

慢性気管支炎における Carumonam の臨床的検討

平賀洋明・菊地弘毅・山本朝子

札幌鉄道病院呼吸器内科

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 monobactam 系の新抗生物質 carumonam (CRMN, AMA-1080) は大部分のグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すととも各種 β -lactamase に対して極めて安定で、 β -lactamase 誘導も極めて低い。

本剤を慢性気管支炎に投与し、臨床効果および安全性、有用性を検討した。

慢性気管支炎 7 例では有効 6 例、無効 1 例で有効以上の有効率は 85.7% であった。

Carumonam 1 g 点滴静注時の血清・喀痰中濃度を経時的に測定した。本剤の喀痰中への移行性の高いことが証明された。

副作用は 1 例も認められなかった。

投与前後に検査した臨床検査値で、1 例に GOT の一過性上昇をみたが、無処置で 1 週間後正常値にもどった。

以上より、本剤は特徴をもった抗生物質で安心して使用できる薬剤といえる。

最近、Ⅲ世代の新抗生物質が、次から次へと開発され、感染症の治療に大きな貢献をしてきている。しかし、抗生物質の乱用、人口の老齢化、基礎疾患を有する患者の増加などにより、起炎菌の変貌、耐性菌の出現、特にグラム陰性桿菌の感染症が増加してきているのが現状である。

β -Lactam 抗生物質は強い抗菌活性を示し、かつ毒性が低いため、広く臨床面で使用されている。近年、特に広い抗菌スペクトルおよび強い抗菌力を有する Cephem 系抗生物質が開発されたが、これら薬剤に対してもなお耐性を示す菌種による感染症が増加してきている。

これら菌種は主として β -Lactamase を産生することにより薬剤の抗菌作用から免がれていると考えられる。

Pseudomonas acidophila sp. nov. の培養液中から特異な基本骨格をもつ化合物 (単環性の N-sulfo- β -lactam 抗生物質 sulfazecin) が見出され、種々なる化学修飾を試みた結果 β -lactamase に強い抵抗性を有し *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を有する monobactam 系の単環性 β -lactam 抗生物質 carumonam (CRMN, AMA-1080) を武田薬品が世界最初に開発した¹⁻⁴⁾。

本剤は毒性試験、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にも有用性が期待されている。

今回は、起炎菌がグラム陰性桿菌による呼吸器感染症に本剤を使用し、有効性・安全性を検討してみた。

I. 対象と使用方法

昭和 59 年 8 月から 59 年 12 月までに当科に入院し、呼吸器の感染症状、すなわち膿性痰の喀出、発熱、CPR 陽性化、白血球増多、胸部 X 線写真で異常陰影の増加などが明らかな慢性気管支炎 7 例を対象とした。ただし妊婦および授乳中の婦人、CRMN による皮内反応陽性例ならびに cephalosporin, penicillin 系抗生物質にアレルギーの既往のある患者、重篤な腎および肝機能障害を有する症例、furosemide などの利尿剤を使用している症例には投薬しなかった。

投与方法は、5%ブドウ糖溶液に溶解し、1 回 1 g、1 日 2 回法が 3 例、1 回 2 g、1 日 2 回法が 4 例に 1 時間点滴静注した。投与期間は 14 日間が 6 例、22 日間 1 例で、総投与量では最低 27 g から最高は 84 g であった。

投与症例の背景因子として性別では全例が女性で、年齢別では 50 歳代 2 例、60 歳代 4 例、70 歳代 1 例、重症度別では全例が中等症であった。呼吸器系の基礎疾患はサルコイドーシスの 1 例のみであった。

起炎菌は *P. aeruginosa* 6 例、*Haemophilus influ-*

Table 1 Clinical effects of carumonam

Case No.	Age	Sex	Initial	Diagnosis	Underlying disease	Route	Daily dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms		Bacterial effect	Clinical effect	Side effect
										Before	After			
1	52	F	K.Y.	Chronic bronchitis	—	i.v.d.	1×2	14	27	<i>P. aeruginosa</i>	Nomal flora	Eliminated	Good	GOT elevation
2	65	F	K.S.	Chronic bronchitis	—	i.v.d.	2×2	14	56	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Decreased	Good	(-)
3	76	F	K.G.	Chronic bronchitis	—	i.v.d.	2×2	14	56	<i>P. aeruginosa</i>	Nomal flora	Eliminated	Good	(-)
4	67	F	F.T.	Chronic bronchitis	—	i.v.d.	1×2	14	28	<i>P. aeruginosa</i>	Nomal flora	Eliminated	Good	(-)
5	54	F	K.S.	Chronic bronchitis	—	i.v.d.	1×2	14	28	<i>H. influenzae</i>	Nomal flora	Eliminated	Good	(-)
6	67	F	F.T.	Chronic bronchitis	—	i.v.d.	2×2	22	84	<i>P. aeruginosa</i>	Nomal flora	Eliminated	Good	(-)
7	65	F	T.T.	Chronic bronchitis	Sarcoidosis	i.v.d.	2×2	14	56	<i>P. aeruginosa</i>	Nomal flora	Eliminated	Fair	(-)

Table 2 Laboratory findings

No.	*	WBC	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	Serum creatinine (mg/dl)
1	B	6,200	429	13.1	38.0	23.1	13	4	234	17.1	0.9
	A	3,400	449	13.6	40.0	17.6	57	32	233	19.5	0.8
2	B	9,700	445	13.2	40.5	14.9	11	4	246	10.1	0.9
	A	5,000	416	12.7	38	16.6	16	10	236	12.5	0.9
3	B	13,100	383	11.3	36.0	9.7	13	2	394	18.7	1.0
	A	5,200	347	10.0	31.0	11.3	17	8	323	13.1	0.8
4	B	13,200	426	12.1	38.5	28.3	17	6	262	13.6	1.1
	A	5,200	441	11.5	39.0	30.4	20	7	226	11.5	0.9
5	B	14,200	347	10.5	32.8	29.8	17	7	195	19.1	0.9
	A	4,800	372	11.3	35.0	23.4	11	2	145	13.1	0.8
6	B	11,700	436	11.9	38.0	26.9	17	8	374	10.8	0.8
	A	7,500	442	12.3	38.5	20.5	16	14	193	9.5	0.5
7	B	13,000	445	11.7	36.5	56.3	33	32	337	20.0	1.2
	A	9,000	416	10.8	34.7	48.2	24	18	316	14.5	1.0

*B: Before, A: After

enzae が 1 例であった。

効果判定は、三木、松本の治療効果評価方式の点数化に空洞、蓄水、密度、濃度変化を加えた改訂平賀の様式⁵⁾により著効、有効、やや有効、無効の4段

階に、有用性については副作用などを勘案して非常にあり、あり、ややあり、なしの4段階にて判定した。

II. 成 績

使用した7症例の概要はTable 1に示した。症例数が少ないので各項目別の判定は記載せず総合判定のみにつき報告する。

慢性気管支炎7例の臨床効果判定は著効例なく、有効6例、無効1例で有効以上の有効率は85.7%であった。症例数が少ないので投与量には関係がみいだせなかった。

起炎菌別効果は *P. aeruginosa* の6例中陰性化5例、不変1例で、*H. influenzae* の1例は陰性化した。

有用性では非常にありの例はなく、あり6例、なし1例で、有用性あり以上は85.7%であった。

副作用は1例にも認められなかった。投与前後に測定したRBC, Hb, Ht, 血小板, 白血球分画, S-GOT, S-GPT, ALP, BUN, 血清クレアチニン

値の異常値ではGOTの上昇が1例のみであった(Table 2)。

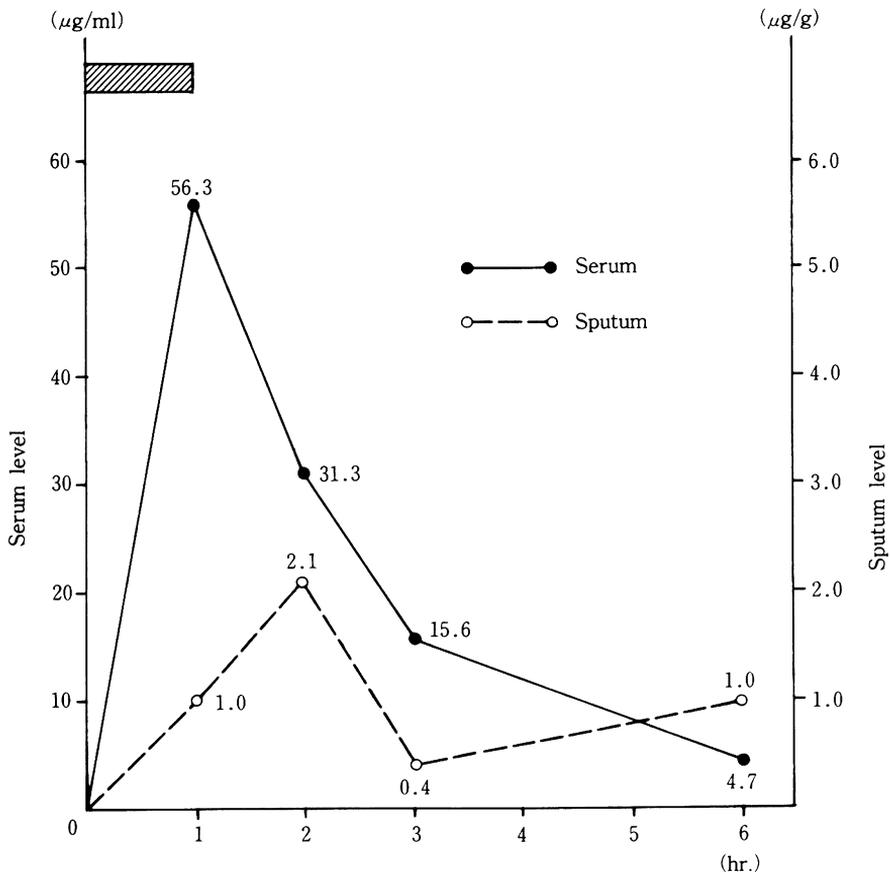
CRMN 1gを5%ブドウ糖250mlに溶解し、1時間点滴静注時の血中、喀痰中の濃度を経時的に測定した(症例1)。

点滴静注終了後(1時間後)、2, 3, 6, 時間後の血清、喀痰を採取し、*Escherichia coli* NIHJを用いたアガーウエル法により濃度を測定した。Fig. 1に示すように血中濃度は点滴終了1時間後に56.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり、以後経時的に減少し、6時間後には4.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。喀痰内濃度は投与2時間後に2.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ とピーク値を示し、以後徐々に減少したが、6時間後においても1.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ とかなり高値を示した。

考 案

CRMNは大部分のグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すとともに各種 β -lactamaseに対し極めて安

Fig. 1 Serum and sputum levels of carumonam



定で、 β -lactamase 誘導も極めて低い。本剤は静注、点滴静注および筋注により投与量にほぼ比例した高い血中濃度が得られ、その半減期(β -phase)は1.1~2.2時間である。尿中排泄率は投与後8時間までで約70%前後である。

第33回日本化学療法学会西日本支部総会時の新薬シンポジウム carumonam⁶⁾における呼吸器感染症149例における臨床効果は有効率60.4%であった。疾患別では慢性気管支炎26例では73.1%、気管支拡張症25例では52.0%、肺炎の46例では67.4%、その他の52例では51.9%であった。基礎疾患有無別では、有り112例では52.7%、無し37例では83.8%であった。年齢別・男女別の臨床効果は、21~49歳の23例で男16例では68.8%、女7例では57.1%、50~59歳の24例中男16例では56.3%、女8例では75.0%、60~69歳の35例中男21例では42.9%、女14例では71.4%、70~79歳の46例中男32例では68.8%、女14例では64.3%、80歳以上の21例中男10例では40.0%、女11例では54.5%で、全例149例中男95例では57.9%、女54例では64.8%で、年齢別、男女別で症例数に差があるが有効率に差は認められなかった。

P. aeruginosa が検出された47例の呼吸器感染症に対する臨床効果は、21~49歳の8例中男5例では60.0%、女3例では33.3%、50~59歳の6例中男3例では66.7%、女3例では66.7%、60~69歳の13例中男6例では16.7%、女7例では57.1%、70~79歳の20例中男13例では61.5%、女7例では71.4%、全例47例中男27例では51.8%、女20例では60.0%で、各年齢、男女別に症例数の差があり異なる成績がみられるが全体的には有意の差は認められなかった。

第30回日本化学療法学会東日本支部総合新薬シンポジウム aztreonam (AZT)⁷⁾と比較すると、*P. aeruginosa* が検出された呼吸器感染症の臨床効果ならびに細菌学的効果では、CRMN 47例の臨床的有效率は55.3%に対し、AZT 97例では57.7%と差がなく、細菌学的ではCRMN 50例では42.0%、AZT 97例では36.1%と同様有意差は認められなかった。

Klebsiella が検出された呼吸器感染症に対するCRMNおよびAZTの臨床効果は、CRMN 16例の有効率は81.3%、AZTの50例では66.0%と有意

差がなく、細菌学的効果もCRMN 16例では93.8%、AZT 51例では82.4%と差が認められなかった。

副作用は今回使用した7例には認められなかったが、全国集計818例では発疹4例(0.5%)、発疹・搔痒感2例(0.2%)、下痢4例(0.5%)、発熱4例(0.5%)、心房細動出現・頻脈1例(0.1%)計15例(1.8%)と少なかった。この15例中本剤と明らかに関連ありは2例(0.2%)、多分関連あり10例(1.2%)、残り3例は関連ないともいえない例であった。

臨床検査値異常はGOTの一過性上昇が1例認められた。全国集計818例中GOT上昇は16例(GOTの上昇は3例)2.1%で、明らかに関連ありは2例(0.3%)、多分関連あり3例、関連ないともいえない11例(1.4%)であった。

全体の異常値発現例数は44例(5.4%)で、重篤な症例はなく、全例一過性であった。また他の抗生剤と比較し差は認められなかった。

文 献

- 1) IMADA, A.; K. KITANO, 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(10): 1421~1424, 1983
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 平賀洋明, 阿部政次, 菊地弘毅, 中橋勝: 他剤無効の慢性呼吸器感染症に対するセフォキシチンの臨床的研究. *Jap. J. Antibiotics* 33: 1111~1124, 1980
- 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) 第30回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Azthreonam (SQ 26, 776). 東京, 1983

CARUMONAM IN CHRONIC BRONCHITIS

YOHMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO

Department of Respiratory Diseases

Sapporo General Hospital of Japanese National Railways, Sapporo

Carumonam, a new monobactam antibiotic obtained by chemical modification of a monocyclic β -lactam sulfazecin, shows high antibacterial activity against a broad range of Gram-negative bacilli.

It is very stable against various bacterial β -lactamases and shows low inducer activity of β -lactamase production.

This agent was administered in two divided doses of 2~4 g to seven patients with chronic bronchitis to evaluate its safety and efficacy.

Clinical efficacy was good in six patients and poor in one. The efficacy rate was 85.7%.

The time-course of serum and sputum concentrations of carumonam was determined after 1 g i.v. drip infusion, and high transfer efficiency into sputum was proved.

No side effects were observed, except for temporary and slight elevation of GOT in one patient.

From the above results, we conclude that carumonam is an effective and useful antimicrobial agent in the therapy of chronic bronchitis.