

Azthreonom (SQ 26,776) の眼科臨床応用のための基礎的・臨床的検討

大石正夫・永井重夫・坂上富士男・大桃明子・米山恵子
新潟大学医学部眼科

Azthreonom の眼科的応用のために、基礎的・臨床的検討を行なった。本剤は *H. aegyptius*, *Moraxella*, *P. aeruginosa* などグラム陰性桿菌に感受性を示したが、グラム陽性球菌には低感受性であった。臨床分離の *S. aureus* 20 株に対する本剤の MIC は、全株が $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。*P. aeruginosa* 20 株は $3.13\sim 25 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられた。白色成熟家兎に本剤 50 mg/kg を 1 回静注投与して、眼内移行の動態を検討した。前房水内へは注射 1/4 時間後に $7.0 \mu\text{g/ml}$ の peak 値が得られて、6 時間後は $0.16 \mu\text{g/ml}$ であった。房血比は peak 時で 11.3% であった。1/2 時間後に測定した眼組織内濃度は、外眼部組織で $10\sim 60 \mu\text{g/g}$ の高値を示し、眼内部では $6\sim 20 \mu\text{g/g}$ であった。*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, GNR, 嫌気性 GPR などが検出された急性涙囊炎、慢性涙囊炎、角膜潰瘍、化膿性虹彩毛様体炎、眼窩感染の全 10 症例に、本剤を 1 回 1.0 g , 1 日 2 回、または 1 回 2.0 g , 1 日 1 回点滴静注して臨床効果と安全性を検討した。著効 2, 有効 5, やや有効 3 の結果が得られた。副作用は 1 例にも認められず、注射前後に行なわれた臨床検査値で異常値を示したものはなかった。

Azthreonom は、米国スクイブ社で研究開発された、新しい単環系 β -ラクタム抗生剤である。本剤はグラム陰性菌である *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus* sp., *Enterobacter*, *Serratia* などに対して強い抗菌力を示すが、グラム陽性菌および嫌気性菌には抗菌力は弱い¹⁾。静注投与により十分な血中濃度が得られ、その半減期は $1.63\sim 1.85$ 時間である。そして、全化学合成品であるので、ペニシリン系およびセファロスポリン系抗生剤と異なり、アレルギー反応の発現はほとんど認められないという特徴を有している²⁾。

私どもは本剤を眼感染症に臨床応用するために、2~3 の基礎的検討を行なった。そして、臨床効果と安全性についても検討したので、以下にその成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の菌株 8 菌種に対する抗菌力 (MIC) を、日本化学療法学会標準法により、原液接種で検査した。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離された *S. aureus* 20 株、および *P. aeruginosa* 20 株について、前記同様の方法で MIC を測定した。同時に Cefotaxime (CTX) および Cefoperazone (CPZ) についても検査した。

3. 眼内移行

白色成熟家兎 (体重 $2.5\sim 3.0 \text{ kg}$) を用いて、本剤の眼内移行の動態を検討した。1 回 50 mg/kg を耳静脈より one shot で静注した後、経時的に前房水および血

液を採取して、それぞれの Azthreonom 濃度を測定した。また、前房水内濃度の peak 時に眼球摘出して、眼組織内濃度について検査した。濃度測定には、*E. coli* ATCC 27166 を検定菌とし、合成培地を用いて薄層平板カップ法によった。検体の希釈ならびに standard curve 作製には、 $\text{pH } 6.0$ の $1/15 \text{ M}$ phosphate buffer solution を用いた。

4. 臨床治験

症例は、急性涙囊炎、慢性涙囊炎各 2 例、角膜潰瘍 3 例、化膿性虹彩毛様体炎 2 例および眼窩感染 1 例の計 10 症例である。本剤を 1 回 1.0 g , 1 日 2 回、または 1 回 2.0 g , 1 日 1 回点滴静注して、臨床効果を検討した。なお角膜潰瘍、虹彩毛様体炎の各症例には、本剤の 1% 水溶液を点眼併用した。

投与前、投与終了後に血液、尿検査、肝腎機能検査を行ない、本剤の安全性について検討した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

本剤の *in vitro* の抗菌力を Table 1 に示した。*H. aegyptius* $12.5\sim 25 \mu\text{g/ml}$, *M. lacunata* $0.19 \mu\text{g/ml}$, *S. pneumoniae* $>100 \mu\text{g/ml}$, *C. diphtheriae* $>100 \mu\text{g/ml}$, *S. haemolyticus* $25 \mu\text{g/ml}$, *S. viridans* $>100 \mu\text{g/ml}$, *S. aureus* $>100 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* $3.13 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

この成績を、先に私どもが報告した CPZ³⁾, CTX⁴⁾ と比べると、本剤はグラム陽性球菌にはほとんど抗菌力が

Table 1 Antimicrobial spectrum 10^8 cells/ml ($\mu\text{g/ml}$)

Organisms	No. of strain	Azthreanam	CPZ	CTX
<i>H. aegyptius</i>	4	12.5~25	0.39~0.78	0.39
<i>M. lacunata</i>	7	0.19	0.78	0.19~1.56
<i>S. pneumoniae</i>	8	>100	1.56~25	0.19~0.39
<i>C. diphtheriae</i>	4	>100	1.56	0.19~0.78
<i>S. haemolyticus</i>	2	25	0.19	0.19~0.39
<i>S. viridans</i>	2	>100	25, 50	1.56~50
<i>S. aureus</i>	4	>100	0.39~1.56	0.39~1.56
<i>P. aeruginosa</i>	2	3.13 12.5	6.25, 25	25, 50
<i>S. aureus</i> 209p	1	>100	0.78	1.56

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus*

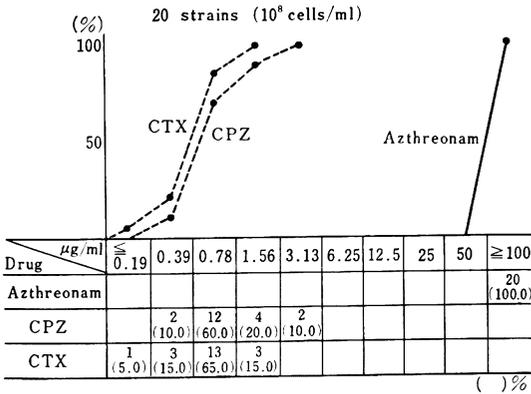


Fig. 3 Aqueous humor and serum level of Azthreanam

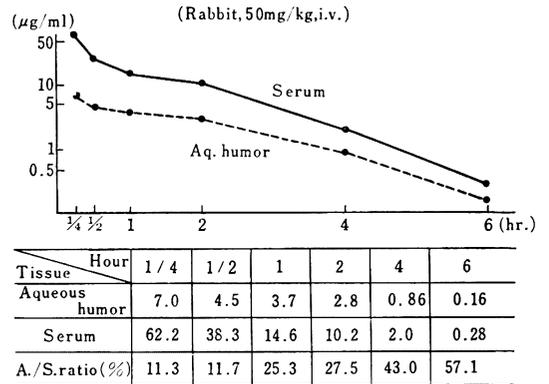
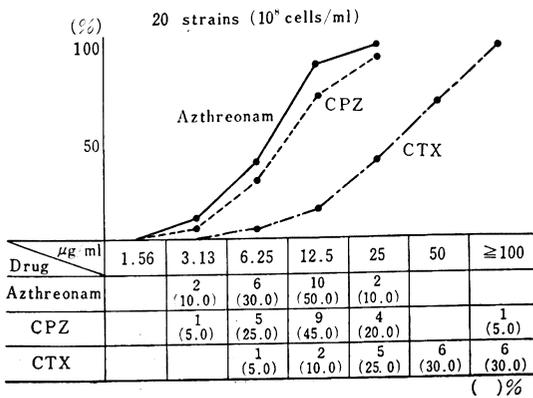


Fig. 2 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa*



認められず, *S. haemolyticus* には弱い抗菌活性を示した。グラム陰性桿菌では, *H. aegyptius* には中等度の抗菌力を示し, *M. lacunata* には高感受性であり, *P. aeruginosa* に対しては, CPZ, CTX より優れた抗菌力を示した。

2. 臨床分離菌株の感受性

1) *S. aureus* 感受性

Fig. 1 に示したように, 20 株全株が $>100 \mu\text{g/ml}$ にあった。CPZ は $0.39\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, CTX は $\leq 0.19\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示した。

2) *P. aeruginosa*

$3.13\sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布して, $12.5 \mu\text{g/ml}$ に 10 株, 50% があって分布の山を示した (Fig. 2)。これは CPZ,

Fig. 4 Ocular tissue concentration of Azthreonom



CTX より高感受性側にあって、CPZ, CTX の ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に高度耐性株は、本剤の $12.5 \mu\text{g/ml}$ または $25 \mu\text{g/ml}$ に感受性を表わした。

3. 眼内移行

成績はすべて 2~3 眼の平均値で表わした。

1) 前房水内濃度

Fig. 3 に示した。注射して 1/4 時間後には $7.0 \mu\text{g/ml}$ の前房水内最高濃度が得られた。以後は漸減して、1/2 時間 $4.5 \mu\text{g/ml}$, 1 時間 $3.7 \mu\text{g/ml}$, 2 時間 $2.8 \mu\text{g/ml}$, 4 時間 $0.86 \mu\text{g/ml}$, 6 時間 $0.16 \mu\text{g/ml}$ の移行

濃度を認めた。血中濃度は 1/4 時間に最高値 $62.2 \mu\text{g/ml}$ が得られて、以後は比較的速やかに減少して、6 時間 $0.28 \mu\text{g/ml}$ であった。

前房水内濃度と血中濃度との比(房血比)は、1/4 時間値で 11.3% であった。

2) 眼組織内濃度

注射後 1/2 時間に測定して得られた眼組織内の Azthreonom 濃度を、Fig. 4 に示した。

外眼部組織では、眼瞼に最も高濃度で $63.6 \mu\text{g/g}$ の移行濃度を示し、次いで外眼筋 $41.0 \mu\text{g/g}$, 球結膜 36.5

Table 2 Clinical results of Azthreonom

No.	Age and Sex	Diagnosis	Eye	Organisms	Daily dosage (g)	Days of Administration	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	68 ♀	Acute dacryocystitis	OS	<i>H. influenzae</i>	2.0×1 d.i.	6	12.0	+	-
2	46 ♀	Acute dacryocystitis	OS	GNR	2.0×1 d.i.	5	10.0	±	-
3	60 ♀	Chronic dacryocystitis	OS	<i>P. aeruginosa</i>	2.0×1 d.i.	5	10.0	+	-
4	59 ♀	Chronic dacryocystitis	OD	<i>P. aeruginosa</i>	2.0×1 d.i.	5	10.0	±	-
5	19 ♂	Corneal ulcer	OD	<i>P. aeruginosa</i>	1.0×2 d.i.	5	10.0	+	-
6	49 ♀	Corneal ulcer	OS	GNR Anaerobic GPR	2.0×1 d.i.	7	14.0	+	-
7	36 ♀	Corneal ulcer	OD	Anaerobic GPR	2.0×1 d.i.	5	10.0	+	-
8	27 ♂	Iridocyclitis purulenta	OD	-	2.0×1 d.i.	6	12.0	+	-
9	29 ♂	Iridocyclitis purulenta	OS	-	2.0×1 d.i.	6	12.0	±	-
10	74 ♀	Orbital infection	OS	<i>P. mirabilis</i> <i>S. haemolyticus</i> B	2.0×1 d.i.	7	14.0	+	-

$\mu\text{g/g}$, 強膜 35.1 $\mu\text{g/g}$, 角膜 9.9 $\mu\text{g/g}$ の順であった。眼球内部では、視神経に 22.2 $\mu\text{g/g}$ と高い移行濃度が認められ、網脈絡膜 18.4 $\mu\text{g/g}$, 虹彩毛様体 12.3 $\mu\text{g/g}$, 前房水 5.9 $\mu\text{g/g}$, 硝子体 0.29 $\mu\text{g/ml}$ であった。水晶体には移行がみられなかった。

血中濃度は 43.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4. 臨床成績

臨床効果を Table 2 に示した。

症例 1, 2 は急性涙嚢炎である。いずれも涙嚢部皮膚の発赤, 腫脹と自発痛があり, 膿性分泌物の培養で, *H. influenzae* および GNR がそれぞれ検出された。症例 1 には膿瘍部の切開, 排膿を施行して本剤 2.0g を 1 日 1 回点滴静注して, 6 日間に 12.0g を投与し, 速やかに疼痛の消失と他覚所見の改善がみられて著効を示した。症例 2 は切開を加えずに, 本剤の 1 日 2g, 5 日間注射して症状の軽減がみられて, やや有効の結果であった。

症例 3, 4 は慢性涙嚢炎の症例で, 涙嚢部から膿性分泌物の逆流がみられて, 菌培養により 2 例とも *P. aeruginosa* が分離された。いずれも涙嚢部を生食水で 1 日 1 回洗滌して, 本剤を 1 日 2.0g 点滴静注するに, 症例 3 は涙嚢部からの逆流液は水様透明となり注射して 4 日目の菌培養で *P. aeruginosa* は消失して有効に作用した。症例 4 は, 膿性分泌物の減少はみられたが消失せず, やや有効の結果であった。

症例 5~7 は角膜潰瘍である。潰瘍部の擦過物培養で, 1 例から *P. aeruginosa*, 他は, GNR および嫌気性 GPR が証明された。1% Atropine 点眼に, 本剤の 1% 水溶液を自家調製して 1 日 6 回点眼しながら, 1 回 1.0g, 1 日 2 回, または 1 回 2.0g, 1 日 1 回点滴静注した。*P. aeruginosa* の症例 5 では, 注射 5 日間終了までに角膜潰瘍の縮小, 消失と菌の陰性化がみられて, 著効を示した。他の 2 例とも潰瘍の縮小化がみられ, 有効に作用した。

症例 8, 9 は化膿性虹彩毛様体炎である。いずれも眼外傷後に発症したもので, 眼痛, 充血を伴い, 前房水の高度混濁が認められた。結膜嚢内の培養では, 菌陰性であった。1% Atropine 点眼, 1% Azthreonom 水溶液の 1 日 6 回点眼を行ない, 1 日 2.0g を点滴静注した。6 日間に 12.0g を投与して, 1 例には前房水混濁はほぼ消褪して有効に作用したが, 他の 1 例には, 充血, 前房水の混濁に軽減がみられたのみで, やや有効と判定した。

症例 10 は眼窩感染の症例である。左眼部疼痛と, 膿性分泌物がみられた。培養により *P. mirabilis*, *S. haemolyticus* B の複数菌が検出された。本剤を 1 日 2.0g

Table 3 Clinical effects of Azthreonom

Diagnosis	No.	Effect			
		+	+	±	-
Acute dacryocystitis	2	1		1	
Chronic dacryocystitis	2		1	1	
Corneal ulcer	3	1	2		
Iridocyclitis purulenta	2		1	1	
Orbital infection	1		1		
Total	10	2	5	3	0

点滴静注して, 7 日間治療により膿性分泌物の減少がみられて有効に作用した。

以上, 10 症例でアレルギー反応はみられず, 血液, 肝, 腎機能検査で異常値を示したものは 1 例もなかった。

これらの結果を一括表示したものが Table 3 である。10 症例中, 著効 2, 有効 5, やや有効 3, 無効 0 で, 著効, 有効合わせて 7 例で, 有効率 70.0% であった。

III. 考 按

Azthreonom については, 昭和 58 年第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会で, 新薬シンポジウムとして基礎的, 臨床的価値がなされた⁵⁾。

今回, 私どもが検討して得られた成績を, 従来のセフェム系薬剤と比較して考察を加えてみたい。

本剤の抗菌スペクトルは特有で, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌には強い抗菌力を示したが, グラム陽性球菌には低感受性であった。臨床分離の *S. aureus* には全株が >100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を示し, *P. aeruginosa* には CPZ, CTX より強い抗菌作用を示すことが知られた。この成績は, 新薬シンポジウム⁵⁾にて示された本剤の抗菌作用に類似するもので, 臨床上適応疾患の選択に留意すべきであると考えられた。

眼内移行については, 50 mg/kg 1 回静注して 1/4 時間後に前房水内に Azthreonom 濃度の peak 値 7.0 $\mu\text{g/ml}$ が証明されて, 11.3% の房血比を示した。先に私どもが報告した CPZ³⁾ 50 mg/kg 静注時では 1/2 時間に 3.1 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値で, その房血比は 6.57% であり, CTX⁴⁾ 50 mg/kg 静注時では, 同様 1/2 時間で 3.33 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値で, 11.89% の房血比であった。したがって, Azthreonom の前房内移行は, CPZ, CTX より速やかに, より高値を示す傾向がうかがわれたものであった。眼組織内濃度は注射後 1/2 時間で, 前眼部には 9.9~63.6 $\mu\text{g/g}$, 眼内部では 0.29~22.2 $\mu\text{g/g}$ の移行を表わし, CPZ³⁾, CTX³⁾ と類似の眼組織内分布を示すものであった。

臨床的には, 本剤を 1 回 1.0g 1 日 2 回, または 1 回

2.0g 1日1回を点滴静注して、*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, GNRなどのグラム陰性桿菌が検出された外眼部および眼内部の感染症にそれぞれ効果が認められた。副作用として認むべきものはなく、血液 (RBC, Ht, Hb, WBC, Eosin), 肝 (GOT, GPT, AI-P), 腎 (BUN, S-Cr.) の機能検査で、異常値を示したものはなかった。

以上の基礎的・臨床的検討成績から、Azthreonom は、グラム陰性桿菌による眼感染症に点滴静注して、有用性のある注射用 β -ラクタム抗生剤であると考えられた。

文 献

1) SYKES, R. B. et al.: Monobactams-monocyclic

β -lactam antibiotics produced by bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 8:1, 1981

2) BONNER, D. P. et al.: *In vitro* properties of SQ 26,776. J. Antimicrob. Chemother. 8:123, 1981

3) 大石正夫, 他: 眼科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6): 897, 1980

4) 大石正夫, 他: Cefotaxime の眼感染症に対する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-1): 857, 1980

5) Azthreonom (SQ 26,776): 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, 東京, 1983

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES ON AZTHREONAM FOR ITS CLINICAL APPLICATION IN OPHTHALMOLOGY

MASAO OISHI, SHIGEO NAGAI, FUJIO SAKAUE, AKIKO OOMOMO and KEIKO YONEYAMA
Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

Azthreonom was preclinically and clinically studied for its ophthalmic application.

Azthreonom was active against Gram-negative bacilli such as *H. aegyptius*, *Moraxella*, *P. aeruginosa* and others but, was not active against Gram-positive cocci.

MIC of Azthreonom for all the 20 clinical isolates of *S. aureus* was higher than 100 $\mu\text{g/ml}$.

MIC of Azthreonom for the 20 strains of *P. aeruginosa* ranged from 3.13 to 25 $\mu\text{g/ml}$ with its peak of 12.5 $\mu\text{g/ml}$. Intraocular pharmacokinetics of Azthreonom was studied by intravenously injecting 50 mg/kg of Azthreonom to the matured white rabbits.

The aqueous level after injection reached the peak of 7.0 $\mu\text{g/ml}$ at 15 minutes, and 0.16 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours.

The ratio of aqueous/serum was 11.3% at its peak.

The drug level in the extraocular tissue was as high as 10~60 $\mu\text{g/g}$ and it was 6~20 $\mu\text{g/g}$ at the intraocular tissue 30 minutes after the injection. Clinical effect and safety were studied by intravenously dripping Azthreonom at 1.0g twice a day or 2g once a day for 10 cases with acute dacryocystitis, chronic dacryocystitis, corneal ulcer, purulent iridocyclitis and orbital infection with *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, GNR, anaerobic GPR. The result was: "Excellent" (2) cases, "Good" (5) and "Fair" (3).

None of them showed any side effect or abnormal values in the clinical tests performed before and after the injection.