

例の計 7 例である。

Azthreonom の血清中濃度および組織内移行濃度の測定は、*E. coli* ATCC 27166 を検定菌とし、薄層カップ法による生物学的検定法で行なった。また、標準希釈液は、血清中濃度測定時には、ヒト血清を用い、組織内移行濃度測定時には、1/10 M リン酸緩衝液を用いた。

2. 成績

血清中濃度は、投与 30 分後の 96.9 $\mu\text{g/ml}$ を最高とし、以後速やかに減少し、半減期は約 80 分後であった (Fig. 2)。

組織内移行濃度は、組織および個体によりさまざまな結果を示した。症例 5 の中鼻道粘膜での組織移行は、

48.4 $\mu\text{g/g}$ と、血中濃度を上回る最高濃度が得られ、血清中濃度に対する比率は 172% であった。一方、同じ鼻腔粘膜でも、症例 4 の下甲介粘膜では組織内移行が非常に悪く、0.8 $\mu\text{g/g}$ (血清中濃度に対する比率 1.2%) であった。また、鼻茸への移行は 11.3 $\mu\text{g/g}$ (11.7%) であった。術後性上顎嚢胞症例の嚢胞粘膜への移行は 2 例について測定したが、3.3 $\mu\text{g/ml}$ (血清中濃度に対する比率 5.3%) と、40.6 $\mu\text{g/ml}$ (52%) であり、個体差が著明であった。口蓋扁桃への移行は、血清中濃度に対する比率で比較すると、同一症例で、右側 5.12%、左側 5.67% と、左右ともほぼ同程度の移行が認められた (Table 1)。

Table 1 Serum and tissue concentration of Azthreonom
(A single i.v. injection of Azthreonom 1g)

No.	Age	Diagnosis	Tissue	Time (min.)	Concentration	
					Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue ($\mu\text{g/ml}$)
1	42	Otitis media Cholesteatoma	Cholesteatoma	35	96.9	1.47
2	42	Maxillary cyst	Cyst	50	62.5	3.32
3	56	Sinusitis	Nasal polyp	30	96.9	11.3
4	64	Rhinitis hypertrophica	Inf. turbinate	50	68.8	0.8
5	18	Sinusitis	Mucosa of middle nasal meatus	25	84.4	—
				90	28.1	48.4
6	35	Maxillary cyst	Cyst	40	78.1	40.6
7	28	Tonsillitis	rt. Palatine tonsil	58	68.8	3.52
			lt. Palatine tonsil	75	46.9	2.66
8	41	Chr. otitis media	—	90	37.5	—

Table 2 Clinical results of Azthreonom

No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose (g \times days)	Clinical response	Side effect
1	33	M	Acute tonsillitis	<i>S. mitis</i>	100	2 \times 5	Good	—
2	31	M	Acute tonsillitis	<i>S. anginosus</i>	50	2 \times 5	Fair	—
3	69	M	Acute otitis media	<i>S. marcescens</i> <i>S. aureus</i>	1.56 >100	2 \times 5	Good	—
4	46	M	Infectious fistel of neck	—	—	2 \times 7	Fair	—
5	31	M	Acute tonsillitis	<i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i> *	0.05 0.1	2 \times 5	Excellent	—
6	31	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i>	>100	2 \times 3	Poor	—

* β -lactamase producing strain

II. 臨床的研究

1. 対象および方法

昭和 58 年 6 月～7 月の期間に、鹿児島大学医学部附属病院耳鼻咽喉科にて治療を行なった外来および入院患者の中で、急性扁桃炎 3 例、急性中耳炎 1 例、慢性中耳炎急性増悪 1 例、頸部感染性瘻孔 1 例の計 6 例を対象とし、Azthreonom 1 回 1g、1 日 2 回、3～7 日間静注を行なった。

2. 治療成績

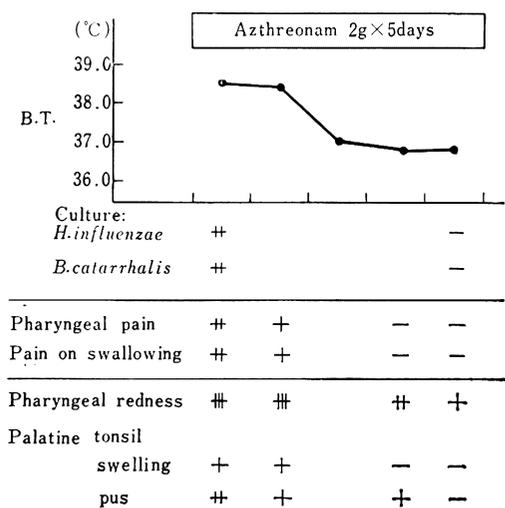
急性扁桃炎 3 例は、著効 1 例、有効 1 例、やや有効 1 例であり、急性中耳炎 1 例は有効、慢性中耳炎急性増悪 1 例は無効、頸部感染性瘻孔 1 例はやや有効であった。分離菌についてみると、グラム陽性菌単独感染例は 3 例あり、MIC が 50 μg/ml 以上であったが、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。グラム陰性菌の分離同定された症例は 2 例であり、著効 1 例、有効 1 例であった (Table 2)。

次に症例の代表例について、その臨床症状の経過を示す (Fig. 3)。

症例 5 31 歳、男性、急性扁桃炎

昭和 58 年 6 月 30 日より咽頭痛・発熱が出現し、7 月 1 日、当科外来を受診した。初診時、強い咽頭痛と嚥下痛を訴え、38.5°C の発熱が認められた。咽頭粘膜は強く発赤し、両側口蓋扁桃は第 1 度肥大を呈し、陰窩には多数の膿栓が認められた。膿栓よりの細菌検査にて、*Haemophilus influenzae* と *Branhamella catarrhalis* が分離・同定された。また、*B. catarrhalis* は β-lactamase 産生株であった。7 月 1 日より Azthreonom 1g を 1 日 2 回、計 10g 静注した。その結果、解熱し、咽

Fig. 3 Case 5, 31 y. o., Male, Acute tonsillitis



頭痛・嚥下痛は完全に消失し、両側口蓋扁桃陰窩の膿栓は消失し、咽頭粘膜の軽度発赤が認められるのみとなった。また、細菌検査にても、Azthreonom 投与前の分離菌は消失し、口腔内定着正常細菌叢のみとなった。本剤が卓効を示した 1 例である。

最後に、今回の使用症例 6 例については、特に忌むべき副作用は認められなかった。

III. 考 按

1930 年代にサルファ剤が登場して以来、種々の化学療法剤が開発されているが、これらの薬剤の一般臨床への応用、普及の時代推移に相応して、各感染症で検出される病原菌にも変遷の跡がみられる。耳鼻咽喉科領域感染症においても、*Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* などのグラム陽性菌の消長に加えて、*H. influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌、さらには嫌気性菌などが増加しつつある²⁻⁴⁾。これらのグラム陰性菌の中では、特に *P. aeruginosa* に対して、現今の第 3 世代セファロスポリン系抗生物質といえども抗菌力は不十分であるとされ、さらに β-lactamase に対する安定性にも問題が残されている。一方、アミノ配糖体抗生物質は、グラム陰性菌に対し強い抗菌力を示すが、聴器毒性および腎毒性をもつことで、使用症例や期間などの点で大きな制約がある。

そこで、従来の抗生物質のもつ問題点が一日も早く解消されることが望まれていた。そのような目的に適った薬剤として開発されたものが Azthreonom であり、本剤は、従来の二環系ペニシリン骨格あるいはセファロスポリン骨格と異なり、単一の β-ラクタム環からなる全化学合成された新しい抗生物質である。In vitro 試験にては、*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Serratia* などに対して強い抗菌力を示し、各種 β-lactamase に対して極めて安定であるという。

今回、われわれは、耳鼻咽喉科領域感染症に対して Azthreonom の投与を試み、体内動態ならびに臨床効果について検討を加えた。

組織内移行濃度の測定結果に関しては、検討症例が少ないため、決定的な結論を引き出し得ないとしても、症例 3、症例 5 の鼻茸と中鼻道粘膜の検体のように、鼻腔内病的組織への移行は、その他の組織に比較して良好である印象がもたれた。同じ鼻腔内組織でも症例 4 の下甲介粘膜は、0.8 μg/g と、組織内移行が非常に不良であった。本症例は肥厚性鼻炎症例であり、下甲介粘膜切除前に下甲介粘膜実質内に局所麻酔剤を注射しているので、この採取部位への薬剤組織内移行が妨げられたものと考えられる。一方、真珠腫は、元来血流のない組織で

あるが、若干の組織内移行が認められた。これは物理的な拡散および少量の血液付着によるもので、血清中濃度比 1% 前後は、組織内への血流がなくても測定しうると考えられた。

臨床投与症例中、グラム陽性菌単独感染症例は 3 例あり、急性扁桃炎 2 症例の陰窩より分離・同定された *S. mitis* と *S. anginosus* は MIC がそれぞれ 100 $\mu\text{g/ml}$ 、50 $\mu\text{g/ml}$ と、感受性が必ずしも良好でなかった。しかし、臨床効果は、有効とやや有効であり、本剤投与により咽頭内細菌叢に何らかの変化を生じ、また宿主の反応により結果的に症状の軽快がみられたものと考えられる。*S. aureus* の分離・同定された慢性中耳炎急性増悪は、MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、臨床的にも無効であった。

グラム陰性菌の分離・同定された症例は 2 例のみであったが、MIC は低く、臨床効果も著効と有効で非常に良い成績が得られた。特に症例 5 の口蓋扁桃腺より分離・同定された 2 種類の細菌の中で、*B. catarrhalis* は β -lactamase 産生株であったが、MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$

と、低濃度を示し、薬剤投与により、投与後の細菌検査にて、この菌は完全に消失していた。また臨床効果も著効であった。このように、グラム陰性菌感染症に対しては、非常に優れた効果が期待される薬剤と考えられる。

以上のことより、耳鼻咽喉科領域感染症、特にグラム陰性菌が起炎菌と考えられる症例に対しては、Azthreanam は、非常に有用な薬剤と考えられる。

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，Azthreanam (SQ 26, 776)，東京，1983
- 2) 出口浩一：Primary infection を主体とした患者から検出される細菌の様相，検出される菌種の特徴について。メディア・サークル 26：235～339，1981
- 3) 馬場駿吉：細菌感染症の当科における最近の動向，耳鼻咽喉科領域感染症における検出菌の変遷。耳鼻臨床 71：505～527，1978
- 4) 荻野 仁，他：慢性副鼻腔炎における起炎菌の現状。耳喉 55：347～353，1983

CLINICAL STUDIES ON AZTHREONAM INTO THE INFECTIOUS DISEASES IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

YUTAKA HANAMURE, KAZUNORI ITO, KAZUYOSHI UENO,
AKIHIRO UCHIZONO and MASARU OYAMA

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Kagoshima University

Azthreanam, a new synthetic monobactam, was administered to patients with the infectious diseases in the field of otorhinolaryngology and the following results were obtained.

- 1) Tissue concentration of the drug was relatively good in pathological tissues in the nasal cavity, such as nasal polyp and nasal mucosa of middle nasal meatus of sinusitis.
- 2) Azthreanam was resisted for gram-positive bacteria, but had strong bactericidal effect for gram-negative. Clinical effects were excellent and good in the cases of gram-negative bacteria infection.
- 3) No side effects were observed.