

Monobactam 系新抗菌剤 Azthreonam (SQ 26, 776) の 尿路・性器感染症における検討

徳山宏基・出口 隆・石山俊次・嶋津良一
土井達朗・坂 義人・西浦常雄
岐阜大学医学部泌尿器科学教室

河田幸道
福井医科大学泌尿器科学教室

新しい合成抗生物質である Azthreonam (SQ 26, 776) の泌尿器科領域における抗菌活性, 体内動態そして UTI における臨床効果を評価し, その結果を以下に示す。

(1) 健康人2名に対し, Azthreonam 1g を静注し, 5分後の平均血中濃度は 112.5 $\mu\text{g/ml}$ で, 10時間後の尿中回収率は 73.5% であり, 血中半減期は 1.3 時間であった。

(2) 泌尿器科での分離菌に対する Azthreonam の抗菌活性をラタモキシフ (LMOX) のそれと比較した。*S. marcescens* 23 株に対する Azthreonam の MIC は, すべて 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, ラタモキシフ (LMOX) の場合は, 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*P. aeruginosa* 50 株に対する Azthreonam の MIC のピークは, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり, ラタモキシフ (LMOX) の場合は, 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(3) 臨床試験は, 33 人の複雑性尿路感染症に対する 1日量 2~4g 5日間投与により行なった。結果は, 著効 8 例, 有効 6 例, やや有効 5 例, 無効 7 例, 不明 6 例で, 脱落 1 例であった。26 例の複雑性尿路感染症について UTI 研究会の UTI 薬効評価基準により評価を行なった。それによれば, 著効 8 例, 有効 6 例, 無効 12 例であった。したがって, 総合有効率は 54% であった。急性単純性腎盂腎炎の 2 例は, 5日間投与で著効, 淋菌性尿道炎の 11 例は, Azthreonam の 1.0g/日 2日間投与で満足すべき結果を得た。

(4) 6例でわずかな GOT と GPT の上昇, 1例でかゆみを伴った皮疹をみた。しかしながらこれらは, いずれも薬剤とは無関係とみられる。

Azthreonam (SQ 26, 776) は米国スクイブ社で開発された新しいタイプの単環系 β -lactam 注射用抗生物質で, Fig. 1 の構造式を有している。

本剤は β -lactamase に極めて安定であることが特徴で, *E. coli*, *Proteus*, *Citrobacter* などのグラム陰性菌をはじめ, *P. aeruginosa*, *Serratia* にも強い抗菌力を有しているが, グラム陽性球菌や嫌気性菌に対しては抗菌力が弱いという特有のスペクトラムをもつものとされている¹⁾。このように特徴的な抗菌スペクトラムをもつ抗生剤の臨床的有用性についてははなはだ興味もたれるところであるので, 本剤の抗菌力, 体内動態および尿路, 性器感染症に対する臨床効果について検討を行なったので報告する。

I. 基礎的検討

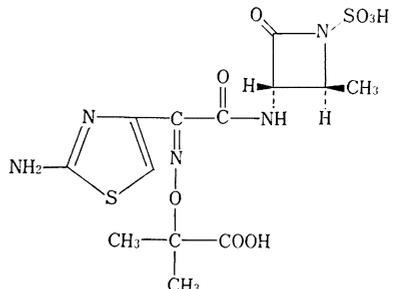
〔抗菌力〕

1. 方法

当教室保存の標準株の中で尿路感染菌としての頻度の

高い菌種として, グラム陽性菌 3 株, グラム陰性菌 11 株, および β -lactamase 産生菌 5 株を代表として選び, さらに複雑性尿路感染症から分離された *S. marcescens* 23 株, *P. aeruginosa* 50 株について Azthreonam および Latamoxef (LMOX) の MIC を測定し, 両者の抗菌力を比較した。MIC の測定方法は日本化学療法学会標準法に従い, 10^6 CFU/ml の菌液をマイクロプラント

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonam



一で接種した。

2. 結果

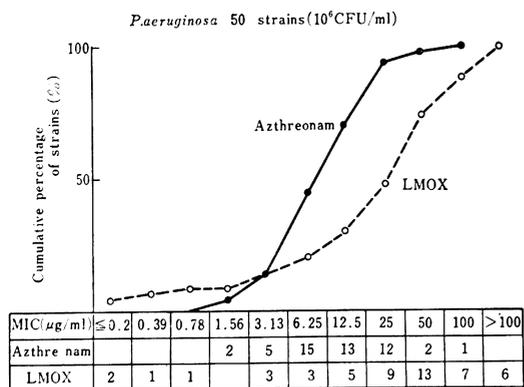
標準株については *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis* の3菌種に対して弱い抗菌力であったが、その他の菌種では一般的に LMOX と同様に極めて強い抗菌力が認められた。特に *P. aeruginosa* (NCTC 10490) に対しては LMOX の MIC は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であるのに対して本剤は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と極めて優れていた。 β -lactamase 産生株に対する抗菌力は LMOX とほぼ同等であった (Table 1)。

尿路由来の *P. aeruginosa* 50 株に対しては、本剤の MIC 累積分布曲線では 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ 附近が急峻に

Table 1 Antibacterial activity of Azthreonom and Latamoxef against referred strains

Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10 ⁶ CFU/ml	
	Azthreonom	LMOX
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P	>100	6.25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	>100	6.25
<i>Streptococcus faecalis</i> IFO 12580	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.2	0.2
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0.78	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.2	0.2
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	0.2	0.2
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	0.2	0.2
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	0.2	0.2
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045	0.2	0.2
<i>Proteus rettgeri</i> IFO 13501	0.39	0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.39	>100
<i>Alcaligenes faecalis</i> IFO 13111	25	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> GN 69	0.2	0.2
<i>Citrobacter freundii</i> GN 346	6.25	3.13
<i>Morganella morganii</i> 1510	0.78	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MS 12	0.2	0.78
<i>Enterobacter cloacae</i> MS 65	3.13	1.56

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates



なっているのに対し、LMOX ではカーブがなだらからで 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株も 6 株みられた。90% 発育阻止濃度は Azthreonom が 25 $\mu\text{g/ml}$, LMOX では 100 $\mu\text{g/ml}$ と Azthreonom の方が 2 管程優れていた (Fig. 2)。

S. marcescens 23 株に対しては Azthreonom では MIC ≤ 0.2 から感受性菌株がみられ、MIC の peak は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ~0.39 $\mu\text{g/ml}$ と極めて強力であった。一方、LMOX の MIC の peak は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。90% 発育阻止濃度は Azthreonom が 0.39 $\mu\text{g/ml}$, LMOX は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ となり、Azthreonom の方がはるかに優れていた (Fig. 3)。

〔体内動態〕

1. 方法

健康成人 2 名に Azthreonom 1.0g を 1 回静注して経時的に血中濃度、尿中濃度を測定した。濃度の測定は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とした thin layer cup method で、培地は寒天濃度を 1% にした heart infusion agar (栄研) を使用した。標準曲線は 1/15 M phosphate buffer, pH 7.0 の希釈にて作製した。検体

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

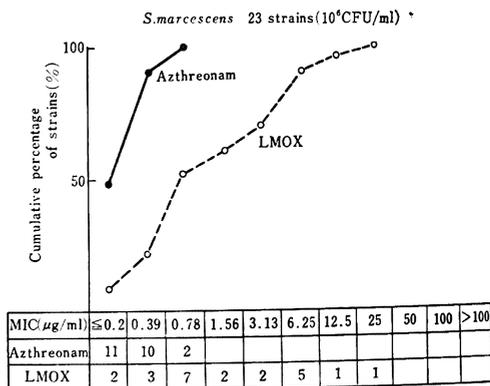


Fig. 4 Serum concentration of Azthreonom

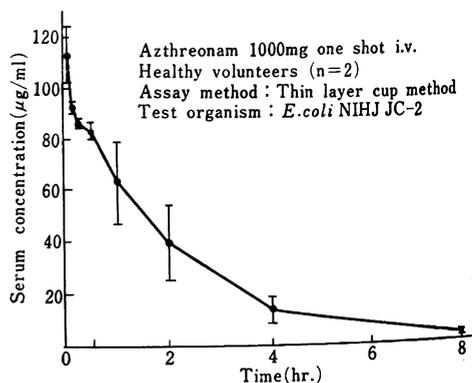
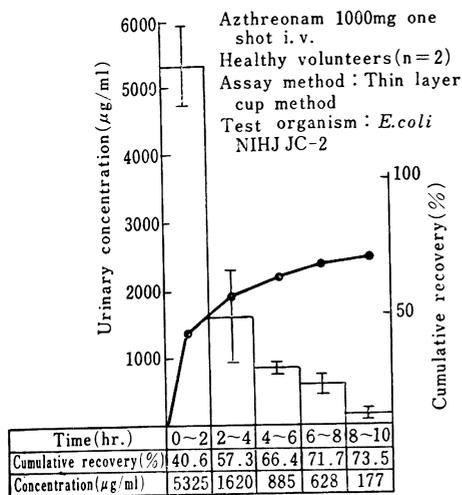


Fig. 5 Urinary excretion and concentration of Azthreonam



の希釈は、血清は Consera, また尿は 1/15 M phosphate buffer, pH 7.0 を使用した。

2. 結果

血中濃度は 5 分後に 112.5 µg/ml の peak 値を示した。30 分後でも 82.5 µg/ml であったが以後漸減し、8 時間後に 2 µg/ml となった。血中半減期は約 1.3 時間であった (Fig. 4)。

尿中濃度は投与後 2 時間尿で 5325 µg/ml とピークを示し、投与された薬剤の 40% が尿中に排泄された。8~10 時間尿でも 73.5 µg/ml と高い濃度を認め、10 時間までの尿中回収率は 73.5% であった (Fig. 5)。

II. 臨床的検討

1. 対象および検討方法

昭和 57 年 10 月から 58 年 10 月までに岐阜大学および関連病院の泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症、急性単純性腎盂腎炎および外来受診の淋菌性尿道炎を対象とした。

薬剤の投与方法は複雑性尿路感染症および急性単純性腎盂腎炎に対しては本剤 1~2g を 1 日 2 回朝と夕に 5 日間静注または点滴静注し、また淋菌性尿道炎に対しては 1g を 1 日 1 回 2 日間の筋注を原則とした。

臨床効果の判定は主治医によって行なわれたが、複雑性尿路感染症の中で UTI 研究会の薬効評価基準²⁾ (以下 UTI 基準と略す) の患者条件に合致した症例については、別途より詳細な解析を加えた。全投与症例数は 46 例であるが、複雑性尿路感染症の 1 例は軽度の発疹がみられたため投薬を中断している。主治医判定のできた症例はこの 1 例と複雑性尿路感染症症例の主治医判定 unknown の 6 例を除いた 39 症例で、急性単純性腎盂

腎炎 2 例、複雑性尿路感染症 26 例、淋菌性尿道炎 11 例であった。UTI 基準による判定が可能であったのは急性単純性腎盂腎炎 2 例と複雑性尿路感染症 26 例の計 28 例であった。

淋菌性尿道炎の効果判定は STD 研究会 (代表: 熊本悦明教授) の淋菌性尿道炎に対する臨床効果判定基準 (暫定案) に従い、淋菌、分泌物ともに消失したものを著効、淋菌は消失したが分泌物の残ったものを有効、および淋菌・分泌物ともに消失しなかったものを無効として判定した。

2. 臨床成績

主治医による臨床効果の判定では急性単純性腎盂腎炎の 2 例は著効を示した。複雑性尿路感染症 26 例では、著効 8 例、有効 6 例、やや有効 5 例、無効 7 例で、有効以上の有効率は 54%、このうち球菌の単独感染 6 例中 4 例は無効であったが、2 例は有効で各々 *S. faecalis* と *S. epidermidis* が消失していた (Table 2)。

淋菌性尿道炎 11 例は全例 3 日以内に淋菌が消失し、また排膿も消失したためすべて著効と判定された。なお他の症状もほとんど消失していたが、3 例においては 3 日目の尿道マッサージによる尿道 smear の中に極く少数の白血球が認められている (Table 3)。

急性単純性腎盂腎炎の 2 例は、いずれも UTI 基準による判定も可能で、2 例とも著効と判定された。

複雑性尿路感染症で UTI 基準によって判定し得た 26 例の成績は 8 例が著効、6 例が有効、12 例が無効で総合有効率は 54% であった (Table 4)。膿尿に対する効果は正常化 11 例、改善 1 例、不変 14 例で、細菌尿に対する効果は陰性化 10 例、減少 1 例、菌交代 8 例および不変 7 例であった。

これを疾患病態群別にみると Table 5 のごとく、単独感染例が 19 例 (73%) でこれらの総合有効率は 53% であったが、このうちの半数以上を占める 11 例はカテーテルの留置してある第 1 群で、この有効率は 36% と低率であった。しかし第 2 群および第 4 群は 4 例中 3 例が有効であった。第 3 群は症例数 0 であった。混合感染は 7 例で、カテーテル非留置の第 6 群では 3 例とも著効であったが、第 5 群の 4 例は 1 例のみ有効で、他の 3 例は効果がみられなかったため、混合感染全体としては 57% の総合有効率となった。

複雑性尿路感染症 26 例から分離された菌株は 34 株で、このうちグラム陽性球菌が 8 株認められた (Table 6)。球菌では *S. aureus* の 1 株、*S. epidermidis* の 1 株および *S. faecalis* の 2 株が存続したため球菌全体の消失率は 50% となった。グラム陰性桿菌については、*P. aeruginosa* と *S. marcescens* 以外の株は全株とも

Table 2-1 Clinical summary of UTI cases treated with Azthreonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	
						Dose (gX/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI		Dr.
1	62	F	A.U.P.	—	G-B	1 X 2	d.i.	5	+	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	Excellent	Excellent	—
2	58	M	A.U.P.	—	G-B	1 X 2	i.v.	5	+	—	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—	Excellent	Excellent	—

Table 2-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with Azthreonam

1	68	M	C.C.C. Fournier's disease	+	G-1	1 X 2	i.v.	5	—	+	<i>M. morgani</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
2	77	M	P.P.U.T.I. P.P.	+	G-5	1 X 2	i.v.	5	—	+	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁶ 10 ⁷	0.2 0.39 0.39	Moderate	Good	—
3	26	M	C.C.P. Post l-pyelolithotomy	—	G-6	1 X 2	i.v.	5	+	±	NF-GNR <i>S. faecalis</i>	10 ⁵	0.39 50	Excellent	Excellent	—
4	66	M	C.C.C. Bladder neck sclerosis	—	G-4	1 X 2	d.i.	5	—	+	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁴	0.2 >100	Moderate	Good	—
5	67	M	P.P.U.T.I. P.P.	—	G-2	1 X 2	i.v.	5	—	+	NF-GNR	10 ⁴	—	Excellent	Excellent	—
6	56	M	C.C.P. Prostatic cancer	+	G-1	1 X 2	i.v.	5	—	±	<i>E. cloacae</i> <i>α-Streptococcus</i>	10 ⁷ 10 ⁶	1.56	Moderate	Good	—

Table 2-3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with Azthreonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
						Dose (g×/day)	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	
7	64	F	C.C.P. Uterin cancer	+	G-5	2 × 2	d.i.	5	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> NF-GNR	10 ⁵ 10 ⁴ 10 ⁷	>100 3.13 >100	Poor	Poor	—
8	78	M	C.C.P. Retovesical tumor	+	G-1	2 × 2	d.i.	5	## ##	<i>E. agglomerans</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁷	—	Poor	Fair	—
9	81	M	P.P.U.T.I. P.P.	—	G-6	1 × 2	i.v.	5	+ —	<i>S. ruididaca</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	1.56 0.2	Excellent	Excellent	—
10	69	M	C.C.C. Rectal cancer	—	G-4	1 × 2	i.v.	5	## —	<i>Enterobacter</i> sp.	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
11	80	M	C.C.P. Prostatic cancer	+	G-5	1 × 2	i.v.	5	## ##	<i>P. mirabilis</i> NF-GNR <i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁷ 10 ³	0.39 50 >100	Poor	Fair	—
12	78	M	P.P.U.T.I. P.P.	—	G-6	1 × 2	i.v.	5	+ —	<i>P. mirabilis</i> <i>Enterobacter</i> sp.	10 ⁴	0.2 50	Excellent	Excellent	—
13	72	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	1 × 2	i.v.	5	+ —	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	—	Excellent	Excellent	—
14	70	M	P.P.U.T.I. P.P.	+	G-1	1 × 2	i.v.	5	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁶	1.56 1.56	Poor	Poor	—

Table 2-4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with Azthreonom

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
						Dose (gX/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC (10 ⁵)	UTI	Dr.	
15	61	F	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-1	1 X 2	i.v.	5	## ±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Moderate	Good	—
16	72	M	C.C.C. Bladder stone	—	G-4	1 X 2	i.v.	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> NF-GNK <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ³	3.13 >100 >100 >100	Poor	Fair	—
17	75	M	C.C.C. Bladder cancer	+	G-1	1 X 2	d.i.	5	## —	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	100	Excellent	Excellent	—
18	75	M	C.C.C. Colon cancer	+	G-1	1 X 2	i.v.	5	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	100 100	Poor	Poor	—
19	75	M	C.C.P. Bladder cancer	+	G-1	1 X 2	d.i.	5	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁵	12.5 12.5	Poor	Fair	—
20	75	M	C.C.P. Bladder cancer	+	G-1	1 X 2	d.i.	5	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁴ 10 ⁷	0.2 12.5	Poor	Fair	—
21	65	M	C.C.C. Prostatic cancer	—	G-2	1 X 2	i.v.	5	## +	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ³ 10 ⁶	1.56 100	Poor	Poor	—
22	69	M	P.P.U.T.I. P.P.	—	G-2	1 X 2	i.v.	5	+ ±	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	>100	Moderate	Good	—

Table 2-5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with Aztreonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
						Dose (gX/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr.	
23	80	M	C.C.C. Bladder cancer	+	G-1	1 X 2	i.v.	5	-	+	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>100 >100	Poor	Poor	-
24	74	M	P.P.U.T.I. P.P.	-	G-2	1 X 2	d.i.	5	+	+	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ <10 ³	-	Moderate	Good	-
25	68	M	C.C.P. Bladder cancer	+	G-1	2 X 2	d.i.	5	-	##	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁵ 10 ⁷	-	Poor	Poor	-
26	90	M	C.C.C. Bladder cancer	+	G-5	2 X 2	d.i.	5	-	+	G.P.C. <i>Candida</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ³ 10 ⁵	-	Poor	Poor	-
27	78	F	C.C.C. Bladder cancer	-	G-	1 X 2	d.i.	5	+	+	-	-	-	N.E.	N.E.	-
28	81	M	P.P.U.T.I. P.P.	-	G-	1 X 2	d.i.	5	-	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	-	N.E.	N.E.	-
29	74	M	P.P.U.T.I. P.P.	-	G-	1 X 2	d.i.	5	-	+	-	10 ⁶	-	N.E.	N.E.	-
30	65	M	P.P.U.T.I. P.P.	-	G-	1 X 2	d.i.	5	-	+	-	-	-	N.E.	N.E.	-

Table 2-6 Clinical summary of complicated UTI cases treated with Aztreonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	
						Dose (gX/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI		Dr.
31	63	M	P.P.U.T.I. P.P.	—	G-	1 X 2	d.i.	5	— —	++ ++	— —	— —	N.E. N.E.	N.E.	—	
32	83	F	C.C.C. Bladder cancer	+	G-	2 X 2	d.i.	5	— —	++ ##	— —	— —	— —	10 ⁵ 10 ³	N.E.	—
33	73	M	C.C.C. Prostatic cancer	—	G-	1 X 2	i.v.	2	—	++	—	—	—	10 ⁸	Drop out	Rash with itching

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

NF-GNR: Non fermenting gram negative rod except for *P. aeruginosa*

A.U.P.: Acute uncomplicated pyelonephritis

P.P.U.T.I.: Post prostatectomy urinary tract infection

P.P.: Post prostatectomy

N.E.: Not Evaluated

* Before treatment

* After treatment

**UTI: Criteria by the committee of UTI, Dr.: Dr's evaluation

Table 3 Clinical summary of patients with gonococcal urethritis treated by Azthreomam

Case No.	Age	Sex	Treatment		Symptoms*			Urethral smear*		Culture* of <i>N. gonorrhoeae</i>	Evaluation**	Side effect
			Dose (gX/day)	Route	Duration (day)	Urethral discharge	Pain on micturition	Diplo-coccus	PMN			
1	23	M	1 X 1	i. m.	1	+	+	+	+	+	Excellent	—
2	29	M	1 X 1	i. m.	2	+	+	+	+	+	Excellent	—
3	25	M	2 X 1	i. m.	1	+	+	+	+	+	Excellent	—
4	24	M	1 X 1	i. m.	1	+	+	+	+	+	Excellent	—
5	19	M	1 X 1	i. m.	2	+	+	+	+	+	Excellent	—
6	22	M	1 X 1	i. m.	2	+	+	+	+	+	Excellent	—
7	35	M	1 X 1	i. m.	2	+	+	+	+	+	Excellent	—
8	26	M	1 X 1	i. m.	2	+	+	+	+	+	Excellent	—
9	35	M	1 X 1	i. m.	2	+	+	+	+	+	Excellent	—
10	23	M	1 X 1	i. m.	2	+	+	+	+	+	Excellent	—
11	53	M	1 X 1	i. m.	2	+	+	+	+	+	Excellent	—

PMN : Polymorphonuclear cell

* Before treatment

* After treatment

** Efficacies are evaluated according to the criteria proposed by committee for sexually transmitted disease (STD)

Table 4 Overall clinical efficacy of Azthreonom in complicated UTI (including A.U.P.) (1 g × 2/day...cases)

Pyuria Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
		Eliminated	8	1	1
Decreased				1	1 (4%)
Replaced		3		5	8 (31%)
Unchanged				7	7 (27%)
Efficacy on pyuria		11 (42%)	1 (4%)	14 (54%)	Case total 26
<input type="checkbox"/> Excellent		8 (31%)		Overall effectiveness rate 14/26 (54%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		6			
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		12			

Table 5 Overall clinical efficacy of Azthreonom classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1 st group (Catheter indwelt)	11 (42%)	2	2	7	36 %
	2 nd group (Post prostatectomy)	4 (15%)	1	2	1	75 %
	3 rd group (Upper UTI)	0	0	0	0	—
	4 th group (Lower UTI)	4 (15%)	2	1	1	75 %
	Sub total	19 (73%)	5	5	9	53 %
Poly-microbial infection	5 th group (Catheter indwelt)	4 (15%)	0	1	3	25 %
	6 th group (Catheter not indwelt)	3 (12%)	3	0	0	100 %
	Sub total	7 (27%)	3	1	3	57 %
Total		26 (100%)	8	6	12	54 %

消失し 85% の消失率が得られた。 *P. aeruginosa* でも 5 株中 4 株が消失し、この消失率は 80% と優れていたが、 *S. marcescens* は 3 株中に 3 株とも残存したためこれがグラム陰性菌全体の消失率を引き下げ、グラム陽性菌と陰性菌を合わせた全体の消失率は 76% となった。

投与後出現菌は *S. faecalis* が 5 株と最も多く、次いで *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR) が 3 株と多かったが、その他 *S. epidermidis*, α -*Streptococcus*, *Enterococcus* sp. が各 1 株みられ全体では 11 株が投与後に出現した (Table

7)。

UTI 基準に合致した 26 例の複雑性尿路感染症から分離された 34 株の中で MIC を測定した株は 27 株で、その中の 18 株 (67%) は 3.13 μ g/ml 以下の MIC 値を示した。100 μ g/ml 以上の MIC 値を示したものは 5 株 (19%) であった (Table 8)。3.13 μ g/ml 以下の MIC 値の株の消失率は 83% で、100 μ g/ml 以上の MIC 値の株は 60% の消失率であった。 *S. marcescens* の 3 株はすべて存続していたが、これらに対する MIC は各々 0.2, 1.56 および 12.5 μ g/ml と比較的低いも

Table 6 Bacteriological response to Azthreonam in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persist
<i>S. aureus</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. faecalis</i>	4	2 (50%)	2
other GPC	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>E. agglomerans</i>	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>Enterobacter</i> sp.	2	2 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	3	0 (0%)	3
<i>S. rudidaea</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	4	4 (100%)	
<i>M. morgani</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	5	4 (80%)	1
NF-GNR	3	3 (100%)	
<i>Candida</i>	1	1 (100%)	
Total	34	26 (76%)	8

のであった。また、*S. faecalis* の2株の存続株のうち1株に対しては、MIC 1.16 $\mu\text{g/ml}$ と良好であったが、他の1株は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。MIC未測定菌株も含めてこれらの存続株はすべてカテーテル留置症例から分離された株であった。

3. 副作用

本剤を投与した46例中1例 (Case 33) に軽度の掻痒を伴った発疹を四肢に認めたので、2日間で投与を中止したが、皮膚科専門医の診断では偶発的な湿疹で、本

Table 7 Strains appearing after Azthreonam treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (9%)
<i>S. faecalis</i>	5 (45%)
<i>Enterococcus</i> sp.	1 (9%)
α - <i>Streptococcus</i>	1 (9%)
NF-GNR	3 (27%)
Total	11 (100%)

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in Azthreonam treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Inoculum size 10^6 CFU/ml	Not done	Total
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. aureus</i>					1/1								0/1	1/2
<i>S. epidermidis</i>													0/1	0/1
<i>S. faecalis</i>				0/1					1/1		1/2			2/4
other GPC													1/1	1/1
<i>E. coli</i>	3/3													3/3
<i>K. pneumoniae</i>		1/1												1/1
<i>E. agglomerans</i>													1/1	1/1
<i>E. cloacae</i>				1/1										1/1
<i>Enterobacter</i> sp.	1/1								1/1					2/2
<i>S. marcescens</i>	0/1			0/1			0/1							0/3
<i>S. rudidaea</i>				1/1										1/1
<i>P. mirabilis</i>	2/2	2/2												4/4
<i>M. morgani</i>	1/1													1/1
<i>P. aeruginosa</i>					1/1					1/2	1/1	1/1	1/1	4/5
NF-GNR		1/1							1/1				1/1	3/3
<i>Candida</i>													1/1	1/1
Total	7/8 (88%)	4/4 (100%)		2/4 (50%)	2/2 (100%)		0/1 (0%)		3/3 (100%)	1/2 (50%)	2/3 (67%)	5/7 (71%)		26/34 (76%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

GNF-GNR: Glucose non fermentating Gram negative rod except for *P. aeruginosa*

Table 9 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation						Unchanged	Improved
		Aggravated (Relation to the drug)							
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not		
RBC	26 (100%)							26 (100%)	
Hb	26 (100%)							26 (100%)	
Ht	26 (100%)							26 (100%)	
Thrombocyte	18 (100%)							18 (100%)	
WBC	26 (100%)					2	2 (8%)	17 (65%)	7 (27%)
S-GOT	29 (100%)					1	1 (3%)	26 (90%)	2 (7%)
S-GPT	29 (100%)					3	3 (10%)	25 (86%)	1 (3%)
ALP	27 (100%)					1	1 (4%)	25 (93%)	1 (4%)
BUN	29 (100%)							24 (83%)	5 (17%)
S-Cr	29 (100%)							26 (90%)	3 (10%)
No. of patients with aggravated laboratory test results						6			

剤との関係は否定的であるという診断であった。本剤投与後の臨床検査値の悪化の認められたものが白血球減少2例、S-GOT、S-GPT、Al-Pの上昇4例の計6例認められたが、いずれも本剤との関係はないと判定された (Table 9)。

III. 考 按

1. 基礎的検討

近年感染症の変貌を背景として、より抗菌スペクトラムが広くかつ抗菌力の強い抗菌剤が求められてきた。これらは β -lactamase 産生菌や、さらに *Pseudomonas* や *Serratia* などに対しても抗菌力を有することを目的にしたものであり、cephem 系では第2世代から第3世代へと、また penicillin 系でもこれらの菌種に相当の抗菌力を有する薬剤が開発されてきた。一方、今回スクイブ社で開発された Azthreonam はこの目的に沿ったものであるが、従来の抗菌剤と異なり、新規の構造である monobactam 系で、グラム陰性桿菌群に対しては幅広い抗菌スペクトラムであるが、その他の菌種にはほとんど抗菌力をもたないという極めて特徴的な抗菌スペクトラムをもつものとされている¹⁾。

尿路感染菌の代表的な菌種の標準株について、本剤の抗菌スペクトラムを検討したわれわれの成績でもこの傾向を窺うことができた。尿路由来の *P. aeruginosa* 50株に対しても MIC のピークが 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にみられ約半数の菌株はこれ以下の MIC であった。この成績は同時に行なった LMOX の成績 (MIC のピークは 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$) を上回っており、優れたものといえる。また5株中4株が消失したという臨床成績 (Table 6) はこれらの基礎的検討結果を裏書きしたものと見える。

本剤の体内動態は 1g 静注直後に約 120 $\mu\text{g/ml}$ と高い血中濃度が得られ、2時間後にも約 40 $\mu\text{g/ml}$ を示した。尿中濃度は静注直後には 500 $\mu\text{g/ml}$ を上回り、8時間後でも 500 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度が得られた。8時間までに 73.5% が尿中に回収されていることにより、尿中薬剤濃度の意義が認められる尿路感染症においては有用な薬剤といえることができる。本剤 1g 投与 8~10 時間後でも尿中濃度が約 180 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高いことより本剤 1.0g を 12 時間毎に投与した場合でも 24 時間にわたって 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が得られると予想され、12 時間ごとの 1 日 2 回の投与方法でも臨床効果が期待される。

2. 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症 26 例における主治医判定では 54% の有効率で、これは必ずしも良い成績とはいえないが、このうち球菌の単独感染を除いてみると有効率は 57% と幾分向上がみられる。また、このうち検討対象、

検討方法、評価方法などが統一され他剤と比較検討が容易な UTI 基準に合致した症例 (26 例) の総合有効率は 54% であった。この成績は全国症例集計²⁾の UTI 基準における総合有効率 60.2% よりも若干低い成績であったが、これはカテーテル留置症例のかたよりとその有効率の差によるものと思われる。すなわち、我々の症例ではカテーテル留置症例が 26 例中 15 例 (58%) と多く、さらにこれらの有効率は第 1 群が 36%、第 5 群が 25% と低率であったことによると思われる。これに対して、全国集計ではカテーテル留置例が 42% と我々のカテーテル留置率より低く、またその有効率は第 1 群が 50%、第 5 群が 37% と我々の各有効率に比べ高かったことによると考えられる。試みに我々の症例からカテーテル留置症例を除いてみると有効率は 82% (9/11 症例) と極めて高いものとなる。

次に本剤の全国集計による有効率 60.2% を他剤と比較してみると、Cefoperazone³⁾ (1日 1g 投与: 174 例) は 60.3%、Ceftizoxime⁴⁾ (1日 1g 投与: 314 例) は 67% という成績であり、本剤は Ceftizoxime の成績より下回っていたが、Cefoperazone と同程度であると考えられる。

細菌学的効果についてみると全体では 76% の消失率が得られ *P. aeruginosa* についても消失率 80% (5 株中 4 株消失) と満足できるものであった。しかし *S. marcescens* に関しては全株存続し *in vitro* の抗菌力に比べ予想外の成績であった。そこで *S. marcescens* の分離された症例を詳細に検討してみると、分離された 3 株はすべて第 1 群のカテーテル留置例からのもので、またこれらの菌に対する本剤の MIC は 0.2, 1.56 および 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と感性和と考えられることより、菌が消失しなかったのは、カテーテル留置に伴う抗菌剤以外のファクターが大きく関与したためと思われる。一方、本剤は細菌消失率が 76% と良いにもかかわらず、臨床効果は若干低い成績であったのでこの原因を検討してみた。全症例 26 例中起炎菌の消失した症例は 18 例 (69%) で、これは優れた成績である。しかしこのうち 8 例 (31%) に菌交代がみられ、うち 3 例 (38%) が有効と判定されたのみで、他の 5 例はすべて無効と判定されている。この他カテーテル留置例が多かったため膿尿に対する効果も低率で、これらが相俟って全体の有効率を引き下げたものと考えられる。

淋菌性尿道炎に対しては本剤 1g を 1 日あるいは 2 日間投与して効果をみたが、11 例中全例著効で、ほとんどの症例が、投与翌日には排尿痛が軽快し、膿液性分泌物のみになっていた。全国集計も 100% 近い有効率が得られており、本剤は淋菌性尿道炎に対しても極めて有

用といえる。

3. 副作用

軽度の発疹, 白血球減少, S-GPT, S-GOT の上昇を 6 例に認めたがいずれも本剤によるものとは考えられなかった。

以上の検討より本剤は尿路感染症に対して十分な臨床効果が発揮され, かつ安全な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 三橋 進: 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)。Chemotherapy 32 : 183~191, 1984
- 2) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI (尿路感染

- 症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 3) 西浦常雄: 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)。Chemotherapy 32 : 183~191, 1984
- 4) 第 27 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I・T-1551, 福岡, 1979
- 5) 第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Ceftizoxime (FK 749), 東京, 1979
- 6) 河田幸道, 他 7 施設: 複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) と Cefazolin の比較検討。Chemotherapy 29 (S-1) : 912~929, 1981

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL EVALUATION OF AZTHREONAM (SQ 26, 776) IN GENITO-URINARY INFECTIONS

HIROKI TOKUYAMA, TAKASHI DEGUCHI, SHUNJI ISHIYAMA, RYOICHI SHIMATSU,
TATSURO DOI, YOSHIHITO BAN and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

(Director : Prof. T. NISHIURA)

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui University, School of Medicine

(Director : Prof. Y. KAWADA)

Azthreonam (SQ 26, 776), a new synthetic antibiotic, in the view point of antimicrobial activity against urinary bacteria, pharmacokinetic and clinical efficacies in urinary tract infection were evaluated. The results were summarized as follows :

(1) Mean serum peak concentration of Azthreonam in 5 minutes after intravenous injection of 1 g of Azthreonam in two healthy volunteers was 112.5 $\mu\text{g/ml}$ and mean urinary recovery rate within 10 hours was 73.5%. The $T_{1/2}$ of the blood level revealed to be 1.3 hours.

(2) Antibacterial activity of Azthreonam against urinary isolates were compared with that of Latamoxef (LMOX). The MICs of Azthreonam against 23 strains of *S. marcescens* were all under 0.78 $\mu\text{g/ml}$, while that of LMOX were under 25 $\mu\text{g/ml}$. The peak MICs of Azthreonam against 50 strains of *P. aeruginosa* were 6.25 $\mu\text{g/ml}$, while that of LMOX were 25 $\mu\text{g/ml}$.

(3) Clinical studies were carried out in 33 patients with complicated urinary tract infections with daily dose of 2.0~4.0 g for 5 days, clinical response was excellent in 8 cases, good in 6 cases, fair in 5 cases and poor in 7 cases, unknown in 6 cases and drop out in 1 case. 26 cases with complicated urinary tract infections could be evaluated according to the criteria proposed by UTI Committee, Japan and excellent efficacies were in 8 cases, moderate in 6 cases, poor in 12 cases. And over all effectiveness rate was 54%. 2 patients with acute uncomplicated pyelonephritis shown excellent in 5 days treatment and 11 patients with gonococcal urethritis with 1.0 g/day of Azthreonam for 2 days showed all satisfactory responses.

(4) Slight elevation of GOT and GPT were observed in 6 cases and rash with itching in 1 case, however those reaction were found not to be drug related.