

Carumonam に関する基礎的、臨床的研究

斧 康雄・西谷 肇・野末則夫・上田雄一郎・市川知代子
 小川 隆・小川 裕・中込幸一・国井乙彦・宮下英夫
 帝京大学医学部第二内科

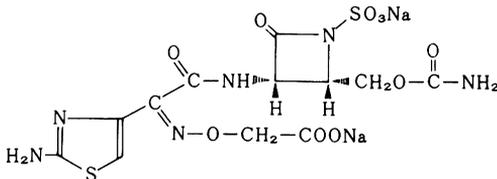
新しい単環系の β -lactam 抗生剤である carumonam (CRMN) について検討した。臨床材料分離の各種細菌に対する抗菌力を aztreonam (AZT), cefoperazone (CPZ) と比較したところ本剤は *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性桿菌に対して AZT と同等かやや優れた抗菌力を示し, CPZ よりは数段優れた抗菌力を示した。臨床例では 5 例の尿路感染症に本剤 1 日 1~2 g を点滴静注した。臨床効果は有効 3 例, やや有効 1 例, 評価不能 1 例であり, 細菌学的効果では 1 例で菌消失, 3 例でグラム陰性桿菌からグラム陽性球菌への菌交代現象が見られ, 1 例は不変であった。本剤投与によると考えられる副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は, 本邦の武田薬品工業㈱で開発された単環構造を有する新しい β -lactam 系抗生剤で, その構造式を Fig. 1 に示した。

本剤は *Pseudomonas aeruginosa* を含む好気性のグラム陰性桿菌および球菌に対して強い抗菌力を有し, かつ各種細菌の産生する β -lactamase に対してきわめて安定である^{1,2)}。しかし, 他の単環系抗生剤である aztreonam (AZT) と同様に, グラム陽性球菌や嫌気性菌に対する抗菌力が弱く狭域スペクトルであることが特徴である。薬物動態的には静注時の半減期は約 1.2~1.4 時間で, 投与量の約 60~70% が尿中に排泄される。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



Disodium(+)-(Z)-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2S,3S)-2-(carbamoyloxymethyl)-4-oxo-1-sulfonato-3-azetidiny] amino]-2-oxoethylidene] amino]oxy] acetate

I. 感受性試験

臨床材料より分離された *Escherichia coli* 26 株,

Klebsiella 24 株, *P. aeruginosa* 25 株, *Proteus* 属 14 株, その他のグラム陰性桿菌 13 株および *Staphylococcus aureus* 26 株に対する感受性を日本化学療法学会標準法に準じて測定し, aztreonam (AZT), cefoperazone (CPZ) の感受性と比較した。接種菌量は 10^6 cells/ml で行った。

E. coli 26 株に対する本剤の MIC は, ほとんどが $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下で AZT より軽度優れ, CPZ より数段優れていた (Fig. 2, 3)。

Klebsiella 24 株に対する本剤の MIC もほとんどが $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下であり AZT と同等で CPZ よりは数段優れていた (Fig. 4, 5)。

P. aeruginosa 25 株に対する本剤の MIC はピークが $1.6\sim 3.2 \mu\text{g/ml}$ で AZT, CPZ より 1~2 段階優れていた (Fig. 6, 7)。

Proteus 属 13 株に対する本剤の MIC は菌によりばらつきはあるが, MIC $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下が半数以上あり AZT とほぼ同等で CPZ よりは数段優れていた (Fig. 8, Table 1)。

Citrobacter 6 株に対する本剤の MIC は, AZT と同等で $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下がほとんどで CPZ より 3 段階優れていた。*Acinetobacter* 5 株, *Enterobacter* 2 株に対する本剤の MIC はそれぞれ $0.2\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, $0.1\sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し, AZT とほぼ同等で CPZ よりは軽度優れていた (Fig. 9, Table 2)。

Staphylococcus aureus 26 株に対する本剤の MIC は AZT と同様に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で, ピークが $3.2 \mu\text{g/ml}$

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

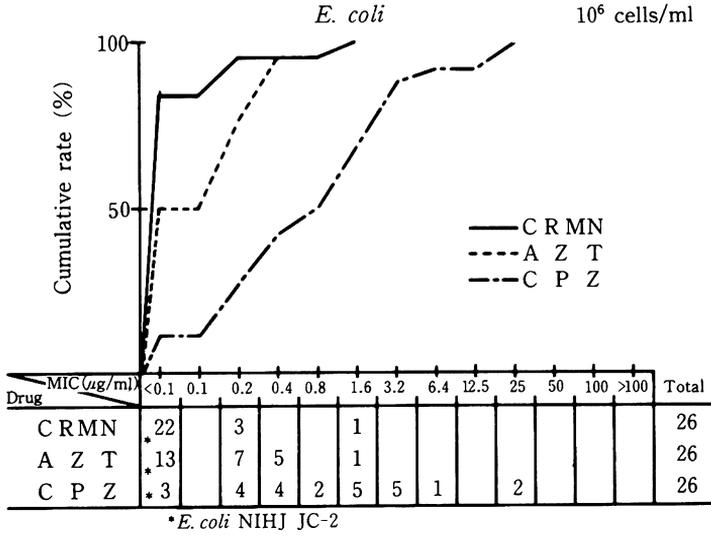


Fig. 3 Correlation of sensitivity

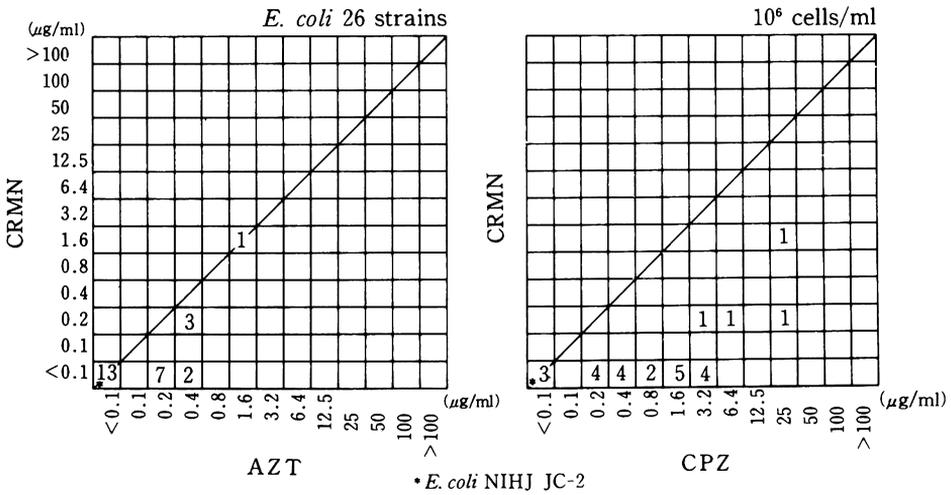


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

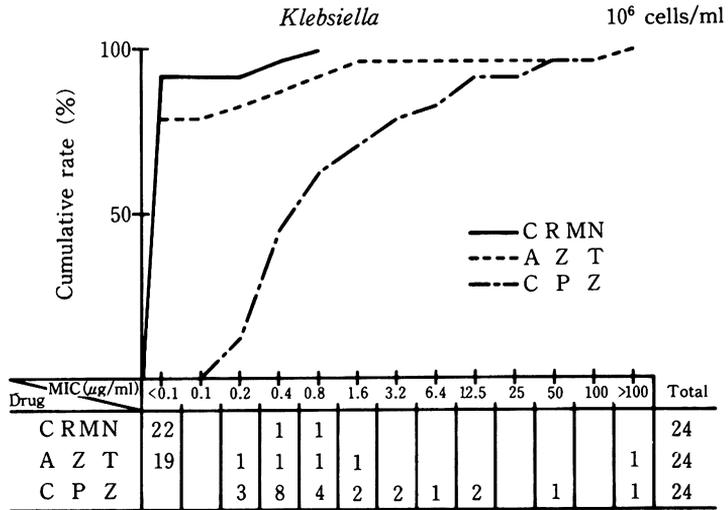


Fig. 5 Correlation of sensitivity

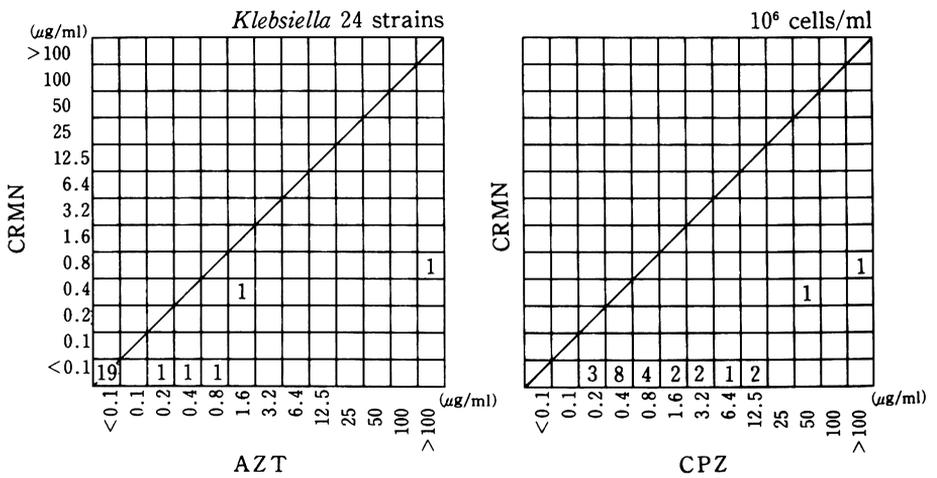


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

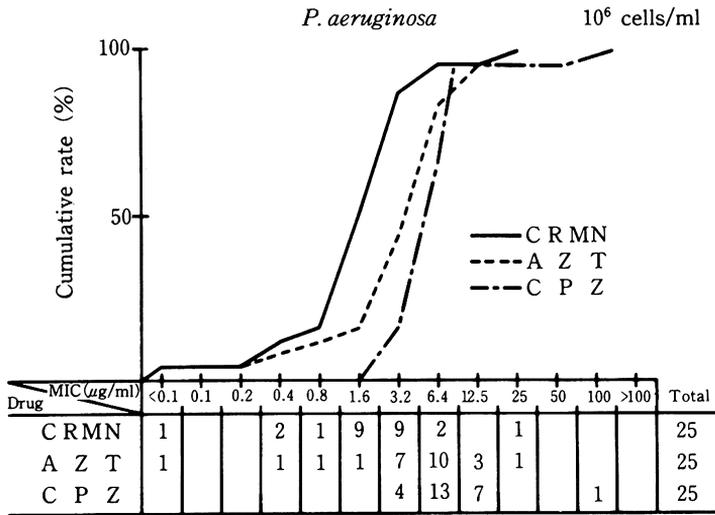


Fig. 7 Correlation of sensitivity

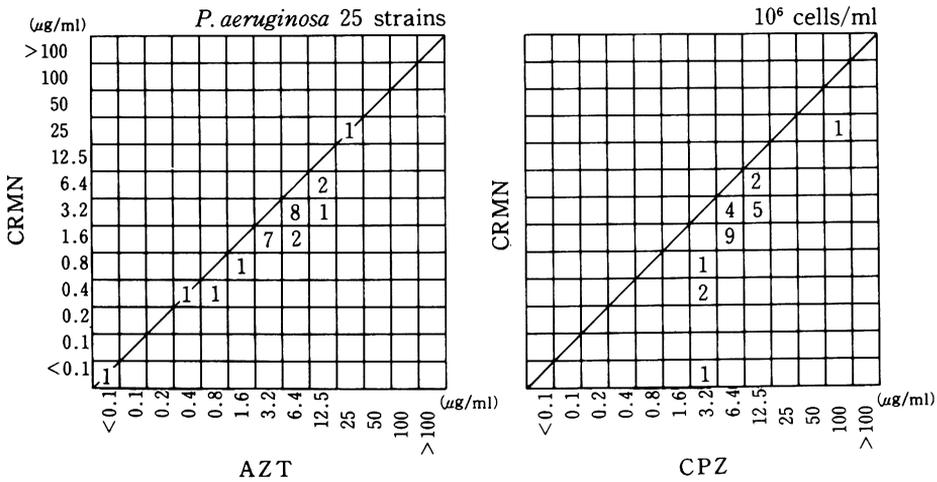


Fig. 8 Correlation of sensitivity

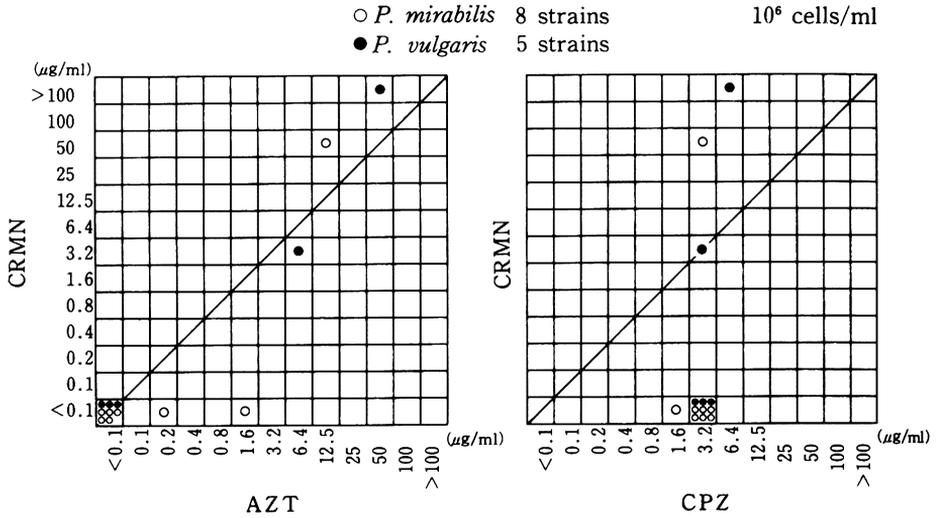


Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

		<i>P. mirabilis</i>											10 ⁶ cells/ml		
MIC (µg/ml)		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	>100	Total
Drug	CRMN	7										1			8
	AZT	5		1			1			1					8
	CPZ						1	7							8

		<i>P. vulgaris</i>											10 ⁶ cells/ml		
MIC (µg/ml)		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	>100	Total
Drug	CRMN	3						1						1	5
	AZT	3							1			1			5
	CPZ							4	1						5

ml の CPZ と比較して抗菌力は劣っていた (Fig. 10)。

II. 臨床成績

内科病棟における 5 例の尿路感染症に本剤を 1 回 0.5~1.0 g, 1 日 2 回点滴静注で, 6~9 日間投与した。臨床効果は有効 3 例, やや有効 1 例, 評価不能 1 例であった。細菌学的効果では, 除菌 1 例, 菌交代 3 例で起炎菌のグラム陰性桿菌がグラム陽性球菌へと菌交代し, 1 例は不変であった。

全症例の一覧を Table 3 に, また臨床検査値の推移を Table 4 に示した。

症例 1 S.T., 78 歳, 男性。

脳梗塞後の尿道カテーテル留置例で, 38.5°C の発熱あり, 白血球増多, CRP 強陽性, 尿培養にて *Proteus mirabilis* 5.4×10⁷/ml が検出されたため腎盂腎炎と診断し, 本剤 1 日 2 g, 分 2 で点滴静注したところ解熱が見られ, 炎症所見の改善が見られたため臨床的には有効であった。尿培養では *P. mirabilis* は消失したが, *Enterococcus faecalis* 7.6×10⁶/ml が菌交代現象として見られた。

症例 2 M.N., 64 歳, 女性。

糖尿病性昏睡のため尿道カテーテル留置されていた。

Fig. 9 Correlation of sensitivity

× *Citrobacter* 6 strains
 ■ *Enterobacter* 2 strains
 □ *Acinetobacter* 5 strains

10⁶ cells/ml

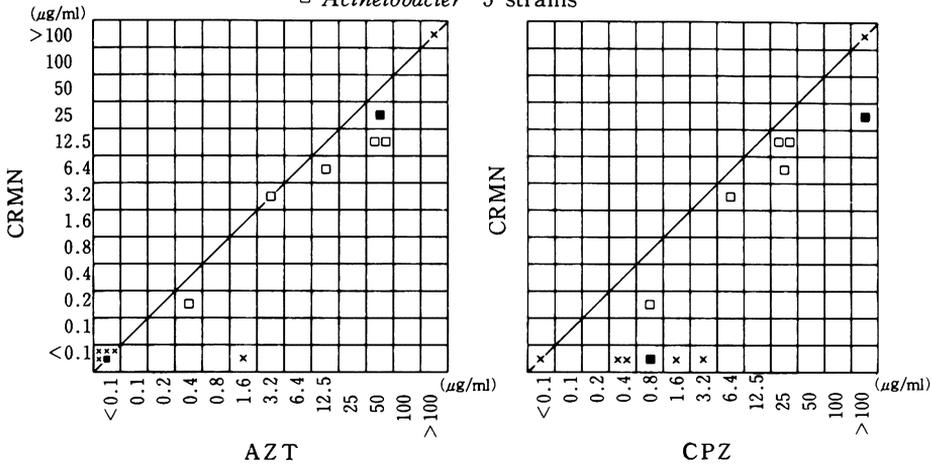


Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

		<i>Citrobacter</i>												10 ⁶ cells/ml	
MIC (μg/ml)		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	>100	Total
Drug	CRMN	5												1	6
	AZT	4					1							1	6
	CPZ	1			2		1	1						1	6

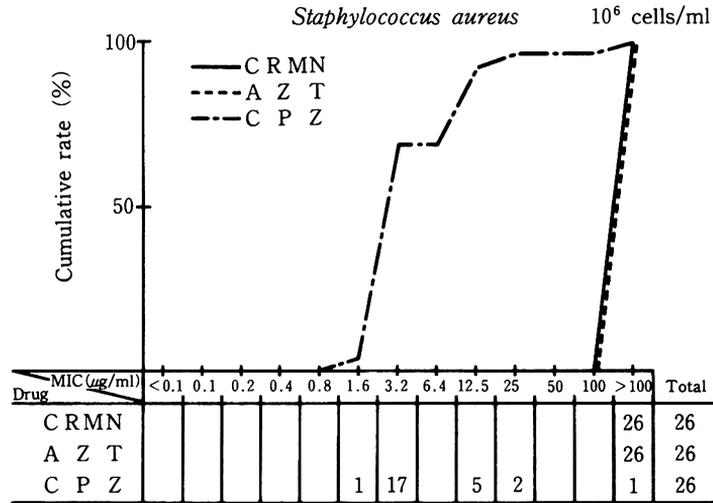
		<i>Enterobacter</i>												10 ⁶ cells/ml	
MIC (μg/ml)		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	>100	Total
Drug	CRMN	1									1				2
	AZT	1										1			2
	CPZ					1								1	2

		<i>Acinetobacter</i>												10 ⁶ cells/ml	
MIC (μg/ml)		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	>100	Total
Drug	CRMN			1				1	1	2					5
	AZT				1			1		1		2			5
	CPZ					1			1		3				5

発熱，白血球増加などの炎症所見は強くないが尿培養にて *Serratia* 8×10⁶/ml, *E. faecalis* 1×10²/ml が検出された膿尿が見られたため膀胱炎と診断した。本剤投与前 minocycline (MINO) 100 mg 経口投与されていたが無

効であり，また軽度の腎機能障害があるため本剤 1日 1g, 分2 で点滴静注したところ，膿尿は改善し起炎菌である *Serratia* は消失したが *E. faecalis* は持続して検出された。本症例の臨床効果は有効であった。

Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates



症例3 S.E., 74歳, 女性。

全身骨転移のある肺癌患者で、膿尿と尿培養にて *P. aeruginosa* 5.7×10^5 /ml が検出されたため膀胱炎と診断した。本剤1日2g, 分2で点滴静注したところ炎症所見は不変であるが膿尿の改善が見られたため有効とした。細菌学的には *P. aeruginosa* は消失し、本剤投与中に *E. faecalis* 1.8×10^3 /ml が検出され、終了後3日目には *Klebsiella* 1.2×10^4 /ml が検出された。

症例4 K.U., 63歳, 女性。

僧帽弁狭窄症と脳梗塞のため尿道カテーテル留置されている症例で膀胱炎を以前より繰り返していたが微熱と膿尿が出現し、カテーテル尿より *P. aeruginosa* 8.2×10^6 /ml と *Serratia* 7×10^7 /ml が検出されたため慢性膀胱炎の診断のもとに、本剤1日2g, 分2で点滴静注した。炎症所見や膿尿の改善は見られなかったが、*P. aeruginosa*, *Serratia* は消失し、*S. aureus*, *E. faecalis* が菌交代現象として見られた。本剤の臨床効果は主治医判定でやや有効であった。

症例5 T.W., 69歳, 女性。

脳梗塞と気管支喘息が基礎疾患にあり、神経因性膀胱のため尿道カテーテル留置されていた。膿尿があり、白血球増加、CRP (1+) などの炎症所見があり、尿培養にて *P. aeruginosa* 5.8×10^5 /ml が検出されたため膀胱炎と診断し、本剤2g/日, 分2で点滴静注したが、治療中に肺炎(起炎菌不明)を合併し、5日目より発熱、炎症所見の憎

悪などが見られ、一般状態不良となったため本剤投与を中止した。膀胱炎に対する本剤の効果は、膿尿の改善が見られたが *P. aeruginosa* は除菌できず不変であった。炎症反応も肺炎合併により増悪しており、本剤の臨床効果は判定不能とした。

III. 副作用

本剤使用によると考えられる副作用は見られなかった。症例3において本剤使用中に貧血の進行が見られたが、これは肺癌に対する抗癌剤投与による骨髄抑制が原因と考えられた。その他本剤投与中、投与後の臨床検査値異常は見られなかった。

IV. 考察

CRMN は *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対してその効果が期待される単環構造を有する新しい β -lactam 系抗生剤である。我々の検討でも *E. coli*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌に対する抗菌力は、第3世代セフェム系抗生剤に匹敵する優れた抗菌力を示し、*P. aeruginosa* に対しては数段優れた抗菌力を示した。また同系統の AZT と比較しても、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は同等かやや優れていた。臨床例については、尿路感染症5例に本剤を使用した。対象とした患者は種々の基礎疾患を有する高齢者が多く、尿道カテーテル留置例が5

Table 3 Clinical results by carumonam in the urinary tract infections

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	UTI group	Treatment		Organisms isolated B/A	Clinical course						Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Dose (g/day)	Duration (day)		Pyuria B/A	B.T. B/A	CRP B/A	ESR B/A	WBC B/A				
1	S. T.	78 M	UTI	Cerebral infarction	G-1	2.0	7.5	<i>P. mirabilis</i> 5.4×10^7 ↓ <i>E. faecalis</i> 7.6×10^5	38.5 ↓ 36.5	5+ ↓ 1+	40 ↓ 12	18900 ↓ 11800	Good	Replaced	(-)		
2	M.N.	62 F	UTI	DM	G-5	1.0	7	<i>Serratia</i> 8×10^5 <i>E. faecalis</i> 1×10^2 ↓ <i>E. faecalis</i> 9×10^5	36.8 ↓ 36.6	1+ ↓ 1+	122 ↓ 113	4200 ↓ 4700	Good	Eradicated	(-)		
3	S. E.	74 F	UTI	Lung cancer bone meta.	G-4	2.0	6	<i>P. aeruginosa</i> 5.7×10^5 ↓ <i>E. faecalis</i> 1.8×10^3 ↓ <i>Klebsiella</i> 1.2×10^4	36.6 ↓ 36.6	± ↓ ±	21 ↓ 17	7100 ↓ 7900	Good	Replaced	(-)		
4	K. U.	63 F	UTI	Cerebral infarction MS	G-5	2.0	9	<i>P. aeruginosa</i> 8.2×10^6 <i>Serratia</i> 7×10^7 ↓ <i>S. aureus</i> 2.7×10^5 <i>E. faecalis</i> 8.6×10^5	37.3 ↓ 37.4	2+ ↓ 3+	45 ↓ 44	10100 ↓ 8800	Fair	Replaced	(-)		
5	T. W.	69 M	UTI	Bronchial asthma Cerebral infarction	G-1	1.0	6	<i>P. aeruginosa</i> 5.8×10^5 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1.1×10^7 <i>X. maltophilia</i> 1.3×10^7 <i>Acinetobacter</i> 1×10^7	36.8 ↓ 37.8	1+ ↓ 6+	45 ↓ 112	10700 ↓ 9300	Unevaluable	Persisted	(-)		

B : Before treatment, A : After treatment.

Table 4 Laboratory findings before and after treatment with carumonam

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	GOT (7~21 U)	GPT (4~17 U)	ALP (2.6~10 U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	423	12.3	38.2	9000	7	17	11	10.9	23.3	0.6
	A	405	11.8	35.9	11800	2	18	13	13.0	15.4	0.5
2	B	318	8.6	27.8	4200	4				29.1	1.6
	D	342	9.3	29.3	4600	4	15	6		31.5	1.6
	A	346	9.5	29.4	4700	4					
3	B	361	11.2	34.1	7100	0	20	7	10.4	35.4	1.3
	D	320	9.8	29.9	9900	0	17	9	8.5	35.1	1.2
	A	287	8.9	28.3	7900	0	16	7	7.3	31.9	1.1
4	B	329	10.3	31.6	10100	0	60	71	9.7	8.5	0.4
	D	309	9.2	29.3	10900	0	72	82	8.7	15.6	0.3
	A	340	10.3	32.0	8800	0	32	46	8.1	9.2	0.5
5	B	340	11.0	31.4	10700	15	10	6	5.2	15.1	0.9
	D	347	10.9	33.3	9800	4	10	5	5.4	16.2	0.9
	A	304	9.7	29.3	9300	4	15	4	4.5	13.9	0.8

B : Before treatment, D : During treatment, A : After treatment.

例中4例もあり、かなり条件が悪かったが、本剤使用により、起炎菌は5例中4例除菌できた。しかし、その後菌交代現象として *E. faecalis* を中心にグラム陽性球菌がほとんどすべてに検出された。この菌交代現象の病的意義については、その後の経過では臨床的には軽快しており、交代菌に意義をつけることはできなかった。本剤のもつ好気性グラム陰性桿菌に対する優れた抗菌力を生かすためには、本剤が狭域スペクトルであるため起炎菌を決定後、その菌を狙って使用すべきであると考えられる。しかし、起炎菌不明の場合や、グラム陰性菌とグラム陽性球菌あるいは嫌気性菌の混合感染例では、本剤と他の

抗生剤との併用療法が抗菌スペクトルの拡大を狙って施行されることになるが、どの抗生剤と併用すればよいかについては、今後の基礎的、臨床的検討が待たれるところである。

文 献

- 1) 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
- 2) 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

STUDIES ON CARUMONAM

YASUO ONO, HAJIME NISHIYA, NORIO NOZUE,
YUICHIRO UEDA, CHIYOKO ICHIKAWA, TAKASHI OGAWA,
YUTAKA OGAWA, KOICHI NAKAGOME, OTOHIKO KUNII
and HIDEO MIYASHITA

Second Department of Internal Medicine,
Teikyo University School of Medicine, Tokyo

Carumonam is a new monobactam antibiotic with antibacterial activity against Gram-negative bacilli.

The antibacterial activity *in vitro* of carumonam was determined against 128 strains of clinical isolates, comparing it with those of cefoperazone and another monobactam antibiotic; aztreonam. Carumonam was more active than cefoperazone and as active as aztreonam against *Escherichia coli* and *Klebsiella*, with MIC's lower than 0.1 $\mu\text{g/ml}$.

Against *Pseudomonas aeruginosa* it was more active than cefoperazone and as active as aztreonam.

Carumonam was administered to five patients with urinary tract infection 0.5~1 g twice a day by drip infusion for 6 ~ 9 days.

The clinical effects were good in three patients, fair in one patient, and unevaluable in one. As to bacteriological effects, organisms were replaced by Gram-positive cocci in three patients, persisted in one patient, and were eradicated in one patient.

No side effects nor abnormal laboratory findings were found.