

Azthreonom (SQ 26, 776) の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討

松田 静治・柏倉 高・野島美知夫・伊藤 哲

順天堂大学医学部産婦人科

江東病院産婦人科

Monobactam 系抗生剤である Azthreonom の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を試みた。

抗菌力試験では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* における本剤の MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下と優れた MIC を示し, *P. aeruginosa* に対する抗菌力も認められた。

本剤の母児間移行や婦人性器組織内移行は良好で, 1.0g 静注後臍帯血清中への移行は高く, かつ羊水中移行も投与 9 時間後まで増加する傾向が認められた。

本剤の臨床応用として, 子宮内感染(産褥熱, 子宮内膜炎), 子宮付属器炎, 淋疾(頸管炎など), および尿路感染症(腎盂腎炎, 膀胱炎)計 19 例に 1 日 2.0g 静注または点滴静注し, 淋疾の 4 例をはじめ全例有効の成績を収めた。副作用には特記すべきものを認めなかった。

Monobactam 系の抗生剤である Azthreonom (AZT) は, 米国スクイブ社で開発された新しい注射用抗生剤である。

本剤は下記の構造 (Fig. 1) をもち, 各種の β -lactamase に極めて安定で, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を発揮することが指摘されている。

また本剤は静注, 点滴静注により高い血中濃度が得られ, 体内で代謝されず尿中に排泄される。今回, 我々は AZT の提供を受け, その有用性を検討する目的で臨床分離菌に対する感受性試験ならびに母児間移行, 性器組織内移行を検討するほか, 産婦人科領域感染症に対する臨床応用を行なったので, 以下その成績を報告する。

I. 抗菌力試験

性器感染症, 尿路感染症由来のグラム陰性桿菌のうち, *E. coli* 25 株, *K. pneumoniae* 20 株, *P. aeruginosa* 12 株, *P. mirabilis* 12 株を用い AZT の抗菌力試験を日本化学療法学会標準法で実施し, MIC を Cefmetazole (CMZ), Cefoperazone (CPZ) ならびに Cefazolin (CEZ) と比較した。

成績は Table 1 のとおりで, 接種菌量はいずれも 100 倍希釈 (10^6 cells/ml) として検討を行なった。

分離菌のうち *E. coli* の MIC は大部分の株が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, 対照の 3 薬剤より抗菌力の極めて強い結果が得られた (Table 1)。

K. pneumoniae の場合も *E. coli* とほぼ同様の感受性分布を示し, 対照薬剤より MIC は極めて低く, 殆どが 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。

P. mirabilis は全株 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC で CPZ より 4~8 倍以上抗菌力が強い。

P. aeruginosa における本剤の MIC は 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に感受性の peak があり, 他剤との比較では CPZ に類似性が認められる。

II. 母児間移行

AZT の母児間移行を検討する目的で妊娠 38 週, 42 週の産婦 10 例に分娩前, 本剤を 1.0g 1 回静注し, 胎児娩出時に臍帯血, 羊水と母体血(肘静脈血)を採取し, 濃度を測定した。以上 10 例は, いずれも正常分娩例である。

濃度の測定は *E. coli*, NIHJ JC-2 を検定菌とするカップ法で行ない, 培地は Mueller Hinton 寒天 (榮研) を使用し, 希釈にはリン酸緩衝液 (pH 7.0), Monitrol I (血清) を用いた。

成績は Table 2, Fig. 2 のとおりで, 材料採取までの時間は注射後 15 分から 9 時間である。

Fig. 1 Chemical structure of Azthreonom

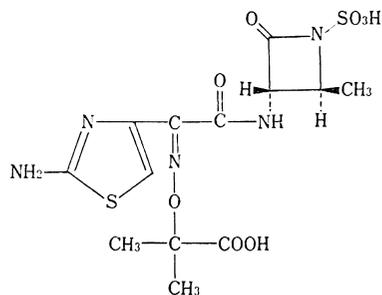


Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates (MIC)

<i>E. coli</i> (n=25)											
	($\mu\text{g}/\text{ml}$)										
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Azthreonom	19	4	1	1							
CPZ	3	7	5	6	2	1	1				
CMZ			6	11	6	1		1			
CEZ				1	5	11	4	1	1		2

<i>K. pneumoniae</i> (n=20)											
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Azthreonom	17	2		1							
CPZ	2	4	7	5	1	1					
CMZ				6	8	3	3				
CEZ				2	10	6	1	1			

<i>P. mirabilis</i> (n=12)											
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Azthreonom	12										
CPZ			2	7	2		1				
CMZ					2	7	3				
CEZ						2	6	3	1		

<i>P. aeruginosa</i> (n=12)											
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Azthreonom					1	5	4	1	1		
CPZ						4	5	1	2		
CMZ											12

Table 2 Transplacental transfer of Azthreonom (1 g, i.v.)

Case No.	Name	Age (yr)	Preg. weeks (w)	Sampling after AZT administration	Mother blood ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Umbilical blood ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Amniotic fluid ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
1	I.K.	31	38	15 min.	100.0	21.88	
2	Y.L.	27	39	9 hr.	1.56	2.93	7.04
3	A.H.	31	41	3 hr. 25 min.	9.77	9.77	2.84
4	M.F.	26	42	2 hr. 10 min.	15.63	10.94	
5	T.S.	22	39	1 hr. 35 min.	23.44	20.32	1.66
6	M.O.	30	38	2 hr. 15 min.	10.16	10.16	2.84
7	T.T.	24	39	1 hr. 5 min.	20.32	29.69	2.15
8	H.A.	31	38	3 hr.	12.5	12.5	2.74
9	K.M.	33	40	3 hr. 50 min.	5.29	9.35	
10	Y.A.	31	42	50 min.	50.0	28.14	

Fig. 2 Transplacental transfer of Azthreonom

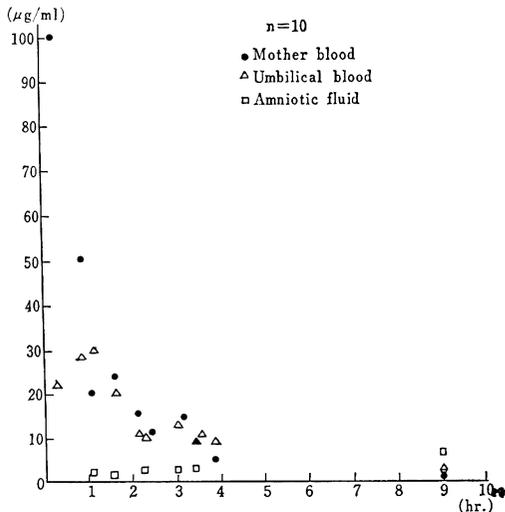


Table 3 Azthreonom tissue level (i.v., 1 g)

Name, Age (yr)	T.Y. 43	T.T. 46	E.S. 39	T.F. 50
Sampling after AZT administration	1 hr. 20 min.	2 hr. 40 min.	2 hr. 10 min.	3 hr. 20 min.
Venous blood	29.69	18.75	20.32	13.29
Arterial blood	29.69	20.32	20.32	13.29
Portio	28.16	8.22	0.8	0.76
Uterine cervix	12.12	8.60	8.22	0.76
Myometrium	10.20	3.72	1.37	1.66
Endometrium	11.34	7.84	5.08	5.84
Ovarium	7.44	0.80		4.88
Oviduct	17.20	10.58		2.56

(µg/ml or µg/g)

本剤投与後の経胎盤移行は良好で経胎盤移行率は高い。すなわち、投与後1時間前後の母体血清中濃度は20~50 µg/ml, 2時間前後 10~15 µg/ml, 3時間 12 µg/ml, 4時間前後 5 µg/ml の値を示すが、臍帯血清中濃度は1時間前後で 28 µg/ml, 2時間前後で 10 µg/ml, 3時間前後 12 µg/ml, 4時間前後 9 µg/ml となり、これ以降では9時間後 3 µg/ml と、母体血清中より高濃度を示した。また、羊水中への移行を6例で検討したが、約1時間後の 2.1 µg/ml から時間の経過とともに、羊水濃度の上昇をみ、9時間後の検査例では 7.0 µg/ml の羊水濃度を測定し得た。

III. 婦人性器内移行

子宮筋腫にて、子宮全摘術を施行した4例を対象に本

剤 1.0g 静注投与後の各種性器組織内への本剤の移行を検討した。材料採取時間は1時間 20分~3時間 20分である。濃度の測定法は前項に準じた。

成績は Table 3 のとおりで、本剤は子宮各部位(頸部、陰部、筋層、内膜)、血液と卵巣、卵管への移行は良好であった。

IV. 臨床応用

AZT を産婦人科領域における骨盤内感染症、尿路感染症、計 19 例に使用して、1日投与量は、2.0g 点滴静注群 15 例、2.0g 静注群 3 例、1日 1.0g 筋注 1 例で静注の投与方法は1時間点滴、3分間の静注を実施した。

治療効果の判定は骨盤内感染症では、発熱、下腹痛、子宮、子宮付属器などの局所所見ならびに検出菌の消長と白血球数、CRP、血沈などを参考とし、以上の主要自覚所見(細菌学的効果を除く)が3日以内に著しく改善されその後治癒に至ったものを著効、また同様の所見が同時期に改善され、その後同様に治癒に向ったものを有効とし、投与4日以降で効果の認められないものを無効とした。また尿路感染症では尿中細菌の消長、自覚症状の改善、尿沈渣所見(膿球)をもとに判定した。

以上の成績の一覧を示すと Table 4, 5 のとおりである。

1. 子宮内感染, 子宮付属器炎

産褥子宮内感染 3 例(産褥熱 1 例を含む)、子宮内膜炎+子宮付属器炎 3 例、子宮付属器炎 2 例、子宮内膜炎 1 例、計 9 例に1日 2.0g、4~5 日間投与し、全例有効の結果を得た。

以下主なる症例を略述する。

症例 1 S.K., 23 歳, 産褥子宮内感染。

双胎分娩後微熱がつづき、その後胎盤遺残を認め、内膜搔把を施行、AMPC 1.5g 投与後も発熱(38°C 台)、下腹部、子宮体部の圧痛を認め、本剤を投与した。本例では投与前子宮内より *E. coli* (AZT MIC 0.1 µg/ml 以下) と、*P. mirabilis* (AZT MIC 0.1 µg/ml 以下) を分離し、白血球数 11,700 CRP 4(+) であった。AZT 1日 2.0g(静注、分2)の投与後、2日目に解熱し、自他覚所見も軽快に向った。なお、5日後の子宮内培養は陰性であった。

症例 2 S.S., 21 歳, 産褥子宮内感染。

妊娠 41 週で前期破水、軟産道強靱を合併、児娩出後産褥 5 日目より発熱、下腹痛と悪露の軽度悪臭を認めたため、本剤 1日 2.0g(点滴、分2)投与による治療を行なった。投与前の子宮内培養で *E. coli* (AZT MIC 0.1 µg/ml 以下) と *Peptococcus* が分離されている。治療経過は3日目に解熱するほか、悪露所見、下腹痛、

Table 4-1 Summary of Aztreonam clinical trial (No.1)

Case No.	Name	Age (yr)	Diagnosis	Dosage (g)			Pathogen		History	Effect	Side effect
				Daily (Route)	Days	Total (g)	Pre-dose	Post-dose			
1	S.K.	23	Puerperal intrauterine infection	2.0 (I.V.)	4	8.0	<i>E. coli</i> (+) <i>P. mirabilis</i> (+)	(-)	fever and uterine tenderness after twin delivery WBC 11,700	(+)	(-)
2	S.S.	21	Ibid	2.0 (D.I.)	5	10.0	<i>E. coli</i> (+) <i>Peptococcus</i> (+)	<i>S. faecalis</i>	fever, lochia WBC 10,400 CRP 4+ → 2+	(+)	(-)
3	Y.N.	32	Puerperal fever after cesarean section	2.0 (D.I.)	5	10.0	<i>Klebsiella</i> (+) <i>Enterobacter</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)	Decrease	fever, pain in lower abdomen, lochia WBC 13,000 → 9,200 CRP 6+ → 3+	(+)	(-)
4	H.T.	45	Endometritis	2.0 (D.I.)	6	12.0	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>Peptococcus</i> (H)	<i>Peptococcus</i> (+)	slight fever, pain in lower abdomen (reduced) uterine tenderness (reduced) WBC 9,600 → 6,200	(+)	(-)
5	M.F.	34	Endometritis, Right adnexitis	2.0 (D.I.)	5	10.0			pain in lower abdomen, tenderness in the uterine, phyma in egg size in right adnexa WBC 11,600 → 6,200 CRP 4+ → (-)	(+)	(-)
6	N.K.	33	Endometritis, Left adnexitis	2.0 (D.I.)	5	10.0			abdominal pain, tenderness in left adnexa WBC 10,100 → 4,500 CRP 3+	(+)	(-)

Table 4 - 2 Summary of Azthreanam clinical trial (No. 1)

Case No.	Name	Age (yr)	Diagnosis	Dosage (g)			Pathogen		History	Effect	Side effect
				Daily (Route)	Days	Total (g)	Pre-dose	Post-dose			
7	H.K.	34	Endometritis Adnexitis	2.0 (D.I.)	4	8.0	<i>Klebsiella</i> (+)	<i>S. faecalis</i>	lower abdominal pain, fever tenderness in uterus, pain in adnexa, WBC 9,400 → 8,400	(+)	(-)
8	K.F.	36	Adnexitis	2.0 (D.I.)	4	8.0	(-)	(-)	fever, lower abdominal pain, tenderness in adnexa	(+)	(-)
9	Y.S.	40	Left adnexitis	2.0 (D.I.)	5	10.0			febricula, lower abdominal pain, tenderness in phyma (egg size) in right adnexa WBC 15,700 → 3,200 CRP 6+ → 1+	(+)	(-)
10	M.Y.	34	Cervicitis, Adnexitis	2.0 (D.I.)	5	10.0	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	fever, lower abdominal pain, pustular leukorrhea, tenderness in adnexa	(+)	(-)
11	J.Y.	34	Cervicitis	1.0 (D.I.)	5	5.0	<i>N. gonorrhoeae</i>	(-) incubated 3 days after administration	leukorrhea (-)	(+)	(-)
12	T.L.	21	Cervicitis	2.0 (D.I.)	3	6.0	<i>N. gonorrhoeae</i>	(-)	pathogen disappeared 3 days after treatment, pustular leukorrhea her husband under treatment	(+)	(-)

Table 5 Summary of Azthreonam clinical trial (No.2)

Case No.	Name	Age (yr)	Diagnosis	Pathogen		Dosage (g)			Subjective/Objective finding		Urinary Sedimentation		Effect	Side effect
				Before	After	Daily (Route)	Days	Total	B	A	B	A		
1	K.T.	71	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	—	2.0 (D.I.)	4	8.0	+	—	+	—	+	—
2	N.W.	34	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	—	2.0 (D.I.)	5	10.0	+	—	+	—	+	—
3	N.K.	37	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	—	2.0 (D.I.)	4	8.0	+	—	+	—	+	—
4	I.N.	25	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	—	2.0 (I.V.)	5	10.0	+	—	+	—	+	—
5	J.W.	29	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	—	2.0 (D.I.)	5	10.0	+	—	+	—	+	—
6	T.I.	47	Cystitis (post oophoro- cystectomy)	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	—	2.0 (D.I.)	4	8.0	+	—	+	—	+	—
7	Y.O.	34	Urethritis	<i>N. gonorrhoeae</i>	—	2.0 (I.V.)	3	6.0	+	—			+	—

A : After, B : Before

子宮体部の圧痛も消失ないしは軽快をみ、本剤有効と判定した。なお5日後の子宮内培養では、*S. faecalis* が少数分離されている。

症例3 Y.N., 32歳, 産褥熱。

前期破水, 微弱陣痛による帝切後, 38°C 台の発熱が続き, 下腹痛を訴えるほか子宮体部の圧痛が認められた。白血球数 13,000, CRP 6(+) で悪露はやや臭気を帯び増量し, 子宮収縮は不良で, 悪露より *K. pneumoniae*, *Enterobacter* と *S. epidermidis* を分離した。本剤1日 2.0g (点滴, 分2) 5日間投与を行ない, 3日後解熱し, 上記の分離菌は3日後の検査で減少をみた。

症例7 H.K., 34歳, 子宮内膜炎, 子宮付属器炎。

発熱, 下腹痛を訴え, 子宮体部と子宮付属器に圧痛抵抗を有し, CEX 投与で効果なく, 入院した症例である(白血球 9,400, CRP 4(+))。本例では子宮内培養で *K. pneumoniae* が分離され, 本剤1日 2.0g (点滴, 分2) 投与で治療を行ない, 3日後に解熱, 下腹痛も軽快するほか, 局所所見にも著明な軽快, 改善がみられた。治療後は子宮内培養で *S. faecalis* が分離されている。

このほか, 子宮内膜炎を合併した子宮付属器炎, および子宮付属器炎や, 子宮内膜炎の各例(症例4, 5, 6, 8, 9)とも本剤の投与により, いずれも有効と判定した。

2. 淋疾

今回 AZT を淋疾4例に使用する機会を得, 全例有効

であった (Table 4, 5)。すなわち, 淋菌性頸管炎3例に対し, 本剤1日 2.0g (分2) の点滴ならびに1日 1.0g (分1) の筋注を3~5日間行なった結果, 2~3日後の頸管内培養でいずれも淋菌陰性を証明し, 膿性帯下の消失をみた。

症例10 M.Y., 34歳, 頸管炎, 子宮付属器炎。

本例は淋菌性頸管炎とこれによる子宮付属器炎の合併例である。38°C 台の発熱と強い下腹痛を訴え, 両側付属器の圧痛抵抗が強く, ダグラス窩にも多少抵抗がみられた。膿性頸管帯下と腔壁の発赤が認められ, 白血球数 20,000, CRP 6(+) であった。また細菌培養で頸管から *N. gonorrhoeae*, 腔内から *N. gonorrhoeae* のほか β -*Streptococcus*, *Peptococcus* が分離された。本剤1日 2.0g (点滴, 分2) の投与で治療を開始, 2日後には, 細菌消失をみ, 3日後に解熱, この他の自他覚所見も漸次, 軽快, 消失に向った。本剤ではその後6日目の頸管培養では, *S. faecalis* と *S. epidermidis* が分離された。

その他淋菌性尿道炎の1例も1日 2.0g 静注(分2) 3日間の投与で有効(菌消失)と判定した。

3. 尿路感染症

尿路感染症の使用経験は6例である。すなわち *E. coli* を起炎菌とする腎盂腎炎5例, 膀胱炎1例に1日 2.0g (点滴5例, 静注1例) 4~5日間投与し, 症状の速やか

な消失とともに尿中菌の消失をみ、全例有効であった。

4. 臨床成績のまとめと副作用

以上 19 例に対する AZT の臨床応用の成績は全例に効果が認められ、細菌学的効果も性器、尿路感染症を合わせて 10 例に菌消失を認め、治療後菌交代したものが 3 例認められている。

本剤投与による副作用には特記すべきものを認めていない。さらに、投与前後の肝機能 (GOT, GPT, Al-P)、腎機能 (BUN, 尿蛋白など) を検討した例については特に異常所見を認めなかった。

V. 考 按

近年、セフェム系抗生剤の開発が著しいが、ここに報告する Azthreonom は抗菌スペクトル、抗菌力、 β -lactamase に対する安定性などの点で従来の抗生剤とは若干異なる特徴を有する新しい monobactam 剤である¹⁾。

我々が産婦人科領域の臨床分離株について行なった抗菌力試験からみると、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する本剤の MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下と極めて強い抗菌作用があり、CPZ, CMZ より数倍以上も MIC が低く、抗菌作用は強力である。本剤はさらに、報告によると *P. vulgaris*, *P.morganii* や *S. marcescens*, *Enterobacter* 群や *N. gonorrhoeae* に対する感受性効果も大であり、*P. aeruginosa* に対しても抗菌力が CPZ と同様認められる²⁾。

我々の今回の実験では嫌気性菌に対する抗菌試験を実施できなかったが、好気性の各種グラム陽性菌に対すると同様本菌に対する感受性効果は期待できないとされている。これらの点が monobactam 剤の一つの特徴であろう。

AZT の血中濃度であるが、1.0g 静注の場合 bioassay で 15 分値約 98 $\mu\text{g/ml}$, 30 分値約 70 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間値約 50 $\mu\text{g/ml}$ と報告されており、CAZ とほぼ類似した濃度推移がみられている^{1,3)}。尿中排泄も良好であり、1.0g 静注後の 6 時間までの回収率は約 65% と報告されている¹⁾。また我々は女性性器内へ早い時間での移行を認めているが、そのほか母児間移行を我々が 10 例で検討した結果、1.0g 静注時臍帯血清中へは比較的早い時間から本剤は移行しており経胎盤移行率が高いほか、羊水中への移行も経時的に増加する傾向を示す結果が得

られている。

次に Azthreonom の臨床応用として性器感染症、尿路感染症の 19 例における本剤の成績を検討した。すなわち産褥子宮内感染 3 例 (産褥熱 1 例を含む)、子宮内膜炎+子宮付属器炎 3 例、子宮付属器炎 2 例、子宮内膜炎 1 例、淋疾 (頸管炎 3 例、尿道炎 1 例) 4 例、腎盂腎炎 各 5 例、膀胱炎 1 例に本剤 1 日 2.0g (1 例のみ 1.0g) の点滴乃至静注 (1 例筋注) を行ない、全例に臨床効果が認められ、有効であった。

骨盤内感染症では分離菌が本剤感受性菌である対象菌種 (*E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* など) であるものが大部分であるため、菌消失など AZT の細菌学的効果が良好であるほか、淋疾、尿路感染症 (全例に *E. coli* を分離) において全例菌消失が認められている。

本剤のシンポジウムにおける産婦人科疾患の有効率は 81.9% (59/72) と報告されており、投与方法としては点滴または静注で 1 日 2.0g 投与が一般的な用量と考えてよい。以上のことから本剤感受性菌による性器感染症 (骨盤内感染症、外性器感染症) と尿路感染症ならびに淋疾に対する本剤の使用意義は十分に認められるところである。ただここで指摘したいのは、産婦人科領域の性器感染症では嫌気性菌の分離頻度が高いことと、嫌気性菌を含む複数菌感染の多いことが特色であり⁴⁾、この点抗グラム陰性桿菌用の抗生剤といえる本剤と嫌気性菌に有効な薬剤との併用が問題となり、かかる適応が症例によっては必要であると考えられる。

副作用については注射後の異常を含めて、肝腎障害など特に問題となる点は認められていない。

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, Azthreonom (SQ 26, 776), 東京, 1983
- 2) 松田静治, 古谷 博, 丹野幹彦, 柏倉 高: Cefoperazone の産婦人科領域における基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 28 (S-6): 779~788, 1980
- 3) 松田静治, 柏倉 高, 倉林道男, 野島美知夫: Ceftazidime の産婦人科領域における検討. *Chemotherapy* 31 (S-3): 766~771, 1983
- 4) 松田静治: 骨盤内感染症. 産婦人科の実際, 31 (6): 959~963, 1982

AZTHREONAM (SQ 26, 776) : FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAKURA, MICHIO NOJIMA and TETSU ITO

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

MICs of Azthreonom were 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less against 25 strains of *E. coli*, 20 strains of *K. pneumoniae* and 12 strains of *P. mirabilis*. Also Azthreonom demonstrated antibacterial activities against 12 strains of *P. aeruginosa*.

Azthreonom provided a good transplacental passage and a good distribution into the female genital organs. Transmigration of Azthreonom into the umbilical serum was high, and that into amniotic fluid inclined to be increased up to 9 hours after the intravenous administration of Azthreonom at 1.0 g.

Azthreonom was effective in all 19 patients with intrauterine infection, infections of the uterine adnexa gonorrhoea, and urinary tract infection when Azthreonom was administered by intravenous injection or drip injection at a daily dose of 2.0 g.

No abnormality observed by administration of Azthreonom in hepatic functions (GOT, GPT, Al-P) and renal function (BUN, urinary protein and others).