

呼吸器感染症における Azthreonam の基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・宇塚良夫・永武 毅・力富直人
高橋 淳・田口幹雄・隆 杉正和・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

Azthreonam は、 β -ラクタム環のみを母核とする monobactam 構造を有する、従来の β -ラクタム剤とは構造も抗菌域も非常に異なる、全合成の β -ラクタム系抗生剤であり、呼吸器感染症における本剤の位置付けを目的に研究を行なった。

呼吸器感染症の主要病原菌に対する本剤の MIC は、*Haemophilus influenzae* 0.025~0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter* のほとんどの菌株で $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ 、*Pseudomonas aeruginosa* で 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ とグラム陰性桿菌に非常に強い抗菌力を示した。グラム陰性球菌である *Branhamella catarrhalis* にも 0.20~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と優れているが、グラム陽性球菌に対しては大部分が $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ であった。

呼吸器感染症 17 症例を本剤で治療し、内 8 症例において、本剤の血中濃度、喀痰中濃度を測定した。血中半減期はほとんどが 70 分前後であるが、高齢者では非常に延長する傾向が認められた。喀痰中への移行率は慢性下気道感染症で 1.2~1.5%、肺炎で 7.6% であり、従来の β -ラクタム剤と類似の値であった。細菌学的効果は、16 症例 18 株中 15 株が除菌され、臨床効果では、有効 13、やや有効 3、無効 1 であった。非有効例 4 例中 2 例は起炎菌が除菌されたが重篤な基礎疾患による非有効例と考えられた。*Streptococcus pneumoniae* 2 株は除菌されず、呼吸器感染症における本剤の弱点である。副作用はなく、有用性の高い薬剤であるが、呼吸器感染症においては、グラム陽性菌に対する配慮を必要とする。

β -ラクタム剤の発達は目覚ましく、特に、構造・活性相関の研究に裏打ちされた半合成 β -ラクタム剤は、その母核構造すら改変されるに至った。従来の側鎖の改善による β -ラクタム剤誘導体開発は、抗菌域の拡大、不活化酵素に対する安定性などの優れた効果をもたらしたが、母核構造をも改変したものは、従来の β -ラクタム剤とは非常に異なる性格を示すものが出現している。今回、米国スクイブ社により新たに開発された Azthreonam¹⁾、(-)-2-[(Z)-[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2S, 3S)-2-methyl-4-oxo-1-sulfo-3-azetidiny]amino]-2-oxoethylidene]amino]oxy]-2-methylpropionic acid は、monobactam 系と仮称されている、 β -ラクタム環のみを母核とする、従来の β -ラクタム系薬剤とは著しく構造の異なる全合成の β -ラクタム剤である。本剤は、グラム陰性桿菌に極めて抗菌力が強く、 β -ラクタメースに安定であるが、一方、グラム陽性球菌と嫌気性菌にほとんど抗菌力を示さないという点で、従来の β -ラクタム剤と抗菌域が非常に異なっており、アミノ配糖体剤の抗菌域に近いといわれている。

そこで、私共は、呼吸器感染症における本剤の位置付けと、臨床的有用性を検討することを目的に、本研究を

実施した。

I. 方法および材料

[1] *in vitro* 抗菌力

(1) 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症患者喀痰の定量培養²⁾にて $10^7/\text{ml}$ 以上に分離され、呼吸器病原性の明確な *Streptococcus pneumoniae* 48 株、*Staphylococcus aureus* 21 株、*Branhamella catarrhalis* 26 株、*Haemophilus influenzae* 53 株、*Escherichia coli* 9 株、*Klebsiella pneumoniae* 21 株、*Enterobacter* spp. 10 株、*Pseudomonas aeruginosa* 30 株を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

接種菌液は、*S. pneumoniae* および *B. catarrhalis* は、5% 馬脱線維血添加 Mueller Hinton Broth [BBL]、*H. influenzae* は、5% 家兎消化血液添加 Brain Heart Infusion Broth [BBL]、その他の菌は Mueller Hinton Broth [BBL] を用い、37°C 18 時間培養後それぞれ同一の液体培地にて $10^8/\text{ml}$ に希釈して作製した。

感受性測定用培地は、Mueller Hinton Agar [BBL] を用い、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では、5%

馬脱線維血添加, *H. influenzae* では, 5% 家兎消化血液添加にて作製し, タイピング・アパラーツ D 型 [武藤器械] 改良型を用いて被験菌を接種し, 37°C 18 時間培養にて MIC を測定した。

(2) 喀痰由来 α -ストレプトコッカスに対する抗菌力

呼吸器感染症患者喀痰から $\geq 10^7$ /ml に分離された α -溶血性連鎖球菌 37 株に対する MIC を測定した。測定法は, 前記の呼吸器病原菌の場合と同じ方法で行ない, 接種菌液作製には, 5% 馬脱線維血添加 Mueller Hinton Broth [BBL], 感受性測定用培地は, 5% 馬脱線維血添加 Mueller Hinton Agar [BBL] を用いた。

[2] 体内・臓器内濃度

(1) 体内濃度測定法の検討

後述のように, 本剤は -SH 基を有するアミノ酸で不活化されることを見出したので, 喀痰のホモジナイズ処理法について最適の方法の検討を行なった。

濃度測定は, *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とする Bioassay 法で行ない, 培地は Antibiotic Agar 11 [Difco] を用い, 検定プレート [日本医化器械] を使用し, 1 孔当たりの検体量は 200 μ l とした。標準曲線用希釈系列は, 血清および臓器内濃度には Azthronam 原末をモニター用にて希釈して作製し, その他には原末を 1/15 M PBS pH 7.2 にて希釈して作製した。標準曲線は, 最小自乗法によって求め, 各検体の濃度を算出した。

喀痰処理法の検討には, 抗生物質未使用の気管支拡張症患者から採取した約 50 ml の喀痰を用い, Azthronam 原末を 10 μ l/ml および 1 μ l/ml となるように加え, 凍結融解の繰り返し, ユニバーサル・ホモジナイザー [日本精機] 使用, 20% N-アセチル・システイン (アセチン [千寿製薬]) を 1/5 量添加して攪拌の 3 つの方法について阻止円径の比較を行なった。

(2) ラット臓器内濃度

Wistar 系ラット, オス体重約 100 g の大腿部に本剤 20 mg/kg を筋注後, 経時的に 1 群 3 匹を脱血屠殺し, 血液, 肺, 肝, 腎を摘出した。血液は 4°C にて凝固させた後血清を分離して検体とし, 他は臓器重量の 2 倍量の 1/15 M PBS (pH 7.2) を加えてユニバーサル・ホモジナイザー [日本精機] にて乳化し検体とした。

(3) 臨床例における血中・喀痰中濃度

慢性呼吸器感染症患者 8 名において, 本剤 1~2 g 点滴静注投与時の血中濃度と喀痰中濃度を経時的に測定した。血液は, 採血後 4°C で凝固させ血清を分離して検体とした。喀痰は, 凍結融解後, ホモキキサーにて振盪攪拌して乳化し検体とした。

[3] 臨床的検討

(1) 対象症例

急性気管支炎 1, 肺炎 2, 慢性気管支炎 8, 慢性細菌性気管支炎 2, 気管支拡張症 3, および慢性肺気腫 1 の計 17 症例の呼吸器感染症患者に対して本剤の投与を行なった。

(2) 投与方法・投与量

本剤投与は, 総て点滴静注に行ない, 1 回 1 ないし 2 g, 1 日 2 回, 4 日から 10 日間の投与を行なった。総投与量は 10 g から 40 g に亘る。

(3) 臨床効果の判定

本剤投与前, 投与中, 投与後に可能な限り細菌培養を実施して起炎菌の決定, 起炎菌の消長の追求を行ない, 自・他覚所見の改善, 臨床検査所見の改善から, 私共の判定基準³⁾により, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階で判定した。

(4) 副作用の検討

自覚的ならびに他覚的臨床症状の観察とともに, 血液学的検査, 肝腎機能検査, 尿検査などを行ない, 副作用の有無を検討した。

II. 成績

[1] *in vitro* 抗菌力

(1) *S. pneumoniae* (Fig. 1)

本剤の MIC 分布は, 6.25~>100 μ g/ml にあり, 48 株中 39 株が ≥ 100 μ g/ml で, ABPC の 0.006~0.78 μ g/ml に比し抗菌力は劣っていた。

(2) *S. aureus* (Fig. 2)

本剤の MIC は, 21 株ともすべて ≥ 100 μ g/ml であり, 本菌に対する抗菌力は, 認められなかった。

(3) *B. catarrhalis* (Fig. 3)

本剤の MIC は, 0.2~3.13 μ g/ml に分布し, ピークは 3.13 μ g/ml で, その分布は CPZ に近いものであった。今回の 26 株中 24 株は β -ラクタメース陽性で ABPC 等は抗菌力が劣るが, 本剤は, β -ラクタメースの有無による MIC の差はなかった。

(4) *H. influenzae* (Fig. 4)

本剤の MIC 分布は 0.025~0.10 μ g/ml の狭い範囲にあり, 10 株の β -ラクタメース産生 ABPC 耐性菌に対しても極めて良好な抗菌力を示した。

(5) *E. coli* (Fig. 5)

≤ 0.05 ~0.39 μ g/ml の MIC を示し, SBPC, PIPC に比べ非常に良好な抗菌力であった。

(6) *K. pneumoniae* (Fig. 6)

21 株中 19 株に対しては, 0.20 μ g/ml 以下の MIC で *E. coli* 同様 SBPC, PIPC に比べ優れた抗菌力であった。0.78 および 3.13 μ g/ml の菌株を各々 1 株認め

Fig. 1 MIC distributions against respiratory pathogenic *S. pneumoniae* (48 strains)

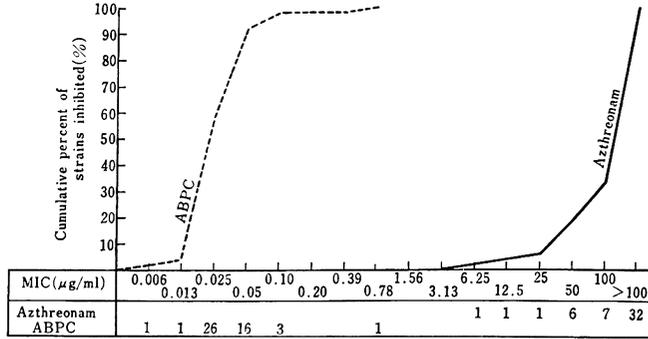


Fig. 2 MIC distributions against respiratory pathogenic *S. aureus* (21 strains)

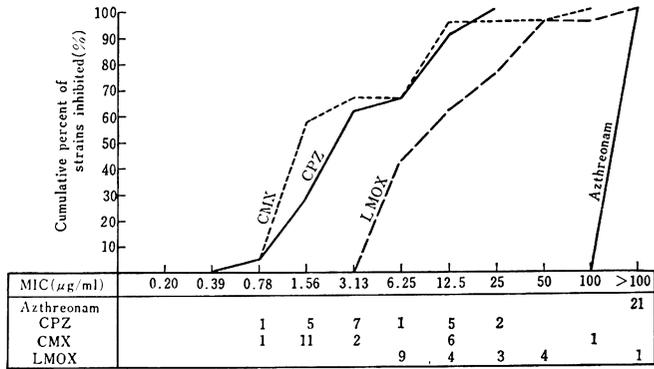


Fig. 3 MIC distributions against respiratory pathogenic *B. catarrhalis* (26 strains)

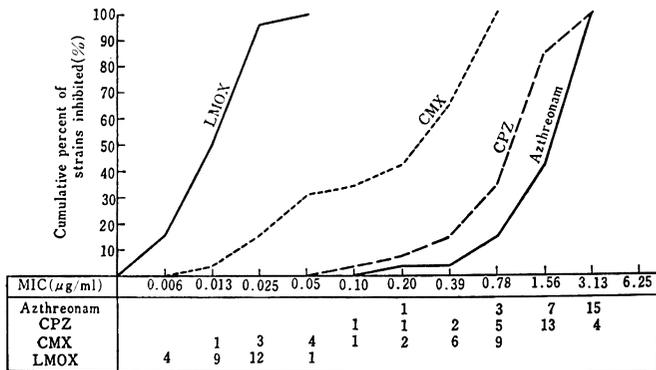


Fig. 4 MIC distributions against respiratory pathogenic *H. influenzae* (53 strains)

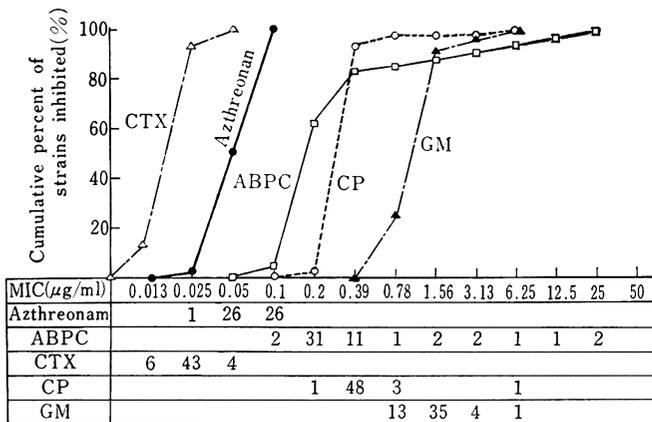


Fig. 5 MIC distributions against respiratory pathogenic *E. coli* (9 strains)

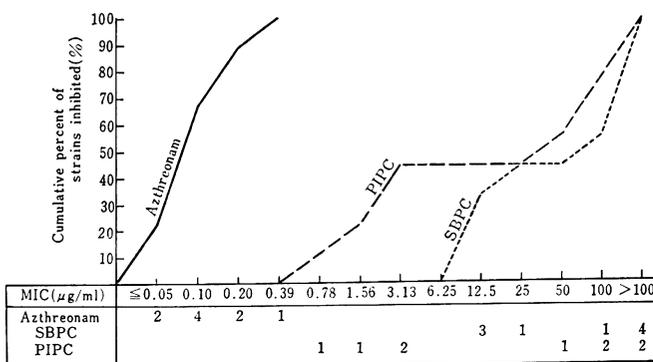


Fig. 6 MIC distributions against respiratory pathogenic *K. pneumoniae* (21 strains)

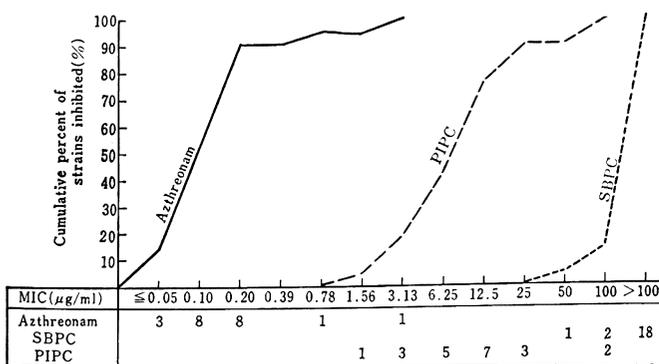


Fig. 7 MIC distributions against respiratory pathogenic *Enterobacter* spp. (10 strains)

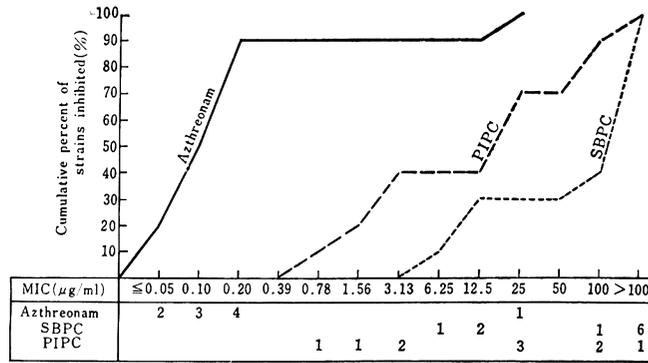


Fig. 8 MIC distributions against respiratory pathogenic *P. aeruginosa* (30 strains)

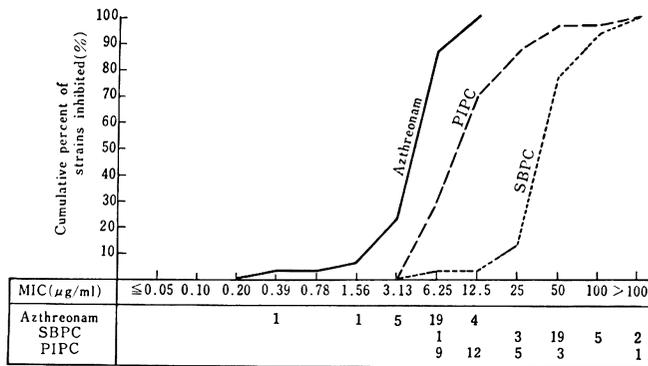


Fig. 9 MIC distributions against α -Streptococci isolated from sputum (37 strains)

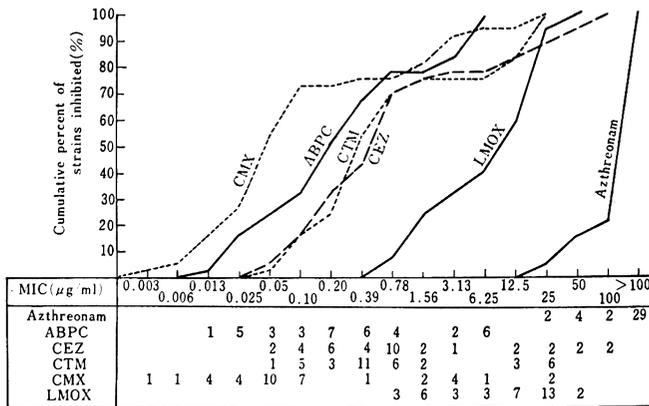
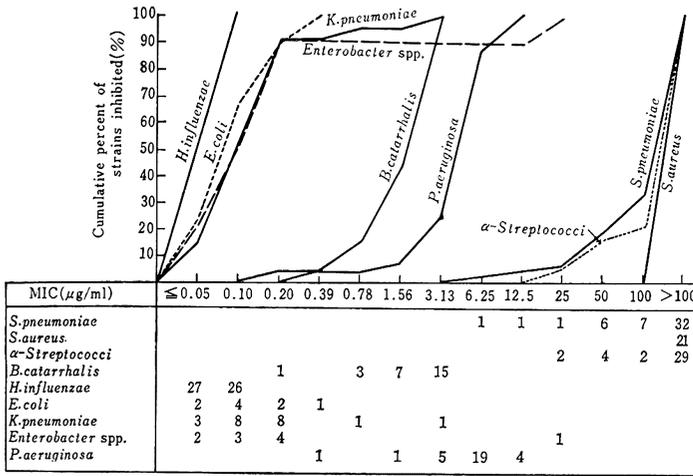


Fig. 10 MIC distributions of Azthreonom against respiratory pathogenic bacteria



たが、いずれも臨的に感受性菌と言える値であった。

(7) *Enterobacter* (Fig. 7)

10株中9株は ≤ 0.20 μg/ml の MIC で、1株のみ 25 μg/ml であり、SBPC、PIPC に比べ非常に良好であった。

(8) *P.aeruginosa* (Fig. 8)

本剤の MIC は 0.39~12.5 μg/ml に分布し、ピークは 6.25 μg/ml で、SBPC、PIPC よりも優れた抗菌力を示した。

(9) α-ストレプトコッカス (Fig. 9)

本剤の MIC 分布は、25~>100 μg/ml で、37株中31株が ≥ 100 μg/ml であり、*S.pneumoniae* に対する抗菌力とほぼ同等で、他の β-ラクタム剤より抗菌力は非常に劣っていた。

(10) Azthreonom の抗菌域のまとめ

本剤のみの MIC をまとめて Fig. 10 に示す。本剤は、*H.influenzae* を始め、*P.aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に非常に優れた抗菌力を示し、また、グラム陰性球菌である *B.catarrhalis* にも抗菌力が優れているが、グラム陽性球菌には、ほとんど抗菌力を示さないという結果であった。

[2] 体内・臓器内濃度

(1) 濃度測定法の検討

今回使用した *E.coli* ATCC 27166 を検定菌とする Bioassay 法で、0.1~200 μg/ml の範囲が測定可能であり、モニター希釈標準曲線と PBS 希釈標準曲線はほとんど一致した。

喀痰処理法の比較検討の結果は、凍結融解とホモジナイザー使用による場合は、阻止円径は PBS 希釈による

標準曲線用希釈系列の阻止円径と完全に一致したが、N-アセチル・システインを加えた場合は、阻止円が全く形成されなかった。PBS 希釈液に N-アセチル・システインを加えた場合も、阻止円が全く消失することから、本剤は N-アセチル・システインで容易に不活化されるものと考えられた。したがって、以後の濃度測定にあたっては、N-アセチル・システインは使用せず、喀痰は凍結融解と攪拌でホモジナイズすることとした。また、臨床例での使用にあたっては、アミノ酸入りの輸液との混合は一切避け、生理食塩水かブドウ糖液を用いた。

(2) ラット臓器内濃度 (Fig. 11)

本剤筋注投与後 15 分で血清および各臓器内濃度は、いずれも最大値を示し、腎 18.4 μg/ml、血清 14.8 μg/ml、肝 12.4 μg/ml、肺 11.5 μg/ml の順であり、

Fig. 11 Tissue levels of Azthreonom in rat (n=3) 20 mg/kg i. m.

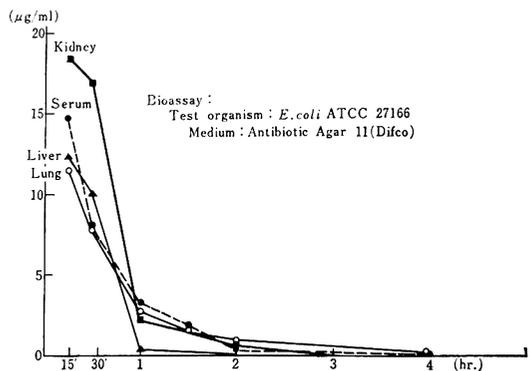


Fig. 12 Serum concentration of Azthreonam 1g d.i./2hrs.

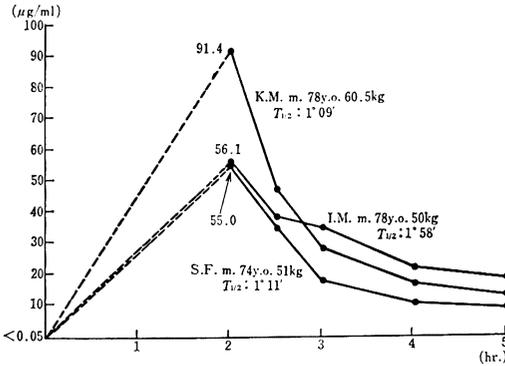


Fig. 13 Serum concentration of Azthreonam

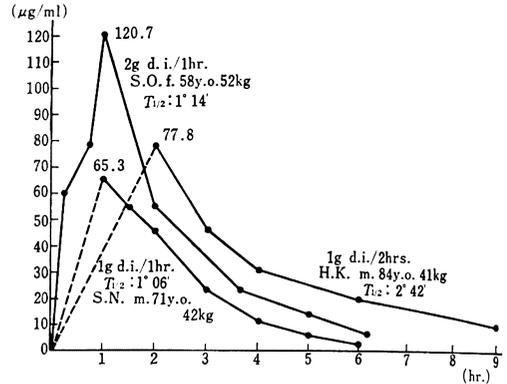
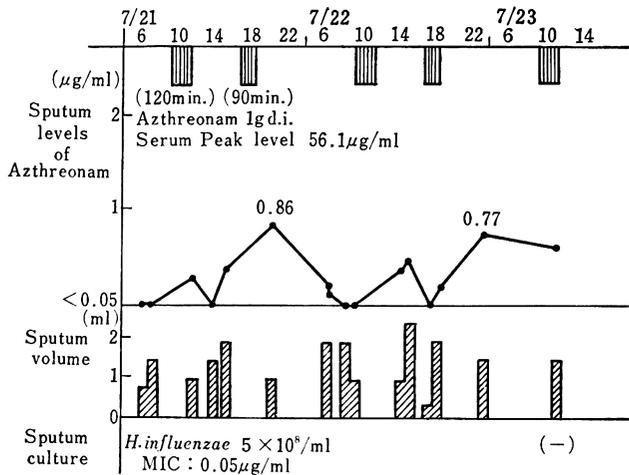


Fig. 14 I. M., Male, 78 y. o., 50 kg, Chronic pulmonary emphysema, Gout



排泄は速やかで、2時間で1 µg/ml 以下になり、4時間後は全臓器で検出不能であった。

(3) 臨床例における血中濃度と喀痰中濃度

本剤 1g 2時間点滴静注投与した3症例の血中濃度推移を Fig. 12 に示す。3症例共、70 歳代の高齢者であるが、血中濃度ピーク値は、91.4 から 55.0 µg/ml で、血中半減期は 69 分から 118 分であった。残り5症例中経時的に血中濃度を測定した3症例の血中濃度推移を同様に Fig. 13 に示す。2g 1時間点滴静注投与例で、血中ピーク値 121 µg/ml、血中半減期 74 分であった。1g 1時間点滴例で、ピーク値 65.3 µg/ml、半減期 66分。84 歳、体重 41 kg の超高齢者の場合は、1g 2時間の点滴で、ピーク値 78 µg/ml、半減期 162 分であった。

本剤で治療を行ない喀痰中薬剤濃度を連続的に測定した4症例の喀痰中濃度と喀痰量の推移を Fig. 14~17 に示す。Fig. 14 と 15 に示した *H. influenzae* 感染例では、喀痰中濃度ピーク値はそれぞれ 0.86 および 1.27 µg/ml で起炎菌の MIC を遙かに凌駕しており、投与2日後には、起炎菌は完全に消失していた。Fig. 16 の T.O. 例は、肝癌の重篤例であり、1g 投与で喀痰中ピーク値は、膿性痰で 0.83 µg/ml、肉眼的血痰で 1.58 µg/ml であった。Fig. 17 の T.K. 例は、肺癌に合併した肺炎であるが、本剤 2g 70 分での点滴静注投与で、血中濃度ピーク値 136 µg/ml、喀痰中濃度ピーク値 10.4 µg/ml で、起炎菌の *H. influenzae* は容易に消失した。なお、本症例の第1回目投与後 5.5 時間までの尿中回収量は 47.4% であった。

Fig. 15 K. M., Male, 78 y. o., 60.5 kg, Bronchiectasis, Old pulm. tbc., Diabetes mellitus

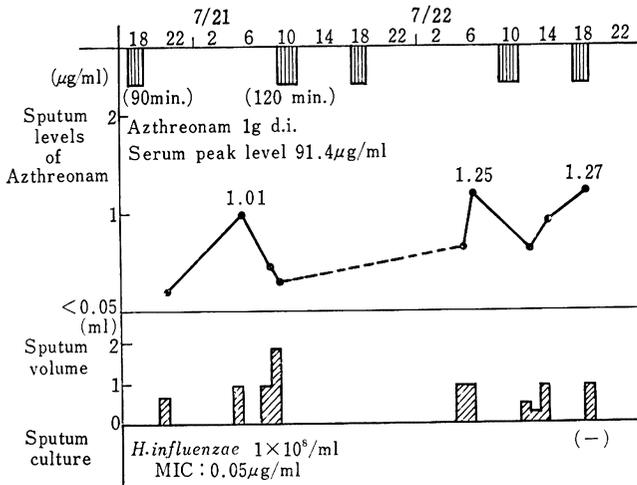
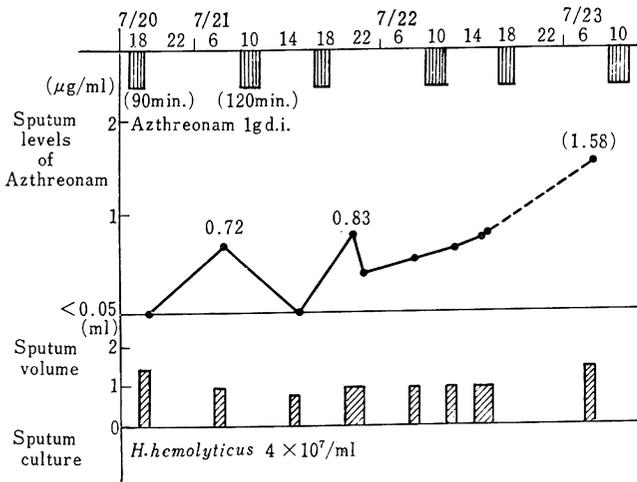


Fig. 16 T. O., Male, 54 y. o., 58 kg, Chronic bronchitis, Hepatoma



本剤の喀痰中移行を測定した5症例の喀痰中濃度ピーク値、移行率、起炎菌、MIC、細菌学的効果をまとめてTable 1に示す。慢性下気道感染症例で移行率、すなわち、喀痰中濃度ピーク値対血中濃度ピーク値は、1.15%~1.53%で、肺炎例では、7.6%と高値を示した。喀痰中濃度ピーク値が起炎菌のMICを凌駕した場合は、すべて起炎菌が消失している。本剤投与前に *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* の3菌種が喀痰から検出されていた慢性気管支炎のS.F.例では、MIC値が6.25 μg/mlと喀痰中濃度ピーク値の約10倍の値である。*P. aeruginosa*も除菌されたが、MIC

>100 μg/mlの *S. pneumoniae*は残存した。

[3] 臨床的検討

本剤で治療を行なった17症例の概要をTable 2に、臨床検査成績をTable 3に示す。

(1) 起炎菌および細菌学的効果

喀痰定量培養にて推定起炎菌を補足できなかった急性気管支炎の1例を除く16症例の推定起炎菌全18株の菌種別細菌学的効果をTable 4に示す。16症例中15例が単一菌感染、1例が *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*の3菌による複数菌感染であった。菌種別の頻度と細菌学的効果をみると、*H. influenzae*が11

Fig. 17 T. K., Female, 53 y. o., 51 kg. Pneumonia, Lung cancer

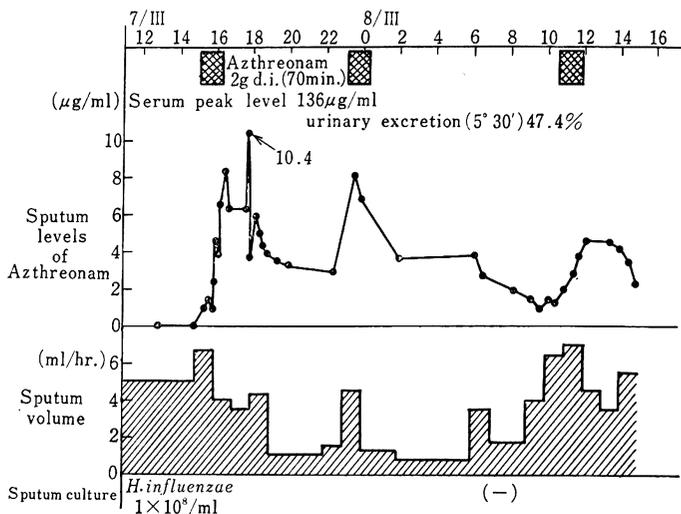


Table 1 Peak serum and sputum levels of Azthreonam in patients with respiratory infections in relation to bacteriological effects

Name	B.W. (kg)	Diagnosis	Single dose (g)	Peak level (µg/ml)			Causative organism	MIC	Bacteriological effects
				Serum	Sputum	Ratio			
T.K.	51	Pneumoniae	2	136	10.4	7.6%	<i>H. influenzae</i>	0.10	Eradicated
T.O.	58	Chronic bronchitis	1	NT	0.83 (1.58) (bloody)		<i>H. hemolyticus</i>		Eradicated
S.F.	51	Chronic bronchitis	1	55.0	0.63	1.15	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. pneumoniae</i>	0.025 6.25 >100	Eradicated Eradicated Persisted
K.M.	60.5	Bronchiectasis	1	91.4	1.27	1.39	<i>H. influenzae</i>	0.05	Eradicated
I.M.	50	Chronic pulmonary emphysema	1	56.1	0.86	1.53	<i>H. influenzae</i>	0.05	Eradicated

株と最も多く、そのすべてが本剤で除菌された。次いで *B. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* が各々2株であり、*B. catarrhalis* は2株とも除菌されたが、*P. aeruginosa* は1株除菌、1株残存、*S. pneumoniae* は2株とも不変または増加でいずれも無効であった。*Haemophilus hemolyticus* の1株は除菌された。したがって、18菌株中15株除菌、2株不変、1株増加の結果である。しかし、臨床効果をみると、*S. pneumoniae* の増加の1例は、臨床的には有効であり、Fig. 18のように臨床経過、喀痰炎症細胞診などの検討から、この *S. pneumoniae* は真の起炎菌ではなく、菌

交代現象と考えられ、本症例の起炎菌は不明との結論となった。したがって、起炎菌に対する細菌学的効果は、全17株中15株除菌で、有効率88%の成績であった。

(2) 臨床効果

疾患別臨床効果を Table 5 に示す。全17症例で、有効13、やや有効3、無効1で有効率76%の成績であった。有効以外の4症例について、臨床的無効の原因の解析を Table 6 に示す。S.N. 例は、MIC 3.13 µg/ml の *P. aeruginosa* が起炎菌で、本剤1g 1日2回の投与では菌が消失せず無効であった。本症例は、病巣に薬剤が到達し難い慢性細気管支炎患者であり、これまで、

Table 2-1 Clinical response to Azthreonom treatment for respiratory infections

No.	Name	Sex Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose of Azthreonom			Clinical effect	Side effect	
								Adm. route	Daily dose (g \times times)	Da.'s			Total dose (g)
1	S.M.	M 34	75	Acute bronchitis	(-)	Unknown		d.i.	1 \times 2	7	14	Good	(-)
2	K.K.	M 66	63	Pneumonia	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $3 \times 10^5/\text{ml}$ \rightarrow <i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$	100 >100	d.i.	1 \times 2	10	20	Good	(-)
3	T.K.	F 53	51	Pneumonia	Lung cancer	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$	0.10	d.i.	2 \times 2	4	16	Fair	(-)
4	H.K.	M 84	41	Chronic bronchitis	Chronic pulmonary emphysema	<i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$		d.i.	1 \times 2	7	14	Good	(-)
5	Y.H.	F 61	54	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^7/\text{ml}$		d.i.	1 \times 2	7	14	Good	(-)
6	S.M.	M 79	48	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^7/\text{ml}$		d.i.	1 \times 2	7	14	Good	(-)
7	H.O.	F 71	64	Chronic brochitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$		d.i.	1 \times 2	5	10	Good	(-)
8	S.F.	M 74	51	Chronic bronchitis	Hypertension	<i>H. influenzae</i> $3 \times 10^8/\text{ml}$ <i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^6/\text{ml}$ <i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^9/\text{ml}$ \rightarrow <i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^6/\text{ml}$	0.025 6.25 >100 >100	d.i.	1 \times 2	7	14	Fair	(-)
9	T.O.	M 54	58	Chronic bronchitis	Hepatoma	<i>H. hemolyticus</i> $4 \times 10^7/\text{ml}$		d.i.	1 \times 2	5	10	Fair	(-)
10	K.O.	M 71	53.5	Chronic bronchitis	Hypertension Ischemic heart dis.	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^7/\text{ml}$		d.i.	1 \times 2	7	14	Good	(-)
11	M.H.	M 42	53	Chronic bronchitis	Mitral stenosis Chronic hepatitis	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^7/\text{ml}$		d.i.	1 \times 2	7	14	Good	(-)
12	S.N.	M 71	42	Chronic bronchiolitis	Gastric cancer	<i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ \rightarrow <i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^7/\text{ml}$	3.13	d.i.	1 \times 2	9	18	Poor	(-)

Table 2-2 Clinical response to Azthreonom treatment for respiratory infections

No.	Name	Sex Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose of Azthreonom				Clinical effect	Side effect
								Adm. route	Daily dose (g \times times)	Days	Total dose (g)		
13	H. Y.	M 80	59	Chronic bronchiolitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $6 \times 10^7/\text{ml}$	\rightarrow (-)	d.i.	1×2	7	14	Good	(-)
14	S. M.	F 59	45	Bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^7/\text{ml}$	\rightarrow (-)	d.i.	1×2	8	16	Good	(-)
15	S. O.	F 58	52	Bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$	\rightarrow (-)	d.i.	2×2	10	40	Good	(-)
16	K. M.	M 78	60.5	Bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$	\rightarrow (-)	d.i.	1×2	7	14	Good	(-)
17	I. M.	M 78	50	Chronic pulmonary emphysema	(-)	<i>H. influenzae</i> $5 \times 10^8/\text{ml}$	\rightarrow (-)	d.i.	1×2	7	14	Good	(-)

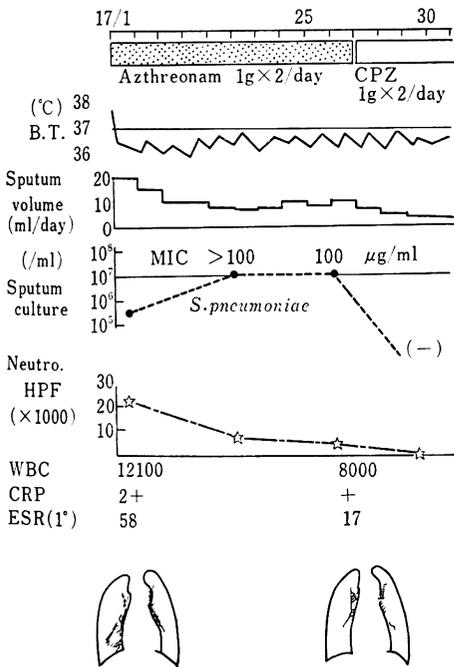
Table 3 Laboratory findings before and after the treatment with Azthreonom

No.	Name	RBC		Hb		WBC		ESR		CRP		GOT		GPT		ALP		BUN		S-Cr.	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	S. M.	501	491	15.3	15.5	14,000	6,800	37	22	3+	-	36	17	30	18	81	56	8.9	8.8	0.9	0.8
2	K. K.	462	429	15.5	15.4	12,100	8,000	58	17	2+	+	28	26	15	29	9.4	5.1	17.1	12.1	1.1	1.0
3	T. K.	298	283	9.8	9.5	5,900	6,500	47	35	3+	2+	26	31	12	11	253	211	28	22	1.5	1.3
4	H. K.	386	398	12.4	12.9	12,500	7,900	43	10	3+	-	18	20	8	10	143	148	29	21	1.4	1.3
5	Y. H.	431	450	13.2	13.0	7,800	7,300	37	10	2+	-	16	22	9	13	112	131	11	9	0.7	0.6
6	S. M.	439	456	12.2	13.1	9,800	6,800	24	6	+	-	13	19	10	13	205	233	14	13	0.6	0.8
7	H. O.	382	376	12.0	11.8	8,900	7,300	44	13	2+	+	27	25	16	13	12.5	11.7	19	22	1.3	1.4
8	S. F.	459	488	13.3	13.5	9,200	9,300	38	14	+	+	14	16	12	11	134	140	11.9	10.0	0.7	0.8
9	T. O.	382	376	11.5	10.9	8,900	7,300	44	35	3+	2+	40	35	46	39	341	298	32	26	1.2	1.1
10	K. O.	439	420	14.5	14.4	5,000	5,500	42	36	2+	+	14	47	8	31	11.1	12.2	11.3	15.0	1.2	0.8
11	M. H.	421	398	13.7	13.6	9,800	4,700	38	16	3+	-	27	24	22	19	138	155	11	15	0.9	0.8
12	S. N.	291	343	10.5	12.1	8,300	5,100	80	58	4+	2+	31	29	26	27	213	243	17	21	1.1	1.0
13	H. Y.	364	356	11.3	12.4	11,800	7,800	93	42	3+	+	39	32	20	21	256	233	23	18	1.2	1.0
14	S. M.	379	388	11.7	13.0	6,900	4,300	63	18	+	-	13	22	14	16	202	189	21	22	0.7	0.9
15	S. O.	392	407	12.1	12.5	8,200	5,600	82	30	3+	-	19	20	10	8	307	319	14	15	0.9	0.9
16	K. M.	342	354	11.3	12.2	4,700	4,400	65	26	4+	+	31	31	13	15	135	138	22	19	0.8	0.8
17	I. M.	337	333	11.3	11.0	4,900	4,200	85	55	+	-	33	21	23	15	233	185	17	15	0.7	1.1

Table 4 Bacteriological effects of Azthreonom in respiratory infections

Causative organisms	No. of cases	Bacteriological effects			
		Eradicated	Decreased	Persisted	Superinfected
<i>H. influenzae</i>	11	11			
<i>H. hemolyticus</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	2	1		1	
<i>B. catarrhalis</i>	2	2			
<i>S. pneumoniae</i>	2			1	1
Total	18	15		2	1

Fig. 18 K. K., Male, 66 y. o., 63 kg, Pneumonia



CPZ 2g 点滴1日2回の投与でも菌が消失していない。本剤の喀痰中濃度は測定していないが、病巣中で有効濃度に到達しなかったためと考えられ、本症例の無効原因は、起炎菌の MIC がやや高値であったことと、薬剤の移行し難い病巣を有する慢性細気管支炎に対し投与量が1g と少なかったことにあると判定される。S.F. 例は、MIC 6.25 µg/ml の *P. aeruginosa* まで除菌されたが、>100 µg/ml の *S. pneumoniae* は当然ながら除菌されず、本剤が抗菌力を示さないグラム陽性球菌も起炎菌の一つとなっていた複数菌感染症であったことが、やや有効の臨床効果に止まった原因である。T.K. 例と T.O. 例は、いずれも起炎菌は本剤投与により除菌されているにもかかわらず、咳嗽、喀痰、呼吸困難などの改善が不十分でやや有効と判定されたものであり、各々、肺癌、肝癌という重篤な基礎疾患を有していることが主な原因と判断したが、この2症例は、4日および5日間の比較的短期間の投与で効果不十分と判定し投与を中止したことも、考察に述べるように、影響を与えていたと考えられる。

(3) 副作用

今回の Azthreonom 投与症例全 17 例において、自

Table 5 Clinical effects of Azthreonom in respiratory infections

Diagnosis	No. of cases	Clinical effects				Effective rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute bronchitis	1		1			100
Acute pneumonia	2		1	1		50
Chronic bronchitis	8		6	2		75
Chronic bronchiolitis	2		1		1	50
Bronchiectasis	3		3			100
Chronic pulmonary emphysema	1		1			100
Total	17		13	3	1	76

Table 6 Summary of 4 patients with insufficient clinical response to Azthreonom treatment

Name	Clinical effects	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organism	MIC	Dose (g×times×day)	Bacteriological effects
S.N.	Poor	Chronic bronchiolitis	Gastric cancer	<i>P. aeruginosa</i>	3.13	1×2×9	Persisted
S.F.	Fair	Chronic bronchitis	Hypertension	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. pneumoniae</i>	0.025 6.25 >100	1×2×7	Eradicated Eradicated Persisted
T.K.	Fair	Pneumonia	Lung cancer	<i>H. influenzae</i>	0.10	2×2×4	Eradicated
T.O.	Fair	Chronic bronchitis	Hepatoma	<i>H. hemolyticus</i>		1×2×5	Eradicated

他覚的副作用は全く認められず、また、本剤投与に起因すると思われる臨床検査値異常も全く認められなかった。

III. 考 察

近年における感染症の変貌は広く認められているところであるが、呼吸器感染症の起炎菌をみても、私共のこれまでの報告^{4,5)}のように、1972年以前の *S. pneumoniae* を第1位としてグラム陽性球菌が起炎菌の主要部分を占めていたのに対し、1972年以降、*H. influenzae* が第1位となり、*P. aeruginosa* その他のグラム陰性桿菌も徐々に増加し、グラム陰性桿菌が起炎菌の主体を占めるようになってきている。しかも、従来、急性気管支炎や肺炎ではなお *S. pneumoniae* が第1位の起炎菌であったものが、最近の私共の研究⁶⁾では、肺炎でも急性気管支炎でも第1位は *H. influenzae* となっている。更に、グラム陰性球菌であり、従来は咽頭口腔常在菌と考えられていた *B. catarrhalis* 感染症が急激に増加しており⁶⁾、私共の呼吸器感染症の起炎菌頻度では、1983年には第4位にまで増加している。加えて注目すべきことは、これら、呼吸器感染症の起炎菌として分離された *B. catarrhalis* の大多数の株がβ-ラクタメースを産生していることである。β-ラクタメースを産生する本菌の多くが、ABPCに耐性であるばかりでなくセフェム剤にも耐性を示し、β-ラクタメースに安定であるはずの第3世代セフェム剤にすら耐性化の傾向が認められ、この耐性菌の頻度は年々増加し、耐性菌による無効症例も出現している。一時期その出現・増加が問題とされたβ-ラクタメース産生 ABPC 耐性 *H. influenzae* は、現在、分離頻度が *H. influenzae* 中の15%前後で著増傾向は鎮静していると思われるが、この ABPC 耐性 *H. influenzae* も第2世代までのセフェム剤に耐性の傾向を示し、*B. catarrhalis* の場合と同様臨床的にも無効例が多数認められている。

このような状況において、グラム陰性桿菌に広範に抗菌力が優れ、従来のβ-ラクタム抗生剤と耐性が交叉しない本剤は有意義な薬剤となることが期待された。しか

し一方では、グラム陽性球菌に抗菌力をほとんど示さないという特徴は、*S. pneumoniae* がなお起炎菌の第2位を占める呼吸器感染症に対する使用に懸念を呈するものであった。そこで、臨床使用に先立って行なった私共の実際の呼吸器感染症起炎菌に対する抗菌力の測定結果は、*S. aureus* および *S. pneumoniae* のグラム陽性球菌に関しては、やはり臨床効果を期待できない値であった。しかし、*H. influenzae* および *K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌には非常に強い抗菌力を示し、*P. aeruginosa* も従来のβ-ラクタム剤より優れ、臨床効果の期待できる数値であった。グラム陰性球菌の *B. catarrhalis* に対しても抗菌力が優れており、しかも、グラム陰性球菌および *B. catarrhalis* のペニシリン系およびセフェム剤耐性株に対しても本剤はほとんど同じ抗菌力を示した。

以上の前臨床的検討結果に基づき、私共の臨床使用にあたっては、極力起炎菌を確定し、かつ、グラム陽性球菌の関与しない症例で検討することとした。結果としては、細菌学的効果に示したように、*H. influenzae*, *H. hemolyticus*, *B. catarrhalis* は全株除菌された。*P. aeruginosa* も2株中1株除菌し、1g 1日2回投与で除菌できなかった1株は、MIC 3.13 μg/ml であり、投与量の増加および病巣局所への到達を促進することにより効果が期待されると考えている。しかしながら、前述のように十分な注意を払ったにもかかわらず、*S. pneumoniae* が2症例に関与し、この2症例共に分離された *S. pneumoniae* に対する本剤の MIC は >100 μg/ml であり細菌学的に無効の成績は当然の結果といえる。ただし、1例は *S. pneumoniae* の菌交代現象的な出現^{7,8)}で起炎菌化しておらず、臨床効果は有効であった。*H. influenzae*, *P. aeruginosa* との3菌感染の1症例のみが、本剤による治療で *S. pneumoniae* だけが残存し、やや有効の結果に止まった。この成績から考えて、やはり、最初から *S. pneumoniae* や *S. aureus* が感染している症例を本剤単独で治療することは妥当でなく、また、グラム陰性桿菌感染症でもグラム陽性球菌への菌交代に

対する十分な配慮が必要である。

私共は、既に、*P. aeruginosa* から *H. influenzae* への『逆戻り菌交代』⁹⁾を始め、菌交代⁷⁾、複数菌感染⁸⁾に関する成績を報告しており、*P. aeruginosa* と *H. influenzae* に対する MIC 値の関係が従来の β -ラクタム剤と逆転している CFS の登場により、*P. aeruginosa* から *H. influenzae* への菌交代を誘発できることを報告⁹⁾した。今回更に、*S. pneumoniae* に無効で *H. influenzae* や *P. aeruginosa* に有効な本剤が登場したことにより、更に *S. pneumoniae* にまで菌交代する可能性も生じてきた。しかしながら、この菌交代が、以前私共の報告⁷⁾した *P. aeruginosa* から *H. influenzae* への逆戻り菌交代のように、慢性下気道感染症患者の長期予後にとって有意義であるか否かは、今後十分な検討を必要とすることである。

以上の成績から本剤の呼吸器感染症における位置付けを考えると、今日における新しい起炎菌の変貌に対し非常に有効・有望な薬剤であるが、これまで β -ラクタム剤ではあまり問題とならなかった *S. pneumoniae* に対する配慮が要求されるなど新たな問題を提起するものであり、十分な細菌学的検索ならびに考慮を背景に使用すべき薬剤であると結論される。

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 (Suppl. E): 1~16, 1981
- 2) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄, 隆杉正和, 力富直人, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 山内壮一郎: 喀痰

内細菌叢定量培養法 (喀痰定量培養法— $\geq 10^7$ /ml の意義と再検討)。メヂヤサークル 29: 181~199, 1984

- 3) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に—。 *Chemotherapy* 24: 1800~1806, 1976
- 4) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛: 喀痰内細菌叢定量培養法— $\geq 10^7$ /ml の意義。日本胸部疾患学会雑誌 16: 77~89, 1978
- 5) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅: 呼吸器感染症—起炎菌の正しい決定と感染症の変貌—。感染・炎症・免疫 10: 359~371, 1980
- 6) 永武 毅, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 河野俊之: 喀痰から分離された *Branhamella catarrhalis* と非病原性 *Neisseria* の薬剤感受性—*Branhamella catarrhalis* の病原的意義—。 *Chemotherapy* 30: 1425~1432, 1982
- 7) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛, 力富直人: 難治性慢性呼吸器感染症における菌交代症とその化学療法デザイン。日本内科学会雑誌 70: 534~545, 1981
- 8) 宇塚良夫, 松本慶蔵, 力富直人, 永武 毅, 原田知行, 野口行雄, 宍戸春美, 渡辺貴和雄: 喀痰定量培養法に基づく呼吸器感染症における複数菌感染の解析。 *Chemotherapy* 31: 212~220, 1983
- 9) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 玉置公俊, 鈴木 寛, 宍戸春美, 渡辺貴和雄: 緑膿菌性慢性呼吸器感染症を対象とした Cefsulodin (SCE-129) の基礎的・臨床的研究—逆戻り菌交代に関する考察—。 *Chemotherapy* 27 (S-2): 229~239, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON
AZTHREONAM WITH SPECIAL REFERENCE TO
RESPIRATORY INFECTIONS

KEIZO MATSUMOTO, YOSHIO UZUKA, TSUYOSHI NAGATAKE,
NAOTO RIKITOMI, ATSUSHI TAKAHASHI, MIKIO TAGUCHI,
MASAKAZU TAKASUGI and KIWAO WATANABE
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine,
Nagasaki University

The laboratory and clinical studies on Azthreonam, a new synthetic beta-lactam antibiotic with the new structure so-called monobactam, were performed in the lower respiratory infections.

Azthreonam was widely active against gram negative bacilli and gram negative cocci, but poorly active against gram positive cocci. Azthreonam inhibited almost of all isolates of respiratory pathogenic gram negative bacilli, such as *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter* species, at less than 0.20 $\mu\text{g/ml}$. And it also inhibited *Pseudomonas aeruginosa* at less than 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and *Branhamella catarrhalis* at less than 3.13 $\mu\text{g/ml}$.

Seventeen patients with respiratory infections were treated with Azthreonam. In 8 patients of them serum levels and sputum levels of Azthreonam were measured. Serum half lives of the drug were about 70 minutes and increased in aged patients. The ratios of sputum peak level to serum peak level ranged from 1.2 to 1.5% in patients with chronic lower respiratory tract infections and 7.6% in a patients with acute pneumonia. Fifteen of 18 causative organisms in 16 patients were eradicated by Azthreonam therapy. Thirteen patients were cured, three patients were partially proved and only one patient showed no change by this therapy. So, the clinical effectiveness of Azthreonam therapy in this study was 76%. In two patients *Streptococcus pneumoniae* could not be eradicated by this drug. No adverse effects were observed.

From these results, it was concluded that Azthreonam is one of the effective and useful antibiotics for the treatment of respiratory infections, but it need to be administered with cautiousness against gram positive cocci.