

Carumonam の外科的感染症に対する有用性の検討

橋本伊久雄・澤田康夫・中村 孝

天使病院外科

今回我々は、武田薬品の開発した新しい単環性 β -lactam 系抗生物質 carumonam を外科的感染症 12 症例に使用し、その臨床的ならびに細菌学的効果を検討した。症例は急性腹膜炎 5 例、急性胆のう炎 5 例、腹壁膿瘍 2 例で、1 日 1~2 g を点滴静注した結果、治験成績は著効 6 例、有効 4 例、無効 2 例で、有効率は 12 例中 10 例で、83% であった。細菌を分離し得た 10 例のうち 8 例に於て本剤投与後、細菌の消失を見た。本剤投与による副作用と臨床検査値異常の発現は全例に認められなかった。

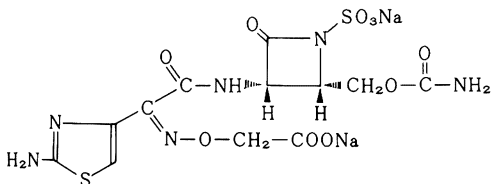
Carumonam (CRMN, AMA-1080) は武田薬品で開発された新しい単環性 β -lactam 系抗生物質である。その化学構造式は Fig. 1 のとおりである。

本剤は *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して既存の β -lactam 系注射剤より強い抗菌力を示すとともに各種 β -lactamase に対して、きわめて安定である。毒性試験、薬理試験、臨床第一相試験などにより、その安全性が確認され、臨床的有効性が期待されている。

本剤は投与後に高い血中濃度が得られ、その半減期 (β -phase) は 1.1~2.2 時間である。尿中排泄率は投与後 8 時間で 70% である¹⁾。

今回我々は、本剤を、外科的感染症に使用し、その臨床的有効性を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



1. 対象および方法

当科に入院加療した、外科的感染症 12 例 (Table 1) に、CRMN を投与し、その臨床効果、細菌学的検索、副作用について検討した。

年齢は 16 歳より 77 歳 (平均 53 歳) にわたり、男女比は、男 6 例、女 6 例である。

症例は、胆石症による胆のう炎 5 例、急性虫垂炎穿孔による腹膜炎 3 例、くも膜下出血後の

Ventriculo-Peritoneal shunt (V-P shunt) 後の腹膜炎 1 例、結腸癌による腸閉鎖を原因とする穿孔性腹膜炎 1 例、胃切除および虫垂切除後の手術創の膿瘍形成 2 例の合計 12 例である。

CRMN の投与方法は、すべて点滴静注法で行い、ラクテック 500 ml に本剤 1~2 g を溶解し、120 分点滴にて投与した。投与量は 1 g \times 2 回/日が 11 例、2 g \times 2 回/日が 1 例で、投与日数は臨床効果に応じて 3~17 日間であった。総投与量は 6~34 g であった。

CRMN 臨床効果の判定の基準は次のとおりにした。

著効：投与後 3 日目までに臨床症状のすべてが消失または軽快したもの。

有効：投与後 7 日目までに臨床症状のすべてが消失または軽快したもの。

無効：それ以外の本剤投与後も臨床症状の増悪により、他剤に変更したもの。

細菌学的検索は、排泄する膿より菌の分離同定、抗菌力の判定を行った。

副作用の判定は、自覚的、他覚的症候の出現の有無とともに (Table 2) 血液像、肝機能検査などの生化学的検査を投与前、投与後に行った。

2. 成績

症例 1 Subarachnoid hemorrhage 後に V-P shunt を行い、腹膜炎を併発する。開腹術後 Drainage す。本剤投与後 7 日目に解熱、その後膿分泌も減少したので有効と判定した。

症例 2 穿孔性虫垂炎による腹膜炎で虫垂切除後 Drainage す。本剤投与後 3 日目で解熱、白血球数正常、

Table 1-1 Clinical results of carumonam

Case No.	Age Sex	Disease (Underlying disease)	Surgical treatment	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6	Carumonam		Efficacy		Side effect
						Daily dose (g \times time)	Duration (day)	Clinical	Bacteriological	
1	50	Peritonitis (Subarachnoid hemorrhage) V-P shunt	Laparotomy Drainage	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>S. sciuri</i>	6.25 >100 >100	1 \times 2	13	Good	Eradicated	None
	F									
2	36	Peritonitis (Perforated appendicitis)	Appendectomy Drainage	<i>P. cepacia</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>Bacillus</i> sp. <i>S. avium</i>	1.56 >100 >100 >100 >100	1 \times 2	8	Excellent	Eradicated	None
	M									
3	35	Peritonitis (Perforated appendicitis)	Appendectomy Drainage	<i>P. cepacia</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	1.56 >100 >100	1 \times 2	5	Poor	Unchanged	None
	M									
4	42	Peritonitis (Perforated appendicitis)	Appendectomy Drainage	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>P. cepacia</i> <i>E. faecium</i> <i>S. intermedius</i> <i>S. epidermidis</i>	0.05 0.05 0.05 3.13 >100 >100 >100	1 \times 2	12	Good	Eradicated	None
	M									
5	59	Cholecystitis (Cholelithiasis)	Cholecystectomy Drainage	<i>S. haemolyticus</i> <i>P. cepacia</i> <i>S. epidermidis</i>	>100 1.56 >100	1 \times 2	10	Excellent	Eradicated	None
	F									

Table 1-2 Clinical results of carumonam

Case No.	Age Sex	Disease (Underlying disease)	Surgical treatment	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10 ⁶	Carumonam		Efficacy		Side effect
						Daily dose (g \times time)	Duration (day)	Clinical	Bacteriological	
6	68 F	Cholecystitis (Cholelithiasis)	Cholecystectomy Drainage	<i>X. maltophilia</i>	3.13	1 \times 2	10	Excellent	Eradicated	None
7	75 M	Abdominal wall abscess (Stomach cancer)	Incision Drainage	<i>S. marcescens</i> <i>C. freundii</i>	6.25 25	1 \times 2	13	Good	Eradicated	None
8	77 F	Cholecystitis (Cholelithiasis)	Cholecystectomy Drainage	<i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>A. lwoffii</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecium</i>	0.025 <0.0125 <0.0125 1.56 3.13 >100	1 \times 2	7	Excellent	Eradicated	None
9	61 M	Peritonitis (Perforated colon cancer)	Colostomy Drainage	<i>E. faecium</i> <i>S. milleri</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>	>100 >100 0.025 3.13 >100	1 \times 2	3	Poor	Unknown	None
10	16 F	Abdominal wall abscess (Acute appendicitis)	Incision Drainage	<i>B. fragilis</i> <i>S. epidermidis</i>	25 >100	1 \times 2	17	Good	Eradicated	None
11	57 M	Cholecystitis (Cholelithiasis)	Cholecystectomy Drainage	Not isolated	—	1 \times 2	10	Excellent	Unknown	None
12	55 F	Cholecystitis (Cholelithiasis)	Cholecystectomy Drainage	Not isolated	—	1 \times 2	10	Excellent	Unknown	None

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with carumonam

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	BUM (mg/dl)	S-cr (mg/dl)
1	B	336	11.1	32.0	10200	8	24	5.4	7.7	0.71
	A	366	11.8	35.5	6000	19	28	5.6	5.0	0.60
2	B	524	16.4	47.5	9400	21	42	10.5	10.0	0.91
	A	514	16.1	46.0	9000	15	23	7.4	13.0	0.75
3	B	408	12.1	37.5	15100	25	36	5.6	11.6	1.02
	A	353	10.2	31.0	9000	18	24	8.8	14.0	1.02
4	B	467	15.9	46.0	13700	17	12	5.8	13.2	1.14
	A	440	15.0	42.5	3900	21	34	4.6	10.2	0.81
5	B	419	12.4	37.5	4400	17	17	11.3	16.0	0.76
	A	350	10.4	31.4	7100	18	13	6.4	12.6	0.68
6	B	397	11.6	35.0	4300	19	12	5.0	13.3	0.80
	A	361	16.8	32.0	4100	29	18	4.5	11.3	0.68
7	B	278	9.8	28.0	9600	47	20	5.8	8.1	0.68
	A	320	10.7	33.0	5100	42	26	3.6	20.0	0.63
8	B	356	11.6	35.0	3000	19	14	10.9	14.4	0.74
	A	326	10.5	32.0	4000	23	17	6.6	12.3	0.69
9	B	559	18.1	53.5	7100	43	30	9.2	26.1	1.83
	A	481	14.9	45.5	20400	26	10	7.9	45.5	1.43
10	B	410	12.0	37.0	11800	9	4	5.0	16.4	0.65
	A	407	12.1	37.0	6600	11	11	11.0	11.5	0.83
11	B	442	14.5	41.5	4500	116	214	12.6	10.7	0.83
	A	368	12.5	34.5	7200	17	13	6.1	7.1	0.70
12	B	330	10.3	30.0	4100	19	11	4.7	12.6	0.76
	A	307	9.6	28.5	5400	21	16	6.6	11.6	0.71

CRPの低下、5日目で膿分泌の減少があり著効と判定する。

症例3 穿孔性虫垂炎による腹膜炎で、虫垂切除術後 Drainageす。投与後5日目でも解熱せず、白血球数増加。CRP上昇があり、無効と判定し、latomoxefに変更したところ解熱し、局所所見も改善した。ドレーンから *Pseudomonas cepacia*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* を検出す。

症例4 穿孔性虫垂炎による腹膜炎で、虫垂切除術後

Drainageす。本剤投与後5日目で臨床症状は改善するも10日目まで膿分泌が減少せず有効と判定する。

症例5 胆石症による急性胆のう炎で胆のう摘除術後 Drainageす。本剤投与後3日目で解熱し、腹部所見も著しく改善する。膿分泌も減少したので、著効と判定する。

症例6 胆石症による急性胆のう炎で胆のう摘除術後 Drainageす。本剤投与後3日目で解熱し、腹部所見の改善があり、膿分泌も減少したので著効と判定する。

症例7 胃切除術の5ヵ月後に右上腹部のドレーン抜

去部に腹壁膿瘍が生じ、切開、排膿、Drainageを行う。本剤投与後6日目局所所見の改善、白血球数正常などを認め、10日目頃よりドレーンからの膿分泌も減少し有効と判定する。

症例8 胆石症による急性胆のう炎で胆のう摘除術後Drainageを行う。本剤投与後3日目で腹部理学所見の改善、膿分泌の減少を認め著効と判定する。

症例9 横行結腸癌による腸閉塞を原因とする穿孔性腹膜炎で、横行結腸に人工肛門を造設しDrainageす。本剤投与後3日目で解熱せず、白血球数増加、腹部所見の増悪、膿分泌の増加などを認め無効と判定し、再開腹しドレーンを入れcefoperazoneの投与に変更した。その後上行結腸に穿孔部があることが判明し、回腸瘻を造設したが症状は悪化しDIC症候群となった。検出した菌は*Enterococcus faecium*, *Streptococcus milleri*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *Bacteroides thetaiotaomicron*であった。

症例10 急性虫垂炎で虫垂切除術を受け、4年後、右下腹部の手術創に発赤、腫脹、硬結を生じ、腹壁膿瘍にて、切開、排膿、Drainageす。本剤投与後5日目で解熱、白血球数正常、CRP(-)、血沈の改善を認めるが、その後も膿分泌が持続したため有効と判定する。

症例11, 12 胆石症による急性胆のう炎で胆のう摘除術後Drainageす。胆汁中より細菌は分離し得なかったが、本剤投与後腹部所見の改善、CRP低下、白血球の正常化を認めたので、著効と判定する。

細菌検査：ドレーンからの膿より分離された菌は20株で、そのうちグラム陰性菌は、次の*P. aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Xanthomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae*,

Serratia marcescens, *Bacteroides fragilis*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, の11株を検出した。

細菌を分離し得た10例のうち無効の2例を除き、8例に於て本剤投与終了時に細菌は消失している。副作用は、自覚・他覚的ともに特記すべき異常所見を全例に認めなかった。

臨床検査値(Table 2)で、症例9に於て白血球数の増加、BUNの上昇を見るが、これは基礎疾患の増悪によるもので、本剤投与に関係なく、明らかにCRMN投与によるものは全例になかった。

考 按

本剤は、その抗菌特性と β -lactamaseに対する安定性から外科領域に於けるグラム陰性桿菌を中心とする複数菌感染症に対して、有用性を認める。今回検討した症例に於ても、*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*などグラム陰性菌に対してきわめて強い抗菌力を示している。

臨床的にも無効の2例を除き、全例に解熱、白血球数の正常、CRP(-)、膿分泌の減少などが認められ、すべてに有効であった。

グラム陽性菌に対しては第3世代のcephem剤よりその抗菌力は劣っている。このことからグラム陰性菌以外の複数菌感染症の場合は、グラム陽性菌に感受性を有する他の抗生剤を併用することで、外科的感染症に対する本剤の有用性が示唆された。

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

CLINICAL STUDIES OF CARUMONAM IN SURGERY

IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and TAKASHI NAKAMURA

Department of Surgery, Tenshi General Hospital, Sapporo

Carumonam, was administered to 12 patients with surgical infections, including 5 with peritonitis, 5 with biliary tract infection, and 2 with wound infection.

Clinical results were excellent in 6, good in 4 and poor in 2 patients.

The total efficacy rate was 83% (10/12).

Bacteriological studies showed eradication of bacilli in 8 out of 10 cases.

There were no serious side effects or abnormal laboratory findings.