

重症難治性呼吸器感染症に対する empiric therapy

—Carumonam と cefuzonam の併用投与の検討—

谷本 普一・佐野 光一・田辺 修・小松崎克己

東京慈恵会医科大学第四内科*

中田紘一郎・中森 祥隆・蝶名林直彦

中谷 龍王・成井 浩司・坪井 永保

虎の門病院呼吸器科

穴戸 春美・永井 英明・倉島 篤行・毛利 昌史

国立療養所東京病院呼吸器科

可部順三郎・工藤宏一郎・有岡 仁・香川 昇

国立病院医療センター呼吸器科

長 野 博・多 田 寛

聖路加国際病院内科

森 成 元・大久保 修 一

東京通信病院呼吸器科

工藤 翔二・山本 高秀・平山 雅清

前田 右子・植竹 健司・家城 隆次

東京都立駒込病院呼吸器内科

松 井 泰 夫・折 津 愈

日本赤十字社医療センター呼吸器内科

(平成4年2月14日受付・平成4年3月30日受理)

Monobactam系抗生物質 carumonam (CRMN) と cephem系抗生物質 cefuzonam (CZON) の併用療法を種々の基礎疾患を有する症例に併発した重症難治性呼吸器感染症 37 例に、両剤とも 1 回 0.5~2 g, 1 日 2 回投与し、その臨床効果および副作用について検討した。疾患の内訳は肺炎 30 例 (肺膿瘍 2 例を含む)、と下気道感染症 7 例であった。臨床効果は、著効 3 例、有効 20 例、やや有効 8 例、無効 6 例で有効率 62% であった。また、このうち先行して抗生物質が投与されていない 23 例に対しては 69% の有効率であり、先行して抗生物質が投与された 14 例に対しては 50% の有効率であった。細菌学的効果では、効果判定を行うことができた 12 例で 83% の菌消失率 (陰性化 9 例、菌交代 1 例) であった。副作用は「発熱・発疹・好酸球増加」, 「GPT 上昇, 血小板減少」, 「血小板増加」を各々 1 例認め、両剤投与中止で軽快した。CRMN と CZON の併用療法は、起炎菌不明の重症難治性呼吸器感染症の初期療法の 1 手段として、empiric therapy の観点より、有用な薬物療法である。

Key words: empiric therapy, 肺炎, 気道感染症, 起炎菌不明例

重症難治性呼吸器感染症に遭遇する機会は近年の患者の高齢化, 医学・医療の進歩とともに, 増加してきてい

る^{1~3)}。その際, 最初に投与する抗生物質の種類, 投与量, 投与期間等の判断を誤ると, 感染症治療に難渋することが

Table 1-1.

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment (CRMN/CZON)				Organism isolated*		Clinical efficacy	Side effects	Remarks
					daily dose (g)	route	duration (days)	total dose (g)	species	count			
1	67	M	Pneumonia	Pulmonary emphysema Chronic renal failure	1×2	d.i.	21	42	<i>E. faecalis</i> <i>C. albicans</i>		good	-	
					1×2			42					
2	42	F	Pneumonia	-	0.5×2	d.i.	4	4			poor	-	
					0.5×2			4					
3	43	F	Pneumonia	-	0.5×2	d.i.	14	14	Normal flora		good	-	
					0.5×2			14					
4	49	M	R.T.I.	Diffus panbronchiolitis	1×2	d.i.	8	16	<i>P. aeruginosa</i>	+	good	-	
					1×2			16					
5	64	F	Pneumonia	Bronchial asthma Bronchiectasis	0.5×2	d.i.	8	8	<i>P. aeruginosa</i>	‡	good	-	
					1×2			16					
6	81	M	Pneumonia	Diabetes mellitus	1×2	d.i.	20	40	Normal flora		good	-	
					1×2			40					
7	77	M	Pneumonia	Hypertension Parkinsonism	1×2	d.i.	21	42	Normal flora		good	-	
					1×2			42					

*Before treatment
After treatment

CRMN: carumonam, CZON: cefuzonam.

Table 1-2.

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment (CRMN / CZON)				Organism isolated*		Clinical efficacy	Side effects	Remarks
					daily dose (g)	route	duration (days)	total dose (g)	species	count			
8	57	F	Pneumonia		1×2	d.i.	13	26	Normal flora		good	+	Fever, Eruption Eosinophilia
					1×2			26	Normal flora				
9	82	M	Pneumonia		1×2	d.i.	13	26	Normal flora		good	+	GPT ↑ Thrombocytopenia
					1×2			40	Normal flora				
10	67	M	Lung abscess	Bronchiectasis	1×2	d.i.	12	24	Normal flora		good	-	
					1×2			24	Normal flora				
11	74	M	Pneumonia	Bronchiectasis	1×2	d.i.	12	24	<i>H. influenzae</i>	##	good	-	
					1×2			24		-			
12	74	M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	1×2	d.i.	19	38	<i>S. pneumoniae</i> <i>X. maltophilia</i>	+	good	-	
					1×2			38		-			
13	77	M	Pneumonia	Diabetes mellitus Gastric cancer	1×2	d.i.	13	26	<i>H. influenzae</i>	##	good	-	
					1×2			26		##			
14	74	F	R.T.I.	Interstitial pneumonia	1×2	d.i.	32	64	<i>X. maltophilia</i> <i>P. cepacta</i>	+	fair	-	
					1×2			64	<i>P. aeruginosa</i>	+			

*Before treatment / After treatment
CRMN: carumonam, CZON: cefuzonam.

Table 1-3.

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment (CRMN/ CZON)				Organism isolated*		Clinical efficacy	Side effects	Remarks
					daily dose (g)	route	duration (days)	total dose (g)	species	count			
15	64	M	R.T.I.	Pulmonary tuberculosis	1×2	d.i.	3	6	anaerobic GPR		poor	-	
					1×2			6					
16	58	M	Pneumonia	Interstitial pneumonia Chronic hepatitis	1×2	d.i.	20	40	Normal flora		good	-	
					1×2			40					
17	78	F	R.T.I.	Pulmonary emphysema	1×2	d.i.	18	36	<i>M. catarrhalis</i>	##	fair	-	
					1×2			36					
18	68	M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	1×2	d.i.	9	18	<i>S. pneumoniae</i>	##	good	-	
					1×2			48					
19	67	M	Pneumonia	Lung cancer Pulmonary tuberculosis	2×2	d.i.	2	4			fair	-	
					1×2			6					
20	65	M	Pneumonia	Pulmonary tuberculosis	1×2	d.i.	19	38	Normal flora		excellent	-	
					1×2			38					
21	75	M	Pneumonia	Lung cancer Interstitial pneumonia	1×2	d.i.	5	10			fair	-	
					1×2			10					

*Before treatment
After treatment

CRMN: carumonam, CZON: cefuzonam.

Table 1-4.

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment (CRMN / CZON)				Organism isolated*		Clinical efficacy	Side effects	Remarks
					daily dose (g)	route	duration (days)	total dose (g)	species	count			
22	65	M	Pneumonia	Bronchiectasis Chronic bronchitis	1 × 2	d.i.	9	18	<i>P. aeruginosa</i>	+	good	+	Thrombocytosis
					1 × 2			18	<i>P. aeruginosa</i>	+			
23	59	M	Pneumonia	Bronchial asthma Diabetes Mellitus	1 × 2	d.i.	10	20	Normal flora		excellent	-	
					1 × 2			20	Normal flora				
24	57	F	Pneumonia	Interstitial pneumonia Rheumatoid arthritis	1 × 2	d.i.	9	18	<i>H. influenzae</i>	+	good	-	
					1 × 2			18		-			
25	53	F	Bronchitis Sepsis (?)	Bronchiectasis	1 × 2	d.i.	11	22	Normal flora		good	-	
					1 × 2			22	Normal flora				
26	53	M	Pneumonia	Lung cancer	1 × 2	d.i.	9	18	Normal flora		excellent	-	
					1 × 2			18	Normal flora				
27	72	M	Pneumonia	Lung aspergillosis	2 × 2	d.i.	16	64	<i>P. aeruginosa</i>	+	fair	-	
					2 × 2			64		-			
28	50	F	Lung abscess	Lung cancer	1 × 2	i.v.	6	12			poor	-	
					1 × 2			12					

*Before treatment
After treatment

CRMN: carumonam, CZON: cefuzonam.

Table 1-5.

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment (CRMN/CZON)				Organism isolated*		Clinical efficacy	Side effects	Remarks
					daily dose (g)	route	duration (days)	total dose (g)	species	count			
29	71	M	Pneumonia	Lung aspergillosis	1 × 2	d.i.	32	64	Normal flora		good	-	
					1 × 2			64					
30	63	F	Pneumonia	Small cell carcinoma of the lung	2 × 2	d.i.	11	44			fair	-	
					2 × 2			44					
31	60	F	R.T.I. (?)	Lung cancer	1 × 2	d.i.	18	36	<i>S. aureus</i>	+	fair	-	
					1 × 2			36					
32	78	F	Pneumonia	Pulmonary emphysema	1 × 2	d.i.	3	6	<i>S. pneumoniae</i>	##	poor	-	
					1 × 2			6					
33	71	M	Pneumonia	Bronchiectasis	2 × 2	d.i.	6	24			poor	-	
					1 × 2			12					
34	78	M	Pneumonia	Bronchiectasis Pulmonary tuberculosis	1 × 2	i.v.	15	30			fair	-	
					1 × 2			30					
35	71	F	Pneumonia	Lung aspergillosis	1 × 2	d.i.	14	28			poor	-	
					1 × 2			28					

*Before treatment
After treatment

CRMN: carumonam, CZON: cefuzonam.

Table 1-6.

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment (CRMN / CZON)				Organism isolated*		Clinical efficacy	Side effects	Remarks
					daily dose (g)	route	duration (days)	total dose (g)	species	count			
36	65	M	Bronchiectasis	Chronic respiratory insufficiency Pulmonary tuberculosis	1×2	d.i.	7	14	<i>P. aeruginosa</i>	#	good	-	
					1×2			14	-				
37	55	M	Pneumonia	Lung cancer Interstitial pneumonia	1×2	d.i.	10	20	Normal flora	good	-		
					1×2			20	Normal flora				

*Before treatment CRMN: carumonam, CZON: cefuzonam.
After treatment

少なくない。

呼吸器感染症ではその大半が、起炎菌が不明であり、求められる抗生物質の条件としては、抗菌スペクトルの広さ、抗菌力の強さ、副作用の少ないことに加え、最近では臨床上、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) など院内感染症の主要病原細菌になるものを出さないような配慮も、含まれるようになってきたと考えられる。そこで今回、種々の基礎疾患を有する症例に併発した重症難治性呼吸器感染症の、特に初期治療を“empiric therapy”の観点より検討するため、グラム陰性桿菌に選択的に抗菌力を示す monobactam 系抗生物質 carumonam (CRMN) とブドウ球菌を含むグラム陽性球菌に対する抗菌力が強化された cephem 系抗生物質である cefuzonam (CZON) の併用投与について検討した。

I. 対象患者

対象患者は、1989年1月から1990年12月までに東京地区8施設に入院した42歳から85歳までの(平均年齢, 65.5歳)起炎菌不明のものを多く含む重症難治性呼吸器感染症患者37名で、男24名、女13名である。疾患の内訳は肺膿瘍2例を含む肺炎30例(基礎疾患は、肺癌6例、気管支拡張症5例、肺気腫4例、気管支喘息、肺結核、肺アスペルギルス症、糖尿病各3例等)、下気道感染症7例である (Table 1)。

なお、この37症例のうち、23症例は先行して抗生物質が投与されていない初回治療例であり、残りの14症例は先行抗生物質が無効の症例である。

II. 試験方法

CRMN および CZON の投与はは皮内反応陰性を確かめたうえ行い、各々0.5~2gを生理食塩水50~100mlに溶解し、30~60分で点滴静注(もしくはワンショット静注)し、これを1日2回施行した。

投与日数は2~32日、平均12.7日、平均総投与量はCRMN 27.9g、CZON 29.0gであった。本剤投与期間中は他の抗生物質の併用は行わなかった。

治療効果判定基準は、細菌性肺炎では、著効は3日以内の菌消失、解熱、痰の性状改善または消失、白血球数の正常化およびCRPは7日以内の1+以下、また胸部X線で14日以内の消失または著明改善、有効は7日以内の菌消失および解熱、14日以内の痰の性状の改善または消失、CRP 1+以下または2段階以上改善、白血球正常化、胸部X線改善、や有効は上記すべての改善はみられないものの3項目以上の改善をみたものとした。気道感染症では、著効は3日以内の解熱、7日以内の菌消失、痰の性状改善、痰量10ml以下、CRP 1+以下、白血球正常化とし、有効は

14日以内の菌消失，解熱，痰の性状改善，痰量1段階以上の改善，CRP 2段階以上改善，白血球正常化とし，やや有効は上記項目中3項目以上の改善がみられた場合とした。

副作用に関しては，発熱，発疹，消化器症状などの臨床症状，血液像，肝，腎機能などをCRMNおよびCZONの投与前後で調べた。

III. 成績

1) 臨床効果

Table 2に示すように，肺炎30例において臨床効果判定を行い，著効3例，有効17例，やや有効5例，無効5例で，有効率66%，やや有効以上83%であった。

また，下気道感染症7例においては，有効3例，やや有効3例，無効1例であった。

全体として37例の重症難治性呼吸器感染症におけるCRMNとCZONの治療効果は著効3例，有効20例，やや有効8例，無効6例であり，有効率62%，やや有効以上83%であった。

2) 先行抗生物質の有無別臨床効果

先行抗生物質の有無別にみると，Table 3に示すように，先行して抗生物質が投与されていない23症例では69%の有効率であった。また，先行抗生物質無効の14症例では，50%の有効率で両群間に有意差はみられなかった。

3) 細菌学的効果

Table 2. Clinical efficacy of carumonam+cefuzonam combination therapy (I)

Diagnosis	No.	Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia	30	3	17	5	5
Respiratory tract infection	7		3	3	1

Efficacy rate 23/37=62%

Table 3. Clinical efficacy of carumonam+cefuzonam combination therapy (II)

Prior antibiotic medication	No.	Excellent	Good	Fair	Poor
-	23	2	14	5	2
+	14	1	6	3	4

Efficacy rate { Prior antibiotics ⊖: 16/23=69%
Prior antibiotics ⊕: 7/14=50%

Table 4. Bacteriological results of carumonam+cefuzonam combination therapy

Organisms	No. of strains	Bacteriological effect		
		eradication	persistence	replacement
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>S. pneumoniae</i>	1	1		
<i>H. influenzae</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	4	2	2	
<i>M. catarrhalis</i>	1	1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>X. maltophilia</i>	1	1		
<i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1	1		
<i>P. cepacia</i> + <i>X. maltophilia</i>	1			1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1	1		
Total	12	9	2	1

Table 5-1. Laboratory findings

Case no.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	ALP (KAU)	BUN. (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)	Urinalysis		
												protein	glucose	
1	Before	385	10.9	33.3	12,100	51.1	13	0	10.2	61.5	1.4		+	
	After	265	7.4	23.4	17,900	28.4	15	0	14.0	117.9	5.0		+	
2	Before	393	11.9	35.3	6,600	37	14	12	15.8	9	0.8		+	
	After	376	11.4	34.3	7,200	36	12	8	15.5	8	0.6		+	
3	Before	409	10.5	33.3	51,900	15.1	16	15	28.9	10	0.7		-	-
	After	460	11.8	38.0	3,800	10.9	9	3	16.6	7	0.6		-	-
4	Before	426	13.2	40.2	7,500	17.7	10	5	4.5	18	1.1			
	After	372	11.5	35.2	3,000	12.1	13	1	3.9	16	1.3			
5	Before	469	14.2	42.9	16,700	26.2	48	27		12	0.9			
	After	394	11.6	36.1	8,600	44.6	19	13	6.8	13	0.7			
6	Before	398	12.7	37.2	10,800	27.7	18	12	6.0	24	1.2		±	-
	After	396	11.9	36.6	10,300	29.4	12	3	6.5	20	0.9		±	-
7	Before	292	9.2	28.1	13,100	36.9	10	8	8.5	19	1.0		-	-
	After	344	10.9	33.8	7,500	21.8	11	6	6.8	12	1.2		-	-
8	Before	385	12.2	36.3	12,900		20	19	13.9	13	0.9			
	After	389	12.3	37.3	7,600		34	13	9.3	11	0.9			
9	Before	456	14.8	42.3	9,300	15.1	24	11	6.6	17	1.3		-	±
	After	468	15.3	44.9	9,000	5.8	23	32	6.6	22	1.4		-	+
10	Before	416	14.6	42.5	8,600	32.8	33	31	7.3	29	0.8		-	-
	After	395	13.2	39.5	7,600	40.5	37	19	5.2	15	0.9		-	-
11	Before	412	11.7	35.9	11,700	41.6	8	2	4.9	15	1.0		-	-
	After	353	9.6	31.0	3,800	50.2	13	3	3.5	11	0.8		-	-

Table 5-2. Laboratory findings

Case no.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	ALP (KAU)	BUN. (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)	Urinalysis	
												protein	glucose
12	Before	502	16.2	47.3	22,600	24.5	22	18	14.7	38	1.0	-	-
	After	318	10.1	31.9	9,300	22.0	22	6	13.9	17	0.7	-	-
13	Before	369	11.5	35.0	3,100	11.7	12	10	5.3	14	0.9	-	-
	After	358	11.1	34.6	2,500	13.9	21	6	6.5	14	0.8	-	-
14	Before	290	8.8	28.5	10,700	30.4	21	16	7.3	8	0.4	-	-
	After	381	12.7	39.9	16,500	32.8	18	23	9.9	24	0.4	-	-
15	Before	392	10.9	34.0	8,700		11	6	4.4	15	0.8	-	-
	After	356	10.1	30.2	7,900		13	6	4.5	14	0.8	-	-
16	Before	441	14.5	43.7	9,300	20.7	41	25	6.7	12	0.9	-	-
	After	424	13.4	41.2	6,100	13.8	73	56	8.0	23	0.9	-	-
17	Before	518	14.1	44.3	17,300	34.5	12	4	11.5	24	1.0	±	+
	After	424	11.6	37.5	8,800	46.8	8	1	7.9	23	0.9	±	+
18	Before	392	12.3	37.2	10,800	21.8	17	16	8.7	23	0.9	+	-
	After	356	11.2	34.1	6,300	38.1	20	12	7.7	14	0.7	-	-
19	Before	325	10.8	32.6	5,300	11.3	11	14	65	28	0.7	-	-
	After	363	11.9	36.4	5,600	11.5	13	16	81	25	0.7	-	-
20	Before	420	12.7	37.4	22,700	33.8	13	5	229	7	1.1	-	-
	After	439	12.8	39.6	6,800	49.4	17	10	185	14	0.9	-	-
21	Before	307	8.6	27.1	9,900	8.0	6	2	20.4	21	0.8	±	±
	After	274	7.5	23.9	4,900	11.9	7	2	16.4	16	1.1	±	-
22	Before	341	11.3	34.7	11,300	23.7	30	58	46.5	8	0.4	-	-
	After	317	11.1	34.4	6,600	51.9	23	22	28.1	8	0.4	-	-

Table 5-3. Laboratory findings

Case no.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	ALP (KAU)	BUN. (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)	Urinalysis	
												protein	glucose
23	Before	478	14.5	43.7	9,700	32.9	9	9	15.3	14	0.6	±	+
	After	456	13.5	41.8	6,100	48.7	8	4	13.6	13	0.6	-	±
24	Before	382	8.6	29.9	10.9	32.2	10	4	11.4	2.0	0.4	-	-
	After	348	8.7	28.9	7.6	61.2	11	3	12.3	8.0	0.4	-	-
25	Before	372	10.1	32.8	10,700	24.1	19	10	30.9	38	1.4	+	-
	After	301	8.6	27.2	5,000	32.4	27	4	51.3	50	1.4	+	-
26	Before	457	13.4	39.4	18.2	48.8	124	95	17.0	14	0.7	+	-
	After	436	12.8	40.4	8.6	43.0	30	27	13.4	11	0.5	+	-
27	Before	350	11.3	41.2	6,500	5.7	161	164	31.6	25	0.2	+	+
	After	316	10.2	33.7	15,400	30.2	91	45	89.2	17		+	+
28	Before	371	10.2	32.3	14,100	15.0	10	1	13.5	10	0.6	-	-
	After	273	7.5	24.4	19,000	55.4	40	31	37.8	14	0.6	+	-
29	Before	359	11.1	36.4	4,700	30.3	14	6	7.5	14	0.7		
	After	369	11.2	38.1	6,300	24.2	16	4	6.2	16	0.6		
30	Before	286	9.0	26.9	3,700	1.5	38	6	44.5	27	0.9		
	After	384	12.0	36.8	1,700	0.9	82	22	91.8	44	1.0		
31	Before	324	9.0	27.3	16,900	28.4	22	20	13.8	8	0.7	-	-
	After	280	7.7	23.7	10,400	47.0	17	7	11.4	11	0.7	-	-
32	Before	385	12.2	36.4	18,400	11.6	22	10	5.8	20	0.8	-	-
	After	388	12.2	36.7	9,300	14.0	23	16	5.0	11	0.7	-	-
33	Before	338	11.1	32.0	6,000	27.0	8	1	6.3	8	0.7	-	-
	After	319	10.5	31.0	6,500	28.9	110		7.6	9	0.7	-	-

Table 5-4. Laboratory findings

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	ALP (KAU)	BUN. (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)	Urinalysis	
												protein	glucose
34	Before	346	9.1	30.1	11,300	53	14	8		18.2	0.8	-	-
	After	348	10.2	30.1	8,500	53	16	7	17.6	16.2	0.7	-	-
35	Before	351	9.0	28.1	9,400	45	20	12	39.0	15.3	0.6	-	-
	After	323	8.6	26.3	5,400	42	15	2	42.5	21.9	0.5	-	-
36	Before	417	12.9	40.5	7,700	20.6	14	6	27.3	14.5	0.6	+	-
	After	418	12.5	40.7	6,300	25.0	13	6	20.9	14.6	0.5	±	-
37	Before	377	11.4	35.2	10,100	76.0	35	46	30.7	16.1	0.5		
	After	277	8.4	26.0	8,400	74.1	51	31	21.2	14.1	0.6		

細菌学的効果は、*Pseudomonas aeruginosa* 4例では、菌消失2例、不変2例であった。

全体としては、細菌学的効果の判定がなされた12例のうち、菌消失9例、不変2例、菌交代1例で、菌陰性化率(菌消失+菌交代/症例)は83%であった。(Table 4)。

4) 副作用

発熱、発疹、好酸球増加(No.8)、GPT上昇、血小板減少(No.9)、血小板増加(No.22)を各々1例認めしたが、本剤中止で、軽快した(Table 5)。

IV. 考 察

感染症に対する化学療法は起炎菌の決定および感受性試験結果が判明するまでに通常3~4日を要するため、初期治療はいわゆる empiric therapy にならざるを得ないのが実状である。

上田⁹⁾は今日の化学療法における empiric therapy の問題として、1) どのような感染症についていつこの治療法を選ぶか、2) どのような薬剤を選択するか、3) その使用法は単独使用か、併用か、使用量、使用期間はどうかなど、を指摘している。このような問題点を考慮しながら今回我々は、基礎疾患を有し、複雑性ともいふべき重症難治性呼吸器感染症に、CRMNとCZONの併用療法が初期治療法(initial therapy)の一手段として、適切か否かを検討した。

CRMNとCZONとの併用では、少なくとも両剤の抗菌力に拮抗がみられることはなく抗菌スペクトルの拡大がもたらされ⁶⁾、体内動態の面でも干渉はないことが明らかにされている⁷⁾。また、CRMNは β -lactamaseを高度に産生するグラム陰性桿菌(*Klebsiella oxytoca*)に対しても、同系統の抗生物質であるaztreonamよりも強い抗菌力を示し⁸⁾、さらにCZONは近年、院内感染症で問題になることの多いMRSAに対してある程度の抗菌力を示す⁹⁾だけでなく、MRSA発生源の1つと考えられるセファマイシン耐性*S. aureus*(不顕性MRSA)のMRSA化を起こしにくい¹⁰⁾特徴もあり、今回の empiric therapy に用いる抗生物質として、両剤の抗菌力の特性は十分検討に値するものと考えられた。

今回の投与対象とした基礎疾患を有する呼吸器感染症37例に対するCRMNおよびCZON併用による有効率は62%(著効3例、有効20例)で、患者の全身状態、基礎疾患などを考慮すると、期待した効果が得られたものと考えられる。特に、今回の検討の中心である初期治療法の1手段という点からも、先行して抗生物質が投与されていない23例に対して、69%の有効率(著効2例、有効14例)が得られており、十分

に評価できるものと考えられる。

また、今回の検討では、empiric therapy の立場から起炎菌不明を前提として症例を集積したために、細菌学的効果の検討の対象となったものは、12例でしかないが、複数菌感染をはじめ、*P. aeruginosa* 感染に対しても全体で菌消失率83%と高い効果が得られた。菌交代の1例は *P. aeruginosa* が出現したが、MRSA への菌交代はまったく認められず、重症難治性感染症を治療する上で、CZON の MRSA 化を起こしにくいというメリットが出ている可能性も考えられた。

さらに両薬剤の量的効果を検討する意味で、1日投与量別ならびに投与期間別の効果も検討したが、一定の傾向は認められず、量的効果に関しては結論が得られなかった。

副作用は、発熱および発疹各1例で、発現率は37例中1例2.7%であった。臨床検査値異常は好酸球増加、GPT 上昇、血小板減少、血小板増加を各々1例認め、その発現率は37例中1例、8.1%で両剤投与中止で軽快した。これは従来のセフェム系抗生物質の副作用および臨床検査値異常発現頻度とほぼ同等のものである。

以上より CRMN と CZON の併用療法は起炎菌不明例の多い重症難治性呼吸器感染症の empiric therapy に有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 谷本普一, 野口昌幸, 中谷龍王, 中森祥隆: 難治性呼吸器感染症。日本臨床 46: 345~355, 1988
- 2) 中田紘一郎: 難治性疾患臨床例。化学療法の領域 7: 1265~1269, 1991
- 3) 宇塚良夫: 重症呼吸器感染。化学療法の領域 7: 467~476, 1991
- 4) 横田 健: 新しい MRSA の基礎的展開。化学療法の領域 6: 1149~1156, 1990
- 5) 上田 泰: 難治感染症治療の現況, p.30~33, ライフ・サイエンス, 1990
- 6) 岩田朋幸, 近藤正熙, 荻谷宏明, 志岐志喜子, 山崎俊幸, 今田 哲: Carumonam と各種抗生剤との主要病原細菌に対する併用抗菌力。薬理と治療 16: 2383~2419, 1988
- 7) 喜多八洲男, 今田 哲: Carumonam および他の抗生剤のラットにおける併用投与時の血中動態。薬理と治療 16: 2443~2452, 1988
- 8) 小此木研二, 久野光造: Carumonam の β -lactamase に対する安定性および β -lactamase 産生菌に対する抗菌力。Chemotherapy 35 (S-2): 163~170, 1987
- 9) 酒井克治, 横田 健, 石引久弥: 術後感染予防と MRSA。Progress in Medicine 8: 2725~2741, 1988
- 10) Okonogi K, Noji Y, Kondo M, Imada A, Yokota T: Emergence of methicillin-resistant clones from cephamycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 24: 637~645, 1989

Empiric therapy in severe intractable respiratory tract infections

—Study of combination treatment with carumonam and cefuzonam—

Hiroichi Tanimoto, Koichi Sano, Osamu Tanabe

and Katsumi Komatsuzaki

Department of Internal Medicine IV, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

Koichiro Nakata, Yoshitaka Nakamori, Naohiko Chonabayashi, Tatsuo Nakatani,

Koji Narui and Eiho Tsuboi

Department of Respiratory Diseases Toranomon Hospital

Harumi Shishido, Hideaki Nagai, Atsuyuki Kurashima

and Masashi Mouri

Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Hospital for Thoracic Diseases

Junzaburo Kabe, Koichiro Kudo, Hitosi Arioka

and Noboru Kagawa

Division of Pulmonary Diseases, National Medical Center Hospital

Hiroshi Nagano and Hiroshi Tada

Department of Internal Medicine, St. Luke's International Hospital

Hajime Morinari and Shuichi Okubo

Department of Respiratory Diseases, Tokyo Teishin Hospital

Shoji Kudoh, Takahide Yamamoto, Masakiyo Hirayama, Migiko Maeda,

Kenji Uetake and Ryuji Ieki

Pulmonary Division, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Yasuo Matsui and Masaru Oritsu

Division of Pulmonary Diseases, Japanese Red Cross Medical Center

Carumonam (CRMN), a monobactam antibiotic, and cefuzonam (CZON), a cephem antibiotic, were concomitantly administered twice daily in a dose of 0.5–2 g each to 37 patients with severe intractable respiratory tract infections as a complication of various underlying diseases. Clinical efficacy and side effects of this combination therapy were evaluated. The subjects of this study were 30 patients with pneumonia (including 2 patients with pulmonary abscess) and 7 patients of lower respiratory tract infections. Clinical efficacy was evaluated as excellent in 3 patients, good in 20, fair in 8, and poor in 6, yielding a 62% efficacy rate overall. The efficacy rate was 69% in the 23 patients who had received no antibiotics previously and 50% in the 14 patients who had received antibiotics prior to the combination therapy. Bacteriological effects could be evaluated in 12 patients, and the eradication rate was found to be 83% (eradication in 9 patients and replacement in 1). As for side effects, fever+rash+eosinopenia, GPT elevation+thrombocytopenia, and thrombocytosis were observed in one patient each, and discontinuation of administration of both drugs was followed by recovery. Combination therapy with CRMN and CZON is useful from the standpoint of empiric in the early treatment of severe intractable respiratory tract infections caused by undetermined causative organisms.