

## 新薬シンポジウム (I)

## Cefuroxime axetil (SN 407)

## 1. Cefuroxime axetil (SN 407) の概要

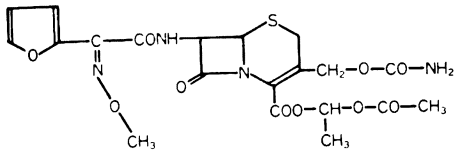
松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

大泉耕太郎

東北大学抗酸菌病研究所内科

Cefuroxime axetil (SN 407) は英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロスポリン系抗生物質で、その化学構造は下図のように Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。



本剤はそれ自体にほとんど抗菌作用はなく、生体内で脱エステル化されて Cefuroxime として吸収され、抗菌作用を発揮する。

Cefuroxime の抗菌作用についてはすでに第 26 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムⅢ (昭和 53 年 6 月 19 日、都市センターホール) において発表されているが、その抗菌スペクトルは本剤が  $\beta$ -lactamase に安定であるので、従来の経口用セファロスポリン剤より広く、これまで効果の期待できなかった *E. coli*, *Klebsiella* のセファロスポリン耐性株や *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* にも抗菌作用を示す。また、*H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対して強い抗菌力を有するものの、緑膿菌に対しては抗菌作用を示さない。

本剤は空腹時より食後使用の方が血中濃度が高く、ほとんど代謝されることなく腎臓を経由して排泄される。

食後使用時の最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) は使用後 2~2.5 時間 ( $T_{max}$ ) にあり、250 mg で  $3 \mu\text{g/ml}$ , 500 mg で  $5 \mu\text{g/ml}$  の値が得られ、 $T_{1/2}$  は約 70 分である。また、6 時間までの尿中回収率はいずれの投与量でも約 50% であった。

本剤は胆汁中、喀痰中、涙液中、扁桃組織、上顎洞粘膜、皮膚組織、前立腺組織、腺板腺組織などへの移行が認められた。

本剤の動物における安全性は一般毒性試験、生殖試験、腎毒性試験、抗原性試験ならびに一般薬理試験など

により確認され、また健常人に対する連続投与時の腸内細菌叢に関する検討を含めた臨床第一相試験においても本剤に起因すると考えられる重篤な副作用は認められていない。

以上の諸成績から本剤の臨床応用の可能性が推測され、全国 22 施設 (基礎 5 施設、内科 10 施設、泌尿器科 7 施設) によって初期臨床試験を実施し本剤の有用性が示唆されたので、1984 年 9 月から全国 99 施設 (基礎 5 施設、内科 38 施設、泌尿器科 22 施設、外科 11 施設、耳鼻咽喉科 8 施設、眼科 3 施設、皮膚科 12 施設) の共同研究により基礎ならびに臨床的な検討を行なった。

各科領域で検討された諸種感染症患者 2,417 例のうち、効果判定可能な 2,361 例の有効率は 82% であった。副作用は、検討しえた 2,416 例中 76 例 (3.1%) にみられ、その主なものは消化器症状 63 件 (2.6%) であった。また、臨床検査値異常は主としてトランスアミナーゼの上昇ならびに好酸球の増多であった。

以上の成績より、本剤は Cefuroxime 感受性菌による軽症または中等症の感染症に対し、1 回 250 mg あるいは 500 mg の 1 日 2~3 回の使用で効果が期待される。

## 2. 抗菌力

五島 瑳 智子

東邦大学微生物学教室

SN 407 は CXM のエステル体で、経口投与により腸管から吸収され、生体内では CXM となって作用する。したがって基礎評価における *in vitro* 抗菌作用では CXM を用い、感染実験には SN 407 の経口投与によって治療効果を検討した。

1. *in vitro* 抗菌作用

## 1) 標準菌株に対する抗菌力

SN 407 をラットの腸管ホモジネート中に 37°C 1 時間おき、腸管エステラーゼを作用させた後に抗菌力を測定した。Table 1 のように標準菌株に対して対照の CXM とほぼ同等の MIC を示した。

## 2) 臨床分離株における抗菌力

グラム陽性菌に対する  $MIC_{80}$  は *S. aureus*, *S. epidermidis* で  $6.25 \mu\text{g/ml}$ , *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* は  $0.1 \mu\text{g/ml}$  以下であったが、*S. faecalis* に対しては  $100 \mu\text{g/ml}$  以上で抗菌力は認められなかった。*N. gonorrhoeae* では、Penicillin 耐性菌 (PPNG) を含む株が  $0.2 \mu\text{g/ml}$  で発育が阻止された。

グラム陰性菌では *E. coli*, *Klebsiella* に  $6.25 \mu\text{g/ml}$ , *P. mirabilis*  $3.13 \mu\text{g/ml}$  の  $MIC_{80}$  を示したが、*Citro-*

Table 1 Antibacterial spectrum

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	SN 407-CXM*2		CXM		CEX	
	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$
<i>S. aureus</i> 209-P	1.56	0.78	1.56	1.56	3.13	1.56
<i>S. epidermidis</i> IID 866	0.39	0.2	0.39	0.2	3.13	1.56
<i>S. pyogenes</i> IID 697*1	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	0.78	0.78
<i>S. pneumoniae</i> IID 552*1	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	3.13	3.13
<i>E. coli</i> NIH	0.78	0.2	0.78	0.2	12.5	6.25
<i>E. coli</i> NIH JC-2	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5	12.5
<i>K. pneumoniae</i> IID 865	0.78	0.78	0.39	0.39	6.25	3.13
<i>K. pneumoniae</i> IID 875	3.13	3.13	3.13	1.56	12.5	6.25
<i>P. mirabilis</i> IID 994	0.39	0.39	0.39	0.39	>100	12.5
<i>P. mirabilis</i> GN 79	6.25	1.56	3.13	1.56	>100	25
<i>P. vulgaris</i> GN 76	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>M. morgani</i> GN 125	6.25	1.56	6.25	1.56	>100	>100
<i>P. rettgeri</i> GN 624	>100	6.25	100	12.5	>100	>100
<i>P. inconstans</i> GN 627	>100	50	100	50	>100	>100
<i>C. freundii</i> IID 976	3.13	1.56	3.13	1.56	>100	25
<i>C. freundii</i> GN 346	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>E. cloacae</i> IID 977	50	25	>100	25	>100	>100
<i>E. aerogenes</i> IID 5206	6.25	6.25	6.25	3.13	>100	>100

Heart Infusion Agar

\*1 Heart Infusion Agar (5% horse blood)

\*2 Antibacterial activity of SN 407 after 1-hour incubation with homogenate of rat intestine at 37°C.

bacter, *Enterobacter*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *Serratia*, *P. aeruginosa* の各菌種は CXM にほとんどの株が耐性, *P. rettgeri* のみが 25  $\mu\text{g/ml}$  であった。その他の菌種では *H. influenzae* 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , *B. catarrhalis* 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であり, 各菌種の新旧臨床分離株の感受性パターンは, ほぼ同じであり本剤に対する耐性化の傾向は認められなかった。

### 3) 不活化酵素に対する安定性

CXM の  $\beta$ -lactamase に対する安定性は, 他の経口剤 CEX, CFT, CXD, CCL に比べて, 明らかに高いことが認められたが,  $\beta$ -lactamase の種類によっては, 第3世代のセフェムに比べ弱いものがあり, また *B. fragilis* の  $\beta$ -lactamase に対しては, 対照薬剤と同様, 不安定であった。

### 4) PBP に対する結合親和性

*E. coli* NIHJ JC-2 株において CXM の結合親和性は PBP の 1A, 2, 3, に強く, *S. aureus* 209-P では PBP の 1 に対して強いことが示された。

## 2. in vivo 実験

### 1) マウス感染治療実験

マウス全身感染ではほとんどの菌株で SN 407 は CEX より小さい ED<sub>50</sub> を示すが, CCL との比較では菌

種によって, SN 407 の ED<sub>50</sub> の方が大きい値を示した。

実験的肺感染では *K. pneumoniae* の成績があり, SN 407 は MIC が 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , CCL 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であるにもかかわらず, 8 mg/mouse 投与で肺内菌数は SN 407 の方が著明に減少した。

尿路感染では, *E. coli* 444, *K. pneumoniae* KC-1 の 2 株についての実験成績があり, 各種投与量において *E. coli* では SN 407 の効果が明らかに優れていたが, *K. pneumoniae* の感染では, 投与量 0.3, 1 mg/mouse では CCL の効果がよく, 投与量を上げ 3 mg/mouse とすると腎内菌数は SN 407 が著明に減少し CEX, CCL に優る成績が得られた。

### 2) マウス血中, 組織内濃度

感染実験に使用したと同じマウスについて SN 407 投与後の血中および組織内濃度を調べた結果, 血清, 腎内濃度では CEX, CXM, CCL の順に高く, 肺では CEX と CXM がほとんど同じレベルであった。

### 3) 健常成人腸内常在菌叢への影響

SN 407 投与による腸内細菌叢の変動を健常人 5 人について調べたが, 嫌気菌好気菌とも総菌数の変動は極めて少なく, 各菌種の変動も投与後速やかに復元した。

以上の実験により, SN 407 は経口投与によって腸管

から吸収され CXM として生体内で作用する。広域スペクトルで不活化酵素に対しては既存の経口セフェムより安定であり、各種実験感染に *in vitro* の抗菌力に相当する効果を認め、また、ヒト常在菌叢への影響が少ないことが実証された。

### 3. 吸収・分布・代謝・排泄

大泉 耕太郎

東北大学抗酸菌病研究所内科

英国 Glaxo 社で開発された経口セファロsporin系抗生物質 Cefuroxime axetil (SN 407) は Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。本剤はそれ自体にほとんど抗菌力がなく、経口投与後、主として腸管壁のエステラーゼにより脱エステル化され Cefuroxime として速やかに腸管より吸収され抗菌作用を発揮する。

腸管より吸収された CXM の大部分は代謝されることなく尿中に排泄される。本剤の 1~2% は腸管腔内で SN 407- $D^2$  となり、これはさらに腸管粘膜を通過する過程で脱アセチル化され、CXM- $D^2$  となり吸収後、尿中に排泄される。腸管から吸収されなかった SN 407 は消化管内で化学的あるいは細菌学的な分解を受けるため、糞更にはほとんど検出されない。

健康成人に本剤を空腹時単回投与したときの  $T_{1/2}$ ,  $C_{max}$  および AUC は、250 mg 投与 ( $n=15$ ) で 1.03 hr, 2.70  $\mu\text{g/ml}$  および 8.87  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であり、500 mg 250 mg $\times 2$ ,  $n=6$ ) 投与ではそれぞれ 0.98 hr, 4.61 g/ml および 15.89  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。尿中排泄率は投与後 6 時間までに 250 mg 投与で 30.7%, 500 mg 投与で 39.9% であった。食後単回投与時の  $C_{max}$  は 250 mg ( $n=26$ ) 投与時には 3.08  $\mu\text{g/ml}$ , 500 mg (250 mg $\times 2$ ,  $n=6$ ) 投与時には 5.48  $\mu\text{g/ml}$  と空腹時に比べ高値を示し、 $T_{1/2}$  もそれぞれ 1.3 hr, 1.1 hr と延長した。これに反映して 6 時間までの尿中排泄率もそれぞれ 47.3%, 51.6% と増加した。

以上から、本剤の血中ならびに尿中への移行は空腹時と比べ食後の方が良好なことが知られた。

食餌内容を変更して cross over 法 ( $n=6$ ) により観た成績は以下のとおりであった。すなわち空腹時に比べ、軽食 (390 kcal) 摂取後 250 mg 投与時の  $C_{max}$  は 2.98  $\mu\text{g/ml}$  から 3.77  $\mu\text{g/ml}$  と増加し、AUC も 38  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  から 11.85  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  と増加した。同様の投与を空腹時と普通食 (520~620 kcal) 摂取後とで行なると、 $C_{max}$  は 2.86  $\mu\text{g/ml}$  から 3.16  $\mu\text{g/ml}$  へ、AUC は 8.97  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  から 15.0  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  へと増加した。軽

食および普通食摂取後投与では、空腹時投与に比べ尿中排泄率の増加も観察された。

2 研究機関で別個に行なわれた cross over 法 (それぞれ  $n=5$ ) による Cefaclor (CCL) と本剤との比較試験の結果から、本剤 250 mg 投与後の血中濃度推移・尿中排泄率はいずれも CCL 投与後のそれらを上回っていることが示された。

本剤の排泄に関するプロベネシドの影響を cross over 法 ( $n=6$ ) により観察したところ、本剤 250 mg を食後に単回投与およびプロベネシド 1 g 併用では  $C_{max}$  は 2.82  $\mu\text{g/ml}$  から 4.22  $\mu\text{g/ml}$  へ増加し、 $T_{1/2}$  は 1.07 hr から 1.49 hr へと延長し、そのため AUC も 9.67  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  から 18.72  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  へと増加した。また、6 時間までの尿中排泄率は 51.6% から 29% へと減少した。

このことから本剤の尿中排泄に対する尿細管分泌の関与が示唆された。

空腹時および食後に、本剤の 250 mg 1 日 3 回計 750 mg を 16 日間連続投与した際の蓄積性の有無を cross over 法 ( $n=5$ ) により観察した結果、血中濃度および尿中排泄には、投与日数の増加による変動を認めず、蓄積のないことが知られた。

種々の程度の腎機能障害を有する患者に、本剤 250 mg を食後単回投与し、血中濃度および尿中排泄を観察した結果、クレアチニン・クリアランス値が小さければ小さいほど、すなわち、腎機能障害の程度が高度であるほど本剤の血中濃度は高値を維持し、半減期の延長を認め、同時に尿中排泄率も低下していた。

T-tube 挿入例に本剤 500 mg (250 mg $\times 2$ ,  $n=16$ ) を投与したときの胆汁中濃度は、個々の症例でかなりの差異があるが、その平均値は摂取後 5 時間で最高に達し、その値は 4.31  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、本剤内服後 90 分から 220 分にかけて採取された扁桃の組織内濃度は 250 mg ( $n=11$ ) 投与時には 0.08  $\mu\text{g/g}$  以下から 0.78  $\mu\text{g/g}$  であり、500 mg 投与時 ( $n=7$ ) には 0.08  $\mu\text{g/g}$  から 1.72  $\mu\text{g/g}$  であった。

上顎洞粘膜の組織内濃度は扁桃に比べてやや高く、250 mg 投与 ( $n=13$ ) で 0.42~2.1  $\mu\text{g/g}$ , 500 mg 投与時 ( $n=7$ ) には 0.16~1.92  $\mu\text{g/g}$  であった。

本剤 250 mg 投与 ( $n=22$ ) および 500 mg 投与 (250 mg $\times 2$ ,  $n=35$ ) 後、2.5 時間を中心に採取された皮膚組織内濃度は 0.33~2.76  $\mu\text{g/g}$  であった。また、本剤の 500 mg (250 mg $\times 2$ ,  $n=26$ ) を投与後、30 分から 6 時間以上にわたって採取された前立腺の組織内濃度は 0.2  $\mu\text{g/g}$  から 2.08  $\mu\text{g/g}$  であった。

慢性気管支炎を有する患者に本剤 500 mg を 1 日 3 回

食後投与したときの喀痰中濃度は 0.27~0.46  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤 250 mg 単回投与 ( $n=3$ ) 時の涙液中濃度の平均値は 2 時間後に最高に達し、その値は 0.31  $\mu\text{g/ml}$  であった。また 500 mg 単回投与 ( $n=2$ ) 後 90 分の眼瞼腺組織内濃度は 1.01  $\mu\text{g/g}$  および 4.18  $\mu\text{g/g}$  であった。

#### 4. 臨床成績のまとめ

大泉 耕太郎

東北大学抗酸菌病研究所内科

全国 94 研究機関により Cefuroxime axetil (SN 407) の臨床評価が行なわれた。集積された総症例数は 2,417 であり、このうち効果判定には 2,361 例を、副作用の検討には 2,416 例を採用した。

これらの症例に対する本剤の 1 日投与量は 750 mg、または 1,500 mg で、1 日 3 分服の症例が全体の 80% を占めていた。投与日数は 3 日から 7 日間のものが 77% であった。本剤が経口剤であることから、症例構成のなかで外来患者が 91% を占めていた。

各種感染症に対する疾患別臨床効果有効率は次のようであった。すなわち、呼吸器系 ( $n=493$ ) 79%, 尿路性器系 ( $n=955$ ) 81%, 胆道系 ( $n=29$ ) 83%, 皮膚軟部組織 ( $n=614$ ) 85%, 耳鼻咽喉科領域 ( $n=167$ ) 80%, 眼科領域 ( $n=99$ ) 83% およびその他の感染症 (骨髄炎, 急性腸炎, 不明熱, 術後死腔炎, 急性虫垂炎など,  $n=99$ ) 56% であった。

これらの総症例 2,361 例における有効率の平均は 82% であった。

入院・外来別に有効率を比較した場合、当然のことながら入院例での有効率が外来患者での有効率を若干下回っていたが、尿路性器感染症では他の領域の感染症とは異なり、この差が著しく、有意 ( $P<0.001$ ) の差を認めた。特に複雑性尿路感染症においてこの傾向が顕著であった。

10 歳毎の年齢階層別に分けて臨床効果 (有効率) を比較すると高齢層になるほど有効率が低下することが知られた。また、8 歳から 59 歳と 60 歳以上の 2 群に分けた場合、後者での有効率は 71% に止まり、前者における有効率 86% を有意 ( $P<0.001$ ) に下回っていた。

1 日投与量・投与方法別に臨床効果を比較した場合、症例の大部分を占めていた 250 mg 3 回計 750 mg および 500 mg 3 回計 1,500 mg 投与方法における有効率も、その他の投与方法 (250 mg 2 回計 500 mg, 250 mg 4 回計 1,000 mg, または 500 mg 2 回計 1,000 mg など) に拠った場合の有効率も、大差はなく、いずれの場合も 80%

前後の有効率であった。

分離菌別臨床効果は次のようであった。すなわち、グラム陽性球菌による感染症全体では 87% の有効率であったが、本剤の抗菌力が及ばない *Enterococcus* では 69% と低率であった。また、グラム陰性桿菌による感染症全体では 81% の有効率が得られたが、本剤の抗菌力の弱い *Providencia*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*などを起因菌とする感染症に対する有効率は 29~58% と低率であった。分離菌別細菌学的効果は上記の臨床効果と類似の結果であった。すなわち、グラム陽性球菌では *Enterococcus* の消失率が低く、グラム陰性桿菌では *M.morganii*, *Serratia*, *Pseudomonas*, ナドリ糖非発酵菌の消失率が低率であった。

副作用・臨床検査値異常の詳細については別項で述べられるので、簡単に触れるに止める。検討症例 2,416 例中 76 例 (3.1%) に延べ 85 件 (3.5%) の副作用症状の発現をみた。その主なものは、本剤が経口剤であることを反映して、消化器症状であり、発現した副作用症状件数の 70% 強を占めている。

臨床検査値異常は、肝機能にかかわるトランスアミダーゼ値、アルカリフォスファターゼ値の上昇が測定例数 981~1,019 の 0.1~1.4% に認められ、この他、血清アミラーゼ、BUN, s-Cr 値の上昇例が 0.1~0.2%、白血球数異常変動が 1% に、好酸球増多が 2.2% に認められた。

以上の、現在までに集積された約 2,400 例での本剤の臨床効果と安全性に関する検討結果から次のように結論される。すなわち、本剤の 250 mg あるいは 500 mg, 1 日 2~3 回の投与は、呼吸器感染症、尿路性器感染症、胆道感染症、皮膚軟部組織感染症、耳鼻咽喉科感染症および眼科領域感染症、などに対し有効かつ有用と考えられる。

#### 5. 各科領域の特徴と問題点

##### (1) 内科領域

斉 藤 厚

長崎大学医学部第二内科

全国 38 研究協力機関およびその関連施設により検討された内科領域における SN 407 の臨床成績について報告する。

総投与と症例 501 例のうち、対象外疾患、感染症状不明確などの理由により 16 例を除外とし、485 例について解析を行なった。症例の内訳は呼吸器感染症が 432 例、尿路感染症が 47 例、胆道感染症、腸炎などを含むその他の感染症が 6 例と主として呼吸器感染症に使用され

た。年齢・性別構成をみると、男女ほぼ同数で、年齢は15歳から92歳に及び50歳から70歳代が全体の59.5%を占めた。入院・外来別でみると、485例中398例が外来、入院例は87例にすぎなかった。重症度別では軽症252例、中等症227例とほぼ半数ずつで重症例はなかった。1日投与量は750mg分3の症例が287例、1,500mg分3が152例と全体の90.5%を占めており、投与日数では1~2週間が多く、最長投与日数は94日間であった。

疾患別臨床効果を有効率でみると、急性呼吸器感染症で81.1% (172/212)、慢性呼吸器感染症で72.3% (159/220)、呼吸器感染症全体でも76.6% (331/432)の成績であった。本剤のような内服薬では比較的軽微な上気道炎や急性気管支炎に多く使用される結果、これらが全体の有効率を上げることがあるが、今回の成績ではそれぞれ92.0% (46/50)、78.1% (82/105)と高かったが呼吸器感染症の中でも特に重要な肺炎や慢性気管支炎にもそれぞれ77.2% (44/57)、78.0% (78/100)と良い成績が得られた。気管支拡張症には68.3% (41/60)、緑膿菌の分離頻度が高いといわれるびまん性汎細気管支炎では42.1% (8/19)と有効率が低いが、これは本剤の抗菌力が緑膿菌には及ばないので止むを得ない成績と考えられる。尿路感染症47例では80.9%の有効率を、胆道感染症3例を含むその他の感染症6例では全例有効以上であった。全体としては総症例485例中、著効57例、有効318例で77.3%の有効率であった。

入院・外来別臨床効果ならびに年齢別臨床効果をみると、尿路感染症の入院例と60歳以上の症例で若干有効性の低下がみられた以外は平均した有効率が得られた。

日投与量別臨床効果では投与症例の多い750mgと500mg投与で比較するとそれぞれ78.4%、79.6%と投与量による有効率の差がほとんどみられなかった。

分離菌別に臨床効果をみると、*S. aureus*分離例では90.0% (12/15)、*S. pneumoniae*で85.7% (18/21)、グラム陽性菌全体では87.5% (42/48)であった。一方、グラム陰性菌分離例では*H. influenzae*で74.1% (63/85)、*E. coli*で78.0% (32/41)、*Klebsiella*では54.5% (2/22)とやや低く緑膿菌12例を含む*Pseudomonas*では30.8% (4/13)と低く、グラム陰性菌全体では50.0% (118/171)とグラム陽性菌よりやや劣る成績であった。

分離菌別の細菌学的効果はグラム陽性菌では*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、 $\beta$ -*Streptococcus*、その他の*Streptococcus*にはいずれも90%以上の消失率が得られ、*Enterococcus*で50%、グラム陰性菌全体でも97.7%と高い消失率であった。グラ

ム陰性菌に対しては*H. influenzae*で67.5%、*E. coli*で82.5%、*K. pneumoniae*で52.9%の消失率を示したが緑膿菌では全く除菌されず、グラム陰性菌全体では63.9%が除菌された。また、投与後出現菌のみられた症例は経過の追跡し得た382例のうち17例、4.5%と非常に少なく、このうち7例は有効、残り10例、2.6%が菌交代症で無効と判定されたが、菌交代症をあまり心配する必要はないと考えられる。主な菌種としては*E. faecalis*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*などであった。

他剤無効症例31例について本剤投与後の臨床効果をみてみると、ペニシリン系薬剤では66.7%、セフェム系88.9%、アミノ配糖体系100%、マクロライド系75.0%とこれらの薬剤については前投与薬剤が使用されない場合と同程度の有効率であったが、ピリドンカルボン酸系で16.7%と低く、全体では67.7%とほぼ満足できる成績であった。

以上の基礎データを反映した臨床成績より、本剤は内服薬として緑膿菌感染を除いた内科領域感染症に対して、効果の期待出来る薬剤と考えられる。

## (2) 泌尿器科領域

大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

泌尿器科では22施設で927例の尿路・性器感染症症例に本剤が投与されたが、19例の除外症例があり、908例が解析対象症例となった。そのうち外来患者は839例(92.4%)を占め、入院患者は69例(7.6%)と少なかった。女性62.8%、男性37.4%の構成比であり、年齢別では20~30歳代が最も多かった。これは淋菌性尿道炎が多かったことに起因する。1日投与量は1,500mg、分3が最も多く、750mg、分3、500mg、分2の順であった。主治医判定では疾患別臨床効果は有効率で急性単純性膀胱炎441例中93.2%、急性単純性腎盂腎炎4例中75%、慢性複雑性膀胱炎223例中54.3%、慢性複雑性腎盂腎炎68例中66.2%であった。淋菌性尿道炎132例中97.7%、前立腺炎28例中75%、副睾丸炎9例中77.8%の有効率が得られた。主治医判定における分離菌別臨床効果では、単独菌感染例694例中グラム陽性菌が起炎菌であった症例54例の有効率は79.6%、グラム陰性菌638例では84.6%の有効率であった。*Pseudomonas*を含む混合感染例では10.5%の有効率に過ぎなかったが、含まない場合の有効率は82.9%と高かった。

これらの症例のうちUTI薬効評価基準に合致する症

例は 500 例であり、その疾患別構成比は急性単純性膀胱炎 279 例 (55.8%)、複雑性膀胱炎 173 例 (35.0%)、複雑性腎盂腎炎 44 例 (8.8%) と単純性と複雑性感染症例がほぼ半ばしていた。

急性単純性膀胱炎 279 例では著効率 79.2% であり総合有効率は 99.6% に達した。その内訳は臨床症状の消失 95%、軽快 3.6%、不変はわずか 1.4% であり、膿尿の消失 89.2%、軽快 6.8%、細菌尿の陰性化 91.1%、減少・菌交代 5.4% と優れた成績であった。

急性単純性尿路感染症の分離菌別細菌学的効果では、*Staphylococcus* の消失率は 22 株中 86.4% であり球菌 31 株中 83.9% が除菌された。グラム陰性菌 289 株中 94.1% が除菌され、*E. coli* では 245 株中 233 株が除菌されたが、*K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *P. mirabilis* では少数ながら全株消失している。本剤投与後出現菌としては *E. faecalis* 11 株、*S. epidermidis* 4 株などグラム陽性菌が全体で 19 株、グラム陰性菌が 8 株、YLO 2 株認められた。*P. aeruginosa* 出現例が 2 例みられたが、これらの症例ではむしろ尿路系の精査が望まれた。

複雑性尿路感染症の臨床効果では 219 例中 54.3% の総合有効率がみられた。著効率は 26.9% であった。疾患病態群別の総合臨床効果では単独菌感染症の第 3, 4 群ではそれぞれ 71.1%, 66.7% と高い有効率が得られた。しかしカテーテル留置群、混合菌感染症例での有効率は低かった。これらの疾患病態群別から検出される起炎菌には本剤の抗菌力が及ばないことを示している。複雑性尿路感染症からの分離菌に対する細菌学的効果では *E. faecalis* が 27 株中 48.1% の消失率にとどまっているが、グラム陽性菌 43 株中 62.8% が除菌されている。グラム陰性菌では 226 株中 68.6% が除菌された。しかし *Enterobacter* (50%), *Serratia* (35%), *Pseudomonas* (30%) の除菌率は低かったが、*E. coli*, *Proteus* spp., *Citrobacter* では 75%~92.9% の高い除菌率であった。

投与後出現菌では *P. aeruginosa* 16 株 (20%), NF-GNR 12 株 (15%), *Serratia* 10 株 (13%), *E. faecalis* 7 株 (9%) など本剤の抗菌力が及ばない菌種の出現が認められた。

以上の泌尿器科における臨床成績から、経口セフェム系抗生剤としては非常に評価できる薬剤と考えられた。

### (3) 外科系領域

品川長夫

名古屋市立大学医学部第一外科

外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科の全国 34 研究協力

機関で検討された SN 407 について臨床成績を報告する。

投与例数は外科 415 例、皮膚科 245 例、耳鼻咽喉科 230 例、眼科 99 例の計 989 例で、そのうち抗菌剤併用、投与日数不足などの理由で 21 例が除外され、判定可能な症例は 968 例であった。

性別は男性 507 例、女性 461 例で、年齢構成は男性では 20 歳代が一番多く、次いで 30 歳代で、女性では 30 歳代が一番多く、次いで 20 歳代であり、多くは若年層に集まっていた。入院・外来別症例数は 968 例中 55 例 6% が入院症例で、913 例 94% が外来症例であるが、対象疾患上外来の症例が多くなるのは当然である。外科では 408 例中 43 例 11% が入院患者で、この約半数が胆道感染症であり、皮膚科では 9 例 4%、耳鼻咽喉科では 1%、眼科でも 1% で、ほとんどは外来患者であった。

外科系 4 科の臨床効果は 968 例中 816 例が著効、有効で 84% の有効率であり、各科別では外科 336/408, 82%, 皮膚科 208/234, 89%, 耳鼻咽喉科 190/227, 84%, 眼科 82/99, 83% とすべて 80% 以上の優れた有効率であった。疾患別にみると、外科、皮膚科領域では浅在性化膿性疾患が最も多く 80% の有効率で、創傷二次感染では 77% とやや落ちるが、全体としては 85% の有効率で評価される有効率だと思われる。耳鼻咽喉科領域では中耳炎 78 例中有効率 71%、これには慢性の中耳炎が含まれており、有効率はやや悪いが全体としては 84% の有効率であった。眼科領域においても 99 例中 84% は有効以上であった。これを分離菌別臨床効果、細菌学的効果でみると最も多いのが単独菌感染 *S. aureus* で 236 例中有効率 87%、消失率 92% で、グラム陽性菌全体では 475 例中、有効率は 87%、消失率は 94% であり、グラム陰性菌になると例数は 81 例と少なくなるが、78% の有効率と 82% の消失率であった。全体として単独菌感染では 556 例中、86% の有効率と 93% の消失率であった。複数菌感染では、2 種の感染が 120 例と多く、有効率 88%、消失率 91% で、単独菌感染とほぼ同率であったが、3 種以上では 23 例と例数は少ないが、有効率は 61%、消失率は 78% と有効率あるいは消失率が悪くなっていた。全体としては、968 例中 84% の有効率と 699 例中 92% の消失率であった。

疾患群別年齢別の臨床効果における浅在性化膿性疾患では 508 例中、60 歳代までは有効率は 80% 以上と良く、70 歳代以上になると例数は少ないが、有効率はやや落ちている。創傷二次感染でも同様であり、胆道系感染症になると、その差が 70 歳代以上ではもう少し顕著になり、有効率が 33% と大きな差が出ている。これはお

そらく内服薬剤の対象となる疾患としては重症度の症例であると思われる。他の耳鼻咽喉科、眼科領域疾患群については、このような大きな差は認められなかった。

疾患群別、1日投与量別臨床効果では外科系4科の多くが1日量 250 mg×3 あるいは 500 mg×3 で、あまり大きな差はなく、1日投与量としては、250 mg×3 から 500 mg×3 で外科系4科の対象となる疾患としてはよいと考えられる。

無効症例の分離菌では *S. aureus* 11 株と最も多いが、これは分離菌として最も多く分離されたことによるといえ、その中でも不変の株数が4例あり、4例のうち疾患としては3例が中耳炎、1例は創傷二次感染で、MIC は、1例は不明で、2例は 50 µg/ml 以上、1例は 1.56 µg/ml であった。もう一つ不変となっている多い細菌としては *Pseudomonas* 6 株があるが、本剤の抗菌スペクトラムからして当然と思われる。

以上、本剤の臨床成績から投与量は 250 mg×3 あるいは 500 mg×3 が1日量として外科系4科の対象疾患にはよいと考えられ、また、有効率は各種感染症 968 例中 84% と比較的良好な成績が得られているので、特に問題となる点はないと思われる。

#### (4) 副作用

渡 辺 彰

東北大学抗酸菌病研究所内科

全国 94 施設における SN 407 の臨床治験例 2,417 例を対象として副作用の解析を行なった。投与総数 2,417 例中 2,416 例について副作用の解析が可能であった。臨床的に認められた副作用の発現例数は 76 例 (3.1%) であり、85 件の副作用が認められた。なお、以前に検討された注射用の Cefuroxime では 2.4% の発現率であった。

各科別の副作用発現率は皮膚科 6.9% (17/245)、耳鼻咽喉科 4.3% (10/230)、眼科 3.0% (3/99)、内科 2.8% (14/500)、泌尿器科 2.6% (24/927)、外科 1.9% (8/15) の順に多かった。性別の副作用発現率は男性 2.4% (36/1,099)、女性 3.8% (50/1,317) で女性に多く、年齢層別では副作用発現率に差はみられなかった。

副作用を種類別にみると、注射用の Cefuroxime ではほとんど認められなかった消化器症状が本剤では最も多

63 件を数えた。このうち下痢・軟便が 23 件と最も多く、胃部痛・胃部不快感 19 件、悪心・嘔吐・食欲不振 14 件、その他 7 件の順であった。アレルギー症状は 7 件であり、内訳は発疹 8 件、じん麻疹 2 件であった。その他 12 件の副作用がみられ、口腔内異常感 4 件、め

まい 3 件、湿疹、口内炎、頭痛、動悸、眼瞼浮腫が各 1 件であった。副作用の程度は 1+ が 60 件、2+ が 16 件、3+ が 9 件であった。副作用のため主治医が本剤の投与を中止したものが 39 件、投与継続が可能であったもの 46 件であった。本剤との関連性について主治医が関係ありとしたもの 54 件、疑いとしたもの 29 件、不明 2 件であった。

1日投与量別に副作用発現率をみると、500 mg では 2.8% (8/284)、750 mg では 3.1% (34/1,085)、1,000 mg では 10.7% (12/112)、1,500 mg では 3.4% (29/854)、用量変更例では 7.1% (2/28) であり、1,000 mg 投与群で頻度が高いものの症例数自体が少なく、したがって用量依存性は認められなかった。副作用発現時期は 3日目まで 55 件 (65.7%)、4～7日目に 25 件 (29.4%)、8～10日目に 13 件 (15.3%) であり、10日目までに全件数の出現をみた。11日間以上投与された例で副作用のみられた例はなかった。下痢・軟便の例は 3～5日目に多くみられた。

本剤投与に伴う臨床検査値異常は 74 例にみられた。本剤が経口剤で外来例が多いため、臨床検査値の推移を解析し得たのは最大で 1,000 例強であった。本剤との因果関係は、有り 17 例、疑い 42 例、不明 15 例であった。項目として最も多いものは肝機能異常 37 例であり、内訳は GOT・GPT 上昇 14 例 (1.4%)、GPT 上昇 10 例 (1.0%)、GOT 上昇 8 例 (0.8%)、GOT・GPT・Al-P 上昇 4 例 (0.4%)、Al-P 上昇 1 例 (0.1%) であった。異常値の最高値は GOT 184 U、GPT 298 U であった。次に多いのは末梢血の異常 32 例であり、内訳は好酸球数増多 20 例 (2.2%)、白血球数減少 8 例 (0.8%)、白血球数増多 2 例 (0.2%)、好中球減少 1 例 (0.1%)、直接クームス・テスト陽性 1 例 (95 例中) であった。好酸球数増多の最高値は 1,344/mm、白血球数減少は最低でも 2,600/mm であった。直接クームス陽性例は臨床的には何等異常を認めなかった。その他、BUN 上昇 2 例 (0.2%)、血清クレアチニン上昇 1 例 (0.1%)、血清アミラーゼ上昇 1 例 (142 例中)、血清ナトリウム低下 1 例 (0.1%) などがみられた。これらの臨床検査値異常はいずれも軽度のもので、本剤投与終了後いずれも正常に復しており、臨床で大きな問題となるものは認められなかった。

今回、特に臨床検査値異常の取扱いについて検討を加えた。各施設の臨床検査値の正常値の範囲は異なっており、生の数字を比較することは不可能である。しかし、もともと多数の検体を集めた臨床検査値の集団は正規分布の形を示し、その  $\pm 2SD$  を正常範囲としており、このことを利用すればすべての施設の臨床検査値の同一レ

ベルでの解析が可能となる。すなわち、各施設の臨床検査値の標準偏差値を求め、異常値をそれと比較することで解析が可能になる。今回は GOT, GPT, Al-P, BUN の異常値の分布について主治医の判断との関連性を検討した。症例数が少ないため明確な解析は困難であるが、異常値に対する薬剤の関与の範囲についての基準を求めるために、一つの試案として今後も検討を加える価値があるものと思われた。

経口用セフェム系抗生物質における副作用発現率は、Cefatrizine 5.1%, Cefaclor 2.0%, Cefadroxil 3.4%, Cefroxadine 1.9%, Cefixime 2.8%, T-2588 2.7% (新薬シンポジウム資料による) である。各薬剤毎にその集計方法に若干の差があるため、正確な比較は困難ではあるが、SN 407 の副作用発現率 3.1% はこれらの薬剤の発現率とほぼ同等といえる。臨床検査値異常についても同様であり、その内容についても特異なものは認められない。したがって、これらの結果より、SN 407 の 500~1,500 mg/日 の経口投与の安全性には特に問題はない、と考えられる。

新薬シンポジウム (II)

Carumonam (AMA-1080)

1. Carumonam (AMA-1080) の

概要

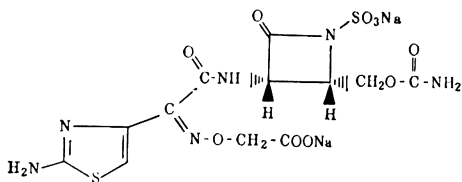
斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

Carumonam (AMA-1080, CRMN) は、武田薬品が開発した世界最初の単環性  $\beta$ -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る。

構造式は Fig.1 に示すとおりである。この単環性  $\beta$ -lactam は penicillin 系, cephem 系と区別するため monobactam 系と呼ばれ、その一つに、スクイブ社の Azthreonam (AZT) がある。

Fig. 1 Carumonam (AMA-1080, CRMN) の化学構造式



Carumonam は *P. aeruginosa* を含むグラム陰性の桿菌および球菌に対して既存の  $\beta$ -lactam 系注射剤より強

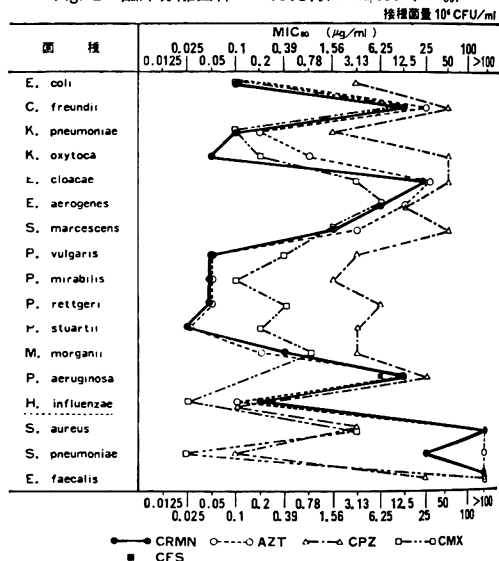
い抗菌力を示し、また毒性試験、一般薬理試験、臨床第一相試験などにより、その安全性が確認され、臨床的な有用性が期待されたので、1983年11月より研究会が組織され、基礎ならびに臨床に関する広範な検討がなされた。

以下、各項目毎にその概要を述べる。

1. 抗菌力

本剤は *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を示すが、グラム陽性菌および嫌気性菌に対する抗菌力は弱く、極めて特徴的な抗菌スペクトラムを示す。Fig.2 に臨床分離菌に対する本剤の 80% 発育阻止濃度 (MIC<sub>80</sub>) を他剤との比較で示す。大部分のグラム陰性菌に対して AZT と同等の強い抗菌力を示し、特に *K. oxytoca* には最も強い抗菌力を発揮した。*P. aeruginosa* に対しても AZT および CFS と同等の抗菌力であった。

Fig. 2 臨床分離菌株の80%発育阻止濃度 (MIC<sub>80</sub>)



なお、グラム陽性菌に対する抗菌力は弱いが、*S. pneumoniae* には AZT より強い抗菌力を示した。

本剤の抗菌力は培地 pH, 馬血清の添加および培地の種類によってほとんど影響を受けないが、接種菌量が多い程弱い抗菌力を示した。

試験管内耐性獲得を *E. coli* 1U 591 (MIC: CRMN 0.1  $\mu$ g/ml, AZT 0.78  $\mu$ g/ml) を用いて AZT と比較した結果、5継代の MIC 値は CRMN が 3.13  $\mu$ g/ml であったのに対して、AZT のそれは 3,200  $\mu$ g/ml であった。

種々の細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対して CRMN は安定で、また  $\beta$ -lactamase 誘導は極めて低く、P.



*vulgaris* では AZT より弱い誘導作用を示した。

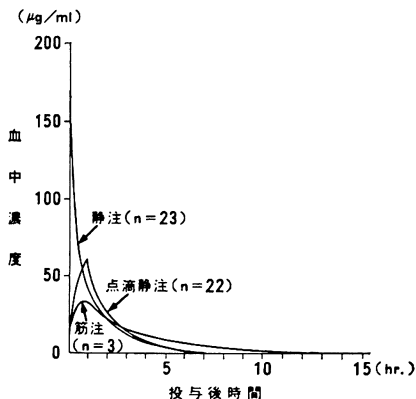
マウス感染防禦における CRMN の治療効果は AZT とほぼ同程度であったが、*E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* では AZT より CRMN の方が優れた治療効果の得られる菌株が多く認められた。

2. 吸収・分布・代謝・排泄

本剤は静注ならびに筋注使用が可能な薬剤である。

Fig. 3 に本剤 1g をそれぞれ静注、点滴静注（1時間）、筋注した時の腎機能正常者における血中濃度推移を示す。静注 5 分後の血中濃度は 123  $\mu\text{g/ml}$  で、点滴静注、筋注時の最高血中濃度はそれぞれ 64  $\mu\text{g/ml}$ , 33  $\mu\text{g/ml}$  であった。静注、点滴静注ならびに筋注時の AUC はそれぞれ 124, 119, 126  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , 血中半減期 ( $\beta$ -phase) は 1.07, 1.15, 2.24 時間で、筋注において最も長い血中半減期を示した。最高血中濃度および AUC はいずれの投与経路でも明らかな dose response を示し、0~8 時間の尿中回収率はいずれの投与法においても約 70% 前後を示した。

Fig. 3 CRMN(1g) 静注, 点滴静注, 筋注時の腎機能正常者における血中濃度推移



本剤を 11 回連投した時の血中動態, 尿中回収率の結果から、体内蓄積性は認められなかった。

本剤を 1g 静注した時の最高胆汁中濃度は約 10  $\mu\text{g/ml}$  で、有効濃度移行が示されたが、AZT よりは低濃度であった。

本剤 1g を 1 時間かけて点滴静注した時の最高喀痰中濃度は約 2.5  $\mu\text{g/ml}$  で比較的良好な喀痰中移行が認められた。その他の体液組織中にも有効濃度移行が認められた。

本剤を 1g 静注した時の HPLC による検討では、血中および尿中に本剤の水解物である  $\beta$ -ラクタム開環体は検出された。

3. 臨床

総症例数 818 例中効果判定可能な 780 例の総有効率

Table 1 検出菌別細菌学的効果

(延べ株数)

検出菌	細菌学的効果		消失率
	消失	存株	
<i>N. gonorrhoeae</i>	3	2	60.0
<i>B. catarrhalis</i>	3		100
<i>E. coli</i>	83	6	93.3
<i>Citrobacter</i> sp.	16		100
<i>K. pneumoniae</i>	44	1	97.8
<i>K. oxytoca</i>	8		100
<i>Klebsiella</i> sp.	13		100
<i>Enterobacter</i> sp.	40	4	90.9
<i>S. marcescens</i>	55	7	88.7
<i>Serratia</i> sp.	15	2	88.2
<i>P. vulgaris</i>	10		100
G(-) <i>P. mirabilis</i>	25	1	96.2
<i>Proteus</i> sp.	3		100
<i>M. organii</i>	12	1	92.3
<i>P. rettgeri</i>	9		100
<i>P. aeruginosa</i>	108	66	62.1
<i>P. maltophilia</i>	8	4	66.7
<i>P. cepacia</i>	11	2	84.6
<i>Pseudomonas</i> sp.	14	7	66.7
<i>H. influenzae</i>	11	1	91.7
<i>B. fragilis</i>	13	2	86.7
その他の G (-)	37	11	77.1
計	541	117	82.2
<i>Staphylococcus</i> sp.	30	21	58.8
<i>E. faecalis</i>	37	63	37.0
G(+) <i>Streptococcus</i> sp.	15	6	71.4
その他の G (+)	7	3	70.0
計	89	93	48.9

は 65.1% で、呼吸器感染症では 59.9%、尿路感染症では 64.1%、腹膜炎では 74.6%、胆道感染症では 72.2% であった。敗血症 10 例の有効率は 60.0% であったが、すべてグラム陰性菌が起炎菌であり、全例に菌消失が認められた。

Table 1 に検出菌別細菌学的効果 (延べ株数) を示す。グラム陰性菌 (658 株) の消失率は 82.2% と高い値を示したが、グラム陽性菌 (182 株) のそれは 48.9% にとどまった。*E. coli*, *Citrobacter* 属, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属, *Serratia* 属, *Proteus* 属, *H. influenzae* はいずれも 85% 以上の菌消失率であり、*P. aeruginosa* も 62.1% の比較的高い菌消失率を示した。

これらの成績は本剤の基礎的成績が臨床面にもよく反映された結果といえよう。

自・他覚的副作用は 818 例中 15 例 (1.8%) にみられたが重篤なものはなく、14 例が発疹、発熱、下痢などであった。また臨床検査値異常が 42 例に経験され、その主なものは GOT, GPT などの肝機能検査の異常であり、大部分の症例では投薬終了約 1 週間で前値に復した。

以上、本剤は新単環性  $\beta$ -lactam 剤として臨床上有用な薬剤と結論し得るが、その正しい位置づけは比較試験などの検討結果により明らかにされるものと考えらる。

## 2. 抗 菌 力

横 田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

Carumonam (AMA-1080, CRMN) は国産初の monocyclic  $\beta$ -lactam で、その基礎的抗菌力評価が、基礎 9, 臨床 26 研究機関の協力で行なわれた。

### 1. 各種細菌に対する試験管内抗菌力

CRMN の抗菌力は他の monocyclic  $\beta$ -lactam 同様、グラム陰性菌に強い、腸内細菌科諸菌種の標準菌株には 0.003~0.05  $\mu\text{g/ml}$ , *Pseudomonas* 属の標準菌株には 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$ , *H. influenzae* に 0.1  $\mu\text{g/ml}$  の小さい最小発育阻止濃度 (MIC) を示したが、嫌気性菌, *B. fragilis* と *F. varium* の標準菌株に対する MIC はそれぞれ 12.5  $\mu\text{g/ml}$  および 50  $\mu\text{g/ml}$  であった。一方、グラム陽性標準菌株に CRMN の抗菌力は弱く, *S. pyogenes* と *S. pneumoniae* に対して, 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示すほかは、ほとんど抗菌力は認められない。

*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*, *P. aeruginosa*, および *H. influenzae* の 126~1,225 臨床分離株に対する CRMN の MIC<sub>80</sub> は、それぞれ 0.1, 0.1, 0.05, 12.5, 6.25, 12.5, 1.56, 0.05, 0.05, 0.2, 0.05, 0.025, 12.5, および 0.1  $\mu\text{g/ml}$  であり, *S. aureus*, *S. pneumoniae* および *E. faecalis* の 82~555 臨床分離株には、それぞれ >100, 25, および >100  $\mu\text{g/ml}$  の MIC<sub>80</sub> を示した。これを Azthreonam (AZT) の抗菌力と比べると, *K. oxytoca*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*, および *S. pneumoniae* で CRMN は AZT に優り, *M. morgani* と *H. influenzae* では AZT にやや劣ったが、他の菌種では、両者の抗菌力はほぼ等しかった。

### 2. CRMN の抗菌力と関係する諸因子

CRMN の MIC は *E. coli*, *P. aeruginosa* などグラム陰性桿菌 10 菌種に対し、培地の pH, 培地の種類および培地への馬血清添加に影響されないが、接種菌量が平板で 10<sup>6</sup> CFU/ml 菌液をスポットする方法から、10<sup>9</sup> CFU/ml 菌液をスポットする方法に上昇すると、MIC 値が 3~20 倍に上昇した。

CRMN の MIC 値と最小殺菌濃度 (MBC) はグラム陰性桿菌 13 菌種 16 株に対し、ほとんど差が無く殺菌性の強い薬剤である。

特記すべき CRMN の性質は、薬剤含有培地に菌を継代した時の耐性獲得の少なさにある。*E. coli* を AZT 含有培地に継代すると、わずか数代で、MIC 0.78  $\mu\text{g/ml}$

から 1,600  $\mu\text{g/ml}$  の高度耐性となり、 $\beta$ -lactamase 産生量も 17 倍以上になるが、CRMN では 6 代継代しても 1.56  $\mu\text{g/ml}$  程度の MIC に止り、 $\beta$ -lactamase の増産は全く認められないという、CRMN は  $\beta$ -lactamase 誘導能も弱い。

### 3. CRMN の $\beta$ -lactamase に対する安定性と、作用点ペニシリン結合蛋白への結合親和性

CRMN は TEM 1~PSE 4 などの plasmid 支配の PCase にも、*E. cloacae* などの弱毒グラム陰性桿菌の染色体性 CEPase にも全く水解されない。AZT が若干水解される PSE 2 型 PCase, *B. fragilis* の Ic 型  $\beta$ -lactamase にも安定である。しかし、PCase 型には  $K_i$  値が大きいのもの、弱毒菌の CEPase には  $K_i$  値が小さく、よく結合するので、弱毒菌では  $\beta$ -lactamase との結合親和性による CRMN 高度耐性株が認められる。

*E. coli* の PBP 3 に対する親和性は AZT 同様高いが、そのほか CRMN は PBP 1a および 1b にもある程度の親和性がある。*S. marcescens* では AZT と同程度の PBP 3 への親和性を示すが、*A. calcoaceticus* の PBP 2 と 3, および *P. aeruginosa* PBP 2 および 3a に対する CRMN の親和性は AZT より強い、CRMN 存在下でグラム陰性桿菌は長糸状化し溶菌する。ブドウ球菌の PBP には高濃度でも結合しない。

### 4. CRMN と生体防御機構との協力および感染治療実験

CRMN は補体との協力的殺菌作用を示すほか、*E. coli* に対し、1/8 MIC でもマウス培養 M $\phi$  の貪食、殺菌作用に協力的に働く。

各種グラム陰性桿菌のマウス腹腔内感染、マウス *K. pneumoniae* 気道感染、マウス *P. mirabilis* 尿路感染、およびマウス *P. aeruginosa* 尿路感染に対し、MIC が同じなら、AZT より若干小さい ED<sub>50</sub> または 50% 感染除去率 (CD<sub>50</sub>) を示すことが多かった。

CRMN はグラム陰性菌に強い殺菌作用をもつ monocyclic  $\beta$ -lactam で、その力は *K. oxytoca* と *P. aeruginosa* で AZT より優れていた。その  $\beta$ -lactamase 安定性や PBP 結合親和性も AZT より強いことが多い。補体や白血球との協力的殺菌作用が明らかで、動物感染実験での治療効果が良いので臨床的有用性が期待される。

## 3. 吸 収 ・ 分 布 ・ 代 謝 お よ び 排 泄

中山 一 誠

日本大学医学部第三外科学教室

Carumonam (AMA-1080, CRMN) の吸収・分布・代謝および排泄について、全国 30 研究施設の成績をまと

とめて報告する。

体液内濃度測定は Bioassay 法および HPLC 法により行なった。両測定法間には良好な相関性が認められた。

1. 腎機能正常例における血中濃度は、静注、点滴静注および筋注の各投与経路で良好な dose response を示した。検討例数の多かった 1g 静注および 1g 1 時間点

滴静注時の平均最高濃度は、それぞれ 82.6  $\mu\text{g/ml}$  (15 分値), 64.0  $\mu\text{g/ml}$  で、以後漸減し 10 時間まで測定可能であった。血中半減期は、1.23 時間および 1.15 時間であった。その他の投与量、投与経路を含む薬動力学定数は、Table 1 に示すとおりであった。

2. 腎機能障害例における血中濃度は、腎機能障害の

Table 1 CRMNの薬動力学定数

—Bioassay—

投薬ルート	投与量 (投与時間)	例数	定数				
			$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	VD ( $\ell$ )	CR (ml/min)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
静注	0.5g	5	1.04	10.3	114	72.8	67.3
	1g	25	1.23	13.5	127	131.3	147.4
	2g	11	1.34	16.8	146	228.5	161.7
点滴静注	0.5g/1hr	3	2.10	26.5	146	57.2	31.4
	1g/0.5hr	3	1.27	13.1	119	140.0	88.6
	1g/1hr	23	1.15	13.9	139	119.6	64.0
	1g/2hr	3	1.67	13.6	94	176.8	59.5
	2g/1hr	3	1.29	14.7	132	252.1	124.3
筋注	0.5g	2	1.71	13.9	94	88.8	28.1
	1g	3	2.24	25.4	132	126.8	34.5

—HPLC—

投薬ルート	投与量 (投与時間)	例数	定数				
			$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	VD ( $\ell$ )	CR (ml/min)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
静注	0.5g	5	1.24	13.1	122	68.2	63.9
	1g	5	1.38	12.7	107	155.9	146.2

程度により変化した。1g 静注時の最高濃度 (15 分値) は, Ccr<30 ml/min で, 118.9  $\mu$ g/ml, 30<Ccr<50 ml/min で 102.4  $\mu$ g/ml, 50<Ccr<70 ml/min で 97.1  $\mu$ g/ml であり, また, 血中半減期は, それぞれ 4.22 時間, 3.33 時間および 1.37 時間であった。

3. 胆汁中濃度は, 静注 1~2 時間後にピーク値を示し, 1g 投与時 10~17  $\mu$ g/ml, 2g 投与時 33.3  $\mu$ g/ml で両者間に dose response が認められ, 移行性は, 血中濃度の約 13% であった。しかし, 総投与量に対する排泄率は, 1% 未満であった。

4. その他の体液および組織内移行は, 良好で, 1g 静注時の最高濃度は, Fig.1 に示すとおり 2~130  $\mu$ g/ml, or g の範囲にあり, 有効濃度と考えられた。

5. 本剤は, Azthreonom と同様生体内で代謝を受け

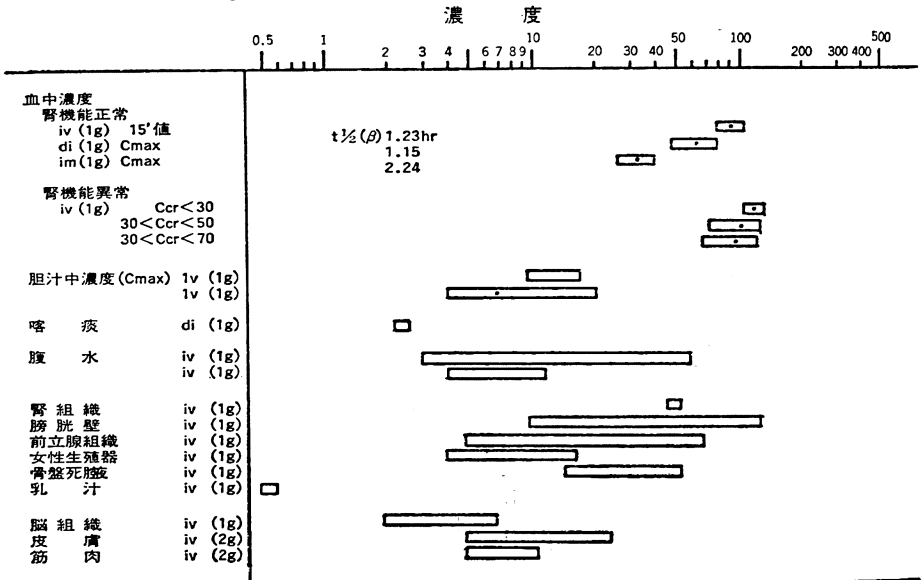
$\beta$ -lactam 開環体となり, その程度は, 血中で CRMN の血中濃度の約 3%, 尿中で約 5%, 胆汁中で約 10% であった。

6. 本剤の尿中排泄は, 腎機能の程度により変動した。0~8 時間の尿中排泄率は, 腎機能正常例で, 68.8%~79.7% であり, 腎機能障害例では排泄がやや遅延するものの, Ccr が 30 ml/min 以上の例ではほぼ腎機能正常例と近似した排泄率を示した。しかし, Ccr<30 ml/min の例では 56.3% と若干低い排泄率を示したが, 0~24 時間尿には投与量の 66% が排泄された。

以上のように, 本剤は, 主として腎から排泄されるが, その排泄機序は, プロベネシドの併用により影響を受けるため, 糸球体濾過と同時に尿細管分泌も関与していることが示唆された。

[4. 臨床成績のまとめ図表]

Fig. 1 CRMN 1g 投与時の体液・組織内濃度 ( $\mu$ g/ml or g)



### 4. 臨床成績のまとめ

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

内科 30 施設, 泌尿器科 24 施設, 外科系領域 16 施設の計 70 機関で検討された Carumonam (AMA-1080) の臨床成績について, まとめを行なった。

総症例数 818 例中臨床効果判定可能な 780 例の総有効率は 65.1% で, 呼吸器感染症では 59.9%, 尿路感染症では 64.1%, 腹膜炎では 74.6%, 胆道感染症では 72.2% であった。敗血症 10 例の有効率は 60.0% であったが, すべてグラム陰性菌が起炎菌であり, 全例に菌消失が認められた (Table 1)。

検出菌別細菌学的効果 (延べ株数) は Table 2 に示すとおりである。グラム陰性菌 (658 株) は全体で 82.2% もの高い菌消失率が得られたが, グラム陽性菌 (182 株) のそれは 48.9% にすぎなかった。菌種別では, *E. coli*, *Citrobacter* 属, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属, *Serratia* 属, *Proteus* 属, *H. influenzae* はいずれも 85% 以上の菌消失率, *P. aeruginosa* でも 62.1% の比較的高い菌消失率を示したのに対して, *Staphylococcus* 属, *E. faecalis* のそれは, それぞれ 58.8%, 37.0% にとどまった。

これらの成績は, 本剤の基礎的検討成績が臨床面によく反映された結果といえよう。

自・他覚的副作用は 818 例中 15 例 (1.8%) にみら

Table 1 疾患別臨床効果

疾患名	臨床効果				有効率 (%)
	著効	有効	やや有効	無効	
敗血症	2	4	1	3	6/10 60.0
呼吸器					
肺炎	4	28	10	6	32/48 66.7
急性気管支炎		1			1/1 100
慢性気管支炎	2	17	4	3	19/26 73.1
びまん性汎細気管支炎	1	12	7	4	13/24 54.2
気管支拡張症	1	12	4	8	13/25 52.0
慢性呼吸器疾患の二次感染		10	3	5	10/18 55.6
その他	1	2	3	4	3/10 30.0
小計	9	82	31	30	91/152 59.9
尿路					
腎盂腎炎	32	72	20	22	104/146 71.2
膀胱炎	59	113	53	63	172/288 59.7
その他	7	12	4	3	19/26 73.1
小計	98	197	77	88	295/460 64.1
外科					
膿瘍	12	28	6	8	40/54 74.6
膿腔内膿瘍	4	6	1	2	10/13 76.9
胆管炎・胆のう炎	7	6	1	4	13/18 72.2
術後創感染	1	12	2	2	13/17 76.5
その他	2	15	3	7	17/27 63.0
小計	26	67	13	23	93/129 72.1
産婦人科					
子宮付属器炎		4			4/4 100
子宮内感染		4			4/4 100
骨盤死腔炎	1	5		1	6/7 85.7
子宮旁結合織炎		5		1	5/6 83.3
小計	1	18		2	19/21 90.5
眼科					
感染症	1	2	1	2	3/6 50.0
耳鼻科					
感染症	1			1	1/2 50.0
計	138	370	123	149	508/780 65.1

Table 2 検出菌別細菌学的効果

(延べ株数)

検出菌	細菌学的効果		消失率 (%)	
	消失	存続		
グラム陰性菌	<i>N. gonorrhoeae</i>	3	2	3/5 60.0
	<i>B. catarrhalis</i>	3		3/3 100
	<i>E. coli</i>	83	6	83/89 93.3
	<i>Citrobacter</i> sp.	16		16/16 100
	<i>K. pneumoniae</i>	44	1	44/45 97.8
	<i>K. oxytoca</i>	8		8/8 100
	<i>Klebsiella</i> sp.	13		13/13 100
	<i>Enterobacter</i> sp.	40	4	40/44 90.9
	<i>S. marcescens</i>	55	7	55/62 88.7
	<i>Serratia</i> sp.	15	2	15/17 88.2
	<i>P. vulgaris</i>	10		10/10 100
	<i>P. mirabilis</i>	25	1	25/26 96.2
	<i>Proteus</i> sp.	3		3/3 100
	<i>M. morgani</i>	12	1	12/13 92.3
	<i>P. rettgeri</i>	9		9/9 100
	<i>P. aeruginosa</i>	108	66	108/174 62.1
	<i>P. cepacia</i>	11	2	11/13 84.6
	<i>Pseudomonas</i> sp.	14	7	14/21 66.7
	<i>X. maltophilia</i>	8	4	8/12 66.7
<i>H. influenzae</i>	11	1	11/12 91.7	
<i>B. fragilis</i>	13	2	13/15 86.7	
その他のG(-)	37	11	37/48 77.1	
計	541	117	541/658 82.2	
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus</i> sp.	30	21	30/51 58.8
	<i>E. faecalis</i>	37	63	37/100 37.0
	<i>Streptococcus</i> sp.	15	6	15/21 71.4
	その他のG(+)	7	3	7/10 70.0
計	89	93	89/182 48.9	

Table 3 副作用と因果関係

副作用	因果関係			計 (発現率%)
	明らかに関連あり	多分関連あり	関連ないともいえない	
発疹		4 (0.5)		4 (0.5)
発疹・掻痒感		1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
下痢	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)
発熱	1 (0.1)	3 (0.4)		4 (0.5)
心房細動出現・頻脈			1 (0.1)	1 (0.1)
計	2 (0.2)	10 (1.2)	3 (0.4)	15 (1.8)

Table 4 臨床検査値異常発現件数と因果関係

項目	測定例数	因果関係				計 (発現率%)
		明らかに関連あり	多分関連あり	関連ないともいえない	不明	
血液	赤血球減少	783	2 (0.3)	2 (0.3)		4 (0.5)
	ヘモグロビン減少	765	1 (0.1)	2 (0.3)		3 (0.4)
	ヘマトクリット減少	682	1 (0.1)	1 (0.1)		2 (0.3)
	血小板減少	730	1 (0.1)	1 (0.1)		2 (0.3)
	白血球減少	787	1 (0.1)	4 (0.5)		5 (0.6)
	好酸球増多	510		7 (1.4)		7 (1.4)
肝臓	GOT上昇	759	2 (0.3)	3 (0.4)	11 (1.4)	16 (2.1)
	GPT上昇	759	1 (0.1)	3 (0.4)	12 (1.6)	16 (2.1)
	ALP上昇	729		3 (0.4)	4 (0.5)	7 (0.9)
	LAP上昇	—		1		1
	γ-GTP上昇	—		1		1
	尿中ウロビリノーゲン異常	460			1 (0.2)	1 (0.2)
腎臓	BUN上昇	739	1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)
	血清クレアチニン上昇	725		1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)
	尿中赤血球増加	631		1 (0.2)		1 (0.2)
その他	血清中Na低下	588			1 (0.2)	1 (0.2)
	血清中K上昇	589			3 (0.5)	3 (0.5)
	血清中Cl低下	575			1 (0.2)	1 (0.2)
計	異常発現件数	4	27	40	5	76
	異常発現例数	2 (0.2)	16 (2.0)	24 (2.9)	4 (0.5)	44 (5.4)

れたが重篤なものではなく、14例が発疹、発熱、下痢などであった (Table 3)。また臨床検査値異常が44例に経験され、その主なものはGOT、GPTなどの肝機能検査値の異常であり、大部分の症例では投薬終了後約1週間で前値に復した (Table 4)。

以上より、AMA-1080は単環性β-lactam剤として臨床上有用な薬剤と考えられた。

## 5. 各科領域の特徴

### (1) 内科領域

#### 島田馨

東京大学医科研・感染免疫内科

内科領域での検討症例は219例であるが、感染症状不明確などによる12例を除外すると、臨床効果の解析対象症例は207例 (男109, 女98) となる。年齢構成は59歳以下は68例にすぎず、60歳代が47例、70歳代が80例、80歳代が32例であった。使用量は1回

1g, 1日2回使用が161例と3/4以上を占め、2g 1日2回の19例、0.5g 1日2回の18例がこれに次いでいるが、最高使用量は1日4gであった。投与期間は11~14日が57例、6~7日が51例、8~10日が46例、15~21日が27例で、最長は24日である。投与経路は点滴静注179例、筋注15例、静注13例で、点滴静注例が最も多い。解析対象207例の内訳は呼吸器感染症149例、尿路感染症41例、敗血症8例、肝・胆道感染症8例、浅在性化膿性疾患1例であった。これら疾患群別の臨床効果は、呼吸器感染症90/149(60.4%)、尿路感染症35/41(85.4%)、敗血症5/8(62.5%)、浅在性化膿性疾患1/1、100%であり、症例数の最も多い呼吸器感染症のなかの主なものを拾うと、肺炎、31/46、67.4%、慢性気管支炎19/26(73.1%)、びまん性汎細気管支炎13/24(54.2%)と、慢性気管支炎の有効率が肺炎の有効率を上回っていた。この呼吸器感染症の年齢別臨床効果では20~49歳男子で68.8%、女子で57.1%であり、70~79歳男子でも68.8%、女子で64.3%と

青壮年層のそれと同程度の臨床効果を挙げているのが目につくが、80歳代になると男子の有効率40%、女子の有効率54.5%と低下してくる。なお呼吸器感染症149例の基礎疾患の有無と臨床効果を比較すると、基礎疾患を有する112例での有効率は52.7%、基礎疾患を有しない32例での有効率は83.8%であった。

主な検出菌別臨床効果では、*E. coli* 感染症12/18(60%)、*K. pneumoniae* 5/7(85.7%)、*H. influenzae* 感染症10/13(76.9%)、*P. aeruginosa* 感染症21/36(58.3%)と、他剤に比べて*P. aeruginosa* 感染症には見るべき成績をあげている。混合感染例では適合菌同士の混合感染に7/14(50%)、不適合菌と適合菌の組み合わせでも7/14(50%)の有効率をあげ、細菌学的効果も臨床効果と大筋において一致していた(*E. coli* の消失率86.7%、*K. pneumoniae* 86.7%、*H. influenzae* 91.7%、*P. aeruginosa* 42.0%)。投与後出現菌は14株あり、グラム陽性球菌21株、グラム陰性桿菌13株はCRMNの抗菌スペクトラムからも予測された成績である。菌種別には*E. faecalis* 9、*P. aeruginosa* 5、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. pneumoniae*、*Acinetobacter* 各3で、CRMNの抗菌力をもってしても、*P. aeruginosa* の菌交代例が第2位であって、*P. aeruginosa* がなお問題を残していることを示している。他剤無効症例は50例あり、CRMN10、56.0%の有効率を示したが、行薬剤別にみるとアミノ配糖体とペニシリン系薬剤に3.7%、キノロンカルボン酸に50%、セフェム剤無効例は43.8%の成績をあげている。

投与量別臨床効果では1日1g投与例で17/21(71.4%)、2gが109/162(67.3%)、4gが8/19(42.1%)であった。

CRMNはグラム陰性球菌に強い抗菌力をもち、とくに*P. aeruginosa* に対しては、 $\beta$ -ラクタム剤のなかで最強の部類に属するので、内科系感染症のなかの適応疾患の一つとして、*P. aeruginosa* の呼吸器感染症をクロズアップしておく必要があろう。*P. aeruginosa* が検出された呼吸器疾患は47例あり、臨床効果は26/47(55.3%)、細菌学的効果は21/50(42.0%)の成績が得られている。これをAZTの新薬シンポジウムの成績と比較すると、臨床効果は52/97(53.6%)、細菌学的効果50/114(40.2%)とCRMNとAZTは効果において一致する成績を示した。また*Klebsiella* が検出された呼吸器感染症に対しても、臨床効果はCRMN13/16(81.3%)、AZT41/59(69.5%)、細菌学的効果はMN15/16(93.7%)、AZT65/74(87.8%)で、数字上からCRMNの臨床効果がやや高いものの、両者は同じものと考えられる。

以上のようにCRMNのグラム陰性桿菌に極めて強い抗菌力を有する面は、内科領域では腎盂腎炎の高い有効率と*P. aeruginosa* 感染症、とくに*P. aeruginosa* の呼吸器感染症に評価すべき臨床効果となって現われている。グラム陰性桿菌感染は慢性基礎疾患を有する例に多く、今回の検討例の8割にあたる160例は基礎疾患保有例であったことを考え合わせると、CRMNは感染抵抗力の低下した宿主の感染にも期待できる抗生物質であると考えられる。

## (2) 泌尿器科領域

河田 幸道

福井医科大学泌尿器科

泌尿器科領域では全国24施設において、423例についての検討が行なわれた。このうち評価可能な症例は、単純性尿路感染症10例、複雑性尿路感染症374例、その他の泌尿器科的感染症18例の総計402例であった。

これら402例の年齢分布は高齢者が多く、60歳以上の症例が68%を占め、また性別では男性が78%と多かった。1日投与量は大部分が2gで、全体の87%を占め、1g投与例は12%に過ぎず、また投与期間は、大部分が5日以内であった。

主治医判定による臨床効果を疾患別にみると、単純性尿路感染症の有効率は10例中90%と高く、一方、複雑性尿路感染症では374例中59.4%であった。また前立腺炎、副睾炎、尿道炎などを含むその他の泌尿器科的感染症18例に対する有効率は66.7%であった。

これを適合菌と不適合菌に分けて検討すると、単純性尿路感染症では10例中8例が適合菌感染例であり、全例に有効以上の成績が得られている。また複雑性尿路感染症では374例中228例(61%)が適合菌感染例であり、この228例に対する有効率は70.2%であった。

UTI薬効評価基準による判定が可能であった複雑性尿路感染症は336例あったが、Table 1のように全体では58.9%の有効率であった。これをUTI疾患病態群別に検討した場合、第1、第5、第6群に対する効果が低い傾向にあり、この3群を合わせた有効率は46%であった。これは、第1群では菌交代の頻度が高いこと、第5、第6群では混合感染菌としてのグラム陽性菌の頻度が高いことがその理由と考えられた。これに対し、第2、第3、第4群においては、全体で77.5%の高い有効率が得られた。

細菌学的効果としては、分離された499株中385株(77.2%)が消失したが、このうちグラム陰性菌389株の消失率は85.3%と高く、これに対しグラム陽性菌

Table 1 群別総合有効率 (複雑性尿路感染症)

群		症例数(構成率)	著効	有効	無効	総合有効率
単 独 感 染	第1群(カテーテル留置症例)	70 (21%)	6	23	41	41.4%
	第2群(前立腺術後感染症)	42 (13%)	2	27	13	69.0%
	第3群(その他の上部尿路感染症)	29 (9%)	12	14	3	89.7%
	第4群(その他の下部尿路感染症)	67 (20%)	24	28	15	77.6%
小 計		208 (62%)	44	92	72	65.4%
混 合 感 染	第5群(混合・カテーテル留置症例)	59 (18%)	3	21	35	40.7%
	第6群(混合・非留置症例)	69 (21%)	11	27	31	55.1%
	小 計	128 (38%)	14	48	66	48.4%
計		336 (100%)	58	140	138	58.9%

110 株の消失率は 48.2% と低く、この間に有意差が認められた ( $P < 0.01$ )。なお、*Serratia* 70 株の消失率は 88.6%、*P. aeruginosa* 98 株の消失率は 74.2% と、いずれも良好であった。

MIC と細菌学的効果との関係では、MIC が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の株では 101 株中 91.0% と細菌消失率は高いが、MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  になると、その消失率は 70 株中 45.7% と低下した。なお、MIC  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  の 70 株中、39 株 (55.7%) はグラム陽性菌であった。またグラム陰性菌の 131 株中、100 株 (76.3%) は、MIC が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下であり、MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上のグラム陰性菌としては、いわゆる糖非発酵グラム陰性桿菌が多かった。

1 日投与量と細菌学的効果との関係をグラム陰性菌についてみると、細菌消失率は 1g 投与群で 78.4%、2g 投与群では 86.0% と大差を認めないが、*P. aeruginosa* に対しては 1 日最低 2g の投与が必要と思われた。

投与後出現細菌は 336 例中 141 例 (42.0%) から 174 株が分離されたが、出現菌種の内訳は、グラム陰性菌が 20.1%、グラム陽性菌が 67.8%、真菌が 12.1% であり、グラム陽性菌、とくに *Staphylococcus* や *E. faecalis* などの頻度が高い反面、グラム陰性菌、とくに *Serratia* や *P. aeruginosa* の頻度の低い点が特徴的であった。

これらの成績から、Carumonam は *Serratia*, *P. aeruginosa* を含め、グラム陰性菌による複雑性尿路感染症の治療に際して有用な薬剤と思われた。しかし、グラム陽性菌を含む複数菌感染例に対しては、併用療法など、なお検討の余地があると思われた。

### (3) 外科系領域

品川長夫

名古屋市立大学医学部第一外科

外科、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科の計 16 機関で検討された Carumonam (AMA-1080) の臨床成績について集計を行なったので報告する。

総症例 176 例中、抗菌剤併用、対象外疾患などの理由で除外された 5 例を除く 171 例について解析した。

症例の年齢構成は 14 歳から 86 歳まで広く分布し、40 歳代以上が 75% を占めた。性別は男性 78 例 (46%)、女性 93 例 (56%) であった。投与量は 1 回 1g 1 日 2 回投与が 134 例 (78%) と大部分を占め、最高投与量は 1 日 4g であった。投与方法は静注ないし点滴静注であり、最長投与期間は 21 日間であった。

各科別の臨床効果を著効、有効以上の有効率で見ると、外科は 74% (92/125)、産婦人科は 89% (34/38)、眼科は 50% (3/6)、耳鼻咽喉科は 50% (1/2) であり、全体の有効率は 76% (130/171) であった。年齢別の臨床効果は、49 歳以下では 87% (66/76)、50 歳以上では 67% (64/95) であり、高齢者における有効率の低下が明らかであった。

疾患別にみると、外科では腹腔内感染症が最も多く、その有効率は 75% (56/75) であった。肝・胆道感染症では 86% (11/13)、創感染は 76% (13/17)、皮膚軟部組織感染症は 71% (5/7) の有効率であった。産婦人科では骨盤内感染に対する有効率は 85% (11/13) であり、子宮内感染 (4 例)、子宮付属器炎 (4 例) および尿路感染症 (13 例) では全例が有効以上の成績であった。眼科では角膜潰瘍などに、また耳鼻咽喉科では中耳炎などに投与し、それぞれ 50% の有効率であった。

1 日投与量別臨床効果を見ると、2g では 76% (100/131)



135), 4g では 68% (15/22) の有効率であり, これは 2g 投与例に軽症例が多いことと関係している。重症度別有効率では, 軽症は 100% (17/17), 中等症は 77% (85/110), 重症は 64% (25/39), 極重症は 60% (3/5) であり, 重症度に比例して有効率が低下した。

外科における術後感染症 64 例の有効率は 67% (43/64) と高い値を示し, そのうち術後創感染における有効率は 76% (13/17) であった。

分離菌別臨床効果をみると, グラム陰性菌の単独感染例では 82% (40/49) の有効率を示し, *E. coli* では 88% (14/16), *Klebsiella* では 100% (8/8), *P. aeruginosa* では 73% (11/15) の有効率であった。グラム陽性菌単独感染例は本剤の適応ではなく, 当然有効率は低かった。

分離菌別細菌学的効果を延べ株数についてみると, *E. coli* の消失率 91% (21/23), *Klebsiella* は 100% (13/13), *Enterobacter* は 89% (8/9), *P. aeruginosa* は 65% (13/20) であり, グラム陰性菌全体では 86% (72/84) の消失率であった。

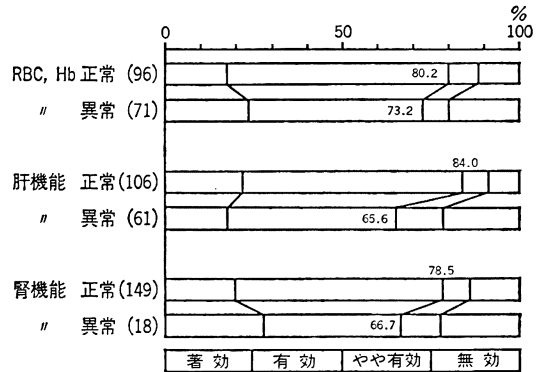
他剤無効症例, すなわちペニシリン系, セフェム系あるいはその他の抗菌性薬剤により治療を受けたが, 無効のため, Carumonam の投薬を受けた 56 例に対する本剤の有効率は 70% (39/56) であった。

投与前に臨床検査を実施し得た 167 例について, 貧血, 肝機能異常, 腎機能異常の有無別に臨床効果を検討

した。その結果, グラフに示したように, 正常例に比べ異常例では有効率が低く, 肝機能異常例では 66% (40/61), 腎機能異常例では 68% (12/18) の有効率であり, こうした宿主要因に注目する必要があると考えられた(図参照)。

以上, 外科系領域の術後感染症をも含めた各種感染症

投与前臨床検査値異常の有無別臨床効果



171 症例における Carumonam (AMA-1080) の臨床効果を検討したところ, 76% の有効率を得, またグラム陰性菌の消失率は 86% であり, 有用性の高い薬剤であることが判明した。