

Carumonam の臨床的研究

二木芳人・岸本寿男・日野二郎・中川義久

角 優・築山邦規・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

新しい monobactam 系注射用抗生物質 carumonam (CRMN, AMA-1080) につき、細菌学的・臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1) 各種臨床分離株に対する抗菌力を cefotiam (CTM), ceftizoxime (CZX), aztreonam (AZT) と比較した結果、*Staphylococcus aureus* に対しては本剤と AZT はほとんど抗菌活性を示さなかったが、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus* 属については MIC のピークは、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下と極めて強い抗菌活性を示し、AZT に若干勝る成績であった。*P. aeruginosa* については $0.39 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に MIC の分布を示し、やはり AZT にやや勝る成績を得た。

2) 呼吸器感染症 6 例を対象として本剤 $1 \sim 2 \text{ g}$ 1 日 2 回点滴で 3~9 日間使用して、その臨床効果を検討した。臨床効果は有効 2, やや有効 1, 無効 3 の有効率 33.3% であった。副作用は全例にみられず、また本剤使用前後の検査成績でも異常を認めたものはなかった。

はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は武田薬品で開発された新しい monobactam 系注射用抗生物質で Fig. 1 のごとき化学構造式を有する。

本剤は *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力と各種細菌の産生する β -lactamase に極めて高い安定性を示すが、反面 *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌群に対する抗菌力は劣るものである。また本剤は、静注、点滴静注もしくは筋注にて、投与量に比例した高い血中濃度が得られ、その組織移行性も良好と考えられている¹⁻³⁾。

今回我々は、以上の点から、本剤はグラム陰性桿菌群を主な起炎菌とする慢性呼吸器感染症に適応されるものと考え、喀痰由来の各種臨床分離菌に対する CRMN の

MIC を測定すると同時に若干の症例に本剤を投与して、その有効性並びに安全性について検討を行ったので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力：使用菌株は *S. aureus* 209P JC-1 株, Terajima 株, *Escherichia coli* NIHJ JC-2 株, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736 株, および臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. で、*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* は全て喀痰由来株である。

MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い、Mueller Hinton agar を用いた平板希釈法にて行い、同時に cefotiam (CTM), ceftizoxime (CZX), aztreonam (AZT) の MIC を測定し比較した。

2. 臨床的検討：CRMN 使用症例は 6 例で、その内訳は慢性気管支炎 1 例、肺癌の混合下気道感染症 2 例、肺炎 3 例であるが、肺炎の 3 例はいずれも肺癌、膠原病を基礎疾患に有し、慢性の経過を示すものであった。

症例の性別は男女各 3 名で、平均年齢は 62.3 歳であった。用量並びに投与方法は、1 回 $1 \sim 2 \text{ g}$ の 1

Fig. 1 Chemical structure of carumonam

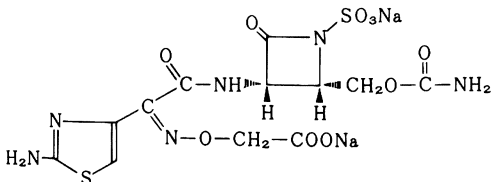


Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to CRMN and related antibiotics (10⁶ cells/ml)

Organisms	Drugs	No. of strain tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>S. aureus</i>	CRMN	50			1	1				1		1		46
	AZT													50
	CZX					3	7	17	14	4	1		2	2
	CTM		4		3	25	13	4			1			
<i>E. coli</i>	CRMN	50	40	8	1		1							
	AZT		36	12			1	1						
	CZX		41	7	2									
	CTM		6	10	23	1	3	4	1			1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	CRMN	50	36	9	2					2	1			
	AZT		1	17	18	9	1		1			1		1
	CZX		45	3		1								1
	CTM			3	30	10	3	1		1	1			2
<i>S. marcescens</i>	CRMN	50	27	19	1	2	1							
	AZT		15	27	5	2	1							
	CZX		44	5	1									
	CTM						7	5	13	8	9	3	1	4
<i>P. mirabilis</i>	CRMN	50	50											
	AZT		50											
	CZX		50											
	CTM				6	28	14	1	1					
Indole positive <i>Proteus</i> spp.	CRMN	50	48	1		1								
	AZT		46	2	1	1								
	CZX		48	1			1							
	CTM			1	2	10	21	8	1	2		1		4
<i>P. aeruginosa</i>	CRMN	50				2	1	3	17	17	8	1	1	
	AZT					1	1	1	9	17	13	4	3	1
	CZX								1	2	1	3	4	39
	CTM													50
<i>Acinetobacter</i> spp.	CRMN	40						1	2	6	16	10	5	
	AZT									1	3	4	15	17
	CZX					1	2	6	8	17	6			
	CTM							1	1	1	3	16	18	

S. aureus 209P JC-1 >200 $\mu\text{g/ml}$ *K. pneumoniae* ATCC 27736 0.05 $\mu\text{g/ml}$
 Terajima >200 $\mu\text{g/ml}$ *E. coli* NIHJ JC-2 0.05 $\mu\text{g/ml}$

日2回1時間点滴とし、全て生理食塩水100 mlに溶解して用いた。使用期間は3日から9日間であった。

効果判定は、発熱、咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状および胸部レ線所見、赤沈値、白血球数、CRP値などの検査所見の改善の程度、並びに起炎菌の消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。さらに本剤投与前後の末梢血液像、肝・腎機能の変化についても検討を行った。

II. 成績

1. 抗菌力

Table 1下段に示すごとく *S. aureus* 209P JC-1株、Terajima株に対するCRMNのMICは200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*E. coli* NIHJ JC-2株、*K. pneumoniae* ATCC 27736株に対してはいずれも0.05 $\mu\text{g/ml}$ のMICであった。

臨床分離の *S. aureus* 50株、*E. coli* 50株、*K. pneumoniae* 50株、*S. marcescens* 50株、*P. mira-*

bilis 50 株, Indole positive *Proteus* spp. 50 株, *P. aeruginosa* 50 株および *Acinetobacter* spp. 40 株の MIC 分布は Table 1 に示した。

S. aureus 50 株では, 本剤は 46 株, 92%, AZT は全株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。

E. coli, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *Proteus* 属では, 本剤の MIC のピークはいずれも 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下と強力な抗菌活性が示され, *E. coli*, *Proteus* 属では AZT と同等, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* には AZT に 1 段階程度勝る成績であった。

P. aeruginosa 50 株では, 本剤の MIC は 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ と幅広い分布を示し, そのピークは 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。AZT には 1 段階程度勝る成績であった。

Acinetobacter spp. については本剤の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め, CTM, AZT, には若干勝る程度であった。

2. 臨床的検討

本剤使用症例の一覧並びにその臨床効果を Table 2 に示した。

症例 1 の 66 歳女性, 慢性気管支炎例では, 発熱, 膿性痰, 咳嗽の増加を認め, 呼吸困難の増強を訴えて入院したが, 喀痰より *Enterobacter cloacae* を分離し, 本剤 1 回 1 g, 1 日 2 回の 1 時間点滴による治療を開始した。7 日間の投与で自覚症状が軽減し, 菌の陰性化も得られたため有効と評価した。

症例 2, 3 は肺癌の経過中に下気道感染症を併発したもので, 症例 2 では起炎菌は確定し得なかったが, 症例 3 では *Enterobacter aerogenes* が喀痰より分離されていた。いずれも 1 回 1 g, 1 日 2 回の本剤の点滴投与を開始したが, 症例 2 では 7 日間の投与で自覚症状は改善せず, さらに胸部レ線上的悪化を示したため無効と考え他剤に変更した。症例 3 では 9 日間の投与で白血球数の正常化, 菌陰性化を得, 自覚症状の改善は著明でなかったが, 胸部レ線上的陰影の改善は明らかであったので有効と評価した。

症例 4 は, 膠原病を疑われて入院精査中の 71 歳女性であるが, 胸水貯留並びに浸潤影を前医の胸部レ線より認め, やや経過も慢性化傾向を示していたため, グラム陰性菌による肺炎を想定して本剤の投与を開始した。1 回 1 g 1 日 2 回の点滴投与で 3 日間治療したが効果は得られず, 検査値, 胸部レ線はむしろ増悪を示した。この時点で喀痰より *S. aureus* 分

離の報告を得, 無効と評価し他剤投与に変更した。

症例 5, 6 はいずれも肺癌による閉塞性肺炎で症例 5 では *K. pneumoniae* が起炎菌と考えられた。症例 5 では 1 回 1 g, 症例 6 では 2 g を 1 日 2 回, 4~5 日間使用したが, とともに十分な臨床効果もしくは検査値の改善は得られず, 各々無効, やや有効と評価した。

以上 6 例の呼吸器感染症に対する CRMN の臨床成績は有効 2, やや有効 1, 無効 3 の結果であった。

臨床的副作用は全例で認めなかった。また本剤使用前後の臨床検査成績は Table 3 に示したが, 症例 1 で貧血の増強が認められる以外, 特に異常変動は認められない。また症例 1 での貧血増強も, 入院時高度の脱水状態であったため, それが補正された結果と考えている。

III. 考 察

CRMN は武田薬品で開発された単環性 β -lactam 系抗生物質 (monobactam 系抗生物質) であり, 先に臨床治験を終了した AZT と同系薬剤である⁹⁾。CRMN のグラム陰性桿菌群に対する抗菌力は AZT と同等かややそれを上回る優れたものであり, 特に *P. aeruginosa* をその守備範囲に含む事は高く評価される。*P. aeruginosa* に対する抗菌活性は, 全国集計成績では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを示し, cefoperazone と cefsulodine の中間に位置する成績で, AZT には 1 段階程度勝っているようである¹⁾。

反面, monobactam の特性として, グラム陽性菌群に対する抗菌活性の低下は著しいもので, 特に呼吸器感染症領域では *S. pneumoniae* や *S. aureus* に対して全く無力である点は臨床使用の大きな問題である。当然の結果として, 本剤の適応は, 起炎菌の明確な症例もしくは強くグラム陰性菌感染症を疑わせる症例に限られ, 第一選択剤としての適応性は極めて低いものと考えられる。しかし他方では *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌感染症の治療剤としては極めて高い有用性も期待し得るものであり, 本剤の適応には十分な症例の選択が必要と考えられる。

今回の我々の臨床検討成績は, 比較的重症の基礎疾患を有しかつ感染重症度も高い症例が集中したため, 有効率も低くなかったが, この成績は必ずしも本剤の真価を示すものではないと考えている。全国

Table 2 Clinical efficacy of CRMN

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying dis. or complication	Isolated organisms	Daily dose and duration	Evaluation		Side effect
						Bact.	Clinical	
1 K.T.	66 F	Chronic bronchitis	Old pul. tuberculosis	<i>E. cloacae</i>	1.0g×2×7	Eradicated	Good	—
2 E.H.	65 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	N.F.	1.0g×2×7	Unevaluable	Poor	—
3 S.A.	73 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	<i>E. aerogenes</i>	1.0g×2×9	Eradicated	Good	—
4 A.T.	71 F	Pneumonia	Collagen disease	<i>S. aureus</i>	1.0g×2×3	Persisted	Poor	—
5 Y.W.	77 M	Obstructive pneumonia	Lung cancer	<i>K. pneumoniae</i>	1.0g×2×4	Eradicated	Poor	—
6 T.K.	43 F	Obstructive pneumonia	Lung cancer	N.F.	2.0g×2×5	Unevaluable	Fair	—

Table 3 Laboratory findings of patients treated with CRMN

Case	Ht %		Hb g/dl		RBC 10 ⁶ /mm ³		WBC /mm ³		Eosino %		S-GPT i.u.		S-GOT i.u.		ALP i.u.		BUN mg/dl		Creatinine mg/dl	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 K.T.	33.8	27.7	11.0	8.9	361	295	4,500	5,900	5	4	13	11	18	16	96	81	12	11	0.8	0.7
2 E.H.	40.2	42.8	13.1	13.7	440	428	8,100	8,000	11	6	13	8	10	11	63	61	7	5	0.8	1.0
3 S.A.	34.4	31.6	10.9	10.3	378	357	9,200	5,900	0	0	10	7	13	11	82	69	26	12	0.7	0.6
4 A.T.	39.5	44.0	12.4	13.7	398	436	16,100	21,100	0	0	36	22	17	11	76	83	33	27	0.8	0.9
5 Y.W.	32.4	31.7	10.3	10.5	354	353	17,100	16,600	0	1	12	8	14	10	54	52	12	15	0.8	0.7
6 T.K.	39.8	37.4	12.7	11.6	467	431	15,000	20,000	1	2	34	10	20	13	95	75	11	10	0.6	0.8

集計成績における本剤の内科領域での有効率は全体で65.2%、呼吸器感染症では60.4%であり、起炎菌別の有効率では *Klebsiella* spp. で79%、*Haemophilus influenzae* で76.9%、*P. aeruginosa* で58.3%となっており、*H. influenzae* の有効率はやや低い。が *P. aeruginosa* に対しては、*in vitro* の抗菌力の成績が比較的良好に反映された。まずまずの成績と考えられる¹⁾。

呼吸器感染症において本剤の特性を十分に生かすためには、先に述べた症例の選択がまず第一に重要であるが、さらに他剤との併用等についても今後検討され、本剤の評価を行っていく必要があると考えられる。

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) SENDAI, M.; S. HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, S. KISHIMOTO, T. MATSUO, M. KONDO & M. OCHIAI: Chemical modification of sulfazecin. Synthesis of 4-(substituted methyl)-2-azetidinone-1-sulfonic acid derivatives. *J. Antibiotics* 38: 346~371, 1985
- 3) 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 Chemoth.* 27: 821~827, 1985
- 4) 二木芳人, 川西正泰, 渡辺正俊, 日野二郎, 岸本寿男, 川根博司, 松島敏春, 副島林造; Azthreonam (SQ26, 776) の呼吸器感染症に対する臨床的検討. *Chemotherapy* 33 (S-1): 460~466, 1985

CLINICAL STUDY ON CARUMONAM

YOSHIHITO NIKI, TOSHIO KISHIMOTO, JIRO HINO, YOSHIHISA NAKAGAWA,
MASARU SUMI, KUNINORI TSUKIYAMA and RINZO SOEJIMA
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama

Bacteriological and clinical studies on carumonam (CRMN), a new injectable monobactam (monocyclic β -lactam) antibiotic, were carried out, and the following results were obtained.

1) Sensitivities of clinically isolated strains to CRMN were tested and compared with those of cefotiam (CTM), ceftizoxime (CZX) and aztreonam (AZT). Though CRMN and AZT were found to have no effect on *Staphylococcus aureus*, the activity of CRMN against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Proteus* spp. was superior to AZT, peaking at 0.05 μ g/ml for the MIC distribution-curve.

Activity against *Pseudomonas aeruginosa* ranged between 0.39~50 μ g/ml of the MIC and was superior to AZT.

2) CRMN was administered to 6 patients with respiratory tract infection, at a dose of 1~2g twice a day for 3~9 days. The clinical effects were good in 2 cases, fair in 1 and poor in 3. The overall efficacy rate was 33.3%. No adverse reactions or abnormal findings in laboratory data were observed.