

Azthreonam (SQ 26,776) の緑膿菌気道感染症に対する臨床的検討

本島新司・福田 健・牧野荘平

独協医科大学アレルギー内科

新しい monobactam 系抗生物質である Azthreonam を、4 症例 5 回の緑膿菌気道感染症に対し使用し、その臨床効果を検討した。

臨床的には、有効 2 回、やや有効 2 回、無効 1 回であった。細菌学的には減少 1 回、菌交代 2 回、不変 2 回であった。MIC を測定した 3 株のうち、2 株は本薬剤に対し耐性を示しており、その菌を検出した 2 症例に対し、本薬剤は有効性を示さなかった。本薬剤は、緑膿菌気道感染症に対してかなり有用な薬剤になりうると考えられた。

Azthreonam は、Squibb 社において開発された monobactam 系抗生物質であり、種々のグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を有しているとされている¹⁾。我々は、本薬剤を *Pseudomonas aeruginosa* による気道感染症に対し使用する機会を得たのでその結果を報告する。

I. 対象および方法

1. 対象は独協医科大学アレルギー内科に入院の 4 人の患者における 5 回の緑膿菌気道感染症であった。患者は男性 3 名、女性 1 名、年齢は 35 歳から 60 歳、平均 49 歳であった。全員何らかの基礎疾患を有しており、その内訳は、びまん性汎細気管支炎 (DPB) 2 名、皮膚筋炎 1 名、アレルギー性肉芽腫性血管炎 1 名であった。重症度は、CRP、チアノーゼ、体温、呼吸困難、ラ音などの臨床症状および基礎疾患をも含めて判定した。

2. Azthreonam は、2g を生理食塩水 100 ml に溶解し、1 時間で点滴静注した。投与回数は 1 日 2 回とし、投与日数は 8 日から 11 日、総投与量は 32g から 44 g であった。

以上、対象患者の年齢、性、疾患名、基礎疾患名、重症度、Azthreonam の投与量および投与回数、併用薬剤を Table 1 に示した。

3. 臨床効果は、第 28 回日本化学療法学会総会 (1979 年)、シンポジウム、呼吸器感染症の効果判定基準²⁾ および松本らの報告³⁾ を参考に、重症度や宿主側要因も考慮し、総合的に判定した。

4. 効果判定のために、体温は 1 日 4 回、咳嗽、喀痰量、呼吸困難、ラ音は毎日、胸部 X 線写真、白血球数、CRP、血沈、喀痰中細菌は Azthreonam 使用前後にチェックした。体温は 1 日の最高体温が 39°C 以上 (卅)、38°C 以上 (卅)、37°C 以上 (+)、37°C 未満 (-) とした。咳嗽は、なし (-)、あり (+)、睡眠を妨げる程度 (卅) とした。喀痰は、なし (-)、10 ml/day 未満

(+)、10 ml/day 以上 50 ml/day 未満 (卅)、50 ml/day 以上 (卅) の 4 段階に分けた。呼吸困難は、なし (-)、あり (+)、トイレにも行けない程度 (卅) の 3 段階に、ラ音も、なし (-)、あり (+)、著明 (卅) の 3 段階に分けた。

5. 副作用を調べるために、Azthreonam 使用前後に、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、S-GOT、S-GPT、アルカリフォスファターゼ、BUN を測定し、また検尿を施行した。

6. *P. aeruginosa* の薬剤感受性は、3 濃度ディスク (栄研) で測定し、可能なものは最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

II. 結 果

1. Table 2 に効果を示した。有効 2 回、やや有効 2 回、無効 1 回であった。細菌学的には、減少 1 回、菌交代 2 回、不変 2 回であった。菌交代したものは、*Haemophilus influenzae* に交代したものが 1 回、*Staphylococcus aureus* に交代したものが 1 回であった。

症例 1 は、DPB に合併した緑膿菌気道感染症で、Azthreonam 使用後も、呼吸困難、ラ音、血液ガス、CRP に改善が認められず、使用後 8 日目に気管切開、レスビレーター装着に至ったため無効と判定した。

症例 2 は、アレルギー性肉芽腫性血管炎に緑膿菌気道感染症を伴ったもので、1 回目の Azthreonam 投与時には、喀痰の減少、咳嗽の減少、喀痰中 *P. aeruginosa* の減少がみられたために、客観的指標はあまり変化を示さなかったが有効とした。約 1 か月後の 2 回目の投与時には、一時、喀痰、咳嗽の減少、喀痰中 *P. aeruginosa* の減少を認めたが、投与中止後 4 日目に発熱、喀痰、咳嗽の再発をみており、CRP も陽性化したため、やや有効とした。

症例 3 は、間質性肺炎を合併した皮膚筋炎の経過中に

Table 1 Subjects treated with Azthreonom

Case	Name	Age (year)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Severity	Administration		Combined drugs
							Daily dosage (g×times)	Duration (days)	
1	Y. T.	46	Female	RTI*	DPB**	Severe	2 × 2	9	Betamethasone 1 mg/day
2	H. M.	35	Male	RTI RTI	AGA***	Moderate	2 × 2	10	Prednisolone 40mg/day
						Moderate	2 × 2	9	Prednisolone 30mg/day
3	K. W.	60	Male	RTI	Dermatomyositis Interstitial pneumonia	Moderate	2 × 2	8	Betamethasone 4 mg/day
4	M. O.	53	Male	RTI	DPB	Severe	2 × 2	11	Betamethasone 2.5mg/day
	Mean	49							

*RTI : Respiratory tract infection

**DPB : Diffuse panbronchiolitis

***AGA : Allergic granulomatous angitis

Table 2 Clinical effects of Azthreonom

Case		Fever	Cough	Sputum	Dyspnea	Rale	Cyanosis	Chest X-ray	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/hr)	Isolated organism (Sputum)	Effects		Side effects
													Bacterial	Clinical	
1	Before	+	+	+	+	+	+	No changes	5,600	2+	23	<i>P. aeruginosa</i> (##)	Unchanged	Poor	(-)
	After	+	+	+	+	+	+	No changes	12,100	6+	14	<i>P. aeruginosa</i> (++)			
2	Before	-	+	+	-	-	-	No changes	15,000	-	6	<i>P. aeruginosa</i> (##)	Reduced	Good	(-)
	After	-	-	-	-	-	-	No changes	13,100	-	10	<i>P. aeruginosa</i> (trace)			
2	Before	+	+	+	-	-	-	No changes	12,200	-	25	<i>P. aeruginosa</i> (##)	Replaced	Fair	(-)
	After	+	+	+	-	-	-	No changes	17,200	3+	55	<i>H. influenzae</i> (##)			
3	Before	+	+	+	+	+	-	No changes	11,600	-	7	<i>P. aeruginosa</i> (##)	Replaced	Good	(-)
	After	-	-	-	-	+	-	No changes	16,700	-	10	<i>S. aureus</i> (+)			
4	Before	+	+	+	+	+	+	No changes	10,200	4+	67	<i>P. aeruginosa</i> (##)	Unchanged	Fair	(-)
	After	+	+	+	+	+	+	No changes	9,200	4+	57	<i>P. aeruginosa</i> (++)			

Table 3 Susceptibility of isolated *P.aeruginosa* to antibiotics

	MIC (μg/ml) Inoculation : 10 ⁶ /ml				Disc			
	Azthreonom	CPZ	LMOX	CAZ	CBPC	PIPC	GM	AMK
1	100	>100	>100	25	+	+	##	##
2	6.25	6.25	50	1.56	##	##	++	++
2		N.D.*			##	##	++	##
3		N.D.			++	##	##	##
4	>100	>100	>100	>100	++	+	++	++

* N.D. : Not determined

おこった気道感染症である。Azthreonam により咳嗽の消失、喀痰の減少、発熱の消失がみられ有効と判定した。

症例 4 は、DPB に合併した緑膿菌気道感染症である。Azthreonam 投与後数日間は、喀痰量がかなり減少したが、投与終了時には投与前と全く同じ状態にもどってしまったために、やや有効とした。

2. Table 3 に Azthreonam 投与前に得られた *P. aeruginosa* に対する種々の抗生物質の MIC およびディスクによる感受性試験結果を示した。有効を示した 1 例の *P. aeruginosa* の Azthreonam に対する MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。MIC を測定しえた他の 2 例の *P. aeruginosa* の Azthreonam に対する MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ と $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、この 2 例に対しては、Azthreonam は有効でなかった。

3. 臨床的および検査測定上にも、副作用は認められなかった。

III. 考 察

今回、我々は新しい monobactam 系抗生物質である Azthreonam を 4 例 5 回の緑膿菌気道感染症に使用し、有効 2 回、やや有効 2 回、無効 1 回という結果を得た。

元来、呼吸器感染症、特に基礎疾患を有する患者の呼吸器感染症は難治であるといわれている⁴⁾。その理由として、起炎菌決定の困難さ⁴⁾、呼吸器系への抗生物質の移行の悪さ⁵⁾などが考えられている。そして特に緑膿菌による慢性気道感染症は難治で予後も悪いことが報告されている⁶⁾。

現在までに開発された β -lactam 系抗生物質の中で最も緑膿菌に対して抗菌力の良いとされる CAZ でも^{1,7)}、本邦の結果では、緑膿菌の除菌率は 58% であり、*Escherichia coli* 97%、*Klebsiella pneumoniae* 94% という除菌率に比較して著明に低い⁸⁾。CFS においては緑膿菌呼吸器感染症に対する有効率は 45% と低値であった⁹⁾。また、CTX による緑膿菌呼吸器感染症の有効率は 57.1%¹⁰⁾、TIPC の緑膿菌感染症(主に呼吸器系)に対する有効率は 44.7%¹¹⁾と低く、*E. coli*、*Klebsiella*、*H. influenzae* に対する有効率が 80~90% であるのに比較すると著明に低値である。今回我々が Azthreonam を緑膿菌呼吸器感染症に使用して得られた有効率は、これらの報告とほぼ同様であった。

本邦における Azthreonam に関するまとまった報告は、第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会(1983 年)にて行なわれた。それによると緑膿菌に対する MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ に peak をもち、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示すものは、3% であった。また、緑膿菌による呼吸器感染症に対しての臨床効果は、有効率 54.8% とかな

り良く、呼吸器よりの緑膿菌の消失率は 36.1% であったとされている¹²⁾。我々の有効率がやや低値であった原因としては、MIC を測定し得た 3 株のうち、2 株が耐性を示していたことにあると考えられる。本邦においても¹²⁾、SYKES らの報告¹⁾においても、MIC $100 \mu\text{g/ml}$ 以上を示す緑膿菌は非常に少ないとされており、我々のような結果は比較的にまれなように思われた。

Azthreonam はほとんどの β -lactamase に対し安定であるが、 β -lactamase のある種のものには若干不安定であるとされており^{12,13)}、我々の緑膿菌もこの種の β -lactamase を保有していた可能性がある。もし、この緑膿菌が Azthreonam に好感受性を示していれば、より高い有効率が得られたと思われる。

症例 2 の 2 回目の投与中止後 4 日目において、*H. influenzae* による気道感染症が再発した原因は、この *H. influenzae* の Azthreonam に対する感受性を調べていないので不明である。

症例 3 においては、Azthreonam 投与後、喀痰中より *S. aureus* が検出されたが、感染症としての症状が消失し、また、*S. aureus* も菌量が少ないので除菌されたと考えてよいと思われる。

症例 4 において、Azthreonam 投与直後一時的に改善をみた原因は不明だが、喀痰中からは緑膿菌のみ認められたが、実際は、*H. influenzae* や *Klebsiella* との混合感染をおこしていた可能性も考えられるだろう。

なお、症例 4 は、以前に PIPC、CBPC、CPZ などに対しアレルギーを示しており、このような症例に対し Azthreonam が使用できたことは十分に評価できる。

以上、緑膿菌による気道感染症に対し、Azthreonam を使用し、若干の考察を加えた。起炎菌に対する感受性を調べて使用すれば、本薬剤はグラム陰性桿菌のみに有効であるという特徴¹⁾もあり、かなり有用な薬剤になりうると思われた。

文 献

- 1) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH, N. H. GEORGOPAPADAKOU & J. S. WELLS: Monobactam-monocyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 8 (suppl. E): 1~16, 1981
- 2) 塩田憲三, 斎藤 玲, 三木文雄, 原 耕平, 可部順三郎: 第 28 回日本化学療法学会総会, シンポジウム, 呼吸器感染症の効果判定基準. Chemotherapy 28: 1414~1426, 1980
- 3) 松本慶蔵, 前川暢夫, 長浜文雄, 今野 淳, 本宮雅吉, 滝沢敬夫, 西本幸男, 山木戸道郎, 長野 準, 楠 正, 木船義久: 慢性呼吸器感染症を対象とした比較試験のための化学療法剤評価方法の研究. Chemotherapy 31: 67~78, 1983

- 4) 上田 泰, 真下啓明編: 今日の化学療法, 呼吸器感染症 (原 耕平, 中富昌夫, 重野芳輝), 169~185 頁, ライフ・サイエンス, 1980
- 5) 滝島 任, 山林 一, 滝沢敬夫, 吉良枝郎編: 臨症呼吸器病講座, 第 2 巻, 22, 肺感染症の治療 (松本慶蔵, 宇塚良夫), 247~261 頁, 金原出版, 1978
- 6) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛, 力富直人: 難治性慢性呼吸器感染症における菌交代症とその化学療法デザイン。日内会誌 70: 534~545, 1981
- 7) REEVES, D. S.; M. J. BYWATER & H. A. HOLT: Antibacterial activity of the monobactam SQ 26,776 against antibiotic resistant enterobacteria, including *Serratia* spp.. J. Antimicrob. Chemother. 8 (suppl. E): 57~68, 1981
- 8) 石引久弥, 五島瑳智子, 斎藤 篤, 島田 馨, 河村信夫, 中山一誠, 国井乙彦: 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, SN 401 (Ceftazidime)。Chemotherapy 30: 1383~1387, 1982
- 9) 真下啓明, 三橋 進, 清水喜八郎, 原 耕平, 西浦常雄, 国井乙彦: 第 26 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Cefsulodin。Chemotherapy 26: 889~906, 1978
- 10) 藤井良知, E. SCHRINNER, 五島瑳智子, 清水喜八郎, 松本慶蔵, 西浦常雄, 清水保夫: 第 27 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Cefotaxime (HR-756)。Chemotherapy 28: 285~302, 1980
- 11) 上田 泰, 五島瑳智子, 国井乙彦, 松本慶蔵, 富岡 一, 松田静治, 仁平寛巳, 松本文夫, 斎藤功: 第 25 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Ticarcillin。Chemotherapy 26: 101~105, 1978
- 12) 原 耕平, 小林宏行, 三橋 進, 嶋田甚五郎, 西浦常雄, 由良二郎, 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, Azthreonam (SQ 26,776), 東京, 1983
- 13) LIVERMORE, D. M. & D. J. WILLIAMS: *In-vitro* activity of the monobactam, SQ 26,776, against Gram-negative bacteria and its stability to their β -lactamases. J. Antimicrob. Chemother. 8 (suppl. E): 29~37, 1981

CLINICAL STUDIES ON THE EFFECTS OF AZTHREONAM ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS DUE TO *P. AERUGINOSA*

SHINJI MOTOJIMA, TAKESHI FUKUDA and SOHEI MAKINO

Department of Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo University School of Medicine

In four cases, clinical effects of Azthreonam, a new monobactam antibiotic, on five episodes of respiratory tract infections due to *P. aeruginosa* were studied. The clinical effects of two episodes were evaluated good, those of two were fair and that of one was poor. The MIC of three strains were determined, and those of two were more than 100 $\mu\text{g/ml}$. Compared with other reports, this phenomenon is thought to be rather rare, and this fact may explain lower effectiveness of Azthreonam than other reports. In one case with allergy to PIPC, CBPC and others, the administration of Azthreonam resulted in no side effects. We conclude that Azthreonam can be useful in the treatment of respiratory tract infections due to *P. aeruginosa*.