

Azthreonom (SQ 26,776) の臨床的検討

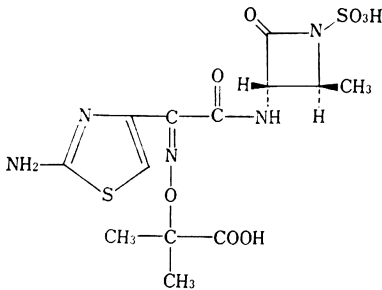
武田 元・岩永守登・和田光一・森本隆夫・荒川正昭

新潟大学医学部内科学第二講座

新しい注射用抗生物質である Azthreonom は化学構造上 monobactam 系抗生物質に属する。その抗菌スペクトルはグラム陰性菌に限定される。

私どもは呼吸器感染症 5 例, 尿路感染症 2 例, 不明熱 1 例を対象に Azthreonom を使用した。細菌学的な効果では, 起炎菌の明らかな 7 例中 1 例に消失, 4 例に減少をみた。自他覚所見よりみた臨床効果では, 有効 4 例, やや有効 2 例, 無効 2 例であった。全例にアレルギー反応などの副作用や Azthreonom によると思われる臨床検査値の異常を認めなかった。

Azthreonom は 1980 年に米国スクイブ社で開発された新しい単環系 β -ラクタム抗生物質で, その化学構造式は下記のとおりである。



本剤の抗菌スペクトルはグラム陰性菌に限定され, 緑膿菌, 大腸菌, 変形菌, 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, 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ある¹⁾。

本剤が健康成人に投与された場合の血中濃度半減期は平均 1.66 時間で, 体内でほとんど代謝を受けず, 大部分が未変化体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²⁾。

私どもは Azthreonom を臨床に使用する機会を得たので, その臨床効果, 細菌学的効果, 副作用, 臨床検査値の変動についての成績を報告する。

I. 症例および方法

昭和 57 年 10 月から 58 年 2 月までの 5 か月間における新潟大学医学部附属病院第二内科の入院患者で, 呼吸器感染症 5 例, 尿路感染症 2 例, 不明熱 1 例を対象に Azthreonom を点滴静注し, その効果や副作用について検討した。

患者の年齢は 20 歳代 1 人, 30 歳代 1 人, 40 歳代 2 人, 50 歳代 2 人, 70 歳以上 2 人で, 性別は男 4 人, 女 4 人であった。また, 何らかの基礎疾患を有する症例は

8 人中 7 人と圧倒的に多かった。

Azthreonom の投与量は 1 日 1g×1, 1g×2, 2g×2 の三通りで, 投与期間は 5~49 日間であった。

効果の判定は, 起炎菌の明らかな症例では細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と自他覚所見の改善度をみた臨床効果の二面から実施し, 起炎菌不明の症例では自他覚所見の改善度のみをみて実施した。臨床効果については主治医の意見を採用し, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に分けて判定した。

副作用については, 特に発疹などのアレルギー反応と下痢などの消化器症状について注意深く観察し, その有無を確かめた。また, Azthreonom によると思われる臨床検査値 (末梢赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分画, 血小板数, S-GOT, S-GPT, アルカリフォスファターゼ, 血清総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン) の異常の有無を, 本剤の投与前後の値を比較することにより確かめた。

II. 成績

各症例についての概要は Table 1 に示したが, 個々の症例についてより詳細に説明する。

症例 1: H. S., 22 歳, 男性。昭和 57 年 9 月上旬より高熱が出現したために, 21 日に当科外来を受診し, 急性骨髄性白血病の診断で 24 日に入院した。寛解導入療法中に末梢白血球数が減少し, 高熱が出現した。LMOX 4g/日, MINO 200 mg/日, TOB 240 mg/日を投与したが解熱せず, LMOX を Azthreonom 4g/日に変更したところ 6 日後より完全に解熱した。細菌学的効果は不明で, 臨床効果は有効とした。副作用はみられなかった。

症例 2: Y. M., 52 歳, 女性。昭和 57 年 10 月 13 日に急性腎不全のために緊急入院した。入院時より発熱が認められたために, 血液透析後 (1 日間隔) に CEZ 1g, MINO 100mg を静注し, 解熱したので 11 月 7 日で抗生剤の投与を中止した。しかし, 11 月 21 日より 38°C 以

Table 1 Results of clinical trial with Azthreonom

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Daily dosage	Duration (days)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	H. S.	22	M	FUO	Acute myeloid leukemia	Unknown	2g×2	20	Unknown	Good	None
2	Y. M.	52	F	Acute pyelonephritis	Diabetes mellitus Acute renal failure	<i>C. albicans</i>	1g×2	5	Unchanged	Poor	None
3	S. T.	71	M	Pneumonia	Tracheobronchial osteomalacia	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. anitratus</i>	1g×1	26	Decreased	Good	None
4	T. K.	47	M	Pneumonia Pleuritis	Acute myeloid leukemia		2g×2	11	Unchanged	Poor	None
5	S. S.	35	M	Pneumonia	Diffuse panbronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i>	2g×2	49	Decreased	Good	None
6	S. S.	81	F	Pneumonia		<i>P. aeruginosa</i>	2g×2	12	Decreased	Fair	None
7	S. T.	42	F	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	2g×2	10	Eradicated	Good	None
8	C. K.	57	F	Acute pyelonephritis Sepsis	Malignant rheumatoid arthritis Acute renal failure	<i>E. coli</i> <i>P. morganii</i>	1g×1	7	Decreased	Fair	None

上の発熱が再び出現し、尿の混濁がみられた。急性腎盂腎炎と診断して Azthreonom 1日 2g 連日投与したが、解熱を認めず、尿培養で *Candida albicans* $10^{5-6}/\text{ml}$ を分離した。5日間で Azthreonom を中止し、Flucytocine を経口投与したところ解熱した。細菌学的効果は不変、臨床効果は無効としたが、Azthreonom の適応例ではなく、除外すべき症例であった。Azthreonom によると思われる副作用は全くみられなかった。

症例 3: S. T., 71 歳, 男性。昭和 57 年 10 月上旬に気管支軟化症のため呼吸困難をきたして入院した。直ちに気管切開を施し、人工呼吸器を装着した。手術を予定して経過を観察しているうちに肺炎を併発した。喀痰培養では *K. pneumoniae* と *A. anitratus* を分離し、腎機能障害があったために、11月19日より Azthreonom 1日 1g と MINO 1日 100mg を点滴静注した。細菌学的効果では、*K. pneumoniae* は消失、*A. anitratus* は減少した。胸部 X 線写真の評価を主体とした臨床効果では有効であった。副作用は全くみられなかった。

症例 4: T. K., 47 歳, 男性。昭和 55 年急性骨髄性白血病を発症し、入院治療を繰り返していた。昭和 57 年 11 月 16 日に再発し、寛解導入療法のために某病院に入院した。18日より高熱が出現し、抗生剤投与にもかかわらず持続した。また、胸部 X 線写真で肺炎様陰影を認めためたために 24 日に当科に転院してきた。12 月 1 日から 11 日まで Azthreonom を 1日 4g 点滴静注したが解熱せず、胸部 X 線写真でも陰影の縮小を認めないために、臨床効果は無効とした。しかし、後に *Aspergillus* による肺感染と判明し、抗真菌剤によく反応した。副作用はみ

られなかった。

症例 5: S. S., 35 歳, 男性。び慢性汎細気管支炎で昭和 57 年 4 月 28 日より入院加療中、12 月 4 日より肺炎を併発した。12 月 7 日より Azthreonom 1日 4g を点滴静注した。喀痰より *P. aeruginosa* が分離されていたが減少し、胸部 X 線写真で肺炎様陰影は縮小した。したがって、細菌学的効果は減少、臨床効果は有効とした。副作用は認められなかった。

症例 6: S. S., 81 歳, 女性。昭和 58 年 1 月 26 日より高熱、咳嗽、食欲不振が出現し、28日より喘鳴、30日より下痢も加わった。2 月 1 日に呼吸困難を主訴として緊急入院した。胸部 X 線写真で右全肺野に肺炎様陰影を認め、直ちに人工呼吸器を装着するとともに、CTM を 1日 2g 投与したが無効であった。2 月 6 日より Azthreonom 1日 4g を点滴静注し、胸部 X 線写真で陰影の軽度の縮小と末梢白血球数の減少、CRP の改善を認めた。喀痰培養では *P. aeruginosa* が分離されたが、Azthreonom の投与とともに減少した。細菌学的効果は減少、臨床効果はやや有効とした。副作用はみられなかった。

症例 7: S. T., 42 歳, 女性。13 歳頃より咳嗽、喀痰、微熱がしばしば出現し、18 歳時に気管支拡張症の診断を受けた。40 歳時に咳嗽、喀痰が増強し、当科に 2 か月間入院した。昭和 58 年 1 月に同様の症状で入院し、喀痰培養で *H. influenzae* を分離した。Azthreonom 1日 4g を点滴静注し、喀痰中の *H. influenzae* は消失し、胸部 X 線写真で陰影の縮小、喀痰量の著明な減少、CRP の陰性化を認めた。細菌学的効果は消失、臨床効果は有効とした。副作用は認められなかった。

Table 2 Laboratory tests before and after Azthreonom therapy

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Thrombocyte ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (IU/l)	Serum bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Serum creatinine
1	Before	315	10.0	27.8	400	0	0	0	88	0	11.8	24	24	153	0.8	11	0.9
	After	248	8.3	23.0	2,100	1	0	60	26	2	21.6	37	111	281	0.5	11	0.8
2	Before	285	9.9	25.6	13,700						30.1	4	1	126	0.6	20	2.3
	After	262	8.8	23.4	7,000						17.1	9	5	139	0.4	34	1.4
3	Before	292	9.4	26.8	8,200	2	0	73	23	2	38.4	25	34	201	0.6	15	2.0
	After	243	8.2	22.8	8,200						29.5	15	13	124	0.8	15	1.7
4	Before	289	10.3	29.0	4,800	0	0	38	24	33	11.0	21	10	132	1.5	17	0.9
	After	234	9.1	22.8	6,700	0	0	63	16	21		22	19	166	1.6	13	1.0
5	Before	358	9.8	27.6	8,200	5	1	68	21	5	64.7	16	17	149	0.5	12	0.8
	After	409	9.0	27.8	9,000						83.2	10	9	142	0.6	7	0.7
6	Before	244	10.5	32.6	10,300	0	0	97	3	0	24.3	64	40	104	0.7	12	0.7
	After	256	8.4	24.0	8,200	0	0	95	4	1	34.2	60	59	122	0.8	24	0.6
7	Before	417	10.1	30.9	7,600						27.0	20	11	194	0.3	9	0.7
	After	475	11.5	34.5	9,500						40.6	25	6	210	0.6	21	0.8
8	Before	224	7.3	20.9	8,600						12.8	8	1	160	0.8	46	3.2
	After																

症例 8: C. K., 57 歳, 女性。悪性関節リウマチで入院加療中, 昭和 58 年 2 月 4 日に突然けいれん, 高熱が出現した。以後, 食思不振, 嘔気, 嘔吐があり, 8 日より乏尿となった。9 日より急性腎不全として血液透析を開始した。膀胱留置カテーテルが挿入してあったが膿尿を認め, 尿培養で *E. coli* と *P. morganii* を 10^7 以上/ml 分離した。Azthreonom 1 日 1g の投与を試み, 尿中の細菌は減少して一時解熱した。しかし, その後高熱が持続し, 血液培養で *E. coli* を分離した。細菌学的効果は減少, 臨床効果はやや有効とした。副作用は全くみられなかった。

Azthreonom による治療の開始前と終了後に行なった末梢赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球像, 血小板数, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ (Al-P), 血清ビリルビン量, BUN, 血清クレアチニンの結果を Table 2 に示した。

症例 1 で GOT, GPT, Al-P の上昇を認めたが, 基礎疾患およびその治療によるもので, Azthreonom とは無関係と考えられた。その他の症例では Azthreonom によると思われる検査値の異常を認めなかった。

III. 考 察

肺炎 4 例, 気管支拡張症に合併した慢性気管支炎 1 例, 急性腎盂腎炎 2 例, 白血病患者の不明熱 1 例の計 8 例に Azthreonom を投与し, 細菌学的効果, 臨床効果, 副作用および臨床検査値の異常の有無の検討を行なった。

細菌学的効果では, 起炎菌の明らかな 7 例中消失 1 例, 減少 4 例, 不変 2 例であった。主治医の判定による

臨床効果は, 著効 0 例, 有効 4 例, やや有効 2 例, 無効 2 例で, 8 例中 4 例に有効であった。なお, 細菌学的効果不変, 臨床効果無効の 2 例は後に真菌感染症と判明した症例であった。副作用は全く認められず, また, Azthreonom によると思われる臨床検査値の異常もなかった。

試験管内での抗菌力からみて, グラム陰性菌感染症に対してかなりの効果が期待されたが, 私どもの症例では基礎疾患などより難治性の症例が多かった割には良好な成績が得られた。しかし, 症例数が少ないので今後も検討していく必要がある。

さらに, 副作用は全くみられず, 極めて有用性の高い抗生物質であると推測された。全国 46 施設の内科領域における感染症 574 例における Azthreonom の臨床効果では 67.4% の有効率を示し³⁾, 私どもの成績が裏付けられた。

文 献

- 1) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH, N. H. GEORGOPAPADAKOU & J. S. WELLS: Monobactams-monoicyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 1~16, 1981
- 2) SWABB, E. A.; M. A. LEITZ, F. G. PILKIEWICZ & A. A. SUGERMAN: Pharmacokinetics of the monobactam SQ 26, 776 after single intravenous doses in healthy subjects. *J. Antimicrob. Chemother.* 8(Suppl. E): 131~140, 1981
- 3) 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, Azthreonom (SQ 26, 776), 東京, 1983

CLINICAL STUDIES ON AZTHREONAM

HAJIMU TAKEDA, MORITO IWANAGA, KOUICHI WADA

TAKAO MORIMOTO and MASAAKI ARAKAWA

Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

Azthreonam is a new parenteral β -lactam antibiotic from a new antibiotic class, monobactams. This antibiotic has little activity against gram-positive organisms and anaerobes, but shows exceptional activity against aerobic gram-negative rods including *Pseudomonas*.

Azthreonam was parenterally administered to five patients with respiratory tract infection, two patients with acute pyelonephritis, and a leukemic patient with unknown origin of fever. These patients received the drug for 5 to 49 days in doses of 1 to 4 g/day. Four of these patients responded well in the therapy. None of 8 patients was observed any side effect due to Azthreonam.