

## 複雑性尿路感染症に対する Carumonam の 基礎的・臨床的検討

大村清隆・熊本悦明・岡山 悟・梅原次男・西島紀子

札幌医科大学泌尿器科学教室

横山英二

北見赤十字病院泌尿器科

新単環性  $\beta$ -lactam 剤 carumonam (CRMN) の抗菌力を基礎的、臨床的に検討した。基礎的に見た CRMN の抗菌力は、今回検討した臨床分離の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, indole positive *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては, aztreonam (AZT) と同等もしくはそれ以上で, cefmetazol, latamoxef よりも低い MIC 値を示した。

臨床的検討は、26 例の複雑性尿路感染症に対し、CRMN 1g を朝夕 2 回 one shot で静注し、10 日間投与を原則として行った。効果判定ならびに副作用の検討は投与 5 日目の UTI 薬効評価基準 (第 3 版) による判定に加え、10 日目にも同基準に準じて行った。

薬効評価可能な 20 例の総合臨床効果は、5 日目判定では、総合有効率 25% であった。UTI 病態群別では、4 群の 8 例では、総合有効率 62.5% であった。単独感染例での総合有効率は 50.0% で、複数菌感染例では全例無効であった。細菌学的効果を見ると、*P. mirabilis*, *S. marcescens* および *Alcaligenes faecalis* を除くグラム陰性桿菌では 100% の除菌率であった。10 日間投与のできた 18 例の検討では、総合有効率で 11% の向上が認められた。

副作用は中毒疹 1 例、頻脈と心房細動 1 例の 2 例に認められた。また、本剤との関係が考えられた臨床検査所見の異常は、中毒疹のみられた 1 例の GOT, GPT の上昇のみであった。

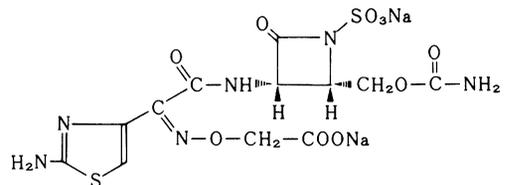
### I. 緒 言

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は、武田薬品工業株式会社により開発された新単環性  $\beta$ -lactam 剤であり、Fig. 1 に示した化学構造式を有している<sup>1)</sup>。

本剤は、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して既存の  $\beta$ -lactam 系注射剤より強い抗菌力を示し、各種  $\beta$ -lactamase に対しきわめて安定で、 $\beta$ -lactamase 誘導もきわめて低いとされている<sup>1,2)</sup>。

本剤は静注、点滴静注および筋注により投与量にほぼ比例した高い血中濃度が得られ、その半減期 ( $\beta$ -phase) は 1.1~2.2 時間とされ、尿中排泄率は投与後 8 時間までで約 70% 前後であるという<sup>2)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



今回我々は、上記のような特徴を持つ本剤に対し、基礎的・臨床的検討を行う機会を得たのでその結果を以下に報告する。

### II. 対象ならびに方法

#### 1. 基礎的検討

尿路感染症を有する患者の尿より分離した当教室保存の各種グラム陰性桿菌株に対する最小発育阻止

濃度 (以下 MIC) の測定を行った。対象とした菌種並びに菌株数は、*Escherichia coli* 50 株、*Klebsiella pneumoniae* 39 株、*Proteus mirabilis* 50 株、indole positive *Proteus* spp. 50 株、*Enterobacter* spp. 44 株、*Citrobacter* spp. 31 株、*Serratia marcescens* 50 株、*P. aeruginosa* 50 株である。

MIC の測定はダイナテック社 MIC-2000 system により、接種菌量  $10^5$  CFU/ml にて行った<sup>3)</sup>。また、同時に aztreonam (AZT)、cefmetazol (CMZ)、latamoxef (LMOX) の MIC を測定し、これら 3 剤との抗菌力を比較検討した。

## 2. 臨床的検討

対象は 1984 年 1 月より 1985 年 4 月までに、札幌医科大学附属病院泌尿器科ならびに北見赤十字病院泌尿器科へ入院中の、尿路に基礎的疾患を有する 26 例の複雑性尿路感染症症例で、性別は男子 21 例女子 5 例、年齢は 22 歳～82 歳である。

尿路感染症症例の内訳は、慢性複雑性膀胱炎が 19 例、慢性複雑性腎盂腎炎が 7 例であった。

薬剤の投与方法は静脈内注射とした。すなわち CRMN 1g を生食または注射用蒸留水 20 ml に溶解し、朝夕の 2 回、3 分以上かけて注射した。投与期間は 10 日間を原則とした。

臨床効果の判定ならびに副作用の検討は投与 5 日目に UTI 薬効評価判定基準 (第 3 版)<sup>4)</sup> に従って行った。また投与 10 日目についても同基準に準じて、薬効の判定を行った。

## III. 結 果

### 1. 基礎的検討成績 (抗菌力)

*E. coli* 50 株に対する MIC 値は全株が  $0.78 \mu\text{g/ml}$  以下に分布し、そのピークは  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  にあり、28 株 (56%) が占めていた。その累積曲線は AZT と近似しており、抗菌力も AZT とほぼ同程度であった (Fig. 2)。

*K. pneumoniae* 31 株に対しては、80% 以上の株が  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  以下に分布した。本剤は 4 薬剤中では最も優れた抗菌力を示し、その MIC 値は AZT と比較しても 1～2 段階低かった (Fig. 3)。

*P. mirabilis* 50 株に対する MIC 値は、95% 以上の株が  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  以下にあった。その累積曲線は AZT と近似し、AZT と同程度の抗菌力を示している (Fig. 4)。

Indole positive *Proteus* spp. 50 株に対する MIC

値の分布も AZT とほぼ同様であるが、本剤では  $100 \mu\text{g/ml}$  を越える高度耐性株が 2 株 (4%) みられた。本剤の MIC<sub>90</sub> は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 5)。

*Enterobacter* spp. 44 株に対する MIC 値は  $\leq 0.025 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  の間に幅広く分布していた。その抗菌力はほぼ AZT と同程度であったが、MIC<sub>90</sub> でみると  $3.13 \mu\text{g/ml}$  と AZT よりも 1 段階低い値であった (Fig. 6)。

*Citrobacter* spp. 31 株に対しての MIC 値は  $\leq 0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  の間に分布した。その累積曲線は AZT よりも感受性側に移動し、MIC<sub>90</sub> は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  と AZT、LMOX より 2 段階低かった (Fig. 7)。

*S. marcescens* 50 株においては  $\leq 0.025 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  の間に MIC 値は広く分布し、累積曲線は AZT に近似していた。その MIC<sub>90</sub> は AZT より 1 段階低く  $3.13 \mu\text{g/ml}$  と最も優れていた (Fig. 8)。

*P. aeruginosa* 50 株に対する MIC 値は  $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  の間に分布し、 $3.13 \mu\text{g/ml}$  にピーク値 (19 株; 38%) があった。 $100 \mu\text{g/ml}$  の高度耐性株が 2 株 (4%) みられた。AZT と同様の累積曲線を示すが 4 薬剤中では最も抗菌力に優れ、その MIC<sub>90</sub> は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  と AZT より 1 段階低かった (Fig. 9)。

以上の MIC 測定の結果を MIC<sub>90</sub> で比較してみると (Table 1)、本剤は *E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、indole positive *Proteus* spp. にきわめて低い MIC 値を示し、優れた臨床効果が期待される。また *Enterobacter* spp.、*Citrobacter* spp.、*S. marcescens* に対しても低い MIC 値を示し、さらに *P. aeruginosa* に対しても CMZ や LMOX といった従来の cephamycin 系薬剤に比較して  $12.5 \mu\text{g/ml}$  と優れていた。 $100 \mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株について検討すると、本剤では indole positive *Proteus* spp. の 2%、*Enterobacter* spp. の 2.2%、*P. aeruginosa* の 4% にみられたにすぎなかった。したがって本剤は、従来の  $\beta$ -lactam 剤では抗菌力の弱い indole positive *Proteus* spp.、*Enterobacter* spp.、*P. aeruginosa* に対しても臨床効果が期待できる。

### 2. 臨床的検討成績

各症例の詳細ならびに臨床成績を Table 2, 3, 4 に示した。本剤を投与した 26 例中、薬効評価の可能な症例は症例 1 から 20 までの 20 例で、症例 21 以下の 5 例は除外例、症例 26 は脱落例である。UTI 研究会の病態群別では<sup>4)</sup> 1 群 (カテーテル留置症例) : 1 例, 3

Fig. 2 Antibacterial activity of carumonam and other agents against *E. coli* (50 strains)

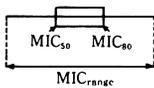
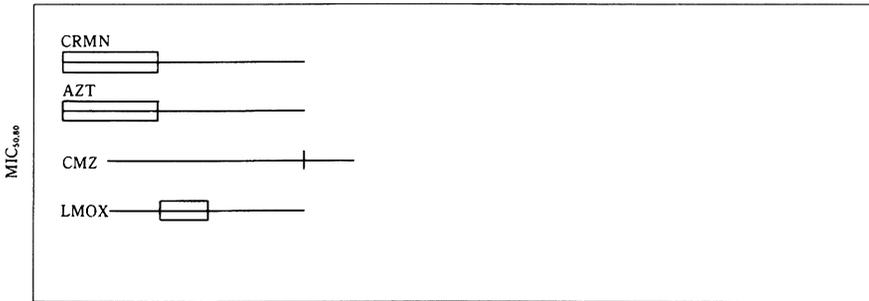
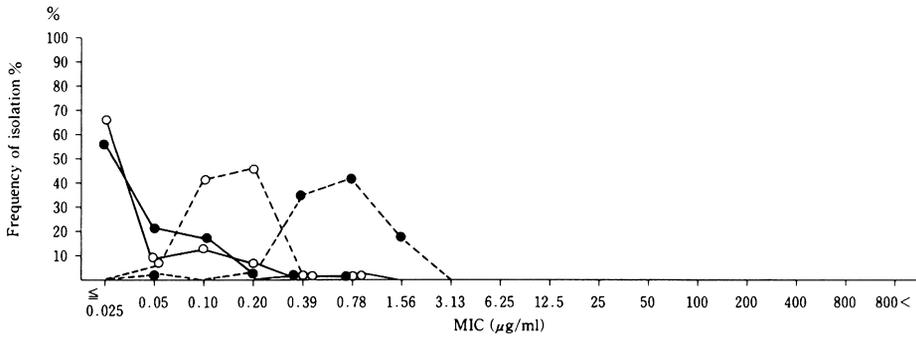
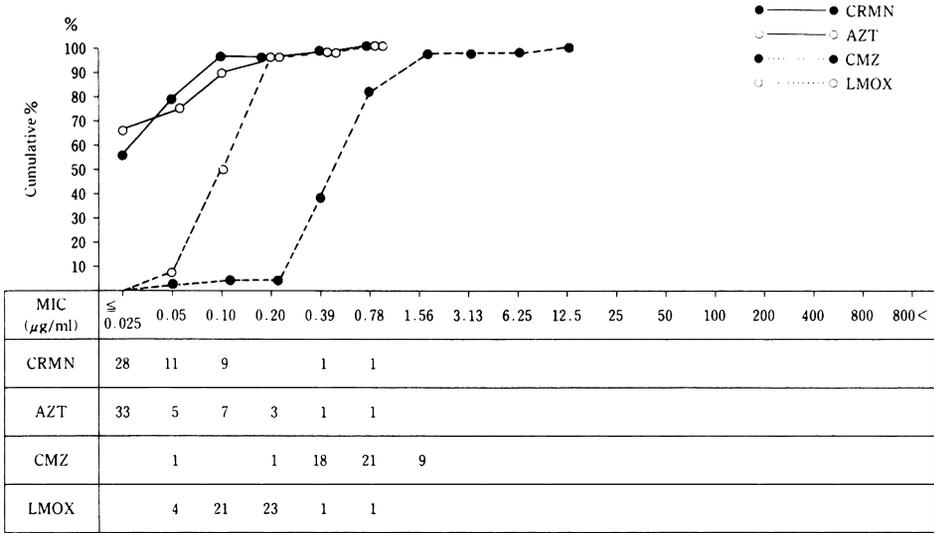


Fig. 3 Antibacterial activity of carumonam and other agents against *K. pneumoniae* (39 strains)

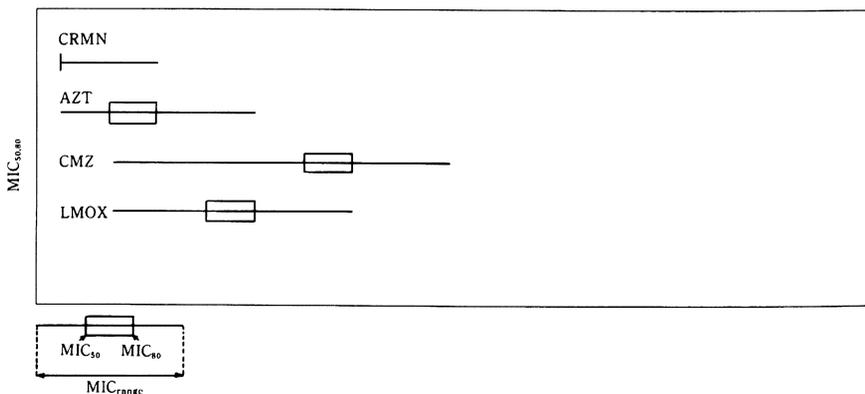
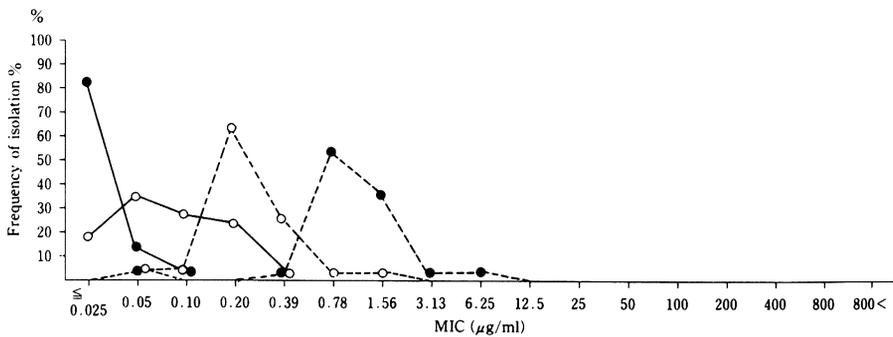
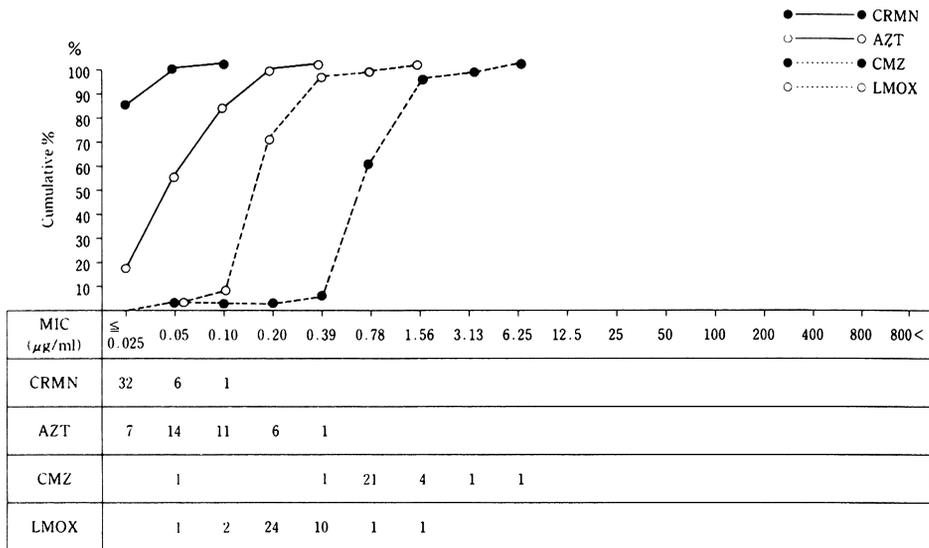


Fig. 4 Antibacterial activity of carumonam and other agents against *P. mirabilis* (50 strains)

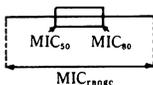
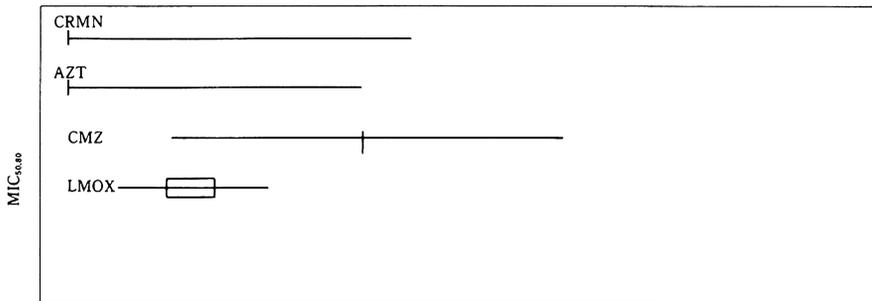
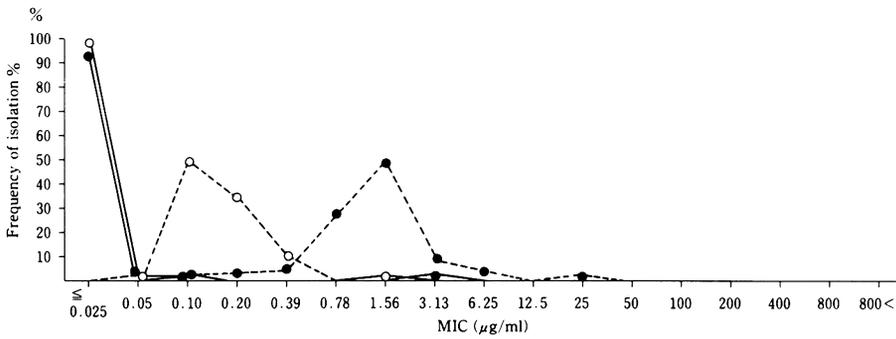
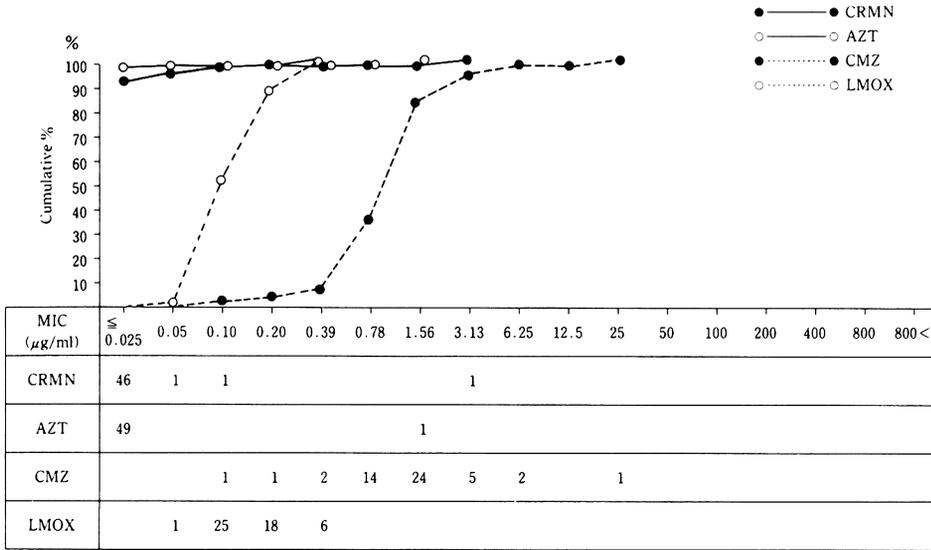


Fig. 5 Antibacterial activity of carumonam and other agents against indol (+) *Proteus* (50 strains)

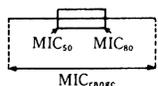
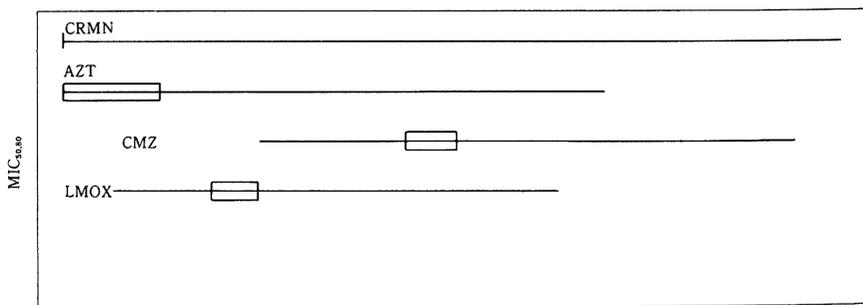
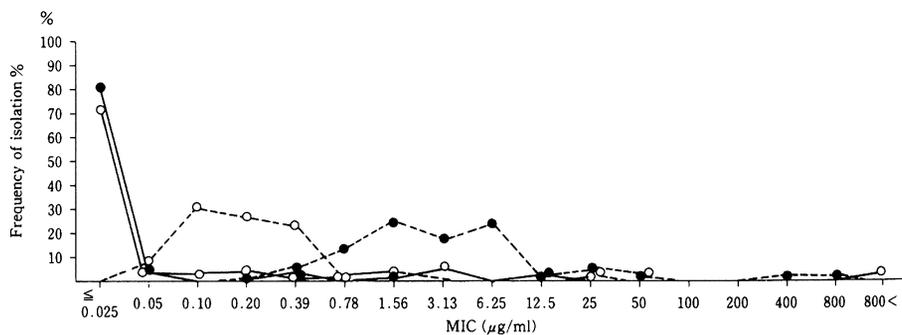
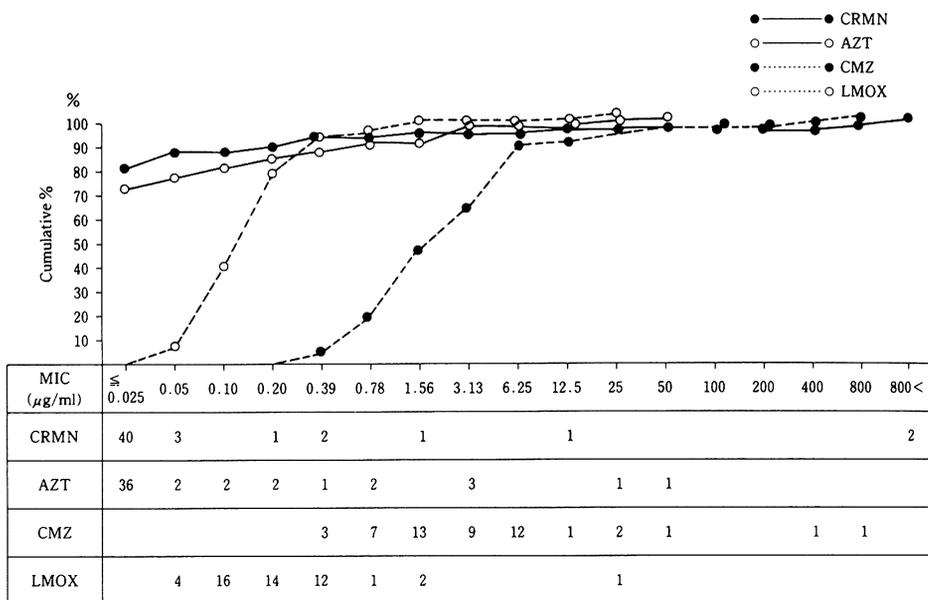


Fig. 6 Antibacterial activity of carumonam and other agents against *Enterobacter* (44 strains)

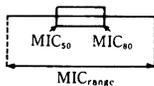
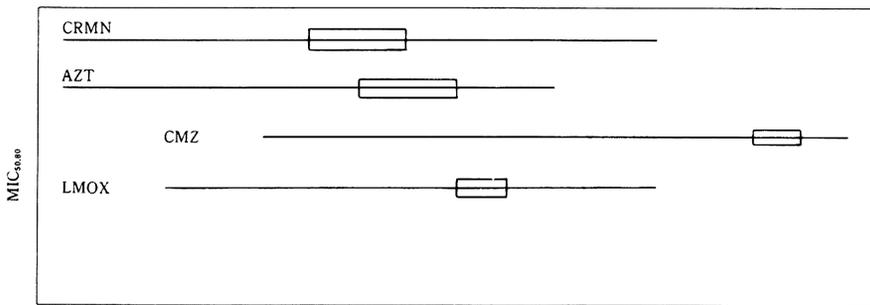
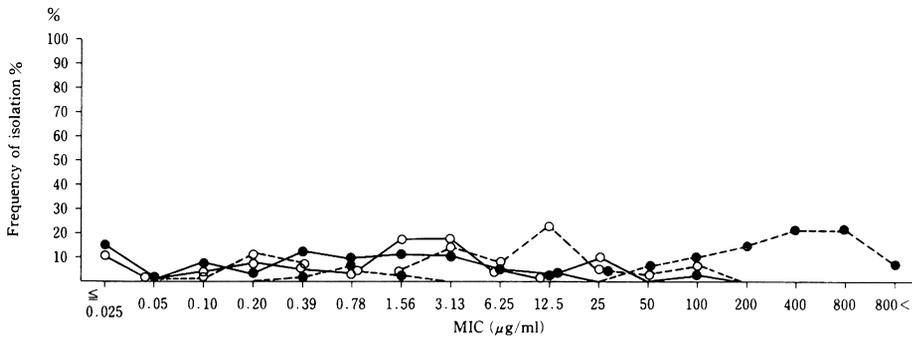
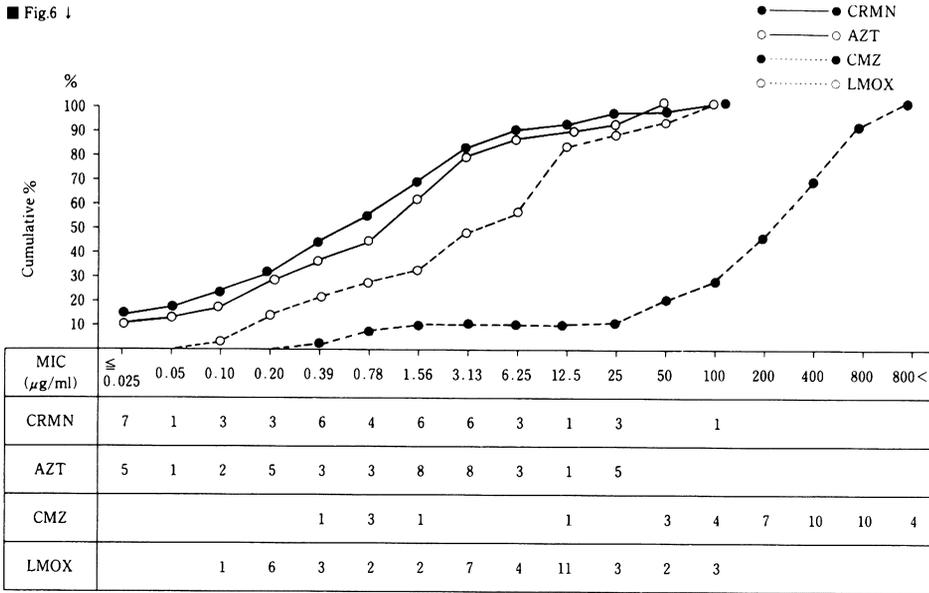


Fig. 7 Antibacterial activity of carumonam and other agents against *Citrobacter* (31 strains)

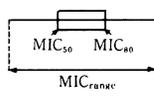
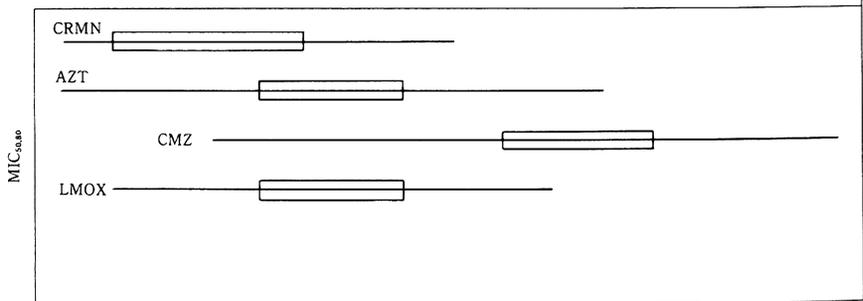
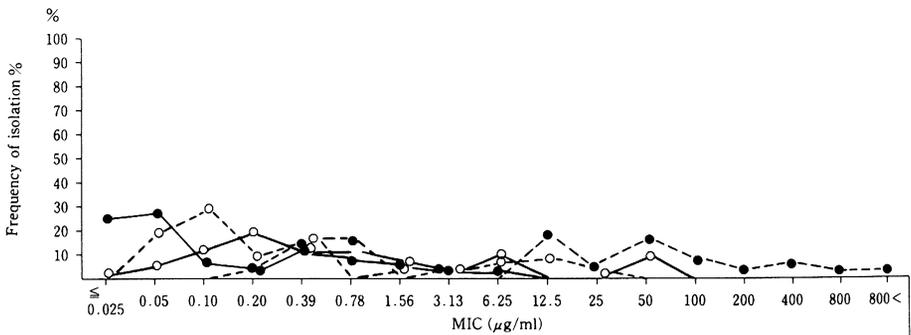
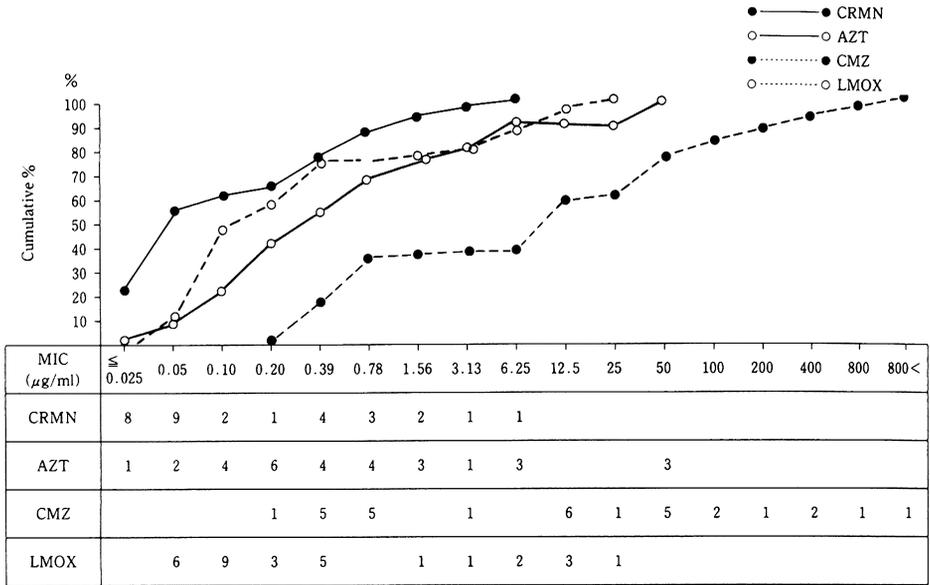


Fig. 8 Antibacterial activity of carumonam and other agents against *S. marcescens* (50 strains)

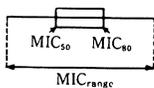
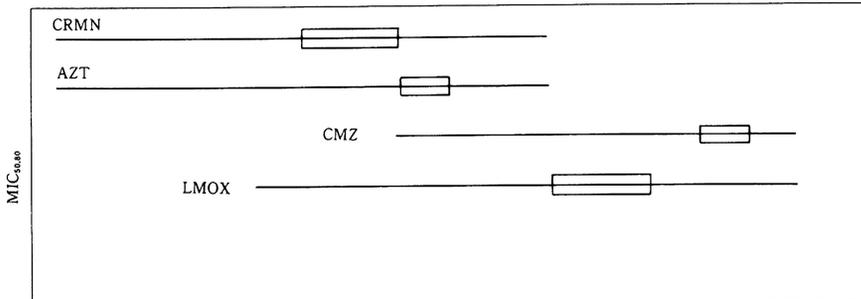
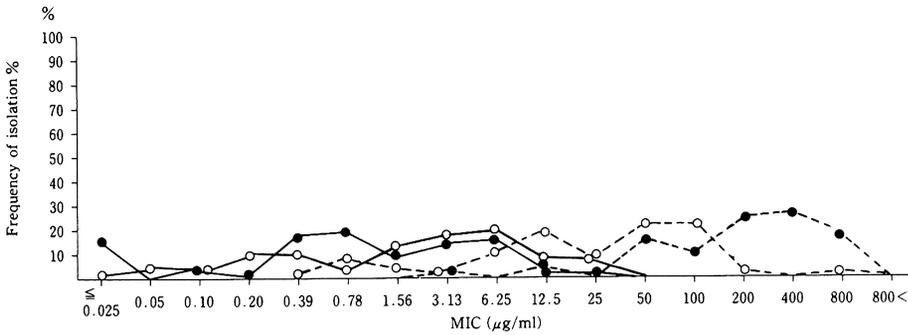
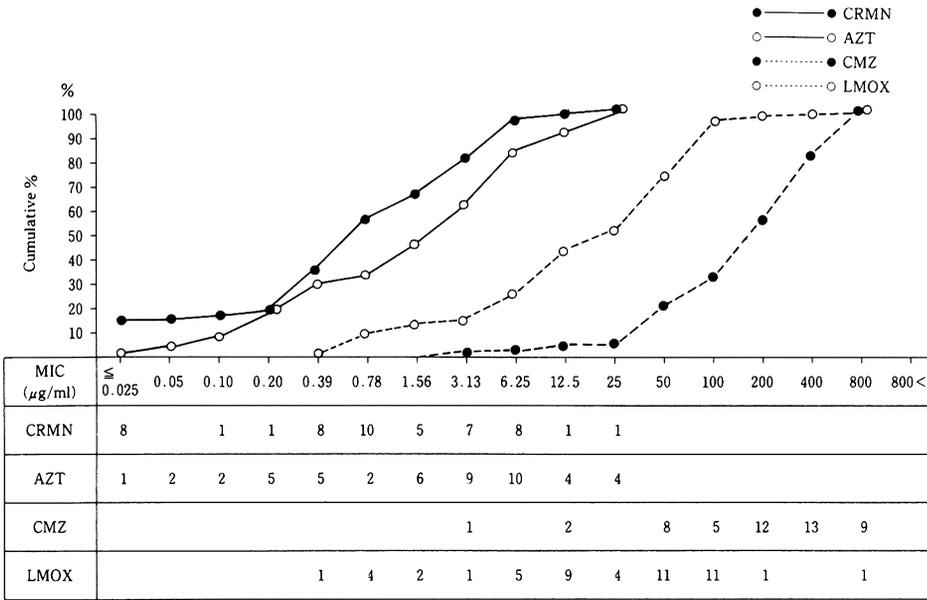


Fig. 9 Antibacterial activity of carumonam and other agents against *P. aeruginosa* (50 strains)

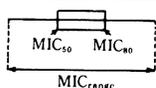
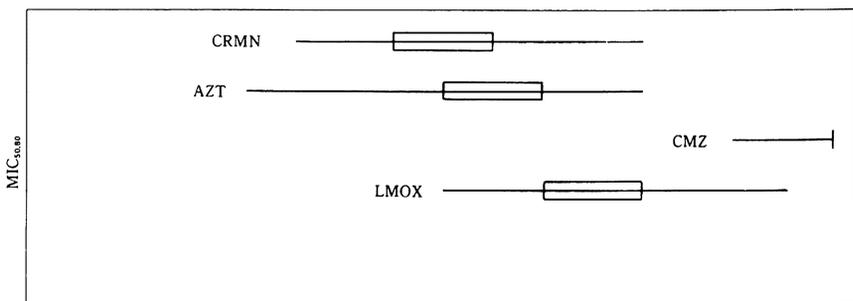
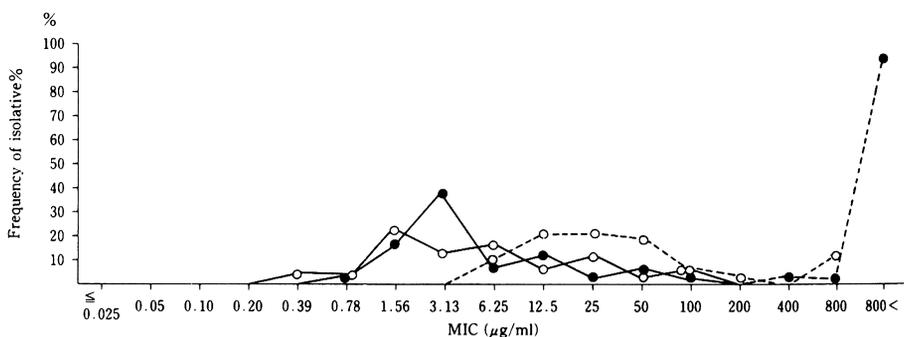
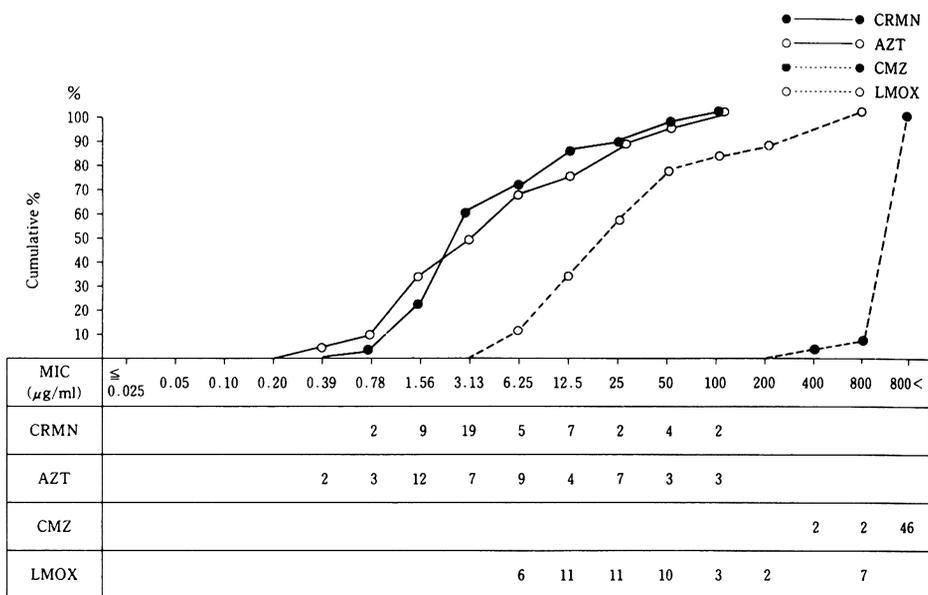


Table 1 MIC<sub>80</sub> and MIC<sub>50</sub> of CRMN, AZT, CMZ, LMOX ( $\mu\text{g/ml}$ )

	CRMN	AZT	CMZ	LMOX
<i>E. coli</i>	0.10	0.10	0.78	0.20
	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.78	0.10
<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0.025$	0.10	1.56	0.39
	$\leq 0.025$	0.05	0.78	0.20
<i>P. mirabilis</i>	$\leq 0.025$	0.10	1.56	0.20
	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	1.56	0.10
Indole positive <i>Proteus</i> spp.	$\leq 0.025$	0.10	6.25	0.39
	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	3.13	0.20
<i>Enterobacter</i> spp.	3.13	6.25	800	12.5
	0.78	1.56	400	6.25
<i>Citrobacter</i> spp.	0.78	3.13	100	3.13
	0.05	0.39	12.5	6.25
<i>S. marcescens</i>	3.13	6.25	400	100
	0.78	3.13	200	25
<i>P. aeruginosa</i>	12.5	25	>800	100
	3.13	6.25	>800	25

MIC<sub>80</sub>  
MIC<sub>50</sub>

群（その他の上部尿路感染症）：1例，4群（その他の下部尿路感染症）：8例，5群（カテーテル留置症例）：3例，6群（非留置症例）：7例である（Table 4）。

薬効評価はUTI薬効評価基準に基づいた5日間投与後の判定に加え，10日間投与後にも同基準に準じた効果判定を行った。副作用の検討は除外・脱落例を含めた26例につき行った。

まず5日間投与についてみると，評価可能な20症例の総合臨床効果は，著効4例，有効1例，無効15例で，総合有効率25%であった（Table 3）。疾患病態群別では，1群，3群の各1例に対してはいずれも無効，4群で著効4例，有効1例，無効3例，総合有効率62.5%であった。したがって単独菌感染例での総合有効率は50%であった。複数菌感染である5群，6群では全例無効で，総合有効率0%であった（Table 4）。

分離された起因菌に対する細菌学的効果を見ると，*E. coli*，*P. mirabilis*，*Proteus vulgaris*，*Providencia rettgeri*，*Enterobacter aerogenes*，*Pseudomonas cepacia*の各2株と*K. pneumoniae*，*Klebsiella oxytoca*，*Morganella morganii*の各1

株，さらに*Enterococcus faecium*，*Staphylococcus aureus*の各1株では全て消失した。*P. aeruginosa*では2株中1株が消失し，*S. marcescens*では3株中2株が消失した。しかし，*Enterococcus faecalis*では8株中1株が消失したにすぎずその83%が残存していた。まとめると合計33株中25株が消失し，消失率は76%であった（Table 5）。

本剤の効果をMICとの関係において検討すると，MICの測定された27株中16株は25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり，残る11株では50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株で，その内の9株は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株であった。MIC値との関係でその細菌学的効果を検討すると，MICが25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株では88%（14/16），100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株でも36%（4/11）の菌消失率であった。残存した菌のMICは1.56 $\mu\text{g/ml}$ ～>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが，なかでも*E. faecalis*では，MICの測定された株の83%が100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株であった（Table 6）。

投与後出現菌をみると，*Staphylococcus epidermidis* 7株，*E. faecium* 4株，*E. faecalis* 3株，*S. aureus*，*Alcaligenes faecalis*が各2株，*Staphylococcus sciuri*，*Flabobacterium* sp.，*Corynebacterium* sp.が

Table 2-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with carumonam

Case No.	Age Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment			Pyuria before 5 days treat.	Pyuria 10 days treat.	Bacteriuria before treatment			Evaluation		Side effects	Remarks
				Dose g×/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	5 days treat.	10 days treat.		
1	75 M	Chr. cystitis Urethral injury	G-1	1 g×2	i.v.	10	#	10 <sup>5</sup>	<i>S. marcescens</i>	1.56	400<	Poor	Dr.	—	—
2	62 M	Chr. pyelonephritis Op. bladder tumor	G-3	1 g×2	i.v.	10	+	10 <sup>7</sup>	<i>P. cepacia</i>	12.5	100<	Fair	Fair	—	—
3	76 M	Chr. cystitis BPH	G-4	1 g×2	i.v.	10	#	10 <sup>6</sup>	<i>E. faecalis, S. epidermidis</i>	0.78	100<	Excellent	Excellent	—	—
4	51 M	Chr. cystitis Bladder neck constructure	G-4	1 g×2	i.v.	10	±	10 <sup>5</sup> <	<i>S. marcescens</i>	—	—	Excellent	Excellent	—	—
5	82 M	Chr. cystitis Prostatic cancer	G-4	1 g×2	i.v.	10	+	10 <sup>5</sup>	<i>P. vulgaris</i>	—	—	Excellent	Good	—	—
6	77 M	Chr. cystitis Prostatic cancer	G-4	1 g×2	i.v.	10	+	10 <sup>5</sup> <	<i>S. marcescens</i>	—	—	Excellent	Excellent	—	—
7	46 F	Chr. cystitis Bladder stone	G-4	1 g×2	i.v.	10	±	10 <sup>7</sup>	<i>E. coli</i>	0.39	100<	Good	Good	—	—
8	22 F	Chr. cystitis Neurogenic bladder	G-4	1 g×2	i.v.	10	+	10 <sup>7</sup>	<i>E. faecalis, S. epidermidis</i>	12.5	100<	Fair	Fair	—	—
9	53 M	Chr. cystitis Neurogenic bladder	G-4	1 g×2	i.v.	10	±	10 <sup>7</sup>	GPR	100<	100<	Poor	Poor	—	—
10	59 M	Chr. cystitis BPN, Bladder diverticula	G-4	1 g×2	i.v.	9	+	10 <sup>5</sup> <	<i>E. faecalis</i>	100<	100<	Poor	Poor	—	9 days before op.



Table 2-3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with carumonam

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria before 5 days treat.	Bacteriuria before treatment			Evaluation		Side effects	Remarks
				Dose g×/day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	5 days treat.	10 days treat.		
20	47 M	Chr. pyelonephritis Neurogenic bladder	G-6	1 g×2	i.v.	6	+	<i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i>	10 <sup>7</sup>	100<, 100<	Poor	Poor	Eruption	6 th day
21	65 M	Chr. pyelonephritis Lt. ureter stone		1 g×2	i.v.	10	±	<i>X. maltophilia</i> <i>E. faecium</i>	<10 <sup>3</sup> 10 <sup>4</sup>	0.39 100<	/	Good	—	—
22	72 M	Chr. cystitis BPH, Urethral stricture		1 g×2	i.v.	10	+	GPR <i>A. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	<10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup>	100< 1.56 100<	/	Fair	—	—
23	77 M	Chr. pyelonephritis Lt. ureter tumor		1 g×2	i.v.	10	+	—	—	—	/	Fair	—	—
24	81 M	Chr. cystitis Bladder tumor		1 g×2	i.v.	10	±	<i>S. saprophyticus</i> <i>E. faecalis</i> , <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> <10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup>	100< 400, 400< 400< 400<	/	Fair	—	—
25	49 M	Chr. cystitis Oh. Lt. renal tumor		1 g×2	i.v.	10	±	—	—	—	/	Poor	—	—
26	74 M	Chr. cystitis Lt. renal tumor	G-4	1 g×1	i.v.	1	±	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	400< 400< 400<	/	Tachy- cardia Atrial fibrillation	1 st day	

Table 3 Overall clinical efficacy of carumonam in complicated U. T. I. 1 g×2/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	4			4 (20.0%)
Decreased				0 ( 0%)
Replaced		1	2	3 (15.0%)
Unchanged	1	2	10	13 (65.0%)
Efficacy on pyuria	5 (25.0%)	3 (15.0%)	12 (60.0%)	Case total 20
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent		4 (20.0%)		Overall effectiveness rate  5/20 (25.0%)
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Good		1 ( 5.0%)		
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor		15 (75.0%)		

Table 4 Overall clinical efficacy of carumonam classified by type of infection

(5 days treatment)

Group		No. of (Percent cases (of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	1 ( 5.0%)	0	0	1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 ( 0%)	0	0	0	0%
	3rd group (Upper UTI)	1 ( 5.0%)	0	0	1	0%
	4th group (Lower UTI)	8 (40.0%)	4	1	3	62.5%
	Sub total	10 (50.0%)	4	1	5	50.0%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (15.0%)	0	0	3	0%
	6th group (No catheter indwelt)	7 (35.0%)	0	0	7	0%
	Sub total	10 (50.0%)	0	0	10	0%
Total		20 (100.0%)	4	1	15	25.0%

各1株の計21株であった (Table 7)。

次に本剤を10日間投与された18例について10日間投与後の薬効を検討した。総合臨床効果は著効4例、有効3例、不変11例で、総合有効率は39%と同一症例での5日間投与後の総合有効率28%と比較して11%の向上がみられた (Table 8)。投与後出現菌をみると *S. epidermidis* 4株、*E. faecalis* 4株、*Staphylococcus haemolyticus* 2株、*E. faecium*、*S. aureus*、*A. faecalis* 各1株の計13株であった。5日間投与後の出現菌の中で、10日目では12株が消失していたが、7株が残存し、新たに6株の球菌が出現した (Table 9)。

本剤の投与を受けた26例の中で、症例20と症例

26の2例に副作用を認めた。症例20では投与6日目に中毒疹がみられた。すぐに投与を中止するとともに、対症療法で対処できた。また症例26では投与1日目に頻脈と心房細動がみられ、本剤の投与を中止した。

本剤投与前後の臨床検査成績の中で、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、白血球数、血小板数、GOT、GPT、BUN、血清クレアチニン値の変動を Fig. 10, 11 に示した。本剤投与後の検査所見が投与前と比較して異常値を示したのは、症例19, 20, 22, 24, 25の5例であった。症例19では白血球数が6,000 → 11,700 → 5,900と推移したが、臨床経過より本剤によるものとは考えられなかった。

Table 5 Bacteriological response to carumonam in complicated UTI (5 days treatment)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	2	2(100.0%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2(100.0%)	
<i>P. vulgaris</i>	2	2(100.0%)	
<i>P. rettgeri</i>	2	2(100.0%)	
<i>E. aerogenes</i>	2	2(100.0%)	
<i>P. cepacia</i>	2	2(100.0%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1( 50.0%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1(100.0%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1(100.0%)	
<i>M. morgani</i>	1	1(100.0%)	
<i>S. marcescens</i>	3	2( 66.7%)	1
<i>X. maltophilia</i>	1	0( 0%)	1
<i>A. faecalis</i>	1	0( 0%)	1
<i>E. faecalis</i>	8	1( 13.0%)	7
<i>E. faecium</i>	1	1(100.0%)	
<i>S. aureus</i>	1	1(100.0%)	
GPR	1	0( 0%)	1
Total	33	21( 64.0%)	12

中毒疹のみられた症例 20 では本剤投与前から transaminase 値が GOT 52 IU, GPT 72 IU と高かったが、本剤投与により増悪した。このことが中毒疹出現に関与していた疑いがある。症例 22 は進行した左尿管腫瘍例であり、この症例でみられた赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、GOT、BUN 値の異常は本剤投与によるよりも原疾患によるものと考えられた。症例 24 では BUN が 24 mg/dl → 28 mg/dl と上昇したが、原疾患である腎細胞癌の進行によるものと考えられた。症例 25 では血小板数が  $20.0 \times 10^4 \rightarrow 30.0 \times 10^4 \rightarrow 44.1 \times 10^4$  と推移したが本剤との関係は不明である。したがって、本剤と直接関係あると考えられた異常所見は、症例 20 の transaminase の上昇だけであった。

#### IV. 考 察

Carumonam はグラム陰性桿菌にたいし強い抗菌力を有するとともに  $\beta$ -lactamase に対し極めて安定であるという特徴を有するとされている。IMADA ら<sup>1)</sup> は本剤のグラム陰性桿菌に対する抗菌力が本剤

と penicillin-binding protein (特に PBP-3) との結合によること、本剤がグラム陰性桿菌のもつ各種  $\beta$ -lactamase による hydrolysis に対しても安定であること、本剤が  $\beta$ -lactamase の誘導も極めて低いこと、さらにグラム陰性桿菌を用いたマウス感染実験で *in vitro* の抗菌力が *in vivo* の効果に相関することを報告している。

教室保存の各種グラム陰性桿菌を用いた基礎的検討では、その抗菌力を MIC<sub>80</sub> でみると、IMADA ら<sup>1)</sup> の報告に近似し *E. coli* 0.10  $\mu$ g/ml, *K. pneumoniae*, indol positive *Proteus* spp., *P. mirabilis* では 0.025  $\mu$ g/ml と極めて優れており、*Citrobacter* spp., *S. marcescens* で 3.13  $\mu$ g/ml, *P. aeruginosa* でも 12.5  $\mu$ g/ml と優れた値であった。

今回検討薬剤として用いた AZT, CMZ, LMOX との MIC<sub>80</sub> の比較では、AZT と同等もしくはそれ以上の抗菌力を示し、他の 2 剤よりも優れていた。この結果は、IMADA ら<sup>1)</sup> ならびに第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会における本剤の新薬シンポジウム<sup>2)</sup> で報告された結果と類似していた。

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in carumonam treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^6$ cells/ml											Not done	Total		
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100					
<i>E. coli</i>	2/2														2/2
<i>P. mirabilis</i>	2/2														2/2
<i>P. vulgaris</i>	1/1													1/1	2/2
<i>P. rettgeri</i>	2/2														2/2
<i>E. aerogenes</i>		1/1	1/1												2/2
<i>K. pneumoniae</i>	1/1														1/1
<i>K. oxytoca</i>														1/1	1/1
<i>M. morganii</i>	1/1														1/1
<i>S. marcescens</i>			0/1											2/2	2/3
<i>P. aeruginosa</i>				0/1		1/1									1/2
<i>P. cepacia</i>						1/1		1/1							2/2
<i>X. multophila</i>						0/1									0/1
<i>A. faecalis</i>								0/1							0/1
<i>E. faecalis</i>										1/6				0/2	1/8
<i>E. faecium</i>										1/1					1/1
<i>S. aureus</i>										1/1					1/1
GPR										0/1					0/1
Total	9/9 (100%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	0/1 (0%)	2/3 (67%)	1/2 (50%)	3/9 (33%)	4/6 (67%)	21/33 (64%)	3/9 (33%)	4/6 (67%)	21/33 (64%)			

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 7 Strains appearing after carumonam treatment in complicated UTI (5 days treatment)

Isolates	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	7
<i>E. faecium</i>	4
<i>E. faecalis</i>	3
<i>S. aureus</i>	2
<i>A. faecalis</i>	2
<i>S. sciuri</i>	1
<i>Flavobacterium</i> spp.	1
<i>Corynebacterium</i> spp.	1
Total	21

Table 8 Overall clinical efficacy of carumonam in complicated UTI 1g×2/day, 10 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria	5 days results in same cases
	Cleared	Decreased	Unchanged		
Eliminated	4	1	2	7 (39%)	
Decreased				0 (0%)	
Replaced			3	3 (17%)	
Unchanged	5	1	2	8 (44%)	
Efficacy on pyuria	9 (50%)	2 (11%)	7 (39%)	Case total 18	
 Excellent	4 (22%)		Overall effectiveness rate 7/18 (39%)	4 (22%)	Overall effectiveness rate 5/18 (28%)
 Good	3 (17%)			1 (6%)	
 Poor	11 (67%)			13 (72%)	

Table 9 Strains appearing after carumonam treatment in complicated UTI (5 days and 10 days treatment)

Isolated after 5 days treatment	No. of strains (after 10 days treatment)		
	Eradicated	Persisted	Appearing
<i>S. epidermidis</i>	4	2	2
<i>E. faecalis</i>	1	2	2
<i>E. faecium</i>	3	1	
<i>S. aureus</i>	1	1	
<i>S. haemolyticus</i>			2
<i>A. faecalis</i>	1	1	
<i>Flavobacterium</i> spp.	1		
GPR	1		
Total	12	7	6

Fig. 10 Laboratory findings (1)

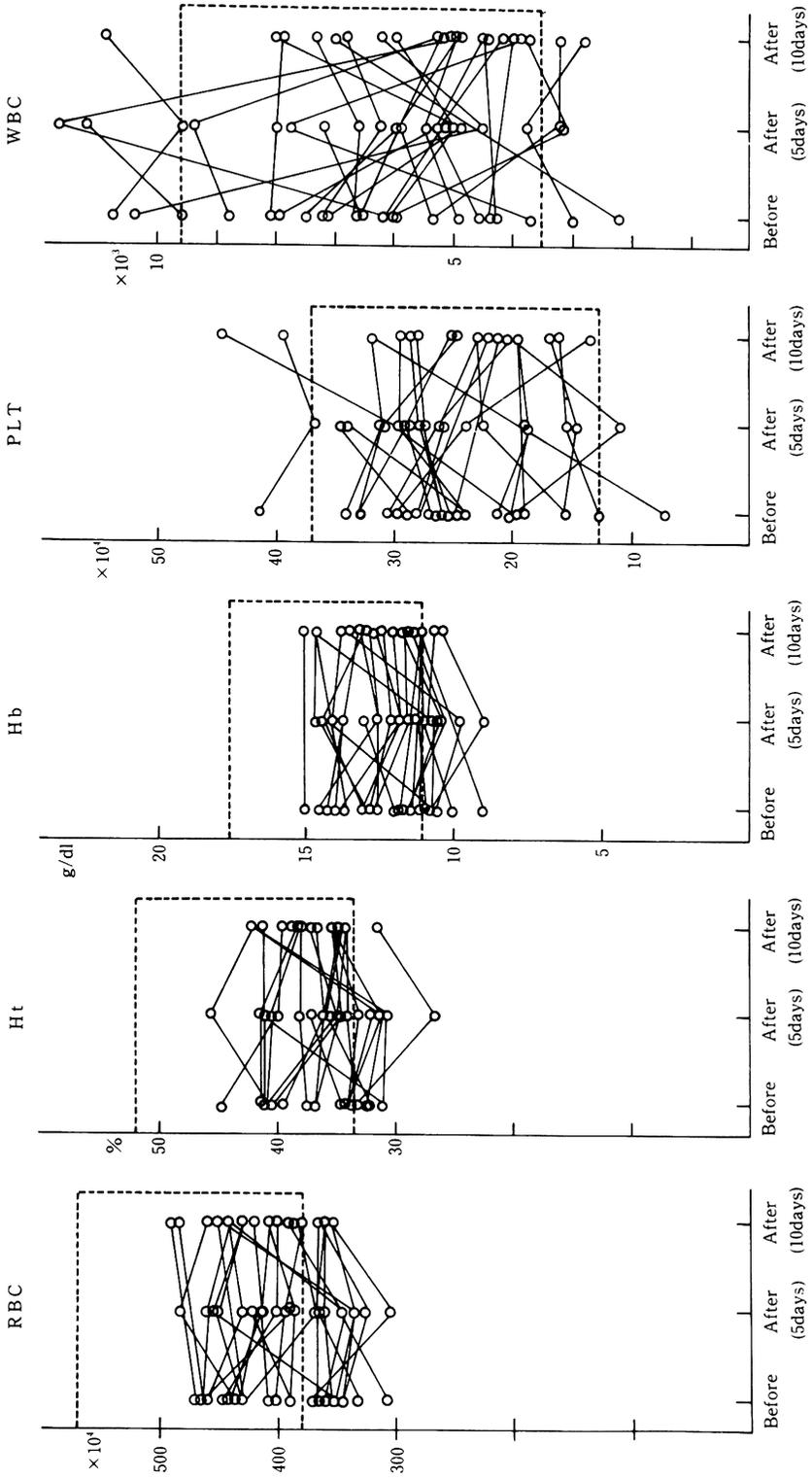


Fig. 11 Laboratory findings (2)

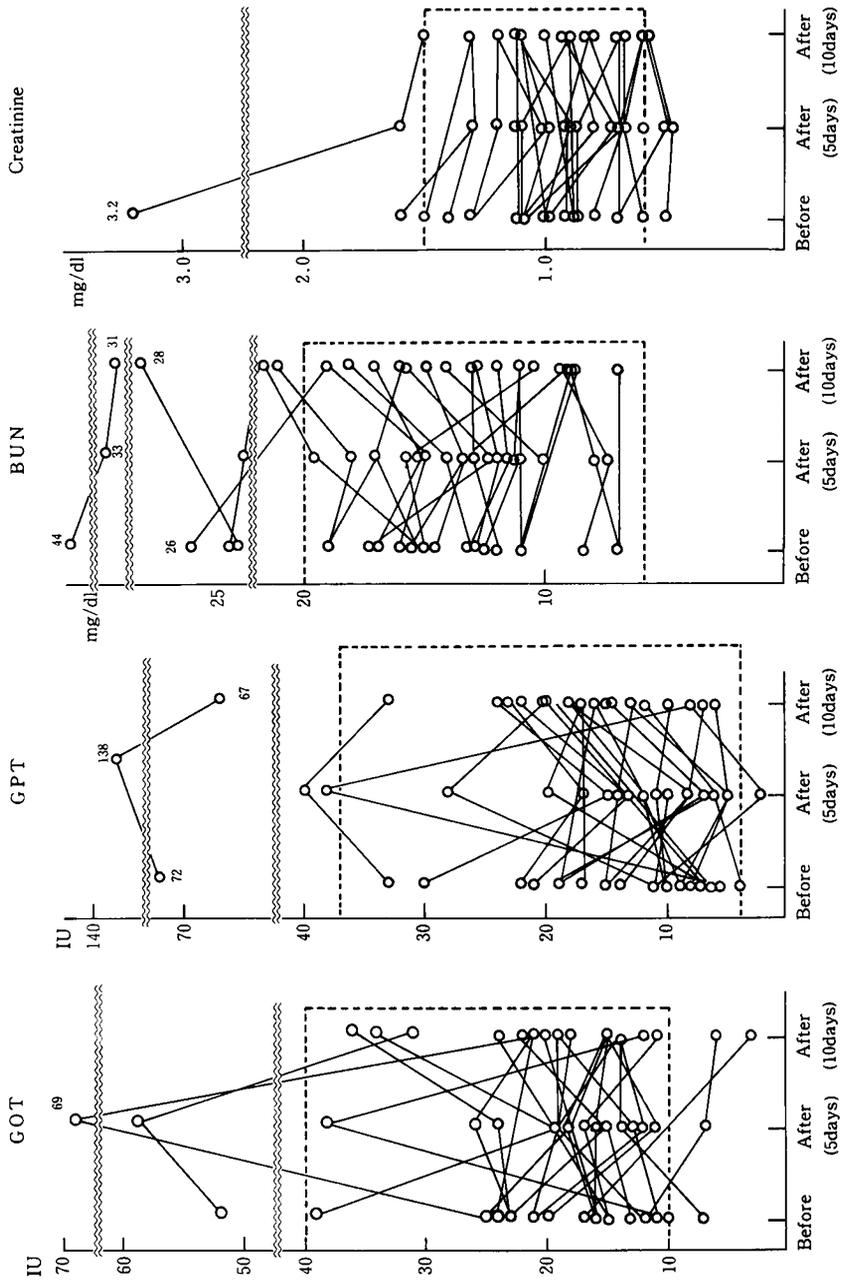


Table 10 Relationship between 5 days evaluation and 10 days evaluation

5 days \ 10 days	Excellent	Good	Poor
Excellent	3	1	
Good		1	
Poor	1	1	9+②

(Effectiveness rate)

5 days treatment 5/18 (28%)

10 days treatment 7/18 (39%)

○Case with catheter

今回の検討では、複雑性尿路感染症に対する本剤の薬効評価を UTI 薬効評価基準に基づいた 5 日間投与に加え、同基準に準じ 10 日間投与後にも行った。その目的は、日常の臨床においては投与期間が 5 日以上に及ぶ場合もあることから、5 日間投与と 10 日間投与の薬効の比較を行い、長期間投与に対する本剤の効果を検討することにある。

まず、5 日間投与についてみると総合臨床効果は 25%であった。疾患病態群別では UTI 1 群、3 群では有効例はなく、4 群で総合有効率 62.5%、単独菌感染例全体では 50%であった。一方、UTI 5 群、6 群の複数菌感染例では全例が無効であった。これは複数菌感染例では本剤の抗菌力の及ばないグラム陽性菌が多かったためと考えられた。

次に長期間投与の効果を検討すると、今回 10 日間投与できた 18 例では Table 10 に示したように、5 日間投与で無効であった症例の中で 10 日間投与で 1 例が有効、また 1 例が著効となった。逆に 5 日間投与で著効であった例が 10 日間投与で有効となった例も 1 例あり、この症例では菌交代が生じていた。結果として総合有効率では 11%の改善がみられた。この点では AZT<sup>9)</sup>の長期間投与の成績よりも優れていた。

10 日間投与後の出現菌をみるといずれもグラム陽性球菌で、13 株中 7 株は 5 日間投与後からの残存菌で、新たに 6 株の球菌の出現をみた。

新薬シンポジウム<sup>2)</sup>での複雑性尿路感染症に対する 5 日間投与後の出現菌は、その 67.8%がグラム陽性菌であった。また各科領域の集計でも 66.2%はグラム陽性菌であった。したがって、本剤のように抗菌スペクトルの比較的限定された薬剤を長期間にわたって投与した場合、逆に菌交代を助長する可能性が高いと考えられる。この様な傾向は AZT における長期投与の場合にも認められ<sup>5)</sup>、このような薬剤の使用にあたっては適応症例の選択と投与方法には慎重を要すると考えられる。

副作用としては、transaminase の上昇例でその増悪がみられ、中毒疹の出現をみた。また 1 例に頻脈と心房細動がみられ投与を中止した。しかし、他に問題となる副作用はみられなかった。

以上より本剤は、グラム陰性桿菌を起因菌とする複雑性尿路感染症においては有用な薬剤で安全性も比較的高いと考えられる。しかし、本剤の長期間投与に際しては、グラム陽性球菌の出現に十分留意する必要があると考えられる。

## 文 献

- 1) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONOGI, K. YUKISIGE & M. KUNO: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of carumonam (AMA-1080), a new N-sulfonated monocyclic  $\beta$ -lactam antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 27: 821~827, 1985
- 2) 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
- 3) 大村清隆, 酒井 茂, 熊本悦明, 宮本慎一, 田宮高宏, 高塚慶次: 尿路感染症に対する MT-141 の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 32(S-5): 382~392, 1984
- 4) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準(第 3 版). *Chemotherapy* 34(5): 408~441, 1986
- 5) 大野一典, 酒井 茂, 岡山 悟, 斎藤誠一, 熊本悦明, 水戸部勝幸, 西尾 彰: Aztreonam (SQ26, 776) の複雑性尿路感染症に対する治療学的検討. *Chemotherapy* 33(S-1): 685~689, 1985

## CARUMONAM IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

KIYOTAKA OHMURA, YOSHIAKI KUMAMOTO, SATORU OKAYAMA,

TSUGUO UMEHARA and NORIKO NISHIJIMA

Department of Urology, Sapporo Medical College, Sapporo

EJI YOKOYAMA

Department of Urology, Kitami Red Cross Hospital, Kitami, Hokkaido

The antibacterial activity of the new monocyclic  $\beta$ -lactam antibiotic carumonam (CRMN) was investigated basically and clinically.

In the basic study, the minimal inhibitory concentrations (MIC's) of CRMN, aztreonam (AZT), cefmetazol and latamoxef against clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, indole-positive *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* were determined at an inoculum size of  $10^5$  CFU/ml by Dynatec MIC-2000 System.

In the clinical study, twenty six patients with complicated urinary tract infection (UTI) were treated with CRMN for 10 days as a rule. One gram of CRMN dissolved in 20 ml of physiological saline or distilled water for injection was administered i.v. by single-dose injection to each patient twice a day.

Clinical efficacy and side effects were evaluated on day 5 of treatment according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee (3rd ed.). A similar evaluation was also made on day 10 according to the same criteria.

Twenty out of 26 patients were evaluable for drug efficacy on day 5. The overall clinical results after 5-day treatment were excellent in 4 cases, good in 1 and poor in 15, the overall efficacy rate being 25%. According to type of UTI, in Group IV (lower UTI), rating was excellent in 4 cases, good in 1, and poor in 2; the overall efficacy rate being 62.5%. In cases of monomicrobial infection (Groups I-IV), the overall efficacy rate was 33%, while for cases of polymicrobial infection Groups V and VI it was 0%. Bacteriologically, the original infecting Gram-negative bacilli were completely eradicated, except *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* and *Alcaligenes faecalis*.

In 18 patients after completion of a 10-day treatment, the overall efficacy rate increased by 11% to 39% as compared with the results on day 5.

Side effects were encountered in 2 patients. In one, toxicoderma developed and the treatment was discontinued on day 6. In the other patient, tachycardia and atrial fibrillation were found on day 1 and treatment was discontinued. Though abnormal laboratory findings were observed in five patients after treatment, relation to the drug was suspected only in the above case of toxicoderma.

The low efficacy rate of 25% in our patients was probably occasioned by the comparatively high frequency of Gram-positive cocci which are only slightly not responsive to this antibiotic. We believe that CRMN is a highly efficacious agent in treating complicated UTI if limited to Gram-negative bacterial infections.