

## 呼吸器感染症に対する Azthreonom (SQ 26,776) の臨床的検討

山木健市・高木健三・山川育夫

名古屋大学医学部第二内科

横山繁樹

公立陶生病院呼吸器科

田野正夫

刈谷総合病院内科

Azthreonom (SQ 26,776) は全化学合成品である monobactam 系(単環  $\beta$ -ラクタム系) 抗生物質である。本剤は特に *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性の桿菌および球菌に対して強い抗菌力を示すと同時に、 $\beta$ -ラクタマーゼおよびデヒドロペプチダーゼに対し安定である。

呼吸器感染症に対し Azthreonom を使用し、細菌学的効果、臨床的效果を判定し、本剤の有用性および安全性について検討した。

細菌学的効果は 19 症例にて判定し、陰性化 57.9%、減少 21.1%、不変 10.5%、不明 10.5% であり、陰性化と減少を合わせた 78.9% に有効性があると考えられた。一方、臨床所見などから総合的に判定した臨床効果は 20 症例にて判定し、著効 10.0%、有効 60.0%、やや有効 5.0%、無効 25.0% であり、有効率は 70.0% であった。副作用は全例に認められなかったが、検査値の異常は 4 症例に認められた。これらの成績から考えて、Azthreonom の有用性が期待できるものと思われる。

Azthreonom (SQ 26,776) は米国スクイブ社で開発された monobactam 系(単環  $\beta$ -ラクタム系) 抗生物質である。本剤は全化学合成品であり、化学構造は Fig. 1 に示すとおりである。本剤は特に *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性の桿菌および球菌に対して強い抗菌力を示すと同時に、グラム陰性菌が産生する各種  $\beta$ -ラクタマーゼおよびデヒドロペプチダーゼに対して安定であるという特徴を有する。また、マウスによる感染実験においては、*in vitro* での抗菌活性を上回る効果が認められている。

私たちは、グラム陰性菌が検出された種々の呼吸器感染症に対して本剤を使用し、細菌学的効果、臨床的效果を判定し、本剤の有効性および安全性について検討したのでその成績を報告する。

## I. 対象と方法

## 1. 対象

投与対象は、昭和 57 年 11 月から昭和 58 年 6 月までに当科および関連病院に入院した、呼吸器感染症患者 21 名(男性 16 名、女性 5 名、年齢は 31 歳から 83 歳)であった。症例の内訳は、肺炎 5 症例、気管支炎 2 症例、慢性気管支炎 10 症例、気管支拡張症 3 症例、他 1 症例であった。これら 21 症例の基礎疾患あるいは合併

症としては、肺癌(1 症例)、肺結核症(3 症例)、慢性肺気腫(2 症例)、じん肺(3 症例)、胸膜炎・ネフローゼ症候群(1 症例)、慢性関節リウマチ(1 症例)、高血圧症(2 症例)などがみられた。

## 2. 投与方法

投与方法は、1 日 1~3 回、1~2g を点滴静注または筋注(症例 7)した。使用日数は 4~27 日間であった。

## 3. 判定方法

効果を判定するにあたっては、喀痰から検出された菌に対しての細菌学的効果と、臨床症状、血液・生化学的

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonom (SQ 26,776)

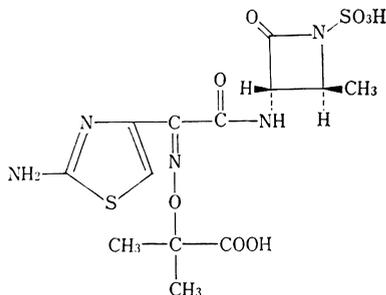


Table 1 Summary of cases : Azthreonom

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (underlying diseases)	Pathogen (pre-dose) - (post-dose)	Azthreonom dosage			Bacterial effect	Clinical effect	Side effect
				Daily dose (g × times)	Duration (days)	Route			
1 K.A.	52 M	Chronic bronchitis (pneumoconiosis)	<i>P. aeruginosa</i> (+) - (-) <i>S. pneumoniae</i> (+) - (+)	$2 \times 1$ $2 \times 2$	$\frac{2}{7}$ 9 in total	D.I.	Eliminated Unchanged	Good	(-)
2 N.A.	58 M	Chronic bronchitis	<i>H. aphrophilus</i> (#) - (-)	1 × 2	27	D.I.	Eliminated	Good	GOT 12-62 GPT 9-86
3 K.A.	52 M	Chronic bronchitis (pneumoconiosis)	<i>P. aeruginosa</i> (#) - (+)	2 × 2	14	D.I.	Decreased	Good	GPT 12-65
4 Y.N.	76 M	Chronic bronchitis	<i>S. marcescens</i> (+) - (-)	1 × 2	7	D.I.	Eliminated	Poor	(-)
5 S.K.	63 M	Chronic bronchitis (chr. pulmo. emphysema)	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. (#) - (#) (#) - (+)	2 × 2	4	D.I.	Unknown	Poor	(-)
6 M.Y.	79 M	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> (#) - (+)	$1 \times 2$ $1 \times 3$	$\frac{8}{8}$ 16 in total	D.I.	Decreased	Fair	(-)
7 S.H.	60 M	Chronic bronchitis (nephrose synd., pleuritis)	<i>S. marcescens</i> (#) - (-)	1 × 3	14	I.M.	Eliminated	Good	(-)
8 N.T.	59 M	Chronic bronchitis	<i>H. aphrophilus</i> (#) - (-)	1 × 2	10	D.I.	Eliminated	Good	(-)
9 K.K.	83 M	Chronic bronchitis (chr. pulmo. emphysema)	<i>P. aeruginosa</i> (#) - (+)	1 × 3	7	D.I.	Decreased	Good	(-)
10 H.N.	81 M	Chronic bronchitis (lung cancer)	<i>E. cloacae</i> <i>Pseudomonas</i> sp. (+) - (+) (+) - (+)	2 × 2	15	D.I.	-	-	(-)
11 T.K.	66 M	Acute bronchitis (pneumoconiosis, lung tuberculosis)	<i>P. maltophilia</i> (#) - (+)	1 × 2	7	D.I.	Decreased	Good	(-)
12 H.I.	58 F	Acute bronchitis (pulmonary silicosis)	<i>Pseudomonas</i> sp. (#) - (-)	2 × 2	8	D.I.	Eliminated	Good	(-)
13 H.K.	73 M	Pneumonia (bronchiectasis)	-	2 × 2	9	D.I.	-	Poor	(-)
14 Y.T.	60 F	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i> (+) - (+)	2 × 2	14	D.I.	Unchanged	Good	(-)
15 K.I.	46 F	Pneumonia (rheumatoid arthritis)	<i>H. influenzae</i> (#) - (-)	2 × 2	14	D.I.	Eliminated	Excellent	(-)

Table 2 Summary of cases : Azthreonom

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (underlying diseases)	Pathogen (pre-dose) — (post-dose)	Azthreonom dosage			Bacterial effect	Clinical effect	Side effect
				Daily dose ( $\mu$ × times)	Duration (days)	Route			
16 O.K.	73 M	Pneumonia (lung tuberculosis)	<i>S. agalactiae</i> (#) — (—)	1 × 2	15	D.I.	Eliminated	Excellent	(—)
17 K.I.	78 M	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i> sp. (+) — (+) (+) — (+)	1 × 3	7	D.I.	Unchanged	Poor	(—)
18 I.S.	33 M	Bronchiectasis	<i>E. coli</i> (#) — (—)	2 × 1 2 × 2	7 1 8 in total	D.I.	Eliminated	Good	GPT 41-58
19 H.M.	67 F	Bronchiectasis	<i>P. cepacia</i> (#) — (?)	2 × 2	13	D.I.	Unknown	Poor	(—)
20 A.H.	31 F	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> (#) — (—)	1 × 2	6	D.I.	Eliminated	Good	(—)
21 T.H.	76 M	Bronchopulmonary cysts	<i>P. aeruginosa</i> (+) — (—)	1 × 2 2 × 2	3 11 14 in total	D.I.	Eliminated	Good	GOT 27-102 GPT 15-97

検査および胸部X線所見に対しての臨床的効果に分けて行なった。

原則として、使用前、使用7日後および使用終了時に、喀痰検査、血液・生化学的検査および胸部X線検査を行なうこととし、特に副作用には留意した。

細菌学的効果は、陰性化、減少、不変、不明の4段階で、また臨床的効果は著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

## II. 成績

対象とした21症例に対するAzthreonomの治療効果をTable 1, 2に示した。

喀痰から検出された菌は、*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas maltophilia*, *Pseudomonas cepacia*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*などであった(Table 3)。細菌学的効果は、判定が困難であった症例10および有意な菌が検出されなかった症例13を除く19症例にて判定した。陰性化57.9%、減少21.1%、不変10.5%、不明10.5%であった。

臨床的効果は、重篤な基礎疾患のために判定困難であった症例10を除く20症例にて判定した。著効10.0%、有効60.0%、やや有効5.0%、無効25.0%であり有効率は70.0%であった。疾患別にみた有効率は、肺炎3/5(60.0%)、急性気管支炎2/2(100.0%)、慢性気管支炎6/9(66.7%)、気管支拡張症2/3(66.7%)、他1/1(100.0%)であった(Table 4)。

### 1. 著効症例についての検討

症例15: *Haemophilus influenzae*が検出された左下葉の気管支肺炎で、基礎疾患に慢性関節リウマチを有する症例。菌陰性化、胸部X線像の改善、平熱など臨床症状の改善にて著効と判定された。

症例16: *Streptococcus agalactiae*が検出された右上肺の肺炎で、基礎疾患に肺結核症を有する症例。菌陰性化、胸部X線像の改善、臨床症状の改善にて著効と判定された。

### 2. 有効症例についての検討

症例1: *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*が検出された慢性気管支炎、基礎疾患としてじん肺を有する症例。*Streptococcus pneumoniae*は陰性化しなかったが*Pseudomonas aeruginosa*は陰性化、また平熱化などの臨床症状の改善にて有効と判定された。

症例2: *Haemophilus aphrophilus*が検出された慢性気管支炎症例。菌陰性化、呼吸困難の改善などの臨床症状の改善にて有効と判定された。本剤使用中にGOTは12Uから62Uへと、GPTは9Uから86Uへ

Table 3 Causative organisms of 21 patients with respiratory tract infection

<i>Pseudomonas</i> species	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	1
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1
Unknown	3
<i>Haemophilus</i> species	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	2
Unknown	2
<i>Serratia</i> species	4
<i>Serratia marcescens</i>	2
Unknown	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1
Sub total	22
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1
Sub total	2
Total	24

Table 4 Clinical effect of Azthreonom

Clinical diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia	2	1		2	5
Acute bronchitis		2			2
Chronic bronchitis		6	1	2	9
Bronchiectasis		2		1	3
Others		1			1
Total	2	12	1	5	20

Clinical effectiveness rate 14/20 (70.0%)

と軽度上昇した。異常値は本剤と関連があると考えられた。

症例 3: *Pseudomonas aeruginosa* が検出された慢性気管支炎、基礎疾患としてじん肺を有する症例。菌減少、血液・血清学的検査所見の改善、臨床症状の改善により有効と判定された。本剤使用中に GPT が 12U から 65U へと上昇し、本剤との関連性が考えられた。

症例 7: *Serratia marcescens* が検出された慢性気管支炎、既往歴にネフローゼ症候群・胸膜炎を有する症例。菌陰性化、臨床症状の改善にて有効と判定された。

症例 8: *Haemophilus aphrophilus* が検出された慢性気管支炎症例。菌陰性化、喀痰量減少などの臨床症状の改善にて有効と判定された。

症例 9: *Pseudomonas aeruginosa* が検出された慢性気管支炎、基礎疾患として肺結核症・慢性肺気腫を有し慢性呼吸不全を呈する症例。人工呼吸器装着のため菌陰性化は認められなかったが、炎症所見の改善にて有効と判定された。

症例 11: *Pseudomonas maltophilia* が検出された急性気管支炎、基礎疾患にじん肺・肺結核症を有する症例。人工呼吸器装着のため菌陰性化は認められなかったが、臨床症状の改善にて有効と判定された。

症例 12: *Pseudomonas* species が検出された急性気管支炎、基礎疾患に矽肺を有する症例。菌陰性化、臨床症状の改善にて有効と判定された。

症例 14: *Pseudomonas aeruginosa* が検出された左下葉の肺炎症例。菌不変であったが胸部 X 線像の改善、臨床症状の改善にて有効と判定された。

症例 18: *Escherichia coli* が検出された気管支拡張症。菌陰性化、臨床症状の改善にて有効と判定された。本剤使用中に GPT が 41U から 58U へと軽度上昇したが、本剤との関連性は不明であった。

症例 20: *Haemophilus influenzae* が検出された気管支拡張症。胸部 X 線像の改善、菌陰性化にて有効と判定された。

症例 21: *Pseudomonas aeruginosa* が検出された肺のう胞症。菌陰性化、臨床症状の改善にて有効と判定された。本剤使用中に GOT は 27U から 102U へ、GPT は 15U から 97U へと上昇し、本剤との関連性が示唆された。

### 3. やや有効症例についての検討

症例 6: *Pseudomonas aeruginosa* が検出された慢性気管支炎。菌減少したが使用後の喀痰から *Pseudomonas putida* が検出され菌交代が疑われた。炎症所見の改善も認められなかったが、平熱化などの臨床症状改善がみられやや有効と判定された。

### 4. 無効症例についての検討

症例 4: *Serratia marcescens* が検出された慢性気管支炎。菌陰性化した本剤使用終了直後に再び菌が検出され、炎症所見の改善がみられないため無効と判定された。

症例 5: *Serratia* species, *Pseudomonas* species が検出された慢性気管支炎、基礎疾患として慢性肺気腫を有する症例。本剤使用開始にともない炎症所見の増悪、低酸素血症・高炭酸ガス血症の増悪および喀痰量の増加などの臨床症状の悪化にて無効と判定された。

症例 13: 起炎菌が同定できなかった右下肺の気管支肺炎、基礎疾患として気管支拡張症を有する症例。炎症所見不変、胸部 X 線像不変および臨床症状の改善がみら

Table 5 Laboratory Findings

Case	Hb (g/dl)		RBC ( $10^4/mm^3$ )		WBC ( $/mm^3$ )		Eosino. (%)		GOT (I.U.)		GPT (I.U.)		Al-P (I.U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 K. A.	14.8	14.2	474	477	13,400	5,300	0	2	13	20	12	28	80	71	11	12	1.0	0.9
2 N. A.	14.0	13.4	433	406	5,200	3,900	1	0	12	62	9	86	66	59	21	16	1.1	0.9
3 K. A.	15.0	15.4	527	539	8,300	7,300	0	2	20	38	12	65	84	97	13	12	1.0	0.8
4 Y. N.	11.4	11.8	353	376	4,900	6,900	0	0	16	16	4	4	—	—	26	10	0.9	0.8
5 S. K.	13.8	13.3	571	513	5,700	6,700	0	0	12	(12)	9	(14)	75	(89)	14	(15)	1.0	(1.0)
6 M. Y.	11.5	11.5	358	356	8,900	8,400	0	—	11	7	5	6	162	90	15	9	0.8	0.7
7 S. H.	13.9	13.5	448	422	8,800	10,600	0	1	16	24	6	31	76	104	15	19	0.8	0.9
8 N. T.	14.6	14.0	462	430	5,400	7,800	3	0	18	26	9	14	112	106	16	15	0.9	0.9
9 K. K.	9.4	8.9	304	277	4,800	4,700	0	0	28	30	45	36	—	—	36	30	1.9	1.3
10 H. N.	12.3	(11.3)	369	(360)	4,700	(4,700)	0	(2)	17	(24)	12	(16)	78	(23)	20	15	0.8	(0.7)
11 T. K.	9.2	9.8	338	336	4,500	5,700	0	0	(14)	14	(18)	18	(74)	73	7	8	0.6	0.8
12 H. I.	12.6	13.0	437	460	7,600	8,600	0	0	18	20	11	16	—	—	13	14	0.7	0.8
13 H. K.	11.2	12.0	340	351	8,900	6,600	0	1	24	18	23	20	101	108	17	17	1.1	1.1
14 Y. T.	11.2	11.3	377	385	7,900	3,700	2	1	95	41	192	64	890	205	13	11	0.9	0.9
15 K. I.	8.7	9.0	267	282	6,900	4,900	2	0	14	18	12	17	126	122	13	19	0.8	0.8
16 O. K.	11.8	11.3	391	348	12,700	8,200	1	0	28	14	25	12	75	97	26	18	0.9	1.0
17 K. I.	10.9	10.5	341	352	8,400	10,100	0	0	106	47	92	61	175	175	24	23	1.1	1.1
18 I. S.	13.9	(13.6)	457	(454)	7,200	(6,500)	3	(1)	31	(38)	41	(58)	69	(68)	9	(10)	0.7	(0.7)
19 H. M.	12.3	13.6	383	464	5,500	4,700	0	0	18	35	19	45	79	97	17	17	1.0	0.9
20 A. H.	12.8	12.4	432	410	6,800	8,300	0	1	13	32	16	33	50	48	11	7	0.7	0.7
21 T. H.	15.0	13.5	464	435	4,800	5,600	1	1	27	(102)	35	15	207	(157)	13	16	1.0	1.0

( ) : during dose

れなかったため無効と判定された。

症例 17: *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia species* が検出された気管支肺炎。本剤を 1 日 3 回, 1g を点滴静注した。平熱化はしたが, 菌不変, 炎症所見不変にて無効と判定された。

症例 19: *Pseudomonas cepacia* が検出された気管支拡張症, 呼吸困難を強く訴えた症例。血液学的検査不変, 炎症所見不変, 胸部 X 線像不変および臨床症状不変にて無効と判定された。

#### 5. 判定困難症例についての検討

症例 10: *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas species* が検出された慢性気管支炎, 基礎疾患に慢性肺気腫を有し, 合併症に肺癌を有する症例。炎症所見不変, 胸部 X 線像不変および臨床症状も不変であった。重篤な合併症のため判定困難と判定した。

副作用および検査値の異常は本剤を使用した 21 症例について検討した。薬疹, 発熱, 下痢などの副作用は認められなかった。検査値の異常は 4 症例 (19.0%) に認められた。4 症例とも肝機能障害を示し, GOT 上昇 2 症例 (9.5%), GPT 上昇 4 症例 (19.0%) であった。

### III. 考 察

各種の呼吸器感染症 21 症例 (肺炎 5 症例, 気管支炎 2 症例, 慢性気管支炎 10 症例, 気管支拡張症 3 症例, 他 1 症例) に対して, monobactam 系抗生物質である Aztreonam (SQ 26, 776) を使用し, 細菌学的効果, 臨床的效果を判定し, 本剤の有効性および安全性について検討した。

細菌学的効果は 19 症例にて判定し, 陰性化 57.9% (11/19), 減少 21.1% (4/19), 不変 10.5% (2/19), 不明 10.5% (2/19) であり, 陰性化と減少を合わせた 78.9% (15/19) に有効性があると考えられた。一方, 臨床所見などから総合的に判定した臨床的效果は 20 症例にて判定し, 著効 10.0%, 有効 60.0%, やや有効 5.0%, 無効 25.0% であり, 有効率は 70.0% であった。

一般に慢性呼吸器感染症からは *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌が検出されることが比較的多く, それらの治療に際しては, グラム陰性菌の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼおよびデヒドロペプチダーゼのために有効な抗生物質の選択に苦慮することはまれではない。また, 広域性スペクトルを有する抗生物質を使用し, 菌交代を起こしより難治性となってしまう場合もまれではない。このような感染症の治療には, 周囲の細菌叢を乱すことなく起炎菌だけを除菌してしまいう強力な抗生物質が望まれ, 本剤のような, グラム陰性菌に対し強い抗菌力を有する抗生物質の開発は, そのような目的にかなうものと思われた。

しかしながら, 薬疹, 発熱, 下痢などの副作用は認められなかったものの, GOT 値上昇が 9.5% (2/21) GPT 値上昇が 19.0% (4/21) に認められた。本剤の使用にあたっては十分に注意すべき点と思われた。

以上より, Aztreonam は比較的安全性の高い薬剤であるとともに, 呼吸器感染症に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH & N. H. GEORGOPAPADAKOU: Aztreonam (SQ 26, 776), a Synthetic Monobactam Specially Active Against Aerobic Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21 (1): 85~92, 1982
- 2) GEORGOPAPADAKOU, N. H.; S. A. SMITH & R. B. SYKES: Mode of Action of Aztreonam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21 (6): 950~956, 1982
- 3) JACOBUS, N. V.; M. C. FERREIRA & M. BARZA: *In Vitro* Activity of Aztreonam, a Monobactam Antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22 (5): 832~838, 1982

CLINICAL INVESTIGATION OF THE EFFECT OF  
AZTHREONAM (SQ 26,776) AGAINST  
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KENICHI YAMAKI, KENZOH TAKAGI and IKUO YAMAKAWA

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

SHIGEKI YOKOYAMA

Respiratory Division, Tohsei Public Hospital

MASAO TANO

Department of Internal Medicine, Kariya General Hospital

Azthreonom (SQ 26,776), a synthetic monocyclic  $\beta$ -lactam antimicrobial agent belonging to the monobactam family and having a specific activity against aerobic Gram-negative bacteria, was administered to 21 patients with respiratory tract infections. The patients consisted of 5 patients with pneumonia, 2 with acute bronchitis, 10 with chronic bronchitis, 3 with bronchiectasis and 1 with bronchopulmonary cysts.

The effect on causative organisms was evaluated as eliminated in 11 cases, decreased in 4 cases, unchanged in 2 cases and unknown in 2 cases.

The clinical effect was evaluated as excellent in 2 cases, good in 12 cases, fair in 1 case and poor in 5 cases. One case was put out of discussion because of its severe complication. The overall clinical effectiveness was therefore 70% (14/20).

The side effect was not observed in any cases, but the abnormal values of bloodchemical examination were observed in 4 cases (19.0%). From these results it appears that Azthreonom is a valuable antimicrobial agents against the patients with respiratory tract infection especially with Gram-negative bacilli.