

Azthreonam (SQ 26,776) に関する研究

国井 乙彦・西谷 肇・斧 康雄・三輪 史朗

東京大学医科学研究所内科

深谷 一太

横浜通信病院内科

単環構造を有する新しい β -lactam 系抗生物質 Azthreonam について検討した。臨床材料分離各種グラム陰性桿菌に対する抗菌力を CPZ, CTX と比較したところ, *E. coli*, *Klebsiella* では CTX と同等の, また *P. aeruginosa* には CPZ に近い抗菌力を示した。臨床例では肺炎1例, 急性腎盂腎炎3例の計4例に本剤を1日 2g, 点滴静注で投与した。臨床的には全例で有効であった。副作用は, 本剤投与との因果関係が不明の発疹の1例を除いて, 他には特に認められなかった。

Azthreonam (SQ 26,776) は米国スクイブ社において合成された単環構造を有する新しい β -lactam 系抗生物質で, その構造式は Fig. 1 に示したとおりである。

本物質は *P. aeruginosa* を含む好気性のグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力をもち, また β -lactamase に対しても安定であるといわれる^{1,2)}。薬物動態的には半減期は1.9時間, 投与量の約65%が尿中に排泄されるという³⁾。本物質について行なった諸検討成績について報告する。

I. 感受性試験

東大医科研付属病院において, 臨床材料から分離された *E. coli* 23株, *Klebsiella* 18株, *P. aeruginosa* 25

株, *Proteus* 13株, その他諸菌5株に対する本剤の感

Fig. 1 Structural formula of Azthreonam

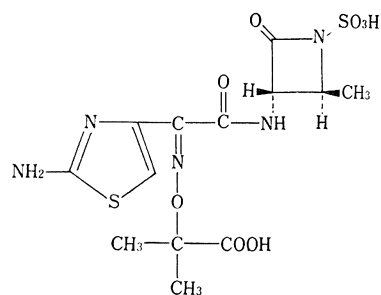
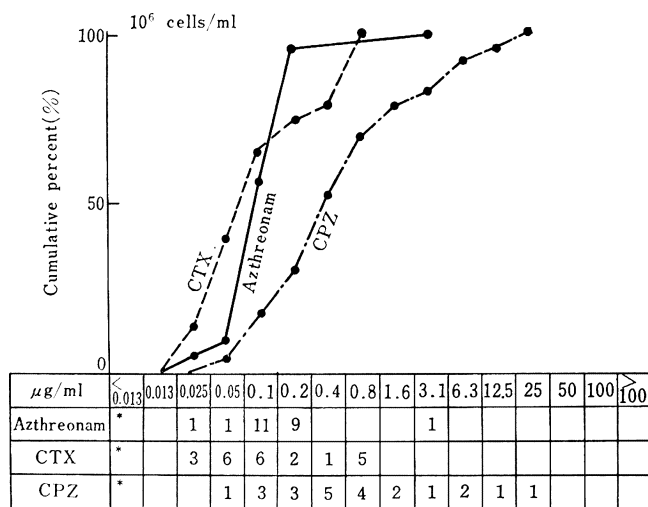
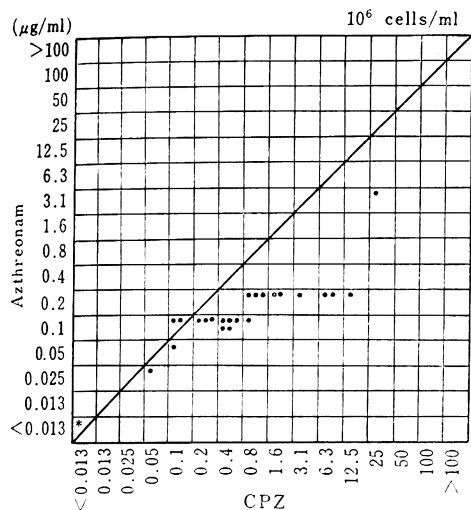
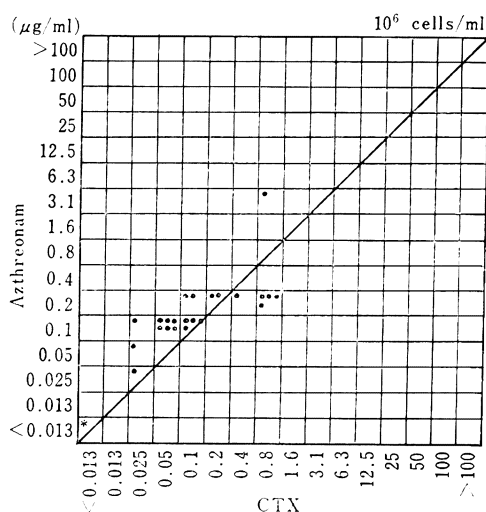
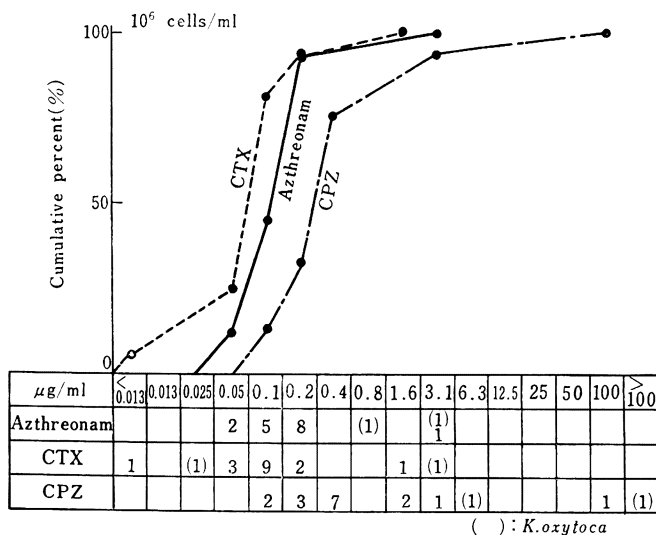
Fig. 2 MICs of Azthreonam, CTX and CPZ against *E. coli* (23 strains)* *E. coli* NIHJ

Fig. 3 Correlogram between MICs of Azthreonam and CPZ against *E. coli* (23 strains)*: *E. coli* NIHJ JC-2Fig. 4 Correlogram between MICs of Azthreonam and CTX against *E. coli* (23 strains)*: *E. coli* NIHJ JC-2Fig. 5 MICs of Azthreonam, CTX and CPZ against *K. pneumoniae* (16 strains) and *K. oxytoca* (2 strains)

受性を日本化学療法学会法に準じて測定し、CPZ、CTX に対する値と比較した。接種菌量は 10^6 cells/ml で行なった。

E. coli 23 株に対する MIC は大部分が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で CPZ より優れ CTX とほぼ同程度の抗菌力を示した。MIC とその感受性相関を Fig. 2~4 に示す。*Klebsiella* 18 株に対する MIC も大部分が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で CPZ より優れ CTX とほぼ同程度ないしやや劣

る抗菌力を示した。*Klebsiella* の MIC とその感受性相関を Fig. 5~7 に示す。

P. aeruginosa 25 株に対する MIC は $0.2 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ の範囲に分布しピークは $6.3 \mu\text{g/ml}$ にあり CTX よりかなり優れているが、CPZ よりやや劣る抗菌力を示した。その MIC と感受性相関を Fig. 8~10 に示す。*Proteus mirabilis* 8 株に対する MIC は $<0.013 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$ に分布し CPZ、CTX より優れ、また *Pro-*

Fig. 6 Correlogram between MICs of Azthreonom and CPZ against *K. pneumoniae* (16 strains) and *K. oxytoca* (2 strains)

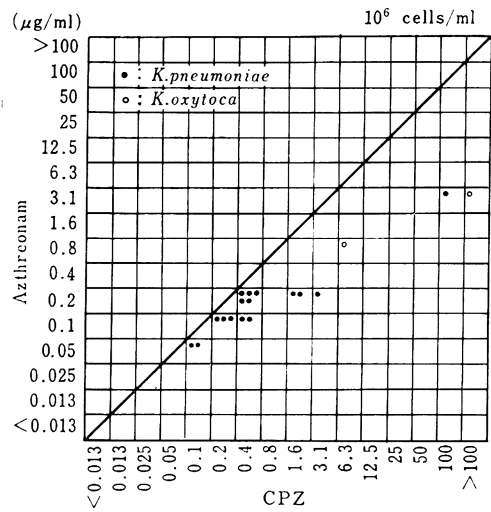


Fig. 7 Correlogram between MICs of Azthreonom and CTX against *K. pneumoniae* (16 strains) and *K. oxytoca* (2 strains)

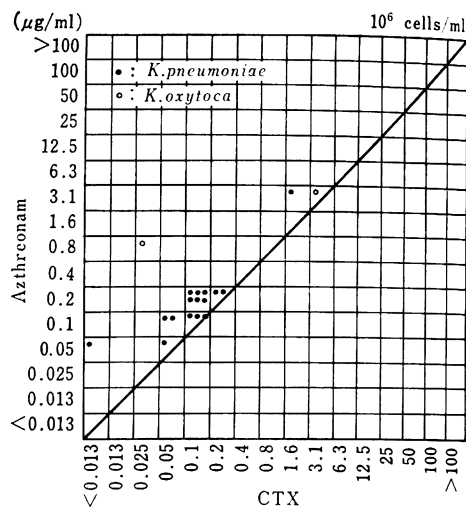
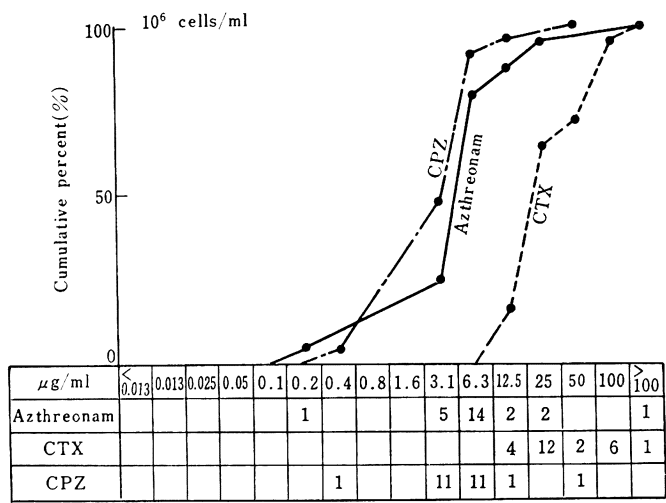


Fig. 8 MICs of Azthreonom, CTX and CPZ against *P. aeruginosa* (25 strains)



teus vulgaris 5株に対する MIC は <0.013~100 µg/ml の広い範囲に分布し CPZ, CTX より低いものと高いものの両者がみられた。その MIC と感受性相関を Fig. 11~13 に示す。*Citrobacter* 4株と *Acinetobacter* 1株では 0.025~>100 µg/ml の広範囲に分布し CPZ より優れているものと劣るものに分かれたが CTX との

比較ではすべての株において劣っていた。その MIC と感受性相関を Fig. 14~16 に示す。

II. 臨床成績

起因菌不明の肺炎 1例と急性腎盂腎炎 3例の計 4例に使用した。第 1 症例は東大医科研付属病院にて、第 2~4 症例は横浜通信病院にての症例である。全症例一覧を

Fig. 9 Correlogram between MICs of Azthreonam and CPZ against *P.aeruginosa* (25 strains)

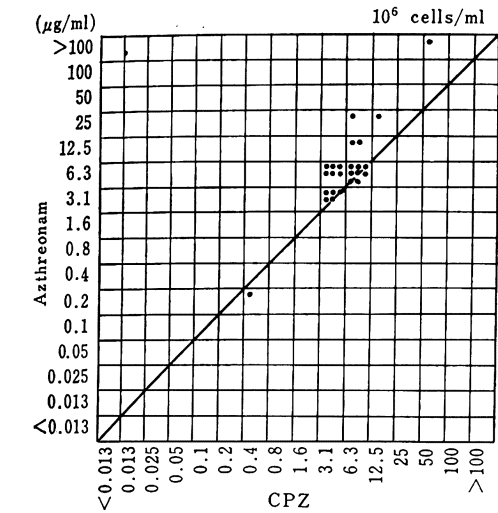


Fig. 10 Correlogram between MICs of Azthreonam and CTX against *P.aeruginosa* (25 strains)

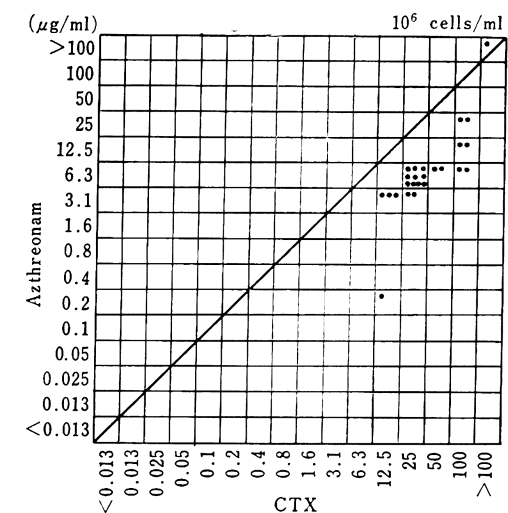


Fig. 11 MICs of Azthreonam, CTX and CPZ against *P.vulgaris* (5 strains) : (-) and *P.mirabilis* (8 strains) : (○)

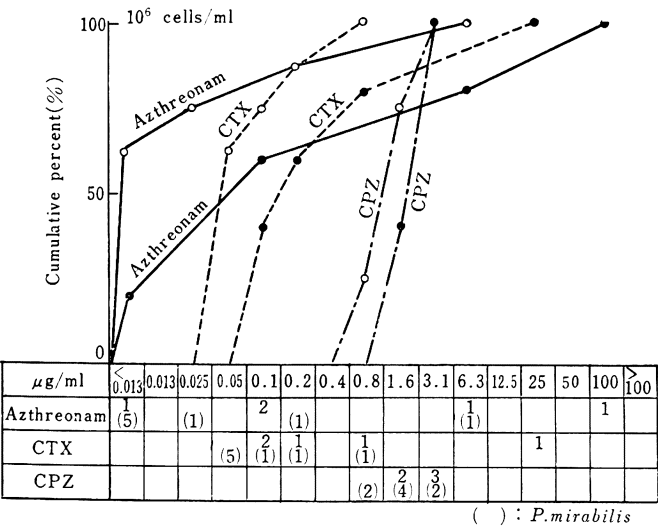


Table 1 に、また臨床検査成績の推移を Table 2 に示す。

症例 1 S.K., 66 歳, 女性例 (Fig. 17) は、基礎疾患に結腸癌をもちその肺肝転移を認め肺炎を合併した重症例で、PIPC 2g 投与中に咳嗽、発熱とともに胸部 X 線にて右下肺野に肺炎様陰影を認めた。起因菌は不明で

PIPC 投与により効果がみられないため本剤を 1 日 2g 分 2 点滴静注にて、9 日間投与したところ投与 4 日より解熱し胸部 X 線像の改善を認め臨床的に有効と判定した。

症例 2 M.S., 29 歳, 女性例は、カテーテル尿で、*E.coli* を 10^7 /ml 認めた中等症の急性腎盂腎炎で本剤

Fig. 12 Correlogram between MICs of Azthreonom and CPZ against *P. vulgaris* (5 strains) and *P. mirabilis* (8 strains)

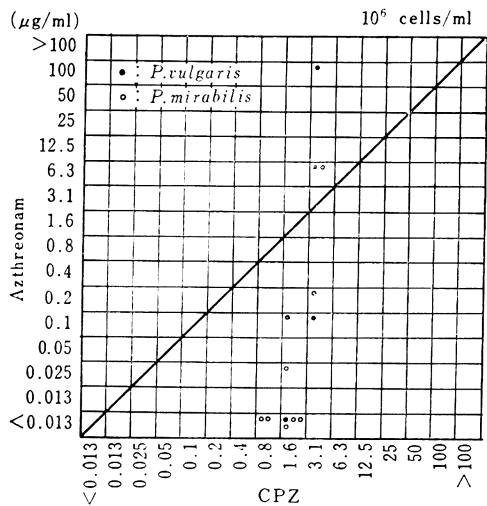


Fig. 13 Correlogram between MICs of Azthreonom and CTX against *P. vulgaris* (5 strains) and *P. mirabilis* (8 strains)

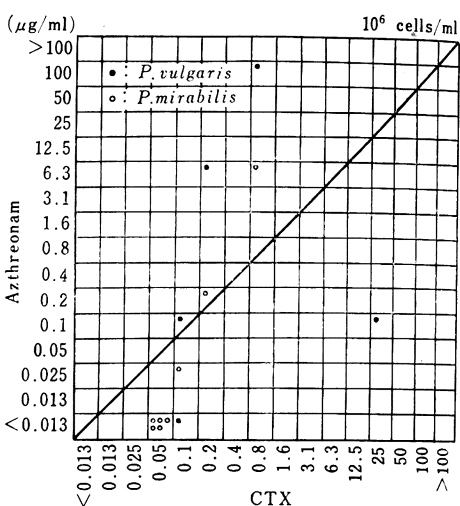
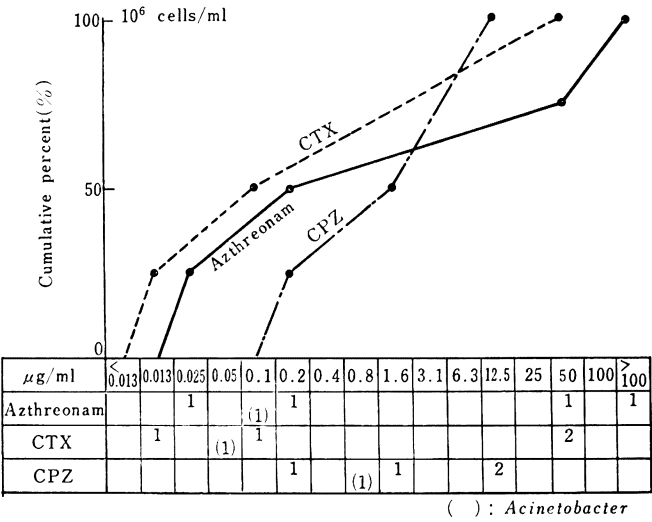


Fig. 14 MICs of Azthreonom, CTX and CPZ against *Citrobacter* (4 strains) and *Acinetobacter* (1 strain)



1日2g分2点滴静注にて5日間投与で起因菌の消失を認め臨床的にも有効であった。

症例3 K.H., 32歳, 男性例は, 基礎疾患に進行性筋萎縮症を持つ軽症の急性腎盂腎炎例で, *S. faecalis*を 10^3 /ml認めた。本剤1日2g分2点滴静注にて4日投与後, 解熱, 血液検査上炎症所見の改善がみられ有効で

あった。本剤投与後に *Pseudomonas* sp. 10^3 /mlと菌交代現象を認めた。また本剤投与4日目に痤瘡様皮疹を身体各所に認めたためテトラサイクリン軟膏塗布と清拭の励行を行なったところ3日後には消退をみた。本剤との関連はないように思われたが因果関係は不明とした。

症例4 E.T., 38歳, 女性例は, 中等症の急性腎盂

Fig. 15 Correlogram between MICs of Azthreonom and CPZ against *Citrobacter*(4 strains) and *Acinetobacter* (1 strain)

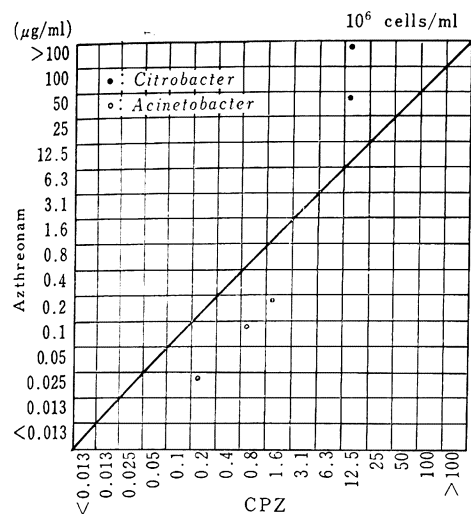
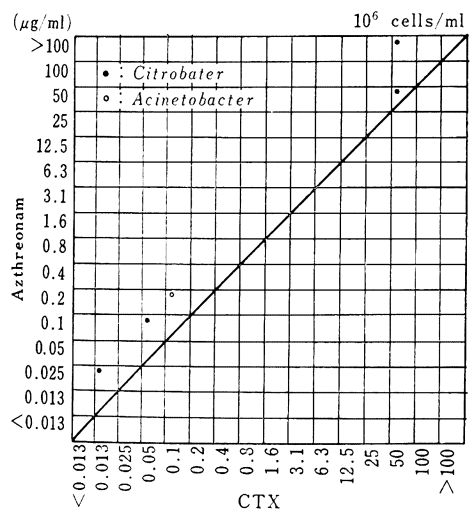


Fig. 16 Correlogram between MICs of Azthreonom and CTX against *Citrobacter*(4 strains) and *Acinetobacter* (1 strain)



腎炎例で、本剤1日2g分2点滴静注にて5日投与にて解熱、検査値の改善をみ臨床的に有効であった。細菌学的には投与前の中間尿で *Staphylococcus epidermidis* を 10^3 /ml 認め投与後には *Streptococcus faecalis* を 10^3 /ml 認めた。

以上4例の臨床検査値については投与後の血清K値が症例2で5.7mEq/l、症例4で5.3mEq/lと上昇をみたが、これは被検血清の溶血のためと考えられた。また

Table 1 Clinical effect of Azthreonom

Case No.	Name	Age	Sex	Diseases	Organism isolated	Doses		Effects		Adverse effects
						Daily	Duration (days)	Clinical	Bacteriological	
1	S.K.	66	F	Pneumonia	Unknown	1 g × 2	9	Good	Unknown	None
2	M.S.	29	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> 10^7 /ml	1 g × 2	5	Good	Eradicated	None
3	K.H.	32	M	Acute pyelonephritis	<i>S. faecalis</i> 10^3 /ml ↓ <i>Pseudomonas</i> sp. 10^3 /ml	1 g × 2	4	Good	Replaced	Eruption* (?)
4	E.T.	38	F	Acute pyelonephritis	<i>S. epidermidis</i> 10^3 /ml ↓ <i>S. faecalis</i> 10^3 /ml	1 g × 2	5	Good	Replaced	None

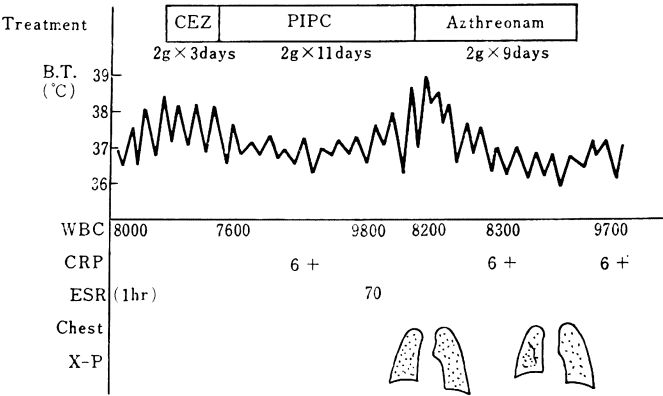
* In this case, it could not be clarified whether the eruption was caused by this drug or not.

Table 2 Laboratory findings of 4 patients before and after Azthreonam treatment

Case No.	1		2		3		4	
	B	A	B	A	B	A	B	A
RBC (10 ⁴)	425	402	333	352	551	447	443	406
Hb (g/dl)	11.9	11.5	10.7	11.5	17.2	14.0	12.9	12.0
Ht (%)	37	32.4	33	35	52	42.5	41.5	35.5
WBC	9,800	9,700	14,000	5,300	10,300	4,900	16,600	5,000
Eosi. (%)	8.5	4.0	0	0	0	2.0	0	1.0
Plt. (10 ⁴)	30.3	43.7	24.6	45.8	18.8	22.2	21.4	37.8
GOT	233	199	10	18	17	19	10	9
GPT	35	35	11	15	15	21	7	5
Al-P	30.6	29.6	5.0	5.1	5.9	4.4	3.7	3.8
T-Bil. (mg/dl)	0.9		0.3	0.2			0.9	0.3
BUN (mg/dl)	13.0	11.5	13.1	12.5	15.3	8.9	11.4	10.8
Cr. (mg/dl)	0.8	0.7	1.0	1.1	0.4	0.3	0.6	0.6
Na (mE/l)		132	139	141	139	144	140	144
K (mE/l)		3.4	4.4	5.7	5.1	4.5	4.6	5.3
CRP	6 +	6 +	6 +	2 +	6 +	—	4 +	+
ESR (60 min)	70		100	51	5	3	29	17
Urinalysis								
Protein			+	—	+	—	±	+
RBC			±	—	+	±	+	—
WBC			+	±	+	±	+	—

B : Before, A : After

Fig. 17 Case : 66 y. o., F., Pneumonia, Pathogen : unknown



Underlying diseases : Colonic cancer, metastasis into lung and liver
Severity : Severe
Efficacy : Good

症例 3 で投与後 RBC, Hb, Ht の減少を認めたがこれは脱水状態から回復したためと考えられた。

III. 考 察

Azthreonam は *P. aeruginosa* を含む好気性グラム陰性桿菌に対しその効果が期待される単環構造を有する新しい β -lactam 系抗生剤である。今回の検討でも、

E. coli, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* に対してはいわゆる第 3 世代のセファロスポリン系抗生剤に匹敵する優れた抗菌力を示した。臨床例については症例 2 の腎盂腎炎例の起因菌は *E. coli* であったがこの *E. coli* は ABPC, CEX に対してもディスク感受性 3+ の感受性菌であり特に本剤を必須とするものではなかった。また症例 3, 4

は投与前の尿培養で *S. faecalis* と *S. epidermidis* をともに 10^4 /ml 認めたが、起因菌不明で初診時投与を開始し臨床的に効果を認めたので続けて投与を行なった。グラム陽性球菌感染症は本剤の適応外と考えられるがこの2例とも投与前の菌種は消失しそれぞれ *Pseudomonas* sp. と *S. faecalis* をともに 10^3 /ml と菌交代現象をみた。しかし臨床的には軽快し交代菌に意義を付けることはできなかった。本剤のもつ優れた抗菌力が好気性グラム陰性桿菌に限られることを考えると、本剤は広域スペクトルの抗生剤の投与が望ましい起因菌不明の初診時などには単独投与は望ましくなく、むしろ原因菌検出後、目標菌を狙って使用すべきものと思われる。

文 献

- 1) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH & N. H. GEORGOPAPADOKOU: Aztreonam (SQ 26, 776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic Gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 85~92, 1982
- 2) FAINSTEIN, V.; S. WEAVER & G. P. BODEY: Comparative *in vitro* study of SQ 26, 776. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 294~298, 1982
- 3) SCULLY, B. E.; E. A. SWABB & H. C. NEU: Pharmacology of Aztreonam after intravenous infusion. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24: 18~22, 1983

STUDIES ON AZTHREONAM

OTOHIKO KUNII, HAJIME NISHIYA, YASUO ONO and SHIROU MIWA

Department of Internal Medicine, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Yokohama-teishin Hospital

Azthreonam is a new monobactam antibiotic with antibacterial activity against gram-negative bacilli. The antibacterial activity *in vitro* of Azthreonam was determined against 79 strains of clinical isolates comparing with those of Cefoperazone and Cefotaxime. Azthreonam was more active than Cefoperazone and as active as Cefotaxime against *Escherichia coli* and *Klebsiella* with MICs below $0.2 \mu\text{g/ml}$. Against *Pseudomonas aeruginosa* it was more active than Cefotaxime and as active as Cefoperazone.

Azthreonam was administered to four patients (Pneumonia 1, Acute pyelonephritis 3) 1 g twice a day by drip infusion for 4 to 9 days. Their clinical course showed that Azthreonam was effective to all of them. Adverse effects that may be attributed to the administration of Azthreonam were not observed except one case with eruption.

However, in this case, it could not be clarified whether the eruption was caused by this drug or not.