

## Azthreonam (SQ 26,776) の泌尿器科領域における基礎的臨床的検討

岡田 敬司・川嶋 敏文・長田 恵弘・勝岡 洋治

木下 英親・河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

村上 泰秀

清水市立病院泌尿器科

新抗生物質 Azthreonam (AZT) について基礎的検討と臨床的検討を行なった。

基礎的検討として本剤と CPZ 各 1g を健康成人志願者 4 名にクロスオーバー法で 1 回静注し、血中濃度、尿中濃度および回収率を経時的に 8 時間まで測定した。また、2, 8 時間目に精液内濃度を測定した。

AZT と CPZ の  $T_{1/2}$  は各々 1.48, 0.98 時間であり 1 時間、4 時間後の血中濃度は本剤で 52.8, 13.3  $\mu\text{g/ml}$ , CPZ で 75.0, 9.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。

精液内濃度は CPZ が 2, 8 時間後に各々 1.6, 0.7  $\mu\text{g/ml}$  であったが本剤は両時間とも測定限界以下であった。

臨床的検討として慢性複雑性尿路感染症 7 例、急性腎盂腎炎 4 例、その他 4 例で慢性複雑性尿路感染症では著効 2, 有効 1 で 42.9% の有効率であった。無効 4 例はいずれも複数菌感染で、グラム陽性菌などを含む症例が 3 例あった。急性腎盂腎炎は 3 例に効果判定を行ない、有効 2 例、無効 1 例であった。その他の 4 例中 2 例はグラム陽性球菌が起炎菌と考えられ、いずれも無効であった。

自覚的副作用はなかったが、14 例中 3 例に GOT, GPT の上昇があり本剤との関係が疑われた。

以上のことから本剤は使用方法によっては尿路感染症治療に有用と思われるが、GOT, GPT の上昇症例が 14 例中 3 例あったことからなお一層の検討が必要と考えられた。

Azthreonam は 1980 年米国のスクイブ社で開発された新しい構造をもつ抗生物質である。

本剤は  $\beta$ -lactam 単環を有する細菌起源の  $\beta$ -lactam 剤ということで、モノバクタムと命名されている。またラクタム環の N1 位がスルホン酸塩に置換されており、L-threonin から全合成され、Fig. 1 のような構造式をもつ分子量 435.44 の抗生物質である。

本剤の特徴は  $\beta$ -lactamase と dehydropeptidase に安定であること、グラム陰性菌には強い抗菌力を示すが、グラム陽性菌および嫌気性菌には弱いということがあげられる。

このような特徴を有する本剤を使用する機会を得たので、基礎的検討として健康成人 4 名に本剤を投与し、血中、尿中、精液中濃度を経時的に測定し、Cefoperazone (CPZ) と比較した。また臨床的検討として、種々の尿路器感染症患者に本剤を投与し、本剤の安全性、有用性について検討し、若干の考察を加えた。

## I. 対象および方法

## 1. 基礎的検討

若い健康成人志願者 4 名に対し、本剤と CPZ をクロスオーバー法で 1g 静注し、血清中濃度、尿中濃度および回収率、精液中濃度を検討した。各薬剤はいずれも 60 秒程度で静注した。血清中濃度は薬剤投与後 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480 分に採血し濃度測定に供した。尿中濃度、回収率は薬剤投与後 2 時間ごとに、8

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonam

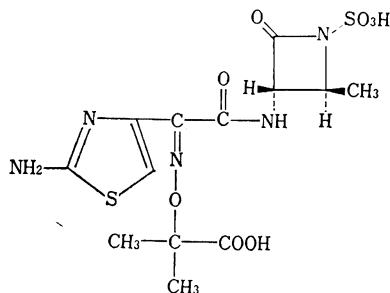


Table 1 Serum concentration of Azthreonom

Case	Before	0.08	0.25	0.50	1.00	2.00	4.00	6.00	8.00hr.
A 25 M	<0.2	193.80	112.50	68.80	56.30	24.20	14.10	6.30	3.10
B 25 M	<0.2	175.00	100.00	71.90	50.00	23.40	11.70	5.70	2.70
C 24 M	<0.2	162.50	93.80	68.80	42.20	23.40	14.10	5.30	2.50
E 29 M	<0.2	200.00	175.00	96.90	62.50	34.40	13.30	7.40	2.90
Ave.	—	182.80	120.33	76.60	52.75	26.35	13.30	6.18	2.80

Table 2 Serum concentration of CPZ

Case	Before	0.08	0.25	0.50	1.00	2.00	4.00	6.00	8.00hr.
A 25 M	<0.2	262.50	181.30	125.00	65.60	21.10	7.40	2.70	1.20
B 25 M	<0.2	300.00	237.50	137.50	81.30	22.70	9.40	3.50	1.70
C 24 M	<0.2	287.50	193.80	118.80	78.10	21.10	10.20	5.50	2.20
E 29 M	<0.2	300.00	225.00	125.00	75.00	29.70	12.50	7.04	3.52
Ave.	—	287.50	209.40	126.58	75.00	23.65	9.88	4.69	2.16

Table 3 Pharmacokinetic parameters 1g bolus injection

Pharmacokinetic parameters	Azthreonom	CPZ
A ( $\mu\text{g/ml}$ )	158.2610	228.6020
B ( $\mu\text{g/ml}$ )	76.8505	117.8700
$\alpha$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	4.4846	3.0446
$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.4671	0.7087
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.1546	0.2277
$t_{1/2\beta}$ (hr)	1.4838	0.9780
$K_{12}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	1.9947	0.8146
$K_{21}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	1.7803	1.5034
$K_{10}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	1.1767	1.4352
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )	199.8040	241.4021
$V_1$ (l)	4.2533	2.8862
$V_2$ (l)	4.7655	1.5640
$V_a$ (extrap) (l)	9.0188	4.4502

(Bioassay)

時間まで蓄尿し、その一部を濃度測定に供した。精液内濃度は薬剤投与後2時間と8時間の採尿直前に精液を採取し、濃度測定に供した。

薬剤の濃度測定は Bioassay によって行なった。本剤の場合 *E. coli* ATCC 27166 を検定菌として用い、本剤研究会指定の培地を用いる標準曲線法で、円筒平板法を用いて行なった。

血清サンプルは pH 6.0 の 1% phosphate buffer (PBS) で希釈し、尿サンプルは滅菌蒸留水で希釈した。

CPZ の場合は検定菌に *M. luteus* ATCC 9341 を使用し、*M. luteus* 用培地 (ポリペプトン 6g, 肉エキス 1.5g, 酵母エキス 3g, ブドウ糖 1g, 寒天 15g, 蒸留水 1l, pH 6.5~6) を用いた。

血清希釈は Monitrol II, 尿は 1/15 M PBS (pH 6.0) で希釈した。

## 2. 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症 7 例, 急性単純性腎盂腎炎 4 例, 急性副睾丸炎 1 例, 急性前立腺炎 2 例, 尿道炎 1 例の計 15 例について本剤を投与した。慢性複雑性尿路感染症 7 例については、いずれの症例も本剤 1g 1 日 2 回 5~6 日間点滴静注した。点滴静注速度は 60~150 分である。これらの症例の効果判定は UTI 薬効評価基準<sup>2)</sup>に従って行なった。

残りの 8 症例はいずれも急性の尿路性器感染症で投与期間、効果測定日などにばらつきがあり、主治医判定とした。

尿道炎と急性前立腺炎の 1 例計 2 例については本剤 2g を 1 日 1 回 90~100 分で点滴静注した症例であるが、その他の症例については本剤 1g を 1 日 2 回点滴静注で 2~6 日投与している。

これらの全症例について副作用の検討を行なった。

## II. 結果

### 1. 基礎的検討

健康成人男子志願者 4 名に本剤あるいは CPZ 各 1g を one shot 静注した際の各薬剤の血清中濃度は Table 1, 2 に示すとおりであり、各々の平均値をグラフに示したものが Fig. 2 である。静注後 5 分で本剤は 182.8  $\mu\text{g/l}$

Table 4 Urinary concentration of Azthreonom

Case	Before	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8 hr.	Total ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Recovery
A 25 M	<0.2	2,422.00	2,188.00	688.00	297.00	5.595	76.5565%
B 25 M	<0.2	3,907.00	2,344.00	484.00	266.00	7.001	74.6352%
C 24 M	<0.2	1,875.00	1,719.00	875.00	172.00	4.641	78.7337%
E 29 M	<0.2	1,641.00	3,438.00	1,172.00	359.00	6.610	85.2701%
Ave.	—	2,461.25	2,422.25	804.75	273.50	5.962	78.8 %

Table 5 Urinary concentration of CPZ

Case	Before	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8 hr.	Total ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Recovery
A 25 M	<0.2	2,266.00	665.00	250.00	59.00	3.240	38.7020%
B 25 M	<0.2	2,813.00	1,172.00	236.00	98.00	4.319	36.8796%
C 24 M	<0.2	2,500.00	1,250.00	569.00	110.00	4.429	36.2730%
E 29 M	<0.2	1,954.00	625.00	148.60	66.50	2.794	48.6217%
Ave.	—	2,383.25	928.00	300.90	83.38	3.696	40.1 %

Fig. 2 Serum levels of Azthreonom and CPZ

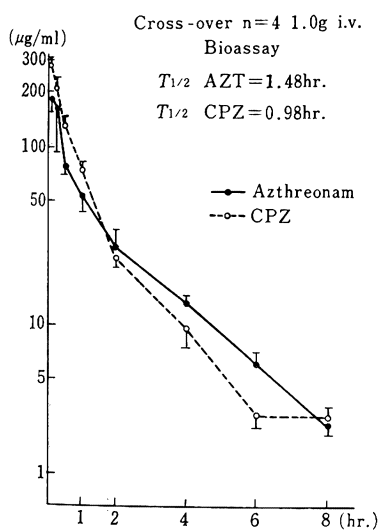


Fig. 3 Urinary excretions of Azthreonom and CPZ

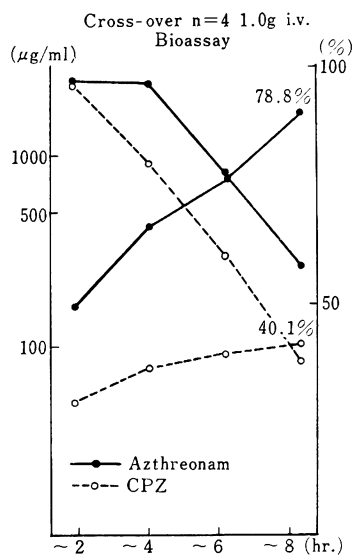


Table 6-1 Semen concentration of Azthreonom

Case	Age	Sex	( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	
			2 hr.	8 hr.
A	25	♂	<0.2	<0.2
B	25	♂	<0.2	<0.2
C	24	♂	<0.2	<0.2
D	25	♂	<0.2	<0.2
Average			—	—

Table 6-2 Semen concentration of CPZ

Case	Age	Sex	( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	
			2 hr.	8 hr.
A	25	♂	2.1	1.22
B	25	♂	0.5	0.39
C	24	♂	0.6	0.4
D	25	♂	3.1	0.78
Average			1.6	0.7

Table 7 Clinical results with Azthreanam

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria	Bacteriuria		UTI evaluation	Side effect
							Dose (g/day)	Route	Duration (day)		Before	After		
1	K.T.	73	M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	1 × 2	D.I.V.	5	+	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>5</sup> —	Excellent	—
2	K.K.	81	M	C.C.P. Neurogenic bladder	—	G-3	1 × 2	D.I.V.	6	+	<i>E. sakazaki</i> Y.L.O.	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup>	Moderate	—
3	K.T.	73	M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-6	1 × 2	D.I.V.	5	± +	<i>P. mirabilis</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>7</sup>	Poor	—
4	H.M.	61	M	C.C.P. Neurogenic bladder	+	G-5	1 × 2	D.I.V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. diversus</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>7</sup>	Excellent	—
5	Y.S.	72	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-6	1 × 2	D.I.V.	5	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. calcoaceticus</i> Y.L.O.	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	—
6	K.M.	48	F	C.C.P. Renal abscess	—	G-6	1 × 2	D.I.V.	5	+	<i>E. coli</i> Y.L.O. <i>S. faecalis</i> Y.L.O.	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup>	Poor	—
7	D.N.	85	M	C.C.C. Prostatic ca.	—	G-6	1 × 2	D.I.V.	5	+	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> <i>A. amitratus</i> <i>Enterococci</i> <i>S. aureus</i> Fungus <i>Candida</i> sp. <i>Enterococci</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>4</sup>	Poor	—

C.C.C.: Chronic complicated cystitis  
G.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

Table 8 Clinical results with Aztreonam

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	Treatment			Symptom	Pyuria	Bacteriuria		Dr. evaluation	Side effect
						Dose (g/day)	Route	Duration (day)			Before	After		
8	S. U.	54	M	Acute epididymitis	—	1 × 2	D.I.V.	5	+	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	Good	—
9	K. O.	24	M	Urethritis	—	2 × 1	D.I.V.	3	+	±	GPC <i>A. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>P. vulgaris</i>	5 10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	Poor	—
10	T. S.	59	M	Acute prostatitis	—	2 × 1	D.I.V.	2	±	±	<i>S. epidermidis</i> <i>A. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup>	Poor	—
11	T. K.	26	F	A.S.P.	—	1 × 2	D.I.V.	6	—	±	— <i>α-Streptococcus</i>	— 10 <sup>3</sup>	Unknown	—
12	M. H.	52	F	A.S.P.	—	1 × 2	D.I.V.	3	—	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	Good	—
13	T. O.	31	M	Acute prostatitis	—	1 × 2	D.I.V.	5	—	±	— <i>Enterococcus</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	— 10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup>	Fair	—
14	N. Y.	73	M	A.S.P.	—	1 × 2	D.I.V.	5	N.D.	±	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Candida</i> sp.	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	—
15	S. S.	28	F	A.S.P.	—	1 × 2	D.I.V.	5	—	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup> 10 <sup>4</sup>	Good	—

A.S.P.: Acute simple pyelonephritis

not UTI

Table 9 Overall clinical efficacy of Azthreonam in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
		Eliminated	2	0	0
Decreased		0	0	0	0
Replaced		1	0	0	1 (14.3%)
Unchanged		1	0	3	4 (57.1%)
Efficacy on pyuria		4 (57.1%)	0	3 (42.9%)	Patient total 7 (100%)
<input type="checkbox"/> Excellent		2 (23.6%)		Overall effectiveness rate  3 / 7 (42.9%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		1 (14.3%)			
<input type="checkbox"/> Poor		4 (57.1%)			

1 g × 2/day

Table 10 Overall clinical efficacy of Azthreonam UTI classified by type of infection

Group		No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single infection	G-1	0	0	0	0	— ( 0 )
	G-2	0	0	0	0	— ( 0 )
	G-3	2 ( 28.6)	0	1	1	1 / 2 ( 50.0)
	G-4	1 ( 14.3)	1	0	0	1 / 1 (100.0)
	Sub total	3 ( 42.9)	1	1	1	2 / 3 ( 66.7)
Mixed infection	G-5	1 ( 14.3)	1	0	0	1 / 1 (100.0)
	G-6	3 ( 42.9)	0	0	3	0 / 3 ( 0 )
	Sub total	4 ( 57.1)	1	0	3	1 / 4 ( 25.0)
Total		7 (100.0)	2	1	4	3 / 7 ( 42.9)

ml, CPZ は 287.5  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示し、2時間後には各々 26.4, 23.4  $\mu\text{g/ml}$ , 8時間後では 2.8, 2.2  $\mu\text{g/ml}$  と投与後5分での濃度と比較してむしろ AZT の濃度が高い。T<sub>1/2 $\beta$</sub>  は AZT 1.48 時間, CPZ は 0.98 時間となる (pharmacokinetics parameter は Table 3 のようになる)。

尿中濃度および回収率を Table 4, 5 に示した。平均値をグラフ化したものが Fig. 3 である。AZT の尿中濃度は 0~2 時間と 2~4 時間で各々 2,461.3  $\mu\text{g/ml}$ ,

2,422.3  $\mu\text{g/ml}$  と差がなく、4~6 時間で 804.8  $\mu\text{g/ml}$  と低下するが、CPZ では 0~2 時間が 2,383.3  $\mu\text{g/ml}$  と AZT の場合と差がないものの、2~4 時間で 928.0  $\mu\text{g/ml}$  と低下する。尿中回収率は、8時間までで本剤 78.8%, CPZ 40.1% であった。

次に本剤投与後2時間目と8時間目に精液を採取し、精液内濃度を測定した。その結果は Table 6-1~2 に示すとおりである。

この場合、健康成人志願者 E が抜けて、D が行なった

Table 11 Bacteriological response to Azthreonam

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)
<i>C. diversus</i>	1	1	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0
<i>E. cloacae</i>	1	1	0
<i>E. sakazaki</i>	1	1	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	0
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2	0
<i>S. faecalis</i>	1	0	1
Y. L. O.	1	0	1
<i>E. coli</i>	2	2	0
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0
<i>A. anitratus</i>	1	1	0
Enterococci	1	0	1
Total	15 (100.0)	12 (80.0)	3 (20.0)

Table 12 Strains appearing after treatment

Isolates	Strains
<i>S. faecalis</i>	1
<i>S. aureus</i>	1
Y. L. O.	2
Fungus	1
<i>Candida</i> sp.	1
Total	6

ものを示してある。いずれも尿採取前に精液を採取し、尿中薬剤の汚染をさけている。

2, 8時間後の精液中の本剤濃度は検出限界以下であったが CPZ では各々 1.6  $\mu\text{g/ml}$ , 0.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。

## 2. 臨床的検討

臨床症例 15 例を慢性複雑性尿路感染症 7 例とその他の 8 例に分けて Table 7, 8 に示した。慢性複雑性尿路感染症は腎盂腎炎 4 例と膀胱炎 3 例であるが、いずれも UTI 薬効評価基準に従って効果を判定した。7 例中著効 2 例, 有効 1 例, 無効 4 例で、有効率は 42.9% である (Table 9)。

症例数は少ないが、これらを UTI 病態群別に分けて示したものが Table 10 である。無効の 4 例はいずれも複数菌感染であることがわかる。また、この 7 例について細菌学的効果のみたものが Table 11 である。15 株中 12 株が消失しているので消失率は 80.0% となる。

症例数が少なく、複数菌感染もあるので特に多い菌種はなかったが、残存した菌をみると YLO を除きすべて

グラム陽性菌である (Table 12)。

その他の 8 例中急性単純性腎盂腎炎は 4 例あるが、このうちの 1 例 (症例 11) は前投薬があり検出菌も *C. albicans*  $10^2$  コ/ml のため効果判定はできなかった。他の 3 例では有効 2 例, 無効 1 例と判定された。

急性前立腺炎の 2 例は 1 例がやや有効であったが、1 例は無効と判定され、急性副睾丸炎は有効、尿道炎は無効と判定された。これら主治医判定に基づく効果判定をまとめたものが Table 13 である。

全 15 例で自他覚的副作用を認めた症例はなかったが、臨床検査値に投与後異常値を認めたものが 6 例あった (Table 14)。

症例 2, 12 に貧血がみられたが、症例 2 は直腸癌術後の症例であり、本剤とは関係ないらしいとの主治医の判定があり、症例 12 は特に原因がなく、本剤と関係あるかもしれないとの判定がなされた。

その他の 3 例は肝機能検査値の異常で、症例 3 は GOT, GPT が著明に上昇している。これは投与終了 3 週後には正常値に戻っており、明らかに本剤と関係あると主治医が判定している。症例 8 は、使用前より GOT, GPT の異常値を認めており、本剤との因果関係ははっきりせず、関係あるかもしれないと判定されている。症例 15 でも GOT, GPT の上昇が認められており、主治医は多分関係ありと判定している。したがって本剤との関係が疑われるのは症例 12 の貧血と、症例 3, 8, 15 の GOT, GPT の上昇であった。

Table 13 Overall clinical efficacy of Azthreonam classified by the type of infection

Dr. evaluation Diagnosis	Excellent (%)	Good (%)	Fair (%)	Poor (%)	Indetermined (%)
Acute epididymitis	0	1	0	0	0
Urethritis	0	0	0	1	0
Acute prostatitis	0	0	1	1	0
A. S. P.	0	2	0	1	1
Total	0	3 (37.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)

A.S.P. : Acute simple pyelonephritis

Table 14 Laboratory findings before and after administration of Azthreonam

Case No.	Treatment	RBC ( $10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	Before	499	4,500	29	67	N.D.	20	1.3
	After	419	4,800	21	16	N.D.	18	1.2
2	Before	419	9,900	34	29	281	12	0.8
	After	372	6,000	38	21	N.D.	8	0.8
3	Before	489	5,000	47	49	180	22	1.2
	After	500	4,000	227	287	195	18	1.2
4	Before	565	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	19	1.0
	After	500	7,600	44	61	158	14	0.9
5	Before	424	5,100	11	12	130	16	0.9
	After	485	5,500	23	16	138	14	0.8
6	Before	304	15,300	26	21	243	14	0.7
	After	303	11,800	13	11	146	13	0.8
7	Before	432	12,100	11	6	83	24	1.1
	After	451	11,200	13	8	76	15	1.0
8	Before	521	11,400	104	147	233	14	0.9
	After	497	4,800	144	159	223	15	0.9
9	Before	529	6,500	12	9	118	17	1.0
	After	523	4,100	11	10	116	16	1.0
10	Before	512	19,400	15	18	191	22	1.4
	After	521	5,100	31	28	169	17	1.3
11	Before	442	4,400	17	5	56	13	1.1
	After	425	6,300	24	17	59	14	0.8
12	Before	441	9,700	33	35	58	5	0.6
	After	344	7,800	24	25	52	7	0.8
13	Before	512	16,100	41	77	54	15	1.4
	After	525	6,900	25	41	81	16	1.2
14	Before	430	14,400	55	74	142	58	2.5
	After	425	6,500	26	44	133	33	1.7
15	Before	466	8,600	7	13	39	9	1.0
	After	445	5,300	66	76	49	10	0.6



### III. 考 察

本剤はすでに述べたように  $\beta$ -lactam 単環の新しい系統の抗生物質であり、グラム陰性菌には強い抗菌力を有するものの、グラム陽性菌、嫌気性菌に弱いことが特徴である。

本剤に関してはすでに第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムでとりあげられている<sup>1)</sup>。

我々の施設では健康成人志願者に対する、本剤と CPZ の吸収排泄試験と臨床試験検討を行なったので、新薬シンポジウムでの成績と比較検討してみた。

本剤の血中、尿中濃度は Bioassay でも HPLC による方法でも測定できるが、我々の施設における成績は Bioassay によるものである。

シンポジウムでは島田が吸収排泄についてまとめているが、それによると本剤 1g 静注時の血中濃度は 30 分後で 71.8  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後で 28.6  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後で 5.4  $\mu\text{g/ml}$  と、我々の施設での 76.6  $\mu\text{g/ml}$ 、26.4  $\mu\text{g/ml}$ 、6.2  $\mu\text{g/ml}$  と差がないことがわかる。

一方、尿中回収率は 8 時間までで 71.3% で我々の施設の 78.8% の方が若干回収率が高いようである。CPZ の成績と比較すると、2 時間までは CPZ の血中濃度が高く、それ以降は本剤の方が高い濃度を示し、8 時間後にはその差がほとんどなくなる。これは血中半減時間が本剤で 1.48 時間、CPZ で 0.98 時間となるためであると考えられる。

なお CPZ の尿中回収率は 8 時間までで 40.1% と本剤の方が良い回収率を示したことは、尿路感染症治療に適する一つの条件と考えられた。

次に投与 2, 8 時間後に本剤と CPZ の精液中濃度を調べたが、本剤ではいずれも測定可能限界以下の値であり、CPZ の方が移行が良いと考えられた。このことから本剤よりも CPZ の方が前立腺炎や性器の炎症の治療

に適していると推測しうる。

以上のことを考慮に入れ、臨床症例を検討してみた。慢性複雑性尿路感染症 7 例に対しては有効率 42.9% と成績が良くなかったが、無効例 4 例は、いずれも複数菌感染で *S. faecalis* などのグラム陽性球菌や YLO を含むものが 3 例あったため、本剤がグラム陽性菌には弱いという特徴を裏付ける結果となった。

また急性腎盂腎炎の 4 例については、1 例は前投薬があり効果不明となったものの、残りの 3 例では有効 2 例、無効 1 例で、このうち 2 例にグラム陽性球菌が出現していたが、やや不本意な成績ではないかと考えられた。

残りの 4 例中尿道炎 1 例と前立腺炎 1 例では起炎菌がグラム陽性球菌と考えられ、本剤の性格から不適当な投与と考えられ、効果も無効であった。

一方、自覚的副作用は特に認められなかったものの、臨床検査値の変動で、14 例中 3 例に GOT, GPT の上昇が認められ、これらが本剤との関係を否定できないところから本剤の使用については、一層の検討が必要と思われた。

また赤血球減少例が 2 例あったが 1 例は直腸癌の症例で本剤による可能性は少ないが、1 例は原因不明で本剤による可能性も否定できず、これも今後の検討を待つ必要がある。

しかしながら複雑性尿路感染症で *P. aeruginosa* と *C. diversus* の複数菌感染に対して著効を示したことは本剤の特徴を良く示しており、使い方次第では本剤は尿路感染症に対して有用な薬剤となるように思われた。

### 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、Azthreonam (SQ 26,776)、東京、1983
- 2) UTI 研究会 (代表 大越正秋、河村信夫): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF AZTHREONAM IN THE FIELD OF UROLOGY

KEISHI OKADA, TOSHIFUMI KAWASHIMA, YOSHIHIRO NAGATA,  
YOJI KATSUOKA, HIDECHIKA KINOSHITA,  
NOBUO KAWAMURA and MASAACKI OHKOSHI  
Department of Urology, Tokai University School of Medicine

YASUhide MURAKAMI  
Department of Urology, Shimizu Municipal Hospital

Azthreonam (AZT), a new antibiotic, was evaluated fundamentally and clinically. As of the fundamental study, AZT and Cefoperazone (CPZ) were intravenously injected by one shot into 4 healthy volunteers at 1 g per person in a cross-over manner and then blood level, urinary level and recovery rate were determined up to 8 hours after the drug injection. Also drug seminal level was determined in 2 and 8 hours after the drug administration.

The half lives of AZT and CPZ were 1.48 and 0.98 hour respectively. Blood levels of AZT were 52.8  $\mu\text{g/ml}$  and 13.3  $\mu\text{g/ml}$  and those for CPZ were 75.0 and 9.9  $\mu\text{g/ml}$  in one and 4 hours after the drug administration, respectively. The seminal level of CPZ were 1.6 and 0.7  $\mu\text{g/ml}$  in 2 and 8 hours after the drug administration, respectively, but the levels of AZT were less than the assay limit in both time.

As of the clinical study, the patients included 7 with chronic complicated urinary tract infections, 4 with acute pyelonephritis and 4 with other diseases.

AZT provided excellent results in 2 and good in one among 7 patients with chronic complicated urinary infection. The efficacy rate was 42.9%. AZT was poor in 4 patients who were infected with mixed bacteria and in which there were three patients infected with gram positive bacteria. AZT efficacy was evaluated in 3 patients with acute pyelonephritis. The result was good in 2 patients and poor in the other. It is considered that the pathogens in 2 patients among 4 with other infections was gram-positive bacteria and these two patients did not respond to AZT.

There was no subjective/objective side effects in any patients but GOT and GPT slightly increased in 3 among a total of 14 patients. It is suspected to be related with AZT administration.

From above, it is considered that AZT is useful in the treatment of urinary tract infections in compliance with its application but further clinical studies are required since the increase of GOT and GPT was observed in 3 patients among 14 patients.