

Azthreonam (SQ 26,776) の産婦人科領域における基礎的・臨床的研究

張 南薫・青木一石・陳 威伸・渡辺博子

吉田 清・森山修一・武田 仁

昭和大学医学部産婦人科学教室

福永完吾

大平総合病院産婦人科

国井勝昭

国井産婦人科病院

出口浩一

東京総合臨床検査センター 研究部

新しい monobactam 系抗生物質 Azthreonam (AZT) について産婦人科領域で検討を行ない、以下の結果を得た。

臨床分離菌に対する抗菌力は、グラム陰性桿菌に対し優れた MIC 値を示し、その MIC₉₀ は、*E. coli* 0.2 µg/ml, *K. pneumoniae* 0.05 µg/ml, *C. freundii* 50 µg/ml, *E. cloacae* 12.5 µg/ml, *P. aeruginosa* 6.25 µg/ml, *S. marcescens* 0.39 µg/ml であり、他の第3世代 cephem 系抗生物質と同等またはそれ以上の抗菌活性であった。

AZT 1g 静注後の骨盤内性器組織内濃度を測定した。子宮動脈血清中に最高 50.0 µg/ml が認められ、各組織中には 0.4~28.16 µg/g の幅広い移行が認められたがバラツキが多かった。

AZT 1g 静注後の臍帯血、羊水中移行を測定した。移行は良好で母体血清中濃度に比例し、主なグラム陰性桿菌の MIC 値を上回る濃度が得られた。

産婦人科的感染症に対し、1回 1g, 1日2回投与で、20例中16例(80%)の疾患別臨床効果、42%の疾患別細菌学的効果を得、有効菌種に対しては81.8%の細菌学的効果を得た。副作用はなかった。

Azthreonam (SQ 26,776, 以下 AZT) は、米国スクイブ社で開発された monobactam 系抗生物質である。本剤は L-threonine から全化学合成された β-lactam 単環を有する新しいタイプの構造をもつ抗生物質である¹⁾。

本剤の抗菌力の特徴としてはグラム陰性の桿菌および球菌に対して強い抗菌力を示し、グラム陰性菌産生の各種 β-lactamase および dehydropeptidase に対し極めて安定であることである。しかし、グラム陽性菌、嫌気性菌に対しては抗菌力が弱い¹⁻³⁾。

本剤は注射により投与量に比例した高い血中濃度が得られ、その半減期は 1.6~2.0 時間とされている。体内では代謝されず未変化のまま尿中に高率に排泄され、蓄積性はない¹⁻³⁾。

われわれは本剤について、産婦人科領域での検討を行ない、結果を得たので、以下に報告する。

I. 実験方法

AZT の試験管内抗菌力は産婦人科病由来の臨床分離菌種 6 種 118 株について日本化学療法学会標準法に準じ MIC を Cefmetazole (CMZ), Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX), Ceftazidime (CAZ) を比較薬剤として測定した。

AZT の濃度測定には *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とする寒天平板カッピング法により行ない、標準曲線は血清は Monitrol I, 他は pH 7.0 のリン酸緩衝液 (M/10) を希釈液として作製した。

組織内濃度は子宮筋腫で単純子宮全摘術施行症例に術前 AZT を投与し、摘出後の子宮、付属器など各組織を分離採取し、濃度測定まで -20°C で凍結保存した。

経胎盤移行性は分娩前の産婦に本剤を投与し、分娩時、臍帯血、羊水、および母体血を採取し遠心分離後、上清を凍結保存して測定した。

臨床試験は産婦人科領域の感染症を対象とし、昭和 57

年9月より58年9月までの間に昭和大学関連施設に入院した患者を対象として治験を行なった。

II. 成績

1. 試験管内抗菌力

E. coli に対する AZT の MIC は 10^6 接種で 0.05 ~ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、 10^8 接種では 0.1 ~ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、ピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあった。他4剤に比べ、最も MIC が低く抗菌力が優れていた (Fig. 1, 2)。

K. pneumoniae に対する AZT の MIC は5剤中最も優れ、 10^6 接種で 0.025 $\mu\text{g/ml}$ に、 10^8 接種で 0.5 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれピークがあった (Fig. 3, 4)。

C. freundii に対する AZT の MIC は 0.1 ~ 100 $\mu\text{g/ml}$ の間に広く分布してピークを欠き、5剤中ではほぼ中間の抗菌力を示した (Fig. 5, 6)。

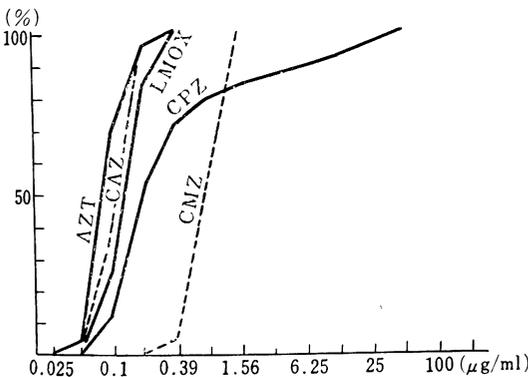
E. cloacae に対する AZT の MIC は 10^6 接種では LMOX に次ぎ、 10^8 接種では最も MIC 値が低く、そのピークは 0.2 ~ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 7, 8)。

P. aeruginosa に対する AZT の MIC は CAZ とほぼ同程度で両者とも最も良く、 10^8 接種では MIC のピークは 0.39 ~ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、 10^6 接種では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 9, 10)。

S. marcescens に対する AZT の MIC は最も優れ、

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

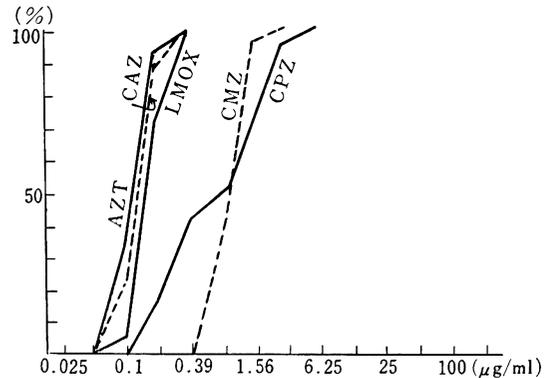
E. coli 24 strains (10^6 cells/ml)



Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
AZT	1	15	7	1								
CMZ				1	12	11						
CPZ		3	9	5	2	1		2	1	1		
LMOX		6	14	4								
CAZ		9	14	1								

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

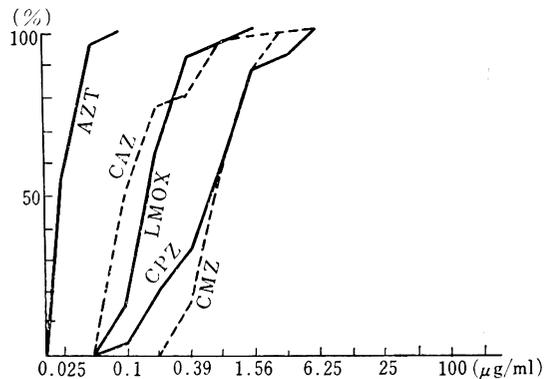
E. coli 24 strains (10^8 cells/ml)



Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
AZT		8	14	2								
CMZ					9	14	1					
CPZ			4	6	2	5	2	1		2	1	1
LMOX		1	16	7								
CAZ		5	16	3								

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

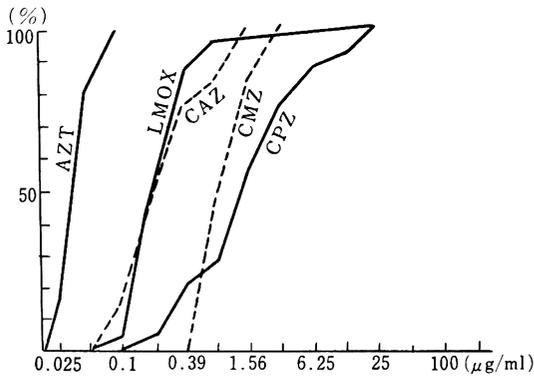
K. pneumoniae 25 strains (10^6 cells/ml)



Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
AZT	13	11	1										
CMZ					4	10	9	2					
CPZ			1	5	6	5	4	1			1	1	
LMOX			4	12	7	1			1				
CAZ		1	11	7	1	4	1						

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

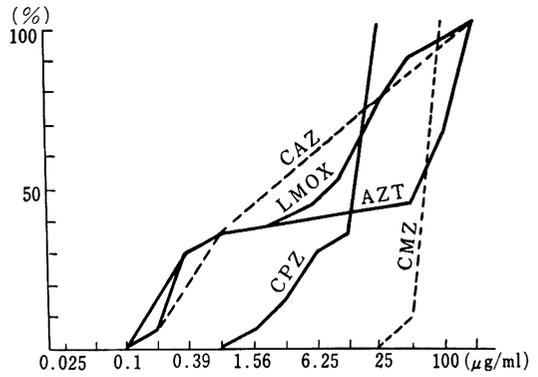
K. pneumoniae 25 strains (10^8 cells/ml)



Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
AZT	4	16	5										
CMZ						12	9	4					
CPZ				1	4	3	6	5	3	1			2
LMOX			1	11	10	2					1		
CAZ			4	14	1	2	4						

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

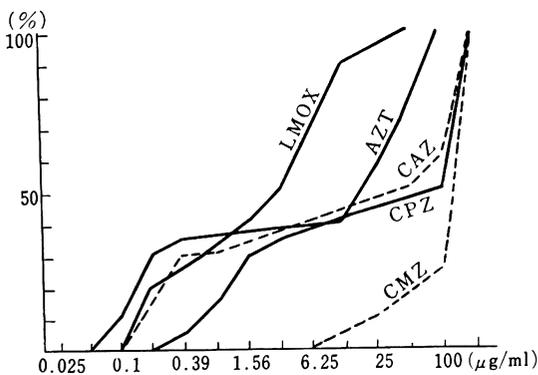
C. freundii 20 strains (10^8 cells/ml)



Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
AZT		3	3	1							2	4	7
CMZ											2		18
CPZ					1	2	3	1	13				
LMOX		1	5	1		1	1	2	4	3	1	1	
CAZ		1	3	3									13

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

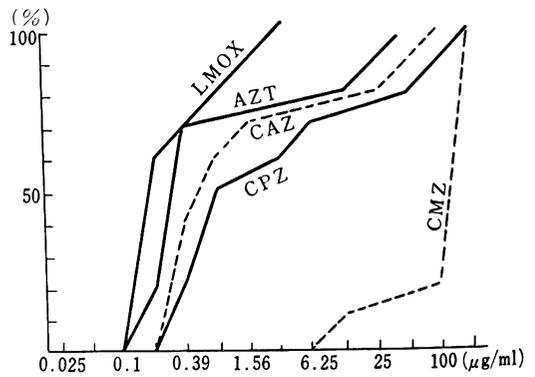
C. freundii 20 strains (10^6 cells/ml)



Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT	2	4	1					1	3	4	5	
CMZ							1	1			3	15
CPZ			1	2	3	1					3	10
LMOX		4	3		1	2	4	4	1	1		
CAZ		3	3	1						3	2	8

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

E. cloacae 10 strains (10^6 cells/ml)



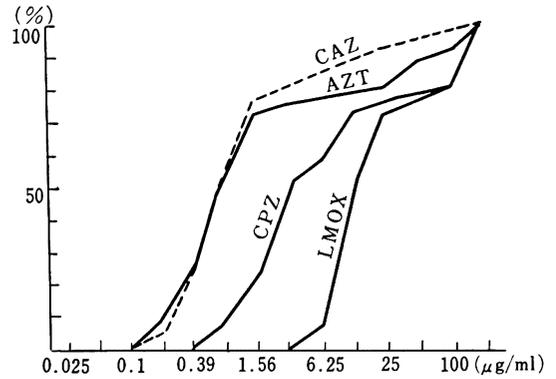
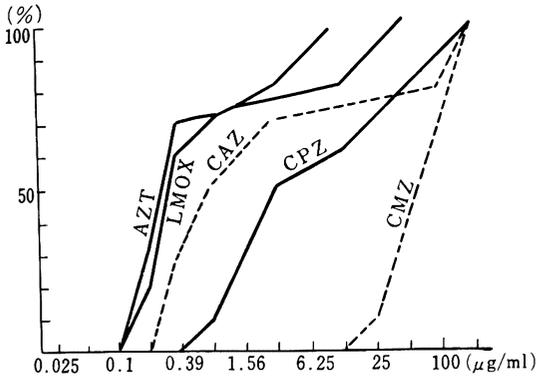
Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
AZT	6	1						2	1			
CMZ							1			1	8	
CPZ		2	3		1	1			1	1	1	
LMOX		2	5		2	1						
CAZ		4	2	1				1	1	1		

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates

E. cloacae 10 strains (10^8 cells/ml)

P. aeruginosa 25 strains (10^8 cells/ml)



Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT	3	4					1	1	1		
CMZ								1			9
CPZ			1	2	2		1	1			3
LMOX	2	4	1		1	1					
CAZ		3	2	2						1	2

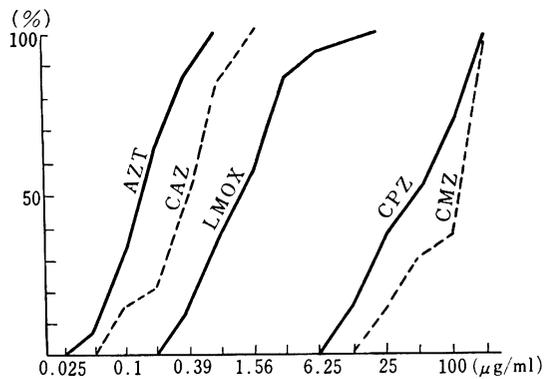
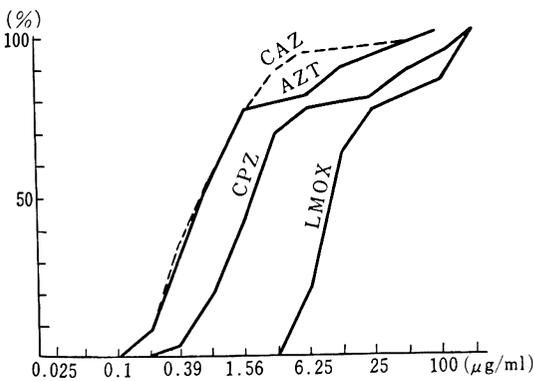
Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT			2	4	7	5	1			1	2	1	2
CMZ													25
CPZ					2	4	7	2	3	1		1	5
LMOX								2	9	7	1	1	5
CAZ			1	5	7	6		2	1	1			2

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates

P. aeruginosa 25 strains (10^6 cells/ml)

S. marcescens 14 strains (10^6 cells/ml)

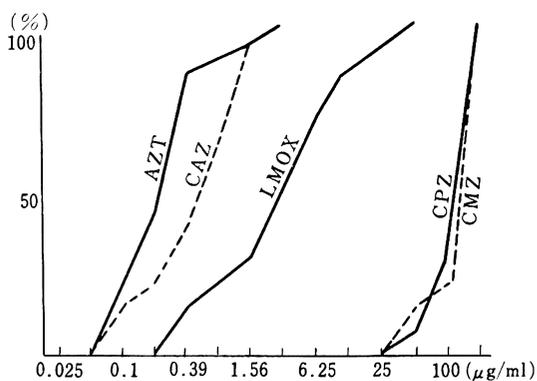


Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT			2	6	6	5		1	2	1	1	1	
CMZ													25
CPZ				1	4	6	6	2		1	2	1	2
LMOX								3	13	3	1	1	4
CAZ			2	7	5	5	3	1			1	1	

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT	1	3	5	3	2								
CMZ										2	2	1	9
CPZ									2	3	2	3	4
LMOX				2	3	3	4	1		1			
CAZ		2	1	4	5	2							

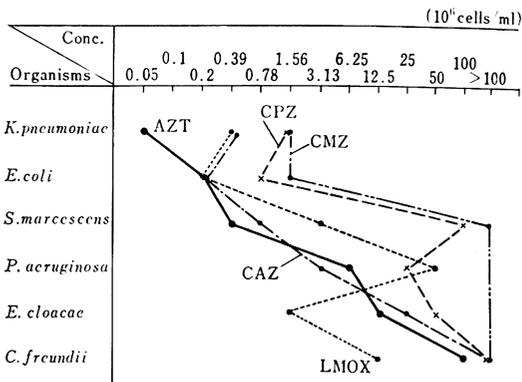
Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates

S.marcescens 14 strains (10⁸ cells/ml)



Drug	MIC (μg/ml)												
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AZT		3	3	6		1	1						
CMZ											2	1	11
CPZ											1	3	10
LMOX				2		2	3	3	2	1	1		
CAZ		2	1	2	4	4	1						

Fig. 13 MIC₈₀ of Azthreonam and other antibiotics against clinical isolates



10⁶ 接種では 0.05~0.78 μg/ml に分布し、そのピークは 0.2 μg/ml であり、10⁸ 接種では 0.1~3.13 μg/ml に分布してそのピークは 0.39 μg/ml であった (Fig. 11, 12)。

以上の成績より各分離株の 80% を阻止する濃度 (MIC₈₀) を求め、Cefmetazole (CMZ), Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX), Ceftazidime (CAZ) との比較を Fig. 13 に示した。AZT は、*C. freundii* を除き、各種グラム陰性桿菌に対し平均的に低い MIC₈₀ 値

Table 1 Stability of AZT in tissues

Sample	Tissue	Time	Added potency	Assayed conc.	Recovery rate
			of AZT	of AZT	
A	Perimetrium	0 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
		2 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
	Endometrium	0 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
		2 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
	Myometrium	0 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
		2 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
B	Perimetrium	0 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
		2 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
	Endometrium	0 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
		2 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
	Myometrium	0 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
		2 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
C	Perimetrium	0 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
		2 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
	Endometrium	0 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
		2 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
	Myometrium	0 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %
		2 hr.	25 μg/ml	25 μg/ml	100 %

Table 2 Tissue concentration of AZT in intrapelvic genital organs after intravenous injection of 1.0g ($\mu\text{g/ml}$)

No.	Case	Age	Time (min)	Venous sera	Arteria sera	Endo-metrium	Myo-metrium	Serosa	Ovary	Tube	Portio	Cervix
1	K.A.	34	55'	29.69	29.69	6.24	9.80	7.04	8.22	12.52	28.16	10.96
2	Y.Y.	43	57'	50	50	0.8	0.8	0.8	/	10.58	25.0	14.86
3	Y.K.	46	1°05'	32.82	32.82	6.64	6.24	14.08	/	/	28.16	28.16
4	F.A.	51	1°20'	48.44	48.44	6.24	10.2	7.04	6.04	4.28	20.36	19.56
5	Y.I.	38	1°55'	39.07	39.07	<0.6	<0.6	<0.6	<0.6	<0.6	6.04	0.96
6	F.K.	59	2°20'	24.22	24.22	0.73	0.75	0.75	0.92	0.96	0.8	0.8
7	M.A.	39	2°35'	21.88	24.22	3.52	<0.4	<0.4	1.18	0.99	1.18	1.09
8	Y.K.	48	2°50'	34.38	34.38	<0.4	<0.4	<0.4	/	2.5	6.24	<0.4
9	M.S.	44	3°22'	12.11	11.72	<0.6	<0.6	<0.6	0.78	0.78	<0.6	<0.6
10	S.I.	48	3°30'	16.41	15.63	<0.6	<0.6	<0.6	<0.6	<0.6	<0.6	<0.6
11	H.S.	47	3°41'	11.33	11.33	<0.6	0.75	<0.6	/	/	<0.6	0.73
12	N.N.	43	4°00'	21.1	21.1	<0.6	<0.6	<0.6	/	<0.6	4.1	1.96
13	W.K.	42	4°20'	8.6	8.6	<0.8	<0.8	<0.8	<0.8	<0.8	<0.8	<0.8
14	K.T.	38	4°30'	8.6	8.6	0.96	0.96	0.96	/	0.8	1.13	0.8
15	S.A.	33	4°50'	10.94	/	<0.4	<0.4	<0.4	/	1.12	1.12	0.75
16	M.N.	32	5°20'	11.72	(6.65)	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4
17	T.S.	51	5°35'	7.04	(4.50)	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4
18	M.A.	63	5°36'	13.29	13.29	/	0.7	4.48	8.6	6.04	4.68	4.88
19	K.M.	31	5°55'	4.11	3.33	<0.6	<0.6	<0.6	/	0.8	<0.6	<0.6
20	H.S.	40	5°55'	5.09	5.09	0.73	<0.6	<0.6	/	<0.6	<0.6	<0.6
21	M.S.	35	6°40'	1.46	1.37	<0.6	<0.6	<0.6	/	0.8	0.8	0.8

を示すことを明らかにしている。

2. 骨盤内性器組織内濃度

1) AZT の婦人性器組織における安定性

子宮筋腫で単純性子宮全摘術を施行し、得られた臓器の正常部位と思われる部分を、子宮漿膜、子宮内膜、子宮筋層の三部位に分離採取し、生理食塩水で軽く洗い、水切後、秤量した後、細切し、倍量の M/10 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を加えホモジナイザーで組織乳剤とし、これに AZT 25 $\mu\text{g/ml}$ を加えて更にホモジナイズし、遠心後の上清を室温に放置し、直後と 2 時間後にこの上清を前述のカップ法で濃度を測定して組織中における AZT の安定性を検討した。

結果は Table 1 のように AZT は組織中では 2 時間までは全く安定で、分解等より生物学的力価が下がることはなく、いずれの検体も 100% の回収率であった。

2) 各臓器組織内濃度

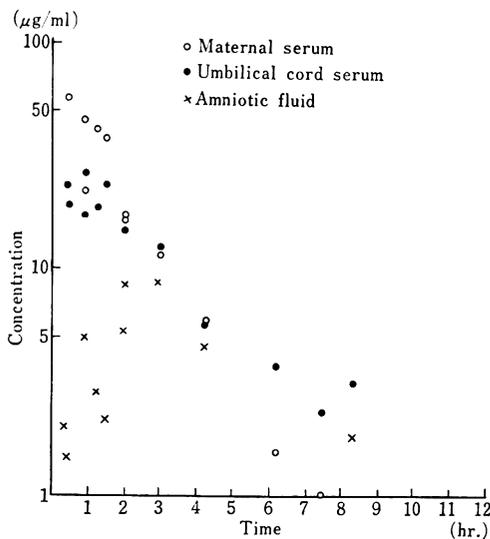
子宮各部位、卵管、卵巣などの骨盤内性器組織内移行濃度は、子宮筋腫のため単純子宮全摘術施行患者に術前 AZT 1.0g を静注し (21 例)、一定時間後に臓器を摘出した。投与後、摘出までの時間は、注射後、両側子宮動脈結紮までの時間とし、同時に子宮動脈、肘静脈から採血して測定に供した。組織の保存および測定法は前述のとおりである。

子宮動脈血清と肘静脈血清との濃度推移を Table 2

Table 3 Penetration of AZT into umbilical cord serum and amniotic fluid after intravenous injection of 1.0 g ($\mu\text{g/ml}$)

Case	Time	Maternal serum	Umbilical cord serum	Amniotic fluid
1	25'	56.26	23.44	1.96
2	27'	/	18.75	1.46
3	50'	45.32	26.57	/
4	50'	21.88	17.19	4.89
5	1°15'	40.63	18.75	2.84
6	1°30'	37.5	23.44	2.15
7	2°	17.19	14.85	5.29
8	2°02'	16.41	14.85	8.6
9	3°	11.72	12.5	8.99
10	4°16'	5.89	5.89	4.50
11	6°09'	1.56	3.72	/
12	7°30'	0.98	2.35	/
13	8°20'	0.88	3.13	1.76
14	10°45'	0.37	0.64	/
15	13°25'	0.22	0.25	/
16	15°28'	<0.2	<0.2	/
17	48°40'	<0.2	<0.2	<0.1

Fig. 14 Penetration of Aztreonam into umbilical cord serum and amniotic fluid after i. v. of 1.0g



に示した。両者はよく一致した経過をたどり、最高値は57分後の50.0 μg/mlであり、経時的に減少し、6時間40分で1.46~1.37 μg/mlであった。

子宮各部位および付属器各部位の組織内濃度はTable 2に示した。その濃度と分布はバラツキが多く、低濃度では0.4 μg/gから28.16 μg/gと幅広い分布を示し、一定の傾向が得られなかった。

3. 臍帯血、羊水中移行濃度

経胎盤の胎児移行を観察するため、分娩前AZT 1.0gを静注し、分娩直後に臍帯血、羊水および母体血を採取して測定した。成績はTable 3, Fig. 14に示すように投与後25分より48時間40分にわたる種々の時間帯内に合計17例に測定を行なった。

1) 静注後の母体血清中濃度

図示のとおり、ピーク値は25分の56.26 μg/mlであり、以後経時的に減少し、13時間25分で0.22 μg/mlであった。

2) 臍帯血清中濃度

母体血清中濃度と比例し、50分後が最も高く26.57 μg/mlで以後経時的に減少するが、3時間以降は臍帯血が母体血より高くなり、13時間25分で0.25 μg/mlが検出された。

3) 羊水中濃度

羊水中への出現はおくれ、最初は低いが、3時間では8.99 μg/mlと最も高く、以後減少して8時間20分では1.76 μg/mlであった。Fig. 14にその時間的経過を

図示した。

III. 臨床試験

1. 対象および投与方法

昭和57年9月より58年9月までの間に昭和大学産婦人科関連施設に入院した産婦人科感染症20例に使用した。その内容はTable 4, 5に示すように、子宮内感染症13例、付属器感染症2例、骨盤内感染症1例、外性器感染症1例、乳腺炎1例、術創感染1例、尿路感染症1例である。投与方法は1回1g、1日2回静注または点滴静注とした。他の抗生剤は併用しなかった。

2. 効果判定基準

効果判定は、起炎菌の消長、自覚症状の消長、検査成績の変化などから総合的に判定し、菌の消長を中心として、3日以内に菌の消失および主症状、検査所見が著明に改善された場合を著効とし、菌が消失または減少して、症状の改善治癒にそれ以上の日数を要したものを有効、菌の消失、自覚症状の改善が明らかでないものは不明または無効とした。

細菌学的効果は、菌の消失は陰性化とし、菌量、菌種の減少したものは減少とし、菌種の変化したものは菌交代、変化のないものは不変とした。

3. 疾患別臨床効果

Table 4および5に示すように、子宮内感染症の13例は、産褥熱1例、子宮内膜炎12例で、この子宮内膜炎はいずれも人工妊娠中絶手術後の症例である。産褥熱の1例(Fig. 15)は帝切後8日目の症例であるが、本剤3日間使用後も症状改善されず、検査値も改善されず、菌は子宮内容より*S. aureus*が検出されたが消失せず無効であった。子宮内膜炎の12例は、2例著効、10例有効の良好な成績であった。Fig. 16, 17, 18にその代表的例を示した。付属器感染症の2例のうち1例は卵管溜膿腫兼骨盤腹膜炎(Fig. 19)で、手術により右付属器別出術を行ないドレーンを挿入し、本剤を使用したのが症状改善せず、検査値は悪化し無効であった。膿より*S. faecalis*が検出されたが不変であった。他の1例の右付属器炎(Fig. 20)は有効であった。骨盤内感染症の1例は子宮頸癌術後の骨盤死腔炎(Fig. 21)で膿より*B. fragilis*が検出されたが、本剤4日間使用で症状改善せず無効と判断された。菌も消失しなかった。外性器感染症の1例はバルトリン腺膿瘍(Fig. 22)で切開併用したが本剤使用により有効と判定され菌は減少した。乳腺炎の1例(Fig. 23)は本剤4日間使用したが症状改善せず無効であった。術創感染の1例(Fig. 24)は7日間使用で菌も消失して有効であった。尿路感染症は腎盂腎炎(Fig. 25)で、*S. faecalis*が検出されたが、9日間使用で菌も消失し有効であった。以上を総括すると著効2

Table 4-1 Clinical results of Aztreonam in gynecological infections

No.	Name	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Dosis /day (g)	Duration (days)	Total dosis (g)	Isolated organisms		Bacteriolo- gical response	Clinical efficacy	Side effect
								before	after			
1	N.N.	28	51	Pyelonephritis	1 ~ 3	9	21	<i>S. faecalis</i> (+) (-)	Eradicated	Good	None	
2	S.W.	23	47	Endometritis	2	4	8	<i>E. coli</i> (H) <i>B. fragilis</i> (H) <i>E. coli</i> (+) <i>B. fragilis</i> (+)	Decreased	Good	None	
3	M.A.	38	49	Pyosalpinx Pelvic peritonitis	2 ~ 3	4	11	<i>S. faecalis</i> (+) <i>S. faecalis</i> (+)	Unchanged	Poor	None	
4	Y.M.	30	50	Endometritis	1 ~ 2	5	9	<i>E. coli</i> (H) <i>K. pneumoniae</i> (H) <i>S. faecalis</i> (+) <i>B. fragilis</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+) <i>S. faecalis</i> (+)	Decreased	Good	None	
5	M.G.	37	54	Endometritis	2	4	7	<i>S. agalactiae</i> (H) <i>S. agalactiae</i> (+)	Unchanged	Good	None	
6	K.M.	20	54	Endometritis	2	5	9	<i>E. coli</i> (H) → (+) <i>B. fragilis</i> (H) → (+) <i>Peptococcus</i> (H) → (+)	Decreased	Good	None	
7	Y.U.	27	65	Puerperal fever	2	3	5	<i>S. aureus</i> (H) <i>S. aureus</i> (+)	Unchanged	Poor	None	
8	K.T.	27	60	Mastitis	2	4	7	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. agalactiae</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)	Replaced	Poor	None	

Table 4-2 Clinical results of Aztreonam in gynec-obstetrical infections

No.	Name	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Dosis /day (g)	Duration (days)	Total dosis (g)	Isolated organisms		Bacteriolo- gical response	Clinical efficacy	Side effect
								before	after			
9	K.K.	52	47	Bartholin's gland abscess	2	4	7	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>P. prevotii</i> (+) <i>P. prevotii</i> (+)	Decreased	Good	None	
10	K.D.	22	54	Endometritis	2 ~ 3	4	9	<i>E. coli</i> (++) <i>S. faecalis</i> (++) <i>S. faecalis</i> (++)	Eradicated	Excellent	None	
11	K.T.	23	52	R. adnexitis	2	9	18	(-) <i>S. faecalis</i> (+)	Not clear	Good	None	
12	A.O.	66	43	Pelvic cellulitis	1 ~ 3	4	9	<i>B. fragilis</i> (++) <i>B. fragilis</i> (++)	Unchanged	Poor	None	
13	K.O.	18	44.5	Endometritis	1 ~ 2	5	8	<i>E. coli</i> (++) (-)	Eradicated	Good	None	
14	M.F.	22	58	Endometritis	1 ~ 2	5	9	<i>E. coli</i> (++) <i>B. fragilis</i> (+) <i>S. faecalis</i> (++)	Replaced	Good	None	
15	A.S.	42	55	Endometritis	1 ~ 2	4	6	<i>S. anginosus</i> (++) <i>A. calcoaceticus</i> (++) <i>S. anginosus</i> (+) <i>S. intermedius</i> (+)	Decreased	Good	None	
16	Y.S.	48	60	Abdominal wall abscess	1 ~ 2	7	12	<i>K. pneumoniae</i> (++) <i>S. faecalis</i> (++) <i>B. fragilis</i> (++) (-)	Eradicated	Good	None	

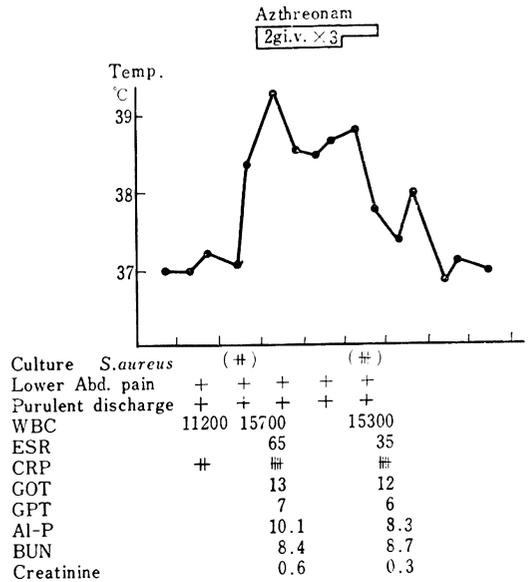
Table 4-3 Clinical results of Aztreonam in gynecobstetrical infections

No.	Name	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Dosis /day (g)	Duration (days)	Total dosis (g)	Isolated organisms		Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effect
								before	after			
17	Y.O.	30	58	Endometritis	1~2	6	11	E. coli (#) S. faecalis (+)	Replaced	Excellent	None	
18	Y.M.	23	49	Endometritis	1~2	4	6	S. faecalis (+) P. peptococcus (+) S. aureus (+) S. faecalis (+) S. epidermidis (+) P. peptococcus (+)	Unchanged	Good	None	
19	T.H.	21	55	Endometritis	2	3	6	S. epidermidis (+) S. faecalis (+) P. peptococcus (+) S. epidermidis (+) S. faecalis (+) P. peptococcus (+)	Unchanged	Good	None	
20	M.Y.	23	46	Endometritis	1~2	4	6	S. epidermidis (+) (-)	Eradicated	Good	None	

Table 5 Clinical efficacy of Aztreonam classified by diagnosis

Diagnosis	Efficacy			Total
	Excellent	Good	Poor	
Intra uterine infection	2	10	1	13
Adnexal infection		1	1	2
Intra pelvic infection			1	1
Vulvar infection		1		1
Mastitis			1	1
Post operative wound infection		1		1
U T I		1		1
Total	2	14	4	20

Fig. 15 Y.U., 27 y.o., 65 kg, Puerperal fever



例, 有効 14 例, 無効 4 例で, 有効率 80% であった。

4. 疾患別細菌学的効果

Table 6 に示すように, 症例の比較的多かった子宮内感染症では, 消失 3 例, 減少 5 例, 菌交代 2 例, 不変 3 例であった。他は各 1~2 例ずつなので, これを総括すると, 消失 5 例, 減少 6 例, 菌交代 3 例, 不変 5 例, 不

Fig. 16 K. D., 22 y. o., 54 kg, Endometritis

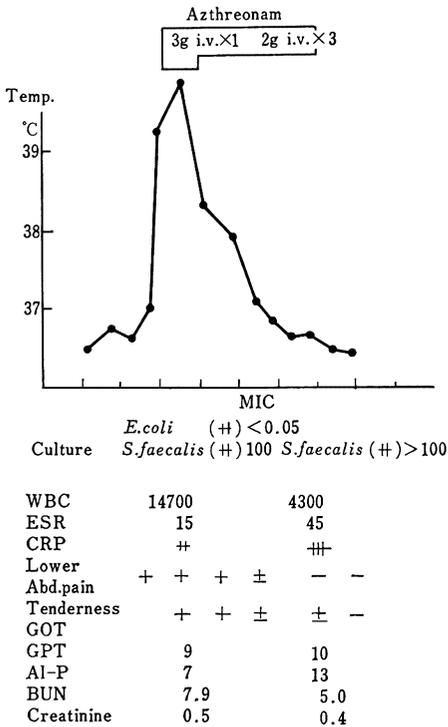


Fig. 18 K. O., 18 y. o., 44.5 kg, Endometritis

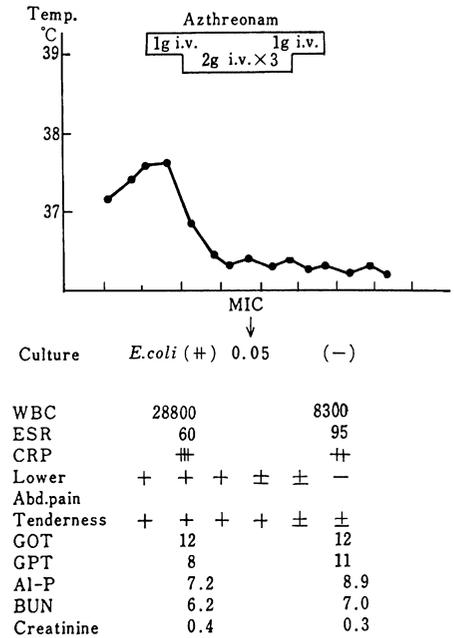
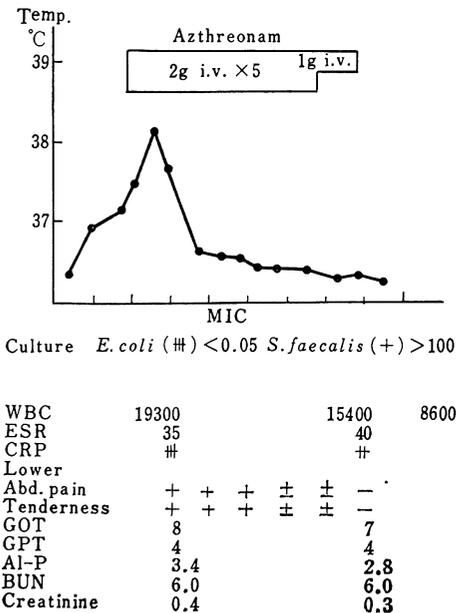


Fig. 17 Y. O., 30 y. o., 58 kg, Endometritis



明 1 例で、不明の 1 例を除き、消失と菌交代を併せた菌消失率は 19 例中 8 例、42% であった。

5. 分離菌別細菌学的効果

Table 7 に示すように治療前分離された細菌は 10 種、36 株で、このうち、好気性グラム陽性球菌が 5 菌種 15 株、好気性グラム陰性桿菌が 3 種 11 株、嫌気性菌が 2 種 10 株で、本剤の適応菌種である好気性グラム陰性桿菌は全体の 31% を占めるに過ぎなかった。治療後、消失したのは全体で 6 菌種 14 株 (39%) と少なかったが、そのうち、グラム陰性桿菌は 3 菌種 6 株が消失しており 54.5% の消失率であった。また、不変の菌種は 6 菌種 12 株 (33%) あったが、この中に適応菌種グラム陰性桿菌はなく、いずれもグラム陽性球菌または嫌気性菌のみであり、菌交代によって出現した菌種の中にもグラム陰性桿菌はなかった。すなわち、グラム陰性桿菌については消失と菌交代を併せた消失率は 11 株中 9 株 81.8% であった。

6. 副作用

使用後の薬疹等のアレルギー反応など、副作用とみられる症状は全くなく、血管痛などの局所反応もなく忍容性は良好であった。使用前後の血液検査所見、生化学検査所見にも異常値を示した例はなかった (Table 8)。

7. 総括

以上の臨床成績を総括すると、AZT は産婦人科感染

Fig. 19 M. A., 38 y. o., 49 kg, Pyosalpinx, Pelvic peritonitis

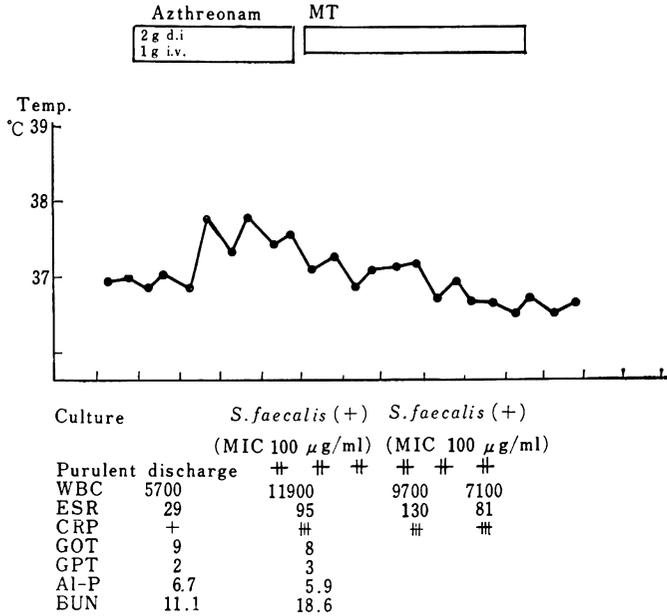


Fig. 20 K. T., 23 y. o., 52 kg, R. adnexitis

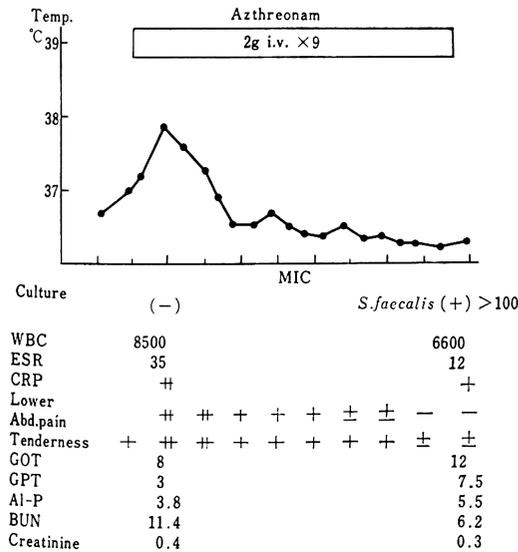


Fig. 21 A. O., 66 y. o., 43 kg, Pelvic cellulitis

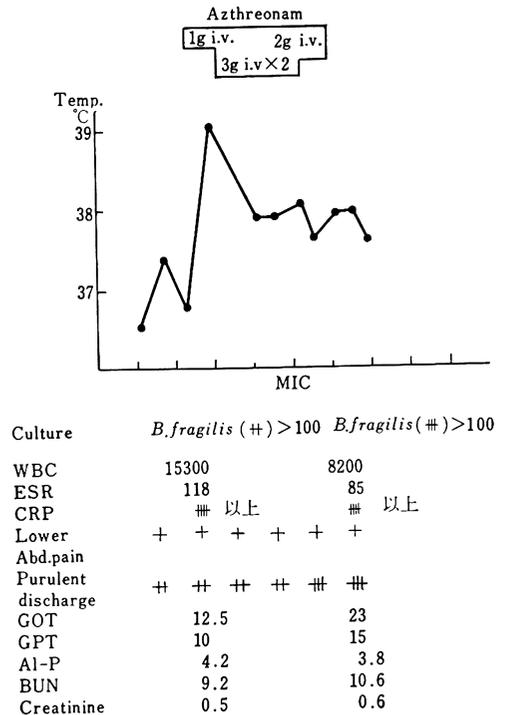
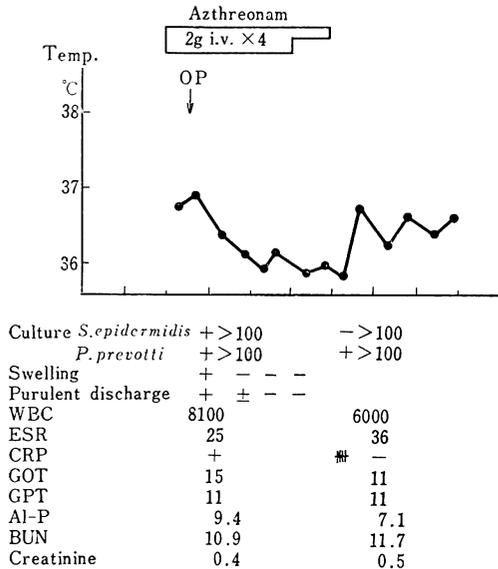


Fig. 22 K. K., 52 y. o., 47 kg, Bartholin's gland abscess



症に対し、臨床的、細菌学的効果が認められ、副作用は少ないことを認めた。

IV. 考 案

本剤はβ-ラクタム単環を有する新しいタイプの抗生物質で、抗菌上の特徴としてはグラム陰性菌である緑膿

菌、大腸菌、プロテウス、エンテロバクター、セラチアなどに対しては第3世代の抗生物質より同等以上の強い抗菌力を示すが、グラム陽性菌および嫌気性菌に対しては抗菌力が弱い。各種グラム陰性菌によるマウス実験感染に対しては、*in vitro*における抗菌力に優る生体内効果が認められている。また、静脈内投与後、投与量に比例した充分な血中濃度が得られ、その半減期は1.6~1.8時間とされている。尿中排泄率も高い。本剤はこれらの特徴を發揮して各科領域においてグラム陰性菌感染症に対し、有用な抗生剤となることが期待される^{1,3)}。

これらの点について、昭和58年11月の第30回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウムでは基礎的、臨床的共同研究の成果が報告され、その有用性が評価された²⁾。

われわれはこのシンポジウムの一環として本剤を産婦人科領域で検討し、ここに結果を得た。

近年の産婦人科感染症では、グラム陰性桿菌の検出率が多くなっていることは諸家の認めるところで⁴⁾、われわれも同様のことを経験している。

AZTはその抗菌力の特徴からみて、産婦人科領域で相当な適応症があるものとみられ効果は期待してよいものとみられる。シンポジウムにおける集計では、産婦人科領域で81.9%の臨床効果が得られており、抗菌力の成績と一致した結果といってよいと思われる。

抗菌力について、われわれの得た成績も、ほぼシンポ

Fig. 23 K. T., 27 y. o., 60 kg, Mastitis (post partum)

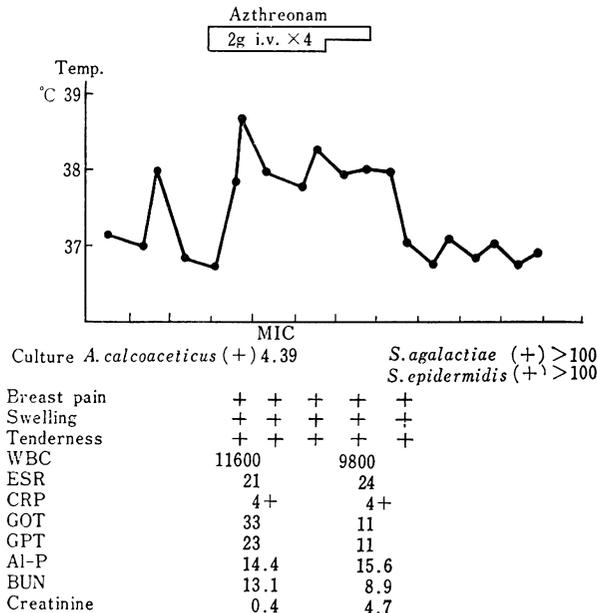
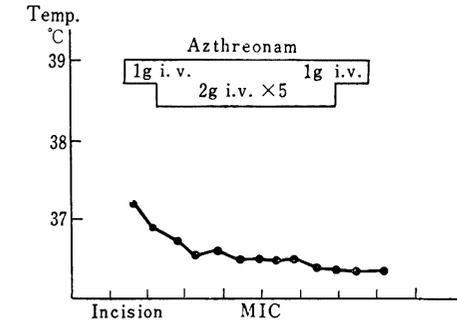


Fig. 24 Y. S., 48 y. o., 60 kg, Abdominal wall abscess



Culture *K. pneumoniae* (+) 0.05 (-)

S. faecalis (+) >100

B. fragilis (+) >100

WBC	8100	6300
ESR	13	18
CRP	+	+
Lower		
Abd. pain	+ + ± ± ± ± - -	
Purulent discharge	+ + ± ± ± ± - -	
GOT	7	7
GPT	1	3
Al-P	4.7	5.6
BUN	11.8	8.9
Creatinine	0.2	0.4

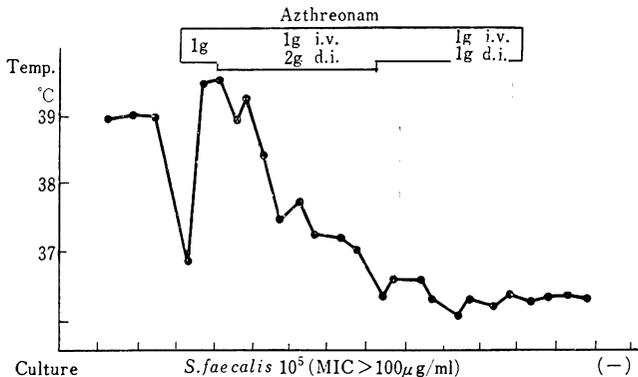
ジウムでの成績と一致した成績であった。このことから、婦人科領域における細菌学的効果は期待できるものと考えられる。

本剤の吸収、排泄、体内動態について、シンポジウム

における報告では、投与後、速やかにピークレベルに達し、血清中濃度の半減期は 1.85 時間前後で、ピーク値は高い。尿中排泄は、12 時間内に約 60% が排泄され、蓄積性はない。また、腹水や滲出液への移行が良いことが報告されている。子宮各部位や付属器など骨盤内婦人性器組織への移行についてわれわれの測定した成績では、0.4~28.16 $\mu\text{g/g}$ と幅広い範囲にわたって移行が認められたがバラツキが多かった。これは、測定方法によるものか、薬剤 (AZT) の特性によるものか、あるいは臓器保存条件によるものかは判然としないので、今後の再検討を必要とするものと考えられ、この成績をもって性器組織への移行の良否を断ずることはできない。シンポジウムにおける報告では、松田ら²⁾、青河ら²⁾の成績が報告されており、最高 5~20 $\mu\text{g/g}$ の移行濃度が性器組織中に認められている。これらの濃度は、主なグラム陰性桿菌の MIC をカバーできるので、これらの菌による性器感染症に対し、病巣局所での抗菌力は期待できることになる。

本剤の経胎盤的胎児移行、すなわち、臍帯血、羊水中移行について、われわれの測定した成績では、移行は良好で、臍帯血、羊水中の濃度は主なグラム陰性桿菌群の MIC₉₀ を上回っており、グラム陰性桿菌による子宮内胎児感染や羊水感染などの治療または予防に十分な濃度が得られていることから、産科領域における効果は期待できるものと考えられるが、この抗生剤の妊婦への安全性は確認されていないので今後の検討が必要であろう。

Fig. 25 N. N., 28 y. o., 51 kg, Pyelonephritis



Culture *S. faecalis* 10⁵ (MIC >100 $\mu\text{g/ml}$) (-)

Lumbago	+ + + + + ± ± - - -
WBC	3200
ESR	45
CRP	+
GOT	15
GPT	15
Al-P	6.0
BUN	9.7
Creatinine	0.4

Table 6 Bacteriological response of Azthreonom classified by diagnosis

Response Diagnosis	Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Not clear	Total
Intra uterine infection	3	5	2	3		13
Adnexal infection				1	1	2
Intra pelvic infection				1		1
Vulvar infection		1				1
Mastitis			1			1
Post operative wound infection	1					1
U T I	1					1
Total	5	6	3	5	1	20

Table 7 Bacteriological response of Azthreonom classified by isolated organism

Response Isolated organism	Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Total
<i>S. faecalis</i>	2			5	7
<i>S. anginosus</i>		1			1
<i>S. aureus</i>			1	1	2
<i>S. epidermidis</i>	3			1	4
<i>E. coli</i>	3	2	2		7
<i>K. pneumoniae</i>	2				2
<i>A. calcoaceticus</i>	1		1		2
<i>Peptococcus spp.</i>		1		3	4
<i>B. fragilis</i>	3	2		1	6
<i>S. agalactiae</i>				1	1
Total	14	6	4	12	36

臨床成績では、産婦人科的感染症に対し、1回1.0g、1日2回投与法で20例の経験例数について、80%の疾患別臨床効果を得た。疾患別細菌学的効果は42%と良い成績ではなかったが、これは、半数以上の症例が、グラム陰性桿菌だけによる感染症ではなく、グラム陽性球菌または嫌気性菌との複数菌が検出された症例で、これらの非適応菌種が残存することが多いことによるもので、分離菌別細菌学的効果にみるように、全菌種を含む細菌学的効果では39%の消失率であるが、適応菌種のグラム陰性桿菌群の消失率は、消失と菌交代を含め81.8%

の効果であり、また菌交代によって出現した菌種の中にはグラム陰性桿菌はなく、不変の菌種の中にもこれがないことから、この成績は本剤の抗菌スペクトルの特徴と一致しているものといえる。この成績はまたシンポジウムにおける集計成績と同傾向、同程度といえることができ、抗菌力をはじめとする基礎的成績と一致しているといえる。

副作用については、シンポジウムにおける成績では2.1%と少なく、われわれも経験しなかったが、他の抗生剤と同様の注意を要するものと考えらるべきであろう。

Table 8 Laboratory findings before and after administration of AZT

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Plat. ($\times 10^4$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (K.A)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	383	383	13.2	12.6	41	41	9,200	8,000	14.0	25.2	15	24.5	15	18	6.0	9.3	9.7	12.9	0.4	0.4
2	354	351	12.0	12.3	35	33	35,600	13,600	17.0	19.0	19	13	18	11.5	2.5	3.2	12.2	11.7	0.5	0.3
3	368	279	11.5	8.9	33	29	5,700	11,900	19.3	13.2	9	8	2	3	6.7	5.9	11.1	18.6	0.3	0.3
4	330	322	11.9	11.2	35	31	15,400	7,100	11.2	10.0	13	9	7	7	4.9	5.2	9.3	15.5	0.4	0.4
5	410	413	10.6	10.1	37	36	15,200	7,300	12.6	13.8	18	12	16	11	4.9	6.8	12.9	9.7	0.3	0.4
6	409	379	14.9	12.9	40	35	21,500	5,300	20.6	19.4	10	12	4	9	5.6	4.6	8.7	9.7	0.3	0.2
7	413	341	10.1	7.8	33	26	15,700	15,300	25.6	25.6	13	12	7	6	10.1	8.3	8.4	8.7	0.6	0.3
8	406	448	10.4	11.9	36	38	11,600	9,800	12.0	18.4	33	11	23	11	19.4	15.6	13.1	8.9	0.4	0.7
9	433	445	13.9	14.7	40	43	8,100	6,000	22.2	19.4	15	11	11	11	9.4	7.1	10.9	11.7	0.4	0.5
10	374	390	11.5	14.4	38	40	14,700	4,300	11.7	14.3	9	10	7	13	2.2	2.9	7.9	5.0	0.5	0.4
11	350	375	12.9	10.2	34	35	8,500	6,600	15.4	14.9	8	12	3	7.5	3.8	5.5	11.4	6.2	0.4	0.3
12	390	342	13.8	11.9	40	35	15,300	8,200	16.0	18.7	12.5	23	10	15	4.2	3.8	9.2	10.6	0.5	0.6
13	315	367	12.6	13.3	35	41	28,800	8,300	17.0	21.0	12	12	8	11	7.2	8.9	6.2	7.0	0.4	0.3
14	354	371	12.5	13.1	39	41	21,000	5,400	17.0	16.2	12	11	13	12	6.0	5.2	5.1	6.2	0.4	0.5
15	393	367	13.8	12.3	41	40	17,800	3,700	11.4	12.0	9	11	3	8	3.4	3.3	5.0	7.0	0.5	0.4
16	391	369	11.2	11.5	40	36	8,100	6,300	14.6	14.3	7	7	1	3	4.7	5.6	11.8	8.9	0.2	0.4
17	340	353	12.2	12.8	35	36	19,300	15,000	19.0	17.9	8	7	4	4	3.4	2.8	6.0	6.0	0.4	0.3
18	405	401	12.1	11.8	40	38	15,000	4,800	16.1	17.6	13	14	7	8	3.0	3.0	8.4	12.2	0.3	0.4
19	420	408	13.8	14.4	44	41	8,500	5,400	15.1	17.9	12	8	8	5	3.8	3.3	5.6	6.3	0.3	0.6
20	443	414	13.8	13.3	44	39	16,200	7,200	14.2	16.7	10	9	7	9	3.0	2.8	5.6	8.3	0.3	0.3

V. む す び

新しい monobactam 系抗生物質 Azthreonam (AZT) について産婦人科領域で検討を行ない、以下の結果を得た。

臨床分離菌に対する抗菌力は、グラム陰性桿菌に対し優れた MIC 値を示し、他の第3世代 cephem と同等またはそれ以上の抗菌活性であった。

骨盤内性器組織移行については、子宮動脈血中に最高 50.0 $\mu\text{g/ml}$ が認められ、各組織中には 0.4~28.16 $\mu\text{g/g}$ の幅広い移行が認められたが、バラツキが多かった。

臍帯血、羊水中への移行も良好で、主なグラム陰性桿菌の MIC 値を上回る濃度が得られた。

産婦人科感染症に対し、1回 1.0g、1日2回投与で、20例中16例(80%)の疾患別臨床効果、42%の

疾患別菌消失率を得、有効菌種では 81.8% の細菌学的効果を得た。副作用はなかった。

文 献

- 1) Azthreonam (SQ 26,776) 概要：日本スクイブ株式会社，1982
- 2) 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
- 3) SYKES, R. B. & I. PHILLIPS: Aztreonam, a synthetic monobactam-based on a symposium held at the 12th international-congress of Chemotherapy, Florence, 23 July 1981. J. Antimicrob. Chemother. 8(Suppl. E): 3, 1981
- 4) 出口浩一：臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相，ビーチャム薬品株式会社企画部発行，1983

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF AZTHREONAM IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO, KAZUO AOKI, ISHIN CHIN, HIROKO WATANABE,
KIYOSHI YOSHIDA, SHUICHI MORIYAMA and HITOSHI TAKEDA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Ohira General Hospital

KATSUAKI KUNII

Department of Obstetrics and Gynecology, Kunii Hospital

KOICHI DEGUCHI

Tokyo Clinical Research Center

Azthreonam (AZT), a new monobactam antibiotic was evaluated on antibacterial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy, and the following results were obtained.

The antibacterial activity of AZT was very high against Gram-negative bacilli, with the MIC₉₀ against *E. coli* was 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* 0.05 $\mu\text{g/ml}$, *C. freundii* 50 $\mu\text{g/ml}$, *E. cloacae* 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and *S. marcescens* 0.39 $\mu\text{g/ml}$. Its activity against Gram-negative bacilli was superior or as high as the third generation cepheims.

Concentration in pelvic organ tissues were determined following i. v. injection of 1.0 g. Penetration of AZT was found to be good, with the peak level of 48.44 $\mu\text{g/ml}$ achieved in uterine arterial serum. The levels of AZT in pelvic organ tissues ranged from 0.4 to 28.16 $\mu\text{g/g}$ with much variation.

Concentrations of AZT in umbilical cord blood and amniotic fluid were also determined after 1 g i. v. injection. The penetration was satisfactory, with changes in the levels similar to those in the mother's serum concentration. Those levels of AZT exceeded the MIC values against most causative Gram-negative bacteria.

AZT was given to 20 patients with obstetrical and gynecological infections at a dose of 1g \times 2 times daily and 80% of clinical efficacy, 42% of eradicated rate on diagnosis and 81.8% of bacteriological response on Gram-negative bacteria were assessed.

Side effect incidence was very low.