

尿路性器感染症に対する Carumonam の臨床評価

菅田敏明・徳永周二・平野章治・大川光央・久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：久住治男教授)

島村正喜・宮城徹三郎

石川県立中央病院泌尿器科

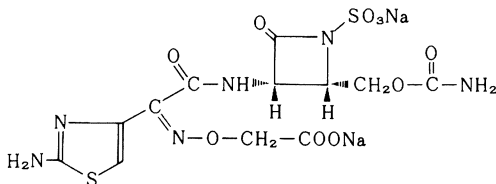
新しく開発された注射用単環性 β -lactam 抗生剤である carumonam (CRMN, AMA-1080) を尿路性器感染症患者に使用し、その臨床効果を中心に検討した。対象は、急性単純性腎盂腎炎患者 2 例、慢性複雑性尿路感染症患者 23 例および急性副睾丸炎患者 1 例の計 26 例であった。投薬方法は 1 回 1 g を 1 日 2 回静注した。効果の判定は、尿路感染症は UTI 薬効評価基準に準じて、副睾丸炎は臨床症状の推移より、いずれも 5 日間投薬終了後に行った。急性単純性腎盂腎炎患者 2 例の総合臨床効果は、2 例とも有効で有効率 100% であった。慢性複雑性尿路感染症患者 23 例の総合臨床効果は、著効 3 例、有効 11 例、無効 9 例であり、有効率 60.9% であった。急性副睾丸炎患者 1 例の総合臨床効果は著効であった。慢性複雑性尿路感染症 23 例の細菌学的検討では、投薬前尿中より 18 菌種 47 株が分離され、それらのうち 40 株が投薬後陰性化し、細菌消失率は 85.1% であった。投薬後出現菌は 11 菌種 21 株が認められ、そのうちグラム陽性球菌が 14 株 (66.8%) を占めた。自他覚的副作用では 1 例に下痢が認められ、臨床検査成績では 1 例に GOT, GPT およびアルカリフォスファターゼ値の一過性の軽度上昇が認められた。

はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は単環性 β -lactam 抗生剤で、 β -lactam 系抗生剤に分類されるが、その構造式の基本骨格の違いにより、他の β -lactam 剤とは別の monobactam 系に属する注射用抗生剤である (Fig. 1)。本剤は β -lactamase に高い安定性を示し、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示すのが特徴といわれている¹⁾。

今回、尿路性器感染症患者に本剤を使用し、臨床効果を中心に検討したのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



対象および方法

1. 対象

対象は昭和 59 年 8 月から 60 年 1 月までの間に金沢大学医学部附属病院および関連病院泌尿器科に入院した急性単純性腎盂腎炎患者 2 例 (女子 2 例、年齢は 20 および 41 歳)、慢性複雑性尿路感染症患者 23 例 (男子 18 例、女子 5 例、年齢は 22~85 歳、平均 68.2 歳) および右急性副睾丸炎患者 1 例 (64 歳) の計 26 例であった。なお複雑性尿路感染症患者 23 例の疾患別内訳は慢性膀胱炎 18 例、慢性腎盂腎炎 5 例であり、尿路の基礎疾患は前立腺肥大症 12 例、膀胱腫瘍 4 例、前立腺癌 2 例、陰茎癌、尿管狭窄、尿道瘻、神経因性膀胱、膀胱尿管逆流が各 1 例であった。また急性副睾丸炎患者は、尿路の基礎疾患として前立腺癌を有していた。

2. 投薬方法および効果判定

投薬方法は、本剤 1 回 1 g を 1 日 2 回、生理食塩液もしくは 5% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、約 3 分間

Table 1 Clinical summary of acute uncomplicated pyelonephritis patients treated with carumonam

(1.0 g×2/day, i. v., 5 days)

Case No.	Age Sex	Symptom (Fever)	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**	Side effects
				Species	Count		
1	41	⊕	⊕	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Moderate	—
	F	—	±	—	—		
2	20	⊕	⊕	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	Moderate	+ Diarrhea
	F	—	—	<i>E. faecalis</i> <i>S. avium</i>	10 ⁵		

* Before treatment
* After treatment

** Criteria by the UTI committee

かけて静注した。臨床効果の判定はUTI薬効評価基準^{2,3)}に準じて、5日間投薬終了後に行った。また急性副睾丸炎については、発熱、患部の疼痛および腫脹の3臨床症状を指標として効果を判定した⁴⁾。

3. 副作用

自他覚的副作用を観察するとともに、本剤投薬前後における赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、BUN、血清クレアチニンなどの変動についても検討した。

成 績

1. 臨床効果

急性単純性腎盂腎炎患者2例の総合臨床効果は、5日間投薬終了後の判定でいずれも有効であり、有効率100%であった。発熱は2例とも消失、膿尿は消失1例、改善1例であり、細菌尿は陰性化1例、菌交代1例であった (Table 1)。

慢性複雑性尿路感染症患者23例の総合臨床効果は著効3例(13.1%)、有効11例(47.8%)、無効9例(39.1%)であり、有効率60.9%であった (Table 2)。膿尿については正常化8例(34.8%)、改善4例(17.4%)、不変11例(47.8%)であり、細菌尿は陰性化10例(43.5%)、減少1例(4.4%)、菌交代7例(30.4%)、不変5例(21.7%)であった (Table 3)。これを疾患病態群別に見ると、単独菌感染は9例(39.1%)でその有効率は77.8%であり、複数菌感染は14例(60.9%)でその有効率は50%であった。留置カテーテルを有する症例はgroup 1が1例、

group 5が3例の計4例(17.4%)であり、その臨床効果はすべて無効であった (Table 4)。細菌学的効果では、投薬前尿中より分離された *Klebsiella pneumoniae* 6株中6株、*Enterococcus faecalis* 6株中2株、*S. marcescens* 5株中5株、*P. aeruginosa* 4株中3株、*Alcaligenes faecalis* 4株中3株、*Flavobacterium* spp. 4株中4株など計47株中40株(85.1%)が本剤投薬後に陰性化した (Table 5)。投薬後出現菌としては、*Staphylococcus epidermidis* 5株、*E. faecalis*、*Staphylococcus haemolyticus* 各3株など11菌種21株が認められ、そのうちグラム陽性球菌が14株(66.8%)を占めた (Table 6)。

急性副睾丸炎患者1例の総合臨床効果は発熱および疼痛は消失し、腫脹は軽快しており、著効と判定した。なお同時に存在した細菌尿 (*Escherichia coli*) は陰性化した (Table 7)。

2. 副作用

自他覚的副作用としては、1例に投薬翌日より下痢が認められたが、投薬継続は可能であり、止瀉剤投薬により3日目より症状は軽快した。また臨床検査成績では、1例にGOT(25→39)、GPT(39→63)およびアルカリフォスファターゼ(14.4→24.8)の軽度上昇が認められたが、本剤投薬終了1カ月後の検査ではGOT(29)およびGPT(31)は正常域に復し、アルカリフォスファターゼ(20.9)も改善傾向が認められた (Table 8)。

考 察

β -lactam系抗生剤は強い抗菌力を有し、かつ毒

Table 2-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with carumonam
(1.0 g × 2/day, i. v., 5 days)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**	Side effects
		Underlying condition				Species	Count		
1	85 M	Chronic cystitis	—	G-6	+	<i>Flavobacterium</i> sp. <i>S. marcescens</i> <i>A. faecalis</i>	10 ⁵	Poor	—
		B. P. H.			+	<i>S. haemolyticus</i>	10 ⁵		
2	71 M	Chronic pyelonephritis	—	G-3	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Moderate	—
		Penile cancer			—	<i>Flavobacterium</i> sp. <i>Candida</i> sp.	10 ³		
3	53 F	Chronic pyelonephritis	+	G-5	+++	<i>A. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Poor	—
		Ureteral stenosis			—	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁴		
4	78 M	Chronic cystitis	—	G-2	+++	<i>P. aeruginosa</i>	> 10 ⁶	Moderate	—
		B. P. H.			+++	—			
5	62 M	Chronic cystitis	—	G-2	+	<i>K. pneumoniae</i>	> 10 ⁶	Moderate	—
		B. P. H.			+++	<i>S. epidermidis</i>	< 10 ³		
6	68 M	Chronic cystitis	+	G-5	+++	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	> 10 ⁶	Poor	—
		Urethral fistula			+	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	> 10 ⁶		
7	66 M	Chronic cystitis	—	G-4	+	<i>P. mirabilis</i>	> 10 ⁶	Excellent	—
		Prostatic cancer			—	—			
8	73 M	Chronic cystitis	+	G-1	+++	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁵	Poor	—
		B. P. H.			+++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵		
9	66 F	Chronic pyelonephritis	—	G-6	+++	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	> 10 ⁵	Poor	—
		Bladder tumor			—	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	> 10 ⁶		
10	82 M	Chronic cystitis	—	G-6	+	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	> 10 ⁵	Moderate	—
		Prostatic cancer			—	<i>S. haemolyticus</i>	< 10 ³		
11	64 F	Chronic cystitis	—	G-6	+	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i>	> 10 ⁵	Poor	—
		Bladder tumor			+	<i>E. faecalis</i>	> 10 ⁵		

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
* After treatment

** Criteria by the UTI committee

Table 2-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with carumonam
(1.0 g × 2/day, i. v., 5 days)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**	Side effects
		Underlying condition				Species	Count		
12	75 M	Chronic cystitis	—	G-6	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Moderate	—
		B. P. H.			+	—			
13	58 M	Chronic cystitis	—	G-6	‡	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 ⁶	Moderate	—
		B. P. H.			+	—			
14	60 M	Chronic pyelonephritis	—	G-6	‡	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. avium</i>	10 ⁷	Moderate	—
		Bladder tumor			+	<i>S. epidermidis</i>	<10 ³		
15	85 M	Chronic cystitis	—	G-6	+	<i>Flavobacterium</i> sp. <i>K. pneumoniae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷	Moderate	—
		B. P. H.			—	<i>E. faecalis</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>A. faecalis</i>	10 ⁷		
16	67 M	Chronic cystitis	—	G-2	‡	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	Poor	—
		B. P. H.			+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷		
17	77 M	Chronic cystitis	—	G-2	‡	<i>P. vulgaris</i>	>10 ⁵	Moderate	—
		B. P. H.			‡	<i>S. epidermidis</i> <i>S. avium</i>	<10 ³		
18	75 M	Chronic cystitis	—	G-6	+	<i>Flavobacterium</i> sp. <i>A. faecalis</i>	10 ⁵	Poor	—
		B. P. H.			+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶		
19	72 M	Chronic cystitis	—	G-6	‡	<i>C. freundii</i> <i>Flavobacterium</i> sp. <i>A. faecalis</i> <i>A. lwoffii</i>	10 ⁵	Moderate	—
		B. P. H.			+	<i>E. faecalis</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴		
20	69 M	Chronic cystitis	—	G-2	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Moderate	—
		B. P. H.			±	—			
21	73 M	Chronic cystitis	+	G-5	±	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁵	Poor	—
		Neurogenic bladder			(Urethra)	—	<i>S. avium</i>		
22	67 F	Chronic cystitis	—	G-6	+	<i>P. vulgaris</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	—
		Bladder tumor			—	—			
23	22 F	Chronic pyelonephritis	—	G-3	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	—
		Vesicoureteral reflux			—	—			

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
* After treatment

**Criteria by the UTI committee

Table 3 Overall clinical efficacy of carumonam in complicated UTI

(1.0 g×2/day, 5 days treatment)

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	3	2	5	10 (43.5%)
Decreased	1	0	0	1 (4.4%)	
Replaced	2	1	4	7 (30.4%)	
Unchanged	2	1	2	5 (21.7%)	
Efficacy on pyuria	8 (34.8%)	4 (17.4%)	11 (47.8%)	Case total 23	
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent		3 (13.1%)		Overall effectiveness rate 14/23 (60.9%)	
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Moderate		11 (47.8%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor (or Failed)		9 (39.1%)			

Table 4 Overall clinical efficacy of carumonam according to the type of infections

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Indwelling catheter)	1 (4.3%)	0	0	1	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)	5 (21.8%)	0	4	1	80.0%
	3rd group (Upper UTI)	2 (8.7%)	1	1	0	100 %
	4th group (Lower UTI)	1 (4.3%)	1	0	0	100 %
	Sub total	9 (39.1%)	2	5	2	77.8%
Poly-microbial infection	5th group (Indwelling catheter)	3 (13.1%)	0	0	3	0 %
	6th group (No indwelling catheter)	11 (47.8%)	1	6	4	63.6%
	Sub total	14 (60.9%)	1	6	7	50.0%
Total		23 (100 %)	3	11	9	60.9%

性が低いため、現在臨床で広く使用されているが、 β -lactamase に対する安定性に関しては未だ十分とはいえない。Carumonam (CRMN) は β -lactam 環のみの基本骨格からなるため、 β -lactamase に対し非常に安定であり、*Pseudomonas*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter* spp. を含むグラム陰性菌に対し、強い抗菌力を示すのが特徴といわれ、また本剤 1g 静注時の血中半減期は 1.0~1.4 時間で、24 時間以内に約 70% が尿中へ排泄される。一方、本剤はグラム陽性菌、嫌気性菌に対する抗菌力は弱いといわれている¹⁾。

今回われわれは、急性単純性腎盂腎炎患者 2 例、慢性複雑性尿路感染症患者 23 例および急性副睾丸炎患者 1 例の計 26 例に本剤を使用し、臨床効果を中心に検討した。急性単純性腎盂腎炎患者 2 例の総合有効率は 100% であった。慢性複雑性尿路感染症患者 23 例の UTI 薬効評価基準による総合有効率は 60.9% であった。対象疾患のうち、複数菌感染が 14 例 (60.9%) と半数以上を占めており、さらに複数菌感染 14 例中 7 例は本剤の抗菌力が弱いグラム陽性菌を含む混合感染であることを考慮すれば、前記有効率は評価しうるものと考えられた。単独菌感染

Table 5 Bacteriological response to carumonam in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>K. pneumoniae</i>	6	6(100)	
<i>S. marcescens</i>	5	5(100)	
<i>P. aeruginosa</i>	4	3(75.0)	1
<i>A. faecalis</i>	4	3(75.0)	1
<i>Flavobacterium</i> spp.	4	4(100)	
<i>E. coli</i>	3	3(100)	
<i>A. calcoaceticus</i>	3	3(100)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2(100)	
<i>P. vulgaris</i>	2	2(100)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1(100)	
<i>E. cloacae</i>	1	1(100)	
<i>C. freundii</i>	1	1(100)	
<i>A. lwoffii</i>	1	1(100)	
<i>E. faecalis</i>	6	2(33.3)	4
<i>S. aureus</i>	1	1(100)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100)	
<i>S. haemolyticus</i>	1	0(0)	1
<i>S. avium</i>	1	1(100)	
Total	47	40(85.1)	7

*Regardless of their bacterial counts

9例(39.1%)の総合有効率は77.8%と満足すべき結果であった。留置カテーテルを有した症例は4例(17.4%)であり、その総合臨床効果は全例無効であった。膿尿の正常化は4例中1例に認められたが、細菌尿については、2例で原因菌が残存し、2例でグラム陽性球菌への菌交代が認められた。カテーテル留置例は難治性であり、さらに4例中3例は複数菌感染であったこと、症例数が少ないこと、また本剤はグラム陽性菌に対する抗菌力があまり期待できないことなどが、有効例が無かった理由として考えられた。

細菌学的効果の面から見ると、投薬前尿中より18菌種47株が分離され、それらのうち40株(85.1%)が本剤投薬後に消失した。グラム陰性菌37株については、細菌消失率は94.6%と満足すべき結果であったが、グラム陽性菌は*E. faecalis* 6株中4株、*S.*

Table 6 Microorganisms newly isolated after the carumonam treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains*(%)
<i>S. epidermidis</i>	5(23.8)
<i>E. faecalis</i>	3(14.2)
<i>S. haemolyticus</i>	3(14.2)
<i>S. avium</i>	2(9.5)
<i>S. aureus</i>	1(4.8)
<i>P. aeruginosa</i>	2(9.5)
<i>C. freundii</i>	1(4.8)
<i>X. maltophilia</i>	1(4.8)
<i>A. faecalis</i>	1(4.8)
<i>Flavobacterium</i> sp.	1(4.8)
<i>Candida</i> sp.	1(4.8)
Total	21(100)

*Regardless of their bacterial counts

haemolyticus 1株中1株が存続し、細菌消失率は50%であった。投薬後出現菌は11菌種21株が認められ、それらのうちグラム陽性球菌が14株(66.7%)と2/3を占めており、当然のことながらグラム陽性菌の出現頻度が高い傾向であった。

急性副睾丸炎患者1例の総合臨床効果は著効であり、1例のみの検討ではあるが、性器感染症に対しても効果が期待できるものと考えられた。

副作用に関しては、自覚的副作用として下痢が1例に認められたが、重篤なものではなく投薬継続は可能であった。臨床検査成績では1例にGOT、GPTおよびアルカリフォスファターゼの軽度上昇が認められたが、1カ月後の検査ではGOT、GPTは正常域に復していた。この症例では投薬前の検査ですでにGPTおよびアルカリフォスファターゼの軽度上昇が認められており、本剤投薬前より肝機能に何らかの変化があった可能性が示唆された。

以上の結果より、本剤は*P. aeruginosa*、*S. marcescens*を含むグラム陰性菌による尿路性器感染症に対して、十分な臨床効果が期待でき、かつ安全性の高い薬剤であることが推察された。

Table 7 Clinical summary of male genital organ infection patient treated with carumonam
(1.0 g×2/day, i. v., 5 days)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Symptom*			Evaluation	Bacteriuria*		Side effects
		Underlying condition	Fever	Pain	Swelling		Species	Count	
1	64 M	Acute epididymitis	+	+	+	Excellent	<i>E. coli</i>	10 ⁷	+ GOT ↑, GPT ↑, ALP ↑
		Prostatic cancer	—	—	+		—		

* Before treatment

* After treatment

Table 8 Changes in laboratory test results after the 5-day treatment

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation								
		Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total		
RBC	25						4	4 (16%)	19 (76%)	2 (8%)
Hb	25						4	4 (16%)	18 (72%)	3 (12%)
Ht	25					1	4	5 (20%)	17 (68%)	3 (12%)
WBC	25								19 (76%)	6 (24%)
Plt	25								25 (100%)	0 (0%)
BUN	25								21 (84%)	4 (16%)
Creatinine	25								23 (92%)	2 (8%)
Na	24								24 (100%)	0 (0%)
K	24					1		1 (4%)	21 (88%)	2 (8%)
Cl	24								24 (100%)	0 (0%)
GOT	25		1		1 (4%)				22 (88%)	2 (8%)
GPT	25		1		1 (4%)	1		1 (4%)	21 (84%)	2 (8%)
ALP	25		1		1 (4%)				22 (88%)	2 (8%)
No. of patients with aggravated laboratory test results		1				7				

文 献

- .) 第33回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンボジウムII, Carumonam (AMA-1080)。大阪, 1985
- !) 大越正秋, 河村信夫 (UTI研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 大越正秋 (UTI研究会代表): UTI 薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 4) 大川光央, 他 (4施設): 複雑性尿路感染症および急性男子性器感染症に対する Cefpiramide (SM-1652) の臨床評価。Chemotherapy 31 (S-1): 528~541, 1983

CARUMONAM IN PATIENTS WITH GENITOURINARY TRACT INFECTIONS

TOSHLAKI SUGATA, SHUJI TOKUNAGA, SHOJI HIRANO
MITSUO OHKAWA and HARUO HISAZUMI

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, Ishikawa
(Director: Prof. H. HISAZUMI)

MASAYOSHI SHIMAMURA and TETSUSABURO MIYAGI

Department of Urology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Kanazawa, Ishikawa

Carumonam, a new monobactam antibiotic, was administered i. v. at a dose of 1 g twice daily for 5 days to 26 patients with genitourinary tract infections, including 2 patients with acute uncomplicated pyelonephritis, 23 with complicated urinary tract infections and 1 with acute epididymitis. The clinical efficacy and safety of the drug were studied according to the response criteria defined by the Japanese UTI Committee. A moderate response was obtained in both patients with acute uncomplicated pyelonephritis. Clinical efficacy in the 23 patients with complicated urinary tract infections was excellent in 3 patients, moderate in 11 and poor in 9, the overall efficacy being 60.9 per cent. The response in the patient with acute epididymitis was excellent. In one patient, diarrhea was noted as an adverse reaction. No other laboratory abnormalities were noted, except for a transient elevation of GOT, GPT and alkaline phosphatase in one patient.