

Azthreonam (SQ 26, 776) の基礎的, 臨床的検討

沢江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄
九州大学医学部第一内科, 医療技術短大部

新しく開発された monobactam 系抗生剤である Azthreonam (AZT) について, 基礎的, 臨床的検討を行なった。

臨床分離菌に対する抗菌力を接種菌量 10^6 cells/ml のときの MIC で測定したところ, 12.5 μ g/ml 以下の占める割合は *S. aureus* 7%, *S. faecalis* 0%, *E. coli* 100%, *K. pneumoniae* 94%, *E. cloacae* 80%, *E. aerogenes* 86%, *S. marcescens* 70%, *Proteus* sp. 100%, *C. freundii* 90%, *Salmonella* sp. および *Shigella* sp. 100%, *P. aeruginosa* 93% で, グラム陽性球菌には抗菌力がないものの, グラム陰性桿菌では CZX とほぼ同等, CPZ, CAZ よりやや優れたものであった。

肺炎 3 例, 気管支炎 2 例, 髄膜炎 1 例, 全身感染症疑 1 例の計 7 例に, AZT の 1 日量 2~4g を 2~28 日間使用したところ, 著効 1 例, 有効 3 例, やや有効 1 例, 無効 2 例で, 有効率 57% であった。起炎菌の明らかになってきたものは 4 例と少なかったが, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. aureus* によるものには有効であったが, *P. aeruginosa*, 嫌気性グラム陽性球菌によるものには無効であった。副作用として発熱と下痢が 1 例ずつ認められ, GOT, GPT, Al-P 上昇, GOT 上昇が 1 例ずつ認められた。

新しく開発された注射用 β -lactam 系抗生物質である Azthreonam (SQ 26, 776) (以下 AZT と略) は, Fig. 1 に示すような構造のものであり, monobactam といわれている monocyclic β -lactam 系の誘導体で, 3 位の側鎖に aminothiazole-oxime 基が入った, これまでのものない形のものである。その特徴はグラム陽性球菌や嫌気性菌に対する抗菌力は劣るものの, 緑膿菌をも含むグラム陰性桿菌には優れた抗菌力があり, グラム陰性桿菌の産生する β -lactamase に対して非常に安定であるということである¹⁻⁵⁾。同時に, 静脈内あるいは筋肉内に投与された場合に, 高い血中濃度が得られ, 体内では殆ど代謝されず, 主として尿中に排泄され, 組織移行も良好であるといわれている^{1,6,7)}。

そこで, われわれも AZT について, 臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに, 臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から, 主として昭和 57 年 3 月から 11 月までの間に分離された, *S. aureus* 27 株, *S. faecalis* 27 株, *E. coli* 26 株, *K. pneumoniae* 31 株, *E. cloacae* 25 株, *E. aerogenes* 7 株, *S. marcescens* 27 株, *P. mirabilis* 18 株, *P. vulgaris* 7 株, *P.morganii* 2 株, *C. freundii* 10 株,

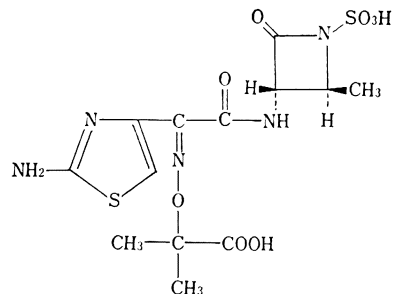
S. typhi 1 株, *S. paratyphi* A 1 株, B 群 *Salmonella* 1 株, C₂ 群 *Salmonella* 1 株, *S. flexneri* 2 株, *P. aeruginosa* 27 株について, 日本化学療法学会標準法に準じて AZT および対照薬としての Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Ceftazidime (CAZ) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液はトリプトソイブイヨン (栄研) の一夜増菌培養液を滅菌生食液で 100 倍に希釈したもの (10^6 cells/ml と表示) を用いた。

2. 臨床効果と副作用の有無の検討

九州大学第一内科および関連病院内科に入院した肺炎 3 例, 気管支炎 2 例, 髄膜炎 1 例, 全身感染症疑 1 例の計 7 例に AZT を使用した。

AZT の投与量と投与法は, 1 日 2~4g を原則とし

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonam



て朝夕2回に、1例では3回に分けて、電解質溶液あるいは糖液の100ないし500mlに溶解して1~2時間かけて点滴静注した。なお、本剤の投与開始前に皮内反応試験を行ない、陰性であることを確認した。また、AZT使用前からアミノ配糖体系抗生剤の使用されていた場合に、そのままAZTとの併用を行なった。

臨床効果判定には、解熱などの全身状態および自覚症状の改善と局所炎症所見ならびに起炎菌の消失、検査成績の改善によった。すなわち、解熱がみられ、自覚症状の消失とともに、胸部X線写真などの局所炎症所見の改善、起炎菌の消失、CRPの陰性化、白血球増多の改善、赤沈値の正常化などの認められたものを“有効”とし、特に1週間以内の短期間に有効であったものを“著効”とした。なお、この際に基礎疾患による検査成績の変化を評価に加味する必要があった。解熱や自覚症状の改善や全身状態、局所炎症所見などの改善が不完全であったり、ある程度みられたが検査成績の完全な正常化がみられなかったときや、薬剤の中止により再燃のみられたものを“やや有効”とした。また、解熱や自覚症状の改

善がみられず、胸部X線写真をはじめ局所炎症所見の改善、臨床検査成績の正常化などの全く認められなかったものを“無効”とした。

また、起炎菌の消長について、“菌消失”、“菌減少”、“菌残存”、“菌交代”といった細菌学的効果を併記した。起炎菌が明らかにできず、起炎菌の消長が明らかでなかったとき“不明”とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的、血清生化学的検査を定期的に行ない、その成績の変動を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について、AZTのMICを測定するとともに、同時に測定したCZX, CPZ, CAZのMICと比較検討した。

S. aureus 27株では、Table 1のように、AZTは3.13と6.25 µg/mlの2株、7%を除くと、残りはすべて100 µg/ml以上の耐性株であった。一方、CZXは

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* (27 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ

(Inoculum size : 10⁶ cells/ml)

Drug	MIC (µg/ml)												
	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT							1 (3.7)	1 (7.4)					25 (100)
CZX	2 (7.4)					3 (18.5)	17 (81.5)	2 (88.9)	1 (92.6)				2 (100)
CPZ						1 (3.7)	24 (92.6)				1 (96.3)		1 (100)
CAZ	1 (3.7)					1 (7.4)		3 (18.5)	20 (92.6)			1 (96.3)	1 (100)

() : Cumulative percent

Table 2 Susceptibility of *S. faecalis* (27 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ

(Inoculum size : 10⁶ cells/ml)

Drug	MIC (µg/ml)												
	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT													27 (100)
CZX				2 (7.4)	2 (14.8)	1 (18.5)				1 (22.2)	1 (25.9)		20 (100)
CPZ							1 (3.7)	1 (7.4)	2 (14.8)	13 (63.0)	9 (96.3)		1 (100)
CAZ									4 (14.8)	2 (22.2)			21 (100)

() : Cumulative percent

100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の2株を除くと 93% の株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、その多くは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、CPZ は大部分の 24 株が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の1株を加えると 93% となり、残りの2株は 50 と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CAZ も大部分が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下が 25 株、93% であり、残りは 100 $\mu\text{g/ml}$ とそれ以上であった。そこで、AZT は他の3剤と比較して殆ど抗菌力がないといえた。

S. faecalis 27 株では、Table 2 のように、AZT はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、抗菌力は認められなかった。CZX は5株、19% が 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、25 と 50 $\mu\text{g/ml}$ の2株を除いた多くが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CPZ は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下が 4 株、15% であったが、大部分の 22 株、81% が 25~50 $\mu\text{g/ml}$ で、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上は1株にすぎなかった。CAZ は 4 株、15% が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、2株の 25 $\mu\text{g/ml}$ を除いた 21 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。そこで、AZT は CPZ より相当に劣るものの、CZX、CAZ とはある程度劣るにすぎなかった。

E. coli 26 株では、Table 3 のように、AZT はすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、しかも 22 株、85% は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下と優れており、多くが 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。CZX はすべて 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、その多くが 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、AZT が1段階劣っていた。CPZ は 50 と 100 $\mu\text{g/ml}$ の2株を除いた 24 株、92% が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、幅広く分布しており、0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下は 13 株、50% にすぎなかった。CAZ はすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、23 株、89% が 0.10~0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。そこで、AZT が CAZ より1段階、CPZ より1段階以上優れていた。

K. pneumoniae 31 株では、Table 4 のように、AZT は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の2株を除いた 29 株、94% は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、大部分が 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。CZX は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の2株を除くと 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、その大部分が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、AZT の方がやや劣っていた。CPZ は 50 $\mu\text{g/ml}$ までの間に幅広く分布したが、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下は 27 株、87% で、その多くは 0.20~0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。CAZ は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の2株を除いて 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、その多くは 0.10~0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。そこで、AZT が CPZ、CAZ より2段階以上優れていた。

E. cloacae 25 株では、Table 5 のように、AZT は 19 株、76% が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、12.5 $\mu\text{g/ml}$ の1株を加えると 80% であり、残りの5株は 50~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CZX は 19 株、76% が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に幅広く分布し、6.25 と 25 $\mu\text{g/ml}$ の2株のほか

100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 4 株、20% に認められた。CPZ は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の4株を除くと 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、その多くは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。CAZ は 19 株、76% が 0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、残りは 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、しかも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 3 株であった。そこで、AZT が他の3剤よりも1~2段階優れていた。

E. aerogenes 7 株では、Table 6 のように、AZT は 5 株、71% が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、12.5 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上がそれぞれ1株であった。CZX は 6 株、86% が 0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、残りの1株も 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPZ は 6 株が 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、残りの1株も 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。CAZ は 6 株が 0.20~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、1株が 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。そこで、AZT には高度耐性株が 14% に認められたが、感受性株では他の3剤より1~3段階優れていた。

S. marcescens 27 株では、Table 7 のように、AZT は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上まで幅広く分布し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下は 19 株、70% で、0.39 $\mu\text{g/ml}$ に小さい山があり、25~50 $\mu\text{g/ml}$ にも1つの山があった。CZX は 0.20~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下は 20 株、74% で、AZT とほぼ同等の抗菌力であった。CPZ は 14 株、52% が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、その多くは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も 9 株、33% に認められた。そこで、AZT より2~3段階劣るものであった。CAZ は 50 $\mu\text{g/ml}$ の1株のほかは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 97% を占め、0.39 と 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の株が比較的多かった。そこで、AZT は耐性株が CAZ よりやや多かったが、感受性株ではほぼ等しかった。

P. mirabilis 18 株では、Table 8 のように、AZT は 17 株、94% が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、残る1株も 0.20 $\mu\text{g/ml}$ と非常に優れた抗菌力であった。CZX も AZT とほぼ同等であったが、1株が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPZ はすべてが 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、AZT の方が4段階以上優れていた。CAZ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の1株のほかは 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、AZT の方がやや優れていた。

Indole-positive *Proteus* (*P. vulgaris* 7 株、*P. morganii* 2 株) では、Table 9 のように、AZT はすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、そのうち5株、56% が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。CZX は 6 株、67% は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、50 $\mu\text{g/ml}$ の1株と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の2株が認められた。CPZ は 6 株が 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、その多くは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったが、3株が 25~50 $\mu\text{g/ml}$ であった。CAZ は 50 $\mu\text{g/ml}$ の1株を除くと 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に幅広く分布した。そこで、AZT が他の3剤よりも優れていたが、特に CPZ より4段階近

Table 3 Susceptibility of *E. coli* (26 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ
(Inoculum size : 10^8 cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT	6 (23.1)	12 (69.2)	4 (84.6)	1 (88.5)	1 (92.3)			1 (96.2)	1 (100)				
CZX	17 (65.4)	4 (80.8)	2 (88.5)	1 (92.3)		1 (96.2)	1 (100)						
CPZ		3 (11.5)	10 (50.0)	1 (53.8)	2 (61.5)	4 (76.9)		1 (80.8)	3 (92.3)		1 (96.2)	1 (100)	
CAZ		5 (19.2)	9 (53.8)	9 (88.5)	2 (96.2)				1 (100)				

() : Cumulative percent

Table 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* (31 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ
(Inoculum size : 10^8 cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT	17 (54.8)	9 (83.9)	1 (87.1)	1 (90.3)	1 (93.5)								2 (100)
CZX	28 (90.3)	1 (93.5)											2 (100)
CPZ		1 (3.2)	17 (58.1)	3 (67.7)	2 (74.2)	1 (77.4)	1 (80.6)		2 (87.1)	1 (90.3)	3 (100)		
CAZ		8 (25.8)	12 (64.5)	7 (87.1)	1 (90.3)	1 (93.5)							2 (100)

() : Cumulative percent

Table 5 Susceptibility of *E. cloacae* (25 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ
(Inoculum size : 10^8 cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT	6 (24)	5 (44)	8 (76)						1 (80)		2 (88)	2 (96)	1 (100)
CZX	1 (4)	3 (16)	4 (64)	5 (52)	6 (76)			1 (80)		1 (84)			4 (100)
CPZ		3 (12)	2 (20)	9 (56)	3 (68)	2 (76)		1 (80)	1 (84)				4 (100)
CAZ		1 (4)	6 (28)	8 (60)	4 (76)					1 (80)	1 (84)	1 (88)	3 (100)

() : Cumulative percent

Table 6 Susceptibility of *E. aerogenes* (7 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT	2 (28.6)	2 (57.1)	1 (71.4)						1 (85.7)				1 (100)
CZX		3 (42.9)	2 (71.4)		1 (85.7)					1 (100)			
CPZ				4 (57.1)	2 (85.7)				1 (100)				
CAZ			1 (14.3)	3 (57.1)	1 (71.4)	1 (85.7)				1 (100)			

() : Cumulative percent

Table 7 Susceptibility of *S. marcescens* (27 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT	1 (3.7)	1 (7.4)	2 (14.8)	6 (37.0)	2 (44.4)	3 (55.6)	3 (66.7)	1 (70.4)		3 (81.5)	4 (96.3)		1 (100)
CZX			4 (14.8)	6 (37.0)	4 (51.9)	2 (59.3)		2 (66.7)	2 (74.1)	1 (85.2)	4 (92.6)	2 (100)	
CPZ					3 (11.1)		9 (44.4)	1 (48.1)	1 (51.9)		3 (63.0)	1 (66.7)	9 (100)
CAZ			3 (11.1)	6 (33.3)	4 (44.4)	1 (51.9)	4 (66.7)	1 (70.4)	7 (96.7)		1 (100)		

() : Cumulative percent

Table 8 Susceptibility of *P. mirabilis* (18 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT	17 (94.4)		1 (100)										
CZX	17 (94.4)			1 (100)									
CPZ				1 (5.6)	12 (72.2)	4 (94.4)	1 (100)						
CAZ	8 (44.4)	9 (94.4)		1 (100)									

() : Cumulative percent

Table 9 Susceptibility of indole-positive *Proteus* (9 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT	5 (55.6)	1 (66.7)		1 (77.8)		1 (88.9)		1 (100)					
CZX	2 (22.2)	1 (33.3)		1 (44.4)	2 (66.7)						1 (77.8)		2 (100)
CPZ					4 (44.4)	1 (55.6)		1 (66.7)		1 (77.8)	2 (100)		
CAZ	1 (11.1)	1 (22.2)	1 (33.3)	2 (55.6)	1 (66.7)			2 (88.9)			1 (100)		

() : Cumulative percent

Table 10 Susceptibility of *C. freundii* (10 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT	1 (10)	1 (20)	1 (30)	2 (50)	1 (60)	2 (80)	1 (90)			1 (100)			
CZX	1 (10)			2 (30)	3 (60)	1 (70)	2 (90)						1 (100)
CPZ					4 (40)		1 (50)	1 (60)	1 (70)		1 (80)		2 (100)
CAZ		1 (10)		1 (20)	2 (40)	3 (70)	1 (80)	1 (90)				1 (100)	

() : Cumulative percent

Table 11 Susceptibility of *Salmonella* sp. (5 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT		3 (60)	2 (100)										
CZX	3 (60)	2 (100)											
CPZ				1 (20)	2 (60)	1 (80)		1 (100)					
CAZ				4 (80)	1 (100)								

() : Cumulative percent

Table 12 Susceptibility of *Shigella* sp. (2 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ
(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT	1 (50)	1 (100)											
CZX	2 (100)												
CPZ	2 (100)												
CAZ		1 (50)	1 (100)										

(): Cumulative percent

Table 13 Susceptibility of *P. aeruginosa* (27 strains) for AZT, CZX, CPZ and CAZ
(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT							4 (14.8)	18 (81.5)	3 (92.6)	1 (96.3)		1 (100)	
CZX										3 (11.1)	11 (51.9)	9 (85.2)	4 (100)
CPZ							1 (3.7)	15 (59.3)	6 (81.5)	3 (92.6)	1 (96.3)		1 (100)
CAZ						9 (33.3)	12 (77.8)	4 (92.6)	1 (96.3)			1 (100)	

(): Cumulative percent

く優れていた。

C. freundii 10 株では、Table 10 のように、AZT は 9 株、90% が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、残る 1 株も 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。その多くは 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。CZX は 9 株が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で AZT とほぼ等しかったが、1 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CPZ は 6 株、60% が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 2 株あった。CAZ は 9 株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、残る 1 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ であり、AZT が最も優れていた。

Salmonella sp. 5 株では、Table 11 のように、AZT は 0.10~0.20 $\mu\text{g/ml}$ で、CZX の 0.05~0.10 $\mu\text{g/ml}$ より 1 段階劣ったが、CPZ の 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、CAZ の 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ より、2 段階以上優れていた。

Shigella sp. 2 株では、Table 12 のように、AZT はいずれも 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、CZX、CPZ の 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下と比べるとやや劣ったが、CAZ の 0.10~0.20 $\mu\text{g/ml}$ より 1 段階優れていた。

P. aeruginosa 27 株では、Table 13 のように、AZT は 25 株、93% が 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、その多くは

6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、残る 2 株も 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。CZX はすべて 25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、その多くが 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPZ は 22 株、82% が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、3 株が 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上は 1 株にすぎなかった。CAZ は 100 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株のほかは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、その多くは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。そこで、AZT は CAZ に 1 段階劣るものの、CPZ よりやや優れ、CZX より 3 段階以上優れていた。

2. 臨床効果と副作用

九州大学第一内科および関連病院内科の入院患者の呼吸器感染症 5 例、髄膜炎 1 例、全身感染症疑 1 例の計 7 例に AZT を使用した。Table 14 に示すように、症例は 25 歳から 69 歳までの男子 5 例、女子 2 例で、肺炎 3 例、急性気管支炎 2 例、化膿性髄膜炎 1 例、全身感染症疑 1 例であり、肺炎の 2 例を除くと白血病や肺癌、肝硬変症や脳出血など重篤な基礎疾患を有しており、難治性要因の強いものが多かった。起炎菌として明らかにできたものは *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *S.*

Table 14 Clinical results of cases treated with AZT

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Antibiotics given before	Dose of AZT (g×days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1	T.K. 61	M	Pneumonia	—	Normal flora	—	2.0×10.5	Excellent	Unknown	—
2	H.O. 69	M	Pneumonia	Lung cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	MINO 0.2×3	2.0×28	Good	Eradicated	—
3	S.Y. 51	M	Pneumonia	—	Normal flora	DOXY 0.2×14	4.0×7.5	Good	Unknown	—
4	M.Y. 25	M	Acute bronchitis	Necrotizing lymphadenitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	CEX 1.0×2	2.0×8.5	Good	Eradicated	Fever
5	S.I. 35	F	Acute bronchitis	ATL Esophageal ulcer	<i>P. aeruginosa</i>	CMZ 4.0×7 GM 0.08×10	4.0*×10	Poor	Persisted	Diarrhea
6	E.Y. 67	M	Purulent meningitis	Aspergilloma, Bronchitis DM Liver cirrhosis	Anaerobic gram-positive cocci	—	4.0×2	Poor	Unknown	—
7	I.N. 42	F	Sepsis susp	AML Cerebral hemorrhage	?	CPZ 4.0×7 AMK 0.2×7	3.0**×13	Fair	Unknown	—

* Combined with GM 80mg

** Combined with AMK 200mg

Table 15 Laboratory findings of cases treated with AZT
(Upper column: Before, Under column: After the treatment of AZT)

Case	Age	Sex	Hemanalysis						CRP (l/hr/2hr)	ESR	Liver function				Renal function						Urinalysis			
			Hb	RBC	Ht	WBC	N. (%)	E. (%)			Th.	GOT	GPT	Al-P*	T.B.	BUN	Cr	Na	K	Ca	Cl	P	S	
1	T.K.	61	M	14.9	463	43	12,900			32.2	2+	37/83	21	13	6.6	1.3	15	1.1	139	4.4	4.7	139	-	-
				12.1	384	36	6,500					72/102	19	13	6.0	0.5								
2	H.O.	69	M	12.3	430	37	7,000	71	4	22.4	2+	37/84	37	46	103	0.4	13	0.9	138	3.8	4.7	103	-	-
				10.3	350	29	3,500	78	3	18.2	3+	101/124	27	35	80	0.4	6	1.0	141	4.3	4.6	103		
3	S.Y.	51	M	14.1	394	39	10,200	74	3		1+	134/142	32	45	93	0.3	16	0.8	142	4.6	4.1	98	-	-
				13.5	386	38	5,800	57	8			56/120	77	47	74	0.2	17	0.8	139	5.2	4.7	100		
4	M.Y.	25	M	13.3	394	41	2,600	56	1		2+	40/62	27	29	103	0.6	14	1.1	142	4.2	4.3	103	+	-
				13.4	407	40	3,100	50	0	23.2	-	7/35	52	87	122	0.5	9	1.0	141	4.1	4.5	103		
5	S.I.	35	F	8.2	288	24	2,300	35	0	30.0	6+	115/	17	20	62	0.5	15	0.6	138	3.2	4.4	94	-	-
				8.1	255	26	2,450	36	0	19.0	5+	105/	20	19	62	0.4	13	0.6	137	3.1	4.6	89		
6	E.Y.	67	M	12.9	427	36	19,000	81	0		1+	36/75	80	71	232	0.5	14	1.0	136	4.9	4.7	103	+	##
7	I.N.	42	F	8.5	250	25	8,700	4	0	5.6	4+	23/51	19	22	104	0.4	15	0.7	135	3.4	4.7	101	+	-
				7.1	206	20	3,300	0	0	7.3	±	11/31	20	23	104	0.5	11	0.5	137	3.8	5.4	100		

* Al-P: Case No. 1 (K.A.U/1)
Case No. 2 ~ 7 (I.U./1)

aureus, 嫌気性グラム陽性球菌などであり、3例では常在菌のみであった。また、AZT 使用直前まで他の抗生剤が使用されていたものが5例と多く、特に2週間以上使用されているものが3例であった。その薬剤の種類はCMZ, CPZ, CEX など cephem 系が使用されているものが3例で、うち2例はアミノ配糖体系が併用されていた。他の2例ではMINO, DOXY が使用されていた。AZT は1日 2~4g を 2~28 日間使用した。

臨床効果は著効1例、有効3例、やや有効1例、無効2例で、有効率は57%であった。症例ごとにみえると、第1例の基礎疾患のない肺炎例では、起炎菌は明らかでなかったが、AZT 1日 2g の使用により直ちに解熱し、肺陰影および検査成績も正常化して著効であった。第2例の肺癌に合併した肺炎例では、AZT 1日 2g の使用により3日後には解熱し、自覚症状も軽快、起炎菌も消失して有効であった。しかし、基礎疾患のためにCRPなどの正常化は認められなかった。第3例の基礎疾患のない肺炎例ではDOXY が2週間使用されていたが、AZT 1日 4g の使用により肺陰影の急速な改善があり、検査成績も正常化して有効であった。第4例の左頸部リンパ節炎を合併した急性気管支炎例では、AZT 1日 2g の使用により解熱し、自覚症状も消失して有効であった。第5例のATLに食道潰瘍を合併した*P. aeruginosa* による気管支炎例では、食道気管支瘻形成がみられ、無効であった。第6例の化膿性髄膜炎例では肝硬変症と糖尿病があり、肺アスペルギローマに*E. coli* による気管支炎を合併している例であったが、髄膜炎をも併発し、AZT 1日 4g の使用で無効であった。第7例のAMLに脳出血を併発して意識障害のある例では、強力な抗白血病剤の投与により発熱をきたしたもので、CPZ 4g+AMK 200mg を使用中であったため、AZT 3g+AMK 200mg に切り換えたところ、2日目には解熱傾向があり、CRP も陰性化した。基礎疾患

によると思われる37.6°C 前後の微熱が続くため、やや有効と判定された。細菌学的効果として、*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. aureus* は消失したが、*P. aeruginosa* は消失せず、嫌気性グラム陽性球菌にも無効であると考えられた。

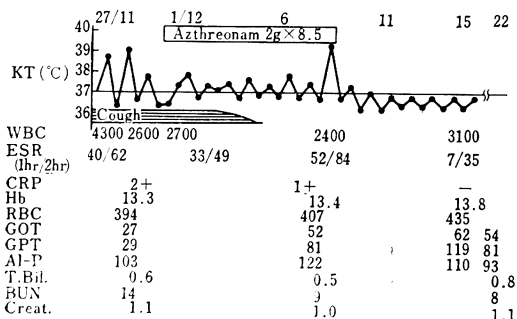
副作用として発熱と下痢が各1例に認められた。Fig. 2 に示すように、第4例でAZTの1日2g使用で、9日目に39.2°Cの発熱があり、自覚症状などは改善していたためAZTを中止したところ、完全に解熱した。この例では同時にGOT, GPT, Al-Pの上昇がみられ、薬剤中止後も急速な改善は認められなかった。AZT使用前後の臨床検査値の変動は、Table 15に示すように、前記GOT, GPT, Al-P上昇例のほかに、GOT上昇が1例に認められた。そのほかには著明な変動は認められなかった。脳出血を合併した例でプロトロンビン値が頻りに測定されたが、AZT投与前が32.7秒と延長していたが、使用後は15.5秒とむしろ改善していた。

III. 考 察

新しく開発された注射剤であるAZTはmonobactam系といわれる全く新しい形のβ-lactam系抗生剤であり、このものについて基礎的、臨床的検討を試みた。

まず、九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離菌株についてAZTの抗菌力を接種菌量が 10^6 cells/mlのときのMICで測定するとともに、いわゆる第3世代cephem系薬剤といわれているCZX, CPZ, CAZの抗菌力と比較検討した。グラム陽性菌としては*S. aureus*と*S. faecalis*のみについて検討したが、*S. aureus*の2株、7%を除くとすべて100 μg/ml以上であり、最近施行したわれわれの成績では*S. aureus*もすべて100 μg/ml以上となっており、また、*S. pyogenes*や*S. pneumoniae*に対しても50 μg/ml以上という成績が発表されており^{3,4,5)}、グラム陽性球菌には全く抗菌力がないといえる。いわゆる第3世代のcephem系薬剤の*S. aureus*に対する抗菌力の低下が注目されているが、われわれの成績から見る限り、なお充分な抗菌力があると同時に、*S. pyogenes*や*S. pneumoniae*に対して優れた抗菌力が認められている。グラム陰性菌については、主として腸内細菌群を検討したが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, Indole-positive *Proteus* など、いずれも70~90%が0.20 μg/ml以下であり、特に*P. mirabilis*や*K. pneumoniae*には殆どが0.05 μg/ml以下で、AZTに優れた抗菌力が認められた。また、*Salmonella* sp. や*Shigella* sp. にもすべて0.20 μg/ml以下と優れていた。しかし、*K. pneumoniae*や*Enterobacter* sp. にはすでに10~20%の高度耐性株がみられていることには留意しておく必要

Fig. 2 Clinical course of Case M. Y., 25 y. o. M., Acute bronchitis and Necrotizing lymphadenitis



がらう。さらに、*S. marcescens* や *C. freundii* に対しても抗菌力が認められたが、MIC 分布の幅が広く、際立って著明なものとはいえなかった。これらの成績は CZX とは殆ど同等で、CAZ や CPZ よりも優れたものが多かった。*P. aeruginosa* については、AZT は 93% が 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と抗菌力が認められたが、CPZ とほぼ等しく、CAZ よりやや劣るものであった。これら全体の成績は全国集計の成績とも、外国での成績ともよく一致したものであった^{1,3-5)}。われわれの検討でできなかった菌種のうち、*H. influenzae* には殆どが 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下という優れた抗菌力が認められているが、*Bacteroides* をはじめ嫌気性菌には 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の劣ったものである¹⁾。

AZT の吸収・排泄については検討しなかったが、AZT の 1g 1時間点滴静注ではピーク値は約 100 $\mu\text{g/ml}$ で、6時間後も 5 $\mu\text{g/ml}$ であり、半減時間は約 2時間と報告されている。このときの尿中排泄率は約 60% で、HPLC 法にて検討すると、 β -lactam 環の開裂した代謝体がわずかに排泄されている¹⁾。また、ヒト血清蛋白との結合率は 59% 前後となっている。

われわれの AZT の使用症例は肺炎 3 例、気管支炎 2 例、髄膜炎 1 例、全身感染症疑 1 例の計 7 例と少なく、しかも重篤な基礎疾患を有しているものが多かった。AZT の 1 日 2~4g、2~28 日間の使用により、著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、有効率は 57% とやや低率であった。しかし、基礎疾患と起炎菌の種類を考え合わせると、やむを得ない成績かと思われる。起炎菌の明らかにできたものは 4 例にすぎなかったが、*K. pneumoniae*、*E. cloacae* は消失して有効であり、*P. aeruginosa* や嫌気性グラム陽性球菌によるものが無効であったのは、AZT の抗菌力をよく反映しており、興味深い。全国集計での内科領域の有効率をみると、全体で 67%、呼吸器感染症 66%、敗血症 71% とやや低率であるが、われわれの成績よりも良好なものとなっている。起炎菌別でも *P. aeruginosa*、*S. faecalis* などが悪いようである。

副作用として、われわれの症例では発熱と下痢が 1 例ずつに認められたが、全国集計でも発熱と発疹が最も多く、発現率が 1.2% となっていた。われわれの症例では AZT との関連が特に明らかと思われたので経過を図示

した。この例では GOT、GPT、Al-P の上昇が同時にみられたが、他の 1 例にも GOT 上昇がみられており、肝機能検査異常をきたす頻度が高いように思われたが、全国集計の成績では 5.9% であった。そのほかの臨床検査成績の異常として好酸球増多が 2.0% と多いが、われわれのところでは認められなかった。また、血漿プロトロンビン値異常の出現が心配されているが、本剤には認められていない。さらに症例を増やして検討する必要がある。

文 献

- 1) 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
- 2) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH, N. H. GEORGOPAPADAKOU & J. S. WELLS: Monobactams-mono-cyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 1~16, 1981
- 3) FAINSTEIN, V.; S. WEAVER & G. P. BODEY: Comparative *In vitro* Study of SQ 26, 776. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 294~298, 1982
- 4) JACOBUS, N. V.; M. C. FERREIRA & M. BARZA: *In vitro* Activity of Aztreonam, a Monobactam Antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 832~838, 1982
- 5) NEU, H. C. & P. LABTHAVIKUL: *In vitro* Activity and β -Lactamase Stability of a Monobactam, SQ 26, 917, Compared with Those of Aztreonam and Other Agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24: 227~232, 1983
- 6) SWABB, E. A.; A. A. SUGERMAN, T. B. PLATT, F. G. PILKIEWICZ & M. FRANTZ: Single-Dose Pharmacokinetics of the Monobactam Aztreonam (SQ 26, 776) in Healthy Subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 944~949, 1982
- 7) SWABB, E. A.; S. M. SINGHVI, M. A. LEITZ, M. FRANTZ & A. A. SUGERMAN: Metabolism and Pharmacokinetics of Aztreonam in Healthy Subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24: 394~400, 1983
- 8) 沢江義郎、岡田 薫、熊谷幸雄、代居敬子: 未発表成績

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AZTHREONAM

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA and YUKIO KUMAGAI

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, and School
of Health Sciences, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on Azthreonam(AZT), a new monobactam antibiotic, and results were as follows.

1) Antimicrobial activity

MICs of AZT against various clinical isolates were determined with the inoculum size of 10^6 cells/ml. Percentages of strains susceptible to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less were 7% for *S. aureus*, 0% for *S. faecalis*, 100% for *E. coli*, 94% for *K. pneumoniae*, 80% for *E. cloacae*, 86% for *E. aerogenes*, 70% for *S. marcescens*, 100% for *Proteus* sp., 90% for *C. freundii*, 100% for *Salmonella* sp. and *Shigella* sp. and 93% for *P. aeruginosa*. AZT had excellent activities for the Gram-negative bacilli, which were as same as Ceftizoxime and were a little better than Cefoperazone and Ceftazidime. But it had no activity for gram-positive cocci.

2) Clinical efficacy

Three patients with pneumonia, 2 with bronchitis, 1 with meningitis and 1 with sepsis (suspected) were treated with AZT daily dose of 2~4 g for 2~28 days. Clinical responses were excellent in 1, good in 3, fair in 1 and poor in 2 patients. Bacterial effects were good in *Klebsiella* and *Enterobacter* infections, but poor in *P. aeruginosa* and anaerobic gram-positive cocci. Fever and diarrhea were observed in 2 patients and GOT, GPT Al-P elevation and GOT elevation were seen in 2 patients.