

Carumonam の基礎的臨床的検討

渡辺健太郎・小山 優・飯島福生

東京共済病院内科

横沢光博

東京共済病院検査科

Carumonam (以下 CRMN と略す) は 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単環性 β -lactam 系抗生物質である。我々は本剤を用い臨床的検討をすると共に若干の基礎的検討を加えたので報告する。

抗菌力は同剤と若干構造式は異なるが同じ単環性 β -lactam 系抗生物質である aztreonam (以下 AZT と略す) と臨床分離菌の *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa* 各 25 株について接種菌量 10^6 CFU/ml にて比較検討した。*S. aureus* に対しては AZT と共に全く感受性がなかった。その他のグラム陰性菌に対しては両者間に多少の優劣は認められたが共に優れた抗菌力を有していた。臨床効果は肺炎 8 例, 気管支拡張症の二次感染 4 例, DPB 1 例の呼吸器感染症 13 例と尿路感染症 3 例の計 16 例に使用した。投与量は 1 日 $1\text{g} \times 2$ 回を原則とし投与方法は点滴静注法にて施行した。

臨床効果は呼吸器感染症 13 例中 10 例有効, 1 例やや有効, 2 例無効であり, 尿路感染症は 3 例中 2 例が有効, 慢性の尿路感染症 1 例が無効であった。細菌学的効果は消失 2 例, 不変 4 例, 菌交代 2 例, 不明 8 例で臨床効果に比しやや劣る成績であった。副作用は臨床的には全く認められなかったが, 1 例で一時的に BUN, GOT, GPT の上昇があり, 臨床検査値の異常がみられた。

以上より CRMN はグラム陰性菌感染症には副作用も少なく有用な薬剤と考えられる。

はじめに

Carumonam (以下 CRMN と略す) は武田薬品が開発した 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単環性 β -lactam 系抗生物質である¹⁾。構造式は Fig. 1 に

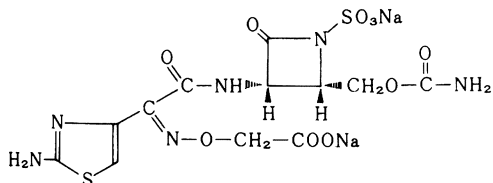


Fig. 1 Chemical structure of carumonam

示すとおりである。この単環性 β -lactam は penicillin 系, cephem 系と区別するため monobactam 系と呼ばれている。

我々は本剤を用い臨床的検討をすると共に若干の基礎的検討を加えたので報告する。

I. 抗 菌 力

抗菌力は同剤と若干構造式は異なるが同じ単環性の抗生物質である aztreonam (以下 AZT と略す) と比較した。臨床材料から分離した各種菌株について測定法は日本化学療法学会標準法に従い, 接種菌量は 10^6 CFU/ml を用いた。

Staphylococcus aureus 25 株に対しては共に $100\ \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し Fig. 2 の如く全く感受性がなかった。

Haemophilus influenzae 25 株に対しては Fig. 3

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* n=25

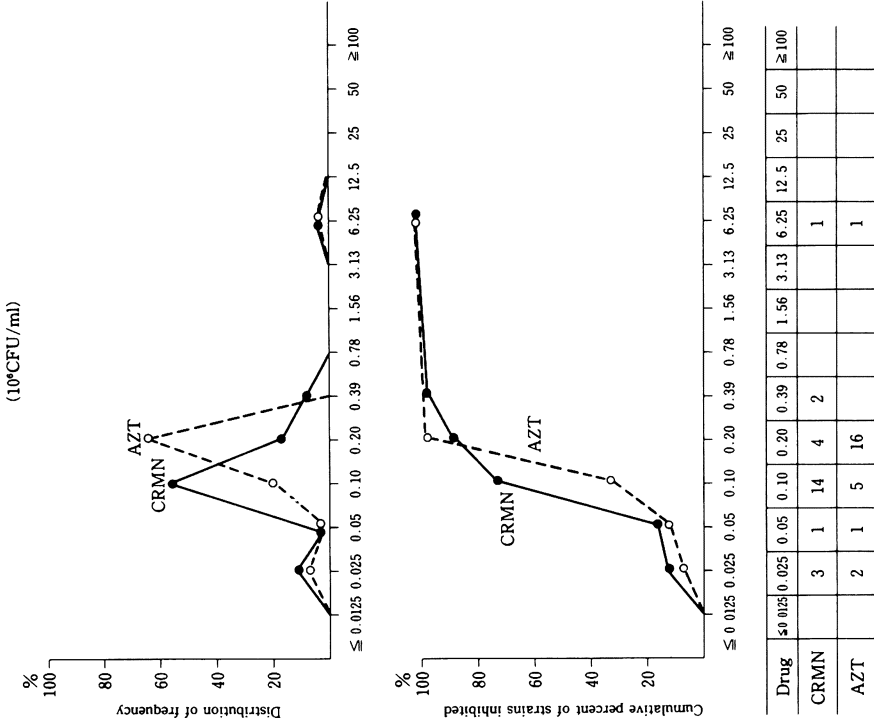


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* n=25

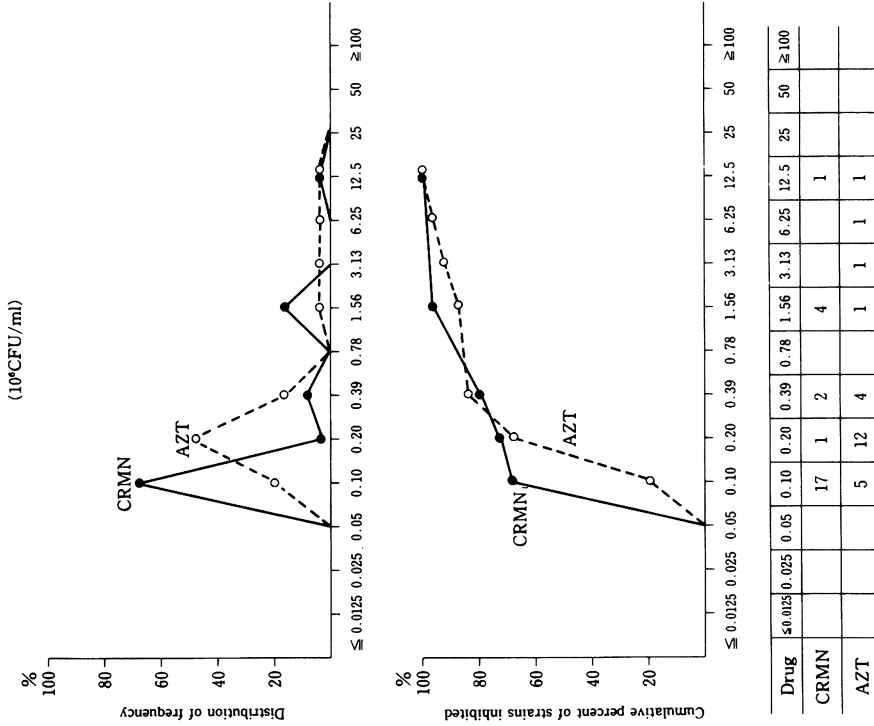


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* n = 25

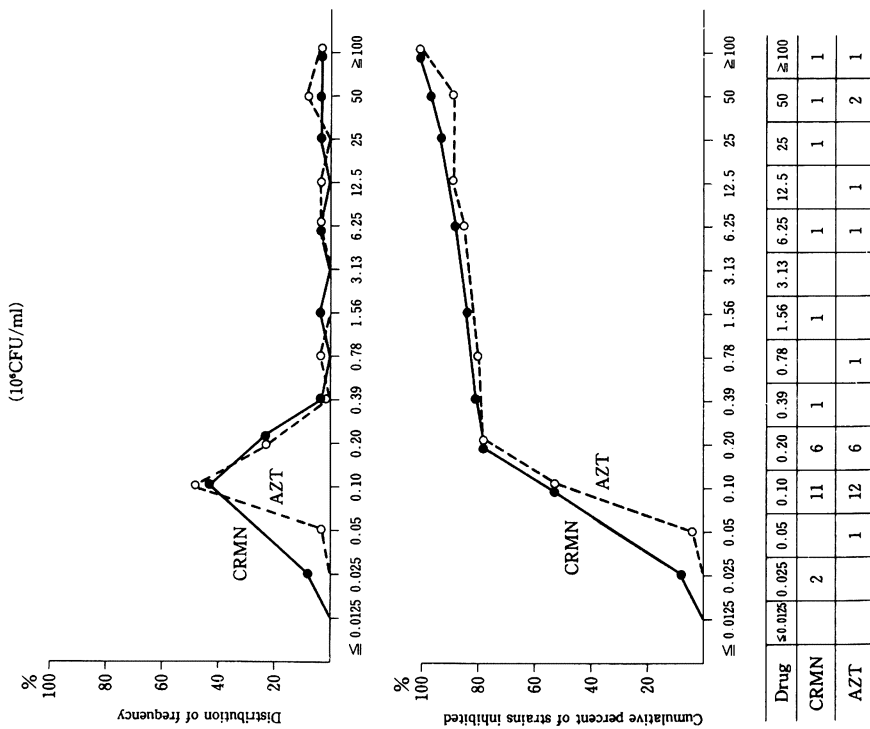
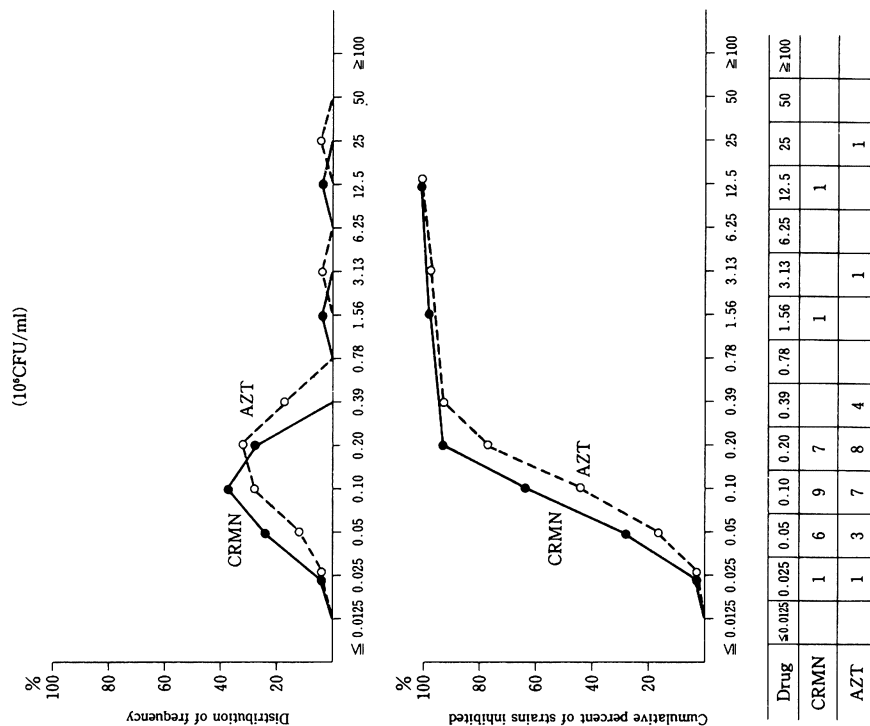


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* n = 25



の如く本剤のMICのpeakは0.1 $\mu\text{g/ml}$ でAZTよりやや劣るが優れた抗菌力を示していた。

Escherichia coli 25株に対してはFig. 4の如く本剤のMICのpeakは0.10 $\mu\text{g/ml}$ でAZTよりやや優れていた。なお両剤共に強い抗菌力を示していたが若干感受性の劣る株も認められた。

Klebsiella pneumoniae 25株では本剤のMICのpeakはFig. 5の如く0.10 $\mu\text{g/ml}$ で両剤共に優れた抗菌力を示した。

Enterobacter cloacae 25株に対してはFig. 6の如く本剤のMICのpeakは0.10 $\mu\text{g/ml}$ で両者共にほぼ同様の優れた抗菌力を有していたが、やはり菌種によっては $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ と感受性の劣る株も認められた。

Serratia marcescens 25株に対しては本剤のMICはFig. 7の如く0.05~0.10 $\mu\text{g/ml}$ とAZTよりやや優れた感受性を示していた。

Proteus mirabilis 25株に対してはFig. 8の如く本剤はAZTよりやや劣るとは言え、そのMICのpeakは0.0125 $\mu\text{g/ml}$ と極めて優れた抗菌力を示していた。

Pseudomonas aeruginosa 25株に対してはFig. 9の如く本剤のMICはAZTより若干優れており、そのpeakは1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり良い感受性を示していたが、菌株により感受性の劣る株も認められた。

II. 臨床成績

臨床治験例は肺炎8例、気管支拡張症の二次感染4例、DPB1例の呼吸器感染症13例と尿路感染症3例の計16例である。投与量および投与方法は1回1g、1日2回投与を原則とし点滴静注法にて施行した。投与期間は3.5~21日で総投与量は最低7g、最高76gである。効果は臨床的效果と細菌学的効果に分けて検討した。

呼吸器感染症に対する臨床的效果は、発熱、咳嗽、喀痰などの臨床的症候のほか白血球増多、CRP値の変動、胸部X-P所見などの検査所見を参考として著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

また尿路感染症における臨床効果は臨床症候のほか、尿所見とその他の検査所見により著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

細菌学的効果は本剤投与前臨床材料より分離した細菌の治療後の消長により消失、不変、菌交代、不

明の4段階に判定した。

呼吸器感染症ではTable 1にみられる様に肺炎、気管支拡張症の二次感染、DPBの13例中著効、有効併せて10例、やや有効1例、無効2例でこのうち1例はmycoplasma肺炎であった。

尿路感染症は3例中2例が有効、1例が無効であった。

細菌学的には呼吸器感染症13例では消失1例、不変3例、菌交代1例、不明8例であった。また尿路感染症では3例中消失1例、不変1例、菌交代1例であった。

III. 副作用

臨床的な副作用としてはTable 1の如く全例に認められなかった。

臨床検査値においてはTable 2, 3にみられる如く症例11においてBUN, S-GOT, S-GPTの上昇が本剤投与7日目に認められたが中止後7日目には正常に復していたので本剤と関係があるものと考えられる。その他の症例においては臨床検査値の異常を来したものはなかった。

IV. 考察

Carumonamは β -lactamaseに強い抵抗性を有し*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を有する単環性 β -lactam系抗生物質である。抗菌力について若干構造式は異なるが同じ単環性 β -lactam系抗生物質であるaztreonamと比較検討したが*S. aureus*については共に全く感受性はなかった。他のグラム陰性菌*H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*に対しては多少の優劣は認められたが、ともに優れた抗菌力を有していた。強いと言えばこの中では*P. aeruginosa*の抗菌力が他の菌株に比し、やや劣っていた。

臨床的效果は呼吸器感染症13例中10例が著効または有効であった。殊に肺炎では8例中6例が有効であった。無効例の1例はmycoplasma肺炎であり、無効と言うよりは効果がないのが当然であり、除外とすべきかも知れない。本例を除外例とすると呼吸器感染症では12例中10例が有効(83.3%)であった。尿路感染症では3例中2例が有効で合計すれば16例中12例有効(75.5%)でありmycoplasma肺炎例を除くと15例中12例(80.0%)有効

Table 1-1 Clinical results of carumonam

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Daily dose	Injection route	Duration (day)	Total dose	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	I.S.	F	92	Acute pneumonia	1 g × 2	d.i.	14	28 g	<i>K. pneumoniae</i> (+) ↓ (-)	Disappeared	Good	None
2	K.S.	F	53	Pneumonia	1 g × 2	d.i.	17.5	35 g	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Excellent	None
3	R.I.	F	84	Pneumonia	1 g × 2	d.i.	5	10 g	Normal flora	Unknown	Poor	None
4	N.K.	M	30	Pneumonia	1 g × 2	d.i.	8	16 g	Normal flora	Unknown	Good	None
5	T.H.	F	25	Pneumonia	1 g × 2	d.i.	9	18 g	ND	Unknown	Good	None
6	K.M.	F	36	Pneumonia	2 g × 2	d.i.	14	56 g	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Good	None
7	T.F.	M	84	Broncho-pneumonia	1 g × 2	d.i.	14.5	29 g	ND ↓ ND	Unknown	Good	None
8	T.H.	M	32	Mycoplasma pneumonia	1 g × 2	d.i.	3.5	7 g	Normal flora	Unknown	Poor	None

Table 1-2 Clinical results of carumonam

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Daily dose	Injection route	Duration (day)	Total dose	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
9	S.O.	M	72	Bronchiectasis secondary infection	1 g×2	d.i.	10	20 g	<i>K. pneumonia</i> ↓ <i>A. anitratus</i>	Replaced	Excellent	None
10	Y.K.	F	58	Bronchiectasis secondary infection	1 g×2	d.i.	9	18 g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	Unchanged	Good	None
11	D.H.	M	67	Bronchiectasis secondary infection	1 g×2	d.i.	7	14 g	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Good	GOT (16→66) GPT (6→70) BUN (17.6→39.9)
12	T.T.	F	75	Bronchiectasis secondary infection	1 g×2 2 g×2	d.i. d.i.	4 17	8 g 68 g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	Unchanged	Fair	None
13	H.Y.	F	79	D. P. B.	1 g×2	d.i.	7	14 g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	Unchanged	Good	None
14	I.S.	F	92	Chronic U. T. I.	1 g×2	d.i.	10	20 g	<i>Enterococcus P. aeruginosa</i> ↓ <i>Enterococcus P. aeruginosa</i>	Unchanged	Poor	None
15	F.W.	F	24	Pyelonephritis	1 g×2	d.i.	5.5	11 g	<i>E. coli</i> ↓ (-)	Disappeared	Excellent	None
16	M.T.	F	84	Pyelonephritis	1 g×2	d.i.	7	14 g	<i>M. morganii</i> ↓ <i>Enterococcus</i>	Replaced	Good	None

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Before After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (K.A.)	T.Bili. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	307	9.8	30.2	9600	38.2	7	8	6.8		15.8	1.2
	After	298	9.7	30.1	5300	32.1	7	2	5.7		10.7	0.7
2	Before	455	13.5	40.5	9500	34.5	43	21	7.9		14.9	0.8
	After	457	13.6	40.4	6000	28.9	33	23	7.7		17.1	1.0
3	Before	411	10.9	33.1	8400	27.2	19	12	5.2		22.7	1.0
	After	395	10.3	32.1	4300	27.2	18	6	7.7		21.1	0.8
4	Before	455	13.4	39.6	8800	36.0	13	8	8.4	0.2	15.3	1.0
	After	454	13.3	39.1	7800	41.7	17	13	10.0		14.9	1.0
5	Before	457	14.9	42.9	6400	21.6	17	7	6.3	0.2	7.9	0.8
	After	421	13.6	39.4	7500	30.5	11	5	4.5		10.5	0.6
6	Before	381	11.2	33.4	9800	18.5	20	7	144		11.6	0.7
	After	406	12.6	34.0	5400	37.1	20	16			9.5	0.6
7	Before	518	16.4	46.3	7600	24.4	16	7	7.3	1.1	26.3	0.9
	After											
8	Before	492	14.8	47.8	6400	28.3	14	7	5.4		18.7	1.1
	After	486	15.3	43.0	11100	37.1	18	10	6.3			
9	Before	460	14.8	44.6	5600	17.0	17	14	6.5		15.3	1.2
	After	488	16.0	46.3	5600	25.6	20	14	6.4		17.6	1.1
10	Before	372	10.8	33.9	10900	35.7	11	4	8.8		11.6	0.7
	After	380	11.1	33.9	9400	36.1	11	3	7.7		9.6	0.6
11	Before	463	14.5	43.5	5800	13.8	16	6	5.0		17.6	1.0
	After	487	15.7	46.5	6600	21.4	66	70	6.7		39.9	
12	Before	300	9.3	28.3	4500	20.4	15	4	11.4		15.9	
	After	304	9.4	29.0	3700	23.1	4	3	12.2		16.5	
13	Before	429	13.7	41.3	12100	30.7	15	5	8.0		13.6	0.9
	After	353	11.6	35.2	5500	37.4	14	5	6.7		11.2	0.7
14	Before	324	10.1	32.4	8300	33.0	12	4	7.1		19.2	0.8
	After	324	10.3	32.5	7800	31.0	10	3	6.2		15.0	0.8
15	Before	422	14.9	44.3	11200	13.9	14	6	6.1		10.2	0.9
	After	410	14.4	42.3	5400	17.7	15	12	5.3		14.7	0.9
16	Before	418	13.4	40.6	9900	20.7	15	10	7.2		14.3	0.5
	After	410	12.9	39.5	5600	23.5	13	12	7.1		16.4	0.4

と、ほぼ満足すべき臨床成績をあげることが出来た。

しかし本剤はグラム陽性菌に対しては全く抗菌力がないので十分に菌を検索して使用せねばならぬ煩わしさがある。他のグラム陽性菌有効薬剤との併用も考えられるが、グラム陽性菌、陰性菌両者に対し有効な抗生物質も多く存在することからも、種々問題点が残るものと考えられる。

細菌学的には16例中消失2例、不変4例、菌交代2例、不明8例と臨床的効果に比し消失率が低かったが、各症例毎の検出菌のMICを測定しておらず、また菌不明例が多いので今後検討すべき問題であろう。なお偶然かも知れないが *P. aeruginosa* の検出された4例ともに不変であった。このうち3例は慢性呼吸器感染症である。我々の臨床分離菌に対する抗菌力の検討結果では *P. aeruginosa* に対するMICは1.56~25 µg/mlであり、喀痰中濃度は1g、1時間点滴静注で0.12~2.1 µg/mlである²⁾ことを考え併せると、この細菌学的効果は基礎的検討成績を反映していると考えられる。しかしこの慢性呼吸器感

染症3例の臨床効果は2例有効、1例やや有効であったので1回1g1時間点滴静注、1日2回投与は臨床的には一応至適投与量と考えられるが、呼吸器感染症の *P. aeruginosa* を除菌するにはさらに投与量を増やすなど、今後さらに検討する必要があるものと考えられる。

本剤は副作用としては1例に臨床検査値異常を一時的に認めたのみで、ほとんど問題とすべき症例はなく、菌の検索を十分に、症例を選定して使用すれば有用な抗生物質であると考えられる。

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 antibiotics. *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, Carumonam (AMA-1080). 大阪, 1985

ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND CLINICAL STUDY OF CARUMONAM

KENTARO WATANABE, MASARU KOYAMA and FUKUO IJIMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

Antibacterial activity of carumonam (CRMN) was examined against 25 strains of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa* and compared with those of aztreonam (AZT), another monocyclic β -lactam slightly different in structure, using an inoculum size of 10^6 CFU/ml. Neither drug proved active against *S. aureus*, while both exerted excellent antibacterial effects on other Gram-negative bacteria, though their effects on all species were not comparable.

CRMN was generally administered in a dosage of 1g twice daily by i.v. drip infusion to 16 patients: 13 with respiratory tract infection (8 with pneumonia, 4 with secondary infection of the bronchiectasis and another with DPB) and 3 patients with urinary tract infections. The clinical response was good in 10, fair in 1 and poor in 2 of the 13 patients with respiratory tract infections, and good in 2 and poor in 1 of the patients another with chronic urinary tract infection. The bacteriological response was eradicated in 2, unchanged in 4, replaced in 2, and unknown in 8: i.e., slightly disappointing, as compared with the clinical response.

No clinical adverse reactions were observed. Abnormalities in laboratory findings were observed in one patient, namely, elevation of BUN, S-GOT, S-GPT.

These results suggest that CRMN is a useful antibiotic in treating infections caused by Gram-negative bacteria, accompanied by a low incidence of side effects.