

## Azthreonam (SQ 26, 776) の内科領域における臨床的検討

小林 敬 司・山田 義 夫・塩 田 憲 三\*

大阪労災病院内科

(\*大阪労災病院院長)

新しい単環系  $\beta$ -ラクタム (monobactam) 抗生剤 Azthreonam (SQ 26, 776) を内科領域の感染症 15 例に使用し、その有効性と安全性を検討した。

対象は、呼吸器感染症 7 例、消化器感染症 6 例、尿路感染症 2 例の計 15 例で、原因菌の種類は *H. influenzae* 1 例、*K. pneumoniae* 3 例、*P. vulgaris* 1 例、*E. coli* 2 例、*S. epidermidis* 1 例、*Acinetobacter* 1 例、*Salmonella* 1 例で、その他 Normal flora であった。

臨床的効果では、呼吸器感染症で 7 例中 5 例、消化器感染症では 6 例中 5 例、尿路感染症では 2 例中 2 例が有効以上の判定で、全 15 例中 12 例 80% の有効率であった。

副作用は著明なものは認めなかった。

以上の結果より、Azthreonam は、内科領域の感染症に対して、有効性、安全性共に優れた、有用な抗生剤と思われる。

Azthreonam (SQ 26, 776) は、1980 年スクイブ医学研究所 (USA) にて開発され、L-threonine から全化学合成された  $\beta$ -ラクタム単環を有する新しいタイプの抗生物質である。In vitro 試験においては、グラム陰性菌である緑膿菌、大腸菌、プロテウス属菌、エンテロバクター、セラチアなどに対して強い抗菌力を示し、グラム陽性菌および嫌気性菌に対しては、その効果は弱いとされている。また、各種グラム陰性桿菌によるマウス実験感染に対しては、in vitro における抗菌力から、予想に優る生体内効果が認められており、かつ全化学合成品であるので、半合成品であるペニシリン系、セファロスポリン系抗生剤に比し、アレルギー反応の発現はきわめて少ないものとされている<sup>1)</sup>。

また、本剤は静注、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、半減期は 1.6~2.0 時間で、体内ではほとんど代謝を受けず、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% であり、連続投与による蓄積性は認められていない<sup>2)</sup>。

今回われわれは、本剤の臨床的検討 (第 II 相臨床試験) の機会を得て、内科領域の感染症 15 例に本剤を使用し、有効性と安全性について検討したので、その結果を報告する。

## I. 対象および方法

Table 1 に Azthreonam の投与対象、基礎疾患または合併症、原因菌、投与量、投与期間などを一括表示した。

## (1) 対象

投与対象は昭和 57 年 11 月より 58 年 7 月までに、大阪労災病院内科に入院した呼吸器感染症 7 例 (肺炎 4 例、急性気管支炎 3 例)、消化器感染症 6 例 (胆嚢・胆管炎 4 例、細菌性下痢 2 例)、尿路感染症 2 例の計 15 例で、重症度は重症 4 例 (No. 3, 6, 8, 10)、中等症 9 例 (No. 1, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15)、軽症 2 例 (No. 2, 4) である。性別は男性 10 例、女性 5 例で、年齢分布は 20~77 歳で平均年齢 62.7 歳と高齢である。

## (2) 方法

Azthreonam 投与方法は全例 1 日 2 回投与で、静注 3 例 (No. 1, 6, 7)、点滴静注 12 例である。投与量は 1 回 1g が 14 例、2g が 1 例 (No. 3) で、総投与日数は 205 日 (平均 13.6 日)、総投与量は 432g (平均 28.8g) である。

## II. 結 果

Table 1 に総括臨床効果を、Table 2 に疾患群別効果を、Table 3 に原因菌と臨床効果の関係を、Table 4 に本剤使用前後の臨床検査値の主なものを表示した。

総括臨床効果は、全 15 例中、著効 5 例 (33%)、有効 7 例 (47%)、やや有効 3 例 (20%)、無効 0 (0%) で、有効以上で判定すると、有効率は 15 例中 12 例、80% であった。

疾患群別効果は、呼吸器感染症 7 例中、著効 2 例、有効 3 例、やや有効 2 例、無効 0 で有効率 71.4% (5/7)、消化器感染症の 6 例では、著効 1 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 0 で有効率 83.3% (5/6)、尿路感染症の

Table 1 Clinical results of Azthreonom

No.	Case			Diagnosis	Underlying disease or complication	Organism	Azthreonom		Clinical efficacy	Side effect
	Name	Age	Sex				Daily dose (g × time)	Duration (day)		
1	M.F.	66	M	Pneumonia	Pulmonary cancer	Normal flora	1 × 2	19	Excellent	None
2	I.S.	71	M	Acute bronchitis	Liver cirrhosis	<i>H. influenzae</i>	1 × 2	13	Good	None
3	M.K.	74	M	Pneumonia	Chronic hepatitis	Normal flora	2 × 2	11	Excellent	None
4	Y.F.	72	F	Acute bronchitis	Mixed valvular disease	Normal flora	1 × 2	4	Fair	None
5	K.I.	72	F	Bacterial diarrhoea	Food poisoning	Unknown	1 × 2	3	Good	None
6	T.N.	70	F	Pyelonephritis	Poly cystic kidney	<i>E. coli</i>	1 × 2	23	Excellent	None
7	M.F.	66	M	Pneumonia	Pulmonary cancer	<i>A. calcoaceticus</i>	1 × 2	23	Good	None
8	T.O.	73	M	Cholangitis	Pancreas head cancer	<i>S. epidermidis</i>	1 × 2	16	Good	None
9	J.Y.	20	M	Acute bronchitis	None	<i>K. pneumoniae</i>	1 × 2	11	Fair	None
10	N.N.	53	F	Pneumonia	Diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i>	1 × 2	29	Good	None
11	A.F.	47	M	Urinary tract infection	Spinal injury	<i>P. vulgaris</i>	1 × 2	19	Excellent	None
12	T.Y.	35	M	Bacterial diarrhoea	Food poisoning	<i>S. Newport</i>	1 × 2	4	Good	None
13	A.W.	73	F	Cholecystitis	Cholangioma	Unknown	1 × 2	5	Fair	None
14	S.H.	77	M	Cholangitis	Pancreas cancer	<i>K. pneumoniae</i>	1 × 2	12	Good	None
15	T.O.	73	M	Cholangitis	Pancreas head cancer	<i>E. coli</i>	1 × 2	13	Excellent	None

Table 2 Clinical efficacy of Azthreonam

Diagnosis	Clinical efficacy				Effective rate (%)*
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Respiratory system					
Pneumonia	2	2			5/7 (71.4)
Bronchitis		1	2		
Digestive system					
Cholangitis	1	2			5/6 (83.3)
Cholecystitis			1		
Bacterial diarrhoea		2			
Urinary system					
Urinary tract infection	1				2/2 (100)
Pyelonephritis	1				
Total	5	7	3	0	12/15 (80)

$$* \text{ Effective rate} = \frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}}$$

Table 3 Causative organisms and clinical efficacy

Organisms (Case No.)	Sample	Clinical efficacy
<i>H. influenzae</i> (2)	Sputum	Good
<i>K. pneumoniae</i> (10)	Sputum	Good
<i>K. pneumoniae</i> (9)	Sputum	Fair
<i>K. pneumoniae</i> (14)	Bile	Good
<i>P. vulgaris</i> (11)	Urine	Excellent
<i>E. coli</i> (15)	Bile	Excellent
<i>E. coli</i> (6)	Urine	Excellent
<i>S. epidermidis</i> (8)	Bile	Good
<i>A. calcoaceticus</i> (7)	Sputum	Good
<i>S. Newport</i> (12)	Feces	Good

2例はいずれも著効を示した (Table 2)。

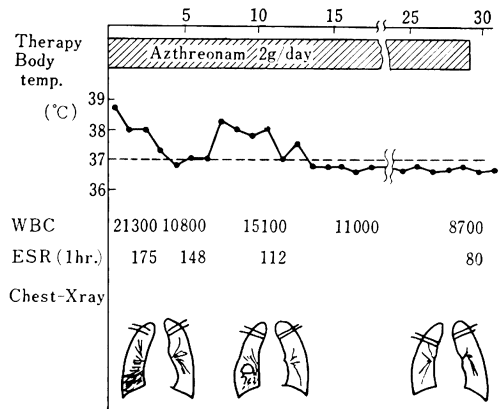
原因菌の検出できたものは10例で、臨床効果との関係は、*H. influenzae* 1例 (有効)、*K. pneumoniae* 3例 (有効2、やや有効1)、*P. vulgaris* 1例 (著効)、*E. coli* 2例 (著効2)、*S. epidermidis* 1例 (有効)、*Acinetobacter calcoaceticus* 1例 (有効)、*Salmonella Newport* 1例 (有効)であった (Table 3)。なお、これらの原因菌は本剤使用後の検索では、いずれも消失していた。

### III. 症 例

次に各疾患群で代表的な症例を呈示する。

(1) N.N. (Case 10), 53歳, 女, 肺炎 (Fig. 1)。数年来の糖尿病にてインスリン療法中、約2週間前より咳嗽、喀痰がひどくなり、発熱、胸痛、呼吸困難をきたしたため、当科に緊急入院した。入院時体温 38.6°C、白血球数 21,300、赤沈1時間 175 mm で、胸部X線にて右肺下野に肺炎像を認めたため、本剤1回 1g、1

Fig. 1 Case 10, N. N., 53 y. o., ♀, Pneumonia



日2回点滴静注を行なった。投与前の喀痰中より *K. pneumoniae* を検出した。投与後約4日目ぐらいより体温 37°C と解熱傾向を示したが、再び 38.2°C と再上昇した。胸部X線上肺膿瘍の所見をも呈したが、投与後約2週間でほぼ平熱となり、臨床症状も著明に改善した。しかし、その時点でまだ喀痰中より *K. pneumoniae* を検出したため、本剤の投与を続行した。その後、原因菌も消失し、胸部X線上異常所見もなくなり、投与後約29日目に本剤の投与を中止し、軽快退院となった。本例は糖尿病の合併もあり、上気道炎→肺炎→肺膿瘍と進行したため、長期に渡る投与を行なったが、幸い感染症による糖尿病性昏睡の発症も防ぎ得て、かつ本剤による副作用もみず、臨床的效果、細菌学的効果共に有効な例であった。

Table 4 Laboratory findings

No.	Case		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	N (%)	S-GPT (IU)	S-GOT (IU)	Al-P (KA-U)	T.Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
	Age	Sex										
1	66	M	315	10.8	9,100	72	14	20	8	0.6	20	1.0
		A	416	13.5	7,600	77	35	33	9	0.3	16	1.3
2	71	M	330	11.5	7,600	74	63	88	12	2.0	22	0.8
		A	314	11.1	5,400	36	40	58	10	0.8	16	0.7
3	74	M	308	10.5	13,600	81	11	25	14	2.4	28	1.4
		A	324	10.8	6,500	76	21	31	11	0.8	14	1.1
4	72	F	372	11.9	10,700	77	14	20	6	0.7	30	1.8
		A	358	11.3	7,400	77	40	43	6	0.4	22	1.3
5	72	F	505	15.7	11,600	66	15	29	8	0.6	17	1.0
		A	442	13.9	6,000	81	29	34	8	0.3	24	1.0
6	70	F	346	10.2	17,600	91	25	22	18	0.8	14	0.8
		A	356	10.6	5,900	53	39	31	12	0.8	18	1.0
7	66	M	404	13.1	10,700	56	33	52	10	0.2	13	1.1
		A	322	10.5	7,500	66	22	23	8	0.2	16	1.0
8	73	M	405	11.7	11,900	90	52	29	28	12.1	21	0.8
		A	487	14.9	4,900	76	26	44	20	5.8	14	0.8
9	20	M	447	13.7	4,400	57	33	41	5	0.3	14	1.4
		A	416	13.4	4,900	52	23	23	7	0.4	12	1.1
10	53	F	371	10.4	21,300	76	9	17	15	0.5	24	1.2
		A	350	9.5	8,700	73	8	14	8	0.2	9	0.5
11	47	M	412	13.6	9,900	56	14	19	11	0.3	9	0.7
		A	408	13.4	5,400	79	15	21	9	0.2	7	0.7
12	35	M	489	15.1	3,000	79	24	37	5	0.5	52	1.7
		A	529	15.6	4,900	60	32	36	7	0.4	12	0.9
13	73	F	336	10.5	22,500	98	25	33	29	1.1	23	0.6
		A	331	9.8	20,800	95	40	30	31	3.3	31	0.8
14	77	M	369	11.2	15,200	87	24	27	19	9.5	19	1.0
		A	326	10.2	7,300	72	42	85	15	5.0	21	0.9
15	73	M	387	12.6	7,100	83	16	25	27	3.4	13	0.8
		A	362	11.7	9,200	68	38	35	22	1.2	9	0.6

B: Before, A: After, N: Neutrocyte

(2) T.O. (Case 8), 73 歳, 男, 胆嚢・胆管炎 (Fig. 2).

約1週間前より急に 39°C の高熱をきたし, 3日前より黄疸出現, 前日には 40.4°C にも及ぶ熱発となったため当科に緊急入院した。入院時, 白血球数 11,900 (好中球 90%), 総ビリルビン 12.1 mg/dl, GPT 29 IU, GOT 52 IU, Al-P 28 KAU, CRP 10 (強陽性) で, 閉塞性黄疸に細菌感染 (胆嚢・胆管炎) と思われ, 本剤 1回 1g, 1日2回の点滴静注を開始した。投与当日夕刻には 38°C, 3日目に 37°C, 6日目には 36.6°C と解熱した。原病については腹部超音波検査, CT 検査などにて膵頭部の腫大と腫瘍性変化を認め, 膵頭部癌と診断, なお黄疸漸増のため, 本剤投与後6日目に胆管切開 Tチューブ挿入術を行ない, 同チューブより採取した胆汁中より, *S. epidermidis* を検出した。その後も本剤投与を続行したが熱発もなく, 投与 16日目に本剤投与を中止した。その時点で, 胆汁中には細菌を認めず, 臨床効果, 細菌学的効果共に有効であった。なお本例にも,

Fig. 2 Case 8, T.O., 73 y.o., ♂, Cholangitis

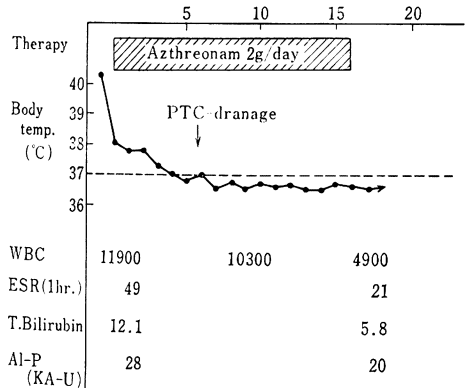
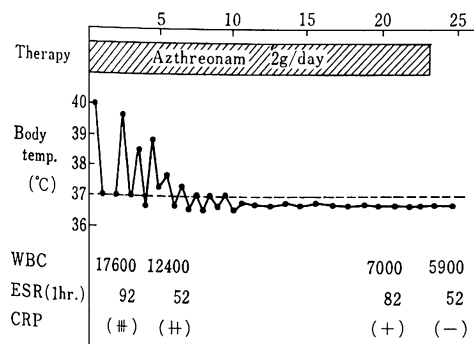


Fig. 3 Case 6, T.N., 70 y.o., ♀, Pyelonephritis



本剤投与による副作用は認めなかった。

(3) T.N. (Case 6), 70 歳, 女, 腎盂腎炎 (Fig. 3).

糖尿病合併例で, 2週間前より [38°C の発熱と排尿痛があり, 近医にて Pyelonephritis の診断のもとに加療を受け, 約1週間で一時解熱したが, 4日前より再び 40°C の熱発と共に排尿痛, 残尿感, 下腹部痛などがあり, 当科に緊急入院した。入院時, 悪寒戦慄を伴う 40°C の熱発があり, 本剤 1回 1g を 20 ml の生理食塩水に溶解し, 1日2回の静注を開始した。原因菌は尿中より *E. coli* を検出。投与後約5日間 38.5~39°C の弛張熱型が続き, 6日目より 37°C 前後となり, 尿中細菌も消失, 第12日目より発熱はなくなったが糖尿病合併につき, 計 23日間本剤を使用した。本例においても, 本剤は臨床効果, 細菌学的効果共に著効を示した。本例にも, 本剤による副作用は認めなかった。

#### IV. 副作用

全 15 例中, 特に本剤と因果関係の明らかな著明な副作用は認めなかった (Table 4)。

症例の一部に, 本剤使用前後で GPT, GOT の軽度上昇例 (No. 4, 14) があったが, 症例 4 では連合弁膜症 (AsR+MS) の心不全時期と重なり, 肝腫大を伴ってきていたためと思われ, 症例 14 では基礎疾患である膵頭部癌の経過に基づく肝障害によるものと思われ, その後の臨床経過よりみて, 薬剤とは無関係と考えた。

その他, 本剤によるアレルギー反応なども認めなかった。

#### V. 考 按

1955 年セファロスポリンが発見され, 以来今日に至るまで種々のセファロスポリン系抗生剤が開発され, 最近では第3世代の抗生剤の発売にまで至っている。しかしこの種の薬剤は, まだある種のグラム陰性菌に対して, その抗菌力に多少の弱点を残しているように思われる。一方, これらグラム陰性菌に対して, アミノ配糖体系抗生物質の開発も進み, 現在多用されており, その抗菌力には著明なものをみるが, 耳覚機能や腎機能に対する毒性などになお問題を残している。また, セファロスポリン系, ペニシリン系抗生剤 ( $\beta$ -ラクタム剤) では, その抗菌力, 耐性菌, 毒性などに影響を及ぼすものに,  $\beta$ -ラクタマーゼの安定性がある<sup>3,4)</sup>。

スクイブ医学研究所 (USA) では, グラム陰性菌に対して強い抗菌力があり,  $\beta$ -ラクタマーゼに非常に安定な  $\beta$ -ラクタム単環を有する分子を細菌中より同定することに成功した。そして, これは二環系ペニシリン骨格やセファロスポリン骨格と異なり, この新規の  $\beta$ -ラクタム環のみよりなる物質は, 細菌より産生されたことから, この一族はモノバクタム (モノサイクリックを有する

バクテリア起源の  $\beta$ -ラクタム剤) と命名され、さらに大規模な有機化学技術を駆使して、多数の構造修飾新誘導体を作ること成功し、その中より、L-threonine から全化学合成されたのが、1980年に開発された Azthreonom である。

Azthreonom のわが国における検討は、すでに前臨床試験、第 I 相臨床試験などより高い安全性を有することが報告され、1982年9月より全国規模の研究會が組織され、1,400例以上の臨床例での検討が行なわれた。第30回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムにおける本剤の集計では、内科領域の感染症 574例中、著効、有効合わせて 387例(有効率 67.4%)で、基礎疾患のない感染症例ではさらに高い 72.7% の有効率が報告されている。また、抗菌力の検討では、グラム陰性菌に強い抗菌力を示し、グラム陽性菌には、その効果が弱いことが報告された<sup>2)</sup>。

本稿に報告したわれわれの症例は、前述の新薬シンポジウムの内科領域感染症例の中に含まれているが、ここに詳細を報告することにしたものである。すなわち、症例を呼吸器系、消化器系、尿路系と大きく3群に分け、本剤の臨床的検討(第 II 相臨床試験)を行なった。

呼吸器系感染症では有効率 71.4% で、7例中4例に喀痰中より原因菌が検出でき、*H. influenzae* の1例は有効、*K. pneumoniae* の2例では有効1例、やや有効1例であった。症例7は症例1と重複例であるが、肺癌に合併した肺炎で、入院頭初に本剤を投与し、良好な効果を得て中止したところ、その後再び肺炎の再発をきたし、別のセファロスポリン系抗生剤を使用したのが熱発改善せず、かつ *Acinetobacter* が検出された。臨床症状も悪化傾向をみたので、本剤を再度使用したところ、除菌され症状軽快化した特異な症例であった。

消化器系感染症は胆道感染と腸管感染に分けられるが、有効率は両方合わせて 83.3% であった。特に胆汁中より *E. coli* と *K. pneumoniae* の検出をみた例では、著効および有効を示し、1例にグラム陽性菌である *S. epidermidis* を検出したが、この例にも有効な効果を得た。胆道感染のわれわれの成績は4例中3例 75% の有効率であった。前述の新薬シンポジウムで、本剤の胆汁中移行は良好で、外科領域の肝胆道感染症 70例中 53例の著効または有効(有効率 75.7%)が報告されており、われわれの成績ともほぼ一致し、この領域への効果も高いものである。腸管系の例は、いずれも食中毒に基づくと思われる細菌性下痢の2例で、1例に *Salmonella newport* が検出されたが、4日間の本剤投与で除菌され、他の1例でも本剤は有効であったが、この例では原

因菌がはっきりしなかった。

尿路系感染症の2例では、それぞれ *E. coli* と *P. vulgaris* を検出したが、いずれも著効を示した。

以上われわれの結果では、主としてグラム陰性菌を対象としたためか、かなり高い有効率を示し、本剤開発過程での予想通り、グラム陰性菌に強い抗生剤といえよう。

現在、各種の抗生剤が開発され、多用されている中で、薬剤による耐性菌の氾濫が懸念されているが、本剤はグラム陰性菌に選択的に使用されることにより、広域スペクトラムを有する抗生剤の不用意な使用による、耐性菌の多発を防ぎ得る可能性を有するものと思われる。

最後に安全性の検討では、特に強い副作用のために、中途にて本剤の投与を中止せねばならなかった例はなかった。一部の症例では、GPT、GOT の軽度上昇を認められたものがあつたが、これは基礎疾患の経過上の変化によるものと思われ、本剤との因果関係は明らかでなく、臨床問題になるような程度ではなかった。しかし副作用については、当然ながら、今後共にお症例を重ねて十分な検索が必要と思われ、本剤も含めてあらゆる種類の薬剤で、その投与にあたっては慎重に行なわれねばならないと考える。

## VI. 結 語

内科領域における感染症に monobactam 系新抗生剤 Azthreonom (SQ 26,776) を投与し、その臨床的效果を検討した結果、総括臨床効果は有効率 80% で、呼吸器系、消化器系、尿路系共に高い有効率を示し、原因菌ではグラム陰性菌に強い抗菌力を示した。副作用として著明なものは認めなかった。以上の結果より、本剤は内科領域の感染症に対して、有効性、安全性共に優れた、有用な抗生剤と思われる。

今後、本剤はグラム陰性菌に選択的に使用されることにより、広域スペクトラムを有する抗生剤の不用意な使用による、耐性菌の多発を防ぎ得る可能性を有するものと思われる。

## 文 献

- 1) Azthreonom (SQ 26,776) 概要, 日本スクイブ株式会社
- 2) 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, Azthreonom (SQ 26,776), 東京, 1983
- 3) 横田 健:  $\beta$ -lactam 薬剤の抗菌力. *Chemotherapy* 27 (2): 211~221, 1979
- 4) 井上松久, 他: 抗生物質開発と耐性菌. *綜合臨床* 30 (8): 2046~2064, 1981

CLINICAL STUDIES ON AZTHREONAM (SQ 26,776)  
IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

KEIJI KOBAYASHI, YOSHIO YAMADA and KENZO SHIOTA

Department of Internal Medicine, Osaka Rosai Hospital, Sakai, Osaka

Azthreonam (SQ 26,776), a new monocyclic  $\beta$ -lactam (monobactam) antibiotic, was administered to 15 patients with infections in the field of internal medicine, and its effectiveness and safety were evaluated.

Azthreonam was administered to a total of 15 patients consisting of 7 cases of respiratory tract infections, 6 cases of digestive tract infections and 2 cases of urinary tract infections. Organisms isolated were *H. influenzae* (1), *K. pneumoniae* (3), *P. vulgaris* (1), *E. coli* (2), *S. epidermidis* (1), *Acinetobacter* (1), *Salmonella* (1) and Normal flora.

Clinical efficacy was evaluated as excellent or good in 5 cases (5/7) with respiratory tract infections, 5 cases (5/6) with digestive tract infections and 2 cases (2/2) with urinary tract infections. The overall efficacy rate was 80% (12/15).

No serious side effects were observed.

From these results it appears that Azthreonam was evaluated to be an effective and safe  $\beta$ -lactam antibiotic against infections in the field of internal medicine.