

複雑性尿路感染症に対する Carumonam の使用経験

野田春夫・浜田勝生・大西周平・宮崎 重

大阪医科大学泌尿器科学教室

出村 愷

北摂病院泌尿器科

円尾耕一郎

済生会中津病院泌尿器科

複雑性尿路感染症を有する 15 例の患者に carumonam (CRMN, AMA-1080) を投与し、その臨床効果および副作用について検討した。

投与方法としては、本薬剤 1 g を朝夕 2 回点滴静注し、投与期間は原則として 5 日間とした。その結果、UTI 薬効評価判定基準に該当した 12 例について検討したところ、著効 4 例、有効 5 例で有効率は 75% であった。また、尿中分離菌株 18 株中消失 11 株であり、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力が認められた。なお、全例に特記すべき副作用は認められなかった。

結 言

近年尿路感染症は、 β -lactamase を産生するグラム陰性菌を起炎菌とするものが多くなってきている。今回、武田薬品工業株式会社で開発された monobactam 系の新合成抗生物質 carumonam (CRMN, AMA-1080) は、化学名が disodium (+)-(Z)-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(2S, 3S)-2-(carbamoyloxymethyl)-4-oxo-1-sulfonato-3-azetidiny] amino]-2-oxoethylidene] amino] oxyacetate で、Fig. 1 に示す構造を有している。また、CRMN は *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を示し、 β -lactamase にきわめて強い抵抗性を示すため、他の β -lactam 剤耐性菌に対しても抗菌力を有し、 β -lactamase 誘導もきわめて低いといわれている¹⁾。

今回、われわれは複雑性尿路感染症に対して、この

CRMN を使用し、本剤の有効性および副作用について検討したので報告する。

I. 方 法

1. 対 象

本治験の対象は、1985 年 1 月 1 日より 1985 年 3 月 31 日までの 3 カ月間に、大阪医科大学泌尿器科、北摂病院泌尿器科および済生会中津病院泌尿器科で複雑性尿路感染症と診断された 16 歳以上の入院患者 15 例である。症例は一括して Table 1 に示したが、その内訳は複雑性腎盂腎炎 8 例、前立腺術後尿路感染症 5 例、および複雑性膀胱炎 2 例であり、その基礎疾患は腎結石 6 例、膀胱腫瘍 2 例、前立腺肥大症 6 例および前立腺癌 1 例である。性別は男性 11 例、女性 4 例であり、年齢は 35 歳から 84 歳で平均 64.5 歳である。なお、本剤投与前尿中に真菌の認められた症例 (No.13, No.14) および尿中細菌数が 10^4 /ml に満たなかった症例 (No.15) は薬効の判定から除外した。

2. 投与方法ならびに検査項目

投与薬剤は粉末で、1 vial 中に CRMN を 1 g 含有している。これをソリタ T₃ 液 200 ml に溶解し朝夕 1 g 宛約 1 時間にて点滴静注し、原則として 5 日間計 10 g を投与した。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam

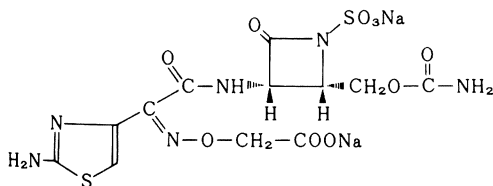


Table 1-1 Clinical summary of carumonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect
						Daily dose (g × times)	Route	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC	UTI	
1	59	M	P. P. UTI	—	G-2	1 × 2	d. i.	7	++ + + + +	<i>E. coli</i> ↓ <i>E. faecalis</i> ↓	10 ⁴ ↓ 10 ⁷ ↓	0.025	Poor	Fair
			B. P. H.											
2	46	F	l. Pyelonephritis	—	G-3	1 × 2	d. i.	7	+ + + + +	<i>E. coli</i> ↓ ↓ ↓	10 ⁷ ↓ ↓ ↓	<0.0125	Excellent	Excellent
			l. Renal stone											
3	71	F	r. Pyelonephritis	—	G-3	1 × 2	d. i.	7	## ↓ ± ± ±	<i>P. aeruginosa</i> ↓ Yeast ↓ <i>C. albicans</i> ↓	10 ⁶ ↓ 10 ³ ↓ 10 ³ ↓	25	Moderate	Moderate
			r. Renal stone											
4	75	M	r. Pyelonephritis	—	G-3	1 × 2	d. i.	10	## ↓ ± ± +	<i>K. pneumoniae</i> ↓ ↓ ↓	10 ⁷ ↓ ↓ ↓	0.025	Moderate	Moderate
			r. Renal stone											
5	54	M	r. Pyelonephritis	—	G-3	1 × 2	d. i.	10	+ ↓ + + +	<i>C. freundii</i> ↓ ↓ ↓	10 ⁵ ↓ ↓ ↓	25	Excellent	Excellent
			r. Renal stone											
6	57	F	l. Pyelonephritis	—	G-3	1 × 2	d. i.	5	## ↓ + +	<i>P. mirabilis</i> ↓ ↓	10 ⁴ ↓ ↓		Excellent	Excellent
			l. Renal stone											
7	55	M	a. Pyelonephritis	—	G-3	2 × 1	d. i.	5	## ↓ +	<i>E. coli</i> ↓ <i>E. faecalis</i> ↓	10 ⁵ ↓ ↓ 10		Excellent	Excellent
			B. P. H.											
8	35	F	r. Pyelonephritis	—	G-3	1 × 2	d. i.	5	## ↓ +	<i>P. mirabilis</i> ↓ ↓	10 ⁴ ↓ ↓	0.025	Moderate	Moderate
			r. Renal stone											

* Before treatment → After 5 days treatment → After last treatment

Table 1-2 Clinical summary of carumonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect
						Daily dose (g×times)	Route	Duration (day)		Species	Count (/mL)	MIC	UTI	Dr. in charge	
9	84	M	Cystitis	+	G-5	1×2	d.i.	11	## ↓ # ↓ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>E. faecalis</i> ↓ <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷ ↓ 10 ⁶ ↓ 10 ⁵	6.25 >100	Poor	Moderate	—
			Prostatic cancer												
10	55	M	r. Pyelonephritis	+	G-5	1×2	d.i.	10	## ↓ ## ↓ ##	<i>X. maltophilia</i> <i>S. aureus</i> ↓ <i>X. maltophilia</i> <i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	10 ⁷ 10 ⁷ ↓ 10 ⁵ 10 ⁵ ↓ 10 ⁵	12.5 >100	Poor	Fair	—
			Bladder tumor												
11	72	M	P. P. UTI	—	G-6	1×2	d.i.	5	## ↓ —	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> 10 ⁴ 10 ⁴ ± ↓ <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> ± ± ± <i>Candida</i> <i>Corynebacterium</i>	3.13 >100	Moderate	Moderate	—	
			B. P. H.												
12	80	M	Cystitis	—	G-6	1×2	d.i.	5	+ ↓ —	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> <i>Acinetobacter</i> ↓ <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ ↓ 10 ⁴	6.25	Moderate	Moderate	—
			Bladder tumor												
13	72	M	P. P. UTI	—	G-2	1×2	d.i.	5	## ↓ +	fungi ↓ fungi			—	—	—
			B. P. H.												
14	78	M	P. P. UTI	—	G-6	1×2	d.i.	5	## ↓ +	<i>Serratia</i> sp. <i>Candida</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>Candida</i> <i>E. faecalis</i>	± 10 ⁵ ± ↓ 10 ⁴ ±		—	—	GOT↑ GPT↑
			B. P. H.												
15	74	M	P. P. UTI	—	G-6	1×2	d.i.	5	+ ↓ ##	<i>E. faecalis</i> <i>Pseudomonas</i> ↓ GNF-GNR	≤10 ³ ≤10 ↓ <10 ³		—	—	—
			B. P. H.												

* Before treatment → After 5 days treatment → After last treatment

Table 2 Bacteriological response to carumonam in complicated UTI
(1 g×2/day)

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	(0 %)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	(0 %)	1
<i>E. faecalis</i>	2	(0 %)	2
<i>E. coli</i>	3	3(100 %)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1(100 %)	
<i>C. freundii</i>	1	1(100 %)	
<i>Enterobacter</i> sp.	1	(0 %)	1
<i>P. mirabilis</i>	2	2(100 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	4	4(100 %)	
<i>X. maltophilia</i>	1	(0 %)	1
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	(0 %)	1
Total	18	11(61.3%)	

*Persisted : regardless of bacterial count

検査項目としては、本薬剤投与前および投与開始後6日目に検尿、尿細菌培養を行って尿中白血球数、尿中細菌の同定、菌数定量および抗生物質感受性試験を行い、また同時に末梢血液検査および血液生化学検査を施行した。効果の判定は本薬剤の投与開始後6日目に行った。臨床効果の総合判定は、膿尿および細菌尿の推移から、UTI薬効評価基準²⁾に従って行った。

II. 成 績

1. 細菌学的効果

薬効評価判定の対象となった12例から分離された18株の菌種の内訳はTable 2に示すごとくで、*P. aeruginosa* 4株、*Escherichia coli* 3株、*Proteus mirabilis*、*Enterococcus faecalis* 各2株、*Klebsiella pneumoniae*、*Citrobacter freundii*、*Enterobacter* sp.、*Xanthomonas maltophilia*、*Acinetobacter* sp.、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis* 各1株であった。

尿中分離菌の推移を見ると、18株中消失11株、不変7株であり、菌種別に検討すると*P. aeruginosa* (4株)、*E. coli* (3株)、*P. mirabilis* (2株)、*K. pneumoniae* (1株) および *C. freundii* (1株) では100%の消失率であった。また、本剤投与終了後に尿中に存続した菌種はTable 3に示すごとく、*E. faecalis* 5株、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*Cor-*

Table 3 Strains appearing after carumonam treatment

Isolates	No. of strains*
<i>S. aureus</i>	1(10%)
<i>S. epidermidis</i>	1(10%)
<i>E. faecalis</i>	5(50%)
<i>Corynebacterium</i> sp.	1(10%)
Yeast	2(20%)
Total	10(100%)

Incidence of appearance (No. of cases) 6/12(50%)

*Regardless of bacterial count

ynebacterium 各1株およびYeast 2株であった。

2. 臨床的効果

UTI薬効評価基準(第2版)によって効果を判定し、その結果をTable 4に示した。

細菌尿について見ると、12例中陰性化7例(58%)、減少1例(8%)、菌交代1例(8%)、不変3例(25%)であった。

膿尿について見ると、12例中正常化6例(50%)、改善3例(25%)、不変3例(25%)であった。

総合臨床効果は著効4例(33%)、有効5例(42%)、無効3例(25%)であった。つぎに、UTI薬効評価基準(第2版)の複雑性尿路感染症における疾患病態分類による臨床効果をTable 5に示した。

Table 4 Overall efficacy of carumonam in complicated UTI

		(1 g × 2/day)			
Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	4	3		
Decreased	1				1 (8%)
Replaced	1				1 (8%)
Unchanged				3	3 (25%)
Efficacy on pyuria	6 (50%)	3 (25%)	3 (25%)		Case total 12
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent		4 (33%)		Overall effectiveness rate 9/12 (75%)	
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Moderate		5 (42%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor (or Failed)		3			

Table 5 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group		No. (Percent of cases of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (8.3%)			1	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0 %)				
	3rd group (Upper UTI)	7 (58.3%)	4	3		100 %
	4th group (Lower UTI)	0 (0 %)				
	Sub total	8 (66.7%)	4	3	1	87.5%
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (16.7%)			2	0 %
	6th group (No catheter indwelt)	2 (16.7%)		2		100 %
	Sub total	4 (33.3%)		2	2	50.0%
Total		12 (100 %)	4	5	3	75.0%

その内訳は G-1 : 1 例, G-3 : 7 例 (単独感染症例 8 例), G-5 : 2 例, G-6 : 2 例 (混合感染症例 4 例) であった。単独感染症例群では 8 例中著効 4 例, 有効 3 例, 無効 1 例で有効率は 87.5% であり, 混合感染群では 4 例中有効 2 例, 無効 2 例で有効率は 50% であった。また, カテーテル非留置例では 9 例中著効 4 例, 有効 5 例で有効率は 100% であったが, カテーテル留置例では 3 例とも無効であった。

3. 副作用

血液生化学的検査成績を Table 6 に示した。副作用としては 1 例にのみ GOT, GPT の軽度上昇が認められたが, 本剤投与を終了後数日間で正常化しており, 自覚的に副作用を訴えたものは 1 例もなかった。

III. 考 按

CRMN は近年開発された単環性 β -lactam 抗生物質, いわゆる monobactam 系と呼称される抗生物質であり, β -lactamase に強い抵抗を示し, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を有するといわれている。複雑性尿路感染症から分離される菌種の多くがグラム陰性桿菌であることから, 本薬剤は複雑性尿路感染症に対して優れた臨床効果があるものと期待される。今回のわれわれの成績でも, 複雑性尿路感染症 12 例に対し 75% という高い有効率が得られた。とくにその中のカテーテル非留置例 9 例について見ると, 100% の有効率が得られ

Table 6 Laboratory findings

Case No.	Hematology						Hepatic functions						Renal function			Remarks						
	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT		S-GPT		Al-P (IU)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)			
	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.		Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.
1	415	415	7,500	6,100	12.9	13.0	37.2	37.9	26.1	N. D.	52	31	71	28	8.1 (K.A.)	5.5 (K.A.)	12.0	12.6	1.0	1.2		
2	385	377	10,200	7,400	12.3	11.3	35.5	35.2	25.1	36.2	25	30	14	14	10.2 (K.A.)	10.3 (K.A.)	15.6	14.2	1.2	1.0		
3	406	374	12,400	6,900	12.9	11.9	38.6	35.2	15.5	20.9	29	26	22	22	6.4 (K.A.)	6.9 (K.A.)	15.9	9.0	1.3	0.9		
4	389	366	6,600	4,600	12.5	11.4	36.0	33.0	12.1	8.2	30	42 (23)	26	29	155	126	14.8	17.2	0.6	0.5		GOT ↑ was regarded as the effect of operation
5	538	532	9,400	7,600	17.9	16.5	53.0	47.5	8.5	8.1	62	47	77	68	159	124	18.6	12.7	0.9	1.1		
6	420	385	7,110	6,270	12.4	11.2	37.1	33.9	29.8	24.4	14	18	8	11	144	136	24.0	18.0	0.9	0.8		
7	420	402	6,240	7,350	13.8	13.3	40.0	38.4	34.4	52.4	68	18	91	43	668	340	12.0	15.0	1.1	1.0		
8	410	421	5,300	7,380	12.4	12.6	36.6	37.7	19.8	21.9	14	14	11	9	94	90	10.0	10.0	0.6	0.6		
9	350	352	5,600	6,200	11.3	10.7	33.0	31.0	18.3	17.1	30	17	16	7	103	96	21.5	25.8	0.8	0.9		
10	386	361	5,500	6,700	12.5	12.0	35.0	34.0	10.3	14.5	21	15	18	9	106	106	8.3	8.9	0.6	0.5		
11	426	405	9,500	6,230	12.7	11.7	37.0	35.0	24.3	26.9	15	14	15	14	180	125	11.0	8.0	0.9	0.7		
12	337	364	5,770	6,960	11.4	12.0	32.3	34.9	22.6	17.9	14	15	9	9	150	159	14.0	15.0	1.0	1.0		
13	352	358	5,690	4,390	10.8	11.1	31.9	32.1	30.0	34.6	16	8	10	12	104	145	12.0	14.0	1.2	1.1		
14	442	442	4,200	6,100	12.9	13.1	36.8	37.0	14.8	16.8	37	44 (28)	36	50 (26)	146	163	24.0	21.0	1.1	1.2		Side effect : GOT ↑-GPT ↑
15	386	410	8,760	13,000	12.6	13.1	36.2	38.8	30.3	30.0	21	17	31	19	123	133	10.0	14.0	1.1	0.8		

() : follow up data N. D. : not determined

た。細菌学的効果では検出された18株中消失は11株と消失率61.3%であったが、グラム陰性菌では14株中11株消失で消失率は78.6%と高い消失率を示し、本剤の抗菌スペクトルを反映した成績であった。なかでも比較的多く分離された *P. aeruginosa* 4株は全株消失したことは特筆すべきことと考えられる。また、副作用については、本薬剤投与の中止や治療を必要とする血液生化学的検査値の異常ならびに自覚症状が認められた症例は1例もなく、本薬剤の泌尿器科領域における有用性は非常に高くかつ安全で

あると考えられる。

文 献

- 1) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONOJI, 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
- 2) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第2版)。 *Chemotherapy* 28(2): 324~341, 1980

CARUMONAM IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

HARUO NODA, KATSUO HAMADA, SHUHEI ONISHI
and SHIGERU MIYAZAKI

Department of Urology, Osaka Medical School, Takatsuki, Osaka

AKIRA DEMURA

Department of Urology, Hokusetsu Hospital, Takatsuki, Osaka

KOICHIRO MARUO

Department of Urology, Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka

Fifteen patients with complicated urinary tract infections were treated with carumonam (CRMN, AMA-1080).

The drug was given at a dose of 2 g daily by i.v. drip infusion for five days.

Therapeutic effects were excellent in four cases, moderate in five and poor in four. The overall efficacy rate was 75%. Bacteriologically, eradication of the organisms was observed in 11 out of 17 strains (61%) isolated from urine. Carumonam seemed to be very effective against Gram-negative bacilli, including *Pseudomonas aeruginosa*.

No side effects were observed in this study.