

Carumonam のヒト肺組織内移行に関する研究

井上 文之・土川 康明・川貞田 修
 淵本 定儀・阪上 賢一・折田 薫
 岡山大学医学部第一外科*

(平成2年4月14日受付・平成2年8月24日受理)

Carumonam 1 g 点滴静注後の経時的な血液、肺組織移行性に関して検討した。対象は主として術前化学療法を施行していない肺癌患者で肺切除を行ったものとした。方法は手術開始前に生理食塩 100 ml に溶解した carumonam 1 g を 30 分で点滴静注し、血液は投与前、投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間に採取し、血液分離後凍結し、agar well 法にて、*Escherichia coli* NIHJ 株と DAIGO No.4 培地を用いて測定した。また、肺組織は投与後、30 分、1 時間、2 時間、3 時間に autosuture にて採取後凍結し、同上の agar well 法にて測定した。末梢血液中の carumonam の濃度は点滴開始後 30 分で 59.3 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間 33.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 18.1 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間で 11.2 $\mu\text{g/ml}$ となり、肺組織では、点滴開始後 30 分で 21.7 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 11.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 4.9 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間で 1.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。これら血液中および肺組織中の carumonam 濃度は、ほとんどのグラム陰性桿菌の MIC₉₀ を上回るものであり、これらの菌による呼吸器感染症に対して有用性が期待される。

Key words : Carumonam (CRMN)、血液中移行、肺組織内移行

感染症の適切な治療には、抗菌剤の人体内動態、特に臓器移行性を知ることが重要であるが、従来より人体内における薬剤の臓器移行性の研究は非常に困難とされ、肺臓に關しての臨床的検討は少ない。また、細菌開発されたモノバクナム系抗生剤 carumonam はグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し、呼吸器感染症に広く使用されているが、この抗生剤に關して肺移行の研究はほとんどなされていない。

今回、我々は carumonam を用いて、肺組織内移行性に關して検討したので報告する。

I 対 象

対象症例は、昭和 63 年 4 月より、平成元年 2 月までに岡山大学第一外科および関連病院にて手術された肺癌 15 例、肺硬化性血管腫 1 例、肺過誤腫 1 例、肺分画症 1 例の計 18 例であった (Table 1)。肺分画症は肺内分画型で、左下葉切除が行われ、分画肺以外の正常肺にて移行を調べた。

年齢は 46 歳から 79 歳で、平均 65.3 歳であった。性別は、男性 14 例、女性 4 例であった。

切除部位は、右上葉 12 例、中葉 2 例、下葉 2 例、左上葉 1 例、下葉 1 例と、右肺特に、右上葉が多かった。

II. 方 法

血清および肺組織採取方法は、Fig. 1 のごとく、手

術開始前に生理食塩液 100 ml に溶解した carumonam 1 g を 30 分で点滴静注し、血液は投与前、投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間に採血した。血清分離後凍結し、三菱油化メデイカルサイエンスに測定を依頼した。肺組織は投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間に autosuture にて採取後凍結し、同様に三菱油化メデイカルサイエンスに依頼した。

Carumonam 濃度測定は、*Escherichia coli* NIHJ 株を検定菌とし、大五薬業株式会社製の DAIGO No.4 培地を用いて、agar well 法にて測定した。また、肺組織は 1/10 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) を加え、ホモジネートした後、遠沈し、その上清を測定に用いた。

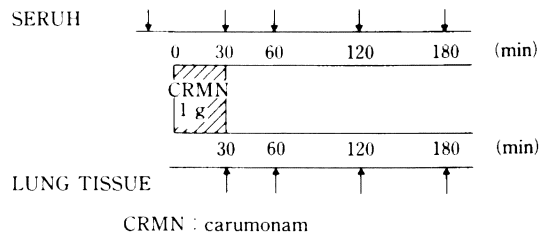


Fig. 1. Schedule of carumonam infusion and sampling of serum and lung tissue

*岡山市鹿田町2丁目5-1

Table 1. Clinical features of patient

[Diseases]	
Lung Cancer	15 cases
Sclerosing Hemangioma	1 case
Hamartoma	1 case
Sequestration	1 case
	18 cases
[Age]	
46 y.o.~79 y.o.	ave. 65.3 y.o.
[Sex]	
Male: 14 cases	Female: 4 cases
[Resection]	
Rt. upper lobe	12 cases
middle lobe	2 cases
lower lobe	2 cases
Lt. upper lobe	1 case
lower lobe	1 case

また肺組織採取方法は、できるだけ誤差を小さくするため、肺動静脈血紮前に United State Surgical Corporation 社製の GIA を使用し、切除予定肺の末梢肺を採取した。採取後生理食塩水に 2~3 回軽く洗浄して血液の付着を取除いた。また、洗浄は同一人にて行い、誤差をできるだけ小さくするように努めた。

なお、同一症例にて投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間の 4 ポイント採取はヒト肺組織内移行の研究にて不可能であり、同一症例にて 1~2 ポイント採取した。

III. 成 績

Table 2 左は、carumonam 1 g・30 分点滴静注後、30 分、1 時間、2 時間、3 時間の血清 carumonam 濃度であるが、30 分後では $59.3 \pm 18.3 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 33.3 ± 10.9 、2 時間後 18.1 ± 8.6 、3 時間後 $11.2 \pm 5.8 \mu\text{g/ml}$ となった。

このデータを武田分析研究所にて、京都大学薬学部にて作成されたプログラム・MULT-1 を基本とし、非線形最少自乗法により血中濃度のシミュレート曲線を作った (Fig. 2)。投与開始後 30 分で最高値に達し、その後 1 時間、2 時間、3 時間と徐々に減少した。

β 相における半減期は、1.34 時間で、これは今まで報告されている結果¹⁾とほぼ一致した。

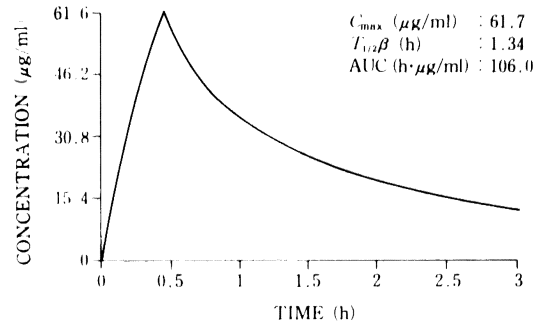


Fig. 2. Simulation of time-serum concentration curve

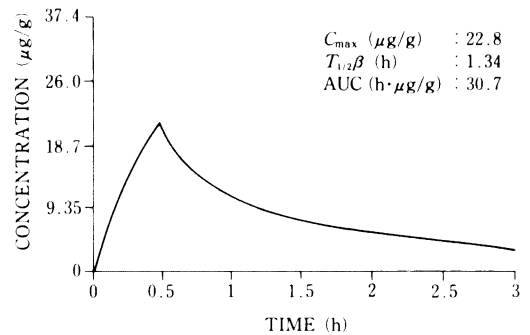


Fig. 3. Simulation of time-lung tissue concentration curve

Table 2 右は同様に、carumonam 1 g・30 分点滴静注後、30 分、1 時間、2 時間、3 時間の肺組織内 carumonam 濃度であるが、30 分後では $21.7 \pm 11.5 \mu\text{g/g}$ 、1 時間後 11.3 ± 9.5 、2 時間後 4.9 ± 2.6 、3 時間後 $1.8 \pm 0.8 \mu\text{g/g}$ となった。

これらの値を同時期の血清中濃度と比較すると、30 分値 36.6%、1 時間値 33.9%、2 時間値 27.1%、3 時間値 16.1% と良好な肺組織内移行を示した。

このデータを基に、血清濃度と同じ方法にて肺組織内濃度のシミュレート曲線を作った (Fig. 3)。投与開始後 30 分で最高値に達し、以後経時的に漸減している。

血清と肺組織内濃度のシミュレーションカーブでの曲線下面積 AUC 値を比較すると、血清では $106.0 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 、肺組織では $30.7 \mu\text{g/g} \cdot \text{h}$ であり、AUC 比は 29.0% であった。

また、肺組織内濃度と血清中濃度の対比を個々の症例で検討してみると、Fig. 4 のごとく、 $R=0.453386$ で相関した。次に、各採取時間別に 30 分、60 分、120

Table 2. Concentration of carumonam in serum and normal lung tissues after intravenous drip infusion of 1 g carumonam over 30 minutes

Case no.	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				Lung tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)			
	30 min	1 h	2 h	3 h	30 min	1 h	2 h	3 h
1	38.4	20.1	13.4	5.75		1.86		
2	38.7	10.5	1.93		4.90	3.02		
3	69.7	43.1	32.0	20.3	7.29	1.97		
4	72.8	41.8	16.9	10.4	22.3	21.5		
5	35.3	34.0	13.6	7.34	21.8	4.45		
6	67.3	48.1	29.2	17.3	37.4	25.6		
7	61.3	39.2	23.1	10.2	13.9	5.49		
8	47.4	20.4	12.7	6.80				1.84
9	88.8	42.1	12.0	4.73	30.9	24.0		
10	50.5	20.2	11.7	7.78			3.09	2.51
11	78.2	44.7	18.8	14.9			9.55	2.71
12	55.8	41.9	35.4	24.7			6.99	0.86
13	98.5	40.5	21.8				4.45	1.71
14	48.1	23.2	12.0	6.94			2.86	0.56
15		32.7	11.6	7.00				
16	48.1	35.6	20.0	12.7				
17	65.9	38.4	26.6	16.1	22.2	9.71		
18	43.5	23.5	13.3	7.73	35.0	15.5		
Ave	59.3 \pm 18.3	33.3 \pm 10.9	18.1 \pm 8.6	11.2 \pm 5.8	21.7 \pm 11.5	11.3 \pm 9.5	4.9 \pm 2.6	1.8 \pm 0.8

分・180分で相関を検討すると、30分では Fig. 5のごとく、 $R=0.230531$ 、60分では Fig. 6のごとく、 $R=0.5259839$ 、120分・180分では Fig. 7のごとく、 $R=0.5286105$ で相関し、30分において相関が低かったが、60分、120分・180分では相関が高かった。

Fig. 8のごとく CHEMOTHERAPY. 35, supp. 2 Carumonam 論文特集号 1987. に掲載の各施設における成績を中心に武田薬品中央研究所にて集計された carumonam の臨床分離菌に対する抗菌力と肺組織内濃度 30 分値、3 時間値とを比較すると、carumonam は

ほとんどのグラム陰性桿菌による呼吸器感染症に対しては、有効と考えられたが、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては、他剤の併用または投与量の増大等も考慮すべきと考えられた。

IV 考 察

臨床の場合において、感染症の治療および予防の目的で抗生物質を適切に使用するためには、抗生物質の *in vitro* における抗菌力だけでなく、体内動態、すなわち抗生物質投与後の血中濃度、尿中濃度、血中半減期と共に体液、組織への移行性を知っていることが重要で

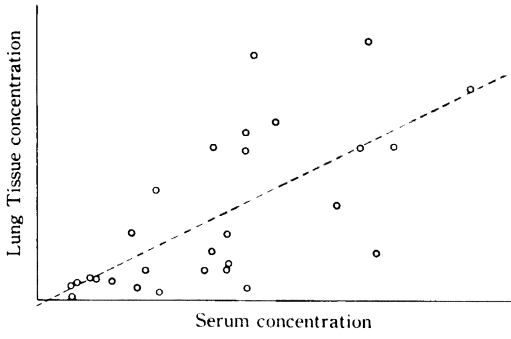


Fig. 4. Correlation between concentration of carumonam in serum and normal lung tissues at 30, 60, 120, 180 minutes after intravenous drip infusion

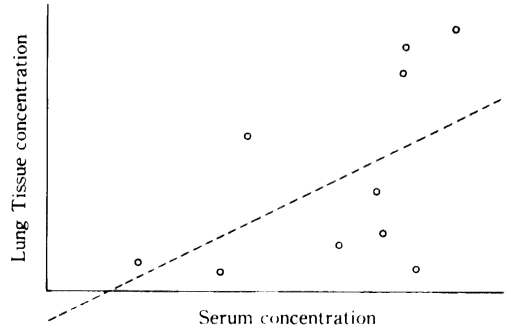


Fig. 6. Correlation between concentration of carumonam in serum and normal lung tissues at 60 minutes after intravenous drip infusion

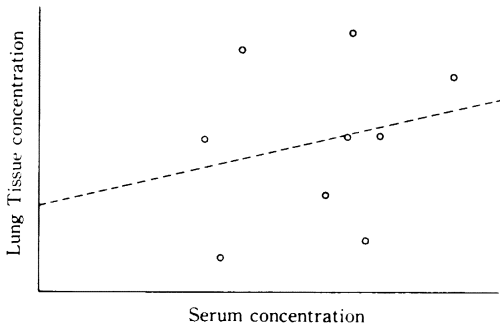


Fig. 5. Correlation between concentration of carumonam in serum and normal lung tissues at 30 minutes after intravenous drip infusion

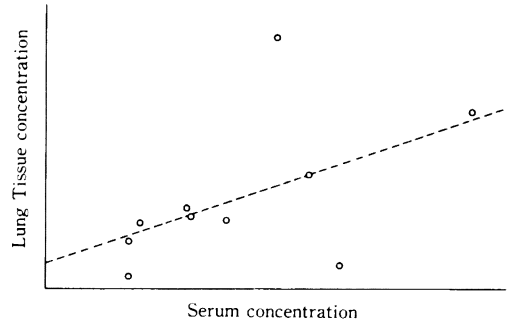


Fig. 7. Correlation between concentration of carumonam in serum and normal lung tissues at 120, 180 minutes after intravenous drip infusion

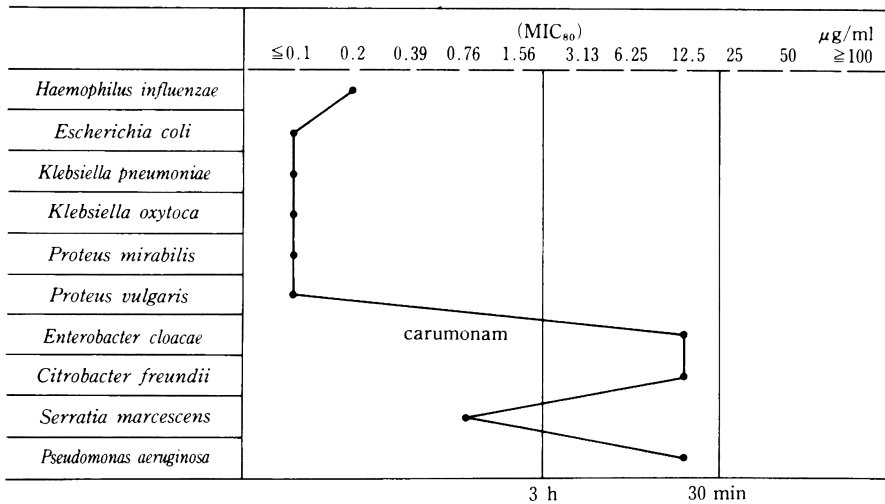


Fig. 8. Lung tissue concentrations versus MIC₈₀

ある。このようなことから各種抗生物質の投与方法、血中濃度や各体液、臓器組織への移行性について検討がなされている。carumonam にも臨床例において、本剤投与の腎²⁾、膀胱²⁾、前立腺²⁾、腹腔内浸出液^{3,4)}、前立腺液⁵⁾、胆汁^{4,6,7)}、腹水⁴⁾、乳腺⁷⁾、皮膚⁷⁾、筋肉⁷⁾などへの移行性について検討がなされている。本剤投与後の呼吸器系への移行性については、喀痰内移行^{8,10)}、気管支分泌物¹⁰⁾の報告があるが、肺組織移行に関してはまだ報告がなされていない。

しかし、我々が測定した carumonam 点滴静注後の血中濃度、肺組織内濃度および肺組織内移行度は手術患者と健常肺組織を対象としたものであり、感染症を起こした病的状態の肺組織への移行度は健常組織の場合とは異なるものと考えられる。妹尾ら¹¹⁾によると latamoxef (LMOX) を用いて、閉塞性肺炎組織、肺結核症、肺化膿症、気管支拡張症等の肺の炎症組織部位では正常組織に比較して約 20% 移行が悪かった、と報告している。今泉ら¹²⁾は LMOX を用いて肺胞病巣部内移行は正常肺胞組織内移行に比べてほぼ同等の濃度であったと報告している。力富ら¹⁰⁾は、肺血流シンチグラムで欠損が示された症例においては同部位への薬剤の移行性は他の部位より極端に低いと報告している。炎症においても、部位、急性または慢性等によって移行が違ってくると考えられる。

また、柳内ら¹³⁾は脱血後の採取肺の重量のうち、残存血液重量の占める割合は平均 17.9% であり、藤本らの方法によって肺内残存血液量を算出し、これに含まれる薬剤量を補正することにより正確な肺組織内濃度を測定する試みを報告している。

肺組織内濃度対血中濃度比は、carumonam では、30 分値 36.6%、1 時間値 33.9%、2 時間値 27.1%、3 時間値 16.1% であったが、これらの値は他の抗生剤 cefotetan¹⁴⁾、cefotiam¹⁵⁾、latamoxef¹²⁾、sulbenicillin¹⁶⁾、ceftizoxime¹⁷⁾等 で 30~50% と報告されている。研究方法が異なるため単純な比較はできないが、carumonam は他の抗生剤と比べ肺組織内移行について、ほぼ同程度であった。

一般的に、薬が効果を発揮するためには、その作用部位における濃度がある濃度以上に達することが必要条件であり、作用部位濃度とその薬理作用の強さはある程度の相関があると推測される。しかし、実際には作用部位濃度の測定は困難であり、作用部位濃度と血中濃度はある程度の相関があるとの前提のもとにその代用として、測定が容易な血液内の濃度測定が現在行われている。そこで、今回我々は肺炎の直接作用部位である肺組織の肺組織内濃度と、血中濃度とを最近開

発されたモノバクタム系抗生剤 carumonam を用いて測定し、その相関について検討を試みた。

また、個々の症例によって血中濃度および肺組織内濃度に差が認められる。そこで血中濃度と肺組織内濃度との相関を検索してみると、全体では $R = 0.453386$ で相関した。時間別に相関をみると、30 分では $R = 0.230531$ と相関が低かったが、60 分、120 分・180 分ではそれぞれ $R = 0.5259839$ 、 $R = 0.5286105$ で相関が認められ、血中濃度が高い時には、肺組織内濃度も高いと考えられた。

臨床的に問題となる呼吸器起炎菌としては、グラム陰性菌の *Haemophilus influenzae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae* グラム陽性菌の *Streptococcus pneumoniae*、*Staphylococcus aureus* 等の頻度が高いが、近年グラム陽性球菌の減少と共にグラム陰性菌が増加する傾向が続いている^{18,19)}しかし、compromised host の代表である肺癌患者の二次感染においては、むしろグラム陽性球菌、特に黄色ブドウ球菌が増加する傾向にあり、1980 年以降に顕著である²⁰⁾。

臨床的に菌の同定がなされ、グラム陰性菌が起炎菌として考えられる場合には carumonam 単独使用で良いが、菌の同定が得られない場合併用療法となろう。併用の場合グラム陽性菌に対しては、第一に penicillin または第一世代のセフェム系抗生剤、また、さきに他剤の使用がなされていたり、近年話題となっている *S. aureus* の耐性菌 (MRSA) などが考えられる場合には clinidamycin 系、tetracycline 系との併用が良好で、また抗菌薬との併用も有効と考えている。

Pseudomonas に対して CRMN は Fig. 4 のごとく感受性はあるものの MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ と高く、単独使用では効果不十分の場合も考えられ、できるだけ相加効果または相乗効果の考えられる aminoglycoside や fosfomycin の併用が良好と考えている。

V 結 語

Carumonam の肺組織への移行を切除肺にて検討した。

1 末梢血液中の carumonam の濃度は点滴開始後 30 分で $59.3 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 33.3 、2 時間で 18.1 、3 時間で $11.2 \mu\text{g/ml}$ となった。

2 肺組織では、点滴開始後 30 分で $21.7 \mu\text{g/g}$ 、1 時間で 11.3 、2 時間で 4.9 、3 時間で $1.8 \mu\text{g/g}$ となった。

3 血中濃度と肺組織内濃度との相関を検索すると、30 分時 $R = 0.230531$ 、60 分時 $R = 0.5259839$ 、120 分・180 分時 $R = 0.5286105$ 全体では $R = 0.453386$ で

相関した。

4. これら血液中および肺組織中の carumonam 濃度は、ほとんどのグラム陰性桿菌の MIC₉₀を上回るものであり、これらの菌による呼吸器感染症に対して有用性が期待された。

なお、本論文要旨は平成元年5月、東京にて開催された第37回日本化学療法学会総会にて報告した。

文 献

- 1) 山本俊夫, 他: Carumonam の臨床第一相試験。Chemotherapy 35 (S-2): 216, 1987
- 2) 鈴木 泉, 他: Carumonam の臓器(腎, 膀胱, 前立腺)内移行。Chemotherapy 35 (S-2): 247~262, 1987
- 3) 大谷吉秀, 他: Carumonam の腹腔内浸出液移行と外科領域における臨床的検討。Chemotherapy 35 (S-2): 490~495, 1987
- 4) 谷村 弘, 他: 腹腔炎の化学療法 (VI) — Carumonam の腹水内移行とその臨床効果について。Chemotherapy 35 (S-2): 552~565, 1987
- 5) 鈴木恵三, 他: 新しい monobactam 系抗生物質 Carumonam のヒト前立腺液への移行と尿道・尿道・性器感染症の臨床的検討。Chemotherapy 35 (S-2): 668~681, 1987
- 6) 由良次郎, 他: 外科領域における Carumonam の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 35 (S-2): 541~551, 1987
- 7) 上田隆美, 他: 外科領域における carumonam の臨床使用成績。Chemotherapy 35 (S-2): 566~577, 1987
- 8) 那須 勝, 他: モノバクタム系抗生物質 carumonam に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床評価。Chemotherapy 35 (S-2): 432~449, 1987
- 9) 河野 茂, 他: Carumonam の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価。Chemotherapy 35 (S-2): 450~469, 1987
- 10) 力富直人, 他: 呼吸器感染症における Carumonam の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 35 (S-2): 470~484, 1987
- 11) 妹尾紀只, 他: 呼吸器外科領域における Latamoxef の肺組織内移行に関する臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 38: 3471~3476, 1985
- 12) 今泉宗久, 他: Oxacephem 系抗生剤 Latamoxef の臨床的検討, 特に肺組織内移行と術後感染予防。Jap. J. Antibiotics 36: 2081~2092, 1983
- 13) 柳内 登, 他: Cefbuperazone (CBPZ) の肺組織への移行性について。医学と薬学 17: 499~501, 1987
- 14) 石川正昭, 他: Cefotetan 静脈内投与後の血中濃度及び肺組織内濃度の推移についての検討。Jap. J. Antibiotics 41: 331~337, 1988
- 15) 小山 明, 他: Cefotiam の肺組織移行性と Serapeptase によるその増強効果。Jap. J. Antibiotics 39: 761~770, 1986
- 16) 富木経三, 他: 胸部外科領域における抗菌性抗生物質の組織内濃度についての臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 30: 551~516, 1977
- 17) 栗林良正, 他: Ceftizoxime (CZX) の肺組織移行について。新薬と臨床 32: 673~675, 1983
- 18) 渡辺 彰: 急性呼吸器感染症。化学療法の領域 2 (8), 1203, 1986
- 19) 今野 淳, 他: 高齢者肺炎の臨床。日本医事新報。3297, 24, 1987
- 20) 大泉耕太郎: がん患者と感染。総合臨床 36 (2), 268, 1987

TRANSFERENCE OF CARUMONAM FROM SERUM TO LUNG TISSUE

Fumiyuki Inoue, Yasuaki Kamikawa, Osamu Kawamata,
Sadanori Fuchimoto, Kenichi Sakagami and Kunzo Orita
First Department of Surgery, Okayama university Medical School,
5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Eighteen patients, undergoing pulmonary resection for lung disease were administered 1.0 g carumonam (CRMN) for 30 min by intravenous drip infusion before the operation. The concentrations of CRMN in serum and lung tissue were determined. For several hours, CRMN showed high concentration in lung tissue and a high concentration ratio of lung tissue to serum concentration. These results suggest that CRMN will be a useful agent for the prevention and treatment of pulmonary infection, since it also showed very potent antibacterial activity against Gram-negative bacteria.