

複雑性尿路感染症に対する Aztreonam の臨床的検討

練馬総合病院泌尿器科
森口隆一郎・山越 剛
立川共済病院泌尿器科
長久保一朗・青木 清一

CLINICAL EVALUATION OF AZTREONAM FOR
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Ryuichiro MORIGUCHI and Tsuyoshi YAMAGOSHI

From the Department of Urology, Nerima General Hospital

Ichiro NAGAKUBO and Seiichi AOKI

From the Department of Urology, Tachikawa Kyosai Hospital

Efficacy and safety of Aztreonam, a monobactam antibiotic developed by E.R. Squibb & Sons, Inc. U.S.A., in complicated urinary tract infections (UTI) were studied. Aztreonam was administered to 15 patients with complicated UTI admitted to our Hospitals between July, 1984 and January, 1985. A two-gram dose of Aztreonam was administered twice a day intravenously or intraductally for 5 days consecutively. There were 11 evaluable cases in accordance with the UTI Drug Efficacy Evaluation Standard (the second issue). Overall clinical effect of these cases were "excellent" in 6 cases, "good" in 2 cases and "poor" in 3 cases. All the effective cases ("excellent" and "good") were of single infections and all the non-effective cases ("poor") were of complicated infections. All of the gram-negative pathogens and 4 of the 8 gram-positive pathogens were eliminated. In no cases were side effects or significantly abnormal laboratory findings reported.

Therefore, Aztreonam is very effective and safe for complicated UTI, especially gram-negative infections.

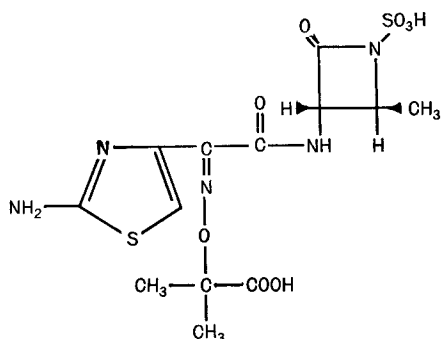
Key words: Complicated urinary tract infection, Aztreonam

結 言

Aztreonam は1980年米国スクイブ社で開発された全化学合成品の新しい単環系 β -ラクタム抗生物質で *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きわめて安定であるという特徴を有している。その化学構造は Fig 1 に示した。

今回われわれは本剤を複雑性尿路感染症例に1日4g(1回2g 1日2回投与)を使用し本剤の治療効果と安全性に関する検討をおこなったので報告する。

なお、本治験には、1 vial 中に Aztreonam 2g を



(-)-2-[(Z)-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(2S, 3S)-2-methyl-4-oxo-1-sulfo-3-azetidinyl] amino]-2-oxoethylidene] amino] oxy]-2-methylpropionic acid

Fig. 1. Chemical structure of Aztreonam

Table 1. Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with Aztreonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Pyuria ※	Bacteriuria ※		Evaluation		Side effects
						Dose (μg times)	Duration (days)		Species	Count	U.T.I.	Dr.	
1	75	♀	C. C. C. Bladder stone	Urethra	G-5	2x2	5	(+)	E.coli S.aureus E.faecalis	10 ⁵	Poor	Mod.	None
								(-)	E.faecalis	10 ⁵			
2	63	♂	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-2	2x2	5	(#)	S.marcescens	10 ⁵	Mod.	Mod.	None
								(+)	(-)				
3	81	♂	C. C. C. B. P. H.	Urethra	G-1	2x2	5	(#)	S.aureus	10 ⁵	Excel.	Mod.	None
								(-)	(-)				
4	78	♂	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-2	2x2	5	(+)	S.aureus	10 ⁵	Excel.	Mod.	None
								(-)	(-)				
5	73	♂	C. C. C. Bladder stone	Urethra	G-1	2x2	10	(+)	E.coli	10 ⁵	NE	Mod.	None
								(-)	(-)				
6	84	♂	C. C. C. B. P. H.	Urethra	G-1	2x2	5	(+)	E.coli	10 ⁵	Excel.	Mod.	None
								(-)	(-)				
7	30	♂	C. C. C. Urethral stricture	Urethra	G-4	2x2	5	(#)	K. pneumoniae Enterobacter S.aureus	10 ⁵	Poor	Poor	None
								(#)	S.aureus Yeast Candida	10 ⁵			
8	75	♂	C. C. C. Prostate ca	(-)	G-4	2x2	7	(+)	P.vulgaris	10 ⁵	NE	Mod.	None
								(-)	(-)				
9	79	♂	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-4	2x2	5	(#)	Enterobacter	10 ⁵	Excel.	Excel.	None
								(-)	(-)				
10	70	♂	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-2	2x2	14	(+)	E.faecalis	10 ⁵	NE	Poor	None
								(+)	E.faecalis	10 ⁵			
11	64	♀	C. C. P. Bladder tumor	Ureter	G-1	2x2	14	(+)	S.epidermidis	10 ⁵	NE	Poor	None
								(#)	P.aeruginosa	10 ⁵			
12	84	♂	C. C. C. Bladder tumor	Urethra	G-1	2x2	5	(#)	P.aeruginosa	10 ⁵	Mod.	Mod.	None
								(+)	(-)				
13	89	♂	C. C. C. Bladder stone	(-)	G-6	2x2	9	(#)	P.aeruginosa E.faecalis	10 ⁵	Poor	Mod.	None
								(#)	E.faecalis	10 ⁵			
14	73	♂	C. C. C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	2x2	5	(±)	S.marcescens	10 ⁵	Excel.	Excel.	None
								(-)	(-)				
15	77	♂	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-4	2x2	5	(#)	S.marcescens	10 ⁵	Excel.	Excel.	None
								(-)	(-)				

※ Before treatment

After treatment

C. C. C. Chronic complicated cystitis
 C. C. P. Chronic complicated pyelonephritis
 B. P. H. Benign prostate hypertrophy

含有する注射用製剤を使用した。

対象および方法

投与対象は1984年7月から1985年1月までの間に練馬総合病院泌尿器科と立川共済病院泌尿器科に入院した患者で複雑性尿路感染症を有する15例 (Table 1) に対し本剤を使用した。症例の内訳は慢性複雑性膀胱炎14例、腎盂腎炎1例であった。年齢分布は30歳から89歳まで平均73歳で、性別では男性13例、女性2例であった (Fig. 2)。

投与方法は Aztreonam 2 g を生食 20 ml (静注) または 5% G 250 ml (点滴静注) に溶解し朝夕2回連続5日間使用した。効果判定は U.T.I. 薬効評価基準 (第2版)⁵⁾ に合致する症例ではこれに基づいておこない、あわせて主治医判定もおこなった。U.T.I. 基準からはずれた慢性複雑性尿路感染症では主治医判定のみおこなった。

成績

臨床評価の対象となったものは U.T.I. 薬効評価基準に適合するものが11例、主治医判定可能なものが15例である。薬効評価基準適合11例 (Table 2) の総合臨床効果は著効6例 (54.5%)、有効2例 (18.2%)、無効3例 (27.3%) で有効率は72.7%であった。

膿尿と細菌尿に対する効果は膿尿では正常化したものは7例 (63.6%)、改善したものは1例 (9.3%)、不変であったもの3例 (27.3%) と膿尿の改善率は良好であった。つぎに細菌尿に対する効果では陰性化したもの8例 (72.7%)、不変のもの3例 (27.3%) で細菌尿に対する効果もほぼ同様であった。いっぽう主治医判定では著効3例、有効7例、やや有効2例、無効3例で有効率は80%とやや U.T.I. 基準適合症例の有効率をうわまわった。

つぎに病態群別臨床効果 (Table 3) では単独感染症例8例、混合感染症例3例で、そのうちわけは Group I のカテーテル留置症例4例、Group II の前立腺肥大症術後2例、Group IV の下部尿路感染症例2例、Group V のカテーテル留置症例2例、Group VI のカテーテル未留置症例1例であった。群別の有効率は Group I では著効3例、有効1例 Group II では著効1例、有効1例 Group IV では著効2例と全例有効であった。いっぽう混合感染症では Group V、Group VI とも無効できわだった差が認められた。またカテーテル留置症例6例では著効3例、有効1例、無効2例で有効率は66.7%であった。

細菌学的効果は Table 4 に示したが、分離菌としては11菌種22株が検出された。グラム陽性菌は3菌種8株、グラム陰性菌は6菌種12株、その他2株であった。グラム陽性菌は *E. faecalis* 3株全例不変を含め、8株中4株 (50%) が除菌され、グラム陰性菌では *E. coli* 3例、*S. marcescens* 3例、*P. aeruginosa* 2例、*Enterobacter* 2例、*P. vulgaris* 1例、*K. pneumoniae* 1例の12例すべて除菌された。投与後出現菌は *Candida* 1株、*Yeast* 1株、*P. aeruginosa* 1株、*S. aureus* 1株の4菌種4株であった。

副作用

検討症例15例について可能なかぎり自覚的副作用と投与前後の末梢血、肝機能、腎機能検査を施行した。自覚的副作用は1例もなく、また臨床検査値の異常値を認めたものは2例 (症例3、症例9) でとくに問題となるものではなかった (Table 5)。

考察

Monobactam 系抗生剤である Aztreonam は全

Age (y/o)	No. of cases	Sex	
		Male	Female
~60	1	1	0
61~70	3	2	1
71~80	7	6	1
81~	4	4	0
	15	13	2

Fig. 2. Age and sex

Table 2. Overall clinical efficacy of Aztreonam in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	1	1	8
Decreased				
Replaced				
Unchanged	1		2	3
Efficacy on pyuria	7 (63.6%)	1 (9.1%)	3 (27.3%)	Case total 11
Excellent	6 (54.5%)		Overall effectiveness rate 8/11 (72.7%)	
Moderate	2 (18.2%)			
Poor (or Failed)	3 (27.3%)			

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

Group	No. of cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group	4 (37%)	3	1	100%
	2nd group	2 (18%)	1	1	100%
	3rd group	(%)			%
	4th group	2 (18%)	2		100%
	Sub total	8 (73%)	6	2	100%
Mixed infection	5th group	2 (18%)		2	0%
	6th group	1 (9%)		1	0%
	Sub total	3 (27%)		3	0%
Total	11 (100%)	6	2	3	73%

化学合成品であり、グラム陰性菌に強い抗菌力を示すがグラム陽性菌および嫌気性菌に対しては抗菌力が弱く、非常に興味ある薬剤であり、今回われわれは1回2g、1日2回投与で本剤の臨床的評価をおこなった。

まず第1に安全性に関してはわれわれがおこなった15症例では自覚的副作用および臨床検査値に著変が認められず安全性が高い薬剤であると思われた。総合臨床効果に関しては1日2g使用例と比較すると総合有効率はあまり変わりはないが著効例の増加が認められ、膿尿と細菌尿に対する効果でも改善率は幾

分か良好であった。しかし病態群別臨床効果では単独感染症例の有効率100%であったのに対し、不適合菌を含む混合感染症例は全例無効とグラム陽性菌を含む混合感染に対して本薬剤の使用は一考を要すると思われる。つぎに原因菌消失率に関してはグラム陽性菌は *E. faecalis* 3例とも不変を含め8株中4株(50%)が消失し、グラム陰性菌は *E. coli* 3株, *S. marcescens* 3株, *P. aeruginosa* 2株, *Enterobacter* 2株, *P. vulgaris* 1株, *K. pneumoniae* 1株の12株全例が消失し、グラム陽性菌とグラム陰性菌の投与量別の差はあ

Table 4. Bacteriological response to Aztreonam in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted ※	No. of strains ※ appeared after treatment
<i>S. aureus</i>	4	3 (75%)	1	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)		
<i>E. faecalis</i>	3	0 (0%)	3	
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)		
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)		
<i>Enterobacter</i>	2	2 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)		1
<i>S. marcescens</i>	3	3 (100%)		
Yeast				1
Candida				1
Total	20	16 (80%)	4	4

*Regardless of bacterial count

Table 5. Laboratory findings

Case No.	WBC (/mm ³)		H b (g/dl)		Platelet (x10 ⁴ /mm ³)		S-GOT (u)		S-GPT (u)		BUN (mg/dl)		S - C r (mg/dl)		Remarks
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	4500	5300	12.4	13.4	17.6	17.3	7	10	8	7	7.2	16.5	0.7	0.7	
2	7400	5800	9.5	9.6	11.8	17.5	13	30	11	24	10.6	16.1	1.2	1.1	
3	6100	3900	11.9	10.2	20.3	20.2	11	15	6	9	16.9	14.1	0.9	0.8	WBC ↓
4	5400	5600	12.4	12.1	25.4	23.1	16	33	7	21	21.7	24.0	1.3	1.1	
5	9400	9900	14.4	13.8	23.5	17.2	13	12	4	4	12.7	17.4	0.8	0.8	
6	6400	7000	13.0	12.4	34.8	21.5	33	22	21	10	16.2	15.2	1.1	1.2	
7	6000	6500	13.8	14.1	47.3	40.7	11	17	10	13	10.9	9.9	0.8	0.8	
8	5000	4500	12.8	12.7	18.7	33.1	31	12	17	5	18.3	22.1	1.3	1.0	
9	2800	3000	12.3	12.2	33.4	30.6	15	47	10	28	15.7	11.5	0.9	0.9	S-GOT ↑ S-GPT ↑
10	16200	8300	8.2	10.1	15.1	11.6	10	16	10	23	29.3	39.7	2.3	2.4	
11	8900	12400	10.5	11.9	26.2	44.7	20	21	37	16	49.2	13.2	7.2	0.7	
12	5300	5200	9.7	10.0	35.7	26.7	19	9	16	4	18.0	11.8	1.0	0.9	
13	5800	4500	11.5	12.0	15.2	12.3	19	26	11	14	37.0	23.1	1.3	0.9	
14	7500	8900	10.6	10.5	34.3	28.1	10	15	8	12	21.9	31.0	1.9	1.8	
15	5900	5900	15.0	13.2	12.8	14.8	20	20	18	15	27.0	25.4	2.0	1.6	

B : Before treatment
A : After treatment

まり認められなかったが、個々の菌種とくに *P. aeruginosa* と *S. marcescens* では本治験では100%除菌されており dose response が認められるようである。いっぽう投与後出現菌に関しては差がなくあまり問題とならなかった。

以上よりグラム陰性菌に対し良好な抗菌力を有する Monobactam 系抗生剤である Aztreonam はグラム陰性菌を主要原因菌とする複雑性尿路感染症では良好な臨床効果が期待される薬剤と思われる。

結 語

米国スクイブ社で開発された Monobactam 系抗生剤 Aztreonam を複雑性尿路感染症に使用し、有効性および安全性を検討した。

投与対象は1984年7月より1985年1月までの間に練馬総合病院泌尿器科、立川共利病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症15例である。

Aztreonam は1回 2g 1日2回を静注または点滴静注で5日間連続投与した。U.T.I. 薬効評価基準(第2版)に適合する11例の総合臨床効果は著効6例、有効2例、無効3例で有効例は全例単独感染、無効例は全例混合感染症例であった。細菌学的効果ではグラム陰性菌はすべて除菌され、グラム陽性菌では8株中4株が除菌された。

副作用は全例に認められず、臨床的検査値にも著変は認められなかった。

以上より Aztreonam は複雑性尿路感染症(とくにグラム陰性菌感染)に非常に有効かつ安全性の高い薬剤と考えられる。

文 献

- 1) Sykes RB, Bonner DP, Bush K, Georgopapadakou NH : Aztreonam (SQ 26, 776), a Synthetic Monobactam Specially Active Agent Aerobic Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemoth.* **21** : 85~92, 1982
- 2) Sykes RB, Bonner DP, Bush K, Georgopapadakou NH and Wells JS : Monobactam-monocyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. *J. Antimicrob Chemoth* **8** (suppl): 1~16, 1981
- 3) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* **16** : 98~99, 1968
- 4) SwABB EA, Singhvi SM, Leitz MA, Frantz M and Sugerman AA : Metabolism and Pharmacokinetics of Aztreonam in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemoth* **24** : 394~400, 1983
- 5) 大越正秋・西浦常雄・河田幸道・石神襄次・三田俊彦・河村信夫・熊本悦明・土田正義・新島端夫・西村洋司・斎藤豊一・生亀芳雄・町田豊平・名出頼男・大川光央・黒川一男・仁平寛巳・百瀬俊郎・江藤耕作・大井好忠 : UTI 薬効評価基準(第二版). *Chemotherapy* **28** : 321~341, 1980
- 6) 原 耕平・小林宏行・三橋 進・嶋田甚五郎・西浦常雄・由良二郎・斎藤 厚 : 新薬シンポジウム. Aztreonam. 第30回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, 1983

(1985年4月8日迅速掲載受付)