

尿路感染症に対する Carumonam の臨床的検討

後藤博一・小野寺昭一・岸本幸一・鈴木博雄・清田 浩・町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

新単環系 β -lactam 抗生物質である carumonam (CRMN, AMA-1080) を 14 名の尿路感染症患者に投与し、臨床効果および安全性について検討を行った。

対象は、慢性複雑性膀胱炎 8 例、慢性複雑性腎盂腎炎 2 例、前立腺術後尿路感染症 3 例および急性前立腺炎 1 例であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患は、膀胱腫瘍が 6 例、前立腺癌、前立腺肥大症、腎腫瘍がそれぞれ 2 例、膀胱腔瘻が 1 例であった。

投与方法は、1 回 0.5 g または 1.0 g を 1 日 2 回 one shot 静注し、投与期間は全例 5 日間であった。

UTI 薬効評価基準により効果判定可能であった 11 例の総合臨床効果は、著効 3 例、有効 2 例、無効 6 例で有効率は 45.5% であった。細菌学的効果については、本剤投与前に 21 株が分離され菌消失率は 71.4% であった。存続菌は、*Enterococcus faecalis* 5 株中 3 株、*Enterobacter* sp. 4 株中 1 株、*Serratia* sp. 2 株中 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 1 株の計 6 株で、投与後出現菌は、*E. faecalis* 2 株、GPR 1 株の計 3 株であった。

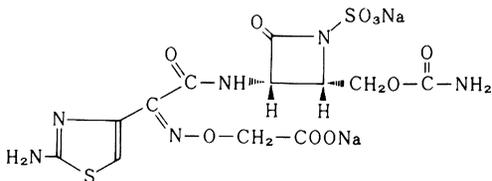
副作用については、本剤によるものと思われる臨床検査値の異常および自・他覚的副作用は認められなかった。

はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は、武田薬品工業株式会で新しく開発された単環系 β -lactam 注射用抗生物質で、Fig. 1 の構造式を有している。本剤は、 β -lactamase に対し極めて安定で、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌には強い抗菌力を有するが、グラム陽性菌、嫌気性菌には弱いという特徴を有している¹⁾。

今回われわれは、尿路感染症に対して本剤を投与し、その臨床効果および副作用について検討した。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



I. 対象および投与方法

対象は、慈恵医大附属病院泌尿器科に入院した尿

路感染症患者 14 名である。その年齢分布は、47 歳から 87 歳まで、平均 67.5 歳であり、性別は男性 11 例、女性 3 例であった。疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎 8 例、慢性複雑性腎盂腎炎 2 例、前立腺術後尿路感染症 3 例および急性前立腺炎 1 例であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患は、膀胱腫瘍が 6 例、前立腺癌、前立腺肥大症、腎腫瘍がそれぞれ 2 例、膀胱腔瘻が 1 例であった (Table 1)。

投与方法は、1 回 0.5 g、1 日 2 回 one shot 静注が 2 例、1 回 1.0g、1 日 2 回 one shot 静注が 12 例で、全例とも投与期間は 5 日間とした。

II. 効果判定

効果の判定は、UTI 薬効評価基準 (第二版)²⁾ に従い、膿尿と細菌尿の推移を指標として著効 (Excellent)、有効 (Moderate)、無効 (Poor) の 3 段階に分け評価した。

III. 成績

1) 臨床効果

対象となった 14 症例の一覧表を Table 1 に示した。症例 14 以外は複雑性尿路感染症であり、このう

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with carumonam

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriology*			Evaluation		Side effect	Remarks
						Dose (g/day)	Route	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr.		
1	71	M	C. C. P. Renal tumor	+	G-5	1×2	i.v.	5	#	<i>E. faecalis</i> <i>Enterobacter</i> sp.	10 ⁶ 10 ⁶	>100 >100	Poor	Fair	None	
2	55	M	C. C. P. Prostatic tumor	+	G-5	1×2	i.v.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>K. oxyfoca</i> <i>Providencia</i> sp.	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	—	Poor	Poor	None	
3	87	M	Post prostatectomy UTI B. P. H.	+	—	1×2	i.v.	5	± +	(-) (-)	— —	— —	Unknown	Unknown	None	
4	65	M	Post prostatectomy UTI Prostatic cancer	-	G-6	0.5×2	i.v.	5	#	<i>E. faecalis</i> <i>Serratia</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁷	>100 0.78	Poor	Fair	None	
5	65	M	Post prostatectomy UTI B. P. H.	-	G-6	1×2	i.v.	5	#	<i>Enterobacter</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁷	—	Good	Good	None	
6	61	M	C. C. C. Bladder tumor	-	G-4	1×2	i.v.	5	#	<i>E. sakazaki</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	12.5 >100	Good	Fair	None	
7	61	F	C. C. C. Vesicovaginal fistula	+	G-5	1×2	i.v.	5	±	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> GNB	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	—	Excellent	Good	None	

U. T. I. : Urinary tract infection

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

* : Before

* : After

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI patients with carumonam

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriology*			Evaluation		Side effect	Remarks
						Dose (g/day)	Route	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr.		
8	52	F	C. C. C. Bladder tumor	+	G-1	1 \times 2	i.v.	5	\pm —	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10^7 < 10^3	—	Excellent	Good	None	
9	74	F	C. C. C. Renal tumor	+	G-5	1 \times 2	i.v.	5	+ \pm	<i>E. coli</i> GPR	10^7 10^3	0.05	Poor	Good	None	
10	82	M	C. C. C. Bladder tumor	+	G-5	1 \times 2	i.v.	5	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10^7 10^7 10^6 10^6	3.13 >100 >100	Poor	Poor	None	
11	47	M	C. C. C. Bladder tumor	+	G-1	1 \times 2	i.v.	5	+ —	<i>Enterobacter</i> sp. <i>Enterobacter</i> sp.	10^7 10^4	—	Poor	Fair	None	
12	76	M	C. C. C. Bladder tumor	—	G-4	1 \times 2	i.v.	5	# —	<i>S. marcescens</i> (—)	10^7	0.78	Excellent	Excellent	None	
13	74	M	C. C. C. Bladder tumor	+		1 \times 2	i.v.	5	\pm —	(—) (—)	—	—	Unknown	Unknown	None	
14	76	M	Prostatitis Bladder tumor	+		0.5 \times 2	i.v.	5	# #	Not identified Not identified	—	—	Unknown	Fair	None	

U. T. I. : Urinary tract infection
 C. C. C. : Chronic complicated cystitis

* : Before
 # : After

Table 2 Overall clinical efficacy of carumonam in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	3	1		4 (36.4%)
Decreased				(%)
Replaced	1		1	2 (18.2%)
Unchanged	2		3	5 (45.5%)
Effect on pyuria	6 (54.5%)	1 (9.1%)	4 (36.4%)	Patient total 11
Excellent		3 (27.3%)		Overall effectiveness rate 5/11 (45.5%)
Moderate		2 (18.2%)		
Poor (including Failure)		6 (54.5%)		

Table 3 Overall clinical efficacy of carumonam classified by type of infection

Group		No. of (Percent) patients (of total)	Exce- llent	Moder- ate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicro- bial infection	1 st group (Catheter indwelt)	2 (18 %)	1		1	50.0%
	2 nd group (Post prostatectomy)	(%)				%
	3rd group (Upper UTI)	(%)				%
	4th group (Lower UTI)	2 (18 %)	1	1		100 %
	Sub total	4 (36 %)	2	1	1	75.0%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	5 (45 %)	1		4	20.0%
	6th group (Catheter not indwelt)	2 (18 %)		1	1	50.0%
	Sub total	7 (64 %)	1	1	5	28.6%
Total		11 (100 %)	3	2	6	45.5%

ちUTI薬効評価基準により判定可能であった症例は11例であった。これらの総合臨床効果をTable 2に示した。

膿尿に対する効果は、正常化6例、減少1例、不変4例で改善率54.5%であった。細菌尿に対する効果は、消失4例、菌交代2例、不変5例で除菌率54.5%であった。以上をまとめた総合臨床効果は、著効3例、有効2例、無効6例で有効率45.5%という成績であった。

これらの症例を、病態群別に分けて臨床効果をまとめたのがTable 3である。第1群のカテーテル留

置群2例では、著効1例、無効1例で有効率50%であった。第4群の下部尿路感染群2例では、著効1例、有効1例で有効率100%であった。これら単独感染群4例の有効率は、著効2例、有効1例、無効1例で75%であった。第5群の混合感染でカテーテル留置症例は5例であり、著効1例、無効4例で有効率20%であった。第6群のカテーテル非留置症例2例では、有効1例、無効1例で有効率50%であった。これらの混合感染群の有効率は、著効1例、有効1例、無効5例で28.6%という結果であった。

Table 4 Bacteriological response to carumonam in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	2	2 (100 %)	
<i>K. oxytoca</i>	2	2 (100 %)	
<i>Enterobacter</i> sp.	4	3 (75 %)	1
<i>Serratia</i> sp.	2	1 (50 %)	1
<i>Providencia</i> sp.	1	1 (100 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	2 (100 %)	
Other GNB	1	1 (100 %)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100 %)	
<i>E. faecalis</i>	5	2 (40 %)	3
Total	21	15 (71.4%)	6

Table 5 Strains appearing after carumonam treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>E. faecalis</i>	2 (66.7%)
GPR (Not identified)	1 (33.3%)
Total	3 (100 %)

2) 細菌学的効果

今回の臨床的検討で起因菌として分離された菌株は21株であった。このうちグラム陰性菌は、*Enterobacter* sp. 4株、*Escherichia coli*、*Klebsiella oxytoca*、*Serratia* sp.、*Pseudomonas* sp. が各々2株、*P. aeruginosa*、*Providencia* sp.、other GNBが各々1株で計15株であった。これらの15株のうち、*Enterobacter* sp.、*Serratia* sp.、*P. aeruginosa*の各々1株ずつが存続したが、その他の菌株はすべて消失し、グラム陰性菌における除菌率は83%であった。またグラム陽性菌は、*Enterococcus faecalis* 5株、*Staphylococcus epidermidis* 1株の計6株が分離された。このうち*E. faecalis* 3株が存続し、グラム陽性菌における除菌率は50%であった。これらをまとめると21株中15株が消失し、全体としての除菌率は71.4%という結果であった (Table 4)。なお、本剤投与後の出現菌はいずれもグラム陽性菌で、*E. faecalis* 2株、GPR 1株の計3株であった (Table 5)。

3) 副作用

本剤を投与した14例について、本剤投与前後の各

種臨床検査値を測定し、自・他覚的副作用について観察を行った。症例11において、本剤投与後に血中WBCが9,100から14,900と上昇し、投与開始日に38°C台の発熱も認められた。しかし、同症例は投与開始前日に手術を施行しており、この影響によるものと思われる。その他の症例においては、臨床検査値の異常および自・他覚的副作用は認められなかった (Table 6)。

IV. 考 察

Carumonamは、単環系 β -lactam抗生物質である sulfazecinの基本骨格を種々化学修飾することによって得られた新しい注射用抗生物質で¹⁾、penicillin系、cephem系抗生物質と区別するため、スクイブ社の aztreonam とともに monobactam系と呼称される。本剤は、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌には強い抗菌力を有するが、グラム陽性菌および嫌気性菌に対する抗菌力は弱いという特徴を持つ¹⁾。また、各種 β -lactamaseに対して極めて安定で、 β -lactamase誘導活性も極めて低いことも特徴とされている¹⁾。

今回われわれは、本剤を14例の尿路感染症患者に投与した。14例のうち、効果判定可能であった複雑性尿路感染症11例の総合有効率は45.5%という結果であった。この結果は、全国集計における総合有効率58.9%¹⁾に比べ劣っており、かつ細菌学的有効率が71.4%であったにもかかわらず低い値であった。細菌学的効果においては、グラム陰性菌の除菌率は83%と良好な成績であったが、グラム陽性菌の除菌率は50%とあまり良好な成績ではなかった。ま

Table 6 Laboratory findings

Case No.	Before After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (K.A.)	T.Bili. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	261	8.3	25.7	7600	30.8	10	2	1.8	0.6	36.0	1.8
	After	262	8.5	25.9	5300	35.6	9	3	1.8	0.6	26.0	1.3
2	Before	431	12.6	36.0	13000	32.7	13	4	3.4	0.4	22.0	1.8
	After	383	11.1	31.7	8600	20.2						
3	Before	273	8.7	25.3	5900	16.4	19	2	1.9	0.5	14.0	1.2
	After	302	9.4	27.7	4700	29.4	15	2	2.2	0.6	17.0	1.1
4	Before	350	10.6	31.5	7000	17.2	10	5	10.9	0.6	11.0	0.9
	After	328	10.2	29.6	6600	23.3	11	8	11.0	0.7	13.0	0.7
5	Before	419	13.1	38.7	10300	36.9	16	13	2.2	0.7	13.0	0.9
	After	422	13.1	39.4	7100	36.1	16	10	2.0	0.8	11.0	0.8
6	Before	317	10.4	30.3	7000	34.5	25	22	3.4	0.7	14.0	0.8
	After		10.8	34.0	6900	46.5	19	12		1.4	17.0	1.1
7	Before	403	12.8	37.0	4700	13.1	26	7	2.1	0.9	12.0	0.8
	After	359	11.5	32.7	7800	13.9	26	6	1.8	1.2	8.0	0.7
8	Before	366	11.1	32.8	6800	31.1	16	10	3.0	0.4	8.0	0.6
	After	376	11.1	32.6	7000	39.9	17	13	3.2	0.4	12.0	0.7
9	Before	322	8.0	24.9	7500	36.4	14	5	5.3	0.7	11.0	0.7
	After	327	7.6	24.0	6400	47.3	11	3	3.9	0.4	15.0	0.7
10	Before	352	12.4	36.0	4700	20.0	20	5	1.7	0.5	8.0	0.9
	After	338	11.7	34.1	3500	19.4	17	5	1.6	0.5	12.0	0.9
11	Before	404	12.8	38.7	9100	35.5	11	5	1.3	0.7	19.0	1.0
	After	483	15.3	46.1	14900	54.3	12	10	1.8	0.4	11.0	0.7
12	Before	438	10.2	31.0	4300	27.4	48	74	2.7	0.5	21.0	1.4
	After	478	10.8	33.7	5600	29.6	45	63	2.4	0.5	18.0	1.1
13	Before	357	10.7	32.2	5700	10.7	14	4	1.5	0.4	11.0	1.1
	After	391	11.8	35.2	4600	15.7	15	5	1.8	0.4	13.0	1.2
14	Before	298	10.6	31.4	4200	7.0	74	43	2.1	2.2	18.0	0.9
	After	287	10.3	29.8	4700	11.7	86	41	2.3	1.5	17.0	0.7

た、必ずしも良好な総合有効率が得られなかった原因として、今回検討した症例に混合感染症例が11例中7例(64%)と多かったことがあげられる。混合感染例では、それ自体化学療法剤に抵抗を示す傾向があるが、加えて今回の7例中5例は本剤の効果が得られ難いグラム陽性菌を起因菌として含む症例であった。結果は、このうち4例が無効であり、またグラム陰性菌のみの混合感染でも投与後出現菌としてGPRが検出され、無効となった症例が1例認められた。これらの症例が、混合感染群の有効率28.6%と低い結果に終わった要因となっており、全体としての総合有効率に影響を与えたと思われる。このよ

うに、今回の成績は本剤の抗菌スペクトルを反映しており、グラム陰性菌には強い抗菌力を有するが、グラム陽性菌には弱いという特徴を裏付けた結果であった。

一方、弱毒菌感染症の代表的な菌株である *Serratia*, *P. aeruginosa* などによる感染が、今回の検討でも認められた。特に、*Serratia* が分離された症例12では細菌尿、膿尿とも消失し、良好な成績が得られたことは注目に値する。*Serratia* は、近年増加の傾向にあり現在使用されている抗生物質の多くに耐性を示している。新薬シンポジウムにおいても、本剤は *Serratia* に対して抗菌力および臨床効果

に優れた成績を示しており¹⁾、今後の本剤の有用性を示唆する結果であると思われた。

副作用に関しては、1例に血中WBCの上昇および発熱が認められた。しかし、同症例は本剤投与前日に経尿道的膀胱手術が施行されており、発熱も本剤投与後すみやかに改善している。以上のことから、これらの異常は手術による影響と考えられ、本剤とは関係のないものと判断した。その他の症例では、臨床検査値の異常および自・他覚的副作用は認められなかった。

以上の成績から、carumonamは複雑性尿路感染症、特にグラム陰性菌を起因菌とする症例に対して、今後の有用性が期待し得る薬剤であると考えられる。

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
- 2) 大越正秋, 河村信夫 (UTI研究会代表): UTI薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 石戸則孝, 赤沢信幸, 沖宗正明, 宮田和豊, 鎌田日出雄, 高木 均, 平野 学, 大森弘之: 尿路感染症における混合感染の検討。西日泌尿 44: 27~30, 1982
- 4) 小野寺昭一: 化学療法剤の選択と臨床応用。医学と薬学 7: 374~380, 1982

CARUMONAM IN URINARY TRACT INFECTIONS

HIROKAZU GOTO, SHOICHI ONODERA, KOICHI KISHIMOTO, HIROO SUZUKI
HIROSHI KIYOTA and TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, Jikei University School of Medicine, Tokyo

The clinical effects of carumonam, a new monobactam antibiotic, were studied in 14 patients with urinary tract infections.

Carumonam was administered at a dose of 0.5 g or 1.0 g by single-dose injection twice daily for 5 days.

Clinical efficacy of carumonam was found to be excellent in 3, moderate in 2, and poor in 6 patients with chronic complicated urinary tract infections. Thus overall efficacy was 45.5%.

Bacteriological efficacy was evaluated as 71.4%.

During treatment, neutrophilia with fever were observed in one patient, but bore no relation to carumonam. No other subjective or objective side effects were observed.