

Carumonam の臨床的検討

和田光一・森本隆夫・田崎和之・五十嵐謙一・荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

関根 理・薄田芳丸・青木信樹

信楽園病院内科

武田 元

長岡赤十字病院内科

新しいモノバクタム系の抗生素である carumonam を菌血症 2 例、呼吸器感染症 14 例、尿路感染症 2 例、肝、胆道系感染症 2 例、細菌感染を疑われた発熱例 1 例の 21 例に使用し、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値について検討した。

Carumonam は、点滴静注あるいは one shot 静注で使用し、1 日使用量は 0.5~6.0 g、使用日数は 2~40 日であった。臨床効果は、著効 2 例、有効 10 例、やや有効 3 例、無効 2 例、判定不能 4 例で、有効率は 70.6% であった。細菌学的効果は、原因と思われる細菌を分離した 13 例について検討し、菌消失 4 例、減少 5 例、不变 3 例、菌交代 1 例であった。

本剤使用による副作用は認めなかった。臨床検査値の異常は、1 例で GOT、GPT 上昇、1 例で GOT、GPT 上昇、白血球減少、好酸球增多を認めた。

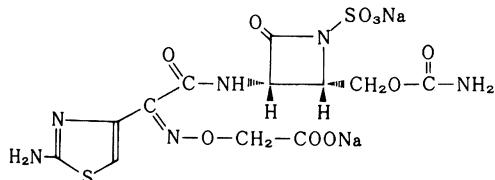
はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は、武田薬品で開発されたモノバクタム系の新しい抗生素であり、化学構造は Fig. 1 のとおりである。

本剤は、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力をもつとともに、各種 β -lactamase に対してきわめて安定である^{1,2)}。

我々は、CRMN を使用する機会をえたので、その臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の変動についての成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



I. 症例および方法

昭和 59 年 7 月から 60 年 8 月までの 13 カ月間ににおける新潟大学医学部付属病院第二内科、信楽園病院内科、長岡赤十字病院内科の入院患者のうち、菌血症 2 例、呼吸器感染症 14 例、尿路感染症 2 例、肝、胆道系感染症 2 例、細菌感染症を疑われた発熱例 1 例の 21 例を対象にして、CRMN を点滴静注あるいは one shot 静注で使用し、その効果と副作用について検討した。

患者の年齢は 21 歳から 92 歳までで、性別は男 13 例、女 8 例であった。これらの症例のうち、なんらかの基礎疾患有する症例は 15 例で、その内訳は気管支拡張症 2 例、陳旧性肺結核 2 例、腎不全 5 例、悪性腫瘍 2 例、膠原病 2 例、急性骨髓性白血病 1 例、線毛機能不全症候群 1 例、脳血管障害 1 例、Aspergilloma 1 例であった。

CRMN の使用量は、腎不全例で 1 日 0.5 g × 1, 1 g × 1 で、その他の症例では 1 日 1 g × 2, 2 g × 2, 3 g × 2 であった。使用期間は、2~40 日、総使用量は、3~130 g であった。

効果の判定は、起炎菌の明らかな症例では細菌の

Table 1 Clinical results of carumonam

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Daily dose(g)	Route	Duration (days)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	S. M.	40	F	Sepsis	SLE	<i>E. coli</i> → (-)	2×2	d. i.	21	Eradicated	Excellent	None
2	O. F.	67	F	Sepsis	DM	<i>E. coli</i> → (-)	2×2	d. i.	19	Eradicated	Good	None
3	K. H.	65	M	FUO	CRF	(-) → (-)	1×1	i. v.	5	Unknown	Unknown	None
4	M. B.	68	M	Pneumonia	Aspergilloma	<i>E. coli</i> (++) → <i>E. coli</i> (+)	1×1	d. i.	16	Decreased	Fair	None
5	K. I.	22	M	Pneumonia	Ciliary insufficiency syndrome	<i>E. coli</i> (++) → Normal flora	2×2	d. i.	3.5	Eradicated	Fair	None
6	I. O.	55	M	Pneumonia	Malignant RA	<i>P. aeruginosa</i> (++) → <i>P. aeruginosa</i> (++)	1×2	d. i.	20	Decreased	Good	None
7	I. T.	66	M	Pneumonia		Normal flora → ND	1×2	d. i.	12	Unknown	Good	None
8	K. K.	92	M	Pneumonia		ND → ND	2×2	d. i.	9.5	Unknown	Good	None
9	E. H.	53	M	Pneumonia	Cancer of the gum	(-) → (-)	3×2	d. i.	20.5	Unknown	Good	None
10	K. K.	45	F	Pneumonia		(-) → Yeast like spore	2×2	d. i.	15	Unknown	Unknown	Eosinocyte WBC ↓ GOT-GPT ↑
11	S. S.	80	F	Pneumonia	Renal insufficiency	<i>A. anitratus</i> (+) <i>Enterobacter</i> sp. → ND	1×1	d. i.	7	Unknown	Good	GOT-GPT ↑
12	S. S.	61	M	Bronchiectasis + inf.	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>E. cloacae</i> (+) <i>E. coli</i> (++) → <i>P. aeruginosa</i> (+)	2×2	d. i.	7.5	Decreased	Poor	None
13	K. O.	40	F	Bronchiectasis + inf.	Bronchiectasis Cardiac insufficiency	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>S. aureus</i> (+) <i>K. pneumoniae</i> (+) → <i>P. aeruginosa</i> (++)	1×2 ↓ 2×2	d. i. ↓ d. i.	15.5 ↓ 5	Unchanged	Poor	None
14	H. I.	41	M	D. P. B.		<i>P. aeruginosa</i> (++) → <i>P. aeruginosa</i> (++)	2×2	d. i.	16	Unchanged	Good	None
15	T. K.	72	M	Old tuberculosis + inf.	CRF Old tuberculosis	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>S. marcescens</i> (++) <i>E. catarrhalis</i> (++) → <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>S. marcescens</i> (+)	1×1	i. v.	3	Decreased	Good	None
16	K. T.	72	M	Old tuberculosis + inf.	Old tuberculosis Pulmonary heart	<i>P. aeruginosa</i> (++) → <i>P. aeruginosa</i> (++) <i>A. anitratus</i> (+)	2×2	d. i.	5	Unchanged	Good	None
17	K. U.	21	F	Tonsillitis	AML	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>S. marcescens</i> (+) → GNF-GNR	2×2	d. i.	7	Eradicated	Good	None
18	A. A.	53	M	Cholecystitis		(-) → (-)	2×2 2×1	d. i. d. i.	25 15	Unknown	Unknown	None
19	S. M.	43	M	Liver abscess		<i>K. pneumoniae</i> → (-)	2×2	d. i.	15	Eradicated	Excellent	None
20	M. E.	55	F	Cystitis	Cerebral hemorrhage Acute renal insufficiency	<i>P. aeruginosa</i> (++) → <i>E. faecalis</i> (++) <i>S. aureus</i> (++)	0.5×1	i. v.	12	Replaced	Fair	None
21	M. K.	73	F	UTI	Chronic renal insufficiency Gastric cancer	<i>Candida</i> sp. (< 10 ³ /ml) → <i>Candida</i> sp. (< 10 ³ /ml)	0.5×1	i. v.	5	Unknown	Unknown	None

消失の有無を見た細菌学的效果と自他覚所見の改善度を見た2面から実施し、起炎菌不明の症例では自他覚所見の改善のみを見て行った。臨床効果については主治医の意見を採用し、著効、有効、やや有効、無効の4段階にわけて判定した。

副作用については、とくに発疹などのアレルギー反応と下痢などの消化器症状について注意深く観察し、その有無を確かめた。また、CRMNによると思われる臨床検査値（末梢白血球数、白血球分画、血小板数、S-GOT、S-GPT、アルカリリフォスファターゼ、血清総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、血清Na、K、Cl、尿蛋白）の異常の有無を、本剤使用前後の値を比較することにより確かめた。

II. 成 績

(1) 臨床効果および細菌学的効果

各症例についての概要はTable 1に示した。

1) 菌血症（症例1, 2, 19）

症例1はSLEの症例で、突然40°Cの発熱が出現し、血液培養の結果*Escherichia coli*が検出された。CRMN使用により3日目には下熱し、菌も消失し、著効であった。分離された*E. coli*に対するMICは、本剤は0.05 µg/mlと良好な抗菌力を有していた。本例は、過去にペニシリン、セフェム、テトラサイクリン使用で発疹が出現していたが、本剤使用では副作用を認めなかった。症例2は糖尿病の症例で、38°C台の発熱が続き血液培養の結果*E. coli*が検出された。本剤使用により7日後に除菌され、下熱し有効であった。症例19は、肝臓を感染巣とした菌血症の症例で、血液培養の結果*Klebsiella pneumoniae*が検出された。CRMN使用により3日目には下熱し、菌も消失し、著効であった。

2) 呼吸器感染症（症例4～17）

症例4, 5は、基礎疾患にAspergilloma、線毛機能不全症候群を有する症例で、とともに*E. coli*を起炎菌とした肺炎であった。本剤の使用により、それぞれ菌減少、消失を認めたが、喀痰量は減少せず、臨床効果はやや有効であった。症例6は、cefsulodin(CFS)が無効であった*P. aeruginosa*による肺炎であった。CRMN使用によっても*P. aeruginosa*は除菌されなかつたが、下熱を見て、有効であった。症例7, 8, 9は起炎菌不明の肺炎例でいずれも胸部X線上肺炎陰影の消失を認め、有効であった。症例10は、精査の結果間質性肺炎と判明し、効果判定不能

であった。症例11の肺炎は、胸部X線上肺炎陰影の改善を認め、有効であった。症例12, 13の気管支拡張症に伴った感染は、起炎菌が*P. aeruginosa*で、細菌学的効果にはいずれも菌の一部消失、減少を認めたが、呼吸困難はむしろ増悪し、無効であった。症例14のDPBは、*P. aeruginosa*は不变であったが呼吸困難は改善し、有効であった。症例15, 16の陳旧性肺結核に伴った感染は、起炎菌が*P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Branhamella catarrhalis*であった。細菌学的効果は、症例15は減少、症例16は不变であった。臨床効果は、ともに有効であった。症例17の扁桃炎は、基礎疾患が急性骨髓性白血病であったが、*P. aeruginosa*は除菌され、臨床効果も有効であった。なお本例は、cefmenoxime(CMX), minocycline(MINO)にアレルギーが認められたが、本剤では認められなかつた。

3) 肝、胆道系感染症（症例18, 19）

症例18は胆囊炎で、僧帽弁閉鎖不全の弁置換術後の症例で、多臓器不全があり、本剤使用は不適当であった。起炎菌は不明で、効果判定も不能であった。症例19についてはさきにのべた。

4) 尿路感染症（症例20, 21）

症例20は、脳出血後の腎不全例で、フォーレカテーテルが留置されていた。起炎菌の*P. aeruginosa*が、*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*に菌交代をおこし、臨床効果もやや有効にとどまった。分離された*P. aeruginosa*に対するMICは、CRMN, CFS, ceftazidime(CAZ)は1.56 µg/mlで、cefoperazone(CPZ)は12.5 µg/mlであった。症例21も、カテーテル留置例で、感染ははつきりせず、効果判定は不能であった。

5) 不明熱症例（症例3）

症例3は、慢性腎不全のため透析施行中不明熱が出現した。その後精査の結果、結核性リンパ節炎と判明したため、判定より除外した。なお本例は、ceftizoxime(CZX)に対しアレルギーが認められたが、本剤では認められなかつた。

以上21例を総括すると、細菌学的効果は、菌消失4例、減少5例、不变3例、菌交代1例、不明8例であった。臨床効果は、著効2例、有効10例、やや有効3例、無効2例、判定不能4例で、有効率は70.6%であった。

(2) 副作用および臨床検査値異常

副作用は全例で認められなかつた。

Table 2 Laboratory findings before and after administration of carumonam

Case No.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/ mm^3)	Neutro. (%)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	457	13.5	41.6	16,600	92.0	0	0	1.5	6.5	12.9	21	18	187	1.0	16	1.1
	After	378	11.3	34.1	4,400						25.0	19	12	122	0.6	11	0.7
2	Before	395	11.4	34.5	13,600	88	0	0	8	4	40.0	17	6	126	0.3	8.8	1.0
	After	359	10.0	31.5	5,200	48	2	1	44	5	38.1	10	5	110	0.3	0.2	0.9
3	Before	230	7.1	21.7	12,300						21.0	28	31	423	0.9	9	2.7
	After	240	7.1	22.6	13,600						21.9	17	10	229	0.8	56	7.1
4	Before	260	8.9	24.8	4,800	68	13	2	11	5	24.8	23	10	120	0.5	32	1.3
	After	319	10.8	30.8	6,100	75	0	4	11	8	26.9	17	7	141	0.5	35	1.3
5	Before	516	14.0	43.1	15,000	74	0	0	16	9	31.0	8	1	119	0.9	7	0.8
	After	496	14.1	41.8	26,800	76	0	0	15	8	50.8	16	5	164	0.9	8	0.7
6	Before	393	10.5	32.4	20,600	83	3	1	12	2	52.7	11	20	243	0.5	12	0.5
	After	459	11.7	36.3	16,100						55.0	8	9	303	0.5	16	0.5
7	Before	413	12.4	36.8	6,400	84	6	0	5	5	18.8	22	16	107	0.4	11.4	1.0
	After	411	12.5	38.0	3,900	64	3	0	26	7	28.8	16	9	122	0.4		
8	Before	378	11.6	36.4	4,700	76	0	0	19	5	13.8	64	34	207	22.3	1.1	
	After	325	10.0	31.6	7,300						40.4	27	7	124	21.9	0.9	
9	Before	371	12.3	37.4	8,600	79	5	0	10	6	12.1	18	11	157	0.8	9.8	1.0
	After	406	12.8	40.2	8,200	37	3	0	51	9	17.4	16	22	158	0.9	11.6	0.8
10	Before	459	10.9	36.5	5,600	55	3	1	38	3	20.8	17	6	270			
	After	466	11.1	36.8	2,900	29	8	0	57	6	13.3	53	42	179	0.4	10.1	0.8
11	Before				9,300	80	4	0	6	10	24.5	11	2	174	0.4		
	After				7,500	86	0	0	12	2	27.0	66	83	250			
12	Before	451	13.5	41.3	7,500						30.3	15	1	194	0.5	9	0.9
	After	411	12.5	37.3	6,900						45.8	12	5	186	0.4	5	0.9
13	Before	539	9.2	38.0	14,200	78	3	0	12	7	67.9	28	12	199	0.4	8	0.4
	After	505	8.0	34.0	9,900	83	1	1	5	10	58.1	9	9	216	0.3	7	0.1
14	Before	474	14.0	42.0	8,500						31.2	15	4	185	0.9	13	1.1
	After																
15	Before	328	9.3	30.4	7,500						33.2	28	20	123	0.9	19	4.1
	After	284	8.1	26.4	7,600						32.7	18	16	76	0.8	26	4.5
16	Before	384	12.2	39.0	7,800	81	1	1	10	7	19.4	14	8	92	0.2	9	0.4
	After	454	14.8	48.0	8,200	85	0	1	6	8	26.1	15	11	119	0.5	12	0.4
17	Before	249	7.8	22.9	10,400	2	0	66*	31	1	5.3	21	29	223	1.9	12	0.6
	After	235	7.3	21.3	42,300	1	1	77*	21	0	4.4	13	8		2.9	18	0.6
18	Before	325	10.0	31.0	22,100						41.5	57	68	392	5.9	63.2	3.0
	After	519	15.3	47.5	24,400						23.9	81	68	272	12.7	89.8	3.0
19	Before	445	13.4	39.5	11,100	90	0	0	7	3	17.5	56	46	265		28.6	2.5
	After	478	14.2	44.2	3,900	47	7	1	39	6	29.1	32	30	231	0.5	12.7	1.0
20	Before	253	7.2	22.9	8,600	54	6	0	38	2	39.5	12	4	130	0.5	68	4.5
	After	303	8.5	26.8	9,200	51	3	40	2	45.9	12	6	128	0.6	17	1.3	
21	Before				5,400	70	3	1	19	7	15.4	34	10	159	0.3		
	After				8,000	75	5	2	8	10	13.3	26	10	184			

* Blastocyte

臨床検査値異常は、症例 10 で GOT, GPT 軽度上昇、白血球減少、好酸球增多を認めたが、使用中止後正常値となった。症例 11 でも GOT, GPT の軽度上昇を認めた (Table 2)。

III. 考 察

CRMN は、*Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*などのグラム陰性菌に良好な抗菌力を有する^{1,2)}。今回我々は、グラム陰性菌感染症を中心に 21 例の感染症に CRMN を使用し、臨床的検討を行った。

菌血症の 3 例は、基礎疾患として SLE、糖尿病、肝膿瘍を有していたが、起炎菌は、*E. coli*, *K. pneumoniae* で、除菌されていた。グラム陰性菌の菌血症に対して、本剤は十分な効果が期待される。

呼吸器感染症 14 例の検討では、有効 9 例、やや有効 2 例、無効 2 例、判定不能 1 例で、有効率は 69.2 % であり、新薬シンポジウムにおける呼吸器感染症の有効率 60.4%¹⁾ とほぼ同等の成績であった。起炎菌で検討すると、*E. coli*, *S. marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *K. pneumoniae*, *B. catarrhalis* は、いずれも消失あるいは減少していた。*P. aeruginosa* は、消失 1 例、減少 3 例、不变 3 例であった。*P. aeruginosa* による呼吸器感染症は難治性であることが多い。CRMN は、*P. aeruginosa* に強い抗菌力をもつため、今後慢性気道感染症などに効果が期待される。

尿路感染症は、今回は 2 例しか検討しなかったため評価できないが、症例 20 は起炎菌の *P. aeruginosa* が、*E. faecalis* と *S. aureus* に菌交代をおこしていた。本剤はグラム陽性菌に対して抗菌力が弱いため、このような結果となったのであろうが、今後本剤を使用するにあたって気になる点である。

21 例全体の臨床有効率は 70.6% であった。これは新薬シンポジウムの内科領域における CRMN の有

効率 65.2%¹⁾ よりよい成績であった。

副作用は、1 例も認めなかった。臨床検査値異常は、2 例で GOT, GPT の上昇を認めたが、いずれも 53~66 U/L の軽度上昇であった。症例 1, 3, 17 は、他の β -lactam 系抗生剤で発疹などのアレルギー反応を認めたが、本剤使用では認めなかった。一般に、 β -lactam 系抗生剤でアレルギー反応を認めた場合、ペニシリン、セフェム剤は使用しにくく、治療に苦慮することが多いが、本剤が他の β -lactam 系抗生剤と交叉アレルギーを有さないとすると、非常に貴重な抗生剤となるであろう。この点については、今後なお検討が必要である。

現在、菌血症、呼吸器感染症、尿路感染症の起炎菌はグラム陰性菌が多いので、グラム陰性菌に対し良好な抗菌力をもつ CRMN の効果が期待される。とくに本剤は、*P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を有するので、慢性気道感染症、複雑性尿路感染症では使用しやすい抗生剤であろう。しかし、本剤はグラム陽性菌に対しては無効である。したがって、起炎菌不明の症例などに本剤を乱用することは危険である。また、本剤使用中にはグラム陽性菌（とくに、*E. faecalis*, *S. aureus* など）への菌交代にも気をつけなければならない。

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) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONOGI, 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 Chemoth.* 27: 821~827, 1985

CLINICAL STUDY OF CARUMONAM

KOICHI WADA, TAKAO MORIMOTO, KAZUYUKI TAZAKI,

KENICHI IGARASHI and MASAAKI ARAKAWA

Second Department of Internal Medicine,

School of Medicine, Niigata University, Niigata

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and NOBUKI AOKI

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital, Niigata

HAZIMU TAKEDA

Department of Internal Medicine, Nagaoka Sekijuji Hospital, Nagaoka, Niigata

Carumonam, a new monobactam antibiotic, was administrated to 2 patients with bacteremia, 14 with respiratory tract infection, 2 with urinary tract infection, 2 with liver and biliary tract infection, and 1 with fever of unknown origin. The patients received the drug for 2 to 40 days in a dose of 0.5~6.0 g/day.

Clinical effects were excellent in 2 cases, good in 10, fair in 3, poor in 2, and undetermined in 4, showing an efficacy rate of 70.6%.

As to abnormal laboratory findings possibly related to this drug, slight abnormality in liver function tests was observed in two cases, and slight leukopenia and eosinophilia in one. No side effects were found.