

## Carumonam の臓器 (腎, 膀胱, 前立腺) 内移行

鈴木 泉・千種一郎・栃木宏水・山崎義久・川村寿一

三重大学医学部泌尿器科学教室

我々は、carumonam (CRMN) を臨床例に使用し、血中濃度および腎、膀胱、前立腺の組織内濃度を測定した。対象症例は上部尿路結石症 5 例、前立腺肥大症 6 例の計 11 例であった。CRMN 1g を生食 20 ml に溶解し、one shot 静注を行い、血中濃度は 60 分、120 分、180 分および組織採取時に測定した。CRMN の血中濃度は 60 分平均値  $62.0 \mu\text{g/ml}$ 、120 分値  $43.1 \mu\text{g/ml}$ 、180 分値  $30.2 \mu\text{g/ml}$  であった。腎組織内濃度は 5 例で測定し、最高値は 23 分後の  $51.7 \mu\text{g/g}$  で、120 分後にはほとんど消失していた。膀胱壁組織内濃度は 5 症例 8 検体で測定し、最高値は 20 分後の  $131 \mu\text{g/g}$  で、相関係数は低いが血中濃度とほぼ直線的な関係が認められた。前立腺組織内濃度は 5 症例で測定し、最高値は 36 分後の  $70.0 \mu\text{g/g}$  で、他の組織同様すみやかに消失した。血中濃度は既存のセフェム剤と比較し、同等もしくはそれ以上と思われる。組織内濃度はさまざまな因子が関与し、評価は難しいが、今回我々の検索した腎組織内濃度は結石症に伴う severe な damaged kidney のそれであったが、60 分後に  $50 \mu\text{g/g}$  程度の組織内濃度が得られた。前立腺組織内濃度は他の 2 組織に比較し低値であったが、前立腺炎の起炎菌の発育阻止濃度をかなり長時間にわたって越えていた。CRMN は十分な血中および組織内移行を示し、泌尿器感染症において有用性が高いと考えられる。

## はじめに

今回我々は、 $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を有す carumonam (CRMN, AMA-1080) を臨床例に使用し、血中濃度および腎、膀胱、前立腺の組織内濃度を測定して、その臨床的有用性について検討した。

## I. 対象および方法

## 1) 対 象

対象症例は三重大学医学部泌尿器科に昭和 59 年 10 月より昭和 60 年 8 月までの間に入院していた患者で、上部尿路結石症 5 例、前立腺肥大症 6 例の計 11 例であった。年齢は 25 歳から 82 歳、平均 61.7 歳で、性別は男性 9 例、女性 2 例であった。

## 2) 方 法

手術時、CRMN 1g を生食水 20 ml に溶解し、執刀 0 分から 60 分前に one shot 静注を行い、60 分、120 分、180 分後の血中濃度を測定するとともに組織内濃度も測定した。組織採取時間が上記の採血時間と一致しない場合は、採取時の血中濃度も同時に測定した。腎では生検を兼ねて契状に、膀胱壁は膀胱

切開創より筋層を主体に、前立腺は比較的被膜に近い部分を採取した。各組織は生理食塩液で軽く洗浄し、付着している尿や血液を除去し、ガーゼで余分の水分を拭き取った。各組織は 0.1M リン酸塩緩衝液 (pH6.0) でホモゲナイズした後、遠沈し、その上清を濃度測定に供した。CRMN 濃度は *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とし、アガー・ウェル法にて測定した。

## II. 結 果

## 1) 血中濃度について

CRMN 投与後 6 分から 180 分まで 11 症例 42 検体の血中濃度測定を行った。投与後 60 分値は  $38.6 \mu\text{g/ml}$  から  $99.4 \mu\text{g/ml}$  で平均  $62.0 \mu\text{g/ml}$ 、120 分値は  $25.0 \mu\text{g/ml}$  から  $80.8 \mu\text{g/ml}$  で平均  $43.1 \mu\text{g/ml}$ 、180 分値は  $13.8 \mu\text{g/ml}$  から  $54.2 \mu\text{g/ml}$  で平均  $30.2 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 1 および Table 1)。11 症例中血中クレアチニンが異常であったのは症例 2 の 1 例のみで、クレアチニンクリアランス (以下 Ccr と略す) は、 $44.2 \text{ ml/min}$  から  $111.9 \text{ ml/min}$ 、平均  $66.5 \text{ ml/min}$  であった。Ccr の正常な 3 例では、血

Table 1 Serum level of carumonam after the intravenous administration

Cases	Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )					Ccr (ml/min)
	<1°	1°	1° < 2°	2°	3°	
1		55.6	45.8(1°15')	38.2	32.2	56.9
2		53.0		34.6	27.8	47.2
3		88.6		47.0	29.8	66.0
4		38.6	27.8(1°25')	25.0	13.8	90.9
5	78.6(23')	52.2		32.4	21.6	111.9
6	109.0(17')	52.6		33.6	23.0	74.0
7	185.8((6')	59.0		49.6	26.2	44.2
8		62.8		34.2	23.6	57.0
9	106.2(20')	67.2		49.0	42.0	—
10	114.6(35')	99.4	69.2(1°25')	80.8	54.2	50.0
11	58.0(50')	52.4		49.6	37.6	—
Mean $\pm$ S.D.		62.0 $\pm$ 16.8		43.1 $\pm$ 14.3	30.2 $\pm$ 10.6	

Fig. 1 Serum level of carumonam after the intravenous administration

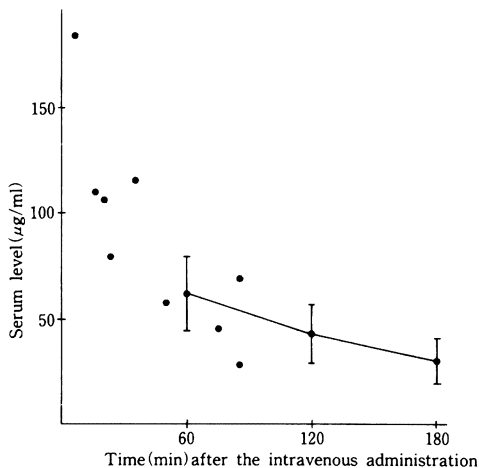


Fig. 2 Relationship between serum level and creatinin clearance (Ccr)

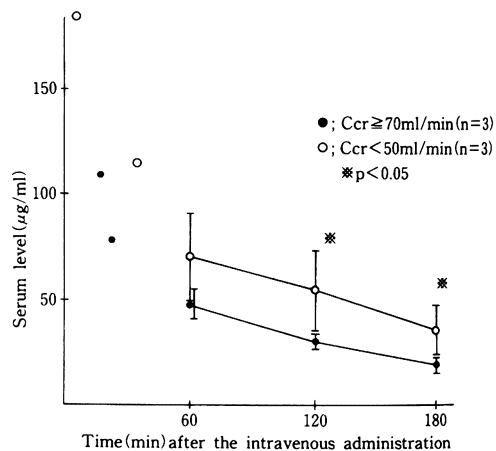
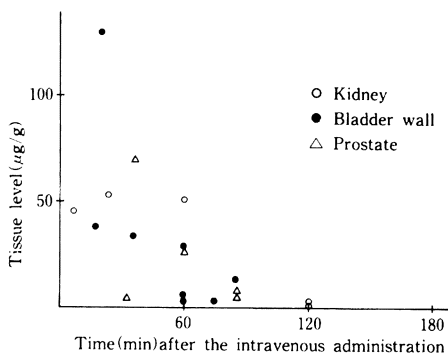


Fig. 3 Tissue level of carumonam after the intravenous administration



中濃度は測定した時間内いずれも低値で、薬剤はすみやかに排泄されているが、Ccrの明らかに低い3例では比較的高い傾向にあった (Fig. 2)。

## 2) 組織内濃度について (Fig. 3)

①腎組織内濃度：投与後6分から120分の間で5例測定し、最高値は23分後の51.7  $\mu\text{g/g}$ で、120分後にはほとんど消失していた。Ccrは44.2 ml/minから111.9 ml/min、平均70.2 ml/minであったが、全症例とも結石もしくは尿管狭窄により著明な水腎を呈しており、排泄性腎盂造影上は全例健側に比較して造影剤の排泄遅延を認めた。したがって、全例

とも比較的 severe な damaged kidney の組織移行を示していると考えられる。

②膀胱壁組織内濃度：5症例8検体で投与17分から87分後までの間で測定した。最高値は20分後の131  $\mu\text{g/g}$  であり、相関係数は0.66と低い。血中濃度とほぼ直線的な関係が認められた。Ccrと一定の関係は認められないが、同一症例で2回採取されている場合、その血中消失時間に比べ、膀胱壁内濃度の低下のほうが早いようである。

③前立腺組織内濃度：5症例で投与後32分から85分までの間測定し、最高値は36分後の70.0  $\mu\text{g/g}$  であった。摘出前立腺の重量は10gから54g、平均25gであり、組織は検索し得た3例とも腺性優位型であった。

### Ⅲ. 考 察

既存のセフェム剤の血中濃度について、中川ら<sup>1)</sup>は latamoxef (LMOX) 1g を静注し、1時間平均値 43.9  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間値 30.4  $\mu\text{g/ml}$ 、3時間値 25.9  $\mu\text{g/ml}$ 、勝見ら<sup>2)</sup>は ceftizoxime (CZX) 1g の静注で、1時間値 38.0  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間値 23.4  $\mu\text{g/ml}$ 、宮田ら<sup>3)</sup>は cefoperazone (CPZ) 1g を静注し、1時間値 111.1  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間値 60.4  $\mu\text{g/ml}$  であったと報告している。今回我々が検討した CRMN では、60分値 62.0  $\mu\text{g/ml}$ 、120分値 43.1  $\mu\text{g/ml}$ 、180分値 30.2  $\mu\text{g/ml}$  であり、他のセフェム剤と同等もしくはそれ以上の血中濃度を示すと思われる。Ccr が正常であった3症例の60、120、180分平均値はそれぞれ 47.8、30.3、19.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、Ccr が著明に低値であった3症例の60、120、180分平均値はそれぞれ 70.5、55.0、36.1  $\mu\text{g/ml}$  で、Ccr の低下と薬剤の排泄遅延および血中濃度の上昇に有意差が認められた。

組織内濃度にはさまざまな因子、たとえば尿管の閉塞が急性か慢性か、血流が豊富であるか否か、組織の damage の程度などにより、個々の症例で、また、同一の症例でも組織採取場所によって違いが生じることも考えられ、単純に評価することは難しいと思われる。

腎組織内濃度について：薬剤投与6分から120分まで検索し、最高値は23分後の51.7  $\mu\text{g/g}$  であった。症例数が少なく、総腎機能、分腎機能とも一定しないが、かなりの damaged kidney においても、投与60分前後は50  $\mu\text{g/g}$  程度の組織内濃度が得られるようである。腎機能良好例は不良例に比べ組

織・血中濃度比が高い<sup>4)</sup>といわれているが、今回は症例数が少ないので言及しなかった。腎組織内濃度について、加藤ら<sup>5)</sup>は cefotiam (CTM) 500mg 静注の腎部分切除例で2時間後104.5  $\mu\text{g/g}$ 、3時間後20.2  $\mu\text{g/g}$ 、深津ら<sup>6)</sup>は CPZ 2g 静注の腎摘出例で90分後94.0  $\mu\text{g/g}$  と報告しており、いずれも今回の CRMN の組織内濃度と比べ高値であった。これらの差違は、各症例毎の組織学的 damage の程度や、採取組織量の多少によっても生じ、また、対側腎との機能差が大きいと damaged kidney の組織内濃度および排泄量が低下すると考えられるため、腎組織内濃度は対側腎の検討も加えて行う必要があろう。

膀胱壁組織内濃度について：勝見ら<sup>2)</sup>は CZX 1g の静注後30分で72.4  $\mu\text{g/g}$  と最高値を示し、60分で24.4  $\mu\text{g/g}$ 、120分で28.5  $\mu\text{g/g}$  であったと報告している。今回の我々の検討でも最高値131.0  $\mu\text{g/g}$  は20分で得られている。しかし、ほぼ同じ時間に採取した他の1例は静注後17分で38.3  $\mu\text{g/g}$  とバラツキがみられた。なお60分から90分で10  $\mu\text{g/g}$  程度の低値となり、早期に消失していた。

前立腺組織内濃度について：CPZ 1g 静注時、1時間値39.6  $\mu\text{g/g}$ 、2時間値21.0  $\mu\text{g/g}$ 、CZX 1g 静注では、1時間値17.9  $\mu\text{g/g}$ 、2時間値21.0  $\mu\text{g/g}$ 、LMOX 1g 静注時、1時間値14.2  $\mu\text{g/g}$ 、2時間値9.86  $\mu\text{g/g}$  と報告されている。今回の我々の検討でも、60分で24.2  $\mu\text{g/g}$  とほぼ同程度の結果であったが、85分後には6.3  $\mu\text{g/g}$  と減少し、他剤に比べ早期に消失するようである。

尿路感染症の起炎菌として石神<sup>7)</sup>は約70%がグラム陰性桿菌で、*E. coli* が最も多く、次いで *Pseudomonas*、*Klebsiella*、*Proteus* であったと述べている。一方、CRMN の各種細菌に対する MIC<sub>90</sub> は、*E. coli* で0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下、*Klebsiella* で0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下、*Proteus* で0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下であり、*Pseudomonas* では12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。したがって、*Pseudomonas* を除いては、かなり長時間にわたって、各臓器で発育阻止濃度を越えている。

CRMN は  $\beta$ -lactamase にきわめて安定で、グラム陰性桿菌に広く抗菌力を持ち、十分な血中および組織内移行を示し、泌尿器感染症において有用性が高いと考えられる。

### 文 献

- 1) 中川修一, 藤戸 章, 大江 宏, 三品輝男, 渡辺 決:

- Latamoxef の前立腺組織内移行に関する検討。西日  
泌尿 46 : 1455~1459, 1984
- 2) 勝見哲郎, 村山和夫 : CZX の前立腺および膀胱壁  
内移行に関する検討。泌尿紀要 30 : 259~264, 1984
- 3) 宮田和豊, 他 : Cefoperazone の前立腺組織内移行  
に関する検討。西日泌尿 43 : 413~418, 1981
- 4) 深津英捷, 他 : Cefoperazone の泌尿器系臓器移行  
に関する検討。泌尿紀要 31 : 1085~1091, 1985
- 5) 加藤廣海, 米田勝紀, 山崎義久, 浦田英男, 田島和  
洋, 多田 茂 : Cefotiam (SCE-963) の使用経験。  
Chemotherapy 27 (S-3) : 558~563, 1979
- 6) 石神襄次 : 細菌性膀胱炎の臨床。臨泌 (増刊) 26 :  
85~90, 1972

## LEVELS OF CARUMONAM IN UROLOGICAL ORGANS

SEN SUZUKI, ICHIRO CHIGUSA, HIROMI TOCHIGI,  
YOSHIHISA YAMASAKI and JUICHI KAWAMURA

Department of Urology, Mie University, Medical School, Tsu, Mie

(Director : Prof. J. KAWAMURA)

The concentration of carumonam (CRMN) in the urological organs and sera of eleven patients was measured. Six patients had renal and upper ureter stone and five had benign prostatic hypertrophy. One gram of CRMN was injected i.v. prior to operation. One, two and three hours after administration, mean serum levels of CRMN were 62.0  $\mu\text{g/ml}$ , 43.1  $\mu\text{g/ml}$  and 30.2  $\mu\text{g/ml}$  respectively.

Renal tissue levels attained a maximal value of 51.7  $\mu\text{g/g}$  at 23 min, vesical tissue levels were 131  $\mu\text{g/g}$  at 20 min and prostatic tissue levels were 70.0  $\mu\text{g/g}$  at 36 min after i.v. administration.

Judging from the minimal inhibitory concentration of CRMN, it seemed to be clinically effective in cases of urological infection.