

各種呼吸器感染症に対する aztreonam と aspicillin の併用療法に関する研究

加藤 政仁¹⁾・林 嘉光・松浦 徹

片桐 健二・伊藤 誠・武内 俊彦

名古屋市立大学第一内科*

岸本 明比古

名古屋市立緑市民病院内科

花木 英和・伊藤 剛・黒木 秀明

名古屋市立東市民病院内科

都 筑 瑞 大

足助病院内科

日 栄 康 樹・近 藤 芳 正

国立恵那病院内科

矢 崎 裕・高 田 善 介

員弁厚生病院内科

加 藤 錠 一・山 田 保 夫

愛知県立尾張病院内科

山田 恭一・大野 真朋・黒川 隆

知多厚生病院内科

宇 佐 美 郁 治

旭労災病院内科

吉 友 和 夫

NTT 東海総合病院内科

大 野 恒 夫

尾西病院内科

(平成2年6月30日受付・平成2年8月28日受理)

各種呼吸器感染症(総症例85例, 効果判定対象84例)に対する aztreonam (AZT) と aspicillin (ASPC) の併用療法について検討した。試験方法は ASPC (4 g/日/分2) と AZT (2 g/日/分2) を数日間併用し, その後喀痰培養によりグラム陽性球菌が分離された例には ASPC, グラム陰性桿菌が分離された例には AZT の単独投与とした。グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌の両者が分離されるかまたは原因菌が不明の場合は併用を続行した。

1) 臨床効果は84例中著効6例, 有効60例, やや有効13例, 無効5例であり有効率は78.6%であった。

2) 疾患別臨床効果では肺に基礎疾患のない肺炎(一次性肺炎43例)の有効率は83.7%, 肺に基礎疾患のある肺炎, 気管支炎(二次性肺炎, 二次性気管支炎15例)の有効率は53.3%, 慢性気道感染症急性増悪(24例)の有効率は83.3%であった。

*名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1

3) 重症度別臨床効果では軽症 7 例の有効率は 85.7%, 中等症 68 例の有効率は 80.9%, 重症 9 例の有効率は 55.6% であった。

4) 選択抗生剤別有効率では ASPC と AZT の併用から ASPC 単独に変更した 13 例の有効率は 85.7%, AZT 単独に変更した 14 例の有効率は 64.3%, 併用療法を続行した 57 例の有効率は 80.7% であった。

5) 前投与された抗生剤が無効のため本試験を行った 21 例の有効率は 71.4% であった。

6) 原因菌が決定できたのは 34 例で、内訳はグラム陽性球菌が 19 例, グラム陰性桿菌が 13 例, 複数菌が 2 例であった。本試験の有効率は 82.4%, 細菌学的効果は除菌率が 85.3%, 菌交代を含めた除菌率は 100% であった。

7) 自覚的な副作用として発熱 2 例, 発疹 1 例が認められた。

8) 臨床検査値異常として肝機能検査値異常が 13 例にみられ, その内訳は ASPC と AZT の併用から AZT の単独に変更が 7 例, ASPC と AZT の併用療法の続行が 6 例であった。その他好酸球増加が 5 例, 好中球減少が 1 例にみられた。いずれも軽度一過性であり試験終了後正常に復した。

以上より, 各種呼吸器感染症に対して ASPC と AZT との併用療法および原因菌判明後のそれぞれの単独療法は有用性が高いものと考えられる。

Key words : AZT, ASPC, 併用療法, 単独投与, 呼吸器感染症

Aztreonam (AZT) はモノバクタム系抗生剤であり, 単環の β -lactam 環境造りになっている。 β -lactamase に抵抗性で, 緑膿菌を含む好気性の各種グラム陰性桿菌にきわめて強い抗菌活性を有するが, グラム陽性球菌や嫌気性菌には抗菌力がなく, narrow spectrum の抗生剤である¹⁾。呼吸器感染症に対してモノバクタム系抗生剤は一般に切れ味が悪く, その場合広領域ペニシリン剤を併用すると臨床症状が速やかに改善するといわれている²⁾。松本ら³⁾はグラム陰性桿菌による肺炎においても上気道からのグラム陽性球菌の落下や, きわめて少数のグラム陽性球菌の同時関与が推定され, モノバクタム系抗生剤を使用する場合は初期からペニシリン系抗生剤を併用することが理にかなっていると述べている。しかし実際にその併用療法について検討した報告は少ない。今回, 我々は AZT と広領域ペニシリン剤である aspicillin (ASPC) との併用療法について Table 1 に示す施設で臨床的に検討したので報告する。

I. 試験方法

1. 対象疾患

細菌性または細菌性が疑われる各種呼吸器疾患で, 膿性痰の喀出, 発熱, CRP 陽性化, 白血球数増加, 胸部 X 線所見などから明らかに感染症と判定された例を対象とした。また, 併用療法であることから感染症の重症度は中等症以上のものであることを原則とした。

2. 対象患者の条件

成人の入院患者で性別は問わないこととした。ただし, 次のいずれかの条件に該当する患者は研究対象から除外することとした。

1) 基礎疾患や感染症が重症で予後不良と思われるもの

るもの

2) 試験開始時すでに症状が改善しつつあるもの。

3) セフェム系およびペニシリン系抗生剤に過敏症の既往歴のあるもの。AZT または ASPC の皮内反応が陽性と判定されたもの。

4) 高度の肝機能障害や腎機能障害のあるもの。

3. 投与計画ならびに投与方法

1) 投与計画

薬剤の投与は Fig. 1 に示した方法で行った。最初に ASPC 4 g/日/分 2 と AZT 2 g/日/分 2 とを併用し, 続いて喀痰培養の成績が得られた時点で次のごとく薬

Table 1. Collaborating hospitals

| |
|---|
| First Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School |
| Nagoya Midori Municipal Hospital |
| Nagoya Higashi Municipal Hospital |
| Asuke Hospital |
| National Sanatorium Ena Hospital |
| Inabe General Hospital |
| Aichi Prefectural Owari Hospital |
| Chita-Kosei Hospital |
| Asahi Rosai Hospital |
| NTT Tokai General Hospital |
| Bisai Hospital |

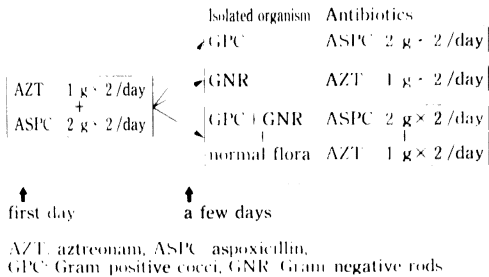


Fig. 1. Administration plan of antibiotics

剤を変更した。すなわち、グラム陽性球菌が分離された例には ASPC 4 g/日/分2 の単独投与を、グラム陰性桿菌が分離された例には AZT 2 g/日/分2 の単独投与を、両者が分離されるかまたは原因菌が不明の場合は ASPC 4 g/日/分2 と AZT 2 g/日/分2 の併用を続行した。

2) 投与方法

ASPC, AZT とも静脈内注射または点滴静注で別々に投与した。

3) 投与期間

抗生剤の投与期間は原則として14日間としたが、主治医の判断により期間の短縮や延長を可とした。

4) 併用薬剤, 処置

試験期間中に、ASPC と AZT の効果判定に影響をおよぼすと思われる他の抗菌性薬剤の併用は禁止した。ただし、抗結核薬の長期投与例はかまわないものとした。また、消炎剤、解熱剤、 γ -グロブリン製剤、副腎皮質ステロイド剤は原則として併用しないこととした。その他の薬剤の併用は随意とした。ただし、併用薬剤を使用した際にはその薬剤について、また酸素吸入、補液その他の処置を行った際にはその内容を調査用紙に記入することとした。

5) 試験の中止

ASPC と AZT の併用およびそれぞれの単独投与が無効の際は多剤に変更することとした。無効の判定は投与開始3日目以降に行うこととした。また、副作用が発現した場合や主治医が本試験が不相当と判断した場合は試験を中止することとした。その際、投与中止時に所定の検査を行い、中止の理由、所見などを調査用紙に記入することとした。

4. 症状, 所見の観察, 臨床検査の実施

1) 症状, 所見の観察

次に述べる観察項目を原則として毎日記録することとした。

体温: 1日4回測定(実測値)。

咳嗽: ++ (睡眠が傷害される程度), +, -(なし)の3段階で評価。

喀痰量: +++ (50 ml/日以上), ++ (50~10 ml/日以上), + (10 ml/日未満), -(なし)の4段階で評価。

喀痰の性状: 膿性 (P), 粘膿性 (PM), 粘性 (M) の3段階で評価。

呼吸困難: ++ (起座呼吸の程度), +, - の3段階で評価。

胸痛: + (あり), -(なし)の2段階で評価。

胸部ラ音: 断続性ラ音の程度を主治医の判断により ++, +, - の3段階で評価。

チアノーゼ: + (あり), -(なし)の2段階で評価。

その他の症状, 所見は具体的に調査表に記載することとした。

2) 臨床検査項目および検査時期

次に述べる検査項目を試験開始前, 開始7日後, 投与終了時に検査し, 可能なら開始3日後にも行うこととした。すなわち, 胸部X線, 末梢血検査(赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球数, 白血球分類), 血液生化学検査(血清総蛋白, GOT, GPT, AL-P, ビリルビン, LDH, BUN, クレアチニン, Na, K, Cl, Ca), 尿検査(蛋白, 糖, 沈渣), 赤沈, CRP, 寒冷凝集反応, マイコプラズマ抗体などの検査を行うこととした。

5. 細菌学的検査

ASPC, AZT 投与前および試験終了時に喀痰培養を行い, 起炎菌や交代菌の検索を行うこととした。

6. 前投薬および変更薬

本試験前にすでに抗生剤が投与されている場合は, その抗生剤の種類, 投与量, 投与期間を詳細に調査し, それが無効であることを確認することとした。また ASPC と AZT の併用および単独投与の効果が不十分で, 他の抗生剤に変更した場合は, その種類, 投与量, 投与期間, さらにその臨床効果を調査表に記載することとした。

7. 効果判定基準

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討することとした。

臨床効果は体温, 咳嗽, 喀痰の量および性状, 胸部X線像, 白血球数, CRP, 赤沈値などの改善を指標として, 次のような基準により主治医が判定することとした。

著効 (excellent): 本剤投与後4日以内に自他覚的所見の改善がみられたもの。

有効 (good) : 本剤投与後 7 日以内に自覚的所見の改善がみられたもの。

やや有効 (fair) : 本剤投与後 7 日以内に自覚的所見の軽度の改善がみられたもの。

無効 (poor) : 本剤投与後 7 日以内に自覚的所見の改善がみられなかったもの。

判定不能 (unknown) : 臨床効果を判定できないもの。

細菌学的効果は分離菌の動向により除菌 (eradicated), 減少 (decreased), 菌交代 (replaced), 不変 (unchanged), 不明 (unknown) に判定することとした。

8. 小委員会判定

判定に客観性をもたせるため小委員会 (構成委員: 加藤政仁, 林 嘉光, 片桐健二, 伊藤 誠) および拡大小委員会 (構成委員: 小委員会 + 各施設代表者) において, 症例の採否, 臨床効果, 細菌学的効果, 安全性の判定を行うこととした。

9. 安全性

主治医の観察および患者の報告により ASPC, AZT と関連があると考えられた副作用は, その症状, 程度, 出現の時期, 投薬継続の可否, 処置, 経過などを詳細に調査表に記載することとした。また臨床検査値異常

が出現した場合には本試験との関係, それに対する処置, その後の経過について詳細に追跡調査することとした。

II. 試験成績

1. 総症例および効果判定対象 (Table 2)

試験を行った総症例数は 85 例であった。各症例毎に小委員会で検討し 84 例を効果判定および副作用判定対象とした。除外した 1 例は原因菌がグラム陰性桿菌であることが判明してから抗生剤が選択され, AZT の単独投与となった症例である。

2. 効果判定対象患者の性別と年齢分布

男性 60 例, 女性 24 例で, 年齢は 35 歳から 94 歳に分布し, 平均年齢は 66.2 歳であった。

3. 疾患と重症度 (Table 3)

基礎疾患のない患者, および基礎疾患はあるが呼吸器に障害のない患者の肺炎を一次性肺炎とした。肺癌, 陳旧性肺結核, 肺線維症, 肺嚢胞症など呼吸器に基礎疾患が存在している患者の肺炎を二次性肺炎, 急性気管支炎を二次性気管支炎として両者を一括した。慢性気管支炎, びまん性汎細気管支炎, 慢性肺気腫, 気管支拡張症, 塵肺, 気管支喘息などの慢性気道感染症の急性増悪を一括した。その結果, 一次性肺炎 43 例, 二次性肺炎, 二次性気管支炎 15 例, 慢性気道感染症急性

Table 2. Number of patients entered

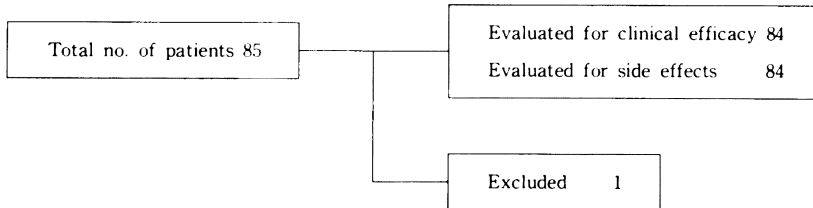


Table 3. Distribution of cases categorized by disease and degree of severity

| Diagnosis | No. of cases | Severity | | |
|---|--------------|----------|----------|--------|
| | | mild | moderate | severe |
| Primary pneumonia | 43 | 3 | 39 | 1 |
| Secondary pneumonia Secondary bronchitis | 15 | 0 | 10 | 5 |
| Acute exacerbation of chronic RTI | 24 | 4 | 17 | 3 |
| Others | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 84 | 7 | 68 | 9 |

RTI: respiratory tract infection

増悪 24 例, その他 2 例であった。その他としたのは一次性的急性気管支炎と肺化膿症の各 1 例であった。

個々の重症度は Table 3 に示すごとくであり, 全体で軽症 7 例, 中等症 68 例, 重症 9 例であった。

4. 抗生剤の選択と投与日数

1) ASPC と AZT の併用から ASPC の単独に変更した症例は 13 例であった。投与日数は ASPC と AZT の併用が 3 日～10 日であり平均投与日数は 5.2 日であった。その後の ASPC 単独投与は 5 日～13 日であり平均投与日数は 8.8 日であった。

2) ASPC と AZT の併用から AZT の単独に変更した症例は 14 例であった。投与日数は ASPC と AZT の併用が 3 日～7 日であり平均投与日数は 4.9 日であった。その後の AZT 単独投与は 2 日～16 日であり平均投与日数は 9.2 日であった。

3) ASPC と AZT の併用を続行したのは 57 例であった。その投与日数は 5 日～42 日であり平均投与日数は 13.6 日であった。

5. 前投薬

他の抗生剤が前投与され, その抗生剤が無効のため本試験を行った症例は 21 例であった。前投薬の内訳は経口ペニシリン剤 2 例, 経口セフェム剤 7 例, 新キノロン剤 4 例, 注射用セフェム剤 6 例, imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) 1 例, minocycline (MINO) と ofloxacin (OFLX) の併用 1 例であった。

6. 原因菌

効果判定対象 84 例のうち原因菌が決定できたのは 34 症例, 37 菌株であった。その内訳は *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 9 例, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 7 例, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) 1 例, *Peptococcus* 1 例, グラム陽性球菌 (同定してない) 1 例, *Haemophilus influenzae* (*H. infl-*

uenzae) 5 例, *Escherichia coli* (*E. coli*) 2 例, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 1 例, *Enterobacter* 1 例, *Acinetobacter* 1 例, *Pseudomonas cepacia* (*P. cepacia*) 1 例, グラム陰性桿菌 (同定してない) 2 例, *H. influenzae* + *Enterobacter* 1 例, *S. pneumoniae* + *S. aureus* + *K. pneumoniae* 1 例であった。

7. 抗生剤の選択と原因菌

1) ASPC と AZT の併用から ASPC の単独に変更した 13 例のうち原因菌がグラム陽性球菌であった症例は 12 例であり, 残りの 1 例は口腔内常在菌のみの分離であった。

2) ASPC と AZT の併用から AZT の単独に変更した 14 例のうち原因菌がグラム陰性桿菌であった症例は 10 例であり, 残りの 4 例は口腔内常在菌のみの分離であった。

3) ASPC と AZT の併用を続行した 57 例のうち原因菌が決定できたのは 12 例であった。その内訳はグラム陽性球菌単独が 7 例 (嫌気性菌 1 例を含む), グラム陰性桿菌単独が 3 例, グラム陰性桿菌 + グラム陰性桿菌が 1 例, グラム陽性球菌 + グラム陽性球菌 + グラム陰性桿菌が 1 例であった。グラム陽性球菌単独例, グラム陰性桿菌単独例においても両者の併用がなされていた。

8. 臨床効果および細菌学的効果

1) 疾患別臨床効果 (Table 4)

一次性肺炎は 43 例中, 著効 2 例, 有効 34 例, やや有効 4 例, 無効 3 例であり有効率は 83.7% であった。二次性肺炎, 二次性気管支炎は 15 例中, 著効 1 例, 有効 7 例, やや有効 5 例, 無効 2 例であり有効率は 53.3% であった。慢性気道感染症急性増悪は 24 例中, 著効 2 例, 有効 18 例, やや有効 4 例であり有効率は 83.3% であった。その他, 一次性急性気管支炎の 1 例は著効,

Table 4. Clinical results in categorized by disease

| Diagnosis | No. of cases | Evaluation | | | | Efficacy rate (%) |
|---|--------------|------------|------|------|------|-------------------|
| | | excellent | good | fair | poor | |
| Primary pneumonia | 43 | 2 | 34 | 4 | 3 | 83.7 |
| Secondary pneumonia Secondary bronchitis | 15 | 1 | 7 | 5 | 2 | 53.3 |
| Acute exacerbation of chronic RTI | 24 | 2 | 18 | 4 | 0 | 83.3 |
| Others | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 100.0 |
| | 84 | 6 | 60 | 13 | 5 | 78.6 |

RTI: respiratory tract infection

肺化膿症の1例は有効であった。全体では84例中、著効6例、有効60例、やや有効13例、無効5例であり有効率は78.6%であった。

2) 重症度別臨床効果 (Table 5)

軽症7例では、著効2例、有効4例、無効1例であり有効率は85.7%であった。中等症68例では、著効4例、有効51例、やや有効11例、無効2例であり有効率は80.9%であった。重症9例では、有効5例、やや有効2例、無効2例であり有効率は55.6%であった。

3) 中等症での疾患別有効率 (Table 6)

一次性肺炎では39例中、著効2例、有効32例、やや有効4例、無効1例であり有効率は87.2%であった。二次性肺炎、二次性気管支炎では10例中、著効1例、有効4例、やや有効4例、無効1例であり有効率は50.0%であった。慢性気道感染症急性増悪では17例中、有効14例、やや有効3例であり有効率は82.3%であった。

4) 選択抗生剤別有効率 (Table 7)

Table 5. Clinical results graded by degree of severity

| Severity | No. of cases | Evaluation | | | | Efficacy rate (%) |
|----------|--------------|------------|------|------|------|-------------------|
| | | excellent | good | fair | poor | |
| Mild | 7 | 2 | 4 | 0 | 1 | 85.7 |
| Moderate | 68 | 4 | 51 | 11 | 2 | 80.9 |
| Severe | 9 | 0 | 5 | 2 | 2 | 55.6 |
| | 84 | 6 | 60 | 13 | 5 | 78.6 |

Table 6. Clinical results in cases of moderate severity

| Diagnosis | No. of cases | Evaluation | | | | Efficacy rate (%) |
|---|--------------|------------|------|------|------|-------------------|
| | | excellent | good | fair | poor | |
| Primary pneumonia | 39 | 2 | 32 | 4 | 1 | 87.2 |
| Secondary pneumonia Secondary bronchitis | 10 | 1 | 4 | 4 | 1 | 50.0 |
| Acute exacerbation of chronic RTI | 17 | 0 | 14 | 3 | 0 | 82.3 |
| Others | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 100.0 |
| | 68 | 4 | 51 | 11 | 2 | 80.9 |

RTI: respiratory tract infection

Table 7. Clinical results with drugs administered according to the regimen

| Antibiotics | No. of cases | Evaluation | | | | Efficacy rate (%) |
|-------------------------|--------------|------------|------|------|------|-------------------|
| | | excellent | good | fair | poor | |
| AZT + ASPC → ASPC | 13 | 1 | 10 | 2 | 0 | 85.7 |
| AZT + ASPC → AZT | 14 | 1 | 8 | 3 | 2 | 64.3 |
| AZT + ASPC → AZT + ASPC | 57 | 4 | 42 | 8 | 3 | 80.7 |
| | 84 | 6 | 60 | 13 | 5 | 78.6 |

AZT: aztreonam, ASPC: aspicillin

ASPC と AZT の併用から ASPC の単独に変更した 13 例は、著効 1 例、有効 10 例、やや有効 2 例であり有効率は 85.7% であった。ASPC と AZT の併用から AZT の単独に変更した 14 例は、著効 1 例、有効 8 例、やや有効 3 例、無効 2 例であり有効率は 64.3% であった。ASPC と AZT の併用を続行した 57 例は、著効 4 例、有効 42 例、やや有効 8 例、無効 3 例であり有

効率は 80.7% であった。

5) 前投薬無効例に対する臨床効果 (Table 8) 前投与された抗生剤が無効のため本試験を行った 21 例の臨床効果は、著効 2 例、有効 13 例、やや有効 4 例、無効 2 例であり有効率は 71.4% であった。

6) 原因菌別臨床効果 (Table 9)

S. pneumoniae が分離された 9 例は著効 2 例、有効

Table 8. Clinical results in cases with poor response to previously administered antibiotics

| | No. of cases | Evaluation | | | | Efficacy rate (%) |
|------------------------------|--------------|------------|------|------|------|-------------------|
| | | excellent | good | fair | poor | |
| Oral penicillins | 2 | | 1 | | 1 | 50.0 |
| Oral cepheims | 7 | 1 | 4 | 2 | | 71.4 |
| New quinolones | 4 | 1 | 3 | | | 100.0 |
| Cepheims for injection | 6 | | 3 | 2 | 1 | 50.0 |
| Imipenem / cilastatin sodium | 1 | | 1 | | | 100.0 |
| Minocycline + norfloxacin | 1 | | 1 | | | 100.0 |
| | 21 | 2 | 13 | 4 | 2 | 71.4 |

Table 9. Clinical results classified by causative organisms

| | No. of cases | Evaluation | | | | Efficacy rate (%) |
|--|--------------|------------|------|------|------|-------------------|
| | | excellent | good | fair | poor | |
| <i>S. pneumoniae</i> | 9 | 2 | 6 | 1 | | 88.9 |
| <i>S. aureus</i> | 7 | | 6 | 1 | | 85.7 |
| <i>E. faecalis</i> | 1 | | 1 | | | 100.0 |
| <i>Peptococcus</i> sp. | 1 | | 1 | | | 100.0 |
| other GPC | 1 | | 1 | | | 100.0 |
| <i>H. influenzae</i> | 5 | 1 | 3 | 1 | | 80.0 |
| <i>E. coli</i> | 2 | | 1 | | 1 | 50.0 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1 | | 1 | | | 100.0 |
| <i>Enterobacter</i> sp. | 1 | | 1 | | | 100.0 |
| <i>Acinetobacter</i> sp. | 1 | | | 1 | | 0 |
| <i>P. cepacia</i> | 1 | | 1 | | | 100.0 |
| other GNR | 2 | | 1 | 1 | | 50.0 |
| <i>H. influenzae</i> + <i>Enterobacter</i> sp. | 1 | | 1 | | | 50.0 |
| <i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i> | 1 | | 1 | | | 50.0 |
| | 34 | 3 | 25 | 5 | 1 | 82.4 |

GPC: Gram-positive cocci, GNR: Gram-negative rods

6例、やや有効1例であった。*S. aureus* が分離された7例は有効6例、やや有効1例であった。*H. influenzae* が分離された5例は著効1例、有効3例、やや有効1例であった。*E. coli* が分離された2例は有効1例、無効1例であった。グラム陰性桿菌(同定してない)が分離された2例は有効1例、やや有効1例であった。その他 *E. faecalis* 1例、*Peptococcus* 1例、グラム陽性菌(同定してない)1例、*K. pneumoniae* 1例、*Enterobacter* 1例、*P. cepacia* 1例、*H. influenzae*+*Enterobacter* 1例、*S. pneumoniae*+*S. aureus*+*K. pneumoniae* 1例がそれぞれ有効であった。*Acinetobacter* 1例はやや有

効であった。原因菌が決定された34症例に対する本試験の有効率は82.4%であった。

7) 細菌学的効果 (Tables 10, 11)

S. pneumoniae 9株は除菌8株、菌交代1株であった。*S. aureus* 7株は除菌6株、菌交代1株であった。*E. faecalis* 1株、グラム陽性球菌(同定してない)1株、*H. influenzae* 5株、*K. pneumoniae* 1株、*Enterobacter* 1株、*P. cepacia* 1株、グラム陰性桿菌(同定してない)2株、*H. influenzae*+*Enterobacter* の2株、*S. pneumoniae*+*S. aureus*+*K. pneumoniae* の3株はすべて除菌された。*E. coli* 2株は除菌1株、菌交代1

Table 10. Bacteriological response

| | No. of cases | Eradicated | Replaced |
|--|--------------|------------|----------|
| <i>S. pneumoniae</i> | 9 | 8 | 1 |
| <i>S. aureus</i> | 7 | 6 | 1 |
| <i>E. faecalis</i> | 1 | 1 | |
| <i>Peptococcus</i> sp. | 1 | | 1 |
| other GPC | 1 | 1 | |
| <i>H. influenzae</i> | 5 | 5 | |
| <i>E. coli</i> | 2 | 1 | 1 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 1 | |
| <i>Enterobacter</i> sp. | 1 | 1 | |
| <i>Acinetobacter</i> sp. | 1 | | 1 |
| <i>P. cepacia</i> | 1 | 1 | |
| other GNR | 2 | 2 | |
| <i>H. influenzae</i> + <i>Enterobacter</i> sp. | 1 | 1 | |
| <i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 1 | |
| | 34 | 29 | 5 |

GPC: Gram-positive cocci, GNR: Gram-negative rods

Table 11. Bacteriological response to drugs administered according to the regimen

| | No. of cases | No. of Strains | Eradicated | Replaced |
|-------------------------|--------------|----------------|------------|----------|
| AZT + ASPC → ASPC | 12 | 12 | 10 | 2 |
| AZT + ASPC → AZT | 10 | 10 | 8 | 2 |
| AZT + ASPC → AZT + ASPC | 12 | 15 | 14 | 1 |
| | 34 | 37 | 32 | 5 |

AZT: aztreonam, ASPC: aspoxicillin

株であった。*Peptococcus* 1株, *Acinetobacter* 1株は共に菌交代した。全体の除菌率は85.3%であり、菌交代を含めた除菌率は100%であった。ASPCとAZTの併用からASPCの単独に変更した13例のうち原因菌が決定された12例12菌株は除菌10株、菌交代2株であった。ASPCとAZTの併用からAZTの単独に変更した14例のうち原因菌が決定された10例10菌株は除菌8株、菌交代2株であった。ASPCとAZTの併用を続行した57例のうち原因菌が決定された12例、15菌株は除菌11例、14菌株、菌交代1例、1菌株であった。選択抗生剤間に除菌効果の差は認めなかった。

8) 試験終了時の分離菌

S. aureus 1株, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) 1株, *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) 1株, *Serratia* 1株, *Acinetobacter* 2株, *Citrobacter* 1

株, *Pseudomonas fluorescens* (*P. fluorescens*) 1株, *Flavobacterium* 1株の計10株が本試験終了時に分離されたが、選択抗生剤間に分離菌の差は認められなかった。

9) やや有効例, 無効例のその後の経過 (Table 12)

他の抗生剤を投与することなく感染症が軽快した症例が7例, 感染症と関係なく心不全で死亡した症例が2例みられた。本試験後に他の抗生剤を使用した9例ではその抗生剤の有効率は55.6%であった。

9. 安全性

1) 副作用 (Table 13)

自覚的な副作用は発熱2例, 発疹1例の計3例であった。51歳の男性にASPCとAZTを4日間併用後AZTを単独投与したところ試験開始10日目に副作用

Table 12. Prognosis of cases administered other antibiotics because of poor response to the regimen

| | No. of cases | Evaluation | | | |
|---|--------------|------------|------|------|------|
| | | excellent | good | fair | poor |
| No antibiotic | 7 | | | | |
| Death from heart failure | 2 | | | | |
| Minocycline | 1 | | 1 | | |
| Cefotetan | 1 | | | 1 | |
| Latamoxef | 1 | | 1 | | |
| Cefminox | 1 | | 1 | | |
| Cefuzonam | 1 | | | 1 | |
| Piperacillin + minocycline | 1 | | 1 | | |
| Ceftazidime + minocycline | 1 | | | 1 | |
| Imipenem / cilastatin sodium + miconazole | 1 | | 1 | | |
| Anti-tuberculosis drug | 1 | | | 1 | |

Table 13. Adverse reactions

| | Age | Sex | Antibiotics | Duration before onset |
|----------|-----|-----|---|-----------------------|
| Fever | 51 | M | AZT 2 g × 12 days ASPC 4 g × 4 days | 10 days |
| Fever | 79 | M | AZT 2 g × 14 days ASPC 4 g × 14 days | 10 days |
| Eruption | 45 | M | AZT 2 g × 6 days ASPC 4 g × 4 days | 6 days |

AZT: aztreonam, ASPC: aspoxicillin

Table 14. Abnormal laboratory findings

| Item | No. of cases | AZT ASPC → ASPC | AZT ASPC · AZT | AZT ASPC |
|---------------------------|--------------|--------------------|-------------------|-------------|
| GOT ↑ | 4 | | 2 | 2 |
| GOT · GPT ↑ | 6 | | 2 | 4 |
| GPT · Al P ↑ | 1 | | 1 | |
| Eosinophil ↑ | 3 | 2 | 1 | |
| GOT · GPT · Eosinophils ↑ | 2 | | 2 | |
| Leukopenia | 1 | | 1 | |
| | 17 | 2 | 9 | 6 |

AZT: aztreonam, ASPC: aspoxicillin

としての発熱がみられた。79歳の男性にASPCとAZTの併用を続行したところ10日目に副作用としての発熱がみられた。両者とも試験中止の翌日には解熱した。45歳の男性にASPCとAZTを4日間併用後AZTを単独投与したところ試験開始6日目に全身に軽度の発疹がみられた。発疹は試験中止後約3日間の経過で改善した。

2) 臨床検査値異常 (Table 14)

GOT上昇4例, GOT・GPT上昇6例, GOT・Al-P上昇1例, GOT・GPT・好酸球上昇が2例あり, 合計で肝機能検査値異常は13例にみられた。選択抗生剤別にみるとASPCとAZTの併用からAZTの単独に変更したのが7例, ASPCとAZTの併用を続行したのが6例であった。好酸球単独上昇は3例にみられ, その内訳はASPCとAZTの併用からASPCの単独に変更したのが2例, ASPCとAZTの併用からAZTの単独に変更したのが1例であった。白血球数減少が1例にみられた, ASPCとAZTの併用からAZTの単独に変更した例であった。いずれも軽度一過性であり試験終了後正常に復した。

III. 考 察

Aztreonam (AZT) は1980年に米国スクイブ社が初めて開発した単環系β-lactam抗生剤である。その抗菌力は緑膿菌をはじめとする各種グラム陰性桿菌に対していわゆる第三世代セフェム系抗生剤と同等か, それ以上であるが, グラム陽性菌や嫌気性菌には抗菌力を有しないという特徴がある¹⁾。このためAZTの選択には原因菌がグラム陰性桿菌であることが確実でなければならず, 原因菌判明前および原因菌不明例にfirst choiceとしてAZTを単独投与するには問題がある。この点を補うべくグラム陽性菌に対して優れた

抗菌力を有する抗生剤との併用療法がすでに検討されている。1983年にはグラム陽性菌, 嫌気性菌に強い抗菌力を有しているclindamycin (CLDM) との併用療法が検討され, その有用性が報告されている²⁾。併用療法は一般的には作用機序の異なる抗生剤同士の組合せが主体であったが, 最近ではβ-lactam抗生剤同士の併用療法も試みられている⁴⁻⁶⁾。今回我々はAZTとaspoxicillin (ASPC) との併用療法について検討した。

ASPCは本邦で開発されたamoxicillinの誘導体であり, その側鎖にアミノ酸残基を導入した唯一のペニシリン系抗生剤である。その特徴は静脈内投与により高い血中濃度や臓器内濃度が得られ, また感染実験によると*in vitro*よりも*in vivo*効果が優れている。ASPCは*S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), *S. aureus*などの各種グラム陽性菌や*H. influenzae*に対して強い抗菌力を示し, またグラム陰性桿菌では*E. coli*や嫌気性菌の*Bacteroides*にも抗菌力を有している⁷⁾。

以上の抗菌スペクトラムの成績から原因菌がグラム陽性球菌の時にはASPCを, グラム陰性桿菌の時にはAZTを選択するという投与計画を立てた。*H. influenzae*に対してASPC, AZT共に強い抗菌力を有し, また*E. coli*に対してASPCは抗菌力を示すが, 両菌ともグラム陰性桿菌であることからAZTを単独で選択することとした。また, 原因菌が判明するまではASPCとAZTの両者を併用し, 原因菌が判明した時点で一方の単独投与に変更することとした。喀痰培養により口腔内常在菌のみしか分離されない時には原因菌がグラム陽性球菌かグラム陰性桿菌かが不明であるのでASPCとAZTの両者の併用を続行することとした。投与量の設定は, AZTに関しては報告されてい

る AZT と CLDM の併用療法を参考に 1 日量を 2 g として 2 回に分けることとした⁹⁾。ASPC に関しては open trial¹⁷⁾ や piperacillin (PIPC) との double blind study¹⁸⁾ の成績を参考に 1 日量を 4 g として 2 回に分けて投与することとした。

呼吸器感染症 85 例に本試験を実施し 84 例を効果判定対象とした。疾患の内訳は、呼吸器に障害の無い患者の肺炎（一次性肺炎）が 43 例、呼吸器に基礎疾患が存在している患者の肺炎や気管支炎（二次性肺炎、二次性気管支炎）が 15 例、慢性気道感染症の急性増悪が 24 例、その他が 2 例であった。本試験全体の有効率は 78.6% であった。疾患別に臨床効果を見ると一次性肺炎では有効率は 83.7%、二次性肺炎、二次性気管支炎では有効率は 53.3% であり、急性の呼吸器感染症においては呼吸器系基礎疾患の有無が本試験の臨床効果に大きく影響した。これは我々が以前検討した cefoxitin⁹⁾、ceftizoxime¹⁰⁾、imipenem/cilastatin sodium¹¹⁾ の成績と同様であった。一方、慢性気道感染症急性増悪での有効率は 83.3% であり一次性肺炎と同等の成績が得られたことは慢性気道感染症急性増悪に対して本試験は有用性が高いと考えられた。これらの結果は重症度分類の中等症のみを対象とした成績においても同様の成績であった。

ASPC と AZT の併用から ASPC の単独に変更した 13 例は ASPC と AZT の併用期間が平均 5.2 日で、その後の ASPC 単独投与期間は平均 8.8 日であった。また ASPC と AZT の併用から AZT の単独に変更した 14 例は併用期間が平均 4.9 日で、AZT の単独投与期間は平均 9.2 日であった。喀痰のグラム染色による呼吸器感染症の原因菌決定は迅速診断が可能でありその重要性は論を待たないが、それにはある程度の熟練を要し、各病院検査室の細菌同定能力が同一レベルでないために今回は培養結果のみから原因菌決定し抗生剤を選択した。一般に喀痰の培養成績は 2~3 日で判明するが、本試験では ASPC あるいは AZT の単独投与へ移行するまでの両剤の併用期間が 5 日前後であったことは反省しなければならない点であった。

選択抗生剤別有効率は ASPC 単独投与への変更群で 85.7%、AZT 単独投与への変更群で 64.3%、ASPC と AZT の併用続行群で 80.7% であった。原因菌の不明例が ASPC 単独投与への変更群に 1 例、AZT 単独投与への変更群に 4 例みられたが、これらを除いた有効率はそれぞれ 84.6%、60.0% であり、AZT 単独投与への変更群において有効率が低い値を示した。また、原因菌別臨床効果は *S. pneumoniae*、*S. aureus*、およびその他のグラム陽性球菌が分離された 19 例の有効

率は 89.5%、*H. influenzae* が分離された 5 例の有効率は 80.0%、腸内細菌やブドウ糖非発酵の各種グラム陰性桿菌が分離された 8 例の有効率は 62.5% であった。一方、細菌学的効果はグラム陽性球菌が分離された 19 例は除菌 16 例、菌交代 3 例、*H. influenzae* が分離された 5 例は全例除菌、グラム陰性桿菌が分離された 8 例は除菌 6 例、菌交代 2 例、複数菌分離の 2 例は共に除菌された。

このように、本試験においてはグラム陽性球菌とグラム陰性桿菌で除菌効果に差はみられなかったが、臨床効果にはかなりの差がみられた。各種新薬の第二相試験においても原因菌がグラム陰性桿菌の時にはその臨床効果はグラム陽性球菌のそれよりも落ちるとされているが、本試験でも同様の印象であった。原因菌不明のための ASPC と AZT の併用を続行した群と原因菌をグラム陰性桿菌と判定し AZT の単独に変更した群の臨床効果を比較すると、前者の方が優れていることから原因菌がグラム陰性桿菌といえども AZT の単独投与よりも ASPC との併用が望ましいと考えられた。これは呼吸器感染症患者の喀痰からグラム陰性桿菌が単独で分離されたとしても少数のグラム陽性球菌の関与をたえず念頭において対処しなければならないという松本ら²⁾の報告をうらづける成績であった。

前投薬無効例に対する本試験の有効率は 71.4% であった。また、やや有効例および無効例 18 例のその後の経過を見ると、他の抗生剤を投与することなく感染症が軽快した症例が 7 例みられており実質的には本試験の有用性は若干高く評価しうるものと思われた。一方、その後に他の抗生剤を使用した 9 例の有効率は 55.6% でありその臨床効果は低値であった。

本試験の安全性の検討では自覚的な副作用として発熱が 2 例、発疹が 1 例みられたが試験中止により速やかに改善した。臨床検査値異常として肝機能検査値異常が 13 例、15.3% にみられた。その内訳は ASPC と AZT の併用から AZT の単独に変更したものが 7 例、ASPC と AZT の併用を続行したものが 6 例であり、いずれも AZT が連続投与されている群に認められた。AZT の第二相試験における肝機能検査値異常の出現頻度は 5.7% と報告されているが³⁾、今回の成績はそれよりも高い出現頻度であった。この原因の一つに作用機序が同じである β -lactam 抗生剤同士の併用にあったとも思われ、両者の併用は短期とし原因菌決定後早期に単独療法に切り替える必要があると考えられた。しかし CLDM と AZT の併用療法での肝機能検査値異常の出現頻度 23.5%³⁾ と比較すればかなり低く ASPC と AZT の併用は CLDM と AZT の併用に較

べ安全面において優れていると思われた。

抗菌スペクトラムを考慮した β -lactam 剤同士の併用は β -lactam 剤とアミノ配糖体との併用と同程度の臨床効果が得られると報告されている^{12,13)}。アミノ配糖体は副作用としてし腎毒性や第 8 脳神経障害がみられ長期投与が制限されるため、副作用の面からは β -lactam 剤同士の併用が優れているといえる。今回の試験においても副作用としての腎機能障害は認めなかった。

以上、本試験は各種呼吸器感染症治療において有用性の高いものと考えられた。

文 献

- 1) 横田 健, 吉田玲子, 鈴木映子: Aztreonam (SQ 26, 776) の抗菌力, β lactamase 安定性および補体と白血球との協力的殺菌作用。Chemotherapy 33 (S-1): 14~23, 1985
- 2) 松本慶蔵: Aspoxicillin の開発と今日的ペニシリン剤の位置づけ。ペニシリン系抗生物質: 18~22, 医薬ジャーナル社, 1988
- 3) 齊藤 厚: 呼吸器感染症における azthreonam と clindamycin の併用に関する研究。Chemotherapy 38: 882~903, 1985
- 4) 多野吉彦, 吉田 徹, 富沢貞夫, 他: 肺炎に対する ticarcillin, ceftizoxime 併用療法に関する臨床的検討。化学療法の領域 4: 1160~1168, 1988
- 5) 原 耕平, 齊藤 厚, 山口恵三, 他: 緑膿菌性慢性気道感染症に対する cefsulodin と他剤との併用療法。Chemotherapy 33: 636~652, 1985
- 6) 長野 準, 松本慶蔵, 篠田 厚, 他: 難治性呼吸器感染症に対する cefmenoxime 単独投与または cefsulodin の併用投与による評価。化学療法の領域 1: 591~598, 1985
- 7) 第 30 回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム III, TA 058, 1983
- 8) 齊藤 玲, 石川清文, 中山一郎, 他: 呼吸器感染症を対象とする Aspoxicillin と Piperacillin の二重盲検法による薬効比較試験。感染症学雑誌 59: 164~200, 1985
- 9) 加藤政仁, 他: 呼吸器感染症に対する Cefoxitin の臨床効果。感染症学雑誌 57: 419~440, 1983
- 10) 加藤政仁, 他: 高齢者における抗生剤の有効性に及ぼす加齢の影響について—Ceftizoxime での検討—。Chemotherapy 35: 219~232, 1987
- 11) 加藤政仁, 他: Compromised host の各種感染症に対する imipenem/cilastatin sodium の臨床的検討。Chemotherapy 38: 158~169, 1990
- 12) DeJongh C A, Joshi J H, Thompson B W, et al.: A double beta-lactam combination versus an aminoglycoside-containing regimen as empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. Am J Med 80: 101~111, 1986
- 13) DeJace P, Klastersky J: Comparative review of combination therapy; Two beta-lactams versus beta-lactam plus aminoglycoside. Am J Med 80: 29~38, 1986

EFFICACY OF COMBINED TREATMENT WITH ASPOXICILLIN AND AZTREONAM IN PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT INFECTION

Masahito Kato, Yoshimitsu Hayashi, Toru Matsuura, Kenji Katagiri,
Makoto Ito and Toshihiko Takeuchi

First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, Medical School,
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Akihiko Kishimoto

Department of Internal Medicine, Nagoya Midori Municipal Hospital

Hidekazu Hanaki, Go Ito and Hideaki Kuroki

Department of Internal Medicine, Nagoya Higashi Municipal Hospital

Mizuo Tsuzuki

Department of Internal Medicine, Asuke Hospital

Yasuki Hie and Yoshimasa Kondo

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ena Hospital

Hiroshi Yazaki and Zensuke Takada

Department of Internal Medicine, Inabe General Hospital

Joichi Kato and Yasuo Yamada

Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Owari Hospital

Kyoichi Yamada, Naotomo Ono and Takashi Kurokawa

Department of Internal Medicine, Chita-Kosci Hospital

Ikuji Usami

Department of Internal Medicine, Asahi Rosai Hospital

Kazuo Yoshitomo

Department of Internal Medicine, NTT Tokai General Hospital

Tunco Ono

Department of Internal Medicine, Bisai Hospital

PURPOSE: The aim of the present study was to evaluate a combined treatment with aspoxicillin (ASPC) and aztreonam (AZT) in 84 patients with respiratory tract infection.

METHODS: ASPC and AZT were given separately by intravenous injection at respective doses of 2 g and 1 g twice daily for the first few days until causative organisms were isolated from patients' sputum and cultured. The drugs were then switched to a single administration of either ASPC or AZT: ASPC in the case of Gram-positive cocci and AZT in the case of Gram-negative rods. In cases where both bacteria were isolated or the causative organisms unknown both drugs were continued. The treatment was assessed as excellent, good, fair, or poor according to the grade of improvement in clinical symptoms and laboratory findings after the beginning of drug administration. The percentage of patients assessed as excellent and good was taken as the efficacy rate. The effect of treatment on the elimination of causative organisms was also evaluated.

RESULTS: 1) The efficacy rate was 78.6 % (66 of the total 84 patients), when treatment was assessed independently of choice of drugs.

2) Likewise, categorized by disease, the efficacy rate was 83.7 % (36 of 43 patients) in primary pneumonia; 53.3 % (8 of 15 patients) in pneumonia or bronchitis secondary to underlying disease of the respiratory tract; 83.3 % (20 of 24 patients) in acute exacerbation of chronic infection of the respiratory tract.

3) Categorized by the severity of infection, the efficacy rate was 55.6 % (5 of 9 patients) in severe infections, 80.9 % (55 of 68 patients) in moderate, and 85.7 % (6 of 7 patients) in mild.

4) In patients whose drugs were switched to ASPC alone, the efficacy rate was 85.7 % (11 of 13 patients); in those to AZT alone, 64.3 % (9 of 14 patients); in those with no change of drug, 80.7 % (46 of 57 patients).

5) In patients assigned to this trial because of previous ineffective antibiotic therapy, the efficacy rate was 71.4 % (15 of 21 patients).

6) In 34 of the 84 patients causative organisms were identified as Gram-positive cocci (19 cases), Gram-negative rods (13 cases) and both bacteria (2 cases), the biological efficacy rate being 82.4 % (28 of 34 patients) and the elimination rate of causative organisms 85.3 % (29 of 34 patients).

7) Adverse reactions were found in three patients, namely two cases of fever and one of eruption. Abnormal laboratory findings were observed in 17 patients including 13 events of elevated hepatic transaminase, 5 of eosinophilia and 1 of leukopenia. All of these side effects were slight and did not necessitate withdrawal of drug administration.

CONCLUSION: We conclude that combined treatment with ASPC and AZT may prove beneficial in treating infectious diseases of the respiratory tract.