

呼吸器感染症に対する Carumonam の臨床的検討

武田博明・河野浩太・川平昌秀・井上尚志・小林宏行

杏林大学医学部第一内科学教室

モノバクタム系抗生剤である carumonam (CRMN, AMA-1080) について臨床的に検討し以下の成績を得た。

呼吸器感染症 9 例 (肺炎 3 例, 気管支拡張症 5 例, びまん性汎細気管支炎 1 例) に対し CRMN 1 回 1 g, 1 日 2 回の点滴静注による臨床効果を検討した。

その結果, 有効 5 例, やや有効 2 例, 無効 1 例 (1 例は感染症状が明確でなかったため臨床効果判定より除外) であった (有効率 62.5%)。

副作用としては, 1 例に好酸球増多をみたほかは自覚的・他覚的な症状, 所見上異常はみられなかった。

以上より, 本抗生剤は呼吸器感染症, とくにグラム陰性菌による下気道感染症に対しその臨床効果が期待されうると考えられる。

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は, 新しく開発された単環性 β -ラクタム抗生剤, すなわちモノバクタム系抗生剤であり, その抗菌活性が *in vitro* においてグラム陰性菌にあることが特徴的である。

一方, 近年における呼吸器感染症, とくに下気道領域の感染症に関しては, immunocompromised host などの増加に伴って一段と難治化の傾向が示されてきており, しかもかかる例の起炎菌としてはグラム陰性菌の占める割合が多く, 治療上の問題点の一つになっているといえよう。

今回著者らは, グラム陰性菌感染が推測される呼吸器感染症例に対し本抗生剤の投与による治療を試み, その臨床効果および安全性に関して検討する機会を得たのでその結果を報告する。

I. 対 象

対象は, グラム陰性菌が起炎菌として推定された下気道感染症 9 例であり, 年齢は 38 歳から 81 歳 (平均 66.3 歳, 男性 7 例, 女性 2 例) である。

9 例の疾患の内わけは, 肺炎 3 例, 気管支拡張症の感染性増悪 4 例, 気管支拡張症 1 例, びまん性汎細気管支炎 1 例である。

これらの例は, いずれも中等症例以上であり, かつアレルギー歴および薬剤に対する副作用の既往歴などは有していない例であった。

投与方法は, 本剤 1 g を 1 日 2 回投与であり, 投与

期間は 8 日より最長 18 日である。いずれも点滴静注法にて 45~60 分かけて投与した。

原則として, 本剤使用前後における末梢血所見および臨床症状を観察し, さらに喀痰中細菌検索, 胸部レ線も合わせて施行した。

臨床効果判定は, 本剤投与終了後に諸症状, 所見の改善度を主治医が検討し, これを行なった。

II. 成 績

1. 症例呈示 (Table 1)

症例 1 : 65 歳男性の肺炎例。以前より僧帽弁閉鎖不全症を有しており, 心房細動が認められた。本剤使用后, 発熱, 膿性痰の消失, 白血球増多の改善, CRP 陰性化より有効と判定した。

症例 2 : 61 歳男性の気管支拡張症感染性増悪例。基礎疾患として陳旧性の肺結核があり, 慢性的に呼吸不全状態であり, 年次に数回増悪をくり返し喀痰より緑膿菌が認められる例である。今回も膿粘性痰の増加があり, 緑膿菌が同定された。本剤を 1 日 2 g 使用し, 18 日間投与し, 自覚症状の軽度の改善と CRP の改善が認められたが, 白血球数は減少せず, 細菌学的にも緑膿菌の消失を認めなかったため, やや有効と判定した。

症例 3 : 73 歳男性の気管支拡張症の感染性増悪例。長期にわたり感染増悪がくり返されている例であり, 増悪時には緑膿菌が喀痰より検出される比較的難治例。本剤使用后自覚症状に軽度改善をみたが, 他の臨床所見上有

Table 1 Clinical findings in the cases, treated with carumonam

| Case | Isolated organism | Sputum, Cough | B.T. | WBC | (N/E) | ESR | CRP | Clinical effect | GOT | GPT | ALP | T. Bil. | BUN | CRNN | Urinalysis | Side effect |
|---------------------|--|---------------|------|-------|-------|-----|-----|-----------------|-----|-----|-------------------|---------|------|------|------------|-------------|
| 1. 65 y B. M. A. | n. d. | PM + + | 37.2 | 11400 | 76/0 | | 2 + | Good | 20 | 11 | 180 ^{IU} | 0.6 | 11 | 0.8 | n.p. | (-) |
| | n. d. | - - | 36.3 | 8700 | 76/2 | 14 | - | | 15 | 9 | 133 | 0.7 | 9 | 0.7 | n.p. | |
| 2. 61 y B. M. A. | <i>P. aerug.</i> | PM # # | 36.5 | 12300 | 75/2 | 43 | 2 + | Fair | 18 | 13 | 5.8 ^{KA} | 0.5 | 19.7 | 0.8 | n.p. | (-) |
| | <i>P. aerug.</i> | M + + | 36.6 | 11600 | 55/10 | 82 | ± | | 15 | 17 | 5.5 | 0.5 | 19.9 | 0.8 | n.p. | |
| 3. 73 y B. M. A. | <i>P. aerug.</i> | P # # | 36.9 | 10000 | 54/3 | | + | Fair | 13 | 6 | 108 ^{IU} | 0.3 | 18 | 1.3 | n.p. | (-) |
| | <i>X. malt. A. faec.</i> <i>X. malt. A. faec.</i> | PM # + | 36.7 | 8300 | 54/9 | 163 | + | | 16 | 8 | 110 | 0.5 | 17 | 1.2 | n.p. | |
| 4. 74 y B. M. A. | <i>P. aerug.</i> | M # + | 36.5 | 7000 | 58/8 | 23 | - | | 19 | 11 | 164 ^{IU} | 0.4 | 11 | 1.2 | n.p. | (-) |
| | <i>P. aerug.</i> | M # + | 37.2 | 7800 | 72/5 | 57 | 3 + | | 7 | 3 | 137 | 0.4 | 11 | 1.3 | n.p. | |
| 5. 73 y B. M. A. | <i>P. aerug.</i> | PM # # | 37.3 | 11500 | 52/1 | 133 | 3 + | Good | 21 | 10 | 116 ^{IU} | | 23 | 1.4 | protein + | (-) |
| | <i>P. aerug.</i> | M # + | 36.4 | 5200 | 45/1 | 170 | 2 + | | 15 | 5 | 99 | | 15 | 1.2 | protein - | |
| 6. 62 y B. F. A. | <i>P. pseudoalc.</i> | PM + + | 37.1 | 5600 | 60/1 | | ± | Good | 23 | 14 | 6.8 ^{KU} | 0.4 | 12 | 0.8 | n.p. | (-) |
| | <i>Staphylococ. sp.</i> <i>S. aureus</i> | M + + | 36.4 | 7100 | 54/2 | 71 | - | | 22 | 13 | 6.8 | 0.3 | 13 | 0.7 | n.p. | |
| 7. 81 y B. M. A. | <i>P. mirabilis</i> | PM + + | 37.2 | 10600 | 71/3 | 21 | - | Good | 15 | 10 | 143 ^{IU} | 0.5 | 19 | 0.6 | n.p. | (-) |
| | n.f. | M - - | 36.2 | 6100 | 62/5 | | - | | 14 | 11 | 124 | 0.2 | 15 | 0.3 | n.p. | |
| 8. 70 y B. M. A. | <i>E. coli.</i> | P + + | 37.8 | 6700 | 88/1 | 35 | 6 + | Good | 40 | 18 | 517 ^{IU} | 1.3 | 10 | 0.6 | n.p. | (-) |
| | n. f. | - + | 36.7 | 5000 | 81/0 | 21 | + | | 39 | 23 | 540 | 0.8 | 8 | 0.3 | n.p. | |
| 9. 38 y B. F. A. | <i>P. aerug.</i> | PM # # | 38.2 | 11000 | 75/1 | 43 | 5 + | Poor | 12 | 13 | 5.3 ^{KU} | 0.2 | 13 | 0.8 | n.p. | (-) |
| | <i>P. aerug.</i> | PM # # | 37.2 | 17700 | 69/2 | 31 | 4 + | | 15 | 8 | 5.4 | 0.3 | 16 | 0.8 | n.p. | |

B : before

P : purulent

A : after

PM : mucopurulent

M : mucous

意な改善を認めずやや有効と判定した。

症例4：74歳男性の気管支拡張症例。喀痰量の増加、呼吸困難の増強を主訴に来院。感染性増悪を考慮し本剤による治療を開始したが、入院後の諸検査で感染症状が明確でなかったために臨床効果判定より除外した。

症例5：73歳男性の気管支拡張症の感染性増悪例。発熱の消失、咳嗽減少、白血球数の正常化、喀痰中緑膿菌の減少などより有効と判定した。

症例6：62歳女性のびまん性汎細気管支炎例。発熱、膿性痰が本剤使用後消失、CRPも陰性化が認められたために有効と判定した。

症例7：81歳男性の肺炎例。本例は高度の脳梗塞を有している。本剤使用後発熱の消失、膿性痰の粘性化、白血球数の正常化などより有効と判定した。

症例8：70歳男性の肺炎例。本剤使用後、発熱消失、血沈、CRPの改善が認められ、喀痰中の *Escherichia coli* も消失が認められたため、有効と判定した。

症例9：38歳女性の気管支拡張症の感染性増悪例。本例は比較的強い呼吸不全の状態を有し、持続的に膿性痰

の喀痰がありかつ喀痰より緑膿菌が検出されている。すなわち肺胞気道系の器質の変化の強い難治例である。前投薬として ceftazidime が試みられていたが、感染症状の再燃をみたために本剤に変更された。しかしながら、自覚的な臨床症状に改善が認められず、感染症状が持続するため投与開始後8日で本剤は中止され、無効例と判定された。

2. 起炎菌の変化

喀痰より検出され、起炎菌と判定された菌種は *Pseudomonas aeruginosa* 4例(症例2, 3, 5, 9) *Proteus mirabilis* 1例(症例7), *E. coli* 1例(症例8)であった。

これらの起炎菌のうち *P. aeruginosa* では1例が消失(症例3), 2例が菌量の減少(症例2, 5), 残りの1例(症例9)はまったく改善の傾向がなく、むしろ菌量の増加が認められた。また *P. mirabilis*, *E. coli* が検出されたそれぞれ1例は菌の消失が認められた。

3. 臨床の有効率

本剤の投与がなされた9例のうち、感染症状が明確でなく効果判定より除外した1例(症例4)を除く8例に関して検討がなされた。その結果有効5例、やや有効2例、無効1例であり、有効率は62.5%であった。なおやや有効までを含めると87.5%と良好な成績が得られた。

4. 副作用

本剤投与中および投与後において、本剤に起因すると考えられる愁訴、所見は認められなかった。一方検査所見においては、症例2において一過性の好酸球増多(10%)が認められた。投与終了後の検査において好酸球は正常化しており、本剤との関連が考えられた。

III. 考 案

CRMNは、単環系(モノバクタム系)に属する抗生剤であり、その抗菌活性はグラム陰性菌に主たる標的を有することが特徴といえる。さらに優れている点としては、各種 β -ラクタマーゼに対して安定性が示されており、 β -ラクタマーゼ誘導性も低い。さらに、吸収、排泄に関する検討では、喀痰中濃度も比較的高値が得られており、肺組織への移行もスムーズである可能性があり、呼吸器感染症に対する有用性が示唆されている¹⁾。

一方、近年における呼吸器感染症に関しての起炎菌の変動をみると、とくに下気道感染症に関しては、*P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp.を始めとするグラム陰性菌がその起炎性を有している頻度が高い^{2,3)}。

CRMNはこれら各種グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を有することより、著者らはグラム陰性菌感染と考えられる呼吸器感染症に本剤を使用し、その臨床的效果を検討した。

先にも述べたが、本剤は標的細菌がグラム陰性菌であり、グラム陽性菌に対する抗菌活性が示されないことより、集積された症例は必然的に難治化傾向の強い例、すなわち肺胞気道系の器質的障害が強く、感染症状が年に数回反復をくり返すような例が多かった。

これらの症例を対象にしたにもかかわらず、有効率が62.5%と比較的良好な成績が得られたことより、適確な使用がなされれば、本剤はある程度難治化した呼吸器感染症においても、かなりの臨床的効果が期待されうると考えられた。

また細菌学的な有用性に関しては、呼吸器感染症のうちで比較的終末像として認められる*P. aeruginosa*感染症例に対する投与において、消失例2例、減少例2例が認められたことはその背景因子を考慮すれば良好な成績であろう。そしてこの結果は、本剤の高い血中濃度および喀痰中濃度の良好性に裏づけられよう。

一方、本治験では一例に好酸球増多が認められたが、重篤な副作用はみられずこれらのことを勘案すればグラム陰性菌感染症という診断のもとに用いられれば、本剤は通常の呼吸器感染症はもとより、ある程度難治化した例に関しても安全に使用可能であり、またその臨床効果も期待されうると考えられた。

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) 池本秀雄, 他(25施設): 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について(1983年) *Jap. J. Antibiotics* 38: 3118~3144, 1985
- 3) 小林宏行, 他: 難治性呼吸器感染症。診断と治療 54: 2407, 1979

CLINICAL STUDY ON CARUMONAM

HIROAKI TAKEDA, KOHTA KOHNO, MASAHIDE KAWAHIRA

TAKASHI INOUE and HIROYUKI KOBAYASHI

First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Tokyo

Carumonam, a monobactam antibiotic, was studied to determine clinical efficacy and safety by intravenous route in nine patients with respiratory infections (3 pneumonia, 5 bronchiectasis, 1 diffuse panbronchiolitis).

Clinical response was good in five patients, fair in two, poor in one patient and unevaluable in one. The total efficacy rate was 87.5%.

No adverse reactions were noted, but in the laboratory examinations transient eosinophilia was observed in one case.

From our results, we consider carumonam suitable for the treatment of respiratory infections caused by Gram-negative bacilli.