

Azthreonam (SQ 26,776) の臨床的検討

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

宇野勝次

同 薬剤科

Azthreonam を 23 症例, 25 感染症に用い, 効果判定不能 1 例を除く 24 感染症の成績を検討した。対象は膿胸 1 例 (無効), 表在性感染症 2 例 (*S. aureus* 1, *S. faecalis* 1, 2 例とも無効), 胆道感染症 4 例, 尿路感染症 17 例である。胆道感染症は起炎菌不明で, 4 例中 3 例が有効であった。無効の 1 例は CPZ が著効を示し, 胆汁移行の違いによる効果の差と思われた。尿路感染症の起炎菌は *E. coli* 7 株, *K. pneumoniae* 4 株, *P. aeruginosa* 2 株, *P. inconstans*, *P. mirabilis* 各 1 株で, 4 例は他の医師による抗生剤前投薬のため起炎菌不明であった。Azthreonam の MIC は *P. aeruginosa* が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったほかすべて 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。17 例中 13 例は基礎疾患があり, この内 6 例に菌血症が証明, または推定されたが著効 2, 有効 12 で有効率 82%, やや有効 3 例の優れた成績で, 抗菌力の強さが発揮され尿路感染症に対する第一選択剤の一つと評価したが, *S. faecalis* への菌交代が 3 例にみられた。

Azthreonam による副作用として発疹, 発熱の合併例が 2 例みられ, Leucocyte Migration Inhibition Test により 2 例とも, うち 1 例では臨床的にも他の cephem 剤との交叉が認められた。

Azthreonam はグラム陰性菌に強い抗菌力を有する反面, グラム陽性菌と嫌気性菌に対する抗菌力を欠く特異な抗菌作用を有する monobactam 系抗生剤である。

私どもは本剤の特徴に基づき尿路感染症と胆道系感染症を中心に臨床使用し, 臨床評価を行なったので報告する。

I. 対象と使用方法

23 症例, 25 感染症に対して Azthreonam を使用した。感染症の内訳は呼吸器感染症 1, 肝・胆道感染症 5, 尿路感染症 17, 表在性感染症 2 で, この内の 6 例で菌血症が証明, または推定された。Azthreonam の 1 回量は全て 1g, 1 日 2 回使用が 20 例, 3 回使用が 3 例であった。使用方法では点滴静注 5 例, 静注 11 例, 筋注 7 例で, 期間は 3 日から 45 日にわたった。

II. 臨床成績

概要は Table 1 に示した。効果判定不能例 1 例を除く 24 感染症に対する成績は著効 2, 有効 15, やや有効 3, 無効 4 となり, 有効以上の有効率は 71% であった。症例数の最も多い尿路感染症 17 例では有効以上は 14 例で, 有効率は 82% であった。それぞれの症例について簡単に述べる。

症例 1 膿胸。労作時の左胸痛で発症し, 約 1 週間後に胸痛が激しくなり紹介されて入院した。胸部 X 線像で左胸水貯留を認め, 入院当日左肋膜穿刺を行ない, 黄色

微濁の胸水 300 ml を採取し, 好気性, 嫌気性培養を行なったが菌を検出できなかった。しかし臨床所見, 検査成績から膿胸と診断し, Azthreonam 1g を 1 日 2 回ずつ静注した。その後 3 回肋膜穿刺したが充分排膿できず, 胸痛は 1 週間後に消失したが, 発熱, 白血球増多, CRP は全く改善せず 14 日間, 28g で無効と判定し, 持続排膿を行うために外科へ転科した。

症例 2 多発性肝膿瘍。約 3 週間前から臍周囲の疼痛が出現, その後食思不振, 発熱, 寝汗が加わり紹介されて入院した。連日 38°C を超える発熱があり, 3 日間化学療法を行わずに毎日血液, 尿培養を行なったがすべて陰性であった。白血球増多, CRP 強陽性で感染巣不明のまま Azthreonam 1g を 1 日 2 回ずつ静注したが 3 日目に腹部 CT 撮影を行なったところ, 肝両葉に最大 7 cm 径の低電位部位が約 10 個存在し, 肝膿瘍と判明したので絶対的手術適応として直ちに外科へ転科した。本剤は 3 日間, 6g 使用したが化学療法の限界を超える疾患のため効果判定を保留した。外科にて開腹し, 両葉に互いに連絡する多数の膿瘍を認め, 表面の 5 か所の膿瘍を切開, 黄色, 濃厚な悪臭を伴う膿汁を得, それぞれにドレーンを挿入して排膿し, 全治した。5 か所から得た膿汁のすべてから *S. intermedius* が検出され, PCG, ABPC, CMZ, LMOX, EM に対する disc 法の感受性はすべて卍であった。術後の CT にて胆嚢内胆石が認

Table 1-1 Clinical results of Azthreonom

Case No.	Sex and Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organism : MIC of Azthreonom ($\mu\text{g/ml}$)	Dose	Clinical effect	Side effect
1	K.O. F 78	Pleural empyema		1.0g \times 2, i.v. 14days	Poor	
2	Y.M. M 54	Multiple liver abscess (Gallstone)	<i>S. intermedius</i>	1.0g \times 2, i.v. 3 days	Undetermined	
3	T.K. F 72	Cholecystitis (Gallstone)		1.0g \times 3, d.i. 12days	Good	
4	S.S. M 62	Cholangitis (Gallstone)		1.0g \times 2, i.v. 13days	Good	
5	M.H. M 73	Cholangitis (Gallstone, Tumor of pancreashead)		1.0g \times 2, i.v. 18days	Poor	
6	T.Y. F 53	Acute pyelonephritis Cholecystitis	<i>K. pneumoniae</i> : 0.1	1.0g \times 2, d.i. 10days	Excellent Good	
7	S.S. F 72	Acute pyelonephritis		1.0g \times 2, i.v. 3 days	Good	Rash, Fever
8	H.H. F 87	Acute pyelonephritis		1.0g \times 2, i.v. 22days	Good	
9	A.G. F 29	Acute pyelonephritis		1.0g \times 2, i.v. 16days	Good	

Table 1-2 Clinical results of Azthreonam

Case No.	Sex and Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organism: MIC of Azthreonam ($\mu\text{g/ml}$)	Dose	Clinical effect	Side effect
10	M 68	Acute pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>K. pneumoniae</i> : <0.05	1.0g × 2, d.i. 9 days	Good	
11	F 81	Acute pyelonephritis (Chronic RA)	<i>K. pneumoniae</i> : 0.05 ↓ <i>S. faecalis</i>	1.0g × 2, i.m. 7 days	Fair	
12	M 74	Acute pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>E. coli</i> : <0.05	1.0g × 2, i.m. 11 days	Good	
13	M 94	Acute pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>E. coli</i> : <0.05	1.0g × 2, i.m. 7 days	Good	
14	F 68	Acute pyelonephritis (Cerebral bleeding)	<i>E. coli</i> : <0.05	1.0g × 2, i.m. 16 days	Good	
15	F 70	Acute pyelonephritis Subcutaneous abscess ↓ Septicemia (Pancreatic cancer)	<i>E. coli</i> : 0.05 <i>S. aureus</i> (Pus) : >100 <i>S. aureus</i> (Blood) : >100	1.0g × 2, i.v. 4 days	Good } Poor	
16	F 64	Acute pyelonephritis ↓ Septicemia (Cerebral infarction)	<i>P. aeruginosa</i> : >100 ↓ <i>S. faecalis</i> : >800 <i>P. aeruginosa</i> : >100	1.0g × 2, i.m. 20 days	Good	
17	F 85	Acute pyelonephritis ↓ Septicemia (Cerebral infarction)	<i>E. coli</i> : 0.05 <i>K. pneumoniae</i> (Blood) : <0.05	1.0g × 2, i.m. 16 days	Fair	
18	M 64	Acute pyelonephritis ↓ Septicemia (Cerebral infarction)	<i>P. inconstans</i> : <0.05 <i>P. mirabilis</i> (Blood) : <0.05	1.0g × 2, i.v. 15 days	Good	Rash, Fever

Table 1 - 3 Clinical results of Azthreonam

Case No.	Sex and Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organism : MIC of Azthreonam ($\mu\text{g/ml}$)	Dose	Clinical effect	Side effect
19	Y.S. F 53	Acute pyelonephritis Susp. Gram negative shock (Behcet's disease)	<i>E.coli</i> : 0.05	1.0g \times 3, i.v. 10days	Excellent	
20	A.A. F 66	Acute pyelonephritis DIC (Liver cirrhosis)	<i>E.coli</i> : < 0.05 ↓ <i>S.faecalis</i>	1.0g \times 3, i.v. 9 days	Fair	
21	T.S. F 64	Chronic pyelonephritis (Uterine cancer, Metastatic stricture of 1-ureter)		1.0g \times 2, d.i. 45days	Good	
22	M.S. M 72	Asymptomatic bacteriuria (Cerebral infarction)	<i>P.aeruginosa</i> : 12.5	1.0g \times 2, i.m. 14days	Good	
23	S.I. F 79	Decubital infection (Diabetes mellitus)	<i>S.faecalis</i>	1.0g \times 2, d.i. 6 days	Poor	

められた。

症例 3 胆嚢炎。3 日前から悪心、嘔吐、右季肋部痛出現、発熱も加わり受診、超音波診断にて胆嚢腫大と胆嚢内胆石を認め、胆嚢炎として入院。Azthreonom 1g を 8 時間おきに点滴静注した。翌日には解熱し、嘔吐は 4 日目、悪心、腹痛は 5 日目に消失し、検査成績改善し、有効であった。本剤はその後外科にて胆嚢切除を行ない 39 個のビリルビン系結石が存在した。

症例 4 胆管炎。3 日前から 2 日間発熱と右季肋部痙痛があり入院した。入院当初発熱も白血球増加もなく、右季肋部痛発作のみを反復していたので鎮痛剤のみで対症療法を行っていたが、9 日目から白血球増加を伴う発熱と痙痛発作が続き、発熱 3 日目から Azthreonom 1g を 1 日 2 回静注したところ、翌日には解熱し、腹痛も消失して鎮痛剤を必要としなくなり症状は劇的に改善した。腹部 CT、超音波診断では胆嚢は腫大し、総胆管下部は拡張しており、ERCP で総胆管内部に 5 mm 径の透亮像を 2 個認め、総胆管内結石と診断した。Azthreonom は 13 日間使用し、終了時には肝機能は完全には改善しなかったが、有効であった。症状が劇的に改善し、その後無症状となったため手術を希望せず入院 40 日後に Al-P が 17.5 K. A. U. のほかは肝機能は正常化して退院した。

症例 5 胆管炎。2 週間前から食欲不振となり受診、肝機能障害を認めて入院した。入院後 38°C 前後の発熱が持続し、CRP 4+, 胆機能も閉塞性機序を疑わせたので入院 7 日目から Azthreonom 1 日 1g を 1 日 2 回静注し、検査を進めた。超音波診断では胆嚢腫大、総胆管、肝内胆管拡張し、ERCP で Vater 乳頭開口部周囲の粘膜不整で、総胆管内に 1.5 cm と 1 cm の結石 2 個を認めた。Azthreonom は 17 日間用いたが、発熱は 39°C 前後に上昇、肝機能も改善せず無効であった。CPZ 1g, 1 日 2 回に変更したところ翌日から解熱し、外科へ転科し、臍頭部に径 3 cm の腫瘍が認められ、胆嚢切除、総胆管を切開して結石を摘出後、同部に T チューブを挿入して手術を終了した。Azthreonom が無効で CPZ が有効であったことは両剤の胆道系移行の違いによると考えられた。

症例 6 急性腎盂腎炎。5 日前から悪寒とともに 38~39°C 台の発熱が持続して入院し、入院時の中間尿定量培養で 10⁸/ml の *K. pneumoniae* を検出し、10⁶ 接種時の Azthreonom の MIC は 0.1 µg/ml であった。同時に行なった血液培養は陰性であった。Azthreonom を 1g ずつ 1 日 2 回点滴静注したところ翌日から平熱となり、尿所見、臨床検査値も速やかに改善し著効を奏した。本例は以前に胆嚢炎に 3 回罹患しており、入院時右

季肋部の圧痛を認め、Al-P, LAP, γ-GTP も上昇しており、胆嚢炎も合併していたものと推定され、胆嚢炎にも有効と判定した。

症例 7~9 急性腎盂腎炎。これらの 3 例はいずれも発熱を主訴とし、症例 7 では左腰痛、症例 9 では残尿感を伴っていたが、入院前に他医によって CTM などの抗生剤が使用されており、入院時の中間尿検尿では沈渣中に多数、あるいは無数の白血球を認めたが、培養成績は陰性であった。Azthreonom 1g ずつ 1 日 2 回静注により全例尿所見は改善し、2 例では速やかに解熱して有効であった。症例 7 では薬疹と思われる発疹と、発熱持続がみられたが副作用の項で詳述する。

症例 10~14 急性腎盂腎炎。全例脳卒中後遺症、あるいは慢性関節リウマチの基礎疾患があり、このため症例 10 以外は寝たきりまたはベット上に起居し、症例 11~13 はおむつを着用していた。発熱をもって発症し、中間尿、あるいはカテーテル尿培養から *K. pneumoniae* (2 例)、*E. coli* (3 例) が証明され、10⁶ 接種時の Azthreonom の MIC は 0.05 µg/ml またはそれ以下の感受性菌であった。症例 11, 14 では同時に血液培養も実施したが陰性であった。Azthreonom は 1g ずつ 1 日 2 回、症例 10 のみ点滴で、その他は筋注で使用し、全例解熱した。尿所見は症例 10, 13 では速やかに改善し、症例 12, 14 では改善が遅れたが有効であった。症例 11 では微熱が続き尿所見改善せず、*S. faecalis* に菌交代したのでやや有効と判定した。

症例 12 の BUN が Azthreonom 使用前後も高値を呈しているが、本例は痴呆が高度で、かつ、腎盂腎炎発症前に臍部に罹患し、長期間食餌接種量が不足しており、catabolism の昂進によるものと考えられた。

症例 15 急性腎盂腎炎、皮下膿瘍に基づくブドウ球菌菌血症。脾臓癌のため衰弱しており、中心静脈栄養を開始したところ、前胸部の穿刺部に発赤、次いで小膿瘍を形成し、4 日目から 38°C 台の発熱がみられ、尿中白血球多数のため尿、血液、皮下膿瘍の培養を行なうとともに直ちに Azthreonom 1g を 1 日 2 回ずつ静注した。尿からは Azthreonom の MIC 0.05 µg/ml の *E. coli* が検出され、本剤使用 4 日目の尿培養は陰性となったが解熱せず、一方、血液・膿からは本剤の MIC 100 µg/ml 以上の *S. aureus* が検出されたので 7g で Azthreonom を中止して HBK 75 mg, 1 日 2 回筋注に変更して解熱した。Azthreonom の効果判定は *E. coli* 腎盂腎炎には有効、*S. aureus* 皮下膿瘍・菌血症には無効とした。

症例 16 急性腎盂腎炎、菌血症。脳梗塞後遺症で痴呆が強く、寝たきりでおむつを着用し、全介助を受けている。以前から尿路感染にかかり易く ST 合剤 1 錠を就

眠前に予防的に内服させていた。突然 41°C に発熱し、翌日は解熱していたが次の日に再び 41°C に発熱したのでカテーテル尿・静脈血培養を行なうとともに Azthreonom 1g を 1 日 2 回ずつ筋注した。尿と血液から本剤の MIC 100 µg/ml 以上の *P. aeruginosa* が検出され、熱は 6 日目から平熱になったが同日のカテーテル尿中には 10⁸/ml の *P. aeruginosa* が残存しており、CRP は 5+ から 2+ となったが尿中白血球不変のため再度尿培養したところ本剤の MIC 800 µg/ml 以上の *S. faecalis* に菌交代していたため 20 日間、40g で治療を終了して ABPC に変更した。本例は菌交代性腎盂腎炎に Azthreonom を用いたもので、患者の一般状態から *S. faecalis* への交代は止むを得ないものとし、菌血症に対する解熱効果を評価して有効とした。

症例 17 急性腎盂腎炎、菌血症。脳梗塞後遺症で寝たきりでおむつを着用している。突然 40.6°C に発熱したためカテーテル尿・静脈血培養実施後 Azthreonom 1g を 1 日 2 回ずつ筋注した。尿からは本剤の MIC 0.05 µg/ml の *E. coli*、血液からは 0.05 µg/ml 以下の *K. pneumoniae* が検出され、複数菌感染の腎盂腎炎に基づく菌血症と考えられた。3 日目から平熱になったが 5 日目から高熱と意識障害が出現、持続し脳梗塞の再発と考えられ次第に衰弱して 16 日後に死亡した。不測の事態が生じたために効果判定は脳梗塞再発前日の時点で行ない、使用期間が短いことを考慮して控え目にやや有効とした。本例の Al-P が使用前後も高値を呈しており、原因は不明であるが本剤とは無関係である。

症例 18 急性腎盂腎炎、菌血症。脳梗塞後遺症で寝たきり、おむつを着用している。消化管出血による吐血を来して入院し、輸血、輸液と大量の便失禁があるため持続カテーテルにより導尿した。小康を得たが、5 日後にも 38°C 前後の発熱が出没するのでカテーテル尿を培養し、翌日 40.8°C に発熱時に血液培養を実施するとともに Azthreonom 1g を 1 日 2 回ずつ静注した。尿からは *P. inconstans*、血液からは *P. mirabilis* が検出され、Azthreonom の MIC はどちらも 0.05 µg/ml 以下であった。熱は 4 日目には平熱となったが 7 日目から 37°C 台の発熱が出没し、CRP も 4+ から改善せず、12 日目には全身に掻痒を伴う多数の発疹を認め、強力ミノファンゲン C、ビタミン剤、抗ヒスタミン剤などを併用したが改善しないため、15 日間、30g で使用を終了した。熱は翌日から平熱となり、発疹も次第に軽快した。皮膚科診断は薬疹であったが、副作用の項で再度詳述する。菌血症を消失させ、尿所見は改善しなかったが除菌し得たので有効と判定した。

症例 19 急性腎盂腎炎、グラム陰性桿菌性ショック

疑。Behçet 病のため維持療法として Prednisolone 10 mg を数年来継続服用している。39°C 程度の発熱が 6 日間続くため某医を受診したが血圧が 74/58 と低く、ショック状態のため昇圧剤を用いながら紹介入院した。入院時の体温は 40.2°C、血圧 60/40 で血液、尿培養後中心静脈栄養下で昇圧剤を用いながら Azthreonom 1g を 1 日 3 回ずつ静注した。尿からは本剤の MIC 0.05 µg/ml の *E. coli* を検出し、血液培養は陰性であったが、大腸菌菌血症に基づく細菌性ショックと考えた。入院当日には血痰、鼻出血もみられたが、血沈 1 時間値 81 mm、FDP 10 µg/ml 以下、AT-III 7.5 ≤ < 15 mg/dl であった。本剤使用後発熱は毎日に軽快して 6 日目以後平熱となり、昇圧剤は入院翌日には不要となり、出血傾向も 1 日だけで消失、3 日目の尿培養は陰性で著効を奏した。

症例 20 急性腎盂腎炎、血管内凝固症候群。入院の 2 日前に血性吐物を嘔吐し、前日に腹部全体の激痛と 38°C の発熱があり、某医の治療を受けたが解熱せず、胸内苦悶感も加わり入院した。入院時血圧 68~80 触診でショック状態にあり、血小板数 3.1 万、血沈 1 時間値 15 mm、FDP 80 µg/ml、AT-III 7.5 ≤ < 15 mg/dl で血管内凝固症候群の検査所見を呈した。これらの原因としてグラム陰性桿菌菌血症を疑い、血液・尿培養を実施し、Azthreonom 1g を 1 日 3 回ずつ静注した。既以前医で抗生剤使用があったため血液培養は陰性であったが、カテーテル尿培養で 10⁸/ml の *E. coli* を検出し、本剤の MIC は 0.05 µg/ml であった。昇圧剤、トラジロールは 3 日間用いてショック、血管内凝固症候群は改善した。入院後の発熱は最高 38.5°C であったが一般状態の改善にも拘らず 37.5°C 以上、38°C 未満の熱が持続するので 6 日目に再度カテーテル尿培養を行ない、10⁶/ml の *S. faecalis* を検出したので結果判明の時点で 9 日間、25g で治療を終了した。一般状態の改善があったが菌交代のため解熱不十分であったためやや有効と判定した。本例は肝硬変と胆嚢内胆石があり、本剤使用前に特に強くみられた GOT、GPT、BUN 上昇は基礎疾患に加えて血管内凝固症候群によるものと考えられ、本剤とは無関係である。

症例 21 慢性腎盂腎炎。基礎疾患に子宮癌の再発があり、尿管に転移性狭窄を認め、骨転移もある。某病院から転院当時には S-Cr. 2.5 mg/dl、BUN 86 mg/dl の尿毒症状態にあったが一般的管理により、それぞれ 1.3 mg/dl、19 mg/dl に改善した。入院後 37°C 台、時に 38°C 台の発熱が持続、尿は混濁し、赤血球、白血球が多数認められたが、頻回の尿、血液培養は陰性であった。臨床的に慢性腎盂腎炎と診断し、入院 11 日目から

38°C 台の発熱が持続したので 13 日目から Azthreonom 1g を 1 日 2 回ずつ静注した。本剤使用後 4 日目から概ね 37°C 台となったが、複雑性尿路感染症であるためなかなか平熱とならず、35 日目から漸く平熱を持続するようになり、45 日間、90g を用いた。基礎疾患のため尿所見の不変は止むを得ないこととして有効と判定した。

症例 22 無症候性細菌尿。脳出血後遺症で寝たきり、おむつ着用、痴呆高度である。介助者からおむつ内の尿の混濁の報告があり、尿培養したところ Azthreonom の MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* を検出したので 1g を 1 日 2 回ずつ筋注した。10 日後には尿中細菌、白血球とともに消失したので 14 日間、28g で治療を終り、有効であった。本例は長期入院者で従来より GOT, GPT が 100 単位前後を変動しており、特に本剤の影響ではない。

症例 23 褥創感染。基礎疾患に糖尿病があり、*Klebsiella* 腎盂腎炎と菌血症で AC-1370 で治療され一旦解熱した。しかし 8 日後から同剤使用中に再発熱したので薬剤アレルギーを考慮して中止したが、依然解熱しなかった。一方、入院後間もなく仙骨部に褥創があり、最近悪臭があるとして AC-1370 休薬中に同部の膿培養を行ない、結果判明前に Azthreonom 1g ずつ 1 日 2 回点滴療法を開始した。37°C 台、時に 38°C を超える発熱は不変で、膿培養から *S. faecalis* が検出されたので無効として治療を終了した。

III. 細菌学的評価

23 例の患者の内、15 例の尿、血液、膿検体から計 23 株の起炎菌、あるいは交代菌が分離された。内訳はグラム陽性球菌では *S. aureus* 2 株、*S. faecalis* 4 株、*S. intermedius* 1 株で、Azthreonom の MIC を測定したものは *S. aureus* 2 株でどちらも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、*S. faecalis* 1 株で 800 $\mu\text{g/ml}$ とグラム陽性球菌には全く抗菌力を認めなかった。グラム陰性桿菌では *E. coli* 7 株に対する 10^6 接種時の MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下となり、CAZ の MIC 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ の 1/2~1/4 以下の濃度で、同じく LMOX の MIC 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に比較すると 1/2~1/8 以下の濃度でそれぞれ発育を阻止した。*K. pneumoniae* 4 株に対する MIC は 0.1~0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、CAZ の 1/2 または 1/4 以下、LMOX の 1/4 またはそれ以下の低濃度であった。*P. mirabilis* および *P. inconstans* 各 1 株に対する MIC も 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で CAZ の 1/2 以下、LMOX の 1/2 以下または 1/4 以下の低濃度でそれぞれ非常に強力な抗菌作用を認めた。*P. aeruginosa* 3 株の内 1 株は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で CAZ の 0.56 $\mu\text{g/ml}$ より劣り、LMOX

の 50 $\mu\text{g/ml}$ よりは優れていた。他の 2 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と 400 $\mu\text{g/ml}$ で CAZ と等しく、LMOX の 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上および 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上より僅かに勝っていた。

これらの感受性成績は臨床成績に反映し、最初からグラム陽性球菌が起炎菌の場合には臨床効果がみられず、尿路感染症の交代菌は *S. faecalis* という一定のパターンを示した。

IV. 副作用

Azthreonom を用いた 23 症例中 2 例に本剤の過敏反応と考えられる副作用を認めた。

症例 7 急性腎盂腎炎。4 日前から毎晩 38°C 以上の発熱と左腰痛があり、某医にて 2 日前と 1 日前に CTM を 2g ずつ注射されたが解熱せず来院、中間尿培養は陰性であったが尿中赤血球、白血球陽性、肝機能障害もあるので入院した。下腹部から腰部にかけて蕁麻疹様発疹と掻痒があるので強力ミノファゲン C と抗ヒスタミン剤を用いながら Azthreonom を 1g ずつ 1 日 2 回、3 日間静注したが、38°C 前後の発熱は不変で、発疹は全身に及んだため Azthreonom 療法を終了したところ、体温は緩徐に下降して 1 週間で平熱となり、発疹も消失した。肝機能は本剤使用前日 GOT 91, GPT 82, Al-P 27.8 K. A. U. で、本剤終了日にはそれぞれ 49, 36, 23.6 に、終了 5 日後にはそれぞれ 14, 16, 16.2 と改善した (Table 2)。患者血清と白血球を用いて本剤と共通の aminothiazol 環を有する CTM とともに Leucocyte Migration Inhibition Test (LMIT) を行なったところ Table 3 のように両剤ともに陽性であった。厳密に再問診したところ発疹と掻痒は CTM 使用日から存在したとのことで、LMIT の成績も合わせて判断すると、以前の cephem 剤使用 (調査した範囲では 2 年半前に CTZ1g ずつ 5 回筋注) によって感作されており、CTM によって肝機能障害と発疹が出現、Azthreonom に引き継がれて発疹は増強し、発熱、肝機能障害が持続したものと考えられた。

症例 18 Azthreonom 1g ずつ 1 日 2 回静注療法中に出現した発熱と掻痒を伴う発疹の経過については成績の項で述べた。本例についても LMIT を実施した。対象薬剤として本剤の 3 位側鎖と同一の側鎖を 7 位に有する CAZ、本剤と同じく aminothiazol 環を有する CZX と構造上類似点のない ABPC を選んだ。成績は Table 3 のように本剤と CAZ, CZX は陽性で、ABPC は陰性であった。本例の場合、薬剤の 3 位、または 7 位の側鎖部分、特に aminothiazol 環に共通の抗原性が示唆された。

V. 考 按

Azthreonom は緑膿菌を含むグラム陰性菌に極めて強

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with Azthreonan

Case No.	RBC ($\times 10^6$)		Hb		WBC		Eosino. (%)		GOT		GPT		Al-P (K.A.U.)		BUN		S-Cr.	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	408	347	12.2	10.1	16,000	13,000	0	0	10	19	2	7	4.8	6.9	10	7	1.0	0.9
2	309	279	9.6	8.5	18,200	11,700	0	0	53	52	49	53	14.7	23.0	11	15	1.1	1.3
3	409	405	12.7	11.9	21,800	10,300	0	1	68	27	92	26	13.1	9.5	86	10	2.8	0.8
4	510	502	15.5	15.7	14,400	7,100	0	2	225	68	486	98	57.2	27.8	18	17	1.2	1.3
5	317	409	10.3	13.4	6,100	2,200	0	1	46	142	30	95	100.8	126.3	11	15	1.1	1.2
6	462	406	14.2	12.5	15,400	7,700	0	4	25	13	22	14	16.9	12.5	14	14	1.3	1.2
7	402	361	12.5	10.8	4,900	6,400	3	5	91	14	82	16	27.8	16.2	23	9	1.4	1.0
8	219	353	7.2	11.1	10,900	4,500	0	0	15	20	5	7	6.2	9.5	12	11	1.1	1.2
9	368	382	10.4	10.7	9,400	6,500	0	0	40	22	55	24	19.5	12.0	6	—	0.9	—
10	309	364	9.7	11.1	18,300	7,800	0	0	31	18	25	11	7.9	9.4	36	12	1.8	1.2
11	287	252	7.3	6.2	13,300	6,900	1	5	13	16	7	3	5.3	8.1	14	21	0.8	0.9
12	314	319	9.9	9.9	14,100	7,100	0	0	21	13	25	8	10.9	8.6	52	63	1.8	1.7
13	378	384	11.7	11.8	8,500	5,100	0	2	13	29	2	11	5.0	5.5	32	9	1.4	1.0
14	421	416	12.5	12.8	8,700	5,500	0	5	13	32	9	29	4.4	4.6	9	8	0.9	0.8
15	371	317	10.2	8.2	10,600	17,800	0	1	11	17	5	13	4.6	11.4	18	11	1.0	1.2
16	379	327	11.5	11.2	9,700	7,700	0	2	16	16	5	6	5.7	5.4	17	8	1.1	0.6
17	334	304	10.0	9.1	10,300	20,500	2	1	22	22	3	13	23.8	24.0	11	—	0.8	—
18	456	347	13.4	9.6	11,100	10,300	0	4	41	42	21	26	6.0	7.5	9	16	1.4	1.2
19	356	511	8.9	13.6	15,200	6,200	0	4	26	22	25	17	13.8	7.5	13	14	1.1	1.0
20	394	329	13.8	11.4	28,500	6,100	0	2	567	85	276	59	8.0	7.3	61	12	2.1	1.0
21	300	304	8.9	8.7	6,800	6,200	3	4	32	13	20	6	12.8	6.8	19	20	1.3	1.1
22	—	367	—	11.7	—	4,300	—	4	58	153	95	135	9.7	9.7	—	13	—	0.8
23	445	388	14.2	12.2	7,600	9,000	2	3	14	6	3	1	5.2	4.7	22	28	1.5	1.2

Table 3 Results of leucocyte migration inhibition tests in the patients who showed allergic skin reaction to Azthreonom

Case	Drug	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	LMIT (%)	Normal range (%)	Result
7	CTM	100	121	105 \pm 11	+
	Azthreonom	100	136	99 \pm 14	+
18	Azthreonom	100	112	89 \pm 7	+
	CAZ	100	114	103 \pm 7	+
	CZX	100	112	104 \pm 4	+
	ABPC	100	105	120 \pm 16	-

力な抗菌作用を示し、グラム陰性菌の産生する β -lactamase にも極めて安定である反面、グラム陽性菌と嫌気性菌にはほとんど抗菌力をもたない特異な抗生剤である¹⁾。尿中には 24 時間までにおよそ 80% 回収され²⁾、胆汁中濃度は病態によって差はあるが多くの症例で 10 $\mu\text{g/ml}$ を超え²⁾、腎排泄性であるが胆汁中移行も良好で、血中濃度半減期は 1.5~2 時間²⁾ で薬動学的には優れた性質を有している。

上記の Azthreonom の特徴は内科的感染症の中では尿路感染症と肝・胆道感染症に適しており、1 回 1g、1 日 2 回が標準的使用法と考えられ、私どもは 23 症例中 17 例の尿路感染症、5 例の肝・胆道系感染症を選択した (症例 6 は両方に重複)。

尿路感染症のうち単純性感染症は症例 6~9 の 4 例のみで、これらはすべて有効以上の成績を得た。症例 10~22 の中では症例 19, 20 以外の 11 例は院内感染例で、脳卒中後遺症で寝たきり、おむつ着用者が多く、高齢と基礎疾患のため腎機能低下、尿流障害を伴うと考えられ、4 例に菌血症を伴い、症例 19, 20 では菌血症は証明できなかったが、ショック、DIC の存在から菌血症の合併が推定され、重症で複雑性尿路感染であった。これらの 13 例についても有効以上 10 例、やや有効 3 例で、無効例をみなかったことは Azthreonom のグラム陰性菌に対する抗菌性の強さを反映したもので、事実、尿中から分離された 13 株の起炎グラム陰性桿菌に対する本剤の MIC は緑膿菌以外は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。三橋¹⁾によれば 1,050 株の臨床分離緑膿菌の 72% は MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、私どもの分離した 2 株は院内感染菌のためか 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。尿路感染症に対する私どもの使用経験に基づいて Azthreonom を評価するとショックや DIC、菌血症を合併する重症例、複雑性であっても強力な抗グラム陰性菌作用により高い信頼性のもとに選択

し得る薬剤と考えられた。しかし、複雑性尿路感染症の内で *S. faecalis* への菌交代が 3 例にみられたので、効果が予想通りでない場合には尿培養の再検が必要であり、培養と同時に *S. faecalis* への菌交代を予想して薬剤を変更するのも一つの方法と思われた。

肝・胆道系感染症の 5 例のうち 1 例は絶対的手術適応のため効果判定から除外して 4 例で評価したが、有効は 3 例で、1 例は本剤では無効、CPZ で劇的に改善したことは胆汁移行性が CPZ に比べて相当の差があることを示唆するもので、強力な抗グラム陰性菌作用をもってしても胆道感染症の第一選択剤のグループには入り得ないものと思われた。

症例 15 は大腸菌性腎盂腎炎とブドウ球菌性皮下膿瘍・菌血症の合併例で、症例 23 は不明熱と考えて本剤を用いて *S. faecalis* による褥創感染と判明した例で、どちらも他剤に変更したが、compromised host では複数菌感染や複数巣感染がしばしばみられ、特に初期の褥創は見逃し易いので、Azthreonom を用いようとする場合に表在性感染巣のチェックが必要と思われた。

Azthreonom によると考えられる発疹、発熱が 2 例にあり、両例とも LMIT により、また症例 7 では臨床的にも他の cephem 剤との交叉が認められた。Azthreonom は monobactam 剤であるが β -lactam 環を有し、2 位の側鎖はいくつかの cephem と共通部分を有する。一方、cephem 剤は広範に使用されているので、既に感作されている患者も少なくなく、使用前、使用中の過敏反応には留意しなければならない。

文 献

- 1) 三橋 進：抗菌力。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
- 2) 嶋田甚五郎：吸収・分布・代謝・排泄。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 STUDY ON AZTHREONAM

FUSANOSUKE YAMASAKU*, YASUTOSHI SUZUKI* and KATSUZI UNO**

Department of Internal Medicine*, Department of Pharmacy**, Suibarago Hospital

Azthreonom were administered to 25 episodes in 23 patients with various infectious diseases. Clinical efficacy was assessed in 24 episodes. In a case of pleural empyema and two cases of subcutaneous and decubital infections caused by *S. aureus* and *S. faecalis*, any clinical effects were not observed. In four cases of biliary tract infection good effects were obtained in three cases, but response was not observed in another case. Causative organisms in 17 patients with urinary tract infections were 7 strains of *E. coli*, 4 of *K. pneumoniae*, 2 of *P. aeruginosa*, each one of *P. inconstans* and *P. mirabilis*. No causative bacteria was isolated in the 4 cases because of preliminary treatment of other antibacterial drugs. MIC of Azthreonom against 11 causative organisms were equal to or below 0.1 $\mu\text{g/ml}$, excluding 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and over 100 $\mu\text{g/ml}$ of *P. aeruginosa*. Underlying diseases were complicated in 13 cases of 17 urinary tract infections, bacteremia were demonstrated in 4 cases and supposed in the other 2 cases. Excellent response were observed in two cases, good response were in 12 cases. Clinical efficacy rate was 82% in urinary tract infection. In 3 cases, *S. faecalis* were isolated in urine after eradication of causative bacterias. Rush and fever as the adverse effect of Azthreonom were observed in two cases. Leucocyte migration inhibition tests against Azthreonom were positive in both cases.