

Azthreonam (SQ 26,776) の臨床的検討

山口 一*・大井聖至・熊田徹平・戸塚恭一・清水喜八郎

東京女子医科大学内科

*いわき市立総合磐城共立病院内科

Azthreonam を 14 例の尿路系, 糖尿病性壊疽, 呼吸器系の感染症に使用し, 臨床効果は急性膀胱炎で 4 例著効, 慢性膀胱炎で 1 例有効, 慢性腎盂腎炎で 1 例無効であった。糖尿病性壊疽に基づく膿瘍では 1 例無効であった。呼吸器系では急性肺炎で 1 例有効, 1 例無効, 慢性気管支炎で 1 例著効, 1 例有効, 3 例無効であった。尿路系の感染症の有効率は 83.3%, 呼吸器感染症では 42.8%, 全体では 57.1% であった。

E. coli, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens* および *E. cloacae* は完全に除菌された。*P. aeruginosa* の除菌率は 33.3% であった。

臨床的副作用はみられなかった。検査値の異常は白血球数増加 1 例, 好酸球数増加 1 例, GOT, GPT 上昇が 1 例にみられた。

Azthreonam (SQ 26,776) は, 最初の実用可能な monocyclic β -lactam 抗生物質である。化学構造は 3-aminomonobactamic acid (3-AMA) を母核とし, 3 位に aminothiazolyl carboxypropyl oxyimino 基をもつ。本剤は β -lactamase に安定であり, 大部分の好気性グラム陰性桿菌に対して, 優れた抗菌力を示し, 一部のグラム陰性菌, グラム陽性菌, 嫌気性菌に対しては感受性は低いと報告されている¹⁻⁵⁾。著者らは本剤を 14 例の内科領域の諸感染症例に投与し, 臨床評価を試みたので, それらの成績を以下に報告する。

I. 対象および投与方法

対象患者は東京女子医科大学内科および関連病院施設に入院している尿路系感染症 6 例, 左第 1~4 趾膿瘍 1 例, 呼吸器系感染症 7 例の合計 14 例である。尿路系感染症の内訳は, 急性膀胱炎が 4 例, 慢性膀胱炎が 1 例, 慢性腎盂腎炎が 1 例である。重症度は軽症が 4 例, 中等症が 1 例, 重症が 1 例であった。基礎疾患が 6 例全例にみられ, それらは糖尿病, バセドウ病, 脳出血, 肝硬変, 脊髄小脳変性症, 肝臓癌であった。膿瘍は糖尿病性壊疽に起因するものであった。呼吸器系の感染症は急性肺炎が 2 例, 慢性気管支炎の急性増悪が 5 例であった。重症度は中等症が 5 例, 重症が 2 例であった。基礎疾患としては 7 例全例にみられ, 脳梗塞, 陳旧性肺結核, 珪肺, 気管支喘息, 僧帽弁閉鎖不全症, 慢性腎不全であった。

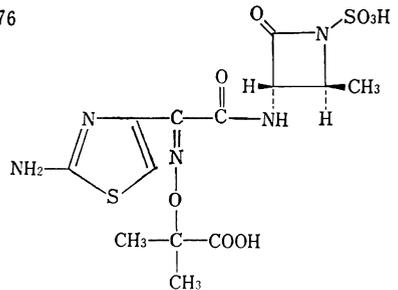
年齢は 46 歳から 74 歳までに及び 60 歳以上の高齢者は 6 例であった。男女比は尿路系感染症では 1:5, 呼吸器系感染症では 6:1 で, 全体では 8:6 であった。

尿路系感染症では 2g を 1 日 2 回投与例が 4 例, 1g を 1 日 2 回投与例が 2 例であった。投与日数は 5 日から 9 日であった。足趾膿瘍では 2g を 1 日 3 回, 8 日間投与した。呼吸器系感染症では 2g を 1 日 2 回投与例が 3 例, 1g を 1 日 2 回投与例が 3 例, 1g を 1 日 1 回投与例が 1 例であった。投与日数は 9 日から 21 日間であった。投与方法はすべて 1 時間点滴であった。

効果判定は, 尿路系感染症では発熱, 排尿痛などの臨

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonam (SQ 26,776) and SQ 26,992

SQ 26,776



SQ 26,992

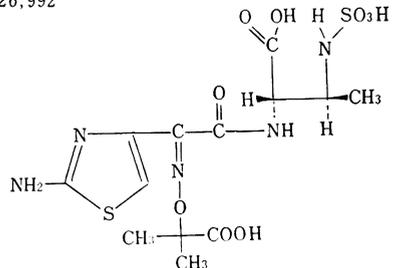


Table 1 Clinical results of Azthreonom therapy

| Patient No. | Age | Sex | Diagnosis | Severity | Underlying disease | Daily dose (g) | Duration (days) | Route | Bacteriological effect | | Clinical effect | Side effect |
|-------------|-----|-----|------------------------|----------|--|----------------|-----------------|-------|---|---|-----------------|-------------|
| | | | | | | | | | Before | After | | |
| 1 | 60 | F | Acute cystitis | Mild | D.M. | 2 × 2 | 7 | D.I. | <i>E. coli</i> > 10 ⁷ | (-) | Excellent | (-) |
| 2 | 68 | F | Acute cystitis | Mild | Basedow's disease | 2 × 2 | 9 | D.I. | <i>E. coli</i> 10 ⁷ | (-) | Excellent | (-) |
| 3 | 50 | F | Acute cystitis | Mild | Cerebral bleeding D.M. | 2 × 2 | 7 | D.I. | <i>E. coli</i> 10 ⁷ | (-) | Excellent | (-) |
| 4 | 52 | F | Acute cystitis | Mild | Basedow's disease Liver cirrhosis | 2 × 2 | 7 | D.I. | <i>E. coli</i> 10 ⁷ | (-) | Excellent | (-) |
| 5 | 59 | F | Chronic cystitis | Moderate | O.P.C.A. | 1 × 2 | 6 | D.I. | <i>K. pneumoniae</i> (H) | <i>S. faecalis</i> (H) | Good | (-) |
| 6 | 64 | M | Chronic pyelonephritis | Severe | Hepatoma | 1 × 2 | 5 | D.I. | <i>P. aeruginosa</i> (H) | <i>P. aeruginosa</i> (H) | Poor | (-) |
| 7 | 53 | M | Diabetic foot | Severe | D.M. | 2 × 3 | 8 | D.I. | <i>P. aeruginosa</i> (H) | <i>S. aureus</i> (+) | Poor | (-) |
| 8 | 59 | M | Acute pneumonia | Severe | Cerebral infarction | 2 × 2 | 11 | D.I. | <i>P. aeruginosa</i> | <i>P. aeruginosa</i> | Poor | (-) |
| 9 | 74 | M | Chronic bronchitis | Moderate | Old tuberculosis | 2 × 2 | 10 | D.I. | <i>E. aerogenes</i> | (-) | Excellent | (-) |
| 10 | 56 | M | Chronic bronchitis | Moderate | Lung silicosis | 2 × 2 | 11 | D.I. | <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>α-Streptococcus</i> | <i>S. epidermidis</i> <i>α-Streptococcus</i> | Poor | (-) |
| 11 | 74 | F | Chronic bronchitis | Moderate | Bronchial asthma Mitral insufficiency | 1 × 2 | 10 | D.I. | <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>α-Streptococcus</i> | <i>S. epidermidis</i> <i>α-Streptococcus</i> | Poor | (-) |
| 12 | 71 | M | Chronic bronchitis | Severe | Old tuberculosis | 1 × 2 | 10 | D.I. | <i>E. cloacae</i> <i>α-Streptococcus</i> | <i>Neisseria</i> <i>α-Streptococcus</i> | Good | (-) |
| 13 | 46 | M | Acute pneumonia | Moderate | Chronic renal failure | 1 × 1 | 21 | D.I. | <i>K. pneumoniae</i> (H) | <i>K. pneumoniae</i> (+) | Good | (-) |
| 14 | 58 | M | Chronic bronchitis | Moderate | Lung silicosis | 1 × 2 | 9 | D.I. | <i>E. cloacae</i> <i>Neisseria</i> <i>α-Streptococcus</i> | <i>Neisseria</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i> | Poor | (-) |

Table 2 Results of clinical investigation of 14 patients treated with Azthreonom

| | Diagnosis | Clinical effect | | | Total | Efficacy |
|-----------------------------|------------------------|-----------------|------|------|-------|----------|
| | | Excellent | Good | Poor | | |
| Urinary tract infection | Acute cystitis | 4 | 0 | 0 | 4 | 83.3% |
| | Chronic cystitis | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| | Chronic pyelonephritis | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| Gangrene | Diabetic foot | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Respiratory tract infection | Acute pneumonia | 0 | 1 | 1 | 2 | 42.8% |
| | Chronic bronchitis | 1 | 1 | 3 | 5 | |
| | Total | 5 | 3 | 6 | 14 | 57.1% |

床症状、白血球数、尿所見、尿中細菌の消長などにより判定した。足趾膿瘍例では発熱、腫脹、潰瘍治癒などの臨床症状、白血球数、細菌の消長などにより判定した。呼吸器系感染症では発熱、咳嗽、喀痰などの臨床症状、胸部レントゲン、血沈、白血球数、CRP 値、喀痰中細菌の消長などにより判定した。

II. 臨床成績

1. 臨床効果

各症例の概要を Table 1 に示し、疾患別臨床効果を Table 2 に示した。

尿路系感染症は、4 例の急性膀胱炎で著効 4 例、1 例の慢性膀胱炎で有効 1 例、慢性腎盂腎炎の 1 例は無効であった。尿路系感染症の有効率は 83.3% であった。

呼吸器系感染症は、2 例の肺炎で有効が 1 例、無効が 1 例であった。5 例の慢性気管支炎では著効が 1 例、有効が 1 例、無効が 3 例であった。呼吸器系感染症の有効率は 42.8% であった。

糖尿病性壊疽の 1 症例は無効であった。

全体の有効率は 57.1% であった。

2. 細菌学的効果

尿路系感染症の起炎菌と考えられたものは *E. coli* が 4 例、*K. pneumoniae* が 1 例に検出され、いずれも本剤投与後に消失した。*P. aeruginosa* は 1 例にみられたが、本剤投与後も残存した。

糖尿病性壊疽の膿瘍からは、*P. aeruginosa* が検出され、本剤投与にて消失したが、*S. aureus* に菌交代した。

呼吸器系感染症の起炎菌と考えられたものは *P. aeruginosa* が 1 例、*E. aerogenes* が 1 例、*S. marcescens* が 2 例、*E. cloacae* が 2 例、*K. pneumoniae* が 1 例であった。本剤投与にて、*P. aeruginosa* を除いてすべて消失した。しかしながら *S. marcescens*、*E. cloacae* 感染症例では *S. epidermidis*、 α -*Streptococcus* あるいは、*Neisseria* などの複数菌が検出され、本剤投与後に

も除菌されず残存した。

III. 副作用

Azthreonom 投与による臨床的副作用はみられなかった。

本剤投与前後における臨床検査値を Table 3 に示した。白血球数に関しては、症例 6 と 10 は本剤投与後も、尚高値であった。症例 8, 11, 14 は本剤投与後に明らかに上昇しており、これは症状の悪化によると推察した。症例 1 では本剤投与後に白血球が軽度上昇した。この症例では Ht の上昇もなく、本剤の副作用は否定できない。好酸球数の増加が症例 13 でみられた。症例 13 は、本剤投与中に B 型肝炎を発症したが、好酸球数の増加は肝炎では説明困難であり、本剤によると考えられる。

本剤投与後に赤血球数、Hb、Ht の明らかな減少はみられなかった。BUN、血清クレアチニン増加もみられなかった。症例 4, 12, 13 では本剤投与後 GOT および GPT の上昇がみられた。症例 4 の GOT、GPT の上昇は基礎疾患の肝硬変によると思われる。症例 13 の GOT および GPT の上昇は、本剤投与中に B 型肝炎を発症したことによる。症例 12 の GOT、GPT の上昇は本剤によると思われる。Al-P、血清ビリルビンの上昇はみられなかった。

以上より本剤による検査値の異常は、白血球数増加 1 例、好酸球増多 1 例、GOT、GPT の上昇 1 例がみられ、検査値異常の発現率は 21% であった。

IV. 考 按

Azthreonom は、従来のペニシリン剤やセフェム剤と異なった新しい構造である monocyclic β -lactam 系の抗生物質である。本剤は、*P. aeruginosa* を含む好気性グラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有するが、一方、グラム陽性菌および嫌気性菌に対しては抗菌力を示さない。Azthreonom の抗菌活性はグラム陰性菌の有するペニシリン結合蛋白-3 に対して結合力が強く β -lactamase に対して非常に安定であることに基づいている^{3,4,5}。本

Table 3 Laboratory findings before and after Azthreonam treatment

| Patient No. | Before After | Hematology | | | | | | | Renal function | | | Liver function | | | | Electrolyte | | | | CRP |
|-------------|-----------------|------------|--------------------------|--------------|------|--------------|-------------|----------------|----------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------|---------------|--|--|-------|-----|
| | | WBC | RBC ($\times 10^4$) | Hb (g/dl) | Ht | ESR (/hr) | Eos. (%) | BUN (mg/dl) | Creatinine | S-GOT (U) | S-GPT (U) | Al-P (K.A.) | Bilirubin total (mg/dl) | Na (mEq/l) | K (mEq/l) | Cl (mEq/l) | | | | |
| 1 | B | 6,600 | 476 | 16.2 | 44.8 | 3 | 1 | 11.8 | 0.6 | 15 | 21 | 8.7 | | | | | | | | |
| | A | 9,400 | 464 | 15.5 | 44.1 | 7 | 2 | 14.0 | 0.4 | 21 | 22 | 7.5 | | | | | | | | |
| 2 | B | 5,400 | 278 | 8.1 | 24.6 | 44 | 0 | 21.8 | 0.8 | 15 | 7 | 6.6 | | 141 | 3.9 | 103 | | | | |
| | A | 3,900 | 275 | 8.1 | 24.0 | 22 | 0 | 19.5 | 0.6 | 25 | 16 | 5.3 | | 143 | 4.1 | 106 | | | | |
| 3 | B | 8,300 | 501 | 13.2 | 38.9 | 3 | | 18.6 | 1.2 | 15 | 14 | 3.7 | | 142 | 4.4 | 107 | | | | |
| | A | 5,400 | 495 | 13.2 | 38.1 | | | 9.8 | 0.6 | 16 | 15 | 3.7 | | 139 | 3.9 | 102 | | | | |
| 4 | B | 4,700 | 496 | 15.2 | 45.2 | 3 | 0 | 10.9 | 0.5 | 41 | 32 | 28.6 | | | | | | | | |
| | A | 4,600 | 460 | 14.8 | 43.9 | | 0 | 10.5 | 0.5 | 51 | 48 | 27.7 | | | | | | | | |
| 5 | B | 6,700 | 472 | 14.9 | 43.3 | 57 | | 15.3 | 0.9 | 25 | 22 | 8.7 | | 145 | 4.7 | | | | | |
| | A | 7,700 | 470 | 13.4 | 38.8 | 27 | | 13.2 | 0.9 | 11 | 21 | 9.9 | | 142 | 4.1 | | | | | |
| 6 | B | 13,600 | 346 | 11.5 | 34.3 | | | 21.1 | 1.1 | 45 | 36 | 10.7 | 0.4 | 141 | 4.5 | 101 | | | 6+ | |
| | A | 18,100 | 353 | 11.7 | 35.3 | | | 25.3 | 1.2 | 51 | 38 | 9.6 | 0.3 | 138 | 4.8 | 103 | | | 6+ | |
| 7 | B | 8,500 | 292 | 9.3 | 25.6 | | | 7.1 | 1.0 | 39 | 26 | 6.4 | | 135 | 5.1 | | | | 5+ | |
| | A | 6,100 | 272 | 8.6 | 23.8 | | | 9.1 | 0.8 | 38 | 28 | 6.4 | | 139 | 4.5 | | | | 5+ | |
| 8 | B | 7,100 | 370 | 12.3 | 34.9 | | | | | | | | | | | | | | 5+ | |
| | A | 11,500 | 423 | 13.9 | 40.0 | | | | | | | | | | | | | | 5+ | |
| 9 | B | 6,300 | 403 | 13.1 | | 55 | | 12.9 | 0.8 | 33 | 13 | 5.6 | 0.4 | 141 | 4.3 | 103 | | | | |
| | A | 6,500 | 411 | 12.2 | | 41 | | 16.0 | 1.0 | 28 | 22 | 7.3 | 0.3 | 138 | 4.5 | 105 | | | | |
| 10 | B | 11,900 | 538 | 15.3 | | 15 | 1 | | 0.9 | 23 | 23 | 5.7 | | 137 | 4.8 | 98 | | | \pm | |
| | A | 12,100 | 542 | 15.1 | | 49 | 2 | 8.6 | 1.0 | 22 | 21 | 6.4 | | 141 | 4.2 | 99 | | | \pm | |
| 11 | B | 3,500 | 339 | 10.8 | | 11 | 0 | 9.2 | 0.6 | 20 | 15 | 3.6 | 0.5 | 147 | 4.3 | 106 | | | | |
| | A | 12,400 | 384 | 11.7 | | 16 | 0 | 7.7 | 0.6 | 31 | 26 | 4.6 | 0.5 | 145 | 4.4 | 102 | | | | |
| 12 | B | 3,600 | 490 | 16.1 | | 10 | 1 | 12 | 0.7 | 25 | 16 | 10.0 | 0.4 | 143 | 5.3 | 94 | | | | |
| | A | 4,900 | 511 | 16.0 | | 11 | 0 | 14.3 | 0.7 | 38 | 38 | 10.0 | 0.4 | 144 | 4.6 | 95 | | | | |
| 13 | B | 7,800 | 261 | 7.2 | 23.4 | | 8 | 43 | 7.6 | 7 | 3 | 11.9 | | 139 | 3.4 | 106 | | | | |
| | A | 8,200 | 310 | 9.1 | 28.0 | | 16 | | | 115 | 72 | | | | | | | | | |
| 14 | B | 6,800 | 400 | 12.6 | | 25 | 5 | 22 | 1.1 | 19 | 10 | 7.5 | 0.4 | 142 | 4.8 | 102 | | | 1+ | |
| | A | 12,400 | 379 | 11.7 | | 71 | 2 | 23 | 1.2 | 26 | 12 | 8.4 | 0.3 | 141 | 4.0 | 102 | | | 5+ | |

剤の一部は、 β -lactam 環が水解開環し、SQ 26,992 に代謝されるが、大部分は未変化体のまま主として尿中に排泄されるといわれている⁶⁾。

著者らは本剤を尿路系感染症 6 例、呼吸器系感染症 7 例、糖尿病性壊疽 1 例、計 14 例に投与して以下の成績を得た。尿路系感染症では 6 例中著効 4 例、有効 1 例、無効 1 例で有効率は 83.3% を得た。全例何らかの基礎疾患を有していた。呼吸器系感染症は 7 例で、全例基礎疾患を有しており、著効 1 例、有効 2 例、無効が 4 例で有効率は 42.8% であった。糖尿病性壊疽の 1 例では無効であった。全体の有効率は 57.1% であった。

尿路系感染症において 83.3% (6 例中 5 例) の有効率をみたことは症例数が少ないながらも、臨床効果において従来の β -lactam 系薬剤に比較して劣らないものと考えられる。症例 5 はカテーテル留置症例であり、*K. pneumoniae* が除菌され、*S. faecalis* に菌交代したものの膿尿の改善をみている。本剤の尿中排泄率より尿路系感染症の治療薬としてかなりの効果が期待できると推察された。

呼吸器系感染症での有効率の低さは、症例の重症度が中等度以上であり、しかも全例中等度以上の基礎疾患を有し、本剤の薬効評価としての投与対象の不適当さも考えられる。また症例 10, 11, 12, 14 の喀痰からは複数菌が検出され、本剤使用にて *S. marcescens*, *E. cloacae* は消失したものの臨床的効果は 1 例のみしか認められなかった。投与量、投与期間が問題点として検討されなければならない反面、本剤のスペクトラムによる効果の限界とも考えられた。

P. aeruginosa に対する本剤の抗菌活性は *in vitro* の成績から Cefoperazone, Latamoxef および Ticarcillin と同程度と報告されている⁵⁾。*P. aeruginosa* による感染症は症例 6, 7, 8 にみられた。細菌学的効果は症例 7 にみられたが、臨床的効果は全例に認められなかった。

症例 13 は、慢性腎不全で透析中に *K. pneumoniae* による肺炎を合併した症例である。本剤 1g を 1 日 1 回投与にて症状の軽快をみた。腎機能障害者での体内動態についての報告は散見されるが、今後に残された課題といえる⁷⁾。本剤の排泄様式からみて、腎機能障害時に連用すれば血中に蓄積する可能性があると考えられる。未だ明らかな副作用は報告されていないが、腎機能障害時

の使用法には細心の注意が必要となる。

著者らの症例では臨床上明らかな副作用は認められなかったが、臨床検査値の異常として軽度の白血球数増加が症例 1 に、好酸球増多が症例 13 に、GOT, GPT 上昇が症例 12 にみられた。

以上 Azthreonam は、尿路系感染症では有効率が高く、除菌効果も優れ、副作用も少なく優れた有用性を示すものと考えられる。一方、呼吸器系感染症では他剤との併用にて有用性が期待できる。

文 献

- 1) LIVERMORE, D. M. & J. D. 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
- 2) 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
- 3) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH & N. H. GEORGOPAPADAKOU: Aztreonam (SQ 26,776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 85~92, 1982
- 4) GEORGOPAPADAKOU, N. H.; S. A. SMITH & R. B. SYKES: Mode of action of aztreonam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 950~956, 1982
- 5) JACOBUS, N. V.; M. C. FERREIRA & M. BARZA: *In vitro* activity of aztreonam, a monobactam antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 832~838, 1982
- 6) SWABB, E. A.; S. M. SINGHVI, M. A. LEITZ, M. FRANTZ & A. A. SUGERMAN: Metabolism and pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24: 394~400, 1983
- 7) MIHINDU, J. C. L.; W. M. SCHELD, N. D. BOLTON, D. A. SPYKER, E. A. SWABB & W. K. BOLTON: Pharmacokinetics of aztreonam in patients with various degrees of renal dysfunction. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24: 252~261, 1983

THE EFFECT OF AZTHREONAM ON VARIOUS INFECTIOUS DISEASES

HAJIME YAMAGUCHI*, SATOSHI OI, TEPPEI KUMADA,
KYOICHI TOZUKA and KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

*Department of Internal Medicine, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Azthreonam, a novel monocyclic β -lactam compound, was administered to 14 patients with various infectious diseases (UTI 6, diabetic foot 1, RTI 7) in order to evaluate its clinical efficacy. The clinical effect was excellent in 5, good in 3 and poor in 6 patients. The efficacy rate was 57.1%.

Azthreonam exhibited good antimicrobial activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens* and *E. cloacae* except *P. aeruginosa*.

No side effects were observed. However, a transient increase in WBC and eosinophiles was seen in each patients, respectively (patient No. 1 and No. 13). An abnormal elevation of GOT and GPT was also seen in one patient (patient No. 12).