

## Carumonam に関する臨床的検討

小林芳夫・北川泰久・小花光夫・富永毅彦\*・藤森一平\*\*

川崎市立川崎病院内科 (\*: 現 慶応義塾大学内科, \*\*: 現 大口東総合病院内科)

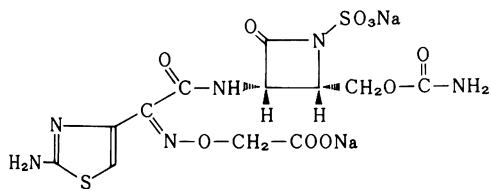
肺炎 1 例, 慢性腎盂腎炎の増悪 4 例, 急性腎盂腎炎 3 例の計 8 例に新しく開発された monobactam 系抗生剤である carumonam (CRMN) を投与した。投与量は 1 回 1 g を静注で 1 日 2 回, 肺炎例では 12 日間, 慢性腎盂腎炎の増悪例 4 例中 3 例および急性腎盂腎炎の 3 例には 7 日間投与した。1 例の慢性腎盂腎炎の増悪例では CRMN 1 g を 1 日 3 回 7 日間投与した。投与症例は 25 歳から 84 歳までの女性 7 例と, 77 歳の男性 1 例であった。

これら 8 例の投与症例中, 肺炎 1 例および尿路感染症 7 例の全例が臨床的に有効であった。細菌学的評価では, 原因菌か否か不明であるが, 肺炎例では投与前の *Haemophilus influenzae* は投与後消失した。慢性腎盂腎炎の増悪 4 例では 3 例においては原因菌の消失をみたが, *Pseudomonas* 属を原因菌とする 1 例で *Enterococcus* に菌交代をみた。また 3 例の急性腎盂腎炎でも 2 例に菌消失をみたが, 1 例で *Enterococcus* に菌交代をみた。臨床的な副作用としては肺炎例で本剤によるものと考えられる発疹をみたが, 投与中止後消失した。他に副作用を認めず, また本剤によると考えられる臨床検査値の異常は認められなかった。

Carumonam (CRMN) は武田薬品工業株式会社で開発された monobactam 系抗生剤で, Fig. 1 に示したような化学構造式を有する薬剤である<sup>1)</sup>。本剤は腸内細菌, *Pseudomonas* 属および *Haemophilus* 属といったグラム陰性桿菌 (gram negative rod: GNR) に対し *in vitro* において抗菌活性を示し, その抗菌力は菌種により差はあるものの, すでに本剤に先行し開発され臨床的検討が行われた aztreonam (AZT) とほぼ同様である<sup>2,3)</sup>。

本剤はこれら GNR による感染動物実験においても良好な治療成績が得られている<sup>2)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



そこで我々は今回こうした成績をふまえて本剤に対する臨床検討を行ったので, その成績を報告する。

## 対象と方法

投与対象は昭和 59 年 8 月から同年 11 月まで川崎市立川崎病院内科における入院患者 8 名である。これら 8 例の症例は Table 1 に示したが, 男性 1 例, 女性 7 例で女性が多く, 年齢は 25 歳から 84 歳までで, 平均年齢は 62.7 歳であった。

対象となった感染症の内訳であるが肺炎が 1 例, 尿路感染症 7 例であった。尿路感染症 7 例中 4 例が慢性腎盂腎炎, 3 例が急性腎盂腎炎であった。なお 4 例の慢性腎盂腎炎患者はいずれも膀胱留置カテーテル設置例であった。

投与量および投与方法であるが, CRMN 1 回 1 g を生食 20 ml に溶解し 1 日 2~3 回 bolus には静注投与した。投与期間であるが, 第 1 例の TO 例は 12 日間であったが, 残る 7 例は 7 日間であった。投与症例全例に初回投与前に CRMN 皮内反応を施行し, 全例陰性であった。なお CRMN 皮内反応陽性の為本剤の投与を見合わせた症例は 1 例もなかった。

## 効果判定の方法

細菌学的には菌の消長により消失, 減少, 不変, 菌交代の 4 段階のいずれかで判定した。臨床効果の

Table 1 Summary of patients treated with carumonam

No.	Case	Age	Sex	Infection Primary diseases	Isolated organism	Treatment		Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
						Dose (g × times/day)	Duration (days)			
1	T.O.	57	F	Pneumonia Hypertention	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	1 × 2	12	Eradicated	Good	(+)
2	M.M.	79	F	Chronic pyelonephritis Cerebral thrombosis	<i>E. aerogenes</i> ↓ (-)	1 × 2	7	Eradicated	Good	(-)
3	T.S.	77	M	Chronic pyelonephritis Thyroid carcinoma	<i>P. mirabilis</i> ↓ (-)	1 × 2	14	Eradicated	Good	(-)
4	M.M.	63	F	Chronic pyelonephritis D.M. Renal insufficiency Cerebral infarction	<i>Klebsiella</i> sp. <i>S. aureus</i> ↓ (-)	1 × 2	14	Eradicated	Good	(-)
5	E.M.	84	F	Chronic pyelonephritis Articular rheumatism	<i>Pseudomonas</i> sp. $\geq 10^5$ /ml ↓ <i>Enterococcus</i> sp. $\geq 10^5$ /ml	1 × 3	21	Replaced	Good	(-)
6	K.N.	44	F	Acute pyelonephritis	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Enterobacter</i> sp. $\geq 10^5$ /ml ↓ <i>Enterococcus</i> sp. $\geq 10^5$ /ml	1 × 2	14	Replaced	Good	(-)
7	S.S.	25	F	Acute pyelonephritis	<i>Micrococcus</i> sp. <i>Enterococcus</i> sp. $\geq 10^5$ /ml ↓ (-)	1 × 2	14	Eradicated	Good	(-)
8	H.K.	71	F	Acute pyelonephritis Parkinson's disease	<i>Klebsiella</i> sp. ↓ (-)	1 × 2	14	Eradicated	Good	(-)

判定では臨床症状の推移および理学的所見、臨床検査所見の推移により、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

### 副現象の検討

本剤投与に伴う臨床的副作用ならびに本剤が影響したと考えられる臨床検査値の異常変動につき検討を加えた。

### 成績

各症例の成績は Table 1 に、また投与前後の臨床検査値は Table 2 に一括して掲げたが、各症例ごとに臨床成績を述べる。

**第1例** TO例は59歳の女性で高血圧症にて川崎市立川崎病院に通院中の患者である。昭和59年9月6日咳嗽、喀痰を主訴として勤務先の医務室を受診、胸部レ線写真にて右下肺野の異常陰影を指摘され翌9月7日本院内科外来を受診、9月8日入院となった。入院時咳嗽および喀痰を認め、体温は37.2°Cで胸部レ線上下右肺野に浸潤陰影を認めた。赤沈値は1時間値31mmと亢進していた。白血球数は8500/mm<sup>3</sup>と正常範囲であったが、肺炎と診断CRMN 1gを1日2回静注投与した。翌9月10日より解熱、喀痰は消失、咳嗽も消失した。入院時より聴取していた右下肺野の湿性ラ音も9月12日には消失し経過順調であったが、9月18日より体部に発疹が出現し、9月20日より本剤の投与を中止した。9月21日の胸部レ線写真では右下肺野の陰影は消失し、肺炎に対しては有効と判定した。本症にみられた発疹は本剤によるものと考えられた。副作用に対する治療として抗アレルギー剤の点滴を施行し、9月28日には発疹の完全消失をみた。本剤投与前の喀痰より *Haemophilus influenzae* が検出され、投与終了後は常在菌叢のみで細菌学的には消失と判定されたが、本菌が起炎菌か否かは不明である。

**第2例** MM例は79歳女性で昭和55年8月18日脳血栓のため内科に入院、以後膀胱カテーテルを留置されている症例である。昭和59年8月31日38.2°Cの発熱を認め、翌9月1日には38.8°Cに上昇した。慢性腎盂腎炎の増悪と診断し、CRMN 1回1g1日2回投与を開始し、解熱傾向に入り9月5日には完全解熱を得た。9月7日にてCRMNの投与は打ち切った。これに加え検査値ではCRP 5+から2+への改善、赤沈値1時間値64mmから12mmと良好し、白血球数の変動はなかったが、有効と判定した。また投与前施行した検尿では膿尿を認め、尿培養検査では *Enterobacter aerogenes* が10<sup>5</sup>/ml以上

検出され、投与後膿尿の改善と、細菌の消失が認められた。本菌が原因菌と考えられ、細菌学的効果は消失と判定した。

**第3例** TS例は77歳の男性で、昭和59年7月14日より甲状腺癌のため入院中の患者で、入院来膀胱カテーテル留置の症例である。9月7日38°Cの発熱を認めCRMN 1回1g1日2回の投与を開始した。翌日より解熱し9月13日にて投与を中止した。投与前の尿培養検査では *Proteus mirabilis* が10<sup>5</sup>/ml以上検出され、また膿尿を認め、本菌による慢性腎盂腎炎の増悪と診断した。投与前後により白血球数に変動は認められなかったが、膿尿の著明な改善、CRP #から+への良好化、赤沈値1時間値35mmから23mmへの改善により臨床効果は有効と判定した。また投与終了後の尿培養検査はいずれも陰性で、細菌学的効果は菌消失と判定した。

**第4例** MM例は63歳の女性で昭和57年12月より脳梗塞にて入院中の患者で、膀胱カテーテル留置例であるが、昭和59年9月20日より38.6°Cの発熱を認め以後38°C台の発熱が持続、尿培養検査では *Klebsiella* 属および *Staphylococcus aureus* が複数で10<sup>5</sup>/ml以上検出された。9月26日よりCRMN 1回1g1日2回静注投与を開始し、9月28日より完全解熱を得た。10月2日にてCRMNの投与は打ち切った。投与前のCRPは4+、赤沈値は1時間値136mmであった。投与後膿尿の著明な改善と、細菌尿消失、CRP 2+への良好化がみられ、白血球数に変動なく、赤沈値は投与後1時間値128mmと著変はなかったが、有効と判定した。本例ではいずれが原因菌かあるいは両者が原因菌かは断定しかねるが一応複数菌感染症と考えた。これら検出菌は投与終了後消失しており、細菌学的効果は消失と判定した。

**第5例** EM例は84歳の女性で慢性関節リウマチにて入院中の膀胱カテーテル留置例であるが、昭和59年11月8日より37°C台の微熱が出現し翌11月9日には40°Cの高熱となった。尿培養では *Pseudomonas* 属が10<sup>5</sup>/mm以上検出され、原因菌と考えられた。CRMN 1回1g1日3回投与を施行し、翌日より解熱傾向に入り11月13日には完全解熱を得、11月15日にてCRMNの投与を打ち切った。投与前の白血球数15600/mm<sup>3</sup>は投与後9600/mm<sup>3</sup>と正常化し、CRPは#より+と良好化した。赤沈値は1時間値投与前10mm、投与後15mmで著変はなかったが、膿尿の消失をみた。臨床効果は有効と判定した。投与後は *Enterococcus* が10<sup>5</sup>/ml以上検出され、細菌学的には菌交代と判定した。

第6例から第8例までの3症例は、25歳から71

Table 2 Laboratory findings before and after administration of carumonam

Case No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	ALP (IU)	T.Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	380	12.6	37.6	8500	0	0	64	31	5	28	15	9	126	0.5	13.0	0.7
	After	378	12.7	36.8	4300	0	0	62	34	4	27	16	1	117	0.5	14.0	0.8
2	Before	317	9.8	29.3	3700	0	0	70	25	5	19.7	11	1	155	1.46	4.4	0.7
	After	297	9.4	27.6	3400	0	0	56	39	5	20.4	10	1	159	1.26	4.4	0.6
3	Before	282	6.9	21.6	5800	0	0	76	21	3	34.9	12	6	144	0.2	36.9	1.0
	After	262	6.3	20.1	3600	0	0	60	32	6	27.8	13	8	128	0.2	34.0	0.9
4	Before	278	8.3	24.7	6300	0	0	73	24	3	32.3	19	4	96	0.3	48.6	1.3
	After	269	7.8	24.2	5800	0	0	68	29	3	37.7	24	17	121	0.3	48.6	1.4
5	Before	224	5.6	17.9	15600	0	0	94	3	3	21.4	20	14	79	0.3	17.8	1.3
	After	246	6.0	19.2	9600	0	0	88	12	0	24.2	17	15	84	0.3	17.1	1.2
6	Before	343	10.5	30.5	11900	0	0	73	22	5	60.4	144	144	228	0.9	11.4	0.6
	After	370	11.5	33.6	7400	0	0	63	29	5	71.8	96	97	175	0.5	7.1	0.6
7	Before	444	13.5	40.3	9400	0	0	68	24	8	35.4	17	6	95	1.0	15.9	0.9
	After	317	11.3	34.6	6900	0	0	63	31	6	64.7	8	6	109	0.6	10.5	0.7
8	Before	331	10.0	30.9	7600	0	1	74	21	4	31.2	15	11	177	0.5	10.4	0.6
	After	360	10.7	31.9	7900	0	0	72	21	7	51.0	16	13	144	0.3	11.8	0.6

歳までのいずれも女性で、細菌尿のみられた急性腎盂腎炎例である。CRMN 1回1g1日2回の静注7日間投与により臨床的効果は有効と判定した。細菌学的効果であるが、第6例のKN例では、投与前 *Pseudomonas* 属と *Enterobacter* 属が  $10^5$ /ml 以上検出された複数菌検出例であるが、投与後 *Enterococcus* が  $10^5$ /ml 以上検出され菌交代と判定した。第7例のSS例では *Enterococcus* と *Micrococcus* が  $10^5$ /ml 以上検出されたが、投与後消失、第8例のHK例では *Klebsiella* 属が  $10^5$ /ml 以上検出されたが、投与後消失しており、これら2例は細菌学的効果は消失と判定した。

以上の結果を総合すると、肺炎1例中1例有効、細菌学的には菌消失であり、慢性腎盂腎炎4例中4例有効、細菌学的には3例消失、1例菌交代、急性腎盂腎炎3例中3例有効、細菌学的には2例消失、1例菌交代であった。

副現象では臨床的副作用として1例に発疹を認めた以外には明らかな臨床的副作用は認めなかった。臨床検査値の異常変動としては第4例のHN例でクレアチニン値が投与前1.3 mg/dlが1.4 mg/dlと投与後変動がみられている。しかし本例では投与前の9月20日にもクレアチニン値は1.4 mg/dlであり、投与終了後10日目の10月12日でも1.4 mg/dlでさらに投与前よりBUN値は高値で、糖尿病性腎障害の存在は明らかであり、この異常変動が本剤によるものとは考え難い。他にも本剤によると考えられる臨床検査値の異常変動は認めなかった。

## 考 察

新しく開発された monobactam 系抗生剤 CRMN を肺炎1例、尿路感染症7例に使用し、8例全例臨床的に有効との良好な成績を得た。

本剤はその *in vitro* における抗菌スペクトルにより今後臨床的には GNR が主たる原因菌である尿路感染症に使用される頻度が高い事が予想される。事実今回の検討でも使用した8例中7例までが尿路感染症であった。また肺炎例は1例のみであり、この1例をもって種々の検討を行う事は不可能であり、この7例を中心に考察をすすめることとしたい。本剤と同系統の薬剤としてはすでに AZT が開発され、その臨床的検討は我々も行ったが<sup>4)</sup>、その成績では、検討した10例中急性気管支炎の2例を除く尿路感

染症は8例であった。これら8例中、急性膀胱炎の1例は無効、7例の慢性腎盂腎炎の増悪例のうち有効例は4例で必ずしも満足すべき成績とは言い難いものであった。しかし今回の CRMN の有効率は100%であり、しかも対象疾患の尿路感染症7例のうち4例は膀胱留置カテーテル設置の慢性腎盂腎炎の増悪例であった事は満足すべき成績であると言えよう。

また臨床的副作用として1例に発疹を認めたものの他に副作用は認めず、また本剤によると考えられる臨床検査値の異常変動も認めなかった事は、本剤が今後臨床的に広く使用される可能性の高い事を示唆するものと考えられる。

しかし、尿路感染症7例の細菌学的効果を見ると7例中2例で *Enterococcus* に菌交代を認めている。この成績は本剤の *in vitro* における抗菌力の成績からは予想されるものではあるが、この2例がカテーテル留置例であった事、ならびに AZT においても菌交代として *Enterococcus* を認めた事などを考慮すれば、*Enterococcus* が各種臨床検体より検出される頻度の増加が指摘され、臨床的に注目されている現在<sup>5)</sup> 今後本系統のような GNR にのみ抗菌スペクトルを有する薬剤の使用にあたっては十分な注意が払われるべきである。

いずれにしても今回の臨床的検討例は少数例に過ぎず、今後さらに症例を追加して本剤に対する臨床的評価は正しく下されるものと考えられる。

## 文 献

- 1) IMADA, A.; K. KITANO, M. MUROI & M. ASAI: Sulfazecin and isosulfazecin, novel  $\beta$ -lactam antibiotics of bacterial origin. *Nature* 289: 590~591, 1981
- 2) 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  $\beta$ -lactam antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 821~827, 1985
- 3) 三橋 進, 井上松久: 臨床分離菌に対する Azthreonam (SQ26, 776) の抗菌力. *Chemotherapy* 33 (S-1): 1~13, 1985
- 4) 小花光夫, 小林芳夫, 藤森一平: Azthreonam (SQ 26, 776) の内科領域における臨床的検討. *Chemotherapy* 33 (S-1): 395~398, 1985
- 5) 浦山京子, 稲松孝志, 島田 馨: 腸球菌, 抗生物質から化学療法の領域 1: 207~210, 1985

## CARUMONAM IN BACTERIAL INFECTION

YOSHIO KOBAYASHI, YASUHISA KITAGAWA, MITSUO OBANA,  
TAKEHIKO TOMINAGA and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki, Kanagawa

Eight patients with bacterial infections admitted to Kawasaki Municipal Hospital were given carumonam, a newly developed monocyclic  $\beta$ -lactam antibiotic, intravenously.

A 59 year-old female patient with suspected bacterial pneumonia was successfully treated with 2 g daily for 12 days.

Out of seven patients with urinary tract infections, four had chronic pyelonephritis and three had acute pyelonephritis. The organisms responsible in the four patients with chronic pyelonephritis were *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas* sp., respectively.

Of these four, three were successfully treated with 2 g daily and one cured with 3 g daily. Three patients with acute pyelonephritis due to *Pseudomonas* spp. with *Enterobacter* spp., due to *Micrococcus* spp. with *Enterococcus*, and due to *Klebsiella* spp., respectively, were successfully treated with 2 g daily. The duration of therapy for the seven patients with pyelonephritis was 7 days. *Enterococcus* was cultured from the urine of two out of the seven patients after carumonam treatment.

One patient with pneumonia developed a rash during the treatment, but no other adverse effects or abnormal changes in laboratory data were observed.