

## 高齢者における Carumonam の臨床的検討

鈴木幹三・足立 暁・山本和英・岸本明比古・山本俊幸

名古屋市厚生院内科

新しい単環性 $\beta$ -ラクタム抗生物質 carumonam を高齢者における感染症 25 例に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。疾患の内訳は呼吸器感染症 22 例（肺炎 16 例，下気道感染症 6 例），尿路感染症 2 例，不明熱 1 例であった。その結果，有効 11 例，やや有効 10 例，無効 4 例で，有効率 44%，やや有効以上の有効率 84% であった。細菌学的効果では，*Pseudomonas aeruginosa* 4 株中消失 2 株，減少 1 株，不変 1 株，*Klebsiella pneumoniae* 2 株，*Proteus mirabilis*，*Serratia marcescens*，*Escherichia coli* 各 1 株は菌消失したが，*Pseudomonas cepacia* 1 株は *Enterococcus faecalis* に菌交代し，また投与後 *Staphylococcus aureus* 2 株が検出された。副作用は発疹 1 例，臨床検査値の異常は白血球減少 2 例，好酸球増多 1 例，GPT と ALP 上昇 1 例がみられたが，いずれも本剤投与と中止後軽快した。したがって carumonam は菌種を選択して使用すれば高齢者に対しても有用な抗生物質と考える。

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は武田薬品工業株式会社が開発した単環性 $\beta$ -ラクタム抗生物質 sulfazecin の基本骨格を種々化学修飾することによって得られた新しい注射用抗生物質であり，*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して既存の $\beta$ -ラクタム系注射剤より強い抗菌力を示し，各種 $\beta$ -ラクタマーゼに対しきわめて安定で， $\beta$ -ラクタマーゼ誘導もきわめて低い<sup>1)</sup>。

今回，この CRMN を高齢者における感染症に使用し，その臨床効果および副作用を検討した。

## I. 対象患者

対象患者は，昭和 59 年 11 月から昭和 60 年 6 月までに当科に入院した 63 歳から 94 歳までの高齢者（平均 82 歳）25 例（男 12 例，女 13 例）である。疾患の内訳は，呼吸器感染症 22 例（肺炎 16 例，下気道感染症 6 例），尿路感染症 2 例，不明熱 1 例である。基礎疾患は脳血管障害後遺症，老年痴呆，肺気腫などからみられた。起炎菌は，*P. aeruginosa* 3 例，*Escherichia coli*，*Serratia marcescens*，*Pseudomonas cepacia* 各 1 例，*Klebsiella pneumoniae* + *Proteus mirabilis*，*K. pneumoniae* + *P. aeruginosa* 各 1 例で，起炎菌不明は 17 例であった (Table 1)。

## II. 研究方法

CRMN の投与は，皮内反応陰性を確認したうえ行い，1 g を 1 日 2 回，生理食塩水 100 ml またはソリタ T 3 液 200 ml に溶解し 60 分で点滴静注，あるいは 1 回 0.5 g，1 日 2 回，塩酸メピバカイン 3 ml に溶解し筋注した。投与日数は 3～15 日（平均 9.9 日），投与総量は 5～30 g（平均 15.5 g）であった。本剤投与中は他の抗生物質の併用はしなかった。

治療効果判定は，下記の判定基準に従った。

著効：薬剤投与 3 日以内に明らかに解熱し，1 週以内に CRP を含めた炎症所見が消失したものの。

有効：1 週以内に解熱し，CRP を含めた炎症所見が改善したものの。

やや有効：解熱傾向は認められるが，1 週間後も完全に 37°C 以下にならず，CRP を含めた炎症所見の改善が少ないものの。

無効：解熱傾向はなく，薬剤投与を持続しても発熱，その他の所見に何ら改善が得られなかったものの。

副作用に関しては，発熱，発疹などの臨床症状，血液像，血小板数，肝・腎機能などを CRMN 投与の前後で観察した。

Table 1-1 Clinical effect of carumonam

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (g × time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
1	E. O.	92	M	Pneumonia	Anemia	Not examined Not examined	1 × 2	d.i.	9	Poor	Eos. 17%
2	M. K.	81	M	Pneumonia	Dementia	Not examined Not examined	0.5 × 2	i.m.	9	Good	WBC 3100
3	T. K.	82	F	Pneumonia	Esophageal hiatus hernia	Not examined Not examined	1 × 2	d.i.	10	Good	
4	S. T.	78	M	Pneumonia	Dementia	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (a few)	1 × 2	d.i.	15	Fair	
5	K. K.	84	F	Pneumonia	Arteriosclerosis	Not examined Not examined	0.5 × 2	i.m.	14	Fair	
6	C. O.	90	F	Pneumonia	Heart failure	Normal flora <i>S. aureus</i> (+)	1 × 2	d.i.	14	Fair	
7	T. N.	81	F	Pneumonia	Chorea	Normal flora Not examined	0.5 × 2	i.m.	14	Good	
8	T. S.	75	F	Pneumonia	Dementia	Normal flora Not examined	1 × 2	d.i.	3	Poor	
9	T. E.	81	M	Pneumonia	CVD	Normal flora (-)	1 × 2	d.i.	13	Fair	
10	N. H.	63	M	Pneumonia	CVD	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (#)	1 × 2	d.i.	4	Poor	WBC 3300
11	K. N.	74	M	Pneumonia	Parkinsonism	Not examined Not examined	1 × 2	d.i.	12	Poor	
12	S. I.	81	M	Pneumonia	Bronchial asthma	Normal flora Not examined	1 × 2	d.i.	6	Good	Eruption
13	K. O.	75	M	Pneumonia	CVD	Not examined Not examined	0.5 × 2	i.m.	14	Good	

CVD : Cerebral vascular disease, RTI : Respiratory tract infection, UTI : Urinary tract infection, Causative organism : Before treatment  
After treatment

Table 1-2 Clinical effect of carumonam

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (g x time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
14	M. K.	81	M	Pneumonia	Dementia	Not examined Not examined	0.5 x 2	i.m.	11	Good	
15	M. K.	82	M	Pneumonia	Dementia	<i>P. aeruginosa</i> (#) (-)	0.5 x 2	i.m.	10	Good	
16	H. K.	81	F	Pneumonia	Old pulm. tbc	Normal flora Normal flora	0.5 x 2	i.m.	7	Good	
17	M. K.	79	M	RTI	Parkinsonism	<i>P. aeruginosa</i> (#) <i>K. pneumoniae</i> (+) <i>S. aureus</i> (#)	1 x 2	d.i.	11	Fair	
18	W. I.	75	F	RTI	CVD Emphysema	<i>K. pneumoniae</i> (+) <i>P. mirabilis</i> (+) (-)	1 x 2	d.i.	14	Fair	
19	S. O.	89	F	RTI	Bronchiectasis	Normal flora Normal flora	1 x 2	d.i.	11	Good	
20	K. T.	93	F	RTI	Arteriosclerosis	Normal flora (-)	1 x 2	d.i.	8	Fair	
21	F. I.	94	F	RTI	Emphysema	Normal flora Normal flora	0.5 x 2	i.m.	7	Fair	
22	K. M.	91	M	RTI	Anemia Liver function abnormality	<i>S. marcescens</i> (#) (-)	1 x 2	d.i.	10	Fair	
23	J. T.	83	F	UTI	CVD	<i>E. coli</i> (#) (-)	0.5 x 2	i.m.	5	Good	GPT 42 ALP 21
24	M. S.	75	F	UTI	Renal function abnormality	<i>P. cepacia</i> (#) <i>E. faecalis</i> (+)	0.5 x 2	i.m.	7	Fair	
25	H. M.	78	F	FUO	CVD	(-) (-)	0.5 x 2	i.m.	10	Good	

CVD : Cerebral vascular disease, RTI : Respiratory tract infection, UTI : Urinary tract infection, FUO : Fever of unknown origin, Causative organism : Before treatment  
After treatment

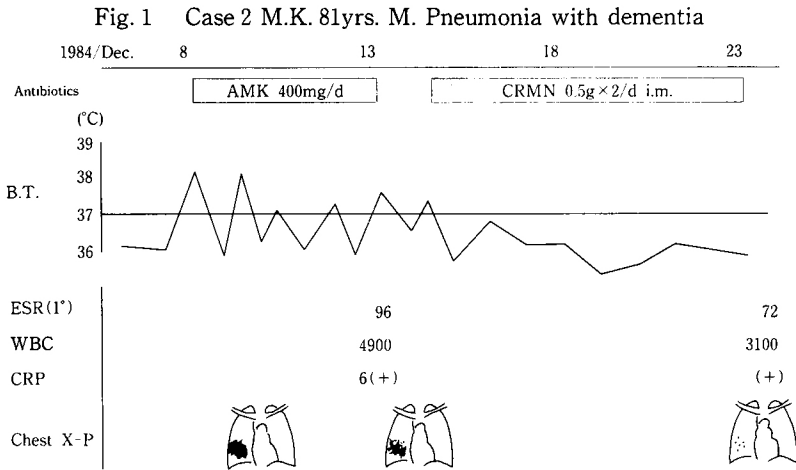
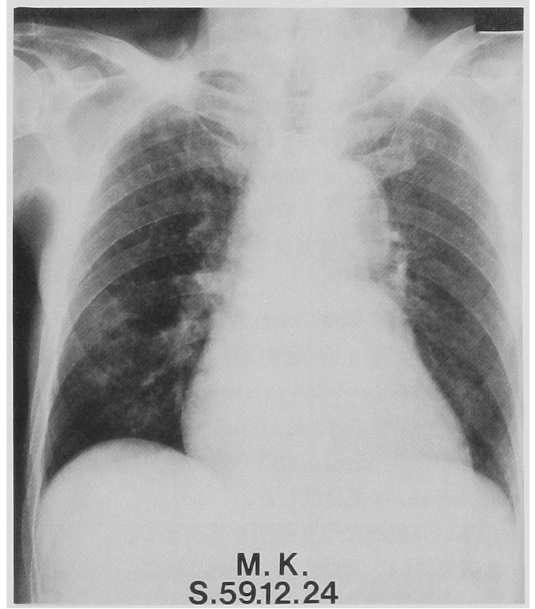
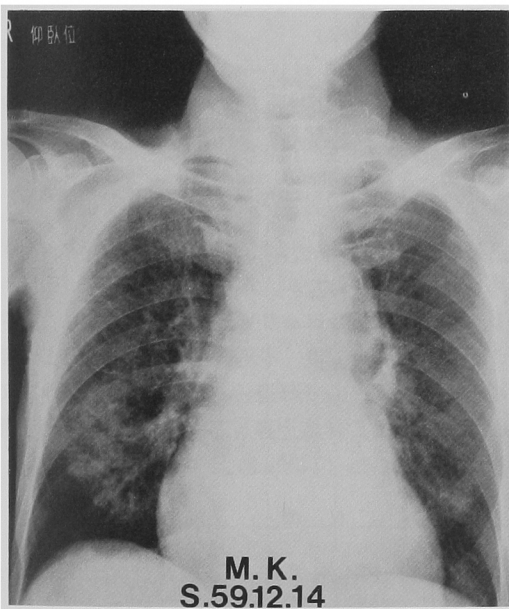


Fig. 2 Chest X-P before administration of carumonam

Fig. 3 Chest X-P after administration of carumonam



III. 臨床成績

1. 呼吸器感染症

Table 1 に示すように、肺炎 16 例のうち有効 8 例、やや有効 4 例、無効 4 例で、有効率 50%であった。下気道感染症 6 例では有効 1 例、やや有効 5 例で、有効率 16.7%であった。

細菌学的効果では、*P. aeruginosa* 3 例中 1 例 (症例 15) は菌消失、1 例 (症例 4) は菌減少、1 例 (症例 10) は不変で、*S. marcescens* 1 例 (症例 22) は菌消失、*K. pneumoniae* + *P. mirabilis* 1 例 (症例

18) は菌消失、*K. pneumoniae* + *P. aeruginosa* 1 例 (症例 17) は、*Staphylococcus aureus* に菌交代した。また、症例 6 では投与後 *S. aureus* が検出された。

以上、呼吸器感染症 22 例における治療成績は、有効 9 例、やや有効 9 例、無効 4 例で、有効率 40.9%であった。

以下に有効例につき症例を呈示する。

症例 2 M.K. 81 歳、男、肺炎 (Fig. 1)

基礎疾患に老年痴呆を有し入院中であったが、昭和 59 年 12 月 8 日に誤嚥し 38.2°C の発熱が出現、胸部 X 線で

Table 2 Overall clinical efficacy of carumonam

Diagnosis	Clinical effect	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
	Pneumonia			8	4	4
RTI			1	5		6
UTI			1	1		2
FUO			1			1
Total			11	10	4	25

Efficacy 11/25(44%)

右下野に陰影を認め、誤嚥性肺炎と診断した。喀痰を認めず起炎菌は決定できなかった。痴呆のため点滴静注が困難であり、同日より amikacin (AMK) 200 mg を1日2回筋注を開始し、6日間使用したが解熱せず、胸部X線所見も改善しなかった (Fig. 2)。AMK 無効と考え、12月15日より CRMN 0.5 g 1日2回筋注を開始したところ、翌日には解熱、本剤の9日間の使用により胸部X線所見も改善し (Fig. 3)、有効と判定した。軽度の白血球減少がみられたが、本剤投与中止後軽快した。

## 2. 尿路感染症

尿路感染症2例はいずれも留置カテーテル非使用例であり、有効1例(症例23)、やや有効1例(症例24)であった。

細菌学的効果では、*E. coli* の1例(症例23)は菌消失したが、*P. cepacia* の1例(症例24)は *Enterococcus faecalis* に菌交代した。

以下に有効例につき症例を呈示する。

### 症例 23 J.T. 83歳、女、尿路感染症

昭和60年5月16日38.2°Cの発熱および膿尿が出現し、尿培養で *E. coli* を10<sup>6</sup>/ml 認め尿路感染症と診断した。脳血管障害後遺症のため寝たきりで血管確保が困難なため、同日より CRMN 0.5 g 1日2回筋注を開始、本剤の5日間の使用により解熱、*E. coli* は菌消失し、有効と判定した。投与後GPT、ALPの軽度上昇を認めたが、本剤投与中止後軽快した。

## 3. 不明熱

症例25は、基礎疾患に脳血管障害後遺症を有し寝たきりであったが、昭和60年5月28日突然40.2°Cの発熱が出現し、菌血症を疑い、同日より静注が困難なため、CRMN 0.5 g 1日2回筋注を開始したと

ころ、翌日には解熱、本剤の10日間の使用により軽快し、有効と判定した。なお、血培は陰性で感染巣は決定できなかった。

以上高齢者における感染症25例におけるCRMNの治療成績は、有効11例、やや有効10例、無効4例で、有効率44%、やや有効以上の有効率84%であった (Table 2)。

## 4. 副作用

臨床症状では、症例12で本剤6日間投与後に体幹部に発疹がみられたが、本剤の中止およびグリチルリチン製剤の投与により4日後に軽快した。生化学および血液検査では、本剤投与後に症例1で好酸球増多、症例2、10で軽度の白血球減少、症例23でGPTとALPの軽度上昇がみられたが、いずれも無処置で軽快した (Table 3)。

## IV. 考 按

モノバクタム剤であるCRMNは、*Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *S. marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は cefsulodin および ceftazidime と同程度である。 $\beta$ -ラクタマーゼにきわめて強い抵抗性を示し、他の $\beta$ -ラクタム剤耐性菌にも抗菌力を有する。また、 $\beta$ -ラクタマーゼ誘導作用がきわめて弱い<sup>1)</sup>。しかし、グラム陽性球菌と嫌気性菌にほとんど抗菌力を示さないという点で、従来の $\beta$ -ラクタム剤とは明らかに異なる。抗菌機序、体内動態、副作用などの点では、従来の $\beta$ -ラクタム剤と何ら変わりがない。また化学構造上、他の $\beta$ -ラクタム剤との交差

Table 3-1 Laboratory findings before and after carumonam therapy

No.	Case	RBC ( $\times 10^6$ )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Plat. ( $\times 10^4$ )	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	ALP (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	E. O.	265	8.7	15900	4	26.1	20	12	8.8	31.7	1.2
	A	250	8.3	13200	17	27.5	20	9	7.2	15.4	0.9
2	M. K.	327	10.7	4900	3	12.0	16	17	8.2	15.3	1.1
	A	321	10.4	3100	3	29.8	28	17	10.8	17.6	0.9
3	T. K.	425	9.3	9200	0	34.7	17	7	15.4	15.1	1.1
	A	368	8.0	4400	0	53.6	9	4	11.2	14.8	0.9
4	S. T.	331	9.2	7400	0	27.9	33	26	16.5	21.3	0.8
	A	350	9.2	5100	0	37.8	33	21	18.8	18.5	0.8
5	K. K.	346	11.2	7200	0	38.5	25	15	15.8	20.9	
	A	323	10.1	3800	0	21.6					
6	C. O.	414	12.7	12000	0	14.1	16	9	9.4	21.8	0.4
	A	356	10.8	5700	0	18.4	17	11	7.5	16.5	1.1
7	T. N.	329	10.0	12600	0	20.3	30	21	4.4	18.8	1.0
	A	322	9.6	5800	0	39.5	19	12	4.4	15.2	0.8
8	T. S.	386	11.6	11900	1	19.6	13	6	7.5	27.9	1.3
	A	320	9.5	7400	0	31.8	17	9	4.4	15.5	1.5
9	T. E.	393	11.6	8200	0	34.1	20	8	9.3	12.9	1.0
	A	425	12.2	12400	0	34.4	14	6	7.0	10.5	
10	N. H.	388	10.5	3700	0	37.2	24	33	7.0	12.6	0.8
	A	370	9.7	3300	0	34.3	21	17	6.1	22.2	0.7
11	K. N.	369	11.8	7600	0	33.4	32	44	10.5	16.2	1.0
	A	343	10.4	8100	0	36.4					
12	S. I.	482	13.7	18900	0	20.0	18	7	5.8	46.8	1.9
	A	457	13.1	4800	0	24.8	14	9	5.9	13.8	1.3
13	K. O.	452	12.2	17000	0	40.0	28	21	8.1	27.7	1.2
	A	369	10.0	10800	0	54.7	17	18	10.7	16.5	1.2

B : Before, A : After

Table 3-2 Laboratory findings before and after carumonam therapy

No.	Case	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Plat. ( $\times 10^7$ )	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	ALP (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
14	M. K.	333	10.7	16000	0	15.4	25	16	8.4	21.3	0.9
	A	327	10.3	5000	2	20.9					
15	M. K.	349	11.0	6500	2	18.9	22	12	7.3	20.5	1.0
	A	330	10.2	5200	1	19.8	18	11	7.8	22.6	1.1
16	H. K.	343	9.2	6000	1	49.4	12	15	6.5	17.5	0.9
	A	366	9.7	6800	1	51.9	13	8	7.4		0.9
17	M. K.	439	13.1	5200	0	19.1	35	26	10.4	13.4	1.0
	A	444	13.0	12500	0	18.2	23	14	9.9	13.5	0.9
18	W. I.	376	12.0	8300	2	12.7	24	14	8.2	23.2	1.2
	A	317	10.1	4500	1	17.8	14	11	8.3	14.5	0.9
19	S. O.	356	11.6	8500	0	16.6	25	25	6.8	10.9	1.3
	A	360	11.5	4000	2	32.1	17	8	8.6	18.4	1.2
20	K. T.	318	9.9	7000	0	20.2	13	6	5.9	20.3	1.3
	A	312	9.7	7800	1	29.7	11	5	5.0	21.9	1.2
21	F. I.	414	13.4	4300	0	12.0	21	11	10.5	16.4	1.0
	A	374	12.3	3700	1	14.5	24	10	9.3	17.4	1.1
22	K. M.	306	9.7	15300	1	12.8	38	76	6.9	25.0	0.9
	A	266	8.1	13900	5	25.4	44	83	6.8	17.8	0.8
23	J. T.	351	10.2	4300	3	18.7	20	16	8.4	24.5	1.4
	A	329	9.6	9600	1	26.1	36	42	21.0	20.3	
24	M. S.	333	10.0	4200	3	28.7	21	18	7.9	24.7	1.9
	A	369	11.1	4500	4	26.2	16	11	6.8	27.5	1.9
25	H. M.	376	11.8	17600	0	17.6	22	31	6.9	24.8	1.0
	A	372	11.6	5100	1	30.5	22	19	7.3	20.1	0.9

B : Before, A : After

耐性は少ない<sup>2)</sup>。

細菌感染症の治療に、今日最も広く使用される薬剤はペニシリン系、セファロスポリン系などのβ-ラクタム抗生物質である。重症または難治性感染症の場合は、第三世代セフェム剤が選択され広く臨床に使用されている。しかし、グラム陰性桿菌、とくに緑膿菌に対する抗菌力は不十分とされ、β-ラクタマーゼによる加水分解に対する安定性にもいまだ問題が残されている。一方、アミノ配糖体系抗生物質もグラム陰性菌、とくに緑膿菌に対し高度の抗菌力を示すが、聴覚毒性および腎毒性に問題があり、腎機能の低下がみられる高齢者には第一選択剤とはなり得ない。

近年、感染症の起炎菌には変貌がみられ、グラム陽性球菌の減少とグラム陰性桿菌の増加、とくに *Serratia* とブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の増加、耐性菌の増加がみられている<sup>3)</sup>。当院における高齢者細菌感染症の起炎菌は、院内感染末期肺炎においては肺炎桿菌、緑膿菌、大腸菌などが重要と考えられ<sup>4)</sup>、尿路感染症では *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌の頻度が高く、かつ、2 菌種、3 菌種といった複数菌感染症例もみられ、複雑性尿路感染症の特徴がみられることが多い<sup>5)</sup>。また、敗血症では *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などのグラム陰性桿菌の検出頻度が高い<sup>5)</sup>。近年、*S. aureus*, *E. faecalis* などのグラム陽性球菌が増加する傾向がみられるが、入院中の高齢者における細菌感染症の起炎菌の主体は、グラム陰性桿菌と考えられる。

今回、私どもが対象とした高齢者 25 例は、全例が脳血管障害後遺症をはじめ種々の基礎疾患を有し、ほとんどが寝たきりの状態であり、compromised

host と考えられ、重症度は中等症ないし重症が大部分を占めた。このような背景において、全体で有効率 44% の成績が得られ、また 84% がやや有効以上であった点は注目すべき結果であり、本剤のグラム陰性桿菌に対する強力な抗菌力を反映しているものと考えられる。

細菌学的効果からみれば、グラム陰性桿菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* には奏効したが、本剤投与後に *S. aureus* 2 株、*E. faecalis* 1 株が検出された。このようなグラム陽性菌への菌交代が、モノバクタム剤の使用に際し最も問題となる点であり、臨床的有用性を増すためには他の抗生剤との併用が必要である。

副作用は発疹が 1 例みられ、本剤投与後の検査値異常は少数例で、しかも軽度であった。したがって、好気性グラム陰性桿菌による感染症に関する限り、本剤の有効性とあわせて考えると、本剤は臨床的有用性の高い抗生物質であると結論される。

## 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) 穴戸春美：化学療法剤の動向と新しい適応、モノバクタム。クリニカ 12：661~667, 1985
- 3) 鈴木幹三、中森祥隆、蝶名林直彦、立花昭生、中田紘一郎、岡野 弘、谷本普一、松岡ひろ子：虎の門病院における 10 年間の痰中細菌の推移。感染症学雑誌 55：795~801, 1981
- 4) 鈴木幹三、岸本明比古、山本俊幸、他：剖検肺より分離された細菌叢と末期の肺炎に関する研究。日本胸部疾患学会雑誌 22：570~576, 1984
- 5) 山本俊幸、鈴木幹三：宿主要因と化学療法、老人。化学療法の領域 2：44~49, 1986



## CARUMONAM IN ELDERLY SUBJECTS

KANZO SUZUKI, SATORU ADACHI, KAZUHIDE YAMAMOTO,  
AKIHIKO KISHIMOTO and TOSHIYUKI YAMAMOTO  
Department of Internal Medicine, Nagoya-Shi Koseiin Hospital, Nagoya

Carumonam, a new monobactam antibiotic, was administered to 25 elderly patients with infections and its clinical efficacy and side effects were investigated. The diagnoses were respiratory tract infection in 22 patients (pneumonia, 16; lower respiratory infection, 6), urinary tract infection in 2 patients, and fever of unknown origin in 1 patient. The treatment was "effective" in 11 cases, "slightly effective" in 10, and "ineffective" in 4; the efficacy rate (including "slightly effective" and "effective") being 84%. Bacteriologically, out of 4 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, two were eradicated, one decreased and one remained unchanged. Two strains of *Klebsiella pneumoniae* and one strain each of *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, and *Escherichia coli* were also eradicated, one strain of *Pseudomonas cepacia* was substituted by *Enterococcus faecalis*, and two strains of *Staphylococcus aureus* emerged after treatment. As to side effects, exanthema was found in one patient. Abnormal laboratory findings were leukocytopenia in 2 cases, an increase in eosinophils in 1 case, and elevated GPT and ALP in 1 case. Remission and recovery were, however, invariably obtained after discontinuation of treatment. We, therefore, think that if used in infections caused by susceptible bacteria, carumonam is also a useful antibiotic for administration to elderly patients.