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
菰野厚生病院外科

伊藤忠夫・松本一明
多治見市民病院外科

吉見　治・杉村公平
東海逓信病院外科

木村章二・鈴木一也・石井利治
尾西病院外科

渡辺　晋
緑市民病院外科

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 10^6 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。

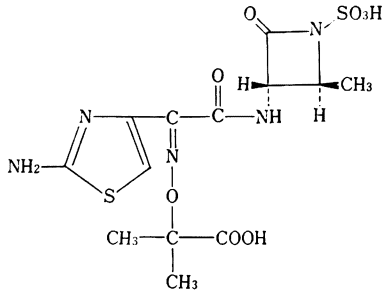
3. 臨床使用成績：外科的感染症 41 例に Azthreonam を使用した。その臨床効果は著効 9 例，有効 14 例，やや有効 7 例，無効 11 例で有効率 56.1% であった。本剤によると思われる自他覚的副作用は認めなかったが，臨床検査値の異常として好酸球増多の 1 例とアルカリフォスファターゼ値の上昇を示した 1 例が認められた。

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[1]。

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 (10^8 CFU/ml) と 100 倍希釈液 (10^6 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 7〜10 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。

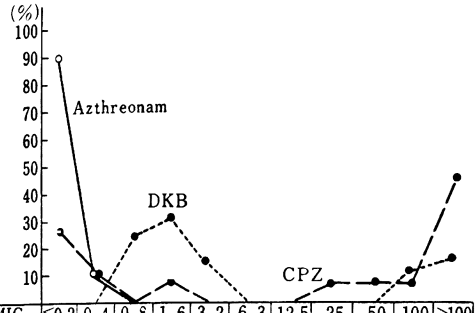
II. 結　　果

（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 μg/ml 以下にあり，しかもそのほとんどは 0.2 μg/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 μg/ml であるが，MIC 50 μg/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 μg/ml かまたはそれ以下の株と 100 μg/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 μg/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 μg/ml にあり，1 株を除いて 3.2 μg/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 μg/ml 以上の株が 6 株みられている。DKB は MIC のピークは 0.8 μg/ml にあるが，50 μg/ml の MIC を示す株が 4 株みられている。10^6 CFU/ml 接種では本剤に対する MIC が 0.2 μg/ml かまたはそれ以下の株が 16 株である。CPZ, DKB に対し 12.5〜100 μg/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

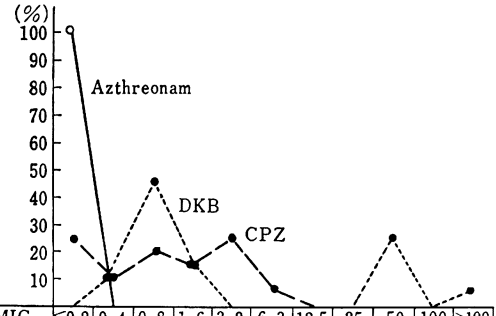
Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* 20 strains (10^8 CFU/ml)



MIC	≦0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
Azthreonam	18	2									
CPZ	5	2		1				1	1	1	9
DKB			5	6	3				1	2	3

(μg/ml)

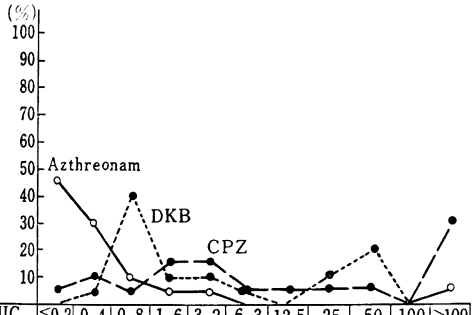
Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* 20 strains (10^6 CFU/ml)



MIC	≦0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
Azthreonam	20										
CPZ	5	2	4	3	5	1					
DKB		2	9	3					5		1

(μg/ml)

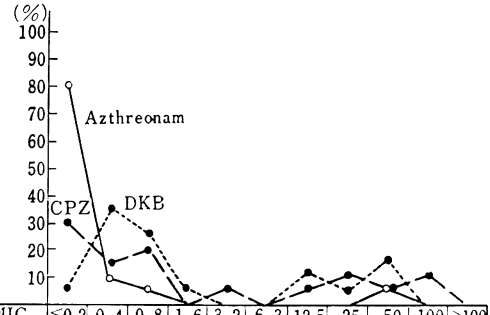
Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella* 20 strains (10^8 CFU/ml)



MIC	≦0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
Azthreonam	9	6	2	1	1						1
CPZ	1	2	1	3	3	1	1	1	1		6
DKB		1	8	3	2	1		2	4		

(μg/ml)

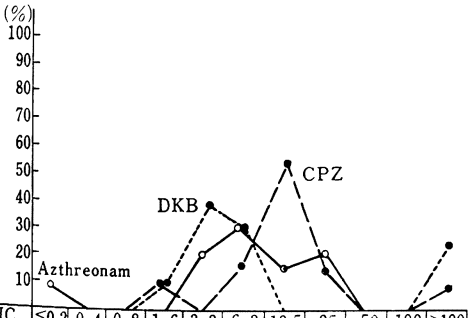
Fig. 5 Susceptibility of *Klebsiella* 20 strains (10^6 CFU/ml)



MIC	≦0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
Azthreonam	16	2	1						1		
CPZ	6	3	4		1		1	2	1	2	
DKB	1	7	5	1			2	1	3		

(μg/ml)

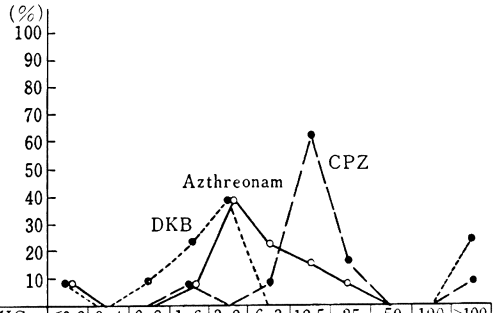
Fig. 6 Susceptibility of *P. aeruginosa* 13 strains (10^8 CFU/ml)



MIC	≦0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
Azthreonam	1				3	4	2	3			
CPZ				1		2	7	2			1
DKB				1	5	4					3

(μg/ml)

Fig. 7 Susceptibility of *P. aeruginosa* 13 strains (10^6 CFU/ml)



MIC	≦0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
Azthreonam	1			1	5	3	2	1			
CPZ				1		1	8	2			1
DKB	1		1	3	5						3

(μg/ml)

Table 1 Laboratory features of 12 patients of gallstone disease

No.	Case	Sex	Age	Disease	T.B. (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	γ-GTP (mU/ml)	Cho-e (U/dl)	ZTT (KU)	LDH (mU/ml)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Bile culture
1	M.K.	♀	45	Gallstone disease	0.3	15	7	64	33	389	6.4	145	14	0.8	Negative
2	M.N.	♂	42	Gallstone disease	0.4	25	14	71	17	495	6.2	146	11	1.1	Negative
3	T.M.	♀	57	Gallstone disease	0.6	16	12	87	121	400	6.3	191	13	0.8	*E. cloacae* *Enterococcus* group
4	M.Y.	♀	47	Gallstone disease	0.4	44	78	141	174	—	—	173	9	0.8	Negative
5	R.H.	♂	66	Gallstone disease	0.3	30	19	193	106	350	6.5	141	9	1.0	Negative
6	Y.O.	♀	48	Gallstone disease	0.3	16	19	54	24	422	10.0	165	11	0.7	Negative
7	A.S.	♀	24	Gallstone disease	0.7	16	7	58	9	381	8.1	149	9	0.9	Negative
8	M.O.	♀	45	Gallstone disease	0.4	34	38	61	42	343	12.6	200	13	0.8	*A. anitratus*
9	H.K.	♀	58	Gallstone disease	1.8	33	77	306	315	417	4.7	118	13	0.6	*E. coli*
10	Y.U.	♀	59	Gallstone disease	0.4	27	79	133	173	457	6.8	225	9	0.7	*S. epidermidis*
11	F.O.	♀	61	Gallstone disease	0.2	12	9	45	27	416	8.3	178	19	0.9	*P. aeruginosa*
12	M.T.	♀	52	Gallstone disease	0.3	33	61	107	148	482	4.6	182	10	0.9	Negative

(Fig. 4, 5)。

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 μg/ml にある。CPZ では MIC のピークは 12.5 μg/ml であり，DKB では 3.2 μg/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，胆嚢胆汁，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 μg/ml の値を示し平均 41.8 μg/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 (120 min.)	36.0 (90 min.)	93.8 (80 min.)	93.8 (90 min.)	5.1 (80 min.)
3	56.3 (50 min.)	40.6 (65 min.)	10.2 (40 min.)	11.7 (50 min.)	14.1 (40 min.)
4	18.0 (100 min.)	18.8 (100 min.)	10.2 (90 min.)	0.5 (105 min.)	0.6 (90 min.)
5	19.5 (205 min.)	19.5 (205 min.)	—	100.0 (205 min.)	7.8 (90 min.)
6	30.6 (105 min.)	30.6 (100 min.)	10.2 (75 min.)	81.3 (85 min.)	7.0 (75 min.)
7	25.0 (110 min.)	34.4 (65 min.)	—	84.4 (55 min.)	14.1 (45 min.)
8	22.7 (32 min.)	23.4 (33 min.)	46.9 (65 min.)	2.9 (80 min.)	3.1 (65 min.)
9	43.8 (80 min.)	43.8 (75 min.)	18.8 (50 min.)	93.8 (65 min.)	9.8 (50 min.)
10	30.0 (73 min.)	25.0 (105 min.)	11.0 (73 min.)	31.3 (93 min.)	14.9 (73 min.)
11	40.6 (90 min.)	40.6 (75 min.)	4.7 (45 min.)	0.2 (65 min.)	16.4 (45 min.)
12	68.8 (40 min.)	68.8 (40 min.)	62.5 (15 min.)	0.7 (25 min.)	4.9 (15 min.)

Fig. 8 Concentrations of Azthreonam in serum

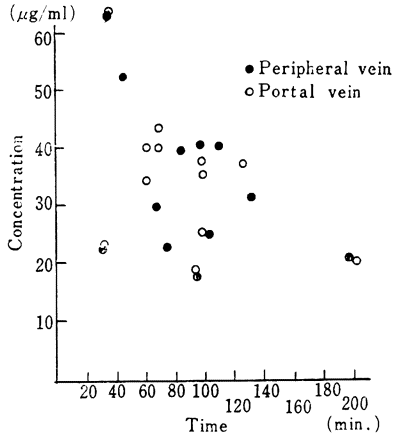


Fig. 9 Concentrations of Azthreonam in gallbladder bile

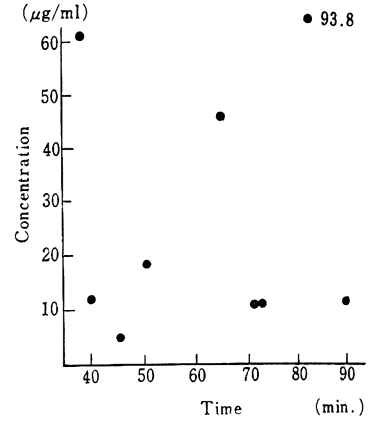


Fig. 10 Concentrations of Azthreonam in common bile duct bile

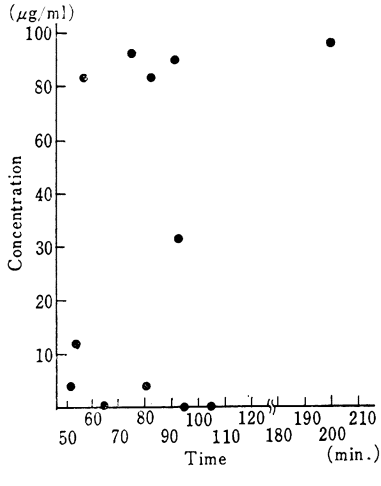
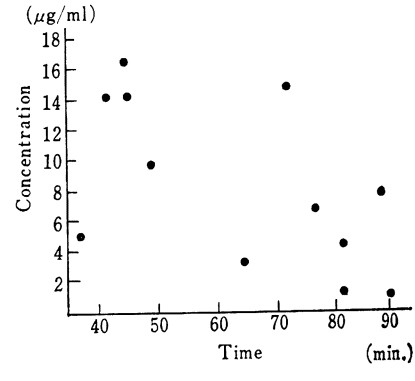


Fig. 11 Concentrations of Azthreonam in gallbladder wall



胆管癌，胃癌による閉塞性黄疸の3例であり，年齢は40～74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1～7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2～3時間に 10 例中の4例に認められ，最高胆汁濃度値は 8.4～74.0 (平均 33.9) μg/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0～2時間に7例中5例が認められている。最高胆汁濃度値は 8.1～50.7 (平均 22.9) μg/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7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

No.	Case	Sex	Age	Disease	T.B. (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	γ-GTP (mU/ml)	Cho-e (U/dl)	ZTT (KU)	LDH (mU/ml)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Bile culture
1	Y.S.	♂	46	Gallstone disease T-tube	7.2	49	59	248	93	270	3.5	168	13	1.1	Negative
2	T.H.	♂	40	Gallstone disease T-tube	0.4	59	153	230	165	404	5.8	171	10	0.7	*A. anitratus*
3	A.K.	♀	74	Gallstone disease T-tube	7.8	38	18	242	232	221	4.9	218	12	1.2	*A. anitratus* *Enterococcus* group
4	S.K.	♂	64	Gallstone disease T-tube	0.5	100	229	342	157	384	4.3	163	16	1.2	*S. epidermidis*
5	T.H.	♂	58	Obstructive jaundice (Gastric cancer) PTCD-tube	1.3	36	37	1,215	642	—	—	442	6	0.6	*S. aureus*
6	M.Y.	♂	47	Obstructive jaundice (Gastric cancer) PTCD-tube	5.1	36	25	198	140	101	—	299	11	0.8	*E. acrogenes* *Enterococcus* group
7	T.K.	♂	54	Cancer of common bile duct PTCD-tube	5.1	49	45	864	133	306	—	138	9	1.0	Negative
8	T.M.	♀	57	Gallstone disease T-tube	0.5	29	93	163	202	334	3.7	184	7	0.7	Negative
9	Y.O.	♀	48	Gallstone disease T-tube	0.9	27	43	65	56	—	—	176	11	0.9	Negative
10	R.H.	♂	66	Gallstone disease T-tube	1.1	116	257	551	183	177	—	177	17	0.7	Negative

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

No.	Antibiotics \ Hour		0～1	1～2	2～3	3～4	4～5	5～6
1	Azthreonam	(μg/ml)	0	10.8	7.4	4.5	0	0
	Cefoxitin		0	10.0	3.1	1.5	0.8	0.4
2	Azthreonam	(μg/ml)	0	44.6	63.6	66.0	44.6	23.6
	Cefoxitin		9.2	48.2	12.2	0.9	0.6	0.4
3	Azthreonam	(μg/ml)	0	5.3	19.2	11.6	9.2	7.4
	Cefoxitin		0	12.2	25.0	14.1	5.4	0
4	Azthreonam	(μg/ml)	0	20.0	58.0	74.0	65.0	58.6
	Cefoxitin		0	25.0	50.7	26.9	9.8	5.0
5	Azthreonam	(μg/ml)	0	0	6.0	18.1	22.4	20.4
	Cefoxitin		6.2	12.0	7.4	3.1	0	0
6	Azthreonam	(μg/ml)	0	5.6	10.7	0	5.1	3.4
	Cefoxitin		8.1	8.0	0	0	0	0
7	Azthreonam	(μg/ml)	0	8.4	6.2	4.9	3.4	0
	Cefoxitin		4.3	10.3	4.9	1.8	0.6	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

Fig. 12 Concentrations of Azthreonam in bile

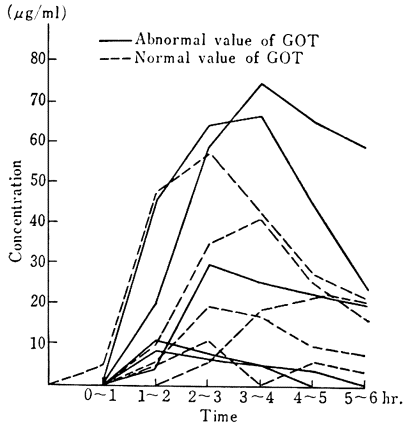
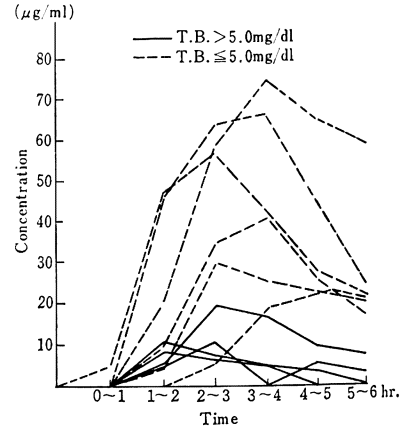


Fig. 13 Concentrations of Azthreonam in bile



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ビリルビン値との関係を検討した。Fig. 16 は総ビリルビン値が 5.0 mg/dl 以下であった3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。総ビリルビン値が 5.0 mg/dl 以上であった4症例は Fig. 17 に示す。本剤および CFX のピーク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 1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

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis / Underlying condition	Severity	Dosage of Azthreonam: Dose/day (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Route	Organism	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
1	M.F.	75	♂	Perforated appendicitis / —	Severe	2 × 2	10	38	I.V.D.	*E. coli* *B. fragilis*	Eradicated	Good	None
2	N.H.	35	♀	Perforated appendicitis / —	Moderate	1 × 2	4	8	I.V.D.	*E. coli*	Persisted	Poor	None
3	T.H.	17	♂	Perforated appendicitis / —	Moderate	1 × 2	5	10	I.V.D.	*E. coli* *P. aeruginosa*	Replaced	Good	None
4	A.K.	23	♀	Perforated appendicitis / —	Moderate	1 × 2	11	21	I.V.D.	*S. faecalis*	Unknown	Good	None
5	S.O.	19	♂	Perforated appendicitis / —	Moderate	2 × 2	7	28	I.V.D.	*E. coli* *Veillonella* *Bacteroides* sp.	Unknown	Fair	None
6	T.M.	34	♂	Perforated duodenal ulcer / VSD	Severe	2 × 2	11	42	I.V.D.	*C. albicans*	Unknown	Poor	None
7	E.I.	56	♀	Intraabdominal abscess / Gastric cancer	Moderate	1 × 2	4	7	I.V.D.	*P. mirabilis* Anaerobic GNB	Unknown	Poor	Al-P ↑ 53→262
8	T.H.	67	♂	Intraabdominal abscess / Rectal cancer	Moderate	2 × 2	3	12	I.V.D.	Unknown	Unknown	Poor	None
9	T.M.	80	♀	Intraabdominal abscess / Peritonitis due to cholecystitis	Moderate	1 × 2	10	20	I.V.D.	*K. pneumoniae*	Unknown	Fair	None
10	I.K.	78	♂	Intraabdominal abscess / Colon cancer	Severe	1 × 3	6	18	I.V.D.	*P. aeruginosa*	Eradicated	Excellent	None
11	K.A.	71	♀	Intraabdominal abscess / Sarcoma of stomach	Moderate	1 × 2	8	16	I.V.D.	*P. fluorescens* Coag. (−) *Staphylococcus*	Replaced	Poor	None
12	Y.S.	54	♂	Intraabdominal abscess / Gastric cancer	Moderate	1 × 2	7	14	I.V.D.	*C. freundii*	Persisted	Poor	None

Table 5-2 Clinical response to Azthreonam

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis / Underlying condition	Severity	Dosage of Azthreonam: Dose/day (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Route	Organism	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
13	K.O.	53	♂	Intraabdominal abscess / Gastric cancer	Moderate	1 × 3	7	21	I.V.D.	*S. aureus* *Enterococcus* group *α-Streptococcus*	Eradicated	Good	None
14	K.J.	74	♀	Intraabdominal abscess / Gastric cancer	Moderate	1 × 2	4	8	I.V.D.	*S. marcescens*	Unknown	Poor	None
15	K.I.	51	♀	Intraabdominal abscess / Pancreas cancer	Mild	1 × 2	6	12	I.V.D.	*S. aureus*	Decreased	Good	None
16	Y.A.	39	♀	Acute cholecystitis / Acute pancreatitis	Moderate	1 × 2	5	10	I.V.D.	Unknown	Unknown	Excellent	None
17	S.K.	61	♀	Cholecystitis / Common bile duct stone	Severe	1 × 2	7	14	I.V.D.	Unknown	Unknown	Poor	None
18	M.H.	71	♀	Acute cholangitis / Gallbladder cancer Esophageal varices	Severe	1 × 2	15	29	I.V.D.	*Staphylococcus* sp. Other GPC	Persisted	Fair	None
19	K.H.	61	♂	Acute cholecystitis / Gallstone, Diabetes mellitus	Severe	1 × 3 ↓ 1 × 2	3 3	16	I.V.D.	*E. coli*	Eradicated	Excellent	None
20	T.H.	58	♂	Acute cholangitis / Gastric cancer	Moderate	1 × 2	7	14	I.V.D.	*E. coli* *Enterococcus* group	Replaced	Excellent	None
21	M.Y.	47	♂	Acute cholangitis / Gastric cancer	Severe	2 × 2	7	28	I.V.D.	*Klebsiella* *E. coli* *E. cloacae* *Enterococcus* group	Decreased	Good	None
22	J.M.	52	♂	Acute cholangitis / Pancreas cancer	Severe	1 × 2	8	16	I.V.D.	*P. inconstans* *Enterococcus* group	Replaced	Good	None
23	T.K.	54	♂	Acute supprative cholangitis / Bile duct cancer	Severe	1 × 3	6	17	I.V.D.	*S. liquefaciens*	Replaced	Excellent	None
24	N.G.	51	♂	Acute cholangitis / Gallbladder cancer	Moderate	1 × 2	8	15	I.V.D.	*K. pneumoniae* GPC	Replaced	Excellent	None

Table 5-3 Clinical response to Azthreonam

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis / Underlying condition	Severity	Dosage of Azthreonam: Dose/day (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Route	Organism	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
25	T.S.	71	♂	Acute cholangitis / Gallbladder cancer	Severe	2 × 2	10	40	I.V.D.	*P. aeruginosa* *Enterococcus* group	Persisted	Poor	None
26	T.S.	71	♂	Acute cholangitis / Gallbladder cancer	Severe	1 × 2	6	12	I.V.D.	*K. pneumoniae*	Replaced	Fair	None
27	S.Y.	65	♂	Liver abscess suspected / Hepatoma	Moderate	2 × 2	5	20	I.V.D.	Unknown	Unknown	Excellent	None
28	T.K	54	♂	Liver abscess / Bile duct cancer	Severe	2 × 2	10	40	I.V.D.	*P. putrefaciens* *Enterococcus* group	Persisted	Poor	None
29	M.K.	61	♂	Liver abscess / Diabetes mellitus	Severe	1 × 2	15	25	I.V.D.	*K. pneumoniae*	Decreased	Excellent	None
30	S.M.	20	♀	Wound infection / Acute appendicitis	Moderate	1 × 2	8	16	I.V.D.	Unknown	Unknown	Good	None
31	J.I.	69	♂	Wound infection / Colon cancer	Mild	1 × 3	13	42	I.M.	*S. aureus*	Eradicated	Fair	None
32	E.K.	72	♂	Wound infection / Colon cancer	Mild	1 × 2	5	9	I.V.D.	Unknown	Unknown	Good	None
33	J.I.	68	♂	Abdominal wall abscess / Colon cancer	Moderate	1 × 3	10	30	I.V.D.	*B. fragilis*	Eradicated	Fair	None
34	K.K.	53	♂	Fluncle / Diabetes mellitus	Moderate	1 × 2	9	17	I.V.D.	*S. aureus*	Unknown	Fair	None
35	K.T.	33	♂	Subcutaneous abscess / —	Mild	1 × 2	3	6	I.V.D.	*S. aureus*	Eradicated	Good	Eosinophilia 4 %→12%
36	K.M.	72	♂	Subcutaneous abscess / —	Moderate	1 × 2	18	35	I.V.	*E. coli* *Klebsiella* sp.	Eradicated	Good	None

Table 5-4 Clinical response to Azthreonam

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis / Underlying condition	Severity	Dosage of Azthreonam: Dose/day (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Route	Organism	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
37	Y.I.	32	♀	Periproctal abscess / —	Moderate	1×2	10	19	I.V.D.	*E. coli* *K. pneumoniae*	Eradicated	Good	None
38	T.K.	68	♀	Acute pneumonia / Colon cancer	Moderate	1×3	8	24	I.V.D.	*A. anitratus* *Flavobacterium* sp. Other GNB	Decreased	Good	None
39	S.I.	61	♀	Acute pneumonia / Gastric cancer	Severe	1×2	7	14	I.V.D.	*E. coli*	Replaced	Poor	None
40	S.T.	61	♂	Lung abscess / Gastric cancer	Severe	2×2	15	60	I.V.D.	*P. aeruginosa* *E. coli*	Decreased	Good	None
41	K.T.	49	♂	Acute cystitis / Rectal cancer	Moderate	1×2	7	14	I.V.D.	*E. coli*	Replaced	Excellent	None

Fig. 14 Concentrations of Azthreonam in bile

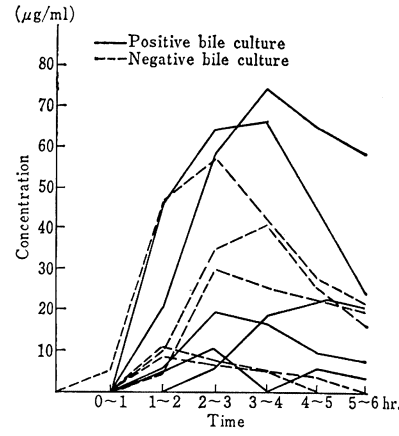


Fig. 15 Concentrations of Azthreonam in bile

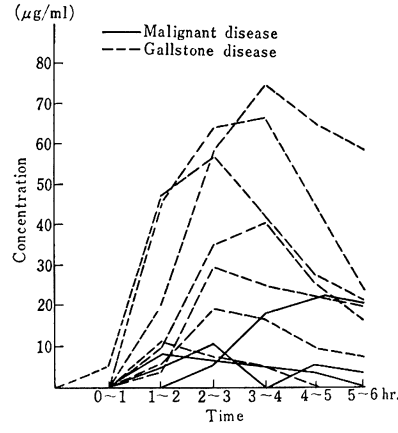


Fig. 16 Concentrations of Azthreonam and Cefoxitin in bile (T. B. ≦5.0mg/dl)

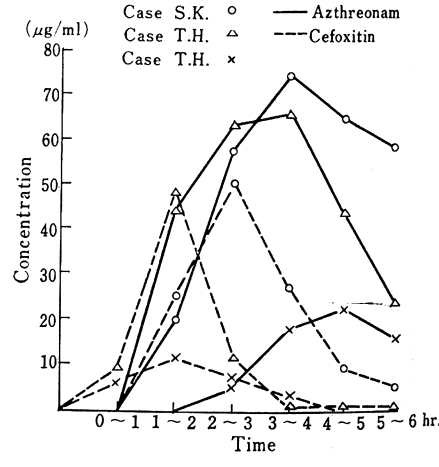
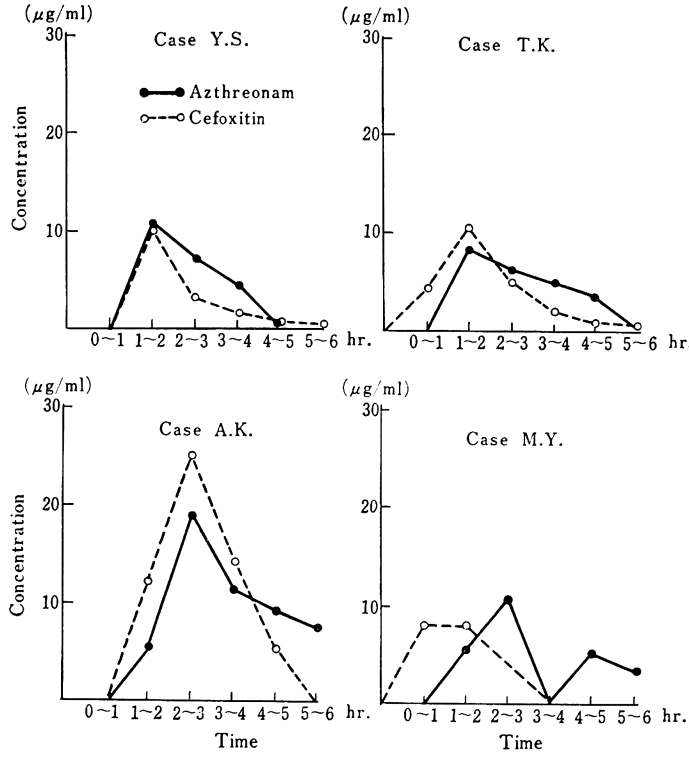


Fig. 17 Concentrations of Azthreonam and Cefoxitin in bile (T. B. >5.0 mg/dl)



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 (Table 7)。

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 (−) *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

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	385	12.1	36.6	8,000	16.9	14	11	5.8*	0.2	13	1.3
	After	363	11.5	33.5	4,900	18.0	45	33	7.9*	0.1	14	1.1
2	Before	456	11.1	36.0	6,000	16.6	20	16	3.8*	0.5	17.0	1.0
	After	396	10.4	31.0	5,100	17.6	17	12	4.4*	0.6	12.7	0.9
3	Before	471	14.7	44.0	15,000	16.3	14	11	6.5*	0.3	9.3	1.0
	After	492	14.1	46.0	12,600	43.6	43	48	6.4*	0.3	9.3	0.9
4	Before	453	14.0	43.0	13,400	—	28	7	28	0.5	9.0	—
	After	420	12.7	39.0	7,200	—	18	26	30	0.5	15.0	—
5	Before	535	16.5	48.2	11,500	—	—	—	—	—	—	—
	After	487	15.1	41.6	11,700	—	—	—	—	—	—	—
6	Before	381	12.4	36.0	8,500	27.0	10	9	40	0.4	17.4	1.0
	After	326	10.0	30.0	11,400	47.0	11	33	46	0.4	11.0	0.8
7	Before	331	10.5	31.8	16,600	21.0	12	16	53	0.5	14.2	—
	After	—	—	—	—	—	24	27	262	0.2	—	—
8	Before	304	10.3	30.2	4,500	15.9	15	13	—	1.6	—	—
	After	—	—	—	—	—	10	4	37	1.0	—	—
9	Before	339	10.1	32.0	2,000	19.3	26	15	7.6*	1.3	12.2	0.6
	After	345	9.9	33.0	900	24.9	21	9	8.3*	0.7	—	—
10	Before	431	13.7	39.0	11,000	7.7	35	15	84	4.4	52	1.3
	After	445	14.3	40.4	10,900	27.0	76	48	165	4.2	30	0.9
11	Before	387	11.6	33.2	15,700	36.1	55	61	91	0.4	8	0.7
	After	389	11.7	33.7	7,900	56.5	23	20	75	0.2	19	0.7
12	Before	357	12.0	34.2	15,000	49.1	37	130	184	—	18	1.0
	After	390	12.9	37.3	600	29.4	29	66	94	—	14	0.9
13	Before	474	15.1	45.5	18,600	—	48	77	115	—	35	—
	After	412	13.9	39.8	7,500	—	104	165	133	0.6	23	—
14	Before	379	11.8	34.2	10,700	20.4	21	19	106	0.8	12	0.5
	After	379	11.6	33.5	9,700	49.7	33	22	143	0.5	11	0.4
15	Before	346	10.9	31.4	5,600	26.5	35	35	140	1.4	6	0.7
	After	342	10.8	31.0	4,400	22.4	77	65	173	1.0	4	0.8
16	Before	460	12.7	37.5	11,400	22.6	428	612	184	3.5	14	0.9
	After	478	13.0	39.8	7,200	31.9	29	83	109	0.6	9	0.8
17	Before	381	10.8	32.7	6,500	24.6	905	545	1,235	13.6	—	0.7
	After	297	9.0	26.3	11,100	29.3	102	126	341	6.1	12	0.7
18	Before	336	10.5	30.9	19,200	23.2	101	71	125	0.8	5	0.6
	After	208	6.9	19.8	22,800	18.3	28	7	117	2.1	8	0.4
19	Before	591	16.7	52.5	7,300	28.8	44	50	163	0.8	17	1.2
	After	561	16.0	48.6	11,300	35.8	127	286	290	1.4	10	1.0
20	Before	284	9.0	24.9	14,900	31.4	39	27	1,182	1.3	7	0.7
	After	292	9.3	26.5	18,600	20.2	41	25	1,356	1.6	6	0.6
21	Before	317	10.0	28.9	7,400	18.2	42	23	221	7.8	15	0.9
	After	344	10.9	31.4	5,400	18.3	41	33	203	3.2	10	0.8
22	Before	304	9.4	26.7	14,000	40.3	40	86	204	1.8	12	0.8
	After	385	11.6	34.4	8,800	27.3	42	77	199	0.5	12	0.8
23	Before	358	11.3	32.0	11,400	—	90	76	1,165	19.3	8	1.0
	After	379	12.1	23.9	9,400	—	86	71	700	7.7	11	0.8

*KAU/l

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	305	9.5	26.7	11,200	26.7	27	23	177	1.7	9	0.9
	After	341	10.2	29.3	6,600	33.2	60	58	272	1.0	16	0.9
25	Before	455	13.5	39.6	9,900	34.5	115	90	529	1.5	11	0.6
	After	470	13.5	39.3	8,800	36.7	22	12	620	0.9	5	0.6
26	Before	337	11.1	31.6	8,100	21.2	176	89	246	15.3	21	0.9
	After	357	11.5	32.9	6,300	21.0	101	59	350	9.4	18	0.8
27	Before	434	12.5	37.4	6,200	21.1	102	31	117	0.6	22	1.0
	After	437	12.6	37.6	7,000	18.8	255	210	141	0.7	18	1.0
28	Before	346	9.7	28.5	12,500	9.9	44	45	858	1.7	8	0.4
	After	414	12.2	36.1	15,400	15.0	47	34	429	5.2	17	0.5
29	Before	332	9.9	29.5	11,400	51.0	29	6	15.0*	1.4	20.1	0.9
	After	345	10.3	30.7	9,300	48.0	37	12	14.4*	1.1	9.4	0.8
30	Before	—	—	—	10,500	—	—	—	—	—	—	—
	After	—	—	—	5,600	—	—	—	—	—	—	—
31	Before	401	12.6	—	8,100	29.6	31	36	89	0.4	10	0.5
	After	397	12.7	38.4	3,900	36.7	23	22		0.4	11	0.8
32	Before	364	11.8	33.7	6,100	17.8	90	233	94	—	22	0.9
	After	390	12.6	35.8	7,700	39.7	64	243	150	—	27	0.5
33	Before	366	8.2	25.3	18,800	—	82	51	115	0.3	13	0.8
	After	373	9.9	28.9	6,800	—	124	135	133	0.5	12	0.7
34	Before	453	14.1	40	11,900	60.0	16	21	62	0.5	12.5	1.0
	After	420	12.6	37	7,200	38.0	14	22	51	0.4	12.5	0.8
35	Before	436	13.8	41.6	9,700	28.7	—	—	—	—	—	—
	After	445	14.2	40.9	8,100	—	—	—	—	—	—	—
36	Before	322	10.9	31.5	7,600	17.2	13	6	51	0.5	19	0.9
	After	316	10.3	30.6	4,700	22.5	23	25	102	0.4	11	0.9
37	Before	402	12.0	36.9	12,000	23.3	12	12	61	0.5	17.9	0.9
	After	365	10.7	32.8	5,400	21.1	12	8	—	0.4	13.2	0.7
38	Before	367	11.0	32.6	10,900	22.9	87	99	130	2.3	37	1.1
	After	292	9.0	25.9	6,700	38.0	26	43	—	0.6	9	0.8
39	Before	269	9.9	29.4	9,500	9.6	27	6	88	1.2	13	0.7
	After	248	8.9	26.8	12,800	19.5	23	9	74	0.7	17	0.9
40	Before	321	9.1	26.0	14,200	7.7	107	159	475	0.7	18	0.6
	After	403	11.6	33.5	11,700	16.6	44	47	346	0.7	17	0.4
41	Before	400	13.5	40.1	13,100	42.0	20	8	68	—	9	1.4
	After	349	12.0	34.0	9,200	27.6	22	18	65	—	12	1.3

*KAU/l

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/l から投与終了後 262IU/l 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 CPZ[3], DKB[4] 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

Table 7 Summary of clinical trial

Age (Mean)	17～80 y.o. (55.1 y.o.)	
Sex	Male	27 cases
	Female	14
Dose / day	1 g × 2	25 cases
	1 g × 3	6
	2 g × 2	9
	1 g × 3 → 1 g × 2	1
Duration (Mean)	≦7 days	22 cases
	8～14 days	15
	≧15 days	4
	(8.1 days)	
Total dose	6～60 g (Mean 20.9 g)	
Efficacy (41 cases)	Excellent	9 cases
	Good	14
	Fair	7
	Poor	11
Efficacy rate	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[1]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)[5] 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[6]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減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

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) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 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および腹膜炎の治療　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 μg/ml. Azthreonam was also shown to be very active against *P. aeruginosa* with the peak MIC level at 3.2 μg/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.