

Azthreonom (SQ 26, 776) の呼吸器感染症における臨床的検討

中谷 龍王・吉村 邦彦・中森 祥隆

蝶名 林直彦・中田 紘一郎・谷 本 普一

虎の門病院呼吸器科

杉 裕子

虎の門病院細菌検査室

新しいモノバクタム系抗生物質 Azthreonom を呼吸器感染症 21 例に 1 回 1~2g, 1 日 2 回点滴静注し, その臨床効果および副作用につき検討した。疾患の内訳は気道・中間領域感染症を含む下気道感染症 16 例, 肺炎 3 例, 肺化膿症 2 例であった。

臨床効果は, 著効 1 例, 有効 12 例, やや有効 3 例, 無効 5 例で有効率は 62% であった。

起炎菌別では, *Pseudomonas aeruginosa* 8 例では有効率 50%, *Haemophilus influenzae* 3 例では有効率 100%, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 3 例では有効率 33% であった。

副作用は 1 例に発熱がみられたが, 投与中止後解熱した。臨床検査値異常として GOT の上昇を 3 例 (14.2%) に, GPT の上昇を 2 例 (9.5%) に, Al-P の上昇を 1 例 (4.8%) に, 白血球減少, 好酸球増多を 1 例に認めたがいずれも軽度で継続投与が可能であり, 投与終了後改善した。

以上より Azthreonom は *P. aeruginosa* を含めたグラム陰性桿菌呼吸器感染症に有用な抗生物質であると考えられる。

呼吸器感染症 21 例に Azthreonom (SQ 26, 776) を投与し, その臨床効果および副作用について検討した。

I. 対象患者

対象患者は, 昭和 57 年 10 月から昭和 58 年 7 月までの 10 か月間に当科に入院した 40~83 歳 (平均年齢 64.3 ± 11.8 歳) の呼吸器感染症患者 21 名で, 男 15 名, 女 6 名である。3 例を除いて呼吸器系に基礎疾患があり, その内訳はびまん性汎細気管支炎 9 例, 肺気腫症 4 例, 気管支拡張症 3 例, 気管支喘息 1 例, 肺癌 1 例である。感染部位別では気道・中間領域感染症を含む下気道感染症 16 例, 肺炎 3 例, 肺化膿症 2 例である (Table 1)。患者の平均体重は 44.5 ± 10.2 kg であった。検出菌は *P. aeruginosa* 8 例, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 3 例, *H. influenzae* 3 例, *K. pneumoniae* 1 例, *Bacteroides* sp. 1 例, グラム陽性球菌 1 例, 不明 4 例である。

II. 研究方法

Azthreonom 1~2g を 1 日 2 回生理食塩水 100 ml に溶解し約 60 分で点滴静注した。投与量の内訳は 1g 1 日 2 回投与例 18 例, 2g 1 日 2 回投与例 3 例であった。投与日数は 4~25 日で平均 11.2 ± 4.5 日, 総投与量は 8~56g, 平均 24.2 ± 11.2g であった。

治療効果判定基準は, 気道感染症では 1 日痰量の減少, 痰中起炎菌の消失ないし減少, 血沈, CRP, 白血球数の改善などを, 肺実質感染症では胸部 X 線陰影の消失ないし縮小, 発熱, 血沈, CRP, 白血球数の改善などを指

標とした。

副作用に関しては発熱, 発疹, 消化器症状などの臨床症状, 検査所見としては血液生化学, 末梢血液, 尿所見などを Azthreonom の投与前後で調べた。

III. 臨床成績

1. 気道感染症

Table 1 に示すように, 気道感染症 16 例中著効なし, 有効 10 例, やや有効 3 例, 無効 3 例で, 有効率 62.5% であった。

検出菌別にみると *P. aeruginosa* による気道感染 8 例中有効 4 例, やや有効 2 例, 無効 2 例であり, *P. aeruginosa* 感染症では 50% の有効率を示した。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌による気道感染 3 例中, 有効, やや有効, 無効それぞれ 1 例ずつであった。*H. influenzae* による気道感染では 2 例中 2 例とも有効であった。

細菌学的効果では Table 1 に示すように *P. aeruginosa* 8 例中, 菌消失 1 例, 減少 1 例, 不変 6 例であった。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 3 例中減少 1 例, 不変 2 例であった。*H. influenzae* は 2 例中 2 例とも消失した。

2. 肺感染症

肺炎 3 例中著効, 有効, 無効がそれぞれ 1 例ずつであり, 肺化膿症 2 例中有効が 1 例, 無効が 1 例であった。肺感染症では有効率 60% であった。

以上 21 例の呼吸器感染症における Azthreonom の治

Table 1 Clinical effect of Aztreonam

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms	Aztreonam		Clinical effect	Side effect	Abnormal laboratory findings
							Daily dose (g)	Duration (days)			
1	M.S.	76	M	RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (##) → (-)	1 × 2	14	Good	(-)	GOT ↑ GPT ↑
2	O.A.	54	F	RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (##) → (##)	1 × 2	14	Good	(-)	(-)
3	K.M.	52	F	RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (##) → (##)	1 × 2	11	Poor	(-)	(-)
4	K.K.	66	F	RTI	CPE	<i>P. aeruginosa</i> (##) → (##)	1 × 2	25	Fair	(-)	(-)
5	M.Y.	53	M	Pneumonia	(-)	Unknown	1 × 2	15	Excellent	(-)	(-)
6	T.A.	66	M	RTI	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> (##) → N.D.	1 × 2	8	Good	(-)	(-)
7	F.S.	64	F	Pneumonia	(-)	<i>H. influenzae</i> (##) → N.F.	1 × 2	13	Good	(-)	Leukopenia Eosinophilia GOT ↑
8	M.O.	79	M	RTI	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> (##) → N.F.	1 × 2	12	Good	(-)	(-)
9	R.A.	73	M	RTI	CPE	N.F. → N.F.	1 × 2	5	Good	(-)	(-)
10	T.W.	82	F	RTI	DPB	GNF-GNB (##) → (+)	1 × 2	11	Good	(-)	(-)
11	N.M.	73	M	RTI	DPB	GNF-GNB (##) → (+)	1 × 2	11	Fair	(-)	(-)
12	M.A.	45	M	RTI	DPB	GNF-GNB (##) → (##)	1 × 2	8	Poor	(-)	(-)
13	M.K.	77	M	Pneumonia	CPE	Gram (+) coccus → N.F.	1 × 2	15	Poor	(-)	(-)
14	Y.T.	58	M	RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (##) → (+)	2 × 2	14	Good	(-)	(-)
15	M.H.	65	M	Lung abscess	Bronchiectasis	<i>Bacteroides</i> sp. (a few) → N.D.	1 × 2	8	Good	(-)	(-)
16	T.G.	54	M	RTI	CPE	N.F. → <i>P. aeruginosa</i> (##) (a few)	1 × 2	14	Good	(-)	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑

RTI : Respiratory tract infection, DPB : Diffuse pneumonitis, CPE : Chronic pulmonary emphysema

N.F. : Normal Flora, N.D. : Not detected

Table 1 Clinical effect of Azthreonom

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms	Azthreonom		Clinical effect	Side effect	Abnormal laboratory findings
							Daily dose (g)	Duration (days)			
17	T.W.	66	M	RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (##) → (##)	1 × 2 2 × 2	1 6	Good	(-)	(-)
18	J.T.	83	M	RTI	Nephrosclerosis	N.F. → N.F.	1 × 2	12	Good	Fever	(-)
19	K.T.	55	F	RTI	Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ GNF-GNR (##) <i>K. oxytoca</i> (##) <i>A. anitratus</i> (##)	1 × 2	7	Fair	(-)	(-)
20	H.I.	40	M	RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (+) → (1 colony)	2 × 2	7	Poor	(-)	(-)
21	T.M.	69	M	Lung abscess	Lung ca.	<i>K. pneumoniae</i> (a few) → (1 colony)	1 × 2	4	Poor	(-)	(-)

RTI : Respiratory tract infection, DPB : Diffuse panbronchiolitis, C P E : Chronic pulmonary emphysema
N.F. : Normal flora
N.D. : Not detected

Fig. 1 Diffuse panbronchiolitis, Y. T., 58 y. o., M.

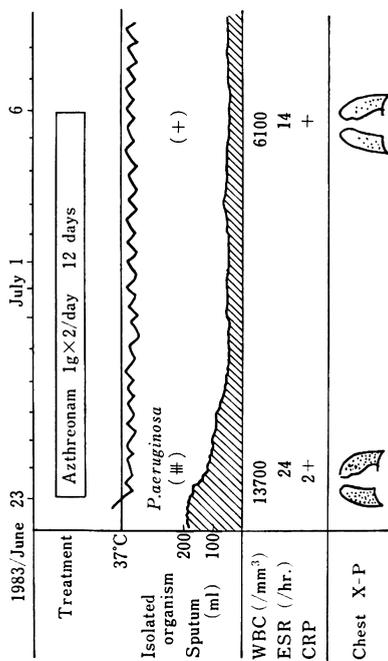


Table 2 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^6/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($10^6/mm^3$)	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	Al-P (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	Urin prot.	Glucose	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
1	Before	474	14.7	46.0	10,400	2	0	63	30	5	31.1	14	12	6.4	0.4	—	—	11	0.8	140	4.7	98
	After	456	14.2	44.0	11,600	4	0	68	19	9	34.8	27	28	8.7	0.4	—	—	18	0.7	142	5.4	100
2	Before	438	13.3	40.8	8,200	4	0	70	20	6	34.1	15	7	6.3	0.4	—	—	11	0.5	141	4.1	101
	After	440	13.6	41.1	7,900	3	0	63	30	4	30.1	18	13	6.0	0.3	—	—	12	0.5	141	4.0	99
3	Before	468	13.9	42.7	9,900	1	0	85	5	9	25.3	13	7	6.7	0.5	—	—	8	0.7	141	4.4	98
	After	475	14.3	43.4	9,200	3	1	69	18	9	22.6	19	12	6.0	0.4	—	—	11	0.8	141	4.1	98
4	Before	394	11.1	35.2	7,800	1	0	73	18	8	36.2	10	3	17.7	0.5	—	—	15	0.5	143	5.3	99
	After	393	10.9	34.9	7,300	2	0	78	12	8	32.4	11	5	11.0	0.4	—	—	21	0.5	142	4.0	100
5	Before	445	13.3	42.3	4,200	1	2	70	22	5	19.6	93	45	14.7	0.7	+	—	20	1.3	136	4.0	98
	After	426	13.2	40.2	8,000	3	0	75	19	3	38.1	48	50	19.5	0.5	+	—	16	1.0	145	4.4	104
6	Before	338	10.8	31.7	9,000	3	0	54	35	8	22.1	11	8	6.3	0.5	—	—	17	0.7	145	4.2	103
	After	332	10.7	31.6	6,400	3	0	53	42	5	20.9	12	9	6.0	0.4	—	—	20	0.7	143	4.6	104
7	Before	308	9.9	30.0	6,900	1	0	79	15	5	40.5	19	7	9.5	0.3	—	—	12	0.8	142	4.3	100
	After	306	10.0	30.4	3,200	12	2	41	35	10	24.0	32	16	10.3	0.3	—	—	14	0.8	140	4.7	102
8	Before	437	13.1	38.9	5,500	5	0	58	33	4	20.1	9	3	5.4	0.6	—	—	16	1.2	144	4.1	108
	After	419	12.5	37.1	4,900	7	0	58	31	4	19.1	17	8	5.2	0.4	—	—	15	1.2	145	4.5	106
9	Before	403	11.9	37.1	8,600	0	1	78	17	4	27.9	14	6	8.3	0.6	—	—	26	1.0	138	4.6	106
	After	406	12.4	37.6	8,000	0	0	88	9	3	32.6	15	8	7.5	0.4	—	—	17	0.7	139	4.4	101
10	Before	385	9.4	29.9	4,300	7	0	62	26	5	24.2	29	11	7.0	0.4	—	—	16	0.8	137	5.0	98
	After	379	9.3	29.8	7,100	4	0	73	26	7	28.9	12	3	6.8	0.4	—	—	18	0.6	144	3.7	108
11	Before	377	11.8	35.3	5,600	3	2	73	17	5	31.4	18	10	5.0	0.5	—	—	11	0.7	137	4.1	101
	After	360	11.0	34.5	6,300	1	0	91	6	2	30.9	17	12	4.5	0.4	—	—	10	0.8	135	4.7	96
12	Before	469	12.7	39.8	9,700	0	0	91	7	2	24.4	16	18	13.1	0.3	—	—	26	0.5	138	5.1	86
	After	414	12.7	39.6	9,900	0	0	98	1	1	18.3	12	13	12.0	0.4	—	—	26	0.5	142	4.7	77
13	Before	395	13.0	39.4	10,200	0	0	93	6	1	20.2	16	8	6.6	0.9	—	—	20	0.7	142	4.4	98
	After	289	9.4	28.9	15,000	1	0	93	5	1	13.4	17	10	4.6	1.0	—	—	15	0.6	140	4.4	97
14	Before	482	14.5	44.5	13,700	0	0	69	36	1	32.1	8	4	6.3	0.5	—	—	12	1.0	137	4.1	97
	After	490	14.8	45.6	6,100	4	0	76	15	4	35.2	18	16	7.0	0.6	—	—	15	0.8	138	4.7	99
15	Before	453	13.4	40.5	4,400	2	1	42	51	4	27.8	25	12	9.0	0.4	—	—	16	0.6	142	4.5	101
	After	467	13.7	41.9	5,400	5	0	40	50	5	23.5	37	18	11.0	0.5	—	—	19	0.7	141	4.5	101

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁶ /mm ³)	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	Al-P (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	Urin prot.	Glucose	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
16	Before	479	15.7	46.5	7,100	4	1	48	44	3	24.2	14	8	6.9	0.5	-	-	12	1.0	143	3.8	109
	After	493	15.7	46.7	10,300	1	1	80	16	2	30.0	31	33	10.2	0.5	-	-	15	1.0	140	4.0	102
17	Before	397	11.4	35.1	9,100	3	0	67	22	5	37.4	12	4	4.9	0.5	-	-	10	0.9	141	5.5	104
	After	411	11.9	36.7	7,300	3	0	60	32	5	37.9	17	9	4.5	0.3	-	-	12	0.8	140	4.9	105
18	Before	282	8.1	25.0	17,800	0	0	93	5	2	44.9	24	16	5.6	0.3	+	-	35	3.0	127	5.2	95
	After	334	10.2	31.3	15,000	2	0	83	8	7	40.2	15	9	3.9	0.6	+	-	45	3.5	137	4.4	106
19	Before	408	13.5	41.0	5,600	0	0	63	34	3	33.1	11	7	5.6	0.4	-	-	11	0.7	140	3.6	103
	After	408	13.4	40.8	5,700	1	0	72	24	3	26.9	15	10	5.4	0.3	-	-	10	0.7	141	3.9	104
20	Before	487	15.0	45.8	8,700	0	1	67	24	6	39.8	16	7	6.4	0.9	-	-	18	1.1	141	3.9	101
	After	446	14.0	41.8	7,000	6	2	51	36	5	33.6	11	5	5.2	0.5	-	-	16	1.2	142	4.3	106
21	Before	393	12.0	36.9	8,200	2	1	63	27	7	37.4	16	14	5.0	0.5	-	-	12	0.9	137	4.2	102
	After	385	11.6	36.1	7,700	1	0	64	30	5	40.1	24	17	5.6	0.5	-	-	11	1.1	139	4.0	104

療成績は、著効1例、有効12例、やや有効3例、無効5例で有効率62%であった。

3. 副作用

症例18で投与後4日目に解熱し、有効と判定したが、10日目から37.3°Cの発熱が出現し、投与中止で改善したため、本剤による副作用と考えられた。

臨床検査成績ではGOTの軽度上昇が3例(症例1, 7, 16)14.2%に、GPT軽度上昇が2例(症例1, 16)9.5%に、Al-Pの軽度上昇が1例(症例16)4.8%に、白血球減少と好酸球増多を1例(症例7)4.8%に認めた。いずれも継続投与が可能であり、治療終了後に改善した(Table 2)。

IV. 症例呈示

緑膿菌による下気道感染症例を呈示する。

Y. T., 58歳、男性、緑膿菌感染びまん性汎細気管支炎(Fig. 1)。

副鼻腔炎の既往があり、12年前から痰量が増加し、58年6月には痰量の増加、息切れが増強し入院した。胸部X線上下両側にびまん性に小粒状陰影がみられ、1日痰量は180mlで痰中から*P. aeruginosa* (卅)が検出された。白血球数13,700/mm³、血沈24mm/hr、CRP2+であり、6月23日よりAzthreonam 1回1g 1日2回点滴静注を開始した。痰量は1週間後には1日40mlまで減少し、息切れも改善した。*P. aeruginosa*も(+)まで減少し、血沈、CRPも改善した。胸部X線上陰影の減少が認められた。

V. 考察

Azthreonamは緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に抗菌力をもつ新しいmonobactam系の抗生物質であり、β-lactamaseに対して抵抗性をもつことが知られている¹⁾。

今回、呼吸器感染症21例にAzthreonamを1回1~2gを1日2回点滴静注で4~25日間投与し、著効1例、有効12例、やや有効3例、無効5例の成績を得た。有効以上でみた有効率は62%であった。

細菌別に細菌学的効果と臨床効果をみると*H. influenzae*では3例ともに菌の消失をみており、臨床的にいずれも有効と判定され、*in vitro*の成績¹⁾を反映した優れた抗菌力を示した。

P. aeruginosa 8例についてみると、菌の消失、減少が各1例ずつで、不変が6例であるが、必ずしも菌消失をみない例でも痰量減少、血沈、CRPの改善を認め臨床効果では有効が4例、やや有効が2例、無効が2例で、有効率50%であり、緑膿菌に対してもかなりの臨床的効果が得られた²⁾。

本剤がグラム陽性菌に対して抗菌力を殆どもたないことから¹⁾、本剤投与中のグラム陰性菌からグラム陽性

菌への菌交代が出現する可能性が考えられるが、今回検討した 21 例中にはみられなかった。

副作用については発熱が 1 例にみられたが投与中止後速やかに解熱した。

臨床検査値異常について GOT の上昇が 3 例 14.2% に、GPT の上昇が 2 例 9.4% に、Al-P の上昇が 1 例 4.8% に、白血球減少、好酸球増多が 1 例にみられたがいずれも軽度で治療継続が可能であり、治療終了後改善した。

結論として Azthreonam は緑膿菌を含めたグラム陰

性桿菌呼吸器感染症に対して有用な薬剤である。

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) 谷本普一, 立花昭生, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 中谷龍王, 中田紘一郎, 岡野 弘, 松岡ひろ子: 緑膿菌呼吸器感染症の病態と治療。日本胸部臨床 40: 485~492, 1981

CLINICAL STUDIES OF AZTHREONAM AGAINST RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TATSUO NAKATANI, KUNIHICO YOSHIMURA, YOSHITAKA NAKAMORI
NAOHIKO CHONABAYASHI, KOICHIRO NAKATA and HIROICHI TANIMOTO
Chest Clinic, Toranomon Hospital

HIROKO SUGI

Clinical Laboratory, Toranomon Hospital

Clinical efficacy and adverse effects of Azthreonam, a new monobactam antimicrobial agent, were studied in 21 patients with respiratory tract infections receiving 2 to 4 g b.i.d. by drip infusion. Among them, 16 cases were respiratory tract infections, 3 cases were pneumonias and 2 cases were lung abscesses.

The clinical effects were excellent in one, good in 12 cases, fair in 3 cases and poor in 5 cases. The efficacy rate was 62%.

As for adverse reactions, fever was observed in one case, which was improved promptly on withdrawal of Azthreonam. In 3 cases, slight abnormality in liver function tests, in one, slight leukopenia and eosinophilia were seen.

In conclusion, Azthreonam is an effective and safe antibiotic in the treatment of respiratory tract infections caused by Gram-negative bacteria including *P. aeruginosa*.