

Azthreonom に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・井上英二・寺柿政和・秋岡 要

葎山 稔・村田哲人

多根病院内科

高松健次・宮本 修

和泉市立病院内科

米国スクイブ社で合成された monobactam 系抗生物質 Azthreonom について、臨床分離菌の感受性を測定するとともに、内科系感染症症例に投与し、有効性と安全性を検討した結果、以下の成績を得た。

1) 臨床分離菌の Azthreonom に対する感受性分布のピークは、接種菌量 10^8 CFU/ml の場合、*E. coli* では $0.05 \mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* では $0.05\sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis* では $0.0125 \mu\text{g/ml}$ 以下、*P. vulgaris* では $0.0125 \mu\text{g/ml}$ 以下、*P. aeruginosa* では $6.25 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれ認められた。Azthreonom の抗菌力は接種菌量により影響され、 10^8 CFU/ml の接種菌量では感受性の低下を示す菌株がかなり認められた。

2) 敗血症 4 例、慢性気管支炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、慢性膀胱炎 7 例、慢性腎盂膀胱炎 3 例、腎盂腎炎 1 例、計 17 例に Azthreonom 1 回 $1\sim 2\text{g}$ 宛 1 日 2 回、 $3\sim 23$ 日間投与し、臨床効果判定より除外した 1 例を除いた 16 例中有効 7 例、やや有効 1 例、無効 8 例の臨床効果を認めた。グラム陰性桿菌感染症に対する臨床効果ならびに細菌学的効果は優れていたが、慢性尿路感染症においては *S. faecalis* への菌交代が多数認められた。1 例に一過性の好酸球増多を認めた以外、Azthreonom 投与に関連した異常反応は認められなかった。

Azthreonom, (-)-2-[(Z)-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2S, 3S)-2-methyl-4-oxo-1-sulfo-3-azetidiny]amino]-2oxoethylidene]amino]oxy]-2methylpropionic acid (以下 AZT と略す) は、米国スクイブ社において合成された monobactam 系抗生物質であり、グラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、グラム陰性菌の産生する β -lactamase および dehydropeptidase に対して安定であることが特徴とされている^{1)~3)}。今回、この AZT について、臨床分離菌の感受性を測定するとともに、内科系感染症に投与し、臨床的有用性を検討したので、その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣より分離した *E. coli* 26 株、*K. pneumoniae* 23 株、*P. mirabilis* 28 株、*P. vulgaris* 12 株、*P. aeruginosa* 37 株の AZT に対する感受性を日本化学療法学会標準法により測定した。測定用培地は Mueller-Hinton Agar (Difco) を使用し、接種菌量は 10^8 CFU/ml と 10^6 CFU/ml の 2 段階とした。

2. 成績

各菌種の AZT に対する感受性分布は Table 1 に示

すとおりである。

接種菌量を 10^8 CFU/ml とした場合、*E. coli* はすべて $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下の AZT により発育が阻止され、感受性分布のピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ に認められ、*K. pneumoniae* も 23 株中 18 株は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下の AZT により発育阻止され、感受性分布のピークは $0.1\sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ に認められた。*P. mirabilis* は全株 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下の AZT により発育が阻止され、*P. vulgaris* もすべて $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下の AZT にて発育阻止され、感受性分布のピークはともに $0.0125 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下に存在することが認められた。*P. aeruginosa* 37 株中 35 株は $50 \mu\text{g/ml}$ 以下の AZT により発育が阻止され、感受性分布のピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ に認められた。

接種菌量を 10^6 CFU/ml とした場合、AZT に対する感受性の低下する菌株がかなり存在し、MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上を示す菌株が *E. coli* では 5 株、*K. pneumoniae* では 6 株、*P. mirabilis* では 7 株、*P. vulgaris* では 2 株、*P. aeruginosa* では 10 株存在した。

II. 臨床成績

1. 研究対象ならびに研究方法

Table 1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to Azthreonom

Organism	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤ 0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i>	10^6 CFU/ml			11	10	4		1								
	10^8 CFU/ml			4	9	3			1			1	1	1	1	5
<i>K. pneumoniae</i>	10^6 CFU/ml		1	7	7	3								1	2	2
	10^8 CFU/ml		1	2	7	4		1	1		1					6
<i>P. mirabilis</i>	10^6 CFU/ml	26		1	1											
	10^8 CFU/ml	2	5	1	2	1		1						3	6	7
<i>P. vulgaris</i>	10^6 CFU/ml	9	3													
	10^8 CFU/ml		3	2	4		1									2
<i>P. aeruginosa</i>	10^6 CFU/ml							1		6	16	5	5	2		2
	10^8 CFU/ml								1	2	10	3	7		4	10

昭和 57 年 11 月より昭和 58 年 6 月の間に、多根病院内科あるいは和泉市立病院内科に入院した敗血症 4 例、慢性気管支炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、慢性膀胱炎 7 例、慢性腎盂膀胱炎 3 例、腎盂腎炎 1 例、計 17 例に AZT を投与した。Table 2 に AZT 投与対象患者の年齢、性別、感染症診断名、基礎疾患・合併症、原因菌、AZT 投与量を一括表示した。

AZT の投与は、いずれも 1 回量を 100~500 ml の糖水または電解質液に溶解し、1 日 2 回、60 分~120 分の時間で点滴静注した。なお AZT 投与に先立って皮内反応試験を実施し、反応陰性であることを確かめた後に AZT を投与した。なお、当初 AZT の皮内反応陽性を示した症例が 2 例存在したが、これらは AZT を蒸留水で溶解希釈したため、蒸留水の皮内注射による皮膚発赤の出現の疑いもたれたので、以後は AZT を生理食塩液で溶解希釈して皮内反応試験を実施した結果、それにより皮内反応陽性を示し AZT の投与を行なわなかった症例は存在しなかった。

治療効果の判定に際して、AZT 投与開始後極めて速やかに症状の改善を認め AZT 投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効、AZT 投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、AZT 投与後症状の改善傾向を認めた場合、あるいは AZT 投与により明らかに症状の改善を認めても AZT 投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効、AZT 投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。また AZT 投与前後の原因菌の消長を基として細菌学的効果を判定した。一方、治療効果の判定と並行して、AZT の副作用有無の検討を目的として、自覚症状の観察を行なうとともに、AZT 投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見など臨床検査成績の検討を実施した。

2. 成績

AZT を投与した 17 例の治療成績は Table 2 に示し

たとおりである。

敗血症 4 例中有効 2 例、無効 2 例、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎各 1 例はともに無効、慢性膀胱炎 7 例中 1 例は臨床効果判定より除外、他の 6 例中有効 3 例、やや有効 1 例、無効 2 例、慢性腎盂膀胱炎 3 例中 2 例有効、1 例無効、腎盂腎炎 1 例は無効の臨床効果が認められた。細菌学的には判定より除外した 2 例を除いた 15 例中 4 例は菌消失、1 例は部分消失、1 例は減少、3 例は菌交代、5 例は不変で、他の 1 例はかえって菌の増加が認められた。

症例 1 は悪心嘔吐を伴い、 39°C 内外の弛張熱が持続し、MPIPC+ABPC の投与を行なったが無効。血液培養で *E. agglomerans* を分離したため AZT 2g 宛 1 日 2 回の投与に変更し、投与翌日一時解熱傾向がみられたがその翌日より再び体温上昇、全身状態悪化、AZT 3 日間投与で無効と判定し、CZX 1 日 4g の投与に変更、直ちに症状改善をみた。なお、分離した *E. agglomerans* の AZT に対する感受性は 10^6 CFU/ml 接種で $0.025 \mu\text{g/ml}$ 、 10^8 CFU/ml 接種で $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

症例 2 は陳旧性心筋梗塞の患者。悪心、嘔吐、悪寒戦慄を伴い発熱、血液培養で *E. coli* を分離し、CMZ 1 日 4g~8g の投与を行なったが 37.5°C 内外の発熱が持続し、赤沈亢進、および CRP (卅) が持続するため AZT に変更し、完全に解熱し、CRP の陰性化を認めた。なお、AZT 投与開始時すでに血液培養陰性化を示していたので、細菌学的効果判定から除外した。

症例 3 は胆のう炎に敗血症を合併、血液、胆汁双方から *K. pneumoniae* を分離した。AZT 投与により臨床症状の改善と原因菌の陰性化を認めた。なお、本症例において AZT 投与中止時に好酸球増多(白血球数 7,700, 好酸球 17%)を認めたが、AZT 投与中止 4 日後には正常化した。

症例 4 は肝膿瘍に敗血症を合併、 $38\sim 39^{\circ}\text{C}$ の弛張熱

Table 2 Clinical results with Azthreonom therapy

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease and/or complication	Causative organism	Medication		Clin. effect	Bact. effect	Side effect
						Daily dose (g. X times)	Duration (days)			
1	64	F	Septicemia	Diabetes mellitus Cerebral infarction	<i>E. agglomerans</i>	2 X 2	3	Poor	Persisted	—
2	69	F	Septicemia	Myocardial infarction	<i>E. coli</i>	1 X 2	19	Good	N.D.	—
3	78	F	Septicemia Cholecystitis	Gall stone	<i>K. pneumoniae</i>	2 X 2	16	Good	Eradicated	Eosinophilia
4	37	M	Septicemia Liver abscess	—	<i>Peptostreptococcus</i>	2 X 2	5	Poor	Persisted	—
5	80	F	Chronic bronchitis	Respiratory insufficiency	<i>P. aeruginosa</i>	1 X 2 2 X 2	5 6	Poor	Diminished	—
6	82	F	Diffuse panbronchiolitis	—	<i>K. pneumoniae</i>	1 X 2	6	Poor	Persisted	—
7	54	M	Chronic cystitis	Myocardial infarction	<i>S. marcescens</i>	1 X 2	7	Good	Eradicated	—
8	74	M	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Arteriosclerosis	<i>S. marcescens</i>	1 X 2	10	Good	Eradicated	—
9	71	F	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Liver cancer	<i>S. marcescens</i>	1 X 2	15	Good	Superinf. (<i>S. faecalis</i>)	—
10	81	M	Chronic cystitis	Cerebral infarction	<i>S. faecalis</i>	1 X 2	12	Poor	Persisted	—
11	79	F	Chronic cystitis	Cerebral infarction	<i>S. faecalis</i>	1 X 2	13	N.D.	Increased	—
12	80	F	Chronic cystitis	Cerebral infarction	<i>S. marcescens</i>	1 X 2	9	Poor	Superinf. (<i>S. faecalis</i>)	—
13	80	M	Chronic cystitis	Cerebral infarction	<i>P. aeruginosa</i>	1 X 2	23	Fair	Superinf. (<i>S. aureus</i>)	—
14	75	M	Chronic pyelocystitis	Cerebral infarction	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	1 X 2	11	Good	Diminished Eradicated	—
15	75	M	Chronic pyelocystitis	Cerebral infarction	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	1 X 2	7	Good	Eradicated	—
16	50	F	Chronic pyelocystitis Decubitus infection	Myelopathy	<i>P. aeruginosa</i>	1 X 2	7	Poor	Persisted	—
17	41	F	Pyelonephritis	Diabetes mellitus Neurogenic bladder	<i>S. faecalis</i>	1 X 2	4	Poor	?	—

Table 3 Laboratory findings before and after administration of Azthreonom

Case No.	Before or After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	415	14.4	19,800	21	17	6.3	9	0.9
	After	371	11.9	16,700	—	—	—	60	2.6
2	Before	320	10.1	3,500	25	16	8.0	17	0.9
	After	337	10.8	3,800	28	23	4.1	14	0.9
3	Before	368	12.3	25,000	35	77	40.6	105	4.6
	After	378	12.0	7,700	51	74	24.0	37	1.3
4	Before	322	10.5	13,700	36	67	—	—	—
	After	302	9.5	36,700	45	54	40.3	12	0.4
5	Before	383	12.8	5,100	14	9	6.3	13	0.3
	After	383	12.5	4,100	23	15	7.2	9.6	0.3
6	Before	393	12.4	10,000	21	9	6.7	7	0.6
	After	364	12.0	11,100	15	5	6.8	9	0.8
7	Before	378	12.6	3,700	18	15	7.4	5	0.7
	After	389	12.9	4,300	14	10	6.5	7	0.6
8	Before	350	10.9	6,500	24	36	5.4	14	1.0
	After	366	11.2	6,800	16	17	5.7	19	1.0
9	Before	423	15.6	6,200	74	24	11.5	14	0.7
	After	422	15.1	4,800	218	69	10.2	13	0.8
10	Before	348	11.5	6,300	16	14	5.9	17	0.8
	After	309	10.6	6,100	15	11	5.1	14	0.9
11	Before	342	10.8	11,300	18	13	2.1	12	0.6
	After	343	11.3	4,200	25	17	2.0	13	0.6
12	Before	—	—	—	23	10	7.0	14	0.9
	After	—	—	—	22	7	7.7	12	0.8
13	Before	332	10.5	5,300	12	4	7.4	4	0.7
	After	311	10.1	5,000	18	10	9.0	7	0.6
14	Before	351	12.0	6,900	23	19	6.6	7	0.5
	After	338	11.3	5,400	25	18	5.6	7	0.6
15	Before	380	13.7	7,800	17	9	5.7	7	0.6
	After	348	11.4	5,500	15	6	5.2	17	0.6
16	Before	274	7.7	6,200	19	2	3.0	34	1.6
	After	273	7.7	6,200	29	5	3.4	11	0.5
17	Before	250	7.2	12,900	6	10	5.8	28	1.4
	After	231	6.1	20,000	13	6	8.3	24	1.8

が持続、血液より *Peptostreptococcus* を分離した。AZT 1回 2g 宛1日2回の投与を行なったが、解熱傾向を示さず、臨床検査成績の改善もなく、無効と判定した。

症例5は約10年の経過をもつ慢性気管支炎で、約6か月前から感染増悪を頻発、喀痰から *P. aeruginosa* を分離した。AZT 1回 1g 宛1日2回投与で症状改善なく、1回 2g 宛1日2回に増量を試みたが無効に終わった。

症例6は約50年間気道感染を反復している患者で、喀痰より *K. pneumoniae* を分離、AZT 1回 1g 宛1日2回の投与を行なったが症状改善なく無効と判定、AZT 中止後 CZX の投与で軽快をみた。本症例より分

離した *K. pneumoniae* の AZT に対する感受性は 10^6 CFU/ml 接種で $0.025 \mu\text{g/ml}$ 、 10^8 CFU/ml 接種で $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

症例7～17はいずれも尿路感染症で、このうち症例7および17以外はいずれも尿道カテーテル留置例である。症例7, 8, 9, 12の4例はいずれも *S. marcescens* 感染例であるが臨床的に3例有効、1例無効の成績が得られた。なお、*S. marcescens* は AZT 投与によりいずれも消失したが、有効3例中の1例と無効の症例では *S. faecalis* に菌交代が認められた。症例13および16は *P. aeruginosa* の感染例であるが、1例はやや有効、他の1例は無効の臨床効果で、細菌学的には1例残存、他

の1例は *S. aureus* に菌交代が認められた。症例14は *P. aeruginosa* と *S. marcescens* の感染で AZT 投与により膿尿の消失を認め、*S. marcescens* は消失、*P. aeruginosa* は減少の成績であった。症例15は症例14と同一症例であり、前回投与の約2週間後に再び発熱、膿尿出現したが AZT の投与により症状軽快、尿中の *P. aeruginosa*、*E. coli* はともに消失した。症例10、11、17 はいずれも原因菌が *S. faecalis* であり AZT の投与対象として不適切な症例であったが、症例10、17ではともに症状の改善は認められなかった。なお、症例11では、前投与薬剤 (CZX) によりすでに膿尿は殆ど消失していたので臨床効果の判定から除外したが、AZT 投与中に尿中の *S. faecalis* 菌数はかえって増加が認められた。

以上、17例の症例について、AZT 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 3 に示したとおりである。症例1において BUN、Creatinine の上昇が認められているが、疾患の悪化に伴う乏尿に起因するもので、AZT 投与との因果関係はうすいものと考えられた。また、症例9において GOT、GPT の上昇がみられたが、基礎疾患の肝痛に関連した変動であり AZT 投与とは無関係と考えられた。以上の検査成績の変動の他、前述のように症例3において一過性の好酸球増加が認められた以外に、臨床検査値の異常化は全く認められなかった。また AZT 投与に伴い自他覚的な異常反応は全く認められなかった。

III. 総括ならびに考按

AZT はグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、 β -lactamase に対して抵抗性を示すことが特徴とされているが、今回、感受性を測定した病巣分離の *E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*、*P. aeruginosa* 計 126 株中 112 株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の AZT により発育阻止されることが、接種菌量を 10^8 CFU/ml で測定した感受性検査成績にて確認された。しかしながら、接種菌量を 10^8 CFU/ml に増加すると感受性の低下を示す菌株がかなり存在し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の AZT で発育阻止される菌株は 73 株と減少することが注目された。

敗血症 3 例、気道感染症 2 例、尿路感染症 12 例に

AZT 1日 2~4g、3~23 日間投与した。臨床的には効果判定より除外した1例を除いた16例中有効7例、やや有効1例、無効8例、有効率 43.8% の治療成績が得られた。今回、AZT を投与した17例中11例は70歳以上の高齢者であり、基礎疾患を有する症例が大多数を占め、尿路感染症では12例中10例がカテーテル留置例であるなど、難治要因をもつ患者が多数を占めたことが、臨床効果の優れなかった原因の一部をなしていると考えられる。

原因菌別に治療効果をみると、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa* などの感染症に対する効果は優れ、特に、*S. marcescens* は AZT 投与によりすべて除菌される優れた細菌学的効果が認められたが、慢性尿路感染症においては *S. faecalis* に菌交代を示す症例が多く、さらに、*S. faecalis* が原因菌であった症例に対しては臨床的にも細菌学的にもすべて無効であり、グラム陽性菌に対して抗菌力を示さない AZT としては当然の臨床成績が認められた。

AZT 投与に伴う異常反応としては、1例に一過性の好酸球増多が認められた以外、他の症例においては、AZT 投与に関連した副作用、臨床検査値の異常化は認められなかった。

以上の成績より、AZT はグラム陰性菌感染症の治療に有用な抗菌薬の一つになり得るものと考えられた。

(本論文の要旨は第30回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した)

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 (S-E): 1~16, 1981
- 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 β -lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (S-E): 29~37, 1981
- 3) NEU, H. C. & P. LABTHAVIKUL: Antibacterial activity of monocyclic β -lactam SQ 26,776. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (S-E): 111~122, 1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF AZTHREONAM

FUMIO MIKI, EIJI INOUE, MASAKAZU TERAGAKI, KANAME AKIOKA,
MINORU YOSHIYAMA and TETSUTO MURATA

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

KENJI TAKAMATSU and OSAMU MIYAMOTO

Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

The efficacy and safety of Azthreonam (AZT), one of the newly synthesized monobactams, were examined in the treatment of the patients with infectious diseases in the internal medicine, and also its antibacterial activity was determined in the clinical isolates.

1) The sensitivity peaks of AZT in many clinical isolates were 0.05 $\mu\text{g/ml}$ in *E. coli*, 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ in *K. pneumoniae*, 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ in *P. mirabilis*, 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ in *P. vulgaris*, and 6.25 $\mu\text{g/ml}$ in *P. aeruginosa* when the microorganisms were inoculated at 10^6 CFU/ml. MICs of AZT were various depending on the inoculum size. AZT provided less sensitivity in most isolates when the microorganisms were inoculated at 10^8 CFU/ml.

2) AZT was injected at 1~2 g/dose twice daily for 3~23 days in 17 patients. They are 4 with septicemia, one with chronic bronchitis, one with diffuse panbronchiolitis, 7 with chronic cystitis, 3 with chronic pyelocystitis and one with pyelonephritis. AZT efficacy was evaluated in 16 patients by excluding one patient. AZT provided good in 7 patients, fair in one and poor in 8. AZT efficacy was excellent microbiologically and also clinically in the patients with infection due to gram-negative rods. The causative pathogens were frequently changed into *S. faecalis* in the chronic urinary infection.

3) No adverse reaction was observed by the administration of AZT beside one case with transient eosinophilia.