

複雑性尿路感染症に対する Carumonam の臨床的検討

川端 岳・前田浩志・藤井 明・山崎 浩
小川隆義・荒川創一・守殿貞夫・石神襄次*

神戸大学医学部泌尿器科学教室

(* 現国立神戸病院院長)

広岡九兵衛・島谷 昇・松下全己・井上隆朗

関西労災病院泌尿器科

大部 亨・佐古政典・柯 昭仁

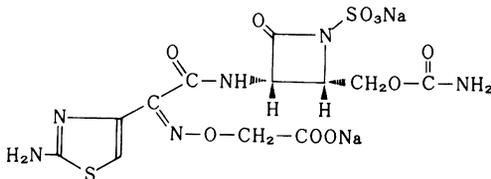
明石市民病院泌尿器科

新しく開発された monobactam 系注射用抗生剤 carumonam (CRMN, AMA-1080) の複雑性尿路感染症に対する有用性を検討し、以下の知見を得た。

- (1) 複雑性尿路感染症 28 例に本剤を使用し、UTI 薬効評価基準上、著効 2 例、有効 20 例、無効 6 例で有効率 79% であった。
- (2) 投与前分離された 18 菌種 52 株中 48 株が消失し、除菌率は 92% であり、うち緑膿菌では 83% (5/6) が除菌された。
- (3) 自他覚的副作用は全例で認められず、また臨床検査値上も本剤に起因すると考えられる異常は認められなかった。

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は、武田薬品が新しく開発した monobactam 系注射用抗生物質で、その構造式は Fig. 1 に示すとおりである¹⁾。本剤は緑膿菌を含むグラム陰性桿菌 (Gram negative rods, 以下 GNR と略す) に対し強い抗菌力を示すが、グラム陽性球菌 (Gram positive cocci, 以下 GPC と略す) および嫌気性菌に対する抗菌力は弱いとされている¹⁾。本剤は静脈内投与後すみやかに高い血中濃度が得られ、投与後 8 時間までで約 70% が尿中に排泄されることが報告されている¹⁾。今回著者らはこのような特徴をもつ本剤の複雑性尿路感染症に対する有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam (CRMN)



I. 対象および方法

昭和 58 年 11 月より昭和 60 年 2 月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科およびその協力施設泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症患者 28 例に本剤を投与した。方法はすべて点滴静注で 1 回 1 g, 朝夕 2 回 5 日間投与とした。効果判定は UTI 薬効評価基準第 2 版²⁾ および同補遺³⁾ により行った。

II. 結 果

28 例の要約を Table 1 に示す。これらの臨床効果をまとめると (Table 2), 著効 2 例, 有効 20 例, 無効 6 例で、総合有効率は 79% であった。膿尿に対する効果は、正常化 2 例, 改善 13 例, 不変 13 例で 54% の改善率であり、細菌尿に対する効果は、陰性化 19 例, 菌交代 6 例, 不変 3 例で 68% の陰性化率であった。疾患病態群別 (Table 3) にみると、有効率は単独菌感染で 81% (13/16), 複数菌感染で 75% (9/12) であり、1 群 67% (2/3), 2 群 100% (4/4), 4 群 78% (7/9), 5 群 50% (1/2) および 6 群 80% (8/10) であった。カテーテル留置症例の 1 および 5 群

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with CRMN

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						Dose g x day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
1	70	♂	P.P.I.	-	G-2	1.0 x 2	d. i. v.	5	#	<i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁶	25	Excellent	Good	-
			B.P.H.												
2	51	♀	C.C.C.	+ (Urethra)	G-1	1.0 x 2	d. i. v.	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.10	Moderate	Poor	-
			Vesicovaginal fistula												
3	50	♀	C.C.C.	-	G-4	1.0 x 2	d. i. v.	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Moderate	Good	-
			Myoma of the bladder												
4	64	♂	P.P.I.	-	G-6	1.0 x 2	d. i. v.	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.05	Poor	Poor	-
			B.P.H.												
5	63	♀	C.C.C.	+ (Urethra)	G-1	1.0 x 2	d. i. v.	5	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.10	Poor	Fair	-
			Bladder tumor												
6	74	♂	P.P.I.	-	G-2	1.0 x 2	d. i. v.	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.05	Moderate	Good	-
			B.P.H.												
7	67	♂	P.P.I.	-	G-6	1.0 x 2	d. i. v.	5	#	<i>A. faecalis</i>	10 ⁶	6.25	Moderate	Good	-
			B.P.H.												
8	73	♂	P.P.I.	-	G-6	1.0 x 2	d. i. v.	5	#	<i>S. lactis</i>	10 ⁷	100	Moderate	Good	-
			B.P.H.												
9	76	♂	P.P.I.	-	G-6	1.0 x 2	d. i. v.	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	6.25	Moderate	Good	-
			B.P.H.												
10	74	♂	P.P.I.	-	G-6	1.0 x 2	d. i. v.	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	100	Moderate	Fair	-
			Prostatic cancer												
11	70	♂	P.P.I.	-	G-6	1.0 x 2	d. i. v.	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.025	Moderate	Excellent	-
			B.P.H.												
12	75	♂	P.P.I.	-	G-2	1.0 x 2	d. i. v.	5	#	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁷	0.0125	Moderate	Fair	-
			B.P.H.												
13	74	♂	P.P.I.	-	G-6	1.0 x 2	d. i. v.	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	100	Poor	Poor	-
			B.P.H.												

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
						Dose g x day	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC	
14	78	♂	C. C. C.	-	G-6	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	Moderate	Excellent	-
15	70	♂	B. P. H.	-	G-4	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Moderate	Good	-
16	73	♂	C. C. C.	-	G-2	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	Moderate	Good	-
17	69	♂	P. P. I.	-	G-6	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	Moderate	Good	-
18	73	♂	B. P. H., Prostatic stone	-	G-6	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>H. alvei</i>	10 ⁴	Moderate	Good	-
19	55	♂	C. C. C.	-	G-4	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	Moderate	Fair	-
20	71	♀	Bladder tumor	+	G-5	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Poor	Good	-
21	66	♂	Rectovesical fistula	(Urethra)	G-4	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	Moderate	Fair	-
22	74	♂	Penile cancer	-	G-4	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Moderate	Good	-
23	69	♂	Bladder cancer	+	G-5	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	Moderate	Good	-
24	71	♂	C. C. C.	-	G-4	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	Poor	Fair	-
25	64	♂	B. P. H., Urethral stenosis	+	G-1	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	Moderate	Good	-
26	68	♂	Prostatic cancer	(Urethra)	G-4	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Moderate	Good	-
27	55	♂	C. C. C.	-	G-4	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	Poor	Poor	-
28	72	♂	Bladder cancer	-	G-4	1.0 x 2	d. i. v.	5	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	-

C. C. C.: Chronic complicated cystitis P. P. I.: Post-prostatectomy infection
 B. P. H.: Benign prostatic hypertrophy G. C. P.: Chronic complicated pyelonephritis
 B. N. C.: Bladder neck sclerosis * Before treatment ** U. T. I.: Criteria by UTI committee
 Dr. : Dr.'s evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of CRMN in complicated UTI
1.0 g×2/day, 5-days treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	2	10	7	
Decreased					
Replaced			3	3	6 (21%)
Unchanged				3	3 (11%)
Efficacy on pyuria	2 (7%)	13 (46%)	13 (46%)		Patient total 28
<input type="checkbox"/> Excellent		2 (7%)		Overall effectiveness rate 22/28 (79%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		20			
<input type="checkbox"/> Poor (Including failure)		6			

Table 3 Overall clinical efficacy of CRMN classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (11%)		2	1	67%
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (14%)	1	3		100%
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	9 (32%)	1	6	2	78%
	Sub total	16 (57%)	2	11	3	81%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (7%)		1	1	50%
	6th group (Catheter not indwelt)	10 (36%)		8	2	80%
	Sub total	12 (43%)		9	3	75%
Total		28 (100%)	2	20	6	79%

ではあわせて60% (3/5)の有効率であった。細菌学的効果 (Table 4) は、投与前に分離された18菌種52株中48株が消失し、全体の除菌率は92%であった。存続したのは *Enterococcus faecalis* 3株および *Pseudomonas aeruginosa* 1株であった。MICと細菌学的効果との関係 (Table 5) をみると、GPC 7株は全て100 µg/mlをこえるMICであったが、うち5株が消失し、GNRは全て25 µg/ml以下に分布しており、存続した *P.aeruginosa* のMICは1.56 µg/

mlであった。投与後出現菌 (Table 6) は *E.faecalis* 4株、*Staphylococcus aureus* 2株をはじめ計12株認められた。全例で自他覚的副作用は認められず、臨床検査値上も本剤に起因すると思われる異常は認められなかった。

III. 考 察

CRMNは武田薬品が世界で最初に発見した単環性β-lactam抗生物質sulfazecinを化学修飾し得ら

Table 4 Bacteriological response to CRMN in complicated UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. lactis</i>	1	1(100%)	3
<i>E. faecalis</i>	8	5(63%)	
<i>E. faecium</i>	1	1(100%)	
<i>E. coli</i>	3	3(100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	10	10(100%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1(100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1(100%)	
<i>S. marcescens</i>	10	10(100%)	
<i>S. liquefaciens</i>	1	1(100%)	
<i>C. freundii</i>	1	1(100%)	
<i>E. aerogenes</i>	2	2(100%)	
<i>E. cloacae</i>	2	2(100%)	
<i>H. alvei</i>	1	1(100%)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1(100%)	
<i>A. lwoffii</i>	1	1(100%)	
<i>A. faecalis</i>	1	1(100%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	6	5(83%)	
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1(100%)	4
Total	52	48(92%)	

*regardless of bacterial count

れた新しい注射用抗生物質である^{4,5)}。同系統薬としては aztreonam (AZT) があり、総称して monobactam 系抗生剤と呼ばれている。これら 2 種 monobactam 剤の共通の特徴は、GNR に対しては強い抗菌力を示し β -lactamase に対し安定であるが、GPC および嫌気性菌に対する抗菌力が弱いことが挙げられる¹⁾。臨床分離菌に対する MIC 分布は両者ほぼ同等であるが、*Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* および *P. aeruginosa* に対しては CRMN の抗菌活性がやや優れており、*Proteus* 属、*Haemophilus influenzae* に対しては AZT の方がやや優れるとされている¹⁾。両剤とも各種 β -lactamase に対し極めて安定であり、また β -lactamase の誘導作用も極めて弱いとされており、*Proteus vulgaris* を被検菌とした検討では誘導作用

は CRMN において AZT よりさらに弱いことが報告されている¹⁾。

尿路感染症の起炎菌は GNR が主体であり、特に複雑性尿路感染症においてはグラム陰性弱毒菌が分離されることが多い。これらのうち *P. aeruginosa* は従来の β -lactam 剤には耐性のものが多い。CRMN は *P. aeruginosa* を含め GNR 全般に対しすぐれた抗菌性を示すことから、今回著者は、複雑性尿路感染症を対象に臨床的検討を行った。その結果、除菌率において GNR 全体では 98% (41/42) ときわめて高く、*P. aeruginosa* 1 株のみが存続したが、その MIC は 1.56 μ g/ml と感受性域にあった。菌種別では、*K. pneumoniae* および *S. marcescens* でともに 100% (10/10)、*P. aeruginosa* で 83% (5/6) の消失率を示し、しかもこれら GNR の MIC は全て 25 μ g/ml 以下であったことから、その抗菌性については満足すべき成績と考えられた。本剤の臨床効果については、28 例中 79% の有効率であった。6 例の無効例の内容をみると、起炎菌に GPC が含まれておりそれが存続したものが 4 例、起炎菌は除菌されたが GPC に菌交代したものが 2 例であった。このことは、本剤の GPC に対する抗菌性の低さを反映したものであり、除菌率も GPC のうち *E. faecalis* では 63% (5/8) と低かった。GPC 中 MIC を測定した 7 株は全て 100 μ g/ml をこえる値を示したが、うち 5 株が消失している。このように高い MIC にもかかわらずある程度の除菌効果が得られたのは、本剤が尿中排泄型抗生剤であり、1g 1 時間点滴静注投与後では尿中濃度は 6~8 時間でもなお約 190 μ g/ml¹⁾ と高いことによるものと推察している。

総合有効率は前述のように 79% を示し、全国集計 59% を上回っているが、今回の対象症例はカテーテル留置例 (1, 5 群) が比較的少なかったこともその一因と考えられる。また今回の成績は当教室での AZT における成績⁶⁾ (有効率 67%, 除菌率 87%) にまさっていた。安全性に関しては、全例で自他覚的副作用および臨床検査値異常ともに認められなかったことより今回の検討成績からは特別な問題はないものと考えられる。

以上より本剤は緑膿菌を含む GNR による複雑性尿路感染症に対し有用であると考えられる。

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response to CRMN treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size 10^6 cells/ml							Not done	Total		
	0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100						
<i>S. lactis</i>															1/1				1/1		
<i>E. faecalis</i>															3/5				2/3	5/8	
<i>E. faecium</i>															1/1					1/1	
<i>E. coli</i>			1/1	1/1	1/1															3/3	
<i>K. pneumoniae</i>		4/4	3/3	2/2															1/1	10/10	
<i>P. rettgeri</i>		1/1																		1/1	
<i>P. mirabilis</i>	1/1																			1/1	10/10
<i>S. marcescens</i>		1/1	1/1		3/3	1/1	1/1	1/1	1/1												1/1
<i>S. liquefaciens</i>	1/1																				1/1
<i>C. freundii</i>								1/1													1/1
<i>E. aerogenes</i>				1/1		1/1															2/2
<i>E. cloacae</i>		1/1	1/1																		2/2
<i>H. alvei</i>						1/1															1/1
<i>A. calcoaceticus</i>											1/1										1/1
<i>A. lwoffii</i>											1/1										1/1
<i>A. faecalis</i>										1/1											1/1
<i>P. aeruginosa</i>								0/1	2/2	1/1									2/2	5/6	
<i>Pseudomonas</i> sp.												1/1									1/1
Total	2/2 (100%)	7/7 (100%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	2/3 (67%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)			5/7 (71%)				6/7 (86%)	48/52 (92%)	

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 6 Strains* appearing after CRMN treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>S. aureus</i>	2(17%)
<i>S. epidermidis</i>	2(17%)
<i>S. haemolyticus</i>	1(8%)
<i>E. faecalia</i>	4(33%)
<i>E. avium</i>	1(8%)
<i>M. morgani</i>	1(8%)
<i>A. lwoffii</i>	1(8%)
Total	12(100%)

*regardless of bacterial count

文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウムII, Carumonam (AMA-1080)。大阪, 1985
- 2) 大越正秋, 河村信夫 (UTI研究会代表)：UTI薬効評価基準 (第2版)。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) KISHIMOTO S.; M. SENDAI, S. HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, Y. SATOH, T. MATSUO, M. KONDO & M. OCHIAI, : Synthesis of sulfazecin-type 2-azetidionones with a carbon substituent at the 4-position. J. Antibiotics 36 : 1421~1424, 1983
- 5) SENDAI M.; S. HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, S. KISHIMOTO, T. MATSUO, M. KONDO & M. OCHIAI: Chemical modification of sulfazecin, synthesis of 4-(substituted methyl)-2-azetidionone-1-sulfonic acid derivatives. J. Antibiotics 38 : 346~371, 1985
- 6) 原田益善, 藤井 明, 安野博彦, 荒川創一, 片岡陳正, 守殿貞夫, 石神囊次: Azthreonamの泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-1), 779~798, 1985

CARUMONAM TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

GAKU KAWABATA, HIROSHI MAEDA, AKIRA FUJII, HIROSHI YAMAZAKI,
TAKAYOSHI OGAWA, SOICHI ARAKAWA, SADA O KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI*

Department of Urology, Kobe University School of Medicine, Kobe
(present address: Kobe National Hospital)

KUHEI HIROOKA, NOBORU SHIMATANI, MASAMI MATSUSHITA and TAKA AKI INOUE

Department of Urology, Kansai Rosai Hospital, Amagasaki, Hyogo

SATORU OHBE, MASANORI SAKO and SHOJIN KA

Department of Urology, Akashi Municipal Hospital, Akashi, Hyogo

The clinical usefulness of carumonam (CRMN), a new monobactam antibiotic for parenteral use, in complicated urinary tract infection was investigated. The results were as follows.

- (1) CRMN was administered to 28 patients with complicated urinary tract infection and its efficacy was evaluated according to the criteria of the Japanese UTI Committee. The treatment was found to be Excellent in 2 cases, Moderate in 20 and Poor in 6. The efficacy rate was 79%.
- (2) In 52 strains of 18 species of bacteria isolated before treatment, 48 were eradicated and the overall eradication rate was 92%. The eradication rate for *Pseudomonas aeruginosa* was 83%(5/6).
- (3) None of the patients developed adverse symptoms or signs, nor were any abnormal laboratory data found that might be related to CRMN.