

外科領域における Carumonam の基礎的・臨床的検討

由良二郎・品川長夫・石川 周
水野 章・河辺章夫・柴田純孝
名古屋市立大学第1外科

渡辺 晋
緑市民病院外科

伊藤忠夫
多治見市民病院外科

吉見 治
東海通信病院外科

鈴木一也
尾西病院外科

外科領域において新しい注射用抗生剤である carumonam (以下 CRMN) について、基礎的、臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1) 抗菌力：外科病巣分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* について CRMN の抗菌力を検討したが、本剤は aztreonam (以下 AZT) と同様に *Staphylococcus aureus* には抗菌力は示さなかったが、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* に対して AZT と同等ないしそれ以上の強い抗菌力を示した。

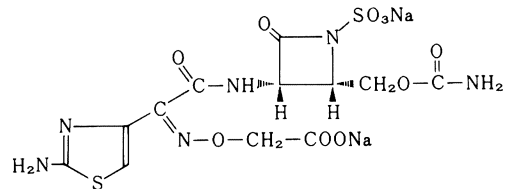
2) 胆汁中移行：臨床例 3 例において本剤の胆汁中移行を検討したが、本剤の胆汁中濃度は 1g 投与において最高 16.5 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度より低く、本剤は胆汁中移行低濃度群と考えられた。

3) 臨床使用成績：外科領域感染症 24 例に本剤を使用し、その臨床効果、安全性、有用性について検討した。その結果、臨床効果は著効 7 例、有効 13 例、やや有効 2 例、無効 1 例、判定不能 1 例であり有効率は 87.0% と良好であった。本剤によると思われる副作用は全例に認めず、また、臨床検査値の変動に関しては 3 例に GOT などの上昇を認めたが、重篤なものではなく本剤の安全性に関してとくに問題となるべきものは認めなかった。

序 文

Carumonam (CRMN) は、武田薬品が開発した単環性 β -lactam 抗生物質の新しい注射用製剤である。化学構造式は (Fig. 1) のごとくであり、aztreonam (AZT) とともに monobactam 系と呼称されている。本剤は *Pseudomonas aeruginosa* をはじめとしてグラム陰性菌に対してきわめて強い抗菌力を示すことが報告¹⁾ されている。また、本剤についてはすでに毒性試験、一般薬理試験、臨床第一相試験などが行われ、その安全性が確認

Fig. 1 Chemical structure of CRMN



されている¹⁾。

今回、我々は本剤の提供を受けたので、外科領域にお

ける基礎的、臨床的検討を行い若干の成績を得たので報告する。

方 法

1. 抗 菌 力

外科病巣分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* について CRMN の抗菌力を、MIC-2000 システムを用いたマイクロイオン希釈法にてその最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し、同時に AZT, latamoxef (LMOX), cefotiam (CTM) または cefazolin (CEZ), cefoperazone (CPZ) と比較検討した。

2. 胆汁中移行

胆石症術後の総胆管 T-チューブドレナージの3例において、CRMN 1g を生理的食塩水 20 ml に溶解し約 3 分かけてゆっくり静注したさいの血中および胆汁中濃度を測定した。

測定方法は症例 1 では *E. coli* NIHJ 株を検定菌とする薄層カップ法にて行い、標準曲線作製のため、血清用には Monitrol-I を、胆汁用には 1/15M phosphate buffer (pH 8.0) を用いた。また、他の 2 症例では高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて測定し、合わせて同量の AZT と cross-over 法による比較検討を行った。

3. 臨床使用成績

外科的感染症 24 例にたいして CRMN を使用し、その臨床効果、安全性、有用性について検討した。臨床効果の判定は教室の判定基準に従って行った。

すなわち、著効とは投与 3 日以内に主要症状の著明改善または消失をみたもの、有効とは投与 5 日以内に主要症状の著明改善または消失をみたもの、やや有効とは薬剤投与によりなんらかの症状の改善をみたもの、無効とは 3 日以上投与にもかかわらずなんら症状の改善のみられなかったものとした。

結 果

1. 抗 菌 力

S. aureus 18 株では、CRMN は AZT と同様に抗菌力を示さず全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示していた。これにたいして、LMOX では MIC は 6.3 から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは 6.3 $\mu\text{g/ml}$ にあった。また、第 1 世代セフェムの CEZ では最も抗菌力が優れ、その MIC は 0.4 から 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布しピークは 0.4 $\mu\text{g/ml}$ にみられた (Fig. 2)。

E. coli 23 株では、本剤の MIC は AZT と全く同様であり 1 株を除いて全て MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、そのピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下ときわめて強い抗菌力を示した。LMOX も強い抗菌力を示すも、そのピーク MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。CTM では MIC は 0.2 から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布しそのピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と 4 剤のなかでは最も高いものの、優れた抗菌力を示していた (Fig. 3)。

Klebsiella 23 株では、本剤の MIC は全株 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布しそのピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下ときわめて優れていた。AZT は本剤より

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* (18 str.)

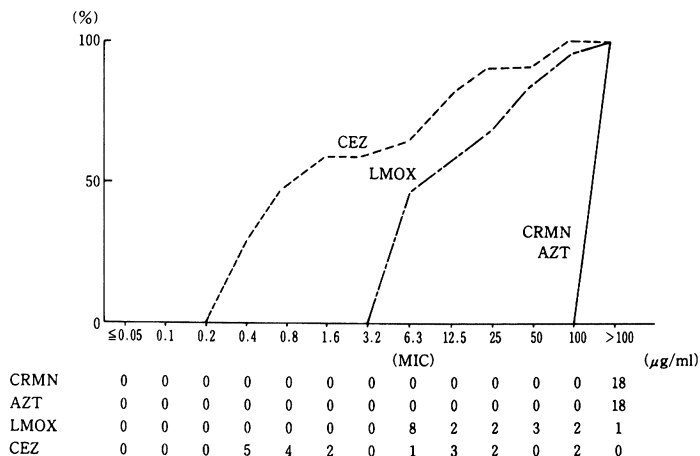
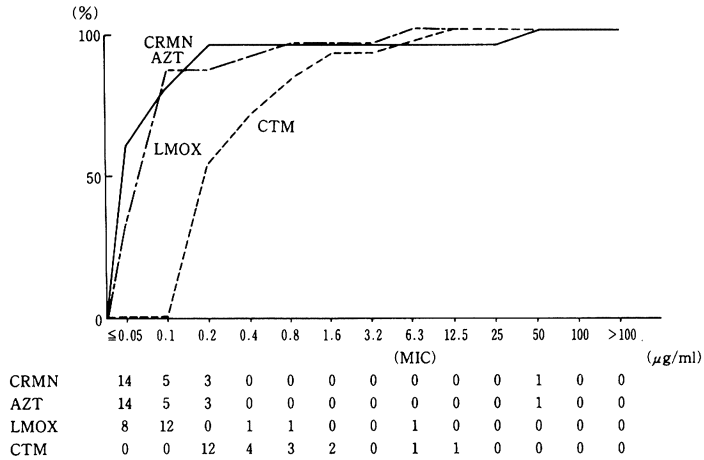
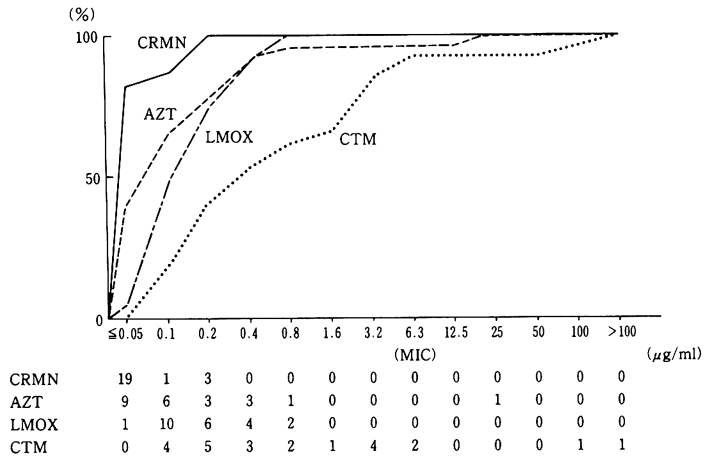


Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* (23 str.)Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella* (23 str.)

やや劣り1株を除いてそのMICは0.05から0.8 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。また、LMOXでは、AZTと同様にMICの分布は0.05から0.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、そのピークは0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。CTMではMICの分布は0.1から100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあり、そのピークは0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 4)。

P. aeruginosa 13株では、本剤のMICは3.2 $\mu\text{g/ml}$ から100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは3.2 $\mu\text{g/ml}$ と優れ、AZTのMICのピーク6.3 $\mu\text{g/ml}$ より1管ほど優れていた。またCPZと比較すると、CPZのMICは本剤と同様に、3.2 $\mu\text{g/ml}$ から100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布するも、本剤のほうが約1管程優れていた。LMOXでは全株12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し本剤より2管ほど高いMICを示していた (Fig. 5)。

2. 胆汁中移行

症例1 : 65歳, 女性, 48.4 kg, T. Bil 0.4 mg/dl, GOT 32 U/L, GOT 39 U/L, ALP 90 U/Lと肝機能は正常, またBUNは14 mg/dlであった。本剤投与後の血中濃度は30分で71.5 $\mu\text{g/ml}$, 1時間で48.1 $\mu\text{g/ml}$, 2時間で20.8 $\mu\text{g/ml}$, 4時間で10.5 $\mu\text{g/ml}$, 6時間で5.18 $\mu\text{g/ml}$ を示した。一方, 胆汁中濃度は0から1時間で3.65 $\mu\text{g/ml}$, 1から2時間で血中濃度より低いピーク値の13.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 以後漸減し, 5から6時間で1.75 $\mu\text{g/ml}$ を示した。6時間までの胆汁中への移行率は0.067%と低率であった (Fig. 6)。

症例2 : 68歳, 男性, 55 kg, T. Bil 0.3 mg/dl, GOT 32 U/L, GPT 113 U/L, ALP 75 U/L, BUN 13 mg/dlであった。本剤投与後の血中濃度は30分でCRMNと

Fig. 5 Susceptibility of *P. aeruginosa* (13 str.)

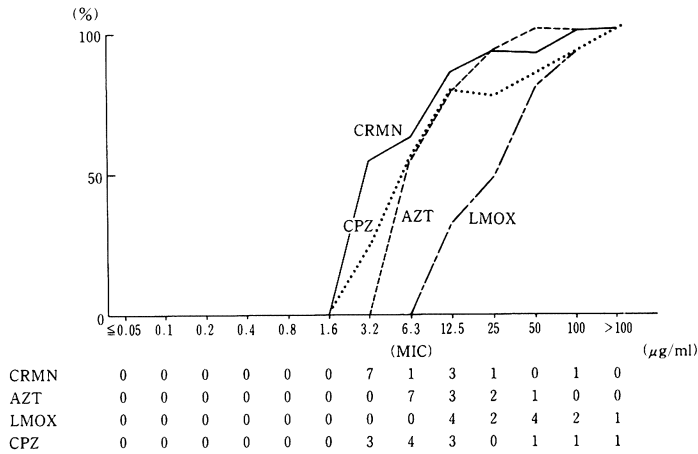
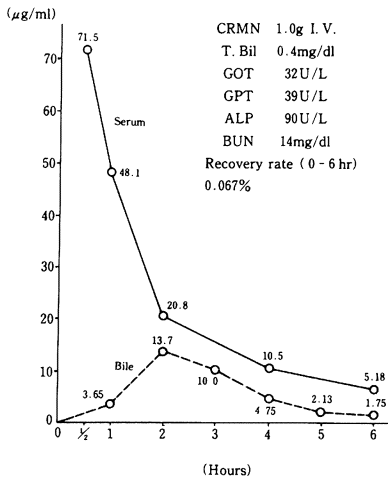
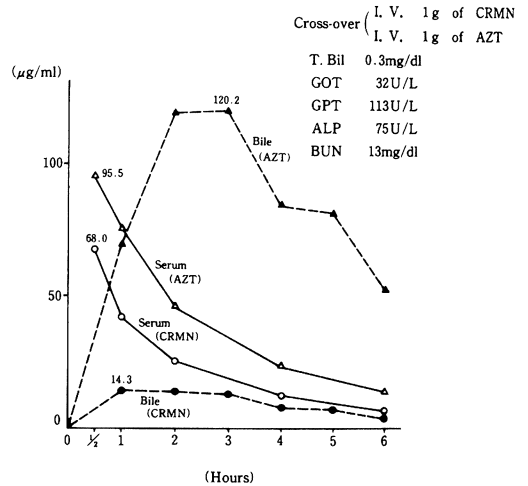


Fig. 6 Serum and bile levels of CRMN (Case 1) S.H. 65 y. F, 48.4 kg T-tube drainage



して 68.0 $\mu\text{g/ml}$ (CRMN の開環体である AMA-1294 の濃度は 3.9 $\mu\text{g/ml}$), 1 時間で 42.0 $\mu\text{g/ml}$ (同 2.4 $\mu\text{g/ml}$), 2 時間で 25.1 $\mu\text{g/ml}$ (同 1.8 $\mu\text{g/ml}$), 4 時間 12.4 $\mu\text{g/ml}$ (同 0.6 $\mu\text{g/ml}$), 6 時間で 6.5 $\mu\text{g/ml}$ (同 1.4 $\mu\text{g/ml}$) を示した。一方, 胆汁中濃度は 1 時間で 14.3 $\mu\text{g/ml}$ (同 1.2 $\mu\text{g/ml}$), 2 時間で 13.8 $\mu\text{g/ml}$ (同 1.5 $\mu\text{g/ml}$), 3 時間で 13.0 $\mu\text{g/ml}$ (同 2.1 $\mu\text{g/ml}$), 4 時間で 7.8 $\mu\text{g/ml}$ (同 2.2 $\mu\text{g/ml}$), 5 時間で 7.2 $\mu\text{g/ml}$ (同 2.5 $\mu\text{g/ml}$), 6 時間で 3.9 $\mu\text{g/ml}$ (同 3.2 $\mu\text{g/ml}$) を示した。一方, AZT を 1g 投与したさいの血中濃度は 30 分で 95.5 $\mu\text{g/ml}$ (AZT の開環体である SQ 26, 992 の濃度は 0.7

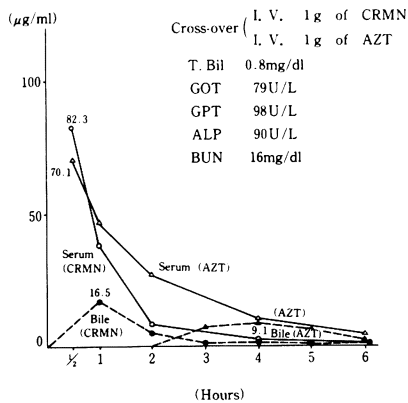
Fig. 7 Serum and bile levels of CRMN and AZT (Case 2) Y.K. 68 y. M, 55 kg



$\mu\text{g/ml}$), 1 時間で 45.9 $\mu\text{g/ml}$ (同 0.5 $\mu\text{g/ml}$), 2 時間で 46.2 $\mu\text{g/ml}$ (同 0.5 $\mu\text{g/ml}$), 4 時間で 23.1 $\mu\text{g/ml}$ (同 0.9 $\mu\text{g/ml}$), 6 時間で 13.7 $\mu\text{g/ml}$ (同 0.9 $\mu\text{g/ml}$) を示し, また胆汁中濃度は 1 時間で 69.6 $\mu\text{g/ml}$ (同 4.2 $\mu\text{g/ml}$), 2 時間で 119.6 $\mu\text{g/ml}$ (同 5.4 $\mu\text{g/ml}$), 3 時間で 120.2 $\mu\text{g/ml}$ (同 6.1 $\mu\text{g/ml}$), 4 時間で 84.4 $\mu\text{g/ml}$ (同 5.2 $\mu\text{g/ml}$), 5 時間で 81.3 $\mu\text{g/ml}$ (同 6.4 $\mu\text{g/ml}$), 6 時間で 52.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 血中, 胆汁中とも AZT のほうが高い濃度を示した (Fig. 7)。

症例 3 : 53 歳, 女性, 65 kg, T. Bil 0.8 mg/dl, GOT 79 U/L, GPT 98 U/L, ALP 90 U/L, BUN 16 mg/dl であった。本剤 1g 投与時の血中濃度は 30 分で

Fig. 8 Serum and bile levels of CRMN and AZT
(Case 3) T.S. 53 y. F, 65 kg



CRMNとして82.3 µg/ml (開環体のAMA-1294の濃度は0.9 µg/ml), 1時間で38.3 µg/ml (同1.9 µg/ml), 2時間で8.1 µg/ml, 4時間で2.1 µg/ml, 6時間で0.8 µg/mlを示した。一方, 胆汁中濃度は1時間で16.5 µg/ml (同0.6 µg/ml), 2時間で5.0 µg/ml (同0.6 µg/ml), 3時間で1.1 µg/ml (同0.9 µg/ml), 4時間で1.8 µg/ml (同0.6 µg/ml), 5時間で0.7 µg/ml, 6時間で0.8 µg/mlを示した。これに対してAZT投与時では, 血中濃度は30分で70.1 µg/ml, 1時間で46.6 µg/ml, 2時間で27.5 µg/ml, 4時間で10.3 µg/ml, 6時間で4.5 µg/ml (AZTの開環体であるSQ 26, 992の濃度は3.8 µg/ml)を示した。また, 胆汁中濃度は1時間, 2時間とも検出されず, 3時間で7.5 µg/ml, 4時間で9.1 µg/ml, 5時間で6.2 µg/ml, 6時間で1.8 µg/mlを示した (Fig. 8)。本症例では胆汁中からSQ 26, 992は検出されなかった。

3. 臨床使用成績

外科的感染症24例にCRMNを使用した。男性18例, 女性6例, 年齢は22歳から83歳(平均58.3歳), 体重平均52.0 kgであり, 疾患としては中等症以上の入院症例で腹膜炎2例, 胆道感染3例, 術後感染17例(創感染5例, 腹腔内感染9例, 胆道感染1例, 肺炎1例, 尿路感染1例), 皮膚表在性感染2例であった。本剤の投与方法は, 点滴静注22例, 静注投与2例であり, 1回1g投与が23例, 1回2g投与が1例であり, 多くは1日2回投与であった。投与期間は4日から21日, 総投与量は8gから42g(平均22.0g)であった (Table 1)。

症例1, 2は穿孔性腹膜炎の症例である。症例1は

十二指腸潰瘍穿孔性で, 胃切除術, 腹腔ドレナージとともに本剤を投与した。菌検索は施行されていないが臨床効果は有効であった。症例2は急性虫垂炎穿孔性腹膜炎であり, 菌は検出されなかったが手術とともに本剤を使用した。投与5日で主要症状の軽快を認め有効と判定した。症例3, 4, 5は胆道感染症であり, 症例3, 4は胆石に合併した胆管炎である。手術とともに本剤を使用した。症例3では *Klebsiella oxytoca* が検出されたが臨床効果はやや有効であった。症例4では *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* が検出されたが有効であった。症例5は膵癌術後で糖尿病を合併した症例で, 再発による閉塞性黄疸に発症した化膿性胆管炎である。外胆汁瘻を増設するとともに本剤を使用したところ, 速やかに症状の軽快を認め著効と判定した。胆汁より *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* を検出した。症例6から10は術後の創感染で各々分離菌は症例6が *E. faecalis*, *Bacteroides fragilis*, 症例7が *Klebsiella* sp., *Enterococcus* group, 症例8が *Candida albicans*, 症例9が *E. coli*, 症例10が *P. aeruginosa* であった。本剤使用による臨床効果は著効1例, 有効3例, やや有効1例であった。症例11から症例19までは術後の腹腔内感染であり, 各々分離菌は症例11が *Pseudomonas cepacia*, 症例12が *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, 症例13が *Enterobacter amnigenus*, *Pseudomonas* sp., *P. aeruginosa*, *Lactobacillus*, 症例14が anaerobic GPC, *Enterococcus* group, 症例15が *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, 症例16が *P. aeruginosa*, 症例17が *P. aeruginosa*, *K. oxytoca*, α -Streptococcus, 症例19が *E. coli* であった。本剤使用による臨床効果は著効3例, 有効4例, やや有効1例, 判定不能1例であった。症例20は膵癌術後の総胆管T-チューブ留置例での胆管炎で胆汁より *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* を検出したが本剤使用により速やかに症状軽快し著効であった。症例21は結腸癌術後に合併した肺炎で *P. aeruginosa* を分離した。本剤使用による臨床効果は著効であった。症例22は結腸癌術後の尿路感染で尿より *Acinetobacter anitratus* が検出されたが本剤の臨床効果は有効であった。症例23は右下腿蜂巣織炎であり, 趾間白癬に合併したものである。切開とともに本剤を使用したが高濃度より *Streptococcus* A 群を検出した。臨床効

Table 1-1 Clinical results of CRMN

No.	Case	Age* Sex	B.W.	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organism (MIC) (Before) → (After)	CRMN therapy Route	Adverse reaction	Clinical effect	Remarks
1	K. I.	(40M)	62.5kg	Peritonitis due to duodenal ulcer	not done → not done	d.i. 1×2×11=21 } 23g 1×1×2=2	none	good	gastroctomy, drainage GOT12-63, GPT10-85
2	T. T.	(22F)	49 kg	Peritonitis due to acute appendicitis	no growth → not done	d.i. 1×2×6=11	none	good	appendectomy, drainage
3	T. Y.	(67F)	50 kg	Cholangitis(CBD-stone)	<i>K. oxytoca</i> (0.025) → <i>S. epidermidis</i>	d.i. 1×2×13=25	none	good	cholecystectomy choledochotomy
4	N. K.	(64M)	54 kg	Cholangitis(CBD-stone)	<i>E. avium</i> (>100), <i>E. faecalis</i> (>100), <i>E. coli</i> (0.2), <i>E. cloacae</i> (0.025) → <i>S. epidermidis</i> (>100)	d.i. 1×2×13=25	none	good	T-tube drainage cholecystectomy choledochotomy
5	M. I.	(71M)	40 kg	Cholangitis purulenta (Diabetes mellitus + Pancreas cancer post-ope.)	<i>E. faecalis</i> (>100), <i>K. pneumoniae</i> (3.13), <i>E. cloacae</i> (0.05), <i>P. aeruginosa</i> (0.05) → <i>E. faecalis</i> (>100)	d.i. 1×2×9=17	none	excellent	cholecystectomy choledochotomy papiloplasty GOT30-39, GOT41-86
6	K. U.	(38M)	56 kg	Infected wound(cancer of the sigmoid colon) (diabetes mellitus)	<i>E. faecalis</i> (>100), <i>B. fragilis</i> (50) → not done	i.v. 1×2×8=16	none	excellent	
7	T. K.	(83M)	50.8kg	Infected wound after cholecystectomy (cancer of the rectum and stomach)	<i>Klebsiella</i> sp., <i>Enterococcus</i> group → <i>Enterococcus</i> group	d.i. 1×2×11=22	none	good	
8	Y. G.	(48M)	56 kg	Infected wound after gastroctomy (cancer of the stomach)	<i>Candida albicans</i> → not done	d.i. 1×2×6=12	none	good	
9	H. M.	(77M)	50 kg	Infected wound after operation(cancer of the cecum, barium-peritonitis)	<i>E. coli</i> → not done	d.i. 1×3×2=6 } 30g 1×2×12=24	none	good	
10	K. N.	(52M)	49 kg	Perineal wound infection after Mile's operation(cancer of the rectum)	<i>P. aeruginosa</i> → not done	d.i. 1×2×21=40	none	fair	
11	K. N.	(56M)	53.8kg	Abdominal sepsis after gastroctomy (cancer of the stomach)	<i>P. cepacia</i> → not done	d.i. 1×2×5=10	none	good	
12	T. M.	(66M)	69 kg	Abdominal sepsis after gastroctomy (cancer of the stomach)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. cloacae</i> → not done	d.i. 1×3×11=31	none	excellent	GOT48-210, GPT44-465

Table 1-2 Clinical results of CRMN

No.	Case	Age· Sex	B.W.	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organism (MIC) (Before) → (After)	CRMN therapy Route	Adverse reaction	Clinical effect	Remarks
13	H. A.	(53M)	61.5kg	Residual abscess after gastrectomy (cancer of the stomach)	<i>E. amnigenus</i> (1.36), <i>Pseudomonas</i> sp.(>100), <i>P. aeruginosa</i> (0.1), <i>Lactobacillus</i> →not done	a.i. 2×2×7=28 } ^{34g} 1×2×3=6 } d.i. 1×2×10=19	none	good	
14	D. S.	(48M)	51 kg	Peritonitis after gastrectomy (gastric bleeding)	anaerobic GPC, <i>Enterococcus</i> group →not done	d.i. 1×2×10=19	none	fair	
15	T. S.	(67F)	39.2kg	Abdominal sepsis after pancreato-duo- denectomy(cancer of the pancreas)	<i>E. faecalis</i> (>100), <i>P. aeruginosa</i> (100) →not done	d.i. 1×3×8=24	none	good	
16	A. T.	(75M)	35.2kg	Abdominal sepsis after pancreato-duo- denectomy(cancer of the pancreas)	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	i.v. 1×2×11=22	none	good	
17	H. S.	(59F)	43.6kg	Abdominal sepsis after removal of jejunal tube(cancer of the pancreas)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>K. oxytoca</i> , α -Streptococcus→not done	d.i. 1×2×7=13	none	excellent	
18	T. Y.	(70F)	47 kg	Peritonitis after operation of the pancreas(cancer of the pancreas)	not done → <i>P. aeruginosa</i>	d.i. 1×2×4=8	none	unknown	
19	F. S.	(61M)	77 kg	Intra-peruic abscess after operation(cancer of the rectum)	<i>E. coli</i> → not done	d.i. 1×2×14=28	none	excellent	
20	T. H.	(44M)	40 kg	Cholangitis after operation (cancer of the pancreas)	<i>E. coli</i> (0.05), <i>P. aeruginosa</i> (6.25), <i>E. faecalis</i> (>100) → <i>E. coli</i> (>100), <i>P. aeruginosa</i> (3.13), <i>E. faecalis</i> (100)	d.i. 1×2×6=11	none	excellent	
21	Y. K.	(82M)	49 kg	Pneumonia after rt.-hemicolectomy (cancer of the colon)	<i>P. aeruginosa</i> → not done	d.i. 1×3×14=42	none	excellent	
22	K. S.	(60M)	56 kg	UTI after colectomy (cancer of the colon)	<i>A. anitratus</i> → GPC	d.i. 1×2×6=12	none	good	
23	K. H.	(27M)	62 kg	Cellulitis on the rt. lower leg (fungus infection on the rt. foot)	Streptococcus A → not done	d.i. 1×2×5=10 } ^{14g} 1×1×4=4 }	none	good	incision
24	E. M.	(46M)	51 kg	Infected wound after injury of the index-finger	<i>X. maltophilia</i> (6.25) → <i>X. maltophilia</i> (6.25)	d.i. 1×2×10=20	none	poor	incision

Table 2 Isolated organism before and after CRMN therapy (strains)

	Before	After
<i>Enterococcus</i> group	8	3
Other GPC	3	3
<i>E. coli</i>	4	1
<i>Klebsiella</i> spp.	4	
<i>E. cloacae</i>	3	
<i>P. aeruginosa</i>	9	3
GNF-GNR	4	1
<i>B. fragilis</i>	1	
Anaerobic GPC	1	
Others	3	

果は有効であった。症例 24 は挫創後の右示指感染性壊疽の症例で膿汁より *Xanthomonas maltophilia* を検出した。本剤を使用するも血行障害を合併していたため症状の改善がみられず臨床効果は無効とした。

以上、外科感染症 24 例に CRMN を使用したが、その臨床効果は著効 7 例、有効 13 例、やや有効 2 例、無効 1 例、判定不能 1 例であり、有効率は 87.0% と優れていた。

分離細菌の状況についてみると、本剤投与前に分離された細菌は *P. aeruginosa* が 9 株と最も多く、次いで *Enterococcus* group が 8 株、*E. coli*、*Klebsiella*、GNF-GNR が各々 4 株、*E. cloacae* 3 株などとなっていた。しかし、本剤投与後に分離された細菌は、*Enterococcus* group が 4 株と最も多く、次いで *P. aeruginosa* 3 株、その他の GPC 3 株などとなっていた (Table 2)。

副作用に関しては、とくに本剤によると思われる自他覚的副作用は全例に認めなかった。また、臨床検査値の変動に関しては本剤投与後に 10 例において異常変動を認めたが、そのうち 5 例は基礎疾患によるもので本剤によるものではないと判定され、また 2 例においては本剤と関係ないらしいと判定された。しかしながら、症例 1, 4 において GOT, GPT の軽度上昇を認め、本剤との関係があるかもしれないと判定された。また、症例 12 において同様に GOT, GPT, ALP の上昇を認めたが、この症例においては本剤と多分関係ありと判定された。したが

って、3 例に本剤と関係した異常値を認めたが、いずれの症状も重篤なものではなく、本剤中止後に速やかに軽快しておりとくに問題となるようなものは認めなかった (Table 3)。

考 察

外科領域における CRMN の基礎的、臨床的検討を行った。まず抗菌力について外科病巣分離の *S. aureus*、*E. coli*、*Klebsiella*、*P. aeruginosa* について検討した。その結果、*S. aureus* に対しては本剤は AZT と同様に全く抗菌力を示さず CEZ が最も優れていた。しかしながら、グラム陰性桿菌である *E. coli*、*Klebsiella*、*P. aeruginosa* に対してはきわめて強い抗菌力を示し *E. coli* については AZT、LMOX と同等の、*Klebsiella* については AZT、LMOX より 1 管ほど優れた、また *P. aeruginosa* では AZT、CPZ より 1 管ほど優れた抗菌力を示していた。本剤の抗菌力に関しては、AZT と同様に *Enterococcus* group も含めてグラム陽性球菌に対しては全体に弱く、逆にグラム陰性桿菌に対しては幅広い抗菌スペクトルと、きわめて強い抗菌力が認められることが報告¹⁾されているが、今回の我々の成績でも同様な成績であった。また、今回検討しなかったが嫌気性菌に対しては本剤の抗菌力は弱いと報告されている。

次に、本剤の胆汁中への移行について検討した。本剤 1g を静注した際の胆汁中濃度は 3 例のピーク値でみるとおのおの 13.7 $\mu\text{g/ml}$ 、14.3 $\mu\text{g/ml}$ 、16.5 $\mu\text{g/ml}$ と低値をとり血中濃度より低い成績であった。この成績を 2 例において同系統の AZT と cross-over 法にて検討したが、AZT の方が高い成績であった。したがって、本剤の胆汁中移行は低いものと考えられた²⁾。しかしながら、本剤の抗菌力よりみて胆道感染症に対しても本剤の効果は期待できるものと考えられた。

次に、臨床成績について検討した。術後感染症を中心に外科領域感染症 24 例に本剤を使用した³⁾が、その投与方法は主として 1 回 1g を点滴静注にて 1 日 2 回投与であったが、その臨床成績は著効 7 例、有効 13 例、やや有効 2 例、無効 1 例、判定不能 1 例であり、有効率は 87.0% と優れた成績であった。この成績をすでに検討された AZT の成績³⁾と比較すると、AZT では外科的感染症 41 例において 56.1% の有効率であり、本剤のほうが高い結果であった。一概

Table 3 Laboratory findings before (B) and after (A) CRMN therapy

No.	WBC (/mm ³)		RBC (×10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		GOT (U/L)		GPT (U/L)		ALP (U/L)		BUN (mg/dl)		Remarks
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	18700	6300	437	366	14.1	11.4	41	34	12	<u>63</u>	10	<u>85</u>	53	78	8.9	9.6	(Gr 3)
2	18900	5600	412	<u>357</u>	12.1	<u>10.8</u>	26	32	7	6	5	4	38	40	10.4	9.7	(Gr 4)
3	4600	6200	372	351	12.0	<u>10.9</u>	34	33	17	21	14	25	49	64	14.7	7.0	(Gr 5)
4	4600	6700	262	366	8.1	11.5	23	33	30	<u>59</u>	41	<u>86</u>	82	93	24.8	18.8	(Gr 3)
5	8400	5200	347	<u>259</u>	11.9	<u>8.8</u>	35	<u>26</u>	68	<u>86</u>	103	53	470	265	35	22	(Gr 5)
6	11600	4000	311	339	10.2	10.9	29	31	13	12	9	12	151	157	10.6	9.1	
7	9900	4300	287	276	9.3	9.0	27	26	22	18	27	15	115	121	11	8	
8	5600	5500	431	380	14.6	14.1	41	39	25	17	16	14	72	73	16.7	10.3	
9	8000	10200	348	356	11.9	11.3	32	33	40	19	59	16	78	76	20	15	
10	5700	4400	285	335	9.1	10.3	27	30	83	24	200	44	167	100	11	13	
11	6900	6500	358	382	10.8	11.5	32	34	32	21	36	10	128	103	8	8	
12	13300	11100	434	387	12.9	11.4	39	34	48	<u>210</u>	44	<u>465</u>	105	<u>302</u>	33	11	(Gr 2)
13	7500	9900	308	342	9.5	10.3	27	nd	25	15	47	12	275	187	nd	4.4	
14	13300	13000	291	430	8.7	12.0	26	38	48	20	91	16	20*	12*	4.6	10.5	
15	11300	6000	460	351	14.5	<u>10.9</u>	42	29	51	58	68	67	157	111	19	13	(Gr 5)
16	10200	9800	298	331	9.3	10.8	27	31	128	28	189	54	506	<u>894</u>	17	19	(Gr 5)
17	6200	3700	386	343	10.9	10.0	37	36	37	39	40	31	204	152	6	5	
18	14300	12900	344	358	10.3	11.0	31	32	24	27	38	21	95	120	17	8	
19	5300	4500	313	261	10.4	8.6	30	25	71	50	78	74	93	<u>116</u>	15	9	(Gr 4)
20	12600	8300	367	351	12.4	<u>11.6</u>	36	33	66	26	177	79	347	212	22	14	(Gr 5)
21	6700	5500	315	320	9.3	10.0	—	—	105	86	100	56	124	259	34	30	
22	9300	5700	358	348	11.6	11.2	35	33	84	62	114	76	75	102	16	18	
23	17300	6300	448	418	14.0	13.7	41	39	21	29	21	33	50	48	10.0	10.2	
24	5600	5600	358	387	11.1	12.0	35	38	14	15	4	8	6.3*	7.9*	11.3	18.3	

*K. A. U.

Gr 2: possibly related cases to drug

Gr 3: probably related cases to drug

Gr 4: unlikely related cases to drug

Gr 5: not related cases to drug

にこの成績を比較することはできないが、本剤の優れた臨床効果が期待されるものと考えられた。しかし、本剤使用前後の分離細菌の変化をみるとグラム陰性桿菌である *E. coli*, *Klebsiella*, *E. cloacae*, GNF-GNR などは *P. aeruginosa* 3 株, GNF-GNR 1 株のみへと著しく減少しているが、グラム陽性球菌に対しては、本剤の抗菌力が及ばないことより *Enterococcus* group 8 株から 4 株に、またその他の

グラム陽性球菌は 3 株から 3 株と、いずれもその効果は少なく、本剤の使用における問題点と考えられた。今回検討した症例ではブドウ球菌が起炎菌となった症例がなく、病原性の比較的低い *Enterococcus* group などの分離例が多かったために臨床効果としては高い成績であったが、*S. aureus* の分離頻度の高い疾患では注意が必要であると考えられた。

副作用については、今回検討した 24 例においてと

くに本剤によると思われる自他覚的副作用は全例に認められなかった。また、臨床検査値の変動に関しては『本剤と関係あるかもしれない』以上に判定された3例においてGOT, GPTさらにALPなどの肝機能障害を認めたが、いずれも重篤なものではなく本剤投与中止後速やかに改善している。全国集計の成績¹⁾においても本剤による副作用の発現率は1.8%であり、その内容は発疹、発熱などのアレルギー症状が中心でありとくに問題となるべきものは認めなかった。また、臨床検査値の変動に関しても全国集計の成績¹⁾ではその発現率は5.4%と低く、その内容も他のβ-ラクタム系抗生剤と同様にGOT, GPTなどの肝機能障害が中心でありとくに問題となるような異常は認めなかった。したがって、本剤の安全性に関してとくに問題となるべきものはないと考えられる。

以上の成績よりCRMNは外科領域感染症、なかでもグラム陰性桿菌を主体とする術後感染症⁴⁾など

に対してその効果が期待でき、かつ副作用も少なく安全な薬剤であると考えられ、今後の外科領域感染症における本剤の有用性が期待されるものと思われる。

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) 品川長夫, 北野正義, 城 義政, 石川 周, 由良二郎: 胆道感染症の化学療法の実際。臨床医 10(12): 102~104, 1984
- 3) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 河辺章夫, 柴田純孝, 城 義政, 中村明茂, 三宅 孝, 譜久原朝勝, 谷本典隆, 榊原 修, 伊藤忠夫, 松本一明, 吉見 治, 杉村公平, 木村章二, 鈴木一也, 石井利治, 渡辺 晋, 田辺克彦, 細野 進: 外科領域におけるAzthreonamの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-1): 611~627, 1985
- 4) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周: 術後感染症の変遷。消化器外科 8 (5): 543~548, 1985

CARUMONAM IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA,
AKIRA MIZUNO, AKIO KOUBE and YOSHITAKA SHIBATA

First Department of Surgery,
Nagoya City University, Medical School, Nagoya

SUSUMU WATANABE
Department of Surgery, Midori Municipal Hospital, Nagoya

TADAO ITO
Department of Surgery, Tajimi Municipal Hospital, Tajimi, Aichi

OSAMU YOSHIMI
Department of Surgery, Tokai Teishin Hospital, Nagoya

ICHIYA SUZUKI
Department of Surgery, Bisai Hospital, Nakajima, Aichi

Basic and clinical studies were carried out on carumonam, a new monobactam antibiotic, in the field of surgery and the following results were obtained.

1. Antimicrobial activity: carumonam, like aztreonam, had no activity against *Staphylococcus aureus*. Against *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas aeruginosa*, however, carumonam had strong antimicrobial activity, equal or stronger than that of aztreonam.

2. Secretion into bile: biliary concentrations were determined in three patients. The degree of secretion into bile was low with peak levels of 13.7, 14.3, 16.5 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

3. Clinical results: carumonam was administered to 24 patients with surgical infections. Clinical results were excellent in 7 cases, good in 13, fair in 2, poor in 1 and unknown in 1. The overall efficacy rate was 87.0%.

No side-effects due to carumonam were observed, but in the laboratory findings, elevations of GOT, GPT or ALP were noted in 3 cases.