例、減少持続 3 例という成績は、他の第 3 世代の抗生物質と比較し決して劣らず優れた成績といえる。

投与量 1 回 1g、1 日 2 回法が主流であったが、特に *P. aeruginosa* などには 1 回 2g、1 日 2 回法が優れているように思われた。

副作用は 16 例中 2 例に発熱が認められた。全国 41 施設の 507 例中発熱は 8 例、発疹は 4 例、下痢 2 例で特に多い傾向は認められなかった。

本剤の皮内反応陽性例にも数施設で使用されたが、特に重篤な副作用は認められていない。しかし好酸球の増多例、Case 12 例の drug fever の例からみて、陽性例には注意深い使用が大切と考えられた。

文 献

- 1) Azthreonam (SQ 26, 776) 概要, 日本スタイブ株式会社, 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 EVALUATION OF AZTHREONAM IN RESPIRATORY INFECTIONS

YOHMEI HIRAGA, KOUKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO

Department of Respiratory Diseases, Sapporo General Hospital of J. N. R.

Azthreonam, one of monobactams which is a new type β -lactam antibiotic possessing monocyclic β -lactam rings in their structures and is totally synthesized from L-threonine was administered to 16 patients with respiratory infections (6 with acute pneumonia and 10 with chronic bronchitis) to evaluate its safety and efficacy.

Azthreonam was administered at 1 g/dose twice daily to 10 patients, and at 2 g/dose twice daily to 6 patients. The total dosage was a minimum of 14 gram to a maximum of 84 gram.

The clinical efficacy was excellent in 2 patients, good in 9 and poor in 5. The efficacy rate was 68.8% when excellent and good ranks were summed up.

Regarding its usefulness, Azthreonam proved excellent in one patient, useful in 10, and non-useful in 5, and the ratio of excellent and useful ranks was 68.8%.

Fever occurred in 2 patients as a side effect. Abnormality in GOT, GPT and Al-P were observed in 3 patients in the clinical test findings. Out of the 3, one patient showed an increase of BUN and serum creatinine simultaneously.

Of 9 patients infected with GNR, the pathogens cleared in 3 patients, reduced in 5, and did not change in one. Azthreonam was found to be an effective and safe drug in the treatment of these respiratory infectious diseases.