外科領域における Azthreonam の基礎的・臨床的検討

由良二郎·品川長夫·石川 周·高岡哲郎·河辺章夫 柴田純孝·城 義政·中村明茂·三宅 孝 名古屋市立大学医学部第一外科学教室

> 譜久原朝勝・谷 本 典 隆 足助病院外科

> > 榊 原 修 恭野厚生病院外科

伊藤忠夫·松本一明 多治見市民病院外科

吉 見 治・杉 村 公 平 東海・通信病院外科

木村章二·鈴木一也·石井利治 R西病院外科

渡 辺 晋 最市民病院外科

田 辺 克 彦・細 野 進 臨港病院外科

新しい monobactam 系抗生物質である Azthreonam について、外科領域における基礎的・臨床的検討を行ない以下の結果を得た。

- 1. 抗菌力:外科病巣分離の Escherichia coli と Klebsiella sp. に対する 106 CFU/ml 接種での最小発育阻止濃度 (MIC) は 0.8 μg/ml 以下であった。Pseudomonas aeruginosa に対する MIC のピークは 3.2 μg/ml であり、極めて優れた抗菌力を示した。
- 2. 胆汁移行: 22 例について胆汁への移行を測定したが、Cefoxitin (CFX) と同程度の優れた移行を示した。
- 3. 臨床使用成績:外科的感染症 41 例に Azthreonam を使用した。その臨床効果は著効 9 例,有効 14 例,やや有効 7 例,無効 11 例で有効率 56.1% であった。 本剤によると思われる自他覚的副作用は認めなかったが, 臨床検査値の異常として好酸球増多の 1 例とアルカリフォスファターゼ値の上昇を示した 1 例が認められた。

本剤は外科的感染症に対して有用なしかも安全な薬剤であると考えられた。

Azthreonam(SQ 26,776) は米国スクイブ研究所にて開発された monobactam 系抗生物質と総称 される一群の抗生物質の一つであり,その構造式は Fig. 1 のとおりである。本剤は Chromobacterium violaceum の産生する β -lactam 単環を母核としており, 従来の β -lactam系抗生物質とは全く異なったものである。Monobactam 系抗生物質は β -lactam 環の 1位が、スルホン 酸基に置換されたものである。この特性に注目し多数の新規

誘導体が合成されたが、そのなかで最初に臨床へ応用されたものが L-threonine から全合成された Azthreonam である。

本剤は P. aeruginosa, E. coli, Proteus, Citrobacter, Serratia などの グラム陰性桿菌 (GNB) に 優れた抗菌力を示すことが特徴 で ある が, グラム陽性球菌 (GPC) および嫌気性菌に対しては抗菌力は弱い。 動物におけるグラム陰性桿菌感染実験に おいても in vitro

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonam

以上の効果が得られている。 また各種 β -lactamase および dehydropeptidase に対しても極めて安定であることも特徴の一つである。 また本剤については各種毒性試験,生殖試験,抗原性試験,一般薬理試験などの結果からは高い安全性を有することが認められている 10 。

今回,我々は本剤の提供を受け,外科領域における基礎的・臨床的検討を行なった。ここでは本剤の有用性,安全性についての成績を報告する。

I. 対象および実験方法

(1) 抗菌力

外科病巣分離の E. coli 20 株, Klebsiella sp. 20 株 および P. aeruginosa 13 株に対する Azthreonam の 抗菌力を日本化学療法学会標準法²⁾に 従ってその MIC を測定し、同時に Cefoperazone (CPZ) と Dibekacin (DKB) についても測定し 比較検討 した。接種菌量は over night culture の原液 (10⁶ CFU/ml) と 100 倍希 釈液 (10⁶ CFU/ml) の両方を用いた。

(2) 胆汁移行

胆石症にて定期手術を施行した 12 症例については、手術前に本剤の 1g を生理食塩液 20 ml に溶解し、約3分かけ one shot 静注し、手術中に胆嚢胆汁、総胆管胆汁、門脈血、末梢血および胆嚢組織を採取した。胆嚢組織は直ちに生理食塩液で付着した胆汁や血液を軽く洗浄し、その後余分の水分はガーゼにて拭き取った。採取した血清、胆汁、胆嚢組織片は滅菌試験管に入れ、直ちに −20℃ に凍結し、保存した。

総胆管結石症で T-tube の挿入された 7 例,および悪性腫瘍による閉塞性黄疸で PTCD-tube の挿入された 3 例については経時的な胆汁移行について検討した。胆汁流出が一定となった術後 $7\sim10$ 日目に本剤の 1g を one shot 静注し, 1 時間ごとに胆汁の全量 を採取し検体とした。このうち 7 例については Cefoxitin (CFX) 1g one shot 静注し cross over を施行した。

本剤の濃度測定には、E. coli ATCC 27166 を検定菌とするカップ法によった。測定 培地は pH 7.0 Müller-Hinton agar, modified (Eiken) を使用し、標準曲線の

作製、検体の希釈には、血清用にはプールしたヒト血清を、胆汁および胆嚢組織では 1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。測定は東京総合臨床検査センター研究部にて施行した。CFX の濃度測定は検定菌を Staphylococcus aureus MB 2786 株を用いた paper disc 法によった。使用培地は pH 7.0 の Heart infusion agar, 標準曲線の作製および検体の希釈には pH 7.0 の phosphate buffer を用いた。

(3) 臨床使用成績

名古屋市立大学医学部第一外科学教室およびその関連病院にて取り扱った 41 症例の外科的感染症あるいは術後感染症を対象とし、本剤の有用性および安全性について検討した。症例の内訳は虫垂穿孔性腹膜炎5例,十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎1例,腹腔内膿瘍9例,胆道感染11例,肝膿瘍およびその疑いが3例, 創感染3例,その他の皮膚軟部組織の感染症が5例,肺炎2例,肺化膿症1例,膀胱炎の1例である。

臨床効果の判定は教室の判定基準によった。すなわち 著効とは投与3日で主要症状のほとんどが消失あるいは 改善したもの,有効とは投与5日で主要症状の過半数が 消失または改善したもの,やや有効とは投与7日にて何 らかの症状の改善のみられたもの,無効とは7日以上の 投与にても症状の改善をみないもの,あるいは症状が悪 化したものである。

II. 結果

(1) 抗菌力

 $E.\ coli$ 20 株の本剤に対する MIC は $10^8\ CFU/ml$ 接種では全株 $0.4\ \mu g/ml$ 以下にあり、しかもそのほとんどは $0.2\ \mu g/ml$ かまたはそれ以下である。これに対し DKB では MIC のピークは $1.6\ \mu g/ml$ であるが、MIC $50\ \mu g/ml$ かまたはそれ以上の株が 6 株 みられている。 CPZ についても同様に $0.2\ \mu g/ml$ かまたはそれ以下の株と $100\ \mu g/ml$ かまたはそれ以上の株がみられている。 $10^6\ CFU/ml$ 接種では、本剤に対する MIC はすべて $0.2\ \mu g/ml$ かまたはそれ以下となっている。 CPZ, DKB と比較し耐性株がみられないのが特徴といえよう (Fig. 2,3)。

Klebsiella sp. 20 株に対する本剤の MIC は、 10^8 CFU/ml 接種ではそのピークは $0.2\,\mu g/ml$ にあり、1 株を除いて $3.2\,\mu g/ml$ かまたはそれ以下の優れた MIC を示している。CPZ では MIC が $100\,\mu g/ml$ 以上の株が 6 株みられている。DKB は MIC のピークは $0.8\,\mu g/ml$ にあるが、 $50\,\mu g/ml$ の MIC を示す株が 4 株みられている。 10^8 CFU/ml 接種では本剤に対する MIC が $0.2\,\mu g/ml$ かまたはそれ以下の株が 16 株である。CPZ、DKB に対し $12.5\sim100\,\mu g/ml$ と高い MIC を示す株に対しても本剤は 優れ た抗菌力を示している

Fig. 2 Susceptibility of E. coli 20 strains (108 CFU/ml)

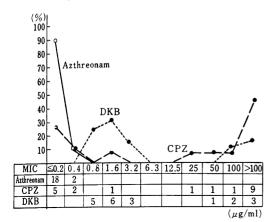


Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella* 20 strains (10° CFU/ml)

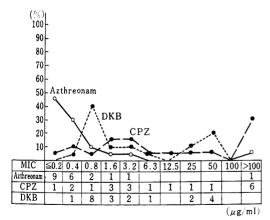


Fig. 6 Susceptibility of P. aeruginosa 13 strains (108 CFU/ml)

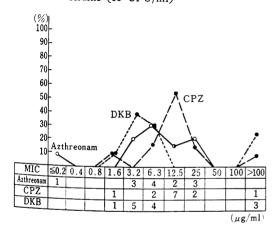


Fig. 3 Susceptibility of E. coli 20 strains (10° CFU/ml)

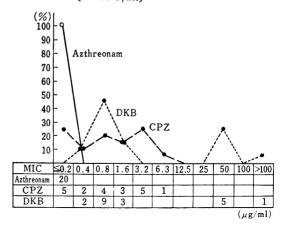


Fig. 5 Susceptibility of Klebsiella 20 strains (10° CFU/ml)

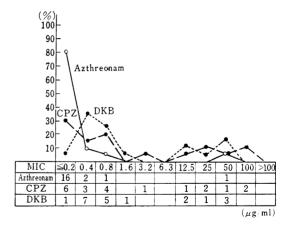


Fig. 7 Susceptibility of P. aeruginosa 13 strains (106 CFU/ml)

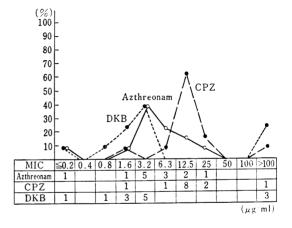


Table 1 Laboratory features of 12 patients of gallstone disease

LDH BUN Creatinine (mC/ml) (mg/dl) (mg/dl)	145 14 0.8 Negative	146 11 1.1 Negative	191 13 0.8 Excloacue Enterococcus group	173 9 0.8 Negative	141 9 1.0 Negative	165 11 0.7 Negative	149 9 0.9 Negative	200 13 0.8 A. anitratus	118 13 0.6 E. coli	225 9 0.7 S. epidermidis	178 19 0.9 P. aeruginosa	182 10 0.9 Negative	
ZTT (KU)	6.4	6.2	6.3	l	6.5	10.0	8.1	12.6	4.7	6.8	8.3	4.6	
Cho-e (U/dl)	389	495	400	ı	350	422	381	343	417	457	416	482	
γ-GTP (mU/ml)	33	17	121	174	106	54	6	42	315	173	27	148	
Al-P (IU/I)	64	7.1	87	141	193	54	58	61	306	133	45	107	
GPT (IU/I)	7	14	12	78	19	19	7	38	77	79	6	61	
GOT (IU/1)	15	25	16	44	30	16	16	34	33	27	12	33	
T.B. (mg/dl)	0.3	0.4	9.0	0.4	0.3	0.3	0.7	0.4	1.8	0.4	0.2	0.3	
Disease	Gallstone disease	Gallstone disease	Gallstone disease	Gallstone disease	Gallstone disease	Gallstone disease	Gallstone disease	Gallstone disease	Gallstone disease	Gallstone disease	Gallstone disease	Gallstone disease	
Age	45	42	57	47	99	48	24	45	28	59	61	25	
Sex	o 	↔	o t-	ᄼ	↔	아	4	+	아	ᆉ	어	o t	
Case	M.K.	M.N.	T.M.	M.Y.	R.H.	Y.0.	A.S.	M.O.	H.K.	Y.U.	F.0.	M.T.	
No.	-	2	က	4	2	9	7	8	6	10	=	12	

(Fig. 4, 5)_o

P.aeruginosa 13 株については、本剤の抗菌力は E.coli, Klebsiella sp. より高い MIC を示す。 10^8 CFU/ml 接種にて MIC のピークは $6.3~\mu g/ml$ にある。CPZでは MIC のピークは $12.5~\mu g/ml$ であり,DKBでは $3.2~\mu g/ml$ である。この傾向は 10^6 CFU/ml 接種においても同様であり,P.aeruginosa に対する抗菌力は 3 剤のうち DKB が最も優れており,次いで Azthreonam,CPZ となっている(Fig. 6, 7)。

Azthreonam の E. coli, Klebsiella sp., P. aeruginosa に対する抗菌力を CPZ, DKB と比較すると, E. coli, Klebsiella sp. については本剤が最も優れているが, P. aeruginosa については DKB が最も良好な抗菌力を示し、次いで Azthreonam, CPZ となっている。

(2) 胆汁移行

胆石症にて手術前に本剤の 1g を one shot 静注し、 手術時に採取した末梢血、門脈血、胆囊胆汁、総胆管胆 汁、胆嚢壁についての濃度を検討した(Table 1,2)。症 例は Table 1 に示すように 年齢 は 24~66 歳で、男性 2例、女性 10 例である。総ビリルビン値に異常を示す

症例は1例であるが、GOT、GPT の異常例はこれを含 み4例である。同時に胆汁培養を施行したが、菌陽性例 が5例、残る7例は陰性であった。これら12症例の末 梢血中および門脈血中濃度をみると、多少手術とそれに 伴う輸液の影響と考えられる変動 はあるが、本剤 1g one shot 静注時の血中濃度に一致している (Fig. 8)。 胆嚢胆汁では、9例の値でみると、採取時間により濃度 は異なるが、低いもので 4.7 μg/ml、 高いもので 93.8 μg/ml であり、平均 29.8 μg/ml を示した (Fig. 9)。 しかし、症例 2,12 では一部血液の混入が認められ高値 を示した。 総胆管胆汁については 0.2 µg/ml から 100 $\mu g/ml$ の値を示し平均 41.8 $\mu g/ml$ であった。一定の 傾向は認められず、多くの要因が関与していると考えら れた (Fig. 10)。本剤の胆嚢壁への移行 は 全体に低値を 示しており, 0.6 μg/ml から高いものでは 16.4 μg/ml であり、平均 8.3 μg/ml の濃度である。 胆嚢壁濃度は 血中濃度、胆嚢胆汁濃度および総胆管胆汁濃度より低い 値を示している (Fig. 11)。

T-tube あるいは PTCD-tube 挿入の 10 例について は経時的に胆汁移行を測定した。症例は胆石症の 7 例と

Table 2 Concentrations of Azthreonam in serum, bile and gallbladder tissue after intravenous bolus injection

No.	Serum(Peripheral vein) µg/ml(Sampling time)	Serum (Portal vein) μg/ml (Sampling time)	Gallbladder bile μg/ml(Sampling time)	Common bile duct bile µg/ml(Sampling time)	Gallbladder wall μg/g (Sampling time)
1	40.6 (105 min.)	37.5 (105 min.)		0.4 (95 min.)	1.6 (80 min.)
2 ,	40.6	36.0	93.8	93.8	5.1
	(120 min.)	(90 min.)	(80 min.)	(90 min.)	(80 min.)
3	56.3	40.6	10.2	11.7	14.1
	(50 min.)	(65 min.)	(40 min.)	(50 min.)	(40 min.)
4	18.0	18.8	10.2	0.5	0.6
	(100 min.)	(100 min.)	(90 min.)	(105 min.)	(90 min.)
5	19.5 (205 min.)	19.5 (205 min.)		100.0 (205 min.)	7.8 (90 min.)
6	30.6	30.6	10.2	81.3	7.0
	(105 min.)	(100 min.)	(75 min.)	(85 min.)	(75 min.)
7	25.0 (110 min.)	34.4 (65 min.)		84.4 (55 min.)	14.1 (45 min.)
8	22.7	23.4	46.9	2.9	3.1
	(32 min.)	(33 min.)	(65 min.)	(80 min.)	(65 min.)
9	43.8	43.8	18.8	93.8	9.8
	(80 min.)	(75 min.)	(50 min.)	(65 min.)	(50 min.)
10	30.0	25.0	11.0	31.3	14.9
	(73 min.)	(105 min.)	(73 min.)	(93 min.)	(73 min.)
11	40.6	40.6	4.7	0.2	16.4
	(90 min.)	(75 min.)	(45 min.)	(65 min.)	(45 min.)
12	68.8	68.8	62.5	0.7	4.9
	(40 min.)	(40 min.)	(15 min.)	(25 min.)	(15 min.)

Fig. 8 Concentrations of Azthreonam in serum

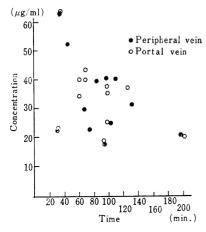
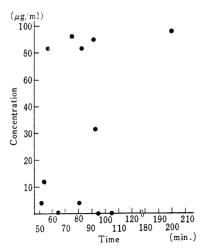


Fig. 10 Concentrations of Azthreonam in common bile duct bile



胆管癌,胃癌による閉塞性黄疸の 3 例 であ り, 年齢は $40\sim74$ 歳で男性 7 例, 女性 3 例である。 濃度測定時の 肝機能と胆汁培養については Table 3 に示す。症例 $1\sim7$ については CFX 1g one shot 静注との cross over を施行した。胆汁濃度については Table 4 に示す。すな わち経時的に測定した本剤の最高胆汁濃度は投与後 $2\sim3$ 時間に 10 例中の 4 例に認められ,最高胆汁濃度値は $8.4\sim74.0$ (平均 33.9) $\mu g/ml$ であった。 一方, CFX 投与の 7 例では,最高胆汁濃度は投与後 $0\sim2$ 時間に 7 例中 5 例が認められている。 最高胆汁濃度値は $8.1\sim50.7$ (平均 22.9) $\mu g/ml$ を示している。

経時的に胆汁移行を測定した 10 症例についてその移行度と各種要因について検討してみた。まず肝機能との関係をみると Fig. 12 のようになる。すなわち GOT 異

Fig. 9 Concentrations of Azthreonam in gallbladder bile

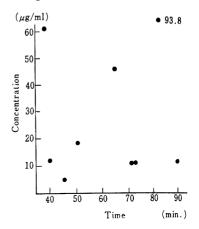
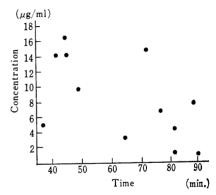


Fig. 11 Concentrations of Azthreonam in gallbladder wall



常例と正常例についてその移行をみると両者の間に大差 が認められていない。この傾向は GPT についてもいえ るようである。しかし総ビリルビン値についてみると Fig. 13 のとおりであり、 総ビリルビン値が 5.0 mg/dl 以上と以下で比較すると、総ビリルビン値の高い4例で は、その胆汁中ピーク値は他の6例に比較し、低い値を とっている。すなわち総ビリルビン値の高い症例では、 本剤の胆汁への移行は不良となる傾向が認められてい る。胆汁中細菌陽性例と陰性例について本剤の胆汁移行 をみると Fig. 14 のとおりであり,有菌例が実線,無菌 例が点線で示されているが、胆汁中細菌の有無と本剤の 胆汁移行との間には関係が認められていない。胆汁中よ り分離された細菌は5症例より Acinetobacter anitratus 2株, Enterococcus group 2株, S. epidermidis, S. aureus, Enterobacter aerogenes の各1株の合計? 株である。すなわち本剤は胆汁中の細菌の存在によって も力価が低下しないことを示している。基礎疾患との関 係についても検討した。 Fig. 15 に示すように、実線の

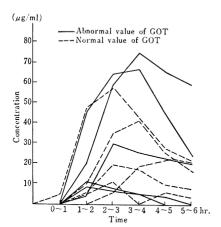
Table 3 Laboratory features of 10 patients with T-tube or PTCD-tube

-			1	g		1	<u>f</u>				
	Bile culturc	Negative	A. anitratus	A. anitratus Enterococcus group	S. cpidermidis	S. aureus	E. acrogenes Enterococcus group	Negative	Negative	Negative	Negative
	Creatinine (mg/dl)	1.1	0.7	1.2	1.2	9.0	9.0	1.0	0.7	6.0	0.7
	BUN (mg/dl)	13	10	12	16	9	11	6	7	11	17
	LDH (mU/ml)	168	171	218	163	442	299	138	184	176	177
	ZTT (KU)	3.5	5.8	4.9	4.3	l	1	I	3.7		1
	Cho-e (U/dl)	270	404	221	384	1	101	306	334	1	177
	γ -GTP (mU/ml)	63	165	232	157	642	140	133	202	56	183
	Al-P (IU/I)	248	230	242	342	1,215	198	864	163	65	551
	GPT (IU/1)	59	153	18	229	37	25	45	93	43	257
	GOT (IU/1)	49	59	38	100	36	36	49	59	27	116
	T.B. (mg/dl)	7.2	0.4	7.8	0.5	1.3	5.1	5.1	0.5	6.0	1.1
	Diseasc	Gallstone disease T-tube	Gallstone diseasc T-tube	Gallstone disease T-tube	Gallstone discase T-tube	Obstructive jaundice (Gastric cancer) PTCD-tube	Obstructive jaundice (Gastric cancer) PTCD-tube	Cancer of common bile duct PTCD-tube	Gallstone diseasc T-tube	Gallstone disease T-tube	Gallstone disease T-tube
	Age	46	40	74	64	28	47	54	57	48	99
	Sex	↔	↔	아	↔	↔	↔	↔	아	아	↔
	No. Case	Y.S.	T.H.	A.K.	S.K.	T.H.	M.Y.	T.K.	T.M.	Y.0.	10 R.H.
	No.	1	2	က	4	ro	9	7	∞	6	10

								,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
No.	Antibiotics	Hour	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6
1	Azthreonam Cefoxitin	(µg/ml)	0 0	10.8 10.0	7.4 3.1	4.5 1.5	0	0 0.4
2	Azthreonam Cefoxitin	$(\mu g/ml)$	0 9.2	44.6 48.2	63.6 12.2	66.0 0.9	44.6 0.6	23.6 0.4
3	Azthreonam Cefoxitin	$(\mu g/ml)$	0 0	5.3 12.2	19.2 25.0	11.6 14.1	9.2 5.4	7.4 0
4	Azthreonam Cefoxitin	$(\mu g/ml)$	0 0	20.0 25.0	58.0 50.7	74.0 26.9	65.0 9.8	58.6 5.0
5	Azthreonam Cefoxitin	$(\mu g/ml)$	0 6.2	0 12.0	6.0 7.4	18.1 3.1	22.4	20.4
6	Azthreonam Cefoxitin	$(\mu g/ml)$	0 8.1	5.6 8.0	10.7 0	0	5.1 0	3.4 0
7	Azthreonam Cefoxitin	(µg/ml)	0 4.3	8.4 10.3	6.2 4.9	4.9 1.8	3.4 0.6	0 0.3
8	Azthreonam	(μg/ml)	5.0	46.4	57.2	41.4	27.0	21.2
9	Azthreonam	(µg/ml)	0	9.4	34.4	40.6	25.0	16.4
10	Azthreonam	(μg/ml)	0	4.3	29.7	25.0	21.9	19.5

Table 4 Concentration of Azthreonam and Cefoxitin in bile after intravenous bolus injection

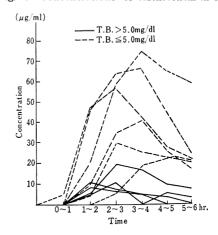
Fig. 12 Concentrations of Azthreonam in bile



3 例は悪性腫瘍例でこのうち 2 例には肝転移がみられている。点線は胆石症の症例であるが、悪性腫瘍例に比較 し胆汁中のピーク値は高い。

Azthreonam と CFX とのそれぞれ 1g を one shot 静注した場合の胆汁移行について総ピリルビン値との関係を検討した。Fig. 16 は 総ピリルビン値 が $5.0 \,\mathrm{mg/dl}$ 以下であった $3 \,\mathrm{症}$ 例を示している。ピーク値は本剤がやや高いが,ピークに至るまでの時間は CFX より遅れる傾向にある。 総ピリルビン値 が $5.0 \,\mathrm{mg/dl}$ 以上であった $4 \,\mathrm{症}$ 例は Fig. $17 \,\mathrm{に示す}$ 。本剤および CFX のピーク

Fig. 13 Concentrations of Azthreonam in bile



値の比較では大きな差は認められていない。

(3) 臨床使用成績

外科的感染症の 41 例に Azthreonam を使用した (Table 5, 6)。症例は 1982 年8月より 1983 年6月までに当科および関連病院に入院した患者である。年齢は 17 歳から 80 歳で平均 55.1 歳であり,男性27例,女性 14 例である。投与方法は 1g 1日 2回の症例が最も 多く 25 例,次いで 1g 1日 3回の症例が 6例,2g.11日 2回の症例が 9 例であり,1 例では1日量が 1g 1日 3回から 1g 1日 2回と変更されている。投与経路は点

Table 5-1 Clinical response to Azthreonam

				Diagnosis		Ī	Josage of 1	Dosage of Azthreonam			Bacteriological	Clinical	Side offert
Š.	Name	Age	Sex	Underlying condition	Severity	Dose/day (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Route	Organism	efficacy	efficacy	Dide ellect
-	Z (1	7.5	+	Perforated appendicitis	Source	6 × 6	10	38	IVD	E. coli	Eradicated	Good	None
٦	M. F.	3	•	I	264616	<	2	3		B. fragilis			
	2	n c	۰	Perforated appendicitis	Moderate	× 2	V	α	1 V D	E. coli	Persisted	Poor	None
7		c c	+	I	moner are	(t	>					
	- E	7	+	Perforated appendicitis	Modernte	1 × 0	ъ	0	TVD	E. coli	Replaced	Good	None
		7	0	I	moner are	(•	2		P. aeruginosa	1		
	1	ç	٥	Perforated appendicitis	Modowate	1 × 9	11	2.1	IVD	S faccalis	Unknown	Good	None
4	. V	C7	+	1	חוסתכו מוכ		:						
,	0		•	Perforated appendicitis	Madamata	6 > 6	7	86	IVD	E. coli	Habnown	ī. ir	None
ဂ		61	•	ı	Moderate	<	-	0,7		Bacteroides sp.	CIINIIO	1111	
,	Į.	7.0	+	Perforated duodenal ulcer	Sovere	6 × 6	=	42	IVD	C. albicans	Unknown	Poor	None
0	i. M	45	·	VSD	2000	(1	3					
ı	<u>ا</u>	ŭ	٥	Intraabdominal abscess	Moderate	1 × 2	4	7	LV.D.	P. mirabilis	Unknown	Poor	Al-P†
_	. I .	3	+	Gastric cancer						Anaerobic GNB			797 - °C
	E	6.3	*	Intraabdominal abscess	Moderate	% %	er.	12	LV.D.	Unknown	Unknown	Poor	None
_Σ		70	•	Rectal cancer	inoaci arc		>	1					
	¥ E	00	٥	Intraabdominal abscess	Moderate	× × × × × × × × × × × × × × × × × × ×	10	50	I.V.D.	K. pneumoniae	Unknown	Fair	None
	I : IVI :	8	+	Peritonitis due to cholecystitis	Tangara and	1							
	71 1	0,0	+	Intraabdominal abscess	Sovere	×	9	18	I.V.D.	P. acruginosa	Eradicated	Excellent	None
2	1 · P ·	<u> </u>	0	Colon cancer						,			
=	2	5	۰	Intraabdominal abscess	Moderate		∞	16	I.V.D.	P. fluorescens	Replaced	Poor.	None
=		:	 	Sarcoma of stomach		_				Coag. (-) Stapnytococcus	- 1.		
,	;	1	+	Intraabdominal abscess	Moderate	×	2	14	I.V.D.	C. freundii	Persisted	Poor	None
21			·	Gastric cancer	nanorui	4	•						77.

Table, 5-2 Clinical response to Azthreonam

	Side effect	None	and a	None	allow.	None	Mone	None		None	Mone	, JA	None	Mono	None	Mono	PION	Mono	Pilott	None	, Molida	Nono	Mone	,	None
Clinical		Good	DOOD.	Door	100	Cond	nong	Fyzellent	Type	Door	100 1	.: L	r air	Tue llest	Excellent	Fyoollon*	racenent	500	2000	بودي	Coor	Fyoollont	Tycellellt	. 7	Excellent
Bacteriological	efficacy	Lundinatod	Liadicated	I In Lucium	OIINIION II	Doggood	Decteased	Thenoun	Ollyllo	112,000	UIINIOWII		rersisted	Euchineted	Eradicated	Donload	replaced	r C	Decleased	Ronland	nebiacea	Ronlaced	ivepiacea	10	керіасец
	Organism	S. aureus	Enterococcus group \alpha - Streptococcus	,	S. marcescens	Sammer	S. aureus	[n].	Clinical	11-	Опкложи	Staphylococcus sp.	Other GPC	r!:	E. coll	E. coli	Enterococcus group	Klebsiella E. coli	E. cloacae Enterococcus group	P. inconstans	Enterococcus group	S. liquefaciens		K. pneumoniae	GPC
4	Route	A V I	1. V.D.	IVD	1. V .L).	117.15	I. V .D.	ΠΛΙ	L. V.:D.	G V.	1. V . L.	147	1.V.D.	OWI	1. V .D.	C V I	. v . D.	G V I	i. v . L.	UVD	1. 1.12.	1 V D	1. V . D.	7.7.1	I.V.D.
Dosage of Azthreonam	Fotal dose	-6	17	o	0	1.9	71	10	0.1	7	*	00	67	71	10	7.	*	86	07	91	0.	17	,,	J.	CT
osage of	Duration Total dose (day)		•	•	*	ď	0	u	r	C	•	Ļ	cI	3	3	,	•		•	α	0	y	0	٥	٥
	Dose/day (g)	>) }		>	<	· · ·	(>	7 × I		2 	1 × 3	1×2) -	<)	7 × 7	1 < 9	<	× -	(>	1 × 2
	Severity	1	Moderate	Made	Moderate	Mili	m m	Mindone	Model are	c	Severe	٠	Severe	ú	Severe	Medemete	moner are	3	2000	Conomo	2000	Cuono	Severe	1 14	Moderate
Diagnosis	Underlying condition	Intraabdominal abscess	Gastric cancer	Intraabdominal abscess	Gastric cancer	Intraabdominal abscess	Pancreas cancer	Acute cholecystitis	Acute pancreatitis	Cholecystitis	Common bile duct stone	Acute cholangitis	Gallbladder cancer Esophageal varices	Acute cholecystitis	Gallstone, Diabetes mellitus	Acute cholangitis	Gastric cancer	Acute cholangitis	Gastric cancer	Acute cholangitis	Pancreas cancer	Acute supprative cholangitis	Bile duct cancer	Acute cholangitis	Gallbladder cancer
	Sex	4	٥	o	+	۰	+	٥	+	c	+	c	+	+	•	+	•	+	0	+	0	+	•	•	0
	Age	61	c c	ï	1'			30	6	5	10		7.	5	10	0	ŝ	17	}	C L	26	ū	ř.	i	51
	Name	<u>د</u>		:	 5 4	1 1/1		ج د		2	. Y.		Σ Η.	1 4	Н. Н.	E	<u>.</u>	>	. I	>	. M.	E	. N.	;	Z
-	N. O.	ç	3	-	<u>+</u>	2	<u> </u>	9	01	,	7	9	× ×	ç		5	07	5	17	ç	77	ç	3	;	24

Table 5-3 Clinical response to Azthreonam

Name Age Sev Diagnosis Severity Dozze/day								'						
T.S. 71 \$\frac{Active cholongitis}{Active cholongitis} Severe condition 2 × 2 10 40 11V.D. P. acruginosa T.S. 71 \$\frac{Active cholongitis}{Active cholongitis} Severe 2 × 2 10 40 11V.D. P. acruginosa T.S. 71 \$\frac{Active cholongitis}{Active abscess suspected} Severe 1 × 2 6 12 1V.D. P. acruginosa T.K. 54 \$\frac{Active abscess suspected}{Active abscess} Moderate 2 × 2 10 40 1V.D. Unknown M.K. 61 \$\frac{Active abscess}{Active appendicties} Severe 1 × 2 15 25 1V.D. P. patrefacerus M.K. 61 \$\frac{Active abscess}{Active appendicties}\$ Severe 1 × 2 15 15 1V.D. P. patrefacerus group J. I. 69 \$\frac{Active abscess}{Active appendicties}\$ Moderate 1 × 2 1 1V.D. Unknown J. I. 68 \$\frac{Active appendicties}{Active appendicties}\$ Moderate 1 × 2 5	ž	2	<	C	Diagnosis	:	ı	losage of	Azthreonam		Ċ	Bacteriological	Clinical	(1) office
T.S. 71 5 Acute cholangitis Severe 2×2 10 40 I.V.D. P. acraginosa T.S. 71 \$\$ Acute cholangitis Severe 1×2 6 12 I.V.D. Enterconcers group S.Y. 65 \$\$ Liver abscess suspected Moderate 2×2 5 1 V.D. Chiknown T.K. 54 \$\$ Liver abscess Severe 2×2 10 40 I.V.D. Unknown S.M. 61 \$\$ Liver abscess Severe 2×2 10 40 I.V.D. Unknown S.M. 61 \$\$ Unknown dieterion Miderate 1×2 8 16 I.V.D. Chiknown 1 J.1. 69 \$\$ Wound infection Mide 1×3 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	No.	Name	Age	Sex		- Severity	Dose/day (g)		Total dose (g)	Route	Organism	efficacy	efficacy	Side effect
T.S. 71 Acute cholongitis Severe 1×2 6 12 IV.D. Enterococcus group S.Y. 65 A Liver abscess suspected Hepatoma Moderate 2×2 5 20 IV.D. Unknown T.K. 54 Liver abscess Severe 2×2 10 40 IV.D. Unknown M.K. 61 bill deatc cancer Severe 1×2 15 25 IV.D. Enterococcus group M.K. 61 bill deatc cancer Severe 1×2 15 25 IV.D. Unknown J.1. 69 Wound infection Mild 1×3 13 42 IM.D. Unknown 1 J.1. 69 Wound infection Mild 1×3 13 42 IM.D. Unknown 1 J.1. 69 Wound infection Mild 1×3 1 1.V.D. Unknown 1 J.1. 68 5 Fluncle 1 1 3 </td <td>76</td> <td>U E</td> <td>12</td> <td>+</td> <td>Acute cholangitis</td> <td>Ü</td> <td>, ></td> <td>0</td> <td>9</td> <td>U V I</td> <td>P. aeruginosa</td> <td>Dareistad</td> <td>Poor</td> <td>None</td>	76	U E	12	+	Acute cholangitis	Ü	, >	0	9	U V I	P. aeruginosa	Dareistad	Poor	None
T.S. 71 \$\frac{Acute cholangitis}{Gallbladder cancer} Severe 1 × 2 6 12 I.V.D. K. pneumoniae S.Y. 65 \$\frac{Acute cholangitis}{Hepatoma}\$ Moderate 2 × 2 5 20 I.V.D. Unknown M.K. 54 \$\frac{Acute abscess}{Hepatoma}\$ Severe 2 × 2 10 40 I.V.D. Unknown M.K. 61 \$\frac{Acute abscess}{Mound infection}\$ Severe 1 × 2 15 25 I.V.D. R. pneuroniae S.M. 20 \$\frac{Acute appendicties}{Mound infection}\$ Moderate 1 × 2 8 16 I.V.D. Unknown J.1. 69 \$\frac{Mound infection}{Mound infection}\$ Mild 1 × 2 5 9 I.V.D. Unknown J.1. 68 \$\frac{Mound infection}{Mound infection}\$ Moderate 1 × 2 5 1 V.D. Unknown 1 K.K. 53 \$\frac{Mound infection}{Mound infection}\$ Moderate 1 × 3 10 1 V.D. 1 V.D. Unknown	3		:	0	Gallbladder cancer	2000	(0	Ç.	. v . D.	Enterococcus group	n er sisten	100 1	
S.Y. 65 2. Liver abscess suspected Hepatoma Moderate 2×2 5 20 I.V.D. Unknown T.K 54 6. Liver abscess Bile duct cancer Severe 2×2 10 40 I.V.D. Unknown S.M. 20 Liver abscess Severe 1×2 15 25 I.V.D. Unknown S.M. 20 Wound infection Moderate 1×2 15 25 I.V.D. Unknown J.1. 69 2. Wound infection Mild 1×2 8 16 I.V.D. Unknown S.M. 72 6. Colon cancer Moderate 1×2 5 9 I.V.D. Unknown J.1. 68 5. Abdominal wall abscess Moderate 1×2 5 9 I.V.D. Unknown K.K. 53 5. Binchetes mellitus Moderate 1×2 5 9 I.V.D. Saureus K.T. 33 5. Wound infection Moderate 1×2 5	96	U E	7.1	+	Acute cholangitis	Caronic	>	9	19	UVD	K maumoniaa	Ronlined	Т г	None
S.Y. 65 2 Liver abscess suspected Moderate 2 × 2 5 20 I.V.D. Unknown T.K 54 4 Liver abscess Severe 2 × 2 10 40 I.V.D. Printrefactions M.K. 61 2 Liver abscess Severe 1 × 2 15 25 I.V.D. Printrefactions S.M. 20 4 Wound infection Moderate 1 × 2 8 16 I.V.D. Unknown 1 J.I. 69 5 Wound infection Mild 1 × 2 5 9 I.V.D. Unknown 1 E.K 72 6 Moderate Moderate 1 × 2 5 9 I.V.D. Unknown 1 K.K. 53 5 Colon cancer Moderate 1 × 2 5 9 I.V.D. Unknown 1 K.K. 53 5 Flunch Moderate 1 × 2 9 17.D. I.V.D. <t< td=""><td>07</td><td></td><td>:</td><td>•</td><td>Gallbladder cancer</td><td>Severe</td><td><</td><td>Þ</td><td>77</td><td>1. V.D.</td><td>n. paeamoniae</td><td>replaceu</td><td>1 411</td><td>allow</td></t<>	07		:	•	Gallbladder cancer	Severe	<	Þ	77	1. V.D.	n. paeamoniae	replaceu	1 411	allow
T.K 54 butter abscess Severe 2×2 10 40 IV.D. P. putre/laciens M.K. 61 \$\frac{1}{2}\$ Liver abscess Severe 2×2 10 40 IV.D. P. putre/laciens S.M. 20 \$\frac{1}{4}\$ Liver abscess Severe 1×2 15 25 I.V.D. R. putre/laciens S.M. 20 \$\frac{1}{4}\$ Acute appendicitis Moderate 1×2 8 16 I.V.D. Unknown J.1. 69 \$\frac{1}{4}\$ Acute appendicitis Mild 1×2 8 16 I.V.D. Unknown E.K. 72 \$\frac{1}{4}\$ Wound infection Mild 1×2 5 9 I.V.D. Unknown J.1. 69 \$\frac{1}{4}\$ Wound infection Mild 1×2 5 9 I.V.D. Unknown K.K. 53 \$\frac{1}{4}\$ Hoderate 1×2 5 1V.D. B. fragilis K.T. 33 \$\frac{1}{4}\$ Hoderate 1×2 9 17	20	>	ŭ	+	Liver abscess suspected	Moderate	>	и	30	UVD	Thbown	Thenown	Fycellont	None
T.K 54 2 Liver abscess Severe 2 × 2 10 40 1.V.D. Printrofaciens M.K. 61 3 Liver abscess Severe 1 × 2 15 25 1.V.D. K. pincumoniac S.M. 20 4 Wound infection Moderate 1 × 2 8 16 1.V.D. Unknown J. J. 69 5 Wound infection Mild 1 × 2 5 9 1.V.D. Unknown E.K. 72 6 Colon cancer Mild 1 × 2 5 9 1.V.D. Unknown K.K. 53 5 Hodominal wall abscess Moderate 1 × 3 10 30 1.V.D. Saureus K.K. 53 5 Fluncle Moderate 1 × 2 9 17 1.V.D. Saureus K.T. 33 5 Subcutaneous abscess Mild 1 × 2 9 17 1.V.D. Saureus K.M. 72 <td>77</td> <td></td> <td>3</td> <td>0</td> <td>Hepatoma</td> <td>monel are</td> <td><</td> <td>,</td> <td>0.7</td> <td></td> <td>CIRCIO</td> <td></td> <td>Taxcalcan</td> <td></td>	77		3	0	Hepatoma	monel are	<	,	0.7		CIRCIO		Taxcalcan	
M.K. 61 8 Bile duct cancer Severe 1 × 2 15 25 I.V.D. Enterococcus, group S.M. 20 2 Liver abscess Severe 1 × 2 15 25 I.V.D. K.Pneumoniae J.1. 69 2 Wound infection Mild 1 × 3 13 42 I.V.D. Unknown III E.K. 72 3 Wound infection Mild 1 × 2 5 9 I.V.D. Unknown III E.K. 72 4 Wound infection Mild 1 × 2 5 9 I.V.D. Unknown III E.K. 72 Abdominal wall abscess Moderate 1 × 3 10 30 I.V.D. Unknown IV K.K. 53 5 Fluncle Moderate 1 × 2 9 I.V.D. Saureus K.T. 33 5 Subcutaneous abscess Moderate 1 × 2 9 I.V.D. Saureus	00	1 E	3	+	Liver abscess	Carono	>	01	90	GAI	P. putrefaciens	Darejetad	Poor	None
M.K. 61 \$\begin{array}{c} \text{Liver abscess} \text{ Diabetes mellitus} Diabetes me	07	4		0	Bile duct cancer	ם באבו פ	<	0.7	Q.	. v . D.	Enterococcus group	naisis ia i	100 1	
S.M. 20 Proposes mellitus Secrete 1.22 3 1.5 1.5 1.5 1.5 1.5 1.7.D. Unknown J.I. 69 \$\frac{\text{Wound infection}}{\text{Colon cancer}}\$ Mild 1 × 2 \$ 13 42 i.M. \$.aureus \$ 1.0.D. Unknown \$ 1.0.D. \$ 1.0.D. \$ 2.aureus \$ 2.aureus \$ 2.aureus \$ 2.aureus \$ 2.aureus \$ 2.aureus <t< td=""><td>C</td><td>71 M</td><td>15</td><td>+</td><td>Liver abscess</td><td></td><td>></td><td>Ť.</td><td>76</td><td>0.71</td><td>K moumoniae</td><td>Daggeorg</td><td>Fycellont</td><td>None</td></t<>	C	71 M	15	+	Liver abscess		>	Ť.	76	0.71	K moumoniae	Daggeorg	Fycellont	None
S.M. 20 42 Wound infection Moderate 1 × 3 13 42 I.V.D. Unknown J.I. 69 \$\frac{1}{2}\$ Colon cancer Mild 1 × 3 13 42 I.M. S. aureus E.K. 72 \$\frac{1}{2}\$ Wound infection Mild 1 × 2 5 9 I.V.D. Unknown J.I. 68 \$\frac{1}{2}\$ Abdominal wall abscess Moderate 1 × 3 10 30 I.V.D. B. fragilis K.K. 53 \$\frac{1}{2}\$ Huncle Moderate 1 × 2 9 17 I.V.D. S. aureus K.T. 33 \$\frac{1}{2}\$ Huncle Moderate 1 × 2 9 17 I.V.D. S. aureus K.T. 33 \$\frac{1}{2}\$ Huncle I.V.D. S. aureus I.V.D. S. aureus K.T. 33 \$\frac{1}{2}\$ Huncle I.V.D. S. aureus I.V.D. S. aureus	67	M. N.	70	•	Diabetes mellitus	a. Devel	<	7.0	67	I. V .D.	м. рисатонае	Decreased	Pacement	Pion
J. I. 69 \$\text{Vound infection}\$ Mild 1 × 3 13 42 I.M. S. aureus E.K. 72 \$\text{Wound infection}\$ Mild 1 × 2 5 9 I.V.D. Uhknown J. I. 68 \$\text{Colon cancer}\$ Moderate 1 × 3 10 30 I.V.D. B. fragilis K. K. 53 \$\text{Fluncle}\$ Moderate 1 × 2 9 17 I.V.D. S. aureus K. T. 33 \$\text{Subcutaneous abscess}\$ Mild 1 × 2 9 17 I.V.D. S. aureus K. M. 72 \$\text{Subcutaneous abscess}\$ Moderate 1 × 2 3 6 I.V.D. S. aureus	30	V	06	٥	Wound infection	- Moderate	×	œ	16	G V I	Unknown	Unknown	Good	None
J. I. 69 \$\frac{\text{Wound infection}}{\text{Colon cancer}}\$ Mild 1 × 3 42 i.M. S. aureus E.K. 72 \$\frac{\text{Wound infection}}{\text{Colon cancer}}\$ Mild 1 × 2 5 9 I.V.D. Unknown J. I. 68 \$\frac{\text{Abdominal wall abseess}}{\text{Colon cancer}}\$ Moderate 1 × 3 10 30 I.V.D. B. fragilis K. K. 53 \$\frac{\text{Fluncle}}{\text{Diabetes mellitus}}\$ Moderate 1 × 2 9 17 I.V.D. S. aureus K. T. 33 \$\frac{\text{Subcutaneous abseess}}{	00	. m.	3	+	Acute appendicitis	inoaci are	(o	2					
E.K. 72 % Wound infection Mild 1 × 2 5 9 I.V.D. Unknown 1 J.1. 68 \$\frac{1}{10000000000000000000000000000000000	16	-	60	+	Wound infection	Mild	×	13	42	7	Sourous	Fradicated	Fair	None
E.K. 72 \$\text{Mound infection}\$ Mild 1 × 2 5 9 LV.D. Unknown J.I. 68 \$\text{Abdominal wall abscess}\$ Moderate 1 × 2 9 17 U.D. B. fragilis K.K. 53 \$\text{Fluncle Moderate 1 × 2 9 17 I.V.D. S. aureus K.T. 33 \$\text{Subcutaneous abscess}\$ Moderate 1 × 2 9 17 U.D. S. aureus K.M. 72 \$\text{Subcutaneous abscess}\$ Moderate 1 × 2 3 6 I.V.D. S. aureus K.M. 72 \$\text{Subcutaneous abscess}\$ Moderate 1 × 2 18 35 I.V.D. Riebsiella sp.	10	. 1 .	60	0	Colon cancer	pille		2	;					
L.N. Colon cancer Moderate 1 × 3 10 30 I.V.D. B. fragilis J.I. 68 \$\frac{1}{2}\$ Abdominal wall abscess Moderate 1 × 2 9 17 I.V.D. B. fragilis K.K. 53 \$\frac{1}{2}\$ Fluncle Moderate 1 × 2 9 17 I.V.D. S. aureus K.T. 33 \$\frac{1}{2}\$ Subcutaneous abscess Mild 1 × 2 3 6 I.V.D. S. aureus K.M. 72 \$\frac{1}{2}\$ Subcutaneous abscess Moderate 1 × 2 18 35 I.V. E. coli	66	7	7.0	+	Wound infection	- Mild	×	Ľ	σ	GVI	Unknown	Unknown	Good	None
J. I. 68 \$\psi\$ Abdominal wall abscess Moderate 1 × 3 10 30 I.V.D. B. fragilis K.K. 53 \$\propsigrapsize\$ Fluncle Moderate 1 × 2 9 17 I.V.D. S. aureus K.T. 33 \$\propsigrapsize\$ Subcutaneous abscess Midd 1 × 2 3 6 I.V.D. S. aureus K.M. 72 \$\propsigrapsize\$ Moderate 1 × 2 18 35 I.V.D. E. coli	35		7.	0	Colon cancer		:	,	,			:		
K.K. 53 Fluncle Moderate 1 × 2 9 17 I.V.D. S. aureus K.T. 33 \$\frac{5}{2}\$ Subcutaneous abscess Mild 1 × 2 9 17 I.V.D. S. aureus K.T. 33 \$\frac{5}{2}\$ Subcutaneous abscess Mild 1 × 2 3 6 I.V.D. S. aureus K.M. 72 \$\frac{5}{2}\$ Subcutaneous abscess Moderate 1 × 2 18 35 I.V. Klebsiella sp.	93	-	0.9	←		- Moderate	\times	10	30	LV.D.	B. fragilis	Eradicated	Fair	None
K.K. 53 \$\psi\$ Diabetes mellitus Moderate 1 × 2 9 17 I.V.D. S. aureus K.T. 33 \$\pri\$ Subcutaneous abscess Mild 1 × 2 3 6 I.V.D. S. aureus K.M. 72 \$\pri\$ Subcutaneous abscess Moderate 1 × 2 18 35 I.V. E. coli	ç	. 1 .	9	э	Colon cancer			2	3		36			
K.T. 33 \$\frac{5}{2}\$ Ubcutaneous abscess Mild 1 × 2 3 6 I.V.D. S. aureus K.M. 72 \$\frac{5}{2}\$ Subcutaneous abscess Moderate 1 × 2 18 35 I.V. E. coli		7	c c	←	Fluncle	- Moderate	×	σ	17	U V D	S. aureus	Unknown	Fair	None
K.T. 33 \$\begin{pmatrix} \text{Subcutaneous abscess} \\ \text{N.M.} \text{ 72} \text{ \$\begin{pmatrix} \text{Subcutaneous abscess} \\ \text{F. coli} \\ \text{N.M.} \text{ \$\text{72} \text{ \$\begin{pmatrix} \text{Subcutaneous abscess} \\ \text{A.M.} \\ \text{A.S. aureus} \\ \text{Moderate} \\ \text{A.M.} \\ \text{A.S. aureus} \\ \text{A.M. B. coli} \\ \text{A.S. aureus} \\ \text{A.B. Subcutaneous abscess} \\ \text{A.M. B. coli} \\ \text{A.S. aureus} \\ A.S. aure	94	4. 4.	3	٥	Diabetes mellitus	TOROL BIO		,						
K.M. 72 & Subcutancous abscess Moderate 1 × 2 18 35 I.V. Klebsichla sp.	2,5	T 7	33	←	Subcutaneous abscess	- Mild	×	က	9	I.V.D.	S. aureus	Eradicated	Good	Eosinophilia
K.M. 72 $\&$ Subcutancous abscess Moderate 1×2 18 35 I.V. Klebsiella sp.	3		3	5	1									4 %→12%
Arcosicita sp.	36	K M	7.9	~	Subcutaneous abscess	- Moderate	×	18	35	I.V.	E. coli	Eradicated	Good	None
	3		1	0	1						Alebsiella sp.			

Table 5-4 Clinical response to Azthreonam

Severity Dose/day Duration Total dose Route Organism Corganism Conficacy	;	;			Diagnosis			losage of	Dosage of Azthreonam			Bactorialogical	ادونيناح	
Y.1.32 \Rightarrow Periproctal abscessModerate 1×2 1019 $1.V.D.$ $E.coli$ E.coliEradicatedGoodT.K.68 \Rightarrow Acute pneumonia Colon cancerModerate 1×2 1019 $1.V.D.$ $E.coli$ E.coliEradicatedGoodS.I.61 \Rightarrow Acute pneumonia Gastric cancerSevere 1×2 714 $I.V.D.$ $E.coli$ ReplacedPoorS.T.61 \Rightarrow Acute cystitisModerate 2×2 1560 $I.V.D.$ $E.coli$ DecreasedGoodK.T.49 \Rightarrow Acute cystitisModerate 1×2 714 $I.V.D.$ $E.coli$ ReplacedExcellent	So	Name	Age	Sex	Underlying condition	- Severity	Dose/day (g)	Duration (day)	Total dose (g)		Organism	efficacy		Side effect
T.K. 68 2 Acute pneumonia I.V.D. I.V.D. K. pneumoniae E. radicated Good Colon cancer I.V.D. I.V.D. K. pneumoniae E. radicated Good Colon cancer Good S.I. 61 2 Acute pneumonia Severe 1 × 2 7 14 I.V.D. E. coli Replaced Poor S.T. 61 3 Acute cystitis Severe 2 × 2 15 60 I.V.D. E. coli Decreased Good K.T. 49 3 Acute cystitis Moderate 1 × 2 7 14 I.V.D. E. coli Replaced Good	37		33		Periproctal abscess	7	>	9	ç	:	E. coli	-	-	;
T.K. 68 at Acute pneumonia S.I. 61 at Acute pneumonia S.I. 61 at Acute pneumonia S.T. 61 at Acute pneumonia S.T. 61 at Acute cystic cancer S.T. 61 at Acute cystics Moderate I × 2 at I × 2 at I × 3 at I	5		3		ļ	Moderate	7 × 1	OT .	61	I.v.D.	K. pneumoniae	Eradicated	Cood	None
S.I. 61 4 Acute pneumonia Severe 1 × 2 7 14 I.V.D. E. coli Replaced Good Good S.T. 61 \$\frac{1}{2}\$ Acute cystitis \$\frac{1}{2}\$ Acute cyst	38		8	0	Acute pneumonia	M	c > -	c	ō	:	A. anitralus			;
S.I. 61 24 Acute pneumonia Severe 1 × 2 7 14 I.V.D. E. coli Replaced Poor S.T. 61 3 Lung abscess Severe 2 × 2 15 60 I.V.D. F. coli Decreased Good K.T. 49 3 Acute cystitis Moderate 1 × 2 7 14 I.V.D. F. coli Replaced Excellent	3		90	+	Colon cancer	- Moderate		×	54	L.V.ID.	Flavobacterium sp. Other GNB	Decreased	Cood	None
S.T. 61 & Lung abscess S.T. 61 & Acute cystitis K.T. 49 & Rectal cancer Moderate 1 × 2 7 14 1.V.D. E. coli Replaced Foor Foor F. coli	30			٥	Acute pneumonia	ŭ	>	r	:		:	-	í	;
S.T. 61 \diamondsuit Lung abscess Severe 2×2 15 60 I.V.D. $E. coli$ Decreased Good K.T. 49 \diamondsuit Acute cysticis Moderate 1×2 7 14 I.V.D. $E. coli$ Replaced Excellent	6			+	Gastric cancer	Severe	7 × I	,	14		E. colı	Keplaced	Poor	None
K.T. 49 & Rectal cancer Severe 2 × 2 15 00 1.V.D. E. coli Decreased Good Good F. Coli Excellent	Ş		19		Lung abscess	ŭ	>	ı,	3		P. acruginosa		-	;
K.T. 49 & Acute cystitis Moderate 1×2 7 14 I.V.D. E.coli Replaced Excellent			5		Gastric cancer	Severe	7 < 7	cI	00		E. coli	Decreased	C000	None
Actal cancer Moderate 1 × 2 (14 1.V.D. I. coli Keplaced Excellent	7	£		+	Acute cystitis	M	>	t	7	-		-	:	;
	•	;		°	Rectal cancer	Moderate	7 < 1	-	* 1	I. V.D.	l coll	Keplaced	Excellent	None

Fig. 14 Concentrations of Azthreonam in bile

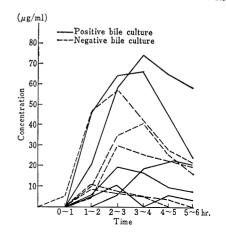


Fig. 15 Concentrations of Azthreonam in bile

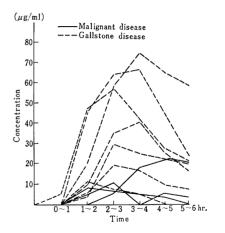
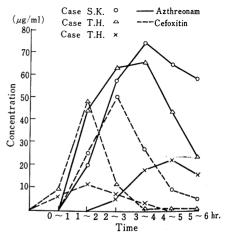


Fig. 16 Concentrations of Azthreonam and Cefoxitin in bile (T. B. ≦5.0mg/dl)



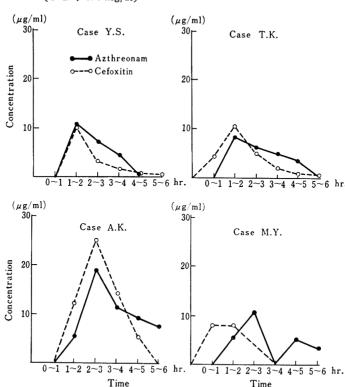


Fig. 17 Concentrations of Azthreonam and Cefoxitin in bile (T. B. > 5.0 mg/dl)

滴静注がほとんどであり, one shot 静注 と 筋注投与例はそれぞれ1例のみである。使用日数は最低3日, 最長18日間であり, 平均8.1日である。使用総量は最低6gより最高60gであり, 平均20.9gである(Table7)。

細菌学的検討は 35 例に施行されており、このうち混合感染が 17 例、単独感染が 17 例、Candida albicans が分離されたものが 1 例となっている。 35 例中 28 例では投与後の細菌学的検討がなされているが、細菌学的効果は菌消失が 9 例、減少が 5 例、存続が 5 例、菌交代が 9 例となっている。本剤投与後出現菌としては α -Streptococcus, Enterococcus group の各 2 株、Coagulase (一) Staphylococcus, Streptococcus faecalis, P. putida, Flavobacterium sp., A. anitratus, グラム陰性球菌、yeast like organism の各 1 株があげられる。

臨床効果は著効 9 例、有効 14 例、やや有効 7 例、無効 11 例で有効率は 56.1% である。なお 41 症例中には 3 例について本剤が二度投与された症例が含まれている。第1 の症例は No.23 と No.28 であり、 No.23 では急性化膿性胆管炎で緊急入院し外胆嚢瘻を造設し本剤を投与した。その後胆管癌であることが判明し、 膵頭十

二指腸切除を施行したが術後肝膿瘍を発症したため本剤 の投与を行なった (No. 28)。 第2の症例は No. 33 と No. 31 であり、No. 33 では横行結腸癌が 腹壁に穿通し 膿瘍をきたしたため本剤を投与した。No. 31 はその後腹 壁を含み横行結腸切除と皮膚移植がなされたが皮膚壊死 をきたし, 再度の皮膚移植が施行された。この移植創に 感染が生じたため投与されたものが No.31 である。 第 3の症例は No. 26 と No. 25 である。胆嚢癌にて胆嚢 摘出術, 胃空腸吻合術, 総胆管切開術 (T-tube) の施行 された症例であるが、術後 10 日目に逆行性胆管炎を発 生したため本剤が投与された (No. 26)。その後頻回に胆 管炎症状がみられ各種の薬剤が投与されていたが、初回 投与より約2か月後に P. aeruginosa, Enterococcus group が証明されたため本剤 を 投与した (No. 25)。 な お No. 26 の分離菌は K. pneumoniae であり、両者で は分離菌に相異がみられている。

自他覚的副作用については1例も認められていない。 臨床検査値の変動は2例に認められた。すなわち No. 35 においては投与前の好酸球が4%から本剤1g×2/日 の3日間投与後に12%に上昇し本剤との関係が疑われ た。No. 7 は胃癌術後の横隔膜下膿瘍であるが、本剤投

Table 6-1 Laboratory features before and after administration of Azthreonam

	l D (Table			1				T A			
No.	Before or After	RBC (×10⁴/mm³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm³)	Plat. (104/mm3)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	T.B. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before After	385 363	12.1 11.5	36.6 33.5	8,000 4,900	16.9 18.0	14 45	11 33	5.8* 7.9*	0.2 0.1	13 14	1.3
2	Before After	456 396	11.1 10.4	36.0 31.0	6,000 5,100	16.6 17.6	20 17	16 12	3.8* 4.4*	0.5 0.6	17.0 12.7	1.0
3	Before After	471 492	14.7 14.1	44.0 46.0	15,000 12,600	16.3 43.6	14 43	11 48	6.5* 6.4*	0.3 0.3	9.3 9.3	1.0
4	Before After	453 420	14.0 12.7	43.0 39.0	13,400 7,200	-	28 18	7 26	28 30	0.5 0.5	9.0 15.0	
5	Before After	535 487	16.5 15.1	48.2 41.6	11,500 11,700	_	_	_	_ _	_ _	_	
6	Before After	381 326	12.4 10.0	36.0 30.0	8,500 11,400	27.0 47.0	10 11	9 33	40 46	0.4	17.4 11.0	1.0
7	Before After	331 —	10.5 —	31.8	16,600 —	21.0 —	12 24	16 27	53 262	0.5 0.2	14.2	_
8	Before After	304 —	10.3	30.2	4,500 —	15.9 —	15 10	13 4	_ 37	1.6 1.0	_	
9	Before After	339 345	10.1 9.9	32.0 33.0	2,000 900	19.3 24.9	26 21	15 9	7.6* 8.3*	1.3	12.2	0.6
10	Before After	431 445	13.7 14.3	39.0 40.4	11,000 10,900	7.7 27.0	35 76	15 48	84 165	4.4 4.2	52 30	1.3
11	Before After	387 389	11.6 11.7	33. 2 33.7	15,700 7,900	36.1 56.5	55 23	61 20	91 75	0.4 0.2	8 19	0.7
12	Before After	357 390	12.0 12.9	34.2 37.3	15,000 600	49.1 29.4	37 29	130 66	184 94	_	18 14	1.0
13	Before After	474 412	15.1 13.9	45.5 39.8	18,600 7,500	_	48 104	77 165	115 133	_ 0.6	35 23	
14	Before After	379 379	11.8 11.6	34.2 33.5	10,700 9,700	20.4 49.7	21 33	19 22	106 143	0.8 0.5	12 11	0.5
15	Before After	346 342	10.9 10.8	31.4 31.0	5,600 4,400	26.5 22.4	35 77	35 65	140 173	1.4	6 4	0.7
16	Before After	460 478	12.7 13.0	37.5 39.8	11,400 7,200	22.6 31.9	428 29	612 83	184 109	3.5 0.6	14 9	0.9
17	Before After	381 297	10.8 9.0	32.7 26.3	6,500 11,100	24.6 29.3	905 102	545 126	1,235 341	13.6	_ 12	0.7
18	Before After	336 208	10.5 6.9	30.9 19.8	19,200 22,800	23.2 18.3	101 28	71 7	125 117	0.8	5 8	0.6
19	Before After	591 561	16.7 16.0	52.5 48.6	7,300 11,300	28.8 35.8	44 127	50 286	163 290	0.8	17 10	1.2
20	Before After	284 292	9.0 9.3	24.9 26.5	14,900 18,600	31.4 20.2	39 41	27 25	1,182 1,356	1.3	7 6	0.7
21	Before After	317 344	10.0 10.9	28.9 31.4	7,400 5,400	18.2 18.3	42 41	23 33	221 203	7.8	15 10	0.9
22	Before After	304 385	9.4 11.6	26.7 34.4	14,000 8,800	40.3	40 42	86 77	204 199	1.8	12 12	0.8
23	Before After	358 379	11.3 12.1	32.0 23.9	11,400 9,400		90 86	76 71	1,165 700	19.3	8 11	1.0
	******	0.0	12.1	20.5	2,400		00	1,1	700	1.1		

Table 6-2 Laboratory features before and after administration of Azthreonam

No.	Before or After	RBC (×10⁴/mm³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm³)	Plat. (104/mm³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	T.B. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
24	Before After	305 341	9.5 10.2	26.7 29.3	11,200 6,600	26.7 33.2	27 60	23 58	177 272	1.7 1.0	9 16	0.9 0.9
25	Before After	455 470	13.5 13.5	39.6 39.3	9,900 8,800	34.5 36.7	115 22	90 12	529 620	1.5 0.9	11 5	0.6 0.6
26	Before After	337 357	11.1 11.5	31.6 32.9	8,100 6,300	21.2 21.0	176 101	89 59	246 350	15.3 9.4	21 18	0.9 0.8
27	Before After	434 437	12.5 12.6	37.4 37.6	6,200 7,000	21.1 18.8	102 255	31 210	117 141	0.6 0.7	22 18	1.0 1.0
28	Before After	346 414	9.7 12.2	28.5 36.1	12,500 15,400	9.9 15.0	44 47	45 34	858 429	1.7 5.2	8 17	0.4 0.5
29	Before After	332 345	9.9 10.3	29.5 30.7	11,400 9,300	51.0 48.0	29 37	6 12	15.0* 14.4*	1.4 1.1	20.1 9.4	0.9 0.8
30	Before After	_	_	_	10,500 5,600	_	_	_	_	_	_	_
31	Before After	401 397	12.6 12.7	_ 38.4	8,100 3,900	29.6 36.7	31 23	36 22	89	0.4 0.4	10 11	0.5 0.8
32	Before After	364 390	11.8 12.6	33.7 35.8	6,100 7,700	17.8 39.7	90 64	233 243	94 150	_	22 27	0.9 0.5
33	Before After	366 373	8.2 9.9	25.3 28.9	18,800 6,800	_	82 124	51 135	115 133	0.3 0.5	13 12	0.8 0.7
34	Before After	453 420	14.1 12.6	40 37	11,900 7,200	60.0 38.0	16 14	21 22	62 51	0.5 0.4	12.5 12.5	1.0 0.8
35	Before After	436 445	13.8 14.2	41.6 40.9	9,700 8,100	28.7	_	_	_	_	_	_
36	Before After	322 316	10.9 10.3	31.5 30.6	7,600 4,700	17.2 22.5	13 23	6 25	51 102	0.5 0.4	19 11	0.9 0.9
37	Before After	402 365	12.0 10.7	36.9 32.8	12,000 5,400	23.3 21.1	12 12	12 8	61 —	0.5 0.4	17.9 13.2	0.9 0.7
38	Before After	367 292	11.0 9.0	32.6 25.9	10,900 6,700	22.9 38.0	87 26	99 43	130 —	2.3 0.6	37 9	1.1
39	Before After	269 248	9.9 8.9	29.4 26.8	9,500 12,800	9.6 19.5	27 23	6 9	88 74	1.2	13 17	0.7
40	Before After	321 403	9.1 11.6	26.0 33.5	14,200 11,700	7.7 16.6	107 44	159 47	475 346	0.7	18 17	0.6 0.4
41	Before After	400 349	13.5 12.0	40.1 34.0	13,100 9,200	42.0 27.6	20 22	8 18	68 65	_	9 12	1.4 1.3
	-1. TZ A T Z (1)	-	*	***************************************								

*KAU/1

与にても臨床効果は得られず無効であった症例である。アルカリフォスファターゼ値が 53IU/I から投与終了後 262IU/I と上昇している。横隔膜下膿瘍の悪化による異常変動とも考えられたが,他の肝機能には著変がないため本剤との関係を疑わしめた。以上, 2 症例が本剤との関係を疑わしめる臨床検査値の異常変動例である。その他にも臨床検査値の異常変動例が認められたが,いずれも基礎疾患によるものと考えられた。No. 18 の投与後の

著明な貧血は食道静脈瘤の出血によるものである。

III. 考 案

外科領域における Azthreonam の基礎的・臨床的検討を行なった。 抗菌力については外科病巣分離の E. coli, Klebsiella sp., P. aeruginosa について本剤および CPZ³, DKB⁴)との比較を行なった。E. coli と Klebsiella sp. に対しては CPZ, DKB より優れた抗菌力を示すが、P. aeruginosa については DKB より劣る抗菌力であっ

Tabla	7	Summary	۸f	clinical	trial

Age (Mean)	17~80 y.o.	(55.1 y.o.	.)
Sex	Male Female	27 14	cases
Dose / day	$ \begin{array}{c} 1 \text{ g} \times 2 \\ 1 \text{ g} \times 3 \\ 2 \text{ g} \times 2 \\ 1 \text{ g} \times 3 \rightarrow 1 \text{ g} \times \end{array} $	25 6 9	cases
Duration (Mean)	≤ 7 days 8 ~14 days ≥ 15 days (8.1 days)	22 15 4	cases
Total dose	6 ~60 g (N	lean 20.	9 g)
Efficacy (41 cases)	Excellent Good Fair Poor	9 14 7 11	cases
Efficacy ra	te 23/41	56.1%	
Side effect	Eosinocyte 4 -	•12 % 1	

た。しかし本剤は安全性が高く DKB よりヒトへの1日 投与量は大量であり、P. aeruginosa ばかりでなく他の 細菌についてもより有効な効果が得られる と考えられる。一方、本剤は S. aureus をはじめとする GPC および Bacteroides fragilis をはじめとする嫌気性菌には有効な抗菌力を示さないことが報告 11 されている。 抗菌スペクトラムの 狭い 薬剤の一つとして Cefsulodin (CFS) 51 があげられるが、Azthreonam は CFS と比較し好気性グラム陰性桿菌に広く抗菌力を示し、比較的臨床使用しやすい薬剤である。

本剤は尿路排泄型の薬剤であり、胆汁への移行はセフェム系薬剤のと比較し高度ではない。しかし CFX との cross over では CFX とほぼ同程度の胆汁移行を示し、胆道感染症の治療剤として有用と考えられた。胆汁移行は総ビリルビン値などの肝機能、結石の位置、基礎疾患などにより影響を受けることは他の薬剤と同様である。しかし本剤は胆汁中細菌の存在にもかかわらずその移行は不変であり、 β -lactamase に対する安定性など細菌の存在により失活することが少ないことを示していると考えられた。

外科的感染症の 41 例に使用した結果 56.1% の有効

率が得られた。自他覚的副作用は認められなかったが、臨床検査値の異常として好酸球増多、アルカリフォスファターゼ値の上昇の2例が認められた。細菌学的効果としては GPC による菌交代例がやや多くみられた。これらの症例はいずれも菌交代症ではなく菌交代現象として本剤投与後にみられたものである。しかし本剤の臨床使用にあたっては S. aureus などによる菌交代症の可能性も否定できないため充分な配慮が必要である。特に重症感染症で起炎菌不明の場合には、GPC、嫌気性菌も考え penicillin 系薬剤、Lincomycin、Clindamycin などとの併用投与も必要となるであろう。

以上の成績より Azthreonam は P. aeruginosa をはじめとする好気性グラム陰性桿菌に広く優れた抗菌力を示し、 β -lactamase に対しても極めて安定である。本剤の胆汁移行は CFX と同等度であり、肝・胆道系の感染症に対しても有用な薬剤であると考えられた。また、副作用においても特に問題となるものはなく、本剤は外科領域において感染に対し抵抗力の滅弱した術後の感染症であっても有用かつ安全な抗生物質であると考えられた。

文 献

- 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
- MIC 測定法改訂委員会:最小発育阻止濃度 (MI C) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29:76~79, 1981
- 3) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 花井 拓美, 松垣啓司:外科領域における Cefoperazone (T-1551)の基礎的・臨床的研究。 Chemotherapy 28(S-6): 609~616, 1980
- 4) 柴田清人,伊藤忠夫,藤井修照,品川長夫,村松 泰,鈴木芳太郎:外科領域における 3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) の基礎的ならびに臨床 的検討。Chemotherapy 22:876~882, 1974
- 5) 柴田清人,由良二郎,品川長夫,鈴木芳太郎,土 井孝司,石川 周,高岡哲郎:外科領域における Cefsulodin (SCE-129) の基礎的・臨床的検討。 Chemotherapy 27(S-2): 253~260, 1979
- 6) 品川長夫:β-ラクタム系抗生物質の胆道感染症 よび腹膜炎の治療 β-ラクタム系抗生物質の化学 療法 (清水喜八郎, 嶋田甚五郎編), 79~102 頁, メディカルジャーナル社, 東京, 1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AZTHREONAM IN SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA, TETSURO TAKAOKA,
AKIO KOBE, YOSHITAKA SHIBATA, YOSHIMASA TACHI,
AKISHIGE NAKAMURA and TAKASHI MIYAKE
The First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

Asakatsu Fukuhara and Noritaka Tanimoto Department of Surgery, Asuke Hospital

OSAMU SAKAKIBARA
Department of Surgery, Komono Kosei Hospital

TADAO ITO and KAZUAKI MATSUMOTO

Department of Surgery, Tajimi Municipal Hospital

OSAMU YOSHIMI and KOHEI SUGIMURA
Department of Surgery, Tokai Teishin Hospital

Shoji Kimura, Ichiya Suzuki and Toshiharu Ishii Department of Surgery, Bisai Hospital

Susumu Watanabe
Department of Surgery, Midori Municipal Nagoya City Hospital

KATSUHIKO TANABE and SUSUMU HOSONO Department of Surgery, Rinko Hospital

Fundamental and clinical studies were carried out on Azthreonam, a new monobactam antibiotic, in the field of surgery and the following results were obtained.

- 1. Antimicrobial activity: MICs of Azthreonam against most strains of $E.\ coli$ and Klebsiella sp. isolated from the surgical infections, were not higher than $0.8\ \mu g/ml$. Azthreonam was also shown to be very active against $P.\ aeruginosa$ with the peak MIC level at $3.2\ \mu g/ml$.
- 2. Secretion into bile: Biliary concentrations were determined in 22 patients. The degree of secretion of Azthreonam into bile resembled to that of Cefoxitin with high concentrations.
- 3. Clinical results: Azthreonam was administered to 41 patients having surgical infections. The clinical results were excellent in 9, good in 14, fair in 7 and poor in 11. The overall efficacy rate was 56.1%.

Side effects were as follows: Eosinophilia in 1 case and elevation of alkaline phosphatase in 1 case.