

Azthreonam (SQ 26, 776) の抗菌力および臨床効果に関する検討

栗村 統・増田 忠司・小林 康記・佐々木 英夫・金藤 英二・福原 弘文

国立呉病院内科

村井 知也・野崎 公敏

国立呉病院放射線科

上田 博是・丸山 泰助・森岡 祐介

国立呉病院薬剤科

土井 秀之・横田 和子・下中秋子・河野 通子

国立呉病院臨床検査科

田村 偉久夫

国立呉病院臨床研究部

Azthreonam (AZT) の抗菌力と臨床効果について検討した。

抗菌力は臨床分離保存株 227 株について、Cefotaxime (CTX) および Cefazolin (CEZ) と比較検討した。AZT はグラム陽性球菌にはほとんど抗菌力を示さなかった。Enterobacteriaceae (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Proteus* 各 species) に対する AZT の抗菌力は強く、*Proteus* sp. に対しては CTX より優れていた。*P. aeruginosa* に対する抗菌力も CTX および CEZ より優れ、MIC の peak は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

AZT の臨床効果を、肺炎 5 例、尿路感染症 5 例および原病巣不明の菌血症 1 例について検討した。一日投与量は 2.0g 7 例、4.0g 4 例である。投与期間は 3 日から 29 日にわたる。肺炎 3 例、尿路感染症 3 例に有効であった。

副作用としては、発疹と悪心が 1 例ずつにみられた。

Squibb 社で開発された monobactam 系抗生剤の Azthreonam (AZT) について、グラム陽性菌ならびに嫌気性菌に対してほとんど抗菌力を示さないが、グラム陰性菌に対しては、*Pseudomonas* sp. も含めて強い抗菌力を示すことが報告された¹⁻⁴⁾。我々は AZT の抗菌力について、国立呉病院に保存されている臨床分離株を用いて検討するとともに、臨床効果についても検討を加えたので、得られた結果について報告する。

I. 抗 菌 力

1. 方法および対象

国立呉病院に保存されている臨床分離株 23 種、227 株について、化学療法学会標準法に従い、平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した⁵⁾。接種菌量は 10^6 cells/ml である。比較するために Cefazolin (CEZ) と Cefotaxime (CTX) の抗菌力もあわせて測定した。検討した菌種は下記のとおりである。

グラム陽性菌：*S. aureus* (10 株)、*S. epidermidis* (10 株)、 *α -Streptococcus* (10 株)、*Enterococcus*

sp. (10 株)。

グラム陰性菌：*E. coli* (10 株)、*K. pneumoniae* (10 株)、*K. oxytoca* (10 株)、*Salmonella* sp. (10 株)、*S. typhi* (10 株)、*Shigella* sp. (10 株)、*Citrobacter* (10 株)、*Enterobacter* sp. (10 株)、*P. mirabilis* sp. (10 株)、*P. vulgaris* (9 株)、*P. rettgeri* (10 株)、*P. inconstans* (8 株)、*P. morgani* (10 株)、*Serratia* sp. (10 株)、*P. aeruginosa* (10 株)、*P. cepacia* (10 株)、*V. parahaemolyticus* (10 株)、*Flavobacterium* sp. (10 株)、*A. calcoaceticus* (10 株)。

2. 結果

S. aureus に対しては CEZ が最も強い抗菌力を示し、MIC の peak は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。CTX は CEZ につづいたが、AZT には抗菌力は全くみられなかった。*S. epidermidis* でも同様の傾向がみられた。*Enterococcus* sp. および *α -Streptococcus* に対しては、AZT に抗菌力は全くみられなかった (Table 1)。

E. coli に対する AZT および CTX の MIC の

Table 1 Antimicrobial activities of Azthreonam, CEZ and CTX against gram positive cocci

Strain		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
<i>S. aureus</i> 10 strains	CEZ					1	8	1							
	CTX							2	6	2					
	AZT														10
<i>S. epidermidis</i> 10 strains	CEZ					2	5			2		1			
	CTX						1	2	4		1	1	1		
	AZT														10
<i>Enterococcus</i> sp. 10 strains	CEZ												1	9	
	CTX										3				7
	AZT														10
α - <i>Streptococcus</i> 10 strains	CEZ				3	1	4					2			
	CTX		2	2	3			1	1	1					
	AZT														10

Table 2 Antimicrobial activities of Azthreonam, CEZ and CTX against gram negative bacilli

Strain		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
<i>E. coli</i> 10 strains	CEZ							6	3	1					
	CTX	1		3	5		1								
	AZT			4	4	1	1								
<i>K. pneumoniae</i> 10 strains	CEZ							4	5	1					
	CTX			6	4										
	AZT			4	6										
<i>K. oxytoca</i> 10 strains	CEZ							1	3	2	1	1			2
	CTX		1	4	2	1	1		1						
	AZT			2	2	3		1			1				1
<i>Salmonella</i> sp. 10 strains	CEZ							8	1	1					
	CTX				5	5									
	AZT			2	8										
<i>S. typhi</i> 10 strains	CEZ							10							
	CTX			8	2										
	AZT		8	2											
<i>Shigella</i> sp. 10 strains	CEZ							3	7						
	CTX	1	6	1	2										
	AZT			5	3	2									
<i>Citrobacter</i> sp. 10 strains	CEZ								1				1	1	7
	CTX				3	4		1	1						1
	AZT			2	3	3		1							1
<i>Enterobacter</i> sp. 10 strains	CEZ							1					1	1	7
	CTX		1	1	1	5		1							1
	AZT	3		1	3	1									

peak は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 乃至 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であったが、CEZ では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。*K. pneumoniae* に対しては 3 剤の MIC の分布は、*E. coli* の場合と全く同じであった。*K. oxytoca* に対しては 3 剤とも広い MIC 分布を示し、CTX は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、AZT は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 、CEZ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$

ml から 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、CTX が最も優れていた。*S. typhi* を含めて *Salmonella* sp. に対しては、AZT が最も優れた MIC を示し、0.025 $\mu\text{g/ml}$ から 0.05 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。CTX は 1 管程度劣った。*Shigella* sp. に対しては逆に CTX が AZT に 1 管まさって、MIC の peak は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Citrobacter* sp. およ

Table 3 Antimicrobial activities of Azthreonam, CEZ and CTX against gram negative bacilli

Strain		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
<i>P. mirabilis</i> 10 strains	CEZ								1	7	1	1			
	CTX	1	7	2											
	AZT	9	1												
<i>P. vulgaris</i> 9 strains	CEZ														9
	CTX			1	1			2	2	1				1	1
	AZT	2	2	1	2	1	1								
<i>P. rettgeri</i> 10 strains	CEZ									1	1	3	1		4
	CTX	7	1			1									
	AZT	7	2		1				1						
<i>P. inconstans</i> 8 strains	CEZ						1					2	1	2	2
	CTX	2	2	1	2	1									
	AZT	5	3												
<i>P. morgani</i> 10 strains	CEZ													1	9
	CTX			6	1	1	1	1							
	AZT		7	3											
<i>Serratia</i> sp. 10 strains	CEZ														10
	CTX							2	7	1					
	AZT				5	5									

Table 4 Antimicrobial activities of Azthreonam, CEZ and CTX against gram negative bacilli

Strain		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
<i>P. aeruginosa</i> 10 strains	CEZ													9	1
	CTX								1	1	1	2	2	4	
	AZT							1	1	6	1				
<i>P. cepacia</i> 10 strains	CEZ														10
	CTX									1	9				
	AZT									3	7				
<i>V. parahacmolyticus</i> 10 strains	CEZ										2	8			
	CTX				7	2	1								
	AZT								6	2	2				
<i>Flavobacterium</i> sp. 10 strains	CEZ														10
	CTX											1			9
	AZT														10
<i>A. calcoaceticus</i> 10 strains	CEZ														10
	CTX									1	3	4	2		
	AZT										1	2	5	2	

び *Enterobacter* sp. に対しては, AZT が CTX にまさっていた (Table 2)。

Proteus sp. に対する抗菌力は, AZT が最も優れていた。*P. mirabilis*, *P. rettgeri* および *P. inconstans* では, AZT の MIC の peak は $0.0125 \mu\text{g/ml}$ で, CTX は 1 管程度劣った。*P. morgani* に対しても AZT の MIC の peak は $0.025 \mu\text{g/ml}$ で最も優れていた。*P. vulgaris* に対する AZT の MIC は, やや幅広く 0.0125

$\mu\text{g/ml}$ から $0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布したが, CTX は $0.05 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ とさらに広く分布した。*Serratia* sp. に対しては AZT の MIC は $0.1 \mu\text{g/ml}$ と $0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し, 最も優れていた (Table 3)。

P. aeruginosa に対する抗菌力も AZT が最も優れ, MIC の peak は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。*P. cepacia* に対しては AZT の抗菌力は CTX とほぼ等しく, MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ と $12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布した。*Acineto-*

bacter sp. および *Flavobacterium* sp. に対する3剤の抗菌力はともに弱かった。*V. parahaemolyticus* に対しては CTX が最も優れ、その MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ から 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、AZT の MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、両者間にはかなりの差がみられた (Table 4)。

II. 臨床効果

呼吸器感染症 5 例, 尿路感染症 5 例, 菌血症 1 例に投与した。

症例 1 81 歳, 女性, 気管支肺炎。

30 歳で喘息, 41 歳より多発性関節リウマチ, 76 歳で肺炎の既往がある。軽度の発熱, 咳嗽および喀痰がつづくため, 発症後 7 日目に来院した。来院時の胸部 X 線像にて両下肺野に浸潤像を認め, 気管支肺炎として同日入院した。諸検査施行後直ちに AZT の投与を開始した。AZT は 1.0g をブドウ糖電解質液 200 ml に溶解し, 40 分間かけて点滴静注で投与した。投与回数は 1 日 2 回である。喀痰からは多量の *H. influenzae* が検出された。投与開始時体温 37.5°C, 喀痰は膿性で 30 ml/日, 末梢血白血球数 9400/mm³, CRP 4+, 赤沈値 40 mm/時であった。5 日目より体温は 36.5°C と正常になった。喀痰量は 3 日目には 10 ml, 膿粘性となり, 7 日目には粘性痰 7 個の喀出のみとなった。白血球数は 5400/mm³, CRP 1+ となり胸部 X 線像も改善されたため, AZT の投与は 9 日間で終了した。赤沈値のみ 112 mm/時と上昇した。細菌学的効果については有効, 臨床的にも有効と判定した。副作用はみられなかった。

症例 2 57 歳, 女性, 気管支肺炎。

基礎疾患として糖尿病がある。咳嗽, 胸痛を伴って 37.5°C の発熱があり, 翌日入院した。胸部 X 線像にて右下野に浸潤像がみられ, 気管支肺炎として入院となった。喀痰からは常在菌のみ検出された。AZT 1.0g をブドウ糖電解質液 200 ml に溶解し, 40 分間かけて点滴静注で投与した。投与回数は 1 日 2 回である。体温は日を追って上昇し, 3 日目には 39.6°C に達した。AZT を Piperacillin (PIPC) に変更し, 以後順調に経過した。無効と判定した。副作用はみられなかった。

症例 3 81 歳, 男性, 大葉性肺炎。

基礎疾患として肺気腫がある。感冒様の症状で発熱し, 近医の診療をうけたが軽快せず, 呼吸困難が増強したため 8 病日目に来院した。胸部 X 線像で右上肺野に広範な浸潤像を認めた。Subenicillin 1 日量 4.0g, 4 日間投与したが軽快せず, Cefotiam (CTM) 1 日量 2.0g の投与にきりかえたが, 4 日後も症状に変化がなく, 次いで Amikacin 200 mg, PIPC 2.0g, AC-1370 2.0g をそれぞれ 1 日量として, 3 剤併用で 10 日間治療を行

なったが軽快せず, 一般状態は悪化した。ひきつづき AZT 投与にきりかえた。AZT 2.0g をブドウ糖電解質液 500 ml に溶解し, 90 分かけて点滴静注で投与した。症状は急速に改善され, 3 日目からはほとんど発熱をみなくなった。AZT 投与前の喀痰から *K. pneumoniae* と多量の *E. coli* が検出されたが, 投与後には共に消失し常在菌のみが認められた。AZT 投与開始後 24 日目に全身に発疹が出現したため, AZT の投与は 25 日で中止した。発疹はステロイドホルモンおよび抗ヒスタミン剤投与により治癒した。発疹出現時には好酸球増多もみられ, 発疹と AZT 投与との関連性は濃厚である。その他の検査値異常は認められなかった。著効と判定した。

症例 4 67 歳, 男性, 閉塞性肺炎。

感冒様の症状が 2 週間つづき, 胸痛が出現した。胸部 X 線像に異常陰影を認め, 生検により large cell carcinoma と診断された。放射線療法を行なう予定のところ, 39.0°C の発熱をみた。Lincomycin を投与したが解熱せず, ひきつづき CTM 1 日量 4.0g を 7 日間投与したがやはり症状に変化がないため, AZT 投与にきりかえた。AZT 2.0g をブドウ糖電解質液 500 ml に溶解し, 60 分間かけて点滴静注で投与した。AZT 投与開始前の喀痰中から多量の *P. aeruginosa* が検出された。AZT の投与開始後は発熱をみることなく, 咳嗽および喀痰もほとんど消失した。23 日間投与を行なった。投与開始後 1 週目には喀痰中の *P. aeruginosa* は 5 colony 検出されたのみで, その後は喀痰の喀出はほとんどみられなくなった。細菌学的にもまた臨床的にも有効と判定した。副作用はみられなかった。

症例 5 65 歳, 女性, 閉塞性肺炎。

肺癌患者である。制癌剤と免疫賦活剤を投与していたが, 全身倦怠感が強くなり胸痛が出現したため, 1 日量として 1.0g の Ampicillin を併用した。7 週目に左上肺野に浸潤像が出現したため, AZT 投与にきりかえた。AZT 1.0g をブドウ糖電解質液 500 ml に溶解し, 1 日 2 回 90 分かけて点滴静注で投与した。喀痰から検出されたのは常在菌のみである。AZT 投与 2 日目より悪心を訴え食欲も減退したため, 5 日目に AZT の投与を中止した。その後 Latamoxef 投与にきりかえたところ, 悪心は消失した。従って悪心は, AZT 投与により出現した可能性が強い。短期間の投与ではあり, 基礎疾患を考慮に入れると, 抗生剤の投与が妥当であったかどうか問題のある症例であるが, 無効と判定した。

症例 6 79 歳, 女性, 尿路感染症。

悪寒戦慄をともなって 39.0°C の発熱があり, 解熱しないため 7 日目に来院した。CEZ を 1 日量として 4.0g を 3 日間投与したが解熱しないため, CTX 1 日量 2.0

g の投与にきりかえた。6日目より体温は正常となり、CTX の投与は 14 日間を終了した。その後無投薬で経過を観察していたが、17 日後に再度 37.0°C 台の発熱をみるようになった。この時点で尿から 2×10^8 の *E. coli* が検出された。AZT 2.0g をブドウ糖電解質液 200 ml に溶解し、1日2回40分間かけて点滴静注で投与した。4日目より体温は正常化した。9日目より再度 38.0°C の発熱をみるようになったため AZT の投与を中止した。投与終了時の尿中細菌の検索は行なわれなかった。臨床効果についてはやや有効と判定した。副作用はみられなかった。

症例 7 66 歳、男性、複雑性尿路感染症。

10 年来肝硬変症および糖尿病の加療中で、3 年前より慢性肝不全のため入院中の患者である。Balloon catheter が常時使用されているため尿路感染をくりかえし、PIPC が連続して投与されていた。糖尿病のコントロールにはインスリンが用いられている。PIPC 投与中にもかかわらず、39.4°C の発熱がみられたため、AZT 投与にきりかえた。AZT 1.0g を生理的食塩水 100 ml に溶解し、1日2回30分間かけて点滴静注で投与した。尿から 1×10^8 の *P. maltophilia* が検出された。AZT 投与翌日より解熱したが、4日目に 37.8°C の発熱が一時的にみられた。8 日間で AZT の投与を終了した。投与終了時の尿中の *P. maltophilia* は 2×10^6 で、AZT 投与前と変化はなかった。臨床的にはやや有効と判定した。細菌学的には無効であった。血清クレアチニン、BUN、血清 K 値に常に異常がみられるが、肝腎症候群によるもので、AZT 投与とは無関係である。

症例 8 61 歳、男性、複雑性尿路感染症。

脳梗塞による麻痺性膀胱のある患者である。常に高度の細菌尿があり、時に発熱がみられる。今回も 38.7°C の発熱がみられたため、AZT の投与を開始した。AZT 1.0g を、生理的食塩水 100 ml に溶解し、30 分かけて点滴静注で投与した。3 日目に体温は正常となり、以後発熱はみられず 14 日間で投与を終了した。投与前には尿中に *Enterococcus* sp. 6×10^8 、*Klebsiella* sp. 1.5×10^8 、*Enterobacter* sp. 7×10^8 、*P. maltophilia* 2×10^8 、*Citrobacter* sp. 1.5×10^8 、*Acinetobacter* sp. 3×10^8 が検出された。投与 8 日目には *Enterococcus* sp. 8×10^4 、*P. maltophilia* 7×10^4 、*Corynebacterium* sp. 4×10^4 となり、投与終了時にはいずれの菌も検出されなくなった。膿尿もみられなくなった。臨床的にも、細菌学的にも有効と判定した。副作用はみられなかった。

症例 9 76 歳、女性、複雑性尿路感染症。

多発性関節リウマチのため、73 歳から 1 日 10 mg のプレドニゾンが投与されている。2 か月前より腎不全

と硬膜外血腫で入院中であり、尿路感染をくりかえすため PIPC が連続して投与されていた。PIPC 投与が中止された 4 日目から再度発熱がみられ、尿より 8×10^7 の *Serratia* sp. が検出された。AZT 1.0g を、100 ml の生理的食塩水に溶解し、30 分かけて点滴静注で 1 日 2 回投与した。投与後は発熱もみられず、膿尿も消失した。投与後 7 日目に降は尿中の *Serratia* sp. は陰性化した。臨床的にも細菌学的にも有効と判定した。AZT は 29 日間投与されたが、その間 BUN は 28.6 mg/dl から 36.1 mg/dl に、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dl から 2.3 mg/dl に上昇した。投与終了後も両検査値はひきつづき上昇し、1 か月後には BUN 68.9 mg/dl、血清クレアチニン値 3.1 mg/dl となった。自然経過で基礎にある腎不全が進化したとも考えられ、AZT との因果関係は判然としない。

症例 10 80 歳、男性、尿路感染症。

老人性痴呆、うっ血性心不全で入院中の患者である。入院後 2 週目に軽度の発熱と、白血球尿および細菌尿がみられた。AZT 1.0g を、生理的食塩水 100 ml に溶解し、30 分かけて 1 日 2 回点滴静注で投与した。投与後は体温は正常化し、白血球尿も消失した。AZT の投与は 7 日間で終了した。投与前尿中には *Serratia* sp. 8×10^7 および *Enterococcus* sp. 2×10^7 が検出されたが、投与終了後 *Serratia* sp. は消失し、*Enterococcus* sp. は 3×10^8 と投与前とほとんど変わらなかった。グラム陽性菌にほとんど抗菌力のない本剤の特徴をよく表わしている。臨床的に有効と判定し、細菌学的にも *Serratia* sp. が消失したことにより有効と判定した。副作用はみられなかった。

症例 11 54 歳、男性、菌血症。

53 歳よりネフローゼの治療を受けていたが、38.6°C の発熱があり、Cephalothin 投与により解熱した。10 日後には再度 39.0°C の発熱があり、Fosfomycin (FOM) 投与により軽快したが、右そけい部痛をともなって再度発熱した。FOM にかえて PIPC を投与したが解熱しなかった。この間に静脈血より *E. coli* が分離されたため、AZT 投与にきりかえた。AZT 1.0g を生理的食塩水 100 ml に溶解し、1日2回30分かけて点滴静注で投与した。12 日間経過を観察したが解熱傾向はみられず、無効と判定した。投与中止後の血液培養が施行されていないため、細菌学的効果については検討できなかった。副作用はみられなかった。

以上の臨床効果、細菌学的効果および臨床検査値の推移について Table 5 と Table 6 に表示した。

III. 考 察

いわゆる日和見感染に占めるグラム陰性菌の重要性に

Table 5 Clinical effects of Azthreonom

Case No.	Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Isolate	Daily dosis (g)	Duration (day)	Efficacy Clin./Bact.	Adverse reaction
1	H.T.	81	F	43	Bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	2.0	9	##/+	—
2	S.I.	57	F	54	Bronchopneumonia	?	2.0	3	-/?	—
3	R.O.	81	M	35	Lobar pneumonia	<i>E. coli</i>	4.0	25	##/+	Eruption
4	N.T.	67	M	55	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	4.0	23	##/+	—
5	H.Y.	65	F	42	Pneumonia	?	2.0	5	-/?	Nausea
6	W.T.	79	F	43	UTI	<i>E. coli</i>	4.0	9	+/?	—
7	T.O.	66	M	47	UTI	<i>P. maltophilia</i>	2.0	8	+/-	—
8	M.K.	61	M	42.8	UTI	<i>Enterococcus</i> <i>Klebsiella</i> <i>P. maltophilia</i> etc.	2.0	14	##/+	—
9	H.K.	76	F	36	UTI	<i>Serratia</i>	2.0	29	##/+	—
10	M.N.	80	M	63	UTI	<i>Serratia</i> <i>Enterococcus</i>	2.0	7	##/+	—
11	T.Y.	70	M	54	Bacteremia Origin?	<i>E. coli</i>	4.0	6	-/?	—

Table 6 Laboratory findings before and after the administration of Azthreonom

Case No.		WBC	RBC ($\times 10^4$)	Platelet ($\times 10^4$)	Eos. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KAU)	T. bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creat. (mg/dl)	CRP	ESR (/H)
1	B	9,400	400	27	2	15	17	9.9	0.3	14.2	0.4	4+	40
	A	5,400	400	37	6	24	18	10.8	0.8	22.4	0.8	1+	112
2	B	12,500	440	22	0	17	15	7.8	0.3	11.8	0.6	7+	48
	A												
3	B	19,100	478	22	0	37	27	8.6	0.5	15.9	0.8	4.5+	80
	A	6,400	413	24	11	37	20	8.7	0.9	12.9	0.9	2+	95
4	B	19,200	399		0	18	28	8.6	0.2	28.1	0.9	6+	127
	A	10,000	364	28	0	25	26	8.0	0.6	14.6	1.0	1+	54
5	B	10,900	421	35	3	22	11	10.4	0.3	9.5	0.8		25
	A	15,800	413		6								
6	B	10,800	446	46	4	15	2	8.7	0.6	17.9	1.0	4+	58
	A												
7	B	23,700	371	24	1	47	19	19.9	0.8	63.0	2.6	6+	90
	A	15,500	358	14	2	57	21	20.5	1.3	64.6	2.8	5+	90
8	B	6,900	446	19	1	68	141	9.7	0.6	20.3	1.2	1.5+	28
	A	7,100	424	28	0	24	32	7.4	0.7	15.3	0.6	2+	90
9	B	12,300	349		0	18	12	7.4	0.3	28.6	1.5	6+	112
	A	5,700	373	24	0	17	13	8.4	0.3	36.1	2.3	4.5+	44
10	B	9,300	334		6	35	20	6.8	0.4	19.7	0.8	2+	75
	A	6,600	335	36	7	32	15	7.4	0.3	13.7	0.6	1.5+	
11	B	12,500	308		1	25	38	24.4	0.7	27.0	1.5	7+	128
	A	18,000	289	5.3	1	32	29	12.1	0.6	15.3	1.1	4.5+	132

B: Before, A: After

については言及するまでもない。最近開発されている抗生剤の大部分は、グラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すが、グラム陽性菌に対する抗菌力は比較的弱い。AZTはその傾向が更に強く、グラム陽性菌に対してはほとんど抗菌力を示さない。我々の成績でも、AZTはグラム陰性菌に対しては強い抗菌力を示し、Enterobacteriaceaeに対して同時に検討したCTXの抗菌力とほぼ同じか、または優れていた。*P. aeruginosa*に対してもAZTのMICのpeakは3.13 µg/mlと比較的良好く、臨床効果が充分期待できる抗菌力であり、これも本剤の特徴の一つといえる。

臨床効果を呼吸器感染症5例、尿路感染症5例および原病巣不明の菌血症1例、計11例について検討した。呼吸器感染症、尿路感染症ではそれぞれ3例に有効であった。呼吸器感染症の無効例2例について起炎菌は判然としなかったが、有効例3例については、*H. influenzae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*がそれぞれ起炎菌と想定できた。尿路感染症の有効例は、*Enterococcus* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *P. maltophilia*, *Citrobacter* sp., *Acinetobacter* sp.の混合感染が1例、*Serratia* sp.によるもの1例、*Serratia* sp.と*Enterococcus* sp.の混合感染が1例である。*Enterococcus* sp.他5菌種の混合感染例では、8日後には*Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Acinetobacter* sp.が消失し、その1週後には全菌種が消失した。*Serratia* sp.単独感染例、*Serratia* sp.と*Enterococcus* sp.の混合感染例では、*Serratia* sp.は消失したが、*Enterococcus* sp.は除菌できなかった。無効例2例の起炎菌は、それぞれ*E. coli*と*P. maltophilia*あった。菌血症例も*E. coli*によるものであったが効果はみられなかった。

*In vitro*の成績からグラム陰性菌感染症に対して、AZTが優れた治療効果を示すであろうことは想像でき

たが、我々の得た臨床成績もほぼそれを裏付けている。*E. coli*による急性肺炎例に対しては諸種抗生剤は無効であったが、AZTは救命的な効果をあげた。しかし、*E. coli*による尿路感染症、菌血症それぞれ1例に対してAZTは無効であった。この点についてはhost側の因子も含めて今後検討する必要がある。しかしながら多菌種による複雑性尿路感染症にAZTが示した顕著な効果から、本抗生剤がいわゆる日和見感染を中心とした難治性感染症対策として、将来重要な位置を占めることは想像にかたくない。

副作用としては発疹、悪心が1例ずつみられた。両例ともAZTの投与を続行することはできなかった。この点については今後検討を続ける必要がある。

文 献

- 1) LIVERMORE, D. M. & J. D. WILLIAM: *In-vivo* activity of the monobactam, SQ 26,776, against Gram-negative bacteria and its stability to their β -lactamase. *J. Antimicrob. Chemther.* 8 (Suppl. E): 29~37, 1981
- 2) PERCIVAL, A.; E. THOMAS, C. A. HART & P. KARAYIANNIS: *In-vitro* activity of monobactam, SQ 26,776 against Gram-negative bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 49~55, 1981
- 3) REEVES, D. S.; M. J. BYWATER & H. A. HOLT: Antibacterial activity of the monobactam SQ 26,776 against antibiotic resistant enterobacteria, including *Serratia* spp. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 57~68, 1981
- 4) NORRBY, R.; K. FRIBERG & S. E. HOLM.: *In-vitro* antibacterial activity of SQ 26,776. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 69~76, 1981
- 5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法. *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975

STUDIES ON THE ANTIMICROBIAL ACTIVITIES AND CLINICAL EFFECTS OF AZTHREONAM

OSAMU KURIMURA, TADASHI MASUDA, YASUNORI KOBAYASHI,
HIDEO SASAKI, EIJI KANETO and HIROFUMI FUKUHARA
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

TOMOYA MURAI and KIMITOSHI NOZAKI
Department of Radiology, Kure National Hospital

HIROSHI UEDA, TAISUKE MARUYAMA and YUSUKE MORIOKA
Department of Pharmacy, Kure National Hospital

HIDEYUKI DOI, KAZUKO YOKOTA, AKIKO SHIMONAKA and MICHIKO KONO
Department of Bacteriology, Kure National Hospital

IKUO TAMURA
Institute of Clinical Research, Kure National Hospital

Antimicrobial activities of Azthreonam were measured against clinically isolated 227 strains in compared with those of Cefotaxime and Cefazolin. Azthreonam showed no activity against Gram positive cocci. On the other hand against Enterobacteriaceae, such as *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia* and *Proteus* species, the activities of Azthreonam were very strong. Especially against *Proteus* species activities of Azthreonam were superior to those of Cefotaxime. And also against *P. aeruginosa* Azthreonam showed the lowest MIC among the three antibiotics.

Azthreonam was administered to 11 cases including 5 cases of pneumonia, 5 cases of urinary tract infection and a case of bacteremia with unknown origin. Daily doses of the antibiotic were 2.0 g in 7 cases and 4.0 g in 4 cases, and the administration period was 3 to 29 days. Good clinical results were obtained in 3 cases of pneumonia and also in 3 cases of urinary tract infection.

Of the adverse reaction eruption in one case and nausea in another case were observed.