

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

二木 芳人・川西 正泰・渡辺 正俊・日野 二郎
 岸本 寿男・川根 博司・松島 敏春・副島 林造
 川崎医科大学呼吸器内科

新しい monobactam 系注射用抗生物質 Azthreonom につき、細菌学的、臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

1) 各種臨床分離株に対する抗菌力を Cefmetazole (CMZ), Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX) と比較した結果、*S. aureus* に対しては本剤は殆ど抗菌活性を示さなかったが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp., *S. marcescens* のグラム陰性菌に対しては最も優れた抗菌活性を示した。*P. aeruginosa* については 0.025~100 µg/ml に MIC 分布を示し、CPZ にやや優る結果であった。

2) 呼吸器感染症 11 例、感染性心内膜炎 1 例を対象として、本剤 1~2g 1 日 2 回点滴で 3~13 日間使用して臨床効果を検討した。臨床効果は有効 6、無効 6 で有効率は 50% であった。投与後 *S. aureus*, *S. pneumoniae* に菌交代をみたものが各 1 例みられた。副作用は全例にみられず、1 例で本剤投与後、軽度一過性の Al-P 上昇がみられた。

以上の結果、本剤はグラム陰性桿菌による呼吸器感染症に対し、有用な薬剤と考えられる。

Azthreonom (SQ 26, 776) は米国スクイブ社で開発された Fig. 1 に示すように β -lactam 単環を有する新しいタイプの注射用抗生物質であり、グラム陽性菌および嫌気性菌に対する抗菌力は弱い、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* などを含むグラム陰性桿菌群には優れた抗菌活性を示すとされている¹⁻³⁾。また、各種 β -lactamase に優れた安定性を示すとともに、動物実験においては *in vitro* 抗菌力を上回る *in vivo* 治療効果が示されている⁴⁾。

生体内投与に際しては静脈内投与で高い血中濃度を得られ、体内では殆ど代謝を受けず排泄は主として腎よりなされる。さらに安全性も高いものとされている⁴⁾。

今回、我々も本剤について主に呼吸器感染症に対する臨床的検討を行ない、若干の成績を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力

使用菌株は *S. aureus* 209 P JC-1 株, TERAJIMA 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, *K. pneumoniae* ATCC 27736 株および臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *S. marcescens*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* で、*S. aureus*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* はすべて喀痰より分離の株である。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い、Mueller Hinton agar を用いた平板希釈法にて行ない、同時に Cefmetazole (CMZ), Cefoperazone (CPZ), Lata-

moxef (LMOX) の MIC を測定し比較した。

2. 臨床的検討

Azthreonom 使用症例は 12 例で、その内訳は肺炎 4 例、慢性閉塞性肺疾患に合併した下気道感染 3 例、肺癌の混合感染 3 例および肺線維症の混合感染、感染性心内膜炎各 1 例である。性別は全例男性であり、平均年齢は 70.8 歳であった。使用量ならびに投与方法は、1 回 1.0~2.0g の 1 日 1~2 回 1 時間点滴とし、すべて生理食塩水 100 ml で溶解して用いた。使用期間は 3 日から 12 日間であった。

効果判定は、発熱、咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状および胸部 X 線所見、赤沈値、白血球数などの検査所見の改善の程度、ならびに起炎菌の消失の有無によ

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonom

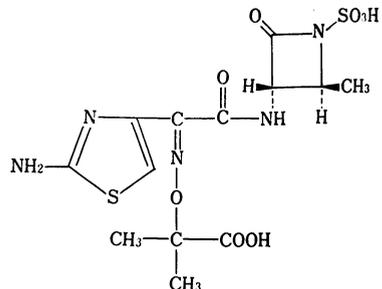
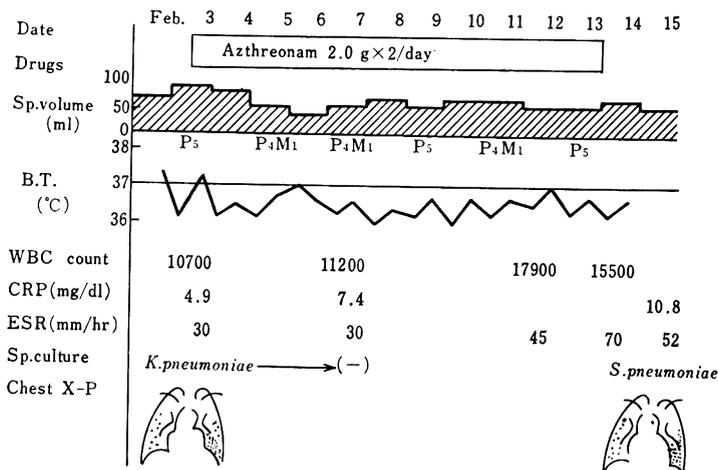


Table 2 Clinical efficacy of Azthreonam

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying dis. or complication	Isolated organisms	Daily dose and duration	Evaluation		Side effect
						Bacteriological	Clinical	
1 I.K.	70 M	Pneumonia	Old P. Tbc	<i>H. influenzae</i>	1.0g × 2 × 3	Eradicated	Poor	—
2 M.N.	62 M	Pneumonia	Lung cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	1.0g × 2 × 3	Eradicated	Poor	—
3 Y.H.	77 M	Pneumonia	P. emphysema	<i>S. pneumoniae</i>	1.0g × 2 × 3	Persisted	Poor	—
4 T.K.	66 M	Pneumonia	Diffuse panbronchiolitis	<i>K. pneumoniae</i>	2.0g × 2 × 12	→ <i>S. pneumoniae</i>	Poor	—
5 T.K.	66 M	Diffuse panbronchiolitis	—	<i>K. pneumoniae</i>	2.0g × 1 × 3	Decreased	Good	—
6 I.K.	78 M	P. emphysema	—	<i>H. influenzae</i>	1.0g × 2 × 13	Eradicated	Good	—
7 Y.H.	81 M	Bronchial asthma with infection	—	Unknown	1.0g × 2 × 8	Unevaluable	Good	—
8 Y.K.	65 M	Mixed infection of P. fibrosis	P. fibrosis	Unknown	1.0g × 2 × 7	→ <i>S. aureus</i>	Good	—
9 K.K.	60 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	<i>K. pneumoniae</i>	2.0g × 2 × 5	Eradicated	Poor	—
10 H.T.	81 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	<i>P. aeruginosa</i>	1.0g × 2 × 10	Persisted	Good	—
11 N.A.	71 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	<i>S. marcescens</i>	2.0g × 2 × 8	Eradicated	Good	—
12 A.Y.	72 M	Infectious endocarditis	P. emphysema	Unknown	2.0g × 2 × 6	Unevaluable	Poor	—

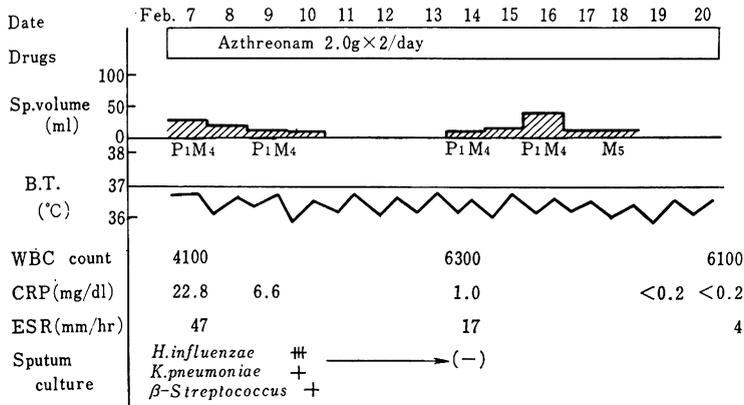
Fig. 2 Case 4, T. K., 66 y. o., M., Pneumonia D. P. B.



niae, *K. pneumoniae* および *K. pneumoniae* と *S. marcescens* の複数菌感染各1例であった。症例1, 2では, 本剤1回1gを1日2回, 12時間ごとの点滴で各々3日間使用したが, 2例とも菌陰性化は得られたものの解熱傾向はみられず, またX線上陰影の改善も示さ

ず無効と評価し他剤に変更した。症例3は, 肺気腫の二次感染増悪から肺炎に進展したものであり, 当初グラム陰性桿菌感染症を考へて本剤を投与したが, 投与前の喀痰より *S. pneumoniae* が分離され, また3日間の使用で臨床的にも, 検査成績, X線上も効果が得られなかつた

Fig. 3 Case 6, I. K., 78 y. o., M., Pulmonary emphysema



ため無効として他剤に変更した。症例4はびまん性汎細気管支炎に肺炎を併発した66歳男子であるが、喀痰より*K. pneumoniae*が分離されていた。本剤1回2g, 1日2回点滴で12日間使用した。投与開始直後解熱傾向を示し、自覚症状も軽度改善、有効かと思われたが、呼吸困難、咳嗽、膿性痰は不変であり、白血球数、CRP値などの炎症反応はむしろ悪化を示し、X線上も改善はみられなかったため、12日間で無効として中止した。投与後の喀痰からは*S. pneumoniae*が分離されており、菌交代症と考えられた (Fig. 2)。

症例5, 6は慢性閉塞性肺疾患の二次感染増悪例で、いずれも有効であったが、症例5は*K. pneumoniae*によるびまん性汎細気管支炎の急性増悪に対して外来で本剤1日1回2g点滴で用いたものである。3日間の投与であったが、呼吸困難、咳嗽の自覚症状は著明に改善し有効と評価した。症例6の肺気腫の二次感染例も本剤1日4gの投与で、CRP、赤沈値の検査成績は正常化し、喀痰減少、呼吸困難改善、起炎菌と考えられた*H. influenzae*も消失して有効とした (Fig. 3)。

症例7は81歳男子で、感染性喘息の症例であるが、本剤1回1g, 1日2回の点滴8日間で、咳嗽、喀痰および喘息発作の軽減をみて有効であった。

症例8~11は、肺線維症あるいは原発性肺癌に併発した下気道感染例である。起炎菌は症例8では不明であったが、本剤1日2g7日間の投与で喀痰量減少し、呼吸困難感も軽減して有効であった。投与後の喀痰では*S. aureus*が出現したが感染所見は伴わず、投与終了後、陰性化した。症例9では小細胞性未分化肺癌の経過中に発熱をきたし、投与前の喀痰では*K. pneumoniae*が 10^7 個以上分離されたが、本剤1日4g投与で菌陰性化したものの発熱は持続し、無効とした。本症例は、その後

Ceftizoximeを使用して有効であった。症例10, 11は各々*P. aeruginosa*, *S. marcescens*が起炎菌と考えられたが、いずれも臨床的には有効であり、*S. marcescens*は本剤1日4g8日間の投与で陰性化した。

症例12は当初不明熱で入院し、気道感染を疑って本剤投与を開始したが、心エコー、聴心所見などより感染性心内膜炎と診断されたものである。本剤を6日間使用したが解熱は得られず、無効と評価した。

以上呼吸器感染症11例、感染性心内膜炎1例の計12例にAzthreonomを使用し、総合臨床効果は有効6例、無効6例であり有効率は50%であった (Table 4)。また、細菌学的効果はTable 5に示すように、全体の菌消失率は70.0%であった。

臨床的副作用は全例に認められず、本剤使用前後の末梢血液、肝・腎機能検査成績はTable 3に示すとおりである。症例1でのtransaminaseの上昇は、本剤投与前より上昇傾向を示しており、投与終了後も高値を持続し、肺炎の改善とともに正常化をみたため、特に本剤による副作用とは考えていない。また、症例3での貧血の増強は脱水の改善による変化であり、症例8では6%のeosinophiliaを認めているが、以前より5%前後の自然変動を認めており本剤の影響とは考えていない。症例2での軽度のAl-Pの上昇(74→120→71 I. U.)は本剤の副作用と考えられるが、中止後71 I. U.と正常化しており一過性であった。

III. 考 察

Azthreonomのグラム陰性菌に対する抗菌活性は、既存のcephem系抗生物質に優るとも劣らぬものと考えられる。特に*S. marcescens*や*Proteus* spp.あるいは*K. pneumoniae*に対しては我々の成績でも極めて強い抗菌活性を示し、また*P. aeruginosa*についても

Table 3 Laboratory findings of patients treated with Aztreonam

Case	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ($10^6/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Eosino. (%)		S-GPT (i.u.)		S-GOT (i.u.)		Al-pase (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	Before	After
1 I.K.	33.0	33.1	11.3	11.2	365	368	10,400	10,100	0	0	31	41	39	52	36	36	26	14	0.7	0.6
2 M.N.	30.7	29.7	10.3	10.1	367	360	5,900	6,900	2	1	11	15	13	16	74	120	11	8	0.7	0.5
3 Y.H.	47.2	40.0	15.0	12.6	473	409	8,400	9,000	4	0	13	10	12	8	25	32	18	16	0.7	0.6
4 T.K.	35.0	31.5	10.3	9.8	458	426	10,700	15,500	2	1.5	5	4	6	9	71	54	17	16	0.9	0.8
5 T.K.	35.5	36.3	10.8	11.4	470	478	10,000	11,900	6	1	10	8	12	10	70	72	12	10	0.7	0.7
6 I.K.	33.9	38.8	11.7	13.0	368	420	4,100	6,100	0	0	67	42	172	38	81	89	13	25	0.6	0.7
7 Y.H.	38.7	35.7	13.4	12.3	443	412	3,700	4,000	8	11	23	21	15	26	44	44	14	18	1.2	1.3
8 Y.K.	39.0	38.7	13.3	13.2	432	424	7,700	5,700	1	6	15	16	17	20	61	61	14	14	1.0	1.0
9 K.K.	33.6	32.1	11.4	10.8	395	380	6,600	12,200	9	1	8	10	11	10	78	70	17	18	1.0	0.9
10 H.T.	33.9	31.8	11.0	10.3	351	338	5,400	3,900	6	5	13	20	14	23	52	53	23	23	1.0	1.0
11 N.A.	36.5	33.1	12.1	11.0	418	389	9,000	8,800	3	0	12	18	11	14	61	64	9	11	0.8	0.8
12 A.Y.	27.2	26.9	9.1	9.2	310	305	7,100	4,300	—	3	16	13	20	19	52	58	16	16	0.8	0.7

Table 4 Overall clinical efficacy of Azthreonom

Diagnosis	Number of cases	Evaluation				Efficacy rate
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	4				4	0 %
Diffuse panbronchiolitis	1		1			100 %
Pulmonary emphysema	1		1			100 %
B. Asthma with infection	1		1			100 %
Mixed infection of Chr. lung disease	4		3		1	75 %
Infectious endocarditis	1				1	0 %
Total	12	0	6	0	6	50 %

Table 5 Bacteriological effect of Azthreonom

Organisms	Number of strains	Evaluation				Eradication rate
		Eradicated	Decreased	Persisted	Changed	
<i>S. pneumoniae</i>	1			1		0 %
<i>K. pneumoniae</i>	4	2	1		1 (<i>S. pneumoniae</i>)	75.0 %
<i>S. marcescens</i>	2	2				100 %
<i>P. aeruginosa</i>	1			1		0 %
<i>H. influenzae</i>	2	2				100 %
Total	10	6	1	2	1	70.0 %

CPZ をやや上回る抗菌力をもつと考えられる。しかしながら、*S. aureus* や *S. pneumoniae* のグラム陽性球菌群に対しては全く無力である点は本剤の臨床使用においては大きな問題となる。今回の我々の臨床検討においても肺炎球菌性肺炎にはやはり無効であり、また本剤投与後 *S. aureus* あるいは *S. pneumoniae* の出現をみた症例も2例みられており、特に *S. pneumoniae* に菌交代した症例では明らかな菌交代症を起して治癒が遷延した。新 cephem 剤の登場以来 *S. aureus* や *S. faecalis* などのグラム陽性菌感染の増加は注意を要するものと考えられており、呼吸器感染症も例外ではない。さらに急性肺炎や慢性気道感染でも起炎菌として比較的高い頻度を占める *S. pneumoniae* も本剤においては適応外となるわけであり、これらの点を考慮すれば Azthreonom の呼吸器感染症に対する第一次選択剤としての存在価値

は低いものと考えられる。しかし、*S. marcescens*, Indole positive *Proteus* などの弱毒菌を中心とするグラム陰性桿菌に対する本剤の抗菌力、体内動態あるいは β -lactamase に対する高い安定性は評価に値するものであり、また安全性も高いと考えられるので今後さらに本剤の適応範囲について十分な検討が必要であろう。本剤の利点を十分に生かすためには、起炎菌の明確な症例に対して選択されるべきものであり、さらにグラム陽性菌への菌交代防止の上からも使用期間に充分留意する必要がある。他剤との併用の必要性についてもさらに検討を要する問題である。

文 献

- 1) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH, N. H. GEORGOPAPADAKOU & J. S. WELLS: Mono-bactam-monocyclic β -lactam antibiotics pro-

- duced by bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. 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 -lactamase. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. E) : 29~37, 1981
- 3) NEU, H. C. & P. LABTHAVIKUL : Antibacterial activity of minocyclic β -lactam SQ 26, 776. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. E) : 111~122, 1981
- 4) 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, Azthreonam (SQ 26, 776), 東京, 1983

CLINICAL STUDIES ON AZTHREONAM IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

YOSHIHITO NIKI, MASAYOSHI KAWANISHI, MASATOSHI WATANABE,
JIRO HINO, TOSHIO KISHIMOTO, HIROSHI KAWANE,
TOSHIHARU MATSUSHIMA and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Bacteriological and clinical studies of Azthreonam, a new injectable (monocyclic β -lactam) antibiotic, were carried out, and the following results were obtained.

1) Sensitivities of clinically isolated strains to Azthreonam were tested by the agar plate dilution method and compared with those of Cefmetazole (CMZ), Cefoperazone (CPZ) and Latamoxef (LMOX). Though Azthreonam was found to have no effect on *S. aureus*, its activity against *E. coli*, *K. Pneumoniae*, *Proteus* spp. and *S. marcescens* was superior to that of CMZ, CPZ or LMOX. The activity against *P. aeruginosa* distributed between 0.025 and 100 $\mu\text{g/ml}$ of minimum inhibitory concentration and was superior to that of CPZ.

2) Azthreonam was administered to 11 cases of respiratory tract infection and 1 case of infectious endocarditis, at a dose of 1~2 g twice a day for 3~13 days. Clinical effects were good in 6 and poor in 6. After administration of Azthreonam causative organisms changed to *S. aureus* and *S. pneumoniae* one each case. As a side effect of Azthreonam, transient and slight elevation of ALP was observed in only 1 case.