胆道感染症の化学療法 (XXIII)—Azthreonam の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について

谷村 弘・小林展章・斎藤 徹・佐藤友信
黄 文芳・吉田圭介・日笠頼則
京都大学医学部外科学教室第二講座

堀 了平・奥村勝彦・斎藤一文字・神谷 晃
京都大学医学部附属病院薬剤部

久山 健・白羽 誠・笠原 洋・梅村博也
須藤峻章・中尾稀一・山田幸和・竹本雅彦
近畿大学医学部第二外科

安芸敏彦・田村尚史
郡立高島病院外科

瀬戸山元一・向原純雄・尹 光俊・三根康毅・四元文明
市立舞鶴市民病院外科

加藤仁司・井上一正
武田病院外科

松本浩生・大谷 博・琢磨照夫
大阪赤十字病院外科

西嶋義信・鎌田寿夫・木元道雄・田中泰三
大和高田市立病院外科

邊見公雄・坂井義治
赤穂市民病院外科

端野博康・頼 文夫
神鋼病院外科

片岡三朗・加納繁照
神戸海星病院外科

植木稠雄・金子 巌・内藤元康・嶋 廣一・吉田正則
公立豊岡病院外科

八尾英一郎・樋口章夫
兵庫県立塚口病院外科

石井恵三・堀部 登
新香里病院外科

長嶺慎一・大西 慧
和歌山赤十字病院外科

井上 章・松井一裕
高山赤十字病院外科

石川稔晃・高嶺義和・西野正弘
神戸市立中央市民病院外科

丸山　泉
関西電力病院外科

田中猛夫・三瀬圭一
福井赤十字病院外科

横田　峻
彦根市立病院外科

全く新しい化学構造をもち，グラム陰性菌に優れた抗菌力を有する monobactam, Azthreonam (AZT) の胆道感染症に対する基礎的，臨床的検討を行なった。

1) Azthreonam 1g 静注後の胆嚢組織内移行を HPLC, bioassay 法にて 19 例で測定した結果，最高 96.9 μg/g，平均 13.4±5.0 μg/g であった。血中濃度は投与 5 分後 200.4±15.9 μg/ml であり，胆嚢胆汁中濃度は 2 時間後最高 212.5 μg/ml，平均 84.6±17.8 μg/ml であった。

2) Azthreonam 1g 静注 1 例および点滴静注 13 例における血中，胆汁中，尿中濃度の経時的変化は 2 例では血中濃度を遙かに超える 219.5 および 111.4 μg/ml の胆汁中濃度を示したが，他の 12 例では 10.3～55.1 μg/ml であった。

3) Azthreonam 代謝体 SQ 26,992 が胆汁中および尿中に確認され，HPLC による測定では 1g 静注後の胆汁中移行は，未変化体が 0.05～1.93%，平均 0.60%，代謝体は平均 0.10%，尿中排泄は未変化体が平均 67.4%，代謝体は平均 5.8% であった。

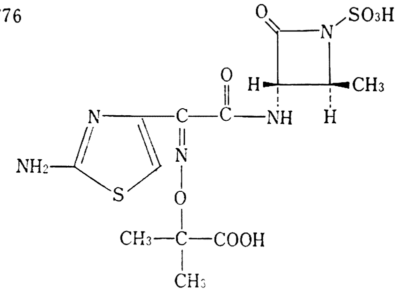
4) 臨床効果は胆嚢炎 52 例では，著効 7 例，有効 41 例，有効率 94.1% であったが，胆管炎 17 例では著効 2 例，有効 7 例であった。

以上の成績から Azthreonam は胆嚢組織および胆汁中にかなり移行し，対象を適切に選択すれば胆道感染症に対して優れた臨床効果を示す，有用な薬剤であるといえる。

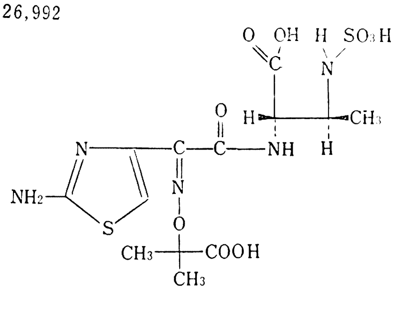
最近，多数の cephem 系抗生物質が開発され，第 3 世代の cephem 剤が主流を占めるに至ったが，グラム陰性菌，特に *P. aeruginosa* に対する抗菌力はまだまだ不充分であり，また，*P. aeruginosa* に対し抗菌力を示すアミノ配糖体には聴覚毒性および腎毒性に未解決の問題がある。Monobactam は lactam 環の 1 位がスルホン酸基に置換されたもので，従来の二環系 PC 骨格あるいは cephalosporin 骨格とは異なり，〔monocyclic を有する bacteria 起源の β-lactam 剤〕と命名され，他の β-lactam 剤とは別のカテゴリーに分類されるものである。Monobactam については，米国スクイブ社で，大規模な有機化学合成の技術を駆使し，多数の新規誘導体を作ったなかで，まず臨床の活路を開いたのが，1980 年開発された Azthreonam (SQ 26,776) である[1]。これは，β-lactam 環の骨格である Azetidine が L-threonine から全化学合成された monobactam であることから命名され，Fig. 1 に示すような化学構造式をもった新しいタイプの単環系 β-lactam 抗生物質であり[2]，各種細菌生産の β-lactamase および dehydropeptidase に対して極めて安定であり，グラム陰性桿菌である *P.*

Fig. 1 Chemical structures of SQ 26,776 and SQ 26,992

SQ 26,776



SQ 26,992



aeruginosa, *E. coli*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Serratia* などに対して強い抗菌力を示し[3], 各種グラム陰性菌による実験感染症に対しても優れた生体内効果が認められ, さらに Azthreonam は全化学合成であることから, 半合成品である PC 系および cephem 系抗生物質とは異なり, アレルギー反応の発現は殆ど認められていないのが特徴とされ[4], 各種グラム陰性桿菌による感染が殆どを占める胆道感染症に対する治療薬としての Azthreonam の意義を検討する目的で, その基礎的・臨床的検討を行なった。

I. 対象と方法

昭和 58 年5月より 11 月までの7か月間に, 京都大学医学部附属病院第2外科および関連施設において, 入院加療を受けた症例のうち, cephem 系薬剤にアレルギー既往のあるものを除外し, 胆石症および胆道感染症を伴った胆道疾患 88 例と腹膜炎1例, 計 89 例を対象とした。男 41 例, 女 48 例であり, 年齢は 28 歳から 80 歳であった。なお, 胆汁中移行については 14 例に, また, 胆嚢組織内濃度は 19 例において測定した。

1) 胆嚢摘出術を受けるべき症例 19 例において, 手術2時間前に Azthreonam 1g を静注し, 投与後反対側腕より採血し, 血中濃度測定用として血漿を分離した。開腹後直ちに, 胆嚢底部より穿刺して胆嚢胆汁を採取した。

1例では胆嚢管より挿入した造影用 tube より胆管胆汁を採取した。次いで胆嚢動脈を結紮後, 胆嚢を摘出し, 胆嚢底部と頸部の2箇所より胆嚢壁の 1×2 cm 片を採取し, 滅菌生理食塩液中で軽く洗滌し, 付着している胆汁や血液を除去し, 乾燥ガーゼで余分の水分を拭き取った。これらの試料は滅菌プラスチック試験管に入れ, 直ちに −20℃ に凍結, 保存した。12 例では, 血漿をモニトロールにて, 胆汁は 0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.0 にて希釈し, 胆嚢組織は解凍後, homogenize し, 0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.0 にて希釈したものを遠心分離し, その上清を, それぞれ *E. coli* NIHJJC-2, または *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とした薄層カップ法による bioassay 法にて測定した。他の7例では, 血漿中, 胆汁中, 胆嚢組織内濃度の測定を, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により行なった。

2) 経時的胆汁中移行は, 総胆管に T-tube を挿入した 14 例 (男6例, 女8例) において, 胆道ドレナージ効果が充分認められた時点から, 3～5日間 T-tube の外脚部を閉鎖し, 胆汁酸をはじめとする各種胆汁成分の腸肝循環を正常化せしめた後, Azthreonam 1g を単独静注 (1例), または生理食塩液 100 ml に溶解して 30 分 (5例), 40 分 (1例), 60 分 (7例) 点滴静注後, 投与終了時を0時とし, 1時間後, 2時間後, 4時間後, 6時間後と, 6時間にわたって, 血液, 胆汁, 尿を採取し, 京都大学医学部附属病院薬剤部にて, 血漿中, 胆汁中, 尿中薬剤濃度を HPLC 法にて測定した。

胆嚢組織片は 0.2 M Na_2HPO_4・0.1 M クエン酸緩衝液 pH 3.0 2 ml を加え, ガラスホモゲナイザーにて homogenize した。尿は 0.5 ml を蒸留水にて 50 ml に希釈した。血漿 1.5 ml を micropartition system に取り, MPS-1 (Amicon Co.) にて, 3,000 rpm, 20 分間遠心分離し, 限外濾過して, 遊離体測定用検体を得た。

HPLC 測定のための各試料 (血漿中遊離体測定用検体を除く) 0.3 ml にメタノール 0.6 ml を加え, vortex mixer で混和し, 10 分間氷冷水中に置いた後, 4℃, 3,000 rpm, 20 分間遠心分離し, その上清 0.3 ml に蒸留水 0.6 ml を加え, 再び vortex mixer で混和し, その 50～100 μl を HPLC に注入した。血漿中遊離体については限外濾液を HPLC に注入した。

HPLC 装置は日本分光 Trirotor III 型高速液体クロマトグラフに Chemcosorb 5-ODS-H (5 μm) を充塡したステンレススチールカラム 150×4.6 mmI. D. を装着したものを使用した。ガードカラムとして Lichrosorb RP-2 (30 μm) 50×4.6 mmI. D. を使用した。前述の緩衝液 pH 3.0/メタノール (90：10) を移動相として, カラム温度 40℃, 流速 1.0 ml/min, UVIDEC-100-III にて UV 280 nm で検出し, 得られたクロマトグラムから標準曲線に対する Azthreonam のピーク高比を算出した。

3) 臨床的検討は, Azthreonam を1日 2～4g, 1日2～3回に分割し, 静注または点滴静注した。

臨床効果の判定は, 原則として, 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 疼痛 (右季肋部, 心窩部痛) など自覚的症状の寛解, 解熱, 白血球数, 肝機能の改善, CRP の正常化, および触診による圧痛, 腹壁筋性防禦, Blumberg 徴候など他覚的所見の著しい改善が5日以内に得られたものを著効, これらの炎症症状の大部分の改善が7日以内に認められたものを有効, 一部の症状, 所見は改善したが, 他の症状が残存したものをやや有効とし, 症状の改善が得られなかったものを無効とした。

また, 菌検索のため, 手術時または T-tube から得られた胆汁 2 ml を嫌気性菌輸送用容器ケンキポーター (クリニカルサプライ) に採り, 菌の分離, 同定を行ない, 日本化学療法学会感受性試験法に基づき, 接種菌量 10^6 cell/ml および 10^8 cell/ml にて Azthreonam の MIC を測定し, CMZ, CPZ, LMOX, CAZ の MIC との比較検討を行なった。

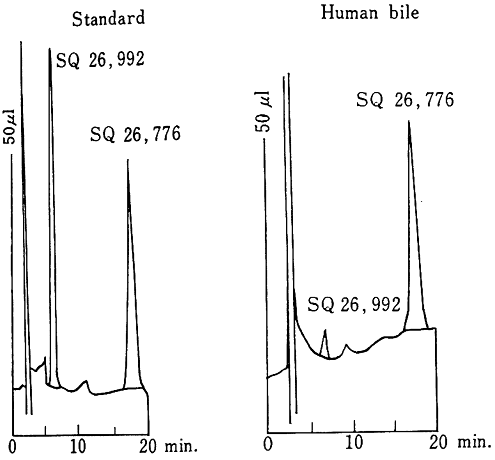
さらに，自覚症状・他覚所見を観察し，また血液生化学的検査を行ない，副作用や検査値異常をチェックした。

II. 基礎的研究成績

1) 胆汁中濃度測定法の開発

Azthreonam の安定性は，4℃ では，尿は 3～4 日後も安定であったが，胆汁は翌日に，血漿でも 3～4 日で代謝体が増加した。血液試料は溶血すると，胆汁と同様に急速に代謝体が増加した。－20℃ 凍結保存では，胆汁は，7～10 日間，血漿は 3 週間安定であった。

Fig. 2 HPLC chromatograms of SQ 26,776 and SQ 26,992 (metabolite) in human bile



前述の HPLC 法では，胆汁中のビリルビンはガードカラムに吸着され，アセトニトリルを移動相として用いてきた従来の HPLC 法に比較して，我々は移動相としてメタノールを採用し，胆汁試料の back ground の問題点を解決した (Fig. 2)。Azthreonam および β-lactam 環が開裂した代謝体 SQ 26, 992 (生物活性はない) の保持時間は，それぞれ 17. 5 分，6. 7 分であった。定量限界は 0. 5 μg/ml で，Azthreonam の CV 値は 5. 5 % であり，SQ 26, 992 のそれは 6. 3% であった。

2) Azthreonam の血漿中濃度

胆囊摘出例 15 例における Azthreonam 1g 静注 5 分後の血漿中濃度は，200. 4±15. 9 μg/ml であった (Table 1)。また，Azthreonam 1g 30 分 (3 症例) および 60 分 (6 症例) 点滴静注後，血漿中濃度を経時的に測定した結果では，点滴終了時の血漿中濃度の平均が，それぞれ 92. 4μg/ml，78. 5±8. 8 μg/ml であり，点滴終了後 6 時間目でも，それぞれ平均 7. 7±4. 3 μg/ml，9. 5±

Table 1 Concentration of Azthreonam in gallbladder bile and tissue
(1 g, intravenous)

		Plasma (μg/ml)		Bile (μg/ml)		Gallbladder tissue (μg/g)
		5 min.	2 hr.	Gallbladder	Common bile duct	
Bioassay	1	300		212.5		10.2
	2	300				1.86
	3	250		31.3		7.8
	4	237.5		40.6		0.9
	5	225		28.1		7.1
	6	187.5				15.6
	7	175		1.46*		4.9(2.7)
	8	143.7				18.0
	9					34.4(1.9)
	10		93.8			9.0
	11		45.3	5.9*		8.6(1.51)
	12		40.6	100.0		96.9(50.0)
HPLC	13	257		47	193	6.7
	14	194		88		10.4
	15	191		111		6.7
	16	143		2.2*		8.9
	17	141		156		2.1
	18	80		30		4.8
	19	181		85.9		0.68
Mean ± SE		200.4±15.9		84.6±17.8		13.4±5.0

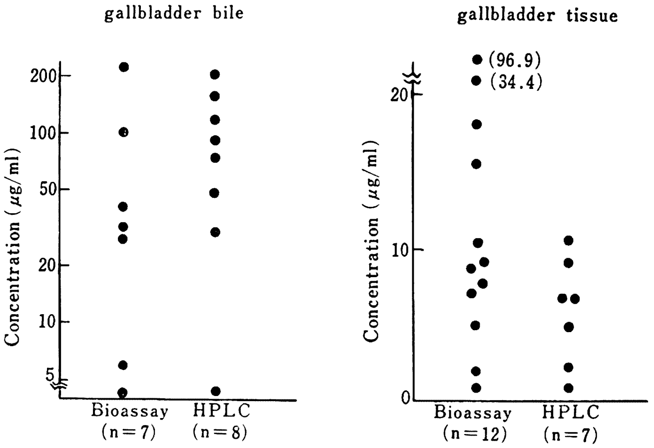
* Obstruction of the cystic duct
( ) : Neck of the gallbladder

Table 2 Plasma level after administration of 1 g Azthreonam

	Plasma concentration (μg/ml)					$T_{1/2}$ (hr.)
	0	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	
Bolus I.V. (n=1)	899	51.1	30.3	12.6	6.5	1.49
D.I. (30 min.) (n=3)	92.4	42.7±8.9	29.5±7.9	15.1±5.2	7.7±4.3	1.92
D.I. (60 min) (n=6)	78.5±8.8	45.5±5.8	29.1±3.4	16.1±2.8	9.5±2.8	1.57

Mean±SE

Fig. 3 Comparison between HPLC and bioassay methods



2.8 μg/ml であった (Table 2)。血漿中濃度の半減期の平均はそれぞれ 1.92 時間, 1.57 時間であった。また, 遊離体を測定し, 蛋白結合率を計算した結果, 30 歳の男で 26.5%, 64 歳と 73 歳の女でそれぞれ 58.3, 58.0% と多少異なっていたが, 平均 44.0±1.9% であり, 血漿中濃度差による結合率の変動はなかった。これらの症例における血清クレアチニン値は 0.3～1.17 mg/dl であり, 腎障害例はなかった。

3) Azthreonam の胆囊組織内濃度

Azthreonam 1g 静注後2時間に採取したヒト胆囊組織内濃度を測定した結果では, bioassay 法にて測定した 12 例では 0.9～96.9 μg/g, HPLC 法にて測定した 7 例では 0.68～10.4 μg/g であり, 両測定法による全体の平均は 13.4±5.0 μg/g であった (Fig. 3)。

なお, bioassay 法にて Azthreonam の胆囊組織内濃度を底部と頸部に分けて測定した 4 症例では, 底部における濃度が 96.9, 34.4, 8.6, 4.9 μg/g に対して, 頸部ではそれぞれ 50, 1.9, 1.51, 2.7 μg/g と著しい相違が認められた。

4) Azthreonam の胆囊胆汁中濃度

Azthreonam 1g 静注後2時間に採取したヒト胆囊胆汁中濃度を測定した結果では, bioassay 法にて測定した胆囊管開存例 5 例では 28.1～212.5 μg/ml, HPLC 法にて測定した胆囊管開存例 6 例では 30～156 μg/ml であり, 両測定法による胆囊管開存例全体では, 84.6±17.8 μg/ml と高かった (Fig. 3)。

5) Azthreonam の胆管胆汁中濃度

胆囊摘出時における Azthreonam 1g 静注後の胆管胆汁中濃度は, 193 μg/ml であった。

6) T-tube 挿入例における経時的胆汁中濃度

30～78歳, 平均 62.3 歳の T-tube 挿入 14 例に対し, Azthreonam 1g 静注または 30 分～60 分点滴静注後の経時的胆汁中濃度を, Table 3 に示した。そのうち, 最も良好な胆汁中移行を示したものは, 症例 8 で 219.5 μg/ml, 症例 9 で 111.4 μg/ml の最高胆汁中濃度であった (Fig. 4, 5)。なお, 5 例では胆汁量を測定せず, 胆汁中濃度のみを測定した。

7) 代謝体の検討

抗生物質の胆汁中移行を論ずる際には, その未変化体 (本体) の抗菌力を bioassay 法にて測定するのみならず, Azthreonam 1g 静注後, β-lactam 環が開裂した代謝体 SQ 26,992 の胆汁中および尿中濃度の推移を

Fig. 4 Biliary excretion of Azthreonam (1)

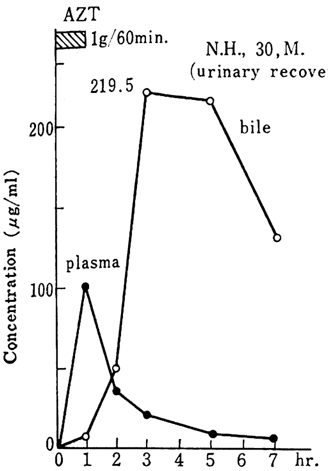


Fig. 5 Biliary excretion of Azthreonam (2)

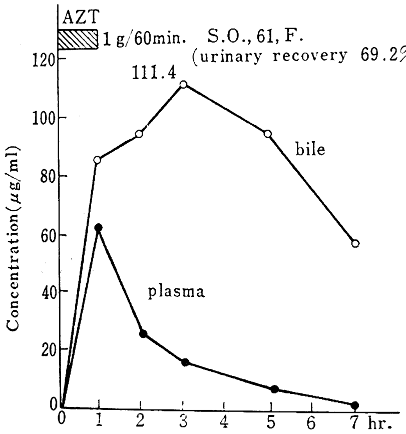


Fig. 6 Biliary concentration of metabolite SQ 26, 992 of Azthreonam

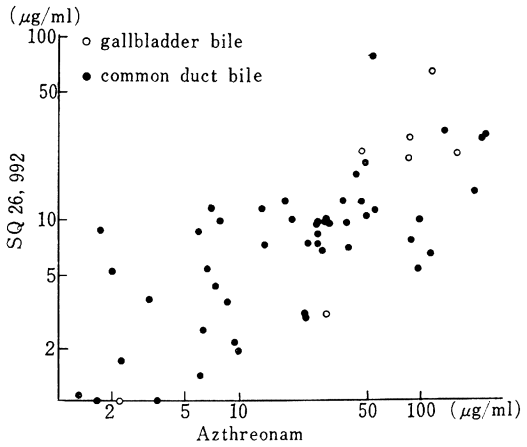
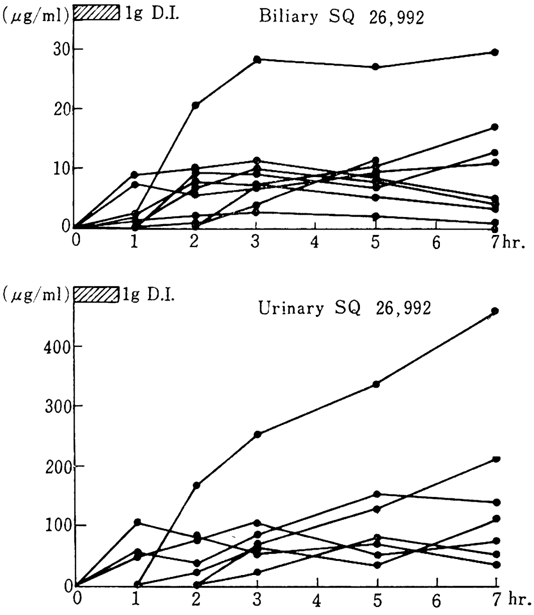


Fig. 7 Biliary and urinary excretion of metabolite SQ 26, 992 of Azthreonam



HPLC 法にて同時に測定する必要がある（Table 4）。SQ 26, 992 の胆汁中濃度は Azthreonam の絶対濃度に比例し，胆嚢胆汁中および胆管胆汁中濃度も Fig. 6 のように差がなかった。また，SQ 26, 992 の排泄速度をみると，Fig. 7 のように，尿中では明らかに経時的に増加するが，胆汁中では 2～3 時間目にピークがあるようである。

8) Azthreonam の胆汁中および尿中回収率

Azthreonam 1g 静注または点滴静注後の胆汁中および尿中回収率を，Table 3 に示す。

Azthreonam 1g 静注後の胆汁中移行は，未変化体が 0.05%～1.93%，平均 0.60%，代謝体はその 1/6 の 0.10% であった。尿中排泄は未変化体が 41.7%～84.7%，平均 67.4%，代謝体はその 1/10 の 5.8% であった（Table 3, 4）。

III. 臨 床 効 果

胆道感染症の病変部位を臨床症状のみで決定するのは困難であるが，あえて主たる病変を想定し，胆嚢炎と胆管炎に分けて検討した。

Azthreonam 1～2g，1日2～3回，3～14 日間点滴静注（症例 38 のみ静注併用）した際の臨床効果は，胆嚢炎 52 例では，著効 7 例，有効 41 例，やや有効 2 例，無効 1 例，判定不能 1 例（薬疹のために中止）であり，有効率は 94.1% と優れた成績であった（Table 5-1～7）。しかし，胆管炎 17 例では，著効 2 例，有効 7 例，

Table 3 Biliary and urinary concentration and recovery rates of Azthreonam

(Azthreonam 1 g)

	Case No.	Age Sex	Bile concentration (μg/ml)					Biliary recovery (%)	Urinary recovery (%)
			~0 hr.	0~1 hr.	1~2 hr.	2~4 hr.	4~6 hr.		
Bolus I.V.	1	43 M	—	46.8	55.1	46.9	34.0	1.05	75.9
	2	77 M	N.D.	N.D.	39.0	49.9	43.3	0.45	(>100)
	3	54 F	N.D.	30.9	29.9	23.5	17.8	0.37	—
D.I. (30 min.)	4	55 M	9.95	22.5	13.5	6.6	3.2	0.20	74.2
	5	64 F	N.D.	26.2	39.2	26.7	46.0	0.08	41.7
	6	73 M	1.7	7.7	10.3	6.0	2.0	0.05	84.7
D.I. (40 min.)	7	60 F	—	N.D.	29.6	19.4	36.6	—	—
	8	30 M	6.2	48.6	219.5	216.0	132.0	1.93	47.1
	9	61 F	85.4	94.1	111.4	94.4	57.8	1.26	69.2
	10	69 M	—	3.2	8.5	6.9	53.4	—	79.2
D.I. (60 min.)	11	64 F	1.6	28.1	27.1	26.3	7.2	—	—
	12	78 F	1.3	2.2	23.2	9.4	6.0	0.05	—
	13	71 M	0.2	0.1	0.3	13.1	20.8	—	—
	14	73 F	N.D.	3.6	4.2	8.7	16.9	—	—
Mean ± SE								0.60±0.22	67.4±6.2

N.D. : Not detected

Table 4 Biliary and urinary excretion of SQ26,992 as a metabolite of Azthreonam

(Azthreonam 1 g)

	Case No.	Age Sex	Bile concentration (μg/ml)					Biliary recovery (%)	Urinary recovery (%)
			~0 hr.	0~1 hr.	1~2 hr.	2~4 hr.	4~6 hr.		
Bolus I.V.	1	43 M	—	3.9	3.4	3.4	4.6	0.06	4.0
	2	77 M	N.D.	N.D.	7.1	10.5	17.6	0.13	0
	3	54 F	N.D.	9.4	9.8	7.3	12.8	0.03	—
D.I. (30 min.)	4	55 M	1.9	8.0	7.1	5.3	3.7	0.10	0
	5	64 F	N.D.	9.4	9.8	7.3	12.8	0.03	3.2
	6	73 M	8.9	9.8	11.2	8.7	5.3	0.09	24.8
D.I. (40 min.)	7	60 F	—	N.D.	10.0	10.1	12.8	—	—
	8	30 M	2.5	20.5	28.4	27.2	30.0	0.35	4.6
	9	61 F	7.7	5.5	6.6	9.8	11.5	0.12	1.9
D.I. (60 min.)	10	69 M	—	0.6	3.6	11.8	75.7	—	7.9
	11	64 F	N.D.	6.8	9.8	8.2	4.4	—	—
	12	78 F	1.1	1.7	2.9	2.1	1.4	0.01	—
Mean ±SE								0.10±0.03	5.8±2.9

N.D. : Not detected

Table 5-1 Clinical efficacy of Azthreonam on biliary tract infections (1) Cholecystitis

Case No.	Name	Age	Sex	Weight	Diagnosis / Complication	Pretreatment	Azthreonam Route	Dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect	GOT GPT pre.	GOT GPT post.
1	M.K.	72	M	50	Cholecystitis / GB-stone, CBD-stone		D.I.	1×2	3	6	*E. coli* *S. faecalis*	Poor	—		
2	T.Y.	41	M	67	Cholecystitis / GB-stone	CET	D.I.	1×2	3 (7)	6 (14)	→Negative	Good	—	42 43	19 32
3	S.K.	54	F	59	Cholecystitis / GB-stone, CBD-stone		D.I.	1×2	4 (12)	8 (24)	→Negative	Good	—	86 196	82 84
4	M.T.	43	M	70	Cholecystitis / DM	PIPC	D.I.	1×1 1×2	1 4	9	Negative	Good	—	293 136	4 12
5	S.T.	55	F	64	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×1 1×2	1 4	9	*S. epidermidis*	Good	—	24 34	25 38
6	K.M.	78	F	45	Cholecystitis / GB-stone, Hiatal hernia		D.I.	1×2	5	10	*E. coli* *S. faecalis* *Staphylococcus*	Good	—	41 33	115(48) 68(56)
7	H.I.	59	F	47	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	5	10	*S. faecalis* *α-Streptococcus*	Good	—	14 6	19 13
8	I.I.	56	F	48	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	5	10	Negative	Good	—	18 17	22 31

Table 5-2 Clinical efficacy of Azthreonam on biliary tract infections (1) Cholecystitis

Case No.	Name	Age	Sex	Weight	Diagnosis / Complication	Pretreatment	Azthreonam Route	Dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect	GOT GPT pre.	GOT GPT post.
9	N.N.	39	F	47	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×1 1×2	1 5 (8)	11 (15)	Negative	Excellent	—	8 6	11 9
10	S.M.	75	F	35	Cholecystitis / GB-stone	CTM	D.I.	1×2	6	12	*K. pneumoniae* (卄) *C. freundii*	Excellent	—	29 25	42 28
11	Y.F.	34	F	77	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	6	12	Negative	Good	—	30 27	70(37) 109(49)
12	S.M.	73	F	44	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	6	12	*E. coli* (卌) Anaerobes	Good	—	21 9	32 33
13	Y.T.	52	F	50	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2 1×1	5 2	12	Anaerobic GPB (+) → (−)	Good	—	23 24	18 20
14	T.S.	63	M	64	Cholecystitis / GB-stone	CZX	D.I.	1×1 1×2	1 6	13	Negative	Good	—	67 152	66 210
15	T.G.	54	F	67	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×1 1×2	1 6	13	Negative	Good	—		15 18
16	M.Y.	35	M	67	Cholecystitis / GB-stone	CPZ	D.I.	1×2	7	14	Negative	Good	—	26 44	28 40

Table 5-3 Clinical efficacy of Azthreonam on biliary tract infections (1) Cholecystitis

Case No.	Name	Age	Sex	Weight	Diagnosis / Complication	Pretreatment	Azthreonam Route	Dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect	GOT GPT pre.	GOT GPT post.
17	K.K.	52	F	60	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	7	14	Negative	Good	—	33 25	45 55
18	F.M.	53	F	48	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	7	14	*Staphylococcus*	Good	—	24 13	30 34
19	T.N.	39	M	78	Cholecystitis / GB-stone	CFX	D.I.	1×2	7	14	Negative	Good	—	43 38	29 41
20	N.H.	30	M	100	Cholecystitis / Hyperlipemia	ABPC MCIPC	D.I.	1×2	7	14	Negative	Good	—	53 61	71(20) 175(23)
21	S.A.	68	M	43	Cholecystitis / GB-stone CBD-stone	CPZ	D.I.	1×2	7	14	*E. coli* (+) *S. marcescens* (++) } → (−)	Good	—	20 23	17 20
22	H.A.	43	F	62	Cholecystitis /	CPZ	D.I.	1×2	7	14	*E. cloacae* (+) → (−)	Good	—	72 73	26 81
23	H.O.	36	M	45	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	7 (15)	14 (30)	→Negative	Good	—	498 278	33 41
24	S.K.	71	F	56	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	7	14	*A. calcoaceticus*	Good	—	26 20	22 17

Table 5-4 Clinical efficacy of Azthreonam on biliary tract infections (1) Cholecystitis

Case No.	Name	Age	Sex	Weight	Diagnosis / Complication	Pretreatment	Azthreonam Route	Azthreonam Dose (g)	Azthreonam Duration (day)	Azthreonam Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect	GOT GPT pre.	GOT GPT post.
25	T.I.	76	F	37	Cholecystitis / GB-Ca.		D.I.	1×2	7	14	*P. morganii* (++) *P. inconstans* (++) *K. pneumoniae* (++) *E. coli* → *Candida*	Good	—	17 7	25 19
26	Y.N.	67	M	65	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	7	14	*E. coli* (+++)	Good	—	38 138	21 14
27	S.H.	47	F	47	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	7	14	→ {*K. pneumoniae* (++) *S. faecalis* (++)}	Good	—	22 17	28 25
28	R.Y.	55	F	53	Cholecystitis / Myocardial infarction		D.I.	1×2 1×1	4 4	12	Negative	Good	—	29 17	20 14
29	C.F.	41	M	72	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	8	16	→ {*S. sanguis* (+) *Staphylococcus* (+)}	Excellent	—	12 12	30 76
30	H.Y.	50	F	50	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	8	16	*E. cloacae* (+) *K. pneumoniae* (+)	Good	—	25 32	15 22
31	T.N.	52	M	57	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	8	16	*E. coli* (+++) *S. faecalis* (+) → {*E. agglomerans* *P. aeruginosa*}	Good	—	71 101	56 75
32	T.Y.	38	M	62	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	8	16	*K. ozaenae* (+++) *E. cloacae* (+++) *E. agglomerans* (+++)	Good	—	22 31	20 23

Table 5-5 Clinical efficacy of Azthreonam on biliary tract infections (1) Cholecystitis

Case No.	Name	Age	Sex	Weight	Diagnosis / Complication	Pretreatment	Azthreonam Route	Dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect	GOT GPT pre.	GOT GPT post.
33	N.M.	76	F	40	Cholecystitis / Peritonitis		D.I.	1×1 1×2	1 8	17	*P. vulgaris* (+) *C. freundii* } → (−)	Good	—	27 31	37 43
34	T.K.	71	F	58	Cholecystitis / GB-stone, I.H.D.		D.I.	1×2 1×1	8 1	17	*E. cloacae* (卅) *K. pneumoniae* (+) *P. morganii* } → (−)	Good	—	24 9	18 8
35	K.Y.	56	F	50	Cholecystitis / GB-stone, Asthma		D.I.	1×2	9	18	→ Negative	Good	—	15 14	28 16
36	T.I.	79	F	43	Cholecystitis / Spondylitis deformans	CPZ	D.I.	1×2	9	18	*K. pneumoniae* (卅)	Good	—	26 13	20 8
37	S.M.	58	F	45	Cholecystitis / GB-stone, Liver cirrhosis		D.I.	1×2	9	18	*E. coli* (卅) *S. faecalis* (卅) *K. pneumoniae* (卅)	Good	—	20 7	28 9
38	S.S.	43	F	61	Cholecystitis / GB-stone		I.V. D.I.	1×2 1×2	4 5	18	→ *S. aureus* (+)	Good	—	8 15	7 9
39	N.K.	75	F	46	Cholecystitis / Hypertention, Myocardial infarction	CMX	D.I.	1×2	10	20	Unknown	Excellent	—	30 32	16 11
40	K.H.	73	F	58	Cholecystitis / GB-stone, CBD-stone		D.I.	1×2	11 (20)	22 (40)	→ { *S. faecalis* *C. perfringens* (+)	Excellent	—	1008 414	23 4

Table 5-6 Clinical efficacy of Azthreonam on biliary tract infections (1) Cholecystitis

Case No.	Name	Age	Sex	Weight	Diagnosis / Complication	Pretreatment	Azthreonam Route	Dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect	GOT GPT pre.	GOT GPT post.
41	K.H.	72	F	58	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	14	28	→ { *E. coli* (++), *K. pneumoniae* (+), *S. sanguis* (++), *S. intermedius* (++) }	Excellent	—	37 34	15 15
42	T.I.	46	M	58	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	14 (15)	28 (30)	→*E. cloacae* (+)	Good	—	27 19	76(29) 110(26)
43	Y.T.	57	M	68	Cholecystitis, bile peritonitis / GB-stone, DM		D.I.	1×2 1×3	1 4	14	Negative	Good	—	21 35	28 28
44	T.N.	49	M	60	Cholecystitis /	CTM CTX	D.I.	1×1 1×3	1 5	16	*E. coli* (+++) → (−)	Good	—	27 22	45 70
45	S.Y.	73	M	54	Cholecystitis / CBD-stone		D.I.	1×2 1×3	2 7	25	*E. coli* (+++) *P. vulgaris* *P. mirabilis* *Streptococcus*	Good	—	423 303	45 24
46	M.M.	80	M	50	Cholecystitis / Prostatic-Ca., CBD-stone, Urocystitis	LMOX	D.I.	2×1 2×2	1 4	18	*E. coli* (++), *S. faecalis* (+) } → (−)	Good	—	87 164	119(20) 224(20)
47	M.M.	70	M	70	Cholecystitis / Cerebral thrombosis		D.I.	2×2	7	28	Negative	Fair	—	22 25	23 35
48	F.F.	42	F	56	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	2×2	7	28	→Negative	Excellent	—	19 29	19 29

Table 5-7 Clinical efficacy of Azthreonam on biliary tract infections (1) Cholecystitis

Case No.	Name	Age	Sex	Weight	Diagnosis / Complication	Pretreatment	Azthreonam Route	Dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect	GOT GPT pre.	GOT GPT post.
49	S.A.	66	F	61	Cholecystitis / GB-stone V-P shunt		D.I.	2×2	9	36	→Negative	Good	—	43 56	59(12) 104(18)
50	S.O.	78	F	52	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	2×2 2×1	6 4	32	*E. cloacae* (卅)	Fair	—	19 15	49 50
51	M.K.	39	M	77	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	2×2 (2×1)	11 (15)	44 (52)	→Negative	Good	—	33 32	25 35
52	K.W.	55	F	54	Cholecystitis / GB-stone		D.I.	1×2	1	2	*C. freundii* →*S. faecalis*	Unknown	Rash	56 176 (withdrawal)	61 118

GB : Gallbladder
CBD : Common Bile Duct
I.H. : Intrahepatic
DM : Diabetes Mellitus
I.H.D. : Ischemic Heart Disease
GB-Ca. : Gallbladder-Cancer

Table 6-1 Clinical efficacy of Azthreonam on biliary tract infections (2) Cholangitis

Case No.	Name	Age	Sex	Weight	Diagnosis / Complication	Pretreatment	Azthreonam Route	Dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect	GOT GPT pre.	GOT GPT post.
53	T.U.	61	M	55	Cholangitis / GB-Ca.	CZX CBPC LMOX	D.I.	1×2	5	10	*S. marcescens* (+++)	Fair	—	21 32	29 56
54	Y.A.	68	M	68	Cholangitis / Mirrizi, post-PTC	OFLX PMPC	D.I.	1×2	5	10	*P. aeruginosa* (+) *F. meningosepticum* (++)	Poor	—	24 36	39 56
55	A.T.	59	F	48	Cholangitis / CBD-stone		D.I.	1×2	5	10	*K. pneumoniae* (+++) *C. freundii* (++)	Good	—	78 63	25 22
56	S.Y.	78	F	55	Cholangitis / Confluence stone		D.I.	1×2	7	14	*C. albicans* (+++)	Fair	—	61 49	42 24
57	K.S.	67	F	43	Cholangitis / GB-Ca.	MINO CPZ	D.I.	1×2	7	14	*A. xylosoxidans* (++)	Poor	—	58 51	78 65
58	F.B.	71	F	58	Cholangitis / GB-Ca.	CPZ	D.I.	1×2	7	14	*P. aeruginosa* (++)	Fair	—	68 28	59 32
59	S.F.	68	F	42	Cholangitis / CBD-stricture		D.I.	1×1 1×2	1 7	15	*E. coli* (++) *S. faecalis* (++)	Excellent	—	18 20	15 33
60	Y.K.	61	F	44	Cholangitis / —	CZX	D.I.	1×2	9 (14)	18 (28)	→*S. faecalis* (+)	Good	—	93 146	23 46
61	K.K.	50	M	58	Cholangitis / DM		D.I.	1×2	8 (18)	16 (36)	*S. faecalis* *K. pneumoniae* *E. coli*	Excellent	—	57 163	17 26
62	R.N.	80	F	42	Cholangitis / CBD-stone, CBD-Ca.	CMZ	D.I.	1×2	12	24	→*S. epidermidis* (+)	Fair	—	247 331	68 90

Table 6-2 Clinical efficacy of Azthreonam on biliary tract infections (2) Cholangitis

Case No.	Name	Age	Sex	Weight	Diagnosis / Complication	Pretreatment	Azthreonam Route	Dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect	GOT GPT pre.	GOT GPT post.
63	K.M.	78	F	57	Cholangitis / Cerebral arterial sclerosis	CTX	D.I.	1×2	12	24	*E. cloacae* (++) *E. agglomerans* (++) *S. faecalis* (+++)	Fair	—	48 29	69 31
64	S.M.	71	F	50	Cholangitis / GB-Ca.	CZX TOB	D.I.	1×3	4	12	*Serratia* (++) *S. faecalis* (++)	Good	—	66 58	39 54
65	T.S.	54	M	47	Cholangitis / CBD-stone	CET	D.I.	2×2	5	20	→ { *S. epidermidis* Y.L.O. *Micrococcus* }	Good	—	121 232	122 264
66	T.M.	58	M	52	Cholangitis / GB-stone, GB-Ca.	LMOX	D.I.	2×2	5	20	*S. faecalis* (++)	Fair	—	22 23	61(39) 59(42)
67	G.N.	64	M	59	Cholangitis / CBD-stricture		D.I.	2×1 2×2	2 4	20	*E. aerogenes* (++)	Good	—	122 311	82 188
68	S.M.	71	F	46	Cholangitis / I.H. CBD-stone		D.I.	2×1 2×2	1 8	34	*E. coli* (+++) *S. faecalis* (++) } → *S. faecalis*	Good	—	19 16	10 19
69	E.K.	32	F	80	Bile peritonitis / GB-stone		D.I.	2×2	8	32	*E. coli* (++) →(−)	Good	—	27 29	20 31

Table 7 Prophylatic efficacy of Azthreonam on biliary surgery

Case No.	Name	Age	Sex	Weight	Operation	Pretreatment	Azthreonam Route	Dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms	Adverse effect	GOT GPT pre.	GOT GPT post.
70	T.H.	59	F	46	Cholecystectomy		D.I.	1×2	4	8	Negative	Drug rash	17 13 (withdrawal)	12 6
71	S.O.	61	F	45	Choledocholithotomy	PIPC	D.I.	1×1 1×2	1 4	9	Negative	—	24 47	22 17
72	K.S.	28	M	58	Cholecystectomy		D.I.	1×2	5	10	Negative	—		
73	Y.K.	64	F	51	Cholecystectomy		D.I.	1×2	5	10	Negative	—		53 68
74	K.K.	50	M	63	Cholecystectomy		D.I.	1×2	5	10	Negative	—	18 30	25 58
75	H.I.	34	M	90	Cholecystectomy		D.I.	1×1 1×2	1 5	11	Negative	—	44 141	44 99
76	S.N.	65	M	55	Cholecystectomy	CMZ	D.I.	1×2	7	14	Negative	—	150 53	49 42
77	S.U.	62	M	80	Cholecystectomy		D.I.	1×2	7	14	Negative	—	18 23	35 50
78	M.N.	73	F	48	Cholecystectomy		D.I.	1×2	7	14	Negative	—	14 9	11 20
79	K.H.	63	M	73	Cholecystectomy		D.I.	1×2	7	14	Negative	—	25 14	27 49
80	H.M.	39	M	45	Cholecystectomy		D.I.	1×2	8	16	Negative	—	17 13	36 27
81	Y.H.	61	F	47	Cholecystectomy Choledocholithotomy Choledochoduodenostomy	FOM PIPC	D.I.	1×2	8	16	Negative	—	53 97	29 117
82	T.K.	56	M	59	Cholecystectomy		D.I.	2×2 2×1	7 (11)	28 (36)	Negative	—	44 52	52 84
83	T.T.	30	M	71	Cholecystectomy		D.I.	2×2 2×1	5 3 (9)	26 (28)	Negative	—	21 27	19 32

Table 8 Clinical efficacy of combination therapy with Azthreonam and other antibiotics

Case No.	Name	Age	Sex	Weight	Diagnosis / Complication	Azthreonam Route	Dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Pretreatment	Combination antibiotic	Isolated organisms	Adverse effect	GOT GPT pre.	GOT GPT post.
84	H.Y.	73	M	48	Cholecystitis / GB-stone	D.I.	1×2	5	10		CBPC	*E. coli* *S. faecalis* *Staphylococcus* *K. pneumoniae*	—	41 13	73(54) 56(54)
85	Y.T.	56	M	59	Cholecystitis / GB-stone	D.I.	1×1 1×2	1 5	11		SBPC	Negative	—	14 15	43 28
86	K.K.	30	F	49	Cholecystitis / GB-stone	D.I.	2×1 2×2	1 5	22		FOM	Negative	—	137 242	20 25
87	K.K.	69	M	47	Cholecystitis / GB-stone	D.I.	2×1 2×2	1 5	22	CZX	CBPC	*K. pneumoniae* (+)	—	86 93	61 71
88	K.S.	51	M	55	Liver abscess / GB, CBD-stone DM	D.I.	1×3	8	24	CEZ, CMZ, DKB, KM, ABPC, CDX, AMK	AMK	*P. asaccharolyticus* (+) *S. intermedius* (+)	—	82 59	95(26) 89(28)

やや有効6例，無効2例であり，その有効率は 52.9％であったが，抗生物質の使用されていない7症例では6例が有効（有効率 85.7％）であった（Table 6-1～2)。なお，術前炎症を思わせる所見に乏しく，手術時に細菌が検出されず，手術の目的が胆石症の治療であった 14 症例に対して投与された Azthreonam については臨床効果の判定からは除外し，感染予防使用例として取り扱った（Table 7)。他の抗菌剤併用の5例は Azthreonam については効果判定不能とした（Table 8)。なお虫垂炎性腹膜炎の1例に使用したが今回の検討からは除外した。

個々の症例における臨床症状の経過，胆汁中検出菌については Table 5～8 にまとめた。そのうち，代表的な症例を紹介する。

症例 10 は，10 年前に右乳房切断術を受けている 75 歳，35 kg の女性である。以前より時々心窩部痛を繰り返していたが，胃炎として治療されていた。2日前，強度の腹痛をきたし，腹膜炎として抗生物質投与を受けるも軽快せず，緊急入院した（Fig. 8)。腹腔内には大量の膿性腹水を認め，胆嚢内に 17 個の結石を認めた。胆汁からは *K. pneumoniae* (Azthreonam の MIC 0.2 μg/ml, 10^6 cell/ml, 以下同じ）を認めた。Azthreonam 1g，1時間点滴静注を，1日2回，6日間行ない，強度の腹膜炎症状を呈していたが，臨床症状は著しく改善し，白血球数は，16,700 から3日目に 6,700 となり，6日目に解熱し，7日目にドレーンも抜去できた著効例である。

症例 22 は，43 歳，62 kg の女性で，6日前から上腹部痛があり，2日前より疼痛は右季肋部に限局し，37.5℃ の発熱を伴ったため，緊急入院した。胆嚢壁は炎症性に肥厚し，炎症性胆汁を認め，大網の一部が癒着していた。術前2日間，CPZ 1日 4g を投与したが，術中採取した胆汁には *E. cloacae* を認め，CPZ の MIC は 10^8 cell/ml では 50 μg/ml，10^6cell/ml では 12.5 μg/ml であった。Azthreonam 1日 2g，30 分点滴静注にて7日間投与し，白血球数は術時の 11,600 および 12,300 から 5,900，CRP も 3.2 から 0.2 mg/dl となった有効例である。

症例 23 は，術前 Azthreonam 1日 2g，30 分点滴静注にて7日間投与し，手術時にはもはや細菌を認めなかった胆嚢炎症例である。術前，右季肋部痛と発熱を伴い，総ビリルビン値も 3.1 mg/dl と上昇していたが，投与後は白血球数も 13,900 から3日後に 6,500，CRP も 1.9 mg/dl から（−）となった。術後も Azthreonam を引き続き投与し，経過良好であった。

症例 25 は，76 歳，37 kg の女性で，1か月前より胸部痛，悪心，嘔吐があり，近医の往診を受けていたが入院を勧められた。胆嚢に *P. morganii*, *P. inconstans*, *K. pneumoniae* が多数検出されたが，いずれも Azthreonam の MIC は <0.05 μg/ml であり，1日 2g，7日間投与により，9日目の胆汁ではすべて消失していた。

症例 27 は，47 歳，47 kg の女性で，10 日前より上腹部痛と嘔吐，さらに2日間 39℃ の発熱があった。術前 Azthreonam 1日 2g，30 分点滴静注にて7日間投与し，3日目に解熱し，白血球は 4,900 と改善し，CRP

Fig. 8 Case 10, S. M., 75 y. o., F., 35 kg, Cholecystitis, Cholelithiasis

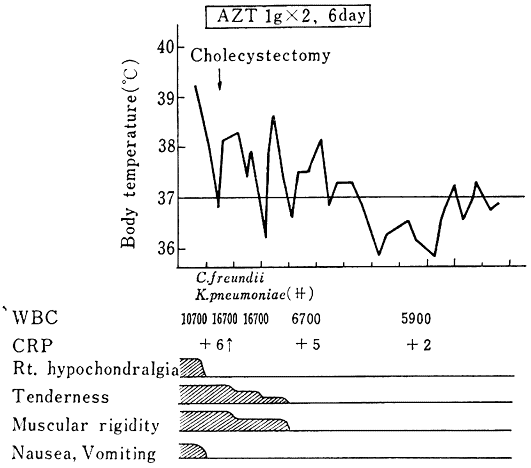
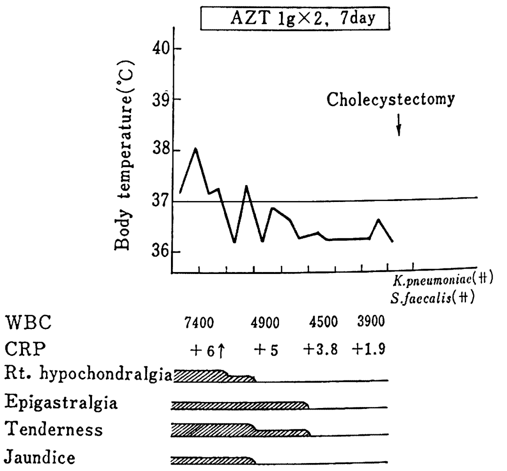


Fig. 9 Case 27, S. H., 47 y. o., F, 47 kg, Cholecystitis, Cholelithiasis



は +6 以上から直前に 1.9 まで改善した有効例である。ただし，手術時には，胆嚢中部で胆石が嵌頓し，胆嚢底部は粘膜壊死を伴い，膿汁の中に，*K. pneumoniae*, *S. faecalis* を認めた（Fig. 9)。

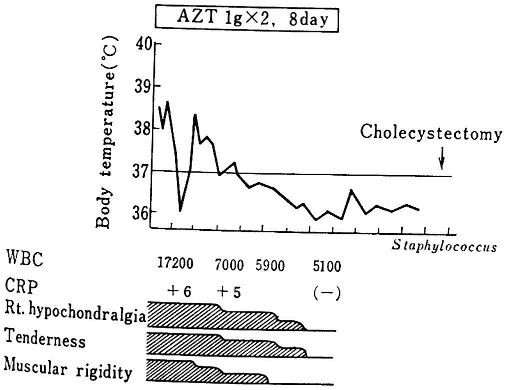
症例 29 は，41 歳，72 kg の男性で，2 日前に突然右季肋部痛，嘔吐をきたし，疼痛は持続し 38°C の発熱を伴った。入院と同時に，Azthreonam 1 日 2g，点滴静注にて 8 日間投与し，白血球数は 17,200 から 7 日目に 5,100，CRP も +6 から（−）となった（Fig. 10)。すべての症状は短期間に改善し，手術時に胆嚢壁は肥厚し，粘膜は壊死状であったが，菌は *Staphylococcus* sp. を僅かに認めたのみであった。

症例 35 は，36 歳，50 kg の女性で，2 日前より右季肋部痛が出現し右前胸部へ放散し，微熱を伴ったが，術前 5 日間，Azthreonam 1 日 2g，30 分点滴静注にて 9 日間投与し，37.4°C から平熱へ，圧痛および右季肋部も使用開始 4〜5 日目に消失し，手術時，菌は陰性となっていた症例である。

症例 36 は，79 歳，43 kg の女性で，3 日前より右季肋部痛と悪心をきたし，CPZ 1 日 4g，6 日間投与したが，38°C の発熱が持続し，白血球数は 13,100 から 9,200 になったのみで，CPZ の MIC は 10^8 cell/ml で 3.13 μg/ml，10^6 cell/ml では 1.56 μg/ml であったのにもかかわらず，*K. pneumoniae* を多数認め，手術と同時に，Azthreonam (MIC 0.05 μg/ml) 1 日 2g，180 分点滴静注にて 9 日間投与し，白血球は 18,200〜6,100 となった有効例である。

症例 39 は，10 年前，脳血栓を起し，高血圧症と心筋梗塞を合併した 75 歳，46 kg の女性で，10 日前より悪寒戦慄，高熱，右季肋部痛をきたしたが，心電図にて心筋梗塞の範囲が拡大していることが判明したので，

Fig. 10 Case 29, C. F., 41 y. o., M., 72 kg, Cholecystitis, Cholelithiasis



9 日間，CMX 1 日 2g の投与を受けるも解熱せず，白血球数は 15,700，CRP +5 が残存した。これに対し，Azthreonam 1 日 2g，60 分点滴静注にて 10 日間投与し，白血球数は 5,500，CRP は（±）まで改善し，1 週間目に症状も消失したので，危険な時期の手術を延期できた症例である（Fig. 11)。

症例 40 は，73 歳，58 kg の女性で，心窩部痛が 2 日前より出現し翌日には増強し，悪心，嘔吐，発熱を伴い，入院した。Azthreonam 1 日 2g，30 分点滴静注にて 11 日間投与し，白血球数は 12,800 から 3,800，CRP は +3 から +1 となり，3 日目にすべて症状は消失し，総ビリルビン値は 1.6 から 0.3 mg/dl と改善した胆嚢・胆管結石症例である（Fig. 12)。解熱効果が著しく，著効と判定したが，術後も引き続き，本剤を予

Fig. 11 Case 39, S. K., 75 y. o., F., 46 kg, Cholecystitis

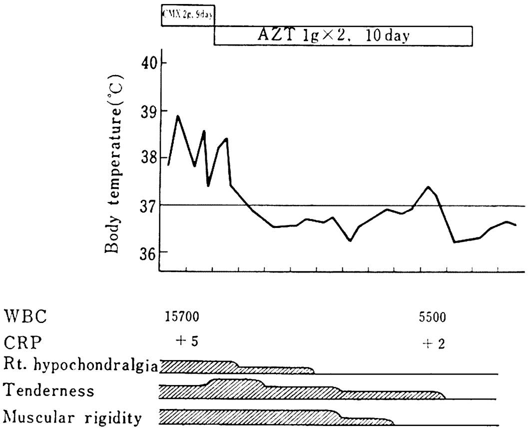
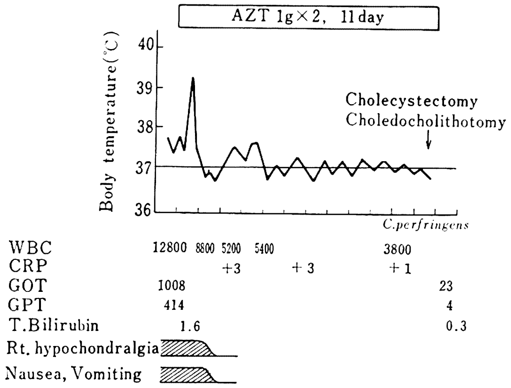


Fig. 12 Case 40, K. H., 73 y. o., F., 58 kg, Cholecystitis, Cholelithiasis



防的に投与した。胆嚢胆汁は既に無菌であったが，胆管胆汁に *C. perfringens* (MIC は 100 μg/ml) の存在を認めた。

症例 41 は，72 歳，58 kg の女性で，5 日前より発熱 37.5℃ と上腹部痛があり，胆石症と診断された。癲癇小発作のためアレビアチン 0.25 g を連用していた症例であるが，自覚症状が軽微な割には他覚的に急性腹膜炎症状を呈していたため，入院。Azthreonam 1 日 2 g 60 分点滴静注にて 14 日間投与後に，手術を施行した (Fig. 13)。胆嚢周囲の炎症は強く，胆嚢内に白色膿性胆汁を有し，胆嚢粘膜は壊死状であった。*E. coli*, *K. pneumoniae* (それぞれ MIC は 0.05 μg, 0.1 μg/ml) のほか，*S. sanguis* II, *S. intermedius* (それぞれ MIC は 50 μg, >100 μg/ml) が少数残存したが，臨床症状は 10 日目殆ど消失しており，解熱状態からみて著効と判定した。

症例 42 は，46 歳，58 kg の男性で，2 日前突然右季肋部痛をきたし，発熱，悪心があり，入院後，Azthreonam 1 日 2 g，点滴静注を開始し，8 日間投与した後，手術を行なった (Fig. 14)。3 日後に解熱し，白

Fig. 13 Case 41, K. H., 72 y. o., F., 58 kg, Cholecystitis, Cholelithiasis

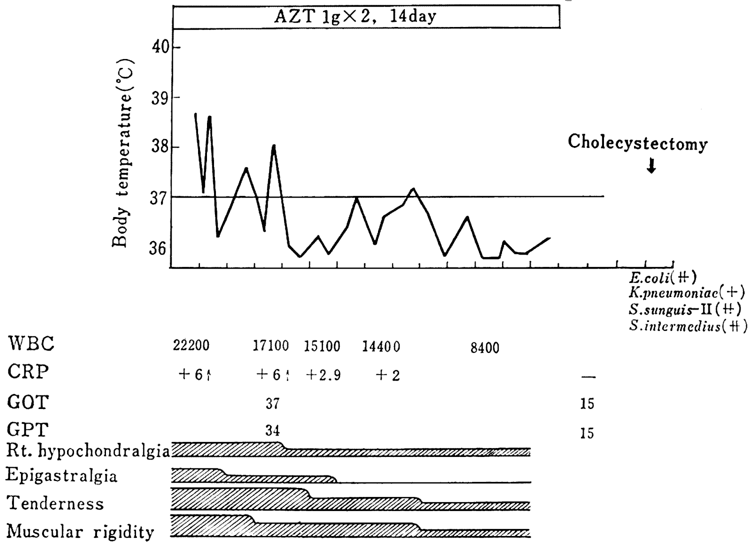


Fig. 14 Case 42, T. I., 46 y. o., M., 58 kg, Cholecystitis, Cholelithiasis

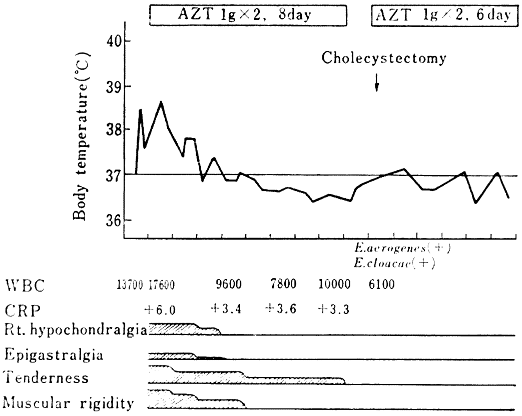
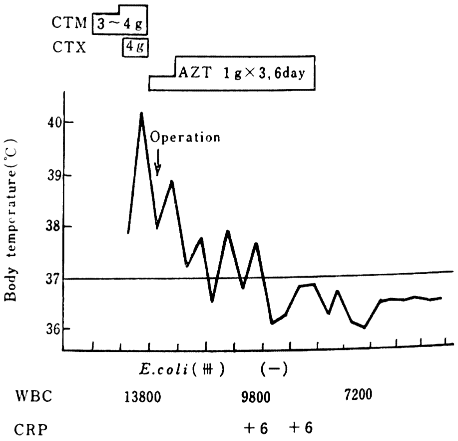


Fig. 15 Case 44, T. N., 49 y. o., M., 60 kg, Gangrenous, Cholecystitis, Peritonitis



血球数は 17,600 から 6,100, CRP も +6 から +3.3 となった。手術時には *E. cloacae* (MIC は 25 μg/ml) を少量認めたのみであった。

症例 44 は, 49 歳, 60 kg の男性で, 2 日前の夕刻突然心窩部仙痛をきたし, CTM 3g, 4g 各 1 日, CTX 4g, 1 日を投与するも, 解熱せず, 42℃ の発熱をきたし, 緊急手術を行なった。腹腔内には膿性腹水 200 ml を認め, 胆嚢底部に膿苔を認めた (Fig. 15)。胆嚢粘膜は壊死性であり, *E. coli* (MIC は 0.1 μg/ml) を多数認め, 直ちに Azthreonam 1 日 3g, 30 分点滴静注し, 延べ 6 日間にわたり投与した。5 日目に解熱し, 白血球数も 7,200 と著しく改善した。

症例 48 は, 42 歳, 56 kg の男性で, 以前に出張中仙痛発作をきたし, 保存的療法を受けていたが, 最近激しい仙痛発作を起し, 他院に入院した。転科時 37.8℃, 白血球数 14,400, CRP +3, 圧痛(卄), 筋性防禦 (卄) であり, 直ちに Azthreonam 2g, 1 日 2 回 60 分点滴静注にて 7 日間投与した後, 白血球数は 6,700, CRP ±, 自・他覚症状はすべて消失したので, 手術を施行した (Fig. 16)。胆嚢は蓄膿症を呈し, 胆嚢壁は, 発赤・浮腫著明であったが, 胆嚢胆汁には嫌気性菌, 好気性菌とも証明し得なかった。

症例 61 は, 50 歳, 58 kg の男性で, 3 日前の夕食後より悪心, 嘔吐, 腹痛が出現し, 一時軽減するも翌日には腹痛が増強し, 発熱をみたので入院。Azthreonam 1 日 2g, 30 分点滴静注にて 8 日間投与し, 白血球数は 13,400 から翌日に 8,900 となり, 症状も 2 日後に黄疸を除いて消失したが, 6 日目より再び発熱 37.5℃ をきたしたので, 手術を施行した (Fig. 17)。胆嚢に *S. faecalis* 少数, 胆管には *S. faecalis* 以外に *E. coli* と *K. pneumoniae* とを認めたが, 引き続き Azthreonam を投与し, 術後 1 週間目に白血球 7,900 となり, 治癒した。

症例 68 は, 71 歳, 46 kg の女性で, 胆嚢・胆外胆管・左葉外側区域にビリルビン石が充満していた肝内外結石症である。これに対し, 胆嚢摘出術と T-tube ドレナージと外側区域切除を行ない, Azthreonam 2g, 1 日 2 回, 点滴静注, 9 日間投与し, 多数検出された *E. coli* (MIC は <0.05 μg/ml) は 3 日目に消失したが, *S. faecalis* は 6 日後もなお検出された。

症例 87 は, *K. pneumoniae* が検出された胆嚢炎の 69 歳, 47 kg の男性で, Azthreonam 2g, 1 日 2 回点滴静注以外に CBPC 10g/日が併用されていたが, *K. pneumoniae* に対する Azthreonam の MIC は 0.05 μg/ml であり, retrospective には CBPC の併用が不必要であったと反省させられた症例である。

症例 88 は, 51 歳, 55 kg の男性で, 15 年前に総胆管十二指腸吻合術を受けているが, 左右肝管内に多数の結石を認める糖尿病合併肝内結石症である。他院で, CEZ, CMZ, KM, ABPC, AMK, DKB などを 15 日間投与されていた。これに対し, Azthreonam 3g/日と AMK 600〜800 mg/日を 8 日間併用するも, その検出菌は, *P. asaccharolyticus* (MIC は >100 μg/ml) と *S. intermedius* (MIC は 50 μg/ml) であり, 無効であった。

Fig. 16 Case 48, S. K., 42 y. o., M., 56 kg, Cholecystitis

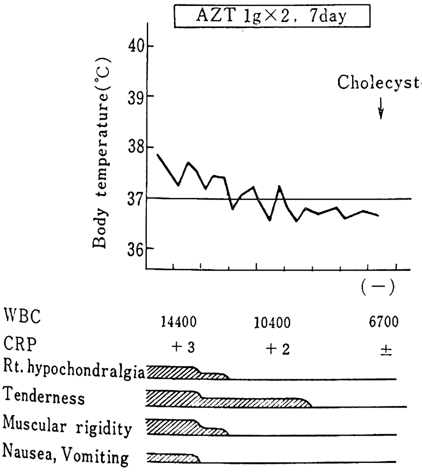


Fig. 17 Case 61, K. K., 50 y. o., M., 58 kg, Cholangitis, Cholelithiasis, Diabetes mellitus

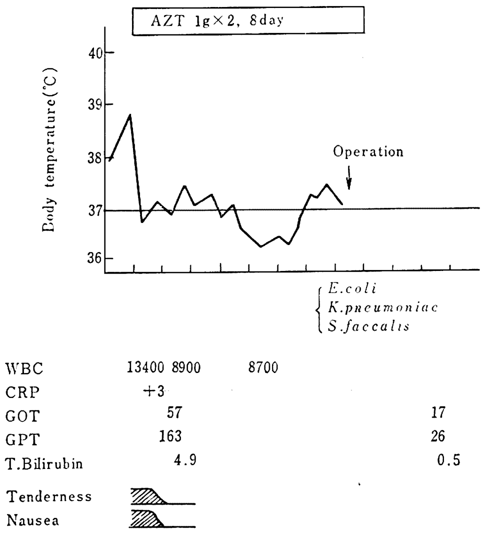


Table 9 Clinical effect of Azthreonam classified by causative organisms

Isolated organisms	Single infection: No. of strains	Single: Clinical efficacy Excellent	Single: Good	Single: Fair	Single: Poor	Single: Effective rate (%)	Mixed infection: No. of strains	Mixed: Clinical efficacy Excellent	Mixed: Good	Mixed: Fair	Mixed: Poor	Mixed: Effective rate (%)
E. coli	3		3			100	13	3	9		1	92.3
Klebsiella	1		1			100	10	3	7			100
Serratia	1			1			2		2			100
Proteus	1		1			100	4		4			100
Citrobacter							2	1	1			100
P. aeruginosa	1			1			1				1	
Enterobacter	4		3	1		75.0	6		4	2		66.7
Other GNB	2		1		1	50	1				1	
Subtotal	13		9	3	1	69.2	39	7	27	2	3	87.2
S. epidermidis	2		1	1		50	1		1			100
Staphylococcus	2		2			100	3	1	2			100
S. faecalis	2		1	1		50	13	2	9	1	1	84.6
Streptococcus							4	3	1			100
Other GPB	1		1			100	2	1	1			100
Subtotal	7		5	2		71.4	23	7	14	1	1	91.3
Anaerobe							1		1			100
Others (Fungi)	1			1			1		1			100
Total	21		14	6	1	66.7	64	14	43	3	4	89.1
Effective / Identified	37/47 (78.7%)	14/21 (66.7%) (GNR 9/13 (69.2%) Others 5/8 (62.5%))					23/26 (88.5%) (GNRs 7/8 (87.5%) GNR+Other 12/14 (85.7%) Others 4/4 (100%))					
Unknown	20/21 (95.2%)											
Total	57/68 (83.8%)											

IV. 細菌学的効果

全体としての臨床効果は，68 例中 57 例 83.8% であったが，起炎菌別臨床効果では，単独感染 21 例においては 66.7% であったが，かえって複数菌感染 26 例で有効率が 88.5% と優れていた（Table 9）。グラム陰性桿菌に限れば，21 例中著効 1，有効 15 例，有効率 76.2% であり，グラム陰性桿菌を含む症例でも，14 例中著効 3，有効 9，有効率 85.7% であった。投与日数を 7±2 日としてみると，1 日 2g 群 44 例では 39 例 88.6% の有効率であり，1 日 3〜4g 群 12 例中 10 例，有効率 83.3% と，全く差がなかった。

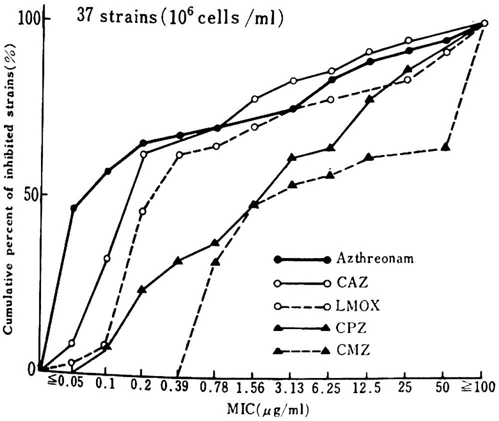
グラム陰性桿菌 37 株に対する各薬剤の MIC の累積百分率を Fig. 18 に示す。MIC が≦0.05 μg/ml のものは，Azthreonam のみが 17 株と圧倒的に多く，次いで MIC が 0.2 μg/ml のものは，CAZ が 24 株と Azthreonam の 24 株に匹敵し，LMOX が 17 株，CPZ が 9 株であり，CMZ は 0 であった。

また，得られた菌の Azthreonam，CMZ，CPZ，LMOX，CAZ の MIC を Table 10 にまとめた。Azthreonam は広範囲のグラム陰性桿菌に極めて強い抗菌力を示し，*E. coli*，*K. pneumoniae*，*Proteus*，*C. freundii*，*Serratia*，*P. aeruginosa* には，第 3 世代の cephem 系抗生物質に勝るとも劣らない抗菌力を示す。特に，*P. vulgaris*，*P. rettgeri*，*P. morganii* に他の薬剤より強い抗菌力を示した。

V. 副　作　用

予防投与を含めて 89 例中，発疹 2 例を認めた。1 例は，59 歳の女性（症例 70）に Azthreonam 1g，1 日 2 回投与を開始したところ，上膊内側に小紅斑を生じ，

Fig. 18 MICs of antibiotics against gram negative rods isolated from infected bile



掻痒感は著しくなかったが，次第に軀幹に拡大した。Azthreonam 中止後何ら処置することなく，10 日後に軽快した。

また，他の 1 例（症例 52）は，55 歳の女性に術前 Azthreonam 1g 静注時には何ら異常はなかったが，帰室後，Azthreonam 1g，1 時間点滴静注終了後まもなく，全身の発疹をきたしたので，中止した。ソルコーテフ 100 mg，クロールトリメトン静注し，翌日に発疹は消失した。その後，CZX を使用したが，異常はなかった。

血液検査異常として，好酸球増多や白血球数減少，血小板数減少を示した症例はなかった。また，血清生化学検査異常値として，GOT，GPT の上昇は全投与例（89 例）中 9 例に認められた。症例 6 は投与前の値が GOT 41，GPT 33 で投与 8 日後に 115，68 と上昇した症例であるが，投与終了後 8 日目には 48，56 に改善された。症例 11 は GOT 30，GPT 27 から投与 7 日後 70，109 に上昇したが，その後 37，49 まで改善された。症例 20 は GOT 53，GPT 61 が投与 15 日後に 71，175 となったが，その後 20，23 と正常化された。症例 42 は GOT 27，GPT 19 が投与 20 日後に 76，110 とかなり上昇したが 1 か月後には 29，26 と正常値に復した。症例 46 は GOT 87，GPT 164 と投与前値がかなり高く，投与 7 日後に 119，224 とさらに上昇したが投与終了後には GOT 20，GPT 20 とまったく正常化された。症例 49 は GOT 43，GPT 56 で投与 10 日後に 59，104 となりその後 12，18 と正常化された。症例 66 は GOT 22，GPT 23 が投与 7 日後に 61，59 となったが，投与終了後 39，42 まで改善されている。症例 84 は GOT 41，GPT 13 が投与 5 日後に 73，56 と上昇しその後 54，54 となり改善の傾向を示している。症例 88 は GOT 82，GPT 59 から投与 10 日後には 95，89 と上昇したが，投与終了後 26，28 と正常化している。以上のことから GPT の若干の上昇傾向が認められるが，いずれも手術，原疾患などによる一過性のもので Azthreonam による可能性はないと考えられる。また，血清クレアチニン値や BUN の上昇例もなかった。

VI. 考　　察

胆道感染症には，大きく分けて，急性胆嚢炎，急性胆管炎，肝膿瘍，胆汁性腹膜炎があるが，その主たる原因は，胆汁うっ滞とそれに加わる細菌感染である[5]。したがって，その治療に際しては，まず胆汁うっ滞の原因を除去するのを原則とする。しかし，同時に開始すべき化学療法剤の選択に際して必要な起炎菌の決定条件は，いまだ，確立されていない[6]。その理由として，①胆嚢炎や胆管炎における疼痛・発熱など感染症を疑わせる臨床

Table 10 MICs of antibiotics against isolated organisms

(10^6 cells/ml)

Isolated organism	Case No.	Azthreonam	CMZ	CPZ	LMOX	CAZ
E. coli	68	<0.05	0.78	0.1	0.2	0.1
	1	<0.05	0.78	0.1	0.2	0.1
	12	<0.05	0.78	0.2	0.2	0.1
	45	0.05	1.56	3.13	0.2	0.2
	41	0.05	1.56	0.1	0.2	0.1
	44	0.1	1.56	25	0.39	0.2
	37	0.1	3.13	3.13	1.56	0.2
	26	0.1	1.56	0.39	0.39	0.2
K. pneumoniae	27	<0.05	0.78	0.78	0.2	0.2
	25	<0.05	0.78	0.2	0.2	0.1
	30	0.05	0.78	0.78	0.2	0.2
	36	0.05	0.78	1.56	0.2	0.2
	34	0.05	0.78	0.2	0.2	0.1
	87	0.05	1.56	0.39	0.2	0.2
	84	0.05	0.78	0.2	0.2	0.1
	55	0.1	1.56	12.5	0.39	0.2
	41	0.1	1.56	1.56	0.39	0.2
	10	0.2	0.78	12.5	0.39	0.2
K. ozaenae	32	0.05	0.78	0.2	0.39	0.2
E. cloacae	22	0.2	12.5	12.5	0.39	0.2
	63	0.39	>100	1.56	1.56	0.78
	50	0.78	>100	1.56	0.78	0.78
	30	12.5	>100	25	3.13	12.5
	42	25	>100	100	12.5	25
	34	100	>100	100	50	>100
E. aerogenes	67	6.25	>100	100	50	6.25
C. freundii	55	0.2	>100	0.78	0.2	0.78
	33	50	>100	100	3.13	>100
P. vulgaris	33	<0.05	0.78	6.25	0.2	0.05
P. morganii	25	<0.05	6.25	0.39	0.1	<0.05
	34	0.05	12.5	3.13	0.1	0.1
P. inconstans	25	<0.05	3.13	0.2	0.05	<0.05
P. aeruginosa	54	3.13	>100	3.13	25	1.56
	58	6.25	>100	12.5	100	3.13
S. marcescens	53	6.25	>100	>100	>100	3.13
A. calcoaceticus	24	12.5	50	25	50	12.5
A. xylosoxidans	57	>100	>100	12.5	100	1.56

症状は胆道内圧上昇のみで起り得るので，感染の有無との関連性が明確でないこと[7]，②T-tube や PTCD から菌が検出されても，臨床的に疼痛・発熱などの炎症症状が認められず，*P. aeruginosa* など完全除菌しないままドレーンを抜去しても胆汁の流れが良好であるならば胆管炎は再燃しないこと[8]，③菌の上行性感染説に立脚すれば，胆道内は無菌であると考えてよいが，門脈血行性に肝を経て到達する場合には，ごく少量の細菌（腸内細菌）が生理的に存在することになり，その確認のために，ERC など直接採取法にて検索して決定するには，いまだ，嫌気性菌などの細菌培養症例数が少ないこと[9]などが挙げられる。しかし，通常，臨床的には菌量の面から，10^3 個/ml 以上あれば起炎菌とし[10]，抗生物質の投与によって，胆汁の細菌が陰性化するのを目標とする。

その際使用する化学療法剤の選択は，①副作用が少な

いこと，②肝臓や胆嚢組織および胆汁中移行が優れていること，③検出菌に対して強い抗菌力を有し，④β-lactamase に安定であることなどに基づいて行なわれるが[11]，胆汁の培養検査から細菌の種類が判明するまでには少なくとも 24 時間必要であり，菌の感受性まで知ろうとすれば，その上さらに 24 時間を必要とする現状では，初期治療はどうしても経験的なものにならざるを得ない[12]。したがって，病原菌およびその感受性の検索がよほど迅速，かつ詳細に行なわれない限り，化学療法剤の経験的選択は当分続くと思われ，胆汁中からの検出頻度の高い菌に優れた抗菌力を有する薬剤を選択するためには，平素から胆汁中細菌の検出頻度を熟知しておかねばならない[13]。

最近 15 年間に京都大学医学部附属病院にて胆汁中細菌の検出例の頻度を，菌の種類別にみると，*Klebsiella* が最も多く，*E. coli*，*Enterobacter* と続き，この 3 種類で 50% 以上を占め，グラム陰性桿菌が 76～80%，グラム陽性球菌が 17% であるが[14]，その年次的推移をみると，新しい cephem 系薬剤の繁用によって，*S. faecalis*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, さらに *Serratia* が増加しつつある[15]。あらゆる感染症に cephem 剤が選択されることが多くなってきたことから生じる腸内細菌叢の変化が，胆汁中検出菌にも次々と反映し，*S. faecalis* とブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が，今後ますます増加すると予測される。

さらに，T-tube や PTCD など胆管に留置されたドレーンから得た胆汁について，抗生物質投与による除菌率と菌交代現象について調査してみると，第 2，第 3 世代の cephem 剤が広く市販された 1981 年から 2 年間に，*E. coli* の除菌率は 72% と優れた成績であるが，*Klebsiella* だけは 29% と予想に反して低率に止まっている[16]。*Klebsiella* は，増殖し易い点や感染の頻度からみても，種々の組合せの複数菌感染に出現しており，同じ腸内細菌科の菌種と一緒に感染すると感染菌力が強くなり，残存した際には，*E. coli* よりも治癒し難いし，生体への障害も大きいという性格がある。

P. aeruginosa は閉塞性黄疸や難治性感染症例に多く検出されるが，この菌に対して，従来優れた抗菌力を示す薬剤が殆どなかったために，1 週間位で容易に菌交代現象を起し，また一度出現すると除菌され難い。特に同一症例の 2 回目以降の胆汁検査の成績を合わせると，その頻度は極めて高いといえる[17]。

米国スクイブ社では，細菌の生産するスルフォン酸で活性化されている単環性 β-lactam 剤の特異な基本骨格に種々な化学修飾を試み，Azthreonam を見出したが，考えられる大部分の N-1 位側鎖の変換を行ない，現在のところ Azthreonam よりも特に優れているというものはない[18]。その Azthreonam の特徴は，β-lactamase に強い抵抗性を示し，*E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を示すことである[1]。

P. aeruginosa に対する抗菌力は，第 3 世代の cephem 剤のうちでは CPM と CAZ が最もよく，殆ど GM に近い阻止力があるが，それでも *P. aeruginosa* に対する抗菌力はまだ不充分であり，かかる *P. aeruginosa* 感染の際に，最近の新しい cephem 剤のある種のものを用いた後，耐性 *P. aeruginosa* の異常繁殖を起した報告などから，特に *P. aeruginosa* に対して CAZ と同程度に抗菌力をもつことは，Azthreonam の大きな利点の一つである[19]。*P. aeruginosa* 感染症治療の難しさは，*E. coli* の場合には，β-lactam 剤が存在すれば，MIC 以下の濃度でも，補体や macrophage により協力的に殺菌できるが，*P. aeruginosa* の場合は，MIC 以下の濃度ではフィラメント化するだけであり，Azthreonam でも，少なくとも 4 MIC 以上の薬剤濃度がないと，たとえ補体の関与があっても殺菌できない点が治療困難に結び付いている[20]。

P. aeruginosa の感染防禦は，血清の殺菌物質や macrophage ではなく多核白血球であり，多核白血球の過酸化水素系の代謝産物で非常によく殺菌され，生体に障害を与える毒性物質の産生も *P. aeruginosa* が一番多く，好中球の食菌作用に対する抵抗性や，毒性物質の産生などのほかにも，抗体の産生機能にも影響を与え，非常に治癒し難い菌種といえる[21]。したがって，難治性感染症の起炎菌となり易い *P. aeruginosa* に対しては，そこに潜在する可能性のある限り，積極的に Azthreonam などを投与してそれを先に殺菌するか，または同時に殺菌してしまうという工夫がされてもよいのではないか。

しかし，Azthreonam の臨床投与例では菌の陰性化率はよいが，胆管炎での臨床効果が劣っていた。Azthreonam の一つの特徴は，グラム陽性菌に対する抗菌力が弱いことであり，我々の胆管炎症例が殆ど前投薬として各種 cephem 剤が使用されており，グラム陽性球菌に変化していたことも臨床効果と関係し，それらの 10 症例では 30% の有効率にとどまったが，前投薬のない 7 症例では 85.7% の有効率であった。したがって，臨床の立場では，グラム陰性菌だけに効く monobactam の出現は，今後，抗生物質の併用問題にも真剣に取り組むべき時代になってきたことを意味する[22]。特に注意すべきことは，このような monobactam を感染予防として漫然と乱用すると，グラム陽性菌の蔓延を助長する可能性が多分にある。

しかし，化学療法剤を選択する場合，抗菌スペクトルの狭いものを選ぶか，広いものを選ぶかについては，起炎菌が決定していない段階では，失敗を少なくするため，なるべく抗菌スペクトルの広いものを選んだ方がよいというのが常識とされている[23]。とはいえ，極端に広い抗菌スペクトルをもつ薬剤が，患者にとって一体有利なのか，不利なのか，早急に結論は出せない。すなわち，Azthreonam の臨床効果が，グラム陰性桿菌＋グラム陰性桿菌の組合せでは 87.5%，グラム陰性桿菌＋グラム陽性球菌でも 85.7% とその治癒成績に差のないことから，*S. faecalis* などの菌は附随的な存在かもしれないし，本来，抗生物質といえども薬剤として考えるならば，必要な作用のみを発揮すればよいはずであり，この意味から，むしろ抗菌スペクトルの狭い抗生物質でよいとも考えられ，最近の新しい cephem 系薬剤が，より強力な，またその抗菌スペクトルがより拡大したものへと開発されて行くのは，果して感染症治療の立場から望ましい方向といえるか疑問となってくる。

使用順位からも，*P. aeruginosa* に限られる CFS の適応と同様に，アミノ配糖体無効例に Azthreonam を使用するなど，グラム陰性桿菌感染であると確認した症例にのみ Azthreonam を使用するという考えもあるが，むしろ，米国では，Azthreonam と GM を併用すれば *P. aeruginosa* の MIC を 1/4 に下げ得るといわれ[24]，積極的に初回から使用すべきであろう。

しかし，Azthreonam の抗菌力は，10^4，10^6/ml ではよいが，菌量が多いと 10 MIC でも静菌的にしか作用しないなど，菌量の影響を受ける[25]。したがって，投与量の検討として，1回 2g に増量するよりも，血中濃度の半減期からすれば，その 1g でカバーできる時間は短いので，1日3～4回投与するのが理想的な使い方ではなかろうか。

また，胆汁中に存在する本来の病原菌が投与された化学療法剤に感受性があっても，同時に混在する他の菌が胆汁中に β-lactamase を産出していると，折角投与された薬剤が病巣あるいは菌体の作用点に到達するのを妨害され，抗菌力を充分発揮できなくなる[26]。その意味で，Azthreonam は，各種細菌産生の β-lactamase に対して安定であり，優れているといってよい。

一方，胆嚢炎とは細菌感染による浮腫・出血・炎症細胞浸潤が胆嚢壁組織内に生じることであり，その 90% 以上が胆石の胆嚢頸部嵌頓による胆嚢管閉塞に起因していることからも，抗生物質をいかに含んだ胆汁でも胆嚢内へ移行し難く，その化学療法に際しては胆嚢組織内への抗生物質の直接的な移行が重要である[27]。

マウスにおける 50 mg/kg 投与時の組織内分布から，肝への取り込みをみると，Azthreonam は，30 分後では 52.8 μg/g であり，CXM の 26.4 μg/g，CAZ 17.6 μg/g，CTX 15.6 μg/g よりも高く，さらに 60 分後では，Azthreonam は 34.8 μg/g であったが，CXM 8.8 μg/g，CAZ 15.2 μg/g，CTX は 0 であり，Azthreonam が最も高く，かつ，持続していた[28]。臨床的にも，Azthreonam 1g 静注時の胆嚢組織内濃度は，最高 96.9 μg/g，平均 13.4±5.0 μg/g とその抗菌力からみて充分な移行を認めた。

Azthreonam 1g 点滴静注終了時の最高血漿中濃度は平均 92.4 μg/ml で，その半減期は平均 1.92 時間で CPZ のそれに匹敵し，尿中へは6～7時間で，60% が排泄されたが，Azthreonam 1g 静注後2時間に採取したヒト胆嚢胆汁中濃度を測定した結果，胆嚢管開存例では，bioassay 法にて測定した5例で 28.1～212.5 μg/ml，HPLC 法にて測定した6例で 30～156 μg/ml，平均 84.6±17.8 μg/ml であり，また，胆嚢摘出時の胆管胆汁中濃度は 193 μg/ml と高かった。Azthreonam 1g 静注または 30 分～60 分点滴静注後の経時的胆汁中濃度測定にても，219.5 μg/ml，111.4 μg/ml の最高胆汁中濃度が得られ，その抗菌力からみて充分な移行が認められた。海外におけるヒト胆汁中移行に関する成績として MARTINEZ は，T-tube 挿入 10 例で Azthreonam 1g 静注にて 9.7～88.2 μg/ml の胆汁中濃度であると報告している[29]。

β-lactam 剤には，CTT の tautomer[30]，CBPZ の T-1982 A 体，B 体[31] など代謝体が知られているが，Azthreonam でも，成人男子の尿中に Azthreonam 1g 筋注にて 5～6% の水解物 SQ 26,992 が認められるが，^{14}C 標識 Azthreonam をヒト健康男子志願者に投与した際，その尿中半減期は 25 時間と未変化体より排泄速度が遅いことが指摘されている[32]。しかしこれの生物活性はない。ラットに ^{14}C 標識 Azthreonam 50 mg/kg を投与した際には，尿中未変化体の Azthreonam は投与量の 57%，水解物は 10%，未確認物質は 2% であり，胆汁中には未変化体の Azthreonam は投与量の 8%，水解物は 1%，未確認物質は 7%（胆汁中放射性物質の 44%）認められている[33]。72 時間目には，大部分の組織中濃度は極めて低いレベルにまで低下したが，ラットの腎臓と肝臓には比較的高濃度の放射能が残っており，代謝体と考えられる[34]。我々の行なった臨床における Azthreonam 1g 静注後の胆汁中移行は，6～7 時間で未変化体が投与量の 0.05%～1.93%，平均 0.60%，代謝体 SQ 26,992 はその 1/6 の 0.10%であった。尿中排泄は未変化体が投与量の 41.7%～84.7%，平均 67.4%，代謝体 SQ 26,992 はその 1/10 の 5.8% であった。

アミノ配糖体は近位尿細管に非常に親和性があり，長時間滞留し，腎毒性があることは周知の事実であるが，Azthreonam も，動物においてであるが，300 mg/kg 投与で，腎臓では尿細管上皮細胞の空胞化および腫大が，肝臓では肝細胞の軽度な腫大と空胞化あるいは好塩基性・多核肝細胞が認められていることから[1]，臨床例でも大量投与は慎重でなければならない。

さらに，Azthreonam は全化学合成品であるとはいえ，β-lactam 剤の一つには違いなく，わが国では，1,521例中血圧低下1例，胸部圧迫感3例が経験されており，そのうち1例はショックに近い症例であったことからも，副作用には充分注意すべきであろう[1]。

現在市販されている第3世代 cephem 系薬剤の胆汁移行は，CPZ>CTT>CMX>CZX>LMOX>CTX の順に良好である。しかし，胆汁中移行の良好な cephem 系薬剤は3位に tetrazol thiomethyl 基を有しており，副作用として antabuse 様作用が知られており，特に，悪性腫瘍患者に対して行なわれるアルコールブロックやアルコール含有鎮静剤の経口投与などによる医原性 antabuse 様発作に注意すべきである。かかる際には，それらの基をもたない Azthreonam を用いればよい。

以上，胆道感染症では，胆汁排泄が比較的よく，かつ β-lactamase に安定または抵抗性を有し，しかも毒性の低い薬剤を第一選択とすべきであるが，monobactam 系薬剤である Azthreonam がアミノ配糖体系薬剤と同程度の効果が充分に期待でき，かつその有効量と中毒量の幅が広いことは，アミノ配糖体系薬剤に比べて有利な点であり，グラム陰性桿菌感染例の多い胆道感染症にも期待される薬剤の一つであろう。

文　献

1) 第30回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウム，Azthreonam (SQ 26,776)，東京，1983
2) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH, N. H. GEORGOPAPADAKOU & J. S. WELLS: Monobactamsmonocyclic β-lactam antibiotics produced by bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 8(S-E): 1～16, 1981
3) LIVERMORE, D. M. & J. D. WILLIAMS: In-vitro activity of the monobactam, SQ 26,776, against Gram-negative bacteria and its stability to their β-lactamases. J. Antimicrob. Chemother. 8 (S-E): 29～37, 1981
4) SWABB, E. A.; M. A. LEITZ, F. G. PILKIEWICZ & A. A. SUGERMAN: Pharmacokinetics of the monobactam SQ 26,776 after single intravenous doses in healthy subjects. J. Antimicrob. Chemother. 8 (S-E): 131～140, 1981
5) 谷村　弘：胆道感染症。臨床と研究 59: 3238～3244, 1982
6) 谷村　弘，斎藤　徹，日笠頼則：胆道感染症。外科 44: 1249～1257, 1982
7) 谷村　弘，高橋　裕，日笠頼則：胆道感染症と臓器障害。臨床と細菌 9: 281～287, 1982
8) 谷村　弘：医療行為に関連した感染症，胆管ドレナージ。感染症学雑誌 55: 751～753, 1982
9) 谷村　弘：臨床細菌検査-肝・胆道。臨床検査 27: 1268～1276, 1983
10) 谷村　弘，他：胆道感染症の化学療法(XXV)-胆汁中薬剤濃度と細菌数の相関性に関する cross-over 比較試験について。Chemotherapy 32: 458～470, 1984
11) 谷村　弘，斎藤　徹，日笠頼則：胆道感染症の化学療法。医学と薬学 5: 35～40, 1981
12) 谷村　弘，小林展章，日笠頼則：感染症をおこしたらどうするか—胆嚢炎，胆管炎。臨床外科 37: 1515～1520, 1982
13) 谷村　弘：胆道感染症の化学療法。カレントテラピー 1: 1683～1692, 1983
14) 谷村　弘，斎藤　徹，日笠頼則：化膿性肝膿瘍の化学療法。臨床と細菌 9: 146～152, 1982
15) 小林展章，谷村　弘，日笠頼則：胆道感染症。医学と薬学 7: 1091～1097, 1983
16) 谷村　弘：肝・胆道感染症。綜合臨床 32: 1781～1784, 1983
17) 谷村　弘：老齢者の感染症，肝・胆道感染症（外科）。Geriatric Medicine 21: 2145～2149, 1983
18) PARKER, W. L.; C. M. CIMARASTI, D. M. FLOYD, W. H. KOSTER, W. C. LIU, P. A. PRINCIPE, M. L. RATHNUM & W. A. SLUSARCHYK: Monobactams: isolation and structure determination. J. Antimicrob. Chemother. 8 (S-E): 49～55, 1981
19) PERCIVAL, A.: E. THOMAS, C. A. HART & P. KARAYIANNIS: *In-vitro* activity of monobactam, SQ 26,776, against Gram-negative bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 8 (S-E): 49～55, 1981
20) YOURASSOWSKY, E.; M. P. VAN DER LINDEN, M. J. LISMONT & F. CROKAERT: Growth curve patterns of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* submitted to different SQ 26,776 concentrations. J. Antimicrob. Chemother. 8 (S-E): 89～96, 1981
21) 谷村　弘：難治性疾患のパラメーター (2)。胆道感染症 10: 233～240, 1979
22) 谷村　弘：外科領域における抗生物質の体内動態。石山俊次編，感染症叢書Ⅵ，術後感染症，医典社，101～116頁，1984
23) 谷村　弘：抗生物質の胆汁中移行。Chemotherpy 31: 998～999, 1983
24) TANAKA, S. K.; R. A. SCHWIND, B. F. MINASSIAN, L. LALAMA, D. P. BONNER & R. B. SYKES: Synergistic activity of aztreonam-aminoglycoside combinations against antibiotic resistant

and susceptible aerobic gram negative bacilli. 23rd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (Abstr. 31) : 85, 1983

25) PARADELIS, A. G. ; G. A. STATHOPOULOS, G. N. SALPIGIDES & G. CRASSARIS : Antibacterial activity of Aztreonam-a synthetic monobactam-a comparative study with 13 other antibiotics. Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. 5 : 375～383, 1983

26) 谷村 弘：抗生物質の胆汁移行に関する2～3の問題点。腹部外科感染症セミナー 3：54～65, 1983

27) 谷村 弘：胆嚢炎。清水喜八郎, 西村忠史編, 症例による化学療法の実際, 229～239頁, 中外医学社, 1982

28) Azthreonam (SQ 26, 776) 概要, 84頁, 日本スクイブ社, 1983

29) MARTINEZ, O. V. ; J. U. LEVI & R. G. DEVIN : Biliary excretion of aztreonam in patients with biliary tract disease. Antimicrob. Agents Chemother. 25 : 358～361, 1984

30) 谷村 弘, 他：胆道感染症の化学療法 (XII)-Cefotetan (YMo 9330) の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行ならびに臨床効果について。Chemotherapy 30 (S-1) : 796～816, 1982

31) 谷村 弘, 他：胆道感染症の化学療法 (XVI)-T-1982 の胆汁中移行と胆汁における安定性。Chemotherapy 30 (S-3) : 175～189, 1982

32) SWABB, E. A. ; S. M. SINGHVI, M. A. LEITZ, M. FRANTZ & A. A. SUGERMAN : Metabolism and pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects. Antimicrob. Agents Chemother. 24 : 394～400, 1983

33) KRIPALANI, K. J. et al. : Disposition of [^{14}C] Aztreonam in rats, dogs and monkeys. Antimicrob. Agents Chemother. 26 : 119～126, 1984

34) Azthreonam (SQ 26, 776) 概要, 79頁, 日本スクイブ社, 1983

CHEMOTHERAPY IN BILIARY TRACT INFECTION (XXIII): CLINICAL EFFICACY OF AZTHREONAM WITH SPECIAL REFERENCE TO CONCENTRATION IN BILE AND GALLBLADDER TISSUE

HIROSHI TANIMURA, NOBUAKI KOBAYASHI, TOHRU SAITO, TOMONOBU SATO, WU-FANG HUANG, KEISUKE YOSHIDA and YORINORI HIKASA
Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

RYOHEI HORI, KATSUHIKO OKUMURA, ICHIMONJI SAITO and AKIRA KAMIYA
Department of Pharmacy, Kyoto University School of Medicine

TAKESHI KUYAMA, MAKOTO SHIRAHA, YOU KASAHARA, HIROYA UMEMURA, TAKAAKI SUDO, KIICHI NAKAO, YUKIKAZU YAMADA and MASAHIKO TAKEMOTO
Second Department of Surgery, Kinki University, School of Medicine

TOSHIHIKO AKI and HISASHI TAMURA
Department of Surgery, Takashima Hospital

MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA, MITSUTOSHI YUN, YASUTAKE MINE and FUMIAKI YOTSUMOTO
Department of Surgery, Maizuru Municipal Hospital

HITOSHI KATO and KAZUMASA INOUE
Department of Surgery, Takeda Hospital

HIROMI MATSUMOTO, HIROSHI OTANI and TERUO TAKUMA
Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

YOSHINOBU NISHIJIMA, TOSHIO KAMATA, MICHIO KIMOTO and TAIZO TANAKA
Department of Surgery, Yamatotakada Municipal Hospital

KIMIO HENMI and YOSHIHARU SAKAI
Department of Surgery, Ako Municipal Hospital

HIROYASU HASHINO and FUMIO RAI
Department of Surgery, Shinko Hospital

SABURO KATAOKA and SHIGEAKI KANOU
Department of Surgery, Kobe Kaisei Hospital

SHIGEO UEKI, IWAO KANEKO, MOTOYASU NAITO, KOUICHI SHIMA and MASANORI YOSHIDA
Department of Surgery, Toyooka Hospital

EIICHIRO YAO and AKIO HIGUCHI
Department of Surgery, Hyogo Tsukaguchi Hospital

KEIZO ISHII and NOBORU HORIBE
Department of Surgery, Shin Kouri Hospital

SHINICHI NAGAMINE and SATOSHI ONISHI
Department of Surgery, Wakayama Red Cross Hospital

AKIRA INOUE and KAZUHIRO MATSUI
Department of Surgery, Takayama Red Cross Hospital

TOSHIAKI ISHIKAWA, YOSHIKAZU TAKAMINE and MASAHIRO NISHINO
Department of Surgery, Kobe Central Municipal Hospital

IZUMI MARUYAMA
Department of Surgery, Kansai Denryoku Hospital

TAKEO TANAKA and KEIICHI MISE
Department of Surgery, Fukui Red Cross Hospital

TAKASHI YOKOTA
Department of Surgery, Hikone Municipal Hospital

Azthreonam (AZT), which has an entirely new chemical structure, shows excellent antibacterial activity against Gram-negative rod organisms. A basic and clinical study of the efficacy of AZT was conducted in 88 patients with biliary tract infections.

1) The concentrations of AZT in the gallbladder tissue were determined by HPLC and bioassay method after 1 g bolus injection. The maximum and mean levels in the tissue were 96.9 μg/g and 13.4±5.0 μg/g, respectively. The plasma concentration was 200.4±15.9 μg/ml 5 minutes after the administration. The maximum biliary concentration was 212.5 μg/ml with a mean of 84.6±17.8 μg/ml 2 hours after the administration.

2) The concentrations of AZT in plasma, bile and urine were measured at various time intervals in 14 patients who were treated with 1 g of AZT intravenous drip infusion or bolus injection. Two patients showed much higher concentrations in bile, 219.5 and 111.4 μg/ml, than those in plasma. However, in other 12 patients bile concentration was from 10.3 to 55.1 μg/ml.

3) A metabolite of AZT, SQ 26,992, was detected in bile and urine. AZT and its metabolite excreted in bile were 0.60% and 0.10% of the administered dose, respectively, and 67.4% and 5.8% in urine, respectively.

4) The therapeutic effect of AZT was excellent in 7, good in 41, fair in 2, poor in 1 and unknown in 1 of the 52 cases with cholecystitis. It was excellent in 2, good in 7, fair in 6 and poor in 2 of the 17 cases with cholangitis. As a whole, clinical cure was obtained in 57 (83.8%) of 68 patients.

None of the 89 patients who were treated with AZT (including 14 who were administered prophylactically, 5 of combination therapy and 1 of peritonitis were unknown in clinical effect) showed any adverse effects or remarkable abnormal laboratory test results except two, in whom the treatment had to be discontinued due to systemic eruption.

The above results indicate that AZT which is highly excreted in bile and penetrated in gallbladder tissue can be used in biliary tract infections with excellent cure rate.