

## Azthreonom (SQ 26, 776) の複雑性尿路感染症に対する使用経験

水谷修太郎・細川尚三・西本直光・三好 進・岩尾典夫

東本順三\*・塩田憲三\*\*

大阪労災病院泌尿器科

\* 中央検査室, \*\* 院長

1日に2.0gのAzthreonomを10例の複雑性尿路感染症患者に点滴静注した。1例に著効、5例に有効、4例に無効の結果を得て、総合有効率は60%であった。膿尿に対しては、2例に正常化、4例に改善、4例に不変であり、細菌尿に対しては3例に消失、7例に菌交代の結果を得た。投与前に存在した15菌株のAzthreonomに対する感受性は、*E. faecalis*の1株(MICは $>800 \mu\text{g/ml}$ )を除いて、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下のMICであった。交代菌の11株の大部分が $>800 \mu\text{g/ml}$ のMICを呈し、そのうち5菌株が*E. faecalis*であった。検査値異常としては1例にトランスアミナーゼの上昇を認めただけでも、本剤投与に特異的な変化であると断定し難い。

新合成モノバクタム系薬剤<sup>2)</sup>のAzthreonom<sup>1, 9)</sup>を複雑性尿路感染症<sup>4)</sup>に投与した結果を報告する。

## I. 対象と方法

1982年10月から1983年2月までに大阪労災病院泌尿器科で、本剤を使用した症例は10例であった。その内訳は男子9名、女子1名であり、年齢分布は17歳から74歳までで、平均年齢は43.5歳である(Table 1)。投与方法は、1日2.0gを、朝夕分2とし、それぞれ500mlの補液に溶解し、約60分間を要して静脈内に点滴静注した。投与期間はいずれも5日間で統一した。効果判定は投与開始から6ないし7日目に、UTI薬効評価基準(第2版)<sup>9)</sup>に基づいて施行し、同時に副作用についても検討した。尿中細菌の同定ならびにディスク法による感受性試験は、当院の細菌検査室で、そしてMICの測定は日本スクイブ社(株)で施行した。

## II. 成績

投与前の皮内反応が陽性を呈したために、本剤を投与しなかった症例は1例もなかった。

Azthreonomを投与した10例中、 $37^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱を呈していた8例では、全例に解熱を認めた。

合計10症例について、著効1例、有効5例、そして無効4例の総合効果を示し、総合有効率は60%を得た(Table 2)。膿尿に対する効果は、正常化の2例、改善の4例そして不変の4例であり、他方細菌尿に対する効果は消失の3例と菌交代の7例であった(Table 2)。病態群別効果は、Table 3に示したように、単独感染の5例中4例に有効であったのに対して、混合感染の5例では2例に効果を認めたにすぎない。菌種別にみると、*P. aeruginosa*が5株と最も多い構成であり、他に10株

を数え(Table 4)、合計15菌株は投与後にすべて消失した。すなわち残存した菌は1株もなかった。他方、交代して出現した菌株は11株を認め、そのうち*E. faecalis*が5株と最も多かった。MICについては、投与後に出現した*E. faecalis*と*S. saprophyticus*の各1株を除いて、合計24菌株について、CMZ, CPZ, LMOXおよびCAZと比較して検討した(Table 5)。 $10^8$  cells/mlでみるかぎり、本剤に対するMICは、*E. faecalis*(No. 15)の $>800 \mu\text{g/ml}$ を除いて、投与前に認めた菌ではすべて $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、本剤投与によって除菌された事実と合致する結果であった。他方、投与後に出現した菌株のうち、MICを測定した9菌株では、*P. mirabilis*(No. 25)の $<0.05 \mu\text{g/ml}$ を除いて、すべて $800 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、これも臨床治験と合致する結果であった。ディスクによる感受性試験の結果をTable 6に示した。Table 5と共通する対象はLMOXのみであるけれども、ほぼ共通した結果を示している。

副作用のうち、自覚症状については皆無であり、また投与を中止した症例もなかった。検査所見のうち、第VII症例で、GOTが31(IU/L)から79(IU/L)に、そしてGPTが40(IU/L)から85(IU/L)に上昇するのがみられた。本例は下肢切断を要するほどの巨大な褥瘡で、大量輸血の病歴をもつ症例であり、トランスアミナーゼが上昇と下降を繰り返しており、Azthreonomに関連した上昇であるとは断定し難い。しかし、第VII例を除く、9症例のトランスアミナーゼ値の、投与前後の平均値をみると、GOTが22.7(IU/L)から30.1(IU/L)へ、GPTが21.1(IU/L)から29.2(IU/L)に、若干の上昇傾向が認められた。他の検査所見では特記すべき変化

Table 1 Clinical summary of the complicated UTI treated with Azthreonom.

Case No.	Sex	Age	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dose (g/day)	Treatment route	Duration (day)	Pyuria before after	Bacteriuria		Evaluation U.T.I	Side effect
									before	after		
									Species	Count/ml		
I	F	74	C.C.P.* Post-ureterocutaneostomy	G-1	2.0	d.i.	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	Moderate	—
II	M	30	C.C.P.* Post-ureterocutaneostomy Metastatic testicular tumor	G-1	2.0	d.i.	5	+ +	<i>S. marcescens</i> <i>A. xylooxidans</i>	>10 <sup>5</sup> 3 × 10 <sup>4</sup>	Poor	—
III	M	42	C.C.P.* Cord bladder	G-1	2.0	d.i.	5	## +	<i>E. coli</i> (—)	>10 <sup>5</sup> 0	Moderate	—
IV	M	38	C.C.P.* Cord bladder	G-1	2.0	d.i.	5	## —	<i>P. aeruginosa</i> (—)	5 × 10 <sup>4</sup> 0	Excellent	—
V	M	17	C.C.P.* Cord bladder	G-3	2.0	d.i.	5	## ±	<i>P. aeruginosa</i> (—)	>10 <sup>5</sup> 0	Moderate	—
VI	M	39	C.C.P.* Cord bladder	G-5	2.0	d.i.	5	## +	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Flavobacterium</i> sp. <i>E. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	Poor	—
VII	M	42	C.C.P.* Cord bladder	G-5	2.0	d.i.	5	## +	<i>M. morganii</i> <i>P. rettgeri</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	Moderate	Slight increase in GPT and GOT
VIII	M	56	C.C.C. C.C.P. Cord bladder Renal and vesical stone	G-5	2.0	d.i.	5	## ##	<i>M. morganii</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. putida</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	Poor	—
IX	M	43	C.C.P.* Post-ureterocutaneostomy	G-5	2.0	d.i.	5	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. rettgeri</i> <i>F. odoratum</i> <i>E. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	Poor	—
X	M	54	C.C.P.* Cord bladder	G-6	2.0	d.i.	5	## —	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>S. saprophyticus</i> <i>E. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	Moderate	—

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

\* : Acute exacerbation

Table 2 Overall clinical efficacy of Azthreonam in ten cases with UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria (%)
Eliminated	1	2		3 (30%)
Decreased				
Replaced	1	2	4	7 (70%)
Unchanged				
Efficacy on pyuria (%)	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)	
<input type="checkbox"/> Excellent	1 (10%)		Overall effectiveness rate 6/10 (60%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	5 (50%)			
<input type="checkbox"/> Poor	4 (40%)			

Table 3 Overall clinical efficacy of Azthreonam classified by infection type

Group	Cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single infection					
G-1	4	1	2	1	75
G-2					
G-3					
G-4	1		1		100
Sub total	5	1	3	1	80
Mixed infection					
G-5	4		1	3	25
G-6	1		1		100
Sub total	5		2	3	40
Total	10	1	5	4	60

Table 4 Bacteriological response to Azthreonam in ten cases with UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)	Replaced
<i>P. aeruginosa</i>	5	5 (100)	0 (0)	
<i>E. coli</i>	2	2 (100)	0 (0)	
<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100)	0 (0)	
<i>M. morgani</i>	2	2 (100)	0 (0)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	0 (0)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100)	0 (0)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100)	0 (0)	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100)	0 (0)	5
<i>Flavobacterium</i> sp.				1
<i>F. odoratum</i>				1
<i>P. putida</i>				1
<i>A. xylosoxidans</i>				1
<i>P. mirabilis</i>				1
<i>S. saprophyticus</i>				1
Total	15	15 (100)	0 (0)	11

を認めていない (Table 7)。

### III. 考 察

症例Ⅲ～Ⅷ、およびⅩ例は脊損膀胱であって、つねに有意の感染を認め、大部分が膿尿を呈しているが、平常はなんらの抗菌剤も投与せずに経過している。今回は、突然の発熱などから、Azthreonam の点滴静注を施行したものであるけれども、神経麻痺のために疼痛などの自覚症状がないまま、解熱したことから、他臓器の感染であった可能性を否定し得ない。

わずかに 10 例の治験結果ではあるけれども、Azthreonam 投与によって、①全例に除菌を認めたこと、② 7 例で菌交代を認めたこと、③交代菌の半数近くが *E. faecalis* であったこと、および④ 1 例にトランスアミナーゼの上昇を認めたこと、などは今後の本剤の臨床適用に際して銘記しておくべきことがらであろう。

### 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) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH, N. H. GEORGOPAPADAKOU & J. S. WELLS: Monobactams-monocyclic  $\beta$ -lactam antibiotics produced by bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 8(Suppl. E): 1~16, 1981
- 3) 抗生物質 Azthreonam 説明書, 日本スクイブ(株), 1983
- 4) TSOUROUTSOGLU, W.; M. L. SION, G. A. STATHOPOULOS, S. KAPOULAS, M. ELMESSIDI & A. G. PARADELIS: Comparative study of aztreonam and cefamandole in the treatment of serious urinary tract infections. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 5: 385~390, 1983
- 5) UTI 研究会 (代表 大越正秋, 河村信夫): UTI 薬効評価基準 (第 2 版). Chemotherapy 28: 321~341, 1980

Table 5 Susceptibility (1) : MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) of isolated species from patients before (B) and after (A) Azthreonom treatment

No. Species	Cases	10 <sup>6</sup> cells/ml					10 <sup>6</sup> cells/ml					Comment on Azthreonom
		Azthreonom	CMZ	CPZ	LMOX	CAZ	Azthreonom	CMZ	CPZ	LMOX	CAZ	
1. <i>P. aeruginosa</i>	IB	0.78	>800	6.25	12.5	0.39	0.78	>800	3.13	12.5	0.39	replaced by 16
2. <i>P. aeruginosa</i>	IVB	3.13	>800	>800	>800	3.13	3.13	>800	200	>800	1.56	eliminated
3. <i>P. aeruginosa</i>	VB	25	>800	200	>800	50	12.5	>800	50	>800	25	eliminated
4. <i>P. aeruginosa</i>	VIB	0.78	>800	12.5	25	0.78	0.78	>800	3.13	12.5	0.78	replaced by 17, 21
5. <i>P. aeruginosa</i>	IXB	25	>800	100	100	0.78	12.5	>800	25	50	0.78	replaced by 19, 22
6. <i>E. coli</i>	IIIB	<0.05	0.78	0.2	0.2	0.2	<0.05	0.78	0.1	0.2	0.1	eliminated
7. <i>E. coli</i>	VIB	0.1	1.56	50	0.2	0.2	0.05	1.56	12.5	0.2	0.2	replaced by 17, 21
8. <i>P. rettgeri</i>	VIIIB	<0.05	>800	100	0.2	0.1	<0.05	200	25	0.1	0.05	replaced by 18, 25
9. <i>P. rettgeri</i>	IXB	<0.05	>800	50	0.2	0.1	<0.05	400	12.5	0.1	0.05	replaced by 19, 22
10. <i>M. morgani</i>	VIIIB	<0.05	400	3.13	0.1	0.05	<0.05	100	0.78	0.1	0.05	replaced by 18, 25
11. <i>M. morgani</i>	VIIIB	25	100	400	12.5	25	6.25	25	100	3.13	6.25	replaced by 23
12. <i>K. pneumoniae</i>	XB	0.05	0.78	0.78	0.2	0.2	<0.05	0.78	0.2	0.2	0.1	replaced by 20, 26
13. <i>C. freundii</i>	XB	0.1	6.25	0.39	0.2	0.1	0.1	3.13	0.2	0.2	0.1	replaced by 20, 26
14. <i>S. marcescens</i>	IIIB	25	>800	>800	>800	25	12.5	>800	>800	800	12.5	replaced by 24
15. <i>E. faecalis</i>	VIIIB	>800	>800	200	>800	>800	>800	>800	50	>800	>800	replaced by 23
16. <i>E. faecalis</i>	IA	>800	>800	50	>800	800	>800	800	25	>800	400	replaced from 1
17. <i>E. faecalis</i>	VIA	>800	400	25	>800	400	>800	200	12.5	>800	200	replaced from 4, 7
18. <i>E. faecalis</i>	VIIA	>800	>800	25	>800	100	>800	800	12.5	>800	50	replaced from 8, 10
19. <i>E. faecalis</i>	IXA	>800	>800	200	>800	100	>800	>800	100	>800	50	replaced from 5, 9
20. <i>E. faecalis</i>	XA		undetermined					undetermined				replaced from 12, 13
21. <i>Flavobacterium</i> sp.	VIA	>800	50	100	200	>800	>800	25	25	50	>800	replaced from 4, 7
22. <i>F. odoratum</i>	IXA	>800	800	>800	100	>800	>800	400	>800	50	>800	replaced from 5, 9
23. <i>P. putida</i>	VIIIA	>800	>800	12.5	6.25	3.13	>800	>800	6.25	6.25	3.13	replaced from 11, 15
24. <i>A. xylosoxidans</i>	IIA	>800	>800	25	12.5	1.56	>800	>800	6.25	3.13	0.78	replaced from 14
25. <i>P. mirabilis</i>	VIIA	<0.05	1.56	3.13	0.2	0.1	<0.05	1.56	0.78	0.1	0.1	replaced from 8, 10
26. <i>S. saprophyticus</i>	XA		undetermined					undetermined				replaced from 12, 13

Table 6 Susceptibility (2) : Disk tests of isolated species before and after Azthreanam treatment

No.	ABPC	SBPC	CBPC	CEX	CFX	CZX	LMOX	GM	AMK	DKB	DOXY	MINO	FOM	NA	ST	PPA
1	-	+		-	-	+	#	#	#	#		+	#	-	+	
2	-	-		-	-			-	#	-	#	#		-		
3	-	-	-	-	-			+	+	#	#	#		-		
4	-	#	#	-	-	#	#	#	#	#	#	#				
5	-	+		-	-	-	+	#	#	#	#	+	-		#	#
6	#	#		#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	
7	-	-	-	#	#	#	#	#	#	#	+	+				
8	-	#		-	#	#	#	#	#	#	#	-	#	-	#	
9	-	+		-	-	#	#	#	#	#	#	-	#		-	#
10	-	+		-	#	#	#	#	#	#	#	-	#	#	#	
11	-	-		-	-	-	+	#	#	-		-	+	-	#	
12	#	-		#	#	#	#	+	#	+	#	#		-	#	
13	#	#		+	#	#	#	#	+	#	#	#		#	#	
14	-	-		-	-	#	-	+	+	-		-	-	-	-	+
15	#	-		-	-	-	-	-	-	-		#	#	-	-	
16	#	+		-	-	#		+	-	+	#	+		-		
17	#	#	#	-	-	-	-	+	-	+	#	#		-		
18	-	-	+	-	-	#	#	#	+	#		-	-	-	#	
19	#	+		+	-	#	-	+	-	-		#	#		-	-
20	#	-		-	-	-	-	+	-	+	#	#		-	-	-
21	-	-	-	-	-	#	+	-	-	-	+	#				
22	-	-		-	#	-	+	-	-	-		#	-		#	+
23	-	-		-	-	-	-	-	+	-		+	-	-	-	
24	+	+	#	-	-		#		+		#	#		+		
25	-	+	-	-	-	#	#	#	#	#		-	#	-	-	
26	-	-		-	-	-	-	+	#	+	#	#			#	

Nos. are compatible with those which appeared in table 5

Table 7 Clinical laboratory findings before (B) and after (A) Azthreonom treatment

Case	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Plat. ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	FSR ( $1^\circ$ )	FBS (mg/dl)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AI-P (KAU)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
I	B	432	12.6	36.9	44.1	25	154	24	10	5	0.7	21	2.0	127	3.7	92
	A	441	13.0	38.0	33.0	20	124	21	15	6	0.9	7	0.9	148	4.5	106
II	B	350	10.8	31.8	25.5	104	70	13	14	7	0.2	16	1.6	141	3.6	103
	A	370	11.7	34.5	26.8	85	74	19	21	9	0.2	16	1.6	139	3.6	100
III	B	430	15.2	42.4	7.6	7	86	11	19	8	0.4	12	0.5	138	4.5	105
	A	473	16.7	46.1	12.7	17	126	34	29	8	0.8	26	1.1	138	5.1	98
IV	B	480	14.9	43.4	23.8	5	83	21	23	8	0.5	15	1.2	142	3.8	105
	A	433	13.7	39.6	21.3	114	88	38	30	10	0.5	12	1.1	140	4.1	102
V	B	395	11.3	33.1	36.5	23	75	20	12	9	0.2	8	0.6	143	3.7	107
	A	391	11.1	32.4	38.0	105	71	31	30	12	0.2	6	0.6	141	4.0	106
VI	B	525	16.6	47.1	17.0	60	67	32	43	12	0.5	18	0.7	138	4.5	103
	A	504	16.4	46.3	17.0	65	59	34	52	12	0.3	12	0.6	138	4.6	102
VII	B	370	11.8	33.8	23.0	22	59	31	40	14	0.4	13	0.9	143	4.4	104
	A	371	11.8	33.6	24.9	30	56	79	85	14	0.4	13	0.7	141	4.4	104
VIII	B	442	13.9	40.3	15.2	20	...	26	16	8	0.4	7	0.6	137	4.2	105
	A	437	14.0	40.7	31.2	22	...	17	29	9	0.4	15	0.5	138	4.1	106
IX	B	518	16.8	48.1	21.1	24	94	29	32	12	0.3	18	0.9	140	4.4	103
	A	501	16.4	47.0	20.9	18	58	46	36	14	0.5	10	0.9	142	4.4	102
X	B	456	14.5	41.6	17.8	4	82	28	21	6	0.8	14	0.8	137	3.9	100
	A	432	13.3	38.7	21.3	21	73	31	21	6	0.3	14	0.8	137	4.5	101

... : Undetermined

## CLINICAL STUDIES WITH AZTHREONAM AGAINST COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHUTARO MIZUTANI, SHOZO HOSOKAWA, NAOMITSU NISHIMOTO, SUSUMU MIYOSHI  
NORIO IWAO, JUNZO HIGASHIMOTO and KENZO SHIOTA  
Department of Urology, Osaka Rosai Hospital (Sakai, Osaka)

Ten patients with complicated urinary tract infections, of which seven were cord bladders, were given Azthreonam at a daily dose of 2.0 g by intravenous drip infusion for 5 days, and following results were obtained.

Clinical results were excellent in one, moderate in 5 and poor in 4 cases. The overall effectiveness rate was 60%. In bacteriological results, eliminations of microorganisms were found in 3, replaced in 7, and unchanged in none of them. Five of the 11 replaced species were *E. faecalis*. During the treatment no side effects were observed subjectively or objectively, except for a case that showed a slight increase in transaminases.