

Azthreonam に関する基礎的・臨床的研究

松本文夫・山本 勝・桜井 磐

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

高橋 孝行・杉浦英五郎・田浦 勇二

神奈川県衛生看護専門学校付属病院中央検査科

平林 哲郎

神奈川県衛生看護専門学校付属病院薬剤科

新しい単環系 β -lactam 剤 Azthreonam について抗菌力、吸収、排泄ならびに臨床効果を検討したところ、以下のような成績を得た。

1) CEZ 耐性 ($MIC \geq 100 \mu g/ml$) 臨床分離 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する本剤の MIC_{80} 値は、それぞれ 12.5, 0.78, 0.39 $\mu g/ml$ であった。

2) 本剤を健康成人 3 名に 1 回 1.0 g 筋注した際の血中濃度は、注射後 1~2 時間後に peak 値が得られ、3 例平均では、0.5, 1, 2, 4, 6 時間値はそれぞれ 26.7, 47.2, 52.9, 21.2, 12.6 $\mu g/ml$ であった。また尿中濃度は注射後 4 時間までが高値を示し、1,616~3,840 $\mu g/ml$ の値を得、6 時間までの尿中回収率は平均 53.4% であった。

一方、胆のう癌で敗血症を併発した腎機能正常患者に 1.0 g 1 時間点滴静注した際の血中濃度は点滴終了時、87.6 $\mu g/ml$ の値を示した後 1.60 時間の血中半減期をもって推移し、8 時間後は 2.1 $\mu g/ml$ であった。尿中濃度は、0~2 時間に 2,021 $\mu g/ml$ の最高値が得られ、8 時間までの尿中回収率は 62.5% であった。また胆汁内濃度は分割採取した 1.5~2 時間、2~4 時間にそれぞれ 20.4, 26.8 $\mu g/ml$ の高値が得られた。

3) 内科系感染症のうち敗血症 (1), 細菌性肺炎 (2), 慢性気管支炎 (2), 急性腎盂腎炎 (1), 急性前立腺炎 (1), 急性膀胱炎 (2), 慢性膀胱炎 (3) 計 12 例に本剤を 1 回 1.0 g, 1 日 2 回静注使用したところ、11 例に有効以上の結果を得た。なお細菌性肺炎の 1 例についてはやや有効の結果を得た。副作用についてはみるべきものはなかった。

米国スクイブ医学研究所で開発された Azthreonam は、各種細菌の産生する β -lactamase に対して極めて安定な新しい単環系 β -lactam 剤である。本剤はグラム陰性菌に対して従来の cephem 系薬剤に比べて強い抗菌力を示し、かつ *in vitro* における抗菌力より優れた *in vivo* 効果が注目されている。

今回われわれは本剤の抗菌力、吸収、排泄ならびに臨床効果について検討を行なったのでその成績を報告する。

I. 材料ならびに研究方法

1. 抗菌力

1982 年 1 月から 1983 年 6 月の間に臨床材料から分離した Cefazolin 高度耐性 ($MIC \geq 100 \mu g/ml$) *E. coli* (20 株), *K. pneumoniae* (17 株) および *P. mirabilis* (16 株) を対象に本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。培地には pH 7.2 の MH 寒天培地を使用し、一夜培養菌の 100 倍

希釈菌液を用い、その一白金耳 (内径 1 mm) を接種した。37°C 24 時間培養後、完全に発育を阻止された最低濃度をもって MIC とした。

同時に Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX), Latamoxef (LMOX) の MIC も合わせて測定し、本剤のそれと比較した。

2. 吸収、排泄

本剤を健康成人男子 3 名に 1 回 1.0 g 筋注したのち 0.5, 1, 2, 4, 6 時間に採血し、血中濃度を測定した。尿中排泄については、1.0 g 筋注後 0~2, 2~4, 4~6 時間の尿中濃度を測定し、この値に尿量を乗じて尿中排泄量を求め、使用量との比から尿中回収率を算出した。

一方、胆のう癌で敗血症を併発した腎機能正常患者に、初回 1.0 g 1 時間点滴静注した際の血中濃度を測定した。点滴静注開始後 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 時間に採血した。また同時に胆汁を分割採取し、胆汁中濃度

を測定した。尿中排泄については、点滴静注開始後 0～2, 2～4, 4～6, 6～8 時間の尿中濃度を測定し、この値に尿量を乗じて尿中排泄量を求め、使用量との比から尿

中回収率を算出した。血中、胆汁および尿中濃度の測定は *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とする薄層 cup 法で行ない、培地には Antibiotic Medium を用いた。標準

Table 1 Antimicrobial activities of Azthreonam against CEZ resistant *E. coli*

Antibiotic	MIC (μg/ml)										
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Azthreonam	4	2	2	1	3		2	3		2	1
CMZ				5	5	1	2			3	4
CTM		2	4	4	1	3		3		2	1
CPZ		1	4	2	4		1		4	1	3
CTX	9		2	2	1	2	2	1		1	
LMOX	9	2	3	3	1	1	1				

Table 2 Antimicrobial activities of Azthreonam against CEZ resistant *K. pneumoniae*

Antibiotic	MIC (μg/ml)										
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Azthreonam	1	4	3	6			1	2			
CMZ			2	1						5	9
CTM				3	2	1		3			8
CPZ			4	2	3				4	1	3
CTX	4	2	2	2	5			1		1	
LMOX	5	3	2		1	3	2		1		

Table 3 Antimicrobial activities of Azthreonam against CEZ resistant *P. mirabilis*

Antibiotic	MIC (μg/ml)										
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Azthreonam	8	1	4	1		1	1				
CMZ						5	4		3	1	3
CTM		1	2	2	1			2			8
CPZ				5	4	3	4				
CTX	3	1	6	3		1			2		
LMOX	1	11	2						2		

Table 4 Serum levels of Azthreonam

Healthy volunteers (N=3) 1.0g, i.m.

Case	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Serum levels (μg/ml)					Half-life (hrs.)
				0.5hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	
T.T.	41	M	72	19.5	35.2	62.4	28.6	17.5	1.43
U.T.	26	M	68	21.4	41.6	69.8	14.6	8.2	1.15
M.M.	39	M	54	39.2	64.8	26.5	20.4	12.2	1.74
Average				26.7	47.2	52.9	21.2	12.6	1.44

Table 5 Urinary excretions of Azthreonom

Case	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Healthy volunteers (N=3) 1.0g, i.m.						
				0~2 hrs.		2~4 hrs.		4~6 hrs.		Recovery rate (%)
				Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	
T.T.	41	M	72	1,806	279.9	1,875	150.0	810	64.8	49.5
U.T.	26	M	68	1,616	310.3	2,712	200.7	641	49.9	56.1
M.M.	39	M	54	3,840	299.5	2,769	181.4	880	66.0	54.7
Average				2,420.6	296.6	2,452	177.4	777	60.2	53.4

Fig.1 Serum levels of Azthreonom
Healthy volunteers (N=3) 1.0 g, i. m.

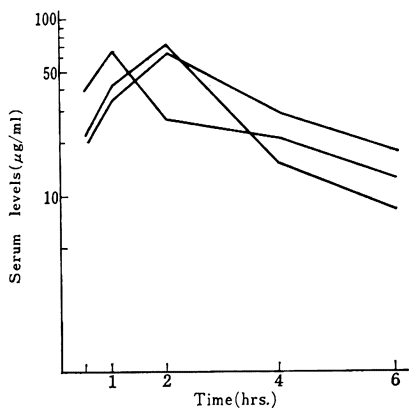
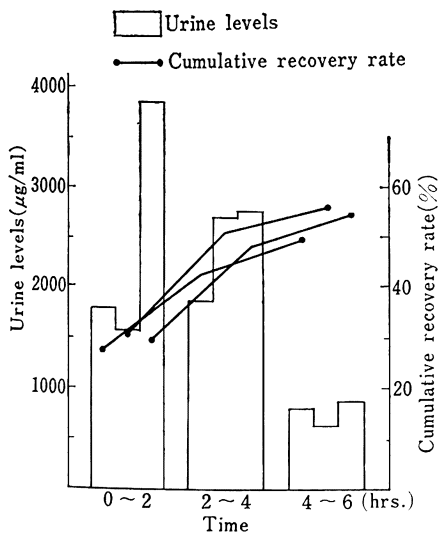


Fig.2 Urinary excretions of Azthreonom
Healthy volunteers (N=3) 1.0 g, i. m.



液は血中濃度では Acetonitrile (1 part serum ; 1 part acetonitrile) で抽出し, 尿中濃度では 10% normal urine (90% water) を用い, 胆汁内濃度では pH 6.0, 0.05 M phosphate buffer を用いて作製した。

3. 臨床材料と方法

(1) 対象

対象症例は敗血症 1 例, 細菌性肺炎 2 例, 慢性気管支炎 2 例, 急性腎盂腎炎 1 例, 急性前立腺炎 1 例, 急性膀胱炎 2 例および慢性膀胱炎 3 例の計 12 例で, 性別は男性 5, 女性 7 例であり年齢は 37~77 歳に分布した。

(2) 使用方法

本剤の 1 日使用量は 2g として 2 回に分割使用し, 使用期間は 4~17 日間である。

点滴静注に際しては, 本剤を 5% ブドウ糖液 250 ml に溶解して 1 時間かけて注入し, 静注時には生理食塩水あるいは 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解して 5 分間で注入した。

(3) 効果判定

臨床効果は本剤使用開始 3 日以内に自覚症状の改善を認めたものを著効, 4~7 日で改善したものを有効, それ以上を要して改善がみられたものをやや有効, まったく改善が認められなかったか悪化したものを無効とした。また本剤の使用に際しては, 臨床症状による副作用を監視するとともに, 使用前後に血液一般, GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine などの検査を施行し, 異常値の発現の有無を検討した。

II. 成績

1. 抗菌力

CEZ 高度耐性 (MIC $\geq$ 100 μg/ml) *E. coli* 20 株に対する Azthreonom の MIC は Table 1 に示すように 0.1~1.56 μg/ml と 6.25~ $\geq$ 100 μg/ml の二峰性に分布し, 20 株中 17 株 (85%) が 12.5 μg/ml 以下で発育を阻止された。この成績は LMOX より 1~2 段階劣るものの, CTX とほぼ同等, CTM および CPZ より 1 段階優れ, CMZ より 3 段階優れていた。

Table 6-1 Serum levels of Azthreonom

(Dose : 1.0g, 1 hr. d.i.)

Time (hr.)	0.5	1	1.5	2	4	6	8	Half-life
Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)	63.5	87.6	71.2	38.6	26.4	7.2	2.1	1.60

Table 6-2 Biliary levels of Azthreonom

(Dose : 1.0g, 1 hr. d.i.)

Time (hr.)	0~0.5	0.5~1	1~1.5	1.5~2	2~4	4~6	6~8
Biliary levels ($\mu\text{g/ml}$)	2.4	1.9	1.8	20.4	26.8	18.4	10.6

Table 7 Urinary excretions of Azthreonom

(Dose : 1.0g, 1 hr. d.i.)

Time (hr.)	0~2		2~4		4~6		6~8		0~8
Urine	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery rate (%)
	2,021	373.8	660	184.8	392	40	106	25.9	62.5

CEZ 高度耐性 *K. pneumoniae* 17 株に対する本剤の MIC は Table 2 のように 0.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 17 株中 14 株 (82%) が発育を阻止された。この成績は、CPZ, CTM, CMZ より 6~7 段階, CTM, LMOX より 1~2 段階程度優れていた。

CEZ 高度耐性 *P. mirabilis* 16 株に対する本剤の MIC を Table 3 に示した。0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に 14 株が、3.13 と 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に各 1 株ずつ分布し、16 株中 13 株 (81%) が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。MIC₈₀ では LMOX より 1 段階程度劣るものの、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株はみられなかった。

2. 吸収, 排泄

本剤を健康成人男子 3 名に 1 回 1.0g を生理食塩水 2 ml に溶解し、筋注した際の血中濃度を Table 4, Fig. 1 に示した。注射後 1~2 時間に 62.4~69.8 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値が得られた。3 例平均の 2 時間値は 52.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、1.15~1.74 時間の血中半減期をもって推移し、6 時間後には平均 12.6 $\mu\text{g/ml}$ の値を維持した。また尿中濃度、尿中回収率は Table 5, Fig. 2 のとおりで、注射後 2 時間および 4 時間の平均尿中濃度はそれぞれ 2,421, 2,452 $\mu\text{g/ml}$ であって、4 時間までの平均回収率は 47.4% であり、6 時間までのそれは 53.4% であった。

一方、胆のう癌で敗血症を併発した腎機能正常患者に本剤 1.0g 1 時間点滴静注した際の血中濃度は Table 6-1 のとおりである。点滴終了時には 87.6 $\mu\text{g/ml}$ の値を示

し、1.60 時間の血中濃度半減期をもって推移し、8 時間後には 2.1 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。また本症例の胆汁中濃度は Table 6-2 のように点滴静注開始後 1.5~2 時間、2~4 時間には、それぞれ 20.4, 26.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し、対血清比は 52.8, 101.5% であった。

本症例での尿中濃度、尿中回収率を Table 7 に示した。点滴静注開始後 0~2 時間の尿中濃度は 2,021 $\mu\text{g/ml}$ であり、時間の経過とともに減推した。8 時間までの尿中回収率は 62.5% であった。

3. 臨床成績

Azthreonom を使用した 12 例の臨床成績を Table 8 に示した。1 例の細菌性肺炎を除く 11 例に有効以上の結果を得た (Table 9)。また原因菌を確定し得た 11 例に対する本剤の細菌学的効果は Table 10 のように、原因菌の存続あるいは菌交代がそれぞれ 2 例ずつに認められ、菌交代が目立った。

Fig. 3 および Fig. 4 は敗血症および急性前立腺炎症例の臨床経過であるが、前者は胆のう癌のため当院外科に入院中、敗血症を併発した症例であり、CPZ を使用したが、効果なく、胆のう切除術施行前日より本剤を使用したところ、術後 2 日目には解熱、4 日目には平熱化し、その後 37.4°C の発熱がみられたものの、順調に経過し、血液培養も陰性化して有効の結果を得た。後者は初診時高熱と軽度の排尿困難を主訴とした急性前立腺炎症例であり、本剤使用により、1 週間後には前立腺の腫大

Table 8 Therapeutic results with Azthreonam

Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	Daily dose	Response		Side effect
				Duration	Clinical	Bacteriological	
C.Y.	61 F	Sepsis	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i>	$\frac{1.0 \times 2}{15}$	Good	Eradicated	—
A.I.	72 M	Bacterial pneumonia	N.D.	$\frac{1.0 \times 2}{7}$	Good	—	—
S.F.	72 F	Bacterial pneumonia	<i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i>	$\frac{1.0 \times 2}{17}$	Fair	N.D.	—
K.F.	61 F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	$\frac{1.0 \times 2}{13}$	Good	Persisted	—
U.N.	69 F	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i>	$\frac{1.0 \times 2}{10}$	Good	Persisted	—
I.S.	54 F	Pyelonephritis	<i>Enterobacter</i> sp.	$\frac{1.0 \times 2}{7}$	Good	Eradicated	—
S.K.	37 M	Acute prostatitis	<i>E. coli</i>	$\frac{1.0 \times 2}{8}$	Excellent	Eradicated	—
A.W.	60 M	Lower UTI	<i>C. freundii</i>	$\frac{1.0 \times 2}{4}$	Good	Eradicated	—
A.K.	61 F	Lower UTI	<i>K. pneumoniae</i>	$\frac{1.0 \times 2}{5}$	Good	<i>S. faecalis</i>	—
H.H.	67 M	Lower UTI	<i>S. marcescens</i>	$\frac{1.0 \times 2}{8}$	Good	Eradicated	—
Y.K.	72 M	Lower UTI	<i>S. marcescens</i>	$\frac{1.0 \times 2}{11}$	Good	Eradicated	Catheter indwell
H.N.	77 F	Lower UTI	<i>P. mirabilis</i>	$\frac{1.0 \times 2}{12}$	Good	<i>S. faecalis</i>	—

Fig. 3 C. Y., 61 y. o., Carcinoma of the gallbladder and sepsis

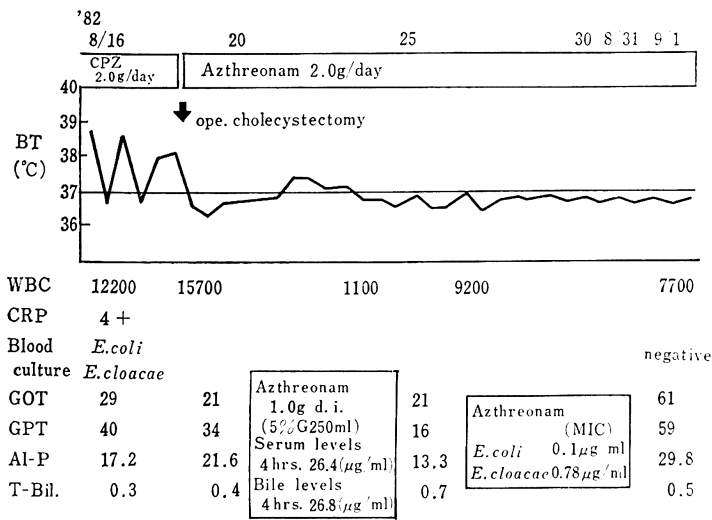


Table 9 Clinical response to Azthreonam

	No. of cases	Response		
		Excellent	Good	Fair
Sepsis	1		1	
Bacterial pneumonia	2		1	1
Chronic bronchitis	2		2	
Acute pyelonephritis	1		1	
Acute prostatitis	1	1		
Acute cystitis	2		2	
Chronic cystitis	3		3	

Fig. 4 S. K., 37 y. o., Acute prostatitis

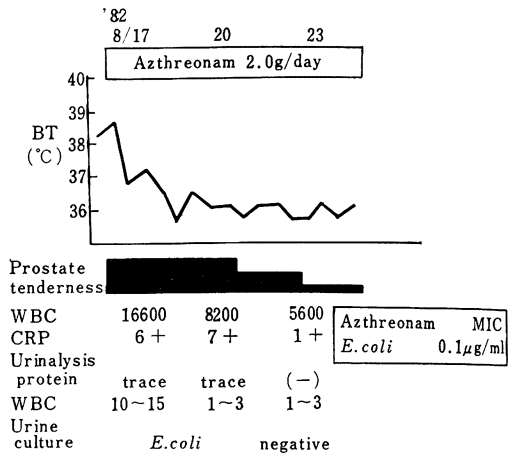


Table 10 Bacteriological response to Azthreonam

	No. of strains	Response		
		Eradicated	Persisted	Replaced
<i>E. coli</i>	2	2		
<i>K. pneumoniae</i>	1			<i>S. faecalis</i>
<i>E. cloacae</i>	2	1		
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1		
<i>P. mirabilis</i>	1			<i>S. faecalis</i>
<i>C. freundii</i>	2	1		
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
<i>S. marcescens</i>	2	2		
<i>H. influenzae</i>	1		1	

と圧痛がほぼ消失し、著効の結果を得た。

なお副作用についてはみるべきものはなく、本剤使用による臨床検査値の異常変動も認められなかった (Table 11)。

III. 考 按

Azthreonam はグラム陰性桿菌にのみ抗菌力を有する monobactam 剤であって、グラム陰性菌が産生する各種 β -lactamase および dehydropeptidase に対して極めて安定であり、その臨床分離菌に対する MIC はほぼ 12.5 μ g/ml 以下に分布するものとされている。われわれが CEZ に 100 μ g/ml 以上の MIC 値を示した *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* を対象に本剤の抗菌力 (MIC) を測定した成績ではそれぞれの MIC₉₀ は 12.5, 0.78, 0.39 μ g/ml であって、極めて良好な抗菌力を示し、本剤の抗菌力の特徴が示された。

本剤の吸収、排泄については 1.0g の点滴静注使用と

筋注使用で検討したが、前者では点滴終了時に、後者では筋注後 2 時間に C_{max} がみられ、それぞれ 87.6, 52.9 μ g/ml の値が得られ、その後は 1.60~1.15 時間の T_{1/2} をもって推移し、6 時間値は 7.2~12.6 μ g/ml であった。この血中濃度推移は臨床分離菌の MIC₉₀ 値を少なくとも 4 時間上回るものであり、本剤の使用量は 1 回 1.0g で臨床効果が期待できるものと推知された。

臨床効果については本剤の血中濃度推移と抗菌力を勘案して、1 回 1.0g, 1 日 2 回の使用量で検討したが、敗血症と急性前立腺炎を除けば、ほとんどが軽症ないし中等症であったためか、12 例中 11 例に有効以上の成績を得ることができた。ただし細菌学的効果は 12 例中 6 例に消失を認め、必ずしもよい成績ではなく、菌交代が目立った。この成績については本剤の狭域性と複数菌感染が想定されるが、原因の解明にはさらに症例を追加

Table 11 Laboratory findings before and after administration of Azthreonam

Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (KA)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
C.Y.	408	400	12.5	12.1	37.3	36.3	12,200	10,200	24.9	27.6	27	21	35	16	15.3	13.3	30.4	29.2	1.06	0.59
A.I.	452	475	12.6	13.4	38.7	40.2	7,200	4,100	15.3	19.1	19	24	9	12	5.8	6.0	17.7	16.3	1.14	1.10
S.F.	347	406	10.2	12.1	30.5	34.6	7,900	6,600	28.0	27.8	20	18	20	16	4.5	4.5	9.1	9.6	0.88	0.69
K.F.	377	353	12.0	11.4	36.0	33.6	7,100	4,500	23.7	17.7	26	23	20	20	5.6	6.4	9.2	10.1	0.62	0.70
U.N.	410	463	10.7	12.8	34.0	38.5	6,200	7,500	40.8	30.5	14	20	7	16	6.8	7.1	10.6	9.4	0.95	0.88
I.S.	404	410	12.7	12.5	36.9	37.3	8,800	5,300	26.4	24.4	20	15	27	24	8.4	7.0	16.0	10.5	0.90	0.86
S.K.	534	492	15.5	14.9	47.6	42.8	16,600	5,600	20.9	23.8	26	28	29	38	6.3	5.9	14.6	13.5	0.90	0.92
A.W.	432	440	13.9	13.4	41.1	42.0	4,800	5,300	25.6	21.1	26	16	41	16	7.2	7.5	13.4	14.1	1.04	1.00
A.K.	409	412	12.3	12.5	37.5	37.6	7,400	7,300	19.7	24.7	23	39	20	39	8.6	9.2	12.4	14.6	0.60	0.60
H.H.	440	419	14.1	13.6	42.5	40.5	7,500	6,800	23.2	25.9	23	34	22	47	8.8	12.3	11.3	12.1	0.90	0.84
Y.K.	383	410	12.2	12.9	35.5	38.3	7,500	7,300	23.1	33.5	79	55	116	102	11.9	9.6	12.6	12.1	0.69	0.64
H.N.	476	451	15.2	14.5	45.1	44.0	8,800	6,200	16.0	17.4	25	21	21	16	6.2	7.1	23.5	22.5	0.77	0.80

B : Before, A : After

して検討する必要のあることはいうまでもない。副作用については今回の検討ではみるべきものはなかった。

文 献

1) GEORGOPAPADAKOU, N. H.; S. A. SHITH & R. B. SYKES: Mode of action of Aztreonam. Antimicrob. agents Chemother. 950~956, June, 1982

2) SWABB, E. A.; A. A. SUGARMAN, T. B. PLATT, F. G. PILKIEWICZ & M. FRANTZ: Single-Dose pharmacokinetics of the monobactam Aztreonam (SQ 26, 776) in healthy Subjects. Antimicrob. Agents Chemother. 21: 944~949, 1982

3) BUSH, K.; J. S. FREUDENBERGER & R. B. SYKES: Interaction of Aztreonam and related monobactams with β -lactamases from Gram-negative bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 22: 414~420, 1982

4) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF AZTHREONAM

FUMIO MATSUMOTO, MASARU YAMAMOTO and IWAO SAKURAI

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural
Nursing and Hygienic School Hospital

TAKAYUKI TAKAHASHI, EIGORO SUGIURA and YUJI TAURA

Central Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing
and Hygienic School Hospital

TETSURO HIRABAYASHI

Pharmacy, Kanagawa Prefectural Nursing
and Hygienic School Hospital

Azthreonam, a new monocyclic β -lactam antibiotic, was investigated on its antimicrobial activity, absorption, excretion and clinical effects with the following results.

(1) MIC₈₀ values of Azthreonam against CEZ-resistant (MIC ≥ 100 μ g/ml) isolated pathogens *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were 12.5, 0.78 and 0.39 μ g/ml respectively.

(2) The serum level reached its peak 1 to 2 hours after the intramuscular administration of Azthreonam 1.0 g to three healthy adults. The mean values of the three cases at 0.5, 1, 2, 4 and 6 hours were 26.7, 47.2, 52.9, 21.2 and 12.6 μ g/ml respectively.

The urinary level was as high as 1,616~3,840 μ g/ml up to 4 hours after the injection and the urinary recovery rate of Azthreonam in 6 hours was 53.4% on an average.

In the meantime, the serum level of the patient in the complication of carcinoma of the gallbladder and sepsis with normal renal function reached 87.6 μ g/ml at the end of 1 hour intravenous drip of Azthreonam 1.0 g and declined thereafter with 1.60 hours half-life to 2.1 μ g/ml after 8 hours. The urinary level reached its peak, 2,021 μ g/ml in 0~2 hours and the urinary recovery rate in 8 hours was 62.5%. The bile concentration was checked by separately taking the sample at 1.5~2 and 2~4 hours with the values of 20.4 and 26.8 μ g/ml respectively.

(3) One gram of Azthreonam was intravenously injected two times daily to a total of 12 internal infection cases—sepsis(1), bacterial pneumonia(2), chronic bronchitis(2), acute pyelonephritis(1), acute prostatitis(1), acute cystitis(2) and chronic cystitis(3) and Azthreonam was effective or excellent for 11 cases. The one slightly effective case was a bacterial pneumonia. No significant side effect was reported through the study.