

呼吸器感染症における Carumonam の臨床的検討

加藤正一・山根至二・真下啓明

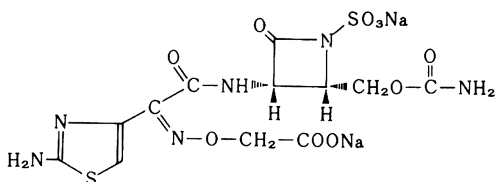
東京厚生年金病院内科

新しく開発された単環性 β -ラクタム系抗生剤 carumonam を呼吸器感染症 12 例に投与し、臨床的検討を行った。対象はいずれも肺炎で、その臨床効果は有効 5 例、やや有効 3 例、無効 1 例、効果判定不能 3 例であった。副作用は 1 例に軽度の貧血がみられたが、投与中止後回復した。

はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は武田薬品工業㈱により開発された国産初の単環性 β -lactam 系抗生物質であり、その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤の *in vitro* における抗菌スペクトルをみるとグラム陽性菌、嫌気性菌に対する抗菌力は弱いものの、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対しては強い抗菌力を有している。また、各種 β -lactamase に対してきわめて安定であることが知られている^{1,2)}。今回、著者らは、本剤を呼吸器感染症に投与し、その臨床的有用性について検討したので報告する。

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. 対象および方法

投与対象となった症例は昭和 59 年 2 月から昭和 59 年 12 月までに当科に入院して治療を受けた肺炎患者 12 例で、男性 11 例、女性 1 例、年齢は 57~78 歳 (平均 67.8 歳) であった。

投与方法は 1 回 1 g を生食 100 ml に溶解して 1

日 2 回 30 分または 1 時間かけて点滴静注した。投与日数は 4~17 日 (平均 9.8 日)、総投与量は 8~34 g (平均 19.6 g) であった。

臨床効果の判定は、臨床症状および臨床検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善を認めたものを「著効」、速やかではないが、確実に改善を認めたものを「有効」、やや改善を認めたものを「やや有効」、全く改善を認めなかったものを「無効」とした。また、本剤投与前後の起炎菌の消長をもとにして細菌学的効果を「消失」、「減少」、「不変」とした。

副作用は自覚症状および血液、尿ならびに肝・腎機能の検査から判定した。

II. 成 績

症例は Table 1 に示すとおり肺炎の 12 例である。その臨床効果は有効 5 例、やや有効 3 例、無効 1 例、効果判定不能 3 例であり、有効以上の有効率は 55.6% (5/9) であった。なお、効果判定不能とした 3 例について述べると、症例 2 は重篤な肺炎であり、朝より発熱、喀痰あり、呼吸不全状態のまま即日入院となった症例である。本剤を 4 日間投与したが、肺炎による呼吸不全のため死亡した。基礎疾患が重篤であったため効果判定不能とした。症例 7 は肺癌治療のため入院中に肺炎を併発した症例であるが、本剤使用中 4 日目に脳転移により死亡、重篤症例のため効果判定不能とした。上記 2 例はいずれも原疾患による死亡であり、本剤との関連はないものと考えられる。さらに症例 12 は肺炎の診断のもと本剤の投与を開始したが、その後の検査でマイコプラズマ肺炎であることが判明したため効果判定不能とした。

Table 1 Clinical results of CRMN

Case No.	Name Age · Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Isolated organisms (MIC : $\mu\text{g/ml}$)	Administration			Effect	Adverse effect
					Daily dose (g)	Route	Duration (days)		
1	N. T. 67 · ♂	Pneumonia (Parkinson disease)	Moderate	<i>S. aureus</i> (>400) <i>P. aeruginosa</i> (1.56) → <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> (0.2)	1 × 2	d. i.	8	Fair	—
2	K. H. 73 · ♂	Pneumonia (Parkinson disease)	Severe	<i>S. pneumoniae</i> (12.5) → N.D.	1 × 2	d. i.	4	Unevaluable	—
3	K. S. 68 · ♂	Pneumonia	Moderate	<i>S. pyogenes</i> (6.25) → (—)	1 × 2	d. i.	12	Good	RBC ↓ (317 → 1275 → 346) Hb ↓ (9.1 → 8.3 → 9.6)
4	K. K. 61 · ♂	Pneumonia (Lung cancer)	Moderate	<i>S. aureus</i> (>400) → <i>S. aureus</i>	1 × 2	d. i.	10	Fair	—
5	K. N. 74 · ♂	Pneumonia (Lung cancer)	Moderate	<i>S. pneumoniae</i> → N.D.	1 × 2	d. i.	5	Poor	—
6	T. N. 64 · ♂	Pneumonia (Bronchiectasis)	Moderate	Normal flora	1 × 2	d. i.	8	Fair	—
7	I. O. 72 · ♂	Pneumonia (Lung cancer)	Moderate	Normal flora	1 × 2	d. i.	4	Unevaluable	—
8	M. S. 58 · ♂	Pneumonia (Myeloma multiplex)	Moderate	<i>H. influenzae</i> (0.1) → (—)	1 × 2	d. i.	16	Good	—
9	S. Y. 76 · ♂	Pneumonia (Diabetes mellitus)	Moderate	Normal flora	1 × 2	d. i.	14	Good	—
10	Y. T. 65 · ♂	Pneumonia (Lung cancer)	Moderate	Normal flora	1 × 2	d. i.	17	Good	—
11	A. H. 57 · ♂	Pneumonia (Lung fibrosis)	Moderate	Normal flora	1 × 2	d. i.	14	Good	—
12	T. T. 78 · ♀	Mycoplasma pneumonia	Moderate	N. D.	1 × 2	d. i.	6	Unevaluable	—

Fig. 2 Case 5 K.N. 74y.o. M., Pneumonia (Lung cancer)

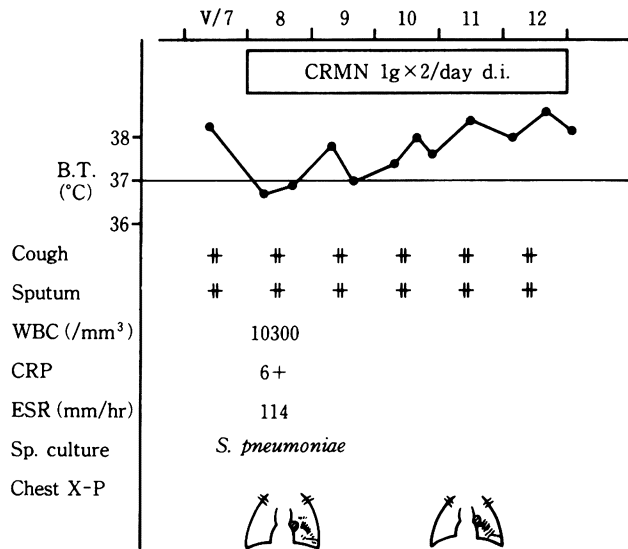
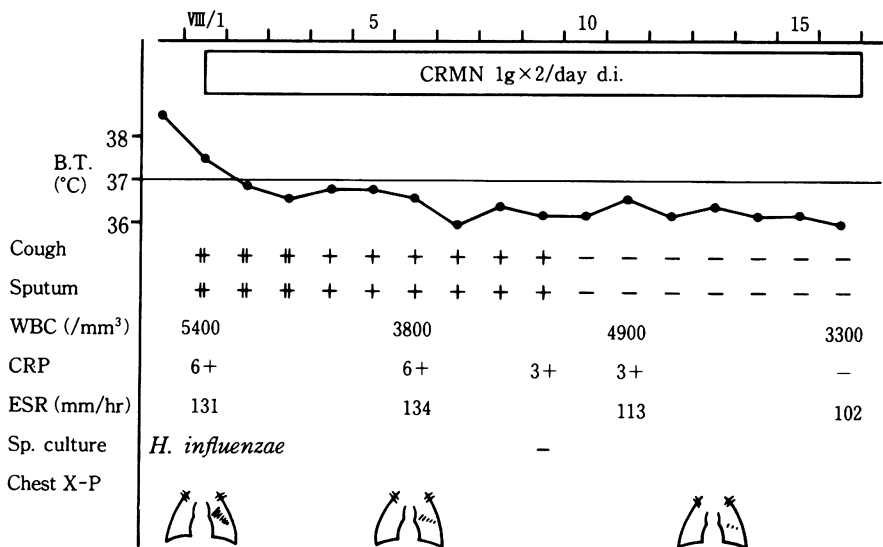


Fig. 3 Case 8 M.S. 58y.o. M., Pneumonia (Myeloma multiplex)



また、本剤投与前後で菌検索が可能であった症例について起炎菌別にその細菌学的効果を見ると、*Staphylococcus aureus* 2株いずれも不変、*Streptococcus pyogenes* 1株消失、*Haemophilus influenzae* 2株消失、*P. aeruginosa* 1株消失であり、不変であった *S. aureus* の本剤に対する MIC はいずれも 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

次に代表的な2例について、その臨床経過を記述する。

症例5 K.N., 74歳, 男性, 肺炎 (Fig. 2)。

肺癌治療のため入院中に合併した肺炎で、本剤1gを1日2回点滴静注5日間投与するも解熱傾向なく、咳嗽、喀痰の減少、胸部X線の改善もみられぬため投与を中止し、無効と判定した。投与開始1日目の喀痰より *S.*

Table 2 Laboratory findings

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (u)	GPT (u)	ALP (K. A.)	T.Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Urinalysis	
													Protein	Glucose
1	B	383	12.3		6,400	39	25	14	5.7	1.2	35	1.08	+	-
	A	384	10.0		3,600	22	28	14	5.1	0.6	9	0.54	-	-
2	B	423	12.2		15,100	20	27	17	5.3	1.0	25	1.69	±	-
	A													
3	B	317	9.1		11,800	59.7	9	6	2.9	0.6	18	1.90	±	-
	A	346	9.6		6,700	34.1	22	9	4.4	0.5	27	1.35	±	-
4	B	381	11.2		6,600	36.3	9	7	8.5	0.7	12	0.77	-	-
	A	380	10.7		6,500	42	13	8	7.7	0.8	16	0.68	-	-
5	B	288	9.0		10,300	21.4	29	25	3.9	0.9	9	0.15	-	-
	A													
6	B	326	10.1		5,500	31	13	8	6.1	0.7	14	1.27	-	-
	A	405	10.6		5,300	39	13	9	5.9	0.7	12	1.09	-	-
7	B	420	10.7		26,300	30	18	12	6.8	0.8	18	1.46	+	-
	A													
8	B	343	10.2	33.2	5,400	17.7	33	15	237 (I. U.)	0.5	13.4	1.30	-	-
	A	420	11.0	33.0	3,300	28.9	12	7	193	0.3	10.0	1.33	-	-
9	B	468	10.3	33.0	10,400	21.1	48	37	128 (I. U.)	0.5	11.7	1.08	-	##
	A	440	10.0	33.0	3,800	20.5	18	30	219	0.3	15.1	1.00	-	-
10	B	445	12.7	39.6	8,300	34.6	32	40	257 (I. U.)	0.4	14.8	1.02	-	-
	A	324	9.6	30.9	1,900	19.4	23	15	184	0.4	12.7	0.94	-	-
11	B	559	15.4	45.4	6,600	15.7	21	14	169 (I. U.)	0.7	13.7	0.95	-	-
	A	560	15.6	45.3	7,500	16.6	25	20	163	0.9	12.8	0.96	-	-
12	B	288	9.3	27.7	3,700	39.1	24	14	143 (I. U.)	0.2	9.7	0.85	-	-
	A	370	9.9	30.9	6,600	41.3	11	3	134	0.8	14.6	0.57	-	-

B: Before A: After

pneumoniae が検出されている。なお、副作用は認められなかった。

症例 8 M.S., 58 歳, 男性, 肺炎 (Fig. 3)。

多発性骨髄腫のためサイクロフォスマイト投与中に合併した肺炎で, 発熱, 咳嗽, 喀痰を認め, CRP 6+, 胸部 X 線上陰影があり, 喀痰より *H. influenzae* が検出された。本剤 1g を 1 日 2 回, 15 日間投与により, *H. influenzae* は消失, CRP-, 胸部 X 線の陰影も吸収されており, 臨床効果有効と判定した。なお, 本剤投与中に白血球数の減少 (5,400 → 3,300) を認めたが, この患者は以前よりサイクロフォスマイトを投与しており, 本剤投与以前より, しばしばこのような傾向を示してい

たことから, 本剤との関連はないと考えられる。

III. 副作用

自他覚的に副作用と思われるものはなかった。また, 投与前後に施行した臨床検査値は Table 2 に示すとおりである。12 例中 1 例 (症例 3) で, 本剤投与中軽度の貧血 (RBC: 317 → 275 → 346, Hb: 9.1 → 8.3 → 9.6) がみられたが, 投与中止後も回復した。その他 2 例 (症例 8, 症例 10) に白血球数の減少が認められたが, いずれも基礎疾患治療のため投与中の抗癌, 化学療法剤などによるものであり, 本剤との因果関係はないものと考えられる。

IV. 考 察

CRMN の呼吸器感染症に対する有用性を検討するため、12名の細菌性肺炎患者に本剤1gを1日2回点滴静注投与した。効果判定可能例は9例で、その臨床効果は、有効5例、やや有効3例、無効1例であり、有効以上の有効率は55.6%であった。起炎菌別に細菌学的効果を見ると、*H. influenzae* の2株、*P. aeruginosa* 1株、*S. pyogenes* 1株はいずれも消失し、本剤に対するMICはそれぞれ0.1, 0.2, 1.56, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、*S. aureus* 2株はいずれも不変であり、MICは400 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

今回、臨床効果でやや有効または無効と判定された症例をみると、起炎菌がグラム陽性菌かまたはグラム陽性菌との混合の症例であり、本剤がグラム陰性菌にのみ有効な薬剤であることを考えれば、*in vitro* での成績をよく反映した結果であると考えられた。さらにグラム陽性菌との混合感染の場合には、

他の薬剤との併用など今後の検討を示唆する結果であった。

副作用は1例に軽度の貧血がみられたのみであった。

以上のごとく、CRMNは呼吸器感染症のうちグラム陰性菌症例に対し、1日量2gで十分な効果が期待できるが、グラム陽性菌との混合感染の場合には、他の抗生剤との併用療法の検討が今後期待される。

文 献

- 1) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONOJI, 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
- 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

CARUMONAM IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MASAKAZU KATO, YOSHIJI YAMANE
and KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine,
Tokyo Kosei-Nenkin Hospital, Tokyo

Carumonam, a new monocyclic β -lactam antibiotic, was administered to 12 patients with pneumonia once daily at 2 g by i.v. drip infusion.

Therapeutic response was good in 5 cases, fair in 3 cases, poor in 1 case and unevaluable in 3 cases. Anemia was observed in one case but returned to normal after the therapy.