

呼吸器感染症における Carumonam の 基礎的・臨床的研究

力富直人・松本慶蔵・宇塚良夫

永武 毅・渡辺貴和雄・ムバキ シシアラ

長崎大学熱帯医学研究所内科

林 雅人

平鹿総合病院第2内科

グラム陰性菌に対して特異的に抗菌力を有し、 β -ラクタマーゼに安定な単環性 β -ラクタム剤である carumonam (CRMN, AMA-1080) の細菌性呼吸器感染症に対する有用性を *in vitro* 抗菌力と臨床使用例において検討した。本剤の呼吸器病原細菌に対する MIC は、*Streptococcus pneumoniae* で $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $>100 \mu\text{g/ml}$ で、ピーク値は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、*Haemophilus influenzae* はすべて $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下、*Branhamella catarrhalis* は $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、*Escherichia coli* はすべてが $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。*Klebsiella pneumoniae* と *Enterobacter* spp. の MIC₉₀ は $0.2 \mu\text{g/ml}$ で、*Pseudomonas aeruginosa* の MIC は $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の範囲であり、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に 87% が分布した。

1 g 点滴投与時の喀痰中濃度を 4 例で検討し、喀痰中濃度の最高値は、 $1.6 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.91 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.04 \mu\text{g/ml}$ 、 $5.28 \mu\text{g/ml}$ でそれぞれの血中濃度ピーク値に対する比は 2.9%、3.3%、9.4%、6.7% であった。4 例中 2 例に気管支分泌物濃度を測定し得、その範囲は $2.5 \sim 12.0 \mu\text{g/ml}$ であったが病巣により差がみられ、測定限界値以下のものがみられた。

臨床的に判定のできた 22 例中 14 例 (64%) に有効以上の成績を得た。*Pseudomonas* 属は 10 株中 4 株が菌消失し、3 株が減少した。無効例は宿主条件が重症なものにおこった *Pseudomonas* 属による感染と *Staphylococcus aureus* 感染の各 1 例であり、その他の *S. pneumoniae* 2 株、*H. influenzae* 7 株、*B. catarrhalis* 3 株はいずれも菌消失した。*S. pneumoniae* 1 株が菌交代現象、*Streptococcus hemolyticus* 1 株が菌交代症を惹起した。2 名の患者に薬剤性発熱がみられ、1 例に軽度の白血球減少がみられたが、投与中止後すみやかに改善した。

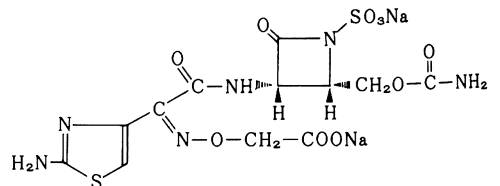
以上より本剤はグラム陰性菌および一部 *S. pneumoniae* を含めた細菌性呼吸器感染症に有用な薬剤と思われる。

結 言

Carumonam (CRMN) (Fig. 1) は β -ラクタム剤としては単環構造を主骨格とする特異的な抗生物質である。一般的にグラム陰性桿菌は β -ラクタマーゼによる β -ラクタム剤の不活化、ペリプラズマでのトラッピング、また *Pseudomonas aeruginosa* などでは外膜の透過性が薬剤によって異なるなど、第 3 世代といわれる広範囲抗生物質による治療にも抵抗性を示す。CRMN¹⁾ は従来の抗生物質と違い、抗菌力はグラム陰性菌に限られるがその

特異なスペクトルと β -ラクタマーゼ抵抗性により、難治性のグラム陰性桿菌性呼吸器感染症への効果が期待で

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



きる。一方本剤は限定されたスペクトルを持つために、グラム陽性球菌による菌交代の可能性も懸念される。今回の研究はこのような CRMN の特性が実際の臨床の場合どのように反映されるかに焦点をあてて行った。

1. 方法および材料

1) 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症患者喀痰より定量培養²⁾にて 10^7 /ml 以上に分離され、病原性の明確な *Streptococcus pneumoniae* 48 株, *Haemophilus influenzae* 41 株, *Branhamella catarrhalis* 26 株, *Escherichia coli* 9 株, *Klebsiella pneumoniae* 21 株, *Enterobacter* spp. 10 株, *P. aeruginosa* 30 株の計 168 株に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液は, *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では, 5% 馬脱線維素血液加 M・H・Broth (BBL), *H. influenzae* は Fildes の消化血液加 M・H・Broth (BBL) (Fildes broth), その他の菌では Muller Hinton broth (BBL) を用い, 37°C 18 時間培養後, 各々同一の液体培地にて 10^6 /ml に希釈して作成した。感受性測定培地は *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には 5% 馬脱線維素血液加 M・H・Broth (BBL), *H. influenzae* には Fildes の消化血液加 M・H・agar (BBL) (Fildes agar), その他の菌種は Muller Hinton agar (BBL) を用い, タイピング・アパラーツ D 型〔武藤器械〕にて被検菌を接種し, 37°C, 18 時間培養にて MIC を測定した。

2) 臨床例における血中, 喀痰中, 局所痰中濃度測定

E. coli NIHJ を試験菌株とする薄層カップ法による bioassay 法にて CRMN の濃度を測定した。測定用培地は, Antibiotic medium 4 (Difco) を使用し, 標準希釈系列の作成には, 標準人血清 CONSERA (白水) を用い比較検討した。検体を保存する場合, 血液は採血後分離して, 血清として -20°C に凍結し, 喀痰も同様に -20°C に凍結保存した。気道分泌物は Case No. 4 では投与後 2 日目の急性期と, Case No. 19 は初回投与時の点滴終了直後にキーファググリーンカテーテル³⁾を用いて, 各肺の異なった病巣から分泌物を採取し, Case No. 19 では等量の, Case No. 4 では 6~10 倍量の PBS を加えて -20°C 凍結保存した。Case No. 19 では測定時に約 3 倍量の CONSERA 標準血清を追加し, 測定に供し

た。測定はいずれも保存後 7 日間以内に行っている。

3) 臨床的検討

① 対象症例

昭和 59 年 1 月から, 60 年 9 月まで長崎大学熱研内科に通院または入院中であった呼吸器感染症患者 20 名と, 平鹿総合病院第 2 内科入院中の呼吸器感染症患者 3 名を対象として本剤の投与を行った。疾患の内訳は, 気管支炎 3, 慢性気管支炎 8, 気管支拡張症 4, 慢性細気管支炎 5, 慢性肺気腫 1, 肺炎 2, 計 23 症例であった。Case No. 4 と 5, Case No. 6 と 7, Case No. 10 と 11 は同一患者だが, 投与時期が異なるため 1 患者 2 症例とした。

② 投与法・投与量

CRMN を 1 回 1~2 g, 5% ブドウ糖 250 ml または生食 100~250 ml に溶解し約 20 分から 1 時間かけて, 1 日 2 回点滴静注した。投与期間はほとんどが 7 日間前後で, 最短 1 日 (薬剤性発熱が疑われたため中止), 最長 48 日にわたった。

③ 臨床効果の判定

全症例において, 本剤投与前, 投与中, 投与後に可能な限り, 培養のため検体を採取し, 起炎菌の決定, およびその消長を調べた。自覚的所見や検査成績より, 私どもの判定基準⁴⁾により, 著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor) の 4 段階で判定した。

④ 副作用などの検討

自覚的臨床症状の観察とともに, 血液学的検査, 肝・腎機能検査, 尿検査などを行い, 副作用および検査値異常の有無を検討した。

II. 成績

1) 呼吸器病原菌に対する抗菌力

S. pneumoniae 48 株に対する MIC を同じ系統の薬剤である aztreonam (AZT) と比較した (Fig. 2)。CRMN の抗菌力は 1.56 から $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$ まで幅広く分布するが分布のピークは $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ で AZT が $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の分布のピークを有するのに対し, 数段上回る結果であった。*H. influenzae* 41 株 (Fig. 3) を ampicillin (ABPC), AZT, CRMN でみてもみると, AZT, CRMN はすべて $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり, ABPC に対し 3.13 から $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示す耐性菌にも良い抗菌力を保持している。*B. catarrhalis* 26 株に対し (Fig. 4), latamoxef (LMOX), cefmenoxime (CMX), cefoperazone

Fig. 2 MICs of 48 clinical isolates of *S. pneumoniae*

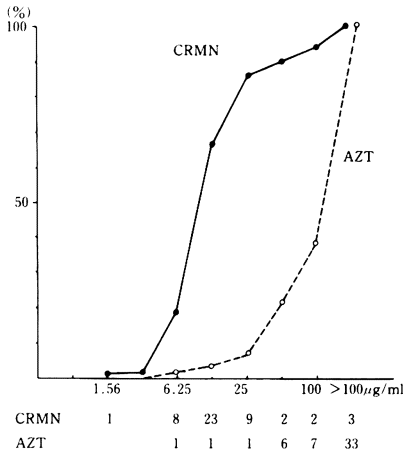


Fig. 3 MICs of 41 clinical isolates of *H. influenzae*

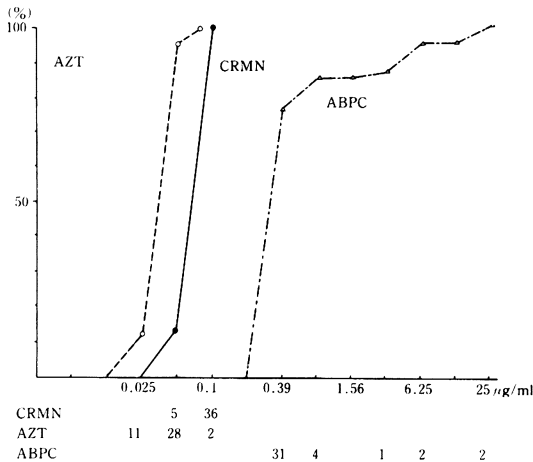


Fig. 4 MICs of 26 clinical isolates of *B. catarrhalis*

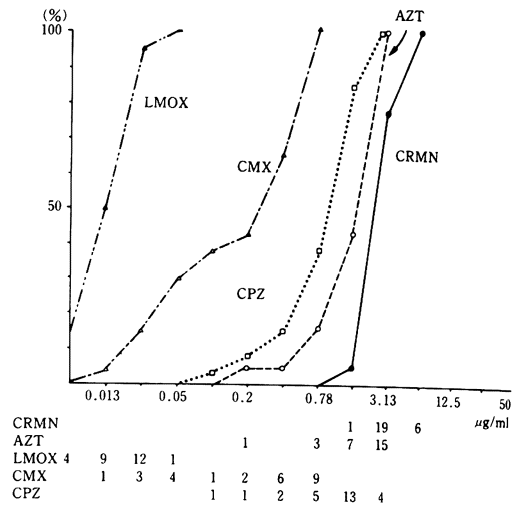
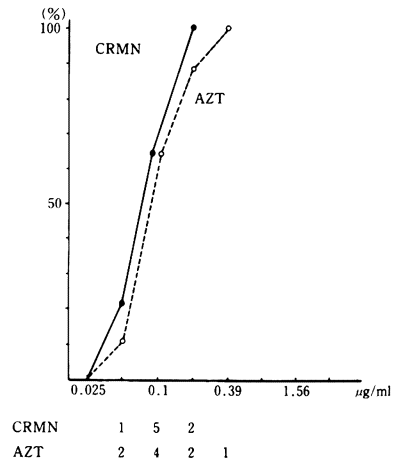
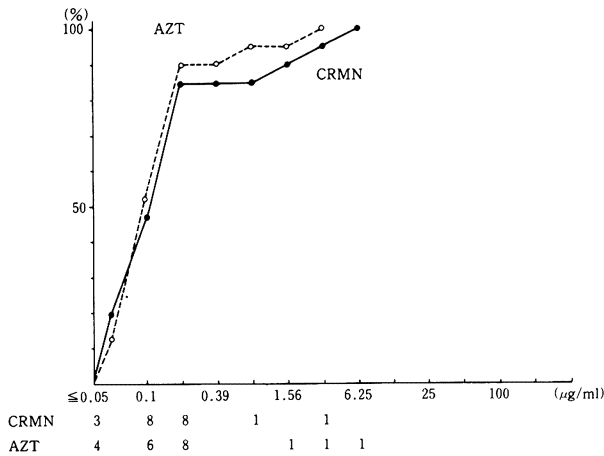
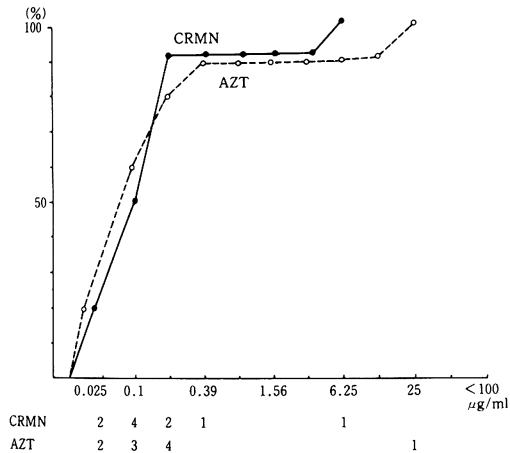
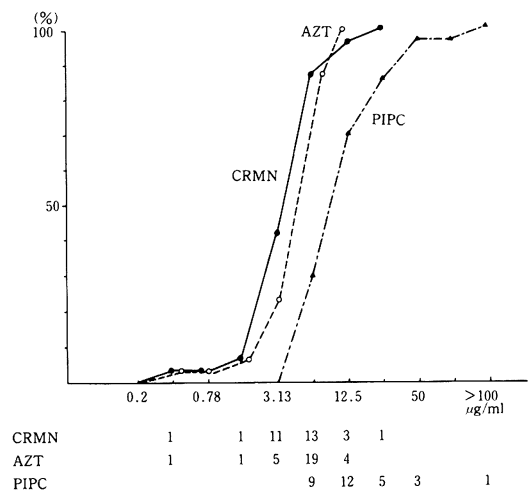


Fig. 5 MICs of 9 clinical isolates of *E. coli*



(CPZ)などの第3世代セフェムと、AZT, CRMNを検討した。比較薬剤の中ではLMOXがすべて0.05 µg/ml以下のMIC値を示し一番優れていた。以下CMX, CPZ, AZT, CRMNの順に抗菌力が低下し、被検5薬剤中では最も劣った成績で、抗菌力の範囲は1.56から6.25 µg/mlまでで、ピーク値は6.25 µg/mlだった。同じ系統のAZTとはピークの山は同じであるが感受性側に分布する菌株がAZTに比較的多く見られた。呼吸器病原 *E. coli* 9株では (Fig. 5) CRMNは0.05から0.2 µg/mlのMICを示し、AZTとほぼ同様の成績を示した。*K. pneumoniae* 21株では (Fig. 6) CRMNは2株を除

き、0.2 µg/ml以下のMIC値を示し、0.78, 3.13 µg/mlの軽度耐性菌がそれぞれ1株ずつみられた。AZTもCRMNとほぼ同様の抗菌力であった。*Enterobacter* spp. 10株にはCRMN 9株 (90%)が0.39 µg/ml以下のMICで、これもAZTとほぼ同様であった (Fig. 7)。*P. aeruginosa* 30株に対する抗菌力をpiperacillin (PIPC), AZT, CRMNの3薬剤で比較した (Fig. 8)。CRMNはピーク値が6.25 µg/mlであり、抗菌力の幅は0.39から25 µg/mlで、6.25 µg/ml以下に26株 (87%)が分布し、これはAZTもほぼ変わらない結果であった。しかし

Fig. 6 MICs of 21 clinical isolates of *K. pneumoniae*Fig. 7 MICs of 10 clinical isolates of *Enterobacter* speciesFig. 8 MICs of 30 clinical isolates of *P. aeruginosa*

PIPCはピーク値が12.5 µg/mlで、12.5 µg/ml以上が27株(70%)であった。

2) 臨床症例における体液中濃度

細菌性呼吸器感染症の急性期にCRMNを点滴静注し、血中濃度を経時的に測定した。また、急性期に、CRMN投与終了直後にキーファググリーンカテーターを用いて細気道病巣分泌物(bronchial secretes)を採取し検体とした。喀痰は投与初日分は喀出痰1回ずつ分け(平均10~15個)、その後は1日の痰を数回に分けてとり検体として用いた。経過中最も高かった喀痰中濃度をMaximum sputum levelとして表示した(Table 1)。4症例とも1gを

点滴静注法で投与したが、喀痰中濃度の最高値はそれぞれ、5.28 µg/ml, 3.04 µg/ml, 1.6 µg/ml, 1.91 µg/ml, 対血中ピーク比はそれぞれ6.7%, 9.4%, 2.9%, 3.3%であった。Case No. 4とCase No. 19で細気道分泌物中のCRMN濃度を測定した。

以下、Case No. 4からCase No. 19までの4症例の体液中濃度を臨床的立場から起炎菌への効果を含め解析する。

① Case No. 4 (Fig. 9) S.H.

慢性気管支炎, 64歳, 54kg。

緑膿菌感染症に対し本剤1gを点滴静注した直後

Table 1 Concentrations of CRMN in sputa, sera, and bronchial secretions

	Peak serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Maximum sputum level	Bronchial secretes	Sputum/Serum
Case 4 S.H. Chr. bronchitis	78.4	5.28	① 12.0 ② 3.5 ③ ≤ 0.3	6.7%
Case 13 T.I. Bronchiectasis	32.3	3.04		9.4%
Case 18 F.A. Chr. broncho bronchiolitis	56.1	1.6		2.9%
Case 19 F.A. Chr. broncho bronchiolitis	58.7	1.91	① 2.66 ② ≤ 1.7 ③ 2.5 ④ ≤ 1.4	3.3%

Fig. 9 Case No. 4 S.H. Chronic broncho bronchitis 64 y.o. 54 kg

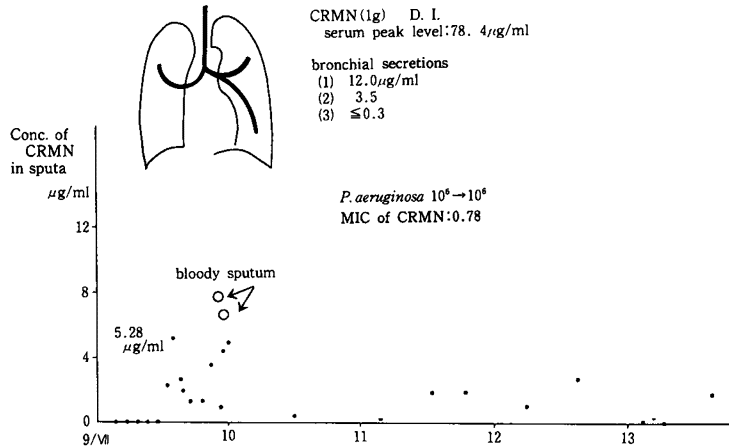


Fig. 10 Case No. 4 Pulmonary perfusion scintigram

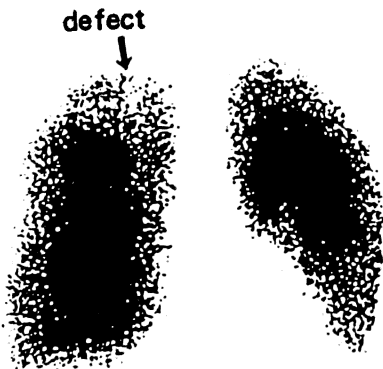
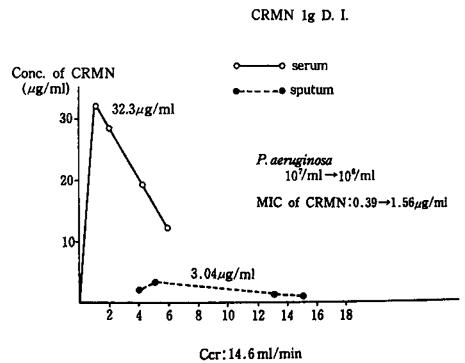
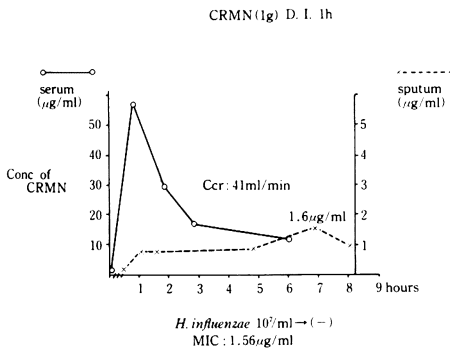


Fig. 11 Case. No. 13 T.I. Bronchiectasis 40 y.o. Male



の細気道病巣分泌物濃度より測定し得た肺内病巣濃度と、喀痰中濃度の経時的推移を示す。左上葉(1)が $12.0 \mu\text{g/ml}$ 、左下葉(2)が $3.5 \mu\text{g/ml}$ に対し、右上葉(3)は $\leq 0.3 \mu\text{g/ml}$ であり、他の病巣に比べ薬剤濃度が低い。喀痰濃度の最高値は $5.28 \mu\text{g/ml}$ で起炎菌である *P. aeruginosa* の MIC 値 $0.78 \mu\text{g/ml}$ を超えていながら *P. aeruginosa* は消失せず、咳・痰も改善しなかった。その原因として右上葉への薬剤の移行がわるく、起炎菌の MIC に到達しなかったことがあげられる。Fig. 10 は本患者の肺血流シンチグラムであるが、他の部位に比べ右上葉のみ defect があることがわかる。肺血流シンチの欠損がある病巣への血流を介しての抗生物質の移行性の低いことはすでに報告⁹⁾している通りで、本患者もその 1 例で、右上葉の細気道分泌物中濃度は実際 $0.3 \mu\text{g/ml}$ よりずっと低かったと推察される。

Fig. 12 Case No. 18 F.A. Chr. broncho bronchiolitis (D.P.B.) 71 y.o. Female



② Case No. 13 (Fig. 11) T.I.

気管支拡張症, 40 歳, 男性。

本例は重症の緑膿菌感染症を持つ気管支拡張症である。血中濃度に対する喀痰中最高濃度の比は 9.4% と今回測定し得たうちで最も高かった。喀痰中最高濃度は $3.04 \mu\text{g/ml}$ で *P. aeruginosa* の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ から $1.56 \mu\text{g/ml}$ へ耐性化傾向を示すものの喀痰中濃度の最高値はこれを凌駕していた。しかし *P. aeruginosa* は消失せず、喀痰などの臨床症状の改善もなかった。原因として本患者の気管支拡張性病変が高度であることより、Case No. 4 と同じく、病巣毎の薬剤移行が異なっているため、薬剤の到達しにくい病巣での緑膿菌感染が持続したものと考えられる。

③ Case No. 18 (Fig. 12) F.A.

慢性気管支細気管支炎, 71 歳, 女性, 45 kg.

H. influenzae による急性増悪をおこした慢性気管支細気管支炎例(び慢性汎細気管支炎とほぼ同義)である。CRMN 1g 投与時の喀痰中濃度の最高値は $1.60 \mu\text{g/ml}$ 対血中濃度ピーク値比は 2.9% であった。起炎菌である *H. influenzae* の MIC 値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、喀痰中濃度最高値は、わずかにこれを上回り起炎菌は消失し、咳・痰が減少した。

④ Case No. 19 (Fig. 13) は Case No. 18 と同一患者で別の時期に緑膿菌感染をおこしたときのものである。経過中の喀痰中最高濃度は $1.97 \mu\text{g/ml}$ で起炎菌の MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ を超えていた。細気道病巣分泌物中の CRMN 濃度は右下肺(1)が $2.66 \mu\text{g/ml}$ 、(3)左下肺が $2.5 \mu\text{g/ml}$ であった。右中葉(2)、左

Fig. 13 Case No. 19 F.A. Chr. broncho bronchiolitis 71 y.o. Female

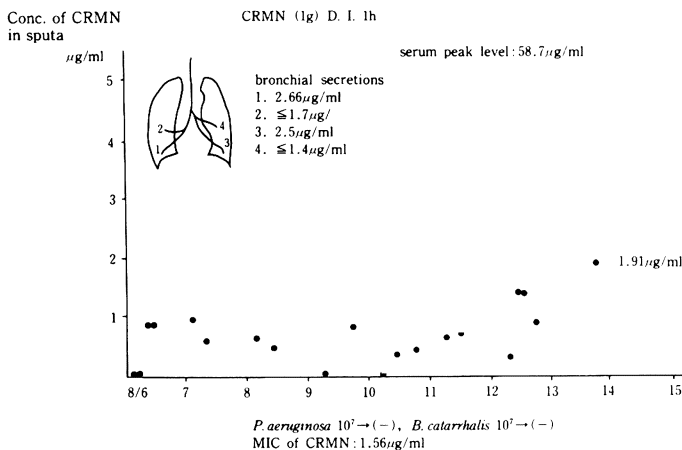


Table 2-1 Clinical response of the treatment with carumonam

No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriological exam. (/ml)	MIC(μ g/ml)	Dose of carumonam (g \times times \times days)	Clinical effect	Side effect
1	H.A.	31	F	49.5	Bronchitis	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> 10 ⁴ \longrightarrow (-)		1 \times 2 \times 7	Good	(-)
2	M.M.	70	M	56	Chronic bronchitis	Bronchial asthma Anloidosis, Anemia	<i>B. catarrhalis</i> 10 ⁸ \longrightarrow (-)	3.13	1 \times 2 \times 7	Good	(-)
3	M.I.	78	M	47	Chronic bronchitis	C.P.E	unknown		1 \times 2 \times 7	Good	(-)
4	S.H.	64	F	54	Chronic bronchitis	Chr. sinsitis	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ \longrightarrow 10 ⁶	0.78	1 \times 2 \times 6 2 \times 2 \times 11	Fair	drug fever
5	S.H.	64	F	54	Chronic bronchitis	Chr. sinsitis	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸	1.56	1 \times 2 \times 1/2	Unknown	drug fever
6	M.T.	75	F		Bronchitis	Apoplexy	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ \longrightarrow 10 ⁷	3.13	1 \times 2 \times 7	Poor	(-)
7	M.T.	75	F		Bronchitis	Apoplexy	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ \longrightarrow 10 ⁶		2 \times 2 \times 7	Fair	(-)
8	Y.I.	78	F	50	Chronic bronchitis	C.P.E Old pulmonary TB	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ \longrightarrow (-)	6.25	1 \times 2 \times 7	Good	(-)
9	T.S.	46	F	45	Chronic bronchitis	Chr. sinusitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ \longrightarrow <i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷		1 \times 2 \times 8	Good	(-)
10	S.K.	44	F	45	Chronic bronchitis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ \longrightarrow 10 ⁶	3.13	1 \times 1 \times 7	Fair	(-)
11	S.K.	44	F	45	Chronic bronchitis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ \longrightarrow (-)		1 \times 2 \times 7	Good	(-)
12	S.S.	56	M	66	Bronchiectasis	Bronchial asthma Old pulmonary TB	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ \longrightarrow (-) <i>X. maltophilia</i> 10 ⁷ \longrightarrow (-)	<i>X. malt.</i> : 50	1 \times 2 \times 7	Good	(-)

C.P.E. : Chronic pulmonary emphysema

Table 2-2 Clinical response of the treatment with carumonam

No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriological exam. (/ml)	MIC (μ g/ml)	Dose of carumonam (g \times times \times days)	Clinical effect	Side effect
13	T.I.	40	M	45.5	Bronchiectasis	Bronchial asthma Amyloidosis, Anemia	<i>P. aeruginosa</i> 10^7 \longrightarrow 10^8	0.39 \rightarrow 1.56	1 \times 2 \times 7	Poor	drug fever
14	S.M.	39	M	50	Bronchiectasis	Psychosis	<i>P. mendocina</i> 10^7 \longrightarrow 10^7	12.5	1 \times 2 \times 48	Poor	(-)
15	S.O.	61	F	54	Bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> 10^7 \longrightarrow (-)		1 \times 2 \times 6	Good	(-)
16	O.K.	83	F	38	Chr. broncho- bronchiolitis	Liver cirrhosis Anemia	<i>S. aureus</i> 10^7 \longrightarrow 10^7 <i>H. influenzae</i> 10^8 \longrightarrow 10^7 \longrightarrow S.hemolyticus(β)	<i>S. aureus</i> : >100	1 \times 2 \times 7	Poor	(-)
17	H.R.	76	F	44	Chr. broncho- bronchiolitis	Chr. sinusitis, D.M. Chr. hepatitis, Anemia Prostata hypertrophy	<i>B. catarrhalis</i> 10^7 \longrightarrow (-) <i>S. pneumoniae</i> 10^6 \longrightarrow (-)	<i>B. cata.</i> :3.13 <i>S. pneum.</i> :3.13	1 \times 2 \times 8	Good	(-)
18	F.A.	71	F	45	Chr. broncho- bronchiolitis	R.A.	<i>H. influenzae</i> 10^8 \longrightarrow (-)	1.56	1 \times 2 \times 7	Good	(-)
19	F.A.	72	F	43	Chr. broncho- bronchiolitis	Asymptomatic gall stone, R.A.	<i>P. aeruginosa</i> 10^8 \longrightarrow (-) <i>B. catarrhalis</i> 10^7 \longrightarrow (-)	<i>P. aerug.</i> :1.56	1 \times 2 \times 8	Good	(-)
20	T.T.	59	F	53	Chr. broncho- bronchiolitis	Chr. sinusitis	<i>H. influenzae</i> 10^8 \longrightarrow (-)	0.025	1 \times 2 \times 7	Good	(-)
21	T.S.	63	M	42	Pneumonia	hepatitis	N. F		2 \times 3 \times 14	Fair	leukopenia
22	M.O.	63	M	63.5	Pneumonia	C.P.E	<i>H. influenzae</i> 10^5 \longrightarrow (-)		1 \times 4 \times 14	Excellent	(-)
23	Y.S.	66	M	45	Chronic bronchitis	C.P.E.	N. F		2 \times 3 \times 11	Good	(-)

C.P.E : Chronic pulmonary emphysema

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with carumoran

No.	B.T.(°C)		RBC($\times 10^*$)		Hb		WBC		ESP(1')		CRP		GOT		GPT		ALP**		BUN		Creat	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	37.5	36.2	487	493	16.6	15.5	4,600	3,300	23	13	-	-	24		18		5.7		10.2		1.1	
2	36.2	36.7	491	418			5,800	5,700	2	1	-	-	17	18	9	13	5.3	4.7	15.3	11.9	1.0	0.93
3	38.8	36.5	370	386	12.8	13.6	5,600	4,400	16	6	1+	-	40	31	10	16	6.7	5.0	18.2	14.6	0.9	0.7
4	36.8	36.5	369	388	10.5	11.4	5,100	3,000	75	68	4+	2+	13	23	3	10	132*	123*	11.0	10.0	1.0	1.0
5	38.4		399	389	10.9	10.6	6,200	6,200	62		1+		19	21	9	12	166*	174*	11.0	19.0	1.1	1.1
6	37.7	37.4	329	351	10.9	11.0	10,800	6,200	120	180	2+	4+	34	23	34	19	6.4	5.3	15.5	10.1	0.8	0.8
7	37.6	37.3	350	362	10.8	11.4	7,800	9,300	87	82	5+	4+	23	19	18	16	4.8	4.6	10.9	11.9	0.9	1.1
8	38.5	37.2	505	436	15.6	12.7	10,500	5,300	8	40	-	2+	14	10	9	7	241*	209*	16.0	12.0	1.1	1.0
9	37.4	36.3	519	462	16.9	15.7	11,000	10,000	14		2+	1+	31	22	26	20	6.0	6.6	7.0	13.8	1.2	1.6
10	36.7	36.8	362	369	12.7	13.2	10,300	5,000	28	20	2+	-	23	26	18	16	5.3		13.9	11.7	1.1	1.0
11	36.7	36.5	369	361	13.2	13.2	6,700	3,800	28	15	1+	-	26	38	16	21		6.5	11.7	15.7	1.0	1.4
12	37.4	36.1	460	436	15.0	13.4	12,300	7,800	28	15	6+	1+	18	20	11	11	7.9	6.9		12.4		1.0
13	36.3	36.7	294	312	7.7	8.1	4,900	5,600	115	142	3+	5+	11	8	8	6	103*	95*	21.0	23.0	2.1	2.2
14	37.5	36.5	487	503	14.5		5,900	8,400	13	20	2+	6+	16	22	12	21	218*	280*	17.0	16.0	1.0	1.0
15	36.6	36.8	416	395	13.1	12.5	10,000	5,600	36	20	2+	1+	13	13	8	8	206*	180*	22.0	13.0	0.9	0.8
16	38.8	36.8	323	427	11.6	14.6	5,900	4,900	41	28	3+	2+	68	79	29	21	6.4	8.8	24.4	13.4	0.7	0.66
17	37.8	36.6	358	314	11.0	9.4	9,500	4,600	13	14	3+	(-)	60	41	40	26	5.1	5.5	19.0	18.4	1.2	1.1
18	36.7	36.7	355	301	10.4	9.0	10,900	9,300		127	5+	5+	21	19	6	7	185*	172*	11.0	11.0	0.9	0.9
19	38.5	36.5	371	347	10.9	10.2	9,200	6,900		92	2+	2+	21	16	23	11	368*	281*	12.0	15.0	1.0	0.9
20	37.2	36.9	432	395	12.8	11.8	6,000	5,700	50	53	3+	2+	16	45	12	30	112*	100*	15.0	16.0	1.0	0.9
21	36.7	37.1	381	358	12.0	11.6	6,700	3,100	65	25	-	2+	41	42	48	47	6.5	5.8	22.7	21.6	0.9	0.7
22	36.0	36.8	367	394	11.8	12.3	5,400	3,600			5+	(-)	23	27	13	22	5.9		19.3	16.3	0.8	0.8
23	37.5	36.7	488	408	15.4	12.7	17,000	8,600	55	107	7+	1+	39	30	20	13	7.3	5.8	22.6	19.7	0.9	0.9

Normal range of ALP **: 3~13(KAU), * : 50~245(IU)

舌区(4)から得られた細気道分泌物は少なく、試料を希釈して測定したため、それぞれ1.4 $\mu\text{g/ml}$, 1.7 $\mu\text{g/ml}$ 以下となり具体的数値を出し得なかった。しかし、MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* が消失し、咳や痰が軽快した事実から考えると、MIC に非常に近い値だったのではないかと推測された。

3) 臨床検討成績

本剤で治療を行った23症例の概要をTable 2に、

臨床検査成績をTable 3に示す。

① 起炎菌

23症例中の19症例に全23株の起炎菌が判明した。Table 4に起炎菌に対する臨床効果と細菌学的効果を示す。菌が消失したものは15株 (*S. pneumoniae* 2株, *B. catarrhalis* 3株, *H. influenzae* 7株, *P. aeruginosa* 2株)であった。*P. aeruginosa* 6株(うち2株は減少), *Pseudomonas*

Table 4 Correlation between causative organisms of pulmonary infection and clinical or bacteriological effect.

Causative organisms.	No. of cases.	Clinical effect				Bacteriological effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor	Eradicated	Decreased	Persisted	Superinfected
<i>S. pneumoniae</i>	1		1			1			
<i>B. catarrhalis</i>	1		1			1			
<i>H. influenzae</i>	5	1	4			5			1
<i>P. aeruginosa</i>	7		2	3	2	2	2	3	
<i>P. mendocina</i>	1				1			1	
<i>S. aureus</i> * + <i>H. inf.</i>	1				1			1*	1
<i>S. pneumo</i> + <i>B. cata.</i>	1		1			1			
<i>B. cata.</i> + <i>P. aerug.</i>	1		1			1			
<i>H. inf.</i> + <i>X. malto.</i>	1		1			1			
Total	19	1	11	3	4	12	2	5	2

Table 5 Clinical response to carumonam treatment

Infection	No. of cases.	No. with response of				% of clinical response
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Bronchitis	3		1	1	1	33
Chronic bronchitis	7		5	2		71
C. P. E.	1		1			100
Bronchiectases	4		2		2	50
Chr. broncho bronchiolitis	5		4		1	80
Pneumonia	2	1		1		50
Total	22	1	13	4	4	64

mendocina 1株, *S. aureus* 1株が除菌できなかった。*P. aeruginosa* では Case No. 4 のように比較的感受性がよいのに (MIC: 0.78 $\mu\text{g/ml}$) 病巣への薬剤移行が悪かったもの (後述) や Case No. 6 (MIC: 3.13 $\mu\text{g/ml}$) のように脳卒中で寝たきり状態で誤嚥がおこりやすく宿主の状態が非常に悪い例で除菌できなかった。Case No. 14 の *P. mendocina* 感染症例は MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と高く、本例の血液ガスは Pao_2 40torr と重症の気管支拡張症例であった。Case No. 10, No. 11 は同一患者であるが本例の MIC は投与前が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、1g 1日 2回投

与で除菌できなかったが 1回量を 2g とすることで除菌することができた。Case No. 16 の *Staphylococcus aureus* は *H. influenzae* との複数菌感染であったが、*S. aureus* は MIC: >100 $\mu\text{g/ml}$ で菌は消失しなかった。CRMN の *in vitro* 抗菌力より *S. pneumoniae*, *S. hemolyticus* への効果に問題がある。Case No. 8 と No. 17 の 2例に *S. pneumoniae* が関与していたが、両者の *S. pneumoniae* の MIC はそれぞれ 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で本剤により消失した。一方、Case No. 9 では *S. pneumoniae* への菌交代現象をおこし、Case

No. 16 で *S. hemolyticus* への菌交代症がみられたが MIC は測定し得なかった。菌交代がみられたのは全症例中、この 2 例のみであった。

② 臨床効果

Table 5 に判定不能 (Case No. 5) 例を除く、全 22 症例の疾患別臨床効果を示す。全体の有効率は 14/22 (64%) であった。最も有効率が低かったのは気管支炎の 1/3 (33%) であるが、このうち 2 例は同一患者で、脳卒中後の寝たきり状態の緑膿菌感染症例であることは前項ですでに述べた。気管支拡張症では 2/4 (50%) が有効で、無効 2 例はいずれも重症の気管支拡張症で *Pseudomonas* 属による感染症例である。慢性気管支炎は 5/7 (71%) が有効、慢性気管支細気管支炎は 4/5 (80%) が有効で、前者の無効 2 例は緑膿菌感染症例で、後者の無効 1 例は *S. aureus* の関与があり、*S. hemolyticus* へ菌交代症をおこした

Fig. 14 Case No. 18 F.A. Chr. broncho bronchiolitis 71 y.o. 45 kg

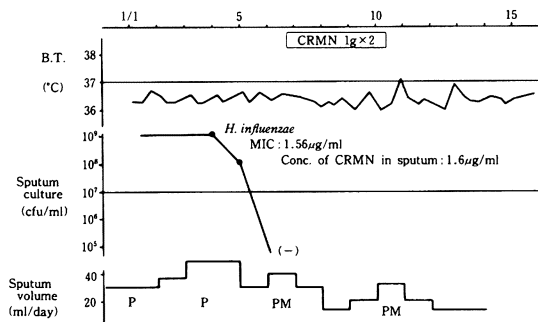
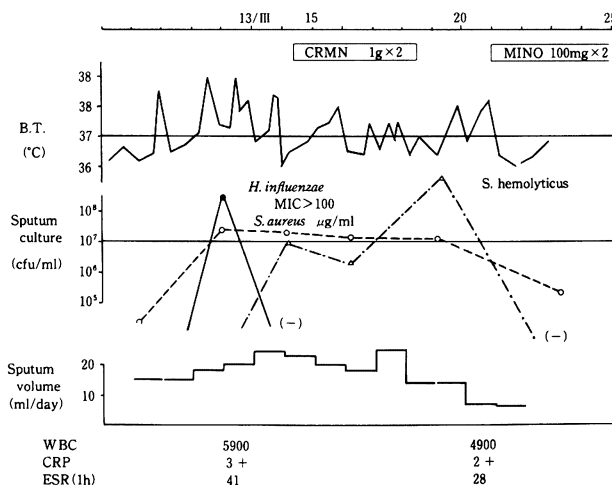


Fig. 15 Case No. 16 C.K. Chr. broncho bronchiolitis 83 y.o. Female 38 kg



ものである。

③ 特徴ある症例の検討

i) Case No. 18 (Fig. 14) F.A.

慢性気管支細気管支炎, 71 歳。

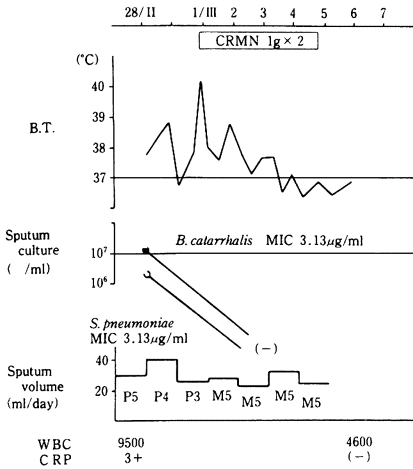
H. influenzae による急性増悪時に本剤 1g 1日 2 回の点滴静注を行った。CRMN に対する *H. influenzae* の MIC は 1.56 µg/ml で、本剤の喀痰中最高濃度は 1.60 µg/ml でこれを超え、起炎菌は投与後 2 日目に完全に消失し、咳や痰などの臨床症状、検査所見ともに改善した有効症例である。

ii) Case No. 16 (Fig. 15) O.K.

慢性気管支細気管支炎, 83 歳。

H. influenzae と *S. aureus* の複数菌感染による発熱を伴う急性増悪例である。CRMN 1日 2g の点滴を開始したが、起炎菌のうち *H. influenzae* は消失したが、もう一方の起炎菌である *S. aureus* は消失せず、臨床症状も発熱が改善傾向にあるものの 37°C 以下には解熱せず、喀痰量も明確な減少がみられていない。さらに *S. hemolyticus* が経過中菌交代症をおこし、再び 38°C 以上に熱発した。そこで minocycline を併用したところ *S. aureus*, *S. hemolyticus* ともに除菌され、咳・痰・発熱などの臨床症状や白血球、CRP などの改善をみた。*S. aureus* の CRMN に対する MIC は 100 µg/ml を超えており高度耐性であった。菌交代をおこした *S. hemolyticus* の MIC は菌株の保存ができず測定し得なかったが、本薬剤がグラム陽性菌に抗菌力が弱いことから、低感受性の *S. hemolyticus* が菌交代して臨床症状を増悪させたものと思われる。

Fig. 16 Case No. 17 H.R. Chr. broncho bronchiolitis 76 y.o. male



iii) Case No. 17 (Fig. 16) H.R.

慢性気管支細気管支炎，76歳。

B. catarrhalis と *S. pneumoniae* による急性増悪を示す。CRMN に対する MIC は *S. pneumoniae* 3.13 µg/ml, *B. catarrhalis* 3.13 µg/ml であり，本剤 1 日 2 g の点滴により両菌のすみやかな消失と，咳・痰・発熱などの臨床症状や検査所見の改善がみられた。

iv) Case No. 19 (Fig. 17) F.A.

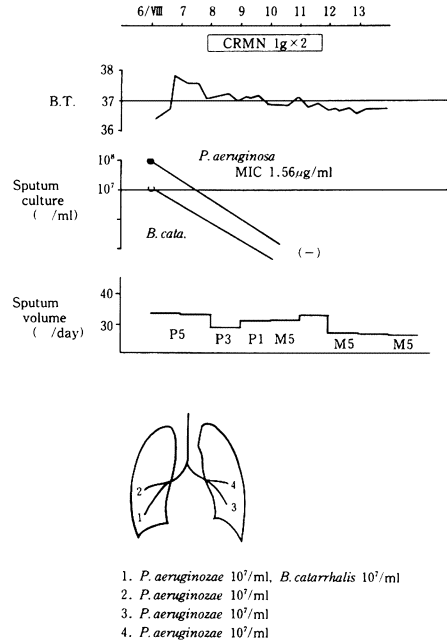
慢性気管支細気管支炎，71歳。

P. aeruginosa と *B. catarrhalis* の複数菌感染例で，初回薬剤投与直後にキーファグリーンカテーテルにより左右の中下葉の気道病巣分泌物を採取し，定量培養したものを図下部に示した。*P. aeruginosa* が採取したすべての場所にみられるのに対し，*B. catarrhalis* は右下葉のみから検出され，各気道病巣で菌の住み分け⁶⁾がおこっていることが示唆された。*P. aeruginosa* の CRMN に対する MIC は 1.56 µg/ml で体液中濃度の項でもすでに述べたごとく，喀痰中最高濃度はこれを超え，*P. aeruginosa* は *B. catarrhalis* とともに喀痰中より消失し，咳・痰・発熱も改善した。

4) 副作用

Case No. 4 は投与後 15 日目に薬剤性発熱が疑われ投与を中止したところ解熱した。2 カ月後本患者が再び *P. aeruginosa* による増悪をおこした際 (Case No. 5)，慎重に本剤を投与したところ，初回投与後数時間で 38.4°C の発熱をきたしたため投与を中止したところすみやかに発熱は改善した。Case No. 13 は β-ラクタム剤による発疹の既往があるが，

Fig. 17 Case No. 19 F.A. Chr. bronchiolitis 71 y.o. Female



本剤投与後 7 日目に 38.2°C の薬剤性発熱を思わせる発熱が出現したため投与を中止したところ解熱した。両者とも CRMN による Lymphocyte stimulation test (LST) を投与中止後約 1~2 カ月目に行ったが陰性であった。Case No. 21 では投与終了直後，軽度の白血球減少がみられたが，投与中止後改善した。

III. 考 案

β-ラクタム剤の中でも本剤は単環性の β-ラクタム剤という点で特長があり，抗菌力⁷⁾は主にグラム陰性菌に限られている。喀痰定量培養法による当科の呼吸器感染症の起炎菌の中でグラム陰性菌の占める割合をみると，1985 年度においては *H. influenzae* 1 位，*B. catarrhalis* 2 位で 4 位に *P. aeruginosa* が位置し，この 3 菌種で 57% であり，その他のグラム陰性桿菌を合わせると 77% に及ぶ。昨今，これらの菌は，*H. influenzae* で約 10%，*B. catarrhalis*⁸⁾ は 85% が β-ラクタマーゼを産生し，β-ラクタム剤に抵抗性を示し，*P. aeruginosa* を始めとする非発酵菌は多くの第 3 世代セフェムに耐性をもつ。このような状況下においては，CRMN の期待される所は大きい。本薬剤の臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌

力は ABPC 耐性の *H. influenzae* に対しても十分で、すべてが 0.1 µg/ml 以下の MIC であった。*B. catarrhalis* も耐性株はなく、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. に対しても非常によい抗菌力を保持している。*P. aeruginosa* に対しても 87% が MIC 6.25 µg/ml 以下で、十分臨床効果を期待しうる成績であった。ただし本薬剤は *S. pneumoniae*, *S. aureus* に対しては抗菌力が弱いことが指摘されているが、同系統の AZT⁹⁾ に比べ *S. pneumoniae* に対する MIC が数段よく、MIC 12.5 µg/ml 以下に 67% が分布していることから、この違いが臨床の場にどのように反映されるかに興味もたれた。

臨床の場合において 19 症例から 23 株の起炎菌が検出されたが、*in vitro* 効果を反映して *H. influenzae* 7/7 (100%), *B. catarrhalis* 2/2 (100%) が喀痰中より消失し期待通りの成績であったが、*Pseudomonas* spp. は 4/10 (40%) が菌消失、2/10 (20%) が菌数減少したが、残り 4/10 (40%) は無効であった。菌が存続した 6 株中測定し得た 5 株の MIC を検討すると、*P. mendocina* 1 株 (MIC 12.5 µg/ml) を除くその他 5 株の *P. aeruginosa* は 0.39~3.13 µg/ml という感受性を示し、有効例の *P. aeruginosa* の MIC とほとんどかわっていない。これら無効の *P. aeruginosa* に対し dose を 2g/日から 4g/日に増量し治療を試みた。3名の患者のうち 1名に効果がみられ菌消失したが、他の 2名は効果がなかった。一方 *P. aeruginosa* 感染例で無効となった症例の背景を解析すると、脳卒中で寝たきり状態におこった誤嚥による気管支炎や、10年来緑膿菌感染が続いている重症気管支拡張症、また慢性気管支炎の患者でも、肺血流シンチグラムで欠損部位があり、血流途絶による病巣気管支分泌物中の薬剤移行の低下がみられた症例などが最終的に無効のまま本剤治療を中止せざるを得なかった。このように CRMN の *P. aeruginosa* に対する治療無効例は菌の耐性化でなく、host factor であった点が注目される。

一方、CRMN の問題点としてグラム陽性球菌による感染症や菌交代症があげられる。本研究中 *S. pneumoniae* 単独感染 1 例、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* による複数菌感染が 1 例あったが、これらはすべて本剤により喀痰中より消失している。この理由として本剤が同じ系統の AZT と違い *in vitro* でも *S. pneumoniae* に抗菌力を弱いながら保

持していることによると思われる。実際これら *S. pneumoniae* の MIC は 3.13~6.25 µg/ml で、後に述べる本剤の喀痰中濃度、病巣気管支分泌物中濃度から考えても有効性が期待できる範囲であった。また、*S. aureus* 1 例は MIC > 100 µg/ml で、予想通り効果がなかった。グラム陽性球菌による菌交代は 2 例にみられたが、1 例は *S. hemolyticus* による菌交代症で、1 例は *S. pneumoniae* がおこした菌交代現象であり、前者は MINO 投与により、後者は経過観察のみで菌消失した。

複数菌感染は 4 例にみられた。そのうち 1 例の *B. catarrhalis* と *P. aeruginosa* による感染の急性期に肺の各病巣から気管支分泌物を採取し培養したところ、*P. aeruginosa* は全 4 カ所より検出されたのに対し、*B. catarrhalis* は 1 カ所のみで、両菌種がすべての気道病巣で共生的関係にある訳ではなく、以前私どもが報告したいわゆる“住みわけ”がおこっていることが示唆された。また私どもは以前より病期が進行するにつれ、*H. influenzae* (*B. catarrhalis*) → *P. aeruginosa* へと起炎菌種が変わることを指摘しているが、本患者の場合、その過渡的な一断面が気道病巣の状態の不均一性により菌の住み分けとして表されていると考えられる。*Xanthomonas maltophilia* (MIC: 50 µg/ml) と *H. influenzae* の複数菌感染例では前者の MIC が高かったにもかかわらず *H. influenzae* とともに喀痰中より消失した。喀痰のグラム染色所見より両菌の起炎性は明確なので、colony の population の違いにより MIC の高いものが選択され測定された可能性も否定できず問題が残された。

CRMN の体内動態を喀痰中濃度、病巣気管支分泌物中濃度、血中濃度で検討してみると、1g 点滴静注投与で喀痰中濃度最高値は 1.60~5.28 µg/ml で、対血中濃度ピーク比は 2.9~9.4% と他の β-ラクタム剤と比較¹⁰⁾してもよい喀痰中移行率を示す。これは先に述べた MIC 6.25 µg/ml の *S. pneumoniae* が喀痰中より消失したことでもわかるが、さらに病巣気道分泌物を採取すると感度以下で測定し得なかったものを除き 2.5~12.0 µg/ml であった。ただし、肺血流シンチグラムで欠損が示された症例においては同部位への薬剤の移行性は他の部位より極端に低く、これまで私どもが報告⁹⁾したことと一致する。このような例においては病巣へ薬剤を到達させるには吸入による治療も試みる価値があると思われる。

る。

副作用に関しては重篤なものはないが、2名にdrug feverが経験された。1例は以前β-ラクタム剤による皮疹の既往があるが、両者とも投与中止後すみやかに解熱し、lymphocyte stimulation testも両者陰性であった。1例に軽度の白血球減少がみられたが、中止後すみやかに改善した。

以上本研究におけるCRMNの概要を総括すると、全般有効率64%、菌別ではグラム陰性菌に70%、グラム陽性球菌に67%の有効率を示す良い成績で、緑膿菌の耐性化もなく、呼吸器感染症に有用な薬剤と思われる。グラム陽性球菌による菌交代症も少なく、本剤投与時に常にグラム陽性球菌に抗菌力を有する薬剤を併用する必要はなく、投与中の喀痰培養、臨床症状の観察を十分に行うことで対処できると思われる。ただし、投与前の喀痰培養は必須で、たとえば*S. aureus*のように、本剤無効の菌種に対しては最初から投与を避けるべきであると思われた。

文 献

- 1) 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 Chemother.* 27: 821~827, 1985
- 2) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄: 喀痰中細菌叢定量培養 (喀痰定量培養法— $\geq 10^7$ /mlの意義と再検討)。メディアサークル 29: 181~199, 1984
- 3) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山紘一: 新しい気管支局所採痰法。日本医事新報 No. 2296: 15~19, 1968
- 4) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫: Cefatrizineに関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌性呼吸器感染症を中心に—。Chemotherapy 24: 1800~1806, 1976
- 5) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅: T-1220 (PIPC)の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 25(5): 1105~1120, 1977
- 6) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山紘一, 西岡きよ, 中村 隆: 慢性呼吸器感染症における起炎菌の動態と細胞学的所見および喀痰中抗生物質の動態新知見 (付気道感染図)。日本胸部臨床 30: 17~25, 1971
- 7) 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, AMA-1080 (Carumonam)。大阪, 1985
- 8) NAGATAKE, T.: Clinical significance of respiratory infection caused by *Branhamella catarrhalis* with special reference to β-lactamase producing strains. *Tohoku J. Exp. Med.* 147: 1~13, 1985
- 9) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 力富直人, 高橋淳, 田口幹雄, 隆杉正和, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症におけるAzthreonamの基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 33 (S-1): 520~534, 1985
- 10) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症における化学療法剤の体液中濃度測定の意味—β-ラクタム剤について—。Chemotherapy 34 (3): 38~49, 1986

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION ON CARUMONAM WITH SPECIAL REFERENCE TO RESPIRATORY INFECTIONS

NAOTO RIKITOMI, KEIZO MATSUMOTO, YOSHIO UZUKA,
TSUYOSHI NAGATAKE, KIWAO WATANABE and MBAKI NSIALA

Department of Internal medicine, Institute of
Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki

MASATO HAYASHI

Second Department of Internal Medicine,
Hiraga Hospital, Yokote City, Yokote, Akita

Carumonam is a new beta-lactam antibiotic, or so-called monobactam, with antibacterial activity against Gram-negative bacilli and high stability to a wide range of beta-lactamases. Laboratory and clinical studies were performed to evaluate its usefulness in bacterial respiratory infections.

In vitro antibacterial activity of carumonam (CRMN) against respiratory pathogens was measured as MIC's (inoculum size: 10^6 cfu/ml). MIC's against 48 strains of *Streptococcus pneumoniae* were 1.56 ~ >100 μ g/ml (peak MIC: 12.5 μ g/ml), 41 strains of *Haemophilus influenzae* \leq 0.1 μ g/ml, 26 strains of *Branhamella catarrhalis* 1.56~6.25 μ g/ml, 9 strains of *Escherichia coli* 0.05~0.2 μ g/ml, 21 strains of *Klebsiella pneumoniae* 0.05~3.13 μ g/ml (MIC₉₀: 0.2 μ g/ml), 10 strains of *Enterobacter* sp. 0.05~6.25 μ g/ml (MIC₉₀: 0.2 μ g/ml), and 30 strains of *Pseudomonas aeruginosa* 0.39~25 μ g/ml (MIC₉₀: 6.25 μ g/ml).

Concentrations of CRMN in sputum and serum were determined in four patients after i.v. administration of 1 g over 30~60 min. Maximum sputum levels were 1.6 μ g/ml, 1.91 μ g/ml, 3.04 μ g/ml and 5.28 μ g/ml, respectively.

Ratios of maximum sputum level to peak serum level ranged from 0.57 to 1.5%. In two of the four patients, concentrations of CRMN in bronchial secretions from different sites in the lung were investigated just after i.v. injection. In one patient, the concentrations of 3 of these specimens varied from \leq 0.3 to 12.5 μ g/ml, while in the other, they ranged from \leq 1.4 to 2.66 μ g/ml.

Twenty-two patients with respiratory tract infections (bronchitis 3, chronic bronchitis 7, chronic pulmonary emphysema 1, bronchiectasis 4, chronic bronchiolitis 5, pneumonia 2) were treated. Clinical efficacy was observed in 14 of 22 cases (64%). Twenty-three strains of causative organisms were isolated. None of 1 *Staphylococcus aureus* (0%) but 2 strains of 2 *S. pneumoniae* (100%), 7 strains of 7 *H. influenzae* (100%), 3 strains of 3 *B. catarrhalis* (100%), and 4 strains of 10 *Pseudomonas* sp. (40%) were eradicated.

One case of mild leucocytopenia and 3 cases (2 patients) of drug fever were noted, but all recovered after cessation of CRMN.

On the basis of these results, we conclude that carumonam is an effective and useful antibiotic for the treatment of respiratory tract infections due not only to Gram-negative bacilli, but also to some strains of *S. pneumoniae*.