

Azthreonom (SQ 26, 776) の基礎的・臨床的検討

葛西洋一・中西昌美・柿田 章・圓谷敏彦・吉本正典

北海道大学医学部第一外科

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫

天使病院外科

清水矩基雄・上田直紀

北央病院

新しく開発された全合成 monobactam 系抗生剤 Azthreonom により 43 例の外科的感染症の治療を行なった。年齢は 9 歳より 74 歳，男 21 例，女 22 例，胆道系感染症 12 例，急性汎発性および限局性腹膜炎 26 例，その他 5 例である。全例静注または点滴静注により投与し，1 回 1~2g，1 日 1~2 回にて 4~22 日間使用したが，29 例は 1 回 1g，1 日 2 回点滴静注，29 例は 5~8 日間の投与であった。起炎菌の分離されたものは 29 例より 43 株で，*E. coli* 11 例，*K. pneumoniae* 4 例，*C. freundii*，*S. marcescens*，*P. mirabilis*，*P. aeruginosa* 各 1 例の 19 例は単数菌感染で，10 例は複数菌感染，6 例は 2 種，4 例は 3 種以上の感染であった。臨床効果は 43 例中，著効 10 例，有効 27 例，やや有効 3 例，無効 3 例（有効以上 86.0%）を示した。全例においてアレルギーなどの副作用を認めず，本剤によると思われる臨床検査値の異常は認めなかった。肝，腎機能低下例にも安全に投与し得た。

症例のうち，胆道系感染症 11 例，急性虫垂炎 12 例，その他 5 例の計 28 例において，術前に Azthreonom 1g を静注し，術中採取した各種体液および組織内濃度を *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする bioassay 法により測定した。これらの感染病巣内濃度はグラム陰性桿菌群における本剤の MIC 値を大幅に上回っており，Azthreonom の腹部外科感染症に対する有用性が示唆され，Azthreonom はグラム陰性桿菌群による腹部外科的疾患に極めて有用な薬剤であるといえる。

近年，本邦における高齢人口の増加は著しく，これは生活状態の改善，医療の進歩，普及，とくに抗生剤の発達によるところが大きいと考えられる。これに伴って，感染症における起炎菌の様相も大きく変化してきている。胆道系感染症，急性腹膜炎などの腹部外科的感染症における起炎菌も例外ではなく，ブドウ球菌などのグラム陽性球菌群は減少し，大腸菌，肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌群が増加し，さらに高齢に伴う免疫能などの抵抗力を減じた患者では，常在菌あるいは弱毒菌と呼ばれるセラチア属，プロテウス属，緑膿菌などの細菌群による感染も指摘され，しかも単一の菌ではなく，これらの菌の混在した複数菌の感染が増加しているといわれている⁸⁾。一方，今日広く使用されている penicillin 系ならびに cephem 系抗生剤に耐性を有する大腸菌および肺炎桿菌による感染症が増加し，临床上の大きな問題となってきた。この耐性の原因は耐性菌の有する加水分解酵素 β -ラクタマーゼによるとされている。現在の抗生剤の開発は，この β -ラクタマーゼに抵抗性を有し，グラム陰性桿菌群に有効な薬剤に主力をおかれており，

とくに cephem 系抗生剤は，その進歩は目ざましく，抗 β -ラクタマーゼ性と，とくにグラム陰性桿菌群に対する強い抗菌力を兼ねそなえ，有効性を多くの菌種に拡げた第 3 世代と呼ばれる Cefotaxime (CTX)，Cefoperazone (CPZ)，Ceftizoxime (CZX)，Latamoxef (LMOX)，Cefmenoxime (CMX)，Cefotetan (CTT)，Cefpiramide (CPM)，Ceftazidime (CAZ)，Ceftriaxone (CTRX) などが開発され，その一部はすでに市販されて一般に使用されるに至っている。しかし，これらの第 3 世代 cephem 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も問題が残されている。一方，アミノ配糖体系抗生剤も，グラム陰性菌，とくに緑膿菌に対して強い抗菌力を示すものが多いが，聴器および腎毒性に問題があるとされている。

米国スクイブ医学研究所において， β -ラクタム系抗生剤の整理統合研究のために β -ラクタム環を核として組織的な研究を行なった際，植物寄生の好気性真性細菌より，グラム陰性菌に抗菌力を有し， β -ラクタマーゼに非

常に安定な β -ラクタム単環を有する物質を発見し、これをモデルとして L-threonine より全合成された薬剤が Azthreonom である¹⁾。著者らは、本剤を用いて、胆道系感染症、急性腹膜炎などの腹部外科的感染性疾患に Azthreonom を使用し若干の興味ある所見を得たので報告する。

I. 対象と検索方法

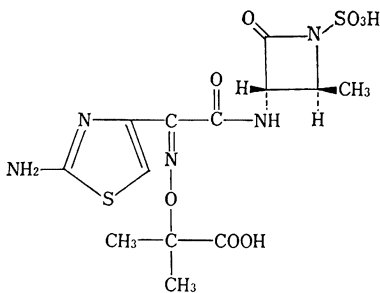
1. 使用薬剤

Azthreonom (SQ 26, 776, AZT と略す) は 1980 年、米国 Squibb 社、医学研究所で開発された単環系 β -lactam 抗生物質である。これは従来の二環系 penicillin 骨格または cephalosporin 骨格と異なり、monobactam と称せられる単環系の骨格を有している。Monobactam は単環の N1 位がスルホン酸塩で置換されたもので多数の構造修飾誘導体があるが、このうち L-threonine より全化学合成された薬剤が Azthreonom である^{1,2)}。

本剤はグラム陰性菌である緑膿菌、大腸菌、*Proteus*, *Citrobacter*, *Haemophilus* 属などに対しては、第3世代の cephem 系抗生剤より同等以上の強い抗菌力を示し、また各種 β -lactamase に対しても第3世代の cephem 系抗生物質より極めて安定性を示す物質である¹⁻⁴⁾。

構造式は Fig. 1 のとおりであり、化学名は (-)-2-[(Z)-[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(2S, 3S)-2-methyl-4-oxo-1-sulfo-3-azetidyl] amino]-2-oxoethylidene] amino]oxy]-2-methylpropionic acid である。

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonom



分子式は $C_{13}H_{17}N_5O_6S_2$ 、分子量 435.44 の物質である。外観は白色の結晶性粉末で、水、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル、ヘキサンおよびエーテルにはほとんど溶けない。本剤 1g を 20 ml の注射用蒸留水に溶解した際の pH は 5.02 である。*in vitro* 試験における抗菌力は広範囲のグラム陰性菌に極めて強い活性を示すが、グラム陽性菌には活性が弱い特徴的な抗菌スペクトラムを有する。すなわち、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *H.*

influenzae などには第3世代の cephem 系抗生剤に同等または優れた抗菌力を示すが *S. pyogenes* には中等度の活性を有し、*S. aureus* にはほとんど抗菌力を示さない。嫌気性菌にも抗菌力は弱い。各種グラム陰性桿菌によるマウス実験感染では *in vitro* における抗菌力に優る生体内効果が認められる薬剤である。

健康成人男子の 1g 静注時の血中濃度は、投与後 5 分で 130.6 μ g/ml を示し、その半減期は 1.63~1.85 時間であり、体内でほとんど代謝を受けず、尿中に排泄され、投与後 24 時間までの尿中回収率は 60~70% である。

本剤は 1g を含有する vial 剤として提供され、静注には 20 ml の生理食塩液に溶解して使用し、5% ブドウ糖液または Lactate Ringer 液 500 ml に溶解して点滴静注用を使用した。

2. 対象症例

症例は 1982 年 9 月より 1983 年 9 月までの 1 年 1 か月間に、北大病院第一外科、天使病院外科および北央病院に入院治療を行なった患者のうち、細菌感染症 43 例に対して、本剤による治療を施行した。年齢は 9 歳より 74 歳まで、男性 21 例、女性 22 例であった。

疾患別には、急性および亜急性胆嚢炎、胆管炎などの胆道系感染症 12 例、急性虫垂炎に合併せる限局性腹膜炎 21 例、消化管穿孔による汎発性腹膜炎 2 例、腹部臓器手術後の腹腔内膿瘍 3 例、胃切除後の左臍胸および直腸切断後の会陰膿瘍各 1 例、痔瘻 2 例、その他 1 例の総計 43 例である。

Azthreonom の投与は 1 日 1 回 1g 投与が 3 例、2g 投与が 8 例であるが、大部分を占める 29 例は 1 日 2 回 1g 投与を行なった。1 例は 1 回 1g より 2g に増量、1 例は 1 日量 3g より 4g に増量後 2g に減量し、1 例は 1 回 2g、1 日 2 回の投与を施行した。全例原則として 1~2 時間の点滴静注により投与した。投与期間は 4 日~22 日間であるが、9 日以上は 6 例で他は 8 日以内であった。

これらの Azthreonom による感染症の治療を行なった症例のうち、胆石を合併せる胆道系感染症 11 例、急性虫垂炎 12 例、消化管穿孔による汎発性腹膜炎 2 例、痔瘻 2 例、胃癌 1 例の計 28 例の手術に際して、Azthreonom 1g を静注し、術中に採取した各種体液、組織内の Azthreonom 濃度の検索を施行した。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自覚、他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、おのおの次の基準によった。

著効 (Excellent) : 投与 3 日間以内に自覚症状および

他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good) : 4~5 日以内に症状の半数以上が消褪または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失, または減少著明のもの。

やや有効 (Fair) : 6~7 日以内に症状の一部が消褪または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (Poor) : 7 日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

起炎菌の検査は, 病巣より分離された菌のうち, 常在菌と考えられ, かつ菌数の少ないものを除外して起炎菌とし, 日本化学療法学会標準法により Azthreonom の MIC を測定した⁹⁾。一部の病巣よりの試料は, 嫌気ポーターに採取し, 東京総合臨床検査センターに送付し, 菌の分離同定, 若干の抗生剤との MIC の比較検討を行なった。

4. 体液, 組織内濃度試料の採取, 測定法

Azthreonom の血液, 膿性腹水, 胆汁, 組織などの濃度測定試料は次のように採取した。全例 Azthreonom 1g を 20 ml の生理食塩液に溶解し, 術前または術中に 2~3 分間かけて静注し, 術中に試料を採取した。術前に抗生剤を投与されていた患者では十分な排泄時間を置いたことを確かめて実施した。Azthreonom 静注終了後より試料採取時までの時間, または臓器の血行遮断時の時間をチェックし, またなるべくこの時間に末梢血を採血して血中濃度と対比せしめた。総胆管胆汁, 胆嚢内胆汁, 膿性腹水はなるべく経時的に採取することを心掛けた。切除した胆嚢, 虫垂などは, 内腔を開き, 表面に付着した血液, 胆汁, 膿汁等をぬぐい去り, 生理食塩液にて軽く洗浄して, なるべく速やかに -20°C にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま東京総合臨床検査センターに送付して測定に供した。

測定方法は以下のとおりである。試料はゆっくり融解後, 血清はそのまま, 胆汁, 膿汁などは 3,000 rpm 10 分間の遠心沈殿後の上清を測定に供した。組織は秤量後, その重量の 4 倍量の 1% Phosphate buffer solution (PBS, pH 6.0) を加え, Polytron homogenizer にて homogenate を作製, 3,000 rpm 10 分間遠心沈殿後, その上清を測定に供した。

濃度測定は日抗基一般試験法, 力価試験法, II 標準曲線法を準用せる bioassay 法で, 検定菌は *Escherichia coli* ATCC 27166 で, 標準液系列は 1% Phosphate buffer solution (pH 6.0) により作製した。本測定法による測定限界は, 血液, 膿性腹水胆汁は 0.2 μg/ml, 組織試料では 0.6 μg/ml である。

II. 検討成績

Azthreonom の検討成績を Table 1 から Table 10 に

Fig. 2 Azthreonom concentration in serum, common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall after 1g i. v.

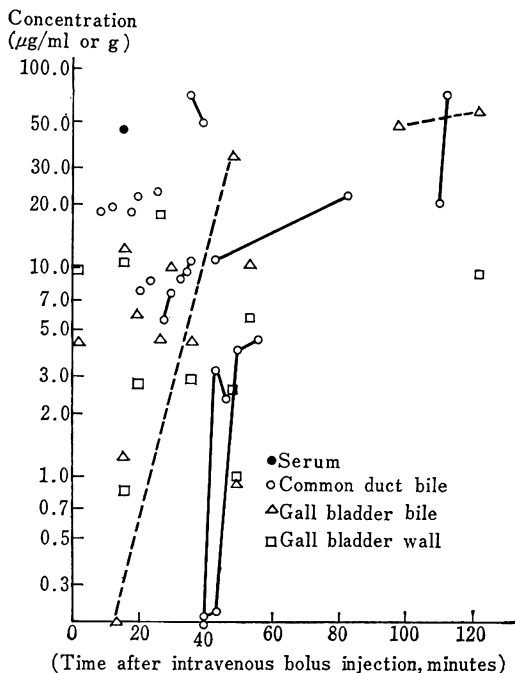


Fig. 3 Azthreonom concentration in serum, purulent ascites, appendix wall and other tissues after 1g i. v.

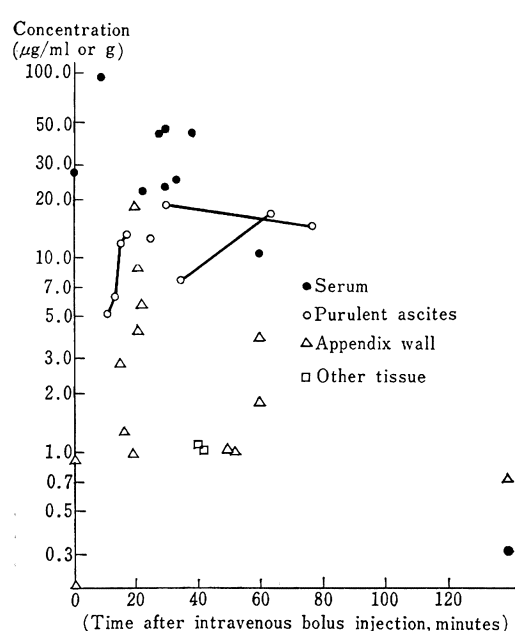


Table 1-1 Clinical efficacy of Azthreonom by intravenous drip infusion on biliary infection

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Azthreonom		Duration (days)	Isolated organism MIC against AZT $10^8, 10^6$ cells/ml ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical effect	Adverse effect
					Daily dose	Method				
1. N.M.	38	F	36.5	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	7	No growth	Good	None
2. F.H.	47	F	38	Subacute cholangitis with choledocholithiasis after cholecystectomy	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	9	No growth	Good	None
3. C.Y.	60	F	45	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, CEZ, 2 g (2 \times 1) i.v.d. for 7 days treated before AZT therapy, clinical effect was recurred.	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	7	<i>E. coli</i> (+) \rightarrow (-) 0.1, 0.1	Excellent	None
4. M.U.	55	F	76.5	Acute cholecystitis, cholangitis, obstructive jaundice with choleyst-choledocholithiasis, CMZ, 4 g (2 \times 2) i.v.d. for 15 days treated before AZT therapy, clinical effect was recurred.	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	10	No growth	Good	None
5. K.K.	49	M	45	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	8	No growth	Good	None
6. H.H.	51	M	65	Subacute cholecystitis with cholelithiasis and subacute hepatitis, SBPC 10 g (5 \times 2) i.v.d. for 33 days treated before AZT therapy, clinical effect was recurred.	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	5	No growth before treatment and after AZT therapy isolated <i>E. aerogenes</i> (+) 0.2, 0.2 <i>E. cloacae</i> (+) 0.39, 0.39	Good	None
7. K.L.	46	F	65	Acute cholecystitis with cholelithiasis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	6	No growth	Excellent	None

Table 1-2 Clinical efficacy of Aztreonam by intravenous drip infusion on biliary infection

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Aztreonam		Duration (days)	Isolated organism MIC against AZT $10^8, 10^6$ cells/ml ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical effect	Adverse effect
					Daily dose	Method				
8. K.O.	55	M	60	Subacute cholecystitis with cholelithiasis and liver cirrhosis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	5	<i>K. pneumoniae</i> 0.2, (#) \rightarrow 0.2 (#) \rightarrow (+)	Good	None
9. K.K.	62	F	57	Subacute cholecystitis, cholangitis with cholecyst-choledocholithiasis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	6	<i>K. pneumoniae</i> 0.1, (#) \rightarrow 0.05 (#) \rightarrow (+)	Good	None
10. T.M.	63	M	63	Subacute cholecystitis, cholangitis with cholecyst-choledocholithiasis. CEZ 2 g (2 \times 1) i.v.d. for 12 days treated before AZT therapy, clinical effect was recurred.	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	5	<i>E. coli</i> 0.1, (+) \rightarrow 0.1 (-) \rightarrow (-) and after AZT therapy at operation isolated <i>S. faecalis</i> (+) 100.0, <i>S. epidermidis</i> (+) 100.0, 100.0	Good	None
11. S.Y.	60	F	63	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, CTM 4 g (2 \times 2) i.v.d. for 23 days, CPZ 2 g (2 \times 1) i.v.d. for 12 days treated before AZT therapy, effect was recurred.	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	6	<i>E. coli</i> 0.1, (#) \rightarrow 0.1 (+) \rightarrow (-) <i>E. cloacae</i> 0.39, (#) \rightarrow 0.39 (+) \rightarrow (-)	Excellent	None
12. Y.Y.	59	F	66	Subacute cholangitis with postoperative choledochal stenosis, CMZ 4 g (2 \times 2) i.v.d. for 18 days and FOM 4 g (2 \times 2) i.v.d. for 4 days treated before AZT therapy, clinical effect was poor.	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	5	<i>S. marcescens</i> 0.39, (#) \rightarrow 0.39 (+) \rightarrow (-)	Good	None

Table 2-1 Clinical efficacy of Azthreosam by intravenous drip infusion on acute peritonitis

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Azthreosam		Duration (days)	Isolated organism MIC against AZT $10^4, 10^5$ cells/ml (μ g/ml)	Clinical effect	Adverse effect
					Daily dose	Method				
13. C.N.	9	F	30	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	1 g, 1 \times 1	i.v.d.	4	No growth	Excellent	None
14. S.D.	29	F	42	Catarrhal appendicitis, right pyosalpingitis with diffuse peritonitis	4 g, 2 \times 2	i.v.d.	5	No growth	Excellent	None
15. M.T.	9	M	33.5	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	1 g, 1 \times 1	i.v.d.	5	<i>C. freundii</i> 25.0, 25.0 (+) \rightarrow (-)	Excellent	None
16. Y.U.	18	F	38.5	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	2 g, 2 \times 1	i.v.d.	7	<i>E. coli</i> (##) \rightarrow (-)	Good	None
17. Y.I.	32	F	50.5	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, wound infection on 5 days after operation	2 g, 2 \times 1	i.v.d.	5	<i>E. coli</i> (##) \rightarrow (-)	Poor	None
18. T.I.	21	M	66	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	2 g, 2 \times 1	i.v.d.	5	<i>E. coli</i> (##) \rightarrow (-) <i>P. aeruginosa</i> (##) \rightarrow (+)	Good	None
19. K.T.	18	F	39.5	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, diarrhoea for 3 days	2 g, 2 \times 1	i.v.d.	5	<i>E. coli</i> (##) \rightarrow (-)	Good	None
20. M.M.	23	M	59	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	2 g, 2 \times 1	i.v.d.	8	No growth	Good	None

Table 2-2 Clinical efficacy of Azthreonom by intravenous drip infusion on acute peritonitis

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Azthreonom		Duration (days)	Isolated organism MIC against AZT $10^5, 10^6$ cells/ml ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Clinical effect	Adverse effect
					Daily dose	Method				
21. S.K.	12	M	35.5	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis	1 g, 1 \times 1	i.v.d.	5	<i>E. coli</i> 0.39, (##) \rightarrow 0.39 (-) <i>K. pneumoniae</i> 0.05, (##) \rightarrow 0.05 (-) <i>S. faecalis</i> 100.0, (##) \rightarrow 100.0 (+)	Excellent	None
22. A.K.	13	M	50	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	5	<i>E. coli</i> 0.2, (##) \rightarrow 0.1 (-)	Good	None
23. R.K.	29	F	53.5	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	4	<i>E. coli</i> 0.1, (##) \rightarrow 0.1 (-)	Good	None
24. K.O.	13	M	41	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	5	<i>E. coli</i> 0.05, (##) \rightarrow 0.05 (-)	Excellent	None
25. M.T.	26	F	53	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	5	<i>E. coli</i> 0.1, (##) \rightarrow 0.1 (-) <i>E. coli</i> 0.39, (##) \rightarrow 0.39 (-) <i>B. fragilis</i> 100.0, (##) \rightarrow 100.0 (+)	Good	None
26. K.Y.	23	M	55	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	6	<i>E. coli</i> 0.1, (##) \rightarrow 0.1 (-)	Good	None
27. T.N.	26	M	60	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	4	No growth	Good	None

Table 2-3 Clinical efficacy of Aztreonam by intravenous drip infusion on acute peritonitis

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Aztreonam		Duration (days)	Isolated organism MIC against AZT $10^5, 10^6$ cells/ml ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical effect	Adverse effect
					Daily dose	Method				
28. Y.I.	22	F	40	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	2 g, 2 \times 1	i.v.d.	5	No growth	Good	None
29. T.T.	17	F	63	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis, wound infection on 5 days after operation	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	22	<i>E. coli</i> (#) \rightarrow (+) <i>S. faecalis</i> (#) \rightarrow (+)	Poor	None
30. M.I.	48	M	49.5	Gangrenous appendicitis with localized peritonitis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	5	<i>K. pneumoniae</i> 0.39, (#) \rightarrow 0.39 (#) \rightarrow (-)	Excellent	None
31. T.K.	37	F	52	Gangrenous perforative appendicitis with diffuse peritonitis, CEX 1,500 mg administered orally for 4 days treated before AZT therapy, clinical effect was poor.	1 g, 1 \times 1	i.v.	1 3 2	<i>E. coli</i> 0.05, (#) \rightarrow 0.05 (+) \rightarrow (-) <i>B. fragilis</i> 100.0, (#) \rightarrow 100.0 (+) \rightarrow (-) <i>A. calcoaceticus</i> 25.0, (#) \rightarrow 25.0 (+) \rightarrow (-)	Good	None
					2 g, 2 \times 1	i.v.d.				
					4 g, 2 \times 2	i.v.d.				
2 g, 1 \times 2	i.v.d.									
32. T.N.	20	M	46	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis	2 g, 2 \times 1	i.v.d.	5	<i>P. mirabilis</i> 0.05, (#) \rightarrow 0.05 (+) \rightarrow (-)	Excellent	None
33. M.S.	20	M	46	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis	2 g, 2 \times 1	i.v.d.	5	<i>K. pneumoniae</i> 0.05, (#) \rightarrow 0.05 (+) \rightarrow (-)	Good	None
34. T.T.	34	M	69	Perforative duodenal ulcer with diffuse peritonitis	2 g, 1 \times 2	i.v.d.	8	<i>E. coli</i> 0.1, (#) \rightarrow 0.1 (+) \rightarrow (-)	Good	None

Table 2-4 Clinical efficacy of Azthreonom by intravenous drip infusion on acute peritonitis

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Azthreonom		Duration (days)	Isolated organism MIC against AZT 10^6 cells/ml ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical effect	Adverse effect
					Daily dose	Method				
35. H.S.	74	M	50	Idiopathic sigmoid colon rupture with diffuse peritonitis	2 g, 1 × 2	i.v.d.	1	No growth	Fair	None
					4 g, 2 × 2	i.v.d.				
36. S.M.	69	F	52	Intraabdominal abscess after hepatectomy, liver cancer with cirrhosis, CMZ. 6 g (2 × 3) i.v.d. for 14 days treated before AZT therapy, clinical effect was poor.	2 g, 1 × 2	i.v.d.	8	<i>K. pneumoniae</i> 0.39, (+) → 0.39 (-) <i>B. fragilis</i> 100.0, (+) → 100.0 (-) <i>S. aureus</i> 100.0, (-) → 100.0 (+)	Fair	None
37. K.C.	66	F	62	Intraabdominal abscess after hepatectomy, and pancreas head, duodenectomy, CEZ. 6 g (3 × 2) i.v.d. for 15 days treated before AZT therapy, clinical effect was poor.	2 g, 1 × 2	i.v.d.	9	<i>E. cloacae</i> 0.39, (+) → 0.39 (-) <i>Enterococci</i> sp. 100.0, (+) → 100.0 (+)	Good	None
38. M.M.	50	M	54	Post-operative localized peritonitis after gastrectomy due to early gastric cancer, CMZ. 4 g (2 × 2) i.v.d. for 8 days treated before AZT therapy, clinical effect was poor.	2 g, 1 × 2	i.v.d.	7	No growth	Good	None

Table 3 Clinical efficacy of Azthreonam by intravenous drip infusion on other infections

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Azthreonam		Duration (days)	Isolated organism MIC against AZT $10^8, 10^6$ cells/ml (μ g/ml)	Clinical effect	Adverse effect
					Daily dose	Method				
39. K.A.	72	F	57	Post-operative left pyothorax after gastrectomy due to gastric cancer, left pleural drainage, CTX 4 g (2 × 2) i.v.d. for 3 days and SBPC 10g (5 × 2) i.v.d. for 13 days treated before AZT therapy, clinical effect was poor.	2 g, 1 × 2	i.v.d.	5	<i>E. coli</i> (##) → (-) <i>S. viridans</i> (-) → (##) <i>K. pneumoniae</i> (-) → (+)	Poor	None
40. S.K.	44	F	63	Post-operative perineal abscess after rectal amputation due to rectal cancer, CET 4 g (2 × 2) i.v.d. for 7 days treated before AZT therapy, clinical effect was poor, incision with drainage.	2 g, 1 × 2	i.v.d.	10	<i>E. coli</i> (##) → (-)	Good	None
41. K.K.	45	M	64	Acute left epididymitis	2 g, 1 × 2	i.v.d.	12	No growth	Good	None
42. S.S.	72	M	44	Periproctal abscess with fistula ani and diabetes mellitus, incision with drainage, ABPC 1,500 mg administered orally for 4 days treated before AZT therapy, clinical effect was poor.	2 g, 1 × 2	i.v.d.	10	<i>E. coli</i> 0.2, (##) → 0.1 (+) <i>B. fragilis</i> 100.0, (##) → 100.0 (+)	Fair	None
43. E.O.	30	M	75	Fistula ani, fistrectomy, CEX 1,500 mg administered orally for 6 days treated before AZT therapy, clinical effect was poor.	2 g, 1 × 2	i.v.d.	6	<i>P. aeruginosa</i> 100.0, (+) → 100.0 (-)	Good	None

Table 4-1. Azthreonom concentrations in serum, common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall from patients with biliary tract infection during operation after intravenous bolus administration of 1g of Azthreonom

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	Azthreonom concentration at indicated time after i.v.			
						Serum (μg/ml)	Bile in common duct (μg/ml)	Bile in gall bladder (μg/ml)	Wall of gall bladder (μg/g)
1. N.M.	38	F	36.5	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	No growth		18.75 at 8' 19.54 at 12'	6.25 at 20'	2.86 at 20' (+)**
2. F.H.	47	F	38	Subacute cholangitis with choledocholithiasis after cholecystectomy, choledochotomy with T-tube drainage	No growth		17.19 at 18' 17.19 at 19' 22.66 at 20' 23.44 at 26'		
3. C.Y.	60	F	45	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, cystic duct was obstructed.	<i>E. coli</i> (H) isolated before AZT treatment and no growth at the operation.		7.82 at 21' 8.21 at 23'	4.89 at 27'	17.2 at 27' (H)** Appendix wall 1.09 at 43'
4. M.U.	55	F	76.5	Acute cholecystitis, cholangitis, obstructive jaundice with cholecyst-choledoch- olithiasis, cystic duct was obstructed.	No growth		5.89 at 28' 7.43 at 30'	4.50 at 2'	9.8 at 2' (H)**

* Punctured gall bladder bile during operation.

** Inflammatory degree of gall bladder wall.

In cases 3 and 4, the cystic duct were obstructed by gall stone.

Table 4-2 Azthreonom concentrations in serum, common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall from patients with biliary tract infection during operation after intravenous bolus administration of 1g of Azthreonom

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	Azthreonom concentration at indicated time after i.v.			
						Serum (μ g/ml)	Bile in common duct (μ g/ml)	Bile in gall bladder (μ g/ml)	Wall of gall bladder (μ g/g)
5. K.K.	49	M	45	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	No growth		8.99 at 33' 9.38 at 35' 10.94 at 36'	4.50 at 36'	2.96 at 36' (+)** Omentum 4.48 at 36' Appendix wall 0.58 at 90'
6. H.H.	51	M	65	Subacute cholecystitis with cholelithiasis and subacute hepatitis, cystic duct was obstructed.	No growth before AZT treatment and <i>E. aerogenes</i> (++) 0.2, 0.2 <i>E. cloacae</i> (+) 0.39, 0.39 isolated after treatment.		68.75 at 36' 50.0 at 39'	0.88 at 50'	0.99 at 50' (+)**
7. K.I.	46	F	65	Acute cholecystitis with cholelithiasis	No growth		0.2 at 40' 0.21 at 43' 4.11 at 50' 4.50 at 56'	11.72 at 16'	0.84 at 16' (+)**
8. K.O.	55	M	60	Subacute cholecystitis with cholelithiasis and liver cirrhosis	<i>K. pneumoniae</i> (##) 0.2, 0.2 isolated before AZT treated and after AZT therapy at operation isolated (+).		0.1 at 40' 3.3 at 43' 2.4 at 46'	0.03 at 13' (punctured)* 38.3 at 48'	2.6 at 48' (##)**

* Punctured gall bladder bile during operation.

** Inflammatory degree of gall bladder wall.

In case 6, the cystic duct was obstructed.

Table 4-3 Azthreonom concentrations in serum, common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall from patients with biliary tract infection during operation after intravenous bolus administration of 1g of Azthreonom

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	Azthreonom concentration at indicated time after i.v.			
						Serum (μg/ml)	Bile in common duct (μg/ml)	Bile in gall bladder (μg/ml)	Wall of gall bladder (μg/g)
9. K.K.	62	F	57	Subacute cholecystitis, cholangitis with cholecyst- choledocholithiasis	<i>K. pneumoniae</i> (##) 0.1, 0.05 isolated before AZT treated and after AZT therapy at operation isolated (+).		10.94 at 43' 22.66 at 83'	9.77 at 28' (punctured)* 10.54 at 53'	5.84 at 53' (+)**
10. T.M.	63	M	63	Subacute cholecystitis, cholangitis with cholecyst- choledocholithiasis, cystic duct was obstructed.	<i>E. coli</i> (+) 0.1, 0.1 isolated before AZT treated and after AZT therapy. <i>S. faecalis</i> (+) 100.0, <i>S. epidermidis</i> (+) 100.0, 100.0 isolated at operation.	46.88 at 16'	137.52 at 44' 143.78 at 46' 156.26 at 50' 175.0 at 60'	1.28 at 16'	10.58 at 16' (+)**
11. S.Y.	60	F	63	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	<i>E. coli</i> (##) 0.1, 0.1 <i>E. cloacae</i> (##) 0.39, 0.39 isolated before AZT treated and after AZT therapy at operation no growth.		20.32 at 110' 68.75 at 112'	50.0 at 98' (punctured)* 59.38 at 122'	9.8 at 122' (+)**

* Punctured gall bladder bile during operation.

** Inflammatory degree of gall bladder wall.

In case 10, the cystic duct was obstructed.

Table 5-1 Aztreonam concentrations in serum, purulent ascites, appendix wall and pus in appendix from patients with acute appendicitis after intravenous bolus injection of 1g

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	Aztreonam concentration at indicated time after i.v.			
						Serum (μg/ml)	Ascites with pus (μg/ml)	Wall of appendix (μg/ml)	Pus in appendix (μg/ml)
13. C.N.	9	F	30	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	No growth	84.40 at 5'	0.9 at 0'		
14. S.D.	29	F	42	Catarrhal appendicitis, right pyosalpingitis with diffuse peritonitis	No growth	45.32 at 38'	12.5 at 25'	9.0 at 21'	
15. M.T.	9	M	33.5	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis	<i>C. freundii</i> (+) 25.0, 25.0		3.9 at 60'		
21. S.K.	12	M	35.5	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis	<i>E. coli</i> (##) 0.39, <i>K. pneumoniae</i> (##) 0.05, <i>S. faecalis</i> (+) 100.0, 100.0	28.13 at 0'*	0.2 at 0''*		0.2 at 0''*
22. A.K.	13	M	50	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	<i>E. coli</i> (##) 0.2, 0.1	21.88 at 22'	5.66 at 12'		
23. R.K.	29	F	53.5	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis	<i>E. coli</i> (##) 0.1, 0.1	23.5 at 30'	2.9 at 15'		0.03 at 15'
24. K.O.	13	F	41	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis	<i>E. coli</i> (##) 0.05, 0.05	43.76 at 28'	1.28 at 17'		0.2 at 17'
25. M.T.	26	F	53	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	<i>E. coli</i> (##) 0.1, <i>E. coli</i> (+) 0.39, <i>B. fragilis</i> (##) 100.0, 100.0	45.32 at 30'	18.75 at 20'		

* Aztreonam was administered by intravenous drip infusion of 0.5g for 1 hr.

Table 5-2 Azthreonom concentrations in serum, purulent ascites, appendix wall and pus in appendix from patients with acute appendicitis after intravenous bolus injection of 1g

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	Azthreonom concentration at indicated time after i.v.			
						Serum (μg/ml)	Ascites with pus (μg/ml)	Wall of appendix (μg/ml)	Pus in appendix (μg/ml)
26. K.Y.	23	M	55	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	<i>E. coli</i> (H)	25.00 at 33'		4.28 at 21'	
27. T.N.	26	M	60	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis	No growth	0.33 at 240'		0.75 at 226'	
30. M.I.	48	M	49.5	Gangrenous appendicitis with localized peritonitis	<i>K. pneumoniae</i> (H) 0.39, 0.39	10.3 at 60'		1.8 at 60'	

Table 5-3 Azthreonom concentrations in various body fluids and tissues from patients with acute peritonitis after intravenous bolus injection of 1g of Azthreonom

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	Azthreonom concentration at indicated time after i.v.			
						Serum (μg/ml)	Ascites with pus (μg/ml)	Tissues concentration (μg/ml)	Tissues
31. T.K.	37	F	52	Gangrenous perforative appendicitis with diffuse peritonitis	<i>E. coli</i> (H) 0.05, <i>B. fragilis</i> (H) 100.0, <i>A. calcoaceticus</i> (H) 25.0, 25.0		5.29 at 11' 6.25 at 13' 11.72 at 15' 12.11 at 17'	0.99 at 20'	Appendix wall
34. T.T.	34	M	69	Perforative duodenal ulcer with diffuse peritonitis	<i>E. coli</i> (H) 0.1, 0.1		18.75 at 30' 14.85 at 77'	0.99 at 42' 0.99 at 42' 1.09 at 52'	Gastric wall Omentum Appendix wall
35. H.S.	74	M	50	Idiopathic sigmoid colon rupture with diffuse peritonitis	No growth		7.43 at 35' 17.19 at 64'	1.09 at 40' 1.09 at 40' 1.09 at 50'	Oral sigmoid Anal sigmoid Appendix wall

Table 6 Azthreonam concentrations in various tissues from patients with other diseases after intravenous bolus administration of 1g of Azthreonam

Case No. Name	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis, remarks	Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	Azthreonam concentration at indicated time after ix.	
						Tissue concentration (μ g/g)	Tissues
38. M.M.	50	M	54	Early gastric cancer		1.28 at 60' 1.28 at 60'	Gastric wall Omentum
42. S.S.	72	M	44	Periproctal abscess with fistula ani and diabetes mellitus, incision with drainage	<i>E. coli</i> (卅) 0.2, 0.1 <i>B. fragilis</i> 100.0, 100.0	0.7 at 5'	Pus in abscess
43. E.O.	30	M	75	Fistula ani fistulectomy	<i>P. aeruginosa</i> (+) 100.0, 100.0	0.7 at 15'	Fistula wall

Table 7 Summary of clinical efficacy after Azthreonam administration

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Biliary tract infection	12	3	9	0	0	100.0
Diffuse and localized acute peritonitis	26	7	15	2	2	84.6
Fistula ani and others	5	0	3	1	1	60.0
Total	43	10	27	3	3	86.0%

Table 8 Correlation of clinical efficacy and Azthreonam daily dose

Daily dose	No. of cases	Clinical efficacy			
		Excellent	Good	Fair	Poor
1 g, (1 \times 1)	3	3	0	0	0
2 g, (1 \times 2)	29	5	20	2	2
2 g, (2 \times 1)	8	1	6	0	1
2 g, (1 \times 2) \rightarrow 4 g, (2 \times 2)	1	0	0	1	0
3 g, (1 \times 1, 2 \times 1) \rightarrow 4 g, (2 \times 2) \rightarrow 2 g, (1 \times 2)	1	0	1	0	0
4 g, (2 \times 2)	1	1	0	0	0
Total	43	10	27	3	3

示した。胆道系感染症の臨床効果を Table 1 に示し、急性虫垂炎に合併せる限局性腹膜炎およびその他の原因による腹腔内膿瘍を含む急性腹膜炎症例の臨床効果を Table 2 に、さらにその他の疾患に対する成績を Table 3 に示した。Table 4 には Table 1 における胆道系感

染症の手術に際して検索した胆汁および胆嚢壁内の濃度を示し、また Table 5, Fig. 2 には Table 2 のうち 14 例の手術時に検索した組織内濃度の検索値を示した。Table 6, Fig. 3 は胃癌および痔瘻、肛門周囲膿瘍の組織内濃度である。Table 7 は症例のまとめ、Table 8 は

1日投与量との関連を示し、Table 9 は分離された細菌と臨床効果の関連を示した。Table 10 は Azthreonom 投与前後の臨床検査値の成績を示した。

以下、疾患別に検索成績について述べることにする。

1. 胆道系感染症 (Table 1-1, 1-2, Table 4-1~4-3)

急性胆嚢炎 1例, 亜急性胆嚢炎 6例, 黄疸を伴う急性胆嚢, 胆管炎 1例, 亜急性胆嚢, 胆管炎 2例, 胆嚢摘出後の総胆管結石による亜急性胆管炎および総胆管狭窄による胆管炎各 1例の計 12例に対して, Azthreonom による治療を試みた。1例を除いて胆石を有している。半数の6例は AZT 投与前に各種の抗生剤による治療が試みられているが, 無効または一時軽快後再発している。AZT の投与前の起炎菌の判明した症例は 6例で, 1例は *E. coli* と *E. cloacae* の複数菌であったが, 5例は *E. coli* および *K. pneumoniae* 各 2例, *S. marcescens* 1例の単数菌であった。AZT の投与後 2例は *S. faecalis*, *S. epidermidis* および *E. aerogenes*, *E. cloacae* が分離され, 菌交代を起こしたものと認められる。

AZT の投与は全例 1回 1g, 1日 2回の点滴静注により 5~9日間施行した。細菌学的効果は 4例は起炎菌の消失を認め, 2例は減少を認めた。臨床効果は 3例は著効, 9例は有効と判定され, 副作用も認められず, AZT 投与前に肝機能の低下例にも安全に使用可能であった。

症例のうち 11例は, AZT 治療後に手術を施行し, 手術に際して AZT 1g 静注後の胆汁および胆嚢壁内濃度の検索を行なった。総胆管胆汁内濃度は静注後 8分より 112分までで 0.1~175.0 $\mu\text{g/ml}$ (平均 37.5 \pm 65.8) とばらつきが大きい, 肝機能障害を有する症例 4, 6, 9 においても 7.4~68.8 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度の移行を示した。胆嚢胆汁内濃度は 10例において検索したが, 胆嚢管閉塞を有する症例 3, 4, 6, 10 では, 静注後 2分~50分まで 0.9~4.9 $\mu\text{g/ml}$ (平均 2.9 \pm 2.0) であったが, 胆嚢管開存の他の例では静注後 16分より 122分までの検索値で, 4.5~59.4 $\mu\text{g/ml}$ (平均 21.8 \pm 21.7) の高濃度を示した。胆嚢壁内濃度は静注後 2分より 122分までの測定値で 0.8~17.2 $\mu\text{g/g}$ (平均 6.4 \pm 5.3) であった。手術時採取した虫垂内濃度は胆嚢壁内濃度よりも低濃度を示した。

若干の興味ある症例について略記する。

症例 2 47歳, 女, 体重 38kg。

4年前胆石症にて胆嚢摘出術を受ける。昭和 57年 10月下旬より時折右上腹部痛があり, 超音波診断, 胆管造影にて総胆管結石を指摘される。11月 22日入院, 右上腹部痛, 軽度の黄疸, 筋性防御があり, 亜急性胆管炎として AZT 1g, 1日 2回点滴静注 9日間にて治療する。

4日にて症状は軽快し, 有効と判定する。12月 2日, 総胆管切開, 結石除去, T-tube ドレナージを施行する。術前 AZT 1g を静注後 18分の総胆管胆汁内濃度は 17.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。2分後には 22.7 $\mu\text{g/ml}$, 8分後には 23.4 $\mu\text{g/ml}$ と上昇を認めた。菌培養は陰性で起炎菌は不明である。

症例 4 55歳, 女, 体重 76.5kg。

昭和 58年 3月初より黄疸が現われ, 胆石を指摘されて 3月 7日入院, CMZ 1日量 4g にて治療, 肝機能低下のため肝疵治療法施行中, 3月 29日より発熱, 筋性防御著明となり, AZT 治療に変更 10日間施行した。AZT 投与前黄疸は消失していたが GOT 96, GPT 91, Al-P 29.6 と肝機能低下を認めた。AZT 治療後 3日で解熱し, 有効と判定した。肝機能は治療中に GOT 85, GPT 60, Al-P 18.7 と軽快し 4月 8日手術を施行した。AZT 静注後 2分の胆嚢壁内濃度は 9.8 $\mu\text{g/g}$, 胆嚢胆汁内濃度は 4.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。静注後 28分, 30分の総胆管胆汁内濃度は 5.9, 7.4 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。菌の培養は陰性で起炎菌は不明であったが, 本症例は総胆管結石のため, 胆汁の排泄が不良であり, かつ中等度以上の肝機能の低下があったが, 治療効果は有効であり, 肝機能の悪化もなく, また胆汁および胆嚢への移行も比較的良好であったといえる。この症例の結果より, AZT は閉塞性黄疸または肝機能不全例にも比較的安全に使用可能な薬剤の一つであるといえよう。

症例 6 51歳, 男, 体重 65kg。

2年前より亜急性肝炎にて治療を受けている。昭和 57年 12月頃より右上腹部痛があり, 胆石を指摘されている。58年 2月 5日入院, SBPC 1日量 10g にて治療をしていたが, 3月 10日より圧痛, 筋性防御が現われ AZT 点滴静注に変更, 4日後軽快し有効と判定する。3月 17日胆嚢摘出術を施行したが, AZT 静注後 36分の総胆管胆汁内濃度は 68.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 50分後の胆嚢胆汁内濃度は 0.9 $\mu\text{g/ml}$, 胆嚢壁内濃度は 1.0 $\mu\text{g/g}$ を示した。AZT 投与前の十二指腸液の培養は菌陰性であったが, 手術により摘出した胆嚢胆汁より *Enterobacter aerogenes* および *Enterobacter cloacae* を認め, その MIC は 10^8 および 10^6 cells/ml にて 0.2 および 0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆嚢管は閉塞しており, 胆嚢壁の炎症程度は軽度であった。AZT 投与前の肝機能は GOT 120, GPT 185 であったが AZT 投与中に GOT 60, GPT 158 と改善した。肝機能低下例にも本剤は安全に使用可能な薬剤であるといえる。

症例 8 55歳, 男, 体重 60kg。

5年前, 肝炎にて治療を受けている。昭和 57年 9月 25日頃より右上腹部痛があり, 胆石を指摘されて 9月

29 日入院，右上腹部痛，筋性防御中等度のため AZT 治療を施行し，3 日にて症状軽快，有効と判定した。10 月 5 日，胆嚢摘出術を施行したが，肝表面は凹凸不整顆粒状にて肝硬変症の合併を認めた。胆嚢管は開存していたが，胆嚢壁の充血，肥厚は高度であった。AZT 1g 静注後 40 分の総胆管胆汁内濃度は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ ，3 分後 6 分後には 3.3 および 2.4 $\mu\text{g/ml}$ と上昇を認めたが，他の症例に比べて低濃度であった。胆嚢胆汁内濃度は，静注後 13 分の胆嚢穿刺により得た胆汁では 0.03 $\mu\text{g/ml}$ の低濃度であったが，胆嚢摘出時の静注後 48 分では 38.3 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を示した。胆嚢壁内濃度は 2.6 $\mu\text{g/g}$ であった。起炎菌として AZT 投与前の十二指腸液より *K. pneumoniae* を得たが，AZT 投与後の手術時の胆汁では著明減少を認めた。MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

症例 9 62 歳，女，体重 57 kg。

昭和 58 年 4 月 1 日，上腹部痛にて受診し，胆石を指摘され 4 月 7 日入院する。筋性防御，圧痛が右上腹部にあり，AZT 治療にて 4 日後軽快し，有効と判定された。治療前 GOT 80，GPT 110 を示したが治療後 GOT 44，GPT 60 と軽快した。4 月 14 日手術を施行，胆嚢総胆管結石にて，胆嚢摘出，T-tube 総胆管ドレナージを施行した。AZT 1g 静注後 28 分の穿刺胆嚢内胆汁濃度は 9.8 $\mu\text{g/ml}$ であったが，胆嚢摘出時の静注後 53 分には 10.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し，胆嚢壁内濃度は 5.8 $\mu\text{g/g}$ であった。静注後 43 分，83 分の総胆管胆汁濃度は 10.9 および 22.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した。起炎菌として *K. pneumoniae* を得たが，手術時には著明減少を認めた。MIC は 10^8 および 10^8 cells/ml にて 0.1 および 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。

症例 10 63 歳，男，体重 63 kg。

昭和 57 年 10 月 4 日，黄疸に気づき 10 月 5 日内科入院，胆嚢，総胆管結石を指摘される。CEZ 2g 点滴静注にて症状は軽快したが再発し，AZT 治療に変更，4 日にて軽快し有効と判定された。10 月 26 日，胆嚢摘出，T-tube 総胆管ドレナージを施行した。AZT 1g 静注後 16 分の胆嚢胆汁内濃度 1.3 $\mu\text{g/ml}$ ，胆嚢壁内濃度 10.6 $\mu\text{g/g}$ ，血中濃度 46.9 $\mu\text{g/ml}$ を得た。総胆管胆汁内濃度は静注後 44，46，50，60 分に測定，それぞれ 137.5，143.8，156.3，175.0 $\mu\text{g/ml}$ と他症例よりも高濃度を認め 1 時間まで上昇する結果を得た。起炎菌として AZT 治療前 *E. coli* を認め MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であったが，手術時には *S. faecalis*，*S. epidermidis* に菌交代を認め，MIC は 100.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

症例 12 59 歳，女，体重 66 kg。

昭和 48 年 12 月 20 日，肝血管腫のため左肝動脈結

紮手術を受け，その後度々胆管炎を合併し，58 年 1 月 27 日，肝門部胆管狭窄のため，肝管空腸吻合術を受ける。術後 CMZ 4g 点滴静注および FOM 4g の施行をしていたが，胆管炎併発のため 58 年 2 月 19 日より AZT 1g，1 日 2 回の点滴静注に変更した。AZT 治療開始後より解熱し有効と判定された。起炎菌として胆汁より *S. marcescens* を得たが，AZT 治療により消失し，MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 急性腹膜炎 (Table 2-1~2-3, Table 5-1~5-3)

Table 2 の症例 13 から 38 に AZT による治療効果を示し，このうち手術時に AZT 1g 静注後各種体液，組織内の AZT 濃度を測定した 14 例の結果を Table 5 に示した。症例 13 から 33 は急性虫垂炎に合併した急性腹膜炎の症例で，症例 31 のみは穿孔性虫垂炎による汎発性腹膜炎で，他は限局性腹膜炎であった。症例 34 から 38 の 5 例は，消化管穿孔による 2 例の汎発性腹膜炎を含む比較的重篤な腹膜炎である。

AZT の投与は，3 例の比較的軽症の小児例は 1 日 1 回 1g 点滴静注によったが，8 例は 2g，1 日 1 回の点滴静注を施行し，1 例は 1 回 2g，1 日 2 回の点滴静注，1 例は 1 回 1g より 2g に増量，1 例は 1 回 1g より 2g に増量してさらに 1g に減量し 1 日 2 回点滴静注により投与したが，半数以上の 12 例は 1 回 1g，1 日 2 回の点滴静注によった。投与期間は 1 例のみ 22 日間投与したが，4~5 日間が 17 例であった。

AZT 治療前の起炎菌の判明した症例は 26 例中 19 例であるが，単独菌は 12 例で，*E. coli* が 8 例，*K. pneumoniae* 2 例，*P. mirabilis*，*C. freundii* 各 1 例であった。7 例は複数菌で 4 例は 2 種，3 例が 3 種以上が分離された。細菌学的効果は，*Enterococci* sp. 1 株は減少せず，*E. coli*，*S. faecalis*，*P. aeruginosa* 各 1 株はやや減少したが，他の 26 株は消失した。症例 36 の 1 例は起炎菌は消失したが *S. aureus* に菌交代を認めた。

臨床効果は著効 7 例，有効 15 例であったが症例 35，36 の 2 例はやや有効，症例 17，29 の 2 例は無効と判定された。全例 26 例において副作用は認められず，AZT によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

症例のうち，症例 13~15，症例 21~27，症例 30，31 および 34，35 の 14 例において，手術に際して，術前 AZT 1g を静注し，術中採取した各種体液，組織内の AZT 濃度を検索した。症例 21 の 1 例のみは，術前 AZT 0.5g を 1 時間かけて点滴静注した直後に試料を採取した。AZT 1g 静注後の血中濃度は静注後 5 分より 60 分で 10.3~84.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。虫垂壁内濃度は静注直後より 226 分で 0.8~18.8 $\mu\text{g/g}$ を認めた。

膿性腹水内濃度は静注後 11 分より 77 分までで 5.3~18.8 $\mu\text{g/ml}$ を示した。胃壁および結腸壁は静注後約 40 分で 1.0~1.1 $\mu\text{g/g}$ を認めた。

以下若干の興味ある症例について略記する。

症例 14 29 歳，女，体重 42 kg。

昭和 58 年 3 月 2 日夜より右下腹部痛があり，3 月 4 日受診，筋性防御著明にて入院，開腹手術を施行した。右卵管に膿腫があり，虫垂はカタル性なるも膿性腹水が中等量あり，汎発性腹膜炎を合併していた。膿性腹水の培養は陰性で起炎菌は不明である。術後 AZT 1g を静注後 21 分の虫垂壁内濃度 9.0 $\mu\text{g/g}$ ，25 分の膿性腹水濃度 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ，38 分の血中濃度は 45.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。虫垂切除，ドレナージを施行し，術後 AZT 2g，1 日 2 回の点滴静注による腹膜炎の治療を 5 日間施行した。3 日にて排膿は著明に減少，5 日にて停止し著効と判定した。

症例 17 32 歳，女，体重 50.5 kg。

昭和 58 年 6 月 29 日，急性虫垂炎にて入院，虫垂切除を施行した。起炎菌として *E. coli* を得たが，術後 AZT 2g，1 日 1 回の点滴静注を 5 日間施行した。術後 5 日目頃より創部の発赤，硬結があり，創化膿し膿汁排出多量のため臨床効果は無効と判定された。

症例 21 12 歳，男，体重 35.5 kg。

昭和 58 年 10 月 14 日早朝より腹痛，嘔吐を繰り返して来院，筋性防御著明，脱水症状ありて入院，Lactate Ringer 500 ml に AZT 1g を加えて点滴静注を施行，1 時間にて 250 ml を静注せる時点で虫垂切除を施行した。虫垂の変化は中等度で膿腫状を呈し，限局性腹膜炎を合併していた。血中濃度は 28.1 $\mu\text{g/ml}$ を得たが，虫垂壁および虫垂内膿汁 AZT 濃度は 0.2 $\mu\text{g/g}$ ，ml であった。虫垂膿汁の培養により *E. coli*，*K. pneumoniae*，*S. faecalis* を得た。術後 AZT 1g，1 日 1 回の点滴静注を 5 日間施行し，2 日にて症状は軽快し著効と判定した。

症例 25 26 歳，女，体重 53 kg。

昭和 57 年 10 月 28 日早朝より腹痛があり，筋性防御，圧痛，自発痛ありて入院，虫垂切除術を施行した。術前 AZT 1g を静注後 20 分の虫垂壁内濃度 18.8 $\mu\text{g/g}$ ，30 分の血中濃度 45.3 $\mu\text{g/ml}$ を得た。虫垂内膿汁より *E. coli* 2 種，*B. fragilis* を分離し，*E. coli* の MIC は 0.1 と 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示し，*B. fragilis* は 100.0 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。術後 AZT 1g，1 日 2 回点滴静注を 5 日間施行し，4 日にて軽快し有効と判定した。

例症 29 17 歳，女，体重 63 kg。

前日より腹痛があり 58 年 4 月 17 日入院，手術を施行した。虫垂の変化は中等度で限局性腹膜炎を合併して

いた。虫垂切除後 AZT 1g，1 日 2 回の点滴静注を施行したが，3 日後一時解熱せるも再度発熱し，7 日に創感染し大量の排膿があり，AZT は 22 日間投与したが無効と判定した。起炎菌は *E. coli* と *S. faecalis* を認めたが細菌学的にはやや減少を認めた。

症例 31 37 歳，女，体重 52 kg。

3 日前の夜より腹痛があり，救急病院にて鎮痛剤と CEX 1.5g の投与を受けるも軽快せず，58 年 3 月 16 日入院，開腹するに虫垂は壞疽性で中央部に穿孔し，汎発性腹膜炎を合併，大量の膿性腹水があり，虫垂切除，ドレナージを施行する。膿性腹水の培養により *E. coli*，*B. fragilis*，*Acinetobacter calcoaceticus* を得たが MIC はそれぞれ 0.05，100.0，25.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。術後 1 日目 AZT 1g 静注および 2g 点滴静注を施行，2 日目より 3 日間 2g，1 日 2 回の点滴静注，その後 1 日 2 回 1g の点滴静注を施行した。4 日にて排膿は著明に減少し有効と判定した。手術前に AZT 1g を静注したが，静注後 20 分の虫垂壁内濃度は 1.0 $\mu\text{g/g}$ であったが，膿性腹水内濃度は 11，13，15，17 分後で 5.3，6.3，11.7，12.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

症例 34 34 歳，男，体重 69 kg。

3 年前より胃潰瘍，十二指腸潰瘍にて治療中，前夜より上腹部激痛ありて 57 年 10 月 21 日入院，手術を施行した。十二指腸球部に穿孔があり，汎発性腹膜炎を合併していた。膿性腹水より *E. coli* を得たが MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。胃切除を施行したが，術前 AZT 1g を静注後 42 分の胃壁は 1.0 $\mu\text{g/g}$ ，大網膜は膿汁を含んでいたが 1.0 $\mu\text{g/g}$ を示した。52 分に切除した虫垂は 1.1 $\mu\text{g/g}$ を示した。静注後 30 分，77 分後の腹水内濃度は 18.8 と 14.9 $\mu\text{g/ml}$ を示した。術後 AZT 1g，1 日 2 回点滴静注を 8 日間施行し，4 日に排膿著明減少し，有効と判定された。

症例 35 74 歳，男，体重 50 kg。

前夜より腹痛があり，57 年 11 月 1 日，汎発性腹膜炎にて入院，開腹した。S 字結腸の中央部結腸間膜側に小指頭大の穿孔があり，大量の膿性腹水を認めた。膿汁の培養は陰性で起炎菌は不明であった。S 字結腸切除，端々吻合，横行結腸人工肛門造設，ドレナージを施行，術後 1 日目 AZT 1g，1 日 2 回点滴静注，2 日目より 1 回 2g に増量し 3 日間施行したが，排膿は減少せずやや有効と判定し，LMOX に薬剤変更を行なった。手術時 AZT 1g 静注後 40 分の S 字結腸壁は 1.1 $\mu\text{g/g}$ ，50 分後の虫垂内濃度は 1.1 $\mu\text{g/g}$ ，35 分，64 分の腹水内濃度は 7.4 および 17.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

症例 36 69 歳，女，体重 52 kg。

58 年 5 月 10 日，肝硬変症を合併せる原発性肝癌にて

肝切除を施行し、術後 14 日間 CMZ 6g を点滴静注していたが、腹腔内膿瘍を形成し CMZ 無効として 5 月 23 日より AZT 1g, 1 日 2 回投与を 8 日間施行した。投与後 4 日間は急速に解熱したが、その後再発しやや有効と判定された。起炎菌は *K. pneumoniae*, *B. fragilis* が分離されたが AZT 投与後 *S. aureus* に菌交代を認めた。

症例 37 66 歳, 女, 体重 62 kg。

58 年 3 月 24 日, 胆管癌のため肝右葉切除, 臍頭十二指腸切除を施行し, 術後 CEZ 6g 点滴静注を 15 日間施行していたが, 腹腔内に膿瘍を形成し, 4 月 8 日より AZT 1g, 1 日 2 回点滴静注を 9 日間施行した。AZT 投与後解熱し, 有効と判定された。分離菌は *E. cloacae*, *Enterococci* sp. を得たが, *E. cloacae* は消失し, *Enterococci* sp. は残存していた。

症例 38 50 歳, 男, 体重 54 kg。

昭和 41 年より四肢慢性閉塞性動脈炎(バージャー氏病)にて既往に両側胸部, 腰部交感神経節切除, 手指, 足趾の一部の切断を受けている。集団検診にて早期胃癌を発見され, 57 年 10 月 21 日, 胃切除手術を受く。その際測定した AZT 1g 静注後 60 分の胃および大網膜内濃度は 1.3 $\mu\text{g/g}$ であった。術後 CMZ 4g を投与していたが, 10 月 26 日頃よりドレーンよりの排膿が現われ, CMZ 無効と判定して AZT 1g, 1 日 2 回の点滴静注を 7 日間施行した。4 日にて排膿はほぼ消失し有効と判定された。起炎菌は培養陰性で不明であった。

3. その他の疾患 (Table 3, Table 6)

Table 3 にその他の疾患として, 痔瘻および肛門周囲膿瘍 2 例, 胃癌手術後の左膿瘍, 直腸癌による直腸切断後の会陰部膿瘍, 左急性副睾丸炎各 1 例, 計 5 例の臨床検索成績を示し, Table 6 に痔瘻 2 例の手術時の AZT 濃度を示した。AZT の投与は全例 1 回 1g, 1 日 2 回の点滴静注により施行し, 投与期間は 5~10 日間であった。

起炎菌の分離された症例は 4 例で, 1 例は複数菌感染で *E. coli* と *B. fragilis* の混合感染であった。他は *E. coli* 2 例と *P. aeruginosa* 1 例であるが, *E. coli* の 1 例は *S. viridans* と *K. pneumoniae* に菌交代を認めた。AZT に対する MIC は *B. fragilis* と *P. aeruginosa* は 100.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床効果は有効 3 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。全例においてアレルギーなどの副作用はなく, AZT によると思われる臨床検査値の異常も認められなかった。

以下若干の症例について略記する。

症例 39 72 歳, 女, 体重 57 kg。

58 年 2 月 10 日, 胃癌にて胃切除術を受く。6 月初旬より左胸痛, 圧迫感, 発熱あり, 左膿瘍として 6 月 7 日より CTX 4g, 3 日間, さらに 6 月 12 日より SBPC 10g 点滴静注 13 日間の治療を行なうも解熱せず 6 月 24 日より AZT 1g 1 日 2 回の点滴静注による治療を施行した。6 月 25 日左胸腔ドレナージを併用した。起炎菌として多数の *E. coli* を得た。AZT 投与後も発熱持続し, 白血球数も一時減少せるも再び増加し排膿も続き無効と判定された。AZT 投与後起炎菌は多数の *S. viridans* と少数の *K. pneumoniae* に菌交代を認めた。

症例 40 44 歳, 女, 体重 63 kg。

58 年 4 月 5 日, 直腸癌にて直腸切断, 人口肛門造設術を受く。術後 CET 4g 点滴静注を受けるも 4 月 11 日会陰部に膿瘍を形成, 切開排膿を加え AZT 1g, 1 日 2 回点滴静注 10 日間の治療を施行する。膿汁より大量の *E. coli* を得たが, AZT 治療により消失し, 有効と判定された。

症例 42 72 歳, 男, 体重 44 kg。

数年前より高血圧症および糖尿病にて治療を受けている。57 年 10 月 26 日より肛門部痛があり, 10 月 28 日自潰して排膿があり, 10 月 30 日入院し, 切開ドレナージを施行した。10 月 26 日より ABPC 1.5g 内服を受けるも軽快せず, 10 月 30 日より AZT 1g, 1 日 2 回点滴静注 10 日間施行した。起炎菌として *E. coli* と *B. fragilis* を得たが 5 日にて排膿は著明に減少したが, 菌は減少せるも消失せず, 排膿も少量ながら持続するため, やや有効と判定した。

症例 43 30 歳, 男, 体重 75 kg。

1 か月前より痔瘻があり CEX 1.5g 内服にて軽快せず, 57 年 10 月 5 日, 痔瘻摘出術を施行する。AZT 1g 投与後 15 分の痔瘻壁濃度は 0.7 $\mu\text{g/g}$ であった。分離菌として *P. aeruginosa* を得たが, 術後 AZT 1g, 1 日 2 回点滴静注 6 日間施行し, 4 日にて排膿停止し, 菌も消失し有効と判定された。

4. 症例のまとめ

Table 7 に疾患別の臨床効果をまとめて示した。また Table 8 に投与量別の関係を示した。1 日投与量は大部分が 2g であり, 4g の症例は比較的重症と考えられた症例であり特に投与量による差異は認められなかったが, 中等症以上では投与量の増量により, 効果の向上が期待できると考えられる。43 例中, 著効 10 例, 有効 27 例, やや有効 3 例, 無効 3 例にて有効以上 86.0% の成績であった。

Table 9 に分離された起炎菌と臨床効果との関連を示した。複数菌感染が 10 例あり, 起炎菌の MIC を検討すると 100.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高値を示す株も認められ,

Table A Laboratory findings before operation (Table 1 ~ Table 6)

Case No.	RBC (10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	S-GOT	S-GPT	Al-P	T. Bil.	BUN (mg/dl)
1	405	12.1	39.0	5,000	20	20	7.6		10.0
2	422	14.1	41.0	5,000	34	25	7.1		10.1
3	412	13.5	39.5	3,400	17	13	6.3		21.5
4	344	11.5	34.0	7,500	85	60	18.7	0.8	9.6
5	323	12.2	36.0	5,300	34	28	8.3		11.3
6	551	16.0	46.0	6,000	60	158	4.5		15.0
7	449	13.8	39.5	4,500	25	20	7.1		10.0
8	477	14.3	41.5	4,300	40	35	7.0		11.6
9	365	11.8	38.5	4,400	44	60	19.3	0.7	15.0
10	456	14.6	43.5	4,700	14	32	6.0		6.7
11	446	13.1	39.5	4,500	20	14	4.0		15.6
13	455	13.9	39.5	7,900					9.8
14	455	13.6	41.5	10,500	30	20	7.6		18.5
15	485	13.4	39.0	12,700					11.5
21	485	13.6	40.0	12,500	18	10	8.3		9.6
22	485	13.7	40.0	18,700	25	18	8.3		12.5
23	455	13.4	39.0	15,600	25	20	6.8		15.5
24	455	13.6	42.0	20,500	25	20	9.8		11.5
25	460	12.8	39.5	10,900	15	15	7.5		11.7
26	490	14.3	39.5	13,700	36	28	7.5		15.0
27	485	14.1	39.5	10,600	30	25	8.5		13.5
30	505	14.3	43.5	17,800	25	18	7.8		18.5
31	455	13.6	42.0	19,700	30	25	7.5		22.5
34	475	12.3	40.0	22,500	45	30	8.7		25.5
35	390	12.3	40.0	19,800	35	30	7.6		25.8
38	375	11.5	38.0	5,000	35	30	7.8		12.5
42	395	11.7	37.5	8,700	35	25	8.6		19.5
43	515	13.8	43.5	7,300	25	15	5.7		9.8

Table 9 Correlation of clinical efficacy and isolated organism before Azthreonam treatment

Isolated organisms	No. of cases	Clinical efficacy			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>Escherichia coli</i>	11	1	8	0	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	1	3	0	0
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	1	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	1	0	0
<i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>	2	0	0	2	0
<i>E. coli</i> + <i>S. faecalis</i>	1	0	0	0	1
<i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	0	1	0	0
<i>E. coli</i> + <i>E. cloacae</i>	1	1	0	0	0
<i>E. cloacae</i> + <i>Enterococci</i> sp.	1	0	1	0	0
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. faecalis</i>	1	1	0	0	0
<i>E. coli</i> + <i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>	1	0	1	0	0
<i>E. coli</i> + <i>S. faecalis</i> + <i>S. epidermidis</i>	1	0	1	0	0
<i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i> + <i>A. calcoaceticus</i>	1	0	1	0	0
No growth	14	4	9	1	0
Total	43	10	27	3	3

Table 10 Laboratory findings before and after Azthreonom treatment on infectious diseases

Case age, sex	RBC(10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. 38F	415	405	12.5	12.1	41.0	39.0	7,900	5,000	30	20	25	20	6.8	7.6	11.5	10.0
2. 47F	435	410	14.3	13.7	40.0	39.5	7,500	4,500	55	35	35	20	10.5	7.9	18.0	15.0
3. 60F	435	410	13.7	13.2	41.5	38.0	8,300	4,500	35	20	30	15	8.1	6.3	23.5	18.0
4. 55F	335	320	11.0	11.0	37.5	38.5	12,500	5,500	96	45	91	35	29.6	11.6	8.8	10.3
5. 49M	335	340	12.1	12.0	37.0	36.5	7,600	4,300	40	25	30	20	7.8	7.8	10.1	15.0
6. 51M	520	510	15.6	15.8	45.5	43.0	9,500	5,000	120	75	185	115	5.6	4.8	18.5	11.0
7. 46F	453	435	13.9	13.6	41.0	37.5	9,500	5,000	35	20	25	15	7.6	6.8	15.0	9.8
8. 55M	465	477	14.1	14.3	40.5	41.5	8,000	4,300	55	40	70	35	8.7	7.0	18.1	11.6
9. 62F	370	355	12.1	11.5	39.5	38.0	7,600	4,800	80	45	110	35	18.5	9.8	22.0	9.8
10. 63M	445	450	14.2	13.9	42.5	39.5	7,500	5,000	35	20	28	15	7.1	8.1	9.8	10.8
11. 60F	450	446	13.3	13.1	40.0	39.5	8,900	4,500	35	20	25	14	7.3	4.0	18.0	15.6
12. 59F	354	354	10.3	9.9	29.9	29.8	6,600	5,900	19	18	12	10	8.9	7.9	13.0	14.0
13. 9F	455	435	13.9	13.6	39.5	38.0	7,900	4,500						7.7	9.8	11.0
14. 29F	455	470	13.6	12.5	41.5	37.0	10,500	4,000	30	20	20	15	7.6	5.8	18.5	15.0
15. 9M	485	476	13.4	13.4	39.0	38.5	12,700	5,000		10		8		7.6	11.5	15.1
16. 18F	435	414	12.7	12.7	37.5	37.6	23,000	6,700	17	17	10	12	4.7	6.2	10.0	17.0
17. 32F	451	430	13.2	13.1	38.9	38.7	13,200	8,000	18	13	14	14	6.5	5.3	10.0	8.0
18. 21M	534	483	14.9	13.3	47.1	40.7	14,300	7,700	20	20	12	14	7.2	5.3	14.0	12.0
19. 18F	472		13.9		41.0		13,600		19		18		7.4		10.0	
20. 23M	505	497	14.7	14.5	42.6	43.7	7,300	4,700	18	14	10	11	6.1	4.9	12.0	14.0
21. 12M	485	475	13.6	13.5	40.0	38.5	12,500	5,500	18	10	10	10	8.3	7.9	9.6	10.1
22. 13M	485	490	13.7	13.7	40.0	39.0	18,700	4,500	25	20	18	15	8.3	7.8	12.5	10.5
23. 29F	455	438	13.4	13.5	39.0	38.5	15,600	5,000	25	20	20	15	6.8	5.4	15.5	9.8
24. 13F	455		13.6		42.0		20,500	4,500	25	20	20	15	9.8	8.3	11.5	9.8
25. 26F	460	435	12.8	12.6	39.5	38.5	10,900	5,000	15	10	15	10	7.5	6.7	11.7	15.1
26. 23M	490	495	14.3	14.5	39.5	38.0	13,700	5,000	36	25	28	18	7.5	7.3	15.0	10.9
27. 26M	485	480	14.1	13.9	39.5	38.0	10,600	4,000	30	20	25	15	8.5	5.7	13.5	10.1
28. 22F	441	470	11.9	12.9	35.8	38.0	13,000	7,300	33	17	23	19	6.1	8.7	10.0	8.0
29. 17F	449	428	13.3	12.4	39.2	39.3	11,300	3,300	23	27	20	19	10.2	7.8	11.0	11.0
30. 48M	505	495	14.3	14.4	43.5	40.0	17,800	4,500	25	20	18	15	7.8	6.6	18.5	9.8
31. 37F	455	444	13.6	13.5	42.0	37.5	19,700	4,000	30	25	25	20	7.5	6.3	22.5	11.3
32. 20M	470	522	15.0	15.1	41.4	44.1	18,700	5,300	14	23	15	13	8.9	6.1	15.0	10.0
33. 20M	578	531	15.6	14.2	47.1	42.4	21,100	14,200	18	18	10	20	8.0	5.2	11.0	11.0
34. 34M	475	435	13.6	12.8	40.0	36.5	22,500	5,000	45	35	30	25	8.7	6.6	25.5	10.5
35. 74M	390	355	12.3	10.8	40.0	36.5	19,800	7,000	35	30	30	25	7.6	4.6	25.8	13.5
36. 69F	325	303	10.2	9.3	30.4	28.1	13,600	4,900	27	38	12	20	4.9	4.8	21.0	29.0
37. 66F	353	364	11.0	11.4	32.5	34.5	10,300	10,100	32	37	14	20	6.5	7.5	52.0	18.6
38. 50M	358	380	11.1	12.1	37.0	38.0	9,300	5,300	40	25	35	15	7.3	6.3	13.1	10.1
39. 72F	310	433	11.0	14.5	32.4	42.7	10,800	15,500	27	21	17	11	5.8	6.5	14.0	36.0
40. 44F	426	440	15.1	15.4	38.0	36.0	13,500	7,400	26	18	22	20	4.6	4.6	20.0	14.0
41. 45M	426	427	13.3	13.6	40.5	40.2	8,300	6,500	14	14	11	11	6.7	6.2	10.0	9.0
42. 72M	395	415	11.7	12.1	37.5	38.5	8,700	6,700	35	30	25	22	8.6	7.8	19.5	15.3
43. 30M	515	505	13.8	13.9	43.5	40.0	7,300	5,000	25	20	15	10	5.7	6.2	9.8	10.1

B : before, A : after treatment of Azthreonom.

また4例において、菌交代を認めたが、MICの高値を示した症例でも菌の消失が認められたものもあり、臨床効果も有効以上の症例もあった。

5. 副作用について

全合成薬剤で構造式も簡単であり、アレルギーの少ない薬剤とされているが、43例全例において、アレルギー

一検索のための皮内テストは一部の症例に実施したのみであったが、使用後にアレルギー反応などはなく、循環系、呼吸器系、消化器系、泌尿器系等の異常所見は認められなかった。

Table 10にAZT投与前後の臨床検査値を表にして示したが、投与前肝機能の低下例(症例4, 5, 6, 9), 腎

機能の低下例(症例 3, 9, 31, 34, 35, 37)も若干認められるが, AZT の投与により悪化した症例はなく, 肝機能, 腎機能の低下例でも安全に使用し得ることが認められたといえる。

また静注および点滴静注においても, 血管痛などの訴えもなく, 出血傾向などの異常所見を認めた症例はなかった。

III. 考 察

抗生剤の臨床効果を検討するにあたって, 対象感染者の起炎菌の分離同定, その薬剤に対する最小発育阻止濃度(MIC)の検索をするとともに, 患者に治療を試みて臨床効果の検討をすることが一般に行なわれている。この際その患者の吸収排泄の動態をその薬剤で検索し得れば有意義であるといえる。とくに目的とする感染病巣における薬剤動態を検索できれば, 極めて有用であろう。化学療法施行時の人体内における吸収, 排泄の動態は血中濃度の推移, 尿よりの排泄動態について検索されているのが一般であるが, 抗生剤が感染症の治療を目的としている以上, 目標とする感染病巣内濃度, とくにその動態が重要であるといえる。しかしこれを人体内において検索することは殆ど不可能で, 投与後の一時点での濃度検索値の多数の集積によって検討する他はなく, これらの研究が病巣内抗生剤動態の検討上有意義であるといえよう¹⁵⁻²⁰⁾。

今日まで, 多くの研究者によって, 各種の化学療法剤の人体内における各種体液, 組織内濃度の検索が行なわれているが, 血液, 尿を除いて経時的な検索は極めて少なく, 一方, 組織内濃度も, 感染を有せぬ状態で検索されているに過ぎない。感染病巣となっている組織または体液を採取できる機会は極めて限られており, この面でも今回の検索は有意義であるといえよう。胆汁への抗生剤移行の検索は, 通常, 経皮肝内胆管造影時, あるいは T-tube による総胆管ドレナージ時の排泄胆汁によって行なわれている¹⁰⁻¹³⁾。しかし, これらの胆汁瘻による測定は, 胆汁排泄の動態が生理的でなく, 胆管内圧なども変化しているはずである。手術中に施行する胆汁移行の検索は, 麻酔による影響はあるが, 炎症の存在している人体の病態生理像をそのまま有しており, 総胆管胆汁への抗生剤動態は, 手術時に検索することが望ましいといえよう。また胆嚢胆汁への移行は, 手術時以外には検索が不能で胆嚢炎に対する検討では, 総胆管胆汁の検索よりもより直接的な意義があるといえる。急性腹膜炎における腹水への移行も同様で, 手術時に検索したものが有意義であり, しかも短時間であっても, 経時的に検索した数値は有用であろう。胆嚢, 虫垂などは人体において摘出し得る数少ない炎症性組織であり, これらの抗生

剤濃度の測定は, 感染病巣そのものであるために極めて有意義であるといえよう。

Azthreonam は, 1980 年, 米国 Squibb 社, 医学研究所で開発された monobactam と呼ばれる特異な monocyclic β -lactam 核を有する全合成抗生剤である。本剤はグラム陽性菌, 嫌気性菌にはほとんど抗菌力を示さないが, グラム陰性桿菌群に対しては, 緑膿菌も含めて, 第 3 世代の cephem 系抗生剤と同等またはより以上の強い抗菌力を示し, しかも最小発育阻止濃度(MIC)と殺菌濃度(MBC)との差が少なく, 各種細菌の作る β -lactamase に対して cephamycin 以上に極めて安定性を示す薬剤である¹⁻⁷⁾。本剤を臨床的に 43 例の感染症に使用して検討したが, このうち 28 例の手術時に AZT 1g を静注後, 各種体液, 組織を採取し AZT 濃度を検索した。

今回検索した AZT の成績について, とくに組織内濃度に関して検討を加える。

総胆管胆汁内濃度は 11 例について静注後 8 分より 112 分までに測定し 0.1~175.0 $\mu\text{g/ml}$, 平均 37.5 \pm 65.8 であった。個体差が大きく, ばらつきが多いが, 肝機能低下症例でも 7.4~68.8 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を示した。薬剤によって差異はあるが, 静注時の総胆管胆汁内抗生剤濃度は静注後約 1 時間にてピーク値に達するものが多い。本剤においても静注後約 1 時間までは濃度上昇傾向を認めた。Cephem 系抗生剤の胆汁移行に関して, 1980 年, WRIGHT ら¹⁴⁾は, 薬剤の分子量に着目し, ラットの実験の結果より, 分子量の大なるもの, とくに 600 以上の薬剤は移行が良好であると報告している。本剤の分子量は 435.44 であるが, 胆汁への移行はかなり良好な薬剤といえる。

胆嚢内胆汁への移行に関しては, 胆嚢管の閉塞の有無によって濃度に大差があり, 静注後 2~50 分で 0.9~4.9 $\mu\text{g/ml}$, 平均 2.9 \pm 2.0 の胆嚢管閉塞例に対して, 胆嚢管開存例は静注後 2~122 分で 4.5~59.4 $\mu\text{g/ml}$, 平均 21.8 \pm 21.7 であった。胆嚢管閉塞例でも胆汁への移行が認められることは, 胆嚢壁の高濃度のことと相まって, 胆嚢壁より胆嚢胆汁への移行がある証明といえる。

胆嚢壁内濃度は静注後 2 分より 122 分までで 0.8~17.2 $\mu\text{g/g}$, 平均 6.4 \pm 5.3 を得た。この数値は, 他の cephem 系抗生剤と比べて, 高値ではないが, 約中等量の移行であるといえる¹⁸⁻²⁶⁾。炎症程度との関連は判然とはしなかった。しかし同一症例より採取した虫垂内濃度と比較すると高値であるといえ, AZT は炎症組織への移行が良好であると考えられる。

急性虫垂炎における虫垂壁内の AZT 濃度は 1g 静注後, 直後~227 分までで 0.8~18.8 $\mu\text{g/g}$, 平均 4.6 \pm

4.8を得た。一部の膿腫性虫垂炎にて測定した虫垂内胆汁の AZT 濃度は、虫垂壁よりも低濃度を示した。虫垂壁との炎症程度の関係は、軽症例よりも中等症例が高濃度を示したが、重症例では低濃度となっており、関連は判然とはしなかった。急性腹膜炎での膿性腹水への移行は、静注後 11 分より 77 分までで測定し、一部は経時的に測定し得たが 5.3~18.8 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 11.8 \pm 4.5 を示した。他の cephem 系抗生剤と比較すると中等程度の移行といえるようである。

十二指腸潰瘍、胃癌、結腸穿孔などの際に測定した胃壁、結腸壁などの濃度は比較的低濃度であった。

一般に抗生剤の組織移行は、血中濃度と血清蛋白結合および血中濃度持続時間に影響されるとされている。血中濃度が高く、かつ持続時間の長いものは組織への移行が良好なことは当然と考えられ、AZT は静注直後の血中濃度も高濃度で、血中濃度持続時間も 1.63~1.85 時間と比較的長い薬剤である。血中蛋白結合率は 26~32%⁷⁾ と比較的低い数値を示している。これらの理由により AZT は他の薬剤に比べて中等度の組織移行を示すと考えられる。また DUMA ら⁹⁾ によれば、炎症のない脳脊髄液への移行はごく少ないが、炎症を有する場合には良好な移行を示すとされている。腹水への移行の良好なことは、急性腹膜炎において有用であると考えられる。

起炎菌として分離同定されたものは、29 例より 43 株であったが、10 例は複数菌感染であり、4 例の菌交代を認めた。グラム陰性桿菌群は一部を除いて AZT の MIC は低濃度であり、大部分が消失ないし減少を認めた。AZT 組織内移行の数値はこれらの起炎菌の MIC を大幅に上回っているものが多く、86.0% の有効率はほぼ満足すべきものといえよう。

AZT の投与量は 1g、1 日 2 回投与が 29 例と半数以上を占めており、本剤の安全性を考えると、中等症以上の症例では投与量の増量が可能と考えられる。増量によって、より有効性の向上が期待されよう。

副作用に関して、アレルギーその他の副作用もなく、また本剤によると考えられる臨床検査値の異常も全例において認めていない。

以上の結果より、本剤は胆道系感染症、急性腹膜炎などの腹部外科的感染症に使用して、有用な抗生剤であるといえる。

〈謝辞〉 稿を終えるに当たり、体液および組織内濃度の測定、一部の菌の分離同定および MIC の測定を担当された東京総合臨床検査センター研究部、出口浩一博士に深謝する。

文 献

1) 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

- 2) SYKES, R. B.; C. M. CIMARUSTI, D. P. BONNER, K. BUSH, D. M. FLOYD, N. H. GEORGOPAPADAKOU, W. H. KOSTER, W. C. LIU, W. L. PARKER, P. A. PRINCIPE, M. L. RATHNUM, W. A. SLUSARCHYK, W. H. TREJO & J. S. WELLS: Monocyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. *Nature (London)* 291: 489~491, 1981
- 3) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH & N. H. GEORGOPAPADAKOU: Aztreonam (SQ 26, 776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic Gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 85~92, 1982
- 4) FAINSTEIN, V.; S. WEAVER & G. P. BODEY: Comparative *in vitro* study of SQ 26, 776. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 294~298, 1982
- 5) DUMA, R. J.; S. M. SMITH, A. J. BERRY, J. W. BAGGETT, E. A. SWABB & P. B. PLATT: Study of the pharmacology of Aztreonam (SQ 26, 776). *Proc. of the 13 th ICC, SS 4.1/3, part 27-5, 28 th Aug. to 2 nd Sept., 1983, (Vienna)*
- 6) JANICKE, D. M.; R. F. CAFARELL, S. W. PARKER, M. A. APICELLA & W. J. JUSKO: Pharmacokinetics of Aztreonam (SQ 26, 776) in infected patients. *Proc. of the 13 th ICC, SS 4.1/3 part 27-5, 28 th Aug. to 2 nd Sept., 1983 (Vienna)*
- 7) WISE, R.; A. DYAS, A. HEGARTY & M. ANDREWS: Pharmacokinetics and tissue penetration of Aztreonam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 969~971, 1982
- 8) 清水喜八郎、嶋田甚五郎編: β -ラクタム系抗生物質の化学療法、メディカル・ジャーナル社、東京、1982
- 9) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23 (8): 1~2, 1975
- 10) RAM, M. D. & S. WATANATITTEN: Cephalothin levels in human bile. *Arch. Surg.* 108: 187~189, 1974
- 11) RAM, M. D. & M. A. GHARAVI: Biliary infections and the choice of antibiotics. *Amer. J. Gastroenterol.* 62: 134~138, 1974
- 12) RATZAN, K. R.; C. RUIZ & G. L. IRVIN III: Biliary tract excretion of cefazolin, cephalothin and cephaloridine in the presence of biliary tract disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6: 426~431, 1974
- 13) RATZAN, K. R.; H. B. BAKER & I. LAUREDO: Excretion of cefamandole, cefazolin and cephalothin into T-tube bile. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 985~987, 1978

- 14) WRIGHT, W. E. & V. D. LINE: Biliary excretion of cephalosporins in rats: influence of molecular weight. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 842~846, 1980
- 15) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline 静注液の組織内濃度について。 *Jap. J. Antibiot.* 28: 775~777, 1975
- 16) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 26: 377~378, 1978
- 17) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 27 (Suppl. 4): 202~205, 1979
- 18) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について。とくに炎症組織内濃度の経時的变化について。 *Chemotherapy* 27: 275~282, 1979
- 19) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemotherapy and Infectious Diseases, Proc. of the 11 th ICC and the 19 th ICAAC, Amer. Soc. Microbiol., Vol. I: 236~238, 1980*
- 20) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandole の人組織内濃度について。特に炎症組織内動態について。 *Chemotherapy* 27 (Suppl. 5): 348~353, 1979
- 21) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 安井一弘, 重栖幹夫, 橋本和巳: Cefotaxime の人組織内濃度について。特に炎症組織内動態について。 *Chemotherapy* 28 (Suppl. 1): 81~88, 1979
- 22) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄: 6059-S の人組織内濃度について。特に筋注による組織内動態。 *Chemotherapy* 28 (Suppl. 7): 263~273, 1980
- 23) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE: Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 980~982, 1980
- 24) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: Cefoperazone の人組織内濃度について (特に組織内動態について)。 *Chemotherapy* 29: 637~645, 1981
- 25) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘: Cefmenoxime (SCE-1365) の炎症組織内濃度について。 *Chemotherapy* 29 (Suppl. 1): 225~239, 1981
- 26) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemother. & Immunother., Proc. 12 th ICC, Amer. Soc. Microbiol. Vol. I: 358~360, 1982*
- 27) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Dibekacin concentration in infected tissues from patients after intramuscular injection and intravenous drip infusion. *Current Chemother. & Immunother., Proc. 12 th ICC, Amer. Soc. Microbiol. Vol. II: 815~817, 1982*
- 28) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美: Dibekacin の臨床的研究。人体各種組織内濃度および点滴静注による治療。 *Jap. J. Antibiot.* 34: 890~903, 1981
- 29) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美, 加藤 博, 松田繁雄: Tobramycin 点滴静注投与における臨床的研究。 *Jap. J. Antibiot.* 34: 1158~1172, 1981
- 30) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斉藤美知子, 八反田薫, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一: Amikacin 点滴静注の臨床的研究。 *Jap. J. Antibiot.* 35: 897~908
- 31) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 八反田薫, 斉藤美知子, 加藤 博, 松田繁雄: 外科重症感染症に対する Latamoxef の検討。 *最新医学* 37: 1991~2001, 1982
- 32) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斉藤美知子, 八反田薫, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 出口浩一: Gentamicin 点滴静注の臨床的研究。 *Jap. J. Antibiot.* 36: 55~70, 1983
- 33) 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 奥田隆夫: Cefpiramide (SM-1652) の人組織内濃度について。 *Chemotherapy* 31 (Suppl. 1): 169~179, 1983
- 34) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Clinical pharmacokinetics of sulbactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration.

- Proc. 13 th ICC, PS 4.1/6-14, 28 th Aug. to 2 nd Sept., 1983 (Vienna)
- 35) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI, Y. KASAI, H. KATOH & S. MATSUDA: Lata-moxef concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. Proc. 13 th ICC, PS 4.2/10-22, 28 th Aug. to 2 nd Sept., 1983 (vienna)
- 36) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. SAITOH, E. BEKKI & M. TSUJISAKI: Tissue concentration and clinical efficacy of MT-141 on acute peritonitis and biliary tract infection following intravenous administration. Proc. 13 th ICC, SE 4.2/5-6, 28 th Aug. to 2 nd Sept., 1983 (Vienna)

CLINICAL EFFICACY AND TISSUE CONCENTRATION OF AZTHREONAM ON ACUTE PERITONITIS AND BILIARY TRACT INFECTION FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION

YOICHI KASAI, YOSHIMI NAKANISHI, AKIRA KAKITA,
TOSHIHIKO TSUBURAYA and MASANORI YOSHIMOTO

First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO and YASUO SAWADA

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

(St. Franciscan Missionaries of Mary)

KUKIO SHIMIZU and NAOKI UEDA

Hokuoh Hospital, Sapporo, Japan

In the treatment of infectious diseases, it is very important to know the MIC of the antibiotics against the pathogenic bacteria and the distribution of the drug to the infected target tissues. This study investigated various body fluids and tissue concentration of Azthreonam, a new whole synthetic monocyclic β -lactam antibiotic, which is resistant to β -lactamase, and has a strongly specifically active against aerobic gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*. Azthreonam was administered intravenously before or during operation in a dose of 1 g to 11 cases of biliary tract infection, 12 cases of acute appendicitis and 5 cases of others, and tissue specimens and body fluid samples were taken during the operation. The Azthreonam concentrations were determined by bioassay using *E. coli* NIHJ JC-2 as the test organism.

The Azthreonam concentration in the common duct bile ranged from 3.3 to 175.0 $\mu\text{g/ml}$ at 18 to 112 minutes after intravenous bolus injection of 1 g of Azthreonam. These level in the gall bladder bile showed 0.9 to 59.4 $\mu\text{g/ml}$, and that in the gall bladder wall ranged from 0.8 to 17.2 $\mu\text{g/g}$. These concentration in the infected appendix wall ranged from 0.8 to 18.8 $\mu\text{g/g}$ at 0 to 226 minutes after injection. These level in the purulent ascites showed 5.3 to 18.8 $\mu\text{g/ml}$. These values were superior to the MICs of almost all of the organisms which were isolated from these cases.

For therapeutic purposes, Azthreonam was given in a daily dose of 1 g (1 \times 1) to 4 g (2 \times 2) by intravenous drip infusion for 4 to 22 days to 43 cases (12 with biliary tract infection, 26 with acute diffuse or localized peritonitis and 5 with others). The clinical response was rated excellent in 10 cases, good in 27 cases, fair in 3 cases and poor in 3 cases (efficacy rate 86.0%). No adverse effect was observed in any of 43 patients.

Therefore, Azthreonam appears to be very useful drug when used for chemotherapy of acute peritonitis, biliary tract infection and abdominal infectious diseases in surgical field.