

新 monobactam 系抗生物質 Azthreonom (SQ 26,776) の抗菌力、 吸収、排泄、代謝、臓器移行性および外科臨床応用について

中山一誠・秋枝洋三・川村弘志・川口 広・山地恵美子

日本大学医学部第三外科学教室

Azthreonom について基礎的、臨床的検討を行なった。

抗菌スペクトルはグラム陰性菌および嫌気性菌の大部分に対して幅広い抗菌力を有するが、グラム陽性球菌に対しては適応はない。

病巣分離菌の抗菌力のうち、*S. aureus*, *S. epidermidis* では他のセファロスポリン系およびセフマイシン系薬剤より劣るが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus*, *S. marcescens*, *E. cloacae* および *C. freundii* では優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に関しては CFS より一段階劣る抗菌力を示した。

血中、尿中濃度について、健康成人3名に 1.0g 静注し、bioassay および HPLC により測定した。血清中濃度は投与後5分で平均 124 $\mu\text{g/ml}$ (BIA), 118 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC) の濃度を示し、投与後10時間では 1.0 $\mu\text{g/ml}$, (BIA, HPLC) の濃度を示した。尿中濃度は投与後1時間でピークとなり、平均 6,483 $\mu\text{g/ml}$ (BIA), 6,267 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC) の濃度を示し、10時間までの平均尿中回収率は 65.7% (BIA), 67.5% (HPLC) であった。HPLC の血中濃度について薬動力学的に検討した結果 $K_{12}(\text{hr}^{-1})$: 1.05, $K_{21}(\text{hr}^{-1})$: 2.26, $K_{e1}(\text{hr}^{-1})$: 0.73, $T_{1/2(\beta)}(\text{h})$: 1.51, $V_d(\text{L})$: 11.3, $\text{AUC}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml})$: 178.4 の値を得た。

生体内代謝については、TLC, bioautogram を用いてヒト尿について検討した結果、Azthreonom は代謝されることなく排泄される。臓器内濃度に関しては SD 系ラットに 20 mg/kg 筋注した成績では、血清、肝、腎、肺、心、筋肉、および脾の順であった。

臨床成績は外科感染症 23 症例に本剤を使用し著効1例、有効15例、無効6例および発疹により中止した1例であった。有効率は22例中有効以上16例で72.7%であった。副作用は発疹1例、GOT, GPT の上昇2例、GOT, GPT, S-creatinine の上昇1例の計4例に認められた。

Azthreonom (SQ 26,776) は米国スクイブ社で開発された monobactam 系、単環 β -ラクタム抗生物質である。3位側鎖は aminothiazolyl carboxypropyl oxymino 基を有し Ceftazidime の有する側鎖と同一である (Fig.1)。

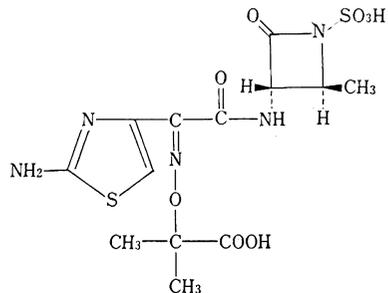
本剤の特徴は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus* 群および、*P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌などに対して優れた抗菌力を有する。しかしグラム陽性球菌および *B. fragilis* などの嫌気性菌に対しては抗菌力は弱い。

グラム陰性菌の産生する β -lactamase に対しても極めて安定である。作用機序的にはペニシリン結合蛋白 Ia, Ib, III に対して強く結合し強い殺菌作用を有する。

本剤は静注、点滴静注、筋注により投与量に比例した高い血中濃度が得られ $T_{1/2}$ は 1.6~2.0 時間である。生体内では代謝を受けることなく、尿中に排出され、尿

Fig.1 Chemical structure of Azthreonom

(1) Structural formula :



- (2) Chemical name : (-)-2-[(Z)-[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2S,3S)-2-methyl-4-oxo-1-sulfo-3-azetidinyloxy]amino]-2-oxoethylidene]amino]oxy]-2-methylpropionam acid
- (3) Generic name : Azthreonom
- (4) Molecular formula : $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$
- (5) Molecular weight : 435.44

中排泄率は 24 時間までに 60~70% であり、したがって腎排泄型の薬剤である。

Azthreonom 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、ヘキササンおよびエーテルにはほとんど溶けない。

本剤について昭和 57 年 9 月 16 日より昭和 58 年 7 月 29 日にかけて臨床应用到に必要な基礎的検討とともに臨床検討を行なった。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する Azthreonom の抗菌力を検討した。方法は Mueller-Hinton broth (Difco) 2.0 ml に継代培養直後の菌を 1 白金耳接種し、37°C、24 時間培養後の菌液を用い、寒天平板希釈法 (agar plate dilution method) により、感性ディスク用培地 (ニッスイ) pH 7.4±0.1 を使用し、マイクロプランターにより菌接種を行ない、37°C、18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた (Table 1)。

2. 病巣分離菌の感受性分布

日本化学療法学会標準法に準じ、抗菌スペクトルと同様な方法により外科病巣からの分離株について MIC を求めた。使用菌種は、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus*, *P. aeruginosa* である。接種菌量はすべての菌種について 10⁸ cells/ml にて行なった。

3. 吸収、排泄、代謝

1) 標準曲線

Azthreonom の標準曲線は、bioassay および HPLC にて求めた。bioassay としては *E. coli* ATCC 27166 株を検定菌とする cup 法および paper disc 法にて作製した。培地は、ペプトン 6g, ブドウ糖 1g, 酵母エキス 3g, 肉エキス 1.5g, 寒天 20g を水を加えて溶かし、1,000 ml とし、滅菌し、内径 100 mm のシャーレに種層用 4 ml, 基層用 20 ml を分注した。血清中濃度の標準曲線はヒト血清による cup 法にて、また、尿中濃度は、1/15 M PBS pH 7.0 による paper disc 法にて作製した。

Table 1 Antimicrobial spectrum

Bacteria	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	Azthreonom	CTT	CTX	CAZ
1. <i>S. aureus</i> JC-1	>100	12.5	50	3.13
2. <i>S. aureus</i> 209-P	>100	6.25	0.8	3.13
3. <i>S. aureus</i> TERAJIMA	>100	12.5	0.2	6.25
4. <i>S. aureus</i> SMITH	>100	>100	6.25	25
5. <i>S. aureus</i> NEUMANN	>100	12.5	0.4	3.13
6. <i>S. aureus</i> ATCC 6538	>100	6.25	1.56	6.25
7. <i>Streptococcus</i> COOK	>100	>100	50	>100
8. <i>S. faecalis</i> ATCC 8043	>100	>100	50	100
9. <i>M. lysodeikticus</i>	—	—	—	—
10. <i>M. luteus</i> ATCC 9341	—	—	—	—
11. <i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤0.05	0.2	≤0.05	≤0.05
12. <i>B. pumilus</i> IFO 3813	>100	12.5	50	>100
13. <i>B. subtilis</i> ATCC 6633	>100	6.25	0.4	3.13
14. <i>B. cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC 9654	>100	>100	50	25
15. <i>B. cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC 11778	>100	100	25	25
16. <i>Corynebacterium</i> NOZI	>100	3.13	0.4	≤0.05
17. <i>E. coli</i> K-12	0.1	0.2	0.1	≤0.05
18. <i>E. coli</i> B	≤0.05	0.1	≤0.05	≤0.05
19. <i>E. coli</i> BMW	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
20. <i>E. coli</i> C-14	≤0.05	0.1	≤0.05	≤0.05
21. <i>E. coli</i> NIHJ	≤0.05	0.1	≤0.05	≤0.05
22. <i>E. coli</i> JC-2	0.1	0.4	0.1	0.4
23. <i>S. sonnei</i> 1	≤0.05	0.4	≤0.05	≤0.05
24. <i>E. aerogenes</i> IAM 1102	≤0.05	0.1	≤0.05	≤0.05
25. <i>P. morgani</i> No. 1001	≤0.05	1.56	0.2	≤0.05
26. <i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	≤0.05	0.2	0.1	≤0.05
27. <i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.4	>100	0.8	0.8

また、HPLC としては、ポンプに Waters 45 型、カラムに、 μ -Bondapak C₁₈ (Waters) (3.9 mm I.D. × 30 cm)、測定は室温に設定した。検出器としては、UV、波長 293 nm にて検出した。移動相としては、0.005 M, N(n-C₄H₉)₄HSO₄ 水溶液 + 0.005 M, NH₄SO₄ 水溶液 (8:2) を 1 M, K₂HPO₄ 水溶液で pH 3.0 に調整した水溶液 : アセトニトリル = 80:20 を血清中濃度測定用に使用した。また、尿中濃度測定用としては、0.005 M, N(n-C₄H₉)₄HSO₄ 水溶液を 1 M, K₂HPO₄ 水溶液で pH 3.0 に調整した水溶液 : アセトニトリル = 85:15 を使用した。検体の処理法としては、血清の場合、血清 300 μ l にアセトニトリル 300 μ l 加え、搅拌後、遠心上清をミリポアフィルター (0.5 ミクロン) で濾過し、濾液を HPLC に注入した。尿の場合、SE-PAK

C₁₈ カートリッジ (Waters) にて処理後、溶出液を HPLC に注入した。

2) 血清中濃度, 尿中濃度

志願男子健康成人 3 名に、本剤 1.0 g を 3 分間かけて one shot 静注を行ない、投与後 10 時間まで経時的に、血清および尿の採取を行ない検体とした。血清中濃度、尿中濃度の測定は、標準曲線の方法に準じた。

3) 薬動力学的検討

血清中濃度の成績を用い、two compartment open model method により、pharmacokinetic parameter を computer により検討した。この parameter を用い、本剤 1.0 g 点滴静注時における血清中濃度推移を検討した。

4) 生体内代謝

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to Azthreonom

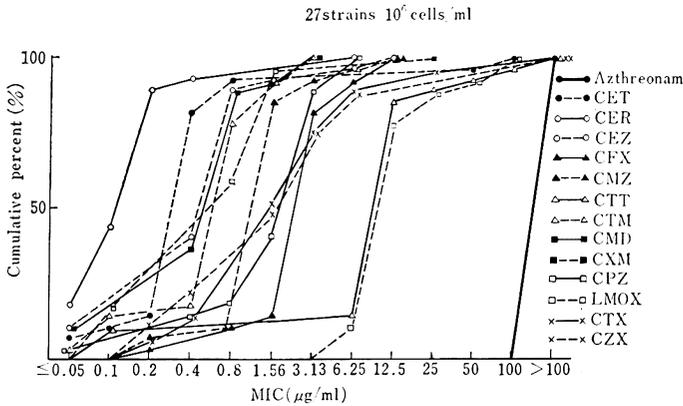


Table 2 Susceptibility of *S. aureus* to Azthreonom

(27 strains 10⁶ cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Azthreonom	2	1	1	18	3								27
CET		1	1	18	3						1	1	
CER	5	7	12	1				2					
CEZ	3			8	13	1		1	1				
CFX			1		2	1	18	3	2				
CMZ			2		1	20	2	1	1				
CTT		3						1	19	1	1	1	1
CTM	1	3		1	16	4	2						
CMD	3			7	14	1	2						
CXM		5			11	10					1		
CPZ	1			3	1	6	13	3					
LMOX								3	18	3	1	2	
CTX			2	2		10	8	2		2			1
CZX			3	3		7	9	2					3

本剤の生体内代謝を検討するため薄層クロマトグラフィー (TLC) を用い、bioautography による抗菌活性を有する生体内代謝産物の有無について検討した。検体は、尿中濃度測定に使用した、本剤 1.0g 投与後のヒト尿である。TLC 系としては、支持体に、Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) を、溶媒系は、アセトニトリル：酢酸エチル：ギ酸：水=10:5:1:1 を用いた。Bioautography としては、検定菌として *E. coli* ATCC 27166 株を、培地には感性ディスク用培地 (ニッセイ) pH 7.4±0.1 を使用した。37°C, 18~20 時間培養後の Rf 値を求めた。

4. 組織内濃度

Sprague-Dawley 系, 雄, 成熟ラット, 生後 4~5 週齢, 体重 180~200g を用い 3 匹 1 群とし, 本剤 20 mg/kg 筋注投与し, その臓器移行性を検討した。本剤投与後, 2 時間まで経時的に, 屠殺, 断頭瀉血後, 主要臓器を摘出し, 生理食塩水で洗浄後 1/15 M PBS, pH 7.0 を 2~3 倍量加え, テフロンホモジナイザーにてホモジナイズし, その遠沈上清を被検液として組織内濃度

を paper disc 法にて測定した。測定条件は, 標準曲線に記載したとおりである。

5. 臨床検討

外科感染症 23 例に本剤を使用し臨床検討を行なった。疾患別内訳は, 尿路感染症 11 例, 限局性腹膜炎 5 例, 呼吸器感染症 2 例, 腹腔内膿瘍 1 例, 急性胆のう炎 1 例, 創感染 1 例, 褥創感染 1 例, および化膿性関節炎 1 例の計 23 症例である。年齢は 10 歳より 87 歳まで, 平均 57.4 歳である。性別は男性 15 例, 女性 8 例である。

Azthreonom 使用症例の効果判定は教室の判定基準に従った。

II. 成績

1. 抗菌スペクトル

グラム陽性菌に対する抗菌力は弱い, グラム陰性菌では, *P. aeruginosa* を含め強い抗菌活性を示した (Table 1)。

2. 病巣分離菌の感受性分布

Fig. 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to Azthreonom

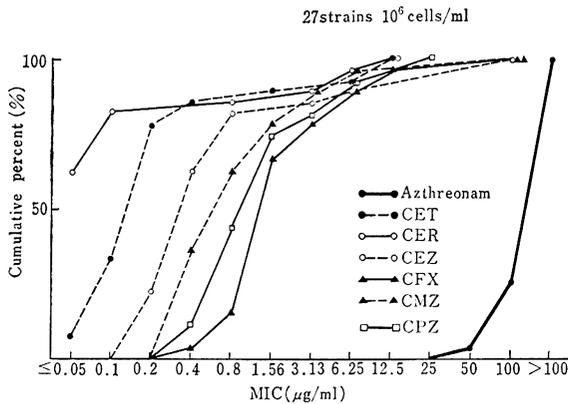


Table 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to Azthreonom

(27 strains 10⁶ cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Azthreonom													
CET	2	7	12	2		1		1	2		1	6	20
CER	17	5			1		1	2	1				
CEZ			6	11	5		1	1				3	
CFX				1	3	14	3	3	2			1	
CMZ				10	7	4	3	2				1	
CPZ			3	9	8	2	3			2			

≤0.05~0.2 μg/ml に分布し、0.05 μg/ml 以下にピークを示し、27 株中 18 株 (66.7%) が分布した。他剤との比較では、CTX, CZX より 1 管程度優れた成績を示し、最も優れた成績を示した (Fig. 5, Table 5)。

5) *Enterobacter cloacae*

E. cloacae 27 株では、CEZ, CFX, CMZ, CTM, CMD, CXM, CPZ および LMOX とともに比較検討した。Azthreonam の感受性は、≤0.05~>100 μg/ml と幅広い分布を示した。100 μg/ml 以上の耐性を示す株を 8 株認めた。他剤との比較では、LMOX より劣り、CPZ, CTM とほぼ同等であり、その他より優れた成績を示した (Fig. 6, Table 6)。

6) *Serratia marcescens*

S. marcescens 27 株では、CEZ, CFX, CMZ, CTT,

CTM, CMD, CXM, CPZ, LMOX, CTX, CZX および CMX とともに比較検討した。Azthreonam の感受性は、≤0.05~1.56 μg/ml に分布し、≤0.05~0.1 μg/ml にピークを示し、27 株中 17 株 (63.0%) が分布した。他剤との比較では、CZX より 2 管程度優れた成績であり、最も優れた成績を示した (Fig. 7, Table 7)。

7) *Citrobacter freundii*

C. freundii 27 株に対し、CFX, CMZ, CTT, CTM, CPZ, LMOX, CTX, CZX および CMX とともに比較検討した。Azthreonam の感受性は、≤0.05~12.5 μg/ml に分布し、0.1 μg/ml 以下にピークを示し、27 株中 20 株 (74.1%) が分布した。他剤との比較では、CPZ より 1~2 管程度優れ、最も優れた成績を示した (Fig. 8, Table 8)。

Fig. 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to Azthreonam

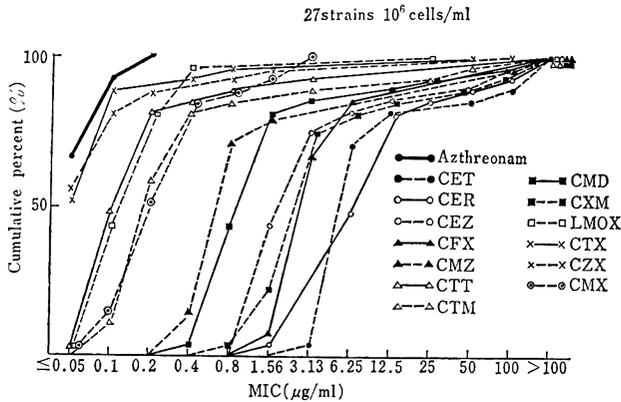


Table 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to Azthreonam

(27 strains 10⁴ cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Azthreonam	18	7	2										
CET							1	18	3		1	1	3
CER						1		12	9	1	1	1	2
CEZ						12	8	2	1		1		3
CFX						2	16	5					4
CMZ				4	17	2						1	3
CTT	1	12	9	1	1		1						2
CTM		3	13	6	1		1			1	1		1
CMD				1	11	10	1		1	1		1	1
CXM					1	5	14	2	1		1	1	2
LMOX	1	11	10	4						1			
CTX	14	10		1	1						1		
CZX	15	7	2		1	1						1	
CMX	1	3	10	9	1	1	2						

8) *Proteus mirabilis*

P. mirabilis 27 株に対し, CTM, LMOX, CTX, CZX および CFX とともに比較検討した。Azthreonom の感受性は, 27 株全株が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。他剤との比較では, CTX, CZX より 1~2 管程度優れており, 最も優れた成績を示した (Fig. 9, Table 9)。

9) Indole (+) *Proteus*

Indole (+) *Proteus* 27 株に対し, CFX, CMZ, CTT, CTM, CPZ, LMOX, CTX, CZX および CMX とともに, 比較検討した。Azthreonom の感受性は, $\leq 0.05\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下にピークを示し, 27 株中 25 株 (92.6%) が分布した。他剤との比較では, CPZ よりも 5 管以上優れ, 最も優れ

た成績を示した (Fig. 10, Table 10)。

10) *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa 27 株に対し, CPZ, LMOX, CTX, CMX および CFS とともに比較検討した。Azthreonom の感受性は, 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 27 株中 15 株 (55.6%) が分布した。他剤との比較では, CFS に 1 管程度劣り, その他より 1~3 管程度優れた成績を示した (Fig. 11, Table 11)。

3. 吸収, 排泄, 代謝

1) 標準曲線

HPLC では, 100~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で直線関係を示し, cup 法および paper disc 法による bioassay では, 10~0.16 $\mu\text{g/ml}$ まで直線関係を示した。ヒト血清および 1/15 M PBS, pH 7.0 においても類似的標準曲線を

Fig. 6 Susceptibility of *E. cloacae* to Azthreonom

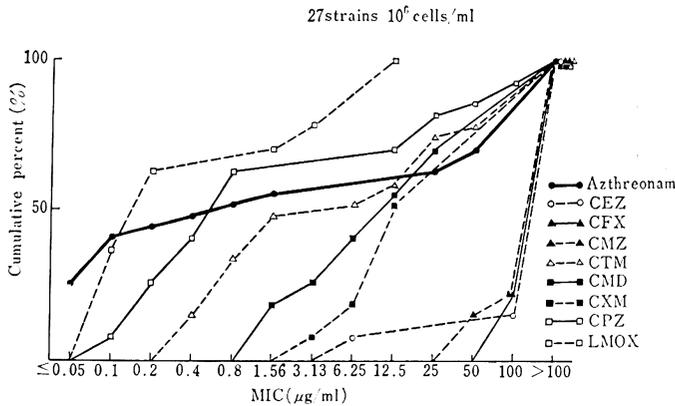


Table 6 Susceptibility of *E. cloacae* to Azthreonom

(27 strains 10^6 cells/ml)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Azthreonom	7	4	1	1	1	1				2	2		8
CEZ								2					23
CFX												6	21
CMZ											4	2	21
CTM				4	5	4		1	2	4	1		6
CMD						5	2	4	4	4			8
CXM							2	3					13
CPZ		2	5	4	6				2	3	1	2	2
LMOX		10	7			2	2		6				

示した。

2) 血清中濃度, 尿中濃度

本剤 1.0g one shot 静注時の血清中濃度は bioassay による測定では投与後 1/12 時間にピークを示し, 平均 124 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。1/4 時間 92 $\mu\text{g/ml}$, 1/2 時間 74.7 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 50 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 27.1 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 11.5 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 4.2 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間 2.0 $\mu\text{g/ml}$, そして 10 時間 1.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Fig. 13, 19, Table 12)。また同一サンプルを用いた HPLC による測定では, 投与後 1/12 時間にピークを示し, 平均 118 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。1/4 時間 85.3 $\mu\text{g/ml}$, 1/2 時間 69.3 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 45.3 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 23.3 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 11.5 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 3.6 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間 1.8 $\mu\text{g/ml}$, そして 10 時間 1.0 $\mu\text{g/ml}$

の濃度を示した (Fig. 14, 20, Table 13)。また, bioassay と HPLC は, 相関係数 0.9972 の相関性を示した (Fig. 17)

尿中濃度に関しては, bioassay による測定では, 投与後 1/2 時間で平均 455 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し, 1 時間でピークを示し, 6,483 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。2 時間 3,480 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 748 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 367 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間 217 $\mu\text{g/ml}$, そして 10 時間 51.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Fig. 15, Table 14)。同一サンプルを用いた HPLC による測定では, 投与後 1/2 時間で平均 547 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し, 1 時間でピークを示し, 6,267 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。2 時間 3,333 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 752 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 417 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間 227 $\mu\text{g/ml}$, そして 10 時間 62.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Fig. 16, Table 15)。

Fig. 7 Susceptibility of *S. marcescens* to Azthreonom

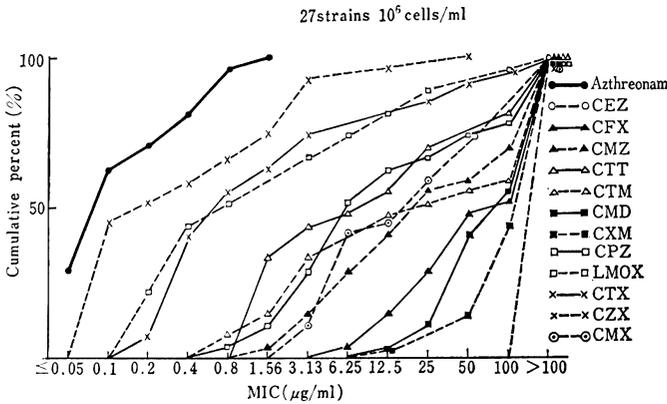


Table 7 Susceptibility of *S. marcescens* to Azthreonom

(27 strains 10^6 cells/ml)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Azthreonom	8	9	2	3	4	1							
CEZ													27
CFX								1	3	4	5	1	13
CMZ						1	3	4	3	4	1	3	8
CTT						9	3	1	2	4		3	5
CTM					2	2	5		4	1	1	1	11
CMD									1	2	8	4	12
CXM									1		3	8	15
CPZ					1	2	5	6	3	1	2	1	6
LMOX			6	6	2		4	2	2	2		2	1
CTX			2	9	4	2	3			3	2	1	1
CZX		12	2	2	2	2	5		1		1		
CMX							3	8	1	4	4	7	

Bioassay と HPLC は相関係数 0.9751 の相関性を示した (Fig. 17)。投与後 10 時間までの平均尿中回収率は, bioassay で 65.7%, HPLC で 67.5% であった。

3) Pharmacokinetics

上述の血清中濃度成績を用い薬動学的パラメーターを求めた。Bioassay の成績を用いた場合, K_{12} ; 1.03 (hr^{-1}), K_{21} ; 2.41 (hr^{-1}), K_{e1} ; 0.71 (hr^{-1}), $T_{1/2(\beta)}$; 1.50 (hr), V_d ; 10.4 (L), AUC; 193.2 ($hr \cdot \mu g/ml$) であった (Table 16)。HPLC の成績を用いた場合, K_{12} ; 1.05 (hr^{-1}), K_{21} ; 2.26 (hr^{-1}), K_{e1} ; 0.73 (hr^{-1}), $T_{1/2(\beta)}$; 1.51 (hr), V_d ; 11.3 (L), AUC; 178.4 ($hr \cdot \mu g/ml$) であった (Table 17)。

これらの薬動学的パラメーターを用い, Azthreonom 1.0g 点滴静注時の血清中濃度推移をシミュレート

した。血清中濃度は点滴終了時にピークを示し, 30 分点滴では約 110 $\mu g/ml$ の濃度を示し, 1 時間値 60 $\mu g/ml$, 2 時間値 33 $\mu g/ml$ の濃度であった。1 時間点滴ではピーク時で約 92 $\mu g/ml$ であり, 2 時間値 35 $\mu g/ml$, 4 時間値 15 $\mu g/ml$ の濃度であった。2 時間点滴では, ピーク時で約 70 $\mu g/ml$, 4 時間値 17 $\mu g/ml$, 6 時間値 8.0 $\mu g/ml$ の濃度を示すと推定された (Fig. 18)。

4) 生体内代謝

Azthreonom 投与後のヒト尿を用いた検討の結果, 標準物質の Azthreonom および 3 検体ともに Rf 値 0.6 に抗菌活性を有した単独なスポットを認め, その他には, 抗菌活性を有するスポットを認めなかった。

4. 組織内濃度

Fig. 8 Susceptibility of *C. freundii* to Azthreonom

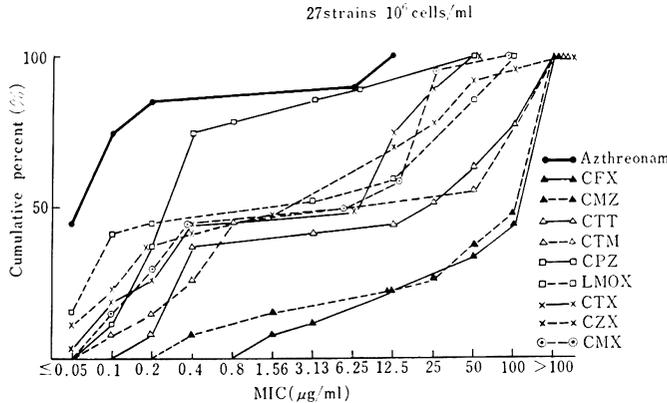


Table 8 Susceptibility of *C. freundii* to Azthreonom

(27 strains 10^6 cells/ml)

	MIC ($\mu g/ml$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Azthreonom	12	8	3					1	3				
CFX						2	1		3		3	3	15
CMZ				2		2			2	1	3	3	14
CTT			2	8			1		1	2	3	4	6
CTM		2	2	3	5						3		12
CPZ		3	7	10	1		2	1			3		
LMOX	4	7	1				2		2		7	4	
CTX	1	4	2	5				1	7	4	3		
CZX	3	3	4	1		2			6	2	4	1	1
CMX		4	4	4				1	3	10		1	

Azthreonom 20 mg/kg 筋注投与時の SD ラットの主要臓器内濃度は、血清が最も高く投与後 15 分で平均 37.8 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、次いで肝、腎、肺、心、筋肉、および脾であった。投与後 2 時間で血清 4.2 $\mu\text{g/ml}$ 、肝 3.1 $\mu\text{g/g}$ 、腎 1.2 $\mu\text{g/g}$ の濃度であった (Fig. 21, Table 18)。

5. 臨床検討 (Table 19)

外科感染症 23 例に本剤を使用した。1 回使用量は 1.0g 21 例、2.0g 2 例である。投与方法は one shot 静注例 20 例、点滴静注 3 例である。溶解液としては生理的食塩水 20 ml に溶解し、3~5 分かけて静注あるいは生理的食塩水 300 ml に溶解し、約 1 時間かけて点滴静注した。使用日数は最低 1 日より最長 16 日、平均 7.65 日である。

総投与量は最低 1.0g より最高 32g までで、平均 15.4g である。

起炎菌は 23 例中 22 例に菌検索を行ない 19 例に菌を検出した。単独感染は *P. aeruginosa* 4 例、*Klebsiella* 3 例、*S. epidermidis* 2 例、*Enterococcus* 1 例、*Enterobacter* 1 例、*Citrobacter* 1 例、および *Acinetobacter* 1 例の計 13 例であり、混合感染は *E. coli* と *B. fragilis* の 3 例、*P. aeruginosa* と *Klebsiella* 1 例、*E. coli* と *C. perfringens* 1 例および *Enterobacter* と *B. fragilis*、および *C. perfringens* の 1 例の計 6 例と検出不能 (no growth) である。その結果、23 症例中、著効 1 例、有効 15 例、無効 6 例および発疹のため 1 日にて投与を中止した 1 例であり、その有効率は 22 例中有効以上 16 例であり 72.7% であった。

Fig. 9 Susceptibility of *P. mirabilis* to Azthreonom

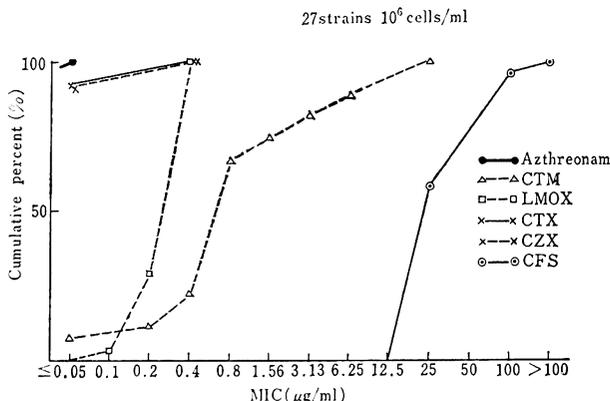


Table 9 Susceptibility of *P. mirabilis* to Azthreonom

(27 strains 10⁶ cells/ml)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Azthreonom	27												
CTM	2		1	3	12	2	2	2		3			
LMOX		1	7	19									
CTX	25			2									
CZX	25			2									
CFX										16		10	1

6. 副作用 (Table 19)

副作用に関しては、発疹1例、GOT および GPT の上昇例2例、GOT、GPT および S-creatinine 1例の計4例に認められた。

発疹の1例は本剤 1.0g 投与後に生じた症例であり直ちに投与を中止した。その他の症例は本剤を中止することなく続行可能であった。

副作用の発生率は 23 例中 4 例 (17.4%) に認められた。

III. 考 案

Azthreonom の抗菌スペクトルは、グラム陰性桿菌および嫌気性菌の大部分に対して幅広い抗菌力を有するが、グラム陽性球菌に対しては適応はない。特にグラム陰性桿菌の中でも、*Proteus* group, *S. marcescens*,

E. cloacae および *C. freundii* に対しては従来の第3世代セフェム系薬剤に比較して優れた抗菌力を示す。*P. aeruginosa* に対しては CPZ よりは優れ、CAZ よりは劣る。

外科病巣由来 *S. aureus* に対してはすべての株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し、*S. epidermidis* に対してはすべての株が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の分布を示した。*E. coli* に対しては 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下ですべての株が阻止され、第3世代セフェムに比較して1~2段階優れた感受性成績を示した。全国集計の成績では CTX と同等の成績であり、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は、1,010 株中4株であった。 *K. pneumoniae* に対しては 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下にて全株が阻止され CTX, CZX と同等の感受性成績を示した。*E. cloacae* に対しては二峰性の分布を示し 1.56 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 10 Susceptibility of Indole (+) *Proteus* to Azthreonom

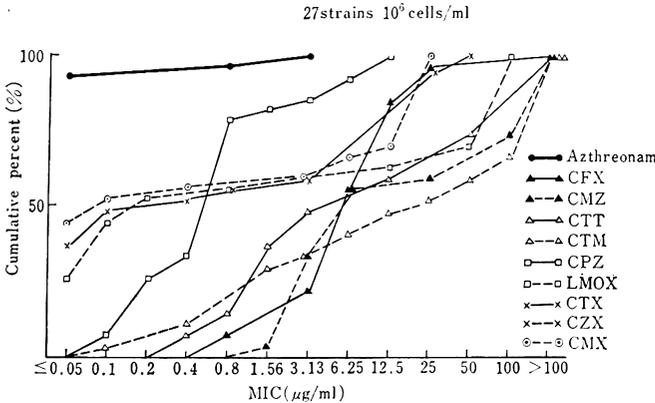


Table 10 Susceptibility of Indole(+) *Proteus* to Azthreonom

(27 strains 10⁶ cells/ml)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Azthreonom	25				1		1						
CFX					2		4	9	8	3			1
CMZ						1	8	6		1		4	7
CTT				2	2	6	3		3		4		7
CTM		1		2		5	1	2	2	1	2	2	9
CPZ		2	5	2	12	1	1	2	2				
LMOX	7	5	2		1				2		2	8	
CTX	10	3		1	1		1			10	1		
CZX	10	4	1	1	1	1			4	3	1	1	
CMX	12	2		1			1	2	1	8			

ml 以下のグループと 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のグループである。*S. marcescens* に対しては全株 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、耐性菌は認められなかった。第3世代セフェムとの比較でも最も優れた感受性成績を示した。*C. freundii* に対しても同様であり、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下ですべての株が阻止された。*Proteus group* に対しては *P. mirabilis* は全株 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり Indole (+) *Proteus* では全株 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。*P. aeruginosa* に対してはその感受性分布は 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し CFS より1段階劣るが CPZ より1段階優れた感受性分布を示した。*B. fragilis* に対しては CMZ と同等の成績である。

Azthreonom は強い殺菌作用を示し、 β -lactamase に対して安定であるが、*P. vulgaris* によりやや分解を受

ける¹⁾。PBP への結合は Ia, Ib, III に対して結合し、従来のセフェム系薬剤と類似の結合を示す¹⁾。

吸収、排泄に関しては、Azthreonom 1.0g 静注の成績では CPZ, CAZ と同様の血中濃度を示し $T_{1/2}$ は約 1.5 時間であり、第3世代セフェムと比較するとその血中半減時間は比較的長い系統の薬剤に属する。尿中移行に関しては、投与後 10 時間までに 67.5% が回収されることより腎移行型の薬剤と考えられる。

また本剤の特徴の一つに筋注時の血清中移行は静注時のそれと大差のない点にある。

胆汁移行に関しては血清中濃度の 1/4~1/6 と高い濃度で移行する¹⁾。

代謝に関しては、われわれの TLC および bioautography の成績では、本剤は生体内で代謝されることな

Fig. 11 Susceptibility of *P. aeruginosa* to Azthreonom

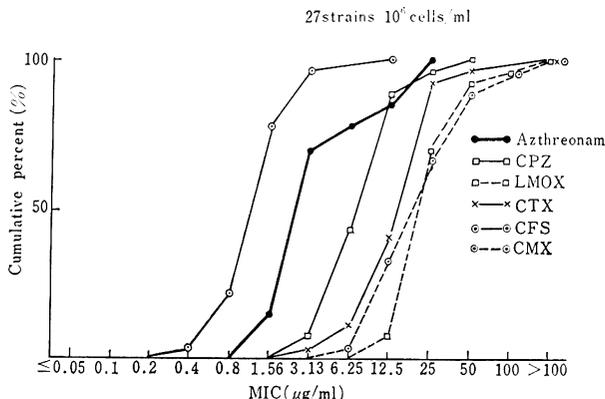


Table 11 Susceptibility of *P. aeruginosa* to Azthreonom

(27 strains 10⁶ cells/ml)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Azthreonom						4	15	2	2	4			
CPZ							2	10	12	2	1		
LMOX									2	17	6	1	1
CTX							1	2	8	14	1		1
CMX								1	8	9	6	2	1
CFS				1	5	15	5		1				

Fig. 12 Chromatogram of Azthreonom (HPLC)

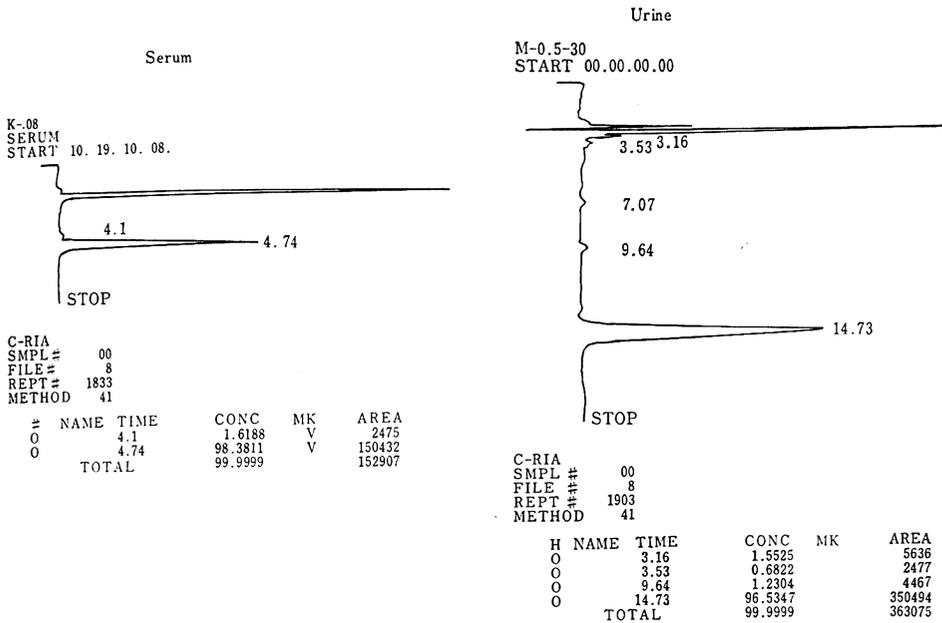


Table 12 Serum levels of Azthreonom (1.0g i.v., Bioassay)

	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.
H. K. (15.4mg/kg)	110	83	61	42	23	10.9	4.8	2.3	1.2	μg/ml
F. T. (15.4mg/kg)	138	102	81	46	20.3	10.9	4.1	2.2	0.9	μg/ml
K. M. (19.2mg/kg)	123	91	82	62	38	12.7	3.7	1.6	0.8	μg/ml
Mean (16.7mg/kg)	124	92	74.7	50	27.1	11.5	4.2	2.0	1.0	μg/ml
SD	14	9.5	11.8	10.6	9.5	1.0	0.6	0.4	0.2	
SE	8.1	5.5	6.8	6.1	5.5	0.6	0.3	0.2	0.1	

Table 13 Serum levels of Azthreonom (1.0g i.v., HPLC)

	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.
H. K. (15.4mg/kg)	102	72	56	36	21	12	4.5	2.0	1.0	μg/ml
F. T. (15.4mg/kg)	140	96	74	43	21	11.6	3.7	1.7	1.1	μg/ml
K. M. (19.2mg/kg)	112	88	78	57	28	11	2.5	1.8	0.9	μg/ml
Mean (16.7mg/kg)	118	85.3	69.3	45.3	23.3	11.5	3.6	1.8	1.0	μg/ml
SD	19.7	12.2	11.7	10.7	4.0	0.5	1.0	0.2	0.1	
SE	11.4	7.1	6.8	6.2	2.3	0.3	0.6	0.1	0.1	

Fig. 13 Serum levels of Azthreonom

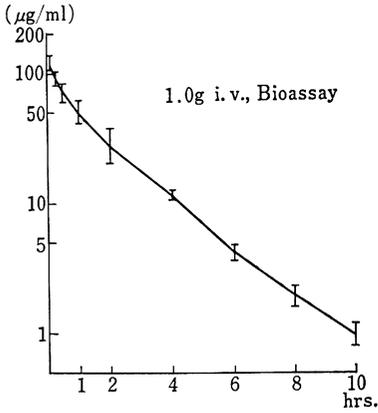


Fig. 14 Serum levels of Azthreonom

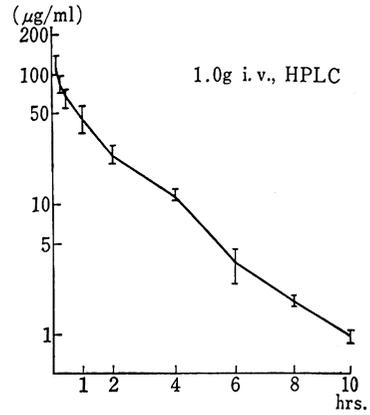


Table 14 Urinary excretions of Azthreonom

(1.0g i.v., Bioassay)

	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.	Recovery
H. K. (15.4mg/kg)	540	6,700	3,750	525	325	115	25	µg/ml	693.6mg
	280	25	45	245	120	250	350	ml	69.4%
	151	168	169	129	39	28.8	8.8	mg	
F. T. (15.4mg/kg)	185	5,250	1,840	1,250	195	180	35	µg/ml	662.6mg
	105	40	55	190	235	230	200	ml	66.3%
	19.4	210	101	238	45.8	41.4	7	mg	
K. M. (19.2mg/kg)	640	7,500	4,850	470	580	355	95	µg/ml	612.4mg
	45	20	35	340	125	70	65	ml	61.2%
	28.8	150	170	160	72.5	24.9	6.2	mg	
Mean (16.7mg/kg)	455	6,483	3,480	748	367	217	51.7	µg/ml	656.8mg
	66.4	176	147	176	52.4	31.7	7.3	mg	65.7%

Table 15 Urinary excretions of Azthreonom

(1.0g i.v., HPLC)

	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.	Recovery
H. K. (15.4mg/kg)	700	5,800	2,100	670	440	160	40	µg/ml	706.3mg
	280	25	45	245	120	250	350	ml	70.6%
	196	145	94.5	164	52.8	40	14	mg	
F. T. (15.4mg/kg)	250	4,600	2,300	1,100	270	200	28	µg/ml	660.9mg
	105	40	55	190	235	230	200	ml	66.1%
	26.3	184	126.5	209	63.5	46	5.6	mg	
K. M. (19.2mg/kg)	690	8,400	5,600	485	540	320	120	µg/ml	657.7mg
	45	20	35	340	125	70	65	ml	65.8%
	31.1	168	196	164.9	67.5	22.4	7.8	mg	
Mean (16.7mg/kg)	547	6,267	3,333	752	417	227	62.7	µg/ml	675 mg
	84.5	166	139	179	61.3	36.1	9.1	mg	67.5%

Fig. 15 Urinary excretion of Azthreonom

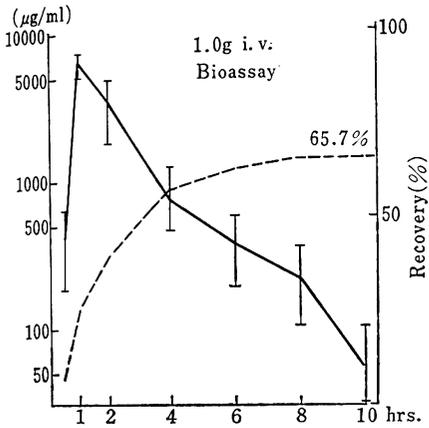


Fig. 16 Urinary excretion of Azthreonom

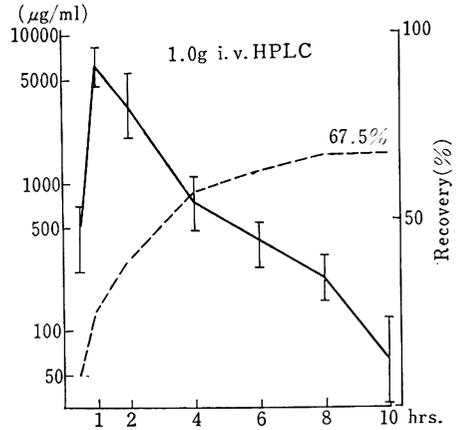


Fig. 17 Correlogram of Azthreonom between HPLC and bioassay (1.0g, i.v.)

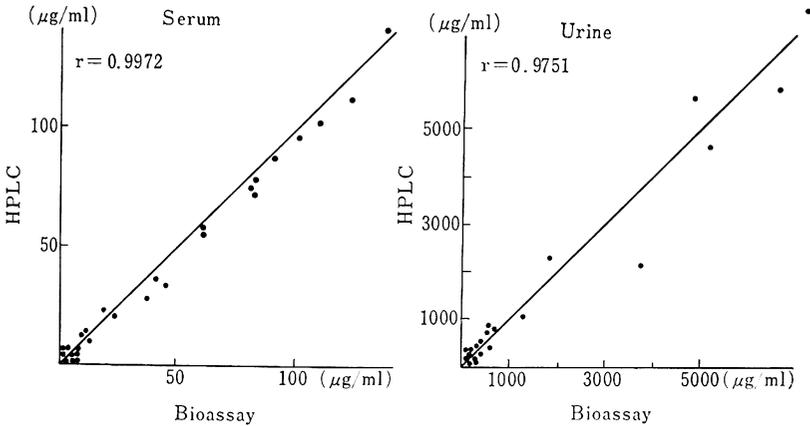


Table 16 Pharmacokinetic parameters of Azthreonom

(1.0g i.v., Bioassay)

	K_{12} (hr ⁻¹)	K_{21} (hr ⁻¹)	K_{e1} (hr ⁻¹)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	V_d (L)	AUC (hr·µg/ml)
H. K. (15.4mg/kg)	1.87	2.65	0.78	1.64	12.5	175.5
F. T. (15.4mg/kg)	0.85	1.77	0.77	1.49	9.8	197.3
K. M. (19.2mg/kg)	0.49	3.30	0.59	1.37	9.5	202.9
Mean (16.7mg/kg)	1.03	2.41	0.71	1.50	10.4	193.2

Table 17 Pharmacokinetic parameters of Azthreonam

(1.0g i.v., HPLC)						
	K_{12} (hr ⁻¹)	K_{21} (hr ⁻¹)	K_{e1} (hr ⁻¹)	$T_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (hr)	V_d (L)	AUC (hr· μ g/ml)
H. K. (15.4mg/kg)	1.81	2.76	0.76	1.63	13.7	159.5
F. T. (15.4mg/kg)	1.30	1.99	0.84	1.51	10.4	187.5
K. M. (19.2mg/kg)	0.32	1.74	0.61	1.42	10.3	187.5
Mean (16.7mg/kg)	1.05	2.26	0.73	1.51	11.3	178.4

Fig. 18 Serum levels of Azthreonam (1)

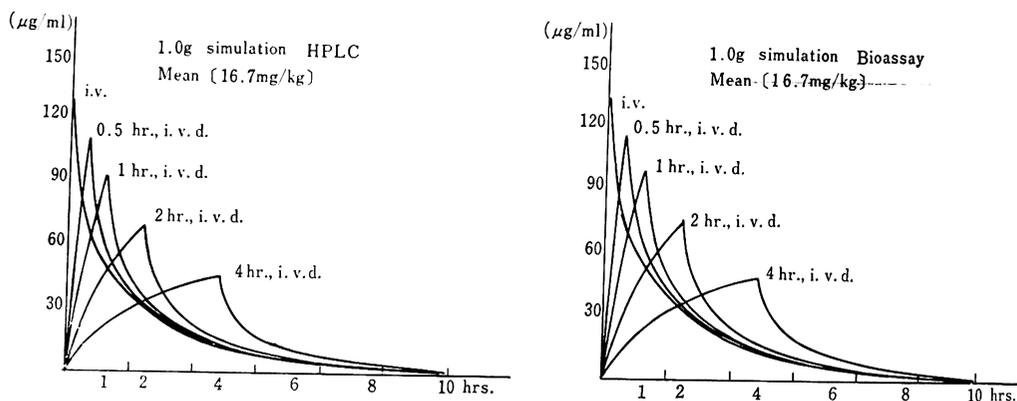


Fig. 19 Serum levels of Azthreonam (2)

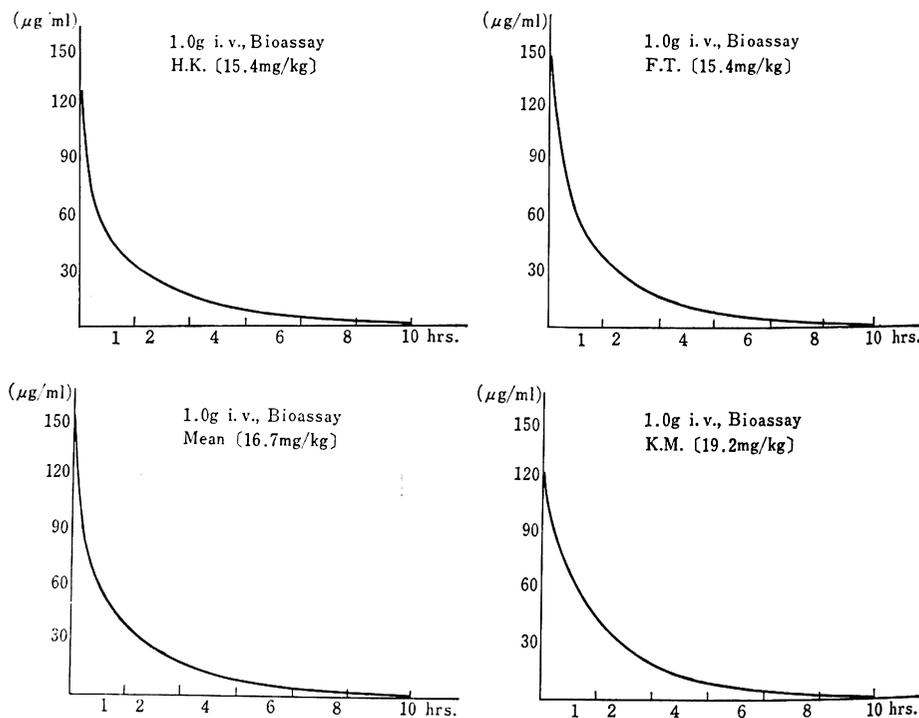


Fig. 20 Serum levels of Azthreonam (3)

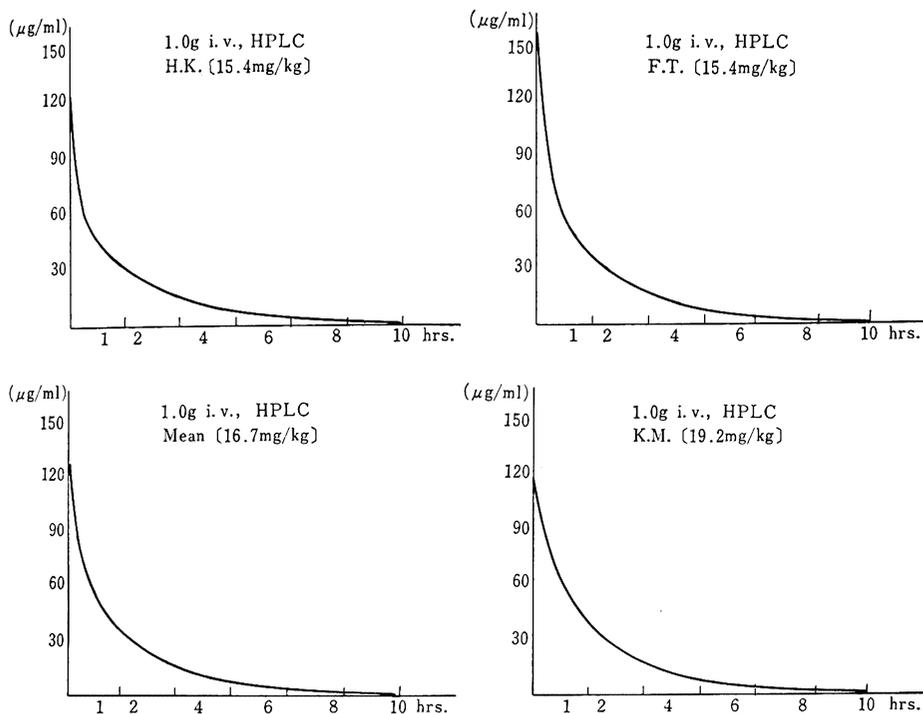


Fig. 21 Tissue concentration of Azthreonam

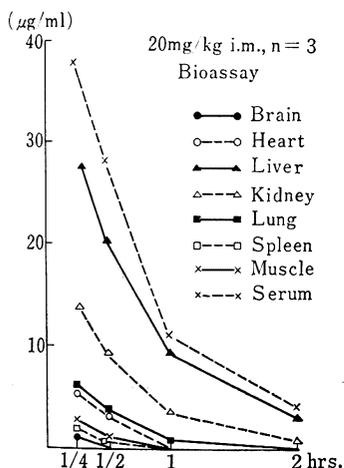


Table 18 Tissue concentrations of Azthreonam

	20 mg/kg i.m. n=3 Bioassay				
	1/4	1/2	1	2	hrs.
Brain	1.2	n.d.	n.d.	n.d.	μg/g
Heart	5.2	3.3	n.d.	n.d.	μg/g
Liver	27.7	20.3	9.4	3.1	μg/g
Kidney	13.8	9.7	3.3	1.2	μg/g
Lung	6.1	3.8	1.0	n.d.	μg/g
Spleen	2.2	1.3	n.d.	n.d.	μg/g
Muscle	2.7	1.4	n.d.	n.d.	μg/g
Muscle (Inj.)	48.5	32.1	12.5	7.7	μg/g
Serum	37.8	28.1	11.2	4.2	μg/ml

n.d. : Not detected

陰性桿菌症に対して第一選択剤となり得る。

一方、グラム陽性球菌感染症に対しては、CER, CET, CEZ などに一步をゆずる。嫌気性菌感染症に対しては適応は考えにくい。しかし好気、嫌気性菌による複数菌感染症に対しては第二選択剤となり得る可能性はある。

使用対象としては中等症以上がその適応となり、1日量 1.0~2.0g までで充分と考えられる。副作用に関しては特に問題はないが、胆汁移行の良好な事実より肝機能障害に注意を要する。

く排泄されることを証明し、さらに HPLC においても特に代謝産物は認められなかった。

臓器内濃度に関しては 20 mg/kg SD ラットに筋注した成績では、血清が最も高く次いで肝、腎、肺、心、筋肉、および脾の順であった。臨床使用に関しては、グラ

Table 19-1 Clinical responses to Aztreonam

No.	Name	Age	Sex	B. W. (kg)	Disease	Dosis/Day	Duration (day)	Total (g)	Organism	Adj. therapy	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
1	M. M.	22	M	57	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0g × 2, i. v.	6	11.0	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Appendectomy	Eradicated	Effective	GOT ↑ GPT ↑
2	N. M.	34	M	64	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0g × 2, i. v.	6	11.0	<i>Enterobacter</i> <i>B. fragilis</i> <i>C. perfringens</i>	Appendectomy	Eradicated	Effective	None
3	T. K.	10	M	33	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0g × 2, i. v.	2	4.0	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Appendectomy	Eradicated	Effective	None
4	K. H.	70	F	45	Decubitus infection	1.0g × 2, i. v.	16	32.0	<i>P. aeruginosa</i>	None	Eradicated	Effective	None
5	S. N.	74	F	35	UTI	1.0g × 2, i. v.	15	30.0	<i>Citrobacter</i> 41×10^7 /ml <i>P. aeruginosa</i>	Indwelling catheter	Super-infection	Effective	None
6	N. M.	34	M	60	UTI (Pyelonephritis)	1.0g × 1, i. v. d. 1.0g × 2, i. v. d.	3 5	13.0	<i>S. epidermidis</i>	None	Eradicated	Excellent	None
7	K. N.	59	M	50	UTI	1.0g × 2, i. v.	14	28.0	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	Indwelling catheter	Eradicated	Failure	None
8	Z. M.	66	M	47	RTI	2.0g × 2, i. v. d.	7	28.0	<i>Klebsiella</i>	IVH	Persisted	Failure	None
9	T. K.	67	M	55	RTI	1.0g × 2, i. v.	6	12.0	No growth	Drainage	Unknown	Failure	GOT ↑ GPT ↑ S-Cr. ↑
10	H. H.	53	F	61	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	2.0g × 2, i. v. d.	3	12.0	<i>E. coli</i> <i>C. perfringens</i>	Appendectomy	Eradicated	Effective	None
11	K. M.	33	M	55	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0g × 1, i. v. 1.0g × 2, i. v.	1 4	9.0	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Appendectomy	Eradicated	Effective	None
12	M. N.	53	M	60	Post. op. UTI (Pyelonephritis)	1.0g × 2, i. v.	7	14.0	<i>P. aeruginosa</i>	None	Eradicated	Effective	None

Table 19-2 Clinical responses to Azthreonam

No.	Name	Age	Sex	B. W. (kg)	Disease	Dosis/Day	Duration (day)	Total (g)	Organism	Adj. therapy	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
13	T. Y.	46	M	52	Post. op. wound infection	1.0g × 1, i. v. 1.0g × 2, i. v.	1 6	13.0	Unknown	K-wire procedure	Unknown	Effective	None
14	Y. T.	84	F	50	Acute cholecystitis	1.0g × 1, i. v. 1.0g × 2, i. v.	1 13	27.0	<i>Enterococcus</i> sp.	Indwelling catheter	Unknown	Failure	None
15	I. M.	39	M	60	Complicated UTI	1.0g × 2, i. v.	7	14.0	<i>Klebsiella</i>	None	Eradicated	Effective	None
16	I. M.	39	M	63	Complicated UTI (Neurogenic bladder)	1.0g × 2, i. v.	7	14.0	<i>P. aeruginosa</i>	None	Persisted	Failure	GOT↑ GPT↑
17	T. T.	74	M	55.5	Complicated UTI	1.0g × 2, i. v.	8	16.0	<i>Acinetobacter</i>	Indwelling catheter	Eradicated	Effective	None
18	T. T.	87	M	63	Septic arthropathy	1.0g × 2, i. v.	7	14.0	No growth	None	Unknown	Effective	None
19	H. U.	80	F	42.5	Complicated UTI	1.0g × 2, i. v.	7	14.0	<i>Klebsiella</i>	Indwelling catheter	Eradicated	Effective	None
20	S. N.	74	F	35	Complicated UTI	1.0g × 1, i. v. 1.0g × 2, i. v.	1 6	13.0	<i>P. aeruginosa</i>	Indwelling catheter	Eradicated	Effective	None
21	H. S.	79	F	40	UTI	1.0g × 1, i. v.	1	1.0	No growth	None	Unknown		Eruption
22	T. I.	63	M	42	Intraabdominal sepsis	1.0g × 2, i. v.	10	12.0	<i>S. epidermidis</i>	None	Eradicated	Effective	None
23	K. M.	80	F	45	Complicated UTI	1.0g × 2, i. v.	10	12.0	<i>Enterobacter</i>	Indwelling catheter	Unknown	Failure	None

Table 21 Laboratory Findings Before and After

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Creatinine
1	Before	493	16.9	8,300	21	14	16	4.7	8	1.1
	After	—	—	—	—	55	66	8.2	—	—
2	Before	366	12.8	4,900	19.3	13	13	4.9	11	1.1
	After	417	14.9	5,500	18.4	20	14	5.8	12	0.9
3	Before	465	14.1	11,700	21.1	21	19	21.4	10	0.7
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	Before	303	9.3	4,600	36.2	13	23	6.2	12	0.6
	After	351	10.4	5,500	34.9	25	14	4.6	11	0.6
5	Before	406	12.7	8,100	21.8	13	6	7.7	11	0.5
	After	413	12.6	5,600	25.8	20	16	8.8	14	0.5
6	Before	446	15.4	6,100	16.5	21	17	6.3	15	1.1
	After	447	15.4	6,400	25.9	—	—	—	—	—
7	Before	417	14.9	3,100	13.3	27	31	7.3	7	0.3
	After	431	14.3	3,200	21.9	18	15	7.2	5	0.3
8	Before	301	9.7	4,500	4.6	61	46	11.5	14	0.6
	After	225	7.1	3,200	3.5	—	—	—	—	—
9	Before	501	15.1	10,100	28.4	70	70	22.0	13	1.1
	After	449	13.1	28,700	26.5	280	251	8.8	—	2.9
10	Before	462	14.3	6,100	29.3	22	17	5.2	15	0.8
	After	447	13.8	5,500	32.0	19	13	4.1	15	0.7
11	Before	468	14.8	14,800	12.1	25	25	4.6	10	1.0
	After	447	14.1	3,700	12.5	23	18	3.5	10	1.1
12	Before	356	11.2	9,800	18.4	23	14	4.9	7	1.2
	After	372	11.8	6,900	28.4	44	46	5.8	9	1.3
13	Before	358	12.8	6,200	56.1	—	—	—	—	—
	After	468	15.8	6,900	47.3	—	—	—	—	—
14	Before	342	10.3	7,000	29.4	13	6	6.2	7	1.3
	After	359	10.9	1,400	30.9	13	6	4.4	7	1.3
15	Before	505	16.2	9,600	31.3	76	30	7.9	12	1.3
	After	473	15.4	5,200	23.9	31	31	7.2	7	0.9
16	Before	473	15.4	5,200	23.9	31	31	7.2	7	0.9
	After	435	14.5	5,000	25.6	52	91	6.7	11	1.0
17	Before	442	14.8	8,200	10.2	49	115	10.6	19	1.5
	After	418	13.8	7,000	27.8	34	72	14.6	12	1.0
18	Before	240	8.2	6,600	35.0	69	65	5.8	12	0.8
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19	Before	361	12.5	8,200	28.1	16	7	6.9	22	0.9
	After	339	11.7	6,600	31.0	33	23	7.9	17	0.8
20	Before	456	13.7	6,400	30.2	16	9	5.0	12	0.6
	After	460	13.7	6,400	27.0	24	15	5.0	9	0.6
21	Before	363	10.5	5,200	17.5	14	6	5.4	18	1.8
	After	396	11.6	6,400	18.5	17	6	5.1	27	1.9
22	Before	400	12.9	9,300	5.8	27	33	15.5	15	1.0
	After	318	10.2	7,100	6.8	19	25	7.3	17	1.8
23	Before	201	7.0	2,600	1.7	12	18	5.1	19	0.9
	After	340	11.2	4,100	—	13	11	5.2	18	0.8

Table 20 Summary (Azthreonam)

Age (Mean)	10 ~ 87 (57.4) years	
Sex	Male	15
	Female	8
20 cases	Excellent	1
	Effective	15
	Failure	6
Dose / day	1.0 g × 2	21
	2.0 g × 2	2
Duration (Mean)	1 ~ 7	15
	8 ~ 13	4
	14 ~ 16	4
	(7.65)	days
Total dose (Mean)	1 ~ 32 (15.4) g	
Side effect	Eruption	1
	GOT·GPT ↑	2
	GOT·GPT·S-Cr. ↑	1
	4/23 = 17.4 %	
Efficacy rate	16/22 = 72.7 %	

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) 抄録集, 東京, 1983
- 2) O'SULLIVAN, J.; A. M. GILLUM, C. A. AKLONIS, M. L. SOUSER & R. B. SYKES: Biosynthesis of Monobactam Compounds: Origin of the Carbon Atoms in the β -Lactam Ring. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 558~564, 1982
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968 年制定, 1974 年改訂). *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 4) 中山一誠, 秋枝洋三, 水足裕子, 坂尾啓子, 西本章子, 川口 広, 石山俊次: 新半合成セファロ

ポリン系抗生物質 Cefoperazone (T-1551) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 28 (S-6): 595~608, 1980

- 5) 中山一誠, 岩井重富, 鷹取睦美, 大橋 満, 村田郁夫, 秋枝洋三, 水足裕子, 石山俊次: 新セファロスポリン系抗生物質 Cefsulodin (SCE-129) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および臨床応用。Chemotherapy 27 (S-2): 240~252, 1979
- 6) 中山一誠, 秋枝洋三, 川村弘志, 川口 広, 石山俊次: 新セファロスポリン系抗生物質 Ceftazidime (SN 401) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 31 (S-3): 652~672, 1983
- 7) 中山一誠, 秋枝洋三, 川村弘志, 川口 広, 石山俊次: Sulbactam/Cefoperazone の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 32 (S-4): 413~433, 1984
- 8) 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
- 9) FAINSTEIN, V.; S. WEAVER & G. P. BODEY: Comparative In Vitro Study of SQ 26, 776. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 294~298, 1982
- 10) GEORGOPAPADAKOU, N. H.; S. A. SMITH & R. B. SYKES: Mode of Action of Aztreonam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 950~956, 1982
- 11) SWABB, E. A.; A. A. SUGERMAN, T. B. PLATT, F. G. PILKIEWICS & M. FRANTZ: Single-Dose Pharmacokinetics of the Monobactam Aztreonam (SQ 26, 776) in Healthy Subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 944~949, 1982

AZTHREONAM STUDIES ON ANTIBACTERIAL ACTIVITY,
ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM, EXCRETION,
PENETRATION INTO ORGANS AND ITS CLINICAL
USE IN THE FIELD OF SURGERY

ISSEI NAKAYAMA, YOZO AKIEDA, HIROSHI KAWAMURA,
HIROSHI KAWAGUCHI and EMIKO YAMAJI

The Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

In vitro and clinical studies were performed on Azthreonam. Azthreonam has a broad spectrum of antibacterial activity. Azthreonam has a slightly narrower spectrum than Cefoperazone against Gram-positive cocci, but a wider spectrum against Gram-negative bacilli. Its antibacterial activity against clinically isolated *S. aureus* and *S. epidermidis*, was inferior to the other cephalosporins and cephamycin antibiotics but stronger against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus*, *S. marcescens*, *Enterobacter*, *C. freundii* and *P. aeruginosa*. It also had inferior to antibacterial activity against *P. aeruginosa* than CFS.

Serum and urine concentrations of Azthreonam were determined in 3 healthy adults using bioassay and HPLC after a 1.0 g i. v. injection. Serum concentrations 5 min. after administration averaged 124 $\mu\text{g/ml}$ (bioassay) and 118 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC), and after 10 hrs., 1.0 $\mu\text{g/ml}$ (bioassay, HPLC).

The peak urinary level was reached 60 min. after administration and averaged 6,483 $\mu\text{g/ml}$ (bioassay) and 6,267 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC).

The urinary recovery rate up to 10 hrs. was 65.7% (bioassay) and 67.5% (HPLC). Serum concentration of Azthreonam determined by HPLC were investigated from the viewpoint of pharmacokinetics, and the results were $K_{12}(\text{hr}^{-1}) : 1.05$, $K_{21}(\text{hr}^{-1}) : 2.26$, $K_{e1}(\text{hr}^{-1}) : 0.73$, $T_{1/2(\beta)}(\text{hr.}) : 1.51$, $\text{AUC}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}) : 178.4$.

In vivo metabolism of Azthreonam was examined using human urine with bioautography and TLC and it was found that Azthreonam was excreted without being metabolized.

The concentration of Azthreonam after an intramuscular injection of 20 mg/kg in SD rats was found to be the highest in the serum followed by the liver, kidney, lung, heart, muscle and lowest in the spleen.

Clinical response to Azthreonam in 23 cases of surgical infections was evaluated as excellent in 1 case, good in 15, poor in 6 and unassessable in 1.

Side effects were as follows; elevation of GOT, GPT, S-creatinine in 1 case, elevations of both GOT and GPT in 2 cases, and rash in 1 case.