

## Azthreonom (SQ 26,776, AZT) に関する臨床的検討

嶋田甚五郎・斎藤 篤・柴 孝也・山路武久・井原裕宣  
北條敏夫・加地正伸・奥田新一郎・三枝幹文・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科学教室

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

Monobactam 系抗生物質 Azthreonom (SQ 26,776, AZT) について抗菌力、体内動態などの基礎的検討ならびに臨床的検討を行なった。

### 1) 抗菌力

*E. coli*, *K. pneumoniae* ならびに *P. aeruginosa* の臨床分離株各 50 株に対する AZT の MIC を測定し、Piperacillin (PIP), Cefmetazole (CMZ), Cefoperazone (CPZ), Ceftazidime (CAZ) ならびに Latamoxef (LMOX) と比較した。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力は他剤に比べ最も優れていた。一方、*P. aeruginosa* に対しては CAZ より劣るものの PIP や CPZ とほぼ同等の抗菌力を示した。

### 2) 体内動態

(a) Azthreonom と Probenecid の併用：健康志願者 5 名に AZT 1,000 mg を 1 回静注した際の血中ならびに尿中濃度、尿中回収率、更に cross over にて Probenecid の本剤の吸収、排泄に及ぼす影響についても検討した。

本剤単独投与時の血中濃度は静注 5 分後に平均  $94.1 \pm 14.6 \mu\text{g/ml}$  を示し、以後 1.36 時間の血中半減期 ( $\beta$ -phase) をもって減少し、8 時間後の血中濃度は  $0.49 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$  であった。本剤の尿中濃度は静注後 0~2 時間で  $2,408 \pm 610 \mu\text{g/ml}$  であり、6~8 時間でも  $122.5 \pm 7.8 \mu\text{g/ml}$  を示した。また、静注後 8 時間までの本剤の尿中回収率は  $55.8 \pm 6.5\%$  であった。一方、Probenecid を併用した際の血中濃度は静注 5 分後で平均  $93.3 \pm 22.6 \mu\text{g/ml}$ 、8 時間後では  $0.58 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ 、血中半減期 ( $\beta$ -phase) 1.59 時間、ならびに静注後 8 時間までの尿中回収率は  $56.5 \pm 5.3\%$  であった。すなわち、AZT 単独投与群と Probenecid 併用投与群との間に血中濃度の経時的推移、血中半減期ならびに尿中回収率のいずれにおいても有意差はなく、本剤の腎排泄機序は糸球体からの濾過が主であることが示唆された。

(b) Azthreonom と LMOX の cross over 試験：健康志願者 5 名に AZT および LMOX をそれぞれ 1,000 mg ずつ cross over にて静注した。血中濃度はすべての時点で LMOX の方が高い値を示した。また血中濃度半減期は AZT の 1.36 時間に対して、LMOX は 1.13 時間とやや短かった。0 から 8 時間までの AUC 値は AZT の  $68.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  に対して LMOX は  $137 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  と約 2 倍であった。一方、尿中濃度も AZT に比較して LMOX はすべての時点で高い値を示した。静注後 8 時間までの尿中回収率は AZT の  $55.8 \pm 6.5\%$  に対して LMOX は  $90.3 \pm 5.2\%$  であった。

### 3) 臨床成績

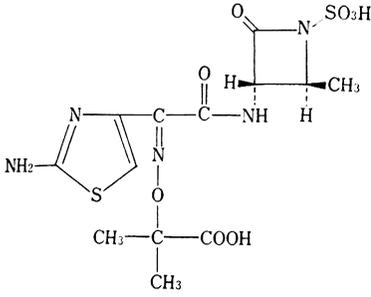
肺炎 1 例、胆のう炎 1 例ならびに尿路感染症 1 例の計 3 例に対し、本剤を 1 日 2g、3~9 日間使用し、有効 1 例、無効 2 例の臨床効果を得た。

なお、本剤に起因すると思われる副作用ならびに検査値異常は認められなかった。

Azthreonom (SQ 26,776, AZT) は L-threonine から全合成された単一の  $\beta$ -lactam 環からなる新しい抗生物質で、1980 年米国 Squibb 社で開発された (Fig.

1)。本剤は抗菌力の上で、グラム陰性菌である *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteus* 属, *Citrobacter* 属, *Serratia*

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonom



(-)-2-[(Z)-[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(2S,3S)-2-methyl-4-oxo-1-sulfo-3-azetidiny]amino]-2-oxoethylidene]amino]oxy]-2-methylpropionic acid

属などに対して強い抗菌力を示すがグラム陽性菌に対する抗菌力は極めて弱いというユニークな抗菌スペクトルを有する<sup>1)</sup>。またグラム陰性菌が産生する各種β-lactamase および腎臓に存在する dehydropeptidase に対しても極めて安定であるという特徴を有する<sup>1)</sup>。

一方、体内動態の上からも本剤は静注、点滴静注、筋注のいずれの投与経路によっても投与量に比例した十分な血中濃度が得られ、かつその安全性が高いことが報告されている<sup>1)</sup>。

今回我々はこの AZT の抗菌力、体内動態などについて基礎的検討を、あわせて内科感染症に対する臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

I. 研究方法ならびに成績

1. 抗菌力

1) 測定方法

臨床分離の *E. coli* 50 株, *K. pneumoniae* 50 株ならびに *P. aeruginosa* 50 株に対する AZT の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法による平板希釈法で測定した。すなわち、AZT の濃度を 100 μg/ml から 0.025 μg/ml までの 2 倍希釈系列で作製し

Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to Azthreonom

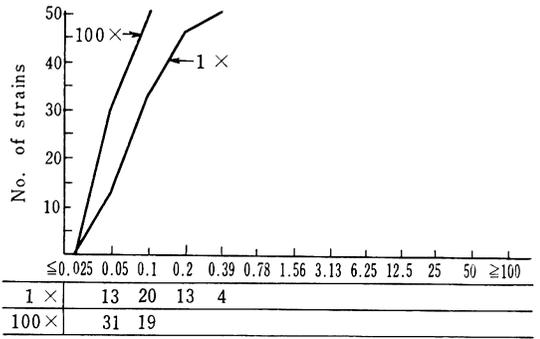


Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* to Azthreonom

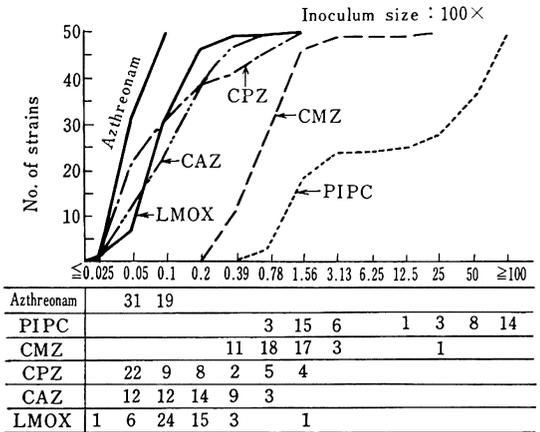


Fig. 4 Correlogram between Azthreonom and PIPC or LMOX

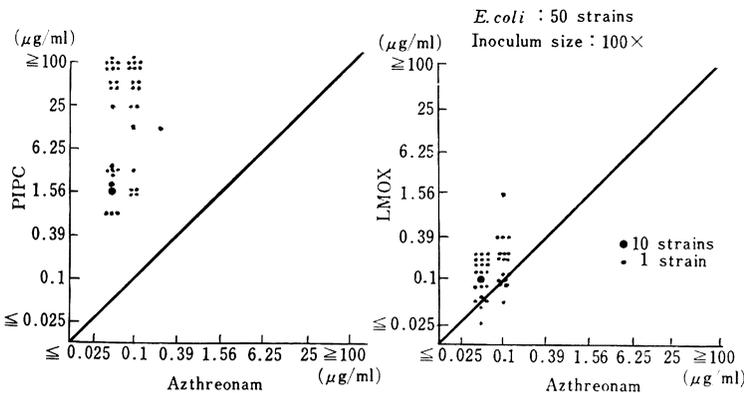
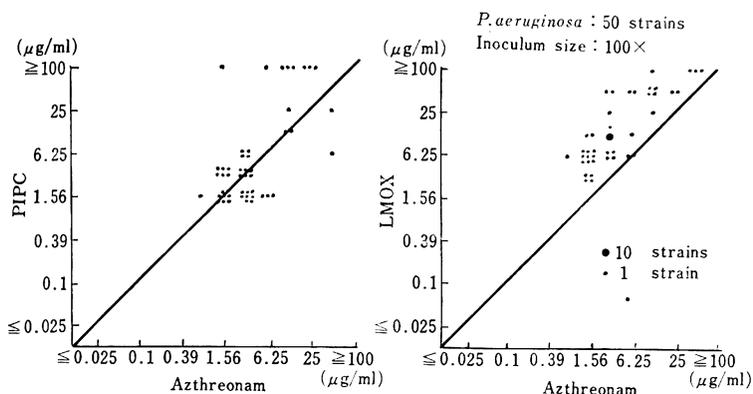




Fig. 10 Correlogram between Azthreanam and PIPC or LMOX



moxef (LMOX) の MIC を測定し、本剤の抗菌力と比較した。

## 2) 成績

*E. coli* について：AZT の *E. coli* に対する抗菌力は 1 夜培養原液で全株が 0.39 µg/ml 以下で、100 倍希釈で全株が 0.1 µg/ml 以下で発育が阻止された (Fig. 2)。100 倍希釈で本剤と他剤との比較を累積曲線ならびに correlogram でみると、本剤は PIPC や CMZ はもとより、CPZ, CAZ, LMOX よりすぐれていた (Fig. 3, Fig. 4)。

*K. pneumoniae* について：AZT の *K. pneumoniae* に対する抗菌力は 1 夜培養原液で 50 株中 47 株が 0.39 µg/ml 以下で、100 倍希釈で全株が 0.2 µg/ml 以下で発育が阻止された (Fig. 5)。100 倍希釈で本剤と他剤との比較を累積曲線でみると、本剤は PIPC や CMZ はもとより、CPZ, CAZ, LMOX などの第 3 世代セフェム剤より優れた抗菌力がみられた (Fig. 6)。AZT と PIPC ならびに AZT と LMOX の correlogram を Fig. 7 に示してあるが、AZT の抗菌力の優位性が明らかである。

*P. aeruginosa* について：AZT の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は、1 夜培養原液でも 100 倍希釈でもほとんど変わらず、優れた抗菌力を示した (Fig. 8)。MIC をみると、CAZ より高いものの、その peak は 3.13 µg/ml にみられ、50 株中 41 株が 12.5 µg/ml 以下で発育が阻止され PIPC や CPZ とほぼ同等であった。因みに CPZ の 12.5 µg/ml 以下での発育阻止率は 50 株中 38 株であり (Fig. 9, 10)、本剤の *P. aeruginosa* 感染症への有効性が示唆された。

AZT の *E. coli* ならびに *K. pneumoniae* に対する抗菌力を MIC<sub>50</sub> でみると、それぞれ 0.07 と 0.05 µg/ml であり、これら細菌に対しては比較薬剤 (PIPC,

Table 1 Antimicrobial activity of Azthreanam inoculum size: 100X

	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>
Azthreanam	<0.05	0.07	<0.05	<0.05	2.52	11.80
PIPC	12.50	61.00	2.84	21.00	2.80	9.30
CMZ	0.67	1.22	0.49	0.92	>100	>100
CPZ	0.06	0.29	<0.05	0.17	1.15	15.00
CAZ	0.10	0.27	0.07	0.16	0.60	1.32
LMOX	0.09	0.15	0.09	0.17	8.00	33.20

Table 2 Summary of healthy volunteers

No.	Case	Sex	Age(yrs.)	Weight(kg)	S-Cr.(/ml)
1	A	Male	23	74.2	160
2	B	Male	21	77.8	107
3	C	Male	24	72.0	142
4	D	Male	23	72.5	124
5	E	Male	22	78.0	138
Mean ± S.D.			22.6 ± 1.6	74.9 ± 3.1	134.2 ± 27.2

CMZ, CPZ, CAZ, LMOX) 中最も強い抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対する MIC<sub>80</sub> は 11.80 µg/ml であり、CAZ の 1.32 µg/ml と比べて劣るものの、CPZ の 15.00 µg/ml より低く、PIPC の 9.30 µg/ml とほぼ比肩しうる良好な抗菌力を示した (Table 1)。

## 2. 体内動態

〔AZT と Probenecid の併用〕

### 1) 対象ならびに測定方法

健康志願者 5 名に AZT 単独ならびに AZT 1,000 mg 静注前 30 分に Probenecid 1,000 mg を経口摂取させた場合の血中濃度の経時的推移ならびに尿中回収率を検討した。健康志願者はいずれも男子で平均年齢 22.6 ±

Table 3 Serum levels of Azthreonom  
(Healthy volunteers, cross over (N=5), 1,000mg, i.v. inj.)

	Case	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8 hrs.	
Azthreonom alone	A	112.0	63.8	30.9	20.8	9.4	3.6	1.7	0.59	
	B	104.2	63.6	30.0	19.6	9.6	3.5	1.3	0.47	
	C	90.2	52.4	24.1	17.0	8.1	4.0	1.6	0.72	
	D	90.0	60.2	29.0	20.8	7.4	2.5	1.0	0.33	
	E	74.0	40.6	20.0	12.0	6.3	2.3	1.0	0.36	
	Mean ±S.D.		94.1 ±14.6	56.1 ±9.8	26.8 ±4.6	18.0 ±3.7	8.2 ±1.4	3.2 ±0.7	1.3 ±0.3	0.49 ±0.16
Azthreonom with Probenecid	A	120.0	75.0	31.6	18.9	8.0	3.2	1.7	0.69	
	B	111.6	62.0	25.1	15.0	6.2	2.5	1.2	0.52	
	C	90.2	60.4	30.0	19.1	9.7	4.1	1.9	0.78	
	D	80.0	46.0	20.8	12.3	6.9	2.8	1.1	0.43	
	E	64.8	36.0	18.1	11.1	6.5	2.6	1.1	0.46	
	Mean ±S.D.		93.3 ±22.6	55.9 ±15.1	25.1 ±5.8	15.3 ±3.7	7.5 ±1.4	3.0 ±0.7	1.4 ±0.4	0.58 ±0.15

Table 4 Serum pharmacokinetic parameters of Azthreonom  
(Healthy volunteers, cross over (N=5), 1,000mg,  
i.v. inj.)

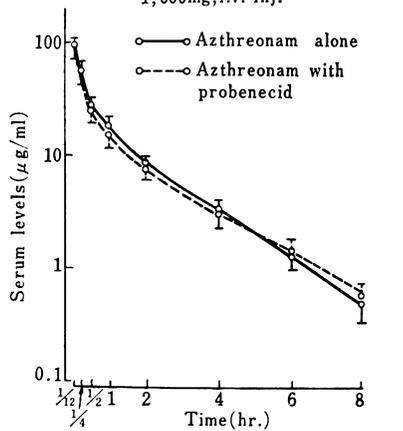
Pharmacokinetic parameters	Azthreonom	Azthreonom with probenecid
A ( $\mu\text{g/ml}$ )	104	108
B ( $\mu\text{g/ml}$ )	24.9	18.7
$\alpha$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	4.66	4.27
$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.509	0.437
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.149	0.162
$t_{1/2\beta}$ (hr)	1.36	1.59
$K_{12}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	2.05	1.84
$K_{21}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	1.31	1.00
$K_{10}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	1.81	1.86
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )	68.8	64.8
$V_c$ (l)	7.74	7.88

1.6歳, 平均体重  $74.9 \pm 3.1$  kgであった (Table 2)。

血中濃度測定は *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とする薄層カップ法を用い, bioassay 法にて施行した。なお, 標準液はモニトロールを用い倍々希釈して作製した。

尿中回収率は静注後8時間まで2時間ごとすなわち0~2, 2~4, 4~6, 6~8時間に尿を分割採取し, その尿中濃度を測定し, この値に尿量を乗じて各時間帯での尿中回収率を求めた。尿中濃度の測定は血中濃度と同様に *E. coli* ATCC 27166 を検定菌に用い, 薄層カップ法を用い bioassay 法にて施行した。なお, 標準液はコントロール尿を滅菌蒸留水で10%に希釈した10%尿水

Fig. 11 Serum levels of Azthreonom  
Healthy volunteers, cross over (N=5)  
1,000mg, i.v. inj.



溶液を用いて, 倍々希釈して作製した。

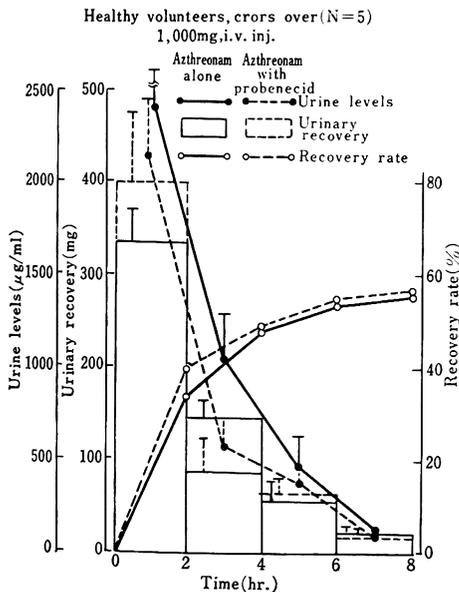
2) 成績

健康志願者5名を対象に AZT 単独ならびに AZT 静注前30分に Probenecid 1,000mg を経口摂取させた場合の血中濃度の経時的推移ならびに薬動学的パラメーターを Table 3, 4, Fig. 11 に示した。これらの成績からも明らかなように最高血中濃度, 血中半減期 ( $\beta$ -phase), 曲線下面積 area under the curve (AUC) の値は AZT 単独投与群でそれぞれ  $94.1 \pm 14.6 \mu\text{g/ml}$ , 1.36hr.,  $68.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であり, Probenecid 併用群

Table 5 Urinary excretion of Azthreonom  
(Healthy volunteers, cross over (N=5), 1,000mg, i.v. inj.)

	Case	0-2 h		2-4 h		4-6 h		6-8 h		0-8 h	
		Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Recovery Rate (mg)	(%)
Azthreonom alone	A	2110	316.5	1255	143.1	538	45.7	112.0	20.4	525.7	52.6
	B	2000	350.0	910	150.2	540	65.3	129.0	18.4	583.9	58.4
	C	1890	317.5	1005	166.8	188	28.0	117.5	30.6	542.9	54.3
	D	3690	387.4	710	149.1	422	87.8	123.5	29.6	653.9	65.4
	E	3350	308.2	1300	115.7	636	49.0	130.5	9.9	482.8	48.3
	Mean $\pm$ S.D.		2408 $\pm$ 610	335.9 $\pm$ 32.9	1036 $\pm$ 245	145.0 $\pm$ 18.6	465 $\pm$ 172	55.2 $\pm$ 22.5	122.5 $\pm$ 7.8	21.8 $\pm$ 8.6	557.8 $\pm$ 64.8
Azthreonom with Probenecid	A	1850	358.9	800	140.8	364	60.1	82.5	13.9	573.6	57.4
	B	1850	370.0	605	90.8	404	66.7	75.0	11.6	539.0	53.9
	C	2210	419.9	315	35.9	456	83.9	121.5	10.9	550.6	55.1
	D	2600	520.0	770	80.5	292	33.9	97.0	15.9	650.3	65.0
	E	2175	330.6	465	76.3	352	70.4	120.5	34.2	511.5	51.1
	Mean $\pm$ S.D.		2137 $\pm$ 311	399.9 $\pm$ 74.5	577 $\pm$ 192	84.9 $\pm$ 37.6	374 $\pm$ 61	63.0 $\pm$ 18.4	99.3 $\pm$ 21.3	17.3 $\pm$ 9.7	565.0 $\pm$ 52.7

Fig. 12 Urinary excretion of Azthreonom



でそれぞれ  $93.3 \pm 22.6 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.59 \text{ hr.}$ ,  $64.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  と両者間に有意差がみられなかった。

また、静注後8時間までの尿中回収率は AZT 単独群で  $55.8 \pm 6.5\%$ 、Probenecid 併用群で  $56.5 \pm 5.3\%$  と両者間に有意差はなかった (Table 5, Fig. 12)。このことから、ヒトにおける AZT の腎排泄は糸球体からの濾過が主であることが示唆された。

#### [AZT と LMOX の cross over 試験]

##### 1) 対象ならびに測定方法

健康志願者5名 (Table 2) に AZT 1,000 mg および LMOX 1,000 mg を各1回静注し、経時的に血中濃度、尿中濃度を測定し、同時に尿中回収率も算定した。血中濃度は bioassay 法により AZT は前出の方法に従って、LMOX は *E. coli* 7437 を検定菌とする薄層カップ法を用い、標準液はモニターロールを用い倍々希釈して作製した。

尿中回収率は前出の AZT と Probenecid の併用で述べた方法により各時間帯での尿中回収率を求めた。尿中濃度の測定は血中濃度と同様に AZT は前出の方法で、LMOX は *E. coli* 7437 を検定菌として薄層カップ法で行なった。なお標準液は pH7.2 のリン酸緩衝液を用いて倍々希釈して作製した。

##### 2) 成績

健康志願者5名に AZT および LMOX 1,000 mg を各1回静注した場合の血中濃度の経時的推移は Table 6, Fig. 13 にみられるように LMOX の方がすべての時点において高い値を示した。両剤とも最高血中濃度は静注後5分であり、AZT では  $94.1 \pm 14.6 \mu\text{g/ml}$  であり、LMOX では  $149 \pm 30.2 \mu\text{g/ml}$  であり、以後両剤とも漸減した。AZT の血中半減期 ( $\beta$ -phase) は 1.36 時間で LMOX のそれは 1.13 時間とやや短かった。曲線下面積 (AUC) は AZT では  $68.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、LMOX では  $137 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であり、LMOX の方が約2倍も大き

Table 6 Serum levels of Azthreonom  
(Healthy volunteers(N=5), cross over 1,000mg, i.v.inj.)

	Case	Serum levels( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )								
		1 / 12	1 / 4	1 / 2	1	2	4	6	8 hrs.	
Azthreonom	A	112.0	63.8	30.9	20.8	9.4	3.6	1.7	0.59	
	B	104.2	63.6	30.0	19.6	9.6	3.5	1.3	0.47	
	C	90.2	52.4	24.1	17.0	8.1	4.0	1.6	0.72	
	D	90.0	60.2	29.0	20.8	7.4	2.5	1.0	0.33	
	E	74.0	40.6	20.0	12.0	6.3	2.3	1.0	0.36	
	Mean $\pm$ S.D.		94.1 $\pm$ 14.6	56.1 $\pm$ 9.8	26.8 $\pm$ 4.6	18.0 $\pm$ 3.7	8.2 $\pm$ 1.4	3.2 0.7	1.3 $\pm$ 0.3	0.49 $\pm$ 0.16
LMOX	A	172	92.8	52.2	34.8	21.6	10.2	4.4	1.9	
	B	132	77.6	61.8	38.8	21.3	7.4	2.7	1.0	
	C	190	89.6	64.8	46.8	24.6	9.0	3.3	1.3	
	D	130	74.4	54.0	33.6	17.7	6.0	2.3	0.9	
	E	121	63.2	48.0	28.8	15.6	6.2	2.0	0.8	
	Mean $\pm$ S.D.		149 $\pm$ 30.2	79.5 $\pm$ 12.0	56.2 $\pm$ 7.0	36.6 $\pm$ 6.7	20.2 $\pm$ 3.5	7.8 $\pm$ 1.8	2.9 $\pm$ 1.0	1.2 $\pm$ 0.4

Fig. 13 Serum levels of Azthreonom

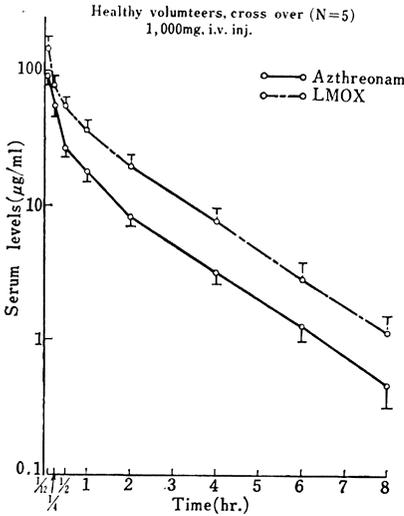


Table 7 Serum pharmacokinetic parameters of Azthreonom  
(Healthy volunteers, cross over (N=5), 1,000mg, i.v. inj.)

Pharmacokinetic parameters	Azthreonom	LMOX
A ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	104	168
B ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	24.9	70.7
$\alpha$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	4.66	8.66
$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.509	0.611
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.149	0.0800
$t_{1/2\beta}$ (hr)	1.36	1.13
$K_{12}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	2.05	4.51
$K_{21}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	1.31	2.99
$K_{10}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	1.81	1.77
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )	68.8	137
$V_c$ (l)	7.74	4.19

い値であった (Table 7)。一方、尿中濃度も LMOX がすべての時点において AZT よりも高く、静注後 8 時間までの尿中回収率は AZT の  $55.8 \pm 6.5\%$  に対して LMOX は  $90.3 \pm 5.2\%$  であった (Table 8, Fig. 14)。

3. 臨床成績

1) 対象ならびに使用方法

内科系一般細菌感染症 3 症例を対象に AZT の臨床成績を検討した。症例の内訳は Table 9 に示すように、肺炎 1 例 (82 歳男性)、胆のう炎 1 例 (78 歳女性)、尿路感染症 1 例 (60 歳女性) であった。いずれも 60 歳

以上の高齢者で、かつ、肺炎症例では慢性腎不全を、胆のう炎症例では胆石症を、尿路感染症例では慢性腎不全 (血液透析管理中) を基礎症患に合併しており、主治医判定の重症度はいずれも中等症以上であった。起炎菌を分離できたのは尿路感染症での *E. coli* のみであった。

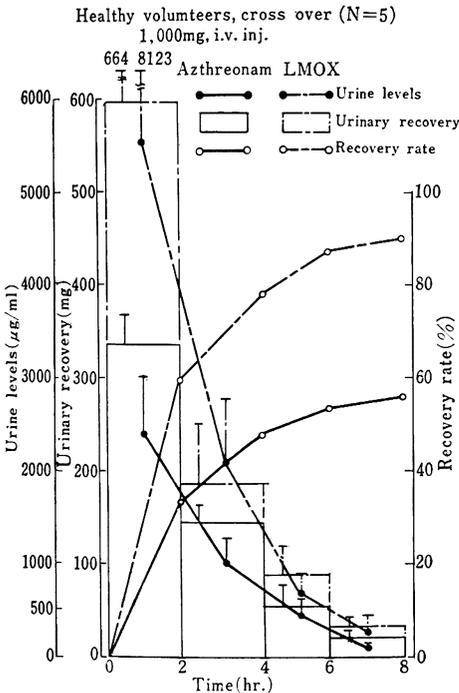
本剤 1 日使用量はいずれも 2g で 2 回に分けて投与した使用期間は肺炎症例で 3 日、胆のう炎症例で 6.5 日、尿路感染症例で 9 日間であり、総使用量は 6g~18g であった。全症例とも本剤使用前の間診により  $\beta$ -ラクタム系抗生物質に対し過敏症の既往症のないこと、ならびに皮内反応陰性であることを確認したのち対象とした。

臨床効果判定規準は本剤使用開始 3 日以内に自覚所見の改善を認めたものを著効 (excellent)、4~5 日で改善したものを有効 (good)、それ以上の日数を要しなが

Table 8 Urinary excretion of Azthreonom (Healthy volunteers, cross over (N=5) 1,000mg, i.v. inj.)

	Case	0~2hr.		2~4hr.		4~6hr.		6~8hr.		0~8hr.	
		Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
Azthreonom	A	2,110	316.5	1,255	143.1	538	45.7	112.0	20.4	525.7	52.6
	B	2,000	350.0	910	150.2	540	65.3	129.0	18.4	583.9	58.4
	C	1,890	317.5	1,005	166.8	188	28.0	117.5	30.6	542.9	54.3
	D	3,690	387.4	710	149.1	422	87.8	123.5	29.6	653.9	65.4
	E	3,350	308.2	1,300	115.7	636	49.0	130.5	9.9	482.8	48.3
	Mean $\pm$ S.D.	2,408 $\pm$ 610	335.9 $\pm$ 32.9	1,036 $\pm$ 245	145.0 $\pm$ 18.6	465 $\pm$ 172	55.2 $\pm$ 22.5	122.5 $\pm$ 7.8	21.8 $\pm$ 8.6	557.8 $\pm$ 64.8	55.8 $\pm$ 6.5
LMOX	A	9,800	490.0	3,100	217.0	550	111.1	252	44.4	862.5	86.2
	B	5,250	656.3	1,300	110.5	440	37.4	584	42.0	846.2	84.6
	C	3,950	584.6	2,220	244.2	870	94.0	198	33.3	956.0	95.6
	D	5,600	593.6	2,200	237.6	580	106.7	118	21.2	959.2	95.9
	E	3,150	655.2	1,600	120.0	940	94.0	210	25.2	894.4	89.4
	Mean $\pm$ S.D.	5,550 $\pm$ 2,573	595.9 $\pm$ 68.0	2,084 $\pm$ 692	185.9 $\pm$ 65.3	676 $\pm$ 217	88.6 $\pm$ 29.6	272 $\pm$ 181	33.2 $\pm$ 10.1	903.7 $\pm$ 52.2	90.3 $\pm$ 5.2

Fig. 14 Urinary excretion of Azthreonom



らも改善のみられたものをやや有効 (fair), まったく改善が認められなかったか, あるいは悪化したものを無効 (poor) とした。

## 2) 成績

本剤の臨床効果は, Table 9 に示すとおりで, 有効1, 無効2であった。

肺炎症例は 82 歳と高齢の上に, 慢性腎不全 (S-BUN 53, S-Cr. 5.4) を合併していた。AZT 1 日量 2g を, 朝夕 2 回に分けて静注したにもかかわらず解熱傾向なく, 一般状態も悪化をみたので 3 日間で投与を打ち切り, 他剤に変更した。その間の検査値をみても, 白血球数 12,800 → 10,400, 血沈 (1hr 値) 181 → 195 mm, CRP 5(+) → 5(+) と改善をみていない。

胆のう炎症例も 78 歳と高齢者であり, 胆石症を合併していた。本剤 1 日量 2g を朝夕 2 回に分けて 45 分間かけて 6.5 日間点滴静注したが 38°C 代の発熱が 37°C 代へと解熱傾向はみられたものの検査値では CRP3(+) → 4(+), 血沈 (1hr 値) 16 → 58 mm と改善はみられなかった。

尿路感染症例は慢性腎不全を合併した 60 歳の女性で, 1 日尿量も数 10ml と少なく, 尿路感染を繰り返す症例であった。今回は *E. coli* が分離され, 本剤投与 3 日目に減菌をみたものの 8 日目には *S. faecalis* に菌交代をみたため, 他剤に変更した。しかし, 検査成績では白血球数 10,000 → 6,300, CRP 2(+) → (±) と改善をみたので有効とした。

## 3) 副作用

副作用ならびに検査値異常は, 本剤に起因すると思われるものは認められなかった (Table 10)。胆のう炎例で血清 alkaliphosphatase 値が 1.5 から 9.1 と上昇がみられたがこれは原疾患に胆石症をもつためのもので本剤とは無関係と考えられた。

## II. 考 察

Azthreonom (SQ 26,776, AZT) は L-threonine か

Table 9 Clinical results with Azthreonom

No	Case	Age/Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	Azthreonom		Response		Side effects	Remarks
					Daily dose (g)	Duration (days)	Clinical	Bacteriol.		
1	T.O	82/M	Pneumonia	N.D.	2	3	Poor	Inevaluable	—	CRF
2	S.T	78/F	Cholecystitis	N.D.	2	6.5	Poor	Inevaluable	—	Cholelithiasis
3	M.Y	60/F	UTI	<i>E. coli</i>	2	9	Good	→ <i>S. faecalis</i>	—	CRF

Table 10 Laboratory findings before and after Azthreonom Administration

No	Case		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Platelet ( $\times 10^4$ )	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BLU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
	1	T.O	B	268	8.8	31.4	29	9	1.6	53
A			261	8.7	36.9	22	12	2.8	60	5.3
2	S.T	B	356	11.4	22.9	14	9	1.5	15	0.4
		A	349	11.0	41.8	28	28	9.1	11	0.4
3	M.Y	B	269	8.8	17.5	24	28	3.5	163	12.7
		A	271	8.6	29.5	17	15	2.8	74	6.1

ら全合成された単一の  $\beta$ -lactam 環からなる新しい抗生物質である。当初、この一族は細菌の産生物質として発見されたことにちなみ、この基本構造を有する抗生物質を monobactams [mono-cyclic (単環系) を有する bacterially produced  $\beta$ -lactam 剤の意] と命名し、新しい1群に分類されている。

今回この AZT の抗菌力、体内動態ならびに臨床などを検討したので若干の考察を加えたい。

#### 1. 抗菌力

AZT は *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌および球菌に対し強い抗菌力を示すが、グラム陽性菌や嫌気性菌に対する抗菌力は弱いことが報告されている<sup>1)</sup>。われわれの臨床分離 *E. coli*, *K. pneumoniae* ならびに *P. aeruginosa* 各 50 株に対する抗菌力を PIPC, CMZ, CPZ, CAZ, LMOX と比較した成績をみても、*E. coli* と *K. pneumoniae* に対する抗菌力は他剤に比べ有意に優れていた。また、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は CAZ より劣るものの MIC の peak は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  にみられ、50 株中 41 株が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止され、CPZ や PIPC と同等の抗菌力を示し、*P. aeruginosa* 感染症への有効性が示唆された。

なお、本剤は plasmid 支配の  $\beta$ -lactamase に対する安定性は高いが chromosomal  $\beta$ -lactamase (*Klebsiella* K-1  $\beta$ -lactamase) に対する安定性は CAZ や CTX より弱い<sup>1,2)</sup>。*B. fragilis* 産生の  $\beta$ -lactamase に対する安定性は高いといわれるが、本剤の *B. fragilis* 対す

る MIC<sub>90</sub> は  $128 \mu\text{g/ml}$  以上である。したがって、その耐性機構は  $\beta$ -lactamase の加水分解でないと考えられてきたが、Clavulanic acid との併用で優れた相乗効果がみられる<sup>3)</sup> ところから、この点に関しては今後の検討が必要である。

#### 2. 体内動態

AZT は静注、点滴静注、筋注により投与量にほぼ比例した高い血中濃度が得られ、その血中半減期は健康成人で 1.6~2.0 時間であると報告されている<sup>4)</sup>。また、本剤は体内でほとんど代謝を受けずに未変化体のまま尿中に排泄され、尿中排泄率は 24 時間までに約 60~70% といわれる<sup>5)</sup>。

われわれの健康志願者 5 名を対象にした本剤の 1,000 mg 静注投与による体内動態の検討でもほぼ同様の成績が得られており、血中半減期は 1.36 時間、投与後 8 時間までの尿中回収率  $55.8 \pm 6.5\%$  であった。

また、腎からの排泄機序は SWABB<sup>6)</sup> らの成績によれば、AZT 遊離体の血中濃度ならびに尿中回収率は Probenecid 併用で有意の影響を受けることから糸球体濾過のみならず、尿細管からの分泌も無視できないとしている。しかし、われわれの成績では Probenecid 併用でも、有意の血中濃度上昇も、尿中回収率の低下もみられないことから本剤の腎からの排泄機序は糸球体濾過が主であろうと推論している。なお、イヌにおける本剤の腎排泄は糸球体濾過が主であることが報告されている<sup>5)</sup>。

また健康志願者 5 名を対象にした本剤と LMOX の

1,000mg 静注投与での cross over 試験を検討した。血中半減期は AZT の 1.36 時間に対して LMOX の 1.13 時間とさほど差はみられないものの、曲線下面積 (AUC) は AZT が 68.8  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  であるが LMOX は 137  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  と高値であった。これは AZT が LMOX より分布容積の大きいことによるものと思われる。静注後 8 時間までの尿中回収率も AZT の 55.8 $\pm$ 6.5% に対して LMOX は 90.3 $\pm$ 5.2% と高い値であった。

### 3. 臨床成績

Immunocompromised host の増加に伴いグラム陰性桿菌による感染症の増加は著しい。特に緑膿菌による感染症は  $\beta$ -lactam 系抗生物質やアミノ配糖体系抗生物質の改良進歩によっても今日なお難治なものが多い。ペニシリン系抗生物質では penicillinase に不安定であり、セフェム系抗生物質でも染色体性 cephalosporinase による加水分解が問題として残っている。また、アミノ配糖体系抗生物質でも聴器あるいは腎毒性に未解決のものが多く、その有効性は評価されるものの、有用性についてはもう一步の感がある。これらの欠点を補うべく登場した AZT の臨床成績にける期待は大きい。

我が国での 1982 年 9 月からの open study で内科系感染症として解析対象となった全症例数は 556 例で、その有効率を疾患別にみると呼吸器感染症 66% (270/409)、尿路感染症 74.5% (79/106)、肝・胆道系感染症 65.0% (13/20)、敗血症 71.4% (15/21) となっている。

呼吸器感染症における分離菌別臨床効果をみると *E. coli* で 90%、*K. pneumoniae* で 71.4%、*H. influenzae* で 81.7% と優れた有効率を示していた<sup>1)</sup>。また、*P. aeruginosa* においても 54.8% の有効率を示し、グラム陰性菌性呼吸器感染症に対する有効性が示唆された。しかし、*S. aureus* や *S. pneumoniae* に対する有効率はそれぞれ 62.5%、60.0% と低かった。除菌効果をみても *E. coli* で 90.9%、*K. pneumoniae* で 88.5%、*H. influenzae* で 96.8% と主要感受性起炎菌に対して優れた成績が得られている。しかし、*P. aeruginosa* では 36.1% と低く、非感受性菌である *S. aureus* では 57.1%、*S. pneumoniae* で 76.9% であった。したがっ

て、呼吸器感染症への AZT の使用は起炎菌への十分な配慮が必要である。

尿路感染症での臨床効果は主要起炎菌である *E. coli* で 89.5%、*K. pneumoniae* で 100% であった。また、*Serratia* でも 70% と良好な成績が得られているが、*P. aeruginosa* では 33.3% と低かった。しかし、除菌効果は *E. coli* で 97.6%、*K. pneumoniae* で 100%、*Serratia* で 100%、*P. aeruginosa* で 66.7% とほぼ満足すべき成績が得られている<sup>1)</sup>。また、*Citrobacter* で 100% (3/3)、*Enterobacter* で 100% (4/4) の成績も特筆に値する。なお、*S. faecalis* は 4 株分離されているが、いずれも除菌できなかつた。

われわれの臨床経験は肺炎、胆のう炎ならびに尿路感染症が各 1 例のみで、いずれも高齢者で慢性腎不全や胆石症などの基礎疾患を有する中等症以上の重症度をもつ症例であったため、これら本剤の優れた臨床成績を実感するには至らなかつた。

### 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, Aztreonam (SQ 26, 776), 東京, 1983
- 2) LIVERMORE, D. M. & J. D. WILLIAMS: *In-vitro* activity of the monobactam, SQ 26, 776, against Gram-negative bacteria and its stability to their  $\beta$ -lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E.): 29~37, 1981
- 3) WISE, R.; J. M. ANDREWS & J. HANCOX: SQ 26, 766, a novel  $\beta$ -lactam: an *in-vitro* comparison with other antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E.): 39~47, 1981
- 4) SWABB, E. A.; A. A. SUGERMAN, M. FRANTZ, T. B. PLATT, & M. STERN: Renal handling of the monobactam Aztreonam in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 33: 609~613, 1983
- 5) 常盤知宣, 成田聡, 大滝義博, 門脇久治, 一二三誓祐, 若松朋子: Aztreonam のイヌにおける腎排泄機序。診療と新薬 22(3): 115~120, 1985

## CLINICAL STUDIES ON AZTHREONAM

JINGORO SHIMADA, ATSUSHI SAITO, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI,  
HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI, SHINICHIRO OKUDA,  
TOMOFUMI SAEGUSA and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine, Jikei University  
School of Medicine

YASUSHI UEDA

Jikei University School of Medicine

Antibacterial activity, pharmacokinetics and clinical effects of Azthreonam, a synthetic monobactam antibiotic for parenteral use was studied.

1) Antibacterial activity

MIC's of Azthreonam for 50 clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were determined and compared with those of Piperacillin (PIPC), Cefmetazole (CMZ), Cefoperazone (CPZ), Ceftazidime (CAZ) and Latamoxef (LMOX).

Antibacterial activity of Azthreonam against *E. coli* and *K. pneumoniae* was most excellent in this series. It was somewhat less active than CAZ against *P. aeruginosa*, but even with PIPC and CPZ.

2) Pharmacokinetics

The serum and urinary concentrations of AZT were determined in 5 healthy volunteers after 1,000 mg intravenous administration. Influence of Probenecid on the serum concentration and urinary recovery rate were also investigated.

The serum concentration of AZT at 5 minutes after administration averaged  $94.1 \pm 14.6 \mu\text{g/ml}$ , and then the concentration decreased with the half-life ( $\beta$ -phase) of 1.36 hours. The urinary recovery rate up to 8 hours averaged  $55.8 \pm 6.5\%$ .

When 1,000 mg of Probenecid was administered orally 30 minutes before the intravenous administration of 1,000 mg of AZT, the serum concentration of AZT at 5 minutes after administration averaged  $99.3 \pm 22.6 \mu\text{g/ml}$ .

And serum half-life and urinary recovery - were 1.59 hours and  $56.5 \pm 5.3\%$  respectively. These values were not significantly different from those without administration of Probenecid. From these results, it is suggested that AZT is filtrated from the glomerulus mainly.

The serum and urinary concentrations of AZT and LMOX were investigated in 5 healthy volunteers after 1,000 mg intravenous administration by the cross over method.

The serum concentration of LMOX were found to be higher than those of AZT after dosing. The serum half-life and AUC of AZT and LMOX were 1.36 hours and 1.13 hours,  $68.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  and  $137 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , each. The urinary recovery of AZT and LMOX in 8 hours after dosing were  $55.8 \pm 6.5\%$  and  $90.3 \pm 5.2\%$ , each. These values indicates that LMOX gives higher serum and urinary concentration than those of AZT.

3) Clinical results

AZT was administered to 3 patients including 1 case of pneumonia, 1 case of cholecystitis and 1 case of urinary tract infections, at a daily dose of 2 grams for 3 to 9 days. The clinical response was good in 1 case and poor in 2 cases.

In the course of clinical study, no adverse reactions and abnormalities of laboratory data for AZT were observed.