

## 急性単純性膀胱炎に対する抗菌薬単回療法

— Aztreonam 筋注療法 —

荒川 創一・高木 伸介・松本 修・守殿 貞夫

神戸大学泌尿器科\*

広岡九兵衛・島谷 昇・井上 隆朗・田中 宏和

関西労災病院泌尿器科

片岡 頌雄・松下 全巳・稲葉 洋子

市立西脇病院泌尿器科

大島 秀夫・永田 均・岩本 孝弘

兵庫県立加古川病院泌尿器科

山中 望・今井 敏夫

神鋼病院泌尿器科

安室 朝三・浜見 学・仙石 淳・大岡 均至

兵庫県立尼崎病院泌尿器科

伊藤 登・中川 泰始・上原 秀規

社保神戸中央病院泌尿器科

大部 亨・吉村 光司

明石市民病院泌尿器科

岡田 泰長・川井田 徳之

赤穂市民病院泌尿器科

小川 隆義・佐久間 孝雄

兵庫県立柏原病院泌尿器科

石神 襄次・梅津 敬一・山下真寿男

国立神戸病院泌尿器科

片岡 陳 正

神戸大学医療技術短期大学部微生物学

(平成元年7月27日受付・平成元年8月21日受理)

急性単純性膀胱炎に対する aztreonam (AZT) 1 g 単回筋肉内投与の有効性、安全性につき、ofloxacin (OFLX) 300 mg 3日間連続経口投与を対照として検討し、以下の成績を得た。

- 1) UTI 基準による3日目の総合臨床効果(有効率)は、AZT群で41例中95.1%、OFLX群で44例中93.2%と両群で同等の成績であった。
  - 2) 細菌学的効果(菌消失率)はAZT群で86.4%(38/44)、OFLX群で91.1%(41/45)と差を認めなかった。
  - 3) 主治医判定による再発率は、AZT群0%(0/16)、OFLX群14.3%(2/14)であった。
  - 4) 副作用および臨床検査値異常は両群とも全例で認めなかった。
- 以上の成績から、急性単純性膀胱炎に対するAZT 1 g 単回筋注療法は有用と考えられた。

**Key words :** One-shot therapy, Acute uncomplicated cystitis, Aztreonam, Ofloxacin

急性単純性膀胱炎は、一般臨床医にとってはよく遭遇する疾患であり、罹患年齢の大部分が性活動期の20～40歳の女性で、全体の75%を占めるとされている<sup>1)</sup>。

本疾患の起炎菌は *Escherichia coli* が約80%と大多数を占め<sup>2)</sup>、治療は本菌に感受性のある経口抗菌薬3日間投与方法などにより外来通院の形で行なわれるが、一部で抗菌薬単回療法も試みられている。

ところで経口剤の単回療法では、難点としてコンプライアンス、個体による生物学的利用率(腸管からの吸収等)のバラツキおよび胃腸障害などの問題が挙げられる。これらの点を考慮すると注射剤による単回療法の方がより確実な治療効果を期待し得ると考えられる。

今回著者らは、aztreonam (AZT) の単回筋注投与による治療効果を ofloxacin (OFLX) の分3・連続3日経口投与の治療効果と比較検討した。

## 1. 試験方法

### 1. 対象および患者条件

対象は昭和63年6月から昭和63年12月までの7か月間に神戸大学医学部付属病院泌尿器科および協病院泌尿器科に来院した急性単純性膀胱炎患者で、UTI薬効評価基準第3版<sup>3)</sup>(以下UTI基準)に規定された以下の条件を満たす症例とした。

- 1) 年齢が16歳以上70歳未満の女性
- 2) 自覚症状として排尿痛を有するもの
- 3) 投与前膿尿 $\geq 10$ コ/hpf
- 4) 投与前生菌数 $\geq 10^4$ コ/ml
- 5) 発症よりの経過が2週間以内のもの

ただし、次の項目のいずれかを有する症例は除外することにした。

- 1) AZT 皮内反応陽性患者およびAZTによるショックの既往歴のある患者
- 2) ペニシリン系、セファロスポリン系薬剤およびOFLXに過敏症の既往歴のある患者
- 3) 気管支喘息、湿疹、蕁麻疹等のアレルギー性

疾患を起こしやすい体質の患者

- 4) 高度の肝および腎障害のある患者
  - 5) 妊娠または妊娠する可能性のある患者
  - 6) その他主治医が不適当と判断した患者
2. 使用薬剤および割り付け

AZT群：診断された日に1g1回のみ筋注、OFLX群：1日300mg分3、3日連続経口投与とし、両群を封筒法にて無作為に1ブロック両群2症例ずつの4症例に割り付けた。

### 3. 臨床効果の評価

自覚症状(排尿痛)、膿尿および細菌尿を評価項目とし、UTI基準に従って観察、評価した。総合臨床効果は3日目、7日目に判定した。再発判定については7日目に著効と判定された症例につき、さらに1週間休薬後(14日目)に再発の有無を観察した。なお、UTI基準では急性単純性膀胱炎の投薬期間は3日となっているが、AZT群では診断された日の単回投与のみとし、効果は3日目に判定するという形で本基準を準用した。

### 3. 細菌学的同定とMIC

尿中の細菌はすべてDip slide法(ウリカルト)により分離し、各施設で菌数の測定を行なったのち、神戸大学医療技術短期大学部衛生技術学科微生物学教室に送付し、菌種の同定並びにAZT、OFLXのMICを測定した。MICの測定は日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>に従い、接種菌量 $10^6$  cells/mlで行なった。

### 5. 安全性および有用性の評価

安全性については再来の得られた症例の全てを対象とし、自覚的副作用の有無を検討すると共に、一部の症例では臨床検査値の変動につき検討した。

有用性の評価は臨床効果と安全性とを勘案し、case card上の「非常に満足」と「非常に不満」を両端とするアナログスケール上の適切な位置に「/」印を主治医が記入し、非常に不満を起点としてそれからの距離で評

Table 1. Number of cases analysed

Drug	Total No. of cases	No. of cases evaluated for clinical efficacy	No. of cases evaluated for side effects	No. of cases evaluated for laboratory findings
AZT	61	41	57	8
OFLX	60	44	60	3
Total	121	85	117	11

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

Table 2. Reasons for exclusion and drop-out

Reasons		AZT	OFLX
Exclusion	No visit after initial consultation	4	0
Drop-out	Not a target disease	2	0
	Infection with YLO	0	1
	Over 70 years old	1	1
	Male	0	3
	Bacteriuria less than 10 <sup>4</sup> cells/ml	7	6
	Pyuria less than 10 cells/hpf	1	1
	No pain on urination	2	0
	No test after administration	3	2
	Over total dosage	0	2
	Sub-total	16	16
Total		20	16

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

価した。

## 6. 解析方法

解析の検定法は、データの内容により $\chi^2$ 検定またはu検定を用い、有意水準は両側5%とした。

## II. 試験成績

### 1. 検討症例 (Table 1)

総投与症例121例で、その内訳はAZT群61例、OFLX群60例であった。この内、臨床効果解析対象例は除外・脱落例36例 (Table 2.)を除く85例 (AZT 41例、OFLX 44例)であり、副作用については除外例 (初診以後来院せず: 4例)を除く117例 (AZT群57例、OFLX群60例)で検討した。

臨床検査値の変動は、11例 (AZT群8例、OFLX群3例)について検討した。

### 2. 背景因子 (Table 3)

臨床効果を判定した症例の背景因子として年齢、本試験直前の化学療法の有無、排尿痛・膿尿の程度、尿

中総菌数について検討したが両群間に有意の偏りは認められなかった。

### 3. 投与前分離菌 (Table 4)

薬剤投与前分離菌の分布は、両群ともに *E. coli* が最も多く、全体の分布に差は認められなかった。

AZT群とOFLX群の投与前分離菌に対するAZTおよびOFLXの各々のMIC分布を見ると、OFLX群に対するAZTのMICの方がAZT群のそれと比較し、有意に高感受性菌が分布していた (Fig. 1)。このことはAZTにとって不利な背景要因であるが、解析時、特に修正しないこととした。

### 4. 臨床効果

UTI基準3日目判定はAZT群41例、OFLX群44例、7日目判定ではAZT群30例、OFLX群24例で行なわれた。

#### (1) 総合臨床効果 (Table 5)

3日目AZT群の成績は、著効24例 (58.5%)、有効

Table 3. Background characteristics

Characteristic		AZT	OFLX	Statistical analysis
Age (yrs)	~19	1	1	NS
	20~29	3	11	
	30~39	4	8	
	40~49	9	7	
	50~59	10	5	
	60~69	12	9	
	70~	2	3	
Chemotherapy before treatment	+	41	44	
	-	0	0	
Pain on urination	+	0	2	NS
	-	27	28	
	+	14	14	
Pyuria (cells/hpf)	+	22	17	NS
	-	16	17	
	+	3	10	
Bacteriuria (cells/ml)	10 <sup>7</sup>	12	13	NS
	10 <sup>6</sup>	9	8	
	10 <sup>5</sup>	14	15	
	10 <sup>4</sup>	6	8	

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

NS : not significant

15例(36.6%), 無効2例(4.9%), OFLX群では, 著効30例(68.2%), 有効11例(25.0%), 無効3例(6.8%)であり, 有効率(著効+有効)はAZT群95.1%, OFLX群93.2%で有意差を認めなかった。7日目ではAZT群で著効24例(80.0%), 有効5例(16.7%), 無効1例(3.3%), OFLX群では, 著効18例(75.0%), 有効6例(25.0%)であり, 有効率はAZT群96.7%, OFLX群100%で有意差を認めなかった。

## (2) 排尿痛に対する効果 (Table 6)

3日目判定において, AZT群では消失38例(92.7%), 軽快2例(4.9%), 不変1例(2.4%), OFLX群では消失41例(93.2%), 軽快2例(4.5%), 不変1例(2.3%)であった。7日目判定では, AZT群では消失29例(96.7%), 軽快1例(3.3%), OFLX群で消失24例(100%)といずれの判定日においても両群に有意差は認められず, 7日目における軽快率(消失+軽快)はいずれも100%であった。

## (3) 膿尿に対する効果 (Table 7)

3日目判定においては, AZT群では正常化33例(80.5%), 改善6例(14.6%), 不変2例(4.9%), OFLX群では正常化33例(75.0%), 改善5例(11.4%), 不変6例(13.6%)と改善率(正常化+改善)においてAZT群にやや優れる傾向があったが, 有意差は認めなかった。7日目判定では, AZT群で正常化27例(90.0%), 改善1例(3.3%), 不変2例(6.7%), OFLX群で正常化22例(91.7%), 改善0例, 不変2例(8.3%)と両群の改善率に有意差を認めなかった。

## (4) 細菌尿に対する効果 (Table 8)

3日目判定における消失率(陰性化+菌交代)が, AZT群で75.6%, OFLX群で93.2%とOFLX群に優れる傾向があったが, 7日目判定では, AZT群83.3%, OFLX群91.7%と有意差を認めなかった。

## (5) 投与前分離菌別細菌学的効果 (Tables 9, 10)

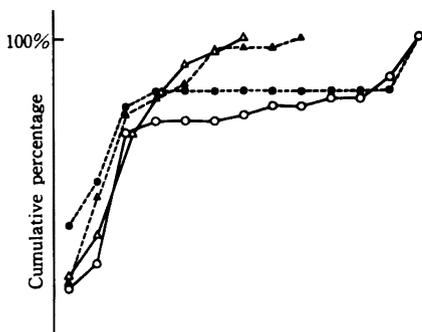
菌消失率は, AZT群86.4%(38/44), OFLX群91.1%(41/45)と有意差は認めなかった。グラム陰性菌に限った場合, AZT群で89.2%(33/37), OFLX群で91.9%(34/37), グラム陽性菌ではAZT群71.4%

Table 4. Organisms isolated from urine before treatment

Organism	AZT	OFLX	Statistical analysis
<i>Escherichia coli</i>	29	33	NS
<i>Proteus mirabilis</i>	3	0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	
Other GNR	1	1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0	NS
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	4	
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1	
Other GPC	1	3	
GNR	37	37	NS
GPC	7	8	
Total	44	45	

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

NS : not significant



Substrate	Drug	50.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total	Statistical analysis		
A) AZT	○-○	7	4	19	2			1	1		1		3	6	44	A:B	C:D	A+B:C+D
B) OFLX	●-●	17	6	12	2									8	45	$P=0.041$		
C) AZT	△-△	9	6	15	6	4	2	2							44		$P=0.386$	$P=0.564$
D) OFLX	▲-▲	8	13	12	3	2	6			1					45	$(P<0.05)$	NS	NS

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin,

NS : not significant

Fig. 1. Distribution of susceptibility of isolates on Day 3

(5/7), OFLX 群 87.5% (7/8) といずれも有意差を認めなかった。

#### (6) 再発判定 (Table 11)

UTI 基準による再発検討症例は AZT 群 10 例, OFLX 群 9 例でいずれも再発を認めなかった。ただし, 主治医判定での再発率は AZT 群 0% (0/16), OFLX 群 14.3% (2/14) であり, OFLX 群に 2 例再発をみた。またこの再発とされた 2 例は UTI 基準判定

では脱落であった。

#### 5. 副作用 (Tables 12, 13)

自他覚的副作用および臨床検査値異常変動は両群とも全例でみられなかった。

#### 6. 主治医による臨床効果と有用性 (Table 14)

臨床効果については, AZT 群では著効 26 例 (63.4%), 有効 13 例 (31.7%), 無効 2 例 (4.9%), OFLX 群で著効 31 例 (70.5%), 有効 10 例 (22.7%),

Table 5. Overall clinical efficacy (UTI)

	Drug	No. of cases	Excellent (%)	Moderate (%)	Poor (%)	Efficacy rate	Statistical analysis
Day 3	AZT	41	24 (58.5)	15 (36.6)	2 (4.9)	95.1%	NS
	OFLX	44	30 (68.2)	11 (25.0)	3 (6.8)	93.2%	
Day 7	AZT	30	24 (80.0)	5 (16.7)	1 (3.3)	96.7%	NS
	OFLX	24	18 (75.0)	6 (25.0)	0 (-)	100 %	

Efficacy rate : excellent+moderate/total cases

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

NS : not significant

Table 6. Effect on micturition pain

	Drug	No. of cases	Resolved (%)	Improved (%)	Persisted (%)	Efficacy rate	Statistical analysis
Day 3	AZT	41	38 (92.7)	2 (4.9)	1 (2.4)	97.6%	NS
	OFLX	44	41 (93.2)	2 (4.5)	1 (2.3)	97.7%	
Day 7	AZT	30	29 (96.7)	1 (3.3)	0 (-)	100 %	NS
	OFLX	24	24 (100)	0 (-)	0 (-)	100 %	

Efficacy rate : resolved+improved/total cases

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

NS : not significant

やや有効 2 例 (4.5%), 無効 1 例 (2.3%) であり, 有効率は AZT 群 95.1% (39 例), OFLX 群 93.2% (41 例) と有意差は認めなかった。

有用性については, 平均値で AZT 群  $8.7 \pm 1.5$ , OFLX 群  $8.9 \pm 1.3$  と有意差を認めなかった。

#### 7. グラム陰性菌関与例に対する検討

グラム陰性菌関与例は AZT 群 35 例, OFLX 群 36 例で各々全体の 85.4%, 81.8% を占めた。以下にそれらに対する成績を示す。

##### (1) 総合臨床効果 (Table 15)

有効率は, 3 日目判定で AZT 群 100% (35/35), OFLX 群 94.4% (34/36), 7 日目判定で AZT 群

100% (26/26), OFLX 群 100% (20/20) と共に有意差を認めなかった。

##### (2) 排尿痛に対する効果 (Table 16)

軽快率は, 3 日目判定で, AZT 群 97.1% (34/35), OFLX 群 100% (36/36), 7 日目判定で AZT 群 100% (26/26), OFLX 群 100% (20/20) と共に有意差を認めなかった。

##### (3) 膿尿に対する効果 (Table 17)

改善率は, 3 日目判定で, AZT 群 100% (35/35), OFLX 群 88.9% (32/36), 7 日目判定で AZT 群 100% (26/26), OFLX 群 90.0% (18/20) で, 共に AZT 群がやや優れていたが, 有意差は認めなかった。

Table 7. Effect on pyuria

	Drug	No. of cases	Cleared (%)	Decreased (%)	Unchanged (%)	Efficacy rate	Statistical analysis
Day 3	AZT	41	33 (80.5)	6 (14.6)	2 (4.9)	95.1%	NS
	OFLX	44	33 (75.0)	5 (11.4)	6 (13.6)	86.4%	
Day 7	AZT	30	27 (90.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	93.3%	NS
	OFLX	24	22 (91.7)	0 (-)	2 (8.3)	91.7%	

Efficacy rate : cleared+decreased/total cases

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

NS : not significant

Table 8. Effect on bacteriuria

	Drug	No. of cases	Eliminated (%)	Decreased (%)	Replaced (%)	Unchanged (%)	Efficacy rate	Statistical analysis
Day 3	AZT	41	29 (70.7)	3 (7.3)	2 (4.9)	7 (17.1)	75.6%	+
	OFLX	44	39 (88.6)	0 (-)	2 (4.5)	3 (6.8)	93.2%	
Day 7	AZT	30	25 (83.3)	4 (13.3)	0 (-)	1 (3.3)	83.3%	NS
	OFLX	24	20 (83.3)	0 (-)	2 (8.3)	2 (8.3)	91.7%	

Efficacy rate : eliminated+replaced/total cases

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

+ :  $p < 0.1$  (AZT < OFLX)

NS : not significant

## (4) 細菌尿に対する効果 (Table 18)

消失率は、3日目判定で、AZT群 80.0% (28/35), OFLX群 91.7% (33/36), 7日目判定で AZT群 84.6% (22/26), OFLX群 95.0% (19/20) で、共に OFLX群がやや優れていたが、有意差は認めなかった。

## (5) 主治医判定 (Table 19)

臨床効果 (有効率) については、AZT群 100% (35/35), OFLX群 97.2% (35/36) と有意差を認めなかった。

有用性についても AZT群  $8.9 \pm 1.0$ , OFLX群  $9.0 \pm 0.8$  と有意差を認めなかった。

## 8. AZT と OFLX の尿中濃度 (Fig. 2)

AZT 1g 筋注, OFLX 100mg 単回経口投与後の尿中濃度を (Fig. 2) に示す。

今回の *E. coli* に対する両剤の  $MIC_{80}$  値と尿中濃度の関係を見ると、両剤とも最高濃度を示す投与後 2~4 時間において、AZT の濃度は  $3,071 \mu\text{g/ml}$  で  $MIC_{80}$  値 ( $0.2 \mu\text{g/ml}$ ) の 15,000 倍、OFLX は  $115.3 \mu\text{g/ml}$  で  $MIC_{80}$  値 ( $0.2 \mu\text{g/ml}$ ) の 580 倍となる。両剤の尿中濃度/ $MIC_{80}$  値を比較すると、AZT は OFLX の約 27 倍となる。同様に、投与後 6~8 時間では AZT の尿中濃度は  $480 \mu\text{g/ml}$  で 2,400 倍、OFLX は

Table 9. Bacteriological response on day 3

Isolate	Drug	No. of strains	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Eradication rate (%)
<i>Escherichia coli</i>	AZT	29	23	2	2	2	86.2
	OFLX	33	31	0	0	2	93.9
<i>Proteus mirabilis</i>	AZT	3	3	0	0	0	100
	OFLX	—	—	—	—	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	AZT	3	3	0	0	0	100
	OFLX	3	2	1	0	0	66.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AZT	1	1	0	0	0	100
	OFLX	—	—	—	—	—	—
Other GNR	AZT	1	0	0	1	0	100
	OFLX	1	1	0	0	0	100
Sub-total	AZT	37	30	2	3	2	89.2
	OFLX	37	34	1	0	2	91.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	AZT	2	1	0	0	1	50.0
	OFLX	—	—	—	—	—	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	AZT	4	3	0	0	1	75.0
	OFLX	4	3	0	1	0	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	AZT	—	—	—	—	—	—
	OFLX	1	0	1	0	0	0
Other GPC	AZT	1	1	0	0	0	100
	OFLX	3	1	0	2	0	100
Sub-total	AZT	7	5	0	0	2	71.4
	OFLX	8	4	1	3	0	87.5
Total	AZT	44	35	2	3	4	86.4
	OFLX	45	38	2	3	2	91.1

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

74.5  $\mu\text{g/ml}$  で 370 倍となり, AZT は OFLX の約 6.5 倍になる。AZT は投与後 12 ~ 24 時間でも 17.9  $\mu\text{g/ml}$  と, MIC<sub>90</sub> 値の 90 倍の濃度を維持している。

### III. 考 案

急性単純性膀胱炎の治療の基本は, *E. coli* に十分な抗菌活性を有し, かつ安全性の高い抗菌薬を用い, 水分を多量に摂取させ, 頻回に排尿させることにある。

ampicillin, cephalexin を始めとするいわゆる初期の  $\beta$ -lactam 剤を初めとし, 最近の cefuroxime-axetil, cefixime などの new oral cephem といわれ

るものは抗菌力において *E. coli* に十分な条件を備えている。また, 経口合成抗菌剤として nalidixic acid に始まる quinolone 剤も (最近の new quinolone と呼ばれるものはもちろん) 本疾患に 100% 近い有効性を示している。

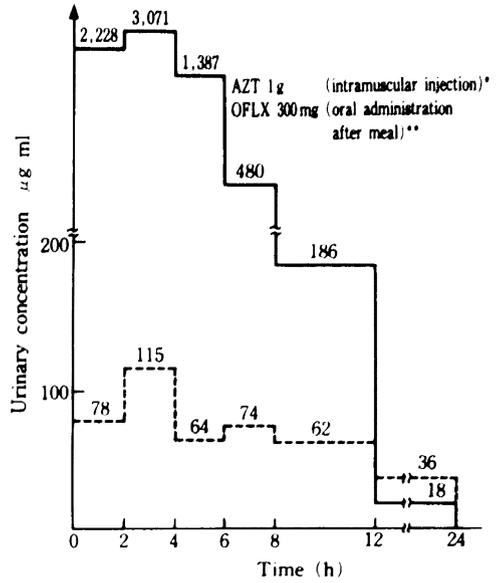
このように経口薬で十分な効果が得られることは, 外来治療には合目的である。しかし, 忍容性という面から, 一般に数%の症例に胃腸障害がみられ, 十分な服薬が行なえないこともしばしば経験する。服薬の忘れ, 患者の判断による服薬不履行など, 医師にとって

Table 10. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Drug	No. of strains	Bacteriological response		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
			eradicated	persisted	$\leq 0.05$	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>Escherichia coli</i>	AZT	29	25	4	3/5	4/4	14/15	1/2										
	OFLX	33	31	2	7/8	12/12	10/11	1/1										
Other GNR	AZT	8	8	0	1/1	4/4	1/1	1/2										
	OFLX	4	3	1	1/1	1/1	1/1	1/2										
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	AZT	4	3	1														
	OFLX	4	4	0					1/1	3/3								2/2 1/2
Other GPC	AZT	3	2	1	1/1													
	OFLX	4	4	0					1/1	2/2								1/1 1/1 1/1
Total	AZT	44	38	6	5/7	4/4	18/19	1/2										
	OFLX	45	41	3	7/8	13/13	11/12	2/3	2/2	6/6	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	3/3	4/6	0/1

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

(Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)



AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

\* NAKASHIMA M. et al. : Rinshouyaku 16 : 409-416, 1985<sup>9)</sup>

\*\* ICHIHARA N. et al. : Chemotherapy 32 (S1) : 118-149, 1984<sup>10)</sup>

Fig. 2. Urinary excretion of aztreonam and ofloxacin

は不確実性を免れないこと、また消化管からの吸収の個体差、薬剤によっては制酸剤との併用による吸収阻害がみられることなど、均一な薬効の見積りが必ずしも期待できない要素を多分に含んでいる。

これらの問題点を解決する手段として、注射薬での治療の利点を考えると、1) 単回投与で効果が期待できること、2) 医師の処方量が確実に投薬されること、3) 吸収の個体差が小さいこと、4) 消化器系の副作用の発現率が低いこと、5) 薬剤によっては低コストで治療できる場合のあること、などである。

このような観点から、今回著者は本疾患に AZT の単回投与治療を試み、その有用性を検討した。AZT を選択した理由は、1) *E. coli* をはじめグラム陰性菌に強い抗菌活性を有する<sup>9)</sup>、2) 筋肉内投与で十分な吸収が得られる、3) 高い尿中濃度が得られ尿中排泄率も良好である<sup>9)</sup>、4) 安全性が高い<sup>7)</sup>、5) 全合成であり、筋注時の痛みが軽度である、6) penicillin あるいは cephem 系抗生物質との間に免疫学的交叉反応性を示さず、アレルギー反応が少ない<sup>9)</sup> ことなどが挙げられる。本検討では、AZT 単回療法の有用性を客観的に評価するため、本疾患治療の経口薬として最も優れた実績を有すると考えられる OFLX の3日間投与を対象として比較することとした。その結果、UTI 薬効

Table 11. Recurrence evaluation

	Drug	No. of cases	None (%)	Definite (%)	Unevaluable (%)	Recurrence rate	Statistical analysis
UTI	AZT	10	10 (100)	0 (-)	0 (-)	0%	NS
	OFLX	9	9 (100)	0 (-)	0 (-)	0%	
Doctors	AZT	16	16 (100)	0 (-)	0 (-)	0%	NS
	OFLX	14	12 (85.7)	2 (14.3)	0 (-)	14.3%	

Recurrence rate : definite/total cases

UTI : judged by the Japanese UTI Committee's criteria

Doctors : judged by doctors

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

NS : not significant

Table 12. Side effects

Drug	No. of cases examined for side effects	No. of cases with side effects	Rate of appearance
AZT	57	0	0
OFLX	60	0	0

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

Table 13. Abnormal laboratory findings

Drug	No. of cases examined for abnormal laboratory findings	No. of cases with abnormal laboratory findings	Rate of appearance
AZT	8	0	0
OFLX	3	0	0

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

評価基準による判定で、AZT 群の効果は 3 日目判定で著効 58.5%、有効 36.6%、無効 4.9%、総合有効率 95.1%と優れ、対象の OFLX 群の 93.2%と差がなかった。また、AZT 群の 7 日目判定での著効率は 80.0%、有効率 96.7%とやはり OFLX と同等であった。分離菌別の細菌学的効果は、3 日目のグラム陰性菌では、AZT 群で 89.2%、OFLX 群で 91.9%、グラム陽性菌では、それぞれ 71.4%、87.5%と共に差を認めず同等の除菌効果を示した。また、7 日目のグラム陰性菌では、AZT 群 96.3%、OFLX 群 95.0%、グラム陽性菌では、それぞれ 75.0%、80.0%が除菌され共に差が認められなかった (Table 20)。

再発に関しては、AZT 群では UTI 基準判定、主治医判定いずれにおいても全例再発なしであったのに対し、OFLX 群では主治医判定で 2 例 (14.3%) に再発ありとされた。一般に単回投与の場合、臨床的に十分な反応が得られても再発が起こりやすいのではとの懸念が持たれるが、今回の成績では AZT 群に再発は認められていない。荒川らの報告<sup>9)</sup>では急性単純性膀胱炎における経口抗菌薬治療後短期間での再発率は 0~10%とされており、本疾患では治癒とみなして服薬を終了して 1~2 週間後にもう一度検尿して再発の有無を確認することが不可欠である。なお昭和 58 年に行なわれた OFLX と pipemidic acid の二重盲検比較試

Table 14. Evaluation by doctors

	Drug	No. of cases	Excellent (%)	Good (%)	Fair (%)	Poor (%)	Efficacy rate	Statistical analysis
Clinical efficacy	AZT	41	26 (63.4)	13 (31.7)	0 (-)	2 (4.9)	95.1%	NS
	OFLX	44	31 (70.5)	10 (22.7)	2 (4.5)	1 (2.3)	93.2%	
	Drug	No. of cases	Average	SD				Statistical analysis
Usefulness	AZT	41	8.7	1.5				NS
	OFLX	44	8.9	1.3				

Efficacy rate : excellent+good/total cases  
 AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin  
 NS : not significant, SD : standard deviation

Table 15. Overall clinical efficacy in cases with GNR

	Drug	No. of cases	Excellent (%)	Moderate (%)	Poor (%)	Efficacy rate	Statistical analysis
Day 3	AZT	35	22 (62.9)	13 (37.1)	0 (-)	100 %	NS
	OFLX	36	27 (75.0)	7 (19.4)	2 (5.6)	94.4%	
Day 7	AZT	26	21 (80.8)	5 (19.2)	0 (-)	100 %	NS
	OFLX	20	15 (75.0)	5 (25.0)	0 (-)	100 %	

Efficacy rate : excellent+moderate/total cases  
 AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin  
 NS : not significant

験において、OFLX 300 mg 分3、連続7日間投与後著効と判定された55例の1週間後の再発率は9.1%と報告されている<sup>10)</sup>。また、この時のOFLX投与3日目のUTI薬効評価基準での臨床効果は著効69.9%、有効29.3%、無効0.8%となっている。

今回AZT単回投与でOFLXの3日間連続投与と同等の効果が得られ、かつ再発傾向のない治癒が得られたことについて体内動態面から考察すると以下のことが考えられた。まず、今回対象となった症例の起炎菌の内*E. coli*のMIC<sub>90</sub>値(両剤とも0.2μg/ml)と尿中濃度の関係(AZTでは1g筋注後、OFLXでは

100mg内服後、共に健常成人、Fig. 2)をみると、前述のように投与後2~4時間の両剤の尿中濃度/MIC<sub>90</sub>値の比較で、AZTではOFLXの約27倍となっている。同様に6~8時間ではAZTの尿中濃度/MIC<sub>90</sub>値はOFLXの約6.5倍となる。このことはAZT1g筋注後短時間のうちに強いインパクトで起炎菌を殺菌するというを示している。

AZTは*E. coli*のPBP-3に高度の親和性を有し、0.2μg/mlで菌体をフィラメント化させること<sup>11)</sup>、1MICの接触で24時間後でも菌を再増殖させないこと<sup>12)</sup>、*Pseudomonas aeruginosa*のPBP-2に溶菌が

Table 16. Effect on micturition pain in cases with GNR

	Drug	No. of cases	Resolved (%)	Improved (%)	Persisted (%)	Efficacy rate	Statistical analysis
Day 3	AZT	35	34 (97.1)	0 (-)	1 (2.9)	97.1%	NS
	OFLX	36	35 (97.2)	1 (2.8)	0 (-)	100 %	
Day 7	AZT	26	26 (100)	0 (-)	0 (-)	100 %	NS
	OFLX	20	20 (100)	0 (-)	0 (-)	100 %	

Efficacy rate : resolved+improved/total cases

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

NS : not significant

Table 17. Effect on pyuria in cases with GNR

	Drug	No. of cases	Cleared (%)	Decreased (%)	Unchanged (%)	Efficacy rate	Statistical analysis
Day 3	AZT	35	30 (85.7)	5 (14.3)	0 (-)	100 %	NS
	OFLX	36	29 (80.6)	3 (8.3)	4 (11.1)	88.9%	
Day 7	AZT	26	24 (92.3)	2 (7.7)	0 (-)	100 %	NS
	OFLX	20	18 (90.0)	0 (-)	2 (10.0)	90.0%	

Efficacy rate : cleared+decreased/total cases

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

NS : not significant

起こる前に結合している<sup>13)</sup>ことなどから、本剤のPBPに対する親和性の強さ、殺菌力の強さが単回投与での有効性の裏付けになるものと考えられる。

AZTはグラム陰性桿菌に強い抗菌活性を持つ反面、グラム陽性球菌に対する抗菌力はほとんどない。今回の検討において、グラム陽性球菌の関与はごく一部の症例に限られており、全体の有効性に影響を与えていない。一般に急性単純性膀胱炎は大多数がグラム陰性桿菌の単独感染しかも *E. coli* による場合が多いことからAZTの単回投与に問題はないものと思われる。今回の検討症例中、グラム陰性桿菌の関与した症例で集計すると、AZTの有効率は3日目、7日目と

も100%となっていた。3日目に細菌尿が不変と判定された症例で7日目まで経過の追えた症例はAZT群で4例、OFLX群で2例あり、7日目ではAZT群で陰性化3例、減少1例、OFLX群で陰性化2例であった (Table 21)。このことは単回投与の効果が遅延して現れたとも解釈ができるが、この点については自然治癒など他の要因の関与も考慮すべきであろう。

安全性に関しては、今回の検討では、両群とも全例で副作用、臨床検査値の異常変動はともに認められなかった。

熊本ら<sup>14)</sup>は淋菌性尿道炎に対してAZTの単回投与を行ない、244例中副作用をみたものは2例で、消化

Table 18. Effect on bacteriuria in cases with GNR

	Drug	No. of cases	Eliminated (%)	Decreased (%)	Replaced (%)	Unchanged (%)	Efficacy rate	Statistical analysis
Day 3	AZT	35	26 (74.3)	3 (8.6)	2 (5.7)	4 (11.4)	80.0%	NS
	OFLX	36	33 (91.7)	0 (-)	0 (-)	3 (8.3)	91.7%	
Day 7	AZT	26	22 (84.6)	4 (15.4)	0 (-)	0 (-)	84.6%	NS
	OFLX	20	17 (85.0)	0 (-)	2 (10.0)	1 (5.0)	95.0%	

Efficacy rate : eliminated+replaced/total cases

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

NS : not significant

Table 19. Evaluation by doctors in cases with GNR

	Drug	No. of cases	Excellent (%)	Good (%)	Fair (%)	Poor (%)	Efficacy rate	Statistical analysis
Clinical efficacy	AZT	35	22 (62.9)	13 (37.1)	0 (-)	0 (-)	100 %	NS
	OFLX	36	26 (72.2)	9 (25.0)	1 (2.8)	0 (-)	97.2%	
	Drug	No. of cases	Average	SD				Statistical analysis
Usefulness	AZT	35	8.9	1.0				NS
	OFLX	36	9.0	0.8				

Efficacy rate : excellent+good/total cases

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

NS : not significant, SD : standard deviation

器症状が発現したものは1例もみられていないとしている。このように経口薬でしばしばみられる胃腸障害のないことが本剤単回投与の一つの利点と考えられる。

急性単純性膀胱炎に対する $\beta$ -lactam剤の単回投与としては岡崎ら<sup>15)</sup>のcefuzonam 0.25g投与の報告がみられ、10例全例が有効であり、かつ起炎菌(10例とも*E. coli*)も全株除菌が得られている。

これらのことからAZTの単回投与量としては1g未満でよいとの見解も考えられる。この点について本剤筋注後の尿中濃度に関する報告をみると、日本人健康男子では<sup>6)</sup>1g投与後12~24時間で17.9 $\mu$ g/ml、

欧米の成績は<sup>16,17)</sup>12~16時間の尿中濃度が500mg投与後で6 $\mu$ g/ml、1gで25 $\mu$ g/mlであり、同様に16~24時間でそれぞれ1.3および5 $\mu$ g/mlである。今回の起炎菌のうち*E. coli*ではAZTに対するMIC値が6.25 $\mu$ g/ml以上のものが1株みられることから、筋注後24時間を通じて尿中濃度がMICを上回ることを目安とした場合、1g投与は治癒を目的とする投与量として妥当と考えられる。

以上の成績から、急性単純性膀胱炎に対するAZT 1g単回筋注投与はOFLX 3日間連続経口投与と同等の優れた臨床効果を示し、有用な治療法と考えられた。

Table 20. Bacteriological response on day 7

Isolate	Drug	No. of strains	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Eradication rate (%)
<i>Escherichia coli</i>	AZT	21	18	1	2	0	95.2
	OFLX	17	15	0	2	0	100
<i>Proteus mirabilis</i>	AZT	1	1	0	0	0	100
	OFLX	—	—	—	—	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	AZT	3	3	0	0	0	100
	OFLX	3	2	0	0	1	66.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AZT	1	1	0	0	0	100
	OFLX	—	—	—	—	—	—
Othr GNR	AZT	1	0	0	1	0	100
	OFLX	—	—	—	—	—	—
Sub-total	AZT	27	23	1	3	0	96.3
	OFLX	20	17	0	2	1	95.0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	AZT	3	2	0	0	1	66.7
	OFLX	2	2	0	0	0	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	AZT	—	—	—	—	—	—
	OFLX	1	1	0	0	0	100
Other GNR	AZT	1	1	0	0	0	100
	OFLX	2	1	0	0	1	50.0
Sub-total	AZT	4	3	0	0	1	75.0
	OFLX	5	4	0	0	1	80.0
Total	AZT	31	26	1	3	1	93.5
	OFLX	25	21	0	2	2	92.0

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

Table 21. Bacteriological response on day 7 in cases unchanged on day 3

Drug	No. of cases unchanged on day 3	Bacteriological response on day 7		
		eliminated	decreased	unknown
AZT	7	3	1	3
OFLX	3	2	0	1

AZT : aztreonam, OFLX : ofloxacin

## 文 献

- 1) 河村信夫：尿路感染症。pp 21, 新興医学出版社, 1985
- 2) 清水保夫, 河田幸道：膀胱炎。日本臨床春季増刊 43 : 472 ~ 478, 1985

- 3) UTI 研究会 (代表：大越正秋)：UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34 : 408 ~ 441, 1986
- 4) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定再改定について。Chemotherapy 29 : 76 ~ 79, 1981

- 5) 大槻雅子, 後藤季美, 西野武志, 谷野輝雄: Aztreonam (SQ26, 776) に関する細菌学的評価。Chemotherapy 33 (S-1): 54 ~ 74, 1985
- 6) NAKASHIMA M, UEMATSU T, TAKIGUCHI Y, MAEDA Y: Pharmacokinetics and safety of aztreonam in healthy Japanese volunteers. Rinshouyakuri 16: 409 ~ 416, 1985
- 7) 原 耕平, 小林宏行: Aztreonam. Jpn. J. Antibiotics 41: 347 ~ 360, 1988
- 8) ADKINSON N F, SWABB E A, SUGERMAN A A: Immunology of the monobactam aztreonam. Antimicrob. Agents Chemother. 25: 93 ~ 97, 1984
- 9) 荒川創一, 他: 急性単純性膀胱炎と再発 (化学療法後の再発率について)。泌尿紀要 32: 697 ~ 711, 1986
- 10) 石神襄次, 他: 急性単純性膀胱炎に対する DL-8280 の臨床評価 (pipemidic acid との二重盲検比較試験)。西日泌尿 46: 967 ~ 988, 1984
- 11) GEORGOPAPADAKU N H, SMITH S A, SYKES R B: Mode of action of aztreonam. Antimicrob. Agents Chemother. 21: 950 ~ 956, 1982
- 12) 三橋 進, 井上松久: 臨床分離細菌に対する aztreonam (SQ26, 776) の抗菌力。Chemotherapy 33 (S-1): 1 ~ 13, 1985
- 13) 甲畑俊郎, 劉 樹林, 敷内英子: 非発酵グラム陰性桿菌に対する aztreonam の試験管内抗菌作用ならびにアミノ配糖体抗生剤との併用効果。Chemotherapy 37: 5 ~ 14, 1989
- 14) 熊本悦明, 他: 淋菌性感染症の疫学的治療学的研究 (aztreonam による one-shot 療法の検討)。泌尿紀要 31: 2090 ~ 2104, 1985
- 15) 岡崎武二郎, 小野寺昭一: 尿路性器感染症に対する cefuzonam (L-105) の one-shot 治療。基礎と臨床 20: 5021 ~ 5029, 1986
- 16) SWABB E A: Human pharmacology of aztreonam. In Spitzky K. H., Karrer K. (eds): 13th Congress of Chemotherapy Proceedings, pp. 27. Vienna, 1983
- 17) SWABB E A, SINGHVI S M, LEITZ M A, FRANTZ M, SUGERMAN A A: Metabolism and pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects.
- 18) 一原規方, 他: DL-8208 の第一相臨床試験。Chemotherapy 32 (S-1): 118 ~ 149, 1984

## SINGLE-DOSE INTRAMUSCULAR INJECTION THERAPY WITH AZTREONAM IN ACUTE UNCOMPLICATED CYSTITIS

SOICHI ARAKAWA, SHINSUKE TAKAGI, OSAMU MATUMOTO and SADAO KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University School of Medicine, 7-5-2 Kusunokichyo, Kobe 650, Japan

KUHEI HIROOKA, NOBORI SHIMATANI, TAKAAKI INOUE and HIROKAZU TANAKA

Department of Urology, Kansai Rousai Hospital

NOBUO KATAOKA, MASAMI MATSUSHITA and YOHKO INABA

Department of Urology, Kobe Municipal Nishiwaki Hospital

HIDEO OHSHIMA, HITOSHI NAGATA and TAKAHIRO IWAMOTO

Department of Urology, Hyogo Kakogawa Hospital

NOZOMU YAMANAKA and TOSHIO IMAI

Department of Urology, Shinko Hospital

CHOZO YASUMURO, GAKU HAMANI, ATSUSHI SENGOKU and HITOSHI OH-OKA

Department of Urology, Hyogo Amagasaki Hospital

NOBORU ITO, HIROSHI NAKAGAWA and HIDEKI UEHARA

Department of Urology, Shaho Kobe Central Hospital

SATOSHI OHBE and KOHJI YOSHIMURA

Department of Urology, Akashi Municipal Hospital

YASUNAGA OKADA and NORIYUKI KAWAIDA

Department of Urology, Ako Municipal Hospital

TAKAYOSHI OGAWA and TAKAO SAKUMA

Department of Urology, Hyogo Kaibara Hospital

JOJI ISHIGAMI, KEIICHI UMEZU and MASUO YAMASHITA

Department of Urology, Kobe National Hospital

NOBUMASA KATAOKA

Department of Microbiology, College of Medical Care and Technology, Kobe University

We studied the safety and efficacy of aztreonam 1g by single-dose intramuscular injection in acute uncomplicated cystitis by prospective randomized trial and compared it to oral ofloxacin 300 mg/day for 3 consecutive days.

1) The patients, in whom efficacy was judged on day 3 in accordance with the Japanese UTI Committee's criteria, numbered 41 in the aztreonam and 44 in the ofloxacin group.

The overall clinical efficacy of aztreonam was 95.1% (excellent and moderate), and that of ofloxacin was 93.2% (excellent and moderate), showing no difference between the two groups.

2) The effect on bacteriuria of aztreonam was 86.4% (38/44, eradicated) and that of ofloxacin was 91.1% (41/45, eradicated), showing no difference between the two groups.

3) The recurrence rate, as judged by the doctors, was 0% (0/16) and 14.3% (2/14) in the aztreonam and ofloxacin group, respectively.

There was no evidence of side effects or abnormal laboratory findings in any patients of either groups.

From these results, we conclude that aztreonam 1g by single-dose intramuscular injection is highly safe and effective against acute uncomplicated cystitis.