

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

原田 益善・藤井 明・安野博彦・荒川 創一

片岡 陳正・守殿 貞夫・石神 襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

新合成 monobactam 系抗生剤である Azthreonam (SQ 26, 776) の尿路感染症に対する有用性を検討し以下の知見を得た。

(1) 尿路感染症分離菌に対する本剤の抗菌力 (10^6 /ml 接種 MIC 測定) は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *Proteus indole* 陽性菌, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* に対して CMZ をはるかに上回り, CPZ および LMOX に比し優れ, CAZ とほぼ同等またはやや上回る成績であった。

(2) 複雑性尿路感染症 36 例に本剤を使用し, UTI 薬効評価基準上, 著効 6 例, 有効 18 例, 無効 12 例で有効率 67% の成績を得た。

(3) 自他覚的副作用は 1 例に蕁麻疹が, 5 例 11% に軽度の臨床検査値の異常を認めた。

Azthreonam (SQ 26, 776) は米国スクイブ社で新しく開発された monobactam 系抗生物質である (Fig. 1)。本剤はグラム陰性桿菌および球菌に対しては強い抗菌力を有するが, グラム陽性菌および嫌気性菌には弱いという特徴をもっている¹⁾。本剤静注後の血中半減期は 1.6~2.0 時間で, 体内ではほとんど代謝を受けずに尿中に排泄され, その尿中回収率は投与後 24 時間までで約 60~70% である¹⁾。

著者らは本剤の基礎的検討とともに, 複雑性尿路感染症に対する有効性ならびに副作用を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

教室保存の尿路感染分離菌のうち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *Proteus indole* 陽性菌, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* の 8 菌種それぞれ 60 株に対する本剤, Ceftazidime (以下 CAZ), Cefoperazone (以下 CPZ), Latamoxef (以下 LMOX) および Cefmetazole (以下 CMZ) の MIC を測定し比較検討した。接種菌量は 10^8 /ml で, 日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

2. 成績

E. coli に対する本剤の MIC は極めて良好で, ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, 0.20 $\mu\text{g/ml}$ で全株が阻止された。他剤も比較的良好な MIC を示したが, 本剤に比べ 1~3 管程劣っていた (Fig. 2)。*K. pneumoniae* でも本剤の MIC は ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, そのほとんどが 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で阻止された。他剤のうちでは CAZ が比較的良好な MIC を示したが少数の耐性菌を

認め, CPZ, CMZ, LMOX では耐性菌が多く認められた (Fig. 3)。*C. freundii* に対しては本剤の MIC は ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と 3.12 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, 全株 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。本剤に比べ CAZ は 1 管, LMOX は 2 管, CPZ は 3 管程劣った MIC であり, CMZ は大部分が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した (Fig. 4)。*E. cloacae* では本剤の MIC は全株 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあり, CAZ より 1 管, CPZ および LMOX より 2~3 管, CMZ より 5~6 管まさる成績であった (Fig. 5)。*P. mirabilis* では本剤の MIC は全株 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあり, CAZ はほぼ同等の MIC を示し CPZ および LMOX は本剤より 2~3 管劣り, CMZ では 5~6 管劣っていた (Fig. 6)。*Proteus indole* 陽性菌では本剤の MIC は全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあり CAZ および LMOX より 1~2 管, CPZ より 2~3 管, CMZ より 5~6 管まさっていた (Fig. 7)。*S. marcescens* では本剤の MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, 全株 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止され CAZ より 1 管程まさっていた。CPZ および LMOX は本剤より 4 管程劣り,

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonam

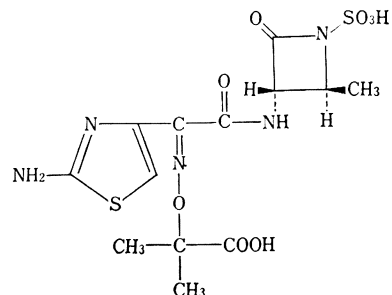


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates to Azthreonom, CAZ, CPZ, CMZ and LMOX

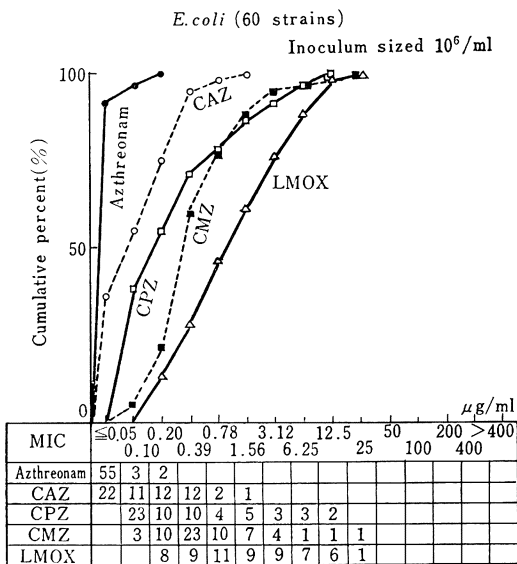


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates to Azthreonom, CAZ, CPZ, CMZ and LMOX

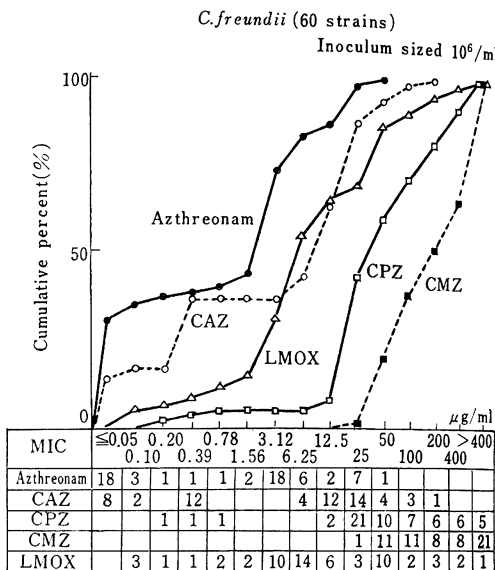


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates to Azthreonom, CAZ, CPZ, CMZ and LMOX

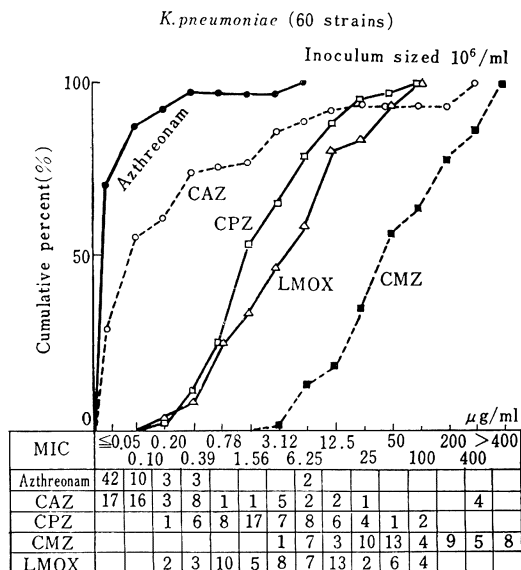
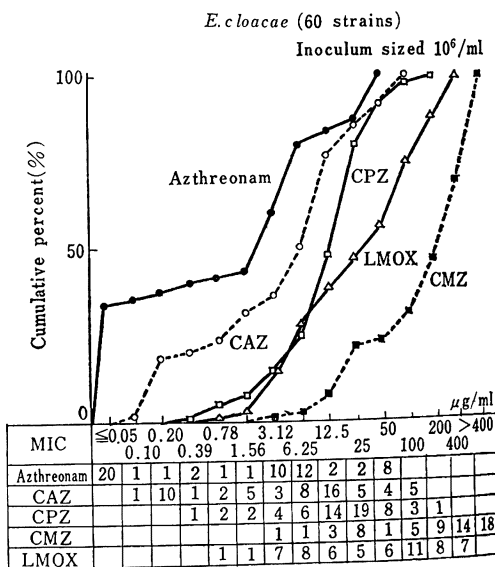


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates to Azthreonom, CAZ, CPZ, CMZ and LMOX



CMZ は耐性株が多かった (Fig. 8)。P. aeruginosa では本剤の MIC は 1.56 μ g/ml にピークを有し、大部分の株が 25 μ g/ml 以下で阻止され、CAZ もほぼ同等の成績であった。CPZ は 1~2 管、LMOX は 6 管程本剤より劣っており、CMZ は耐性株が多かった (Fig. 9)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

昭和 57 年 10 月より昭和 58 年 7 月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院に入院し、複雑性尿路感染症患者 36 例に本剤を投与した。方法

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates to Azthreonom, CAZ, CPZ, CMZ and LMOX

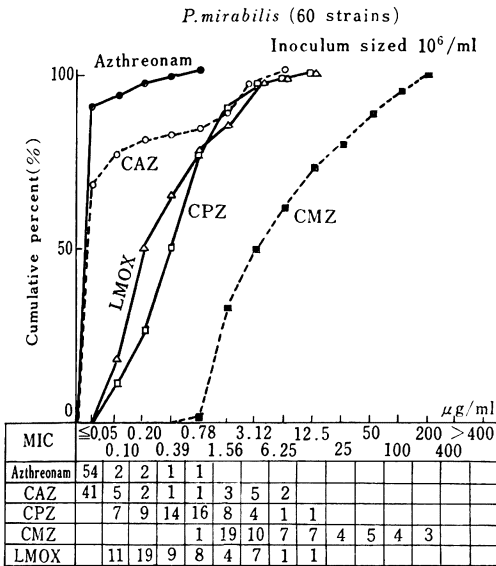


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates to Azthreonom, CAZ, CPZ, CMZ and LMOX

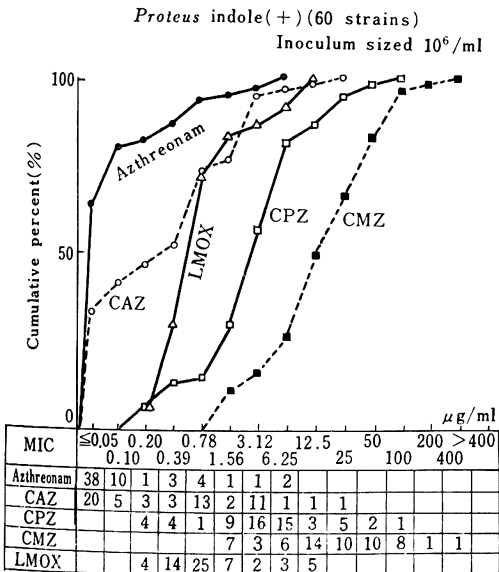


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates to Azthreonom, CAZ, CPZ, CMZ and LMOX

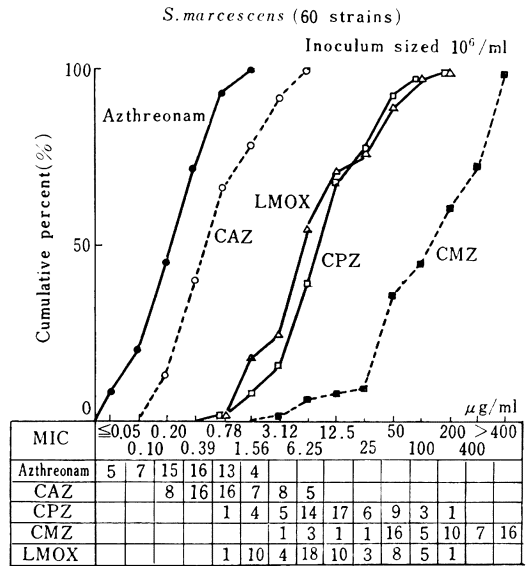
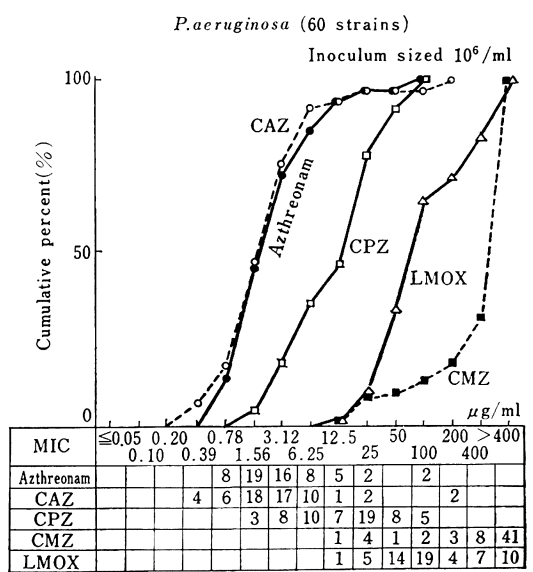


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates to Azthreonom, CAZ, CPZ, CMZ and LMOX



点滴静注で朝夕2回5日間投与で1回投与量はすべて1gである (Table 1)。効果判定は UTI 薬効評価基準第2版²⁾ および補遺に準じて行なった。

2. 成績

総合臨床効果は 36 例中, 著効 6 例, 有効 18 例, 無

効 12 例で総合有効率は 67% であった (Table 2)。病態群別にみた総合臨床効果は 1 群および 3 群で 57% とやや低い有効率であった (Table 3)。細菌学的効果では 39 株中 34 株が除菌され, 除菌率 87%, 存続したのは *P. aeruginosa* 15 株中の 5 株である (Table 4)。MIC

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with Azthreonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose ($\mu\text{g}/\text{day}$)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	72	♂	PPI BPH	—	G-2	1 × 2	DI	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁵	12.5 100	Poor	Poor	—	—
2	46	♀	CCP Hydronephrosis Neurogenic bladder	+	G-1	1 × 2	DI	5	##	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	—	—
3	67	♂	CCP Right renal stone	—	G-3	1 × 2	DI	5	±	<i>S. faecalis</i> Yeast	10 ⁷ 10 ³	>400	Poor	Poor	—	—
4	37	♂	CCC Bladder tumor	—	G-4	1 × 2	DI	5	+	<i>C. freundii</i> —	10 ⁶	25	Moderate	Poor	GOT22→50 GPT33→111	—
5	69	♂	CCP Bladder tumor	—	G-6	1 × 2	DI	5	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> —	10 ⁴ 10 ⁴	12.5 >400	Excellent	Excellent	—	—
6	73	♂	CCP Right renal stone	—	G-3	1 × 2	DI	5	±	<i>C. freundii</i> —	10 ⁷	50	Moderate	Good	—	—
7	51	♀	CCP Uterine cancer (Nephrostomy)	+	G-1	1 × 2	DI	5	##	<i>P. aeruginosa</i> Yeast	10 ⁷ 10 ⁶	50	Moderate	Excellent	—	—
8	70	♂	CCC Left renal pelvic tumor	—	G-4	1 × 2	DI	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	12.5 25	Poor	Good	—	—
9	68	♀	CCC Bladder tumor	—	G-4	1 × 2	DI	5	+	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	<0.10	Excellent	Excellent	—	—
10	39	♀	CCP Bladder tumor	—	G-3	1 × 2	DI	5	±	GNR <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ⁶	<100	Poor	Good	—	—
11	71	♂	CCP Both hydronephrosis	—	G-3	1 × 2	DI	5	+	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁴	12.5	Moderate	Good	GOT46→98 GPT17→46	—
12	54	♀	CCC Neurogenic bladder	—	G-4	1 × 2	DI	5	##	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	0.39 >100	Moderate	Excellent	—	—

CCC : Chronic complicated cystitis, CCP : Chronic complicated pyelonephritis, PPI : Post prostatectomy infection, BPH : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment

** After treatment

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

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with Aztreonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (g×/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI		
13	79	♂	PPI Bladder diverticulum	+ (Urethra)	G-1	1×2	DI	5	## +	<i>P. vulgaris</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷ 10 ⁵	0.20 0.20	Poor	Fair	—
14	69	♂	PPI BPH	—	G-6	1×2	DI	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	100 1.56 100	Poor	Poor	—
15	36	♂	CCP Right hydronephrosis	—	G-3	1×2	DI	5	++ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ³	100 100	Poor	Fair	—
16	67	♂	PPI BPH	—	G-2	1×2	DI	5	## +	<i>S. marcescens</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁶ 10 ⁴	1.56 0.20	Moderate	Fair	—
17	76	♂	PPI BPH	—	G-2	1×2	DI	5	## ±	<i>P. aeruginosa</i> Mold	10 ⁵ 10 ⁴	6.25	Moderate	Fair	—
18	45	♂	CCP Both renal stone	—	G-3	1×2	DI	5	## ±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	100	Moderate	Good	—
19	74	♀	CCP Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-1	1×2	DI	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	12.5 100 >100	Poor	Poor	—
20	64	♂	PPI BPH	—	G-2	1×2	DI	5	## +	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁵	1.56 100	Poor	Poor	—
21	66	♂	PPI BPH	—	G-2	1×2	DI	5	## ##	<i>E. cloacae</i> Yeast	10 ⁶ 10 ³	100	Poor	Fair	—
22	70	♂	CCC (PPI) BPH	—	G-2	1×2	DI	5	## +	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	50	Moderate	Good	—
23	55	♂	PPI BPH	—	G-2	1×2	DI	5	## +	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	>100	Moderate	Fair	—
24	41	♂	CCP Left renal stone	+ (Urethra)	G-1	1×2	DI	5	## —	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	0.39	Excellent	Good	—

CCC : Chronic complicated cystitis, CCP : Chronic complicated pyelonephritis, PPI : Post prostatectomy infection, BPH : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment

** After treatment

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

Table 1-3 Clinical summary of complicated UTI patients treated with Aztreonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (g × /day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
25	76	♂	CCC Prostatic cancer	+	G-1	1 × 2	DI	5	##	<i>P. putida</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	200 400	Poor	Poor	—	—
26	72	♂	PPI BPH	—	G-2	1 × 2	DI	5	##	<i>P. putida</i> Mold	10 ⁵ 10 ⁵	400	Poor	Poor	(PPI) 9→47	—
27	61	♂	PPI BPH	—	G-2	1 × 2	DI	5	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	6.25	Moderate	Good	—	—
28	74	♂	PPI BPH	—	G-2	1 × 2	DI	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	6.25	Moderate	Excellent	—	—
29	79	♂	PPI BPH	—	G-2	1 × 2	DI	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	6.25	Moderate	Good	—	—
30	81	♂	PPI Prostatic cancer	—	G-2	1 × 2	DI	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	12.5	Moderate	Good	—	—
31	69	♀	CCC Neurogenic bladder	—	G-6	1 × 2	DI	5	##	<i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	0.20 100	Moderate	Good	GOT22→47 BUN13→27	—
32	83	♂	CCP BPH	+	G-1	1 × 2	DI	5	##	<i>P. rettgeri</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁷	—	Moderate	Good	—	—
33	54	♂	CCP Urethral stenosis	—	G-3	1 × 2	DI	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—	—
34	75	♂	CCC Urethral stenosis	—	G-4	1 × 2	DI	5	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	6.25	Excellent	Excellent	—	—
35	79	♂	PPI BPH	—	G-2	1 × 2	DI	5	##	<i>H. alvei</i>	10 ⁵	—	Moderate	Good	—	—
36	67	♂	CCP (PPI) BPH	—	G-2	1 × 2	DI	5	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.39	Moderate	Fair	—	—

CCC : Chronic complicated cystitis, CCP : Chronic complicated pyelonephritis, PPI : Post prostatectomy infection, BPH : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment

** After treatment

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

Table 2 Overall clinical efficacy of Azthreonam in complicated UTI (1 g×2/day, 5-day treatment)

Bacteriuria	Pyuria			
	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	6	2	11	19 (53%)
Decreased				
Replaced	3	2	7	12 (33%)
Unchanged		2	3	5 (14%)
Effect on pyuria	9 (25%)	6 (17%)	21 (58%)	Patient total 36
Excellent		6 (17%)		Overall effectiveness rate 24 / 36 (67%)
Moderate		18		
Poor (Including Failure)		12		

Table 3 Overall clinical efficacy of Azthreonam classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	7 (19%)	2	2	3	57%
	2nd group (Post prostatectomy)	14 (39%)	0	10	4	71%
	3rd group (Upper UTI)	7 (19%)	1	3	3	57%
	4th group (Lower UTI)	5 (14%)	2	2	1	80%
	Sub total	33 (92%)	5	17	11	67%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (Catheter not indwelt)	3 (8%)	1	1	1	67%
	Sub total	3 (8%)	1	1	1	67%
Total		36 (100%)	6	18	12	67%

と細菌学的効果との関係を見ると、存続した *P. aeruginosa* の MIC は 12.5 µg/ml が 3 株、100 µg/ml が 2 株であったが、他の菌種では 100 µg/ml を超える MIC でも 100% の消失をみている (Table 5)。投与後出現菌は 7 菌種 13 株であった (Table 6)。自他覚的副作用については 45 例について検討され、1 例に蕁麻疹が認められたが投与中止にて消失した。本剤によると考えられる臨床検査値の異常が 5 例にみられ発現率は 11% であった。いずれも軽度で投与終了後正常に復している。

III. 考 察

近年いわゆる第 3 世代のセフェム剤が市販され各種の尿路感染症に対して頻用され、*Serratia*, *Pseudomonas*

などのいわゆるグラム陰性弱毒菌感染に対してその優れた抗菌力を発揮しているとはいえ、耐性株も少なからず認められる。本剤はこのような現況の中で、グラム陰性桿菌の産生する β-ラクタマーゼおよびデヒドロペプチダーゼに対して極めて安定であるという特徴を有する抗生剤として開発されたもので、従来の β-ラクタム剤と違い、活性中心としては β-ラクタム環のみを有する monobactam 系抗生剤であり、各種のグラム陰性菌に対し強い抗菌力を有するとされる³⁾。

今回も *P. aeruginosa* をはじめとする各種のグラム陰性桿菌に対し、その抗菌力において本剤は CMZ をはるかに上回り CPZ および LMOX に比べ明らかに優

Table 4 Bacteriological response to Azthreonom in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. faecalis</i>	4	4 (100%)	5
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>C. freundii</i>	2	2 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	15	10 (67%)	
<i>P. putida</i>	2	2 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	4	4 (100%)	
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)	
<i>H. alvei</i>	1	1 (100%)	
GNR	1	1 (100%)	
Total	39	34 (87%)	

* Regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response to Azthreonom treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)										Inoculum size 10^6 bacteria/ml	Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. faecalis</i>	1/1									3/3		4/4	
<i>E. coli</i>	4/4											4/4	
<i>K. pneumoniae</i>	1/1											1/1	
<i>E. cloacae</i>								1/1				1/1	
<i>C. freundii</i>						1/1	1/1					2/2	
<i>P. vulgaris</i>	2/2											2/2	
<i>P. rettgeri</i>										1/1		1/1	
<i>P. aeruginosa</i>				3/3	3/6		2/2	2/4				10/15	
<i>P. putida</i>									2/2			2/2	
<i>S. marcescens</i>			2/2		2/2							4/4	
<i>S. liquefaciens</i>			1/1									1/1	
<i>H. alvei</i>										1/1		1/1	
GNR										1/1		1/1	
Total	8/8		3/3		5/5	3/6	1/1	3/3	3/5	5/5	3/3	34/39	
%	100		100		100	50	100	100	60	100	100	87	

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 6 Strains* appearing after Azthreonom treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains	(%)
<i>S. epidermidis</i>	1	(8%)
<i>S. faecalis</i>	3	(23%)
<i>E. cloacae</i>	1	(8%)
<i>C. freundii</i>	1	(8%)
<i>P. aeruginosa</i>	2	(15%)
Yeast	3	(23%)
Mold	2	(15%)
Total	13	(100%)

* Regardless of bacterial count

れ, CAZ とほぼ同等またはやや上回る成績を示した。

臨床使用成績では1群および2群という難治性尿路感染症が比較的多いにもかかわらず, 67% という比較的良好な総合有効率が得られた。また細菌学的効果においても87% という良好な除菌率を示した。本剤のグラム陽性菌および嫌気性菌に対する *in vitro* における抗菌性は不良ではあるが⁹⁾, グラム陽性菌による単独菌感染例およびグラム陽性菌と陰性桿菌との混合感染例に対する臨床効果は比較的良好であった。これは本剤の尿中濃度が12時間にわたって76.2 μg/ml と比較的高く維持された⁹⁾ ためと考えている。

11% に臨床検査値の異常をみたものの, いずれも軽度であり, 投与終了後正常に復していること, 更に自他

覚的副作用の発現は1例のみで軽度であったことから, 今回の臨床的研究においては本剤の安全性に関して特別な問題は認められなかった。

以上より本剤はグラム陰性桿菌による尿路感染症に対し有用であることが示唆された。

文 献

- 1) Azthreonom 概要, 日本スクイブ株式会社, 東京, 1983
- 2) UTI 研究会: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。(第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 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, Azthreonom (SQ 26, 776), 抄録集, 東京, 1983

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AZTHREONAM (SQ 26, 776) IN THE UROLOGICAL FIELD

MASUYOSHI HARADA, AKIRA FUJII, HIROHIKO YASUNO, SOICHI ARAKAWA,
NOBUMASA KATAOKA, SADA O KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Kobe University School of Medicine
(Chief prof. JOJI ISHIGAMI)

Azthreonom (SQ 26, 776), an antibacterial agent and novel monocyclic β -lactam compound were carried out in urinary tract infections, and the following results were obtained.

(1) The antimicrobial activity of Azthreonom against various strains of clinical isolates (MIC, 10⁶/ml inoculation), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, indole-positive *Proteus* sp., *S. marcescens* and *P. aeruginosa*, was far superior to that of CMZ, and superior to that of CPZ and LMOX, but was similar or slightly superior to that of CAZ.

(2) Azthreonom was administered to 36 patients with complicated UTI. Clinical effects were evaluated as excellent in 6 cases, moderate in 18 cases and poor in 12 cases, and an overall clinical effectiveness rate was 67%.

(3) Side effect was observed in one case (wheal), and laboratory abnormalities were slightly observed in 5 cases (11%).