

Azthreonam (SQ 26, 776) の外科領域における基礎的・臨床的検討

加藤 繁次・小野 成夫・田中 豊治
石田元比古・上野 宗久・岡 昭一・広部 誠一
東京歯科大学外科

新しい単環系 β -ラクタム 抗生物質 Azthreonam (SQ 26, 776) を T-tube または PTC D tube 挿入例 7 例に 1.0g を one shot 静注し、血中および胆汁中濃度を経時的に測定し、24 時間尿中濃度より回収率を算定した結果以下の成績を得た。

- 1) Azthreonam の血清中濃度は静注 30 分後に $85.6 \pm 31.9 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、以後順に減少し 4 時間後には $11.8 \mu\text{g/ml}$ と低値を示した。
- 2) Azthreonam の胆汁中濃度は静注 1～3 時間後の胆汁が最も高く $20.0 \pm 18.8 \mu\text{g/ml}$ を示したがその後徐々に減少し、24 時間に投与量の 0.3% が胆汁に移行した。
- 3) 24 時間以内に投与量の 82.9% が尿に排泄された。

Azthreonam (SQ 26, 776) は 1980 年米国スクイブ社で開発された新しい単環系 β -ラクタム 抗生物質で、その構造式を Fig. 1 に示す。本剤はグラム陰性菌に極めて強い抗菌力を示す¹⁾が、グラム陽性菌には活性が弱いという特徴的な抗菌スペクトラムを有し²⁾、各種 β -lactamase に対しても安定であるが、*K. oxytoca*, *B. fragilis* および *P. aeruginosa* が産生する β -lactamase で軽度水解されるという特徴をもっている³⁾。今回我々は、本剤に対して外科領域における基礎的、臨床的検討を行ない、若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

昭和 57 年 12 月より昭和 58 年 4 月までに、東京歯科大学外科で入院治療を施行した総胆管結石症術後で T-tube 留置の 7 例と総胆管結石症、肝門部癌、膵頭部癌で PTC D tube を挿入した計 10 例を対象とした。年齢は 46 歳より 77 歳にわたり男性 4 例、女性 6 例であった。術後 10 日以上経過し、十分に減黄された時期に本剤 1.0g を 20 cc の生理食塩水に溶解し、約 2 分をかけて静注し、0.5, 1, 2, 4, 6 時間後に採血し、また静注後 1, 3, 6, 24 時間後の胆汁を採取した。また 24 時間蓄尿し、血清、胆汁、尿中の濃度を測定した。

濃度測定には *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とした cup plate method による bioassay を施行した。また標準曲線は、血清中濃度測定には Monitrol I および 1/10 M phosphate buffer、胆汁および尿中濃度測定には 1/10 M phosphate buffer、にて作製した。

臨床応用として肛門周囲膿瘍 1 例に対して本剤を 1.0 g 1 日 2 回 11 日間 one shot 静注し、臨床的効果を検討した。

副作用に関しては、投与前と投与後の末梢血、GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, Creatinine の変動およびその他の自他覚所見を観察した。

II. 成績

1. 血清中濃度

1.0g one shot 静注 0.5, 1, 2, 4, 6 時間後の Azthreonam の血清中濃度の平均は順に、 85.6 ± 31.9 , 52.9 ± 23.6 , 22.5 ± 10.4 , 11.8 ± 6.4 , $11.5 \pm 12.2 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S. D.) と投与 30 分後が最も高値を示し、順に低下し、4 時間後には $11.8 \mu\text{g/ml}$ と低値を示した (Fig. 2, Table 1)。

2. 胆汁中濃度

本剤 1.0g one shot 静注 1, 3, 6, 24 時間後に T-tube または PTC D tube より胆汁を全量採取し、胆汁量と本剤の濃度を測定した。10 症例のうち 5 例は静注後 1～3 時間後の胆汁が最高値を示したが、残りの 5 例は 3～6 時間後の胆汁が最高値を示した。その最高値も $8.3 \mu\text{g/ml}$ から $65.6 \mu\text{g/ml}$ と大きくばらついた (Table 2)。10 例の胆汁濃度の平均は 0～1 時間の胆汁

Fig. 1 Structural formula for Azthreonam

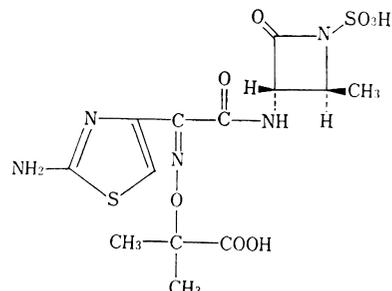


Fig. 2 Serum concentration of Azthreonam after 1g administration (i. v.)

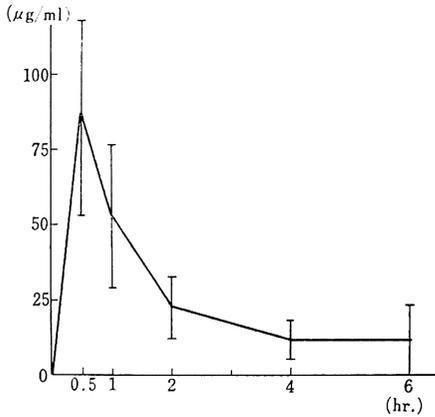


Table 1 Serum concentration of Azthreonam after 1g administration (i. v.) (μg/ml)

| Time(hr.) | (μg/ml) | | | | |
|-----------|---------|------|------|------|------|
| Case | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 |
| 1 | 87.5 | 53.1 | | | 6.1 |
| 2 | 93.8 | 78.1 | | | 21.9 |
| 3 | 96.9 | 87.5 | | | 43.8 |
| 4 | 118.8 | 59.4 | 28.1 | 15.6 | 8.6 |
| 5 | 125.0 | 62.5 | 32.8 | 19.5 | 13.3 |
| 6 | 125.0 | 59.4 | 29.7 | 17.2 | 7.8 |
| 7 | 48.4 | 40.6 | 24.2 | 8.6 | 0.9 |
| 8 | 59.4 | 45.3 | 21.9 | 11.3 | 5.5 |
| 9 | 39.1 | 1.3 | 1.3 | 0.3 | 2.6 |
| 10 | 62.5 | 42.2 | 19.5 | 10.2 | 4.5 |
| Average | 85.6 | 52.9 | 22.5 | 11.8 | 11.5 |

が $7.2 \pm 9.9 \mu\text{g/ml}$, 以後 1~3 時間 $20.0 \pm 18.8 \mu\text{g/ml}$, 3~6 時間 $16.7 \pm 15.6 \mu\text{g/ml}$, 6~24 時間 $2.5 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S. D.) であった (Fig. 3)。本剤投与後 24 時間の胆汁への総移行量は 0.76 mg より 9.39 mg と大きくばらついた。その平均は 2.91 mg と胆汁移行は良好とは言いがたい結果が得られた (Table 2)。

3. 尿中濃度

本剤静注後 24 時間蓄尿し, 尿中濃度を測定した結果は $274 \mu\text{g/ml} \sim 1,564 \mu\text{g/ml}$ ($864 \pm 371 \mu\text{g/ml}$, Mean \pm S. D.) と良好な尿中排泄を示した。24 時間の尿への総排泄量も $575 \text{ mg} \sim 985 \text{ mg}$ ($829 \pm 269 \text{ mg}$, Mean \pm S. D.) と大半が静注後 24 時間以内に尿中に排泄された (Table 2)。

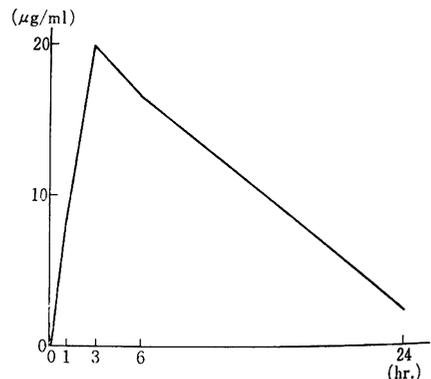
4. 臨床使用例

50 歳男子で初診 3 日前より肛門部の疼痛と腫脹を認め, 肛門周囲膿瘍と診断した。膿瘍部を切開したところ, 淡黄色の膿を多量に排出した。膿より *E. coli*,

Table 2 Bile and urine concentration of Azthreonam after 1g administration (i. v.)

| Case | Time(hr.) | Bile | | | | | Urine |
|------|-----------|-------|------|-------|-------|--------|-------|
| | | 0~1 | 1~3 | 3~6 | 6~24 | 0~24 | |
| 1 | μg/ml | 11.0 | 17.8 | 11.7 | 0.4 | 0.76mg | 1,018 |
| | ml | 14.5 | 7.5 | 28.5 | 341.5 | | |
| | mg | 0.16 | 0.13 | 0.33 | 0.14 | | |
| 2 | μg/ml | < 0.2 | 15.6 | 0.4 | 5.1 | 0.98mg | 509 |
| | ml | 5.0 | 10.0 | 5.8 | 160.8 | | |
| | mg | 0 | 0.16 | 0 | 0.82 | | |
| 3 | μg/ml | 7.5 | 65.6 | 53.1 | 10.2 | 9.39mg | 1,096 |
| | ml | 30.5 | 25.5 | 64.0 | 400.0 | | |
| | mg | 0.23 | 1.68 | 3.40 | 4.08 | | |
| 4 | μg/ml | 32.8 | 31.3 | 35.1 | 0.2 | 5.97mg | 586 |
| | ml | 53.0 | 61.0 | 65.0 | 220.0 | | |
| | mg | 1.74 | 1.91 | 2.28 | 0.04 | | |
| 5 | μg/ml | 10.2 | 24.6 | 16.4 | 1.1 | 2.03mg | 625 |
| | ml | 8.5 | 32.0 | 48.0 | 330.0 | | |
| | mg | 0.09 | 0.79 | 0.79 | 0.36 | | |
| 6 | μg/ml | 2.7 | 7.0 | 9.8 | 2.2 | 2.41mg | 938 |
| | ml | 13.6 | 79.0 | 107.0 | 350.0 | | |
| | mg | 0.04 | 0.55 | 1.05 | 0.77 | | |
| 7 | μg/ml | 3.7 | 4.3 | 8.6 | 3.7 | 2.27mg | 1,096 |
| | ml | 14.2 | 28.4 | 68.5 | 408.4 | | |
| | mg | 0.05 | 0.12 | 0.59 | 1.51 | | |
| 8 | μg/ml | 4.5 | 5.0 | 14.3 | 0.4 | 2.66mg | 1,564 |
| | ml | 42.0 | 97.4 | 123.8 | 520.3 | | |
| | mg | 0.19 | 0.49 | 1.77 | 0.21 | | |
| 9 | μg/ml | < 0.2 | 3.6 | 8.3 | 1.3 | 1.14mg | 274 |
| | ml | 18.3 | 64.2 | 58.4 | 320.1 | | |
| | mg | 0 | 0.23 | 0.49 | 0.42 | | |
| 10 | μg/ml | < 0.2 | 25.6 | 9.7 | 0.7 | 1.48mg | 938 |
| | ml | 7.8 | 34.5 | 48.4 | 181.4 | | |
| | mg | 0 | 0.88 | 0.47 | 0.13 | | |

Fig. 3 Bile concentration of Azthreonam after 1g administration (i. v.)



Bacteroides ruminicola, *Bacteroides ovatus* を検出した。本剤 1g を 1日 2回 one shot 静注にて 11日間使用したところ、4日目より膿の排出が停止し、9日目に創が治癒した。使用前の白血球数は 16,500 であったが、7日目では 8,500 と減少し、細菌学的にも臨床的にも有効と判定した。

5. 副作用

臨床使用例および胆嚢摘出術後の予防投与に本剤を使用した 2例を含め計 13 例に、本剤投与前後の末梢血、血清 GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, Creatinine を検査したが、本剤投与によると考えられる異常値は認められなかった (Fig. 4, 5, 6)。また、投与に関連する血管痛、静脈炎、悪心、嘔吐、下痢、皮疹などの自他覚所見も認められなかった。

III. 考 察

米国スクイブ社で開発された新しい単環系 β -ラクタム抗生物質である Azthreonam は、*in vitro* 試験にお

いてグラム陰性桿菌である *P.aeruginosa*, *E.coli*, *P.vulgaris*, *E.cloacae*, *K.pneumoniae*, *S.marcescens* などに対して強い抗菌力を示す¹⁾が、*S.aureus*, *S.faecalis* などのグラム陽性球菌、*B.fragilis* などの嫌気性菌に対しては抗菌力が弱く²⁾、各種 β -lactamase に対しては安定であるという特徴を有している³⁾。我々の成績では、1例ではあるが *E.coli*, *B.ruminicola*, *B.ovatus* の混合感染例に対して本剤を使用したところ、細菌学的にも臨床的にも有効と判定された。*in vitro* では抗菌力が弱いとされている嫌気性菌に対しても、*in vivo* では抗菌作用があるのか、*E.coli* を滅菌すれば嫌気性菌も消滅するのかは不明であるが、混合感染例に対する効果判定の難しさが窺われた⁴⁾。

本剤の胆汁移行は我々の成績では不良で、静注後 0~1 時間後の胆汁で $7.2 \pm 9.9 \mu\text{g/ml}$ 、以後 1~3 時間後 $20.0 \pm 18.8 \mu\text{g/ml}$ 、3~6 時間後 $16.7 \pm 15.6 \mu\text{g/ml}$ 、24 時間の総移行量は投与量の 0.3% であった。

文 献

- 1) PERCIVAL, A.; E. THOMAS, C. A. HART & P. KARAYIANNIS: *In-vitro* activity of monobactam, SQ 26,776, against Gram-negative bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. E): 49~55, 1981
- 2) NORRBY, R.; K. FRIBERG & S. E. HOLM.: *In-vitro* antibacterial activity of SQ 26,776. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. E): 69~76, 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 -lactamase. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. E): 29~37, 1981
- 4) 小野成夫, 石引久弥: 複数菌感染症一大腸手術創感染症を中心として一。外科 44: 1119~1124, 1982

Fig. 4 Hematological changes after Azthreonam administration

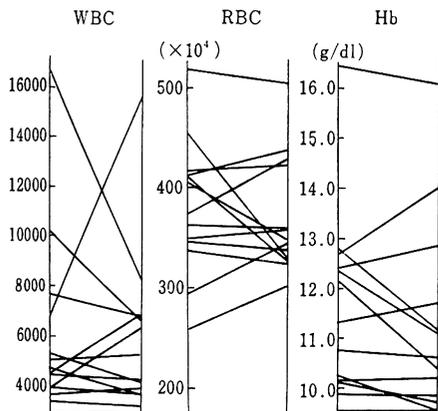


Fig. 5 Fluctuations of liver functions after Azthreonam administration

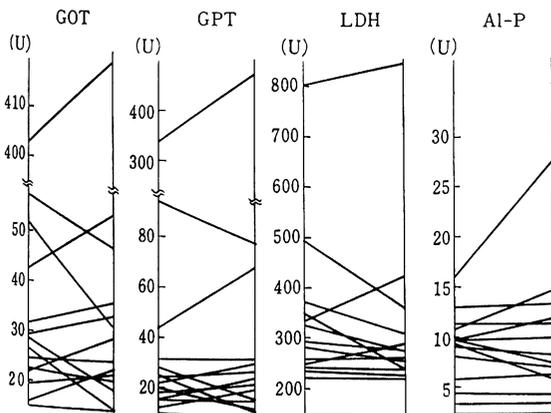
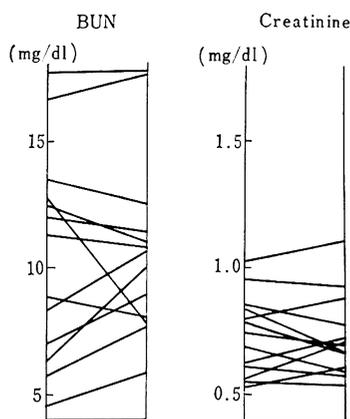


Fig. 6 Fluctuations of renal functions after Azthreonam administration



PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EFFICACY OF
AZTHREONAM (SQ 26,776) IN SURGICAL FIELD

SHIGETSUGU KATŌ, SHIGEO ONO, TOYOHARU TANAKA, MOTOHIKO ISHIDA,
MUNEHISA UENO, SHOICHI OKA and SEICHI HIROBE
Department of Surgery, Tokyo Dental College

Pharmacokinetics and clinical studies were performed on Azthreonam (SQ 26,776).

Azthreonam was injected intravenously at a dose of 1 g to 10 patients, blood samples were taken at 0.5, 1, 2, 4, 6 hours after administration and bile from T-tube or PTCD tube at 1, 3, 6, 24 hours was collected. The assays were performed by a routine bioassay technique.

The mean serum levels of Azthreonam of 0.5, 1, 2, 4, 6 hours after administration were 85.6, 52.9, 22.5, 11.8, 11.5 $\mu\text{g/ml}$ respectively. The mean bile levels of Azthreonam at 1, 3, 6 hours were 7.2, 20.0, 16.7 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

Azthreonam was administrated intravenously at 1 g twice a day for 11 days to a patient with perianal abscess, effective responses both clinically and biologically were obtained.