

泌尿器科領域における Carumonam の臨床使用経験

太田信隆・丸山正明・三橋 孝・鈴木明彦・中原正男
北川元昭・神林知幸・鈴木和雄・田島 惇・阿曾佳郎

浜松医科大学泌尿器科学教室

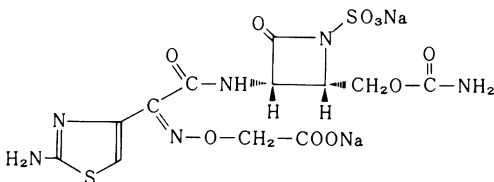
(主任：阿曾佳郎教授)

Carumonam を急性単純性腎盂腎炎 4 例、複雑性尿路感染症 11 例に投与し、その効果を検討した。UTI 薬効評価基準による総合有効率は、急性単純性腎盂腎炎では評価可能症例は 1 例のみで著効、複雑性尿路感染症では評価可能 10 例中 8 例が著効または有効で、総合有効率 80.0% であった。自他覚的副作用はなく、臨床検査値については 14 例中 1 例に GPT, ALP の上昇、他の 1 例に血清カリウムの上昇を認めたが、軽度かつ一過性のものであった。

はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は新しく開発された β -ラクタム系抗生物質であり、Fig. 1 に示す化学構造を有するモノバクタムである¹⁾。本剤の特徴は、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を持ち、また各種 β -ラクタマーゼにたいしきわめて安定なことである。反面、グラム陽性菌および嫌気性菌に対する抗菌力は弱く、きわめて特徴的な抗菌スペクトルを有している。本剤は腎によく移行し、大部分は未変化体のまま尿中に排泄され、その血中半減期は 1.32~1.53 時間である。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



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

今回われわれは、CRMN を臨床的に投与する機会を得、急性単純性腎盂腎炎および複雑性尿路感染症に使用し、その安全性と有効性について検討したので報告する。

検討方法

1) 対象

浜松医科大学泌尿器科およびその関連施設に入院中の患者で、急性単純性腎盂腎炎 4 例、および尿路に基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症 11 例の計 15 例について検討を行った。

急性単純性腎盂腎炎の 4 例は全例女性で、年齢は 16 歳から 55 歳までであった。複雑性尿路感染症 11 例については、性別は男 5 例、女 6 例、年齢は 24 歳から 88 歳までで、尿路感染症の内訳は、腎盂腎炎 7 例、膀胱炎 4 例である。基礎疾患は、尿路結石 6 例、前立腺肥大症 3 例、腎腫瘍 1 例、神経因性膀胱 1 例である。なお、投与前における本剤の皮内反応テストでは全例陰性であった。

2) 投与方法

投与方法は、CRMN を 1 回 1~2 g、1 日 1~2 回点滴静注し、5 日間投与を原則とした。本臨床効果に影響すると思われる他の抗生剤、抗炎症剤、鎮痛・解熱剤、 γ -グロブリン製剤などは併用しなかった。

3) 効果判定

臨床判定は、UTI 薬効評価基準(第 2 版)^{2,3)} およびその追加暫定案⁴⁾ に準じて判定した。また主治医判定は、膿尿、細菌尿、発熱、排尿痛などの自他覚的臨床症状を勘案し、著効、有効、やや有効、および無効の 4 段階に分類した。なお、副作用の検討は全 15 例について行った。

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with carumonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Pyuria	Bacteria		Evaluation		Side effects	Re- marks
				Daily does (g)	Route	Duration (days)		Species	Count	UTI	Dr.		
1	16	F	A. U. P.	1×2	IVD	7	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	Good	—	—
							—	—	—				
2	55	F	A. U. P.	1×2	IVD	10	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	/	Good	—	—
							—	—	—				
3	36	F	A. U. P.	2×2	IVD	7	±	—	—	/	Excellent	—	—
							—	<i>S. epid.</i>	10 ³				
4	24	F	A. U. P.	1×2 1.5×2 2×2	IVD	1 4 2	±	<i>S. epid.</i>	10 ³ ↓	/	Poor	—	—
							—	<i>S. epid.</i>	10 ³ ↓				
							—	<i>S. epid.</i>	10 ³ ↓				

A. U. P.: Acute uncomplicated pyelonephritis

Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with carumonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Re- marks
						Daily dose (g)	Duration (days)		Species	Count	UTI	Dr.		
1	36	F	C. C. P.	—	G-3	1×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Moderate	Good	—	—
			lt. Ureteral stone					±	—	—				
2	49	F	C. C. C.	—	G-4	1×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Moderate	Fair	—	—
			Renal tumor					+	—	—				
3	55	M	C. C. P.	—	/	1×2	5	±	<i>S. epid.</i>	10 ³	/	Good	—	—
			lt. Renal stone					—	—	—				
4	48	F	C. C. P.	—	G-3	2×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	Good	—	—
			rt. Renal stone					—	—	—				
5	32	F	C. C. P.	+	G-1	2×2	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Moderate	Fair	—	GPT↑ ALP↑
			lt. Ureteral stone					(Kidney)	±	<i>E. faecalis</i>				
6	59	M	C. C. C.	—	G-4	1×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Moderate	Excellent	—	—
			B. P. H.					±	—	—				
7	77	M	C. C. P.	+	G-5	1×2	5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	Moderate	Good	—	—
			B. P. H.					(Urethra)	+	—				
8	79	M	C. C. C.	—	G-4	1×2	5	+	<i>Citrobacter</i>	10 ⁵	Moderate	Good	—	—
			B. P. H.					±	Yeast	10 ³ ↓				
9	41	F	C. C. P.	—	G-6	1×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Poor	Good	—	—
			bil. Renal stone					+	<i>Acinetob.</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵				
10	88	M	C. C. C.	+	G-1	1×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Poor	Good	—	—
			Neurogenic bladder					(Urethra)	+	<i>E. faecalis</i>				
11	24	F	C. C. P.	—	G-3	1×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Moderate	Excellent	—	Serum K↑
			bil. Renal stone					+	<i>S. epid.</i>	10 ³ ↓				

* Before treatment
* After treatment** UTI: Criteria by the committee of UTI
Dr.: Dr's evaluationC. C. C.: Chronic complicated cystitis
C. C. P.: Chronic complicated pyelonephritis
B. P. H.: Benign prostatic hypertrophy

Table 3 Overall clinical efficacy of carumonam in complicated UTI

	Pyuria				
Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1	4	2	7 (70.0%)
Decreased					
Replaced			1	1	2 (20.0%)
Unchanged				1	1 (10.0%)
Efficacy on pyuria		1 (10.0%)	5 (50.0%)	4 (40.0%)	Case total 10
	Excellent	1		Overall effectiveness rate 8/10 (80.0%)	
	Moderate	7			
	Poor (or Failed)	2			

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

Group		No. of (Percent) patients (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (20%)		1	1	50 %
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	3rd group (Upper UTI)	3 (30%)	1	2		100 %
	4th group (Lower UTI)	3 (30%)		3		100 %
	Sub total	8 (80%)	1	6	1	87.5%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (10%)		1		100 %
	6th group (Catheter not indwelt)	1 (10%)			1	0 %
	Sub total	2 (20%)		1	1	50 %
Total		10 (100%)	1	7	2	80.0%

Table 5 Bacteriological response to carumonam in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)	
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1 (100%)	
Total	14	13 (93%)	1

Tabl 6 Strains appearing after carumonam treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>E. faecalis</i>	2 (40%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (20%)
Yeast	2 (40%)
Total	5 (100%)

成 績

1) 急性単純性腎盂腎炎

急性単純性腎盂腎炎 4例の一覧を Table 1 に示す。このうち Case 1 でのみ UTI 薬効評価基準による判定が可能で著効であった。主治医判定では著効 1 例、有効 2 例、無効 1 例で、有効以上は 4 例中 3 例 (75%) であった。なお無効の 1 例は治療前・後とも尿中から *Staphylococcus epidermidis* が分離されていた。

2) 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症 11 例の症例一覧を Table 2 に示す。UTI 薬効評価基準の患者条件を満たしたのは 10 例であった。これらの総合臨床効果を Table 3 に示す。細菌尿に対する効果は、陰性化 7 例 (70.0%)、菌交代 2 例 (20.0%)、不変 1 例 (10.0%) であった。膿尿に対する効果は、正常化 1 例 (10.0%)、改善 5 例 (50.0%)、不変 4 例 (40.0%) で、正常化と改善を合わせた改善率は 60.0% であった。膿尿、細菌尿を指標とした総合臨床効果は、著効 1 例、有効 7 例、無効 2 例で、著効と有効を合わせた有効率は 80.0% であった。

UTI 薬効評価基準に従い分類した、病態群別の臨床効果を Table 4 に示す。単独菌感染群 8 例の有効率は 87.5% であるのに対し、複数菌感染群 2 例では 50.0% であった。

次に細菌学的効果についてみると、Table 5 のごとく、14 株の細菌が治療前に分離され、2 株はグラム陽性菌、他はグラム陰性菌であった。このうち、菌の存続が見られたのは、*Enterococcus faecalis* の 1 株のみであり、全体の除菌率は 93% であった。

投与後出現菌は Table 6 のごとく 5 株見られ、うち 3 株は *E. faecalis*, *S. epidermidis* のグラム陽性菌で、Yeast が 2 株見られた。

主治医判定では、11 例中、著効 2 例、有効 7 例、や

Table 7 Laboratory finding of uncomplicated UTI cases treated with carumonam

Case No.	Time	WBC (/mm ³)	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	Co (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	Before	8,600	444	14.0	42.8	18.8	0	10	7	59	10	1.0	142	4.2	102
	After	4,500	444	13.9	42.0	23.6	0	12	8	54	11	0.9	141	4.7	101
2	Before	10,300	454	13.6	41.5	21.9	1	13	9	45	13	0.8	138	3.8	100
	After	4,200	415	12.5	38.0	31.0	0	20	15	38	21	1.0	143	4.1	101
3	Before	5,500	504	15.8	45.6	18.7	1	29	23	47	7	0.8	136	4.1	97
	After	4,900	497	15.1	43.0	19.2	2	13	19	45	7	0.7	138	4.3	98
4	Before	3,200	415	12.6	36.6	16.0	1	11	5	37	2	1.0	134	4.3	101
	After	4,400	420	12.8	36.3	21.0	1	20	9	41	6	0.9	136	5.3	101

や有効2例で、有効以上は9例(81.8%)であった。

副 作 用

CRMNは15例に投与されたが、自覚的副作用は1例も見られなかった。本剤投与前後の臨床検査値の変動は2例に見られた(Table7, 8)。すなわち複雑性尿路感染症のCase5でGPTおよびALPの軽度の上昇を見たが、本剤投与中止後正常に復した。また同じくCase11では血清カリウムの軽度上昇が観察されたが一過性であった。

考 察

CRMNはグラム陰性菌に強い抗菌力を示すが、グラム陽性菌に対する抗菌力は弱く、このため、対象とする感染症の起炎菌がグラム陰性菌であることを確認してから用いる必要があり、かつグラム陰性菌による感染症であっても、グラム陽性菌への菌交代現象が出現しやすいことに留意しなくてはならない。今回の我々の検討では、複雑性尿路感染症に対するUTI判定で総合有効率80.0%と良好なものであったが、これは起炎菌14菌株中グラム陰性菌が12株と多数を占めていたことが要因としてあげられ、UTI薬効評価基準で無効と判定された2症例は、本剤投与後グラム陽性菌が存続または交代菌として見られたことから投与対象の適切な選択が重

要であると考えられた。

本剤の持つ、グラム陰性菌に対する強い抗菌力は十分評価されるべきであり、我々の検討でも、投与前に見られた12株のグラム陰性菌は全株消失と、良好な成績をおさめており、本剤の投与対象および投与方法に十分な考慮がはらわれれば、本剤の有用性はきわめて高いものであると考えられた。

本剤の安全性については、今回投与を行った15症例について自覚的副作用は1例も見られず、1例にGPT、ALP値の変動が見られたが、本剤投与終了後正常化し、他の1例の血清カリウム値の変動も軽度であった。

以上、急性単純性腎盂腎炎ならびに複雑性尿路感染症にCRMNを使用した結果、本剤の有効性、安全性が確認され、泌尿器科領域において有用な抗生物質であると考えられた。

文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会西日本部総会, 新薬シンポジウムII, Carumonam (AMA-1080). 大阪, 1985
- 2) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第2版). Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 3) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第2版)補遺. Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 4) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準, 追加暫定案, 1982

CARUMONAM IN THE UROLOGICAL FIELD

NOBUTAKA OHTA, MASAOKI MARUYAMA, TAKASHI MITSUHASHI
AKIHIKO SUZUKI, MASAO NAKAHARA, MOTOAKI KITAGAWA
TOMOYUKI KANBAYASHI, KAZUO SUZUKI, ATSUSHI TAJIMA
and YOSHIO ASO

Department of Urology, Hamamatsu University, School of Medicine, Hamamathu, Shizuoka
(Chairman: Professor Yoshio Aso)

The clinical effect of carumonam, a newly developed monobactam antibiotic, was studied in 4 patients with acute uncomplicated pyelonephritis and in 11 patients with complicated urinary tract infections.

Carumonam was administered by i.v. drip infusion at a dose of 1~2 g once or twice daily. One patient with acute uncomplicated pyelonephritis and 10 patients with complicated urinary tract infection were evaluated by the criteria of the Japanese UTI Committee. The clinical effect of carumonam on one patient with acute uncomplicated pyelonephritis was excellent. On patients with complicated urinary tract infection, clinical effects were excellent in one case, moderate in 7 and poor in 2 cases, and the overall clinical efficacy rate was 80.0%.

During the treatment, transient elevation of GPT and ALP was observed in one patient and slight elevation of serum K in another.