

外科領域における Carumonam の臨床的検討

北野正剛・別府和茂・上尾裕昭・杉町圭蔵
九州大学医学部第二外科

児玉好史・田口純一・河野通孝・高田伸一
福岡大学医学部第二外科

朔 元則・牛島賢一・松隈哲人・安達洋祐
国立福岡中央病院外科

原口幸昭・嶺 博之・藤 也寸志・吉田康洋
早良病院外科

岡 直剛・安倍能成・狩野 嶺・井口 潔
佐賀県立病院好生館外科

新抗生物質 carumonam の外科領域感染症に対する有用性を評価するため臨床的検討を行った。Carumonam 1g を腹膜炎患者 4 例に静脈内投与し、腹水中濃度を測定したところ、1 時間後 20.4 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示した。また外科領域感染症 13 例へ carumonam を投与し、臨床効果を検討した。Carumonam の 1 日投与量は 1~2g、投与期間は 3~8 日であった。その結果、総有効率は 58.3% (7/12) であり、細菌学的効果は 50% (5/10) の除菌率であった。安全性に関してはいずれの症例においても副作用を認めなかった。Carumonam は高い腹水中移行を示しており、また良好な臨床効果を示したことから、グラム陰性菌による腹腔内感染症に対して、有用な薬剤であると考えられる。

緒 言

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は武田薬品により開発された新しいモノバクタム系抗生物質である^{1,2,3)}。本剤は *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力を有しており、さらに β -lactamase にきわめて強い抵抗力を示し、他の β -lactam 剤耐性菌にも抗菌力を有するが、グラム陽性菌と嫌気性菌に対する抗菌力は弱いといわれている^{1,4)}。

今般、われわれは本剤の腹水中移行および外科領域感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対 象

昭和 59 年 8 月より昭和 60 年 6 月までの間に、九州大学医学部付属病院第二外科および関連施設において、入院加療を受けた 13 例の外科領域感染症を対象とした。年齢は 29 歳から 78 歳であり、男性 7 例、

女性 6 例であった。なお本剤の腹水中移行は術中に腹部ドレナージが施行された腹膜炎患者 4 例を対象に手術当日にドレインより排出される腹水を経時的に採取し検体とした。

2. 用法・用量

武田薬品から提供を受けた CRMN 0.5g バイアルおよび 1g バイアルを用いた。投与方法は静注または点滴静注とし、1 回 0.5g から 2g を 1 日 2 回、3 日から 8 日間投与した。

3. 腹水中濃度測定

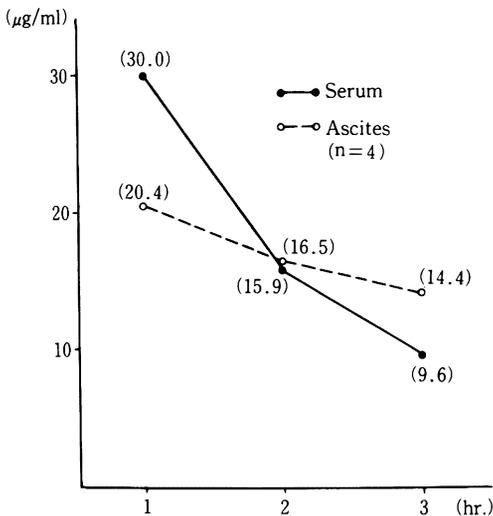
腹水中濃度測定にそなえて CRMN 1g を静注投与 1 時間後、2 時間後、3 時間後に血清および腹水を採取し、凍結保存しておいた。CRMN の濃度測定は *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とする agar well 法を用いた。

4. 臨床効果

臨床効果は感染症の自覚症状および臨床検査値の推移から主治医が著効、有効、やや有効、無効の

Table 1 Serum and ascites levels ($\mu\text{g/ml}$) of carumonam after 1g intravenous one shot injection

Time (hr.) after injection			Serum levels			Ascites levels			Ascites volume(ml) 0~24	
			1	2	3	1	2	3		
Case	Name	Sex	Age (yr)							
	M.U.	M	41	27.4	13.4	10.6	21.5	10.5	13.4	220
	Y.O.	M	47	40.2	20.7	12.0	29.9	24.9	15.9	180
	T.T.	F	41	29.6	18.4	8.59	9.44	7.18	19.8	160
	K.K.	M	47	23.0	11.2	7.20	20.8	23.6	8.41	260
Average				30.0	15.9	9.6	20.4	16.5	14.4	205

Fig. 1 Serum and ascites levels ($\mu\text{g/ml}$) of carumonam after 1g intravenous one shot injection.

4段階で判定した。

5. 細菌学的効果

起炎菌の推移から主治医が消失, 減少, 菌交代, 不変の4段階で判定した。

6. 副作用の観察

薬剤投与前後の白血球数, 赤血球数, Hb, Ht, 血小板数, GOT, GPT, ALP, BUN, 血清クレアチニンなどを測定し, 検査値異常化の有無を検査し, さらに自他覚的な副作用の有無を観察した。

II. 成 績

1. 腹水中濃度

CRMN 1g 静注投与後の血中および腹水中濃度

の測定成績を Table 1 および Fig. 1 に示した。血清中濃度は4例とも経時的に減少し, その平均値は1, 2, 3時間後にそれぞれ30.0, 15.9, 9.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。腹水中濃度は個々の例において経時変化に差異が認められたものの全体としてはゆるやかな減少傾向を示した。1, 2, 3時間後の平均値はそれぞれ20.4, 16.5, 14.4 $\mu\text{g/ml}$ であり, 3時間後には有意に血清中濃度よりも高い値を示し, 腹水中濃度は血清中濃度より持続性のあることが明らかとなった。

2. 臨床効果

CRMN が投与された外科領域の感染症は13例で1例は効果の期待できない *Candida albicans* が検出されたため除外し, 12例について効果判定した。その内訳は腹腔内感染症6例, 術後創感染4例, 肝膿瘍1例, 胆のう炎1例である。疾患別臨床効果は腹腔内感染症は有効4例, やや有効1例, 無効1例, 術後創感染は有効, やや有効各1例, 無効2例であり, 肝膿瘍1例, 胆のう炎1例は各々有効および著効であった (Table 2)。以上の成績を疾患別にまとめたものが Table 3 で, 12例中著効1例, 有効6例で, 著効と有効を合わせた総有効率は58.3% (12例中7例) となった。

3. 細菌学的効果

上記症例中細菌学的効果判定が可能であったものは10症例で, このうち菌の消失4例, 減少1例, 不変5例であり, 菌減少を含む除菌率は50%であった。

III. 副 作 用

CRMN を投与した13症例において, 本剤による

Table 2-1 Clinical summary of 13 cases treated with carumonam

No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Carumonam			Isolated organisms	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
				Daily dose (g)	Duration (day)	Route				
1	29	F	Perforated peritonitis	1 × 2	8	i.v.d.	<i>E. cloacae</i> (++) → (-)	Eliminated	Good	(-)
2	77	F	Localized peritonitis (Perforated acute appendicitis)	0.5 × 2	5	i.v.d.	<i>P. aeruginosa</i> → (-)	Eliminated	Good	(-)
3	53	F	Intra-peritoneal abscess (Colonic cancer)	1 × 2	7	i.v.d.	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i> → <i>P. fluorescens</i>	Decreased	Good	(-)
4	70	F	Intra-peritoneal abscess (Gastric cancer)	1 × 2	5	i.v.d.	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> → <i>B. fragilis</i>	Unchanged	Poor	(-)
5	55	M	Intra-peritoneal abscess (Intestinal obstruction)	2 × 2	7	i.v.d.	<i>E. cloacae</i> → (-)	Eliminated	Good	(-)
6	56	M	Intra-peritoneal abscess (Gastric cancer)	0.5 × 2	5	i.v.d.	<i>C. albicans</i> → ?	Excluded	Excluded	(-)
7	38	M	Abdominal wall abscess (Schloffer's tumor)	1 × 2	7	i.v.d.	(-) → <i>E. coli</i>	Unknown	Fair	(-)

Table 2-2 Clinical summary of 13 cases treated with carumonam

No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Carumonam			Isolated organisms	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
				Daily dose (g)	Duration (day)	Route				
8	66	M	Postoperative wound infection (Rectal cancer)	0.5×2	7	i.v.d.	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> → <i>S. epidermidis</i> <i>Bacteroides</i>	Unchanged	Good	(-)
9	60	F	Postoperative wound infection (Ascending colonic cancer)	1×2	5	i.v.d.	<i>E. cloacae</i> → <i>E. cloacae</i>	Unchanged	Fair	(-)
10	75	M	Postoperative wound infection (Post-cholecystectomy)	1×2	4	i.v.d.	<i>E. faecalis</i> → <i>E. faecalis</i>	Unchanged	Poor	(-)
11	70	F	Abdominal wall wound infection (Post-cholecystectomy)	1×2	5	i.v.d.	<i>S. aureus</i> → <i>S. aureus</i>	Unchanged	Poor	(-)
12	35	M	Liver abscess (Hepatocirrhosis, Hepatoma)	1×2 2×2	1 2	i.v.	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> → ?	Unknown	Good	(-)
13	78	M	Gangrenous cholecystitis (Cholecystolithiasis)	1×2	4	i.v.	<i>K. pneumoniae</i> → (-)	Eliminated	Excellent	(-)

Table 3 Overall clinical efficacy of carumonam classified by the type of diagnosis

Diagnosis	Clinical effect				Effectiveness rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Peritonitis		2			2/2 (100)
Intra-peritoneal abscess		2		1	2/3 (66.6)
Abdominal wall abscess			1		0/1 (0)
Postoperative wound infection		1	1	2	1/4 (25.0)
Liver abscess		1			1/1 (100)
Cholecystitis	1				1/1 (100)
Total	1	6	2	3	7/12 (58.3)

Table 4-1 Laboratory findings

No.	Age	Sex	*	WBC (/mm ³)	RBC ($\times 10^6$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^6$ /mm ³)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (IU/L)	BUN (mg/dl)	Serum creatinine (mg/dl)
1	29	F	B	11200	377	12.5	38.3	20.0	21	11	—	12	0.5
			A	5900	365	12.1	36.5	42.9	13	14	—	16	0.6
2	77	F	B	14300	417	13.0	39.4	31.0	20	20	3.4*	12.7	0.8
			A	8100	364	10.9	34.6	11.1	32	26	4.8*	12.1	0.7
3	53	F	B	12100	263	7.8	23.4	74.5	10	4	144	11.9	0.7
			A	10000	299	9.2	27.4	79.2	28	13	190	19.2	0.6
4	70	F	B	9100	361	10.8	32.6	41.5	56	56	196	13	0.5
			A	8700	360	11.1	33.0	57.8	24	31	151	17	0.6
5	55	M	B	5800	364	11.0	31.2	26.9	45	74	—	12	0.9
			A	7200	377	12.8	35.9	21.4	36	49	99	10	0.9
6	56	M	B	9900	369	11.4	33.9	91.3	40	74	223	17	0.8
			A	10200	385	11.7	35.3	92.2	44	67	274	16	0.8
7	38	M	B	7800	448	14.4	40.0	18.9	14	8	3.2*	15	1.3
			A	7900	440	13.7	39.6	32.2	11	4	2.6*	13	0.9

B : Before, A : After

*KA

Table 4-2 Laboratory findings

No.	Age	Sex	*	WBC (/mm ³)	RBC ($\times 10^6$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (IU/L)	BUN (mg/dl)	Serum creatinine (mg/dl)
8	66	M	B	5000	365	11.2	31.8	42.2	37	29	77	11	1.1
			A	4800	328	9.7	28.3	34.7	21	17	88	13	0.8
9	60	F	B	4600	350	9.4	27.1	18.3	14	11	60	6	0.7
			A	2700	326	9.1	26.2	27.2	22	15	69	7	0.7
10	75	M	B	10300	438	12.0	35.7	—	151	278	27.0*	12.4	0.9
			A	10600	409	11.5	34.1	—	72	157	32.0*	29.3	0.7
11	70	F	B	5300	376	10.6	33.0	30.5	23	6	227	18.8	—
			A	4600	339	9.5	29.4	31.1	29	8	240	—	—
12	35	M	B	14900	355	10.8	32.0	17.4	49	39	15.4*	14	0.6
			A	26400	360	10.8	32.4	27.8	35	24	10.1*	17	0.7
13	78	M	B	24300	461	14.2	44.4	21.0	19	13	163	38.1	1.3
			A	6200	337	10.5	31.6	35.8	33	29	162	12.5	0.5

*KA

B : Before, A : After

と考えられる自他覚的副作用は認められなかった。また本剤の投与前後で実施した血液像、肝機能、腎機能において本剤の影響によると考えられる異常変動は認められなかった (Table 4)。

IV. 考 察

CRMN は武田薬品により開発された新しいモノバクタム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌と嫌気性菌に対する抗菌力は弱い、グラム陰性菌に対しては強い抗菌活性を示し、各種細菌が産生する β -ラクタマーゼに対する抵抗性はきわめて強く、また β -ラクタマーゼ誘導はきわめて低いといわれている^{1,4)}。したがって、グラム陰性菌に特異的に有効な新しいタイプの抗生剤として臨床応用が期待される。

今回、本剤の体内動態の一環として、腹水中への移行の割合を血中濃度と比較して調べたところ、かなり高濃度の移行が明らかとなった。本剤の腹腔内感染症を含む外科領域感染症に対する臨床効果はグラム陽性菌、嫌気性菌による感染症が5例もあったことから、有効率は58.3%と低かった。しかしながら、グラム陰性菌を起炎菌とする症例 (No. 1, 2, 3, 5, 9, 13) でみると、4症例に菌消失が認められ、臨床効果は著効1例、有効4例で有効率は83.3

% (5/6) と優れた成績となった。副作用については、特別に問題となる自他覚的症候、臨床検査値異常は認められなかった。

以上の成績から、本剤はグラム陰性菌が起炎菌となりやすい腹腔内感染症に対して、有効な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 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 (10): 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 (3): 346~371, 1985
- 4) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONOGI, K. YUKISHIGE & M. KUNO: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of carumonam (AMA-1080), a new N-sulfonated monocyclic β -lactam antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27 (5): 821~827, 1985

CARUMONAM FOR SURGICAL INFECTIONS

SEIGO KITANO, KAZUSHIGE BEPPU,
HIROAKI UEO and KEIZO SUGIMACHI

Second Department of Surgery,
Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

YOSHIFUMI KODAMA, JUNICHI TAGUCHI,
MICHITAKA KOHNO and SHINICHI TAKADA

Second Department of Surgery,
Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka

MOTONORI SAKU, KENICHI USHIJIMA,
TETSUTO MATSUKUMA and HIROSUKE ADACHI

Department of Surgery, National Fukuokachuo Hospital, Fukuoka

YUKIAKI HARAGUCHI, HIROYUKI MINE,
YASUSHI FUJI and YASUHIRO YOSHIDA

Department of Surgery, Sawara Hospital, Fukuoka

NAOTAKA OKA, YOSHISHIGE ABE,
TADASHI KANO and KIYOSHI INOKUCHI

Department of Surgery,
Saga Prefectural Kohseikan Hospital, Saga

Carumonam, a novel monobactam, was studied to evaluate its clinical efficacy against surgical infections.

The ascites levels of carumonam were 20.4, 16.5 and 14.4 $\mu\text{g/ml}$ at 1, 2 and 3 h respectively after administration of 1 g i.v. to four peritonitis patients. When administered at 1 g ~ 2 g per day for 3 ~ 8 days to 13 patients with various surgical infections, the rates of clinical and bacteriological efficacy were 58.3 (7/12) and 50% (5/10), respectively. No side-effects were observed.

Carumonam thus appears to be suitable for use in intra-abdominal infections caused by Gram-negative bacilli.