

新規系統の抗生剤 Carumonam の 抗菌力、血液透析患者における動態 および尿路感染症に対する臨床評価

斎藤昭弘・原田吉将・山羽正義・加藤直樹
兼松 稔・栗山 学・坂 義人・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

武田明久・藤広 茂・土井達朗

岐阜市民病院泌尿器科

新しいモノバクタム系薬剤である carumonam (CRMN, AMA-1080) について基礎的ならびに臨床的検討を加えた結果、次のような結論を得た。

1. 標準株 16 株に対する本剤の抗菌力は、グラム陽性菌には抗菌力を示さなかったが、グラム陰性菌に優れた抗菌力を示した。尿路感染症由来の *Citrobacter* spp. 12 株, *Serratia marcescens* 29 株, *Proteus vulgaris* 7 株, *Morganella morganii* 25 株の 90% が、それぞれ 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止された。

2. 血液透析療法施行中の慢性腎不全患者における本剤 0.5 g, 1 g 静注 2 日後の血中濃度はそれぞれ 4.9 $\mu\text{g/ml}$, 16.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、この値は腎機能正常者における 4 時間値および 2 時間値にほぼ相当する値であった。ひき続き 5 時間の血液透析施行直前に、本剤 0.5 g および 1 g を追加静注したところ、透析終了時の血中濃度はそれぞれ 25.9 $\mu\text{g/ml}$, 34.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。以上の結果より、こうした病態の患者に対しては、慎重に投与スケジュールを決定すべきものと考えられる。

3. 複雑性尿路感染症 19 例に対する総合臨床効果は、著効例はみられなかったが有効例が 9 例にみられ総合有効率は 47% であった。膿尿に対する効果は、正常化 1 例 (5%), 改善 3 例 (16%), 不変 15 例 (79%) であった。細菌尿に対する効果は、陰性化 5 例 (26%), 減少 4 例 (21%), 菌交代 4 例 (21%), 不変 6 例 (32%) であった。

複雑性尿路感染症 19 例から分離された細菌は 35 株で、このうち 22 株 (63%) が投与後に消失した。グラム陰性桿菌の消失率は 67% (20/30) であったが、グラム陽性菌の消失率は 40% (2/5) と低率であった。

4. 自覚的副作用は 1 例も認めなかった。23 例中 6 例に臨床検査値の悪化が認められたが、おそらく本剤の投与には関係がないと考えられる。

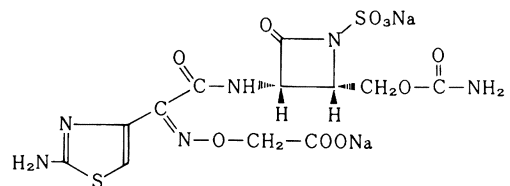
以上の成績から、本剤はグラム陰性桿菌による尿路感染症に対して有効であり、かつ安全であると考えられる。

結 言

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は、武田薬品工業株式会社によって開発された新しい系統の薬剤で、単環性 β -lactam 抗生物質 sulfazecin の基本骨格を化学修飾して得られたものである (Fig. 1) 。

本剤は、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対しては既存の β -lactam 系注射剤に比し強い抗菌

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



力を示し、各種 β -lactamase に対してもきわめて安定である。さらに β -lactamase の誘導もきわめて低いなどの優れた特徴を有するが、グラム陽性菌に対する抗菌力は弱いとされている^{2,3)}。

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また尿中排泄率が良く、本剤投与8時間後までに約70%前後が排泄されるとされている²⁾。これらの動態は既存の β -lactam 系抗菌剤に類似のパターンであるが、腎不全患者、特に血液透析患者における動態については未知である。

そこで今回我々は、尿路感染症患者由来の細菌に対する CRMN の抗菌力を測定するとともに、血液透析患者における動態を検討し、あわせて複雑性の尿路感染症に対する臨床的有用性について検討した。

方 法

1) 抗菌力

供試菌株として標準株16株〔グラム陰性菌13株(うち5株は β -lactamase 産生菌)、グラム陽性菌3株〕と尿路感染症由来の *Citrobacter* spp. 12株, *Enterobacter* spp. 10株, *Serratia marcescens* 29株, *Proteus vulgaris* 7株, *Morganella morganii* 25株を用い、CRMN の MIC を測定した。対照薬剤として aztreonam (AZT), cefuroxime (CXM) を

用いた。使用培地は、増菌用には Muller-Hinton Broth (Difco) を、また感受性測定用に Muller-Hinton Agar (Difco) を使用した。MIC 測定法は日本化学療法学会標準法⁴⁾にしたがい、菌液接種にはマイクロ・プランターを使用した。

2) 血液透析患者の血中濃度

血液透析 (HD) を施行している慢性腎不全患者3名 (M.O. 44歳男性 42 kg, M.H. 63歳男性 50 kg, M.M. 65歳女性 47 kg; 尿量は3名とも HD 日は 0 ml であったが、非 HD 日は M.O., M.M. がそれぞれ 130ml/日, 30~40ml/日, M.H. は 0ml) に CRMN 0.5 g および 1 g を HD 終了直後および2日後の HD 開始直前に静注し、cross over で血中濃度を4日間経時的に測定した。濃度の測定は、*Escherichia coli* NIHJ JC-2 を検定菌とした thin layer cup method で行い、培地は寒天濃度を1%にした Heart infusion agar (栄研) を使用した。標準曲線はコンセーラ (ニッスイ) 希釈にて作製し、検体の希釈も同様とした。

3) 臨床的検討

1984年3月から1985年6月までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科および岐阜市民病院泌尿器科に受診した複雑性尿路感染症患者を対象とした。患者条件、脱落・除外規定、臨床効果の判定は UTI 研究

Table 1 *In vitro* activity of carumonam against standard strains

Organism	MIC (μ g/ml)		
	CRMN	AZT	CXM
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P	>100	>100	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	>100	>100	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i> IFO 12580	>100	>100	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.10	≤ 0.10	6.25
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	≤ 0.10	≤ 0.10	33.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	≤ 0.10	≤ 0.10	6.25
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	≤ 0.10	≤ 0.10	50
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045	≤ 0.10	≤ 0.10	1.56
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO 12552	12.5	25	50
— β -lactamase-producing strains —			
<i>Citrobacter freundii</i> GN 346	3.13	12.5	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> GN 69	≤ 0.10	≤ 0.10	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MS 12	≤ 0.10	≤ 0.10	6.25
<i>Enterobacter cloacae</i> MS 65	1.56	3.13	100
<i>Morganella morganii</i> 1510	1.56	0.78	50

会の薬効評価基準（第2版および補遺）⁵⁾に準じた。投与方法はCRMN 1gを5%糖液20mlに溶解して、1日2回朝夕、5日間静注した。

結 果

1) 抗菌力

標準株に対する本剤の抗菌力はAZTとほぼ同等で、グラム陽性菌に対してはいずれも100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICで抗菌力を示さなかったが、グラム陰性菌に対してはほとんどの株が0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示し β -lactamase産生菌も含め優れた抗菌力を示した（Table 1）。

尿路感染症由来株の *Citrobacter* spp., *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *M. morgani*ii に対してはいずれもMIC分布のpeakが0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下にみられたが（Fig. 2~5）, *Enterobacter* spp. は株数が少ないが0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下と25 $\mu\text{g/ml}$ の二点にpeakのある二相性分布がみられた（Fig. 6）。これらのMIC分布はAZTとほぼ同様のpatternであったが、CXMより優れたMIC分布を示した。

2) 血液透析患者の血中濃度

HD終了時に本剤0.5gを静注した場合の、5分後

の血中濃度は89~108 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、平均99 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後徐々に低下していったが、24時間後に平均19.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、次回HDの直前である43時間後でも4.9 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度が認められ、腎機能正常者における4時間値²⁾に相当する値を維持していた。ひきつづき次のHD開始直前に本剤を0.5g静注し5時間のHDを行ったところ、HD終了時には平均血中濃度25.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、72時間後および91時間後の血中濃度はそれぞれ6.2 $\mu\text{g/ml}$, 2.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した（Fig. 7）。

初回静注時より7日後に、同一患者に本剤1gを静注し、その後の血中濃度を同様の方法で観察した（Fig. 8）。開始前の血中には抗菌活性が認められないことを確認した。1g静注5分後の平均血中濃度は121.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し、24時間後に平均35.5 $\mu\text{g/ml}$ 迄漸次低下したが、43時間後の値は0.5g静注時と同様に、腎機能正常者における2時間値の値に相当する16.3 $\mu\text{g/ml}$ を維持していた。次のHD開始時に1gを追加静注し、5時間のHDを終了した時点では平均血中濃度が34.1 $\mu\text{g/ml}$ となった。初回1g静注時より72時間後および91時間後の血中濃度は、それぞれ16.8 $\mu\text{g/ml}$, 9.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

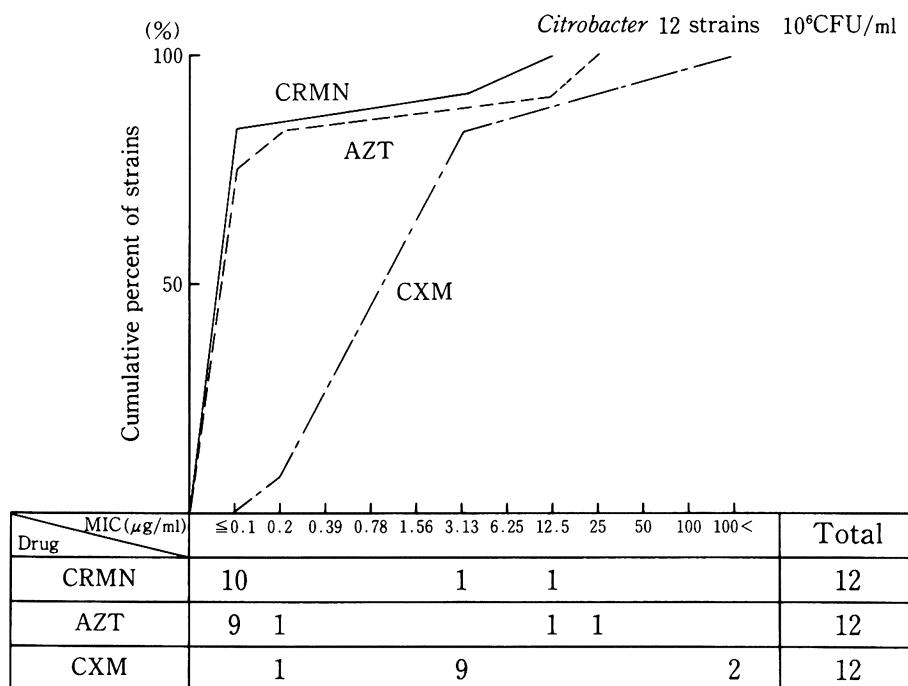
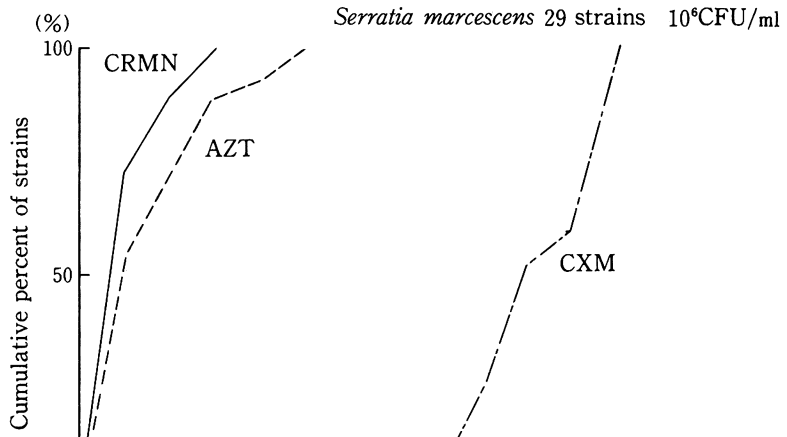
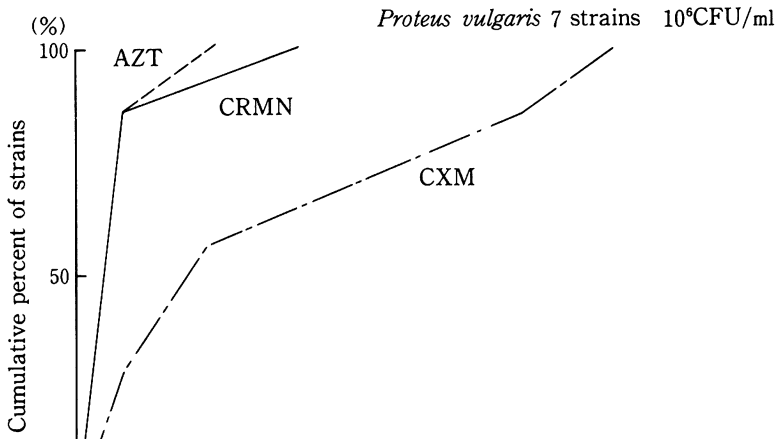


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates



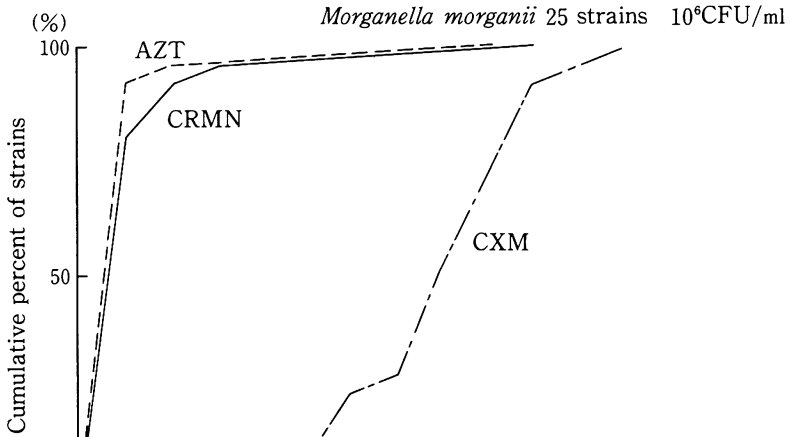
Drug	MIC (µg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
CRMN		21	5	3										29
AZT		16	5	5	1	2								29
CXM									1	6	8	2	11	29

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates



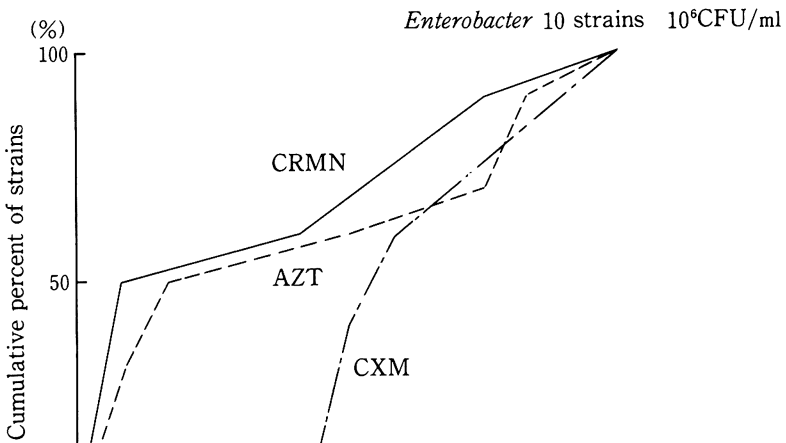
Drug	MIC (µg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
CRMN		6				1								7
AZT		6		1										7
CXM		2	1	1							2		1	7

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates



Drug	MIC (µg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
CRMN		20	3	1							1			25
AZT		23	1							1				25
CXM		1				1	4	1	6	5	5	2		25

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates



Drug	MIC (µg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
CRMN		5				1				3		1		10
AZT		3	2				1			1	2		1	10
CXM							4	2					4	10

Fig. 7 Serum levels of carumonam in patients under hemodialysis

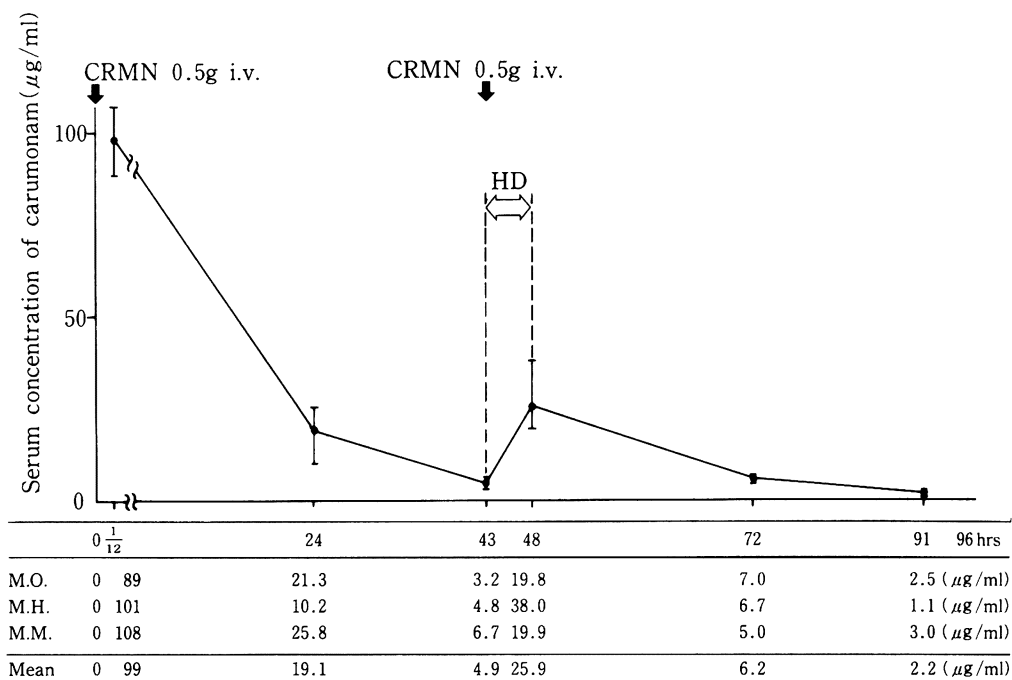


Fig. 8 Serum levels of carumonam in patients under hemodialysis

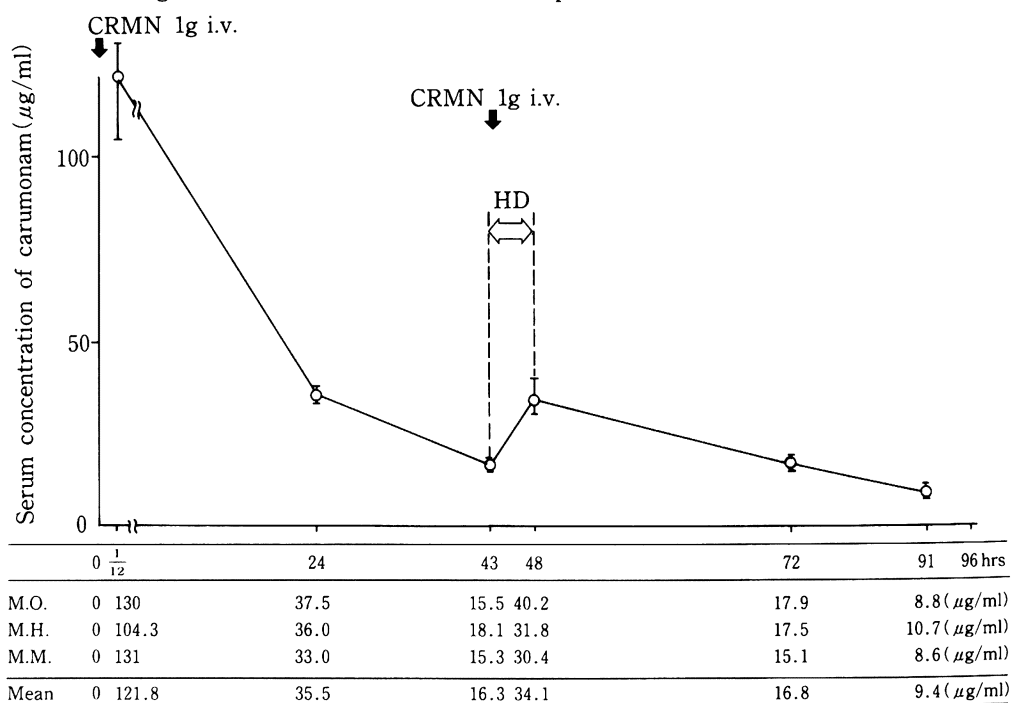


Table 2-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with carumonam

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Symptoms	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
						Dose g × /day	Route			Duration (day)	Species	Count	UTI	
1	73	M	C.C.C. Prostate cancer	+ (urethra)	G-1	1.0 × 2	i. v.	5	±	E. coli	10 ⁷	Poor	Poor	—
											10 ⁶			
2	83	M	C.C.C. B.P.H.	+ (urethra)	G-1	1.0 × 2	i. v.	5	+	K. oxytoca	10 ⁷	Poor	Poor	—
											10 ⁶			
3	62	M	C.C.C. B.P.H. post-op.	—	G-2	1.0 × 2	i. v.	5	±	NFGNR	10 ⁷	Moderate	Good	—
											/			
4	67	M	C.C.C. B.P.H. post-op.	—	G-2	1.0 × 2	i. v.	5	+	P. aeruginosa	10 ⁴	Moderate	Good	—
											/			
5	70	M	C.C.C. B.P.H. post-op.	—	G-2	1.0 × 2	i. v.	5	+	X. maltophilia	10 ⁷	Poor	Fair	—
											10 ⁶			
6	76	M	C.C.C. B.P.H. post-op.	—	G-2	1.0 × 2	i. v.	5	+	K. pneumoniae	10 ⁷	Moderate	Good	—
											/			
7	78	M	C.C.C. B.P.H., Bladder cancer	—	G-2	1.0 × 2	i. v.	5	—	S. marcescens	10 ⁶	Poor	Poor	—
											10 ⁵			
8	82	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-3	1.0 × 2	i. v.	5	+	E. coli	10 ⁵	Moderate	Good	—
											<10 ³			
9	76	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	1.0 × 2	i. v.	5	+	A. faecalis	10 ⁷	Moderate	Excellent	—
											/			
10	64	M	C.C.C. B.P.H.	+ (cystostomy)	G-5	1.0 × 2	i. v.	5	+	S. marcescens P. aeruginosa	10 ⁷	Moderate	Good	—
											<10 ³			

* Before treatment ** UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

* After treatment ** Dr. : Dr's evaluation

NFGNR : Glucose Non-Fermenting Gram Negative Rod except for *P.aeruginosa*

YLO : Yeast Like Organism

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route) (urethra)	U. T. I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
						Dose g × /day	Route	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr.	
11	88	M	C. C. C.	+	G-5	1.0 × 2	i. v.	5		#	<i>M. morgani</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Lactobacillus</i> spp.	10 ⁷	Moderate	Good	—
			Neurogenic bladder									<10 ³			
12	66	M	C. C. C.	—	G-6	1.0 × 2	i. v.	5	#	+	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> NFGNR	10 ⁷	Poor	Fair	—
			Bladder cancer									10 ³			
13	68	M	C. C. C.	—	G-6	1.0 × 2	i. v.	5	#	#	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Moderate	Good	—
			B. P. H.									<10 ³			
14	73	M	C. C. C.	—	G-6	1.0 × 2	i. v.	5	#	#	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Poor	Fair	—
			B. P. H.									10 ³			
15	75	M	C. C. C.	—	G-6	1.0 × 2	i. v.	5	+	±	<i>E. faecalis</i> NFGNR G(+) Bacillus	10 ⁶	Poor	Poor	—
			Prostate cancer									10 ⁵			
16	78	M	C. C. C.	—	G-6	1.0 × 2	i. v.	5	—	#	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Flavobacterium</i> spp.	10 ⁷	Poor	Poor	—
			B. P. H.									10 ⁵			
17	81	M	C. C. C.	—	G-6	1.0 × 2	i. v.	5	+	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷	Poor	Fair	—
			Prostate cancer									10 ⁴			

* Before treatment

* * After treatment

* * * UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

* * * Dr. : Dr's evaluation

NFGNR : Glucose Non-Fermenting Gram Negative Rod except for *P. aeruginosa*

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U. T. I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
						Dose g×/day	Route	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr.	
18	82	M	C. C. C.	-	G-6	1.0×2	i. v.	5	+	#	<i>E. faecalis</i> <i>C. diversus</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷	Moderate	Good	-
			Neurogenic bladder												
19	85	M	C. C. C.	-	G-6	1.0×2	i. v.	5	±	#	<i>E. faecalis</i> <i>E. agglomerans</i> <i>P. putida</i>	10 ⁷	Poor	Poor	-
			B. P. H.												
20	51	M	C. C. C.	-		1.0×2	i. v.	5	#	#	/	/	-	-	-
			B. P. H.												
21	64	M	C. C. C.	-		1.0×2	i. v.	5	#	±	/	/	-	-	-
			B. P. H.												
22	67	M	C. C. C.	+		1.0×2	i. v.	5	+	+	/	/	-	-	-
			B. P. H.												
23	68	F	C. C. C.	-		1.0×2	i. v.	5	#	#	/	/	-	-	-
			Bladder cancer												

Before treatment

UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

* After treatment

** Dr. : Dr's evaluation

3) 臨床的検討

投与症例は23例であり、その内訳は男性20例、女性3例、年齢は51歳から88歳で、平均72.9歳であった。除外・脱落は4例あり、すべて投与前の分離菌が陰性であった。症例の詳細をTable 2に示した。

複雑性尿路感染症19例に対する効果判定は、Table 3に示したように、膿尿に対する効果は正常化1例(5%)、改善3例(16%)、不変15例(79%)であった。一方、細菌尿に対する効果は陰性化5例(26%)、減少4例(21%)、菌交代4例(21%)および不変6例(32%)であった。疾患病態群別にみると、単独感染例は9例(47%)でその総合臨床効果

は56%であった(Table 4)。その内訳は、第1群では2例中2例が無効、第2群は5例中3例有効で総合有効率60%、第3群、第4群の各1例はいずれも有効であった。混合感染例は10例(53%)で、著効例はなく有効例が4例で総合臨床効果は40%であった。

今回の検討では、前立腺術後症例および混合感染カテーテル非留置例が多く、疾患病態群別に偏りがみられたが、複雑性尿路感染症全体としては19例中有効以上9例で、総合有効率は47%であった。また、グラム陰性菌による感染症に限ってみると、50%の有効率であった。複雑性尿路感染症19例から投与前に分離された菌株は35株であったが、S.

Table 3 Overall clinical efficacy of carumonam in complicated UTI (1g×2/day, 5 days treatment)

Pyuria Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated		2	3	5 (26%)
Decreased		1	3	4 (21%)
Replaced			4	4 (21%)
Unchanged	1		5	6 (32%)
Efficacy on pyuria	1 (5%)	3 (16%)	15 (79%)	Patient total 19
Excellent		0 (0%)		Overall effectiveness rate 9/19 (47%)
Moderate		9		
Poor (including Failure)		10		

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

Group		No. of (Percent) patients (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective- ness rate
Mono- microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (11%)			2	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	5 (26%)		3	2	60%
	3rd group (Upper UTI)	1 (5%)		1		100%
	4th group (Lower UTI)	1 (5%)		1		100%
	Sub total	9 (47%)	0	5	4	56%
Poly- microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (11%)		2		100%
	6th group (No catheter indwelt)	8 (42%)		2	6	25%
	Sub total	10 (53%)	0	4	6	40%
Total		19 (100%)	0	9	10	47%

Table 5 Bacteriological response to carumonam in complicated UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	3	0(0%)	3
<i>E. coli</i>	2	1(50%)	1
<i>C. diversus</i>	1	1(100%)	
<i>C. freundii</i>	1	1(100%)	
<i>K. oxytoca</i>	2	2(100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1(100%)	
<i>E. agglomerans</i>	1	0(0%)	1
<i>E. cloacae</i>	1	1(100%)	
<i>S. marcescens</i>	6	3(50%)	3
<i>M. morganii</i>	1	1(100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	7	5(71%)	2
<i>P. putida</i>	1	0(0%)	1
<i>X. maltophilia</i>	1	1(100%)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1(100%)	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	0(0%)	1
NFGNR	3	2(67%)	1
<i>Lactobacillus</i> sp.	1	1(100%)	
G(+) <i>Bacillus</i>	1	1(100%)	
Total	35	22(63%)	13

* Persisted : regardless of bacterial count

NFGNR : Glucose Non-Fermenting Gram Negative Rod except for *P. aeruginosa*

marcescens (6株)と*P. aeruginosa* (7株)の2菌種で37%を占めていた。35株のうち22株(63%)が投与後に消失したが、グラム陰性桿菌に限ると30株中20株(67%)が消失した(Table 5)。また、投与後新たに8菌種8株が出現したが、とくに菌種の偏りはみられなかった(Table 6)。

CRMNを投与した23例については、いずれも自覚的副作用を認めなかった。Table 7に脱落3例を含めた12例の臨床検査値の変化を示したが、6例にみられた8件の検査値悪化は血球数および血清電解質などの変化で、おそらく本剤の投与には関係がないと思われた(Table 8)。なおその後、6例とも投与前の状態に戻っている。

考 案

本剤は*Citrobacter*, *Enterobacter* および *S. marcescens* などの日和見感染症の原因菌をはじめ、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して既存のβ-

Table 6 Strains* appearing after carumonam treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. xylosum</i>	1 (12.5%)
<i>E. faecalis</i>	1 (12.5%)
α-Streptococcus	1 (12.5%)
<i>S. liquefaciens</i>	1 (12.5%)
<i>A. faecalis</i>	1 (12.5%)
<i>A. hydrophilia</i>	1 (12.5%)
NFGNR	1 (12.5%)
YLO	1 (12.5%)
Total	8 (100.0%)

* : regardless of bacterial count

NFGNR : Glucose Non-Fermenting Gram Negative Rod
except for *P. aeruginosa*

YLO : Yeast Like Organism

Table 8 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definitely	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal		
WBC	12 (100%)					2		2 (17%)	9 (75%)	1 (8%)
RBC	12 (100%)								11 (92%)	1 (8%)
Hb	12 (100%)					1		1 (8%)	11 (92%)	
Ht	7 (100%)								5 (71%)	2 (29%)
Plate.	12 (100%)					1		1 (8%)	10 (84%)	1 (8%)
S-GOT	12 (100%)								10 (83%)	2 (17%)
S-GPT	12 (100%)								11 (92%)	1 (8%)
T. Bil.	10 (100%)								9 (90%)	1 (10%)
D. Bil.	6 (100%)								5 (83%)	1 (17%)
PSP (15')	5 (100%)								4 (80%)	1 (20%)
Na	10 (100%)								9 (90%)	1 (10%)
K	10 (100%)					2		2 (20%)	7 (70%)	1 (10%)
Cl	10 (100%)					1		1 (10%)	4 (40%)	5 (50%)
CRP	5 (100%)								2 (40%)	3 (60%)
ESR (60')	4 (100%)								2 (50%)	2 (50%)
Coombs Ind.	4 (100%)					1		1 (25%)	3 (75%)	
No. of patients with aggravated laboratory test results		0				6				

lactam 系注射剤より強い抗菌力を示し、また各種 β -lactamase に対しきわめて安定で、 β -lactamase 誘導もきわめて低いと報告されている³⁾。著者らの抗菌力に関する検討においても、グラム陽性菌には抗菌力がみられなかったが、グラム陰性菌には β -lactamase 産生菌も含めすぐれた抗菌力がみられ、臨床的に有用性が示唆された。

一方、本剤の吸収、排泄については第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会で中山²⁾がまとめて報告しているが、注射により速やかに高い血中濃度が得られ、生体内でほとんど代謝されることなく活性のまま主として尿中に排泄され、腎機能正常者における尿中回収率は 8 時間後で概そ 60~80% に達している。しかし腎機能障害例においては、Ccr が低下するにしたがって高レベルの血中濃度が長時間維持するようになる。今回我々が行った無尿状態の血液透析患者に対する検討でも、0.5 g および 1 g 静注約 2 日後の血中濃度はそれぞれ 4.9 $\mu\text{g/ml}$ 、16.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、腎機能正常者におけるおおよそ 4 時間値および 2 時間値と同様の高値を維持していた。

抗生剤の透析性に関して一般に aminoglycoside 系抗生剤は HD によりよく除去され、amikacin, gentamicin および kanamycin の透析クリアランスはそれぞれ 18 ml/min, 24 ml/min と報告されている⁶⁾。cephem 系抗生剤に関しては cefaclor が HD による除去率が少ないが、cephalexin, cefmetazole および cefotiam などは透析時半減期がそれぞれ 4.6 時間、3.8 時間、1.9 時間と各薬剤にて多少の差異がみられるものの、HD によって投与量の 40~80% が透析中に排泄されている⁷⁾。penicillin 系抗生剤は、広範囲 penicillin については、amoxicillin, ampicillin および ticarcillin の透析クリアランスがそれぞれ 23 ml/min, 32 ml/min および 35 ml/min であり、cephem 系薬剤と概ね同様の動態を示すといわれている。耐性ブ菌 penicillin については肝代謝が主体で、HD の影響は少なく、tetracycline 系抗生剤も主に肝代謝性である。

今回我々の行った CRMN に関する検討は、sampling の時期に問題がありまた透析液への回収に関する検討が行われていないので厳密な比較はできないが、HD 終了時の血中濃度から推察すると HD による影響がかなり少ないことが示唆された。本剤は腎排泄型の薬剤であり、また水溶性で分子量も 510.37 と比較的小さい点より透析性が高いと推

察されたが、今回の結果でみる限り低い透析性が示され、この原因は現時点では不明であるが今後さらに詳細な検討が必要と思われる。したがって血液透析療法施行患者を含む腎機能障害者への本剤投与時には、その蓄積性に注意し慎重に投与すべきと考えられる。

本剤の抗菌力の検討でグラム陰性菌に対して優れた成績が得られたので臨床的にも検討してみたが、今回の総合有効率は 47%、グラム陰性菌のみの感染症に限ってみても 50% とやや低い成績であった。全国的検討の泌尿器科領域の成績²⁾は 58.9% と我々の成績より良いものであったが、この原因として我々の症例には偏りがあったためと思われる。すなわち、19 例の症例中第 3 および 4 群に入る症例はわずか 2 例で、他はすべてカテーテル留置例か混合感染例あるいは前立腺術後症例であった。特に第 1 群および第 6 群の有効率が各々 0%、25% と低く、この両群の症例が全体の半数以上を占めていたため全体の有効率が影響を受けたものと考えられる。しかし細菌の消長をみると、35 株中 22 株 (63%) が消失しておりまたグラム陰性菌に限ると 67% の消失率で、これは比較的良いものと思われる。一方、本剤はグラム陽性菌に抗菌力が乏しいにも拘わらず、投与後出現菌に占めるグラム陽性菌の割合は比較的少ないと思われ、今回の我々の成績ではやや低い有効率であったが、全国的な検討成績も考えあわせれば臨床上有用と考えられる。

自覚的副作用は本剤を投与した 23 例には全く認めず、6 例に臨床検査値の悪化が認められた。おそらく本剤の投与には関係がないと考えられる。

以上より本剤は、特に重篤な副作用なく、グラム陰性桿菌による尿路感染症に対象を選択すれば、高い有効率が期待できる有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) SENDAI, M.; S.HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, S. KISHIMOTO & T. MATSUO; Chemical modification of sulfazecin, synthesis of 4-(substituted methyl)-2-azetidinone-1-sulfonic acid derivatives. J. Antibiotics 38 : 346~371, 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) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONOGI, K. YUKISHIGE & M. KUNO; *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of carumonam (AMA-1080), a new N-sulfonated monocyclic β -lactam

- antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 821~827, 1985
- 4) 三橋 進, 他: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 5) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 6) 柴田昌雄: 透析患者における薬剤の選択と投与法. *腎と透析* 19: 51~56, 1985
- 7) 嶋田基五郎: 治療法—患者側に考慮すべき条件がある場合—腎不全患者. *総合臨床* 32: 1777~1780, 1983

ANTIBACTERIAL ACTIVITY, BLOOD LEVELS
IN HEMODIALYSIS PATIENTS
AND CLINICAL EVALUATION IN URINARY TRACT INFECTION
OF A NEW MONOBACTAM ANTIBIOTIC, CARUMONAM

AKIHIRO SAITO, YOSHIMASA HARADA, NAOKI KATO, MINORU KANEMATSU
MANABU KURIYAMA, YOSHIHITO BAN and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine, Gifu
AKIHISA TAKEDA, SHIGERU FUJIHIRO and TATSUO DOI
Department of Urology, Gifu City Hospital, Gifu

Carumonam, a new N-sulfonated monocyclic β -lactam antibiotic, was evaluated both bacteriologically and clinically on urinary tract infections, and the following results were obtained.

1. Of the standard strains, Gram-negative bacteria were susceptible to carumonam, though Gram-positive bacteria were not. The concentrations required to inhibit the growth of 90% of the clinical isolates of *Citrobacter* spp. (12 strains), *Serratia marcescens* (29 strains), *Proteus vulgaris* (7 strains) and *Morganella morganii* (25 strains) were 3.13 μ g/ml, 0.39 μ g/ml, 1.56 μ g/ml and 0.2 μ g/ml, respectively.

2. Serum levels of carumonam in patients with chronic renal failure were serially detected by bioassay. Serum levels after 0.5 g and 1 g i. v. injection were very high even on the second day. A further 0.5 g and 1 g of carumonam were injected i. v. at the beginning of 5-h hemodialysis. Just after dialysis, serum levels of the drug were still high. These results suggest caution in prescribing this agent to patients with chronic renal failure, including patients under hemodialysis.

3. The overall clinical efficacy in 19 patients with complicated urinary tract infections treated with carumonam was 47% covering both "excellent" and "moderate" responses. The rate of efficacy in bacteriuria was 26% "eliminated", 21% "decreased", 21% "replaced" and 32% "unchanged". In 35 urinary isolates from 19 patients with complicated urinary tract infections, the elimination rate was 63%. The elimination rate of Gram-negative rods was 67%.

4. No side effects were observed in any patients. Adverse reactions in laboratory test results were found in 6 of 23 patients, but were probably not attributable to this agent.

We conclude that carumonam is a useful and safe antibiotic for complicated urinary tract infections caused by Gram-negative rods.