

Azthreonam (SQ 26,776) の気道内動態および 呼吸器感染症に対する使用経験

林 泉・阿部 達也

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

Azthreonam は monobactam 剤として初めて開発された GNR に対する抗菌剤である。

4例の RTI で検討した結果、本剤の気道内移行は良好で、1g 60分点滴静注でみると血中最高濃度は 106.3 $\mu\text{g/ml}$ で、喀痰内濃度のピーク値は 1.79 $\mu\text{g/ml}$ を示した。喀痰内ピーク値を血中ピーク値で除した喀痰内移行率は 1.68% であり、これは cephem 系で最も高い喀痰内濃度を示す CPZ²⁾や、最も高い喀痰内移行率を示す LMOX を凌ぐ高濃度、高移行率である。その喀痰内濃度は投与開始後6時間にピーク値を示し、1日2回(午前9時と午後6時)の投与で24時間1 $\mu\text{g/ml}$ 以上を保った。

また14例の RTI に対する臨床的成績では著効8例、有効5例、やや有効1例(有効率92.8%)と良好であった。細菌学的効果は *S. aureus* 1株のみが PC 系との併用で除菌されたが、他の8株はすべて本剤で除菌された。副作用はみられず、GOT, GPT の軽度上昇、GOT, GPT, Al-P の軽度上昇、好酸球数の軽度上昇がみられたものがあったが、いずれも一過性であった。

Azthreonam¹⁾ は Fig.1 に示すような monobactam 剤として初めて米国スクイブ社により開発された GNR に対する抗菌剤である。本剤の特徴はグラム陰性菌には極めて強く、広い抗菌力を示すが、グラム陽性菌および嫌気性菌の大半には全く抗菌力を示さないことである。*H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などには極めて強く、*Pseudomonas* にも強い。嫌気性菌の多くには無効であるが、*C. difficile* の異常増殖は極めて少なく偽膜性大腸炎を起こす心配は少ない。1~2 MIC で殺菌作用を示し、短時間 MBC も良いとされる。

血中濃度は1g 60分点滴により 106.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し Ceftazidime (CAZ) と類似している。 β 相における $T_{1/2}$ は1.7時間程度であり、腎排泄型である。わずかに代謝産物が生ずるが、これらは胆道から排泄されるものが多い。本剤は β -lactamase およびセファロスポリナーゼ、腎の dehydropeptidase に安定であるが、セフロキシメースによりわずか分解される。

更に本剤の特徴として M ϕ の phagocytosis 活性を上昇させることが考えられている。

本剤は GNR 専門薬と考え、院内感染予防薬として重要であろうと思われる。

副作用もほとんどなく、腎、聴力障害はなく、出血傾向促進などもみられない。Transaminase の上昇をきたすものは他の抗菌剤と同等と考えれば良い。

以上の性質をふまえ我々は14例の RTI に本剤を使用し、その臨床効果、細菌学的効果、有用性、安全性な

どについて検討したので報告する。また本剤は特有な chemical structure を示すことから気道内移行に興味があり、4例の RTI について検討したので報告する。

I. Azthreonam の気道内動態

1. 方法

AZT 1g を1日2回(午前9時、午後6時)5% Glucose 250 ml に溶解し60分間で点滴静注し、経時的血中、喀痰内濃度を *E. coli* ATCC 27166 を用いた bioassay cup plate 法により測定した。medium は Mueller Hinton Agar を用いた。

2. 対象

25歳女性、Panbronchiolitis, 75歳女性、Panbronchiolitis, 43歳女性、Cystic bronchiectasis, 45歳女性、bronchiectasis の4例を対象とし、いずれも慢性炎症の急性増悪時に検討した。

Fig.1 Chemical structure of Azthreonam

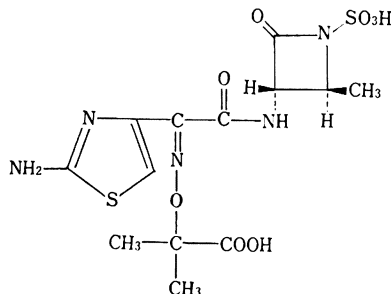


Fig. 2 Concentration of Azthreonom in plasma

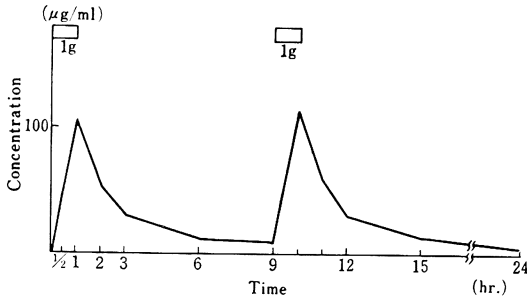
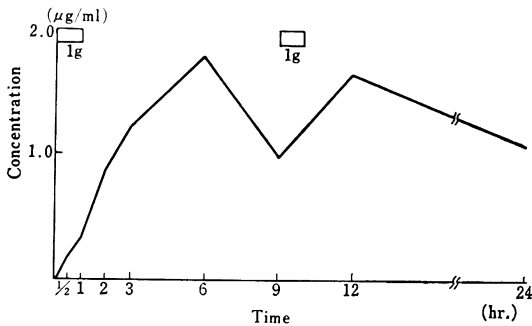


Fig. 3 Concentration of Azthreonom in sputum



3. 結果

Fig. 2 に示すように、4 例の平均で血中濃度は点滴終了時に 106.3 $\mu\text{g/ml}$ とピーク値を示し、喀痰内濃度は Fig. 3 のように投与 60 分後から次第に上昇し、6 時間後に 1.79 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示した。9 時間後に再投与すると気道内濃度は再上昇し、24 時間後にも 1.10 $\mu\text{g/ml}$ が保たれることが判明した。この間、二度目の投与直前の値が 1.00 $\mu\text{g/ml}$ と最も低値であり、他の cephem 剤に比べ平均的に最も高い値を維持したことは注目される。

喀痰内移行率は 1.68% と最高を示した。

II. Azthreonom の臨床

1. 対象

37 歳から 75 歳までの成人男性 5 例、女性 9 例、計 14 例の RTI に本剤を使用した。内訳は肺炎 4 例、慢性気道感染症の急性増悪 6 例、肺炎と縦隔炎合併 1 例、肺炎と膿胸合併 1 例、汎細気管支炎 2 例である。基礎疾患を有するものは 11 例で、子宮頸癌 1 例、budgerigar fancier's lung と気管支喘息の合併 1 例、慢性気管支炎の急性増悪で肺炎に至ったもの 1 例、気管支拡張症 2 例、のう胞状気管支拡張症 2 例、慢性肺気腫 1 例、肺線維症 2 例、狭心症 1 例である。

2. 投与方法、投与量および投与期間

Azthreonom 1g を 5% Glucose 250 ml に溶解し、

1 日 2 回午前 9 時と午後 6 時に 60 分間で点滴静注した。投与期間は 7.5 日 (15 回) 1 例、8 日間 1 例、10 日間 1 例、11 日間 1 例、14 日間 9 例、16 日間 1 例である。

3. 細菌学的効果

H. influenzae 3 株、*S. viridans* 1 株、*S. epidermidis* 1 株、*Branhamella* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株、*P. aeruginosa* と *S. aureus* の混合感染の計 9 株が検出されたが、*S. aureus* 以外はすべて除菌された。*S. aureus* は本剤単独使用中増量したので ABPC+MCIPC (Vicillin-S) の併用を行ない除菌し得た。菌交代で *S. pneumoniae* が 1 株出現した。

4. 臨床効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を以下の基準に基づき本剤投与前、3 日後、7 日後、14 日後に判定した。

著効：起炎菌が 3 日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が 3 日以内に著明改善し、CRP, WBC, ESR などの臨床検査値が 3 日以内に著明に改善したもの。

有効：起炎菌が 7 日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が 7 日以内に改善するか、14 日以内に正常に戻ったもの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14 日たっても消失せず、14 日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14 日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症をきたしたもので、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないものあるいは悪化したもの。

5. 臨床効果 (Table 1)

著効 8 例、有効 5 例、やや有効 1 例であり、有効率 92.8% であった。この中には前投薬で無効であった症例 5 例を含み、うち 4 例に著効もしくは有効であった。

6. 副作用

全例にみられなかった。16 症例に皮内反応テストを行ない 5 例に陽性となった。はじめの 2 例は本剤の使用を行なわなかったが、3 例は注意深く使用した。この 3 例に副作用は発現しなかった。また、GOT, GPT の軽度上昇、GOT, GPT, Al-P の軽度上昇、好酸球数の軽度上昇がみられたが、いずれも一過性であり、本剤の安全性が確認された。

症例 Case 3, 67 歳、男性、肺炎。

P. aeruginosa と *S. aureus* の混合感染であり、はじめ AZT を投与していたところ *S. aureus* が増量したため 6 日目から ABPC+MCIPC の合剤 (Vicillin-S®) を 1g 経口併用投与した。14 日後には両者とも除菌され、症状も改善した (Fig. 4)。

Table 1 Clinical response of Azthreonam to RTI

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underling disease	Daily dose and duration	Organism isolated		Clinical effect	Side effect	Remarks
					Before	After			
1	T.M. 69 F	Pneumonia Mediastinitis	Ca. of the cervix	1 × 2 × 14 (6) (times)(days)	<i>S. epidermidis</i>	(-) 3 days	Excellent	(-)	
2	S.K. 60 F	Exacerbation of chr. bronchitis	Eudgerigar fancier's lung Bronch. asthma	1 × 2 × 14	<i>Branhamella</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)	
3	H.S. 67 M	Pneumonia	Chr. bronchitis	1 × 2 × 14	* <i>P. aeruginosa</i> (##) <i>S. aureus</i> (+)	(-) → (H) * → (-)	Good	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑	
4	S.H. 51 M	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 10	N.F.	N.F.	Excellent	GOT ↑ (76) GPT ↑ (95)	0 × 0 20 × 15
5	R.O. 45 F	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 7.5	N.F.	N.F.	Excellent	Eosino ↑ (670)	
6	T.T. 44 M	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 8	N.F.	N.F.	Fair	(-)	CAZ (Excellent)
7	E.S. 45 F	Pneumonia Pyothorax	Bronchiectasis	1 × 2 × 16	N.F.	N.F.	Good	(-)	4 × 4 33 × 25
8	T.K. 61 F	Chr. bronchitis	C.P.E.	1 × 2 × 14	<i>H. influenzae</i>	(-)	Excellent	(-)	5 × 5 28 × 24
9	N.O. 42 F	Chr. bronchitis	Cystic bronchiectasis	1 × 2 × 11	<i>H. influenzae</i>	(-)	Excellent	(-)	
10	Y.K. 50 F	Chr. bronchitis	Cystic bronchiectasis	1 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Excellent	(-)	
11	F.N. 37 F	Chr. bronchitis	Lung fibrosis	1 × 2 × 14	<i>S. viridans</i>	(-)	Good	(-)	
12	H.S. 58 M	Chr. bronchitis	Lung fibrosis	1 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Good	(-)	
13	M.K. 66 M	Panbronchiolitis	Angina	1 × 2 × 14	<i>H. influenzae</i>	(-)	Excellent	(-)	
14	S.T. 75 F	Panbronchiolitis	Bronchiectasis	1 × 2 × 14	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	Excellent	(-)	

* Vicillin-S (1 g/day) was added after 7 days

Table 2 Laboratory finding before and after administration of Aztreonam

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC	Hb	Es. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (60min)	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN	Cr.
1	351	16,700	11.7	0	36.0	61	+4	17	15	4.5	7.1	0.6
	410	5,400	13.8	0	31.6	21	—	22	23	5.1	14.1	0.6
2	421	14,300	14.4	0	19.9	12	+3	13	19	6.4	19.1	0.6
	411	9,300	13.5	0	30.3	104	+6	14	8	5.1	10.3	0.6
3	506	8,500	14.6	3	26.6	9	+1	23	19	10.5	25.9	1.1
	490	8,700	14.0	2	19.2	2	—	57	61	14.4	24.2	1.2
4	488	15,400	14.8	0	18.4	4	+2	23	19	8.2	13.7	0.9
	508	5,500	15.2	1	21.2	1	—	76	95	8.4	13.6	0.7
5	442	7,800	13.5	1	19.5	64	+4	17	17	3.5	10.7	0.5
	423	8,700	12.7	7	18.5	10	—	15	17	3.7	13.1	0.6
6	549	27,200	16.4	1	35.1	42	+4	20	21	8.1	9.0	0.8
	483	7,500	14.2	4	34.6	18	+1	21	25	7.7	14.3	0.9
7	387	18,200	12.4	3	41.9	58	+5	14	24	11.4	7.7	0.6
	425	3,900	13.3	9	35.4	18	—	29	30	7.5	11.7	0.8
8	397	15,300	11.7	1	25.7	26	+4	20	19	7.6	21.0	0.5
	350	4,600	10.4	3	19.5	4	—	28	43	5.7	10.3	0.6
9	471	9,500	12.4	0	33.3	30	+3	17	19	6.1	11.1	0.4
	450	5,400	12.2	0	34.3	6	—	26	18	7.7	9.2	0.4
10	615	5,600	15.1	0	20.3	1	+6	14	9	3.8	21.7	0.4
	550	5,300	13.8	0	19.2	0	—	27	12	3.1	12.3	0.5
11	441	23,300	14.6	0	27.8	15	+2	15	11	6.7	16.9	0.6
	462	21,400	14.9	0	30.1	5	—	23	15	6.1	19.8	0.5
12	460	9,800	13.7	0	27.5	36	+2	15	12	6.1	12.8	0.6
	456	8,300	13.6	0	36.4	17	—	18	24	6.5	8.2	0.6
13	650	6,700	18.5	0	14.3	0	+3	15	12	5.9	26.6	0.9
	639	3,600	18.0	0	15.1	1	—	24	22	4.7	18.5	0.6
14	375	9,600	11.7	1	21.6	51	+3	13	10	7.4	12.5	0.6
	370	7,700	12.3	1	27.6	9	—	28	20	6.6	16.0	0.5

Fig. 4 Case 3, H. S., 67 y. o., M., Pneumonia (Chr. bronchitis)

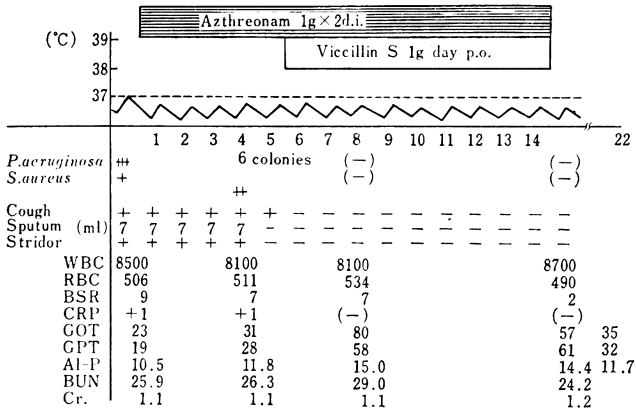
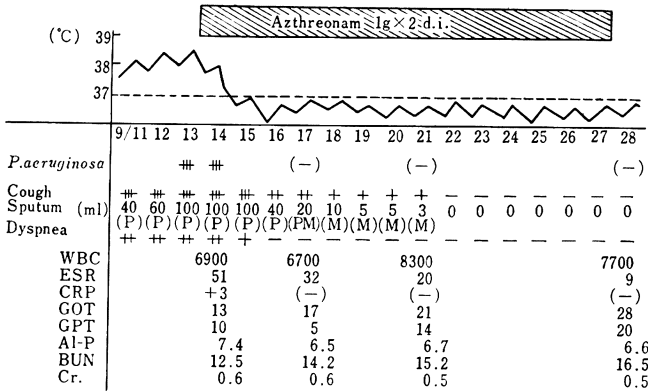


Fig. 5 Case 14, S. T., 75 y. o., F. 38.5 kg, Panbronchiolitis



症例 Case 14, 75 歳, 女性, Panbronchiolitis. *P.aeruginosa* による急性増悪で, 100 ml を越す膿性痰があり, AZT 1g 1日2回点滴投与を行ない, 4日目に除菌され, 症状も急速に著明改善した (Fig. 5).

III. 考 察

1. 気道内移行

抗生剤の気道内移行は cephem 系では血中最高濃度の 1~2% 程度とされ²⁾, マクロライド系や PC 系あるいは最近開発中の AT-2266³⁾などの化学療法剤よりは低い。Azthreonam は Fig. 1 のような構造を有することから気道内移行について興味もたれる。我々が 4 例の RTI を用いて検討したところによると, cephems の中で気道内移行が比較的良いとされる CPZ や LMOX に比べ, 本剤は更に移行が良いことが判明した。しかしその動態は第 3 世代 cephems とは少し様子が異なっており, 気道内濃度のピーク値は 6 時間後にあり, 半減期がやや長くなっている。日常我々は午前 9 時と午後 6 時の

60 分間点滴静注を行ない, 勤務体制上便利であるが, その投与方法に従った気道内移行でみると, 気道内には 24 時間有効濃度が保持されることが判明した。

また, 喀痰内最高濃度を血中最高濃度で除した気道内移行率でみると 1.68% であり, 我々の検討では LMOX 1.65%, CPZ 1.10% と本剤が最も優れており, 分子量の低さ, 構造などがその差にかかわっていることが考えられる。また, Blood Bronchus Barrier における分泌能など機能的な問題もかかわってくるということが考えられるが断定的なことはいえない。

2. 予防投与

院内感染などでグラム陰性菌による気道感染が問題となり, その頻度が非常に高いことから compromised host に対するシャープなグラム陰性菌専門薬の予防投与が考慮される時期が来たと考えているが, 本剤はその要求を満たすに適した薬剤であると考えられる。

3. 併用の問題

我々は主に緑膿菌感染に対し単独でシャープな薬剤が少ないことから抗生剤の併用療法について研究し報告しているが、併用療法の考え方は作用機序の異なったものを組合せてその相乗効果を期待することにある。本剤のようにスペクトラムが狭くシャープなものは、スペクトラムを拡大するための併用も考慮に入れなければならないと考える。すなわち、複数菌感染や原因菌不明の感染症の場合、本剤でカバーできない部位をクリアするため、マクロライド系、ペニシリン系などの併用が良いと思われる。症例報告1のように *Pseudomonas* と *S. aureus* の混合感染の場合、本剤と ABPC との併用が良かったことがその1例である。また、*E. coli* と *B. fragilis* のような腹腔内混合感染に対しては Vancomycin などとの併用が reasonable であろう。また単独菌でも MIC が高かったり、濃厚感染であったり、抗生剤移行の良くない部位での感染の場合はアミノ糖との併用が作用機序を考慮した併用として有効であろう。しかしこれらの点については今後の研究を待ちたい。

4. 皮内テスト

抗生剤を使用するにあたり、人体における過敏性反応をみるために皮内テストを行う。それは抗生剤の 5~20 μg を皮内に注射し、局所の反応を発赤の有無あるいは大きさで判定するが、発赤あるいは膨疹が生じた場合皮内テスト陽性としてその抗生剤は特にアナフィラキシー様の過敏性を示す可能性ありとして使用しないとしている。しかし PC 系薬剤のアナフィラキシーに対しては必要であるが、cephem 系抗生剤では米国では必要ないとされている。我々も慣例として cephem 系に対してもテストを行なっているが、時々陽性を示す症例を経験する。

本剤の治験にあたり 16 症例に通常どおり皮内テストを行なったが、5 例に陽性となった。はじめの 2 例は本剤の使用を行なわなかったが、他の 3 例は注意深く使用した。この 3 例に副作用は発現しなかった。1 例(症例

4) は発赤 20×15 mm, 膨疹 0×0 mm で、10 日間の使用で GOT 23→76, GPT 19→95 と軽度上昇した。1 例(症例 7) は発赤 33×25 mm, 膨疹 4×4 mm で 16 日間投与後好酸球が 3% (実数 546) から 9% (実数 351) に変化したのみであった。1 例(症例 8) は発赤 28×24 mm, 膨疹 5×5 mm で、14 日間の投与で GOT 20→28, GPT 19→43 と GPT が軽度上昇した。Transaminase の変化が皮内テスト陽性と関係あるか否かは不明であるが、いずれもアナフィラキシーショックを思わせる症状は起こらず、血圧、脈拍数、呼吸数やその他の自覚的变化も起こらず、充分治療を行なうことができた。我々はその他の cephem 系でも皮内反応陽性者に注意深く観察しつつ使用した経験をもつが、いずれもショック症状その他の副作用の発現はみておらず、cephem 系に対しては皮内テストは不必要であろうと考える。

以上のように monobactam という新しい抗生剤の使用経験により種々の経験と考察がなされたが、総じて本剤はその性質を充分把握して用いるならば興味深く有用な薬剤であるといえる。

文 献

- 1) 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
- 2) 林 泉: 気道感染症における Cefoperazone の体内動態と臨床。Today's therapy 29:1~3, 1983
- 3) 林 泉, 阿部達也: AT-2266 の喀痰内移行および呼吸器感染症に対する使用経験。Chemotherapy 投稿中
- 4) 青沼清一, 大沼菊夫, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳, 林 泉, 岡本宏明: 抗生物質の併用に関する研究(II) 緑膿菌に対する Cefsulodin と Aminoglycoside の併用に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 30:770~780, 1982

CLINICAL STUDIES ON AZTHREONAM IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS AND CONCENTRATION IN SPUTUM AND PLASMA

IZUMI HAYASHI and TATSUYA ABE

Department of Pneumology, Iwaki Kyoritsu General Hospital

The concentration in sputum and plasma and clinical investigations against RTI were examined on Azthreonam (AZT), a new monobactam.

One gram of AZT was administered to the 4 patients twice a day at 9 a. m. and 6 p. m.

The concentration of AZT in plasma showed 106.3 $\mu\text{g/ml}$ at the end of drip infusion and showed to 1.79 $\mu\text{g/ml}$ of top level in sputum after 6 hours and kept more than 1.10 $\mu\text{g/ml}$ until 24 hours after.

AZT was administered to a total of 14 patients with RTI including four cases of pneumonia, six cases of acute exacerbation of chronic bronchitis, one case each of pneumonia with mediastinitis, pneumonia with pyothorax and two cases of diffuse panbronchiolitis.

The following nine potential pathogens were recovered from the sputum at a start of the treatment with AZT and eight strains were all eradicated but one *S. aureus* was eradicated with Penicillin.

The clinical response to the treatment with AZT was excellent in eight cases, good in five cases and fair in one case (efficacy=92.8%).

No side effect was observed.

The cases of slight elevation of GOT, GPT and GOT, GPT, Al-P and eosinophilic leukocyte were observed.

From the above results, it is concluded that AZT is effective and useful antimicrobial agent.