

Azthreonam (SQ 26,776) の臨床使用経験

中富昌夫・兼島 洋・下地克佳・伊良部勇栄
富里政秀・大宜見辰雄・金城勇徳・小張一峰

琉球大学医学部第一内科学教室

新しいモノバクタム抗生物質 Azthreonam を 11 例の基礎疾患を有する感染症に使用した。症例の内訳は慢性気管支炎の急性増悪 2 例，慢性気道炎 1 例，急性胆のう炎 1 例，胆道炎 2 例，尿路感染症 4 例および肺炎兼尿路感染症兼敗血症 1 例であった。

本剤 1~2g，1 日 2 回 5~13 日間点滴静注した。投与総量は 10~46g であった。

臨床効果は 11 例のうち著効 2 例，有効 3 例，やや有効 3 例，無効 2 例および判定不能 1 例であり，有効率は 50% であった。

細菌学的効果では，*K. pneumoniae* 1 株，*H. influenzae* 2 株，*P. aeruginosa* 2 株，*P. mirabilis* 1 株は全株除菌された。*E. coli* 6 株のうち 5 株は除菌され，1 株は菌数が減少した。2 症例で *S. faecalis* への菌交代が認められた。

副作用の検討では生化学的には GOT, GPT, Al-P 値の上昇した 1 例が認められたが，基礎疾患の胆管癌によるものと思われた。血液学的検査，腎機能検査では異常は認められなかった。

以上の成績より本剤のグラム陰性桿菌感染症における有用性が示唆された。

米国スクイブ社で開発された Azthreonam (SQ 26,776) は Fig. 1 に示したような化学構造式を有する単環系 β -ラクタム抗生物質である。

本剤は従来の二環系ペニシリン骨格あるいはセファロsporin 骨格とは異なり，単一の β -ラクタム環からなる新規物質で細菌から産生されたことに因み，モノバクタム (mono-bactam) と命名された^{1,2)}。

本剤は，特に *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌および球菌に対して優れた抗菌力を有するとともに，グラム陰性菌が産生する各種 β -ラクタマーゼおよびデヒドロペプチダーゼに対して安定であるといわれ，また，マウス実験感染症においては，*in vitro* の抗菌力を上回る成績が得られている。

静注，点滴静注あるいは筋注により投与量に比例した高い血中濃度が認められ，その半減期は 1.6~2.0 時間である。体内ではほとんど代謝されることなく尿中に排泄され，尿中排泄率は注射後 24 時間までに 60~70% である。

今回，われわれは本剤を何らかの基礎疾患を有する感染症に使用したので，その臨床成績および副作用について報告する。

I. 材料と方法

1. 対象症例

対象症例は昭和 57 年 11 月から昭和 58 年 12 月までに琉球大学医学部第一内科に入院した 11 名で，何らかの基礎疾患を有するものであった。

感染症の内訳は Table 1 に示したが，慢性気管支炎の急性増悪 2 例，慢性気道炎 1 例，急性胆のう炎 1 例，胆道炎 2 例，尿路感染症 4 例および肺炎兼尿路感染症兼敗血症 1 例であった。

基礎疾患の内訳は悪性腫瘍（肝癌 1，胆管癌 1，肺癌 1）3 例，慢性閉塞性肺疾患（肺気腫兼気管支喘息 1，陳旧性肺結核 1，肺気腫兼慢性気管支炎 1，肺気腫 1）4 例，胆石症 1 例，胆石兼パーキンソン病 1 例，脳血管障害兼糖尿病 1 例および高血圧症 1 例であった。

年齢は 56 歳~86 歳に分布し，平均 69.4 歳で 65 歳以上は 7 名 (63.6%) であった。性別は男子 7 名，女子 4 名であった。

2. 投与方法，投与量および期間

本剤 1~2g を適当な輸液に溶解して，1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 5~13 日で，大多数は 5~7 日

Fig. 1. Chemical structure of Azthreonam

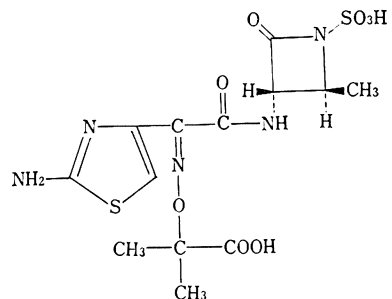


Table 1 Clinical effect of Aztreonam

Case	Age	Sex	Wt.	Clinical diagnosis	Underlying diseases	Organisms isolated	Dose of Aztreonam	WBC	ESR	CRP	Clinical effect	
1	T.T.	63	M	Chronic bronchitis	Hypertension	<i>K. pneumoniae</i>	1 g × 2 × 5 d (10g)	B	9,500	16	1 (+)	Fair
								A	10,500	29	3 (+)	
2	Y.G.	56	M	Acute cholecystitis	Gallstone	N.D.	2 g × 2 × 5 d (20)	B	9,700	28	4 (+)	Poor
								A	7,300	72		
3	J.Y.	86	M	Respiratory tract infection	PTB old	<i>H. influenzae</i>	1 g × 2 × 9 d (17)	B	7,100	75	3 (+)	Good
								A	6,800	84	2 (+)	
4	M.A.	60	M	Biliary tract infection	Hepatoma	No growth	2 g × 2 × 12d (46)	B	16,300	77	5 (+)	Good
								A	8,200	88	1 (+)	
5	S.K.	66	M	Biliary tract infection	Cholangioma	<i>E. coli</i>	1 g × 2 × 8 d (15)	B	5,900	55	2 (+)	Fair
								A	5,900	51	1 (+)	
6	O.T.	76	F	Septicemia UTI Bronchopneumonia	Bronchial asthma CPE	<i>E. coli</i> <i>H. influenzae</i>	1 g × 2 × 13d (26)	B	10,400	58	5 (+)	Excellent
								A	5,100	50		
7	M.O.	63	F	Urinary tract infection	Chronic bronchitis CPE	<i>E. coli</i>	1 g × 2 × 7 d (14)	B	8,000	24	(±)	Good
								A	8,600	25	(-)	
8	T.A.	74	?	Urinary tract infection	CVA Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	1 g × 2 × 5 d (10)	B	8,400	55	3 (+)	Poor
								A	15,100		6 (+)	
9	N.O.	73	F	Urinary tract infection	Parkinsonism Gallstone	<i>P. aeruginosa</i>	1 g × 2 × 5 d (10)	B	4,600	23	1 (+)	Excellent
								A	3,500	20	(-)	
10	S.A.	68	M	Chronic bronchitis	CPE	<i>P. aeruginosa</i>	1 g × 2 × 7 d (13)	B	4,900	15	(-)	Fair
								A	6,600	47	(-)	
11	K.K.	78	F	Urinary tract infection	Lung cancer	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	1 g × 2 × 5 d (10)	B	8,500			Unevaluable
								A	16,500	14	6 (+)	

B : Before, A : After
N.D. : Not done

Table 2 Bacteriological effect of Azthreonom

Case	Age	Sex	Wt.	Bacteriology		Remarks	
				Before Px	After Px		
1	T.T.	63	M	72	<i>K. pneumoniae</i> (卅)	(-)	
3	J.Y.	86	M	38	<i>H. influenzae</i> (卅)	(-)	
5	S.K.	66	M	59	<i>E. coli</i> (卅)	(+)	Decreased
6	O.T.	76	F	45	<i>E. coli</i> (卅), Blood <i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml, Urine <i>H. influenzae</i> (卅), Sputum	(-) (-) (-)	
7	M.O.	63	F	56	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	(-)	
8	T.A.	74	M	?	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵ /ml	Changed
9	N.O.	73	F	36	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	(-)	
10	S.A.	68	M	59	<i>P. aeruginosa</i> (卅)	(-)	
11	K.K.	78	F	34	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml <i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ /ml	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵ /ml	Changed

Px : Recipe

間であった。投与総量は 10~46g であった。

3. 起炎菌の種類

起炎菌が判明したものは 11 例中 9 例であった。複数の菌が分離されたものもあり、その菌株数は *Klebsiella pneumoniae* 1 株, *Haemophilus influenzae* 2 株, *Escherichia coli* 6 株, *P. aeruginosa* 2 株, *Proteus mirabilis* 1 株の計 12 株であった。

4. 臨床効果判定基準

臨床効果の判定は、細菌学的に起炎菌の消長（除菌、減少、菌交代）、臨床症状（発熱、喀痰量、性状、呼吸困難、腹痛、頻尿、排尿痛など）、臨床検査成績（白血球数、血沈、CRP など）および X 線検査などを参考にして、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair) および無効 (poor) の 4 段階に判定した。判定不能なものは unevaluable とした。

5. 副作用の検討

本剤投与前後に血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数）、肝機能検査（GOT, GPT, Al-P, 総ビリルビン値）および腎機能検査（BUN, クレアチニン、検尿）を実施し副作用を検討した。

II. 成績

総合的臨床効果は 11 症例のうち、著効 2 例、有効 3 例、やや有効 3 例、無効 2 例および判定不能 1 例であった。したがって有効以上は 5 例、有効率は 50% であった。

細菌学的効果の検討では、起炎菌の消長を Table 2 に一括して示したが、*K. pneumoniae* 1 株, *H. influenzae*

2 株, *P. aeruginosa* 2 株の計 5 株は全株除菌された。*E. coli* 6 株中 5 株は除菌され、残り 1 株は菌数が減少した。*P. mirabilis* 1 株は除菌された。症例 8 および 11 では *Streptococcus faecalis* に菌交代した。

Fig. 2 Case No. 6, O. T., 76 y. o., F Sepsis, Pneumonia and Urinary tract infection (Bronchial asthma, CPE)

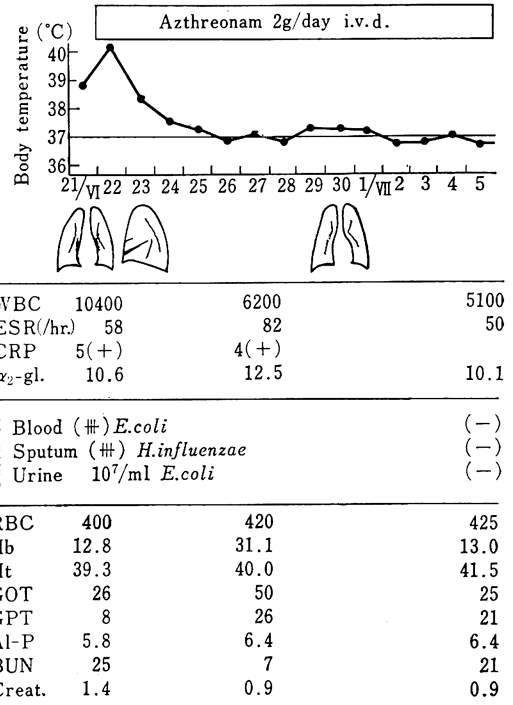


Table 3 Laboratory data before (B) and after (A) Azthreonam administration

Case	Age	Sex	Wt.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (KA. U)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	T.T.	63	M	72	B	510	15.9	46.5	9,500	21	19	—	—	—
					A	490	15.1	44.0	10,500	31	35	5.6	16	0.9
2	Y.G.	56	M	59	B	486	14.1	43.0	9,700	25	15	7.5	—	—
					A	484	13.9	42.5	7,300	34	28	8.2	13	1.0
3	J.Y.	86	M	38	B	360	11.1	33.5	7,100	33	16	4.5	9	0.9
					A	360	11.3	33.5	6,800	24	17	7.8	15	0.8
4	M.A.	60	M	56	B	356	11.3	34.0	16,300	480	185	30.6	8	0.2
					A	329	10.9	32.5	8,200	128	45	27.9	13	—
5	S.K.	66	M	59	B	411	12.8	39.0	5,900	73	147	43.0	18	1.6
					A	431	13.4	40.5	5,900	***239	358	70.5	13	1.3
6	O.T.	76	F	45	B	400	12.8	39.3	10,400	26	8	5.8	25	1.4
					A	425	13.0	41.5	5,100	25	21	6.4	21	0.9
7	M.O.	63	F	56	B	420	12.6	39.4	8,000	13	21	6.4	11	0.9
					A	426	12.8	39.8	8,600	10	19	7.6	13	0.8
8	T.A.	74	M	?	B	494	14.8	44.9	8,400	22	6	7.1	16	1.1
					A	486	13.8	44.8	15,100	22	16	7.9	7	—
9	N.O.	73	F	36	B	377	11.7	34.9	4,600	27	15	5.2	17	0.7
					A	386	12.2	36.0	4,900	39	28	5.1	11	0.7
10	S.A.	68	M	59	B	450	13.5	42.2	4,900	11	14	3.5	14	—
					A	471	14.3	43.6	6,600	17	6	6.2	10	—
11	K.K.	78	F	34	B	*276	7.9	25.6	8,500	17	—	76.5	24	0.5
					A	439	13.5	42.2	16,500	18	4	59.2	32	0.5

* Blood transfusion

** Cholangioma

副作用検討成績を Table 3 に一括して示した。

血液学的検査では、症例 11 で赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値増加が認められるが、これは輸血によるものであった。生化学的検査では症例 5 で GOT, GPT および Al-P 値の上昇が認められたが、これは主に基礎疾患（胆管癌）の進行による結果と考えられた。腎機能検査では特記すべき異常値は認められなかった。

III. 症 例

総合的に著効と判定した 2 症例を呈示する。

症例 6 O. T., 76 歳, 女, 45kg

臨床診断: 敗血症, 尿路感染症兼気管支肺炎

基礎疾患: 慢性肺気腫, 気管支喘息

主 訴: 高熱, 呼吸困難, 乏尿, 喀痰

家族歴: 特記なし

現 病 歴: 本症例は今回の入院までに計 4 回, 気管支喘息発作, 気管支肺炎などの病名のもとに硫大第一内科

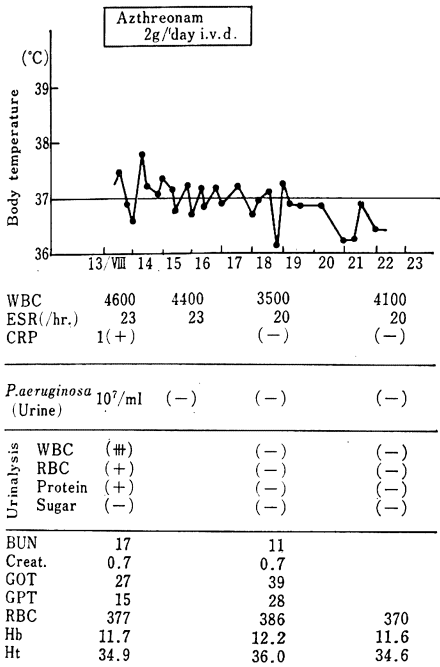
に入院した。昭和 58 年 6 月外来にて経過観察・治療中であった。6 月 21 日悪感を伴う高熱, 呼吸困難, 乏尿および脱水状態で来院し, 直ちに入院となった。

入院時現症: 体温 38.8°C, 血圧正常, 脈拍頻, 起座呼吸状態でチアノーゼが認められた。胸部では呼吸音は弱で浅く, 乾性ラ音を聴取されたが, 湿性ラ音は聴取されなかった。腹部には特記所見なく, 四肢は皮膚 turgor 低下のほかは神経学的所見は認められなかった。意識は明瞭であった。

入院後経過: 感染を伴う気管支喘息の重積発作状態と診断して, 酸素吸入, 気管支拡張剤, 大量の輸液を開始すると同時に, 本剤 1g 朝夕 2 回の点滴静注を開始した。

入院時の血液および尿培養から *E. coli* が検出され, 喀痰からは *H. influenzae* が検出された。胸部 X 線写真では両側中肺野に浸潤影が認められた。検尿では無数の白血球が認められ, 末梢血白血球数 10,400/mm³, 血沈

Fig. 3 Case No. 9, N.O., 73 y.o., F
Urinary tract infection (Parkinsonism, Gallstone)



58 mm/hr, CRP 5 (+) と急性炎症反応が認められた。以上より敗血症, 尿路感染症兼気管支肺炎と診断した。

本剤 1日 2g, 13 日間, 計 26g の使用で前記三感染症ともに改善し, 退院した。一過性に認められた GOT (50) の上昇は敗血症による場合もあり, 本剤との関係は不明とした。著効と判定した (Fig. 2)。

症例 9 N.O., 73 歳, 女, 36kg

臨床診断: 尿路感染症

主 訴: 発熱, 頻尿, 排尿痛

基礎疾患: パーキンソン病, 胆石症

現病歴: パーキンソン病で某病院に入院中であったが, 昭和 58 年 7 月 10 日頃から排尿痛, 残尿感を訴えるようになり, 7 月 22 日から発熱も出現した。8 月 13 日精査と治療を目的として 琉大第一内科へ転院となった。

入院時現症: 体温 37.5°C, 仮面様顔貌で四肢は rigidity, tremor のため寝たきりの状態であった。意識は明瞭であった。

入院後経過: 発熱, 臨床症状から尿路感染症と診断して本剤 1g 朝夕 2 回の点滴静注を開始した。入院時の検尿で無数の白血球が鏡見され, 培養により *P.aeruginosa* 10⁷/ml 以上が分離された。

本剤の使用により頻尿, 排尿痛, 発熱, 膿尿は改善し, *P.aeruginosa* も除菌された。副作用も認められず, 著効と判定した (Fig. 3)。

IV. 考 察

近年, 新しい抗生物質の開発³⁾はめざましく, グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌にまで及ぶ広い抗菌活性をもった broad spectrum⁴⁾の抗生物質と, 緑膿菌などの特定の細菌にのみ抗菌力を有する narrow spectrum⁵⁾のものが開発され, 臨床に供されている。前者は第 3 世代のセフェム剤, ペニシリン剤であり, 後者はセフソジン (CFS) である。

Azthreonam は, これらの薬剤と全く異なる化学構造式である β -ラクタム単環を有するもので, その抗菌活性はグラム陰性菌である *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Neisseria gonorrhoeae* などには優れた抗菌力を示すが, グラム陽性菌および嫌気性菌に対しては抗菌力が弱いといわれている。本剤は抗菌スペクトラムの面では, ほぼ中間に位置する薬剤と考えられる。

今回, われわれが本剤を使用した 11 症例はいずれも悪性腫瘍, 慢性閉塞性肺疾患などの重篤な基礎疾患を有するものが大多数のためか, 総合臨床成績は有効以上が 50% と低率であった。しかし細菌学的検討では *K.pneumoniae* 1 株, *H.influenzae* 2 株, *P.aeruginosa* 2 株および *P.mirabilis* 1 株は全株除菌された。*E.coli* 6 株も菌減少の 1 株を除いて, 全株除菌され, 極めて優れた成績であった。

グラム陽性球菌に対する低い抗菌力を反映して, *S.faecalis* に菌交代した 2 症例があったが, この点は問題となると思われた。

副作用については, 特別に問題となる検査成績, 自・他覚症状は認められなかった。

以上の成績から本剤はグラム陰性菌が関与する感染症に対して安全に使用される薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Azthreonam (SQ 26, 776) 概要, 日本スクイブ株式会社
- 2) 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
- 3) 小林芳夫, 藤森一平: 化学療法, 内科最近の動き。内科 53 (1): 49~53, 1984
- 4) 国井乙彦: セフェム系, 新しい抗生物質。総合臨床 32: 1739~1744, 1983
- 5) 中富昌夫, 他: Cefsulodin (SCE-129) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-2): 210~228, 1979

CLINICAL EFFECTIVENESS OF AZTHREONAM ON
INFECTIONS IN PATIENTS WITH VARIOUS
UNDERLYING DISEASES

MASAO NAKATOMI, HIROSHI KANESHIMA, KATSUYOSHI SHIMOJI, YUEI IRABU,

MASAHIDE TOMISATO, TATSUO OHGIMI, YUTOKU KINJO and KAZUMINE KOBARI

The First Department of Internal Medicine, University of the Ryukyus, School of Medicine

Clinical studies on Azthreonam (SQ 26,776), a new monobactam antibiotic, having activity against Gram-negative bacilli and cocci, developed by the Squibb & Sons incorporated, were performed, and the results were as follows :

A total of 11 patients with various infections, having underlying diseases were treated with this drug, 1~2 g twice daily for 5~13 days by intravenous drip infusion.

Five out of 10 cases evaluated responded satisfactorily to the treatment and efficacy rate was 50%.

According to the bacteriological study, one strain of *Klebsiella pneumoniae*, 2 of *Pseudomonas aeruginosa*, 2 of *Haemophilus influenzae* and 1 of *Proteus mirabilis* were eliminated. Five out of 6 strains of *Escherichia coli* were also eradicated and a remainder was reduced in number after Azthreonam treatment. Two strains of *Streptococcus faecalis* appeared to be isolated from the urine of patients with urinary tract infection after Azthreonam treatment.

One case with biliary tract infection, having underlying disease of cholangioma had an abnormal elevation of S-GOT, S-GPT and alkaline phosphatase after treatment, however, these findings were considered to be due to malignant disease.

Azthreonam seems to be very useful in treatment of Gram-negative bacilli infections.