

Carumonam の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価

河野 茂・笹山一夫・山下京子・道津安正・宮崎幸重
 中里博子・重野秀明・古賀宏延・須山尚史・長沢正夫
 森 賢治・福田義昭・林 敏明・伊藤直美・重野芳輝
 山口恵三・広田正毅・斎藤 厚・原 耕平
 長崎大学医学部第二内科学教室

菅原和行・下口和矩・朝野和典・草野展周
 長崎大学医学部附属病院検査部

増山泰治・小江俊行
 国立療養所東佐賀病院

石崎 驍
 五島中央病院

新しく化学合成されたモノバクタム系(単環性 β -ラクタム)抗生物質である carumonam (CRMN, AMA-1080) についての基礎的・臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1) 抗菌力：標準株 29 株と臨床分離の 14 菌種 477 株の計 506 株について、MIC2000 を用いたマイクロブイヨン希釈法にて、aztreonam (AZT), ceftizoxime (CZX), cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX) を対照薬剤として、本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。本剤は緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対してきわめて強い抗菌活性を示し、なかでも、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* などに対しては、他剤に比べ同等か、より優れた抗菌力が認められた。

2) 体内動態：腎機能に著変を見ない慢性気道感染症患者 5 例を対象に本剤 1.0 あるいは 2.0 g を 1 時間かけて点滴静注した際の血中および喀痰内移行濃度を測定した。最高血中濃度は、点滴終了時に得られ、1.0 g 投与で 33.5~64.7 $\mu\text{g/ml}$, 2.0 g 投与では 88.4~146.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰内移行濃度の最高値は、1.0 g 投与で 0.94~3.14 $\mu\text{g/ml}$, 2.0 g 投与で 1.21~6.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。最高血中濃度に対する最高喀痰濃度の比はそれぞれ平均 3.7%, 5.6% であった。

3) 臨床効果および副作用：呼吸器感染症 13 例 (肺炎 3, 気管支拡張症 1, 慢性気管支炎 5, び慢性汎細気管支 3, 肺線維症 1) に対して本剤を投与した。本剤の総合臨床効果は、著効 2 例, 有効 6 例, やや有効 3 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例で、有効率は 66.7% であった。副作用はなく、臨床検査値では GPT と尿中ウロビリノーゲンの軽度上昇が 1 例に認められたが、投与終了後速やかに正常値に復した。

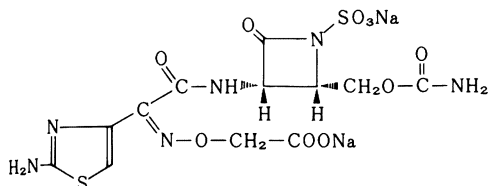
はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) はわが国の武田薬品工業株式会社に開発された注射用のモノバクタム系抗生物質である。本剤は *Pseudomonas acidophila* sp.

nov. の培養液中に見い出された単環性の N-sulfo- β -lactam 抗生物質 sulfazecin の化合物の特異な基本骨格に種々の化学修飾を試みて得られたものである。

構造的には Fig. 1 に示したように、単環の N1 位にスルホン酸基が置換され、2 位にカルバモイルオキシメチ

Fig. 1 Structure of carumonam
(AMA-1080, Ro 17-2301)



ル基, 3位にカルボキシメトキシイミノ・アミノチアゾール基を有している。

抗菌力から見ると, 細菌によって産出される各種 β -lactamase に対してきわめて安定で, 緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に幅広くかつ強力な抗菌作用を有し, *in vivo*

での感染実験においても *in vitro* の抗菌力に対応する強い感染防御効果が認められている¹⁾。

本剤は筋注, 静注, 点滴静注により速やかに高い血中濃度が得られ, 体内ではその大部分が代謝されることなく尿中に排泄され, 血中濃度の半減期は 1.1~2.2 時間とされている²⁾。

今回私達は, 本剤についての基礎的検討ならびに呼吸器感染症に対する臨床的評価を行ったので, それらの成績について報告する。

I. 基礎的検討

1. 試験管内抗菌力

1) 試験管内抗菌力使用菌株と薬剤

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室保存の標準

Table 1 Antimicrobial activity of carumonam and other antibiotics to standard strains

Standard strains	M I C ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
	CRMN	AZT	CZX	CPZ	LMOX
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	>100	>100	3.13	1.57	1.57
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	>100	>100	0.39	0.39	1.57
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	>100	>100	0.39	0.78	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	>100	>100	0.39	1.57	12.5
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	25	12.5	0.1	≤ 0.05	0.78
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	50	12.5	0.1	0.1	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	>100	100	0.39	0.39	3.13
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.1	0.1	≤ 0.05	0.1	0.2
<i>Escherichia coli</i> BHN	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Escherichia coli</i> Kp	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.2	0.2	≤ 0.05	0.2	0.2
<i>Shigella dysenteriae</i> EW3	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Shigella flexneri</i> EW10 2a	0.1	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	0.2
<i>Shigella flexneri</i> EW14 3a	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Shigella boydii</i> EW29	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Shigella sonnei</i> EW35	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1
<i>Salmonella typhi</i> H 901	0.1	0.1	≤ 0.05	0.78	0.1
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	0.1	0.1	≤ 0.05	0.39	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PC1 602	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	0.1	0.2	≤ 0.05	0.39	0.2
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	≤ 0.05	0.39	0.2	0.1	≤ 0.05
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	0.78	1.57	3.13	100	6.26
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	0.39	≤ 0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	6.25	6.25	>100	6.25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.78	0.39	1.57	0.39	6.25
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	3.13	3.13	3.13	0.78	6.25

菌株 29 株と、当検査室において各種の臨床材料から最近分離された 14 菌種 477 株 (*Streptococcus pneumoniae* 39 株, *Xanthomonas maltophilia* 36 株, *Proteus vulgaris* 34 株, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus* のそれぞれ 32 株, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* のそれぞれ 31 株, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* のそれぞれ 30 株, および *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes* のそれぞれ 27 株) の計 506 株を用いて, CRMN と aztreonam (AZT) および第 3 世代セフェム系抗生物質である ceftizoxime (CZX), cefoperazone (CPZ) および latamoxef (LMOX) を対照として, その最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

2) 方法

MIC の測定は MIC2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロピジョン希釈法を採用し, 接種菌量は, 全ての菌種で 10^6 CFU/well となるように調製して行った。本法と日本化学療法学会規定の寒天平板希釈法による 10^6 CFU/ml 接種時の成績との間には, き

わめて良好な相関が認められている³⁾。

3) 成績

a) 標準菌株

教室保存の標準菌株 29 株に対する本剤と, AZT, CZX, CPZ, LMOX の MIC を Table 1 に示した。

本剤は, グラム陽性球菌に対してはほとんど抗菌活性を示さなかったが, グラム陰性桿菌に対しては幅広くかつ著明な抗菌力を示した。とくにセラチアおよび緑膿菌に対しては, 比較した他の抗生剤よりも明らかに優れた抗菌活性が認められた。

b) 臨床分離菌株

各種の臨床分離菌株 14 菌種 477 株に対する本剤と AZT, CZX, CPZ および LMOX の抗菌活性の成績を MIC 分布ならびに累積曲線で Fig. 2~Fig. 16 に示した。

今回測定の対象とした菌種の中で球菌である *S. pneumoniae* と *S. pyogenes* に対する本剤の MIC は, 全株 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上で, 本剤の抗菌活性は認められなかった (Fig. 2, 3)。

E. coli, *K. pneumoniae* に対しては, 本剤は AZT や CZX とともに最も優れた抗菌力を有し, *E. coli* では $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で, *K. pneumoniae* では, 0.39

Fig. 2 MIC distribution of carumonam and other antibiotics to clinically isolated *S. pneumoniae* (39 strains)

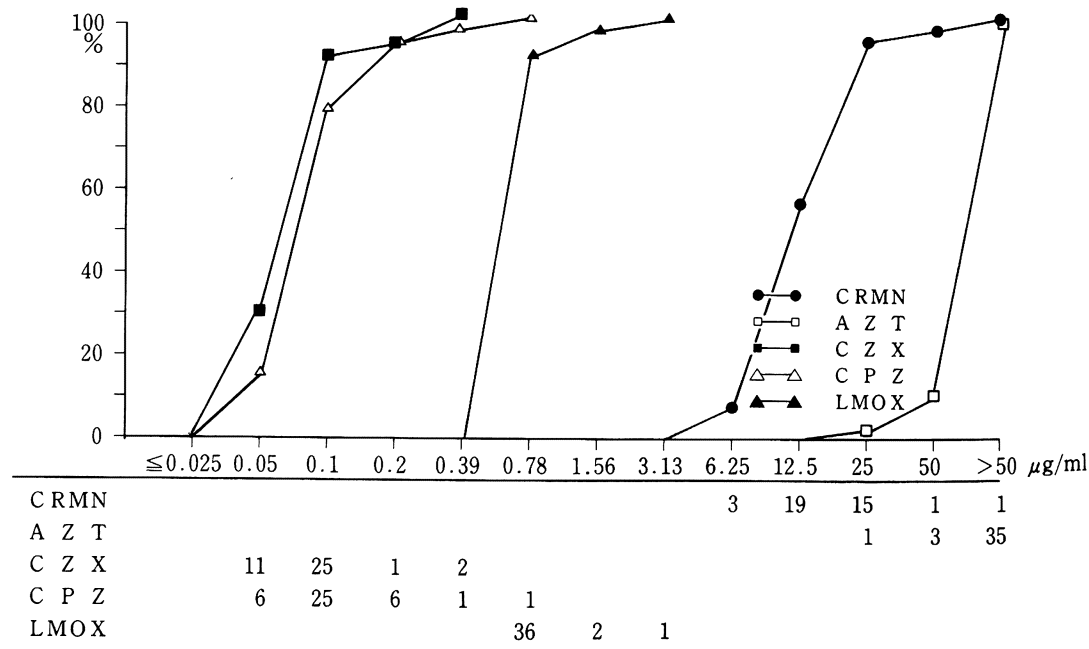


Fig. 3 MIC distribution of carumonam and other antibiotics to clinically isolated *S. pyogenes* (32 strains)

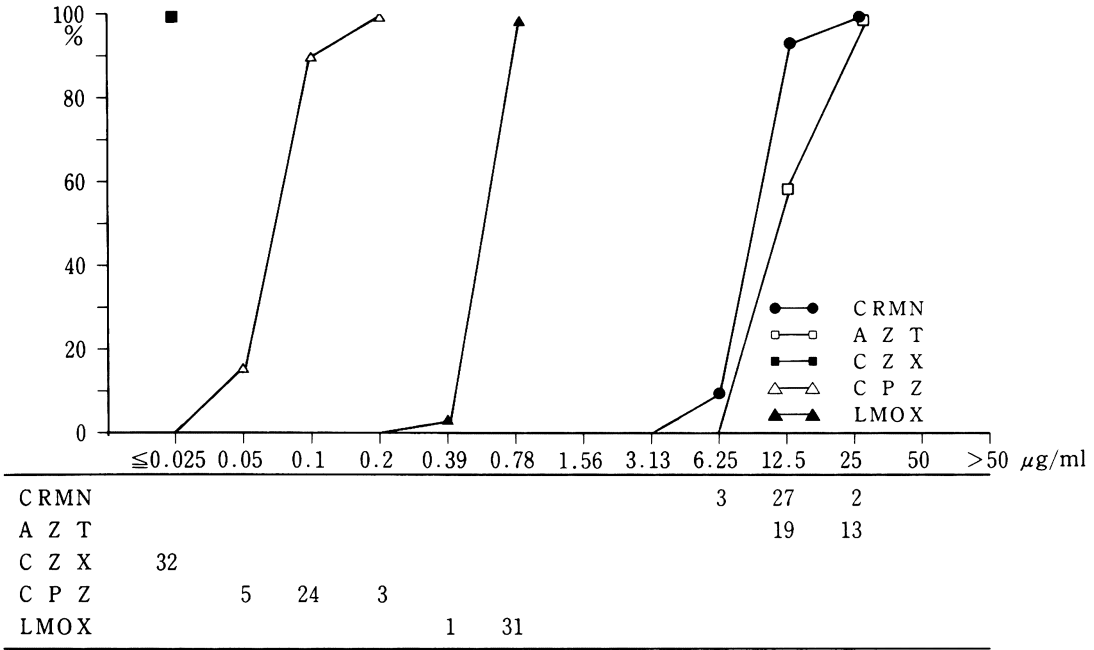


Fig. 4 MIC distribution of carumonam and other antibiotics to clinically isolated *E. coli* (32 strains)

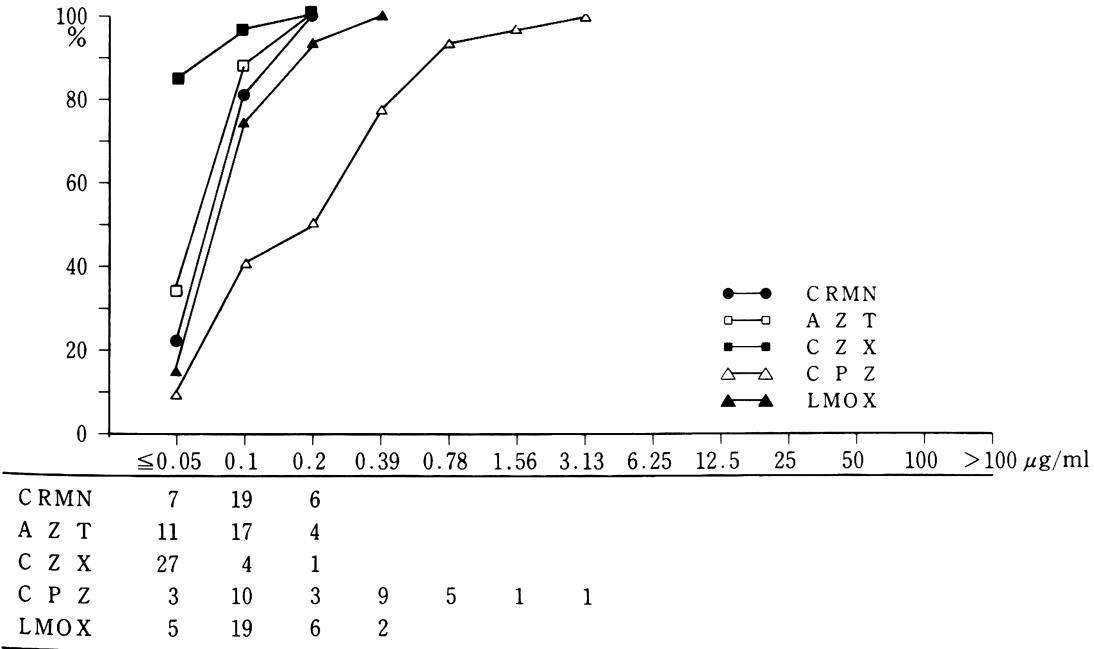


Fig. 9 MIC distribution of carumonam and other antibiotics to clinically isolated *M. morganii* (32 strains)

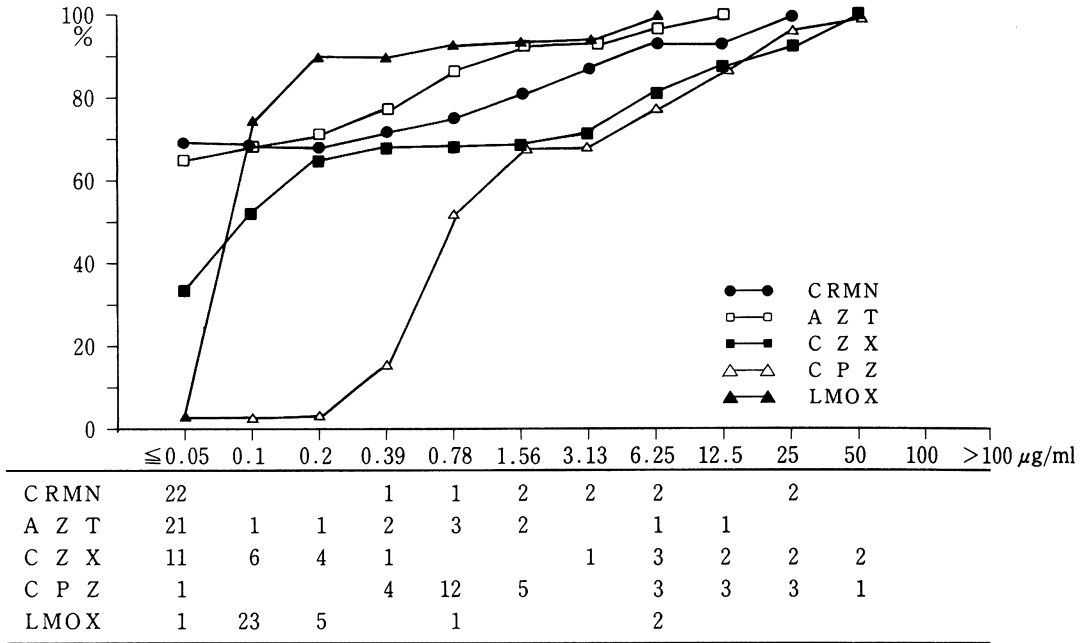


Fig. 10 MIC distribution of carumonam and other antibiotics to clinically isolated *E. cloacae* (32 strains)

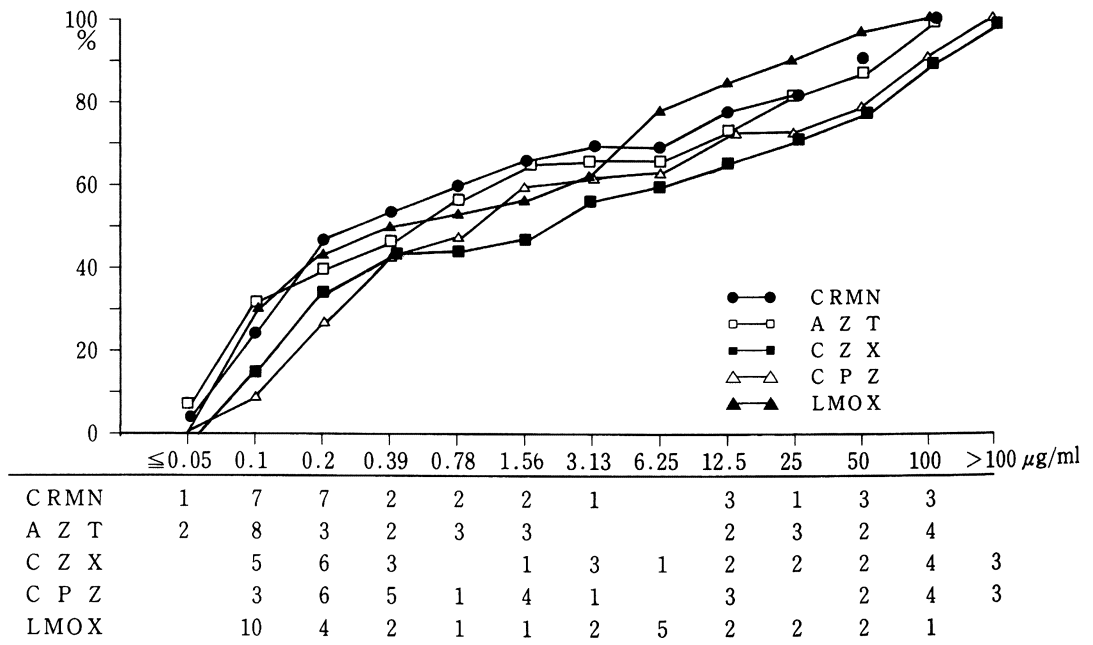


Fig. 11 MIC distribution of carumonam and other antibiotics to clinically isolated *E. aerogenes* (27 strains)

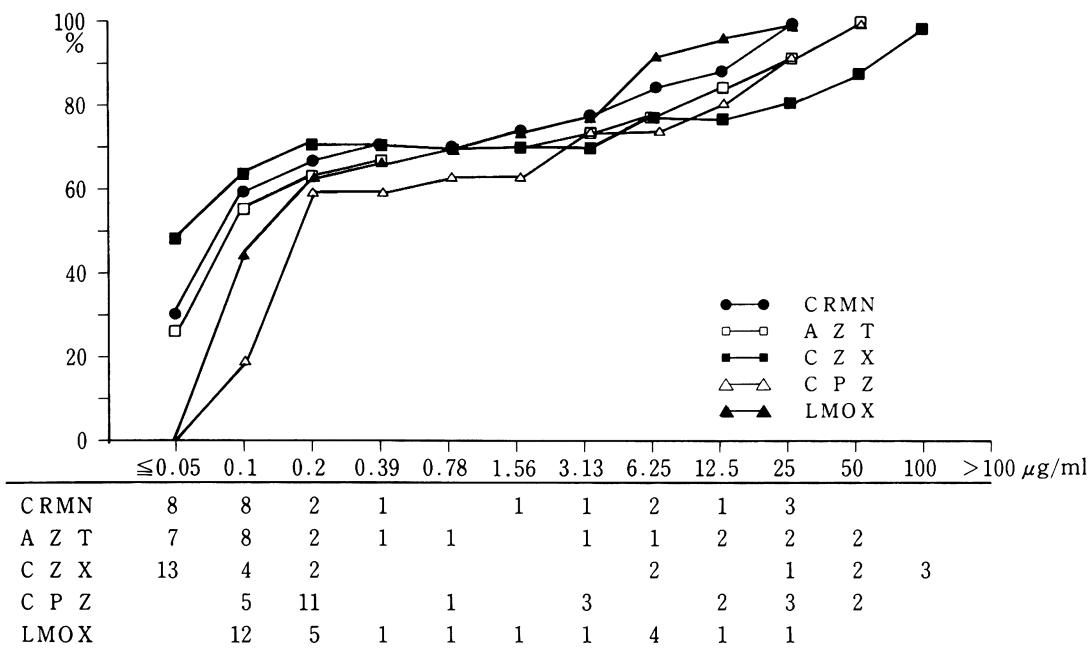


Fig. 12 MIC distribution of carumonam and other antibiotics to clinically isolated *C. freundii* (32 strains)

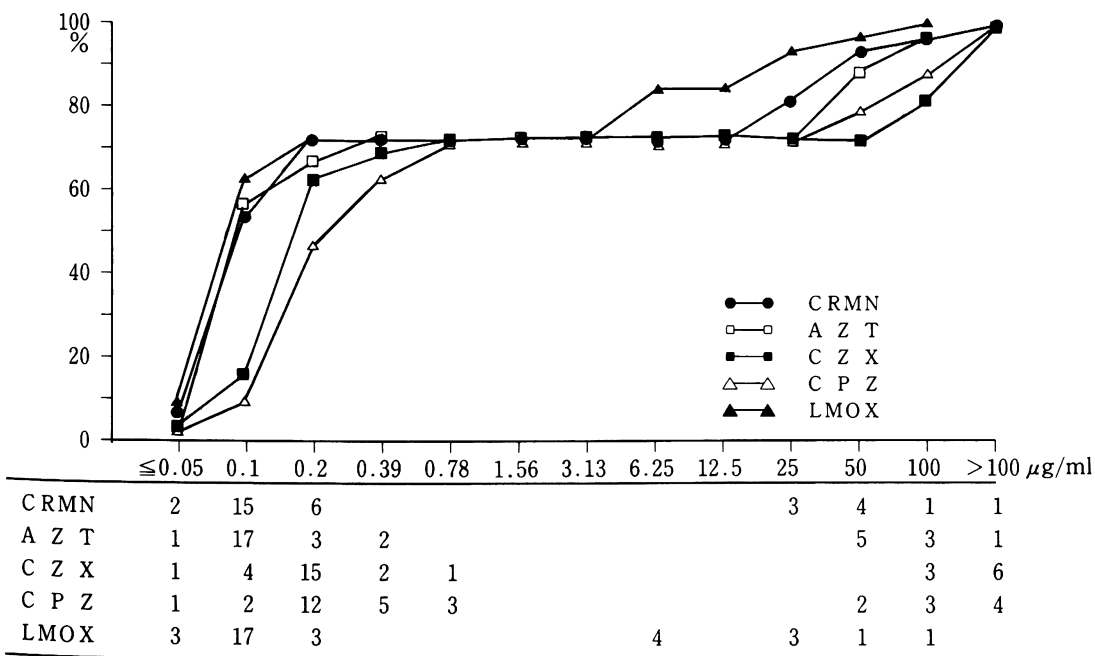


Fig. 13 MIC distribution of carumonam and other antibiotics to clinically isolated *S. marcescens* (31 strains)

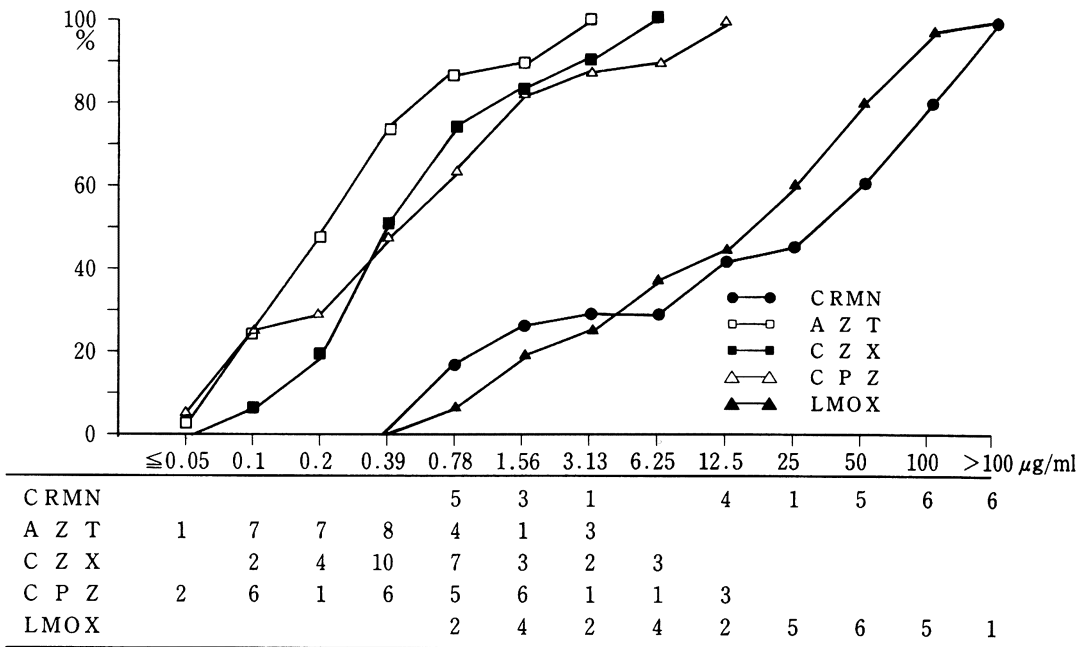


Fig. 14 MIC distribution of carumonam and other antibiotics to clinically isolated *P. aeruginosa* (30 strains)

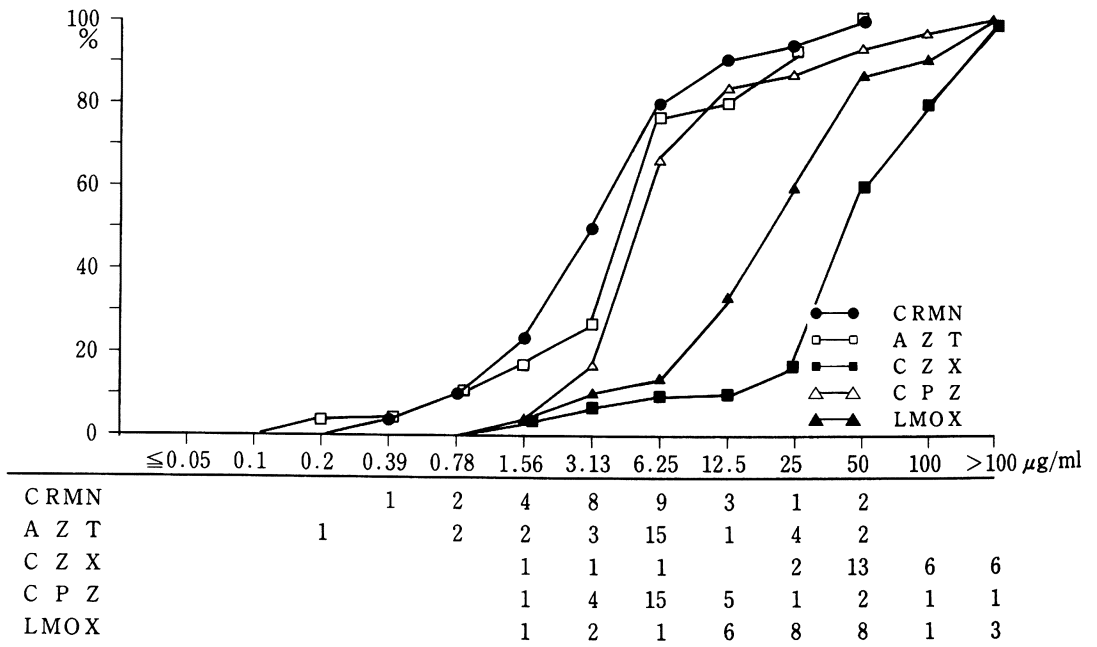


Fig. 15 MIC distribution of carumonam and other antibiotics to clinically isolated *X. maltophilia* (36 strains)

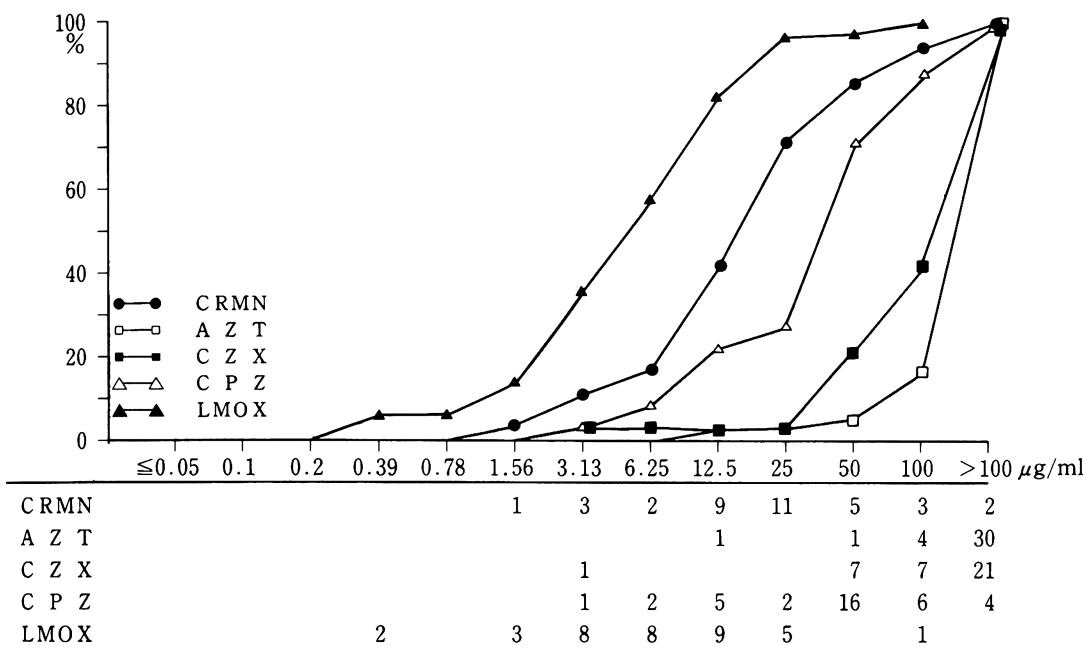
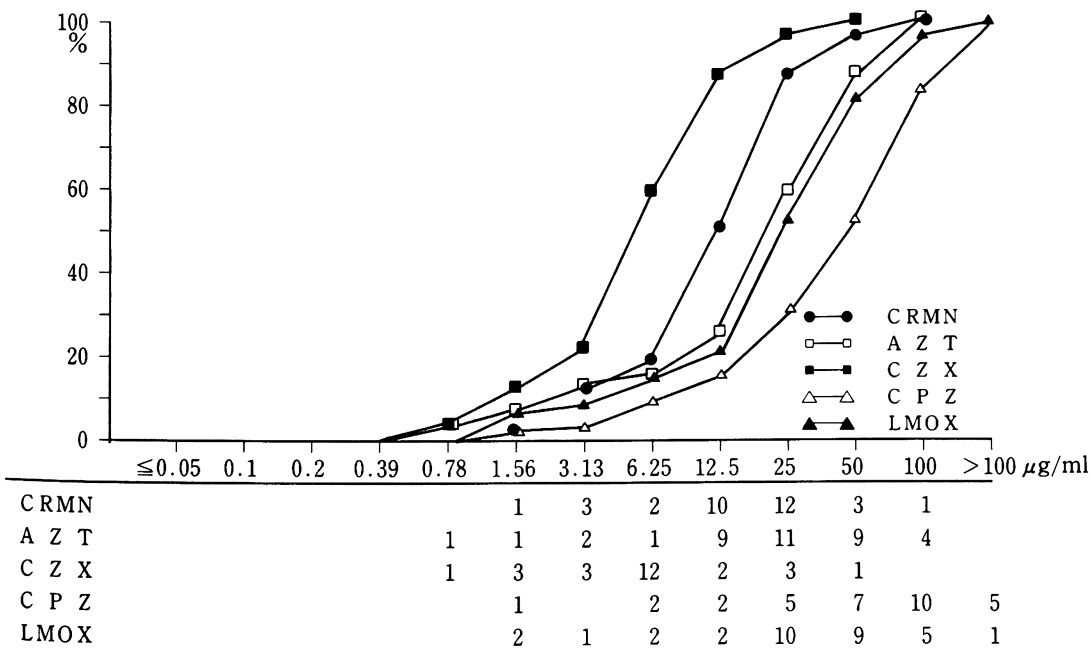


Fig. 16 MIC distribution of carumonam and other antibiotics to clinically isolated *A. calcoaceticus* (32 strains)



$\mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育を阻止し、CPZ や LMOX よりは 1 管以上優れていた (Fig. 4, 5)。

P. mirabilis は本剤によって全株 $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、AZT や CZX とともにきわめて優れた抗菌活性が認められ、LMOX よりは 1 管、CPZ よりも 4 管以上優れていた (Fig. 6)。

P. vulgaris は本剤により全株 $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止されきわめて優れた抗菌活性を認めたが、AZT や CZX は MIC のピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下にあるものの、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ まで分布し、LMOX は 2 管、CPZ は 6 管ほど本剤より劣っていた (Fig. 7)。

H. influenzae に対しては、CZX が最も優れ、本剤の MIC のピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ にあり、CPZ よりは 2 管程度、AZT や LMOX よりも 1 管程度劣っていた (Fig. 8)。

M.morganii では、各抗菌剤とも幅広い MIC 分布が見られたが、本剤の MIC のピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ にあり、32 株中 22 株 (68.8%) は $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC で発育が阻止され、感受性株に対しては本剤が最も優れ、また MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も本剤には認められなかった (Fig. 9)。

E. cloacae, *E. aerogenes*, *C. freundii* に対しても幅広い MIC 分布が見られ、本剤の *E. cloacae* に対する MIC は $0.05 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に、*E. aerogenes* に対しては $0.05 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布していた (Fig. 10, 11)。 *C. freundii* に対しては、本剤は 32 株中 23 株 (71.9%) が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止され、残りは全て MIC が $25 \mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 12)。

S. marcescens に対する本剤の MIC は LMOX とともに $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、AZT や CZX, CPZ より劣っていた (Fig. 13)。

P. aeruginosa では、本剤が AZT とともに最も優れた抗菌活性を有し、MIC のピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあり、CZX より 3 管、LMOX より 2 管程度優れていた (Fig. 14)。

X. maltophilia に対しては、LMOX が最も優れた抗菌活性を示し、本剤の MIC は $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し、 $1.57 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布していたが、AZT や CZX ではほとんどが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、AZT や CPZ, CZX より優れていた (Fig. 15)。

A. calcoaceticus に対する本剤の MIC は AZT や

LMOX とともにピークが $25 \mu\text{g/ml}$ で $1.57 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、CPZ よりもすぐれていたが、CZX より劣っていた (Fig. 16)。

2. 血中および喀痰中濃度

1) 測定方法

腎機能に著変を認めない慢性気道感染症患者で喀痰量が十分得られる 5 症例を対象として、本剤 1.0 g あるいは 2.0 g を点滴静注した際の血中および喀痰中濃度を測定した。なお 5 例中 3 例については cross over にて 1.0 g および 2.0 g の投与を行った。血液については投与前および投与後 1, 2, 4, 6 時間目に採血したものを、喀痰については投与前および投与開始後 1 時間ごとに蓄痰されたものをそれぞれ濃度測定に用いた。

測定方法は、血中濃度測定には、*E. coli* NIHJ を、喀痰中濃度測定には *P. rettgeri* 9250 を検定菌としたアガーウェル法で行った。測定用培地は Muller Hinton Agar (Difco) を用い、検量線の作成にあたっては、血中濃度の場合には consera を用いた。なお喀痰の処理に際しては、経時的に得られた検体の重量を計測した後、等量の 0.1M PBS (pH 6.0) を加え、ホモジナイザーにて十分懸濁した後、遠心分離した上清を濃度測定試験に供した。

2) 成績

慢性気道感染症患者 5 名を対象として、本剤 1.0 g あるいは 2.0 g を点滴静注した際の血中および喀痰中濃度の推移を Fig. 17 に示した。

血中濃度は、いずれも点滴終了時に最高値に達し、その値は 1.0 g 投与の場合 $33.5 \sim 64.7$ (平均 52.5) $\mu\text{g/ml}$ であり、 2.0 g 投与の場合は $88.4 \sim 146.6$ (平均 119.0) $\mu\text{g/ml}$ であった。

喀痰中濃度は、 1.0 g 投与の場合は $0.94 \sim 3.14$ (平均 1.99) $\mu\text{g/ml}$ であり、 2.0 g 投与の場合には、 $1.21 \sim 6.56$ (平均 3.2) $\mu\text{g/ml}$ の値が得られた。最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比は、それぞれ $1.8 \sim 5.3\%$, $2.1 \sim 9.9\%$ で平均 3.7 , 5.6% であった。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1) 対象および投与方法

対象症例は、長崎大学医学部第二内科およびその関連病院 (国立療養所東佐賀病院, 五島中央病院) に何らかの呼吸器感染症で入院した 13 例 (肺炎 3,

Fig. 17 Sputum and serum levels of carumonam after intravenous drip infusion

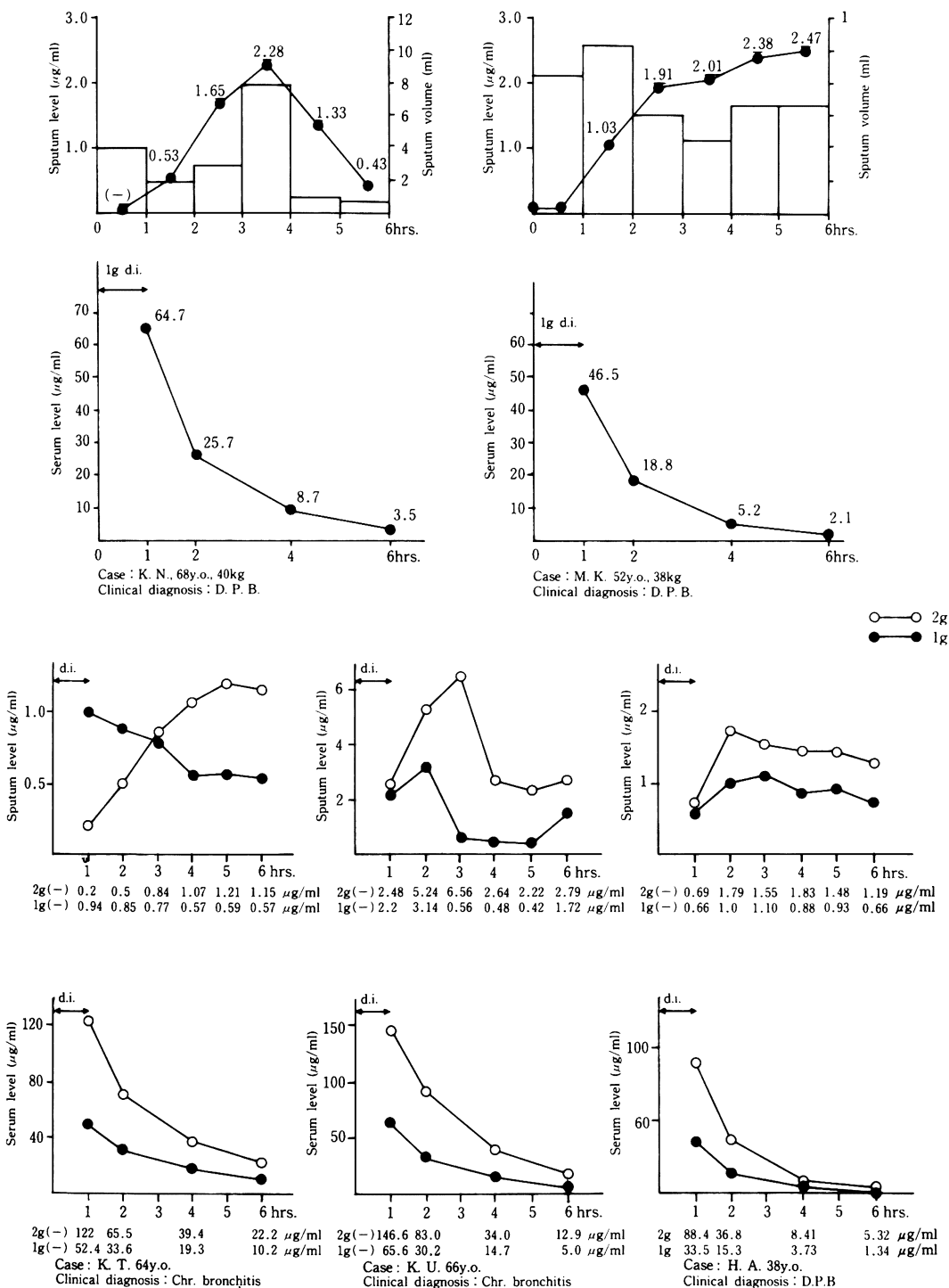


Table 2-1 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of CRMN

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-P	* Effect	Side effect Remarks
1	C. T. 74, F., 41	Chronic bronchitis	1g×2 (14) 28g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	36.2 6300 2(+) 97 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.4 6400 (-) 79	Not changed	(+)	(-)
2	M. S. 73, M., 71	D. P. B.	1g×2 (7) 14g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	37.5 7900 3(+) 27 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.3 5600 (-) 30	Not changed	(#)	(-)
3	K. M. 48, M., 61	Chronic bronchitis	2g×1 (7) 14g	<i>K. ozaenae</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	38.1 6500 2(+) 74 ↓ ↓ ↓ ↓ 37.1 4000 (±) 62	Slightly improved	(#)	(-)
4	M. T. 65, M., 49	Pul. fibrosis (D. M., Gall stone)	1g×2 (5) 10g	<i>K. pneumoniae</i> (+) ↓ Normal flora	36.2 7600 (+) 70 ↓ ↓ ↓ ↓ 35.9 4700 (-) 27	Not changed	?	GPT 13→44 Urobi. (±)→(+)
5	G. M. 81, F., 34	Pneumonia (Gall stone)	1g×1 (10) 10g	Normal flora ↓ No sputum	38.5 10700 6(+) 81 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.9 4500 (-)	Moderately improved	(#)	(-)
6	Y. S. 57, M., 50	Chronic bronchitis (Cor pulmonale RA)	1g×2 (6) 12g	Normal flora ↓ Normal flora	36.9 6500 6(+) 50 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 7000 3(+) 26	Not changed	(-)	(-)
7	K. S. 43, M., 61	Bronchiectasis	1g×2 (2) 24g	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> ↓ <i>Enterobacter</i>	36.6 7000 3(+) 50 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.0 6900 (-) 36	Not changed	(#)	(-)

* (##) Excellent, (#) Good, (-) Fair, (-) Poor

Table 2-2 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of CRMN

No.	Name Age, Sex, B. W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-P	Effect	Side effect Remarks
8	K. N. 63, F., 40	D. P. B.	1g × 2 (8) 16g	Normal flora ↓ Normal flora	36.9 5900 (+) 43 ↓ ↓ ↓ ↓ 37.2 5700 (-) 33	Moderately improved	(+)	(-)
9	M. K. 52, F., 38	D. P. B.	1g × 2 (14) 28g	<i>P. aeruginosa</i> , a few ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	37.7 7500 (+) 45 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.6 5200 3(+) 28	Slightly improved	(+)	(-)
10	T. H. 69, M., 47	Chronic bronchitis	1g × 2 (14) 28g	<i>K. pneumoniae</i> (##) ↓ Normal flora	39.6 9300 6(+) 128 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.9 4900 2(+) 102	Moderately improved	(##)	(-)
11	H. T. 65, F., 43	Chronic bronchitis	1g × 2 (11) 21g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	38.0 13000 6(+) 118 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.8 7100 2(+) 54	Moderately improved	(##)	(-)
12	Z. O. 72, M.,	Pneumonia (Buerger disease)	1g × 2 (7) 2g × 2 (6) 38g	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	37.0 7800 4(+) 50 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 4400 (-) 4	Remarkably improved	(#)	(-)
13	T. F. 56, M., 53	Pneumonia	1g × 2 (9) 18g	<i>E. cloacae</i> ↓ ↓ <i>S. epidermidis</i>	37.4 9000 4(+) 52 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.6 7500 2(+) 40	Moderately improved	(#)	(-)

• (##) Excellent, (#) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 3 Clinical efficacy to CRMN in respiratory infections

Disease \ Efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluated	No. of cases	Efficacy rate
Pneumonia		3				3	3/3 (100%)
Bronchiectasis		1				1	1/1 (100%)
Chr. bronchitis	2	1	1	1		5	3/5 (60%)
D. P. B.		1	2			3	1/3 (33.3%)
Pul. fibrosis					1	1	
Total	2	6	3	1	1	13	8/12 (66.7%)

Table 4 Bacteriological effects of CRMN regarding to various isolates

Causative organism \ Bacteriological effect	Eradicated	Decreased	Persisted	No. of strains
<i>H. influenzae</i>	2			2
<i>K. ozaenae</i>	1			1
<i>K. pneumoniae</i>	2			2
<i>E. cloacae</i>	1			1
<i>P. aeruginosa</i>	1		3	4
Total	7 (70%)		3 (30%)	10

気管支拡張症 1, 慢性気管支炎 5, び慢性汎細気管支炎 3, 肺線維症 1) とした。対象症例の年齢は 34 歳から 81 歳に分布し, 60 歳以上が 9 例 69.2% を占め, 男性 8 例, 女性 5 例であった。

投与方法は, 本剤 1.0~2.0 g を朝 1 回ないし朝夕 2 回, 点滴静注で投与することを原則とした。投与期間は 5~14 日にわたり, 総投与量は 10~38 g であった。

2) 有効性の検討

本剤の有効性については, 臨床的および細菌学的効果を総合的に検討して判定を行った。臨床的には, 発熱, 咳嗽, 喀痰 (量, 性状) などの臨床症状と胸部レントゲン上の改善度を, 検査値では, 末梢血白血球数とその分画, 血沈, CRP などの炎症所見の改善度を参考にし, さらに起炎菌が判明した症例では菌の消長を重視した。

総合的効果判定は, 以上のことを重視した上で, 本剤投与後速やかに自覚症状が改善し, 起炎菌が消失したものを著効 (■), 本剤投与後 3~4 日で自覚症状が軽減し, 投与終了時には起炎菌が消失または減少したものを有効 (●) とした。自覚症状はある程度改善したものの治癒には至らず, 検査所

見にも軽度の改善が認められて無効といえないものをやや有効 (+), 自覚症状, 検査所見ともに不変または増悪したものを無効 (-) とした。

3) 成績

a) 総合臨床効果

Table 2 に総合的臨床成績を中心として症例ごとに, 胸部レントゲン所見の改善度, 副作用の有無などを一括して示し, Table 3 に各疾患別の総合臨床効果のまとめを示した。

疾患別に見ると, 症例は少なかったものの肺炎 3 例はすべて有効であり, 慢性気道感染症では全体で 9 例中 5 例 55.6% の有効率であった。症例 4 は, 喀痰より *K. pneumoniae* が検出されたため本剤を投与したが, 臨床症状や胸部レントゲン像に炎症を思わせる病変が見られなかったため判定不能とした。総合的には効果判定が可能であった呼吸器感染症 12 例中, 著効 2, 有効 6, やや有効 3, 無効 1 で, 有効以上の症例は 8 となり 66.7% の有効率であった。

b) 細菌学的効果

グラム陽性菌を除いて分離菌別細菌学的効果を Table 4 に示した。

H. influenzae と *K. pneumoniae* はそれぞれ 2 株,

Fig. 18 Case 2. M.S. 73 y. o. M. Clinical diagnosis: diffuse panbronchiolitis

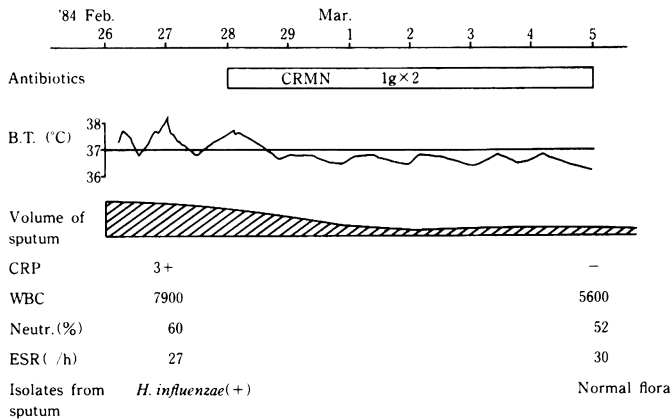
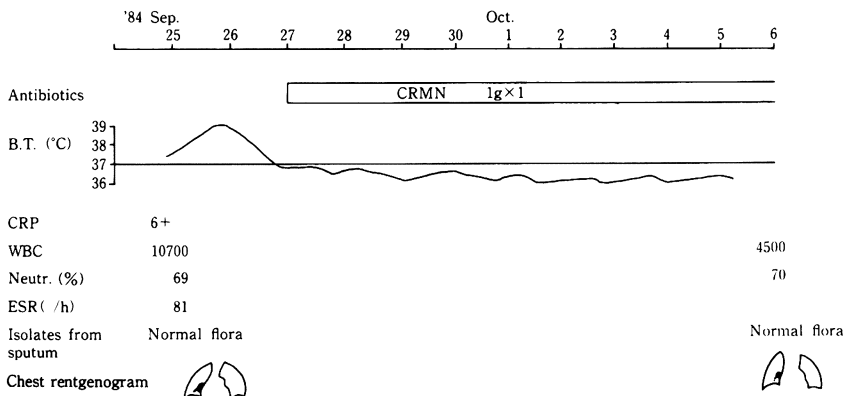


Fig. 19 Case 5. G.M. 81 y. o. F, Clinical diagnosis: pneumonia



Klebsiella ozaenae, *E. cloacae* はそれぞれ 1 株ずつ分離され、全て消失した。しかし、*P. aeruginosa* は 4 株が分離されたが、1 株のみが消失し、3 株が不変であった。全体的な菌の消失率をみて見ると、10 株中除菌されたもの 7 株(70%)、変化の見られなかったもの 3 株(30%)であった。なお投与後出現菌として *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* がそれぞれ 1 株ずつ認められた。

c) 症例

次に Table 2 の中から良好な経過をとった 2 症例を呈示する。

症例 2: 島○, 73 歳 男性

臨床診断: び慢性汎細気管支炎の急性増悪以前より咳嗽, 喀痰を時々繰り返す, 労作時呼吸困難も見られるよ

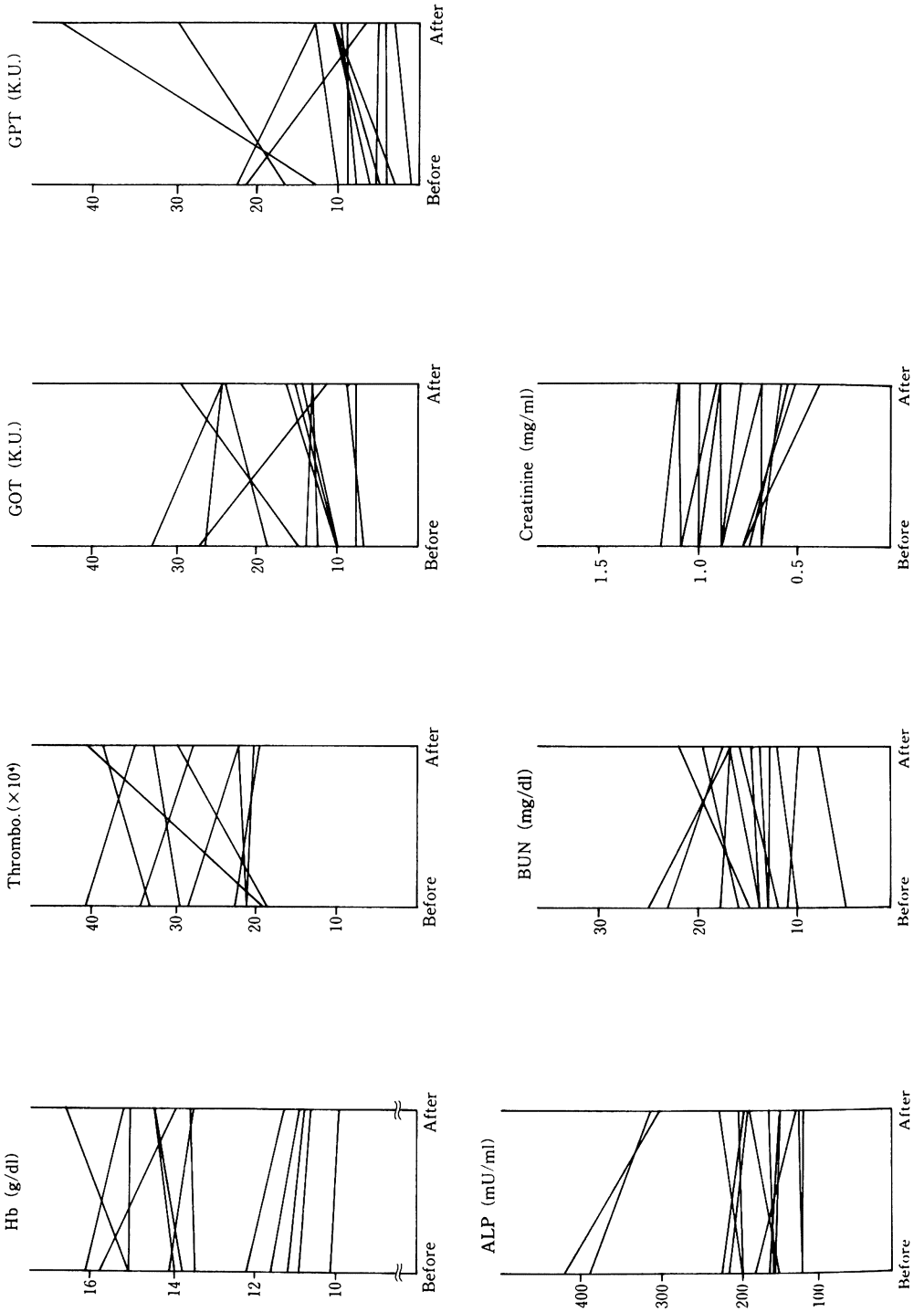
うになった。昭和 59 年 2 月 26 日咳嗽や, 喀痰の増加と発熱を訴え, 長崎大学第二内科を訪れた。臨床症状の増悪にあわせて, 検査所見は CRP 3+, 血沈 1 時間値 27 mm と軽~中等度の炎症反応が見られ, CRMN を 1.0 g, 1 日 2 回で 7 日間(総量 14 g) 投与した。臨床経過は Fig. 18 に示したように, CRP の陰性化, 菌の消失, 咳嗽, 喀痰などの自覚症状の改善を認め, 有効と判定した。

症例 5: 松○, 81 歳 男性

臨床診断: 肺炎

昭和 59 年 9 月 21 日より急に 38°C の発熱が出現, 38~39°C 台の発熱が持続し, 咳嗽や, 喀痰が出現するようになり, 9 月 25 日五島中央病院を受診。右肺に湿性ラ音を聴取し, 胸部レントゲン像では, 右下肺野に浸潤影を認め。喀痰の細菌検査ではとくに有意な菌は検出されず

Fig. 20 Laboratory data before and after administration of CRMN



正常菌叢のみの結果であった。検査所見は、CRP 6+, 白血球数 10,700/mm³, 好中球 69%, 血沈 1 時間値 81 mm と強い炎症反応が見られ、肺炎の診断にて、CRMN を 1.0 g, 1 日 1 回で 10 日間 (総量 10 g) 投与した。

臨床経過は Fig. 19 に示したように、胸部レントゲン上浸潤影は改善し、咳嗽、喀痰、発熱および炎症所見の改善も見られ、有効と判定した。副作用および臨床検査の異常はとくに認められなかった。

2. 副作用

1) 安全性の検討

安全性に関しては、本剤投与後の自他覚的所見、とくに発熱、発疹、痒痒感、下痢、軟便、出血傾向、中枢神経症状などの発現に注意を払うとともに、臨床検査値では、赤血球、ヘモグロビン、血小板、白血球およびその分画などの血清学的検査、GOT, GPT, ALP, ビリルビンなどの肝機能検査、さらに BUN, クレアチニン、電解質などの血清生化学所見および尿所見などについても異常値の出現の有無を観察した。

2) 副作用の出現

本剤投与前後における自他覚的副作用の有無を検討するとともに (Table 2), 血液生化学的検査を実施し、その推移を Fig. 20 に示した。自他覚的には、どの症例においても異常は認められなかった。

検査値では、トランスアミナーゼ (GPT) の軽度上昇が 1 例 (症例 4) に認められた。1 回 1.0 g, 1 日 2 回の 14 日間投与予定で投与を開始したが臨床症状が不変であったため 5 日間で投与を中止したところ、7 日目の GPT と尿中ウロビリノーゲンに軽度の異常値が認められた。しかし投与中止後は速やかに正常化した。なお、本症例は胆石症の合併があり薬剤との関係は明確ではなかったが検査値異常として取り扱ったものの、本剤との因果関係は明らかではなかった。

III. 考 察

β -ラクタム系抗生剤の開発や、進歩にはめざましいものがあり第 3 世代セフェム剤は昨今最も開発が進んでいる。しかし、その広い抗菌スペクトルと強い抗菌力をもってしても、緑膿菌に対する抗菌力や、 β -lactamase に対する安定性などの問題が残されている。

CRMN は、以上の問題点を改善すべく単環性の sulfazecin を基本骨格とし化学修飾を施したモノバ

クタム系抗生物質である。

本剤の抗菌スペクトルは、グラム陰性の桿菌および球菌で、グラム陽性菌や嫌気性菌にはほとんど抗菌活性を示さない。私達の各種臨床分離株 14 菌種に対する本剤の抗菌力についての検討では、対照とした CZX, CPZ, LMOX と比較して、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa* に対しては、同等かより優れた抗菌力が認められた。また同じ monobactam 系抗菌剤である AZT と比較し、*S. marcescens* や *H. influenzae* に対してはやや劣るものの *P. vulgaris* や *X. maltophilia* に対しては優れた抗菌力が認められた。呼吸器感染症の起炎菌として重要な菌種である *H. influenzae* に対しては、CZX よりやや劣るものの CPZ や LMOX と同等の成績で、*S. pneumoniae* には抗菌活性を示さなかった。本剤のグラム陽性菌や嫌気性菌に対する低い抗菌活性は、これら菌種のペニシリン結合蛋白 (PBP) に対する低親和性のためで、グラム陰性菌に対する強い抗菌活性は、それら菌種の PBP-3 に対する高い親和性のためといわれている⁹⁾。

また、本剤の β -lactamase に対する安定性は benzylpenicillin の penicillinase に対するその 100 倍以上、cephaloridine の cephalosporinase に対するその 1,000 倍以上であると言われ、さらに第三世代セフェム系剤や同じ monobactam 系抗生剤である AZT に比べても、さらに優れた安定性をもつと報告されている⁹⁾。

慢性気道感染症患者 5 名に本剤 1.0 g あるいは 2.0 g を 1 時間で点滴静注した場合、高い血中濃度が得られその最高値は点滴終了時に得られ、1.0 g 投与で 33.5~64.7 μ g/ml, 2.0 g 投与で 88.4~146.6 μ g/ml, 6 時間後では、1.34~10.2 μ g/ml (1.0 g), 5.32~22.2 μ g/ml (2.0 g) であった。同時に行った喀痰中濃度の最高値は 0.94~3.14 μ g/ml (1.0 g), 1.21~6.56 μ g/ml (2.0 g) で、最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比は、平均値それぞれ 3.7, 5.6% であり、AZT の 3 例および ceftazidime (CAZ) の 4 例における平均値 2.03% および 3.20% と比較して良好な成績であった。

肺炎 3, 気管支拡張症 1, 慢性気管支炎 5, びまん性汎細気管支炎 3, 肺線維症 1, の計 13 例の呼吸器感染症を対象として本剤 1.0~2.0 g, 1 日 1~2 回, 5~14 日間点滴静注し有効性および安全性について検

討を行った。総合臨床効果は1例の判定不能を除く12例中、著効2、有効6、やや有効3、無効1で、その有効率は66.7%であった。

疾患別に見ると肺炎では、3例すべて有効であった。症例5では、高齢者であり、気道の器質的病変の合併も考えられ、起炎菌は不明であったが、*H. influenzae*などの関与が推定されて本剤が有効と思われた。症例12は治療後緑膿菌が増加していたものの臨床症状や炎症反応は著しく改善しており、緑膿菌以外のグラム陰性桿菌が起炎菌であった可能性が強かった。症例13では治療前、喀痰より、*E. cloacae*が分離され、その起炎菌としての意義は不明であったが、治療後に消失し、臨床的にも著明に改善した。

慢性気道感染症においては9例中5例が有効以上の結果であった。著効例では*K. pneumoniae*と*H. influenzae*が喀痰より多数分離され治療により消失しており、さらに有効例では*H. influenzae*と*K. ozaenae*が多数分離され治療により消失していたことより、これらの臨床効果は本剤のこれら菌種に対する良好なMICを十分反映した成績と思われた。

やや有効の例では緑膿菌が分離されており本剤の1.0g投与では喀痰内への移行は低く、また本菌のMICを考慮すれば、細菌学的効果も不十分であったことから当然の結果とも考えられた。しかし本菌による慢性気道感染症例でも、本剤投与により臨床症状および炎症反応も改善したものもあり、本剤の増量やアミノ配糖体系抗生剤などの抗緑膿菌性抗生剤と併用すれば、臨床効果を高め、十分にその効果を期待できる可能性が示唆された。

グラム陽性菌の関与が疑われた症例7においては、*P. aeruginosa*と*S. aureus*が分離されており、*S. aureus*の分離菌数は少ないものの、本剤投与後両菌種とも消失し、臨床症状や炎症反応の改善も見られた。しかし本剤のMICより*S. aureus*の起炎性には疑いがもたれた。

本剤投与による無効例の検討では症例6において、基礎疾患に慢性関節リウマチをもち、肺性心を併発した重症例であり、起炎菌は不明であったが、本剤1.0g1日2回投与で無効であった。その後、グラム陽性菌にも抗菌スペクトルをもつCPZとami-

kacinを併用したところ軽快した。本剤が無効な例では、投与量やグラム陽性菌の関与なども今後十分考慮されなければならない。

副作用における、臨床検査値の異常としては、一過性のGPTと尿中ウロビリノーゲンの軽度上昇が1例に認められたのみで、問題となるようなものはなかった。

以上の成績より、本剤は喀痰中への移行も良好で、immunocompromised hostに発症することの多いグラム陰性桿菌による二次性肺炎などの呼吸器感染症に対し有用性の高い薬剤であり、緑膿菌感染症に対してもある程度の効果が期待できるものと思われた。しかし、抗菌スペクトルはグラム陰性菌に限られているので、今後は他剤との併用療法などについても十分検討されるべきと考えられる。

文 献

- 1) KISHIMOTO, S.; M. SENDAI, S. HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, Y. SATOH, T. MATSUO, M. KONDO & M. OCHIAI: Synthesis of sulfazecin-type 2 azetidinones with a carbon substituent at the 4 position. *J. Antibiotics* 36: 1421~1424, 1983
- 2) 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
- 3) 山口恵三: ミクロブイオン希釈法 (MIC2000) による細菌感受性試験。 *Chemotherapy* 30: 1515~1516, 1982
- 4) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONO, 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
- 5) THEM, R.L.: Interaction of Ro 17-2301 (AMA-1080) with β -lactamase. *Chemotherapy* 30: 398, 1984
- 6) 鈴木洋司, 斎藤 厚, 原 耕平, 他: Azthreonom (SQ26, 776) の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価。 *Chemotherapy* 33 (S-1): 505~519, 1985
- 7) 山口恵三, 斎藤 厚, 原 耕平, 他: SN401 (Ceftazidime) の基礎的研究と呼吸器感染症に対する臨床効果。 *Chemotherapy* 31 (S-33): 423~432, 1983

LABORATORY STUDIES AND CLINICAL EVALUATION
OF CARUMONAM
IN RESPIRATORY INFECTIONS

SHIGERU KOHNO, KAZUO SASAYAMA, KYOKO YAMASHITA,
YASUMASA DOTSU, TAKASHIGE MIYAZAKI, HIROKO NAKAZATO,
HIDEAKI SHIGENO, HIRONOBU KOGA, TAKASHI SUYAMA,
MASAO NAGASAWA, KENJI MORI, YOSHIAKI FUKUDA,
TOSHIAKI HAYASHI, NAOMI ITO, YOSHITERU SHIGENO,
KEIZO YAMAGUCHI, MASAKI HIROTA, ATSUSHI SAITO
and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

KAZUYUKI SUGAWARA, KAZUNORI SHIMOGUCHI, KAZUNORI TOMONO
and NOBUKANE KUSANO

Department of Clinical Medicine, Nagasaki University Hospital, Nagasaki

YASUHARU MASUYAMA and TOSHIYUKI OE

Department of Internal Medicine,
National Sanatorium Higashi Saga Hospital, Miyakigun, Saga

TAKESHI ISHIZAKI

Department of Internal Medicine, Goto Central Hospital, Fukue, Nagasaki

Carumonam (CRMN, AMA-1080), a novel synthetic monocyclic β -lactam antibiotic, was basically and clinically evaluated with the following results :

1) Antimicrobial activity : CRMN was specifically active against aerobic Gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*. Its activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* and *P. aeruginosa* was in general equal or superior to that of the third-generation cepheims such as ceftizoxime, cefoperazone and latamoxef.

2) Carumonam level in serum and sputum : CRMN was drip infused for 1 h to five patients with chronic respiratory infections at a dose of 1 or 2 and its serum and sputum levels were assayed microbiologically. Peak serum levels were 33.5~64.7 $\mu\text{g/ml}$ with the 1 g dose and 88.4~146.6 $\mu\text{g/ml}$ with the 2 g dose at the end of drip infusion. Peak sputum levels were 1.21~6.56 $\mu\text{g/ml}$ (2 g) at 2 to 4 h after infusion. The average ratio of peak levels in sputum to those in serum was 3.7 and 5.6%, respectively.

3) Clinical results : CRMN was administered to 13 patients with various respiratory infections. Clinical response was excellent in 2, good in 6, fair in 3 and poor in 1 patient, and 1 patient was not evaluable. The overall efficacy rate was 66.7%. In one patient S-GPT and urobilinogen values were transiently elevated mildly to moderately. We therefore conclude that CRMN is a useful antibiotics in treating patients with respiratory infections due to aerobic Gram-negative bacteria.