

Carumonam の基礎的、臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄・石丸敏之・仁保喜之

九州大学第一内科 医療技術短大部

新しく開発された注射用 monobactam 系抗生物質である carumonam (CRMN, AMA-1080) について、基礎的、臨床的検討を行った。

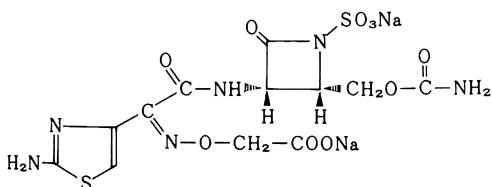
臨床分離菌に対する CRMN の抗菌力を接種菌量が 10^6 cells/ml のときの MIC でみると、*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. ではその多くが $0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、*Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Citrobacter* spp. では $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が 70~80% であった。また、*Pseudomonas aeruginosa* では 85% が $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、その半数以上は $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、非常に優れた抗菌力であった。これらの成績を同時に測定した aztreonam (AZT), cefmenoxime (CMX) の MIC と比較すると、ごく僅かに CRMN の優れたものが多かった。しかし、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* には抗菌力が認められなかった。

肺炎 3 例、慢性気管支炎 2 例、菌血症 2 例、急性膀胱炎と歯肉炎合併例 1 例、皮下膿瘍 1 例の計 9 例に、CRMN を 1 日 2~6 g, 5~16 日間使用したところ、著効 1 例、有効 6 例、無効 2 例であり、有効率は 78% であった。起炎菌別にみると、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. marcescens*, *Streptococcus pneumoniae* には 100%, *P. aeruginosa* には 50% が有効で、これらではすべて菌消失をみた。副作用として発疹が 1 例に認められ、臨床検査成績の変動として GOT, GPT 上昇が 2 例に認められ、同じく 2 例に好酸球の增多傾向がみられた。

はじめに

新しく開発された注射用 monobactam 系抗生物質である carumonam (CRMN, AMA-1080) は、Fig. 1 に示すような構造のもので、 β -lactamase に対して安定で、*Pseudomonas aeruginosa* を含めた多くのグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有している。同時に、注射により高い血中濃度が得られ、体内ではほとんど代謝されず、主として尿中に排泄され、その血中半減期は、1.1~2.2 時間といわれている。また、組織移行も良好で、臨床応用により CRMN の有用性が確かめられつつある¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



われわれは CRMN の臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに、臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

臨床分離菌に対する CRMN と対照薬としての aztreonam (AZT) と cefmenoxime (CMX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。使用した菌株は九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主として昭和 58 年 2 月から昭和 59 年 6 月までの間に分離された *Staphylococcus aureus* 27 株、*Enterococcus faecalis* 24 株、*Escherichia coli* 24 株、*Klebsiella pneumoniae* 22 株、*Klebsiella oxytoca* 5 株、*Enterobacter cloacae* 21 株、*Enterobacter aerogenes* 8 株、*Serratia marcescens* 27 株、*Proteus mirabilis* 9 株、*Proteus vulgaris* 13 株、*Morganella morganii* 7 株、*Citrobacter* spp. 23 株、*P. aeruginosa* 27 株であった。なお、測定培地には Mueller-Hinton 寒天培地

(BBL) を使用し、接種菌液は感受性測定ブイヨン(日水)による一夜増菌培養液を滅菌生理食塩水で100倍に希釈したもの (Inoculum size : 10^6 cells/mlと表示) を用いた。

2. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科および関連施設の入院患者の肺炎3例、慢性気管支炎2例(同一例)、尿路感染からの菌血症2例、急性膀胱炎と歯肉炎合併1例、皮下膿瘍1例の計9例にCRMNを使用した。

CRMNの用量、用法は、CRMNの1gを生理食塩液100mlあるいはソリタT₃液200mlに溶解して、1日朝夕の2回、1時間かけて点滴静注した。しかし、compromised hostでは1日3回、ときに1回量を2gと增量し、他剤の併用も行われた。CRMNの投与量は原則として5~15日間とした。なお、本剤の投与開始前に皮内反応試験を行い、陰性であることを確認した。

臨床効果の判定は、解熱などの全身状態および自覚症状の改善と、局所炎症所見ならびに起炎菌の消失、検査成績の改善によった。すなわち、解熱がみられ、自覚症状の消失とともに、胸部X線写真などの局所炎症所見の改善、起炎菌の消失、CRPの陰性化、白血球增多や赤沈値の正常化が認められたものを「有効」とし、ときに1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。なお、この際に基礎疾患による検査成績の変化を評価に加味する必要があった。全身状態や自覚症状の改善がある程度みられても局所炎症所見の改善が不十分であったり、検査成績の完全な正常化がみられなかつたとき「やや有効」とした。また、解熱や自覚症状の改善がみられず、局所炎症所見の改善、検査成績の正常化が全く認められなかつたとき「無効」とした。

細菌学的効果は、起炎菌の消長により、「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」と判定した。また、起炎菌の消長が追求できなかつたとき「不明」としたが、喀痰の消失によるときは「菌消失」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞いて判定し、臨床検査値の変動は血液学的、血液生化学的検査を定期的に行って観察した。

成 績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株について、CRMNのMICを測定するとともに、同時に

測定したAZT、CMXと比較検討した。

S. aureus 27株では、Table 1のように、CRMNのMICはAZTと同様にすべて100μg/ml以上で、抗菌力が認められなかつた。CMXは89%が1.56~3.13μg/mlに分布し、残りは25と100μg/ml以上であった。

E. faecalis 24株では、Table 2のように、CRMN、AZTともMICはすべて100μg/ml以上と抗菌力がなく、CMXも12.5μg/ml以下ではなく、54%が100μg/ml以下であった。

E. coli 24株では、Table 3のように、CRMNのMICはすべて0.10μg/ml以下で、63%が0.05μg/ml以下と優れた抗菌力であった。AZTは0.10μg/ml以下が92%で、残りは0.20と0.39μg/mlであり、CRMNがごく僅かに優れていた。CMXはすべて0.10μg/ml以下であったが、0.10μg/mlの菌株がやや多かった。

K. pneumoniae 22株では、Table 4のように、CRMNのMICは0.10μg/ml以下が82%と多かつたが、6.25μg/ml以下が91%で、残りは100μg/ml以上の耐性であった。AZTでは0.10μg/ml以下が77%で、12.5μg/ml以下が91%とごく僅かCRMNの方が優れていた。CMXは6.25μg/ml以下が91%とCRMNと同等であったが、0.10μg/ml以下が73%であった。

K. oxytoca 5株では、Table 5のように、CRMNのMICは0.10μg/ml以下が80%で、1株が1.56μg/mlであった。AZTはすべて0.10~0.20μg/mlで、CRMNより1段階劣るものが多かつた。CMXはすべて0.10μg/mlで、1株を除くとCRMNと同等の抗菌力であった。

E. cloacae 21株では、Table 6のように、CRMNのMICは1.56μg/ml以下が71%で、とくに43%は0.10μg/ml以下であった。しかし、残りの半数は25~50μg/mlであったが、100μg/ml以上の耐性が14%に認められた。AZTは1.56μg/ml以下が71%で、CRMNとほぼ同等であった。CMXは6.25μg/ml以下が71%で、多くが0.20~0.39μg/mlとCRMNより2段階劣っていたが、100μg/ml以上の高度耐性は認められなかつた。

E. aerogenes 8株では、Table 7のように、CRMNのMICは3.13μg/ml以下が88%で、しかも0.10μg/ml以下の38%と3.13μg/mlの2つの山となっており、1株の12%が100μg/ml以上の耐性であ

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* (27 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CRMN													27 (100)
AZT													27 (100)
CMX						19 (70.4)	5 (88.9)			1 (92.6)			2 (100)

() : Cumulative percent

Table 2 Susceptibility of *E. faecalis* (24 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CRMN													24 (100)
AZT													24 (100)
CMX										3 (12.5)	6 (37.5)	4 (54.2)	11 (100)

() : Cumulative percent

Table 3 Susceptibility of *E. coli* (24 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CRMN	15 (62.5)	9 (100)											
AZT	12 (50.0)	10 (91.7)	1 (95.8)	1 (100)									
CMX	11 (45.8)	13 (100)											

() : Cumulative percent

った。AZT は $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が 88% で、CRMN の方が 1~2 段階優れていた。CMX は $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が 88% と、CRMN の方が 1 段階近く優れていた。

S. marcescens 28 株では、Table 8 のように、CRMN の MIC は $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が 96% で、 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株は 4% にすぎなかった。しかも、 $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が 79% で、 $0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下でも 4% と優れていた。AZT は $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が 96% で、

$0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下は 64% と CRMN の方が 1 段階優れていた。CMX も $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が 96% と AZT と近似した成績であり、CRMN の方が優れていた。

P. mirabilis 10 株では、Table 9 のように、CRMN の MIC はすべて $0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、しかも 80% は $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。AZT はすべて $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、CMX はすべて $0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下と、3 剤とも大差のないものであった。

Table 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* (22 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CRMN	8 (36.4)	10 (81.8)				1 (86.4)		1 (90.9)					2 (100)
AZT	7 (31.8)	10 (77.3)		1 (81.8)		1 (86.4)			1 (90.9)			1 (95.5)	1 (100)
CMX	6 (27.3)	10 (72.7)	1 (77.3)	1 (81.8)				2 (90.9)				1 (95.5)	1 (100)

() : Cumulative percent

Table 5 Susceptibility of *K. oxytoca* (5 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CRMN	2 (40.0)	2 (80.0)				1 (100)							
AZT		2 (40.0)	3 (100)										
CMX	2 (40.0)	3 (100)											

() : Cumulative percent

Table 6 Susceptibility of *E. cloacae* (21 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CRMN	3 (14.3)	6 (42.9)	2 (52.4)		3 (66.7)	1 (71.4)				1 (76.2)	2 (85.7)		3 (100)
AZT		9 (42.9)	2 (52.4)	1 (57.1)		3 (71.4)				1 (76.2)	2 (85.7)	1 (90.5)	2 (100)
CMX		1 (4.8)	5 (28.6)	6 (57.1)	1 (61.9)	1 (66.7)		1 (71.4)		1 (76.2)	2 (85.7)	3 (100)	

() : Cumulative percent

P. vulgaris 13株では、Table 10のようく、CRMNのMICは12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の1株、8%のほかは0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が85%であった。AZTはすべて12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が85%とCRMNよりも僅かに優れていた。CMXはすべて1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であったが、0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が77%であった。

M. morganii 7株では、Table 11のようく、

CRMNのMICはすべて3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、大部分が1.56~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。AZTはすべて1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、CRMNより1段階優れていた。CMXはすべて3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であったが、CRMNよりごく僅かに優れていた。

Citrobacter spp. 23株では、Table 12のようく、CRMNのMICは12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が91%で、残りも25~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。しかも、0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以

Table 7 Susceptibility of *E. aerogenes* (8 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)											
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
CRMN	1 (12.5)	2 (37.5)				1 (50.0)	3 (87.5)					1 (100)
AZT		2 (25.0)					2 (50.0)		3 (87.5)		1 (100)	
CMX		1 (12.5)		2 (37.5)			3 (75.0)	1 (87.5)				1 (100)

() : Cumulative percent

Table 8 Susceptibility of *S. marcescens* (28 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)											
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
CRMN	7 (25.0)	6 (46.4)	4 (60.7)	5 (78.6)		2 (85.7)			3 (96.4)			1 (100)
AZT		7 (25.0)	7 (50.0)	4 (64.3)	2 (71.4)	2 (78.6)	1 (82.1)	1 (85.7)		3 (96.4)		1 (100)
CMX		4 (14.3)	4 (28.6)	5 (46.4)	4 (60.7)	2 (67.9)	4 (82.1)			4 (96.4)		1 (100)

() : Cumulative percent

Table 9 Susceptibility of *P. mirabilis* (10 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)											
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
CRMN	9 (90.0)	1 (100)										
AZT	10 (100)											
CMX	8 (80.0)	2 (100)										

() : Cumulative percent

下が48%で、その半数は $0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。AZTはすべて $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、 $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が52%， $0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ は17%とCRMNとほぼ同等のものであった。CMXはすべて $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、 $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ まで幅広く分布したが、僅かにCRMNの方が優れていた。

P. aeruginosa 27株では、Table 13のように、CRMNのMICは $1.56\sim 25 \mu\text{g}/\text{ml}$ が96%で、4%

が $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。しかも、半数以上が $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、 $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が85%と優れた抗菌力であった。AZTはすべて $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、 $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が74%であり、CRMNの方が1段階優れていた。CMXは $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下は4%にすぎず、多くが $25\sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、CRMNがはるかに優れていた。

2. 臨床効果と副作用

九州大学第一内科および関連施設の入院患者の肺

Table 10 Susceptibility of *P. vulgaris* (13 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CRMN	8 (61.5)	3 (84.6)	1 (92.3)						1 (100)				
AZT	11 (84.6)			1 (92.3)					1 (100)				
CMX	7 (53.8)	3 (76.9)	1 (84.6)		1 (92.3)	1 (100)							

() : Cumulative percent

Table 11 Susceptibility of *M. morganii* (7 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CRMN			1 (14.3)			2 (42.9)	4 (100)						
AZT		1 (14.3)			4 (71.4)	2 (100)							
CMX			1 (14.3)			5 (85.7)	1 (100)						

() : Cumulative percent

Table 12 Susceptibility of *Citrobacter* spp. (23 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CRMN		6 (26.1)	1 (30.4)	4 (47.8)	1 (52.2)	1 (56.5)	3 (69.6)		5 (91.3)	1 (95.7)	1 (100)		
AZT		4 (17.4)	2 (26.1)		4 (43.5)	2 (52.2)		6 (78.3)	1 (82.6)	4 (100)			
CMX	1 (4.3)	2 (13.0)	3 (26.1)	3 (39.1)	1 (43.5)	1 (47.8)	3 (60.9)	2 (69.6)	5 (91.3)	2 (100)			

() : Cumulative percent

炎 3 例、慢性気管支炎 2 例、菌血症 2 例、急性の膀胱炎と歯肉炎合併 1 例、皮下膿瘍 1 例の計 9 例に CRMN を使用した。Table 14 に示すように、症例は 17 歳から 76 歳までの男子 3 例、女子 6 例で、多くのものが基礎疾患を有するものであり、呼吸器感染症は種々の程度の気管支拡張症があり、菌血症その他は多発性骨髄腫、白血病、糖尿病といった compromised host であった。起炎菌は肺炎では

Haemophilus influenzae, *Streptococcus pneumoniae*, *K. pneumoniae* と多彩であり、慢性気管支炎は *P. aeruginosa* であった。菌血症および尿路感染症は *E. coli* と *K. pneumoniae* であり、皮下膿瘍は *S. marcescens* によるものであった。また、CRMN 投与前に他の抗生素が投与されていたものが 4 例あったが、ampicillin (ABPC), bacampicillin (BAPC), minocycline (MINO)

Table 13 Susceptibility of *P. aeruginosa* (27 strains) to CRMN, AZT and CMXInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CRMN						1 (3.7)	15 (59.3)	2 (66.7)	5 (85.2)	3 (96.3)		1 (100)	
AZT							2 (7.4)	10 (44.4)	8 (74.1)	6 (96.3)	1 (100)		
CMX									1 (3.7)	12 (48.1)	7 (74.1)	4 (88.9)	3 (100)

() : Cumulative percent

といったものが無効であったものと、 cefaclor (CCL) がやや有効であったものであった。

CRMN 使用量は 1 日 2~6 g, 5~16 日間であったが、大部分の 1 日使用量は 2 g であった。また、造血疾患の 2 例で、 tobramycin (TOB), clindamycin (CLDM) が 7 日と 3 日後から併用された。

臨床効果は全体で著効 1 例、有効 6 例、無効 2 例であり、有効率は 78% であった。とくに肺炎の 3 例はいずれも有効で、それぞれの異なった菌種の起炎菌も消失した。*P. aeruginosa*による慢性気管支炎の 2 例は同一例で、中等症の気管支拡張症があるものであったが、初回時は有効で菌も消失したが、再発時には無効であった。尿路感染に起因した菌血症の 2 例では、1 日 6 g の大量が使用された例が著効で、1 日 2 g 例では有効であった。また、急性の膀胱炎と歯肉炎の合併例では膀胱炎には有効に働いていたが、歯肉炎が増悪し CLDM の併用ではじめて解熱しており、CRMN は無効と判定された。そのほか *S. marcescens* による皮下膿瘍には有効であった。

細菌学的効果は *E. coli* による膀胱炎例で減少にとどまり、*P. aeruginosa* の 1 例で残存したが、そのほかの 7 例ではすべて消失した。歯肉炎の場合は不明であった。

副作用として、1 日 6 g の大量使用例で発疹が 9 日目に認められた。しかし、この発疹は薬剤中止により 1 週間後には特別の処置することなく消褪した。また、CRMN 使用前後の臨床検査成績の変動をみたのが Table 15 であるが、GOT, GPT の上昇が 2 例に、好酸球の增多傾向が 2 例に認められた。

考 案

新しく注射剤として開発された抗生物質である

CRMN は、細菌の *Pseudomonas acidophila* の培養濾液中に見出された sulfazecin から作られた誘導体であり、Fig. 1 で示した全く新しい形の monocyclic β -lactam の活性物質で、monobactam 系といわれるものである²⁾。この系統の薬剤として AZT がすでに開発されているが、CRMN と非常に近似した構造のものである³⁾。CRMN は AZT と同様にグラム陰性桿菌に対してはきわめて強力な抗菌力を有しており、とくに *P. aeruginosa* にも良好な抗菌力がある。しかし、グラム陽性菌や嫌気性菌に対する抗菌力はほとんど認められないのが大きな特徴とされている。

そこで、われわれの臨床分離菌に対する CRMN の抗菌力を測定するとともに、同時に測定した同系統の AZT と第 3 世代 cephem の代表としての CMX の抗菌力と比較した。

グラム陽性菌では *S. aureus* と *E. faecalis* のみについて検討したが、CRMN の MIC は AZT と同様にいざれも 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と抗菌力がなく、CMX が *S. aureus* の約 90% の菌株に 1.56~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の抗菌力があるとの対照的であった。そのほかの菌種のうち、第 3 世代 cephem が強力な抗菌力を持つようになっている *Streptococcus pyogenes* や *S. pneumoniae* に対しても CRMN の MIC は 6.25~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と劣っていると報告されている^{1,2)}。

グラム陰性菌では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Proteus* spp. といった腸内細菌群に対しては CRMN は非常に優れた抗菌力があり、80% 以上の菌株が 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の MIC で発育阻止している。これらの抗菌力は AZT, CMX とほぼ同等ないしごく僅かに優れているといえる。また、*Enterobacter* spp. や *S. marcescens*, *M. morganii*,

Table 14 Clinical results of cases treated with CRMN

Case	Age	Sex	Wt.	Clinical diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Antibiotics given before	Dose of CRMN (g×d)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
K. T.	42	F	40	Pneumonia	Bronchiectasis Raynaud's synd.	<i>H. influenzae</i>	MINO 0.2×2	2×16	Good	Eradicated	—
H. N.	52	M	48	Pneumonia		<i>S. pneumoniae</i>	—	2×11	Good	Eradicated	—
H. U.	76	M	59	Pneumonia	Bronchiectasis Cerebral infarction	<i>K. pneumoniae</i>	CCL or CXM-AX 0.75×14	3×2 2×7	Good	Eradicated	—
N. Y.	67	F	39	Chronic bronchitis	Bronchiectasis PSS	<i>P. aeruginosa</i>	—	2×13	Good	Eradicated	—
N. Y.	67	F	39	Chronic bronchitis	Bronchiectasis PSS	<i>P. aeruginosa</i>	—	2×9	Poor	Persisted	—
M. O.	61	M	58	Bacteremia UTI	Multiple myeloma	<i>K. pneumoniae</i>	—	6×10 (TOB 0.18×3)*	Excellent	Eradicated	Exanthema
T. Y.	75	F	61	Bacteremia UTI		<i>E. coli</i>	ABPC 2.0×1	2×15	Good	Eradicated	—
F. A.	17	F	51	1)Acute cystitis 2)Gingivitis	AMoL	<i>E. coli</i>	—	3×5 (CLDM 2.4×3)*	Poor	1)Diminished 2)Unknown	—
T.S.	71	F	36	Subcutaneous abscess	DM Lung tumor	<i>S. marcescens</i>	BAPC 1.5×5	2×10	Good	Eradicated	—

* : Combined therapy

Table 15 Laboratory findings of cases treated with CRMN

Case	Age	Sex	Hemanalysis						ESR (lh)	CRP	Liver function			Renal function			Urinalysis					
			Hb	RBC	Th	Ht	WBC	N(%)			GOT	GPT	ALP	T.Bil	BUN	Creat	Na	K	Cl	P	S	
K. T.	42	F	9.9	396	15.4	33	10800	73	3	108	3+	17	19	85	0.3	16	0.9	142	4.6	107	+	-
	10.7	351	9.6	36	36	3700			37	-	16	16	81	0.4	19	0.9	141	4.4	106	+	-	
H. N.	52	M	13.1	438	28.3	42	9300	64	2	79	6+	27	21	10.7*	0.6	15	1.0	138	3.6	103	-	-
	14.8	484	47.6	47	7700	51	0	6	-	33	31	9.2*	0.4	13	0.9					-	-	-
H. U.	76	M	11.9	425	18.0	38.0	5900	86	0	27	1+	22	15	73	0.3	22	1.6	140	4.3	104	-	-
	11.8	380	12.4	39.0	5300	71	9	17	±	42	38	78	0.3	22	1.5	142	4.5	103				
N. Y.	76	F	12.9	406	26.0	39.5	8400	76	0	65	3+	28	11	6.3*	0.2	16	1.0	145	4.0	104	-	-
	14.2	457	25.8	43.3	6400	43	6	67	-	26	12	6.9*	0.4	14	1.0	143	4.7	99	-	-	-	
N. Y.	76	F	12.8	413	38.6	7000	74	2	67	2+	26	12	6.9*	0.4	14	1.0	143	4.7	99	-	-	
	12.4	406	26.8	38.0	9100	64	5	70	3+	21	10	3.7*	0.5	11	0.9	143	4.7	101	-	-	-	
M.O.	61	M	6.7	189	4.0	21	5400	86	0	110	2+	45	56	58	0.5	17	1.2	134	3.1	103	-	-
	6.0	196	6.0	23	3900	39	0	165	-	23	20	105	0.3	7	0.9	136	4.3	106	-	-	-	
T. Y.	75	F	14.8	481	36.0	45	22100	92	0	118	6+	88	50	8.9*	1.0	56	1.7	136	4.3	96	-	+
	13.4	438	45.3	41	8900				100	1+	30	25								-	-	-
F. A.	17	F	7.3	220	2.8	350				17	2+	54	101	105	1.1	9	0.8	139	4.2	102	+	-
	6.4	190				700				104	-	143	375	125	1.3	10	0.6	136	3.4	102	+	-
T. S.	71	F	14.4	403	45	7900				35	±	25	17	14.5*	0.3	11	0.5	133	3.6	98	-	-
	11.9	344	36	18100	95	0				38	-	31	18	7.2*	0.5							

*KAU

Citrobacter spp. では $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の菌株が 70%~80% であり、*E. coli* などには及ばないものの強力な抗菌力であり、AZT や CMX より 1~2 段階優れていた。*P. aeruginosa* では $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の MIC のものが 85% と多く、しかもその半数以上が $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、AZT より 1 段階、CMX より 3 段階優れており、これは cefsulodin とほぼ等しいもので、これまでの cepham 系にはなかった抗菌力といえる。そのほか *H. influenzae* にも AZT に 1 段階劣るもの、MIC で $0.10 \sim 0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ といった優れた抗菌力が認められている。しかし、*K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *S. marcescens* の一部にはすでに $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株が存在しており、今後の耐性株の動向には注意しておく必要がある。

臨床応用にあたって、われわれは主として CRMN の 1 g , 1 時間点滴静注法を用いたが、腎機能正常成人の成績ではピーク値が $64.0 \pm 13.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、6 時間後が $2.8 \pm 0.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ と減少し、 $T_{1/2}(\beta)$ が 1.15 時間と報告されている。この値はその抗菌力からみてほぼ満足できるものであるが、重症感染症などのときには 1 日 3 回の投与が必要であると思われる。また、1 回量を 2 g に增量するとピーク値は $124.0 \pm 12.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ と明らかな dose response があり、6 時間後も $6.3 \pm 1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、1 日 2 回の投与で十分かも知れない。われわれの使用例で、この両方をとった 1 日 6 g 使用例のみが著効していた。このときの 8 時間尿中排泄率は 60~80% で、尿中排泄型の薬剤といえる。また、本剤は体内でほとんど代謝されないとされているが、投与直後から β -lactam 環の開裂した AMA-1294 が血中および尿中にごく少量検出されるといわれている¹⁾。

CRMN の臨床応用例は肺炎 3 例、慢性気管支炎 2 例、菌血症 2 例、急性膀胱炎と歯肉炎合併例 1 例、皮下膿瘍 1 例の計 9 例であったが、1 日 2~6 g (主として 2 g), 5~16 日間の投与により有効率は 78% と良好であった。とくに肺炎や菌血症が 100% の有効率であったのは、全国集計成績にみられる 67, 63

% と比較すると非常に優れた成績である。ちなみに全疾患の有効率も 65% にとどまっている。起炎菌別にみると、*E. coli*, *K. pneumoniae* などで有効、*P. aeruginosa* の再発例のとき、歯肉炎といったグラム陽性球菌ないし嫌気性菌によると考えられた例で無効であった。このことはよく CRMN の抗菌力を反映しているといえる。全国集計にみられる投与後出現菌の出現頻度をみてもグラム陽性菌やブドウ糖非醸酵菌が多くなっている¹⁾。

副作用については、1 例に発疹がみられたが、1 日 6 g の大量投与例であった。全国集計成績では発疹や下痢、発熱が 2% 弱に認められているが、cephem 系では少ない方だと思われる。そこで、副作用の点からも使用量については慎重を期する必要があろう。

臨床検査成績では GOT, GPT 上昇が 2 例に認められ、2 例で好酸球の增多傾向がみられた。しかし、これらは著明な変化ではなく、注意して使用すればよい程度のものと思われる。そのほかにナトリウムが 2 分子も含まれる薬剤のため、電解質に及ぼす影響が心配されるが、とくに異常は認められなかった。

以上の臨床効果と副作用を考え合わせると、起炎菌の菌種を考慮して適切量の使用を行うならば、非常に有用な薬剤といえる。

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) 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 Chemother.* 27: 821~827, 1985
- 3) 澤江義郎、岡田 薫、熊谷幸雄: Azthreonam (SQ 26,776) の基礎的、臨床的検討。*Chemotherapy* 33 (S-1): 481~492, 1985
- 4) 小栗豊子: 耐性化の現状、1) グラム陽性球菌。日本臨牀 44: 959~967, 1986

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CARUMONAM

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI,
TOSHIYUKI ISHIMARU and YOSHIYUKI NIHO

First Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine, and School of Health Sciences, Kyushu University, Fukuoka

Laboratory and clinical studies were performed on carumonam(CRMN), a new monobactam antibiotic, and results were as follows.

1) Antimicrobial activity

MIC's of CRMN against various clinical isolates were determined with an inoculum size of 10^6 cells/ml. Most strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. were 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less; 70~80% strains of *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, and *Citrobacter* spp. were 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less; 85% strains of *Pseudomonas aeruginosa* were 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less, and the peak was 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$. These activities were a little higher than those of aztreonam and cefmenoxime. There was no activity against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*.

2) Clinical efficacy

Three patients with pneumonia, 2 with bronchitis, 2 with bacteremia, 1 with acute cystitis and gingivitis, and 1 with subcutaneous abscess, were treated with CRMN at a daily dose of 2~6 g for 5~16 days. Clinical response was excellent in 1, good in 6, and poor in 2 patients. Bacterial effects were good in *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, and *S. pneumoniae*, and fair in *P. aeruginosa*. Causative organisms in the patients with a good response were eradicated. Exanthema was observed in one patient, GOT, GPT elevation in two, and low-grade eosinophilia in two.