産婦人科領域におけるCarumonamの基礎的・臨床的検討

松田静治・柏倉　高・鈴木正明・宮崎亮一郎
順天堂大学医学部産婦人科
江東病院産婦人科

単環性β-ラクタム抗生物質であるcarumonam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 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* に対する本剤のMICは0.1 μg/ml以下と優れた抗菌作用を示し，*Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力も認められた。

本剤の婦人性器組織内移行は1.0 g静注後1～2時間と早い時間にかなり高い移行濃度を示した。

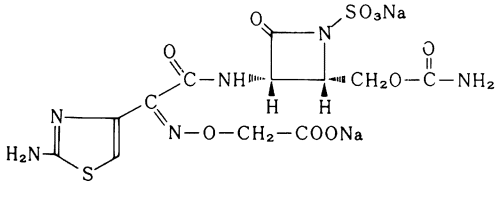
本剤の臨床応用として子宮内感染(産褥子宮内感染，子宮内膜炎)，子宮付属器炎，腎盂腎炎，計7例に1日2.0 g点滴静注し，全例有効の成績を収めた。副作用には特記すべきものを認めなかった。

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は世界初の単環性β—ラクタム抗生物質のスルファゼシン[1]から誘導された注射用の単環性抗生物質で，武田薬品中央研究所で合成された[2,3]。

本剤の化学構造は，Fig. 1に示すように4員環の2，3位の水素原子の立体配位がaztreonamと異なりcis配位を持っている。その抗菌力は，グラム陽性菌に対しては弱いが，多くのグラム陰性桿菌に対しては，セフェム系抗生物質と同等以上の強い抗菌力を示し，その抗菌作用は，各種グラム陰性桿菌のペニシリン結合蛋白3に本剤が結合することによって発揮される。また，各種グラム陰性桿菌のβ-ラクタマーゼに対して強い抵抗性を持ち，特に *Klebsiella oxytoca* の産生するβ-ラクタマーゼに対してはaztreonamよりも抵抗性が強く，抗菌力にも反映して約30倍強い抗菌力をもつことが特徴とされる[4]。

また，本剤は筋注・静注または点滴静注により高い血清中濃度が得られ，主として尿中に排泄されると言われている。

Fig. 1　Chemical structure of carumonam



今回，我々は，本剤を産婦人科領域の各種感染症に使用するとともに，併せて臨床分離株に対する抗菌力および婦人性器組織内移行についても検討したので，その結果を報告する。

I. 抗菌力試験

1）方法

性器感染症および尿路感染症由来のグラム陰性桿菌のうち，*Escherichia coli* 20株，*Klebsiella pneumoniae* 13株，*Proteus mirabilis* 12株，*Pseudomonas aeruginosa* 10株に対するCRMNの抗菌力をaztreonam (AZT)，cefoperazone (CPZ)，cefmetazole (CMZ) およびcefazolin (CEZ)を対照薬として日本化学療法学会標準法により100倍希釈で測定した。

2）結果

成績は，Table 1に示すとおりで，*E.coli* の大部分の株のMICは0.1 μg/ml以下にあり，AZTとほぼ同様，その他の3剤より極めて強い抗菌力を示した。

K.pneumoniae に対してはCRMNは *E.coli* とほぼ同様の抗菌力を示し，かつAZTと同様の感受性態度を示した。また対照のAZT以外の3薬剤と比較して強い抗菌作用が得られた。

P.mirabilis では全株が0.1 μg/ml以下のMICでAZTとほぼ同様，CPZより4～8倍の強い抗菌力を

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

(μg/ml)

E. coli (n=20)

MIC	≦0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
CRMN	10	8	1	1								
AZT	9	9	1	1								
CPZ		3	6	5	4		1	1				
CMZ				5	7	5	1	2				
CEZ						5	8	4	2		1	

K. pneumoniae (n=13)

MIC	≦0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
CRMN	9	3	1									
AZT	9	3	1									
CPZ			4	4	3	1	1					
CMZ				1	3	6	2	1				
CEZ						5	6	2				

P. mirabilis (n=12)

MIC	≦0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
CRMN	9	3										
AZT	9	3										
CPZ				2	6	3	1					
CMZ						3	7	2				
CEZ						1	2	5	3	1		

P. aeruginosa (n=10)

MIC	≦0.05	1.0	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
CRMN						2	5	2	1			
AZT						1	5	3	1			
CPZ						1	4	4	1			

示した。

P.aeruginosa に対する CRMN の MIC は 1.56～12.5 μg/ml に分布し，3.13 μg/ml に感受性分布のピークがあり，AZT，CPZ と類似した成績であった。

II．婦人性器組織内移行

1）対象と方法

対象は，子宮全摘出術を施行した子宮筋腫例 3 例，卵巣のう腫例 1 例の計 4 例で，手術開始直前に腰椎麻酔下 CRMN 1 g を静注し，摘出性器組織内濃度を測定した。組織内移行を比較するため，うち 2 例では肘静脈血を採取した。濃度測定は *E.coli* NIHJ 株を検定株とするアガーウェル法を用いて行い，検体採取時間は投与後 60 分，90 分，120 分とした。各組織は採取後生食液で洗浄し，0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) に浸し，凍結保存し測定に供した。同様に血液は採取後血清分離し，0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) の等量で希釈し凍結保存し測定検体とした。

2）結果

成績は Table 2 に示した。子宮各部位へは投与 1

Table 2 Carumonam tissue level (1g, i.v.) (μg/ml, μg/g)

Name, Age (yr)	S.T., 42		K. K., 38	T. O., 38	J. S., 36
Sampling time after CRMN	1/3 hr	2/3 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr
Venous blood	106		31.4	34.0	
Arterial blood			25.8	32.4	
Corpus uteri					6.7
Endometrium			22.5	21.1	
Myometrium		53.3	19.3	19.1	
Uterine cervix			24.2	16.7	
Portio			15.3	13.3	
Ovary			19.1	16.8	16.0
Oviduct			12.2	10.4	
Fluid in ovarian cystoma					9.8
Ovarian cystoma		17.7			
Myomatous node		16.6		6.0	

時間で血清中の60～90%程度，投与2時間で50～60%の移行率であった。また，卵巣，卵管についても子宮組織とほぼ同程度かやや低い成績であった。

III. 臨 床 成 績

1）対象と方法

CRMNを投与した対象は昭和59年9月から60年8月までの12カ月間に当院にて加療を受けた産褥子宮内感染症1例，子宮内膜炎2例，子宮内膜炎＋子宮付属器炎1例，腎盂腎炎3例の計7例である。1日CRMN 2gを2回に分けて5～6日間点滴静注した。

臨床効果の判定は，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，白血球数，CRP，血沈などを参考とし，これらの主要自他覚所見（細菌学的効果を除く）が3日以内に著しく改善し，その後治癒に至った例を著効(＋＋)，また同様の所見が同時期に改善し，その後治癒に至った例を有効(＋)，投与4日以降に効果の認められない例を無効（－）とした。尿路感染症では，発熱，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。

2）結果

CRMNの臨床成績をTable 3に一覧した。骨盤内感染症4例には全例有効，尿路感染症3例では著効1例，有効2例と全例に有効の成績が得られた。

細菌学的効果をみると，投与前に起炎菌が分離された6例のうち4例で菌消失が，2例では菌交代がみられ，結局除菌率は66.7%（4/6）であった。

次に主なる症例につき以下略述する。

症例1. M.N. 30歳　産褥子宮内感染

分娩2日後より37°C台の発熱があり，下腹部，子宮体部の圧痛および多少臭気を帯びる悪露を認め，本剤を投与した。治療前の子宮内より *E. coli* と *Peptococcus* を分離し，白血球数14,500，CRP 5(＋)であった。CRMN 1日2.0g（点滴静注，分2）の投与後3日目に解熱し，自他覚的にも軽快に向った。なお，5日後の子宮内培養では *Staphylococcus epidermidis* と *Alcaligenes xylosoxidans* が交代菌として分離された。

症例4. K.M. 23歳　子宮内膜炎，子宮付属器炎

分娩後37日目から38°C台の発熱，下腹部痛を訴え入院，子宮体部の圧痛と右子宮付属器の圧痛，抵抗を認む。子宮内より *E. coli*（＋＋），*S.epidermidis*（＋），*Peptococcus*（＋）が分離され，白血球数11,800，CRP 4（＋）であった。本剤ではCRMN 1日2.0g（点滴静注，分2）投与で治療を行い，2日後に解熱し，下腹部痛も消失するほか子宮体部，子宮付属器の局所所見も漸次，消失乃至改善をみ，投与後は白血球数7,300，CRP 1(＋)であった。なお，投与終了後子宮内培養で初回検出菌は証明されず，嫌気性グラム陽性桿菌が極く少数検出されている。

症例5. H.S. 28歳　腎盂腎炎

38°C台の発熱，腰痛を訴え入院，カテーテル尿（混濁

Table 3 Clinical results of carumonam

No.	Name	Age (yr)	Diagnosis	Administration			Isolated organisms		Note	Clinical effect	Side effect
				Daily dose (Route)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After			
1	M. N.	30	Puerperal intrauterine infection	1g×2 (d. i.)	5	10	*E. coli* (+) *Peptococcus* (+)	*S. epidermidis* (+) *A. xylosoxidans* (+)	Fever↘, Lower abdominal pain↘, Tenderness of uterus↘, Lochia↘ WBC 14500→7300 CRP 5(+) →1(+)	+	−
2	A. N.	25	Endometritis	1g×2 (d. i.)	5	10	*E. coli* (+)	(−)	Fever↘, Lower abdominal pain↘, Tenderness of uterus↘, WBC 10100→4900 CRP 5(+) →1(+)	+	−
3	T. F.	30	Endometritis	1g×2 (d. i.)	5	10	(−)	(−)	Fever↘, Lower abdominal pain↘, Tenderness of uterus↘ WBC 10900→4400 CRP 5(+) →1(+)	+	−
4	K. M.	23	Endometritis Adnexitis	1g×2 (d. i.)	6	12	*E. coli* (++) *Peptococcus* (+) *S. epidermidis* (+)	Anaerobic GPR (+)	Fever↘, Lower abdominal pain↘, Tenderness of uterus↘, Tenderness of adnexa↘ WBC 9900→7400 CRP 4(+) →1(+)	+	−
5	H. S.	28	Pyelonephritis	1g×2 (d. i.)	5	10	*E. coli* $>10^5$/ml	(−)	Fever↘, Low back pain↘ After 3 days organism (−) Finding of urinary sediment↘ WBC 11600→7800 CRP 5(+) →2(+)	+	−
6	K. N.	43	Pyelonephritis	1g×2 (d. i.)	5	10	β-strepto. $>10^5$/ml	(−)	Fever↘, Low back pain↘ After 3 days organism (−) Finding of urinary sediment↘ WBC 11600→7800 CRP 5(+) →2(+)	+	−
7	M. M.	65	Pyelonephritis	1g×2 (d. i.)	5	10	*E. coli* $>10^5$/ml	(−)	Fever↘, Low back pain↘ After 3 days organism (−) Finding of urinary sediment↘ WBC 8800→6000	++	−

Table 4 Laboratory findings of carumonam

Case No.		RBC ($\times 10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/mm^3$)	Platelet ($\times 10^4/mm^3$)	GOT (u)	GPT (u)	ALP (B. L)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)	Urinalysis	
													Protein	Glucose
1	B	353	9.3	29.2	14,500	27.7	19	6	1.3	0.4	15.6	1.6	−	−
	A	356	9.6	30.8	7,300	29.5	16	8	1.0	0.3	12.8	1.1	−	−
2	B	449	14.1	42.5	10,100	19.7	16	6	0.9	0.3	8.7	1.0	−	−
	A	420	13.1	39.3	4,900	21.0	12	7	1.2	0.5	8.5	0.9	−	−
3	B	387	10.4	32.3	10,900	20.6	11	3	1.2	0.2	9.3	0.7	−	−
	A	373	10.2	31.3	4,400	18.6	9	5	0.9	0.4	10.1	0.7	−	−
4	B	350	11.6	35.0	11,800	35.0	15	10	1.0	0.4	12.2	1.3	−	−
	A	361	11.9	35.4	7,400	32.0	16	8	0.9	0.5	13.0	1.1	−	−
5	B	414	12.6	37.9	12,000	24.1	13	2	0.9	0.5	18.4	1.0	+	−
	A	426	12.3	38.5	4,200	30.0	20	5	0.8	0.4	15.2	0.9	−	−
6	B	314	12.9	39.3	11,600	25.5	22	15	1.7	0.3	17.9	1.7	++	−
	A	387	11.8	37.1	7,800	34.1	19	9	1.5	0.5	15.2	1.8	−	−
7	B	342	11.9	37.6	8,800	27.2	24	18	1.1	0.5	14.6	1.7	+	−
	A	364	11.3	35.2	6,000	28.0							−	−

B : Before A : After

尿）の培養で，*E. coli*（$>10^5$/ml）を分離するほか，膿尿を認めた。本剤1日2.0g（点滴静注，分2）投与で治療を行い，発熱など自覚症状が消失し（3日目），尿沈渣所見の改善と起炎菌の陰性化（3日目）をみた。

3）副作用

本剤投与による副作用は全例に認められず，本剤投与前後の臨床検査所見にも全く異常変動が認められなかった（Table 4）。

考　　按

新しい単環性抗生物質であるcarumonam（CRMN）については第33回日本化学療法学会西日本支部総会（昭和60年12月）の新薬シンポジウムとして研究会における基礎的，臨床的検討結果がまとめて報告された[6]。

我々が産婦人科領域の臨床分離株について行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 μg/ml以下ときわめて強い抗菌作用を有し，AZTと同様の感受性分布を示し，CPZ，CMZ，CEZよりも数倍以上MICが低い結果が得られた。また *P. aeruginosa* にもAZT，CPZと類似した抗菌力が認められた。今回検討し得なかった他菌種，たとえば *K. oxytoca*，*Proteus vulgaris*，*Morganella morganii*，*Providencia rettgeri*，*Serratia marcescens*，*Enterobacter* についても本剤の感受性効果が報告され，本剤のグラム陰性桿菌に対する強い抗菌作用が確認された[6]。ただ単環性抗生物質の特徴として各種のグラム陽性菌，嫌気性菌には感受性効果が期待できないとされている。

CRMNの血清中濃度は1.0g静注の場合15分値約82 μg/ml，30分値約56 μg/ml，1時間値約38 μg/ml，1.0g点滴静注（60分）で点滴終了時約64 μg/mlと報告されており，尿中排泄も良好で1.0g静注時8時間迄の排泄率は約75%である[6]。また，婦人性器組織内への移行を1.0g静注後4例について検討し，CRMNが婦人性器組織（子宮，卵巣，卵管）へ1〜2時間と比較的早い時間でよく移行し，このことより本剤は現在臨床に用いられている第3世代のセフェム系抗生物質やAZT[5]と類似した組織移行性を有するものと考えられる。

次にCRMNの臨床応用として性器感染症，尿路感染症計7例につき本剤の成績を検討した。内訳は産褥子宮内感染1例，子宮内膜炎2例，子宮内膜炎＋子宮付属器炎1例，腎盂腎炎3例であり，本剤1日2.0gの点滴静注を5〜6日間行い，性器感染症の4例は全例有効，腎盂腎炎では著効1例，有効2例の成績を得，全例に臨床効果が認められた。細菌学的効果をみると，骨盤内感染症では複数菌分離例が菌検出例3例のうち2例を占め，いずれの症例も本剤感受性菌である *E. coli* が分離されており，投与後は *E. coli* は消失したが，産褥子宮内感染では投与後子宮内より *S. epidermidis* と *A. xylosoxidans* が分離されている。腎盂腎炎（起炎菌 *E. coli* 2例，レンサ球菌1例）では全例菌消失が認められている。なお，シンポジウムにおける骨盤内感染症，尿路感染症を主とする産婦人科疾患の有効率は89.5%（34／38）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[6]。

結局本剤はCRMN感性菌による性器感染症，尿路感染症に対して使用意義を十分に認めることができる。この場合性器感染症では嫌気性菌を含む複数菌感染の多いことに留意する必要があり[7]，症例や病態によっては抗グラム陰性桿菌用の抗性物質である本剤と嫌気性菌に有効な薬剤との併用もAZTと同じように考慮する必要があろうと考えられる。

副作用については注射時の異常を含めて，肝・腎障害および臨床検査値など特に問題となる点は認められていない。

文　　献

1）IMADA A.; K. KITANO, K. KINTAKA, M. MUROI & M. ASAI: Sulfazecin and isosulfazecin, novel β-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 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: 821〜827, 1985

5）松田静治，柏倉　高，野島美知夫，伊藤　哲：

Azthreonam (SQ26, 776)の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33(S-1)：866～872, 1985
6) 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
7) 松田静治：骨盤内感染症。産婦人科の実際 31(6)：959～963, 1982

CARUMONAM IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA, MASAAKI SUZUKI and RYOICHIRO MIYAZAKI
Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine
and Department of Obstetrics and Gynecology, Kohto Hospital, Tokyo

Basic and clinical studies of carumonam, a monocyclic β-lactam antibiotic, were performed in obstetrics and gynecology.

The preclinical study of its antibacterial activity proved the drug to have excellent antibacterial activity, with MIC's of less than 0.1 μg/ml for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*. It was also active against *Pseudomonas aeruginosa*.

An i.v. dose of 1.0 g of carumonam was followed by rapid transfer into female genital tissues as assessed by tissue levels 1～2 h after injection.

Seven patients with intrauterine infections (puerperal intrauterine infection, endometritis), adnexitis, and pyelonephritis, were medicated with 2.0 g daily of carumonam by i.v. drip, and the medication was effective in all patients. No adverse effects were observed.