

複雑性尿路感染症に対するアズトレオナム (AZT) の臨床的検討

近畿大学医学部泌尿器科学教室(主任：栗田 孝教授)

郡 健二郎, 栗田 孝

市立堺病院泌尿器科 (部長：坂口 洋)

坂 口 洋

富田林病院泌尿器科 (部長：門脇照雄)

門 脇 照 雄

市立貝塚病院泌尿器科 (部長：井口正典)

井 口 正 典

阪和泉北病院泌尿器科 (部長：神田英憲)

神 田 英 憲

神原病院泌尿器科 (部長：永井信夫)

永 井 信 夫

泉大津市立病院泌尿器科 (部長：片岡喜代徳)

片 岡 喜 代 徳

PL 病院泌尿器科 (部長：川村正喜)

川 村 正 喜

豊川総合病院泌尿器科 (部長：光林 茂)

光 林 茂

CLINICAL REEVALUATION OF AZTREONAM (AZT) ON URINARY TRACT INFECTIONS

Kenjiro KOHRI and Takeshi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University Hospital

Hiroshi SAKAGUTI

From the Sakai Municipal Hospital

Teruo KADOWAKI

From the Department of Urology, Sakai Municipal Hospital

Masanori IGUTI

From the Department of Urology, Tondabayashi Hospital

Hidenori KANDA

From the Department of Urology, Kaizuka Municipal Hospital

Nobuo NAGI

From the Department of Urology, Hanwasenboku Hospital

Kiyonori KATAOKA

From the Department of Urology, Kanbara Hospital

Masaaki KAWAMURA

From the Department of Urology, Izumiohtsu Municipal Hospital

Sigeru MITSUBAYASHI

From the Department of Urology, PL Hospital

From the Department of Urology, Toyokawa Sougou Hospital

The clinical effectiveness and safety of Aztreonam (AZT) were studied in 55 patients with complicated urinary tract infections. AZT was administered at a dose of 4 g/day for 5 days. The results as evaluated by the UTI criteria were excellent in 8 cases, moderate in 26 and poor in 21. The overall effectiveness rate was 61.8%. Out of 64 strains of bacteria isolated before treatment, 50 strains (78.0%) were eradicated by the treatment. Bacteriological eradication rates for

gram negative rods and gram positive cocci were 79.6% and 66.7%, respectively. There were no obvious side effects, except for a temporary elevation of glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase alkalinephosphatase, and total bilirubin in some patients.

The results indicate that AZT tablets are useful and safe for the treatment of complicated urinary tract infections.

(Acta Urol. Jpn. 35: 711-716, 1989)

Key words: Urinary tract infection, Aztreonam

緒 言

1955年にセファロスポリンが発見されて以来、種々のセファロスポリン系抗生物質が開発され、最近では第3世代のセフェム剤が主流を占めるに至っている。これらの薬剤も、グラム陰性菌、とくに緑膿菌に対する抗菌力は不十分とされ、 β -ラクタマーゼによる加水分解に対する安定性にも問題が残されている。また、緑膿菌に対し強い抗菌力を示すアミノ配糖体系抗生物質は衆知のごとく、聴器および腎への毒性に問題がある。1980年に米国スクイブ社で開発されたアズトレオナムは、初のモノバクタム系抗生物質で β -ラクタマーゼやデヒドロペプチダーゼに対し安定なことから、緑膿菌を含むグラム陰性菌に非常に強い抗菌力を有し投与されたアズトレオナムの大部分が未変化のまま尿中へ排泄され、投与後24時間では60~70%が尿中に回収される¹⁻³⁾。これらの特徴はわれわれ泌尿器科医にとっては好都合なことと言える。今回、アズトレオナムの複雑性尿路感染症に対する有効性ならびに副作用につき検討したので報告する。

対象および投与方法

近畿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た複雑性尿路感染症患者55例に、本剤を投与した。患者は男性43例、女性12例で、年齢は18歳から85歳で、平均60.6歳であった。投与方法は点滴静注で、朝夕2回、5日間投与で1回投与量は2gである(Table 1)。薬効判定はUTI薬効評価基準第3版⁴⁾に準じておこなった。

成 績

総合臨床効果は55例中、著効8例(14.5%)、有効26例(47.3%)、無効21例(38.2%)で総合有効率は61.8%であった(Table 2)。

UTI薬効評価基準の群別分類に従って検討すると、単独菌感染(第1, 3, 4群)では61.7%で、複数菌感染(第5, 6群)では61.8%で、差異はなく、群間差にも大差はなかった(Table 3)。

細菌学的効果をTable 4に示す。本剤投与前の尿

中分離菌は22種の64株で、その中で *E. coli* が24株と最も多く、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* が次いで多く各々6株であった。本剤による除菌率は64株中50株の78.0%であった。除菌率が低かった菌種は、*P. mirabilis*, *S. aureus*, *S. marcescens*, *S. epidermidis*などで、グラム陰性菌の除菌率は79.6%(54株中43株)なのに対し、グラム陽性菌では66.7%(9株中6株)とやや低かった。

自他覚的副作用は、75例について検討され、全例において認めなかった。本剤によると考えられる臨床検査値の異常(S-GOT, S-GPT, ALP, 総ビリルビン)が計5例にみられ発現率は6.6%であった。いずれも軽度で投与終了後正常に復している。

考 案

最近開発された抗生物質の数の夥しさには、われわれ臨床医にとってすべて把握しきれぬ域を越えている。このような現状にあって、今、求められる抗生物質とは、他にはみられない特徴を有していることであろう。今回検討したアズトレオナムは、他の抗生物質とは多少異なる以下のような特徴を持つことから、臨床に実用しやすいと考える。すなわち、

1) 緑膿菌を含めたグラム陰性菌に対する抗菌力は他に比べ著しく強い。ただしグラム陽性菌および嫌気性菌には抗菌力は弱い⁵⁾。

2) グラム陰性桿菌が産生する β -ラクタマーゼや腎近位尿細管に存在するデヒドロペプチダーゼに対しても安定である¹⁾。

3) 尿中へ未分解のまま排泄され、1日量では60~70%に達する¹⁾。

4) 半合成品であるペニシリン系や他のセフェム系抗生物質に比べ、本剤は全化学合成であるので、アレルギー反応がほとんど認められない⁶⁾。

今回の本剤に対する臨床的、細菌学的検討は、このような特徴を確かめる目的でもあったが、臨床成績はUTI薬効評価基準により総合有効率は61.8%であった。この数字は複雑性尿路感染症に対する有効率としては、他の薬剤に比べて良い成績といえる。細菌学的効果では、前述した本剤の特徴と同様に、グラム陰性

Table 1. Clinical summary of UTI cases treated with aztreonam

Case No.	Sex	Age	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria before after	Bacteriuria Species	before after Count/ml	Evaluation UTI	Side effect
					Dose (g/day)	Route	Duration (day)					
1	F	77	慢性膀胱炎 神経因性膀胱	G-4	4 g	d.i.	5	+++ +	E.coli (-)	10 ⁶	Moderate	
2	M	72	慢性膀胱炎 前立腺肥大症	G-4	4 g	d.i.	5	+++ ++	K.pneumoniae E.coli	10 ⁵ 10 ³	Poor	
3	F	64	慢性膀胱炎 神経因性膀胱	G-1	4 g	d.i.	5	+ ++	E.coli (-)	10 ⁴	Moderate	
4	M	52	慢性膀胱炎 尿道狭窄・尿管結石	G-6	4 g	d.i.	5	± -	S.epidermidis E.coli	10 ⁴ 10 ⁴	Moderate	
5	M	85	慢性膀胱炎 脳梗塞・神経因性膀胱	G-1	4 g	d.i.	5	+ ±	P.mirabilis Acinetobacter	10 ⁶ 10 ⁴	Poor	
6	F	76	慢性膀胱炎 膀胱腫瘍	G-1	4 g	d.i.	5	+ +	P.rettgeri (-)	10 ⁶	Moderate	-
7	M	53	慢性膀胱炎 神経因性膀胱	G-5	4 g	d.i.	5	+++ +	Providencia sp S.aureus	10 ⁴ 10 ⁵	Moderate	
8	M	52	慢性膀胱炎 尿道周囲腫瘍	G-1	4 g	d.i.	5	+ +	Flavobacterium S.aureus	10 ⁴ 10 ⁶	Moderate	-
9	M	43	慢性膀胱炎 直腸腫瘍	G-4	4 g	d.i.	5	+++ +++	P.inconstance Candida sp	10 ⁴ (+)	Poor	
10	M	84	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+++ +	Bacteroides Lactobacillus sp	10 ⁵ 10 ³	Poor	-
11	M	74	慢性膀胱炎 膀胱腫瘍	G-5	4 g	d.i.	5	± ±	P.putide S.marcescens	10 ³ 10 ⁵	Poor	-
12	M	82	慢性膀胱炎 神経因性膀胱	G-1	4 g	d.i.	5	+++ +++	S.marcescens P.putide	10 ⁵ 10 ⁵	Poor	-
13	M	76	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+++ ++	E.coli X.maltophilia	10 ⁶ 10 ³	Poor	-
14	M	58	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+++ ++	Providencia sp S.aureus	10 ⁶ 10 ⁴	Poor	-
15	M	65	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-5	4 g	d.i.	5	+++ +++	S.aureus P.pseudo alcanigenus	10 ⁴ 10 ⁵	Poor	-
16	M	77	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+++ +	P.aeruginosa E.coli	10 ⁵ 10 ⁴	Poor	-
17	M	33	慢性腎盂腎炎 尿管結石・尿管結石	G-3	4 g	d.i.	5	+++ +++	P.aeruginosa Enterococcus sp	10 ³ 10 ⁵	Poor	-
18	F	48	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-3	4 g	d.i.	5	+++ -	E.coli (-)	10 ³ -	Excellent	-
19	F	62	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+++ +	Enterococcus sp (-)	10 ⁴	Moderate	
20	F	35	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+++ +	E.coli (-)	10 ⁴	Moderate	
21	M	54	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+ ±	K.pneumoniae E.coli	10 ⁴ 10 ⁴	Poor	
22	M	46	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+ +	K.pneumoniae P.mirabilis	10 ⁵ 10 ³	Poor	
23	M	55	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+ -	P.mirabilis (-)	10 ⁴	Excellent	
24	M	59	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	± -	S.epidermidis (-)	10 ⁴	Excellent	
25	M	63	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+++ ±	E.coli (-)	10 ⁴	Moderate	
26	F	71	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	± ±	P.mirabilis P.mirabilis	10 ⁴ 10 ³	Poor	-
27	M	28	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+ ±	P.mirabilis P.mirabilis	10 ⁴ 10 ³	Poor	
28	M	27	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+++ +	K.pneumoniae E.coli	10 ⁵ 10 ²	Moderate	
29	M	61	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+++ +	K.pneumoniae E.coli	10 ⁵ 10 ³	Moderate	
30	M	39	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	+ +	E.coli (-)	10 ⁵	Moderate	
31	M	74	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	± +	E.coli E.coli	10 ⁵ 10 ²	Moderate	
32	M	70	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4 g	d.i.	5	± -	E.coli (-)	10 ⁴	Moderate	

33	M	54	慢性腎盂腎炎 尿管・尿管結石	G-1	4g	d.i.	5	+++ +	E.coli 10 ⁶ E.coli 10 ⁶	Poor	-
34	F	46	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4g	d.i.	5	+ -	E.coli 10 ⁴ (-)	Excellent	-
35	M	22	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4g	d.i.	5	+ -	E.coli 10 ⁴ E.coli 10 ⁴	Poor	-
36	M	74	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4g	d.i.	5	± ±	E.coli 10 ⁵ E.coli 10 ²	Moderate	-
37	M	64	慢性膀胱炎 前立腺結石・膀胱結石	G-6	4g	d.i.	5	+++ +	P.aeruginosa 10 ⁵ P.fluorescens 10 ⁴ E.coli 10 ⁴ P.acidovorans 10 ⁵ (-)	Moderate	-
38	M	28	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-1	4g	d.i.	5	± -	P.mirabilis 10 ⁴ P.mirabilis 10 ³	Poor	-
39	M	69	慢性膀胱炎 神経因性膀胱 前立腺肥大症	G-1	4g	d.i.	5	+++ -	P.aeruginosa 10 ⁶ (-)	Excellent	-
40	F	82	慢性腎盂腎炎 尿管腫瘍	G-5	4g	d.i.	5	+++ +	Pseudomonas sp 10 ⁵ Flavobacterium sp 10 ⁵	Moderate	-
41	M	75	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-3	4g	d.i.	5	++ +++	P.cepacia 10 ⁶ P.cepacia 10 ⁶	Poor	-
42	M	80	慢性腎盂腎炎 前立腺肥大症 尿管結石症	G-1	4g	d.i.	5	+ -	E.coli 10 ⁶ (-)	Excellent	-
43	M	78	慢性膀胱炎 前立腺肥大症	G-1	4g	d.i.	5	++ -	P.rettgeri 10 ⁵ P.pseud sicanigenus 10 ³	Moderate	-
44	M	47	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-3	4g	d.i.	5	+ +	E.coli 10 ⁴ (-)	Moderate	-
45	F	61	慢性腎盂腎炎 尿管結石	G-3	4g	d.i.	5	+++ +	P.mirabilis 10 ⁵ (-)	Moderate	-
46	F	55	慢性膀胱炎 尿管腫瘍	G-4	4g	d.i.	5	- -	E.coli 10 ³ K.pneumoniae 10 ⁴ (-)	Moderate	-
47	M	68	慢性膀胱炎 前立腺肥大症	G-5	4g	d.i.	5	+++ ±	A.faecalis 10 ⁵ Coryne bacterium sp 10 ⁵ Candida sp 10 ⁵ E.coli 10 ⁵	Moderate	-
48	F	18	慢性膀胱炎 神経因性膀胱	G-4	4g	d.i.	5	+++ ±	E.coli 10 ⁵ (-)	Moderate	-
49	M	70	慢性膀胱炎 前立腺腫	G-4	4g	d.i.	5	+++ -	S.marcescens 10 ⁵ (-)	Excellent	-
50	M	73	慢性腎盂腎炎 尿管腫瘍	G-3	4g	d.i.	5	+ +	P.aeruginosa 10 ⁵ Staphylococcus 10 ⁵	Poor	-
51	M	51	慢性腎盂腎炎 腎盂尿管移行部狭窄症	G-3	4g	d.i.	5	+++ +++	E.faecalis 10 ⁴ (-)	Moderate	-
52	M	54	慢性膀胱炎 尿管腫瘍	G-4	4g	d.i.	5	+++ -	E.coli 10 ⁵ (-)	Excellent	-
53	M	75	慢性膀胱炎 尿管腫瘍 前立腺肥大症	G-1	4g	d.i.	5	+++ ±	S.aureus 10 ⁵ (-)	Moderate	-
54	M	81	慢性膀胱炎 神経因性膀胱	G-5	4g	d.i.	5	+++ +	K.oxytoca 10 ⁵ E.coli 10 ⁶ K.oxytoca 10 ⁵	Poor	-
55	M	77	慢性膀胱炎 前立腺肥大症	G-1	4g	d.i.	5	+ ±	E.coli 10 ⁵ (-)	Moderate	-

菌には緑膿菌を含め79.6%の除菌率であったが、無効とされるグラム陽性菌の除菌率も66.7%みられた。この理由は明らかでない。今回の検討の細菌株は大腸菌が24株と最も多く、複雑性尿路感染症としては多いが、その理由は基礎疾患の多くが尿路結石症であったためであろう。P. aeruginosa は好中球の食菌作用に対する抵抗性や、生体への毒性物質の産生、さらに抗体の産生にも影響を与えることから、難治性感染症の起炎菌となりやすいP. aeruginosa 感染症の治療の難しさの理由は、E. coli の場合にはβ-ラクタムがMIC以下の濃度でも、補体がマクロファージとの相互作用により殺菌できるが、P. aeruginosa の場合はMIC以下の濃度ではフィラメント化するだけで、アズトレ

オナムですら、少なくとも4MIC以上の濃度がないと治療できない点によっている⁷⁾。アズトレオナムはグラム陰性菌に効果的で、グラム陽性菌に有効率が劣るということは、本剤を感染予防として、漠然と乱用することは、グラム陽性菌の蔓延を助長する可能性があり、本剤の使用に際しては注意を要すると考える。一方、現在の大半の抗生物質の使用方法は、起炎菌が決定していない段階や、予防投与としては、抗菌スペクトルの広いものが選ばれている。しかし、高齢化社会になり、抗生物質の使用する機会が増している現在、耐性菌を出現させるだけの危険があり、今後の抗生物質の使用については、大局的に考える時期にきていると思われる。

Table 2. Overall clinical efficacy of AZT in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect of bacteriuria (%)
Eliminated	8	7	9	24 (43.6%)
Decreased			2	2 (36.0%)
Replaced	2	6	12	20 (36.4%)
Unchanged	2	1	6	9 (16.4%)
Effect on pyuria	12 (21.8%)	14 (25.5%)	29 (52.7%)	Total 55
Excellent	8 (14.5%)			Overall effectiveness rate 34/55 (61.8%)
Moderate	26 (47.3%)			
Poor	21 (38.2%)			

Table 3. Overall clinical efficacy of AZT classified by infection type

Group	Cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate	
Single infection	G-1	33	5	15	13	20/33 (60.6%)
	G-2					
	G-3	7	1	3	3	4/7 (57.1%)
	G-4	7	2	3	2	5/7 (71.4%)
	Subtotal	47	8	21	18	29/47 (61.7%)
Mixed infection	G-5	6		3	3	3/6 (50.0%)
	G-6	2		2		2/2 (100.0%)
	Subtotal	8		5	3	5/8 (62.5%)
Total	55	8	26	21	34/55 (61.8%)	

文 献

- 1) 原 耕平: 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 Aztreonam (SQ26,776) 東京, 1983
- 2) Sykes RB, Bonner DP, Bush K and Georgopapadakou NH Aztreonam (SQ26, 776) α synthetic monobactam specifically active against aerobic Gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 21: 85-92, 1982
- 3) Jacobus NV: In vitro activity of aztreonam, α monobactam antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 22: 321-341, 1980
- 4) 大越正秋: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第3版). Chemotherapy 34: 408-442, 1986

- 5) Livermore DM and Williams JD: In vitro activity of the monobactam (SQ26, 776) against Gram-negative bacteria and its stability to their β -lactamases. J Antimicrob Chemother 8 (Suppl. E): 29-37, 1987
- 6) Adkinson NF Jr, Swabb EA and Sugerma AA: Immunology of the monobactam aztreonam. Antimicrob Agents Chemother 25: 933-937, 1984
- 7) Yourassowsky E, Van der Linden MP, Lismond MJ and Crokaer F: Growth curve patterns of Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa submitted to different SQ 26,776 concentrations. J Antimicrob Chemother 8 (S-E): 89-96, 1981

(1988年11月2日迅速掲載受付)

Table 4. Bacteriological response to AZT in complicated UTI

	Isolated	No. of stains	Eradicated (%)	Persisted
GNR	<i>E. coli</i>	24	20 (83.3)	4
	<i>K. pneumoniae</i>	6	6 (100.0)	
	<i>K. oxytoca</i>	1		1
	<i>S. marcescens</i>	2	1 (50.0)	1
	<i>P. mirabilis</i>	6	3 (50.0)	3
	<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100.0)	
	<i>Providencia sp.</i>	3	3 (100.0)	
	<i>P. aeruginosa</i>	3	3 (100.0)	
	<i>P. cepacia</i>	1		1
	<i>P. pseudocaligenes</i>	1	1 (100.0)	
	<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100.0)	
	<i>P. putida</i>	1		1
	<i>P. acidovorans</i>	1	1 (100.0)	
	<i>Pseudomonas sp.</i>	1	1 (100.0)	
	<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	1 (100.0)	
<i>Bacteroides</i>	1	1 (100.0)		
	sub total	54	43 (79.6)	11
GPC	<i>S. aureus</i>	3	1 (33.3)	2
	<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50.0)	1
	<i>E. faecalis</i>	2	2 (100.0)	
	<i>Enterococcus sp.</i>	1	1 (100.0)	
	<i>Corynebacterium sp.</i>	1	1 (100.0)	
	sub total	9	6 (66.7)	3
Others	<i>Candida sp.</i>	1	1 (100.0)	
	sub total	1	1 (100.0)	
	Total	64	50 (78.1)	14