

Azthreonam (SQ 26,776) に関する臨床的研究

青木 信樹・関根 理・薄田 芳丸・湯浅 保子

信楽園病院内科

清水 武昭

信楽園病院外科

若林 伸人・林 静一・新田 功・田中富美子

信楽園病院薬剤科

渡辺 京子

信楽園病院検査科

呼吸器感染症 8 例, 尿路感染症 4 例, 計 12 例の感染症例に Azthreonam を使用した。

対象は 18~83 歳の男性 6 例, 女性 6 例で, 原則として 0.5~2.0g を 1 日 2 回, 経静脈的に使用した。

臨床効果は著効 1, 有効 8, やや有効 2, 無効 1 であった。

副作用は臨床的に発熱が 1 例にみられたのみで, 検査成績上, 明らかに本剤によると思われた異常は認めなかった。

Azthreonam は米国スクイブ社で開発された monobactam 系抗生物質で, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して, 極めて強い抗菌活性を有し, グラム陰性菌が産生する β -lactamase およびデヒドロペプチダーゼに対して安定であるが, グラム陽性菌に対する抗菌力は他剤に比べかなり下回るとい特徴を有している¹⁾。

われわれは 12 例の感染症例に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対 象

対象は, 昭和 57 年 11 月より昭和 58 年 8 月までの間に信楽園病院に入院した 12 例で, 男性 6 例, 女性 6 例, 年齢は 18 歳から 83 歳までである。肺炎 2 例, 気管支拡張症二次感染 4 例, 膿胸 2 例, 尿路感染症 4 例で, 28 歳の尿路感染症例を除き, いずれも何らかの基礎疾患を有している。

起因菌が判明したのは 7 例で, 呼吸器感染症では 4 例から *P. aeruginosa* が, 1 例より *P. mirabilis*+*P.morganii* が分離され, 尿路感染症では 1 例より *P. aeruginosa*, 1 例から *S. marcescens*+*A. anitratus* が検出され, 7 例中 5 例で *P. aeruginosa* が起因菌であった。また, 起因菌とは断定できないものの, 本剤使用前に喀痰, 尿中より分離されたのはほとんどグラム陰性桿菌であった(1 例のみグラム陽性菌である *S. faecalis* が検出されている)。 *S. marcescens*+*P. aeruginosa*, *Enterobacter*+*Citrobacter*, *K. pneumoniae* を起因菌とした

かったのは, 前二者はそれぞれ CAZ, CZX 使用後の出現菌であり, 菌交代症とも考えられず, *K. pneumoniae* は症例 5 で感染の有無にかかわらず, 常時喀痰より検出されることによる。

II. 使用法・使用量

呼吸器感染症に対しては 1 ないし 2g を 1 日 2 回, 尿路感染症では 0.5g を 1 日 2 回点滴静注で使用することを原則とした。

使用期間は症例 1 の 20.5 日が最長で, 総使用量は症例 7 の 48g が最多であった。

III. 効果判定基準

下記の判定基準に従った。

著効(excellent): 1) 原因菌が判明している場合は菌の消失と臨床症状の急速な改善を得たもの。2) 原因菌が不明でも臨床症状の急速な改善が得られたもの。3) 他の抗菌剤が無効で Azthreonam に変更後著明な改善を得たもの。

有効(good): 1) 原因菌の消失と臨床症状の改善が得られたもの。2) 原因菌が存続あるいは不明でも, 明らかな臨床症状の改善が得られたもの。

やや有効(fair): 1) 原因菌が減少したもの。2) 臨床症状の一部あるいは軽度改善が得られたもの。

無効(poor): 原因菌の消失をみず, 臨床症状が不変あるいは増悪したもの。

判定不能(undetermined): 1) 治療の対象でなかった

もの。2) 効果判明以前に Azthreonam の使用が中止されたもの。3) 他の抗生剤、消炎剤 (Steroid など) が併用されたもの、ただし本剤使用前 10 日以上にわたって消炎剤が使用され、同量あるいはそれ以下の量が継続使用されたものは除く。

IV. 副作用の検討

使用時の血管痛、治療期間中の発熱、発疹、めまい・運動失調、悪心・嘔吐・下痢・下血などの発現に留意した。

また、治療前後の臨床検査成績から、腎、肝、骨髄への影響をみた。腎機能については血中尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr.)、肝機能に関しては血清アルカリフォスファターゼ (Al-P)、トランスアミナーゼ (GOT, GPT) および総ビリルビン (T. Bil.)、骨髄機能については末梢血のヘマトクリット (Ht)、血小板数 (Platelet)、白血球数 (WBC)、好中球百分比 (Neutro.)、全身の過敏症状に関しては末梢血好酸球百分比 (Eosin.) を指標とし、直接クームス試験 (Coombs) も可能な限り行なった。

V. 成績 (Table 1)

著効 1, 有効 8, やや有効 2, 無効 1 の結果を得た。

1. 呼吸器感染症では、いずれも喀痰中分離菌がグラム陰性菌であったものに対してのみ本剤を使用し、著効 1, 有効 4, やや有効 2, 無効 1 であった。

症例 4 と 6 は同一症例で、非常に高度の気管支拡張症に感染の合併をみたもので、常時喀痰より *P. aeruginosa* が分離され、症状増悪時他の菌種が検出されることも多く、最初のエピソード (症例 4) では *P. mirabilis*+*P. morganii* が分離され、本剤使用により臨床症状の好転を得た。しかしその後の 6 か月間で、次第に症状が増悪し、喀痰より *P. aeruginosa* が持続して分離されていた。種々の抗生剤を試みしたが、CRP は全く陰性化することがなく症状も不変であったため、本剤を再度使用したところ (症例 6)、著明な臨床症状、胸部 X 線像の改善、CRP の陰性化をみ著効とした。

症例 7 と 8 も同一症例で、肺結核、肺アスペルギルス症に対する手術後、気管支胸膜瘻が残存し、昭和 52 年以來、緑膿菌による膿胸で頻回に入院治療を受けていた。症例 7 では *P. aeruginosa* の消失をみ有効、症例 8 では *P. aeruginosa* は不変でやや有効であった。

やや有効とした症例 5 は基礎に中等度の糖尿病を有する気管支拡張症で、起因菌は不明で、KBT-1585 にて十分な効果が得られず、本剤に変更し、胸部 X 線所見、臨床症状の一部改善が得られたが、CRP が全く不変であった。

無効の症例 2 は癌性胸膜炎、間質性肺炎を基礎に有す

る患者の重症肺炎で、喀痰より *H. influenzae* が分離されて CZX を使用し、その消失はみたものの、胸部 X 線像が増悪した。喀痰より *Enterobacter*, *Citrobacter* が検出され、本剤を使用したか、基礎疾患により不幸の転帰をとり、胸部 X 線所見も改善が得られなかった。原疾患による死亡であり判定を除外してもよいと思われるが、胸部 X 線上炎症の存在は明らかと考え、それに対して無効と判断した。

2. 尿路感染症 4 例はいずれも有効であった。

症例 9 は胆石症にて胆嚢摘出術を施行後およそ 1 か月経過した 81 歳の女性が尿路感染症を併発したもので、CEZ, PIPC が無効で、尿より *S. marcescens*+*A. anitratus* が分離されたため、本剤に変更したところ、2 日後には完全に解熱した。CRP の陰性化に時間を要したが、著効としてもよい症例である。

症例 12 は前立腺癌、神経因性膀胱により尿路感染を反復するカテーテル留置症例である。CMZ が無効で *P. aeruginosa* が検出され、本剤に変更後、臨床症状の好転、*P. aeruginosa* の減少を得た。

3. 細菌学的効果

起因菌と判断できたのは *P. aeruginosa* 5 株 (症例 3, 6, 7, 8, 12), *P. mirabilis*+*P. morganii* (症例 4), *S. marcescens*+*A. anitratus* (症例 9) で、他は不明であった。混合感染の 2 例はいずれも菌の消失をみたが、*P. aeruginosa* は消失 1, 減少 1, 不変 3 であった。起因菌とはいいい難いが症例 5 より分離された *K. pneumoniae* は消失をみている。

VI. 副作用 (Table 1, 2)

臨床的に発熱が 1 例にみられたのみであり、検査成績上症例 7 で軽度の GOT の上昇 (22→44) がみられているが、再使用時には全く異常がなく、その原因、本剤との因果関係は不明である。

VII. 考察

呼吸器感染症 8 例、尿路感染症 4 例に使用した結果、著効 1, 有効 8, やや有効 2, 無効 1 で、有効率は 75.0% であった。

呼吸器感染症は起因菌不明のまま抗生剤が使用されることが非常に多いが、本剤使用に際しては、その抗菌スペクトルを考慮し、われわれは喀痰中分離菌がグラム陰性菌であると確認されたもののみを選択し、比較的良好な有効率を得た。急性肺炎はもとより、慢性気道感染症の急性増悪例でも *S. pneumoniae* などグラム陽性菌の関与はかなり高頻度とされており、起因菌不明のまま本剤を単独で使用することは控えるべきであろう。菌不明のまま使用するならば、グラム陽性菌、場合によっては嫌気性菌も含む抗菌スペクトルを有する薬剤を併用すべき

Table 1 Clinical results of Azthreonom

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease and complication	Isolated organisms*	Invalid preceding therapy	Administration			B.T. and Lab. find.*			Evaluation		Remarks	
						Daily dose (g)	Route	Duration (days)	Total dose (g)	B.T. (°C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm ³)		Bact.
1. K.Y.	60 M	56	Pneumonia OPCA	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> N.D.	CAZ	1 × 2	d. i.	20.5	41	38.2 38.0	30 15	1 + —	10,300 5,900	Unknown Good	
2. F.T.	60 M	62	Pneumonia Pulm. fibrosis, MS, Pleuritis ca. and Hypertension	<i>Enterobacter</i> <i>Citrobacter</i> N.D.	CZX	1 × 2	d. i.	6	12	37.6 37.2	33	5 +	36,200	Unknown	Poor
3. K.W.	83 F	34	Bronchiectasis+Inf. Bronchiectasis and Parkinsonisms	° <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	KBT-1585	1 × 2	d. i.	7	14	37.2 <37.0	102 65	2 + 1 +	6,500 6,800	Persisted	Good
4. K.O.	38 F	37	Bronchiectasis+Inf. Bronchiectasis	° <i>P. mirabilis</i> ° <i>P. morгани</i> <i>P. aeruginosa</i>	(-)	1 × 2	i. m.	9	18	37.2 <37.0	63 45	4 + 2 +	19,000 8,500	Eradicated	Good
5. S.I.	64 M	52	Bronchiectasis+Inf. DM, CVD, Hypertension and Bronchiectasis	<i>K. pneumoniae</i> N.F.	KBT-1585	1 × 2	i. v.	14	28	<37.0 <37.0	112 125	4 + 4 +	6,100 7,700	Unknown	Fair
6. K.O.	39 F	33	Bronchiectasis+Inf. Heart failure and Bronchiectasis	° <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	FK-027 CTR or CTX	1 × 2	d. i.	14	28	37.8 <37.0	110 64	5 + ±	10,500 9,300	Persisted	Excellent
7. T.H.	55 M	45	Pyothorax Old tbc. and Br.-Pl. fistel	° <i>P. aeruginosa</i> N.F.	(-)	2 × 2	d. i.	12	48	<37.0 <37.0	23 22	3 + ±	5,000 2,900	Eradicated	Good
8. T.H.	55 M	43	Pyothorax Old tbc. and Br.-Pl. fistel	° <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	PIPC+TOB	2 × 2	d. i.	11	44	37.5 <37.0	38 44	± ±	6,100 3,800	Persisted	Fair
9. S.S.	81 F	48	U.T.I. Cholelithiasis	° <i>S. marcescens</i> 10 ⁶ /ml ° <i>A. anitratus</i> <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ /ml <i>S. epidermidis</i> <10 ³ /ml	CEZ PIPC	0.5 × 2 0.5 × 2	i. v. i. m.	4 7	11	37.6 <37.0	—	4 + ±	6,500 4,100	Eradicated	Good
10. T.K.	28 F	48	U.T.I. (-)	N.D. <i>S. faecalis</i> <10 ³ /ml	(-)	0.5 × 2	d. i.	5	5	38.0 <37.0	55 37	5 + 2 +	16,900 6,900	Unknown	Good
11. Y.S.	18 F	48	U.T.I. V.U.R.	<i>S. faecalis</i> <10 ³ /ml <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ /ml <i>γ-Streptococcus</i>	AC-1370	1 × 2	d. i.	6	12	38.6 <37.0	34 17	2 + —	4,300 5,300	Unknown	Good
12. J.W.	70 M	41	U.T.I. Prostate ca., Neurogenic bladder and Gastric ulcer	° <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml <i>P. aeruginosa</i> <10 ³ /ml	CMZ	0.5 × 2	d. i.	9	9	38.5 <37.0	—	3 + 1 +	14,900 11,900	Decreased	Good

* Before After N.D.: Not done, N.F.: Normal flora ° Causative organism

Table 2 Laboratory findings before and after Aztreonam therapy

Case No.	Total dose(g)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	AI-P (K.A.U.)	T. bil. (mg/dl)	Ht (%)	Platelet ($10^3/mm^3$)	WBC ($/mm^3$)	Neutro. (%)	Eosin. (%)	Coombs
1. K. Y.	B	15	0.3	18	12	5.1	0.2	41.5	38.5	10,300	71	5	
	A	12	0.9	36	43	11.4	0.6	40.0	14.5	36,200	92	6	
2. F. T.	B	11	0.6	5	1	8.3	0.3	33.0	27.6	6,500	50	6	
	A	13	0.6	23	7	8.5	0.2	35.0	30.7	6,800	54	4	(-)
3. K. W.	B	6	0.6	16	8	8.3	0.1	49.0	29.6	19,000	72	2	(-)
	A	9	0.3	14	7	6.8	0.2	45.5	34.9	8,500	73	3	(-)
4. K. O.	B	13	0.6	10	7	10.9	0.3	32.0	24.9	6,100	60	5	
	A	17	0.7	11	8	10.2	0.2	33.0	33.3	7,700	74	1	(-)
5. S. I.	B	9	0.4	17	9	8.0	0.1	41.0	36.4	10,500	66	3	(-)
	A	11	0.3	22	11	8.4	0.3	46.0	44.0	9,300	57	4	(-)
6. K. O.	B	10	0.6	22	7	7.3		37.0	10.3	5,000	28	4	
	A	10	0.5	44	21	7.7		41.0	14.1	2,900	50	5	(-)
7. T. H.	B	8	0.5	34	13	6.3		40.0	16.0	6,100	79	0	
	A	10	0.5	32	17	6.5		42.0	16.2	3,800	82	1	
8. T. H.	B	14	0.4	14	7	6.9	0.1	35.0	39.0	6,500			
	A	12	0.5	11	7	7.1	0.3	33.0	37.6	4,100			
9. S. S.	B	4	0.3	14	7	6.6	1.0	37.5	39.9	16,900	85	0	
	A	4	0.2	4	12	7.8	0.1	38.5	40.3	6,900	59	2	
10. T. K.	B	10	0.6	23	14	5.8	0.2	38.5	9.6	4,300	81	2	(-)
	A	10	0.5	16	13	6.8		36.0	16.9	5,300	52	2	(-)
11. Y. S.	B	14	0.8	17	11	9.6	0.3	27.0	39.5	14,900	73	3	
	A	12	0.6	10	8	7.4	0.1	33.0	41.9	11,900	67	1	

B : before therapy, A : after therapy

である。反面、症例6のように、種々の抗生剤で効果が得られなかった気管支拡張症例に極めて有用であったが、血中濃度半減期は90分前後であり²⁾、1日2回の点滴静注あるいはon shot 静注で有効な血中濃度の維持が可能で、喀痰中移行も比較的良好である²⁾ことから、症例を慎重に選択すれば単独使用でも優れた効果が期待できよう。

尿路感染症においては、呼吸器感染症と異なり比較的使用しやすく、第一選択剤として使用してもよいと思われるが、複雑性尿路感染症に対して、本剤の特性が生かされるべきであろうと考えられる。

起因菌と判断したのはいずれもグラム陰性菌で、*P. aeruginosa* が5例より、*P. mirabilis*+*P. morgani*, *S. mercenscens*+*A. anitratus* が各々1例より分離され、*P. aeruginosa* 以外は消失をみたが、*P. aeruginosa* 5株では、消失、減少各1、不変3であった。しかし、*P. aeruginosa* 分離5例の臨床効果は著効1、有効3、やや有効1で無効例はなく、緑膿菌感染症に対し強力な武器となろう。

副作用は臨床的に発熱が1例にみられたのみで、明らかに本剤によると思われる検査成績の異常は認めなかった。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での本剤の副作用報告³⁾においても極めて低率の出現であり、安全性の高い薬剤と考えられる。

本剤はその抗菌スペクトルより、呼吸器感染症においては、使用対象は他の第3世代cephem 剤などに比べ狭いものとなるのはやむを得ないが、使用方法いかんによっては、極めて有用な薬剤であると思われる。

文 献

- 1) 三橋 進：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，東京，1983
- 2) 嶋田甚五郎：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，東京，1983
- 3) 斎藤 厚：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，東京，1983

CLINICAL STUDY OF AZTHREONAM

NOBUKI AOKI, OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and YASUKO YUASA
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

TAKEAKI SHIMIZU
Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

NOBUTO WAKABAYASHI, SEIICHI HAYASHI, ISAO NITTA and FUMIKO TANAKA
Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

KYOKO WATANABE
Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

Azthreonom was studied in 12 patients: 8 with respiratory tract infections and 4 with urinary tract infections, and the following results were obtained.

Azthreonom was used intravenously at a dose of 0.5 g to 2.0 g twice a day in principle.

Clinical response of Azthreonom was excellent in 1 patient, good in 8, fair in 2 and poor in 1.

Fever occurred in one patient as the side effect of this antibiotic, and no abnormality of laboratory tests caused by the drug was observed.