

産婦人科領域における Carumonam の基礎的、臨床的検討

伊藤邦彦・伊藤俊哉・松波和寿
高田恭宏・早崎源基・野田克己
岐阜大学医学部産科婦人科学教室

産婦人科領域における carumonam (CRMN) の有用性を検討するため、本剤投与時の骨盤死腔浸出液移行濃度および乳汁移行濃度の測定を行い、あわせて臨床症例における有用性の検討も行った。

本剤 1g を 60 分で点滴静注した場合、血清中濃度は点滴終了時 75.30 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後急激に減少し点滴開始 8 時間後では 1.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。また骨盤死腔浸出液移行濃度は、点滴開始 3 時間後にピークがあり、その値は 15.10 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後緩やかに減少し 8 時間後でも 5.77 $\mu\text{g/ml}$ の濃度があった。

本剤 1g を静注した場合の乳汁移行濃度は、1 時間後で 0.44 $\mu\text{g/ml}$ であり、6 時間後で 0.15 $\mu\text{g/ml}$ であった。

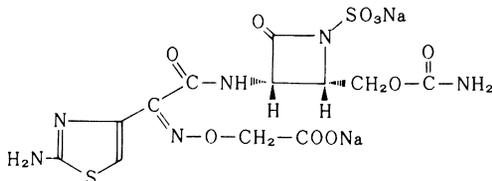
産婦人科領域の感染症 3 例に本剤を投与したところ、いずれも有効であった。

1. はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は武田薬品が開発した世界初の単環性 β -lactam 抗生物質 sulfazecin の基本骨格を種々化学修飾することによって得られた新しい注射用抗生物質であり (Fig. 1), 本剤は *Pseudomonas aeruginosa* を含む大部分のグラム陰性菌に対して既存の β -lactam 系注射剤より強い抗菌力を示すとともに各種 β -lactamase に対しきわめて安定で、 β -lactamase 誘導もきわめて低い、という特長を有する¹⁾。

われわれは以前にこの系統の薬剤である aztreonam (AZT) について報告を行ったが²⁾、今回 CRMN について検討する機会を得たので、本剤投与時の骨盤死腔浸出液移行濃度および乳汁移行濃度の測定を行った。その結果を、3 例の臨床例に本剤を使用した成績とともに報告する。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



2. 基礎的検討 (体液移行濃度)

(1) 骨盤死腔浸出液移行濃度

1) 測定対象

当科にて広汎性子宮全摘術を施行した症例のうち、肝機能、腎機能などに異常所見を認めない症例 6 例について骨盤死腔浸出液移行濃度を測定した。

2) 投与方法

CRMN 1g を 5%ブドウ糖液 200 ml に溶解し、自動点滴注入ポンプ (日本光電 TFV-1000) を使用し、術直後から正確に 1 時間で投与終了するようにした。

3) 検体採取法および濃度測定法

術中、骨盤腹膜縫合時、経腹的にソラシックカテーテル (アーガイル) 16F. を腹膜外より骨盤死腔に挿入し、点滴開始後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 時間の各時間毎にカテーテルより骨盤死腔浸出液約 2 ml を採取し、遠心分離後上清と等量の 0.1M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) を加えて -80°C にて凍結保存した。また同時に肘静脈より採血して血清を分離し、等量のリン酸塩緩衝液を加えて -80°C にて凍結保存した。

骨盤死腔浸出液および血清の濃度の測定は Table 1 に示す方法で武田薬品中央研究所にて行った。

4) 測定結果

Table 1 Microbiological assay of carumonam

	Agar well method
Test organism	<i>Escherichia coli</i> NIHJ
Inoculum size	0.5 ml of cell suspension (OD=0.8, about 10^9 CFU/ml)/100 ml of assay agar
Medium	Antibiotic medium (DAIGO) No. 4 (peptone 0.6 %, yeast extract 0.3 %, meat extract 0.15 % glucose 0.1 %, agar 1.2 %, pH 6.3)
Initial standard solution	1 mg/ml in 0.1 M phosphate buffer, pH 6.0
Diluent for serum samples	Serum-0.1 M Phosphate buffer(pH6.0) (1:1)
Diluent for urine samples	0.1 M Phosphate buffer(pH6.0)
Final concentration of standard solution	Carumonam; 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.62, 0.31, 0.156 μ g (potency)/ml
Incubation	16~20 hours at 34°C
Minimal detectable concentration	about 0.1 μ g (potency)/ml in final solution

Table 2 Concentrations of carumonam in the serum after 1g/hr d.i.

(μ g/ml)

Name	Age	B.W.	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12hrs.
1 M.R.	46	45	81.5	—	27.4	14.0	7.8	3.2	1.6	0.7	—
2 E.K.	65	42	94.6	47.8	34.0	18.3	10.5	3.6	1.7	—	—
3 T.T.	52	57	78.1	—	26.7	11.9	7.4	2.7	1.2	—	—
4 I.M.	35	45	61.2	41.6	25.8	10.8	4.02	1.81	0.67	0.27	0
5 S.A.	40	55	56.6	30.8	18.2	7.92	3.86	1.00	0.38	—	—
6 O.H.	35	49	79.8	—	25.6	13.2	6.74	1.86	0.46	0.23	—
Mean	45.5	48.8	75.30	40.07	26.28	12.69	6.72	2.36	1.00	0.40	0
S.D.	10.59	5.49	12.83	7.02	4.60	3.17	2.29	0.89	0.53	0.21	—

血清中濃度の測定値および骨盤死腔浸出液移行濃度の測定値は Table 2 および Table 3 に示した。

a) 血清中濃度

6例の平均では点滴開始1時間後つまり点滴終了時に75.30 μ g/mlのピークを示し、2時間後では26.28 μ g/ml、3時間後では12.69 μ g/ml、4時間後では6.72 μ g/ml、6時間後では2.36 μ g/ml、8時間後では1.00 μ g/mlと時間の経過とともに急激に減少した (Fig. 2)。

b) 骨盤死腔浸出液移行濃度

6例のうち骨盤死腔浸出液が採取できた5例の平

均では、点滴開始1時間後で7.77 μ g/ml、2時間後で10.53 μ g/mlと増加し、3時間後では15.10 μ g/mlのピークを示した。以後、4時間後では13.36 μ g/ml、6時間後では8.41 μ g/ml、8時間後では5.77 μ g/ml、10時間後では3.64 μ g/mlと緩やかに減少した (Fig. 2)。

(2) 乳汁移行濃度

1) 測定対象

当科で分娩した症例のうち、肝機能、腎機能などに異常所見を認めない症例7例について乳汁移行濃度を測定した。

Table 3 Concentrations of carumonam in the exudate of pelvic dead space after 1g/hr d.i.

($\mu\text{g/ml}$)

Name	Age	B.W.	1	2	3	4	6	8	10	12 hrs.
1 M.R.	46	45	—	9.7	13.5	13.3	10.8	6.4	4.3	—
2 E.K.	65	42	—	2.2	18.7	17.3	12.7	10.7	—	—
3 T.T.	52	57	—	—	—	—	—	—	—	—
4 I.M.	35	45	11.9	18.1	16.1	13.6	8.61	6.91	4.98	3.22
5 S.A.	40	55	2.15	8.16	13.0	10.4	2.87	0.50	—	—
6 O.H.	35	49	9.26	14.5	14.2	12.2	7.09	4.36	1.64	—
Mean	45.5	48.8	7.77	10.53	15.10	13.36	8.41	5.77	3.64	
S.D.	10.59	5.49	4.12	5.45	2.09	2.27	3.36	3.34	1.44	—

Table 4 Concentrations of carumonam in the mother milk after 1g i.v.

($\mu\text{g/ml}$)

Name	1	2	3	4	5	6 hrs.
1 T.M.	0.14	0.16	0.12	0.11	0.07	0.03
2 O.M.	0.07	0.06	0.06	0.06	—	0.04
3 N.M.	0.25	0.30	0.24	0.19	—	0.11
4 S.N.	0.04	0.18	0.09	0.12	—	0.10
5 M.K.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	—	N.D.
6 N.K.	2.25	1.80	1.36	1.20	—	0.70
7 T.K.	0.06	0.08	0.09	0.06	—	0.08
Mean	0.44	0.37	0.28	0.25	—	0.15
S.D.	0.92	0.64	0.48	0.42		0.25

Fig. 2 Carumonam concentrations in plasma and exudate of pelvic dead space after 1g/hr d.i.

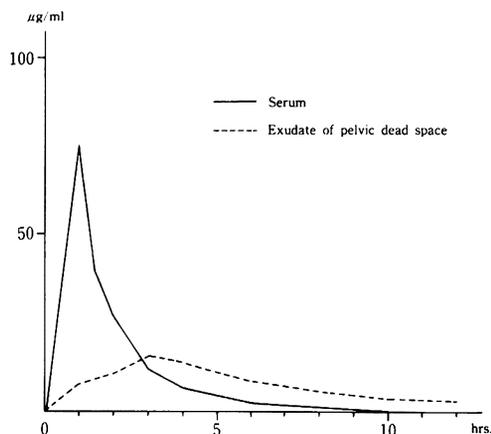
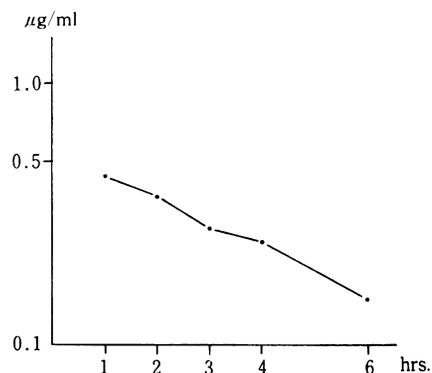


Fig. 3 Concentration of carumonam in the mother milk after 1g i.v.



2) 投与方法

産褥5日目に CRMN 1g を5%ブドウ糖液 20ml に溶解し、約3分で肘静脈より投与した。

3) 検体採取法および濃度測定法

CRMN 投与後、1, 2, 3, 4, 6時間の各時間毎に搾乳にて約2mlの乳汁を採取し、等量のリン酸塩緩衝液を加えて -80°C にて凍結保存した。

乳汁移行濃度の測定も Table 1 に示す方法で武田薬品(株)中央研究所にて行った。

4) 測定結果

乳汁移行濃度の測定値は Table 4 に示した。

7例の平均では、投与1時間後で $0.44\mu\text{g/ml}$ であり、2時間後で $0.37\mu\text{g/ml}$ 、3時間後で $0.28\mu\text{g/ml}$ 、4時間後で $0.25\mu\text{g/ml}$ 、6時間後で $0.15\mu\text{g/ml}$ と時間の経過とともに減少していた (Fig. 3)。

Fig. 4 Case 1 Clinical course of salpingitis (R.O. 39 y.o.)

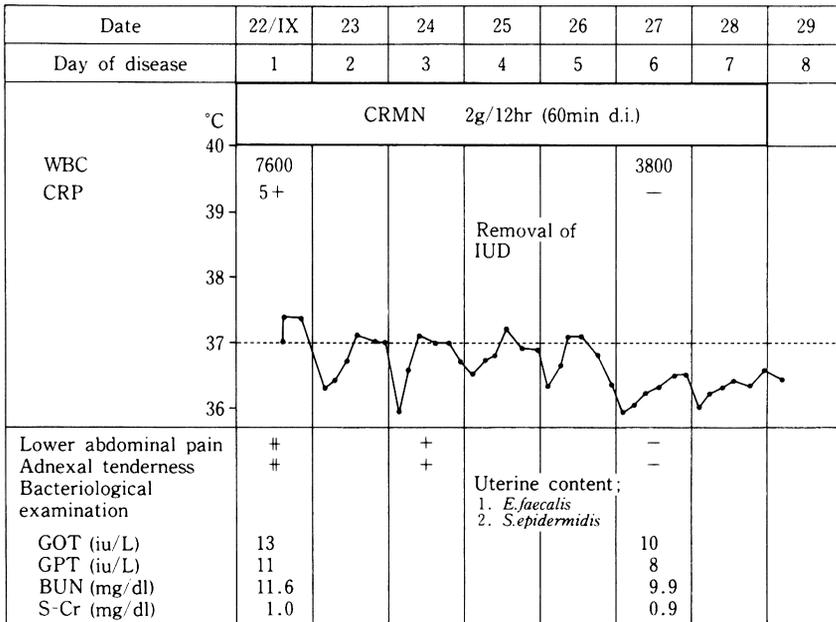


Fig. 5 Case 2 Clinical course of salpingitis (K.I. 25 y.o.)

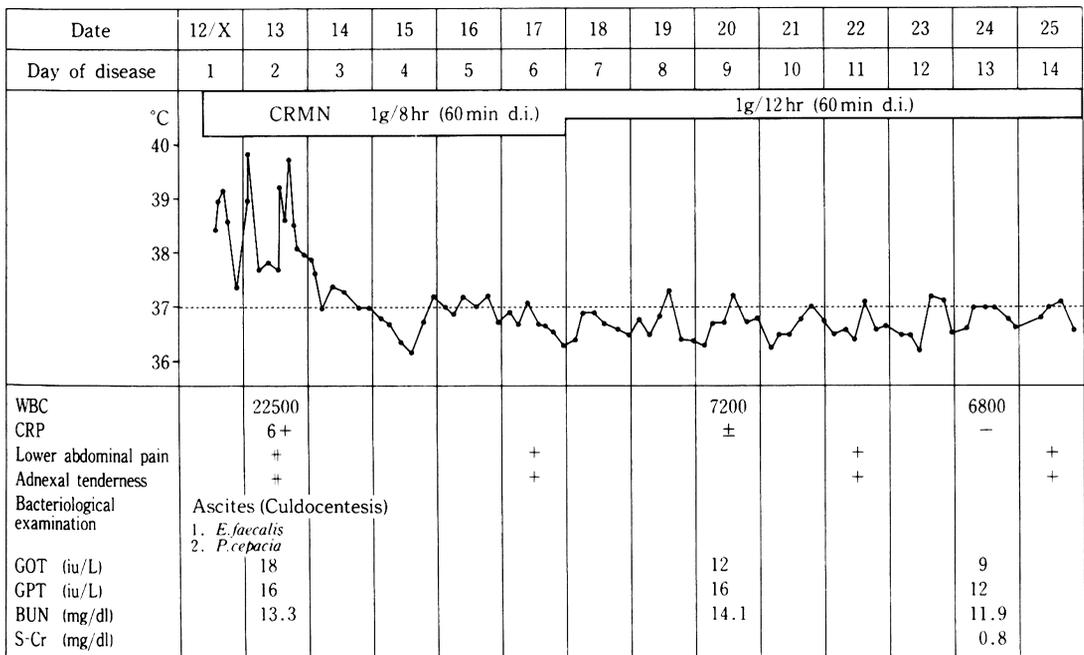


Fig. 6 Case 3 Clinical course of salpingitis (S.T. 30 y.o.)

Date	21/X	22	23	24	25	26	27	28	29	
Day of disease	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
WBC CRP		CRMN 1g/8hr (60 min d.i.)								
	°C									
		15300 5+				6200 3+				5200 1+
Lower abdominal pain Adnexal tenderness	# #				+			- +		- +
GOT (iu/L)		9				10				11
GPT (iu/L)		7				7				10
BUN (mg/dl)		6.8				11.1				10.1
S-Cr (mg/dl)		0.8				0.8				0.9

3. 臨床的検討

(1) 対象およびCRMN投与方法

昭和59年9月より昭和59年10月までに、岐阜大学産婦人科にて入院治療した患者で、子宮付属器炎3例を対象とした。

年齢は25歳から39歳まで、平均31.3歳であった。

投与方法はCRMN 1gまたは2gを生理食塩液100 mlに溶解し、60分点滴を1日2回または3回行った。

(2) 臨床効果の判定法

臨床効果は、主要自覚症状が3日以内に著しく改善し治癒した場合を著効。3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合を有効。3日を経過しても改善されない場合を無効と判定した。また外科的処置を併用したものは著効とせず有効と判定した。

検体採取可能な症例については本剤投与前後に細菌学的検査を行い、本剤の臨床効果判定に加えて総合効果判定の指標とした。

(3) 臨床成績

症例1 R.O., 39歳。子宮付属器炎 (Fig. 4)。

昭和59年9月21日16時ころより下腹部痛および38.5°Cの発熱を来し近医を受診した。子宮付属器炎の診断でcefotaxime (CTX) 2gの点滴とcefadroxil

(CDX) 1,000 mgの投与を受けたが翌日になっても症状が増強するため当科を紹介され入院となった。

入院後CRMN 2g 60分点滴、12時間毎の投与を行ったところ解熱、下腹部痛および子宮付属器の圧痛の消失がみられ、白血球数も7,600から3,800へ、CRPも(5+)から(-)へと改善した。治療開始後4日目にIUDの除去を行い、同時に採取した子宮内容より、*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*を検出した。

CRMNの総投与量は28gで、臨床効果は有効、細菌学的効果は不明であった。

症例2 K.I., 25歳。子宮付属器炎 (Fig. 5)。

昭和59年9月5日吸引分娩にて出産し9月13日胎盤遺残の疑いにて子宮内容清掃術を受けた。また9月14日から9月25日まで腎盂炎の診断でlatamoxef (LMOX) 1日2gの投与を受けていたが改善の傾向がなく、9月26日当科を紹介され入院した。

産褥子宮内感染の診断で9月26日から10月2日までimipenem/cilastatin sodium 500 mg/500 mgを1日2回から3回投与したところ症状は軽快したため、退院とし10月9日までminocycline (MINO) を1日200 mg内服投与とした。

10月12日午後より39°Cの発熱と下腹部痛を訴えて再来した。子宮付属器に圧痛を認め子宮付属器炎と診断し、CRMN 1g 60分点滴、8時間毎の治療を開始したと

ころ解熱傾向を示したので、10月18日からは12時間毎の点滴に変更した。白血球数は22,500から6,800へ、CRPも(6+)から(-)へと改善したが、下腹部痛と圧痛は、軽快したものの14日目になっても完全には消失しなかった。

CRMN投与前、ダグラス窩穿刺により得られた腹水から、*E. faecalis*, *Pseudomonas cepacia*を検出したが、MIC値はそれぞれ $>100 \mu\text{g/ml}$ および $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

CRMN総投与量は30g、臨床効果は有効、細菌学的効果は不明であった。

症例3 S.T., 30歳。子宮付属器炎 (Fig. 6)。

昭和59年10月18日、不妊症のため子宮卵管造影を行い感染予防に cefaclor (CCL) 1,500 mg 3日間の投与をした。

10月20日夜より 38.5°C の発熱および強度の下腹部痛を訴え、10月21日夜になっても症状が改善しないため緊急入院となった。すぐCRMN 1g 60分点滴、8時間毎の治療を開始した。3日目には解熱し7日目には症状はほとんど消失し、白血球数は15,300から5,200へ、CRPも(5+)から(+)へと改善したが、9日目になっても子宮付属器の軽度の圧痛は消失しなかった。

細菌学的検索はできなかった。

CRMNの総投与量は19g、臨床効果は有効、細菌学的効果は不明であった。

4. 副作用

基礎的検討の13例および臨床的検討の3例には、本剤が原因と思われる自他覚的所見および臨床検査値の異常は認められなかった。

5. 考察

CRMN 1g 60分点滴では点滴終了時血清中濃度

は約 $75 \mu\text{g/ml}$ に達しており、骨盤死腔浸出液移行濃度も約 $15 \mu\text{g/ml}$ のピークをとっていた。これらの値と本剤の新薬シンポジウムにおける臨床分離菌株のMIC₈₀値とを比較すると *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* などのほとんどのグラム陰性菌感染に対して有効性が推察できた。しかし、本剤は血清中半減期が比較的短いようであるので重症感染症には、1回2g投与または1g 1日3回の投与も必要になるということも推察された。

1g 静注時における乳汁移行濃度は平均で1時間後、 $0.44 \mu\text{g/ml}$ であったが個々の症例をみると、値にかなりの差(N.D.から $2.52 \mu\text{g/ml}$)が認められた。今回の検討は産褥5日目に施行したため乳汁分泌量が症例によりかなりちがいがあり、検体採取がやっと、という症例では $2.52 \mu\text{g/ml}$ という値がみられ、1時間あたり10ml以下の症例では $0.25, 0.14 \mu\text{g/ml}$ という値をとっていたが、乳汁分泌良好な症例では、いずれも $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

臨床的検討を行った3例はいずれも子宮付属器炎で、比較的重症な症例であったが3例とも有効の成績が得られた。これはいずれも本剤の血清中の半減期が短いことを考慮し、症例1では1回2g、12時間毎、症例2, 3では1回1g 8時間毎の投与を行ったためと考えられた。

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) 伊藤邦彦, 松波和寿, 早崎源基, 野田克己: 産婦人科領域における Aztreonam の基礎的, 臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 38 (12): 3619~3628, 1985

CARUMONAM IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

KUNIHICO ITO, TOSHIYA ITO, KAZUTOSHI MATSUNAMI,
YASUHIRO TAKADA, MOTOKI HAYASAKI and KATSUMI NODA

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

To investigate the utility of carumonam in obstetrics and gynecology concentrations of the drug in pelvic dead space exudate and milk were determined and, in addition, the utility of the drug in patients was evaluated.

When 1 g of the drug was administered by drip infusion over a 60-min period, its serum concentration registered 75.30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at completion of drip infusion, then declined rapidly and was 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 8 h after initiation of administration. The transfer of the drug to the exudate in the pelvic dead space reached a peak of 15.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 3 h after initiation of drip infusion, then declined slowly and stood at 5.77 $\mu\text{g}/\text{ml}$ even at 8 h.

After intravenous injection of carumonam 1 g, the concentration of the drug in milk was 0.44 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1 h after administration and 0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 6 h.

The drug was administered to 3 patients with infection in the obstetric and gynecologic field and favorable responses were obtained in all cases.