

Azthreonom (SQ 26,776) の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価

鈴山洋司・長沢正夫・中里博子・古賀宏延・渡辺講一
 富田弘志・福田義昭・藤田紀代・伊藤直美・小森宗敬
 田中光・重野芳輝・山口恵三・斎藤厚・原耕平
 長崎大学医学部第二内科学教室

菅原和行・餅田親子・臼井敏明
 長崎大学医学部付属病院検査部

籠手田恒敏・石崎 曉・池部 璋・中野正心・堤 恒雄
 岩崎博円・岡 六四・奥野一裕・小江俊行・植田保子
 大塚健作・岡 三喜男・三島致行・大江宜春・宮崎幸重
 長崎大学医学部第二内科関連病院

新しく化学合成されたモノバクタム系(単環 β -ラクタム)抗生物質である Azthreonom (SQ 26,776) についての基礎的・臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1) 抗菌力: 臨床分離の 11 菌種 523 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、対照薬剤として用いた CPZ, CTX, CZX および LMOX の成績と比較した。本剤の抗菌力は緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して極めて強く、*E. coli*, *K. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などに対しては、他剤に比べ同等かより優れた抗菌力を示した。

2) 血中および喀痰移行濃度: 慢性気道感染症患者 3 名に本剤 1.0g あるいは 2.0g を 1 時間かけて点滴静注した際の最高血中濃度は、点滴終了時に得られ、1.0g 投与で 68~110 $\mu\text{g/ml}$ 、2.0g 投与では 124 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰内移行濃度の最高値は点滴終了後 1~5 時間に得られ、0.76~5.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比は平均 2.03% であった。

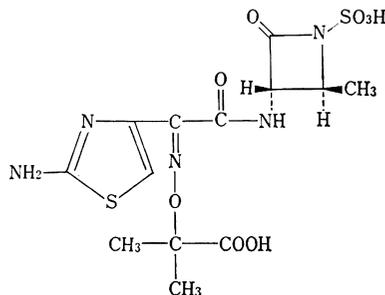
3) 臨床成績: 呼吸器感染症 50 例に対する本剤の総合臨床効果は、著効 8 例、有効 26 例、やや有効 5 例、無効 8 例、判定不能 3 例で、有効率は 72.3% であった。副作用としては、下痢が 1 例に認められ、検査値では 1 例において好酸球の軽度増加、5 例において GOT, GPT の軽度ないし中等度の上昇が認められたが、投与終了後速やかに正常値に復帰した。

Azthreonom (SQ 26,776) は米国スクイブ社で開発された注射用のモノバクタム系抗生物質である。本剤は L-threonine から全合成された単環の β -ラクタム系抗生物質で、従来の真菌から半合成されてできる二環系抗生物質であるペニシリン系あるいはセフェム系抗生物質とは異なるカテゴリーに分類される。

構造的には Fig. 1 に示したように、単環の N1 位にスルホン酸基が置換され、2 位にメチル基、3 位にメトキシイミノ・アミノチアゾール基を有している。

細菌学的には各種 β -lactamase および dehydropeptidase に対して極めて安定で、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に幅広くかつ強力な抗菌作用を示し、*in vivo* での感染実験においても *in vitro* の抗菌力に対応する強い感染防御効果が認められている。

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonom



(-)-2-[(Z)-[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(2S,3S)-2-methyl-4-oxo-1-sulfo-3-azetidinyl]amino]-2-oxoethylidene]amino]oxy]-2-methylpropionic acid

本剤は筋注，静注，点滴静注により速やかに高い血中濃度が得られ，体内ではその大部分が代謝されることなく尿中に排泄され，血中濃度の半減期は1.6~1.8時間とされている^{1,2)}。

今回私達は，本剤についての基礎的検討ならびに呼吸器感染症に対する臨床的評価を行なったので，それらの成績について報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 対象と方法

長崎大学医学部付属病院検査部細菌室保存の標準菌株29株と，当検査室において各種の臨床材料から最近分離された11菌種523株 (*Streptococcus pneumoniae* 67株, *Proteus mirabilis* 47株, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella aerogenes* のそれぞれ49株, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* のそれぞれ50株, *Citro-*

bacter freundii, *Acinetobacter anitratus* のそれぞれ30株，および *Haemophilus influenzae* の51株) の計552株を用いて，Azthreonom と第3世代セフェム系抗生物質である Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX) および Latamoxef (LMOX) を対照として，その最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

MIC の測定は MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイヨン希釈法を採用し，接種菌量は，*H. influenzae* のみ 10^4 CFU/ml とし，他の菌種では 10^8 CFU/ml となるように調製して行なった^{3,4)}。本法と日本化学療法学会規定の寒天平板希釈法による 10^8 CFU/ml 接種時の成績との間には，極めて良好な相関性が認められている。

2) 成績

a) 標準菌株

教室保存の標準菌株29株に対する本剤と，CPZ,

Table 1 MICs of Azthreonom and other antibiotics to standard strains

Kind of standard strains	MIC (μ g/ml)				
	Azthreonom	CPZ	CTX	CZX	LMOX
1. <i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	>100	1.56	1.56	1.56	3.13
2. <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	>100	1.56	1.56	0.78	6.25
3. <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	100	1.56	0.78	0.39	6.25
4. <i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	12.5	0.1	≤ 0.05	0.1	0.78
5. <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	12.5	0.1	≤ 0.05	0.1	0.39
6. <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	50	0.39	0.2	0.39	3.13
7. <i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.05	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	0.2
8. <i>Escherichia coli</i> BHN	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
9. <i>Escherichia coli</i> Kp	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
10. <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	≤ 0.05	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1
11. <i>Shigella dysenteriae</i> EW3	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
12. <i>Shigella flexneri</i> EW10 2a	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1
13. <i>Shigella flexneri</i> EW14 3a	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
14. <i>Shigella boydii</i> EW29	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
15. <i>Shigella sonnei</i> EW35	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
16. <i>Salmonella typhi</i> H901	≤ 0.05	0.78	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05
17. <i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	≤ 0.05	0.39	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05
18. <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.05	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1
19. <i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
20. <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	≤ 0.05	0.39	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1
21. <i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	0.1	0.39	1.56	0.2	0.1
22. <i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	0.78	50	6.25	1.56	3.13
23. <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1
24. <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
25. <i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	≤ 0.05	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
26. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	3.13	6.25	25	50	25
27. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.2	0.78	0.78	1.56	6.25
28. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	3.13	12.5	25	50	25
29. <i>Pseudomonas stutzeri</i>	0.78	0.78	1.56	1.56	3.13

CTX, CZX, LMOX の MIC を Table 1 に示した。本剤は、グラム陽性球菌に対してはほとんど抗菌活性を示さなかったが、グラム陰性桿菌に対しては幅広くかつ著明な抗菌力を有し、セラチア、エンテロバクター、緑膿菌を除いた全株の発育を 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で阻止した。セラチアおよび緑膿菌に対しては、本剤の MIC は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、比較した他の抗生剤よりも明らかに優れた抗菌活性が認められた。

b) 臨床分離菌株

各種の臨床材料分離株 11 菌種 523 株に対する本剤と、CPZ, CTX, CZX および LMOX の抗菌活性の成績を MIC 分布ならびに累積曲線で Fig. 2~Fig. 12 に示した。

今回測定の対象とした菌種の中で唯一の球菌である

Fig. 2 MIC distribution of Azthreonom and other antibiotics to clinical isolates

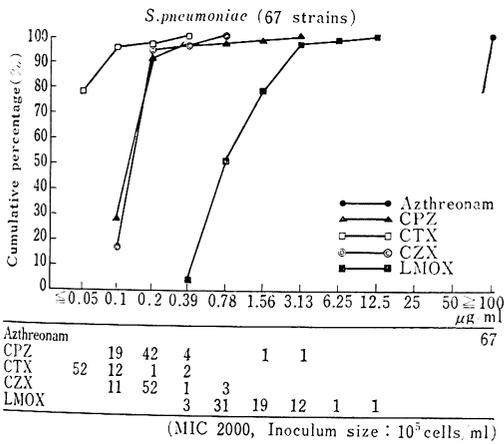
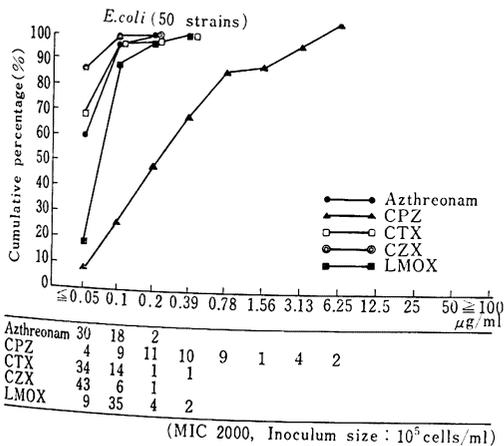


Fig. 3 MIC distribution of Azthreonom and other antibiotics to clinical isolates



S. pneumoniae に対する本剤の MIC は、全株 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、本剤に抗菌活性は認められなかった (Fig. 2)。

E. coli, *K. aerogenes* に対しては、本剤は CZX とともに最も優れた抗菌力を有し、*E. coli* では 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、*K. aerogenes* では 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で全株の発育を阻止し、CTX, LMOX より 1 管、CPZ より 2 管以上優れた抗菌活性を示した (Fig. 3, Fig. 4)。

P. mirabilis は本剤によって全株 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で発育が阻止され、CTX および CZX とともに極めて優れた抗菌活性が認められ、LMOX よりは 1 管、CPZ よりも 4 管程度優れていた (Fig. 5)。

P. vulgaris に対する本剤の MIC は、1 株のみ 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、他はすべて 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の値

Fig. 4 MIC distribution of Azthreonom and other antibiotics to clinical isolates

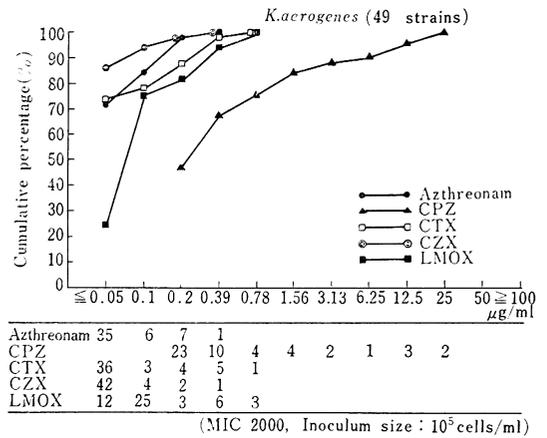
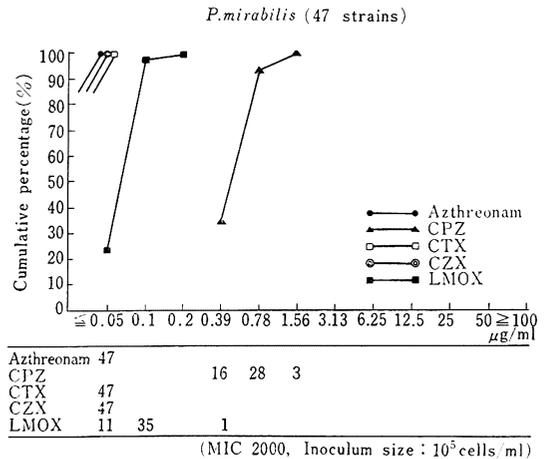


Fig. 5 MIC distribution of Azthreonom and other antibiotics to clinical isolates



を示し、49 株中 40 株 (81.6%) は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、CZX とともに最も低い値を示した (Fig. 6)。

H. influenzae に対しては、CTX および CZX が最も優れ、本剤の MIC のピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CTX, CZX および CPZ よりは 2 管程度劣り、LMOX と同等であった (Fig. 7)。

E. cloacae では各抗菌剤ともに幅広い MIC 分布がみられたが、本剤の MIC のピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にあり、50 株中 37 株 (74%) は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、感受性株に関しては本剤が最も優れ、また MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株も本剤にはみられなかった (Fig. 8)。

C. freundii でも各抗菌剤ともに幅広い MIC 分布がみられた。本剤は 30 株中 17 株 (56.7%) は 0.2 $\mu\text{g/ml}$

以下で発育を阻止したが、残りはすべて MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 9)。

S. marcescens に対する本剤の MIC は 0.05~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布していたが、1 株を除いては全株 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、他の 4 剤よりも明らかに優れていた (Fig. 10)。

P. aeruginosa では、本剤が最も優れた抗菌活性を示し、MIC のピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CPZ よりは 1 管、LMOX, CTX および CZX よりは 2~4 管程度優れていた (Fig. 11)。

A. anitratus に対しては、CZX が最も優れた抗菌活性を示し、本剤、CPZ および LMOX の MIC は 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、CZX, CTX より劣っていた (Fig. 12)。

Fig. 6 MIC distribution of Azthreonom and other antibiotics to clinical isolates

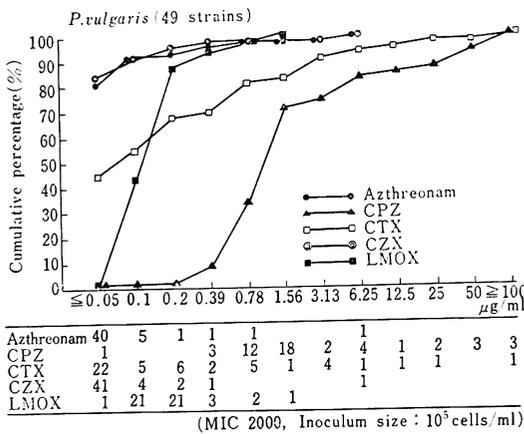


Fig. 7 MIC distribution of Azthreonom and other antibiotics to clinical isolates

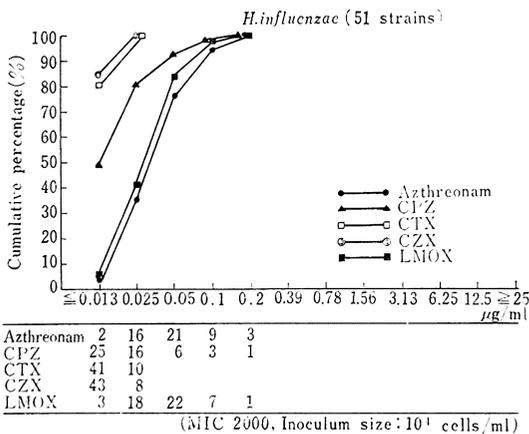


Fig. 8 MIC distribution of Azthreonom and other antibiotics to clinical isolates

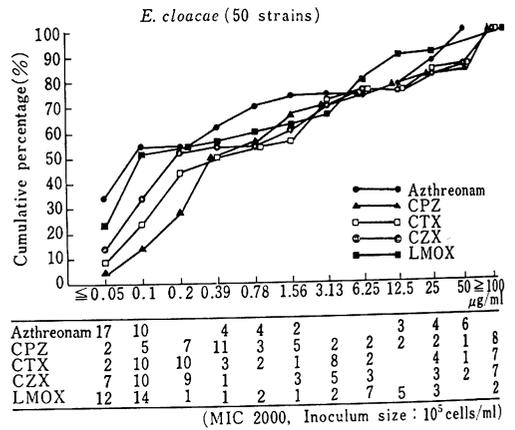


Fig. 9 MIC distribution of Azthreonom and other antibiotics to clinical isolates

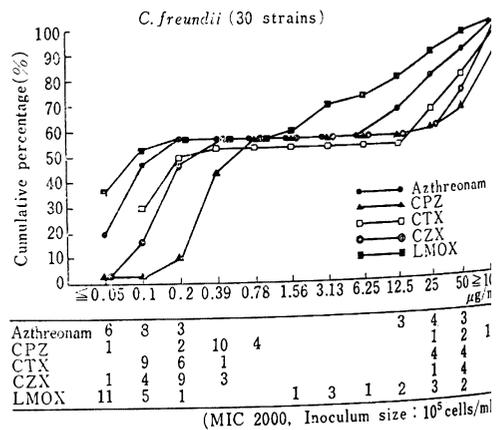


Fig. 10 MIC distribution of Azthreonom and other antibiotics to clinical isolates

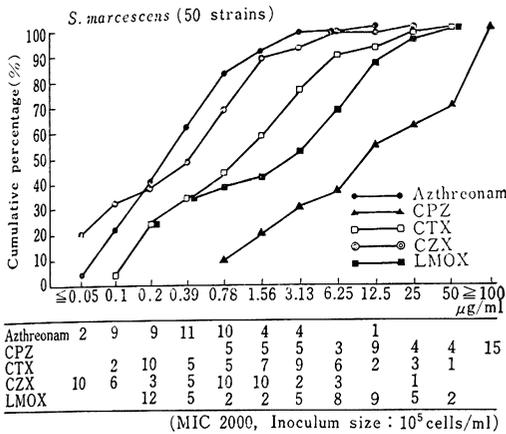


Fig. 12 MIC distribution of Azthreonom and other antibiotics to clinical isolates

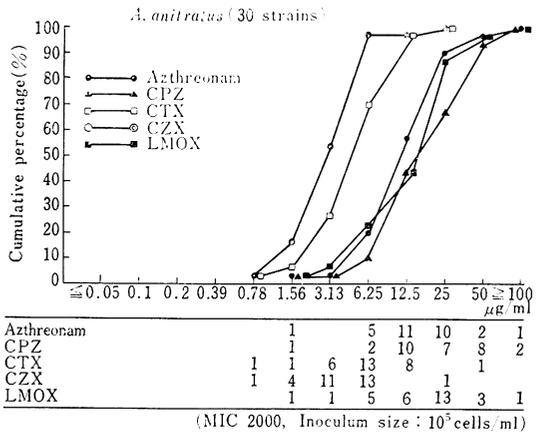
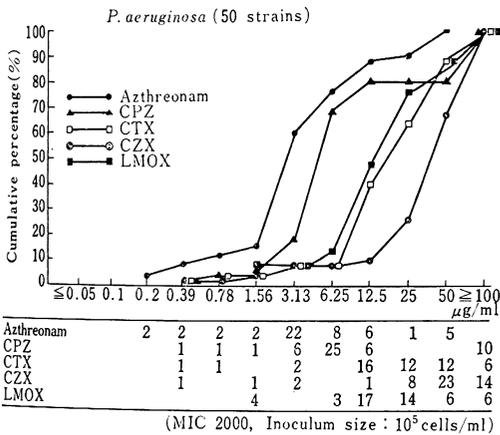


Fig. 11 MIC distribution of Azthreonom and other antibiotics to clinical isolates



2. 血中および喀痰中濃度

1) 方法

腎機能に著変を認めない慢性気道感染症患者で喀痰量が充分得られる3症例を対象として、本剤1gあるいは2gを点滴静注した際の血中および喀痰中濃度を測定した。なお3例中1例についてはcross overにて1gおよび2gの投与を行なった。血液については投与前および投与後1, 2, 4, 6時間目に採血したものを、喀痰については投与前および投与開始後1時間ごとに蓄痰されたものをそれぞれ濃度測定に用いた。

検体中の濃度測定は、*E. coli* ATCC 27166 を検定菌とした薄層カップ法で行なった。測定用培地は Müller Hinton Agar (Difco) を用い、検量線の作製にあたっては、血中濃度の場合には Consera を、喀痰中濃度に対しては 0.1 M PBS (pH 7.0) を用いた。なお喀痰の処

理に際しては、経時的に得られた検体の重量を計測した後、等量の 0.1 M PBS (pH 7.0) を加え、ホモジナイザーにて充分懸濁したのち、遠心分離した上清を濃度測定試験に供した。

2) 成績

慢性気道感染症患者3名を対象として、本剤1gあるいは2gを点滴静注した際の血中および喀痰中濃度の推移を Fig. 13, Fig. 14 に示した。

血中濃度は、いずれも点滴終了時に最高値に達し、その値は1g投与の場合 68~110 µg/ml, 2g投与で 124 µg/ml で、以後時間の経過とともに漸減し、6時間後では1g投与の場合 6.8~8.8 µg/ml, 2g投与で 15.8 µg/ml であった。

喀痰中濃度は、症例1の1g投与の場合は点滴開始後2~3時間に、2g投与では1~2時間目に、症例2では3~4時間目に、症例3では4~5時間目にピーク値が得られ、それぞれ 0.76, 0.96, 5.2, 1.2 µg/ml であった。最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比は、それぞれ 1.12, 0.78, 4.73, 1.50% で、平均 2.03% であった。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1) 症例と投与方法

対象症例は、長崎大学医学部第二内科およびその関連病院(佐世保市立総合病院, 長崎市立市民病院, 長崎市立病院成人病センター, 大村市立病院, 国立療養所東佐賀病院, 国立療養所長崎病院, 五島中央病院, 北九州市立八幡病院, 北松中央病院)に何らかの呼吸器感染症で入院した50例(肺炎20, 肺化膿症4, 気管支拡張症5, 慢性気管支炎18, びまん性汎細気管支炎2, 陳旧性

Fig. 13 Sputum and serum levels of Azthreonam after intravenous drip infusion

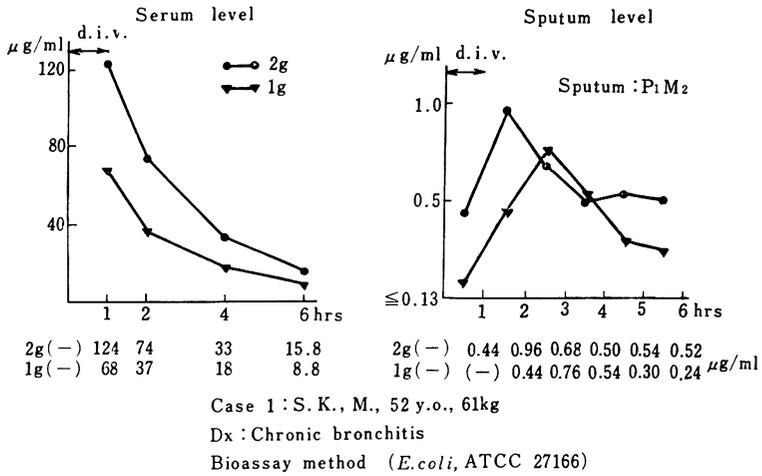


Fig. 14 Sputum and serum levels of Azthreonam after intravenous drip infusion

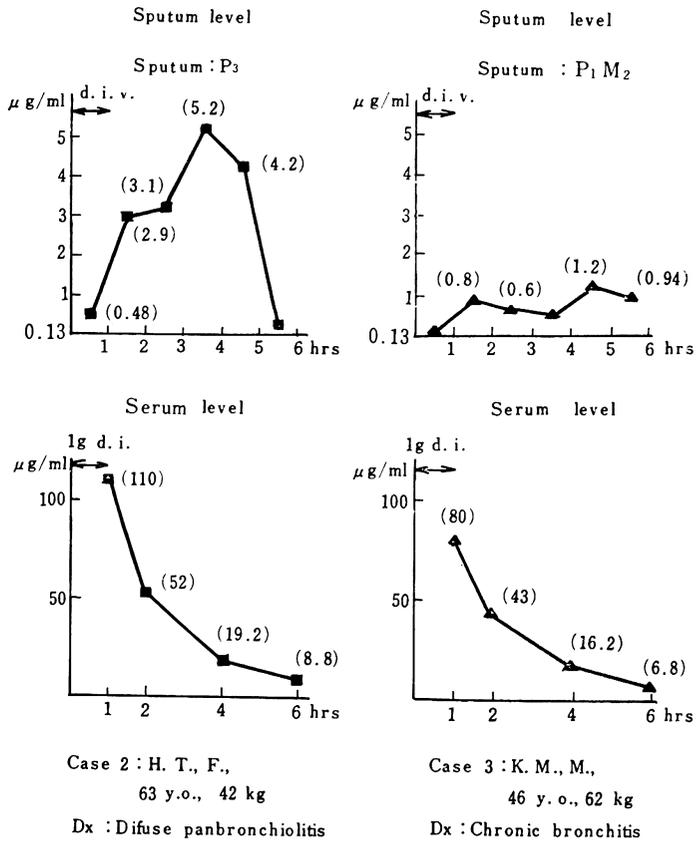


Table 2-1 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of Azthreonam and its results

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Effect*	Side effect Remarks
1	M. N. 48, M., 56	Pneumonia	1g×2 (12) 24g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ Normal flora	39.1 ↓ 36.5	7,300 ↓ 6,600	6(+) ↓ 2(+)	110 ↓ 39	Improved	(#)	(-)
2	F. M. 54, F., 35	Chr. bronchitis	1g×2 (14) 28g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	37.8 ↓ 37.3	11,800 ↓ 12,300	2(+) ↓ 3(+)	95 ↓ 120	Not changed	(-)	(-)
3	K. N. 77, M., 47	Pneumonia (Lung cancer)	1g×2 (7) 14g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	37.2 ↓ 36.5	9,900 ↓ 5,900	5(+) ↓ 3(+)	145 ↓ 140	Improved	(#)	(-)
4	M. Y. 55, M., 50	Bronchiectasis (Malignant thyroma)	1g×2 (7) 14g	Normal flora ↓ Normal flora	36.8 ↓ 35.9	6,400 ↓ 5,800	(-) ↓ (+)	15 ↓ 4	Not changed	Not evalu- ated	(-)
5	T. U. 71, F., 36	Pneumonia	1g×2 (10) 20g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ <i>S. viridans</i> (#)	39.0 ↓ 36.0	9,600 ↓ 4,900	4(+) ↓ (-)		Remarkably improved	(#)	(-)
6	S. S. 60, F., 36	Bronchiectasis	1g×2 (8) 15g	<i>A. anitratus</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	37.5 ↓ 37.0	5,900 ↓ 5,100	4(+) ↓ (+)	44 ↓ 16	Not changed	(#)	(-)
7	K. Y. 73, M., 48	Chr. bronchitis (D.M.)	1g×2 (15) 28g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.5	11,900 ↓ 6,800	2(+) ↓ (-)	75 ↓ 45	Improved	(#)	(-)
8	Y. K. 61, F., 58	Pneumonia	1g×2 (7) 14g	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 ↓ 36.9	6,400 ↓ 8,000	5(+) ↓ 2(+)	76 ↓ 78	Improved	(+)	Diarrhea 2nd day
9	S. O. 71, M., 46	Lung abscess (Lung cancer)	1g×2 (4) 8g	GNF-GNB ↓ GNF-GNB	37.4 ↓ 37.8	9,400 ↓ 10,200	3(+) ↓ 6(+)	42 ↓ 54	Not changed	(-)	(-)
10	T. N. 75, M., 40	Bronchiectasis	1g×2 (14) 28g	Normal flora ↓ GNF-GNB	37.0 ↓ 36.8	9,500 ↓ 8,300	3(+) ↓ (+)	65 ↓ 43	Not changed	(#)	(-)
11	K. K. 76, M., 44	Pneumonia	1g×2 (14) 28g	Normal flora ↓ No sputum	37.0 ↓ 36.4	12,000 ↓ 8,100	3(+) ↓ 3(+)	64 ↓ 71	Improved	(+)	(-)
12	S. M. 75, M., 48	Obstructive pneumonia (Lung cancer)	1g×2 (14) 28g	GNF-GNB ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.8	9,600 ↓ 6,000	6(+) ↓ 2(+)	88 ↓ 98	Improved	(#)	(-)
13	S. I. 85, M., 50	Pneumonia (Bone tumor)	1g×2 (7) 14g	Normal flora ↓ No sputum	36.8 ↓ 36.6	9,900 ↓ 7,300	6(+) ↓ 4(+)	133 ↓ 137	Improved	(#)	(-)

Table 2-2 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of Azthreonam and its results

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Effect*	Side effect Remarks	
14	H. O. 74, F., 44	Bronchiectasis	1g×2 (4)	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓	36.5 ↓	6,700 ↓	2(+) ↓	78 ↓	Exacer bated.	(-)	(-)	
			8g	Normal flora	37.7	11,000	5(+)	108				
15	N. M. 81, F., 36	Obstructive pneumonia (Lung cancer)	1g×2 (7)	Normal flora ↓	37.6 ↓	9,200 ↓	2(+) ↓	88 ↓	Not changed	(-)	(-)	
			14g	Normal flora	37.6	11,600	3(+)	90				
16	H. T. 63, F., 42	DPB	1g×2 (7)	<i>H. influenzae</i> (#) ↓	37.8 ↓	6,200 ↓	(+) ↓	41 ↓	Improved	(+) (#)	(-)	
			14g	Normal flora	36.8	4,600	(-)	22				
17	K. T. 66, F., 39	Chr. bronchitis	1g×2 (7)	<i>P. fluorescens</i> (##) ↓	37.9 ↓	7,600 ↓	3(+) ↓	112 ↓	Improved	(+) (#)	(-)	
			14g	<i>P. aeruginosa</i> (#)	36.9	3,700	(+)	70				
18	T. K. 47, F., 41	Chr. bronchitis	1g×2 (14)	<i>H. influenzae</i> (+) <i>S. pneumoniae</i> (+)	39.1 ↓	9,600 ↓	2(+) ↓	56 ↓	Improved	(+) (#)	GOT 22 ↓ 110	GPT 8 ↓ 171
			28g	<i>B.assacharoliticus</i> <i>α-Streptococcus</i>	36.4	5,500	(-)	14				
19	Y. I. 51, F., 54	Chr. bronchitis	2g×1 (7)	<i>K. ozacnae</i> (#) ↓	38.6 ↓	11,500 ↓	(+) ↓	50 ↓	Not changed	(+) (#)	(-)	
			14g	Normal flora	36.5	7,300	(-)	37				
20	K. M. 45, M., 50	Chr. bronchitis	2g×1 (5)	<i>H. influenzae</i> (#) ↓	36.7 ↓	4,900 ↓	2(+) ↓	50 ↓	Not changed	(+) (#)	(-)	
			10g	<i>H. influenzae</i> (+)	36.5	2,900	(+)	22				
21	K. T. 77, M., 39	Chr. bronchitis (Pul. emphysema, Liver dysfunction)	1g×2 (7)	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓	36.8 ↓	4,800 ↓	(+) ↓	67 ↓	Not changed	(+) (#)	(-)	
			14g	<i>P. aeruginosa</i> , a few	36.5	4,500	(-)	45				
22	Y. T. 80, M., 41	Pneumonia (Old tbc., C.O.L.D.)	1g×2 (13)	<i>H. influenzae</i> (#) <i>S. aureus</i> (+)	37.6 ↓	8,300 ↓	6(+) ↓	35 ↓	Not changed	(-)	(-)	
			26g	Normal flora	36.6	7,800	6(+)	36				
23	S. N. 74, M., 60	Lung abscess (Lung cancer)	2g×2 (7)	<i>H. influenzae</i> (+) ↓	38.8 ↓	7,800 ↓	6(+) ↓	136 ↓	Moderately improved	(+) (#)	(-)	
			28g	Normal flora	36.6	5,600	3(+)	143				
24	Z. H. 61, M., 53	D.P.B.	1g×2 (7)	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓	37.6 ↓	6,000 ↓	2(+) ↓	49 ↓	Not changed	(+) (#)	(-)	
			14g	Normal flora	36.8	5,400	(-)	20				
25	S. K. 52, M., 61	Chr. bronchitis (Pul. emphysema)	1g×2 (7)	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓	37.0 ↓	6,800 ↓	5(+) ↓	38 ↓	Not changed	(+) (#)	(-)	
			14g	<i>P. aeruginosa</i>	36.4	5,300	(+)	37				
26	T. M. 59, M., 42	Pneumonia (Pul. fibrosis, Liver cirrhosis)	1g×2 (14)	<i>S. marcescens</i> ↓	37.2 ↓	3,400 ↓	3(+) ↓	48 ↓	Remarkably improved	(+) (#)	(-)	
			28g	<i>S. aureus</i>	36.5	4,300	2(+)	17				

Table 2-3 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of Azthreonam and its results

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Effect*	Side effect Remarks
27	H. I. 83, M., 66	Pneumonia	2g×2 (13) 52g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.4	14,100 ↓ 7,300	5(+)	78	Remarkably improved	(#)	(-)
28	M. K. 73, F., 41	Pul. tbc.	1g×2(5) 2g×2(9) 46g	Normal flora ↓ Normal flora	36.9 ↓ 37.3	8,800 ↓ 7,100	5(+) ↓ 6(+)	145 ↓ 70	Slightly improved	Not evalu- ated	(-)
29	I. T. 69, M., 70	Broncho- pneumonia (Bronchiectasis)	1g×2 (14) 28g	Normal flora ↓ Normal flora	38.1 ↓ 36.9	16,000 ↓ 8,700	6(+) ↓ 2(+)	133 ↓ 100	Moderately improved	(#)	(-)
30	U. I. 54, F., 36	Pneumonia	1g×2 (14) 28g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	38.5 ↓ 36.6	18,600 ↓ 6,500	6(+) ↓ (-)	125 ↓ 60	Remarkably improved	(#)	(-)
31	N. T. 25, M., 56	Pneumonia	1g×2 (14) 28g	Normal flora ↓ No sputum	39.7 ↓ 36.9	21,500 ↓ 5,000	6(+) ↓ (-)	116 ↓ 56	Remarkably improved	(#)	GOT 12 ↓ 42 CPT 8 ↓ 44
32	H. M. 20, M., 60	Pneumonia	1g×2 (7) 14g	Normal flora ↓ No sputum	40.2 ↓ 36.6	19,600 ↓ 3,900	(±) ↓ (-)	11 ↓ 5	Remarkably improved	(#)	(-)
33	M. T. 21, M., 62	Pneumonia (Liver dysfunction)	1g×2 (10) 19g	Normal flora ↓ Normal flora	39.1 ↓ 36.9	25,200 ↓ 9,900	6(+) ↓ (+)	88 ↓ 11	Remarkably improved	(#)	GOT 37 ↓ 84 ↓ 65 GPT 45 ↓ 158 ↓ 126
34	N. U. 54, F., 38	Pneumonia (Chr. bronchitis)	1g×2 (15) 30g	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	39.2 ↓ 36.3	19,800 ↓ 3,200	6(+) ↓ (-)	138 ↓ 49	Moderately improved	(#)	GOT 37 ↓ 61
35	T. Y. 79, F., 40	Pneumonia	1g×2 (7) 14g	No sputum ↓ No sputum	40.0 ↓ 36.6	9,400 ↓ 5,300	3(+) ↓ (±)	25 ↓ 20	Moderately improved	(#)	(-)
36	K. T. 78, M., 49	Chr. bronchitis	1g×2 (10) 20g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	37.8 ↓ 36.4	6,600 ↓ 4,700	6(+) ↓ 2(+)	111 ↓ 29	Moderately improved	(#)	(-)
37	A. K. 68, F., 43	Chr. bronchitis	1g×2 (16) 32g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ No sputum	36.4 ↓ 36.3	8,000 ↓ 6,200	6(+) ↓ (+)	72 ↓ 6	Remarkably improved	(#)	(-)
38	C. N. 62, F., 49	Chr. bronchitis susp. (Lung cancer)	1g×2 (7) 14g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>S. aureus</i> (#)	35.5 ↓ 36.6	5,300 ↓ 3,600	(+) ↓ (-)	15 ↓ 4	Not changed	Not evalu- ated	(-)
39	T. S. 64, M., 40	Lung abscess (Chr. bronchitis)	2g×2 (7) 28g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	36.7 ↓ 36.7	7,100 ↓ 5,400		12 ↓ 5	Not changed	(#)	(-)

Table 2-4 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of Azthreonam and its results

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Effect*	Side effect Remarks
40	J. T. 71, M., 41	Chr. bronchitis	1g×2 (10) 20g	<i>A. calcoaceticus</i> (+) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (#)	36.7 ↓ 36.6	6,100 ↓ 5,600	(±) ↓ (-)	19 ↓ 5	Not changed	(-)	Eo. 366 ↓ 825
41	S. M. 60, F., 30	Chr. bronchitis	1g×2 (7) 14g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	38.2 ↓ 36.9	9,700 ↓ 5,000	3(+) ↓ (-)	77 ↓ 65	Moderately improved	(#)	(-)
42	N. O. 85, F., 56.5	Pneumonia	1g×2 (14) 28g	<i>H. influenzae</i> (#) <i>E. cloacae</i> ↓ Normal flora	37.0 ↓ 36.5	6,700 ↓ 4,500	5(+) ↓ (-)	55 ↓ 32	Remarkably improved	(#)	(-)
43	K. T. 60, M., 43.5	Chr. bronchitis	1g×2 (15) 30g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#) <i>A. anitratus</i> (+) <i>C. freundii</i> (+)	37.7 ↓ 36.0	10,300 ↓ 8,800	2(+) ↓ 2(+)	63 ↓ 55	Not changed	(-)	(-)
44	T. O. 40, M., 60	Lung abscess	1g×2 (9) 18g	Normal flora ↓ Normal flora	38.1 ↓ 36.3	9,100 ↓ 3,500	4(+) ↓ (-)	91 ↓ 14	Remarkably improved	(#)	(-)
45	E. T. 48, M., 41	Chr. bronchitis	1g×2 (10) 20g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	38.1 ↓ 36.9	7,100 ↓ 5,500	(+) ↓ (-)	15 ↓ 17	Not changed	(#)	(-)
46	D. T. 67, M., 55	Chr. bronchitis	1g×2 (14) 28g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (#)	36.9 ↓ 36.1	11,300 ↓ 7,000	2(+) ↓ (±)	21 ↓ 10	Slightly improved	(#)	(-)
47	Y. N. 49, F., 32	Bronchiectasis	1g×2 (14) 28g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	37.1 ↓ 37.0	9,600 ↓ 5,900	(+) ↓ (-)	82 ↓ 45	Moderately improved	(#)	GOT 25 ↓ 79 ↓ 23 GPT 4 ↓ 44 ↓ 14
48	R. M. 67, M., 68	Chr. bronchitis	1g×2 (8) 16g	Normal flora ↓ Normal flora	36.9 ↓ 36.9	5,300 ↓ 3,800	2(+) ↓ (±)	69 ↓ 25	Moderately improved	(#)	(-)
49	K. Y. 67, M., 52	Obstructive pneumonia (Lung cancer)	1g×2 (7) 14g	<i>S. aureus</i> , a few ↓ No sputum	37.0 ↓ 38.7	4,900 ↓ 4,400	2(+) ↓ 3(+)	45 ↓ 80	Exacerbated	(-)	(-)
50	O. M. 32, M., 52	Chr. bronchitis (Bronchial asthma)	1g×2 (10) 20g	Normal flora ↓ Normal flora	36.8 ↓ 36.3	13,300 ↓ 12,200	(+) ↓ (-)	30 ↓ 14	Not changed	(+)	(-)

* (#) Excellent, (+) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 3 Clinical response to Azthreonam in respiratory infections

	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluated	Efficacy rate
Pneumonia	20	5	10	2	3		15 / 20 (75%)
Lung abscess	4		2	1	1		2 / 4 (50%)
Bronchiectasis	5		3		1	1	3 / 4 (75%)
Chronic bronchitis	18	3	9	2	3	1	12 / 17 (70.6%)
DPB	2		2				2 / 2 (100%)
Pulmonary tbc.	1					1	
Total	50	8	26	5	8	3	34 / 47 (72.3%)

肺結核に続発した感染1)とした。対象症例の年齢は、20歳から85歳に分布し、60歳以上が34例(68%)を占め、男性31例、女性19例であった。

投与方法は、本剤1~2gを朝夕2回、点滴静注にて1~2週間投与することを原則とした。投与期間は4~16日にわたり、総投与量は8~52gであった。

2) 有効性および安全性の検討

本剤の有効性については、臨床的および細菌学的効果を総合的に検討して判定を行なった。臨床的には、発熱、咳嗽、喀痰(量、性状)などの臨床症状と胸部レントゲン上の改善度を、検査値では、末梢血白血球数とその分画、血沈、CRPなどの炎症所見の改善度を参考にし、さらに起炎菌が判明した症例では菌の消長を重視した。

総合的效果判定は、以上のことを重視した上で、本剤投与後速やかに自覚症状が改善し、起炎菌が消失したものを著効(卅)、本剤投与後3~4日で自覚症状が軽減し、投与終了時には起炎菌が消失または減少したものを有効(卍)とした。自覚症状はある程度改善したものの治癒には至らず、検査所見にも軽度の改善が認められて無効といえないものをやや有効(+), 自覚症状、検査所見ともに不変または増悪したものを無効(-)とした。

安全性に関しては、本剤投与後の自覚的所見、とくに発熱、発疹、搔痒感、下痢、軟便、出血傾向、中枢神経症状などの発現に注意を払うとともに、臨床検査値では、赤血球、ヘモグロビン、血小板、白血球およびその分画などの血液学的検査、GOT、GPT、Al-P、ビリルビンなどの肝機能検査、さらにBUN、クレアチニン、電解質などの血液生化学所見および尿所見などについても異常値の出現の有無を観察した。

3) 成績

a) 総合臨床効果

Table 2 に総合的臨床成績を中心として症例ごとに投与量、分離菌の消長、炎症所見および胸部レントゲン所

見の改善度、副作用の有無などを一括して示し、Table 3 に各疾患別の総合臨床効果のまとめを示した。

疾患別には、肺炎では20例中、著効5、有効10、やや有効2、無効3、肺化膿症では4例中、有効2、やや有効1、無効1、気管支拡張症では5例中、有効3、無効1、判定不能1、慢性気管支炎では18例中、著効3、有効9、やや有効2、無効3、判定不能1、びまん性汎細気管支炎では2例中、有効2となり、疾患別有効率は、肺炎において最も優れ75%、慢性気管支炎では70.6%であった。肺化膿症、気管支拡張症およびびまん性汎細気管支炎に関しては、それぞれ50%、75%、100%の有効率であったが、症例数はそれぞれ4、5および2例と少なかった。なおNo.4とNo.38の症例は炎症症状不明確のため判定不能となり、No.28は陳旧性肺結核に二次感染が加わったものとして本剤が投与されたが、その後肺結核の再燃と判明したため臨床効果の判定から除外した。

以上の成績を総合すると、呼吸器感染症全体では効果判定が可能であった47例中、著効8、有効26、やや有効5、無効8で、有効以上の症例は34となり、72.3%の有効率であった。

b) 細菌学的効果

グラム陽性菌を除いた分離菌別細菌学的効果をTable 4に示した。

H. influenzae は15株と最も多く分離され、14株が消失、1株が減少にとどまり、除菌率は93.3%と優れていた。*E. coli*、*K. ozaenae*、*E. cloacae*、*S. marcescens*、*P. fluorescens* は、それぞれ1株ずつ分離され、すべて消失した。しかし、*P. aeruginosa* は8株が分離されたが、2株のみが消失、2株が減少、4株が継続した。

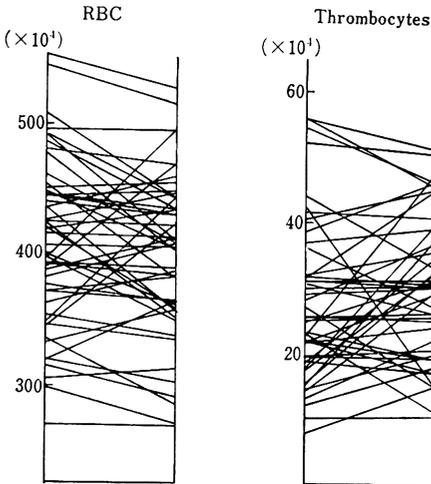
全体的な菌の消失率をみても、30株中、除菌されたもの22株(73.3%)、減少したもの4株(13.3%)、変化のみられなかったもの4株(13.3%)であった。なお投与後出現菌として、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、

Table 4 Bacteriological effects of Azthreonam regarding to various isolates

	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted
<i>H. influenzae</i>	15	14	1	
<i>E. coli</i>	1	1		
<i>K. ozaenae</i>	1	1		
<i>E. cloacae</i>	1	1		
<i>S. marcescens</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	8	2	2	4
<i>P. fluorescens</i>	1	1		
<i>A. calcoaceticus</i> var <i>anitratu</i> s	2	1	1	
Total	30	22	4	4

22/30 (73.3%)

Fig. 15 Laboratory data before and after administration of Azthreonam



P. aeruginosa がそれぞれ 2 株ずつ、糖非発酵グラム陰性桿菌が 1 株の計 7 株が認められた。

c) 無効症例

無効症例は、肺炎の 3 例 (No. 15, 22, 49), 肺化膿症の 1 例 (No. 9), 慢性気管支炎の 3 例 (No. 2, 40, 43), および気管支拡張症の 1 例 (No. 14) の計 8 例, いずれも 1g, 1 日 2 回の投与例であった。

肺実質感染症の 4 例では、3 例は肺癌に伴う閉塞性肺炎および肺化膿症であり、1 例は陳旧性肺結核と肺気腫による低肺機能の老人性肺炎であり、細菌学的には、4 例中、2 例では *S. aureus* が、1 例では糖非発酵グラム陰性桿菌が起炎菌と考えられ、1 例は起炎菌不明であった。

慢性下気道感染症の急性増悪の 4 例は、全例病恹期間が 10 年以上にわたる中等症以上の症例で、起炎菌としては、*P. aeruginosa* が 2 例に、*A. calcoaceticus* と *S. pneumoniae* がそれぞれ 1 例に分離され、*P. aeru-*

Fig. 16 Laboratory data before and after administration of Azthreonam

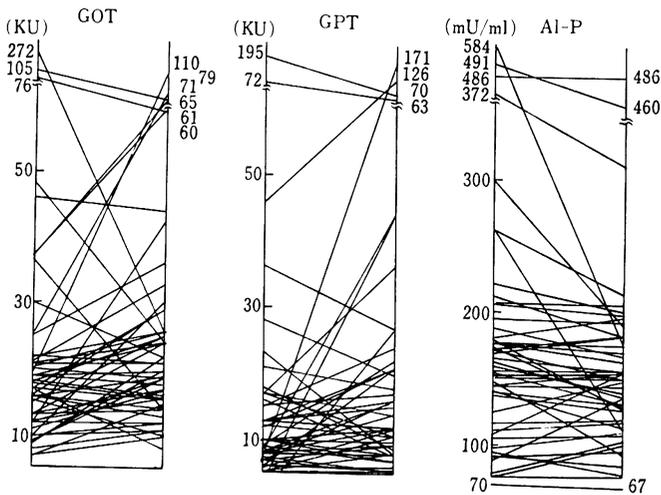
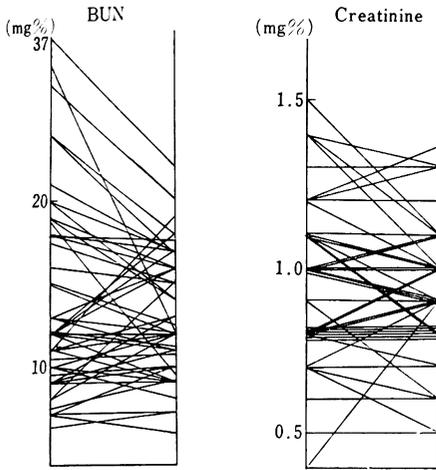


Fig. 17 Laboratory data before and after administration of Azthreonam



ginosa はいずれも存続し、*A. calcoaceticus* は *S. pneumoniae* に菌交代した。

d) 副作用

本剤投与前後における自覚的副作用の有無を検討するとともに (Table 2), 血液生化学的検査を実施し、その推移を Fig. 15~17 に示した。

自覚的には、1例 (No. 8) において、本剤1回1g, 1日2回投与の2日目に中等度の下痢が認められた。整腸剤を併用しながら、本剤は7日目まで継続投与され、投与終了後に軽快した。主治医によると本剤との因果関係がありと記載されているが、便の細菌学的検索は施行されていなかった。

検査値では、好酸球の増多が1例 (No. 40) に認められたが、その程度は軽度で、投与終了後速やかに正常化した。肝機能検査で5例 (No. 18, 31, 33, 34, 47) において9件 (GOT 5件, GPT 4件) にトランスアミナーゼの軽度ないし中等度の上昇が認められた。全例、1回1g, 1日2回の14日間投与予定の症例で、7日目に GOT と GPT の両方ともに上昇した No. 33 の症例は投薬を中止されたが、他の4例は14日間投薬され、投与終了後1週間目にはすべて正常化した。

血液像、腎機能および尿所見には異常は認められなかった。

III. 考 察

近年の β -ラクタム系抗生物質の開発は目ざましいものがあり、とくに第3世代セフェム系抗生物質は広い抗菌スペクトラムおよび強い抗菌力を有するため、広く臨床で用いられている。しかし、この第3世代のセフェム系でも *P. aeruginosa* をはじめとする糖非発酵グラム

陰性桿菌に対する抗菌力は不十分で、 β -lactamase に対する安定性にも問題が残されている。

Azthreonam は L-threonine から化学合成されたモノバクタム系 (単環の β -ラクタム) 抗生物質で、二環系 β -ラクタムであるペニシリン系やセフェム系抗生物質に共通して存在する5員環あるいは6員環の代わりに単環の N1 位にスルホン酸基が置換されたもので、これが β -ラクタム環を活性化する²⁾。

本剤の抗菌スペクトラムは、グラム陰性の桿菌および球菌で、グラム陽性菌や嫌気性菌にはほとんど抗菌活性を示さない。私達の検討成績では、各種臨床分離株 11 菌種に対する本剤の抗菌力は、対照とした CPZ, CTX, CZX, LMOX と比較して、*E. coli*, *K. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては、同等かより優れた抗菌力が認められたが、呼吸器感染症の起炎菌として重要な菌種である *H. influenzae* に対しては、CZX, CTX, CPZ より劣り、LMOX と同等の成績で、*S. pneumoniae* では抗菌活性を示さなかった。

慢性気道感染症患者3名に本剤1gあるいは2gを1時間点滴静注した場合、高い血中濃度が得られ、その最高値は点滴終了時に得られ、1g投与で68~110 $\mu\text{g/ml}$, 2g投与で124 $\mu\text{g/ml}$ で、6時間後では6.8~8.8 $\mu\text{g/ml}$ (1g), 15.8 $\mu\text{g/ml}$ (2g) であった。同時に行なった喀痰中濃度では、その最高値は0.76~5.2 $\mu\text{g/ml}$ で、最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比は0.78~4.73% で、その平均値2.03% は、Ceftriaxone (CTRX) の3例および Ceftazidime (CAZ) の4例における平均値の3.04%⁵⁾ および3.20%⁶⁾ と比較してやや劣る成績であった。

臨床的には、50例の呼吸器感染症を対象として本剤の有効性および安全性について検討を行なった。総合臨床効果は、3例の判定不能例を除く47例中、著効8, 有効26, やや有効5, 無効8で、その有効率は72.3% で、CAZ の81.8%⁶⁾, CTRX の79.4%⁵⁾ よりはやや低い結果であったが、無効症例8例中に *S. pneumoniae* や *S. aureus* が起炎菌と考えられる5例が含まれていたことがその一因と思われた。

グラム陽性球菌を除いた細菌学的効果は、30株中22株が消失し、菌消失率は73.3%と良好な成績であった。

副作用としては、下痢が1例に、好酸球増多が1例に、GOT, GPT の軽度ないし中等度の上昇が5例に認められたが、重篤と思われるものはなく、すべて投与終了後には軽快した。しかし、GOT と GPT がともに上昇した症例は、投薬中止を余儀なくされており、中止後は速やかに正常化しているものの、本剤によると思われる

る肝機能障害には注意深い観察が必要と思われた。

以上述べたように、Azthreonom は、グラム陰性桿菌による呼吸器感染症、とくに緑膿菌による感染症の治療に対して有用性の高い抗生剤として期待されるが、抗菌スペクトラムがグラム陰性桿菌に限定されている本剤の真の評価は今後になされるべきであろう。

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，Azthreonom (SQ 26, 776)，東京，1983
- 2) BONNER, D. P.; K. BUSH & N. H. GEORGOPAPADAKOU · Aztreonom (SQ 26, 776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic Gram-negative bacteria. Antimicrob. Agents

Chemother. 21 : 85~92, 1982

- 3) 山口恵三：マイクロブイヨン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験。Chemotherapy 30 : 1515~1516, 1982
- 4) 山口恵三，斎藤 厚，原 耕平，他：DL-8280 の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床評価。Chemotherapy 32 (S-1) : 487~508, 1984
- 5) 鈴木洋司，斎藤 厚，原 耕平，他：Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32(S-7) : 443~455, 1984
- 6) 山口恵三，斎藤 厚，原 耕平，他：SN 401 (Ceftazidime) の基礎的研究と呼吸器感染症に対する臨床効果。Chemotherapy 31 (S-3) : 423~432, 1983

LABORATORY STUDIES AND CLINICAL EVALUATION
OF AZTHREONAM TO THE PATIENTS WITH
RESPIRATORY INFECTIONS

YOJI SUZUYAMA, MASAO NAGASAWA, HIROKO NAKAZATO, HIRONOBU KOGA,
KOICHI WATANABE, HIROSHI TOMITA, YOSHIKI FUKUDA, KIYO FUJITA,
NAOMI ITO, MUNETAKA KOMORI, HIKARU TANAKA, YOSHITERU SHIGENO,
KEIZO YAMAGUCHI, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

KAZUYUKI SUGAWARA, CHIKAKO MOCHIDA and TOSHIKI USUI
Department of Clinical Medicine, Nagasaki University Hospital

TSUNETOSHI KOTEDA, TAKESHI ISHIZAKI, AKIRA IKEBE, MASAMOTO NAKANO,
TSUNEO TSUTSUMI, HIROMARU IWASAKI, ROKUSHI OKA, KAZUHIRO OKUNO,
TOSHIYUKI OYE, YASUKO UEDA, KENSAKU OHTSUKA, MIKIO OKA,
YUKINOBU MISHIMA, NOBUHARU OHE and TAKASHIGE MIYAZAKI

The Related Hospital of The Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

Azthreonom (SQ 26,776), a novel synthetic monocyclic β -lactam antibiotic was evaluated fundamentally and clinically to provide following facts;

1) Antimicrobial activity: AZT was specifically active against aerobic gram-negative bacteria including *P. aeruginosa*. Its activity against *E. coli*, *K. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *E. cloacae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* was in general equal or superior to that of the third-generation cepheps such as CPZ, CTX, CZX and LMOX.

2) Azthreonom level in serum and sputum: AZT was drip infused for one hour to three patients with chronic respiratory infections at a dose of 1.0 gram or 2.0 gram, and its serum and sputum levels were assayed microbiologically. The peak serum levels were 68~110 $\mu\text{g/ml}$ with the dose of 1.0 gram and 124 $\mu\text{g/ml}$ with the dose of 2.0 gram at the end of drip infusion. The peak sputum levels were 0.76~5.2 $\mu\text{g/ml}$ at one to five hours after infusion. The average ratio of peak levels in sputum to those in serum was 2.03%.

3) Clinical results: AZT was administered to 50 patients with various respiratory infections. Out of 50 patients, clinical response to AZT was excellent in 8, good in 26, fair in 5 and poor in 8, and 3 patients were not evaluable. The overall efficacy rate was 72.3%. Diarrhea occurred in one patient, and S-GOT and/or S-GPT values have transiently elevated mildly to moderately in 5 patient, and a mild eosinophilia occurred in one patient.

Consequently, AZT is one of the useful antibiotics in treating the patients with respiratory infections due to aerobic gram-negative bacteria.