

モノバクタム系抗生物質 Azthreonam に関する基礎的・臨床的研究
—呼吸器感染症を中心に—

那須 勝・後藤 純・後藤陽一郎・田代隆良・糸賀 敬

大分医科大学第二内科

新しく開発されたモノバクタム系抗生物質 Azthreonam について、抗菌力、ヒトにおける血中濃度および喀痰内移行濃度、呼吸器感染症における臨床効果を検討し以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料由来の 643 株（グラム陽性球菌 58 株、腸内細菌 300 株、糖非発酵グラム陰性桿菌 206 株、*Bacteroides fragilis* 79 株）について、日本化学療法学会規定の方法（接種菌量 10^8 CFU/ml）に従って最小発育阻止濃度（MIC）を測定し、同時に測定した Cefazolin, Cefoperazone, Cefotetan, Ceftizoxime, Latamoxef, Cefmetazole, Cefotiam と比較した。

Azthreonam は全般に抗菌力は強く、特に腸内細菌、緑膿菌に対して最も強い抗菌活性を示した。が、*B. fragilis*, グラム陽性球菌に対する抗菌力は低かった。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度：呼吸器感染症患者 2 例に、本剤 1g を 1 時間かけて点滴静注した場合の血中および喀痰中濃度を測定した。血中濃度は点滴終了時に $38 \mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、以後漸減し、6 時間目には $1\sim 2.5 \mu\text{g/ml}$ であった。喀痰内濃度は点滴終了後 2～4 時間の喀痰にピーク値 $0.7\sim 1.7 \mu\text{g/ml}$ が認められた。

3. 臨床効果：慢性気道感染症 9 例、細菌性肺炎 4 例、腎盂腎炎 1 例の計 14 例に 1 日量 2～4g を 2 回分割点滴静注し、5～14 日間投与した。著効 4 例、有効 4 例、やや有効 4 例、無効 2 例と判定された。GOT, GPT 値の軽度上昇した例が 2 例あったが、投与終了後は速やかに正常化した。自覚的副作用は認めなかった。

新しく開発された単環系 β -ラクタム（モノバクタム）抗生物質 Azthreonam は、従来のペニシリンやセフェム剤の骨格とは異なり、Fig. 1 に示す化学構造式を示し、単環の N1 位がスルホン酸塩に置換されたもので、L-threonine から全合成されたものである¹⁾。

本剤は、注射剤として用いられ、生体内ではほとんど代謝を受けず、大部分は未変化体のまま尿中に排泄される。一般毒性実験では β -ラクタム剤と同じく低毒性とされ、高い安全性が認められている^{1,2)}。また抗菌力は、 β -ラクタマーゼに安定であり、緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に強い抗菌活性を示す薬剤とされる^{1,3)}。

今回私達は、本剤を入手する機会があったので、本剤の各種の臨床分離菌に対する抗菌力を既存の β -ラクタム剤のそれと比較した。また、ヒトに投与した場合の血中濃度および呼吸器感染症患者の喀痰への移行濃度などの基礎的研究、呼吸器感染症患者における臨床効果について検討を加えたので、考察を加えて報告する。

I. 実験方法ならびに実験成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

1) 実験方法

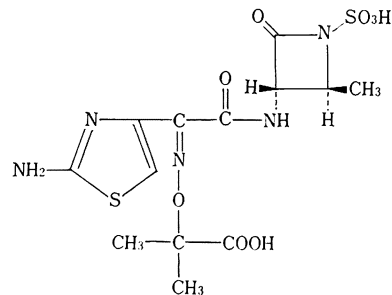
最近の臨床材料から分離された 643 株について、日本

化学療法学会規定の方法⁴⁾に従って最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。測定用平板培地は、Mueller-Hinton 寒天培地（BBL）を使用し、含有薬剤の濃度系列は $100 \mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈した 12 系列を作製して用いた。接種菌量は 10^8 CFU/ml とし、マイクロプランター（佐久間製作所）で接種した。コントロール株は、*Staphylococcus aureus* PCI 209 P, *Escherichia coli* NIHJ を用いた。

使用した薬剤および菌株は、以下のとおりである。

使用薬剤：腸内細菌および緑膿菌、グラム陽性球菌に対して、Azthreonam, Cefazolin (CEZ, 藤沢薬品工業

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonam



（株提供）、Cefoperazone (CPZ, 台糖ファイザー（株）提供）、Cefotetan (CTT, 山之内製薬（株）提供）、Latamoxef (LMOX, 塩野義製薬（株）提供）、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌（緑膿菌を除く）、嫌気性菌に対して、Azthreonom, CEZ, Cefmetazole (CMZ, 三共（株）提供）、Cefotiam (CTM, 武田薬品工業（株）提供）、Ceftizoxime (CZX, 藤沢薬品（株）提供）。

使用菌株：

グラム陽性球菌

<i>Staphylococcus aureus</i>	21 株
<i>Streptococcus faecalis</i>	37 株

グラム陰性桿菌

腸内細菌

<i>Escherichia coli</i>	27 株
<i>Citrobacter diversus</i>	26 株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 株

(biovar *aerogenes*)

<i>Serratia marcescens</i>	53 株
<i>Enterobacter aerogenes</i>	27 株
<i>Enterobacter cloacae</i>	27 株
<i>Proteus vulgaris</i>	27 株
<i>Proteus mirabilis</i>	33 株
<i>Morganella morganii</i>	29 株
<i>Providencia rettgeri</i>	24 株

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35 株
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	23 株
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	35 株
<i>Pseudomonas putida</i>	22 株
<i>Flavobacterium</i> sp.	27 株
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	64 株

嫌気性菌

<i>Bacteroides fragilis</i>	79 株
-----------------------------	------

2) 実験成績

実験成績は、Fig. 2~20 に示した。コントロール株とした *S. aureus* PCI 209 P, *E. coli* NIHJ に対する Azthreonom の MIC は、それぞれ $>100 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

グラム陽性球菌に対する抗菌力は、Azthreonom の MIC 値は大きく、*S. aureus* に対しては CEZ が最も抗菌活性は強く、*S. faecalis* に対してはいずれの薬剤も弱い抗菌活性を示した。

腸内細菌については、Azthreonom は供試した抗生物質のうち全般に最も強い抗菌力を示した。すなわち *E. coli*, *C. diversus*, *K. aerogenes*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *M. morganii*, *P. rettgeri* に対しては ≤ 0.05

$\mu\text{g/ml}$ ないし $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ の低い濃度で 90% 以上の株の発育を阻止した。*E. aerogenes*, *E. cloacae* の各 27 株は、 $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ ないし $0.1 \mu\text{g/ml}$ と $12.5 \mu\text{g/ml}$ の二峰性の MIC 分布を示した。*S. marcescens* 53 株は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピーク分布がみられ、1 株 (MIC は $100 \mu\text{g/ml}$) を除き全株 $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 5 菌種についての検討では、*P. aeruginosa* 35 株に対して本剤が最も抗菌力が強く、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピーク分布がみられ $100 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で全株発育が阻止されたが、その他の 4 菌種については他の薬剤の抗菌力と同様に $12.5 \mu\text{g/ml}$ から $>100 \mu\text{g/ml}$ にピーク分布がみられた。

B. fragilis 79 株に対しては CZX が最も抗菌力は優れ、本剤の MIC ピーク分布は $25 \mu\text{g/ml}$ にあった。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

1) 実験方法

血中濃度および喀痰内移行濃度は、2 例の呼吸器感染症患者（後記症例 No. 4, No. 5）について測定した。

薬剤の投与方法、濃度測定法は、Azthreonom 1g をソリタ T 3 号 200 ml に溶解して 1 時間かけて点滴静注し、投与終了時、終了後 1, 2, 4, 6 時間目に採血し、*E. coli* ATCC 27166 を検定菌としたカップ法で測定した。喀痰は点滴投与中、終了後 1 時間以内、1~2 時間目、2~4 時間目、4~6 時間目の 5 回に分けて蓄痰し、測定した。

血中濃度測定のコントロール液はヒトブール血清を、喀痰内移行濃度は pH 7.2, 1/15 M リン酸緩衝液を用いた。

2) 実験成績

測定成績は Table 1 に示し、その推移を Fig. 21, Fig. 22 に図示した。

血中濃度は、点滴終了時にピーク値 $38 \mu\text{g/ml}$ が得られ、その後下降し点滴終了後 6 時間目には $1.0 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。

喀痰内濃度は、症例 4 では点滴終了後 1~2 または 2~4 時間の喀痰に $0.7 \mu\text{g/ml}$ (最高血中濃度の 1.8%)、症例 5 では点滴終了後 2~4 時間目の喀痰に $1.7 \mu\text{g/ml}$ (最高血中濃度の 4.5%) の濃度が得られた。

3. 臨床応用

1) 方法

i. 対象症例

本院入院症例の 14 例を対象とした。疾患の内訳は、気管支拡張症 7 例、気管支肺炎ないし肺炎 4 例、慢性気管支炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、腎盂腎炎 1 例で、男性 10 例、女性 4 例、年齢は 28 歳から 73 歳であった。

Fig. 3 MIC distribution of Azthreonom and other cepheims

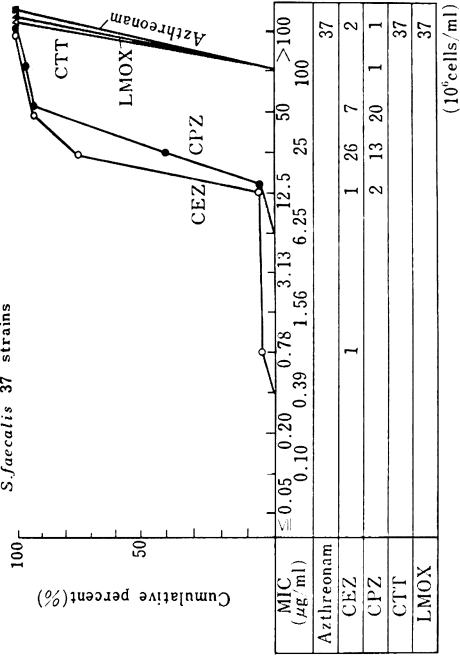


Fig. 2 MIC distribution of Azthreonom and other cepheims

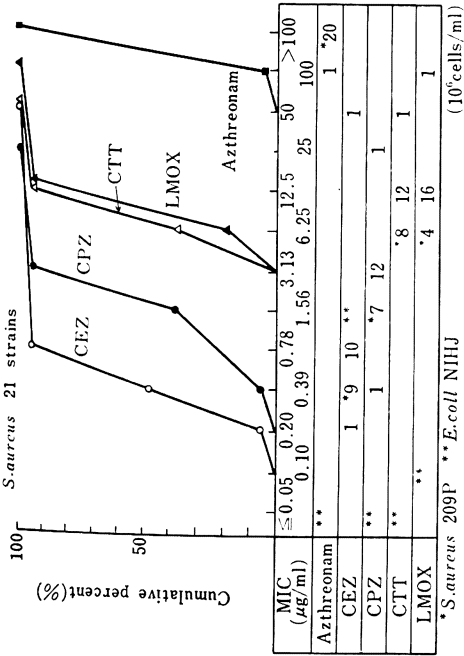


Fig. 5 MIC distribution of Azthreonom and other cepheims

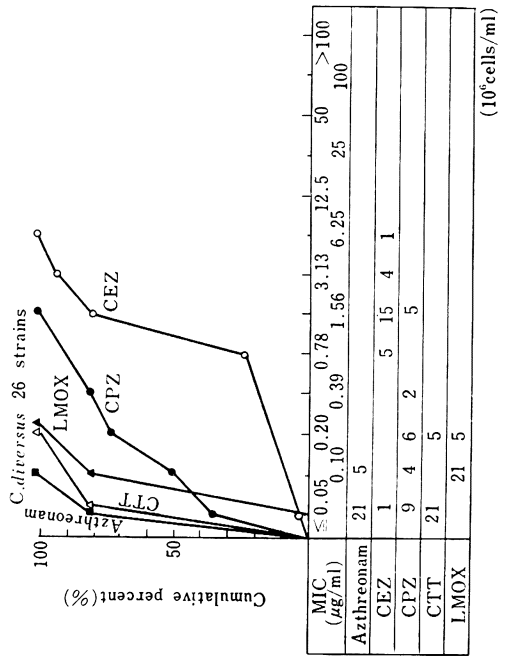
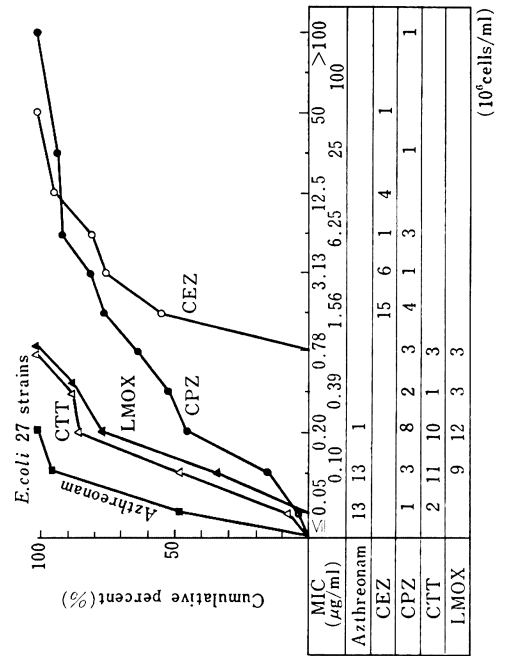


Fig. 4 MIC distribution of Azthreonom and other cepheims



*S. aureus 209P **E. coli NIHJ

Fig. 6 MIC distribution of Azthreonom and other cepheids

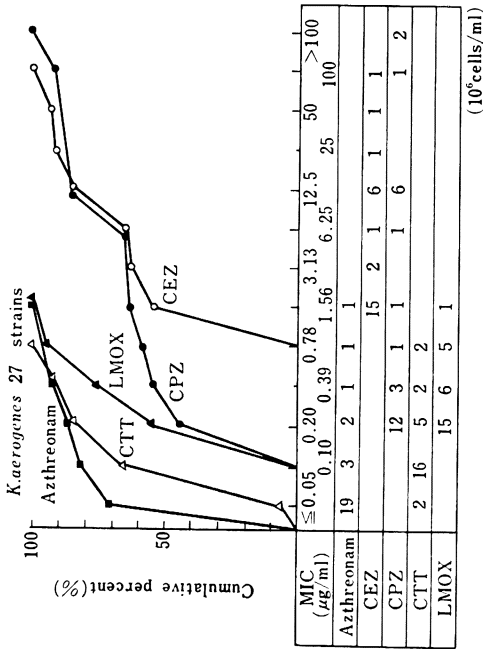


Fig. 7 MIC distribution of Azthreonom and other cepheids

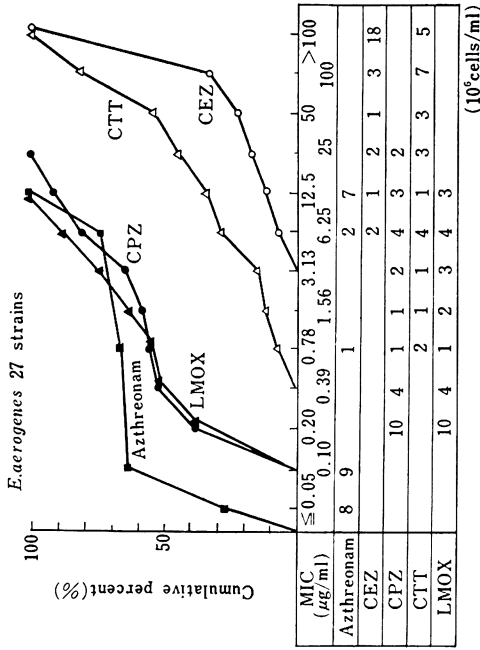


Fig. 8 MIC distribution of Azthreonom and other cepheids

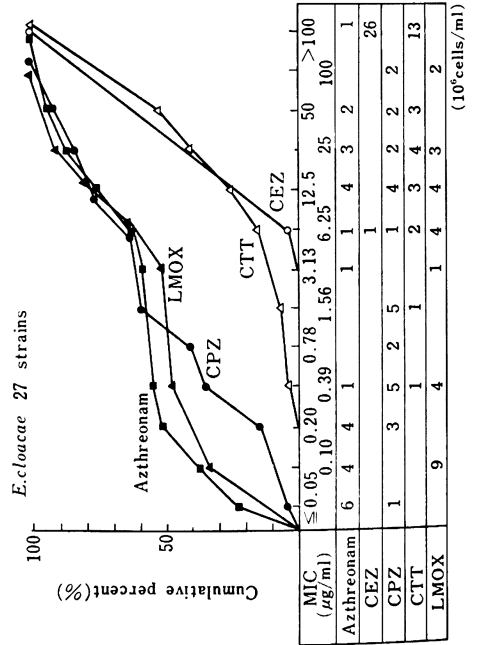


Fig. 9 MIC distribution of Azthreonom and other cepheids

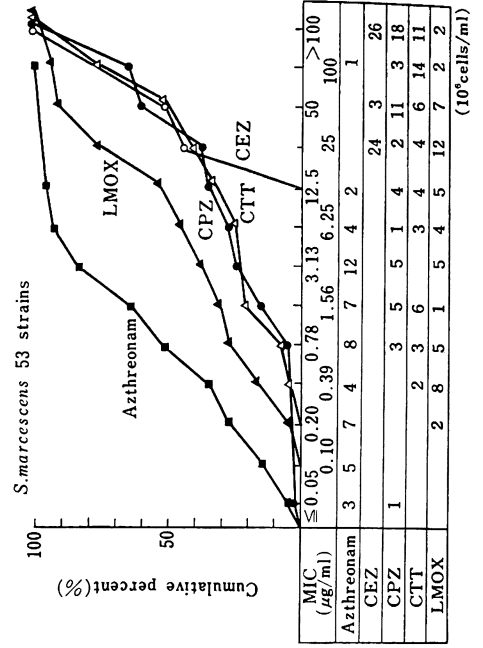


Fig. 11 MIC distribution of Azthreonom and other cepheps

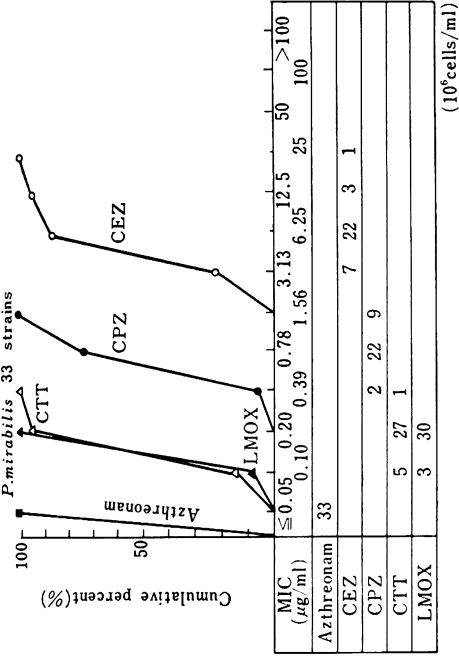


Fig. 10 MIC distribution of Azthreonom and other cepheps

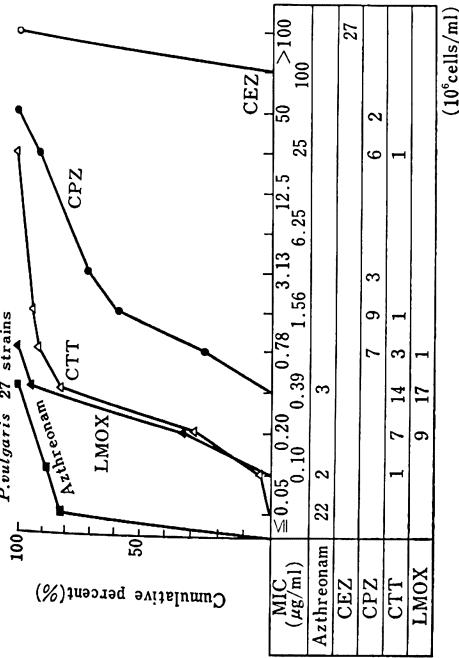


Fig. 13 MIC distribution of Azthreonom and other cepheps

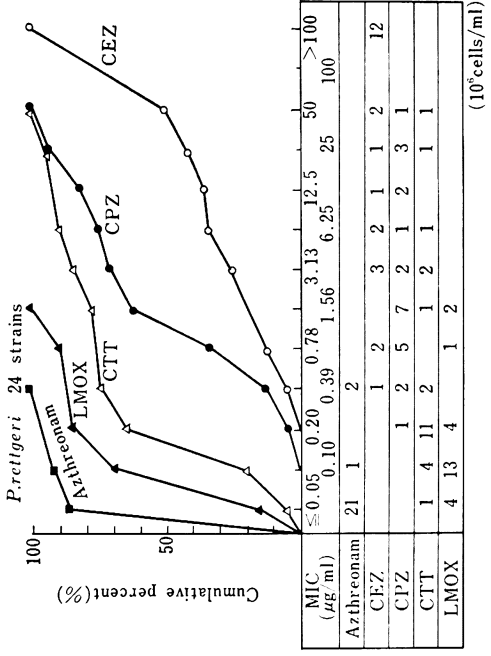


Fig. 12 MIC distribution of Azthreonom and other cepheps

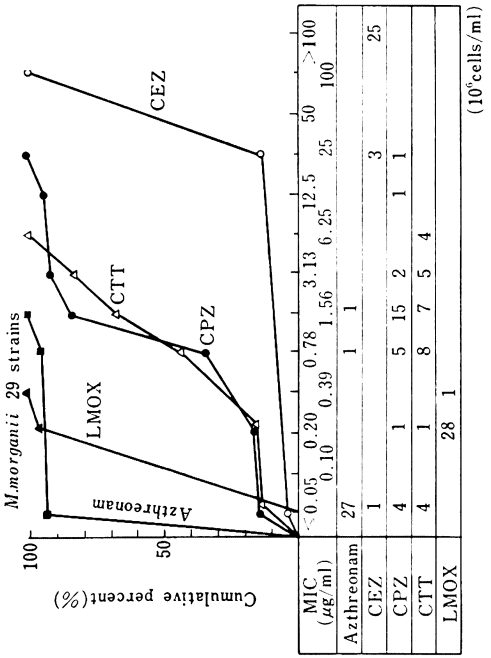


Fig. 15 MIC distribution of Azthreonom and other cephems

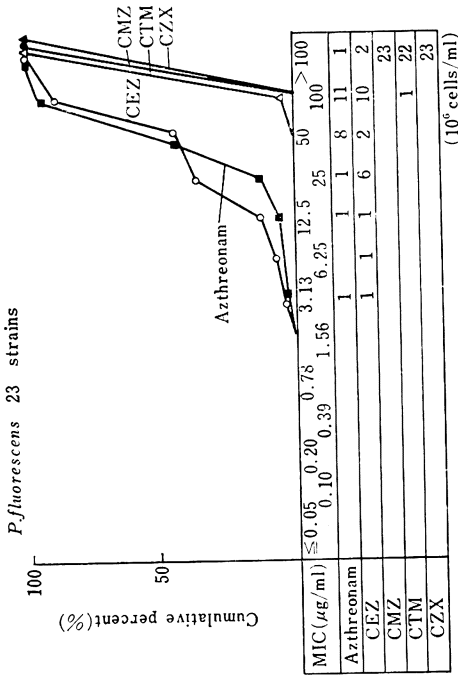


Fig. 14 MIC distribution of Azthreonom and other cephems

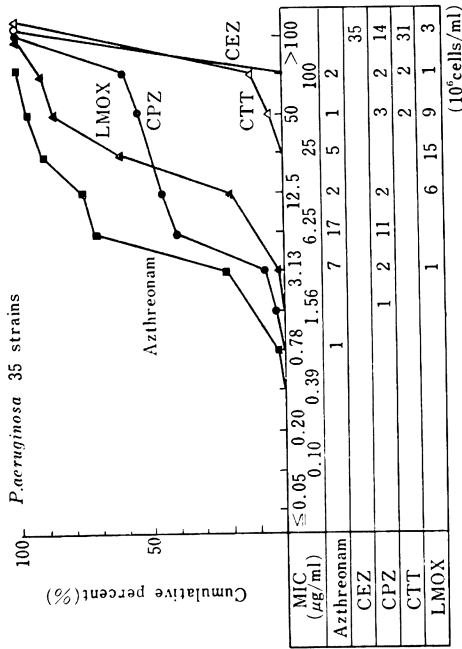


Fig. 17 MIC distribution of Azthreonom and other cephems

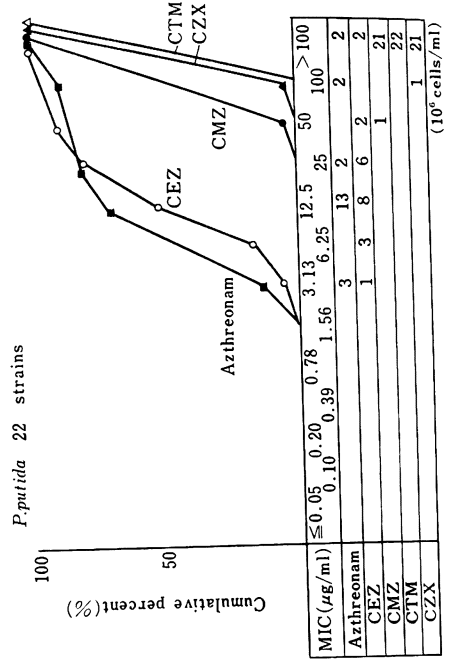


Fig. 16 MIC distribution of Azthreonom and other cephems

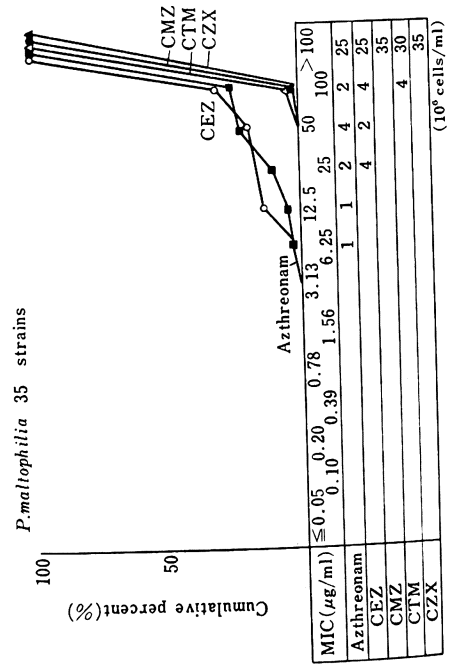


Fig. 18 MIC distribution of Azthreonam and other cepheps

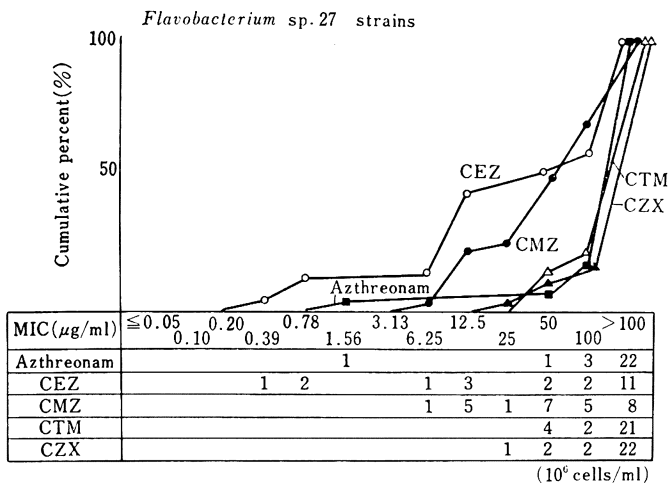


Fig. 19 MIC distribution of Azthreonam and other cepheps

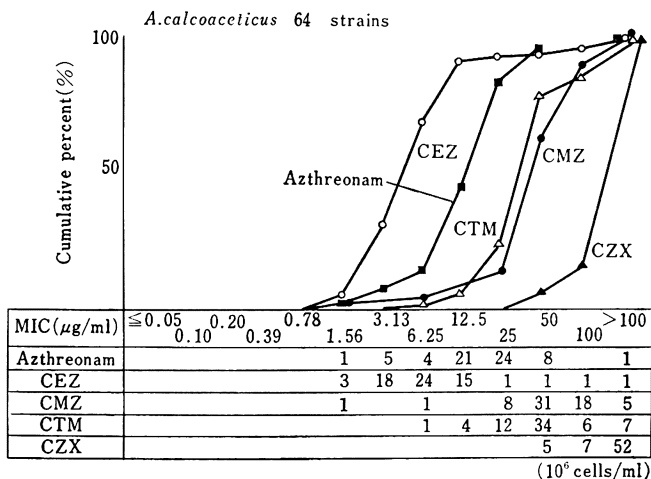


Fig. 20 MIC distribution of Azthreonam and other cepheps

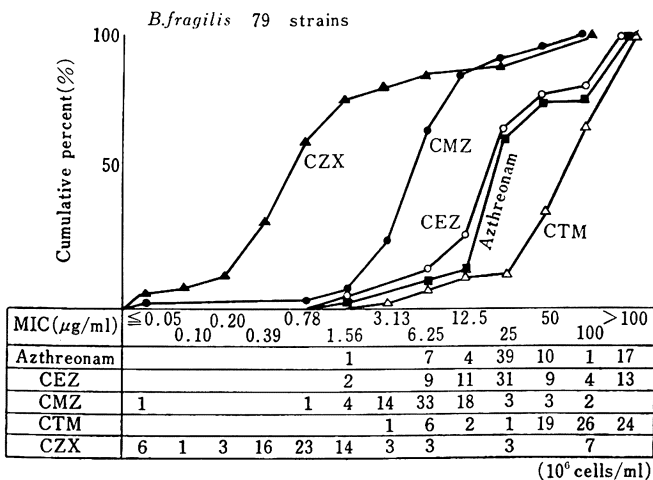


Table 1 Serum and sputum levels of Azthreanam after intravenous drip infusion for one hour

Serum level					($\mu\text{g/ml}$)				
Case	Name	Age	Weight (kg)	Time (hrs)	0	1	2	4	6
Case 4	Y.N.	28	65		38	17	11	6.2	2.5
Case 5	M.S.	59	58		38	21	15	8.4	1.0

Sputum level									
Case	Name	Age	Weight (kg)	Time (hrs)	-1~0	0~1	1~2	2~4	4~6
Case 4	Y.N.	28	65		0	0.4	0.7	0.7	0.12
Case 5	M.S.	59	58		0.15	1.0	1.12	1.7	0.6

Fig. 21 Serum and sputum levels of Azthreanam (Case 4, Y.N., 28 y.o., M., Cystic bronchiectasis)

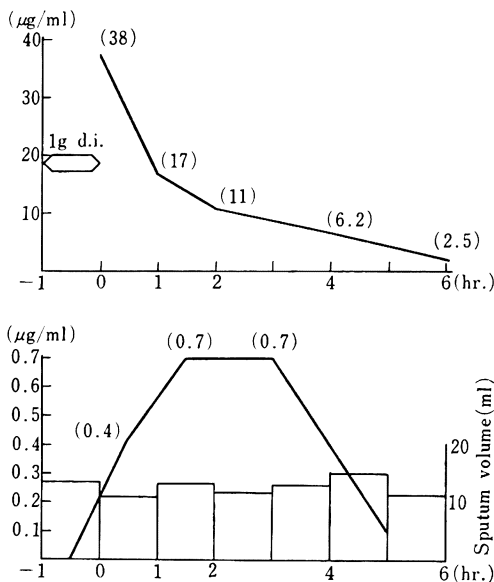
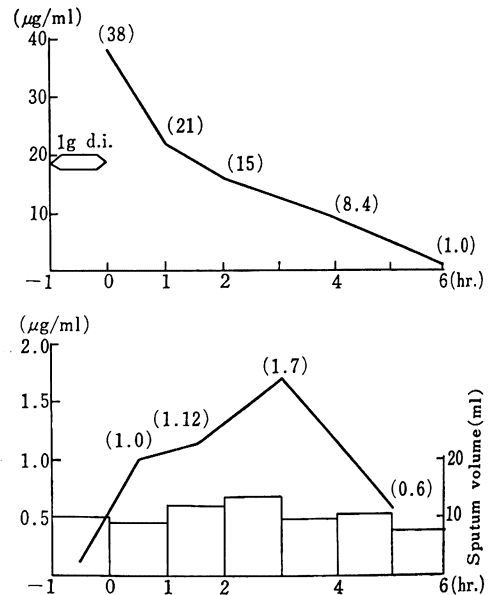


Fig. 22 Serum and sputum levels of Azthreanam (Case 5, M.S., 59 y.o., M., Bronchopneumonia)



ii. 投与量, 投与方法, 投与期間

1日投与量は, 9例では2g, 5例では4gとし, これを朝・夕2回に分けて点滴静注した。なお, 本剤投与前には必ず皮内テストを施行し, 陰性であることを確かめて投与した。

投与期間は5日から14日間, 総投与量は14gから56gであった。

iii. 効果判定

本剤の臨床効果判定は, 主治医が行なった。その規準は, 喀痰の量, 性状, 推移, 咳嗽, 胸痛など呼吸器疾患に基づく自覚症状, 胸部X線所見, 体温, 白血球(好中球%), 血沈値, CRPなどの炎症所見, 痰中起炎菌など

の推移から, 総合的に著効(卅), 有効(卅), やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定を行なった。

iv. 副作用の判定

本剤投与前後の自覚症状, 臨床検査値の変動を検討した。

2) 臨床成績

本剤を投与した14例の一覧をTable 2, 本剤使用後の主な臨床検査値をTable 3に示した。

i. 臨床効果

臨床効果は総合的に著効(卅)4例, 有効(卅)4例, やや有効(+)4例, 無効(-)2例と判定された。(卅)以上を有効とした有効率は, 14例中8例, 57.1%であ

Table 2 Effect of Azthreanam in respiratory infections

No.	Name Age, Sex (y.o.)	Clinical diagnosis	Dosis (g)		Bacteria in sputum	Lab. data			Chest X-ray	Response	Side effect
			Daily dosis	Total dosis		WBC	CRP	ESR			
1	H.O. 42, M	Diffuse panbronchiolitis	2	10	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>a-Streptococcus, Neisseria</i>	7,400 ↓ 6,500	(-) ↓ (-)	15 ↓ 4	Slightly improved	(+)	(-)
2	M.I. 65, M	Bronchiectasis	2	10	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>a-Streptococcus, Neisseria</i>	4,800 ↓ 5,300	(-) ↓ (-)	11 ↓ 5	Nearly improved	(##)	(-)
3	M.T. 36, M	Cystic bronchiectasis	2	10	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	7,100 ↓ 6,600	2 (+) (+)	77 ↓ 71	Unchanged	(-)	(-)
4	Y.N. 28, M	Cystic bronchiectasis	2	10	<i>K. oxytoca</i> (##) ↓ <i>K. oxytoca</i> (+)	5,000 ↓ 6,200	2 (+) ↓ 2 (+)	8 ↓ 6	Unchanged	(+)	(-)
5	M.S. 59, M	Bronchopneumonia	2	10	<i>E. coli</i> (##) ↓ <i>A. calcoaceticus</i> (+)	16,900 ↓ 12,100	(+) (-)	7 ↓ 6	Unchanged	(+)	Transaminase ↑
6	A.H. 56, M	Pneumonia (Pul. emphysema)	4	40	Normal flora ↓ Normal flora	11,000 ↓ 5,900	3 (+) ↓ 1 (+)	5 ↓ 25	Slightly improved	(+)	(-)
7	A.M. 73, F	Bronchopneumonia	2	14	Normal flora ↓ Normal flora	10,300 ↓ 6,400	2 (+) ↓ 6 (+)	18 ↓ 70	Unchanged	(-)	(-)
8	A.E. 70, F	Pyelonephritis	2	14	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ (/ml) ↓ Normal flora	5,900 ↓ 5,100	1 (+) ↓ (-)	72 ↓ 18	Unchanged	(##)	(-)
9	M.I. 71, M	Bronchiectasis (RA)	2	14	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>a-Streptococcus, Neisseria</i>	5,300 ↓ 5,000	2 (+) ↓ 4 (+)	133 ↓ 147	Nearly improved	(##)	(-)
10	M.T. 37, M	Cystic bronchiectasis	4	32	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	5,700 ↓ 5,600	2 (+) ↓ 1 (+)	77 ↓ 63	Unchanged	(+)	Transaminase ↑
11	T.Y. 64, F	Pneumonia (Lung cancer)	4	28	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>S. aureus</i> (+)	9,300 ↓ 8,800	3 (+) ↓ 3 (+)	85 ↓ 55	Unchanged	(+)	(-)
12	Y.T. 61, F	Chronic bronchitis	4	56	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ Normal flora	5,500 ↓ 6,200	1 (+) ↓ (-)	42 ↓ 22	Nearly improved	(##)	(-)
13	S.M. 61, M	Cystic bronchiectasis	4	32	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	8,000 ↓ 5,100	2 (+) ↓ (+)	62 ↓ 24	Unchanged	(+)	(-)
14	H.O. 54, M	Cystic bronchiectasis	2	14	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	7,900 ↓ 6,800	2 (+) ↓ (-)	35 ↓ 25	Slightly improved	(##)	(-)

Table 3 Laboratory findings before and after administration of Azthreonam

No.		RBC (10 ⁴ /mm)	Hb (g/dl)	Pl. (10 ⁴ /mm)	Eosin. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	LAP	γ-GTP
1	Before	427	12.7	47.9	2	23	15	117	8.9	0.8	38	10
	After	423	13.2	32.4	4	24	16	105	9.6	1.0	36	9
2	Before	458	16.2	21.5	5	23	7	77	16	1.1	51	44
	After	446	15.1	21.6	2	24	23	97	13	1.1	46	41
3	Before	469	12.7	43.1	0	16	5	144	10	1.3	45	10
	After	466	12.0	40.6	0	29	21	132	13	1.1	44	18
4	Before	456	14.4	45.1	1	22	14	176	11	0.8	53	11
	After	471	14.9	45.2	1	15	11	162	10	0.8	22	6
5	Before	464	15.3	45.1	0	22	29	186	11	1.2	32	28
	After	486	16.1	40.4	0	40	49	168	12	1.2	38	18
6	Before	488	13.1	18.8	0	18	11	162	16	1.2	52	22
	After	490	13.6	19.6	0	14	9	139	14	1.0	44	24
7	Before	376	11.7	42.2	1	24	4	75	22	1.3	38	18
	After	364	11.2	23.4	1	19	5	82	29	1.0	40	18
8	Before	404	12.1	36.6	2	17	6	121	13	0.8	55	31
	After	412	12.2	30.1	3	18	11	114	16	0.8	51	24
9	Before	278	9.0	23.7	7	16	3	67	27	1.8	62	18
	After	311	10.1	25.9	3	19	5	71	28	1.9	39	24
10	Before	473	12.9	26.3	0	23	14	134	14	1.3	46	23
	After	468	13.0	25.5	0	54	41	146	15	1.0	44	41
11	Before	393	11.3	34.7	5	11	4	177	33	1.4	38	18
	After	339	10.5	35.1	4	16	3	168	24	0.9	40	16
12	Before	343	12.1	29.0	3	30	27	147	14	1.0	46	31
	After	388	12.1	32.4	3	18	8	133	18	1.0	44	24
13	Before	424	13.8	48.7	3	66	85	223	16	0.9	66	48
	After	420	13.6	31.4	3	75	51	194	17	1.0	58	39
14	Before	479	14.3	30.2	4	16	3	134	14	0.9	39	23
	After	490	14.8	22.9	1	18	9	112	11	0.9	41	39

った。

喀痰中から *H. influenzae* を検出した5例ではすべて菌は消失したが、1例は *S. aureus* へ菌交代し(症例 No. 11)、そのほかの4例は常在菌のみになった。*P. aeruginosa* が検出された4例では、1例が消失し(症例 No. 12)、3例はそのまま存続した。*K. oxytoca* 検出例(症例 No. 4)では、菌量が減少し、*E. coli* 検出例(症例 No. 5)では菌は消失したが、*A. calcoaceticus* に菌交代した。

2g 投与例の有効以上の例数は9例中6例、4g 投与例のそれは5例中2例であった。

ii. 副作用

自覚的な副作用は全例に認められなかった。臨床検査値の異常は2例(症例 No. 5, No. 10)に GOT, GPT の軽度上昇が認められたが、投与終了後速やかに正常値に復した。

II. 考 察

多くの化学療法剤の開発、普及によって、細菌感染症

の治療は容易になったことは事実である。しかし一方で、時代の変遷とともに化学療法剤耐性菌は多種多様に变化しつつあることも事実である。これらの多剤耐性菌に対処するためか選択毒性の優れた β-ラクタム剤を中心に、その母核に基づいた合成研究が進み、つぎつぎに broad spectrum 抗生物質が開発されている。

今回検討した Azthreonam は、1980 年米国スクイブ社で開発されたものである。本剤は β-ラクタム剤ではあるがその母核は monocyclic であり、L-threonine から全合成された新しい型の β-ラクタム剤、モノバクタム系抗生物質である¹⁾。

本剤の抗菌力について、第3世代を含むセフェム剤と比較した成績では、全般に抗菌力は強く、腸内細菌、なかでも *E. coli*, インドール陽性プロテウス (*P. vulgaris*, *P. rettgeri* など), *K. aerogenes* などに強い抗菌活性を示し、ほとんどの株が 0.05~0.1 μg/ml 以下の濃度で発育が阻止された。従来のセフェム剤が効きにくかった

Enterobacter sp., *S. marcescens* に対しても 0.05~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の低い濃度で発育を阻止した。緑膿菌に対しては、6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピーク分布がみられ、抗緑膿菌性第3世代セフェム剤 CPZ よりも抗菌力は優れていた。しかし、*S. aureus*, *S. faecalis*, *B. fragilis* に対する抗菌力は極めて低い結果であった。

本剤 1g を2例に1時間かけて点滴静注した場合の血中濃度は、ほかのセフェム剤に比べやや低い値を示し、その半減期は約 1.5 時間であったが、喀痰への移行濃度は他のセフェム剤とほぼ同様な移行率であると考えられた⁹⁾。

14 例に使用した総合効果は有効率 57.1% であった。難治性呼吸器感染症である緑膿菌感染の4例のうち1例は除菌することができた。この症例は慢性気管支炎例で(症例 No.12)、本剤を1日 4g 投与して著効を呈した症例であった。今回の検討では、4g 投与例と 2g 投与例の臨床効果は例数が少ないので比較できないが、通常呼吸器感染症には、1日 2g の投与量で十分な効果が得られるものと考えられた。難治性感染症には1日 4g ないしそれ以上の投与量によって、よりよい臨床効果が得られることが推定された。

副作用は自覚的には全くみられず、2例で GOT, GPT 軽度上昇が認められたが治療終了後速やかに正常値に復した。

本剤は、今回の抗菌力などの検討から、グラム陽性球

菌が多く関与するいわゆる一次性の肺炎は適応外であり、何らかの基礎疾患の上起こった続発性肺炎、院内肺炎、または慢性気道感染症などグラム陰性桿菌が多く関与する感染症に対して用いられるべき抗生物質であると考えられた。

文 献

- 1) Azthreonam (SQ 26,776) 概要, 日本スクイブ(株)資料
- 2) KEIM, G. R.; P. L. SIBLEY, F. A. HINES, M. M. MILLER, A. E. PETERSON & Y. H. YOON: Parenteral toxicological profile of the monocyclic β -lactam antibiotic SQ 26,776 in mice, rats and dogs. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 141~146, 1981
- 3) LIVERMORE, D. M. & J. D. WILLIAMS: *In vitro* activity of the monobactam, SQ 26,776, against Gram-negative bacteria and its stability to their β -lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. E): 29~37, 1981
- 4) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29 (1): 76~79, 1981
- 5) 那須 勝, 後藤 純, 田代隆良, 未綱純一, 山崎力, 野村邦雄: 新セフェム系抗生物質 AC-1370 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における評価。Chemotherapy 32 (S-9): 454~466, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDY ON A NEWLY DEVELOPED MONOBACTAM ANTIBIOTIC, AZTHREONAM

MASARU NASU, JUN GOTO, YOICHIRO GOTO, TAKAYOSHI TASHIRO and TAKASHI ITOGA

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

Experimental and clinical studies were carried out on a newly developed monocyclic β -lactam compound, Azthreonom, and the results obtained were as follows.

1. Antibacterial activity.

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of Azthreonom against 643 strains recently isolated from clinical specimens involving 58 of gram-positive cocci, 300 of family *Enterobacteriaceae*, 206 of glucose non-fermentative gram-negative bacilli and 79 of *Bacteroides fragilis* were determined by the standard method of Japan Society of Chemotherapy, and the results were compared with those of other β -lactams, Cefazolin, Cefotiam, Cefoperazone, Cefmetazole, Latamoxef and Ceftizoxime, which were determined at the same time.

Antibacterial activity of Azthreonom was generally higher than those of the other compounds except for gram-positive cocci and *Bacteroides fragilis*, especially against family *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Serum and sputum levels.

Serum and sputum levels of Azthreonom were measured by bioassay method in two patients with respiratory infection to whom one gram of Azthreonom diluted in 200 ml of Solita T No.3[®] was intravenously administered for one hour. Serum concentrations reached the peak levels of 38 $\mu\text{g/ml}$ at the end of infusion, and went down to 1~2.5 $\mu\text{g/ml}$ six hours after the drip infusion. Sputum peak levels 0.7~1.7 $\mu\text{g/ml}$ were obtained two to four hours after the end of infusion.

3. Clinical trials.

The efficacies of Azthreonom in 13 patients with respiratory infections and one with pyelonephritis administered intravenously 2 to 4 grams per day were excellent in four, good in four, fair in four and poor in two.

Adverse reactions were noticed in two cases with slight elevation of transaminases (GOT, GPT), but they were quickly recovered after cessation of Azthreonom therapy.