

Azthreonam (SQ 26,776) の産婦人科領域における基礎的、臨床的検討

高瀬善次郎・中山雅人・藤原道久
三好敏裕・河本義之・白藤博子
川崎医科大学産婦人科学教室

新しく開発された monobactam 系抗生物質, Azthreonam の抗菌力, 胎盤通過性および臨床成績について検討した。

臨床分離菌に対する抗菌力は, 10^6 cells/ml 接種における MIC の peak が *S. aureus* 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上, *E. coli* 0.1 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* 0.05~0.10 $\mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* 0.012 $\mu\text{g/ml}$, *P. vulgaris* 0.025 $\mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* 0.10~0.20 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

母体に本剤を 1g 静脈内投与した際の母体血, 臍帯血, 羊水, 新生児血および母乳中移行について検討した。

臨床的には, 産婦人科領域感染症に Azthreonam を 1回 1g, 1日 2回, 3~9日間静注または, 点滴静注し, 8例中著効 3例, 有効 2例, 無効 2例, 不明 1例, 有効率 71.4% の成績を得た。なお, 本剤による副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Azthreonam は, β -lactam 環の骨格である Azetidine が, L-threonine から全化学合成された monobactam であることから名称され, Fig. 1 に示すような化学構造式をもった新しいタイプの単環系 β -lactam 抗生物質であり, β -lactam 第 3 世代のグラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトラムの拡大と抗菌力の強化がはかられ, グラム陽性菌, 嫌気性菌に対しては抗菌力が弱められた特徴ある抗生剤である。また, 各種細菌産生の β -lactamase および dehydropeptidase に対して極めて安定であることが知られている。

今回, 本剤について産婦人科領域での基礎的, 臨床的検討を行なう機会を得たのでその成績について報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

当教室保存の臨床分離株 *S. aureus* 50 株, *E. coli* 50 株, *K. pneumoniae* 50 株, *P. mirabilis* 50 株, *P. vulgaris* 25 株, *S. marcescens* 50 株, *P. aeruginosa* 50 株について Azthreonam の抗菌力を CAZ, CTX, CPZ, CMZ を対照として比較検討した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い行った¹⁾。

なお, 接種菌量は 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml で行なった。

2. 各種移行濃度

Azthreonam 1g を静脈内投与した際の母体血, 臍帯血, 羊水, 新生児血および母乳について検討した。

濃度測定は, *E. coli* ATCC 27166 を検定菌としディスク法で行ない, 標準曲線には, pH 7.0 M/15 PBS を用いた。測定限界は 0.20($\mu\text{g/ml}$) > trace > 0.10 ≥ 0 であった。

3. 臨床

対象は川崎医科大学産婦人科の入院患者 8 名, 年齢は 21 歳~66 歳にわたっている。

対象疾患は急性膀胱炎 2 例, 腎盂腎炎 3 例, 乳腺炎 1 例, 急性膀胱炎と子宮付属器炎の合併 1 例, 子宮付属器炎 1 例の計 8 例で, 投与方法は Azthreonam 1g を 1 日 2 回, 3~9 日間静注又は点滴静注した。

なお, 検討は 1982 年 12 月~1983 年 7 月までに実施した。

II. 成 績

1. 抗菌力

臨床分離株の感受性分布を Fig. 2~8 に示した。

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonam

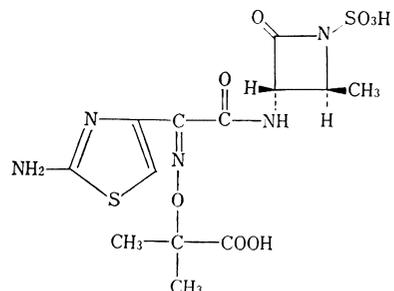


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates 50 strains

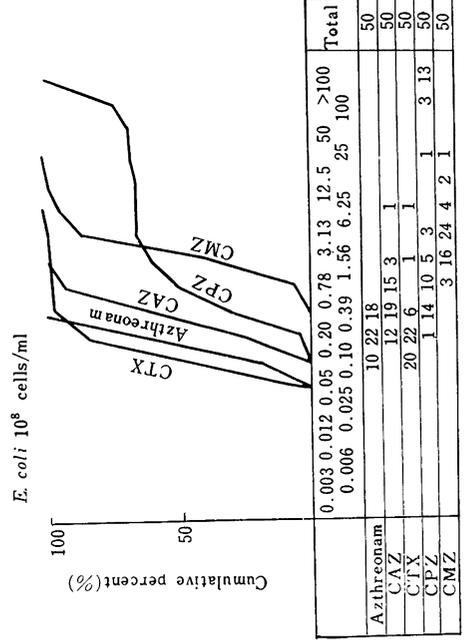
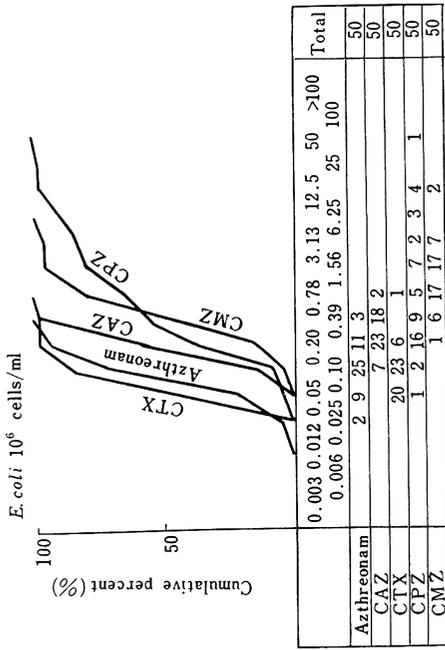


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates 50 strains

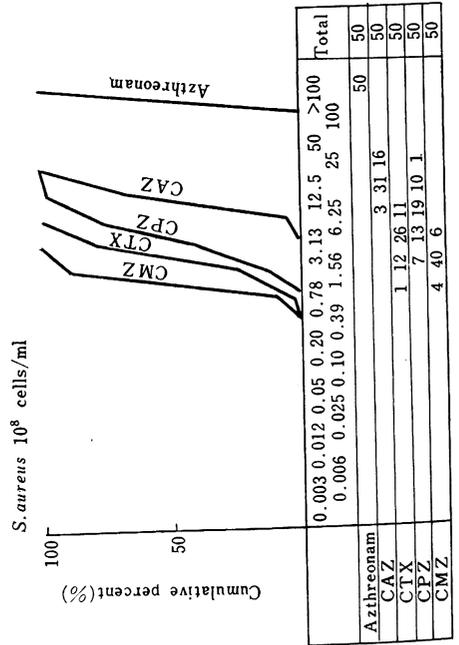
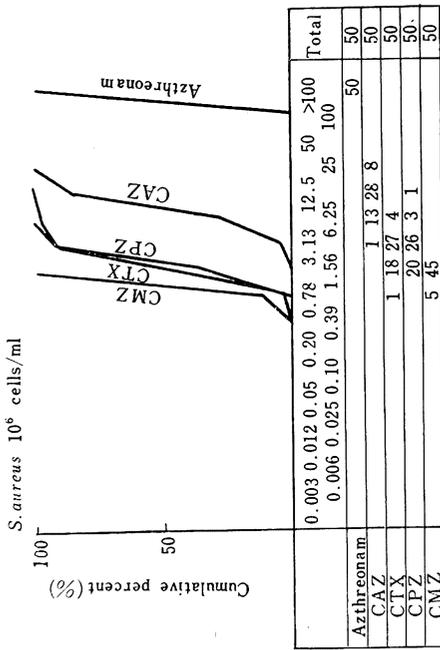


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates 50 strains

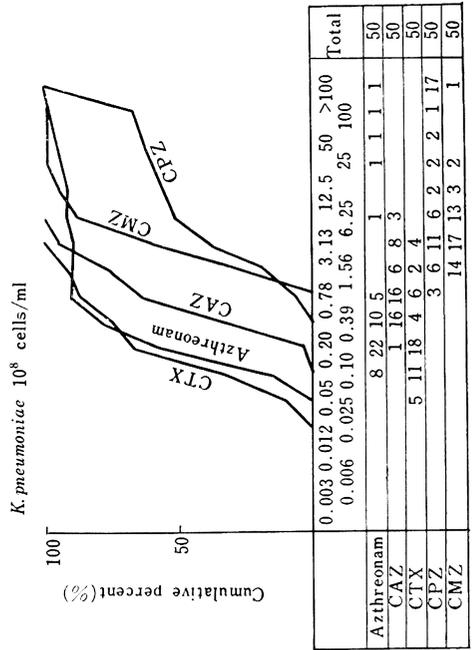
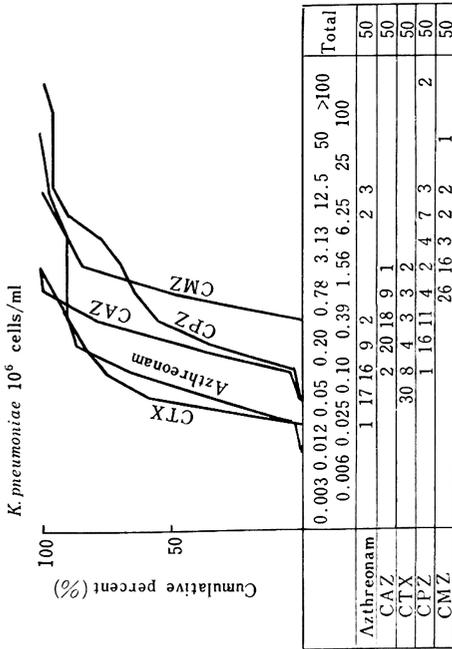


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates 50 strains

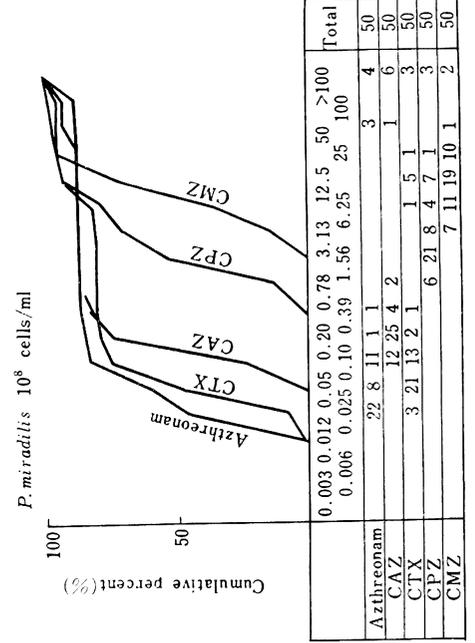
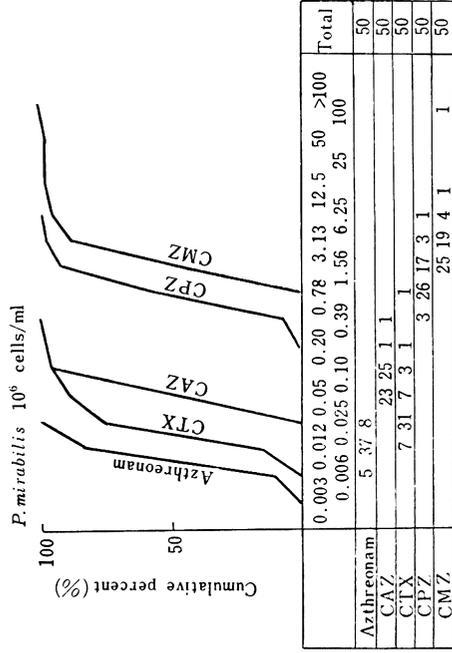


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates 25 strains

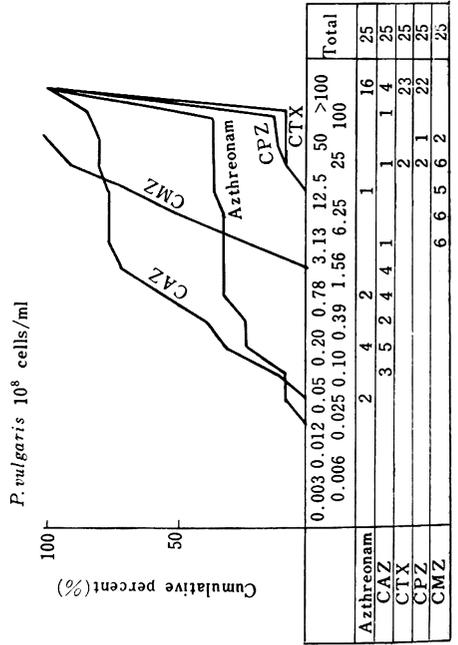
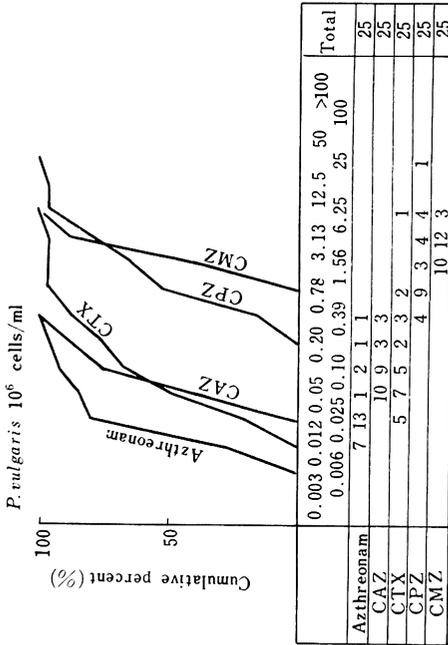


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates 50 strains

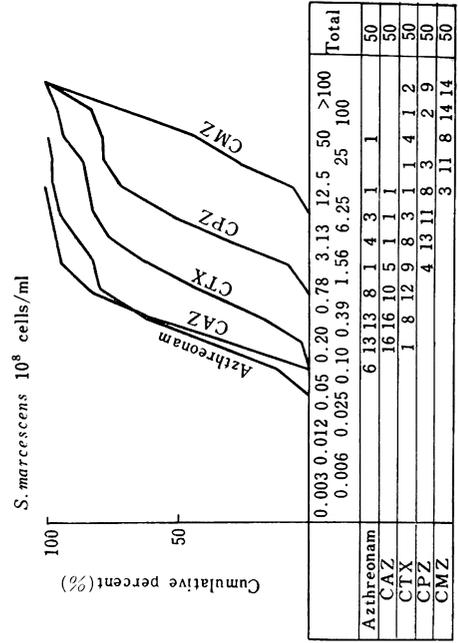
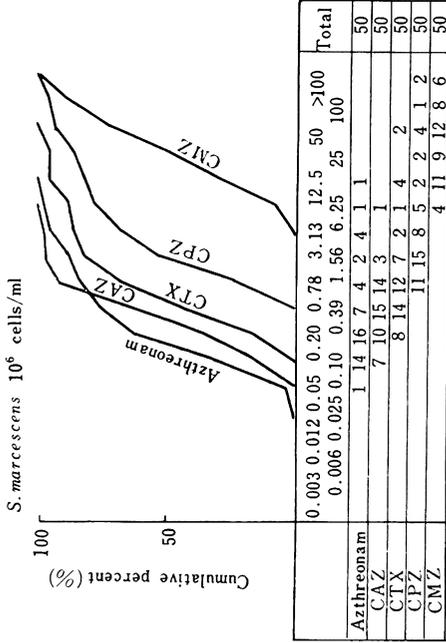
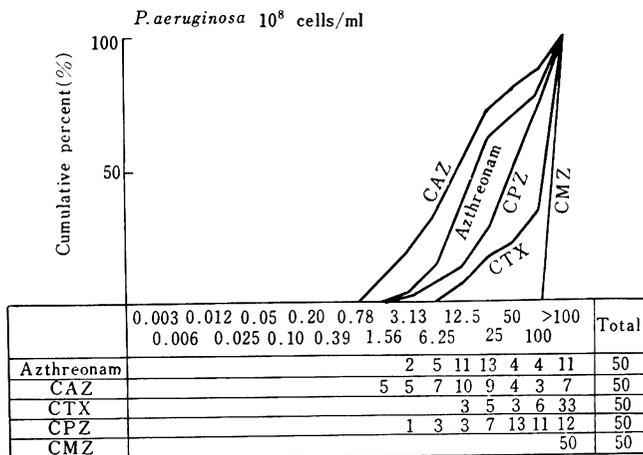
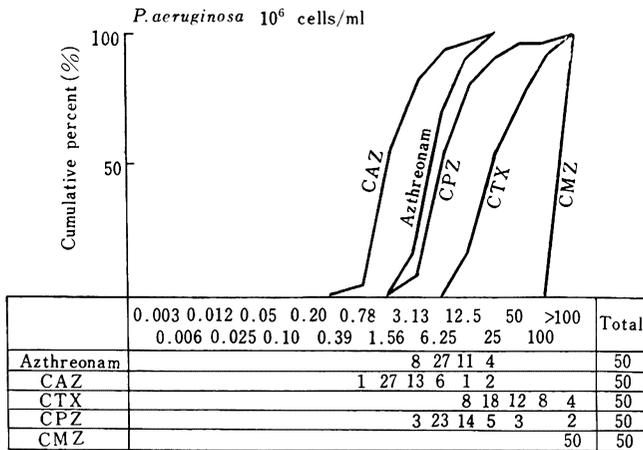


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates 50 strains



S.aureus に対する本剤の MIC は 100 μg/ml 以上にあり、他の 4 剤と比較して明らかに劣っていた。

E.coli に対しては MIC の peak が 0.10 μg/ml であり、CAZ, CTX と同様に大変強い抗菌力を示し、CPZ および CMZ の MIC は 0.05~50 μg/ml、0.20~12.5 μg/ml に分布しており 2~4 管程度の差が認められた。

K.pneumoniae において本剤の MIC の peak は 0.05~0.20 μg/ml にあり CTX とほぼ同等であり、10⁶ cells/ml 接種において CAZ の MIC の peak が 0.20~0.78 μg/ml、CPZ の MIC の peak が 0.20~0.39 μg/ml、CMZ が 0.78~1.56 μg/ml にあり 2~4 管の差がみられた。

P.mirabilis に対しては本剤の MIC の peak は、10⁶ cells/ml 接種において 0.012 μg/ml、10⁸ cells/ml

接種において 0.025 μg/ml と接種菌量による差がなく、他の 4 剤と比較して優れた抗菌力を示し、特に CPZ, CMZ とは明らかな差がみられた。

P.vulgaris 10⁸ cells/ml 接種において本剤の MIC の peak は 0.025 μg/ml にあり、他の 4 剤よりも強い抗菌力を示したが、10⁸ cells/ml 接種においては、100 μg/ml 以上の株が 16 株もあり、CAZ の 5 株に対してかなりの差がみられた。

S.marcescens に対しては、MIC の peak が 0.10~0.39 μg/ml にあり CAZ, CTX より 1 管優れた抗菌力を示し、CPZ, CMZ よりはさらに優れていた。

P.aeruginosa に対する本剤の MIC は 10⁶ cells/ml 接種において 3.13~25 μg/ml に分布しており、CAZ よりは 2 管程度劣るが、CPZ とほぼ同等であり、CTX, CMZ より明らかに優れていた。

2. 各種移行濃度

1) 母体血, 臍帯血, 羊水移行

分娩前の母体に Azthreonam 1g, one shot 静注を行ない, 分娩時に母体血, 臍帯血, 羊水を採取し各々への薬剤移行濃度を測定した。Table 1 に静注後 17 分~11 時間 49 分の間で測定した 32 症例の成績を示し, 近似時間帯で平均値をとりグラフ化したものを Fig. 9 に示した。

母体血清の peak は one shot 静注後 35 分で 94 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間後 9.7 $\mu\text{g/ml}$, 11 時間 49 分後で 5.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臍帯血清では 35 分後に 47 $\mu\text{g/ml}$ で peak がみられ

2 時間後に 21 $\mu\text{g/ml}$ でそれ以後減少傾向にある。

羊水への移行は投与終了後 2 時間以後 peak となり, 8 時間 7 分後には 18 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示した。単純最高値比較では, 母体血清の約 5 分の 1 の移行であった。

Fig. 9 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid of Azthreonam

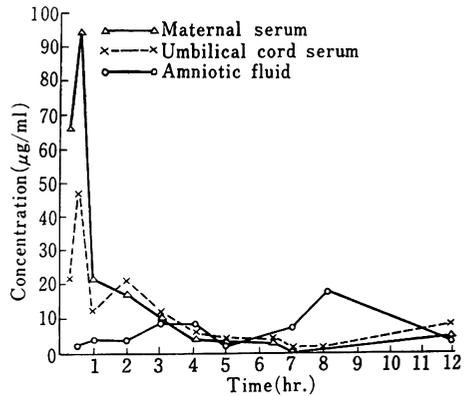


Table 1 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid of Azthreonam (After intravenous administration of Azthreonam 1.0g)

Case No.	Time	Maternal serum ($\mu\text{g/ml}$)		Umbilical cord serum ($\mu\text{g/ml}$)		Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)	
		Mean	Mean	Mean	Mean		
1	17'	60	7.6	0	0		
2	18'	72	36	21.8	—		
3	30'	66	18	—	—		
4	30'	50	30	31.7	2.1		
5	35'	94	47	1.05	1.56		
6	40'	—	11	—	—		
7	43'	72	30	1.2	1.6		
8	44'	46	15	2.0	—		
9	48'	60	18	—	—		
10	1°02'	27	14	1.8	—		
11	1°03'	25	—	12.5	3.9		
12	1°05'	12.5	11	6.0	—		
13	2°00'	17	21	3.4	—		
14	2°15'	25	18	—	—		
15	2°45'	25	18	10.3	9.7		
16	2°47'	40	36	9.0	—		
17	3°03'	10.3	12.5	4.6	9.8		
18	3°10'	9.0	12.5	15	—		
19	3°20'	10.3	10.3	—	—		
20	3°33'	5.8	10.3	12.5	8.6		
21	3°34'	6.8	6.8	8.6	4.7		
22	3°45'	7.6	7.6	9.8	11.2		
23	3°55'	3.4	6.8	12.5	—		
24	4°06'	4.0	6.25	8.2	—		
25	4°25'	4.2	7.5	12.5	—		
26	5°05'	3.4	4.0	2.1	—		
27	6°25'	2.9	4.6	—	—		
28	7°08'	0.72	1.8	7.5	—		
29	8°05'	1.25	1.8	—	—		
30	8°07'	0.65	1.4	18	18		
31	11°42'	—	9.7	4.0	—		
32	11°49'	5.3	9.0	4.0	—		

Table 2 Serum level of Azthreonam in neonates (After intravenous administration of 1.0g to the mothers before partus)

Case No.	Time after (i.v.)	Umbilical cord serum ($\mu\text{g/ml}$)	Time after partus ($\mu\text{g/ml}$)				
			3°	6°	9°	12°	24°(hr)
4	30'	30	0.69	0.49	0.28	trace	0
7	43'	30	0.44	0.34	0.20	trace	0
15	2°45'	18	0.49	0.34	0.26	0.22	—
19	3°20'	10.3	0.49	0.34	0.20	trace	0
20	3°33'	10.3	0.72	0.69	trace	trace	—
28	7°08'	1.8	0.34	0.24	0.20	trace	0

Table 3 Distribution of Azthreonam to mother's milk after intravenous administration of 1.0g

Case No.	Time after intravenous administration ($\mu\text{g/ml}$)					
	1°	2°	3°	4°	5°	6°(hr)
1	trace	0.24	0.34	0.31	0.31	0.28
2	0.28	0.40	0.46	0.44	0.40	0.39
3	trace	0.26	0.31	0.31	0.28	0.24
4	0.72	0.78	0.78	0.72	0.53	0.34
5	0.37	0.37	0.40	0.34	0.31	trace
mean	0.27	0.40	0.56	0.42	0.37	0.25

Table 4 Clinical efficacy of Azthreonom

Case No.	Age -Sex	Diagnosis	Treatment				Isolated organism* and count	Clinical effect	Side effect	Notes	Pretreatment g×days Result
			Route	Daily dose (g)	Duration (day)	Total (g)					
1	32 F	Acute cystitis	D.I.	1×2	5	10	<i>E. coli</i> 10 ⁴ (-)	Excellent	—		
2	44 F	Pyelonephritis	D.I.	1×2	3	6	<i>E. coli</i> 10 ⁴ (-)	Excellent	—		
3	46 F	Pyelonephritis	D.I.	1×2	4	8	<i>P. maltophilia</i> 10 ⁵ <i>S. faecalis</i> 10 ⁴	Good	—		
4	66 F	Pyelonephritis	D.I.	1×2	5	10	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)	Excellent	—		
5	29 F	Mastitis (right)	I.V.	1×2	6	11	<i>S. aureus</i> 10 ³ <i>S. aureus</i> 10 ³ <i>S. epidermidis</i> 10 ²	Poor	—		CEX 2g×5day, poor
6	54 F	Acute cystitis	D.I.	1×2	3	6	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)	Good	—		KBT1585 1g×3day, poor
7	21 F	Adnexitis (left)	I.V.	1×2	8	14	<i>E. coli</i> Anaerobic GNB	Poor	—		
8	47 F	Adnexitis (left) Acute cystitis	I.V.	1×2	9	18	<i>E. coli</i>	Unknown	—		

* Before administration
After administration

2) 新生児血中への移行

胎盤通過性実験のうち Case 4, 7, 19, 20, 28 については、娩出後新生児残存血中濃度を 3, 6, 9, 12, 24 時間にわたって測定した。結果は Table 2 に示すように 3 時間後には 0.34~0.72 µg/ml, 6 時間後 0.24~0.69 µg/ml, 9 時間後 trace~0.28 µg/ml, 12 時間後 trace~0.22 µg/ml と経時的減少傾向が認められ、24 時間後には測定し得なかった。

3) Azthreonom 1g を one shot 静注した時の母乳中濃度の推移は Table 3 に示すように投与後 3 時間での 5 例の平均濃度は 0.56 µg/ml であり、6 時間後にも平均 0.25 µg/ml が認められた。

3. 臨床成績

臨床効果の判定は次の基準に従い著効、有効、無効とした。

著効：主要自覚症状が 3 日以内に改善し、著しく治癒した場合

有効：主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合

無効：主要自覚症状が 3 日経過しても改善されない場合

この効果判定基準に従った成績は著効 3 例、有効 2 例、無効 2 例、不明 1 例で有効率は 71.4% であった (Table 4)。また細菌学的には Azthreonom 感受性菌単独感染においては 100% の有効率を示した。

1) 産婦人科領域における尿路感染症

急性膀胱炎 2 例、腎盂腎炎 3 例の計 5 例に対し Azthreonom 1 日 1g×2 を 3~5 日点滴静注した結果、著効 3 例、有効 2 例で 100% の有効率であった。起原菌は *E. coli* 4 例、*P. maltophilia* 1 例 (症例 3) であり、*P. maltophilia* の症例では *S. faecalis* への菌交代がみられた。

症例 4 は、66 歳 52 kg の女性で腎盂腎炎の重症例であったが、Azthreonom を 1 日 2g 5 日間点滴静注し、投与 3 日目には解熱し、また 4 日目で降細菌陰性化、自覚症状消失、臨床検査値の改善がみられた著効例である (Fig. 10)。

2) 産婦人科領域における他の感染症

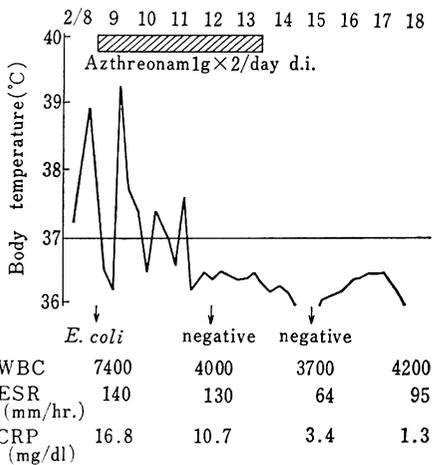
乳腺炎 1 例、子宮付属器炎 1 例、急性膀胱炎と子宮付属器炎の合併 1 例の計 3 例で、無効 2 例、不明 1 例であった。細菌学的には *E. coli* 感染症に不明だったほか、*S. aureus* 感染症および菌不明例には無効であった。

3) 副作用

副作用の検討は自覚症状、臨床症状および血液所見 (RBC, Hb, Plat.), 腎機能 (BUN, S-Cr.), 肝機能 (GOT, GPT, Al-P) などについて行なった (Table 5)。

GOT, GPT の軽度の上昇が症例 3, 4, 7 にみられるがいずれも正常値の範囲であった。Plat. に異常値がみられる症例 3, 5, 8 はいずれも投与前から異常値の出たもので、投与後には改善の傾向がみられる。その他については異常値を示した症例はみられなかった。

Fig. 10 Case 4, 66 y. o., F., 52 kg. Pyelonephritis



III. 考 按

Azthreonom は米国スクイブ社が開発した、本邦および世界で初めて臨床に試用されている、 β -lactam 単環の新しい抗生剤である。米国プリンストンの土壌中から、細菌の産生する、グラム陰性菌に強い抗菌力を有する物質を発見し、多数の誘導体の中から、特にグラム陰性菌に強い抗菌力を有し、 β -lactamase および dehydropeptidase に安定な Azthreonom が開発された¹⁾。Azthreonom は monobactam と総称され、lactam 環の 1 位がスルホン酸基に置換されたもので、従来の二環系 PC 骨格あるいは cephalosporin 骨格とは異なり、[monocyclic を有する bacteria 起源の β -lactam 剤] と命名され、他の β -lactam 剤とは別のカテゴリーに分類されるものである。細胞壁のペプチドグリカンの架橋形成を阻害する殺菌的作用を有し、特にペニシリン結合タンパクの内、III に強い親和性を有し細菌をフィラメント化する²⁾。

細菌学的には *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella*, *Serratia* および *P. aeruginosa* などの非発酵性グラム陰性菌にも抗菌力を示し、広くグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有する抗生剤である。しかし、*S. aureus* などのグラム陽性球菌および嫌気性菌にはほとんど抗菌活性を有さず、見方を変えてみれば常在菌叢の攪乱などが生じにくい、有用な抗生剤の一つであろう。

臨床効果については産婦人科領域感染症 8 例に使用し、全体で 71.4% の有効率を得た。特に *E. coli* 感染

Table 5 Laboratory findings before and after Azthreonom administration

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	370	11.1	38.7	20	41	49	10	0.7
	A	395	11.7		17	37	48	11	0.5
2	B	406	10.9	38.4	18	21	42	11	0.5
	A	384	10.3	42.0	9	7	35	10	0.6
3	B	349	9.9	61.1	11	8	42	8	0.7
	A	358	10.0	53.4	14	13	37	9	0.6
4	B	319	10.3	16.9	12	12	70	31	0.9
	A	293	9.5	29.1	21	13	68	10	0.7
5	B	411	11.6	60.0	10	10	79	11	0.8
	A	365	10.3	56.2	10	13	78	13	0.7
6	B	332	9.4	28.5	8	8	41	12	0.6
	A	359	10.3	25.9	9	8	45	12	0.7
7	B	426	12.7	23.0	10	10	54	15	0.8
	A	397	11.8	37.2	14	23	71	15	0.8
8	B	443	9.2	65.4	11	12	39	13	0.7
	A	412	8.8	44.8					

B: Before, A: After

の不明1例を除いて、グラム陰性菌による単独感染例に対しては全例有効であった。このことから、少数例ではあるが Azthreonom が *in vivo* においても有効に作用していることが推測できよう。

Azthreonom は以上のように有用な抗生物質注射剤の一つであるが、妊婦などの感染症に使用しての安全性は確かめられていない。今後さらに妊婦に対する影響の検討が必要と考えられる。

IV. ま と め

Azthreonom の抗菌力、臨床的検討を行ない下記の結果を得た。

1) 臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, 各 50 株および *P. vulgaris* 25 株について抗菌力を測定した。

S. aureus に対する抗菌力は劣っていたが、その他の菌種については CAZ, CTX, CPZ, CMZ と同等あるいはそれ以上の抗菌力を示した。特に *P. mirabilis* に対しては他の4剤より明らかに優れていた。

2) 母体に Azthreonom 1g を静脈内投与した際の母体血清中濃度は 35 分後に 94 $\mu\text{g/ml}$ と peak に達した。臍帯血清中濃度も 35 分後に 47 $\mu\text{g/ml}$ と peak

に達し、母体血清との比は3分の1であった。また羊水中濃度は3時間 10 分後に 15 $\mu\text{g/ml}$, 8時間7分後に 18 $\mu\text{g/ml}$ を示した。新生児血中への移行は、娩出3時間後に 0.34~0.72 $\mu\text{g/ml}$ で以後減少傾向を示し、24時間後には測定し得なかった。母乳中への移行も平均値の peak が 0.56 $\mu\text{g/ml}$ であり量的には問題ないと思われる。

3) Azthreonom の臨床効果は8例中著効3例、有効2例、無効2例、不明1例の成績で有効率 71.4% (5/7) であった。副作用に関しては、本剤によるものと思われる自覚症状、臨床症状、臨床検査値の異常はみられなかった。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 (1) : 76~79, 1981
- 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，Azthreonom (SQ 26, 776)，東京，1983
- 3) SYKES, R. B. et al.: Monobactams-monocyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. E) : 1~16, 1981

CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON AZTHREONAM IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, MASATO NAKAYAMA, MICHIHISA FUJIWARA,
TOSHIHIRO MIYOSHI, YOSHIYUKI KOHMOTO and HIROKO SHIRAFUJI
Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

Azthreonom, which has an entirely new chemical structure (monobactam) and shows excellent antibacterial activity against Gram-negative rod, was studied in the field of obstetrics and gynecology.

The following results were obtained.

1) The *in vitro* activity of Azthreonom against various clinically isolated strains was compared with those of CAZ, CTX, CPZ and CMZ. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of Azthreonom against clinically isolated organisms such as *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, and *P. aeruginosa* were similar or superior to those of CAZ, CTX, CPZ and CMZ, but against *P. mirabilis* MIC of Azthreonom was excellently.

2) 1.0 g of Azthreonom was intravenous administered to 32 pregnant women. Peak maternal serum level was 94 $\mu\text{g/ml}$ 35 minutes after administration. Peak level in umbilical cord serum was 47 $\mu\text{g/ml}$ 35 minutes after administration. Peak levels in amniotic fluid were 15 $\mu\text{g/ml}$ 3 hours and 10 minutes after administration and 18 $\mu\text{g/ml}$ 8 hours and 7 minutes after administration.

3) A total of 8 patients with various types of infection in the obstetrics and gynecology field were treated with 2 g per day Azthreonom for 3~9 days. 6 patients were treated with intravenous drip infusion and 2 patients were injected in intravenous. The clinical response was evaluated as excellent in 3 cases, good in 2 cases, poor in 2 cases and unknown in 1 case. The efficacy rate was 71.4% (5/7). No side effects of concerned as Azthreonom were observed.