

新しい monobactam 系抗生物質 Carumonam のヒト前立腺液 への移行と尿路・尿道・性器感染症の臨床的検討

鈴木恵三・高梨勝男

平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・小川 忠・玉井秀亀・柳岡正範

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

長久保一郎・平野 功

国家公務員共済組合連合会立川病院泌尿器科

新しい単環系抗生物質 carumonam のヒト前立腺液 (PF) への移行を測定した。臨床的には 31 例の症例に投与して、有効性と安全性の検討を行った。

(1) PF への濃度移行: 1g 静注 1 時間後の PF 中の濃度は 0.20~0.68 $\mu\text{g/ml}$ (平均 $0.03 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$, $n=5$) であった。血清濃度との比は 0.01 (1%) であった。

(2) 臨床成績: 1 日 2g (少数例で 1g) を筋注, または静注 (i.v. または d.i.) により, 2~7 日間投与した。慢性複雑性 UTI 21 例の総合成績は, UTI 薬効評価基準で 81.0% であった。このうち GNB のみの感染例 13 例では 100% の有効率を示した。淋疾 7 例では有効率 42.9%, 前立腺炎と副睾丸炎それぞれ 1 例は著効であった。

(3) 安全性: 自覚的副作用は全例に認めなかった。臨床検査値では, 肝機能値上昇 3 例, 白血球減少 1 例をみたがいずれも軽度で, 中止後, 元に復した。

(4) まとめ: Carumonam は, *Pseudomonas aeruginosa* や *Serratia marcescens* などを含む GNB による UTI に有効性の高い薬剤である。しかし, GPC を含む感染には効果が低い。淋疾にはあまり有効性が期待できない。安全性は, 同系の薬剤と比べて差のないものと考えられ, とくに問題はなかった。

I. はじめに

Carumonam (AMA-1080, 以下 CRMN) は, 近年武田薬品工業㈱で新しく開発された単環系抗生物質であるが (Fig. 1), 本剤の特徴は試験管内抗菌力と抗菌スペクトルにある。グラム陰性桿菌 (GNB) には腸内細菌群

や緑膿菌を含むほとんどの菌種に強い抗菌活性を示し, その力は cefoperazone (CPZ) を上回ると言われている¹⁾。しかし, グラム陽性球菌 (GPC) には抗菌活性はほとんど示さない。

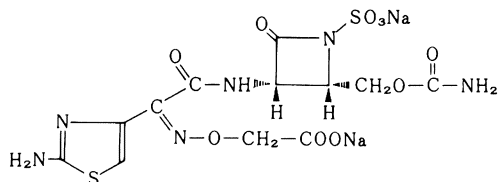
われわれは, こうした特徴をもった CRMN を尿路・尿道・性器感染症の治療に用い, 有効性と安全性について検討を行った。なお, 前立腺炎の治療の基礎的検討資料として, 本剤のヒト前立腺液 (human prostatic fluid, PF) への濃度移行を測定した。

対象と方法

1. PF への濃度移行

慢性前立腺炎の鎮静期にある患者 5 名に CRMN 1g を bolus 静注し, 1 時間後に前立腺マッサージを行って PF を採取した。同時に採血を行い, PF とともに血中濃度を測定した。測定方法は *Escherichia*

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



Disodium (+)-(Z)-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2S,3S)-2-(carbamoyloxymethyl)-4-oxo-1-sulfonato-3-azetidinyloxy]-2-oxoethylidene] amino]oxy] acetate

coli NIHJ 株を検定菌とした agar well 法を用い、標準曲線は血中濃度の場合にはヒト血清および 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) (1:1, v/v) 希釈、尿中濃度および PF 中濃度の場合には 0.1M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) 希釈によって作製した。

2. 臨床的検討

(1) 性別と年齢構成 (Table 1)

症例は合計 31 例である。年齢分布は 18 歳～85 歳までにわたっている。このうち 65 歳以上の高齢者は男女合わせて 13 例で、全体の 41.9% を占めた。性比では男性 21 例対女性 10 例で、男性は女性を上回った。

(2) 対象疾患と効果判定

31 例の内訳は、尿路感染症 (UTI) が 22 例、尿道炎 7 例、前立腺炎 1 例と急性副睾丸炎 1 例である。病型についてみると UTI 22 例は全て慢性複雑性 UTI (腎盂腎炎 8 例、膀胱炎 14 例) である。尿道炎 7 例

は全て男性の淋疾である。前立腺炎の 1 例は、急性細菌性であった (Table 2)。

効果判定は全例主治医により行った。UTI では症状、尿中白血球、尿中細菌の消長をもとに行い、淋菌性尿道炎では投薬後 2～3 日後に受診させ、症状、尿道分泌液中の白血球、淋菌の消長をもとに効果判定を行った。前立腺炎は前立腺液中の白血球および細菌の消長をもとに行い、副睾丸炎は副睾丸の圧痛、腫脹、自発痛等の消長によった。この他に UTI は UTI 薬効評価基準²⁾ による判定も行った。

(3) 投与方法・投与量・投与日数

投与方法は生食 20 ml に溶いて bolus 静注 (i.v.) するか、250～500 ml の点滴内容に溶いて、drip infusion (d.i.) によるか、0.5% メピバカイン 3 ml に溶いて臀部に筋注した。投与時間は、d.i. では 60～90 分かけて投与した。1 日投与量は、1 日 2 回 (数例では 1 日 1 回の場合もある。) を原則とした。投与期間は、淋疾、性器感染症などの外来治療例は 2～5 日間、UTI では 5 日間 (1 例では 3 日間) である。

(4) 検討事項

UTI に関しては、薬効評価の各項目について決められた日時に検査を施行した。尿道炎では症状、排膿について検討した。前立腺炎は前立腺圧出液 (EPS) 内の細菌の消長、白血球の動きと症状をみた。副睾丸炎では、局所の疼痛、腫脹、圧痛、発熱などの症状の観察を行った。

安全性の検討では、28 例について投与前後の末梢血、肝・腎機能検査を行い、本剤の影響による有無をみた。

本剤に対するアレルギーの事前検査は、皮内テストにより行い、陰性であることを確認した。全例患

Table 1 Sex and age distribution

Age	Sex		Total
	M	F	
15 ~ 24	2	2	4
25 ~ 34	3		3
35 ~ 44	2		2
45 ~ 54		1	1
55 ~ 64	5	3	8
65 ~ 74	3	3	6
75 ~ 84	5	1	6
85 ~	1		1
Total	21	10	31

Table 2 Applications of treatment with carumonam

No. and evaluation		No. of cases	Evaluated by	
			UTI	Dr.
Chronic complicated UTI	Pyelonephritis	8	8	8
	Cystitis	14	13	14
Gonococcal urethritis		7		7
Acute prostatitis		1		1
Acute epididymitis		1		1
Total		31	21	31

Table 3 Concentration of carumonam in human prostatic fluids (P.F.) at 1 hr after i.v. injection of 1g ($\mu\text{g/ml}$)

Case No.	P.F.	Serum	P.F./Serum
1	0.27	37.0	0.007
2	0.28	31.5	0.009
3	0.68	39.4	0.017
4	0.22	30.0	0.007
5	0.20	39.0	0.005
Mean	0.33	35.4	0.009
± SD	0.20	4.4	0.005

Table 4-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with carumonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriology*			Evaluation		Side effect	Remarks
			Underlying condition				Dose (g/day)	Route	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr.		
1	63	F	C. C. P.	Bladder tumor	+	G-5	1 × 2	d. i.	5	##	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	> 400 ≤ 0.025	Poor	Poor	None	
2	22	F	C. C. P.	Renal calculus	-	G-6	1 × 2	d. i.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> (-)	10 ⁵	0.78 0.025	Excellent	Excellent	None	
3	61	F	C. C. P.	Bladder tumor	-	G-3	1 × 2	d. i.	5	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.05	Moderate	Good	None	
4	60	M	C. C. P.	Renal calculus Ureteral calculus	-	G-3	1 × 2	d. i.	5	##	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵	0.1	Moderate	Good	None	
5	83	M	C. C. P.	B. P. H. Bladder diverticulum	-	G-6	1 × 2	d. i.	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. xylosum</i> (-)	10 ⁶		Moderate	Good	None	
6	23	F	C. C. P.	Contracted kidney	-	G-3	2 × 1	d. i.	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	0.05	Moderate	Good	None	
7	49	F	C. C. P.	Coral calculus Diabetes mellitus	-	G-6	1 × 2	d. i.	5	##	<i>E. coli</i> <i>Staphylococcus</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁷		Moderate	Good	ALP ↑	ALP (B:10.2 →A:23.4
8	66	F	C. C. P.	Hydronephrosis	-	G-6	1 × 1	i. m.	5	##	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁴		Poor	Poor	None	
9	75	F	C. C. C.	Urethral stricture	-	G-4	1 × 2	d. i.	5	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.025 > 100 > 100	Moderate	Good	None	
10	68	F	C. C. C.	Neurogenic bladder	+	G-5	1 × 2	d. i.	5	##	<i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	> 100 0.025	Poor	Fair	None	
11	82	M	C. C. C.	B. P. H.	+	G-5	1 × 2	d. i.	5	##	<i>P. vulgaris</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁴	0.025 0.78	Moderate	Good	GOT ↑ GPT ↑	GOT (B:29→A: 41→F:16) GPT (B:10→A: 71→F:17)
12	67	F	C. C. C.	Bladder tumor Diabetes mellitus	-	G-4	1 × 2	d. i.	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	3.13	Moderate	Good	None	

Table 4-2 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 (day)		Species	Count (/ml)	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr.		
13	78	M	C. C. C.	-	G-4	1 × 1	d. i.	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	1.56	Moderate	Good	None	
			B. P. H.													
14	66	M	C. C. C.	+	G-5	1 × 2	d. i.	5	#	<i>P. putida</i> <i>A. lwoffii</i>	10 ⁷		Moderate	Good	None	
			B. P. H.													
15	61	F	C. C. C.	-	G-4	1 × 2	d. i.	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	> 400	Poor	Poor	None	
			Bladder tumor													
16	80	M	C. C. C.	-	G-4	1 × 2	d. i.	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	None	
			B. P. H.													
17	70	M	C. C. C.	-	G-6	1 × 2	d. i.	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷		Moderate	Good	WBC ↓	WBC (B:4800 →A:2700 →F:3800)
			Neurogenic bladder													
18	64	M	C. C. C.	+	G-5	1 × 2	i. m.	5	#	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷		Moderate	Good	GOT ↑	Hepatoma GOT (B:107 →A:256 →F:116) GPT (B:172 →A:191 →F:134) ALP (B:151.2 →A:164 →F:153.8)
			Neurogenic bladder													
19	72	M	C. C. C.	-	G-4	1 × 2	i. m.	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Moderate	Good	None	
			B. P. H.													
20	62	M	C. C. C.	-	G-4	1 × 2	i. m.	5	#	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecium</i>	< 10 ³		Excellent	Excellent	None	
			Prostatic cancer													
21	85	M	C. C. C.	+	G-1	1 × 2	i. m.	3	#	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	1.56	—	Fair	None	
			B. P. H.													
22	75	M	C. C. C.	-	G-4	1 × 2	i. m.	5	±	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	> 100	Poor	Fair	None	
			B. P. H.													

* : Before

: After

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 4-3 Clinical summary of urethritis, bacterial prostatitis and epididymitis treated with carumonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Pain* ¹⁾	WBC* ¹⁾	Bacteria* ¹⁾		Dr's evaluation	Side effects
				Dose (g x /day)	Route	Duration (days)			Species	Count		
23	26	M	Gonococcal urethritis	1 x 1	i. v.	3	+	#	<i>N. gonorrhoeae</i>	#	Excellent	None
24	22	M	Gonococcal urethritis	2 x 1	d. i.	3	+	#	<i>N. gonorrhoeae</i>	#	Poor	None
25	18	M	Gonococcal urethritis	2 x 1	d. i.	2	+	#	<i>N. gonorrhoeae</i>	#	Fair	None
26	41	M	Gonococcal urethritis	1 x 1	i. m.	3	+	#	<i>N. gonorrhoeae</i>	#	Excellent	None
27	37	M	Gonococcal urethritis	2 x 1	i. m.	3	+	#	<i>N. gonorrhoeae</i>	#	Excellent	None
28	32	M	Gonococcal urethritis	2 x 1	i. m.	3	+	#	<i>N. gonorrhoeae</i>	#	Fair	None
29	32	M	Gonococcal urethritis	2 x 1	i. m.	3	+	#	<i>N. gonorrhoeae</i>	#	Fair	None
30	56	M	Acute bacterial prostatitis	1 x 2	d. i.	5	+	# ²⁾	<i>E. coli</i> ²⁾	10 ⁴	Excellent	None
31	57	M	Acute epididymitis	1 x 2	d. i.	4	+	# ³⁾	(-) ³⁾	-	Excellent	None
				1 x 1	d. i.	3	+	-	(-)	-	Excellent	None

* : Before G. P. R. : Gram positive rods
 * : After G. P. R. : Gram positive rods
¹⁾Specimen : Urethral discharge
²⁾Specimen : Expressed prostatic secretion
³⁾Specimen : Urine

Table 5 Overall clinical efficacy of carumonam in complicated UTI —All cases—

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	4	6	2
Decreased			1	1(4.8%)
Replaced	1	3		4(19.0%)
Unchanged			4	4(19.0%)
Efficacy on pyuria	5 (23.8%)	9 (42.9%)	7 (33.3%)	Case total 21
Excellent		4(19.0%)		Overall effectiveness rate 17/21(81.0%)
Moderate		13(61.9%)		
Poor (or Failed)		4(19.0%)		

Table 6 Overall clinical efficacy of carumonam classified by type of infection

—All cases—

Group		No. of (Percent cases of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	3(14.3%)		3		100.0%
	4th group (Lower UTI)	9(42.9%)	3	4	2	77.8%
	Sub total	12(57.1%)	3	7	2	83.3%
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	5(23.8%)		3	2	60.0%
	6th group (No catheter indwelt)	4(19.0%)	1	3		100.0%
	Sub total	9(42.9%)	1	6	2	77.8%
Total		21(100.0%)	4	13	4	81.0%

者の承諾をえて治療を行った。

II. 成績

1. PFへの濃度移行 (Table 3)

PFへは0.20~0.68 $\mu\text{g/ml}$ (平均0.33 \pm 0.20 $\mu\text{g/ml}$, n=5)であった。血中濃度は30.0~39.0 $\mu\text{g/ml}$ (平均35.4 \pm 4.4 $\mu\text{g/ml}$, n=5)であるから、PFと血中濃度の比は平均0.009で、およそ血中濃度の1%であった。

2. 臨床

(1) UTI 22例に対する臨床成績の一覧はTable 4に示した。UTI薬効評価基準に合致した21例の総合成績はTable 5である。総合有効率は21例中17例有効(著効4例, 19.0%, 有効13例, 61.9%)

で、有効率81.0%であった。膿尿に対する効果は、14例, 66.7%で細菌尿に対する効果は、13例, 61.9%であった。

病態疾患群別効果 (Table 6) では、単独菌感染症12例中10例, 83.3%の有効率で、複数菌感染症9例中7例, 77.8%で両群に差をみなかった。

細菌学的効果 (Table 7) は、GNB 10菌種24株中24株(100%)と高い除菌率であったが、GPCでは5菌種8株中3株(37.5%)と除菌効果が劣った。GNBについてみると、24株(*E. coli* 5株, *Klebsiella pneumoniae* 3株, *Serratia marcescens* 2株, *Pseudomonas aeruginosa* 6株などを含む)が全て除菌された。GPCでは *Enterococcus faecalis* が4株中3株が残存し、効果が劣った。

Table 7 Bacteriological response to carumonam in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	5	5(100.0%)	
<i>K. pneumoniae</i>	3	3(100.0%)	
<i>P. mirabilis</i>	3	3(100.0%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1(100.0%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1(100.0%)	
<i>E. agglomerans</i>	1	1(100.0%)	
<i>S. marcescens</i>	2	2(100.0%)	
<i>P. aeruginosa</i>	6	6(100.0%)	
<i>P. putida</i>	1	1(100.0%)	
<i>A. lwoffii</i>	1	1(100.0%)	
GNB total	24	24(100.0%)	
<i>S. aureus</i>	1	0	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100.0%)	
<i>S. xylosum</i>	1	1(100.0%)	
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	0	1
<i>E. faecalis</i>	4	1(25.0%)	3
GPC total	8	3(37.5%)	5
Total	32	27(84.4%)	5

投与後出現菌 (Table 8) は、GPC 4 種 11 株が検出された。主な菌種は *Staphylococcus epidermidis*, *E. faecalis*, *Enterococcus faecium* などである。

Table 9 は臨床効果と細菌に対する効果の関連を解析したものである。著効の 3 例では GNB 感染例が 3 例あり、治療後いずれも除菌された。有効の 13 例は GNB 感染 10 例中 GNB は全て除菌されたが、新たに GPC 6 株が出現した。GNB と GPC の複数菌感染 3 例では、GNB 3 株と GPC 2 株が除菌されたが GPC 1 株が存続した。無効 5 例では 5 例がいずれも GPC 単独または GPC と GNB の複数菌感染であって、全例で GPC が存続した。

Table 10 は 21 症例のうち、治療前に GPC を含まない GNB 感染例だけの 13 例に対する総合成績を示したものである。13 例中 13 例(著効 3 例, 有効 10 例) で有効率は 100% と高い成績を得た。

Table 11 は、この 13 例の成績を病態疾患群別にみたものである。単独菌感染例では 9 例中 9 例, 100%, 複数菌感染でも 4 例中 4 例, 100% の有効率であ

Table 8 Strains appearing after carumonam treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>S. aureus</i>	1 (9.1%)
<i>S. epidermidis</i>	3 (27.3%)
<i>E. faecalis</i>	4 (36.4%)
<i>E. faecium</i>	3 (27.3%)
Total	11 (100.0%)

った。

(2) 尿道炎: 7 例の淋疾に対する効果は著効 3 例, やや有効 3 例, 無効 1 例で, 有効率 42.9% であった。やや有効と判定した例は、症状は消失したものの膿球の残存があり、1 部では淋菌がなお存続した。全体として効果が劣る結果であった。

(3) 前立腺炎と副睾丸炎: 前立腺炎の 1 例は EPS から *E. coli* が 10^4 /ml 検出された急性型であった。2 g, 5 日間の治療で、症状、白血球数、細菌全てが陰性化し有効であった。急性副睾丸炎の 1 例では 2 g, 4 日, 次いで 1 g 3 日の治療で、軽い圧痛を除いて他の臨床症状は全て消失し、著効と判定した。

(4) 主治医による効果判定 (Table 12): 全症例 31 例に対する効果は有効率 67.7% で、その内容は著効 8 例, 有効 13 例, やや有効 6 例, 無効 4 例であった。

(5) 安全性 (Table 13, 14): 自覚的副作用は全例において認めなかった。とくに今回筋注例 8 例で、筋注時の忍容性をみたが、全てに異常をみなかった。

臨床検査値は 28 例で検討した。本剤によると思われる検査値異常は、肝機能に 3 例, 末梢血に 1 例であった。肝機能値に異常がみた 3 例は ALP 上昇 1 例, GOT, GPT 上昇 1 例と GOT, GPT, ALP 上昇 1 例であった。このうち 1 例は原発性肝癌を合併した例である。いずれも上昇幅は小さく、2 例の治療後の検査では元の値に復していた。末梢血では白血球が 4,800 から 2,700 に軽度減少した例がある。中止後 7 日間で 3,800 に復した。

III. 考 察

Carumonam の PF への移行は、1 g 投与後 1 時間で平均 $0.33 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ であった。この値は血中濃度の約 1% であり⁹⁾、値としては低い。一般に β -lactam 系抗生物質の PF 内移行も、血中濃度の数%

Table 9 Analysis of cases in bacteriological response

Excellent					
Before treatment			After treatment		
Species	Type	Number	Species	Response	Number
GNB	Mono	2	GNB	Eradicated Persisted Appeared	2
			GPC	Appeared	
	Poly	1	GNB	Eradicated Persisted Appeared	1
			GPC	Appeared	
GPC	Mono		GNB	Appeared	
			GPC	Eradicated Persisted Appeared	
	Poly		GNB	Appeared	
			GPC	Eradicated Persisted Appeared	
GNB + GPC	-		GNB	Eradicated Persisted Appeared	
			GPC	Eradicated Persisted Appeared	
Total		3			

Moderate					
Before treatment			After treatment		
Species	Type	Number	Species	Response	Number
GNB	Mono	7	GNB	Eradicated Persisted Appeared	7
			GPC	Appeared	5
	Poly	3	GNB	Eradicated Persisted Appeared	3
			GPC	Appeared	1
GPC	Mono		GNB	Appeared	
			GPC	Eradicated Persisted Appeared	
	Poly		GNB	Appeared	
			GPC	Eradicated Persisted Appeared	
GNB + GPC	-	3	GNB	Eradicated Persisted Appeared	3
			GPC	Eradicated Persisted Appeared	2 1
Total		13			

Poor					
Before treatment			After treatment		
Species	Type	Number	Species	Response	Number
GNB	Mono		GNB	Eradicated Persisted Appeared	
			GPC	Appeared	
	Poly		GNB	Eradicated Persisted Appeared	
			GPC	Appeared	
GPC	Mono	2	GNB	Appeared	
			GPC	Eradicated Persisted Appeared	2
	Poly		GNB	Appeared	
			GPC	Eradicated Persisted Appeared	
GNB + GPC	-	3	GNB	Eradicated Persisted Appeared	3
			GPC	Eradicated Persisted Appeared	3
Total		5			

であるので本剤の移行はこれなどの薬剤と同様のレベルであると考えられる。本剤と類縁の抗菌剤である aztreonam では、2g 投与で平均 $1.29 \mu\text{g/ml}$ であるから、投与量の差を考慮しても多少本剤の移行が低いことがうかがわれる⁴⁾。しかし、血中濃度との対比では大きな差はみられなかった。本剤は、細菌性前立腺炎の主な菌種である *E. coli* に対する MIC が $0.05 \mu\text{g/ml}$ にピークがあるので、こうした感染には有効であることが示唆される。実際に1例の *E. coli* による前立腺炎では2g、5日間の治療で著効であった。しかし、GPCを含む感染には効果が期待できない。

臨床的に慢性複雑性UTI 21例での効果をみると、総合で81.0%の高い有効率を得た。この成績をさらにGNBだけの感染例についてみれば、13例中13例、100%とさらに高い有効率であった。このことは本剤の *in vitro* における抗菌活性がGNBに対してきわめて強いものの、GPCには弱いことを臨床的に裏付けている結果である。本剤のもっとも特徴とすべき点は、こうしたGNBによる感染に対して優れた成績を示すことである。とくに *P. aeruginosa*, *S. marcescens* などのGNBに対して、治療効果が優

Table 10 Overall clinical efficacy of carumonam in complicated UTI —GNB only cases—

	Pyuria				
Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		3	5	1	9 (69.2%)
Decreased					
Replaced		1	3		4 (30.8%)
Unchanged					
Efficacy on pyuria		4 (30.8%)	8 (61.5%)	1 (7.7%)	Case total 13
	Excellent	3 (23.1%)		Overall effectiveness rate 13/13 (100%)	
	Moderate	10 (76.9%)			
	Poor (or Failed)				

Table 11 Overall clinical efficacy of carumonam classified by type of infection —GNB only cases—

Group		No. of (Percent) cases (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	3 (23.1%)		3		100%
	4th group (Lower UTI)	6 (46.2%)	2	4		100%
	Sub total	9 (69.2%)	2	7		100%
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (15.4%)		2		100%
	6th group (No catheter indwelt)	2 (15.4%)	1	1		100%
	Sub total	4 (30.8%)	1	3		100%
Total		13 (100.0%)	3	10		100%

Table 12 Overall clinical efficacy evaluated by doctor

Disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Chronic complicated UTI	22	3	13	3	3	72.7%
Gonococcal urethritis	7	3		3	1	42.9%
Acute prostatitis	1	1				100%
Acute epididymitis	1	1				100%
Total	31	8	13	6	4	64.5%

Table 13-1 Laboratory findings before and after administration of carumonam

No.	Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Neutro. (%)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	ALP (K.A.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	431	13.2	38.6	6300						18.5	9	6	4.7	8	0.7
	After	440	13.5	38.6	6400						15.6	20	7	4.4	8	0.6
2	Before	375	10.8	32.6	12300	78	0	0	17	5	29.3	16	16	10.5	23	1.5
	After	342	9.7	30.0	8000						38.5	10	23	11.7	12	1.2
3	Before	405	13.4	39.5	6100	79	0	0	16	5	8.4	20	8	7.1	25	1.2
	After	386	12.6	37.3	6800	61	3	0	26	10	9.4	19	8	6.6	14	1.0
4	Before	489	14.3	42.1	4700						18.6	22	17	5.8	9	0.6
	After	502	14.4	42.6	5600	41	3	2	47	7	21.5	21	16	5.0	10	0.7
5	Before	406	10.7	31.3	16600	85	0	1	8	6	26.1	14	9	10.2	12	1.3
	After	343	9.0	26.9	7200	76	1	0	18	5	25.3	13	27	23.4	8	0.8
6	Before	402	12.3	35.4	14100	89	0	0	7	4	12.3	20	10	3.7	21	0.8
	After	409	12.6	36.4	5400						18.2	16	8	4.3	22	0.8
7	Before	444	14.1	41.6	5600	64	2	0	30	4	14.0	14	15	6.7	19	0.6
	After	419	14.1	36.9	4400	67	3	1	26	3	16.0	13	11	6.2	16	0.7
8	Before	365	11.8	37.1	4800						12.2	20	12	471*	12	0.7
	After	379	12.3	39.2	5200						12.6	22	13	432*	10	0.7
9	Before	472	13.7	41.4	7400	71	0	0	24	5	19.7	29	10	5.2	18	0.9
	After	398	11.6	34.6	6700	67	3	1	28	1	17.9	41	71	3.8	19	0.6
10	Before	450	13.6	41.5	8600	47	12	2	35	4	17.6	19	13	4.4	15	0.8
	After	469	14.2	42.9	13100	47	8	0	41	4	19.2	15	20	3.9	21	0.9

* : IU

Table 13-2 Laboratory findings before and after administration of carumonam

No.	Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Neutro. (%)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	ALP (K. A.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
11	Before	469	14.5	43.3	11100	75	0	1	19	5	30.4	12	5	13.3	14	0.7
	After	430	13.6	39.9	8000	57	2	0	37	4	31.7	11	3	12.3	15	0.7
12	Before	440	13.8	40.5	11000	78	0	1	13	8	28.3	17	11	8.6	14	1.1
	After	391	12.4	36.0	8100	66	0	5	24	5	22.1	11	8	6.8	13	1.6
13	Before	410	11.9	35.6	5700	59	1	1	33	6	28.7	23	11	6.3	23	1.1
	After	383	11.1	33.6	5100	63	3	0	29	5	23.6	22	17	6.4	16	1.1
14	Before	365	11.4	37.4	12500	87	1	1	8	3	13.6	19	7	10.3	33	2.6
	After	334	11.4	32.0	7300	65	1	4	22	8	19.0	11	5	8.2	27	2.1
15	Before	448	12.6	39.8	4800						19.3	16	8	137*	12	0.9
	After	426	11.6	38.2	2700						19.5	21	12	143*	11	0.8
16	Before	358	9.8	29.5	10500	83	0	2	11	4	31.7	107	172	151.2	27	1.9
	After	317	8.6	26.6	7500	83	2	1	11	3	22.7	256	191	164.0	29	1.8
17	Before	395	12.6	37.7	9900	92	0	1	5	2	9.9	8	7	6.6	16	0.9
	After	357	11.5	33.7	4100	76	0	1	15	8	9.1	16	8	5.8	11	0.7
18	Before	348	12.4	38.3	7300	62	1	0	32	5	13.3	16	8	4.5	15	0.9
	After	362	13.2	40.0	9500	74	0	0	23	3	15.7	19	10	4.5	18	0.8
19	Before	389	11.8	34.3	6300	86	0	0	10	4	18.3	14	6		6.6	0.8
	After	376	10.9	33.1	5900	76	1	0	21	2	30.2	12	5		13.8	0.9
20	Before	394	12.1	35.9	5600	66	5	1	27	1	23.7	6	3		16.9	0.8
	After	387	12.1	35.6	5700	58	4	2	32	4	31.5	9	3		14.7	0.8

* : IU

Table 13-3 Laboratory findings before and after administration of carumonam

No.	Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Neutro. (%)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	ALP (K.A.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
21	Before	435	13.0	39.2	6100	72	0	0	27	1	22.8	11	7	7.4	16	0.6
	After	440	13.4	39.6	4500	47	3	2	40	8	26.0	14	7	7.2	16	0.5
22	Before	474	42.0	14.5	5900						23.1	15	9	7.7	15	0.7
	After	490	15.0	44.8	7000						29.1	13	10		14	0.8
23	Before	507	15.9	47.2	12200	82	0	0	14	4	18.1	21	23	7.8	11	1.0
	After	498	15.4	46.0	11100	76	1	0	18	5	17.3	19	19	7.6	12	0.9
24	Before	481	16.1	48.1	9700	79	0	0	15	6	27.1	35	50	8.5		
	After	470	15.9	47.1	7600	63	0	4	29	4	24.5	26	47	8.1	9	0.9
25	Before	461	14.7	45.6	9100	70	3	0	18	9	16.5	16	11	6.2	12	0.8
	After	419	13.7	39.6	7700	65	3	1	23	8	19.9	16	11	6.3	8	1.0
26	Before	483	15.1	44.7	8600	70	0	1	24	5	17.0	16	17	5.4	11	1.0
	After	472	14.6	43.4	5500	53	3	1	38	5	20.7	22	16	4.8	14	1.0
27	Before	456	14.7	43.1	8400	66	1	0	21	4	19.1	9	5	6.1	10	1.1
	After	431	13.4	42.1	5500	46	1	3	48	2	25.0	9	4	6.9	15	1.2
28	Before	460	16.9	47.8	23000	84	0	0	12	4	14.7	14	13	10.0	20	1.2
	After	402	13.7	40.6	5300	38	3	0	52	7	21.8	18	17	7.0	13	1.1

Table 14 Clinical abnormal values

No.	Item	Follow up	Relation to drug	Remarks	Rate of incidence
7	ALP 10.2 →23.4		Possible		4/28 (14.3%)
11	GOT 29 →41	16 (33 days)	Possible		
	GPT 10 →71	17 (33 days)	Possible		
17	WBC 4800 →2700	3800 (7 days)	Probable		
18	GOT 107 →256	116 (10 days)	Possible	Hepatoma	
	GPT 172 →191	134 (10 days)	Possible		
	ALP 151.2→164.0	153.8(10 days)	Possible		

れていることである。しかし、GPCには抗菌活性が劣るので、治療前に起炎菌を明らかにしておくことが重要である。この時に、GPCが単独で検出された場合は、他剤による治療を選択すべきである。ただし、複数菌感染でGPCが含まれていても、起炎菌の主体がGNBである場合には、本剤を用いてよく、症例によってはGPCに抗菌活性を示す抗菌剤との併用が有用と思われる。今回の検討から明らかなように、投与後出現菌はほとんどがGPCである。この場合、判定としては無効としているが、下部尿路におけるGPCの残存、出現は臨床的にあまり大きな問題とはならないのが通例である。

投与量については1日2gが標準であるが、MICがやや高い細菌による感染例では4~6gの増量が可能であると思われる。

淋疾に対する効果は総じて42.9%と低い有効率にとどまった。これは本剤の淋菌に対する抗菌力が劣るものと考えられる。

前立腺炎には、前述したように起炎菌がGNBによるものなら、有効性が期待できる。副睾丸炎はわずか1例で著効であったが、さらに症例を重ねて検討する必要がある。

安全性については、全例自覚的副作用がなく、8例の筋注例でも忍容性についてもとくに問題がなかった。単環系の抗菌剤のメリットとしては、GPCや嫌気性菌に対して抗菌活性が劣るので腸管内フローラに与える影響が広範囲スペクトル抗菌剤と比べて少なく、したがって、消化器異常の発生頻度が少ないことがあげられている。われわれの今回の31例の検討でもこうした異常を認められなかった。この他

に、単環系の抗菌剤は既存の β -lactam剤とのcross allergyが少ないことから、アレルギー発症が少ないことが示唆されている。こうした副作用も認められなかったことは、本剤の有用性をさらに意義づける1つであろうと思われる。

臨床検査値では主として、肝機能値の一時的軽度上昇例があげられるが、既存の同系剤と比べて問題ないように思われた。

Carumonamは、既存、既開発の β -lactam系剤のうち、GNBに対してもっとも強い切れ味を示す抗菌剤の1つであると評価でき、安全性にもとくに問題のない薬剤と考えられた。

文 献

- 1) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONOGLI, K. YUKISHIGE & M. KUNO: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of carumonam (AMA-1080), a new N-sulfonated monocyclic β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 821~827, 1985
- 2) UTI研究会(代表 大越正秋, 河村信夫): UTI(尿路感染症)薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 大越正秋: 尿性器感染症。医典社
- 4) 鈴木恵三, 他(5施設): Azthreonam (SQ 26, 776)の尿路性器感染症に対する臨床的検討とヒト前立腺液の薬剤移行。Chemotherapy 33(S-1): 729~756, 1985
- 5) 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
- 6) 21th ICAAC, A round table discussions "AZACTAM", Chiacago, 1981
- 7) 山本俊夫, 他: Carumonamの臨床第一相試験。Chemotherapy 35(S-2): 216~233, 1987

DIFFUSION OF A NEW MONOBACTAM ANTIBIOTIC
CARUMONAM INTO HUMAN PROSTATIC FLUIDS
AND CLINICAL EFFICACY IN UROGENITAL INFECTIONS

KEIZO SUZUKI and KATSUO TAKANASHI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital, Hiratsuka, Kanagawa

YORIO NAIDE, TADASHI OGAWA, HIDEKI TAMAI
and MASANORI YANAOKA

Department of Urology, Fujita Gakuen University
School of Medicine, Toyooka, Aichi

ICHIRO NAGAKUBO and ISAO HIRANO

Department of Urology, Tachikawa Hospital, Tachikawa, Tokyo

We measured the diffusion of a new monobactam antibiotic carumonam into human prostatic fluid, and administered the drug clinically to 31 patients with urogenital infections to evaluate its efficacy and safety.

(1) Diffusion into prostatic fluids and its concentration: Intravenous injection of 1 g of carumonam was followed by the detection of the drug in the prostatic fluid at a level of 0.20~0.68 $\mu\text{g/ml}$ (a mean of $0.03 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$; $n=5$) at 1 h, with a prostatic fluid: blood concentration ratio of 0.01 (1%).

(2) Clinical results: The patients were treated with 2 g daily (a few cases with 1 g) by i. m. or i. v. injection for 2~7 days. The overall result of the treatment of 21 patients with chronic complicated urinary tract infection, assessed by the Japanese UTI Committee's criteria, gave a response rate of 81.0%, although the treatment of infection caused by Gram-negative bacilli gave only a response rate of 100% in 13 of these. In 7 patients with gonorrhea the response rate was 42.9%. In one patient with prostatitis and another with epididymitis, response was excellent.

(3) Safety: No subjective side effects were observed in any patient. Laboratory studies revealed elevation of liver function in 3 patients and leukopenia in 1 patient.

These values were mild, however, and normalized with discontinuation of the drug.

(4) Summary: Carumonam proved very effective in treating UTI's infected by Gram-negative rods, including *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, etc., but poorly effective against infections with Gram-positive cocci. It was also not so effective against gonorrhea. The drug appeared comparable in clinical safety to other relative compounds, posing no particular problems,