

## Carumonam の腹腔内浸出液移行と 外科領域における臨床的検討

大谷吉秀・相川直樹・石引久弥

慶應義塾大学医学部外科学教室

Carumonam の腹腔内浸出液移行と外科感染症における臨床効果について検討した。

本剤の投与方法は 1 回 1 g を生理食塩水 100 ml に溶解し、1 日 2 回点滴静注した。

臨床的検討の対象は腹膜炎 3 例、創感染 1 例計 4 例の外科感染症であった。本剤の臨床効果は有効 2 例、やや有効 2 例であった。また胃癌術後の 6 症例に、感染予防とともに術後腹腔内浸出液中への移行を検討する目的で本剤を 1 回 1 g 1 日 2 回、3～7 日間投与したが、術後感染症は認めなかった。

術後腹腔内浸出液中濃度の 6 例の平均値は術後 1 日目 6.55  $\mu\text{g/ml}$ 、2 日目 6.85  $\mu\text{g/ml}$ 、3 日目 4.38  $\mu\text{g/ml}$  であった。

安全性の検討については、本剤投与に直接関係したと考えられる副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。

### はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は武田薬品工業(株)が開発された新しい  $\beta$ -lactam 抗生物質で単環性の N-sulfo- $\beta$ -lactam 抗生物質 sulfazecin の誘導体である<sup>1-3)</sup>。本剤は *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌による感染症に有効であり、種々の  $\beta$ -lactamase に対し安定性が高いといわれている<sup>4)</sup>。

われわれは、本剤の外科領域における臨床評価を目的として 10 例の外科患者に本剤を投与して、その臨床的効果ならびに副作用の観察を行った。さらに体内動態として、外科領域で問題となる術後腹腔内浸出液への本剤の移行を検討したので報告する。

### I. 対象および方法

#### 1. 臨床的検討

慶應義塾大学病院外科で入院治療した外科患者の感染症 4 例および術後感染予防に本剤を使用した 6 例の合計 10 例を対象とした。対象の年齢は 35 歳から 79 歳 (平均 52.1 歳) 性別は男子 4 例、女子 6 例である。感染症の内訳は腹膜炎 3 例、創感染 1 例であり、基礎疾患としては 4 例とも悪性腫瘍が認められた (Table 1)。予防的投与の対象は全例胃癌手術患者で、うち 2 例は胆石症を合併していた。1 例に胃

全摘術、5 例に胃亜全摘術 (うち 2 例には胆嚢摘出術をも施行) が行われた (Table 2)。

CRMN の投与量は 1 回 1 g、投与回数は 1 日 2 回とした。投与方法は本剤を生理食塩水 100 ml に溶解し、約 30 分かけて点滴静注した。

臨床効果の判定基準は本剤投与開始後 3 日以内に感染症に関連した自・他覚的所見の改善をみたものを有効 (good)、自・他覚的所見の改善にそれ以上の期間を要したものをやや有効 (fair)、自・他覚的所見が不変か、または増悪したものを無効 (poor) とした。

また、術後感染予防目的で本剤を投与した症例では、手術後 14 日間まで術後感染症の発現の有無を観察した。

#### 2. 腹腔内浸出液移行の検討

術後感染予防目的で本剤を投与した前記胃癌症例 6 例を対象として、本剤の腹腔内浸出液中への移行を検討した。方法は術後 CRMN 1 g を 1 日 2 回点滴静注し、手術時閉腹直前に左横隔膜下に留置した balloon catheter より、定圧持続吸引 (-15 cm H<sub>2</sub>O) により手術直後から 24 時間毎の腹腔内浸出液を室温で採集して、浸出液量、浸出液中の本剤濃度、総蛋白、アルブミン、ヘモグロビン濃度を測定した<sup>5)</sup>。CRMN の濃度測定は武田薬品工業生物研究所

Table 1 Clinical evaluation of carumonam in surgical patients

Case No.	Name Age Sex B. W.	Infection (Underlying disease)	Organisms (Sensitivity ; disc)	Chemotherapy before carumonam	Carumonam dose (Total dose)	Clinical effect	Adverse effect
1	E.S. 48 yrs F 49 kg	Peritonitis (Ovarian cancer)	<i>P. aeruginosa</i> [GM(##), CER, ABPC(-)] <i>Enterococcus</i> [ABPC, CER, GM(-)] <i>Bacteroides fragilis</i> [ABPC, CER(-)]	MINO 200 mg × 11 days CMX 4 g × 12 days	1 g × 2/day (16 g)	Good	None
2	Y.T. 79 yrs M 42 kg	Peritonitis (Gastric cancer)	<i>P. aeruginosa</i> [GM, AMK(##), ABPC(-)]	None	1 g × 2/day (48 g)	Fair	None
3	T.H. 71 yrs F 52 kg	Wound infection (Breast cancer)	<i>P. aeruginosa</i> [CBPC(##), ABPC, GM(-)]	CCL 1.5 g × 3 days	1 g × 2/day (14 g)	Good	None
4	S.I. 55 yrs F —	Peritonitis U. T. I (Osteosarcoma)	<i>S. aureus</i> [CER(##), ABPC, GM(-)] <i>P. aeruginosa</i> [AMK, GM(+), ABPC(-)] <i>Bacteroides</i> sp. [ABPC(##), AMK, GM(-)] <i>Enterococcus</i> [ABPC(+), AMK, GM(-)]	AMK 400 mg × 17 days ABPC 4 g × 16 days	1 g × 2/day (13 g)	Fair	None

Table 2 Prophylactic use of carumonam after gastrectomy

Case No.	Name, Age Sex, B.W.	Clinical diagnosis (Operation)	Daily dose (Total dose)	Postoperative infection	Adverse effect
5	S.H., 72yrs M. 55 kg	Gastric cancer Cholecystolithiasis (Subtotal gastrectomy) Cholecystectomy	1 g × 2 (6 g)	None	None
6	H.S., 73yrs M. 47 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1 g × 2 (7 g)	None	None
7	T.O., 35yrs F, 48 kg	Gastric cancer Cholecystolithiasis (Subtotal gastrectomy) Cholecystectomy	1 g × 2 (6 g)	None	None
8	E.J., 50yrs M, 66 kg	Gastric cancer (Total gastrectomy)	1 g × 2 (13 g)	None	None
9	E.K., 46yrs F, 45 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1 g × 2 (10 g)	None	None
10	K.N., 47yrs F, 50 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1 g × 2 (6 g)	None	None

で行い、*Escherichia coli* NIHJ を検定菌としたアガーウェル法による bioassay で標準曲線を作製、検体希釈には pH 6.0, 0.1M リン酸緩衝液を用いた。

### 3. 副作用の検討

副作用の検討としては、本剤投与に関連した自・他覚的所見の他に、本剤の投与前、投与中、および投与後に末梢血検査値、腎機能、肝機能検査値の変動を観察した。

## II. 成績

### 1. 臨床的検討

外科的感染症 4 例について臨床的検討を行い、臨床効果を判定し得た (Table 1)。感染症の内訳は、腹膜炎 3 例、創感染 1 例であった。

**症例 1:** 卵巣腫瘍で両側卵巣・子宮摘出術施行後、腸閉塞となり、癒着剝離術を施行したが、術後限局性腹膜炎および小腸皮膚瘻を併発した症例である。minocycline (MINO) 200 mg, cefmenoxime (CMX) 4 g が連日投与されていたが、効果がみられないために、本剤投与を開始したところ、すみやかに解熱の傾向がみられ、排膿も減少したため有効と判定した。細菌検索では、*P. aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* の消失を認めた。

**症例 2:** 胃癌による胃全摘術後 5 年目で局所再発が認められ、食道空腸吻合部切除と再吻合術を行った症例である。術後 8 日目に、吻合部縫合不全が確認され、その後腹腔内膿瘍を形成した。ドレーンから *P. aeruginosa* が検出され、本剤の投与を開始したところ、約 1 週間で排膿は減少し菌の消失をみたため、やや有効と判断した。

**症例 3:** 左乳癌術後 10 年目に局所再発を認め左前胸部皮膚の局所切除を施行した症例である。術後 cefamandole (CMD) 1 日 4 g 7 日間投与を行ったが創の感染を認めたので cefaclor (CCL) 1.5 g/日経口投与に変更したところ、創部浸出液より *P. aeruginosa* が検出され、本剤の投与を開始した。本剤投与後すみやかに浸出液が減少し、7 日後の培養では、*P. aeruginosa* は消失したので有効と判断した。

**症例 4:** 坐骨腫瘍の再発をくり返している症例で、再発に対する 5 回目の手術として腫瘍切除、人工肛門造設術、尿管皮膚瘻形成術を施行した。全身状態不良にて術後創感染、創傷治癒遅延、および尿路感染を併発し、各種抗生剤の投与が行われた。腹腔内膿瘍、腹膜炎、尿路感染に対し amikacin (AMK) 400 mg/日、ampicillin (ABPC) 4 g/日が投与されていたが、無効なため、本剤と ABPC を併用投与したところ、発熱は続いたが、創部浸出液が減少したので、やや有効と判断した。腹腔ドレーンの細菌検索では、投与前に *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* sp., *Bacteroides* sp. を認めたが、投与後 *Enterobacter* が出現し、*Enterococcus* は残存したもの他の菌は消失した。

以上を総合すると、本剤の臨床効果は外科患者の感染症 4 例中、有効 2 例、やや有効 2 例であった。細菌学的効果は菌消失 2 例、菌交代 2 例であった。また、胃癌術後に感染予防目的で本剤を投与した 6 例では、いずれも術後感染症の発現は認められなかった。

### 2. 腹腔内浸出液中への薬剤移行

Fig. 1 Excretion of carumonam in peritoneal exudate after gastrectomy

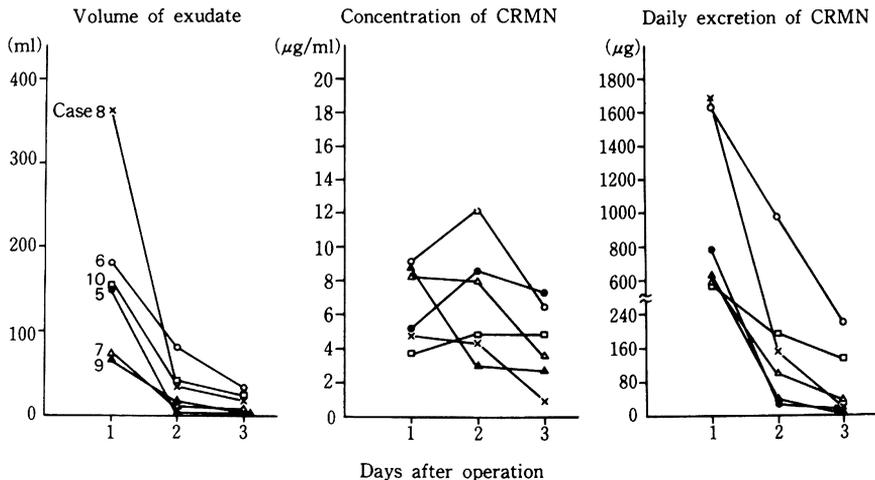


Fig. 2 Total protein, albumin and hemoglobin concentrations in peritoneal exudate after gastrectomy

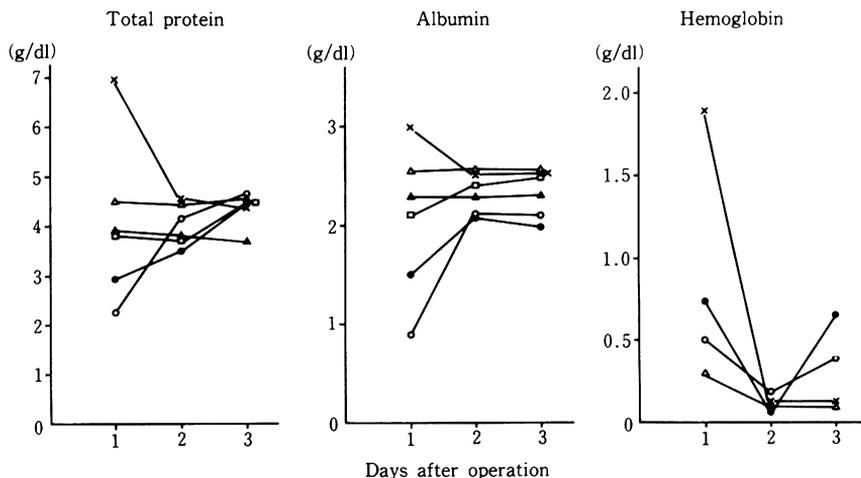
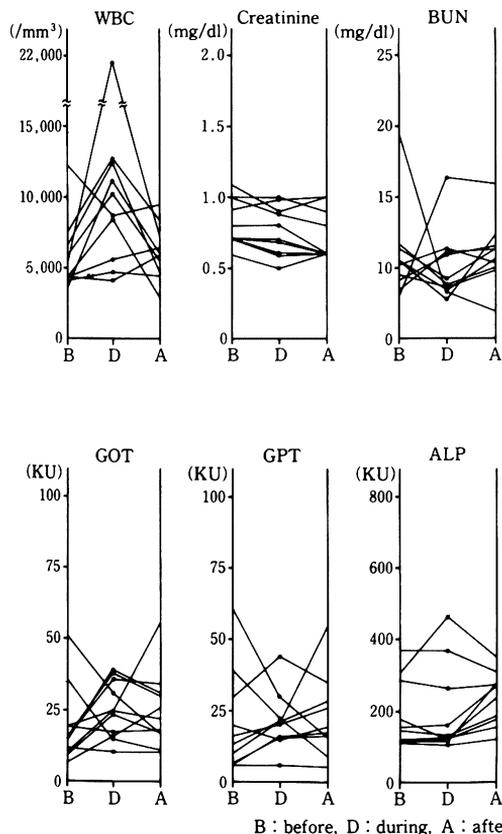


Fig. 3 Laboratory findings of patients treated with carumonam



胃癌手術症例 6 例について検討を行った。

術後 3 日間の腹腔内浸出液量, 浸出液中 CRMN 濃度, 浸出液中への CRMN 排出量を Fig. 1 に示した。また, 浸出液中の総蛋白濃度, アルブミン濃度, ヘモグロビン濃度を Fig. 2 に示した。

浸出液量は術後 1 日目, 70~365 ml (平均 165 ml) から 2 日目には 3~80 ml (平均 28 ml), 3 日目 1.3~33.5 ml (平均 15 ml) へと著明に減少した。ヘモグロビン濃度は症例 5, 9, 10 では, 微量なため検出できなかった。

症例 8 のヘモグロビン濃度は他の 3 例と異なり 1 日目に高値を示しているが, 本例では手術直後の腹腔内出血が浸出液に混入したものと推測された。総蛋白, アルブミン濃度はそれぞれ 2.3~6.9 g/dl, 0.9~3.0 g/dl の範囲にあった。

CRMN の浸出液中濃度は, 1 日目 3.8~9.1  $\mu\text{g/ml}$  (平均 6.65  $\mu\text{g/ml}$ ), 2 日目 3.0~12.2 (平均 6.85  $\mu\text{g/ml}$ ), 3 日目 0.88~7.36 (平均 4.38  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。浸出液量と浸出液中濃度の積である浸出液中排出量は 1 日目 570~1686  $\mu\text{g}$ , 2 日目 30~976  $\mu\text{g}$ , 3 日目 3.9~216  $\mu\text{g}$  であった。

### 3. 副作用

感染症 4 例と感染予防投与例 6 例の 10 例について副作用を検討した。本剤投与前, 投与中, 投与後における末梢白血球数, 血清 BUN, Creatinine, 血清 GOT, GPT, ALP の変動を Fig. 3 に示した。検査値の変動はいずれも正常値あるいは正常値をや

や越える範囲に留っており、手術侵襲や輸血の影響を考慮すると、本剤投与に直接関連したと考えられる異常値は認められなかった。また、副作用としての自覚的所見の異常も10例全例に認められなかった。

### III. 考 察

CRMNは近年数多く開発された $\beta$ -lactam系抗生物質の中では、 $\beta$ -lactamaseにきわめて強い抵抗性を有し、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を示すことが特徴といわれている<sup>4)</sup>。今回われわれはCRMNの外科領域における臨床評価を加えるために、外科的感染症4例と術後感染予防6例に本剤を投与し、その臨床的効果、腹腔内浸出液への移行と副作用について検討した。

外科的感染症に対する本剤の臨床効果は、4例中有効2例であった。やや有効の2例では、いずれも悪性腫瘍の再発に対する手術後の重症感染症症例であり、前投薬が無効であったことを配慮すると臨床効果はむしろ良好といえる。

術後3日間の腹腔内浸出液中の本剤濃度の平均値は1日目より6.65  $\mu\text{g/ml}$ , 6.85  $\mu\text{g/ml}$ , 4.38  $\mu\text{g/ml}$ であった。われわれが検討した他の抗生物質<sup>5-10)</sup>と比較すると本剤の腹腔内浸出液移行は必ずしも良好とはいえないが、本剤のグラム陰性菌に対するMICに比べて浸出液中濃度は高く、多くのグラム陰性菌による術後腹腔内感染症に対する臨床効果が期待できる。

副作用に関しては本剤と直接関連があると思われる自・他覚的異常所見は認めなかった。

日本化学療法学会新薬シンポジウムの結果<sup>11)</sup>では、本剤は外科領域の感染症に72.1%の有効率が認められている。本剤のグラム陽性菌に対する臨床効果は41.8%であること、およびわれわれの検討から得られたごとく*P. aeruginosa*を中心とするグラム陰性菌感染症に有効例が多いことを考慮すると、本剤は適応を慎重にすれば優れた臨床効果が期待される薬剤であると評価したい。

### 文 献

- 1) IMADA, A.; K. KITANO, K. KINTAKA, M. MUROI & M. ASAI: Sulfazecin and isosulfazecin, novel  $\beta$ -lactam antibiotics of bacterial origin. *Nature* 289: 590~591, 1981
- 2) KISHIMOTO, S.; M. SENDAI, S. HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, Y. SATOH, T. MATSUO, M. KONDO & M. OCHIAI: Synthesis of sulfazecin-type 2-azetidinones with a carbon substituent at the 4-position. *J. Antibiotics* 36: 1421~1424, 1983
- 3) SENDAI, M.; S. HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, S. KISHIMOTO, T. MATSUO, M. KONDO & M. OCHIAI: Chemical modification of sulfazecin, synthesis of 4-(substituted methyl)-2-azetidinone-1-sulfonic acid derivatives. *J. Antibiotics* 38: 346~371, 1985
- 4) IMADA, I.; M. KONDO, K. OKONOGI, K. YUKISHIGE & M. KUNO: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of carumonam (AMA-1080), a new N-sulfonated monocyclic  $\beta$ -lactam antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 821~827, 1985
- 5) AIKAWA, N.; K. TSUYUKI, Y. HANATANI, S. OKUSAWA & K. ISHIBIKI: Sixth international cefoperazone symposium. *Excerpta Medica*, Princeton, 432~441, 1983
- 6) AIKAWA, N.; H. SUZUKI & K. ISHIBIKI: Penetration of antibiotics into intraperitoneal exudate after gastrectomy. *Recent Advances in Chemotherapy*, J. ISHIGAMI ed., Univ. of Tokyo Press, 193~196, 1986
- 7) 花谷勇治, 石引久弥, 山田好則, 久保田哲朗, 熊井浩一郎, 吉野肇一, 中川自夫, 阿部令彦: 胃癌手術後の左横隔膜下ドレナージの検討。第41回日本臨床外科医学会総会講演, 久留米, 1979
- 8) 山田好則, 花谷勇治, 相川直樹, 石引久弥: 外科感染症に対するCefoperazone (T-1551)の臨床効果と腹腔浸出液中移行の検討。 *Chemotherapy* 28: 584~594, 1980
- 9) 露木 建, 相川直樹, 奥沢星二郎, 石引久弥: 外科領域におけるCefpiramide (SM-1652)の臨床効果および術後腹腔内浸出液中移行の検討。 *Chemotherapy* 31: 666~671, 1983
- 10) 鈴木啓一郎, 相川直樹, 露木 建, 奥沢星二郎, 石引久弥: Ceftriaxone (Ro13-9904)の腹腔内浸出液移行と外科領域における臨床的検討。 *Chemotherapy* 32: 500~505, 1984
- 11) 第33回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウムII, Carumonam (AMA-1080)。大阪, 1985

## CLINICAL EFFECTS AND EXCRETION INTO PERITONEAL EXUDATE OF CARUMONAM IN SURGERY

YOSHIHIDE OTANE, NAOKI AIKAWA and KYUYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University, Tokyo

Clinical effects and excretion into postoperative peritoneal exudate of carumonam (CRMN), a new N-sulfonated monocyclic  $\beta$ -lactam antibiotic, were studied.

CRMN was given to four patients with surgical infections, including peritonitis and postoperative wound infection. It was administered i.v.  $1g \times 2/day$ . Clinical effects were good in two cases and fair in two.

Concentration of CRMN in intraperitoneal exudate was 6.6, 6.9, and 4.4  $\mu g/ml$  on the 1, 2, and 3 postoperative day following gastrectomy, when CRMN was given  $1g \times 2/day$  intravenously. The concentration was higher than the MIC of CRMN against most Gram-negative pathogens.

Out of a total of 10 cases, including 6 cases of prophylactic use, no subjective or objective adverse effects were noticed.