

Carumonam の臨床的検討

宮崎尚文・諸角誠人・村田方見・引地功侃・北川龍一

順天堂大学医学部泌尿器科学教室

新しい抗生物質である carumonam (CRMN, AMA-1080) の尿路感染症における臨床効果を検討した。

15 例の複雑性尿路感染症に対し、1 回 0.5~1 g を 1 日 2 回静注または点滴静注にて 5 日間投与した。主治医判定では著効 3 例、有効 4 例、やや有効 4 例、無効 3 例、不明 1 例であった。UTI 研究会の UTI 薬効評価基準により評価ができた 13 例では著効 1 例、有効 6 例、無効 6 例であり有効率は 53.8%であった。

グラム陰性菌のみの感染例 6 例については、主治医判定では著効 2 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり、有効率は 66.7%であった。UTI 薬効評価基準による判定では著効 1 例、有効 4 例、無効 1 例であり有効率は 83.3%であった。

副作用は、GOT の軽度上昇 (32 → 44 U) の 1 例で本剤投与との関連性が疑われた。

はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は武田薬品工業で開発されたモノバクタム系抗生物質である。

本剤は *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, インドール陽性 *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌に強い抗菌力を有するが、グラム陽性菌に対しては抗菌力が弱いという特徴的な抗菌スペクトルをもつとされている^{1,2)}。

本剤の尿路感染症に対する有効性と安全性につき臨床研究を行ったので報告する。

I. 対象および検討方法

1984 年 10 月より 1985 年 3 月までの間に順天堂大学および順天堂大学浦安病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症 15 例を対象とした。

対象例の性別は男性 10 例、女性 5 例。年齢は 24 歳から 93 歳で平均年齢 62.5 歳であった。感染症診断名は膀胱炎 9 例、腎盂腎炎 6 例であり、基礎疾患は前立腺癌 3 例、前立腺肥大症 3 例、腎結石 2 例、前立腺肥大症+膀胱結石+膀胱憩室、膀胱腫瘍、子宮頸癌+水腎症、尿管腫瘍、水腎症、膀胱尿管逆流、副甲状腺機能亢進症+腎結石各 1 例であった。

薬剤投与方法は本剤 1 回 0.5~1.0 g を 1 日 2 回朝と夕に静注または点滴静注で 5 日間投与した。

CRMN 投与前に皮内反応テスト陰性の確認と患者の同意を得てから投与を開始した。

効果判定方法は、主治医判定として膿尿、尿中細菌および臨床症状の推移から著効、有効、やや有効、無効、悪化を判定した。また UTI 薬効評価基準の評価項目に合致する症例については評価基準に基づき判定を行った³⁾。

II. 臨床成績

主治医判定では著効 3 例、有効 4 例、やや有効 4 例、無効 3 例、不明 1 例で有効以上の有効率は 50.0%であった (Table 1)。

UTI 薬効評価基準によって判定し得た 13 例の成績は著効 1 例、有効 6 例、無効 6 例であり有効率は 53.8%であった (Table 2)。膿尿に対する効果は正常化 2 例 (15.4%)、改善 2 例 (15.4%)、不変 9 例 (69.2%) で、細菌尿に対する効果は陰性化 6 例 (46.2%)、菌交代 2 例 (15.4%)、不変 5 例 (38.5%) であった (Table 3)。UTI 疾患病態群別では単独感染群 5 例の有効率が 60.0%であった。その 5 例中 3 例が *P. aeruginosa* による感染であり、3 例ともに菌が陰性化し、臨床効果は著効または有効であった。またこの 3 例中 2 例は第 1 群のカテーテル留置例であった。混合感染群 8 例の有効率は 50.0%であり、単独感染群よりやや劣る有効率であった (Table 2)。

UTI 薬効評価基準合致例 13 例から本剤投与前に

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriology*			Evaluation		Side effect	Remarks
						Dose (g/day)	Route	Duration (days)		Species	Count	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	UTI	Dr.		
1	93	M	C. C. C.	-	G-6	0.5 × 2	i. v. d.	5	#	<i>S. aureus</i>	>100	Poor	Fairly good	None		
			<i>E. faecalis</i>							>100						
			<i>P. aeruginosa</i>							12.5						
2	76	M	Vesical calculus Bladder diverticulum	+	G-1	0.5 × 2	i. v. d.	5	#	<i>S. aureus</i>	>100	Poor	Fairly good	None		
			<i>S. aureus</i>							>100						
			<i>E. faecalis</i>							>100						
3	85	M	C. C. C.	+	G-5	0.5 × 2	i. v. d.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	Poor	Good	None		
			<i>E. faecalis</i>													
			<i>C. freundii</i>													
4	54	M	Prostatic cancer	+	G-5	1 × 2	i. v.	5	#	<i>P. cepacia</i>	10 ⁴	Moderate	Excellent	GOT ↑	GOT (32→44)	
			<i>F. odoratum</i>													
			<i>S. epidermidis</i>													
5	83	M	C. C. C.	-	G-6	1 × 2	i. v. d.	5	±	<i>Trichosporon</i>	10 ³	Poor	Poor	None		
			<i>S. marcescens</i>													
			<i>P. aeruginosa</i>													
6	76	F	Bladder tumor	-	G-4	1 × 2	i. v.	5	#	<i>GNB</i>	10 ⁷	Moderate	Good	None		
			<i>F. odoratum</i>													
			<i>E. faecalis</i>													
										<i>A. faecalis</i>	>100	Poor	Poor	None		
										<i>S. marcescens</i>	0.2					
										<i>E. coli</i>	0.025					
										<i>E. avium</i>	>100	Poor	Poor	None		
										<i>E. faecalis</i>	>100					
										Yeast	>100					
										<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷					
										(-)						

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriology			Evaluation		Side effect	Remarks	
						Dose (g/day)	Route	Duration (days)		Species	Count	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr.			
7	72	M	C. C. C.	+	G-1	1 × 2	i. v. d.	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	None			
			Prostatic cancer														
8	50	F	C. C. P.	+	G-1	1 × 2	i. v. d.	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Moderate	Good	None				
			Uterine cervix cancer Hydronephrosis														
9	73	M	C. C. P.	-	G-6	1 × 2	i. v. d.	#	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁵	<0.0125	Moderate	Fairly good	None			
			Ureteral tumor														
10	70	F	C. C. P. Hydronephrosis	-	G-6	1 × 2	i. v. d.	5	±	<i>E. faecalis</i>	>100	Poor	Poor	None			
																<i>S. marcescens</i>	10 ⁷
																<i>K. pneumoniae</i>	
																<i>X. maltophilia</i>	
																<i>P. aeruginosa</i>	
11	31	F	C. C. C. V. U. R.	+		0.5 × 2	i. v. d.	5	#	<i>E. faecalis</i>	>100	Unknown	Fairly good	None			
																<i>C. freundii</i>	
																<i>E. coli</i>	
																<i>S. epidermidis</i>	
																<10 ³	

Table 1-3 Clinical summary of complicated UTI patients treated with carumonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriology*			Evaluation		Side effect	Remarks
			Underlying condition				Dose (g/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr.		
12	48	F	C. C. P.		-	G-6	1 \times 2	i. v.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.025	Moderate	Excellent	None	
			Hyperparathyroidism Renal calculus														
13	24	M	C. C. P.		-	G-6	1 \times 2	i. v. d.	5	+	<i>E. faecalis</i>	>100	0.2	Moderate	Good	None	
			Renal calculus														
14	68	M	C. C. C.		-	G-4	1 \times 2	i. v. d.	5	+	(-)			Poor	Poor	None	
			B. P. H.														
15	35	M	C. C. P.		-		0.5 \times 2	i. v. d.	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴		Unknown	Unknown	None	
			Renal calculus														

* Before
After

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

V. U. R. : Vesicoureteral reflux

Table 2 Overall clinical efficacy of carumonam classified by type of infection

Group		No. of (Percent) cases (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (23.1%)	1	1	1	66.7%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	2 (15.4%)		1	1	50.0%
	Sub total	5 (38.5%)	1	2	2	60.0%
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (15.4%)		1	1	50.0%
	6th group (No catheter indwelt)	6 (46.2%)		3	3	50.0%
	Sub total	8 (61.5%)		4	4	50.0%
Total		13(100.0%)	1	6	6	53.8%

Table 3 Overall clinical efficacy of carumonam in complicated UTI

Pyuria				Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria				
Eliminated	1		5	6 (46.2%)
Decreased				
Replaced		1	1	2 (15.4%)
Unchanged	1	1	3	5 (38.5%)
Efficacy on pyuria	2 (15.4%)	2 (15.4%)	9 (69.2%)	Case total 13
Excellent		1 (7.7%)		Overall effectiveness rate 7/13 (53.8%)
Moderate		6 (46.2%)		
Poor (or Failed)		6 (46.2%)		

分離された菌株は33株であり、そのうち24株(72.7%)がグラム陰性菌で、9株(27.3%)がグラム陽性菌であった。グラム陰性菌24株では *P. aeruginosa* 6株中1株が残存したのみで他の菌株はすべて消失しており消失率は95.8%であった。グラム陽性菌9株での消失率は33.3%であった (Table 4)。投与後出現菌は13株であったが、*Enterococcus* 属が5株(38.5%)と最も多く、次いで *Flavobacterium* 属、Yeast が各2株と多かった (Table 5)。

グラム陰性菌のみが検出された6例 (No. 4, 6, 7, 8, 9, 14) についてみると主治医判定では著効2例、有効2例、やや有効1例、無効1例で有効率66.7%であった。UTI薬効評価基準による判定では著効

1例、有効4例、無効1例であり、有効率は83.3%と高率であった。細菌学的効果は、投与前に検出されたグラム陰性菌はすべて消失したが、菌交代がみられた2例では *Flavobacterium odoratum*, *Enterococcus faecalis* + *Staphylococcus epidermidis* が検出された。とくに *P. aeruginosa* が検出された3例では菌陰性化し、臨床効果も著効または有効であり、またこのうち2例はカテーテル留置例であった (Table 1)。

III. 副作用

本剤を投与した15例では副作用と思われる自覚的症状は認められなかった。

Table 4 Bacteriological response to carumonam in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	2	2(100.0%)	
<i>C. freundii</i>	1	1(100.0%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1(100.0%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1(100.0%)	
<i>M. morgani</i>	2	2(100.0%)	
<i>P. aeruginosa</i>	6	5(83.3%)	1
<i>P. cepacia</i>	1	1(100.0%)	
<i>X. maltophilia</i>	1	1(100.0%)	
<i>S. marcescens</i>	3	3(100.0%)	
<i>A. lwoffii</i>	1	1(100.0%)	
<i>A. faecalis</i>	2	2(100.0%)	
<i>F. odoratum</i>	1	1(100.0%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1(100.0%)	
Other GNB	1	1(100.0%)	
Sub total	24	23(95.8%)	1
<i>S. aureus</i>	2	0	2
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1
<i>E. faecalis</i>	5	2(40.0%)	3
Other GPC	1	1(100.0%)	
Sub total	9	3(33.3%)	6
Total	33	26(78.8%)	7

Table 5 Strains appearing after carumonam treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1(7.7%)
<i>E. faecalis</i>	2(15.4%)
<i>E. avium</i>	2(15.4%)
<i>E. faecium</i>	1(7.7%)
<i>E. coli</i>	1(7.7%)
<i>C. freundii</i>	1(7.7%)
<i>F. odoratum</i>	1(7.7%)
<i>Flavobacterium</i> sp.	1(7.7%)
<i>Trichosporon</i>	1(7.7%)
Yeast	2(15.4%)
Total	13(100.0%)

Table 6-1 Laboratory findings

Case No.	Before After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/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)	Urinalysis	
													Protein	Glucose
1	Before	372	10.8	34.2	7,300	28.6	16	4	6.0	0.3	22	1.0	+	-
	After	375	10.9	34.2	6,600	26.8	21	9	5.7	0.4	19	0.9	+	-
2	Before	547	15.3	48.5	14,700	43.6	29	22	5.9	1.3	20	1.5	+	-
	After	444	13.2	37.9	6,400	32.7	18	16	5.6	0.3	14	0.7	-	-
3	Before	444	13.7	41.8	7,100	19.6	21	8	85.5	0.4	17	0.9	+	-
	After	413	12.5	38.8	8,300	17.3	16	6	69.7	0.4	8	0.8	+	-
4	Before	343	10.0	29.9	4,500	33.1	32	25	126.0	0.3	18	0.2	+	-
	After	290	8.7	25.8	5,300	35.8	44	29	112.5	0.5	16	0.3	+	-
5	Before	300	10.9	31.3	4,400	20.0	14	8	7.7	0.6	16	1.0	-	-
	After	355	12.4	36.8	5,700	24.7	17	9	8.9	0.8	18	1.0	-	-
6	Before	412	10.9	34.5	4,600	348	18	7	7.1	0.4	14	0.5	+	-
	After	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
7	Before	319	9.5	29.2	10,000	20.2	14	7	14.6	0.2	24	1.2	N.E.	N.E.
	After	305	8.8	28.0	10,200	21.1	8	5	14.3	0.2	22	1.1	N.E.	N.E.
8	Before	439	12.2	36.8	9,300	21.7	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	16	N.E.	+	-
	After	400	10.9	33.5	5,400	38.3	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	+	-
9	Before	301	10.1	29.3	4,300	18.6	29	13	7.7	0.5	21	1.2	-	-
	After	368	10.8	31.8	4,100	17.3	16	7	6.1	0.4	19	1.2	+	-
10	Before	471	14.7	44.2	7,600	24.2	15	9	9.7	0.6	29	1.3	-	-
	After	391	12.2	36.5	6,200	19.1	25	12	8.2	0.3	25	0.9	-	-

Table 6-2 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)	Urinalysis	
														Protein	Glucose
11	Before		373	11.0	31.7	5,600	44.9	14	7	4.7	0.2	20	1.8	+	-
	After		353	10.1	30.4	5,200	51.7	15	6	4.6	0.2	16	1.5	+	-
12	Before		456	13.3	39.6	5,700	26.6	19	15	15.2	0.2	11	0.6	-	-
	After		445	12.1	38.0	5,400	33.2	21	15	15.0	0.3	14	0.7	-	-
13	Before		455	15.1	44.1	4,400	30.9	15	8	4.9	0.7	10	0.6	+	-
	After		457	15.1	44.7	4,500	34.4	14	9	4.5	0.3	15	0.8	-	-
14	Before		521	15.8	47.8	5,200	12.2	24	25	7.0	0.9	15	0.8	-	-
	After		507	16.6	47.9	9,000	10.9	25	24	7.2	1.0	13	0.8	-	-
15	Before		502	16.1	45.5	6,800	23.2	20	26	6.4	0.8	10	1.0	-	-
	After		488	14.9	44.7	7,200	16.4	24	22	6.4	0.4	13	0.9	-	-

N. E. : No examination

臨床検査値の悪化例として GOT の軽度上昇が 1 例 (32 → 44 U) 認められ、本剤投与との関連がある可能性も考えられた (Table 6)。

IV. 考 察

本剤はグラム陰性菌には広いスペクトルを有し、強い抗菌力を示すが、グラム陽性菌に対してはほとんど抗菌力をもたないというきわめて特徴的な抗菌スペクトルをもつものとされている^{1,2)}。

複雑性尿路感染症 15 例での有効率は、主治医判定で 50.0% (7/14) であったが、グラム陰性菌のみの感染例では 66.7% (4/6) と有効率の上昇が認められる。

UTI 薬効評価基準合致例 13 例について検討すると、有効率は 53.8% (7/13) と主治医判定と差がないが、グラム陰性菌のみの感染例 6 例では 83.3% (5/6) と優れた有効率を示しており、本剤の抗菌スペクトルを反映する結果であった。とくに *P. aeruginosa* 単独感染の 3 例では全例菌の陰性化がみられ臨床効果が著効または有効であったこと、またこの 3 例中 2 例はカテーテル留置例であったことを考えると本剤の *P. aeruginosa* 感染症に対する有用性が高いことを示唆する結果であると考えられる。細菌学的効果についてみると、全体の消失率は 78.8% (26/33) であり、グラム陰性菌 (24 株) では *P. aeruginosa* 6 株中 1 株が残存したのみで他の菌はすべて消失しており、消失率は 95.8% と高率であった。一方グラム陽性菌の消失率は 33.3% (3/9) と低率であり本剤の特徴をよく反映した結果であった。

副作用と思われる自覚的な症状を認めたものはなかった。臨床検査で GOT の軽度上昇が 1 例に認められ、本剤投与との関連がある可能性も考えられた。

以上の検討により本剤は尿路感染症とくにグラム陰性菌による感染症の治療に有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) KISHIMOTO, S.; M. SENDAI, S. HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, Y. SATOH, T. MATSUO, M. KONDO & M. OCHIAI: Synthesis of sulfazecin-type 2-azetidiones with a carbon substituents at the 4-position. *J. Antibiotics* 36: 1421~1424, 1983
- 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) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準。Chemotherapy
28: 321~341, 1980

CARUMONAM IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

NAOBUMI MIYAZAKI, MAKOTO MOROZUMI, MASAMI MURATA
YOSHINAO HIKICHI and RYUICHI KITAGAWA

Department of Urology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

Fifteen patients with complicated urinary tract infections were administered carumonam at daily dose of 1 or 2 g by single-dose injection or drip infusion.

Clinical response was excellent in 3 cases, good in 4, fairly good in 4, poor in 3, and unknown in 1 case, and the efficacy rate was 50.0%.

Thirteen cases were evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee. Overall clinical efficacy was excellent in 1 case, moderate in 6 and poor in 6 cases, and the overall rate was 53.8%.

In 6 patients with complicated urinary tract infection caused by Gram-negative bacteria, clinical response was excellent in 2 and good in 2 cases, fairly good in 1, and poor 1 case. Clinical efficacy (evaluated according to the criteria of the UTI Committee) was excellent in 1 case, moderate in 4 cases, and poor in 1 case. Overall efficacy rates were 66.7% and 83.3% respectively.

Slight elevation of GOT was observed in one patient after treatment. This reaction was probably related to the treatment.