

## AZTREONAM (AZT) IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTION

Atsushi Shinkaua, Hirosato Miyake

Department of Otorhinology, School of Medicine, Tokai University, Kanagawa

Shuji Sawaki

Department of Otorhinology, School of Medicine, Yokohama City University.

We investigated the clinical efficacy of Aztreonam (AZT) in 138 patients with otorhinolaryngological infections. A dose of 1g, 2g or 4g of Aztreonam was administered twice daily for 5 days at least. The efficacy rate for each diagnosis was 86.0% in chronic sinusitis (57 patients), 90.0% in chronic otitis media (40) and 80.0% in other diseases (41). Out of 72 patients treated with this antibiotic alone in this study, 5 patients were assessed as excellent, 54 as good, 11 as fair, 2 as poor, the overall efficacy rate was 81.9%. Out of 66 patients treated with both AZT and other antibiotics which were effective

to gram positive bacteria, 40 patients were assessed as excellent ( $p < 0.001$ ), 19 as good, 7 as fair, the overall efficacy rate was 89.4%. Under the judgement of the committee, total efficacy rate was 97.2% in this study of 138 patients.

As to side effects, one patient had exanthem and two patients had diarrhea which were not severe. None of the patients showed abnormal laboratory findings in the criteria of Chemotherapy (Tokyo).

From the above results, Aztreonam was considered to be a safe drug which is useful in otorhinolaryngological postoperative infection especially with other antibiotics.

## 耳鼻咽喉科領域感染症に対する

## Aztreonam (AZT) の臨床的検討

新川 敦 三宅 浩郷 (東海大)  
沢木 修二 (横浜市大, 研究世話人) 他

神奈川県耳鼻咽喉科領域アザクタム共同研究班

横浜市立大学病院

聖マリアンナ医科大学病院

東海大学病院

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

聖マリアンナ医科大学東横病院

北里大病院  
 帝京大溝口病院  
 昭和大学藤が丘病院  
 日本医科大学第二病院  
 東海大学大磯病院

はじめに

Aztreonam (以下 AZT と略す) はグラム陰性菌に主に抗菌スペクトラムをもつ注射用製剤として、中耳炎、副鼻腔炎など耳鼻咽喉科感染症に広く適応を有する薬剤であり、副作用の少ない薬剤であることが知られている。

今回我々は実際にこの AZT がどのような形で耳鼻咽喉科感染症の実地臨床に応用され、それがどの程度の有効性、安全性を発揮しているかを検討する目的で、神奈川県下10施設での共同研究をおこなったので、その成績を報告する。

対象疾患

慢性中耳炎、副鼻腔炎などの本剤に適応症を有する耳鼻咽喉科感染症を中心に、Fig 1 に示すような種々の耳鼻咽喉科領域の手術後感染症を中心に検討対象とした。投与方法として、AZT を1日1~2g (力価) を2回に分けて点滴静注を行い、難治性または重症感染症には成人で1日4gまで増量投与した。併用薬剤を使用する際には主としてグラム陽性菌に主に抗菌スペクトラムを持つ薬剤とし、AZT の臨床効果を妨げないようにした。

投与期間は原則として5日間以上とし、その症状に応じて主治医が決定した。観察項目は同一の調査用紙に臨床症状、感染指標 (体温、CRP、白血球数など)、細菌検査、臨床検査、副作用などを記載した。

効果判定は細菌学的効果、臨床効果及び臨床検査値異常及び副作用について主治医が判定した。

疾患名	例数	構成比
慢性副鼻腔炎	59	40.14%
慢性中耳炎	44	29.93%
右甲状腺腫瘍	1	0.68%
下咽頭癌	2	1.36%
顎下腺腫瘍	1	0.68%
顔面骨折	2	1.36%
急性喉頭蓋炎	1	0.68%
急性副鼻腔炎+鼻茸	1	0.68%
急性扁桃炎	2	1.36%
頸部皮下膿瘍	1	0.68%
口腔腫瘍	1	0.68%
喉頭悪性腫瘍	1	0.68%
喉頭癌+肺癌+肺炎	1	0.68%
喉頭腫瘍	2	1.36%
喉頭全摘後	2	1.36%
左顎下腺炎	1	0.68%
耳下腺腫瘍	1	0.68%
術後性上顎嚢胞	1	0.68%
術後性頬部嚢胞	6	4.08%
上顎癌	1	0.68%
上顎洞真菌症	1	0.68%
正中顎のう胞	2	1.36%
声帯ポリープ術後	1	0.68%
舌根部腫瘍	1	0.68%
先天性耳漏孔	1	0.68%
動注術後	1	0.68%
鼻中隔彎曲症	2	1.36%
扁桃周囲炎	1	0.68%
扁桃周囲膿瘍	3	2.04%
篩骨洞のう胞	2	1.36%

Fig 1 AZT 使用例における診断名

また術後感染については、その感染予防効果を考えて別に小委員会を作り、術後感染が術前からあり、それが制御できたものを著効、感染が起らなかったものを有効、菌交代など菌種が変化したものをやや有効、感染が制御できなかったものを無効、また術後の観察が不十分であったものを判定不能として検討を加えた。

検討した患者の背景をFig 2 に示した。年

年齢は14歳から79歳平均42.7歳であり，男性95名，女性51名であった。

項目	例数	構成比
年齢	～19	11 7.48 %
	20～	18 12.24 %
	30～	27 18.37 %
	平均 42.7歳	41 27.89 %
	男 43.0歳	50～ 26 17.69 %
	女 41.9歳	60～ 13 8.84 %
	70～ 8 5.44 %	
	記載なし 3 2.04 %	
性別	男	95 64.63 %
	女	51 34.69 %
	記載なし	1 0.68 %
区分	入院	131 89.12 %
	外来	9 6.12 %
	入一外	0 0.00 %
	記載なし	7 4.76 %
疾患名	慢性中耳炎	44 29.93 %
	慢性副鼻腔炎	59 40.14 %
	その他	44 29.93 %
重症度	軽症	37 25.17 %
	中等症	55 37.41 %
	重症	48 32.65 %
	記載なし	7 4.76 %
基礎疾患	なし	132 89.80 %
	あり	13 8.84 %
	記載なし	2 1.36 %
手術	なし	13 8.84 %
	あり	134 91.16 %

Fig 2 患者背景一覧

成績

主治医の判定による臨床効果を効果の判定のできた138例について慢性副鼻腔炎，慢性中耳炎，その他の疾患の3つに分類して138例を検討すると，この3群にその有効性にほとんど差を認めず，いずれも80～90%の高い臨床効果を認めた (Fig 3)。

重症度別の臨床効果をFig 4 に示した。注射用薬剤であるため，軽症例，中等症，重症の3群におおよそ均等に使用しており，主治医判定において軽症で85.3%，中等症で80.0%，重症で89.4%の臨床効果が認められ，重症感染症においても有効な薬剤であることが示されていた。

併用抗生剤別の臨床効果をFig 5 に示した。AZT の単独使用の有効率は81.9%，他の抗生剤との併用群の有効率は89.4%と，有効率で見ると統計学的に差を認めないが，著効率で

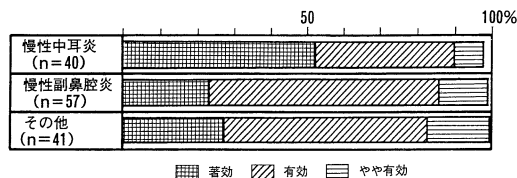


Fig 3 診断名別臨床効果

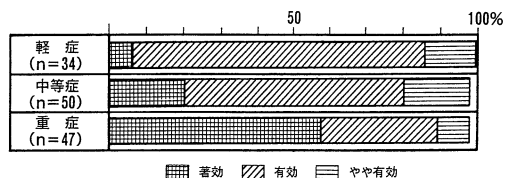


Fig 4 重症度別臨床効果

検討すると，AZT 単独群で6.9%，他剤併用群で60.6%と危険率0.1%以下で有意に他剤併用群で高い著効率を認めた。またその併用した薬剤をみると，CLDM が33例ともっとも多く，ついでFOM, ASPC, CDZM, CTM の順であり，グラム陽性菌に強い臨床効果が期待できる薬剤との併用が多かった。

分離菌別細菌学的効果を検討したものがFig 6 である。検討できた菌株が58株と少なかったものの，耳鼻咽喉科感染症で問題となる *S.aureus* で80.0%，*S.epidermidis* で62.5%とまずまずの消失率を示したが，*P.aeruginosa* では5株中2株のみの40%の消失率に留まった。総計ではグラム陽性菌77.3%，グラム陰性菌で55.6%の消失率，合計71.0%の消失率であった。

全体的な臨床効果を手術の有無別で検討したものがFig 7 である。手術なし群は12例と少ないがその有効率は91.7%，手術あり群は126例中107例の84.9%，全体では85.5%の有効率であった。

副作用，臨床検査値異常は下痢が2例，発疹が1例に認められたが重篤なものは1例も認めなかった。臨床検査値異常は4例に肝機能

	著効	有効	やや有効	無効	計	有効率
なし	5 (6.9%)	54 (75.0%)	11 (15.3%)	2 (2.8%)	72	59 (81.9%)
あり	40 (60.6%)	19 (28.8%)	7 (10.6%)	0	66	59 (89.4%)
PIPC	2 (100.0%)				2	2 (100.0%)
ASPC	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)		6	3 (50.0%)
CEX	1 (50.0%)	1 (50.0%)			2	2 (100.0%)
CEZ		1 (100.0%)			1	1 (100.0%)
CTM	1 (25.0%)	3 (75.0%)			4	4 (100.0%)
CZX		2 (100.0%)			2	2 (100.0%)
CDZM	5 (100.0%)				5	5 (100.0%)
FMOX	7 (87.5%)	1 (12.5%)			8	8 (100.0%)
DKB		1 (100.0%)			1	1 (100.0%)
EM		1 (100.0%)			1	1 (100.0%)
CLDM	23 (69.7%)	7 (21.2%)	3 (9.1%)		33	30 (90.9%)
CLDM→MINO			1 (100.0%)		1	0

Fig 5 併用抗生剤別臨床効果

	消失	減少	不変	不明	計	消失率	菌交代
<i>S.aureus</i>	4		1	3	8	80.0%	
<i>S.epidermidis</i>	5		3	5	13	62.5%	2
<i>Staphylococcus sp.</i>	1			1	2	100.0%	2
<i>E.faecalis</i>				1	1	—	
<i>S.pyogenes</i>	1				1	100.0%	
<i>α-streptococcus</i>	3			6	9	100.0%	
<i>Corynebacterium sp.</i>	3		1	1	5	75.0%	
グラム陽性菌	17		5	17	39	77.3%	4
<i>Neisseria sp.</i>				2	2	—	
<i>H.influenzae</i>	2				2	100.0%	
<i>H.parainfluenzae</i>				1	1	—	
<i>H.parahaemolitic</i>				1	1	—	
<i>Haemophilus sp.</i>				2	2	—	
<i>S.marcescens</i>	1				1	100.0%	
<i>P.mirabilis</i>						—	1
<i>P.stuartii</i>				1	1	—	
<i>P.aeruginosa</i>	2	2	1	3	8	40.0%	1
<i>Pseudomonas sp.</i>		1			1	0.0%	
グラム陰性菌	5	3	1	10	19	55.6%	2
計	22	3	6	27	58	71.0%	6

Fig 6 細菌学的効果

	著効	有効	やや有効	無効	計	有効率
手術 なし	7 (58.3%)	4 (33.3%)	1 (8.3%)		12	11 (91.7%)
あり	38 (30.2%)	69 (54.8%)	17 (13.5%)	2 (1.6%)	126	107 (84.9%)
計	45 (32.6%)	73 (52.9%)	18 (13.0%)	2 (1.4%)	138	118 (85.5%)

Fig 7 臨床効果

	著効	有効	やや有効	無効	計	著効率	有効率	判定不能
なし	5	66	0	1	72	5 (6.9%)	71 (98.6%)	3
あり	40	27	3	0	70	40 (57.1%)*	67 (95.7%)	2

\*P&lt;0.001

Fig 8 併用抗生剤別臨床効果 (委員会判定)

能障害が認められたが、これを日本化学療法学会の臨床検査値異常の判定基準に照らすと、これらはすべて異常値変動とは認められなかった。

以上の有効性及び安全性を鑑みた有用性で検討すると AZT は耳鼻咽喉科感染症に対し、138例中109例79.0%の有用性が得られた。

術後感染予防からみた委員会による総合の臨床効果をFig 8 に示した。3例のやや有効症例、また1例の無効症例を除き、142例中138例の97.2%が有効以上であった。著効率では主治医の判定と同じく、AZT 単独使用に比べ併用薬剤のある群で有意に高い著効率が得られた。

### 考 案

AZT は主にグラム陰性桿菌を主に抗菌スペクトラムを有するユニークな注射用薬剤であ

り、耳鼻咽喉科領域感染症での有効性があることは、その副鼻腔炎、中耳炎の保険適応をもつことでも認められている。特に、*H. influenzae* に非常に高い抗菌力をもっており、その MIC は0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ですべての菌の発育を阻止することが報告されている<sup>1)</sup>。また組織への停滞率は長いので1日2回の投与でよく、組織内での特に中耳<sup>2)</sup>、副鼻腔<sup>3)</sup>における局所濃度は6~8  $\mu\text{g}/\text{g}$  位であることも報告されており、耳鼻咽喉科領域の種々の起炎菌の MIC 濃度を上回る局所の薬剤濃度が得られることが分かっている。

また本剤におけるグラム陽性菌に対する効果は弱いことも知られている。グラム陽性菌が証明されている感染症では、それに有効な薬剤が必要であり、また術後感染症では AZT と併用して混合感染に備える必要がある。

今回、我々はAZTの発売後の実地臨床におけるAZTの使用法、及びその臨床効果また安全性を検討した。その結果は前述のごとくの高い臨床効果が得られた。実地臨床で大切な感染予防効果をみた委員会判定でみると、やや有効の3例、無効の1例を除いて全例が有効以上であった。この4例についての詳細は2例が*P.aeruginosa*の感染症、1例がMRSA感染症、1例が真菌の感染症であることがわかった。すなわち実地診療においてはこういった特殊な菌種が出現した場合には、抗生剤の使用法はさらに慎重に行うことが必要であることを示唆している。

*P.aeruginosa*の感染についてのAZTの抗菌力を文献的にみると、馬場らの報告のように、耳鼻咽喉科領域感染症におけるAZTの組織内濃度の平均が $6\ \mu\text{g}/\text{ml}$ とすると、 $6.25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のMICを持つ菌種があるとAZTは理論的には無効となる。馬場らは<sup>5)</sup>11株中4株が $10^6\ \text{CFU}/\text{ml}$ 濃度において $6.25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上、五島ら<sup>6)</sup>は20株中13株が同条件で $6.25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であったとしている。すなわちAZTにおいても40~65%の*P.aeruginosa*がAZTに対し耐性を有する可能性があり、我々の2症例は表6に示すように、分離した*P.aeruginosa*の40%に相当し、MICは測定していないもののAZTが無効の*P.aeruginosa*であったことが推定される。

*P.aeruginosa*が術前から検出されているような場合には、その*P.aeruginosa*に対する種々の感受性を有すると考えられる本剤を含めたCAZ, CPZ, CFS, LMOXなどのセフェム剤のうち、感受性の最も高いものを選択する方法が望まれ、同様なことが今回のAZTの検討では対象外であるMRSA, 真菌に対してもそれぞれについての抗菌力のある薬剤を使用することは当然といえる。

今回の我々の症例についていえば、138例中66例(47.8%)に混合感染を予測し、グラ

ム陽性菌、グラム陰性菌の双方の感染を予測して抗生剤を併用している。馬場ら<sup>5)</sup>の報告によると*P.aeruginosa*などのグラム陰性桿菌による術後感染が疑われる場合においては混合感染が多いとしている。従ってグラム陰性桿菌による感染症を考える場合には、グラム陽性菌、グラム陰性菌の両方に有効な薬剤を併用することが、術後感染を予防する上で重要なことと考える。

実際に、我々が検討した実地臨床における著効率でみても、併用群で有意に高い著効率がでたことは、この考えを支持するものである。さらにはAZTに他剤を併用した群であっても副作用は1例に過ぎず、AZT単独使用と比べても、他剤を併用したことによる副作用の増強、また臨床検査値異常の増加といったことは認められていない。これはAZTの高い安全性を支持するものであり、耳鼻咽喉科感染症に対する本剤の有用性を示すものだと考える。

#### ま と め

1. AZTの耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的有用性を神奈川県アザクタム研究会の10施設において147例で検討した。
2. 主治医による臨床効果は有効率で85.5%であった。術後感染予防的使用症例が多かったため、術後感染予防からみた委員会による判定基準でみると96.8%の非常に高い有効率であった。
3. やや有効および無効症例4例の検討から、*P.aeruginosa*には十分なる注意が必要であると考えられた。
4. グラム陽性菌に対する薬剤との併用により有意に高い著効率が得られたことから、耳鼻咽喉科領域の感染症に対しては、AZTとグラム陽性菌に対する薬剤の併用でより高い確実な臨床効果が得られると考えられた。
5. 副作用は発疹が1例、および下痢が2例

に認められたが重篤なものはなかった。臨床検査値異常は主治医から肝機能異常が4例で報告されたが、日本化学療法学会の臨床検査値異常判定基準に照らすと、異常値に該当するものは1例もなかった。

#### 文 献

- 1) 三橋 進 他：臨床分離菌に対する Aztreonam (SQ 26,776) の抗菌力. CHEMOTHERAPY 33 S-1 1-13, 1985.
- 2) 馬場駿吉 他：化膿性中耳炎に対する Aztreonam の薬効評価. JJ Antibiotics 39, 159-176, 1986.
- 3) 森 慶人 他：耳鼻咽喉科領域における Aztreonam (SQ 26,776) に関する基礎的・臨床的検討. CHEMOTHERAPY 33 S-1 900-905, 1985.
- 4) 馬場駿吉 他：耳鼻咽喉科領域における感染症とその化学療法. Pharma Medica 6 75-85, 1988.
- 5) 馬場駿吉 他：耳鼻咽喉科感染症に対する Aztreonam の臨床使用経験. 耳展 28, 297-306, 1985.
- 6) 五島瑳智子 他：新しい  $\beta$ -lactam 抗生物質, Aztreonam (SQ 26,776) の細菌学的評価 CHEMOTHERAPY 33 S-1 39-53, 1985.

#### 質 疑 応 答

**質問** 大越 俊夫 (東邦大)

慢性副鼻腔炎, 中耳炎の術後に対し, AZT 単独でよいのか, 併用がよいのか.

**質問** 内藤 雅夫 (保衛大)

- ① 術後に感染がおきなかった場合を全て有効と判定することが適当でしょうか.
- ② グラム陽性菌に感受性の低い本剤を他剤と併用してまで術後感染予防として使用する意義があるでしょうか.

**応答** 新川 敦 (東海大)

副鼻腔炎における術後抗生剤の使用は, 術前よりG(-)菌が検出されておれば, AZTと他剤との併用を推奨したい.

**応答** 新川 敦 (東海大)

- ① 術後感染予防における判定規準として, 術前に感染があり, 術後に消失したものを著効, 術前になく, 術後にもないものを有効として判定した.
- ② 耳鼻科感染症におけるグラム陰性桿菌は重要な起因菌であり, グラム陽性菌に対する薬剤との併用は, 我々のデータからみても使用する意義は大きいと考える.