

Carumonam の臨床検討

浦山京子・稲松孝志

東京都養育院付属病院感染症科

深谷一太

横浜通信病院内科

島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

Urosepsis 3例, 腎盂腎炎4例, 肝膿瘍, 胆道感染症各1例の計9例で carumonam (CRMN) の臨床評価を試みた。敗血症の3例と腎盂腎炎の2例で起炎菌が判明しているが, いずれもグラム陰性桿菌であった。CRMN 0.5~1.0 g, 1日2回の投与で, 全例に有効ないし著効の臨床効果が得られた。細菌学的効果では, urosepsis の起炎菌は全例消失し, 腎盂腎炎3例と urosepsis の基礎疾患となった腎盂腎炎3例の原因菌は全例消失したが, 3例に腸球菌やブドウ球菌の菌交代現象がみられた。1例に CRMN 投与後白血球数が 2,700 と低値を示した以外, 副作用, 臨床検査値異常はみられなかった。

は じ め に

Carumonam (CRMN, AMA-1080) はグラム陰性菌全般に強い抗菌活性を持つ新モノバクタム系抗生物質であるが, 今回, 臨床検討の機会にめぐまれたのでその成績を報告する。

対 象・方 法

CRMN の検討対象となった症例は敗血症3例, 腎盂腎炎4例, 腎盂腎炎疑1例, 肝膿瘍1例, 胆嚢炎1例の計10例である。起炎菌は敗血症の3例と腎盂腎炎の2例, 腎盂腎炎疑の6例で判明しており, 敗血症の1例は *Pseudomonas cepacia* が, 2例は *Escherichia coli* が原因菌であった。腎盂腎炎では1例は *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis* の複数菌感染症であり, 他の1例の起炎菌は *E. coli* であった。また腎盂腎炎疑の例の尿からは *E. coli* と *Klebsiella* が分離されている。このように細菌の判明した例は, いずれもグラム陰性桿菌の感染症例であった。

CRMN は1回0.5~1 gを1日2回点滴静注ないし筋注で投与した。点滴静注の際は, 生食ないし電解質液 100~500 ml に本剤を溶解し, 1~2時間かけて投与した。筋注の場合は0.5%塩酸メピバカイン

液 3 ml に溶解のうえ腎筋に注射した。

臨床効果判定は3日以内に解熱傾向が著明で, 1週間後にはほぼ平熱に復しており, 臨床症状も消失し検査所見も正常化したものを著効(excellent), 臨床症状の消失や検査所見の正常化は, 著効の判定基準より時間的に遅れたものの, 薬剤中止時には治癒と判定できたものを有効(good), 臨床症状や検査所見の部分的改善は得られたが, 治癒には至らなかったものをやや有効(fair), 改善が得られなかったものを無効(poor)とした。なお分離菌の MIC は日本化学療法学会標準法に則り, 10^6 /ml の菌液接種の条件で測定した。

成 績

E. coli の敗血症は2例とも著効であり, *P. cepacia* の敗血症例では有効であった。腎盂腎炎の4例では3例が著効, 1例が有効であり, 腎盂腎炎疑の例は発熱以外に尿路感染の症状が不明確なため, 評価の対象から除外した。肝膿瘍は有効, 胆嚢炎は著効であった。

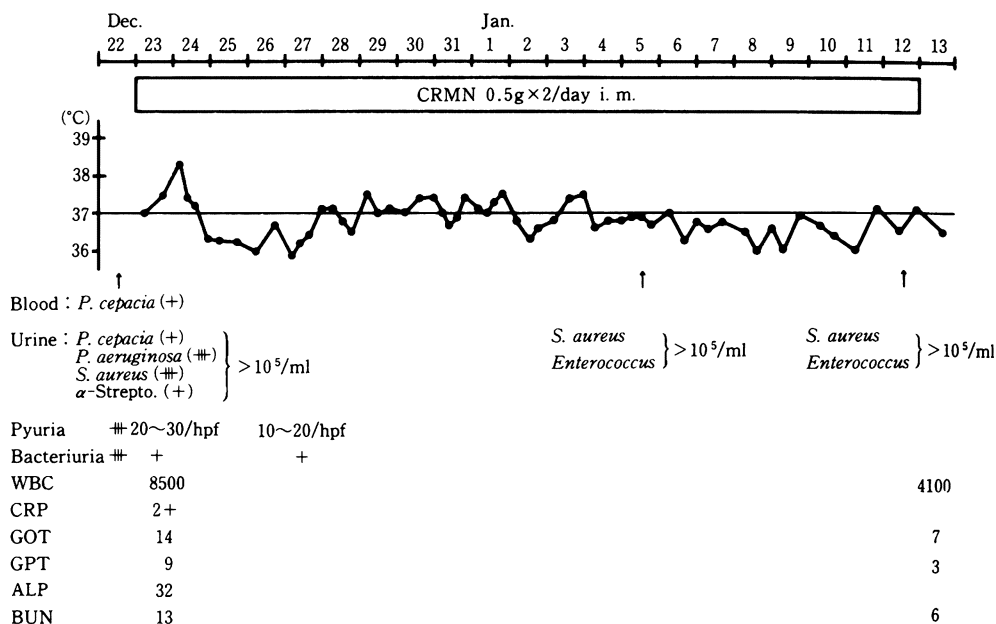
以上をまとめると, 臨床効果は9例に判定可能であり, 著効6例, 有効3例と全例に優れた臨床効果を認めた (Table 1)。

以下, 症例を解説する。

Table 1 Clinical results of CRMN

Case No.	Name Age • Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms	Administration			Effect	Adverse effect
				Daily dose (g)	Route	Duration (days)		
1	N.S. 92 • ♀	Sepsis (Pyelonephritis)	(blood) <i>P. cepacia</i> (MIC: 6.25) → (–) (urine) <i>P. aeruginosa</i> (#) (MIC: 3.13) <i>P. cepacia</i> (+) <i>S. aureus</i> (#) α -Streptococcus (+) <i>Enterococcus</i> ($>10^5$)	0.5 × 2	i.m.	20	Good	(–)
2	Y.T. 53 • ♀	Sepsis (Pyelonephritis)	(blood) <i>E. coli</i> (MIC: 0.1) → (–) (urine) <i>E. coli</i> (+) <i>S. aureus</i> (+) α -Streptococcus (+)	0.5 × 2	i.m.	6	Good	WBC ↓ 6,100 → 2,800 → 2,900
3	Y.A. 70 • ♀	Sepsis (Uterine cancer, Pyelonephritis)	(blood) <i>E. coli</i> (MIC: 0.05) → (–) (urine) <i>E. coli</i> (#) → (–)	1 × 2	d.i.	13	Excellent	(–)
4	K.K. 85 • ♀	Pyelonephritis (Neurogenic bladder)	<i>P. vulgaris</i> <i>M. morganii</i> <i>E. faecalis</i> → <i>E. faecalis</i>	0.5 × 2	i.m.	5	Excellent	(–)
5	E.M. 44 • ♀	Pyelonephritis	(–) → (–)	1 × 2	d.i.	4	Excellent	(–)
6	Y.A. 70 • ♀	Pyelonephritis (Uterine cancer)	(–)	1 × 2	d.i.	9	Excellent	(–)
7	Y.N. 66 • ♂	Pyelonephritis (Neurogenic bladder)	<i>E. coli</i> ($>10^5$) → <i>S. epidermidis</i> ($>10^5$) <i>E. faecalis</i>	0.5 × 2	d.i.	11	Good	(–)
8	F.K. 26 • ♀	Pyelonephritis?	<i>E. coli</i> ($>10^7$) → (–) <i>Klebsiella</i> sp.	1 × 2	d.i.	3	Unevaluable	(–)
9	Y.S. 72 • ♀	Liver abscess (Gallbladder carcinoma)	Unknown	0.5 × 2	i.m.	16	Good	(–)
10	K.M. 92 • ♀	Cholecystitis	Unknown	0.5 × 2	d.i.	6	Excellent	(–)

Fig. 1 Case 1 N.S. 92y.o. F Sepsis, Pyelonephritis



症例1 N.S., 92歳, 女性, 敗血症

痴呆で寝たきりの状態にあったが, 3日前より発熱し, amoxicillin 1.0 g/日を2日間内服したが解熱せず入院した。尿沈渣に無数の白血球が存在し, 培養で $>10^5$ /mlの細菌尿 (*Pseudomonas aeruginosa* (卄), *P. cepacia* (+), *Staphylococcus aureus* (卄), α -Streptococcus (+))が認められ, また血液培養で *P. cepacia* が検出された。尿から検出された *P. aeruginosa* は CRMN: 3.13 μ g/ml, aztreonam (AZT): 12.5 μ g/ml, cefoperazone (CPZ): 6.25 μ g/ml の, また血液から培養された *P. cepacia* は CRMN: 6.25 μ g/ml, AZT: 25 μ g/ml, CPZ: 50 μ g/ml の MIC を示した。白血球数 8,500, CRMN 0.5 g 1日2回筋注を行い, 3日目以降解熱, 5日目の尿中白血球は5~10/視野に改善したが, 尿培養で *S. aureus* と *Enterococcus* が計 $>10^5$ /ml 検出されるようになり, 20日間の CRMN 治療後も同様の状態が持続していた。有効と判定した (Fig. 1)。

症例2 Y.T., 53歳, 女性, 敗血症

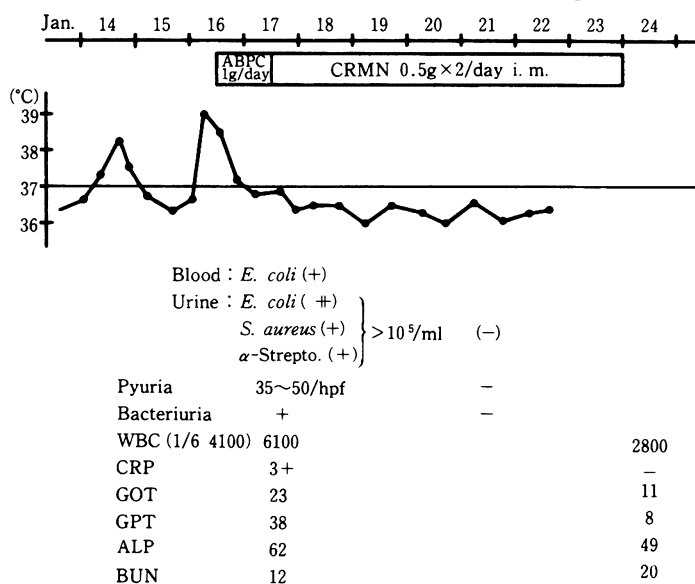
6日前より残尿感, 腰痛があり, 3日前に38°Cに発熱したが, 間もなく解熱したので放置した。1日前再び39°Cに発熱したので, ampicillin (ABPC) 1gを点滴静注した。尿沈渣で白血球を30~50/視野認めたので CRMN 0.5 g 1日2回の筋注に切りかえたが, これに先立つ細菌検査では尿で *E. coli* (卄), α -Streptococcus (+), *S.*

aureus (+) が, 血液培養で *E. coli* が培養されている。なお血液から分離された *E. coli* の MIC は CRMN: 0.1 μ g/ml, AZT: 0.2 μ g/ml, CPZ: 0.2 μ g/ml であった。CRMN 投与後は発熱することもなく, 5日後の尿培養は陰性であった。CRMN の投与は6日で打ち切ったが, 尿沈渣は正常化し, 以後再発をみなかった。有効と判定したが, 投与終了時の白血球数は2,800と減少し, (桿状核球2%, 分葉核球36%, 好酸球2%, 好塩基球3%, リンパ球51%, 単球6%), 1週間後も2,900と近値を示した。薬剤との関連の有無については, 関連がないともいえないと考えられた (Fig. 2)。

症例3 Y.A., 70歳, 女性, 敗血症

32年前に子宮癌のため, 子宮全摘と放射線治療を受けたが, その後時々尿失禁をきたすようになった。半年前より腎盂腎炎を毎月のように反復するようになり, 今回も2日前から発熱, cephalexin を4錠内服したが解熱せず入院した。体温40.0°C, 白血球数13,400, CRP6+, 尿沈渣で30/視野の白血球があり, 尿培養と血液培養で *E. coli* が検出された。入院当日より CRMN 1g 1日2回点滴静注を開始したが, 4日目にはほぼ平熱に復して以後発熱せず, 5日目の白血球数は6,000, CRMN を12日間投与したが, 投与終了時の尿沈渣に白血球は認められず, また終了2日後の尿培養でも陰性であり, 著効と判定した。

Fig. 2 Case 2 Y.T. 53y.o. F Sepsis, Pyelonephritis

**症例4** K.K., 85歳, 女性, 腎盂腎炎

脳血管障害の左片麻痺でリハビリを行っていたが, 昨日より38.7°Cの発熱と腰痛が出現, 腎盂腎炎と診断し, CRMN 0.5g 1日2回筋注を開始, 翌日には解熱したので, 治療は5日間で中止した。治療開始前に尿から *P. vulgaris*, *M. morganii*, *E. faecalis* が検出されたが, 治療後は $>10^5/\text{ml}$ の *E. faecalis* が存続していた。著効と判定された。

症例5 E.M., 44歳, 女性, 腎盂腎炎

特記するような基礎疾患はない。4日前に排尿痛と37.5°Cの発熱があり, 次第に体温が上昇して入院前日は悪寒・戦慄とともに40°Cに達する発熱をみたので, 某医より抗生物質の点滴投与をうけ, また抗生物質内服剤を処方され内服したが解熱傾向がなく, 入院した。体温40°C, 白血球数18,200, CRP6+。CRMN 1g 1日2回点滴静注したところ, 翌日より解熱傾向を示し, 5日目には完全に解熱した。入院時の検査では, すでに抗生物質が投与されていたため細菌培養陰性であったが, 臨床経過から著効と判定した。

症例6 Y.A., 70歳, 女性, 腎盂腎炎

敗血症の症例3と同一患者で, 敗血症発症する1カ月前の腎盂腎炎の事例である。

2日前に尿混濁に気づき, 背部痛もあったのでピペミド酸を内服したが, 翌日夕方には39°Cに発熱し来院, 検尿で30/視野の白血球を認めたが, 培養は陰性であった。

体温39.9°C, CRMNを1g 1日2回点滴静注し, 翌日には解熱, 背部痛・膿尿とも2回で消失したので, CRMNの投与は9日間で中止した。著効と判定した。

症例7 N.Y., 66歳, 男性, 腎盂腎炎

急速に進行する痴呆で入院したが, 入院中に微熱と尿混濁があり, 尿沈渣の白血球は20~50/視野, 培養で $>10^5/\text{ml}$ の *E. coli* を検出した。CRMN 0.5g 1日2回の点滴を行い, 9日後には尿中白血球は1~2/視野となった。CRMNを11日間で中止したが, 中止翌日の尿からは $>10^5/\text{ml}$ の *Enterococcus* と *Staphylococcus epidermidis* が検出された。本例は膿尿消失と尿に菌交代がみられたので有効と判定した。

症例8 F.K., 26歳, 女性, 腎盂腎炎疑

発熱で来院, $>10^5/\text{ml}$ の細菌尿がみられたが, 同じ尿の沈渣では白血球はみられず, 末梢血の白血球数6,400, CRP陰性, 腎盂腎炎を疑ってCRMNを1g 1日2回点滴投与したが, 発熱の経過は2峰性であり, 腎盂腎炎とも断定できぬため効果判定から除外した。

症例9 Y.S., 72歳, 女性, 肝膿瘍

6カ月前胆道癌に対し, 十二指腸臍頭切除術を施行し, 翌月より不定期に発熱をみるようになり, そのうち2回は血液培養で *E. coli* が検出されている。cefoperazone (CPZ) 2~4g/日を35日間投与し, 発熱は抑えられたが白血球減少を起こしたため, 一時化学療法を中断, その後 fosfomycin (FOM) 4g/日を14日投与したが, 37~

Table 2 Laboratory findings

Case No.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (u)	GPT (u)	ALP (i.u)	T.Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Urinalysis	
													Protein	Glucose
1	B	355	11.7		8,500	24.3	14	9	32	0.6	13.0	0.4	+	-
	A	332	10.5		4,100	12.8	7	3		1.0	6.0	0.5	±	±
2	B	411	8.4		61,00	37.6	23	38	62	0.4	12.0	0.7	-	-
	A	415	8.9		2,800	47.7	11	8	49	0.4	20.0	0.7	-	-
3	B	403	11.9	37.5	13,400	13.8	20	18	6.3 (K.A)	1.9	23.5	1.0	+	-
	A	391	11.7	37.5	5,400		15	12	6.8	0.6	17.7	0.8	-	-
4	B	378	11.2		5,500	20.0	11	3	29	0.5	23.0	0.9	-	-
	A	399	12.4		5,600	23.0	12	5	36	0.2	22.0	0.9	-	-
5	B	477	14.0	43.5	18,200	18.2	47	23	5.2 (K.A)	0.2	11.7	0.8	±	±
	A	405	11.7	35.0	8,900	28.4	13	11	4.5	0.4	8.6	0.6	-	-
6	B	412	12.7	38.0	5,800	12.7	11	11	5.6 (K.A)		14.0	0.8	+	+
	A													
7	B	313	10.8		7,500	25.0	9	10	53	0.9	12.0	0.9	±	-
	A	332	10.8		5,200	28.0	16	27	60		10.0	0.5	-	-
8	B	468	13.0	40.5	6,400	21.4	10	7	4.6 (K.A)	0.7	5.6	0.9	-	+
	A	415	12.0	35.5	5,300	12.6	13	8	4.0	0.5	10.5	0.9	-	+
9	B	306	9.8		4,700	14.3	34	16	203	0.7	7.0	0.5	-	+
	A	276	9.1		4,700	14.7	18	10	192		9.0	0.7		
10	B	197	6.6		18,300	20.0	10	1	64	0.4	62.0	3.0	+	-
	A	188	6.1		5,400	21.0	9	2	57	0.2	49.0	3.1	+	-

B : Before A : After

38°Cの発熱をみるのでCRMN 0.5 g 1日2回の投与に切りかえた。投与3日目より平熱に復したので6日間治療を打ち切ったところ、2日後より38°Cに達する発熱があり、腹部CTで肝に膿瘍が多発しているのが確認をされたので、再び同じ処方の治療を10日間行った。投与開始1週間で平熱に復し、治療中止1週間後も平熱が続いている。なおCRMN投与によって白血球が減少することもなく、有効と判定した。

症例10 K.M., 92歳, 女性, 胆嚢炎

慢性腎不全で入院中、心窩部～右季肋部痛、38.6°Cの発熱と18,300の白血球増多があり、胆嚢炎と診断、CRMN 0.5 g 1日2回点滴静注を6日間行った。5日目には完全に解熱し白血球数5,400と正常化した。著効例であった。

細菌学的効果は敗血症の3例と腎盂腎炎の2例で検討可能であったが、敗血症は3例ともurosepsisであったため、血液培養のほか尿培養で細菌の消

長を観察できた。これを含めると3例についての血液培養と5例についての尿培養が細菌学的効果の判定対象となった。血液培養陽性の3例とも菌は陰性化し、また尿培養陽性の5例で菌が陰性化したものの2例、残存または新に出現したもの3例であった。CRMN投与前に検出されたグラム陰性桿菌は全例消失しており、解熱や膿尿の改善・消失がみられている点から腎盂腎炎の起炎菌は根絶されたものと考えてよい。CRMN終了後に残存・出現した菌はブドウ球菌と腸球菌で、 $>10^5/\text{ml}$ の有意の菌数であったが膿尿は悪化せず、菌交代現象の域にとどまっていた。

消化器症状、発疹などの副作用はみられなかった。臨床検査値 (Table 2) については症例2でCRMN投与前6,100あった白血球が2,800に低下し、終了9日後も2,900であった。この例は貧血の精査を目的に入院しており、白血球減少はCRMNによるものと考えられるが、原疾患の関与も否定できず、結局

“薬剤との関係がないともいえない”と判定された。しかし症例9では先行薬剤のCPZで白血球減少が起り、一時中止後の投与で再び白血球減少を示してCPZとの因果関係が臨床的に立証された例であるが、CRMN投与では白血球数の低下はみられなかった。その他肝機能、腎機能などに有意の影響はみられなかった。

考 察

CRMNはAZTと同じmonobactam系抗生物質で、抗菌スペクトルもグラム陰性菌に限定されているのが特徴であり、当然グラム陰性菌感染が適応となる。尿路感染症、胆道感染症は元来がグラム陰性桿菌による感染症で、急性単純性の尿路感染症の起炎菌の9割近くは*E. coli*で占められている。慢性複雑性尿路感染症は複数菌感染の割合が増えてくるが、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa*などのグラム陰性桿菌の組合わせが多い。もちろん、グラム陰性桿菌以外に*Enterococcus*や*S. epidermidis*も分離されるが、慢性複雑性尿路感染で*Enterococcus*が急性炎症の原因となる例は検出例の約4%程度であり^{1,2)}、*S. epidermidis*も基本的病原性が低いことから、CRMNを尿路感染症の第一選択に使用する際の妨げにならない。胆道感染症の起炎菌も*E. coli*, *Klebsiella*が最も多く、次いで*Enterococcus*や*Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*の嫌気性菌が分離されるが³⁾、嫌気性菌は主として総胆管結石や胆嚢結石など結石による閉塞機転のある場合に問題となり、胆道感染症全般においては、*E.*

coli, *Klebsiella*を最優位の起炎菌と考えておく必要がある。

今回の検討症例は3例のurosepsisを含めると8例が尿路感染症であり、2例が胆道感染症であって、CRMNの抗菌力に相応ずる臨床成績、細菌学的成績をおさめた。尿路感染症でCRMN投与終了時や終了後に*Enterococcus*や*Staphylococcus*が尿中に残存ないし出現が3例にみられたが、膿尿の悪化はなく、単なる菌交代現象と考えられ、慢性複雑性尿路感染の多彩な検出菌のなかで、グラム陰性桿菌を重視すべきことを裏づける結果が得られた。CRMNの胆汁中移行はAZTより低い⁴⁾が、*E. coli*や*Klebsiella*のMICを十分に上回る⁵⁾ので、肝・胆道感染症の症例にも有効以上の成績を収めたと思われる。

今回、呼吸器感染症での評価の機会にめぐまなかったが、起炎菌の性格上、適応症例の選択は尿路感染症や胆道感染症ほどは容易ではない。目下進行中の慢性気道感染症を対象としたCRMNとCPZの二重盲検試験成績に注目したい。

文 献

- 1) 金子裕憲, 北島 研, 富永登志, 岸 洋一, 新島端夫, 岩本幸子: *Streptococcus faecalis*の分離された尿路感染症の臨床的検討。Chemotherapy 32: 685~691, 1984
- 2) 藤村宣夫: 長期間留置カテーテル患者に関する研究(第1報, 尿中分離菌について)。西日泌尿 41: 871~879, 1979
- 3) SHIMADA, K.; T. INAMATSU & Y. YAMASHIRO: Anaerobic bacteria in biliary disease in elderly patients. J. Infect. Dis. 135: 850~854, 1977

CLINICAL EVALUATION OF CARUMONAM, A NEW MONOBACTAM ANTIBIOTIC

KYOKO URAYAMA and TAKASHI INAMATSU

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital,
Yokohama, Kamagawa

KAORU SHIMADA

Department for Infectious Diseases and Applied Immunology,
The Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo

Clinical evaluation of carumonam was performed on three patients with Gram-negative urosepsis, four with pyelonephritis, one with liver abscess and one with cholecystitis. All patients responded satisfactorily. The causative organisms were determined in three patients with bacteremia and in two with pyelonephritis. Eradication of the bacteria was noted in all five patients who were studied bacteriologically. Superinfection with *Enterococcus* and *Staphylococcus* was observed in urine of one patient with urosepsis and two with pyelonephritis. A mild degree of leukopenia was also noted in one patient after cessation of treatment with carumonam.