

Azthreonam (SQ 26, 776) の臨床成績

石橋弘義・鈴木勝・渡辺哲造・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

新しく開発された単環系抗生物質 Azthreonam を呼吸器感染症 7 例と尿路感染症 1 例に使用した。投与量は 1 日 1~2g を 1 回または 2 回に分割し 3~12 日間投与した。

対象とした呼吸器感染症の内訳は、びまん性汎細気管支炎 3 例、慢性気管支炎 2 例、肺炎 2 例 (1 例は肺癌に合併)、そして尿路感染症 1 例であった。

起炎菌は、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* 各 1 例と *P. aeruginosa* 3 例が検出された。細菌学的効果は、*K. pneumoniae* と *E. coli* は除菌され、*H. influenzae* は *S. pneumoniae* に菌交代し、*P. aeruginosa* の 3 例では、1 例が除菌、1 例が菌減少、1 例が不変という結果となった。臨床効果は、呼吸器感染症で、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 3 例であり、尿路感染症 1 例は有効であった。

副作用は、発熱に好酸球増多を伴った 1 例と S-GOT, S-GPT の軽度上昇例が 1 例に認められた。

Azthreonam は米国スクイブ社で開発された新しい単環系 β -ラクタム抗生物質である。各種 β -ラクタマーゼに対し、従来の第 3 世代セファロスポリン系抗生物質に比べ極めて安定であり、グラム陰性菌特に *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Haemophilus* に優れた抗菌力を有する抗生物質であるといわれている¹⁾。我々は本剤を呼吸器感染症 7 例と尿路感染症 1 例に使用し、その臨床効果、副作用について検討した。

I. 対象および投与方法

対象とした症例は、昭和 57 年 11 月より 58 年 5 月まで国立病院医療センター呼吸器科に入院した呼吸器感染症 7 例と尿路感染症 1 例である。呼吸器感染症の内訳は、肺炎 1 例、肺癌に合併した肺炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 3 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例である。

その年齢分布は 49 歳~88 歳で、男性 5 名、女性 3 名であった。

投与方法は、1 回 1g を one shot 静注 (1 名)、あるいは 100 ml 生食や 250 ml 糖液で溶解し 1~2 時間で点滴静注し、1 日 2 回投与した。なお尿路感染の 1 例は 1 日 1 回のみの投与とした。投与期間は 3~12 日間、総投与量は 6~40g であった。効果判定は、細菌学的効果と臨床の効果について検討した。

細菌学的効果は、起炎菌とみられる細菌について、消失 (Eradicated), 減少 (Suppressed), 菌交代 (Replaced), 不変 (Persisted), 不明 (Obscure) に分けた。

臨床の効果は、呼吸器感染症では、胸部 X 線、体温、白血球数、赤沈値、CRP、咳嗽、喀痰の量、性状、呼吸

困難、胸痛などの自覚症状および検査成績の改善度から、著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor) に分けた。尿路感染症もこれに準じた。

また副作用、検査値異常については、薬剤投与後の発熱、発疹など臨床症状の出現の有無や、投与前後の血沈像、肝腎検査値等を比較検討した。

II. 成績

1. 細菌学的効果 (Table 1)

H. influenzae の 1 例は本剤投与後消失したが、第 3 日より、*S. pneumoniae* の出現をみた。*K. pneumoniae* の 1 例、*E. coli* の 1 例は各々菌消失した。*P. aeruginosa* 3 例中、1 例は菌消失、1 例は菌減少、1 例は不変であった。

菌の検出された 6 例のうち、3 例が消失、1 例が菌交代、1 例減少、1 例不変であった。

2. 臨床の効果 (Table 2)

肺炎の 2 例 (1 例は肺癌に合併) はいずれも起炎菌不明であり、共に無効であった。びまん性汎細気管支炎 3 例では、やや有効 2 (*H. influenzae* の例と *P. aeruginosa* の例)、無効 1 例 (*P. aeruginosa* の例)であった。慢性気管支炎では、2 例有効 (*K. pneumoniae* の例と *P. aeruginosa* の例)であった。尿路感染症は有効であった (*E. coli*)。

3. 副作用、検査値異常 (Table 3)

症例 6 慢性気管支炎症例でも投与第 10 日の検査値 S-GOT 63, S-GPT 88 の異常を認めた。これは中止後正常に復した。

Table 1 Bacteriological response to Azthreonom

Organism		Eradicated	Suppressed	Persisted	Replaced
<i>H. influenzae</i>	1				1 (<i>S. pneumoniae</i>)
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			
<i>E. coli</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	3	1	1	1	
Total	6	3	1	1	1

Table 2 Clinical response to Azthreonom

Disease	Total	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute pneumonia	2				2
D.P.B.	3			2	1
Chronic bronchitis	2		2		
Sub total	7		2	2	3
UTI	1		1		
Total	8		3	2	3

症例7 慢性気管支炎症例に投与第8日(16g)頃より発熱(38~39℃)がみられ、好酸球増多を伴った。これらは投与中止後8日後完全に正常に復した。

その他の症例には副作用、検査値異常は認められなかった。これら症例6、症例7の副作用或いは検査値異常は本剤によるものと考えられる。

次に各症例の臨床経過について記述する(Table 4)。

症例1 84歳、男性、肺炎。

起炎菌不明、38℃の発熱と胸部X線上下肺野に肺炎陰影があった。本剤を1回1g 1日2回6日間投与したが、解熱せず、胸部X線上も陰影が拡大したので中止した。無効と判定した。CTM 2gに換え軽快した。

症例2 65歳、男性、肺癌(左主気管支)に合併した左上葉の肺炎。

本剤1日2g 3日投与後も38℃以上の熱が続いたのでPC剤に換えて解熱した。無効と判定した。起炎菌不明であった。

症例3 71歳、男性、びまん性汎細気管支炎。

*H. influenzae*が検出されていた。本剤投与後第3日以降*S. pneumoniae*に菌交代した。7日間投与の結果、熱は38℃→37℃へ、CRP 卅→卅、赤沈 110 mm→80 mmと軽度改善した。臨床効果はやや有効と判定した。

症例4 75歳、女性、びまん性汎細気管支炎。

痰量増加と呼吸困難のため入院した。*P. aeruginosa*は本剤2g 9日間投与で減少したが、臨床的には殆ど変化が認められなかった。臨床効果はやや有効と判定した。

症例5 49歳、男性、びまん性汎細気管支炎。

本剤を1日2g 8.5日投与した結果CRPは3.1→0.7と改善したが、喀痰量、呼吸困難感などの臨床症状の改善はなく、*P. aeruginosa*も不変であった。無効と判定した。

症例6 59歳、男性、慢性気管支炎。

本剤1日2g 10日間の投与後*K. pneumoniae*は消失した。臨床的にも解熱、喀痰量の減少をみ、CRP 2.7→0.4、赤沈 48→14 mm、白血球 9,100→3,700と改善した。有効と判定した。しかし、投与終了時(10日)の検査値でS-GOT 63、S-GPT 88と軽度異常が認められた。これらは投与中止後正常に戻った。臨床的には有効、しかし有用性はやや有効と判定した。

症例7 75歳、女性、慢性気管支炎。

1回1g、1日2回4日間投与後1回2gに増量し合計12日間で40g投与した。第8日頃より38℃に発熱、10日目好酸球6%(白血球4,800)となった。本剤中止後3日目より微熱となり第8日後平熱に戻った。好酸球は中止後第5日に1%となった。細菌学的には検出されていた*P. aeruginosa*は消失した。臨床的效果は有効であるが有用性でやや有効と判定した。

例8 88歳、女性、単純性尿路感染症。

1日1回1gの投与であったが、検出されていた*E. coli*は消失し、CRPも6.2→0.2となり、また解熱した。有効と判定した。

III. 考 案

Azthreonomは1980年米国スクイブ社で開発された新しいmonobactam抗生剤であり、他の第3世代抗生剤に比べβ-ラクタマーゼに非常に安定であり、また対象はグラム陰性菌に限られるが*P. aeruginosa*、*E. coli*、

Table 3 Laboratory findings

No.		RBC	Hb	Ht	WBC	Eosin.	Baso.	Neutro.	Lympho.	Mono.	Plate.	GOT	GPT	Al-P	T.Bil.	BUN	Cr.	Na	K	Cl
1	B	383	11.9	36.1	6,300	0	0	88	9	3	11.4	19	2	97	0.9	24	1.4	142	3.9	105
	A	322	10.0	31.0	11,300	1	0	95	2	2	27.2	21	12	88	0.5	16	1.1	137	3.6	104
2	B	428	13.1	41.5	17,800							23	26	107	0.6	14	0.8	137	4.5	102
	A	369	11.5	34.7	7,600	2	0	66	24	8	48.0	34	14	80	0.2	12	0.9	146	4.2	109
3	B	344	11.3	35.5	8,800							20	12	86	0.3	16	1.4	146	4.5	112
	A	344	11.2	35.0	4,200	0	0	60	36	4	42.6	15	13	113	0.2	13	1.1	139	4.0	105
4	B	469	13.8	43.5	9,700	1	0	79	18	2	18.6	19	15	81	0.4	11	1.0	137	3.9	103
	A	468	14.3	43.5	10,500	0	0	41	58	1	30.0	43	37	74	0.1	13	0.8	143	4.7	103
5	B	427	13.4	41.6	9,100	2	0	81	14	3	23.7	28	13	86	0.3	17	1.2	142	4.3	103
	A	451	13.8	42.3	7,800	2	0	67	28	3	26.5	25	14	85	0.3	15	1.1	145	4.6	100
6	B	484	14.7	44.2	9,100	0	0	64	31	5	34.0	10	10	83	0.4	16	1.1	142	4.2	102
	A	450	13.5	41.6	3,700	2	0	60	36	0	30.0	[63]	[88]	72	0.3	14	0.9	144	3.9	107
7	B	492	14.4	46.0	5,900	2	0	68	26	4	15.4	33	19	79	0.5	10	0.8	145	4.2	96
	A	481	13.8	44.8	5,400	1	0	61	29	7	14.9	43	21	81	0.5	10	0.9	144	4.1	99
8	B	372	10.6	33.8	7,400	0	1	77	20	2	25.0	33	29	94	0.4	18	0.9	140	4.0	102
	A	377	10.8	34.6	6,800	1	0	74	24	1	34.8	41	34	103	0.2	17	1.0	140	4.2	103

Table 4 Clinical results with Azthreonam

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Isolated organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Daily dosis (g)	Duration (days)	Total dosis (g)				
1	I.S.	84	M	Acute pneumonia	1 × 2	6	12	Unknown	Obscure	Poor	—
2	M.K.	65	M	Acute pneumonia (Lung cancer)	1 × 2	3	6	Unknown	Obscure	Poor	—
3	H.I.	71	M	Diffuse panbronchiolitis	1 × 2	7	14	<i>H. influenzae</i>	Replaced (<i>S. pneumoniae</i>)	Fair	—
4	N.N.	75	F	Diffuse panbronchiolitis	1 × 2	9	18	<i>P. aeruginosa</i>	Suppressed	Fair	—
5	I.I.	49	M	Diffuse panbronchiolitis	1 × 2	8.5	17	<i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Poor	—
6	O.A.	59	M	Chronic bronchitis	1 × 2	10	20	<i>K. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	GOT ↑ GPT ↑
7	Y.K.	75	F	Chronic bronchitis	1 × 2 2 × 2	4 8	40	<i>P. aeruginosa</i>	Eradicated	Good	Fieber eosinophilia
8	M.M.	88	F	UTI	1 × 1	10	10	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	—

Proteus, *Citrobacter*, *Haemophilus* に優れた抗菌力をもつと報告されている¹⁾。

我々は本剤を呼吸器感染症と尿路感染症に投与する機会を得た。投与量は通常量の1回1g 1日2回投与を行なった。88歳の高齢者の尿路感染例には1日1回1gの投与を行なってこれは十分な効果を得ることができた。呼吸器感染症全体では臨床効果は7例中有効2, やや有効2, 無効3例, 有効率 28.6% であった。内容を検討してみると, 肺炎は(1例は肺癌に合併) 2例とも, 起炎菌は不明で終り, その後 PC 剤, CTM でいずれも軽快した。これらは, 本来対象外とすべきグラム陽性菌の混入していた可能性が充分考えられる。

びまん性汎細気管支炎は, 3例中, やや有効2, 無効1に終り, 細菌学的にも, *H. influenzae* は *S. pneumoniae* へ菌交代し, *P. aeruginosa* の2例も1例が菌減少, 1例が不変に終った。これらびまん性汎細気管支炎症例は, 長年急性増悪, 寛解をくり返している例であり, 他剤でも同様の経験をしている。

慢性気管支炎2例では, 細菌学的には, *K. pneumoniae* の1例と *P. aeruginosa* の1例は菌消失し臨床的にも症状の改善が認められた。しかし副作用として発熱, 検査値異常(S-GOT, S-GPT 上昇)が認められ, 有用性としては, やや有効に留った。

以上のように臨床効果をみると, 呼吸器感染症7例中, 有効2例, やや有効2例, 無効3例で有効率 28.6% となった。これは2例の起炎菌不明例が後にグラム陽

性感受性抗生剤で軽快しているように, グラム陽性菌感染に本剤を投与した可能性が充分に考えられる。この面から考えると, 本剤は肺感染症の first choice の選択薬剤としてはかなりの制限を加えられることになる。

本剤はグラム陰性菌に対して極めて優れた抗菌力をもつ薬剤であることは諸報告²⁾で明らかであるが, 我々の症例においては *K. pneumoniae*, *E. coli* は, 本来の働きどおりではあった。*P. aeruginosa* では除菌されたのは3例中1例に留った。これら症例は, 長年感染をくり返している症例でこれまでも各種抗生剤を投与してきた例である。そして他剤でも同様好成績はあげられていない。このことは, 今回の不成績が本剤の MIC だけの問題でなく例えば慢性経過による肺の器質化などの原因による薬剤の到達のしにくさも一因と考えられる。

今後, 本剤はグラム陰性菌の検出された例に限定し投与され, *P. aeruginosa* 例には増量などさらに投与法の検討も必要と考えられる。

文 献

- 1) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH, N. H. GEORGOPAPADAKOU & J. S. WELLS: Monobactams—monocyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 1~16, 1981
- 2) 小林宏行: 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

CLINICAL EVALUATION OF AZTHREONAM

HIROYOSHI ISHIBASHI, MASARU SUZUKI, TETSUZO WATANABE and JUNZABURO KABE

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

Azthreonam was used in 7 patients with broncho-pulmonary infections and 1 with urinary infection. Daily doses of Azthreonam ranged from 1 to 2 g.

Clinical effects in 2 cases of acute pneumonia were assessed as poor.

In 3 cases of diffuse panbronchiolitis, fair response were observed in 2 cases and poor in 1 case.

In 2 cases of chronic bronchitis, clinical response were good.

In 1 case of simple urinary infection, clinical response was good.

Causative organisms were *H. influenzae* (1 case), *K. pneumoniae* (1 case), *E. coli* (1 case) and *P. aeruginosa* (3 cases).

After Azthreonam, *K. pneumoniae* and *E. coli* were eradicated, and *H. influenzae* was replaced to *S. pneumoniae*.

In 3 cases of *P. aeruginosa*, 1 case was eradicated, 1 case suppressed and 1 case persisted.

Fiebung with eosinophilia was noted in 1 case and S-GOT and S-GPT elevation was noted transiently in another case.