Azthreonam (SQ 26,776) の泌尿器科領域における使用経験

山田 潤・進藤和彦・金武 洋・草場泰之・森下直由
実藤 健・小川繁晴・来山敏夫・城代明仁・鈴 博司
浦 俊郎・野俣浩一郎・丸田直基・斎藤 泰
長崎大学医学部泌尿器科
(主任：斎藤 泰教授)

居原 健・林 幹男
日本赤十字社長崎原爆病院泌尿器科

計屋紘信・由良守司
国立嬉野病院泌尿器科

岩崎昌太郎・櫻木 勉
佐世保市立総合病院泌尿器科

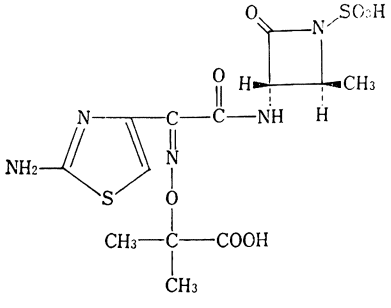
松崎幸康
十善会病院泌尿器科

丸田耕一
長崎労災病院泌尿器科

新しく開発された単環系 β-ラクタム抗生剤 Azthreonam を 40 例に投与し臨床効果，安全性および有用性を検討した。臨床効果は慢性複雑性尿路感染症では著効 21.4%，有効 53.6%，無効 25% であった。また，急性副睾丸炎3例に対しては，著効2例，有効1例であった。血液生化学検査では，1例に白血球減少，2例に GOT，GPT の上昇，1例に血清カリウムの上昇を認めた。白血球の減少は他剤との関係もあり不明であり，GOT，GPT の上昇もすぐに2例ともに改善した。血清カリウムの上昇は本剤とは関係ないと思われた。

Azthreonam は 1980 年米国スクイブ社で開発された新しい単環系 β-ラクタム抗生物質で，化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤は *P. aeruginosa* を含むグラム陰性の桿菌および球菌に対し強い抗菌力を示すとともに，グラム陰性菌が産生する各種 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[1]。今回我々は，長崎大学医学部泌尿器科およびその関連施設において泌尿器科領域各種感染症患者に本剤を投与する機会を得たのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonam



I. 投与対象・投与方法

長崎大学医学部泌尿器科およびその関連病院5施設の入院患者のうち泌尿器科領域各種感染症を有する 40 例に Azthreonam を投与した。年齢は 19 歳から 86 歳であり，男性 36 例，女性4例であった。投与方法は Azthreonam を1日2回，朝夕，点滴静注し，投与量は1日 2g で，投与期間は急性副睾丸炎3例が3日間，複雑性尿路感染症1例に2日間で，他 36 例は5日間であった。

II. 効果判定および副作用判定

原則として開始日と投与終了翌日に臨床症状の観察と検査を行なった。自覚症状として頻尿・排尿痛・発熱などを観察し，尿所見として白血球数測定・尿中細菌の菌種同定と菌数測定を行なった。臨床効果判定は，UTI

Table 1 Clinical summary of acute epididymitis cases treated with Azthreonam

Case	Age	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation Dr.	Side effects	Remarks
		Underlying condition	Dose (g/day)	Route	Duration			Species	Count			
1	23	L. acute epididymitis	2	I.V.	3	++	(−)	(−)	(−)	Excellent	(−)	
		(−)				(−)	(−)	(−)	(−)			
2	66	L. acute epididymitis	2	I.V.	3	++	++	*Enterococcus* *K. oxytoca*	$>10^5$	Good	(−)	
		BPH				−	++	*Enterococcus*	$>10^5$			
3	67	R. acute epididymitis	2	I.V.	3	+++	++	*E. coli*	$>10^5$	Excellent	(−)	
		BPH				−	++	(−)	(−)			

薬効評価基準（第二版）[2]およびその補遺[3]に準じ，尿中白血球数，細菌によって判定した。副作用についても同様に UTI 薬効評価基準に従った。

III. 結　　果

泌尿器科領域各種感染症 40 例のうち急性副睾丸炎3例，慢性複雑性尿路感染症 37 例に投与したが，UTI 薬効評価基準で臨床効果の判定できた症例は慢性複雑性尿路感染症 28 例で，除外の主な理由は，尿中細菌数や白血球の不足であった。除外症例は副作用のみ検討した。

急性副睾丸炎3例は主治医による判定では著効2例，有効1例で有効率 100% であった（Table 1）。

慢性複雑性尿路感染症 28 例では，著効6例，有効 15 例，無効7例で有効率 75.0% であった（Table 2, 3）。UTI 疾患病態群別効果では，第1群は 16 例で著効4例，有効9例，無効3例で有効率 81.3%，第2群は3例で有効1例，無効2例で有効率 33.3%，第3群は1例で，著効1例，有効率 100%，第4群は2例で有効2例，有効率 100% であり，第5群は4例で有効2例，無効2例で有効率 50%，第6群は2例で著効1例，有効1例で有効率 100% であった（Table 4）。

IV. 細菌学的効果

慢性複雑性尿路感染症（28 例）から分離された 34 株中，消失 26 株（76.5%），存続8株であった（Table 5）。

尿中分離菌の推移は 34 株中 26 株（76.5%）に菌の消失をみており，存続菌は *S. marcescens* 2 株，*P. aeruginosa* 2 株，*Enterococcus* 2 株，*P. maltophilia* 1 株，*S. epidermidis* 1 株であり，また使用後に *S. faecalis* 2 株，*S. epidermidis* 3 株，*Enterococcus* 3 株，*S. pneumoniae* 1 株，GNR 1 株，GNC 1 株が出現した（Table 6）。

V. 副　作　用

自他覚的には，副作用は認めなかった。生化学検査では Case 6, Case 28 の2例に GOT, GPT の上昇が投与後認められたが，Azthreonam 投与終了後7日目には GOT, GPT ともに正常化した。GOT, GPT の上昇は本剤との関係が考えられる。Case 8 に本剤投与後白血球の減少があったが他剤との併用もあり，本剤との関係は不明である。Case 34 には本剤投与後血清カリウムの上昇があったが，溶血などもあり本剤とは関係ないと思われた（Table 7, 8）。

IV. 考　　按

Azthreonam は新しく開発された monobactam 系（単環 β-ラクタム）抗生物質であり，全化学合成品である。本剤は静脈内投与では投与量に比例した充分な血中濃度が得られ，その半減期は 1.63〜1.85 時間である。また，本剤は体内でほとんど代謝を受けず，大部分が未変化体のまま尿中に排泄され，投与後 24 時間までの尿中回収率は 60〜70% である。今回我々は急性副睾丸炎3例，複雑性尿路感染症 28 例に使用したが急性副睾丸炎3例ともに臨床症状は改善し 100% の有効率であった。複雑性尿路感染症についてみると，UTI 薬効評価基準では著効6例，有効 15 例，無効7例で有効率 75.0% であったが，対象が基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症であることを考えると，良好な成績であるといえる。

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：UTI（尿路感染症）薬効評価基準（第2版）。Chemotherapy 28：321〜341，1980
3) UTI 研究会：UTI（尿路感染症）薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28：1351〜1358，1980

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

Case	Age	Sex	Diagnosis / Underlying condition	UTI group	Treatment: Dose (g/day)	Treatment: Route	Treatment: Duration	Pyuria	Bacteriuria: Species	Bacteriuria: Count	Evaluation: UTI	Evaluation: Dr.	Side effects
1	68	M	C.C.C. / Prostate cancer	G-5	2	D.I.	5	++ −	*C. freundii* *Enterococcus* *Enterococcus*	$>10^5$ $>10^5$	Poor	Fair	(−)
2	76	M	C.C.C. / Prostate cancer	G-5	2	D.I.	5	+++ +++	*S. marcescens* *Enterococcus* *S. marcescens* *Enterococcus*	$>10^5$ $>10^5$	Poor	Poor	(−)
3	68	M	Chr. pyelonephritis / R. ureteric tumor Bladder tumor	G-1	2	D.I.	5	+++ −	*S. marcescens* *S. epidermidis*	$>10^5$ 10^4	Moderate	Good	(−)
4	68	M	C.C.C. / R. ureteric tumor Bladder tumor	G-4	2	D.I.	5	+++ +++	*S. marcescens* *S. marcescens*	$>10^5$ 6×10^2	Moderate	Fair	(−)
5	83	M	C.C.C. / B.P.H.	G-2	2	D.I.	5	+++ +	*S. marcescens* *Enterococcus*	$>10^5$ $>10^5$	Poor	Fair	(−)
6	67	M	Chr. pyelonephritis / Bladder tumor	G-1	2	D.I.	5	+++ ++	*S. marcescens* G (−)	10^6 10^3	Moderate	Good	GOT ↑ GPT ↑
7	77	M	C.C.C. / B.P.H.	G-2	2	D.I.	5	+++ +++	*P. aeruginosa* (−)	10^6	Moderate	Good	(−)
8	73	F	Chr. pyelonephritis / Bladder tumor	G-1	2	D.I.	5	+++ ±	*S. marcescens* G (−)	10^6 10^3	Moderate	Good	Leukopenia

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

Case	Age	Sex	Diagnosis / Underlying condition	UTI group	Treatment: Dose (g/day)	Treatment: Route	Treatment: Duratinn	Pyuria	Bacteriuria: Species	Bacteriuria: Count	Evaluation: UTI	Evaluation: Dr.	Side effects
9	67	M	C.C.C. / Prostate cancer	G-1	2	D.I.	5	++++ / ++	*P. rettgeri* / (−)	10^6	Moderate	Good	(−)
10	74	M	C.C.C. / R. renal tumor	G-1	2	D.I.	5	++++ / −	*S. marcescens* / (−)	$>10^5$	Excellent	Good	(−)
11	67	M	C.C.C. / Penile tumor	G-6	2	D.I.	5	+ / −	*P. maltophilia* *P. aeruginosa* / *P. maltophilia* *P. aeruginosa*	2×10^4 10^2 / 少数 10^2	Moderate	Good	(−)
12	70	M	C.C.C. / Prostate cancer	G-1	2	I.V.	5	++ / +	*P. aeruginosa* / *P. aeruginosa*	10^7 / 10^7	Poor	Poor	(−)
13	70	M	Chr. pyelonephritis / L. ureteric tumor Bladder tumor	G-1	2	D.I.	5	+ / −	*Enterobacter* / *S. faecalis*	$>10^5$ / $>10^5$	Moderate	Fair	(−)
14	57	M	C.C.C. / Neurogenic bladder	G-6	2	D.I.	5	++ / −	*S. durans* *Staphylococcus* sp. / (−)	$>10^5$ $>10^2$	Excellent	Good	(−)
15	73	M	C.C.C. / Urethral stricture	G-5	2	D.I.	5	++++ / +	*Serratia* *Enterobacter* / *Staphylococcus*	$>10^5$ $>10^5$ / 2×10^2	Moderate	Moderate	(−)
16	80	M	Prostatitis / B.P.H.	G-2	2	I.V.	5	++++ / ++++	*P. rettgeri* / *Enterococcus*	10^6 / 10^6	Poor	Poor	(−)

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

Case	Age	Sex	Diagnosis / Underlying condition	UTI group	Treatment: Dose (g/day)	Treatment: Route	Treatment: Duration	Pyuria	Bacteriuria: Species	Bacteriuria: Count	Evaluation: UTI	Evaluation: Dr.	Side effects
17	83	M	Prostatitis / B.P.H.	G-4	2	I.V.	5	++++ / ++++	*P. aeruginosa* / (−)	10^6	Moderate	Good	(−)
18	60	M	C.C.C. / Vesico-rectal fistula	G-1	2	I.V.	5	++++ / ++++	*P. aeruginosa* / *Enterococcus*	10^6 / 10^6	Poor	Poor	(−)
19	68	M	C.C.C. Chr. pyelonephritis / B.P.H.	G-1	2	D.I.	2	± / ±	*S. faecalis* / (−)	$>10^5$	Moderate	Good	(−)
20	69	M	C.C.C. / B.P.H.	G-1	2	D.I.	5	+ / +	*S. epidermidis* / *S. epidermidis*	2×10^4 / 2×10^4	Poor	Poor	(−)
21	81	M	C.C.C. / Prostate cancer	G-1	2	D.I.	5	++++ / +	*P. morganii* / *S. faecalis*	10^6 / 10^6	Moderate	Good	(−)
22	19	M	C.C.C. / Neurogenic bladder	G-1	2	D.I.	5	++++ / −	*P. stuartii* / (−)	10^5	Excellent	Good	(−)
23	34	M	C.C.C. / Neurogenic bladder	G-1	2	D.I.	5	++++ / ±	*P. stuartii* / (−)	10^6	Moderate	Good	(−)
24	49	M	C.C.C. / Neurogenic bladder	G-1	2	D.I.	5	+++ / −	*Serratia* / (−)	10^6	Excellent	Good	(−)

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

Case	Age	Sex	Diagnosis / Underlying condition	UTI group	Treatment: Dose (g/day)	Treatment: Route	Treatment: Duration	Pyuria	Bacteriuria: Species	Bacteriuria: Count	Evaluation: UTI	Evaluation: Dr.	Side effects
25	19	M	C.C.C. / Neurogenic bladder	G-1	2	D.I.	5	±± / +	*P. stuartii* / *S. pneumoniae*	10^5 / 10^6	Moderate	Poor	(−)
26	62	F	C.C.C. / R. renal tumor	G-1	2	D.I.	5	±± / −	*S. marcescens* / (−)	10^5	Excellent	Excellent	(−)
27	80	M	C.C.C. / Prostate cancer	G-5	2	D.I.	5	±± / ±	*S. marcescens* *P. aeruginosa* / (−)	10^5 10^5	Moderate	Fair	(−)
28	43	M	Chr. pyelonephritis / R. ureteric stone	G-3	2	D.I.	5	+ / −	*S. hominis* / (−)	10^2	Excellent	Fair	GOT↑ GPT↑

Table 3 Overall clinical efficacy of Azthreonam in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	3	4	13 (46%)
Decreased	1		2	3 (11%)
Replaced	2	3	2	7 (25%)
Unchanged	1	1	3	5 (18%)
Efficacy on pyuria	10 (36%)	7 (25%)	11 (39%)	Case total 28

Excellent	61 (21.4%)	Overall effectiveness rate
Moderate	15 (53.6%)	21/28 (75.0%)
Poor	7 (25.0%)	

Table 4 Overall clinical efficacy of Azthreonam classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group	16	4	9	3	13/16 (81.3%)
	2 nd group	3		1	2	1/3 (33.3%)
	3 rd group	1	1			1/1 (100 %)
	4 th group	2		2		2/2 (100 %)
	Sub total	23	5	13	5	18/23 (78.3%)
Mixed infection	5 th group	4		2	2	2/4 (50.0%)
	6 th group	2	1	1		2/2 (100 %)
	Sub total	5	1	2	2	3/5 (60.0%)
Total		28	6	15	7	21/28 (75.0%)

Table 5 Bacteriological response to Azthreonam in complicated UTI

Isolates	No. of strain	Eradicated(%)	Persisted
S. marcescens	9	7 (77.8%)	2
P. acruginosa	6	4 (66.7%)	2
P. stuartii	3	3 (100 %)	
Enterococcus	2		2
Enterobacter	2	2 (100 %)	
Serratia	2	2 (100 %)	
P rettgeri	2	2 (100 %)	
C. freundii	1	1 (100 %)	
P. maltophilia	1		1
S. durans	1	1 (100 %)	
S. faecalis	1	1 (100 %)	
P. morganii	1	1 (100 %)	
S. epidermidis	1		1
S. hominis	1	1 (100 %)	
Staphylococcus sp.	1	1 (100 %)	
Total	34	26 (76.5%)	8

Table 6 Strains appearing after Azthreonam in complicated UTI

Isolates	No. of strains
S. faecalis	2
S. epidermidis	3
Enterococcus	3
S. pneumoniae	1
GNR	1
GNC	1
Total	11

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

Case No.	RBC ($\times 10^4$/mm^3)		WBC (/mm^3)		S-GOT (K.U.)		S-GPT (K.U.)		Al-P		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	254	220	5,800	5,600	64	76	54	58	156	166	14	15	0.5	0.5
2	280	268	4,200	5,200	28	22	21	14	1315	1444	15	11	0.8	0.8
3	339	342	6,000	8,100	14	15	10	7	177	167	15	12	1.2	1.2
4	316	319	9,000	5,800	27	25	21	24	213	206	17	11	1.3	1.3
5	438	412	12,600	7,700	28	27	41	41	220	207	19	18	0.8	0.8
6	377	392	5,700	5,200	19	63	10	43	7.6	7.2	15.9	16.7	1.1	1.2
7	418	390	9,000	4,800	34	24	14	17	25.6	9.0	24.5	12.2	1.1	0.9
8	389	448	5,400	2,600	19	37	13	20	6.8	10.0	16.6	13.6	1.0	0.8
9	240	213	4,200	4,800	32	18	28	8	15.5	15.8	18.7	19.2	1.3	1.0
10	348	348	7,900	4,100	21	22	16	12	139	108	18	14	1.0	1.4
11	439	422	4,600	4,100	15	15	6	7	225	210	13	12	0.7	0.7
12	412	412	5,900	9,400	28	33	10	17	10.5	17.4	12.4	17.7	0.9	0.9
13	329	341	4,800	4,000	29	25	10	17	157	165	9	9	0.9	0.8
14	374	385	7,600	8,000	21	22	8	10	117	120	25	24	1.3	1.2
15	459	455	5,800	5,600	47	38	33	26	171	182	23	8	1.1	0.7
16	379	363	5,000	4,400	22	29	23	23	5.5	6.6	24.6	27.2	1.4	1.3
17	325	305	4,100	3,400	16	23	21	16	6.3	5.4	20.5	25.4	1.5	1.3
18	358	377	11,800	17,200	26	24	12	16	8.1	15.4	10.2	17.4	1.0	1.0
19	448	405	11,800	7,700	14	16	19	16	282	253	12	14	0.8	0.8
20	492	400	5,400	6,200	16	13	22	10	122	96	26	16	1.3	1.2
21	334	336	4,400	3,200	11	14	1	6	239.3	260.2	13.8	9.6	0.7	0.7
22	437	434	7,500	5,600	13	20	9	10	7.3	6.5	5.8	5.6	0.6	0.51
23	467	471	4,500	4,800	17	15	23	25	9.1	9.6	8.8	9.9	0.85	0.86
24	468	477	7,500	7,100	10	15	6	10	5.6	5.3	8.5	8.4	0.72	0.73
25	490	495	4,900	4,600	16	10	7	6	6.7	6.9	10.5	10.2	0.75	0.81
26	384	349	5,100	4,500	12	13	9	8	11	10	22	19	1.5	1.3
27	407	370	7,700	9,700	19	27	10	11	270	265	15	19	1.4	1.4
28	416	407	3,900	5,100	15	54	9	59	199	202	20	13	1.4	1.0
29	444	430	24,200	18,000	19	20	11	12	198	188	16	17	1.1	1.2
30	371	363	10,700	5,700	13	14	9	12	172	150	13	18	0.8	0.8
31	284	246	8,700	5,100	14	14	25	16	25	16	15	10	1.3	1.1
32	347	306	12,600	9,000	24	12	31	16	296	253	21	14	1.0	0.9
33	458	424	7,500	4,400	35	37	23	31	283	356	17	19	1.3	0.8
34	293	304	13,600	3,900	22	20	28	27	96	90	87	70.2	6.8	4.7
35	350	347	8,300	8,900	12	17	4	6	155	199	27.7	26.0	1.5	1.5
36	350	379	5,900	5,200	28	26	31	25	165	142	21	13	1.0	0.9
37	378	354	6,100	6,800	25	28	19	22	1305	920	15	14	0.9	0.8
38	444	440	5,400	6,100	20	14	18	10	8.0	8.5	12.2	8.0	0.71	0.77
39	325	365	5,700	7,800	23	30	18	20	97	120	13	12	0.8	0.9
40	262	236	11,200	20,400	16	30	11	10	237	207	13	14	1.1	1.4

Table 8 Abnormal laboratory findings

Case No.		Before → After
6	GOT	19 → 63 U
	GPT	10 → 43 U
8	WBC	5,400 → 2,600
28	GOT	15 → 54 U
	GPT	9 → 59 U
34	S−K	3.8 → 5.7

CLINICAL EXPERIENCE OF AZTHREONAM IN UROLOGICAL INFECTIONS

Jun Yamada, Kazuhiko Shindo, Hiroshi Kanetake, Yasuyuki Kusaba, Naoyoshi Morishita, Takeshi Sanefuji, Shigeharu Ogawa, Toshio Kitayama, Akihito Jodai, Hiroshi Suzu, Toshio Ura, Koichiro Nomata, Naoki Maruta and Yutaka Saito
Department of Urology, Nagasaki University, School of Medicine
(Director : Prof. Y. Saito)

Ken Ihara and Mikio Hayashi
Department of Urology, Japan Red Cross Society
Nagasaki Atomic Bomb Hospital

Hironobu Hakariya and Morishi Yura
Department of Urology, Ureshino National Hospital

Shotaro Iwasaki and Tsutomu Sakuragi
Department of Urology, Sasebo City General Hospital

Yukiyasu Matsuzaki
Department of Urology, Juzenkai Hospital

Koichi Maruta
Department of Urology, Nagasaki Labour Accident Hospital

Azthreonam was administered to a total of 40 patients who were admitted to the departments of Urology of Nagasaki University Hospital and its relevant hospitals, and the results obtained were as follows :

1) Clinical efficacy of Azthreonam in acute epididymitis was excellent in 2 cases, good in 1 case. The efficacy rate was 100%.

2) Clinical efficacy of Azthreonam in chronic complicated urinary tract infections was excellent in 6 cases, moderate in 15 cases and poor in 7 cases. Overall efficacy rate was 75.0%.

3) Bacteriological response for 34 clinical isolates was as follows : eradicated, 26 strains ; persisted, 8 strains.

4) No side effect was observed in 40 cases, elevation of GOT and GPT was observed in 2 cases, elevation of serum potassium in 1 case, leukopenia in 1 case.