

Azthreonam (SQ 26, 776) の臨床的研究

大山 馨・鈴木国功・清水隆作
富山県立中央病院内科

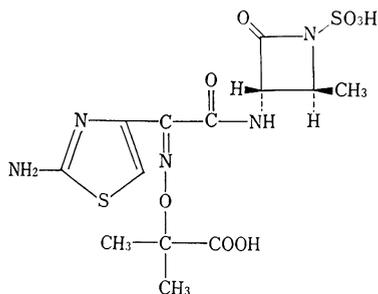
Monobactam 系抗生物質である Azthreonam (AZT) について、臨床分離のグラム陰性桿菌に対する抗菌力の測定と、17 例の内科的感染症に本剤の投与を行なって次のような結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Proteus* sp., *S. marcescens* および *P. aeruginosa* 計 132 株について、AZT の抗菌力を Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX), Cefmetazole (CMZ), Cefazolin (CEZ) のそれと比較したところ、本剤は *Proteus* sp. および *E. cloacae* に対しては最も強い抗菌力を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae* および *S. marcescens* に対しては CTX と殆ど同等の抗菌力であったが、*P. aeruginosa* に対しては CPZ と同等の抗菌力が認められ、他の 3 剤に比べて際だった抗菌力が認められた。

2. 臨床成績：本剤を 14 例の呼吸器感染症と 3 例の尿路感染症に投与したが、その結果、呼吸器感染症では 9 例 (64.3%) に、尿路感染症では 3 例全例に有効以上の成績が得られた。

3. 副作用：2 例に軽度の GOT, GPT の上昇がみられたがいずれも本剤投与終了後 1 週間で正常値にもどっていた。

Azthreonam (AZT) は米国スタイブ社で開発された Monobactam 系抗生物質であり、その化学構造は下記のとおりである。



本剤はグラム陽性球菌に対する抗菌力は弱い、グラム陰性菌の産生する各種 β -ラクタマーゼおよびデヒドロペプチダーゼに対して安定であり、したがってグラム陰性の桿菌および球菌に強い抗菌力を有することが特徴¹⁾である。

また本剤は静注、筋注により投与量に比例した高い血中濃度が得られ、その半減期は 1.6~2.0 時間である。

今回われわれは、AZT を臨床的に投与する機会を得たのでその成績を臨床分離株に対する MIC の成績とともに報告する。

I. 抗菌力

1. 実験材料および方法

1) 供試菌株

被検菌株は臨床材料から分離した *E. coli* 20 株, *K.*

pneumoniae 21 株, *E. cloacae* 16 株, *S. marcescens* 6 株, *Proteus* sp. 45 株および *P. aeruginosa* 24 株の計 132 株であった。

2) 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

日本化学療法学会標準法²⁾ に準じて寒天平板希釈法により MIC の測定を行なった。培地は Heart infusion 寒天培地を用いた。被検薬剤は AZT, CPZ, CTX, CMZ および CEZ でおのおの 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ からの 2 倍希釈とし、0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ までの濃度調製を行なった寒天平板とした。

接種菌液は Heart infusion ブイヨンで一夜培養したものを原液とし、寒天培地で混濁平板としてコロニーカウントを行ない 10⁹ cell/ml となるように原液を滅菌生理食塩水で希釈調製した。菌接種は 1 白金耳を画線塗抹し、37°C, 18 時間後に判定を行なった。

2. 実験結果

1) *E. coli*

E. coli に対する AZT の MIC は Fig. 1 に示した。その成績は被検菌全てが 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で発育が阻止される成績で、対比した CPZ, CMZ, CEZ より優れており、CTX とほぼ同等の抗菌力を示した。

2) *K. pneumoniae*

被検 21 株に対する AZT の成績は Fig. 2 のごとく全株が 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で発育が阻止され CTX とほぼ同等であり、CPZ, CMZ および CEZ より数段優れた成績であった。

3) *E. cloacae*

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

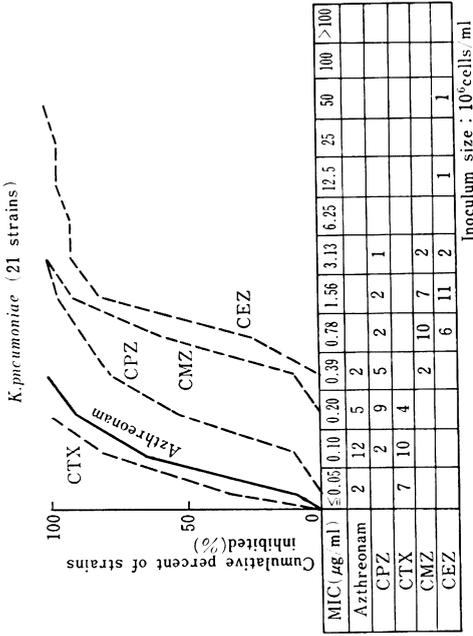


Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

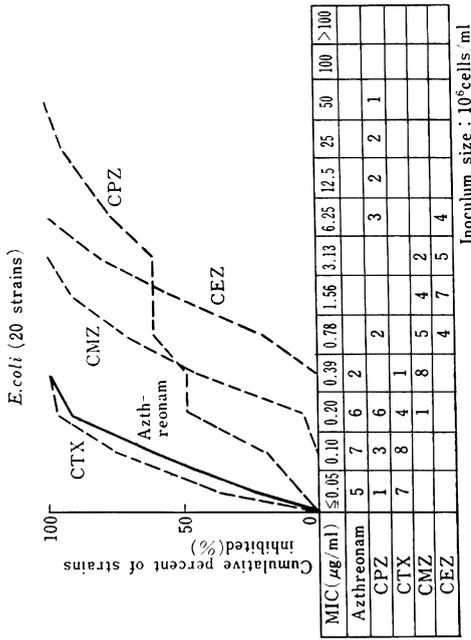


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

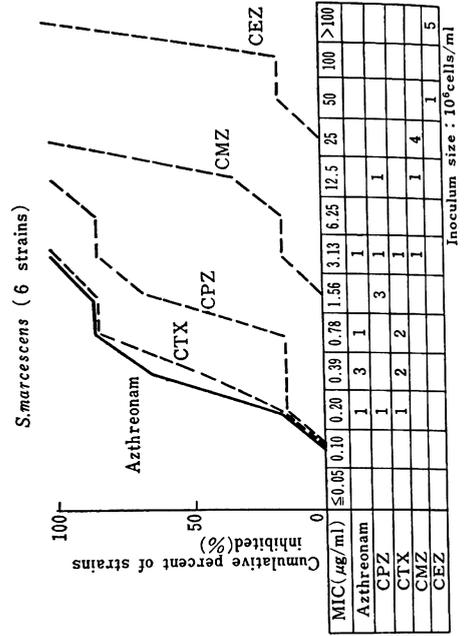


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

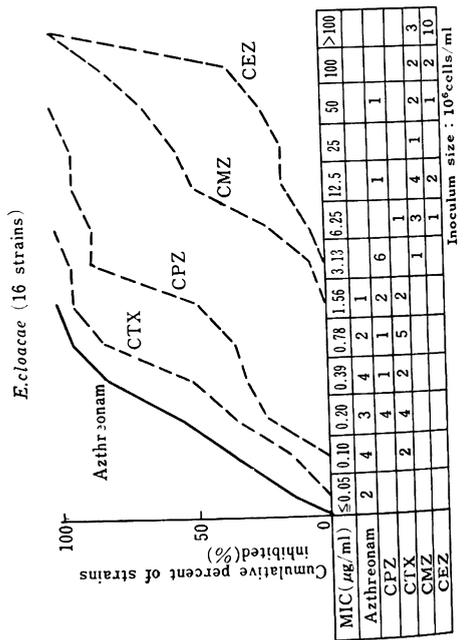


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

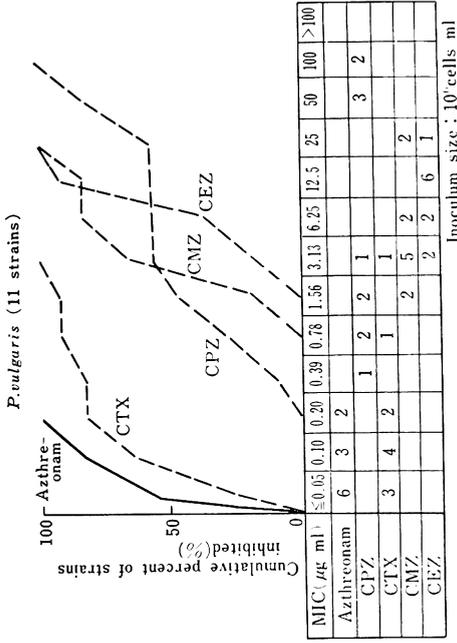


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

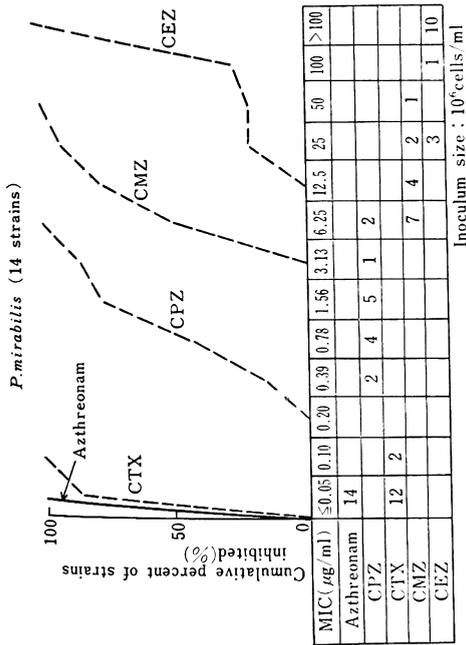


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

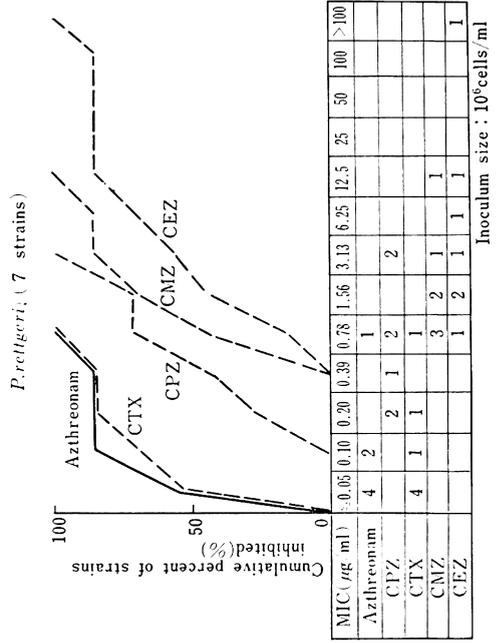


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

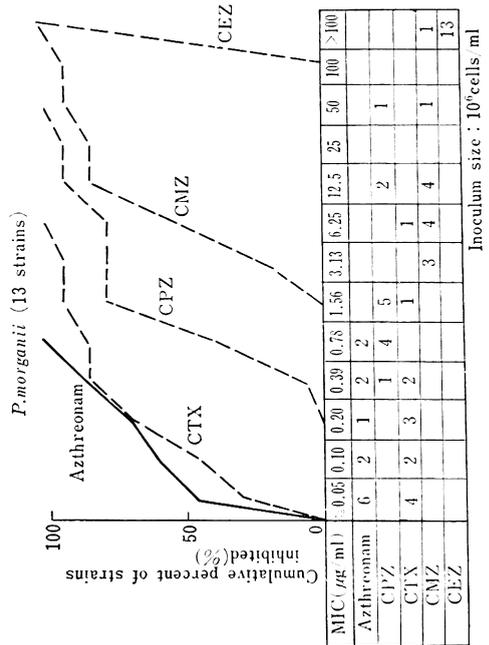
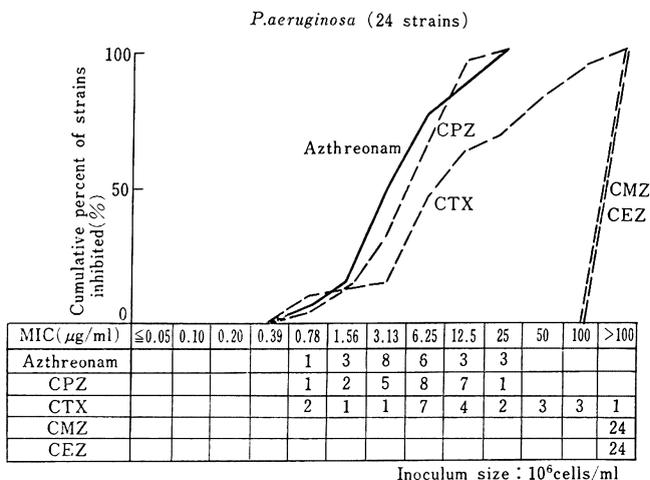


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates



被検 16 株の本剤に対する MIC は Fig. 3 のように $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し 5 剤中最も強かった。

4) *S. marcescens*

本剤の MIC は Fig. 4 のように $0.20 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し CTX とほぼ同等であり, CPZ, CMZ および CEZ よりかなり優れた成績であった。

5) *Proteus* sp.

Proteus sp. については *P. mirabilis* 14 株, *P. vulgaris* 11 株, *P. morgani* 13 株および *P. rettgeri* 7 株の計 45 株を用いて AZT の MIC を測定したが, その成績を Fig. 5~8 に示した。いずれも AZT が最も強く CTX がこれに次ぎ, 他の 3 剤はいずれも前二者よりかなり劣っていた。

6) *P. aeruginosa*

被検 24 株に対する被検薬剤の MIC は Fig. 9 に示した。CMZ, CEZ はいずれも $\text{MIC} > 100 \mu\text{g/ml}$ を示し抗菌力がみられなかったが, AZT と CPZ の MIC は $0.78 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ にありほぼ同等の抗菌力がみられ, CTX は AZT, CPZ より劣っていた。

以上を通して AZT の MIC をみると, *E. cloacae*, *Proteus* sp. に対しては本剤が最も優れた抗菌力を示し, *E. coli*, *K. pneumoniae* および *S. marcescens* に対しては CTX とほぼ同等であり, また *P. aeruginosa* に対しては CPZ と同等の抗菌力がみられ, グラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すことが認められた。

II. 臨床成績

1. 対象

昭和 57 年 10 月初めから 58 年 6 月までに, 当院内科において入院治療を行なった呼吸器感染症 14 例と尿路感染症 3 例の計 17 例で, 性別は男 12 例, 女 5 例で,

年齢の分布は 39 歳から 76 歳に及んでいた。また対象呼吸器感染症には前投与として他の抗生剤を用いて症状の改善しなかった症例が多かった。

2. 投与方法および投与量

本剤の投与は症状に応じ 1 回 1g または 2g とし, 5% ブドウ糖 250 ml に溶解し 60 分かけて点滴静注で行なったが, 1 日の投与回数は 2 回とした。投与日数は 7 日から 35 日に及び総投与量の最高は 140g であった。

3. 効果判定

本薬剤の効果の判定は従来われわれが行ってきた基準⁹⁾に従ったが, その主な点は次のとおりである。

1) 呼吸器感染症効果判定基準

著効 (Excellent): 起炎菌の明らかな場合は 1 週間以内に起炎菌が消失し, 胸部 X 線像, 諸検査および一般状態の著明な改善を認めたもの, また起炎菌不明の場合は臨床症状の急速な改善をみたもの。

有効 (Good): 上記所見の改善に 1 週間以上を要したものの, ただし起炎菌が明らかなもので後に菌交代がみられたものでも交代した菌が臨床に悪い影響を与えなかったものは有効とした。

やや有効 (Fair): 臨床症状はやや改善したが充分でなく菌の消失もみられないもの。

無効 (Poor): 1 週間を経過しても症状の改善が認められなかったもの, および却って症状の悪化したもの。

2) 尿路感染症効果判定基準

著効 (Excellent): 4 日以内に起炎菌が消失し自覚症状の改善がみられ治癒したもの。

有効 (Good): 7 日以内に上記所見の改善がみられ治癒したもの。

無効 (Poor): 1 週間で自覚症状の改善がみられな

Table 1 Clinical summary of the treatment with Aztreonam

Case No.	Name	Age and Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Pre-medication	Daily dose (g) and Duration (day)	Clinical isolates		Effect		Side effect	
						Before	After	Clinical	Bacteriological		Overall
1	T.S.	71 M	Chr. bronchitis (Pancreas cancer)	PIPC	1 × 2, 14	<i>Klebsiella</i> sp. (H)	<i>E. aerogenes</i> (+) <i>S. aureus</i> (+)	Good	Replaced	Good	—
2	O.K.	39 M	Chr. bronchitis (COPD)	PPA	1 × 2, 12	<i>H. influenzae</i>	—	Good	Eradicated	Good	—
3	I.B.	60 M	Chr. bronchitis (Bronchial asthma)	ABPC	1 × 2, 10	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>S. aureus</i>	Poor	Replaced	Poor	—
4	F.R.	56 F	Bronchiectasis	ABPC	1 × 2, 11	<i>Klebsiella</i> sp.	—	Good	Eradicated	Good	—
5	H.H.	76 M	Bronchiectasis (Bronchial asthma)	PIPC	2 × 2, 10	<i>Klebsiella</i> sp.	—	Good	Eradicated	Good	—
6	N.M.	71 M	Bronchiectasis (Pneumoconiosis and DM)	PIPC	1 × 2, 8	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Klebsiella</i> sp.	Fair	Persisted	Fair	—
7	K.K.	69 F	Broncho pneumonia (Lung cancer)	—	1 × 2, 14	<i>Klebsiella</i> sp.	—	Good	Eradicated	Good	—
8	S.T.	60 M	Broncho pneumonia (Lung cancer)	PIPC	1 × 2, 13	<i>E. cloacae</i>	—	Good	Eradicated	Good	—
9	S.T.	61 M	Pneumonia (Lung cancer)	CPZ	1 × 2, 10	<i>E. aerogenes</i>	<i>E. aerogenes</i>	Fair	Persisted	Fair	—
10	M.S.	72 M	Pneumonia (Lung fibrosis)	ABPC	1 × 2, 14	<i>Klebsiella</i> sp.	—	Good	Eradicated	Good	—
11	I.M.	74 F	Pneumonia (DM)	CPZ	1 × 2, 10	Unknown	Unknown	Good	Unknown	Good	—
12	H.H.	59 F	Bronchopneumonia, UTI (CVA)	CBPC	2 × 2, 11	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	Poor	Replaced	Poor	—
13	A.H.	50 M	Pneumonia (COPD)	—	2 × 2, 35	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+)	Excellent	Replaced	Excellent	—
14	H.Y.	51 M	Pneumonia (Lung cyste)	AMPC	2 × 2, 14	<i>H. influenzae</i>	—	Fair	Eradicated	Fair	GOT ↑ GPT ↑
15	T.T.	54 M	Cystitis (Lung cancer)	—	1 × 2, 7	<i>E. coli</i>	—	Good	Eradicated	Good	—
16	T.K.	48 M	Pyelonephritis	Unknown	1 × 2, 7	<i>E. coli</i>	—	Good	Eradicated	Good	—
17	T.M.	62 F	Pyelonephritis (Hypertension)	CFX	1 × 2, 7	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> sp.	—	Good	Eradicated	Good	GOT ↑ GPT ↑

Table 2 Clinical efficacy of Azthreonom (RTI)

Disease	Effect			
	Good	Fair	Poor	Total
Chr. bronchitis	2		1	3
Bronchiectasis	2	1	1	4
Pneumonia	5	2		7
Total	9 (64.3%)	5 (35.7%)		14

かったもの、および症状の悪化したもの。

4. 成績

治療対象者、AZTの1日投与量、投与日数、臨床分離株、治療効果および副作用についてはTable 1に一括表示した。また総合効果についてはTable 2にまとめた。

1) 呼吸器感染症

対象とした呼吸器感染症は14例であり著効例はなく、有効の成績が得られたのは慢性気管支炎の急性増悪3例中2例、気管支拡張症4例中2例、肺炎7例中5例で合計14例中9例(64.3%)であった。またやや有効は3例で無効は2例であったが、やや有効の3例中1例(症例6)は基礎疾患として塵肺と糖尿病をもちPiperacillin (PIPC)を用いて効果のなかったもので、病巣分離菌として *Klebsiella* sp. を検出した気管支拡張症で菌の消失もみられず症状の改善も不十分であった。また次の1例(症例9)は肺癌を基礎にもちCPZを用いて効果がみられず、*E. aerogenes* が分離されていたもので、本剤の投与に切りかえたものであるが菌の消失もなく症状の改善も少なかったものである。第3例(症例14)は肺嚢包を基礎にもち *H. influenzae* の感染を来たしたもので、Amoxicillin (AMPC)を用いたが菌が消失しないため本剤を投与し、菌の消失はみたがX線の陰影改善が乏しかったためやや有効としたものである。また無効の2例についてみると、1例(症例3)は気管支喘息を基礎にもった慢性気管支炎の急性増悪のためAmpicillin (ABPC)を用いたもので、病巣分離菌は *Klebsiella* sp. であったが菌の消失がみられなかったため本剤を用いたが菌は *S. aureus* に交代し症状の改善もなかった。また他の1例(症例12)はC. V. A. を基礎にもち気管支肺炎をおこしたもので、Carbencillin (CBPC)を用いたが、起炎菌としては *Klebsiella* sp. が検出されていたものでCBPCで効なく本剤の投与により *S. epidermidis* と *S. faecalis* に菌交代し症状の改善もみられなかったものである。

2) 尿路感染症

3例の尿路感染症に対して本剤を投与したが、対象3例中1例(症例15)は膀胱炎で *E. coli* が起炎菌であったが、本剤1g 1日2回の投与で菌は消失し治癒した。

また他の2例はいずれも腎盂腎炎で1例(症例16)は起炎菌が *E. coli* であり、1例(症例17)は *E. coli* と *Klebsiella* sp. の混合感染であったが、いずれも本剤1g 1日2回の投与で菌は消失し治癒した。

5. 副作用

AZT投与症例について一般状態、血液一般検査、肝機能、腎機能検査、クームス反応について経過を追って観察した。それらの中で副作用全般についてはTable 1に記載し、血液一般検査はTable 3に、血液生化学検査およびクームス反応の成績はTable 4にまとめた。その結果一般状態の観察では特に異常を認めたものはなかった。生化学的検査では症例14, 17においてGOT, GPTの軽度上昇がみられたが本剤の投与を中止することなく初期の目的を達するまで使用したが、本剤の投与終了後1週間で異常値は正常範囲にもどっていた。

III. 考 察

AZTはMonobactam系抗生物質で、本剤の特徴はグラム陽性球菌には効果が少ないけれども、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性の桿菌および球菌に対して強い抗菌力を示すとともに、グラム陰性菌が産生する各種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という特徴を有している。われわれはまず当院においての各種臨床分離株に対するAZTのMICを測定しCPZ, CTX, CMZおよびCEZのそれと比較した。その結果本剤は *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. morganii*, *P. vulgaris* および *E. cloacae* に対しては最も強い抗菌力を有することが認められ、また *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* に対してはAZTはCTXと殆ど同等のMICを示し、*P. aeruginosa* に対してはCPZと同等の優れた成績を認め比較した他の3剤より遙かに優れていた。

しかしながらこの薬剤を単独で呼吸器感染症に応用する場合、対象感染症としてはむずかしい問題が考えられる。すなわち呼吸器感染症においては起炎菌の同定が容易でないことと、いま一つ呼吸器感染症の起炎菌にはグラム陽性球菌がかなり含まれていることで、したがって本剤の対象患者を選択することには充分配慮すべき問題があった。そこでわれわれは呼吸器感染症の対象者としては次の2つの条件をそなえたものを選んだ。

i) 本剤投与前に明らかに起炎菌としてグラム陰性菌を分離したもの。

ii) グラム陽性菌に作用する抗生剤を投与して効果がみられなかった症例で、起炎菌が同定できなかったもの。

以上の条件を満たした症例に対して本剤を1回1g, 1日2回または症状に応じて1回2g, 1日2回の投与を

Table 3 Laboratory findings (No. 1)

Case No.	Peripheral blood						Hemogram													
	RBC ($10^6/mm^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($10^3/mm^3$)		Platelet ($10^3/mm^3$)		Eosino. (%)		Baso. (%)		Neutro. (%)		Lymph. (%)		Mono. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	275	333	9.1	11.0	27.1	32.0	9.9	5.7	19.5	14.1	2	0	0	0	69	69	28	29	1	2
2	528	443	15.7	13.1	49.0	41.6	10.3	3.7	23.3	23.1	0	8	0	0	63	50	34	40	3	2
3	350	367	12.7	12.9	37.4	38.1	9.8	9.9	25.8	27.6	1	1	1	0	56	66	41	31	0	1
4	417	379	11.5	10.3	34.6	30.6	9.9	4.3	20.7	21.3	2	1	1	0	77	68	19	26	1	5
5	426	424	11.4	11.2	35.4	35.2	9.9	6.5	22.3	18.3	0	1	0	2	89	76	11	19	0	2
6	373	384	11.7	11.9	35.0	35.9	13.2	12.0	28.7	37.6	1	1	0	0	83	91	15	6	1	2
7	353	354	10.9	11.3	32.6	33.1	10.7	4.9	18.6	21.2	1	0	0	0	82	73	16	26	1	1
8	412	378	12.6	11.4	36.8	33.6	10.4	9.1	63.0	37.8	1	0	0	1	86	69	10	28	3	2
9	389	407	11.6	9.5	35.1	36.5	11.6	9.5	38.7	30.3	1	0	0	0	86	83	10	10	3	7
10	394	407	13.0	13.7	37.9	38.0	12.2	6.2	44.6	30.1	2	1	1	0	80	40	16	53	1	6
11	328	334	10.1	10.0	29.1	30.1	10.5	8.4	24.8	25.6	0	0	0	0	72	56	28	35	0	6
12	289	316	8.6	9.7	25.7	28.2	4.8	3.2	9.7	15.2	16	13	0	0	65	60	18	17	1	10
13	515	479	15.5	14.6	47.1	42.7	11.1	5.1	17.7	28.5	0	2	0	0	88	52	10	41	2	4
14	428	446	12.7	13.4	39.1	40.6	13.1	9.6	34.7	52.0	0	1	0	0	84	68	9	24	7	7
15	392	401	13.9	13.8	24.0	27.8	9.9	8.2	24.0	27.8	1	0	1	1	76	68	20	30	2	1
16	446	510	14.1	15.9	39.9	45.2	13.9	5.8	14.9	51.0	2	7	1	3	76	48	27	38	4	4
17	345	369	10.2	11.1	31.3	33.6	9.9	4.6	26.2	29.2	2	2	1	2	65	32	29	61	3	3

Table 4 Laboratory findings (No. 2)

Case No.	Hepatic function						Renal function				Direct coomb's test	
	GOT(K.U.)		GPT(K.U.)		Al-P (K.A.U.)		BUN(mg/dl)		Creatinine (mg/dl)			
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	16	10	10	5	6.6	4.6	12	15	0.4	0.3	—	—
2	39	29	19	38	9.7	8.6	14	11	0.8	0.9	—	—
3	22	24	15	22	3.0	3.1	20	16	1.1	1.1	—	—
4	24	21	12	12	7.8	7.3	17	10	0.6	0.5	—	—
5	13	19	10	18	4.5	4.8	17	12	0.9	0.7	—	—
6	19	22	5	10	9.4	8.4	15	17	0.5	0.6	—	—
7	15	11	10	9	8.6	7.4	8	15	0.6	0.5	—	—
8	12	12	7	9	6.6	6.1	9	16	0.5	0.4	—	—
9	12	11	10	6	8.0	7.8	16	19	0.4	0.6	—	—
10	21	38	21	24	7.6	6.7	24	20	0.8	0.8	—	—
11	54	62	11	5	4.0	4.9	15	8	0.5	0.8	—	—
12	14	20	29	18	8.4	10.9	30	33	0.7	0.9	—	—
13	16	35	10	48	4.3	5.8	25	14	0.9	0.6	—	—
14	24	56	19	54	11.3	12.4	17	19	0.9	0.8	—	—
15	26	21	16	11	4.9	5.6	18	16	1.0	1.1	—	—
16	148	102	156	307	6.0	6.6	13	21	1.1	1.1	—	—
17	9	55	8	57	4.8	5.2	14	16	1.0	0.8	—	—

行なったものである。その結果として14例中著効1例、有効8例で有効以上の成績を得たのは9例(64.3%)であったが、対象者の殆どが先行薬剤に無効であり本剤を使用したことを考慮に入れて考えるべきであり、その点を配慮に入れて判定すると捨てがたい成績であると考えられる。また尿路感染症の3例はいずれも有効であり、総合的な結果としては17例中12例(70.6%)に有効以上の成績が得られた。

副作用としては、一般症状の上では特に変化はみられなかったが2例において軽度のGOT、GPTの上昇がみられた。しかし本剤の投与を中止することなく初期の目的を達するまで投与したが肝機能の異常は本剤の投与中止後1週間で正常値に復帰した。

以上のことをふまえて総合的に判断すると、対象患者の背景因子を考慮に入れるとその効果と安全性において優れた結果が得られたものといえよう。

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) MIC測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 3) 大山 馨, 鈴木国功, 清水隆作: Cefmenoximeの臨床的検討. *Chemotherapy* 29 (S-1): 455~463, 1981

CLINICAL STUDY OF AZTHREONAM

KAORU OYAMA, KUNINORI SUZUKI and RYUSAKU SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

The authors report on the results of their clinical investigation of Azthreonam (AZT), newly developed monobactam antibiotic.

The antibacterial activity of AZT was compared to that of cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX), cefmetazole (CMZ) and cefazolin (CEZ) in a total of 132 clinical isolated gram-negative bacilli of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Proteus* sp. *S. marcescens* and *P. aeruginosa*.

AZT was the most active against *Proteus* sp. and *E. cloacae* and exhibited almost the same antibacterial activity as CTX against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens*, additionally AZT showed the same MIC against *P. aeruginosa* as CPZ.

Clinical evaluation was carried out in 14 patients with respiratory tract infections (RTI) and 3 patients with urinary tract infections (UTI). Response was good in 9(64.3%) out of 14 RTI cases and good in all UTI cases.

As a side effect, slight elevation of GOT and GPT was observed in 2 cases, but adverse reaction returned to normal range following the completion of administration.