

Carumonam の外科的感染症に対する使用経験

山本 博・木梨 守・志村秀彦

福岡大学医学部第1外科教室

新しい単環性 β -lactam 系抗生物質 carumonam (CRMN, AMA-1080) を外科的感染症 8 例に使用した。投与は 1 回 1g を 1 日 2 回, 5 日から 7 日間静脈内に投与した。

1. 術後創感染 1, 皮下膿瘍 1, 術後腹腔内感染 2, 胆道感染症 3, 術後肺炎 1 の計 8 例に使用した。総合臨床効果は有効 5, やや有効 2, 無効 1 で有効率は 62.5% であった。

2. 細菌学的には全例から検出された 13 株のうち 7 株が除菌され, 5 株に菌量の減少を認めた。

グラム陽性菌は 2 株が検出され, 消失 1, 増加 1 であり, グラム陰性菌では 11 株中 6 株が除菌され, 5 株に菌量の減少をみた。

3. *Pseudomonas aeruginosa* は 6 株が検出されたが, うち 3 株が消失, 3 株に菌量の減少をみた。

4. 特記すべき副作用はみられなかった。

はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は武田薬品工業株式会社中央研究所で開発された β -lactam 系抗生物質で, 特徴あるその構造から monobactam 系あるいは単環性 β -lactam 系と呼ばれている。この物質は *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を持っており殺菌的に作用する。また細菌が産生する各種 β -lactamase に対して強い抵抗性を示すが, グラム陽性菌に対する抗菌活性は弱い。この薬剤のグラム陰性菌に対する抗菌力は *Escherichia coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* などに広くかつ強い特色を持っている。

本剤は感染防御試験や治療試験によって生体においても高い効果を持つことが確かめられ, その安全性については一般毒性, 特殊毒性などが検討されている。臨床薬

理的には本剤は静注や点滴静注によって投与され高い血中濃度が得られる。健常例では約 70% 前後が尿中に排泄される尿中排泄型抗生物質である。また本剤の一つの特徴は β -lactamase に高い安定性を示すことであるが, TEM, OXA, PSE などほとんど加水分解を受けないことが確かめられている。

本剤は β -lactam 単環を持つ新しいタイプの抗生物質で構造式は次の通りである (Fig. 1)。

われわれはこの CRMN の供与をうけ外科的感染症に使用して細菌学的ならびに臨床的效果を検討したので報告する。

臨床的効果

外科的感染症に対する細菌学のおよび臨床的效果を検討するため, 次のように本剤を使用した。対象患者は昭和 59 年 7 月から昭和 61 年 1 月の間に福岡大学病院第 1 外科に入院した 42 歳から 75 歳の成人で男性 3, 女性 5 の外科的感染症患者 8 例で, その内容は術創感染 1, 術野皮下膿瘍 1, 腹腔内感染 2, 胆道感染 3, 術後肺炎 1 であった。本剤使用による総合的臨床効果判定の基準は次のとおりとした。

著効: 自覚的所見の消失, 他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化のいずれもが 5 日以内に認められた場合。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam

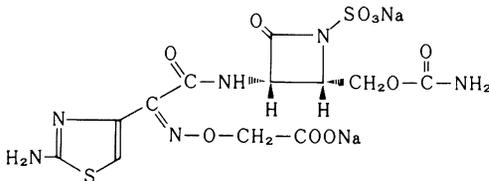


Table 1 Clinical cases treated with carumonam

No.	Case Age Sex	Infectious disease	Underlying disease	Dosage Route	Duration	Isolated organism	Clinical course	Clinical effect	Side effect
1	M. F. 75	Intraabd. infection	Choledochal cancer	1 g×2 i. v.	7	<i>P. aeruginosa</i> (#)	Fever → Pus → WBC ↘	Poor	(—)
	<i>P. aeruginosa</i> (#)								
2	Y. E. 45	Subcut. abscess	Liver abscess	1 g×2 i. v.	5	<i>P. aeruginosa</i>	Fever ↘ Pus ↘	Good	(—)
	(—)								
3	S. E. 75	Pneumonia	Esophageal cancer	1 g×2 i. v.	7	<i>P. cepacia</i> (#)		Fair	(—)
						<i>E. faecalis</i> (+)	Fever →		
						<i>P. aeruginosa</i> (+)	WBC →		
						<i>E. faecalis</i> (+)			
4	K. C. 44	Wound infection	Cholelithiasis	1 g×2 i. v.	5	<i>P. aeruginosa</i> (#)	Pus ↘	Good	(—)
						(—)	Redness ↘		
5	T. N. 61	Cholangitis	Cholelithiasis Chronic hepatitis	1 g×2 i. v.	5	<i>E. coli</i> (#)	Fever ↘	Fair	(—)
						<i>E. coli</i> (+)			
6	K. M. 61	Cholangitis	Hepato-cellular carcinoma	1 g×2 i. v.	5	<i>E. aerogenes</i> (#)	WBC →	Good	(—)
						<i>P. aeruginosa</i> (+)	Bile→clear		
						<i>E. faecalis</i> (+)			
						<i>E. aerogenes</i> (#)			
7	Y. F. 42	Intraabd. infection	Liver rupture Renal insuff.	1 g×2 i. v.	5	<i>P. aeruginosa</i> (#)	Fever ↘	Good	(—)
						<i>P. aeruginosa</i> (+)	WBC ↘		
							CRP ↘		
8	S. H. 73	Cholangitis	Cholelithiasis	1 g×2 i. v.	5	<i>K. pneumoniae</i> (#)	WBC ↘	Good	(—)
						<i>M. morgani</i> (#)	Bile→clear		
						<i>C. freundii</i> (#)			

Table 2 Laboratory findings in patients treated with carumonam

	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	T. Bil. (mg/dl)	S-GOT k-u	S-GPT k-u	Alkaline Phosphatase K, A-U	I, U/l	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
Normal limits			~1.0	~40	~35	2.7~10.0	100~280	8~20	0.4~1.4
Before and After	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A
1	12,500	10,400	36.0	52.2	0.8	0.8	18	11	1.5
2	5,100	4,900	34.4	29.0	0.4	0.7	20	13	0.7
3	13,200	13,000	47.2	45.3	3.1	4.0	27	38	1.5
4	6,300	7,800	26.3	33.4	0.6	0.6	36	14	1.1
5	7,300	6,100	36.2	19.6	0.5	0.5	24	12	0.7
6	4,700	4,700	17.6	20.6	0.4	0.3	30	5	0.4
7	14,900	11,500	35.1	37.4	0.8	0.3	80	13	0.5
8	5,100	4,100	23.8	19.3	0.3	0.4	12	16	0.5

有効：上記3項目のうち、5日以内に2項目に改善あるいは正常化、陰性化があった場合。

やや有効：上記3項目のうち、5日以内に1項目に改善、正常化、陰性化があった場合。

無効：上記3項目のいずれにも改善がみられず、または増悪した場合。

臨床成績

Table 1に各症例の一覧を示す。

症例1 M.F., 75歳, 女性, 術後腹腔内感染

胆管癌による閉塞性黄疸のため昭和59年8月9日臍頭十二指腸切除術を施行した。術後 cefmetazole (CMZ), gentamicin (GM) を使用していたが腹腔ドレーンより緑色膿性の分泌物がみられるようになった。*P. aeruginosa* の感染が強く疑われ本剤に変更した。本剤1回1gを1日2回7日間計14gを投与したが、投与終了時 *P. aeruginosa* は不変、発熱、局所症状にも改善がみられず無効と判定した。

症例2 Y.E., 45歳, 女性, 術野皮下膿瘍

昭和58年11月肝膿瘍のドレナージ手術を受けたがドレーン抜去後再び発熱を来し瘻孔を形成した。昭和59年7月5日ドレナージを再施行し膿様排泄物がみられたが、その後経過中皮下膿瘍を形成し、*P. aeruginosa* を検出した。8月15日から本剤を5日間計10g投与して、*P. aeruginosa* は陰性化し分泌液量の減少を認めた。有効。

症例3 S.E., 75歳, 男性, 術後肺炎

食道癌のため昭和59年8月2日右開胸。食道再建術を施行したが術後10日目肺炎を併発した。latamoxef (LMOX) を使用したが、全身症状、喀痰などの改善はなかった。喀痰から *Enterococcus faecalis*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* を検出、本剤に変更した。*E. faecalis*, *P. cepacia* は陰性化し、*P. aeruginosa* は菌量の減少を認めた。白血球増多は改善されなかった。やや有効。

症例4 K.C., 44歳, 男性, 創感染

胆石症のため胆嚢摘出後手術創から膿性排泄物をみるようになった。HAPA-Bを使用したが排泄は続き、*P. aeruginosa* を検出した。本剤を5日間10gの使用で創は治癒乾燥して分泌物を認めなくなった。有効。

症例5 T.N., 61歳, 男性, 胆管炎

胆石症のため胆嚢摘出および総胆管載石ドレナージを施行した。術後経過中ドレーンから排出される胆汁の変色、混濁をみるに至り、*E. coli* を検出した。本剤を5日間計10g使用して *E. coli* の菌量減少を認めた。体温は

やや下降し胆汁の混濁はやや軽減した。やや有効。

症例6 K.M., 61歳, 女性, 胆管炎

肝細胞癌で昭和60年10月肝左葉切除, 胆摘, 総胆管切開ドレナージを施行した。術後経過中胆管炎を併発し, *E. faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *P. aeruginosa* を胆汁から検出した。本剤を5日間計10g使用したところ, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* は除菌され, *E. aerogenes* は菌量の減少を認め, 胆汁は清浄化した。有効。

症例7 Y.F., 42歳, 女性, 腹腔内感染

昭和60年9月, 外傷性肝破裂で肝縫合, 右肝動脈結紮を受けた。その後腹腔内ドレーンから膿性分泌物があり, 連日37.8°C前後の発熱をみた。膿から *P. aeruginosa* を検出し本剤を5日間計10g投与した。発熱はおおむね消失し, 白血球数は減少傾向を認めた。CRP, ESRの改善はなかった。*P. aeruginosa* は菌量の減少を認めた。有効。

症例8 S.H., 73歳, 女性, 胆管炎

胆石症で胆嚢摘出, 総胆管切開ドレナージを施行した。胆汁中から *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* を検出し本剤を5日間計10g使用した。その後これらの菌は陰性化した。新たに *Citrobacter freundii* を検出するようになった。すなわち菌交代を認めたが標的菌は除菌されており, 有効と認めた。同時に白血球数は減少し胆汁は清浄化した。

副作用

各症例とも臨床症状を呈するような副作用は認めなかった。

Table 2に本剤使用前後の臨床検査値の変動を示した。

症例2においてS-GOTが正常範囲から異常範囲に変動し, ALPも使用後異常値を示したが, これらの変動は原疾患である肝膿瘍によるもので本剤の影響ではないと考える。

症例3では, S-GOT, S-GPTとも正常限界を僅かに越えて異常範囲に変動した。この症例では使用前からBilirubin値は3~4 mg/dlの高値を示し変動をくり返しており, ALPについては使用前から異常値を示していた。このように本剤使用前から明らかに肝障害が存在しており, S-GOT, S-GPTの変動と本剤との関連はないらしいと考えている。

他の症例では問題はなかった。

考 察

新しく武田薬品工業株式会社で開発されたCRMNは単環性 β -lactam系抗生物質である。その抗菌スペクトルはユニークでグラム陰性菌に対しては強い抗菌活性を示すとともに各種細菌が産生する β -lactamaseに対して安定性が高い。しかしグラム陽性菌に対する抗菌力は弱いとされる。

このように特徴ある抗菌スペクトルを持つCRMNが臨床上, 感染症に対し如何なる効果を示すか興味を引くところである。

われわれは外科的感染症8例, すなわち, 術後創感染1, 皮下膿瘍1, 腹腔内感染2, 胆道感染3, 術後肺炎1に使用した。いずれも本剤1回1gを生理食塩水20mlに溶解し静脈内に投与した。投与期間は5日から7日, 総投与量は10gから14gであった。

起炎菌は8例全例から検出したが検出菌は *E. faecalis* 2株, *E. coli* 1株, *K. pneumoniae* 1株, *P. aeruginosa* 6株, *P. cepacia* 1株, *M. morganii* 1株, *E. aerogenes* 1株の計13株であった。このうち除菌されたのは, *K. pneumoniae* 1株, *P. aeruginosa* 3株, *P. cepacia* 1株, *M. morganii* 1株の計7株で, 菌量の減少を認めたのは *E. coli* 1株, *P. aeruginosa* 2株, *E. aerogenes* 1株であった。不変または増加したのは *E. faecalis* 1株, *P. aeruginosa* 1株であった。本剤使用後出現したのは *C. freundii* 1株であった。

これを疾患別にみると術創感染および術野の皮下膿瘍からはそれぞれ *P. aeruginosa* が検出されたがいずれも除菌されて有効であった。腹腔内感染の2例からはそれぞれ *P. aeruginosa* が検出された。1例では菌量の減少を認めたが他の1例では不変で, 総合臨床効果は有効1, 無効1であった。術後胆道感染の3例の胆汁からは *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *M. morganii*, *E. aerogenes* 各1株が分離された。このうち *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *M. morganii* は除菌され *E. coli*, *E. aerogenes* は菌量の減少をみた。総合臨床的には有効2, やや有効1であった。術後肺炎例の喀痰からは *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* が検出されたが, 起炎菌と想定された *P. cepacia* は除菌された。*P. aeruginosa* は菌量の減少があったが *E. faecalis* ではかえって菌

量の増加が認められた。この症例はやや有効と判定された。

菌種別では *P. aeruginosa* は 6 例から検出された。このうち除菌されたものは 3 株で他の 3 株では菌量の減少を認めている。このことから *P. aeruginosa* 感染症に対する効果も期待できるように考えられる。

これら 8 例の臨床使用例を通じて有効 5、やや有効 2、無効 1 で有効率は 62.5% であった。いずれの症例においてもグラム陰性菌感染症であることを確認して本剤を使用したのが複数菌感染例で *E. faecalis* が 2 例から検出された。このうち 1 株は除菌され臨床的にも有効であったが、他の 1 例では菌量の増加を来たしやや有効にとどまった。無効であった 1 例は本剤の効果が期待できる *P. aeruginosa* 検出例であったが、菌量不変、発熱、局所所見不変のため無効と判定した。本症例は CMZ, GM の併用でも無効

であり、*P. aeruginosa* の MIC を測定しえなかったが、本剤の 1 日投与量 2g では不十分であったとも考えられた。

本剤の使用に当ってはグラム陰性菌感染症であることを確かめて投与を開始する必要があると思われる。グラム陰性菌以外の菌を含む複数菌感染の場合においては、注意深く本剤を投与する必要がある。またグラム陽性菌に抗菌力をもつ他の抗生物質併用をも考慮すべきであろうと考える。全体として外科的感染症とくにグラム陰性菌感染症に対して、本剤の有効性は十分認められると考えられる。

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

CARUMONAM FOR INFECTIONS IN THE SURGICAL FIELD

HIROSHI YAMAMOTO, MAMORU KINASHI
and HIDEHIKO SHIMURA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Fukuoka University, Fukuoka

We conducted a clinical study of carumonam, a new monocyclic β -lactam antibiotics.

1. The drug was administered i.v. at 2 g daily for 5~7 days to 7 patients with surgical infections: 1 postoperative wound infection, 1 subcutaneous abscess, 2 intraabdominal infection, 3 cholangitis and 1 postoperative pneumonia.

2. Clinical effects were good in 5, fair in 2 and poor in 1. The efficacy rate was 62.5%.

3. Bacteriologically, 7 out of 13 strains were eradicated and 5 strains were decreased after treatment with carumonam. Most of the eradicated isolates were Gram-negative strains.

4. Of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from 6 patients, 3 out of 6 were eradicated. The other 3 strains were decreased.

5. No side effects were observed.