

複雑性尿路感染症に対する Carumonam の基礎的・臨床的検討

水野全裕・那須良次・岸 幹雄・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

難波克一

岡山市民病院泌尿器科

白神健志

岡山済生会病院泌尿器科

鎌田日出男

神戸西市民病院泌尿器科

高本 均

笠岡市民病院泌尿器科

複雑性尿路感染症に対する carumonam (CRMN, AMA-1080) の有用性を基礎的ならびに臨床的に検討した。

1) 抗菌力：尿路感染症由来の新鮮尿中分離菌（グラム陰性桿菌）10 菌種，401 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し，同系薬剤である aztreonam (AZT) および Cephem 系薬剤の cefoperazone (CPZ)，ceftazidime (CAZ)，cefsulodin (CFS) と比較検討した。本剤はグラム陰性桿菌に対して，一般的に AZT とほぼ同程度の優れた抗菌力を示した。尿路感染症の代表的起炎菌である *Escherichia coli* に対しては $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下に peak を認め，80% MIC が $0.05 \mu\text{g/ml}$ と非常に強い抗菌力を示し，CAZ および CPZ よりも約 2 管程度低い MIC 分布を示した。一方，複雑性尿路感染症の重要な起炎菌である *Serratia marcescens* と *Pseudomonas aeruginosa* に対しても優れた抗菌力を示し，*S. marcescens* では 80% MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり，AZT，CAZ，CPZ よりも優れており，*P. aeruginosa* では 80% MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ で，CAZ よりやや劣るものの，AZT および CFS とほぼ同程度で，CPZ よりも優れた MIC 分布を示した。

2) 臨床効果：複雑性尿路感染症 35 例に対して本剤を使用した。投与スケジュールは 1 回 1g，1 日 2 回，5 日間とし，one shot 静注もしくは点滴静注で投与した。UTI 薬効評価基準に基づいた判定では著効 3 例，有効 12 例，無効 12 例で有効率は 56% (15/27) であった。

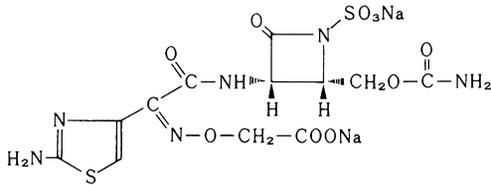
自覚的副作用は発疹を 1 例 (2.9%) に認めたが，程度は軽度でステロイド含有軟膏の塗布と強力ミノファゲン C の静注にて軽快し継続投与可能であった。臨床検査値の異常変動のうち本剤投与との関連が疑われたのは好酸球増多の 1 例のみであり，程度は軽度で臨床上問題になるものではなかった。

はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は武田薬品が開

発した世界最初の単環性 β -lactam 抗生物質 sulfazecin の基本骨格を化学修飾して得られた注射用抗生物質である (Fig. 1)。本剤は aztreonam (AZT) とともに

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



monobactam 系に属し、グラム陽性菌に対する抗菌力は弱いものの、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対しては幅広く強い抗菌力を有し、各種 β -lactamase に対してきわめて安定で、 β -lactamase 誘導能もきわめて低いとされている¹⁾。今回われわれは CRMN を複雑性尿路感染症に対して使用する機会を得たので、若干の基礎的検討と併せて、その臨床成績を報告する。

抗 菌 力

1. 対象および方法

尿路感染症由来の新鮮尿中分離菌（グラム陰性桿菌）、*Escherichia coli* 84 株、*Citrobacter freundii* 13 株、*Klebsiella pneumoniae* 21 株、*Enterobacter cloacae* 23 株、Indole 陽性 *Proteus* 14 株、Indole 陰性 *Proteus* 15 株、*Serratia marcescens* 77 株、*P. aeruginosa* 93 株、*Pseudomonas cepacia* 35 株、*Pseudomonas fluorescens* 25 株および標準株 *E. coli* NIHJ JC-2 の 10 菌種 401 株に対する本剤および AZT、cefoperazone (CPZ)、ceftazidime (CAZ) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、比較検討した。MIC の測定は化学療法学会標準法²⁾に従い、培地に感受性測定用寒天培地（変法ミュラー・ヒントン培地、ニッスイ）を用いた寒天平板希釈法で行い、接種菌量は 10^6 CFU/ml で測定した。

2. 結 果

各菌種に対する本剤の MIC 分布を Table 1 に示した。*K. pneumoniae*、*E. cloacae* で、MIC $100 \mu\text{g/ml}$ を越える高度耐性株がそれぞれ約 20%、10% 認められたが、全体に良好な成績を示し、尿路感染症の代表的起炎菌である *E. coli* に対しては $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下に peak を認め、80% MIC が $0.05 \mu\text{g/ml}$ と非常に強い抗菌力を示した。一方、複雑性尿路感染症の重要な起炎菌である *S. marcescens* と *P. aeruginosa* に対しても優れた抗菌力を示し、*S. marcescens* では $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak を認め 80%

MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、*P. aeruginosa* でも $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak を認め 80% MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

各菌種ごとに他剤と比較した結果を Fig. 2~Fig. 11 に示した。*E. coli* に対しては AZT とほぼ同程度の優れた抗菌力を示し、他の 2 剤よりも約 2 管程度優れていた (Fig. 2)。*C. freundii* に対しては AZT、CAZ とほぼ同程度であり、CPZ よりも数管優れていた (Fig. 3)。*K. pneumoniae* に対しては AZT とほぼ同程度の分布を示し、MIC $100 \mu\text{g/ml}$ を越える高度耐性株が 4 株 (19%) 認められたが、その他の 17 株に対しては CAZ および CPZ よりも優れた抗菌力を示した (Fig. 4)。*E. cloacae* に対しては AZT、CAZ とほぼ同程度ないしやや優れており、CPZ よりも 2 管程度優れていた (Fig. 5)。Indole 陽性および陰性の *Proteus* に対しては AZT とほぼ同程度で、他の 2 剤よりも優れていた (Fig. 6, 7)。*S. marcescens* に対しては AZT および CAZ よりも約 1 管、CPZ よりも数管優れた抗菌力を示した (Fig. 8)。*P. aeruginosa* に対しては CAZ よりやや劣るものの、AZT および CFS とほぼ同程度で、CPZ よりやや優れた抗菌力を示した (Fig. 9)。*P. cepacia* に対しては CAZ よりもやや劣り、AZT および CPZ よりも優れていた (Fig. 10)。*P. fluorescens* に対しては AZT とほぼ同程度で、CAZ よりもやや劣り、CPZ よりもやや優れていた (Fig. 11)。

臨 床 的 検 討

1. 対象および方法

1984 年 2 月より同年 12 月までの期間に岡山大学、岡山市民病院、岡山済生会病院、神戸西市民病院、笠岡市民病院各泌尿器科に入院中の患者を対象に本剤を使用した。症例はすべて複雑性尿路感染症で総症例数は 35 例であり、投与スケジュールは 1 日 2 回、1 回 1 g、5 日間 one shot 静注もしくは点滴静注とした (Table 2)。

2. 効果判定

臨床効果の判定は主治医判定ならびに UTI 薬効評価基準 (第二版³⁾ならびにその補遺⁴⁾に準じて行った。

3. 臨床効果

主治医判定による効果は著効 3 例、有効 17 例、やや有効 5 例、無効 6 例、不明 4 例で有効率は 57.1%

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 84 strains(10⁶/ml)

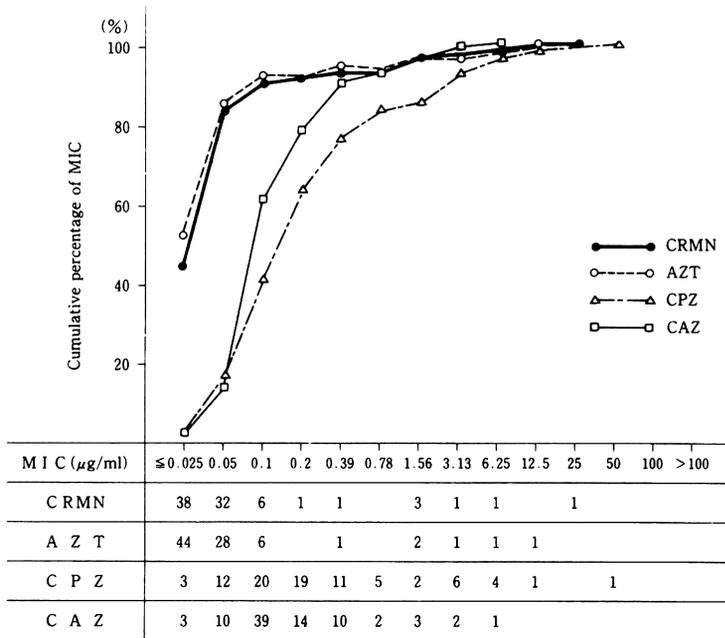


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 13 strains(10⁶/ml)

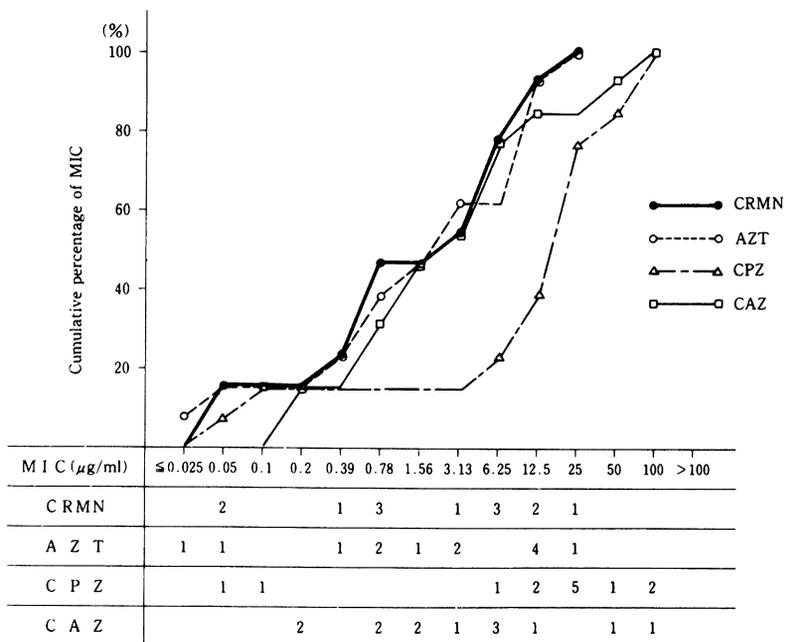


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 21 strains(10⁶/ml)

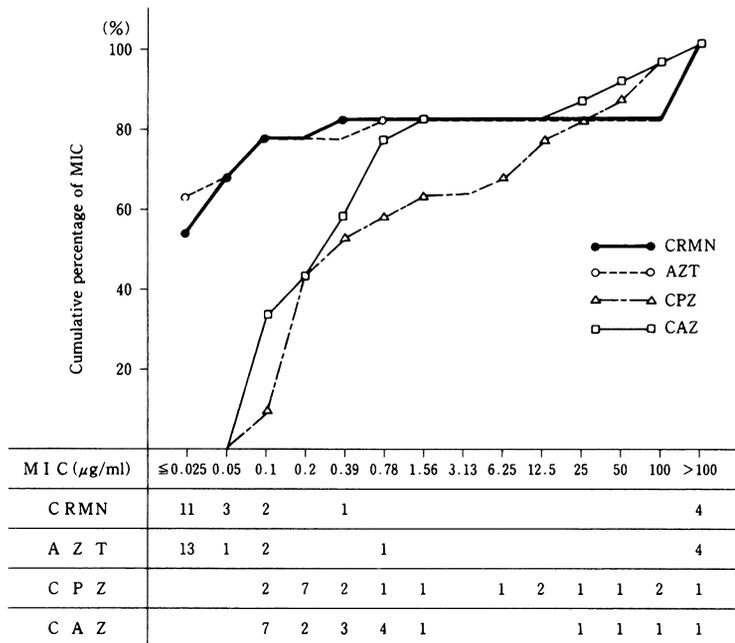


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 23 strains(10⁶/ml)

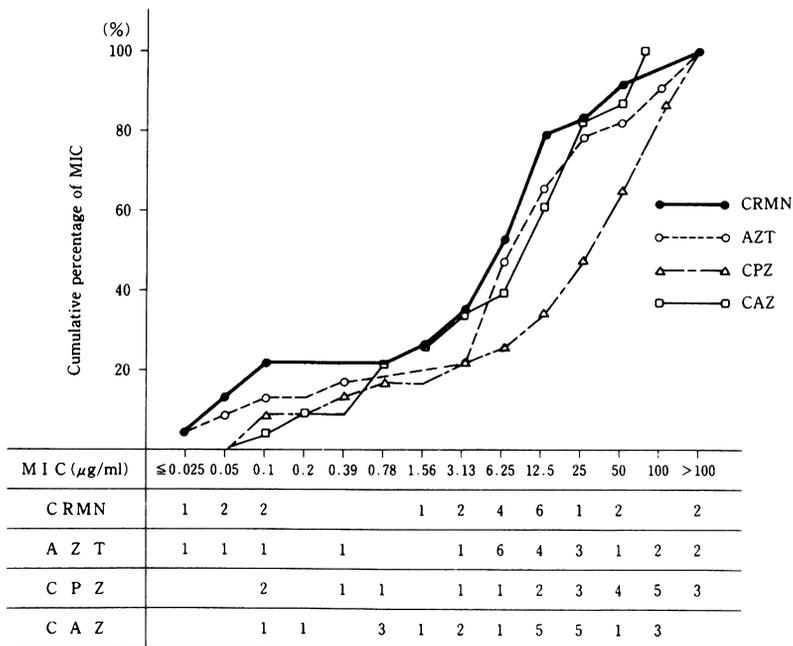


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates Indole(+) *Proteus* 14 strains(10⁶/ml)

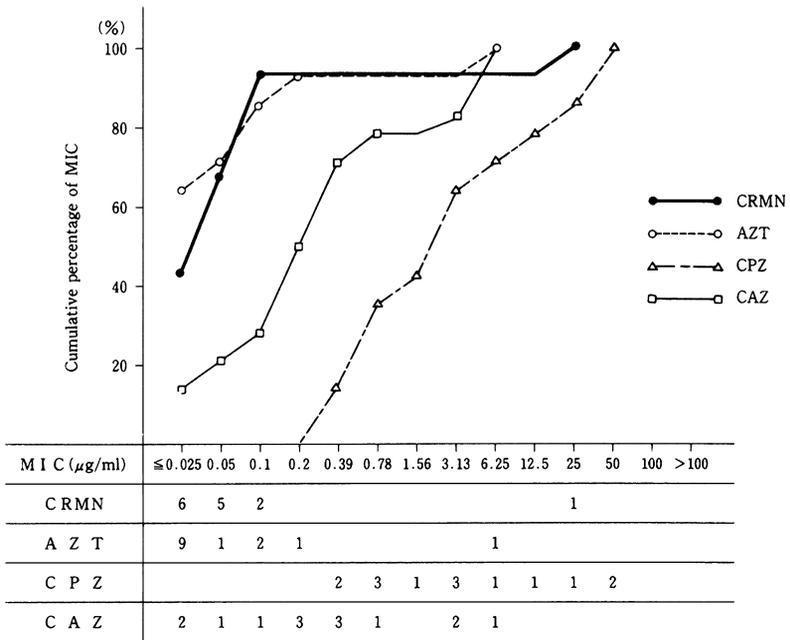


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates Indole(-) *Proteus* 15 strains(10⁶/ml)

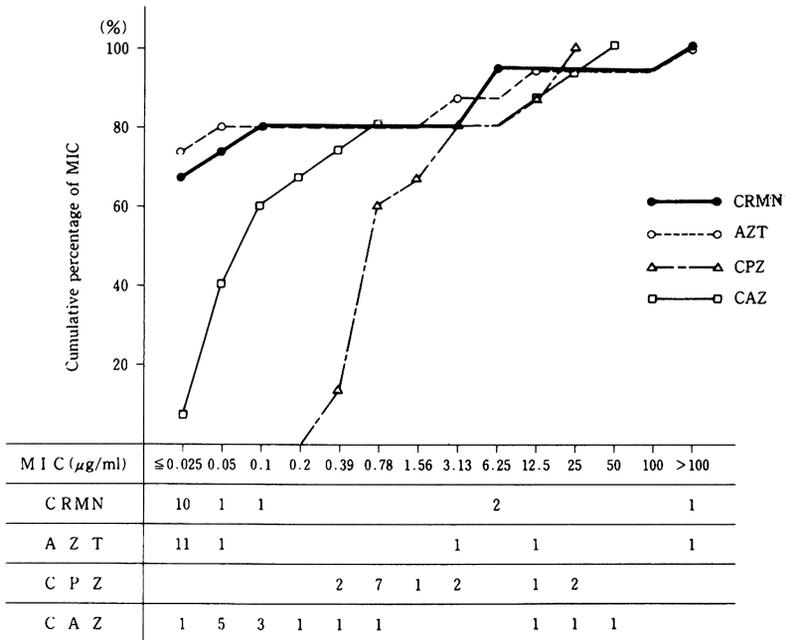


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 77 strains(10⁶/ml)

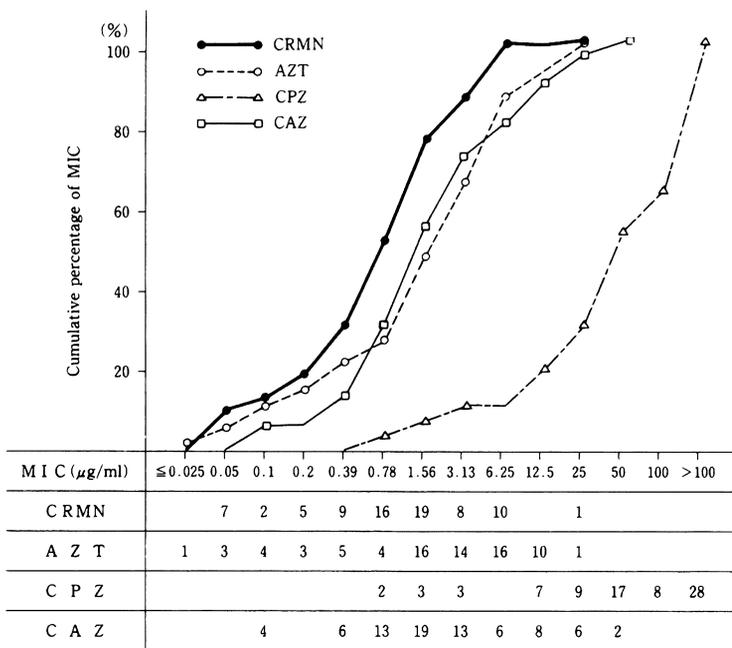


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 93 strains(10⁶/ml)

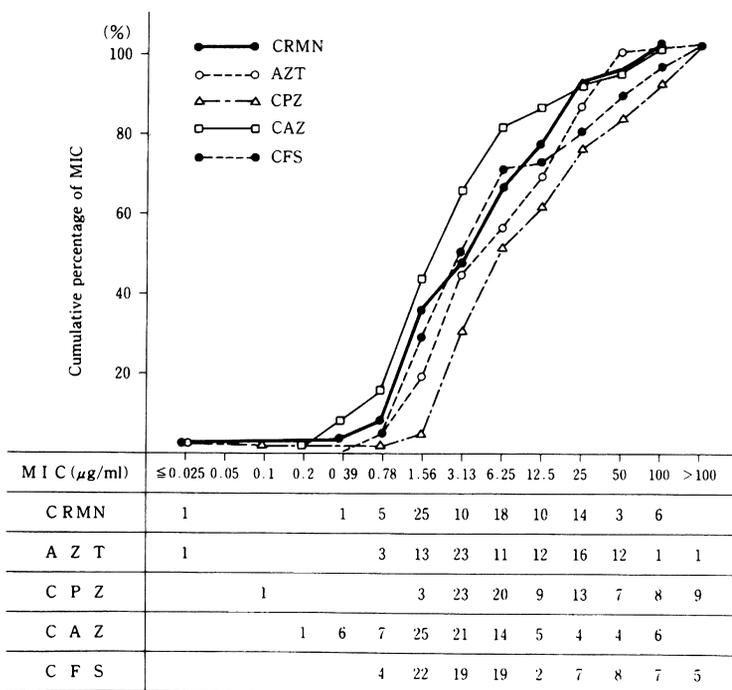


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. cepacia* 35 strains(10⁶/ml)

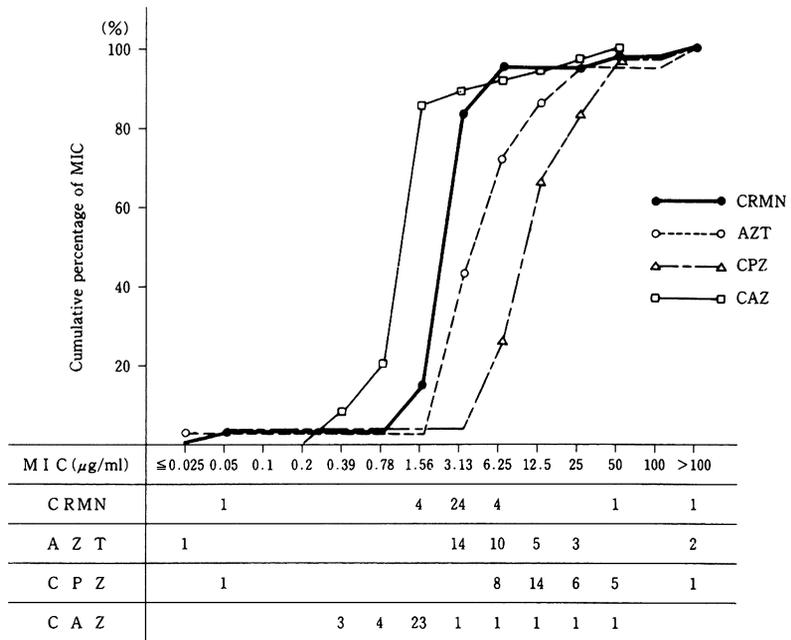


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. fluorescens* 25 strains(10⁶/ml)

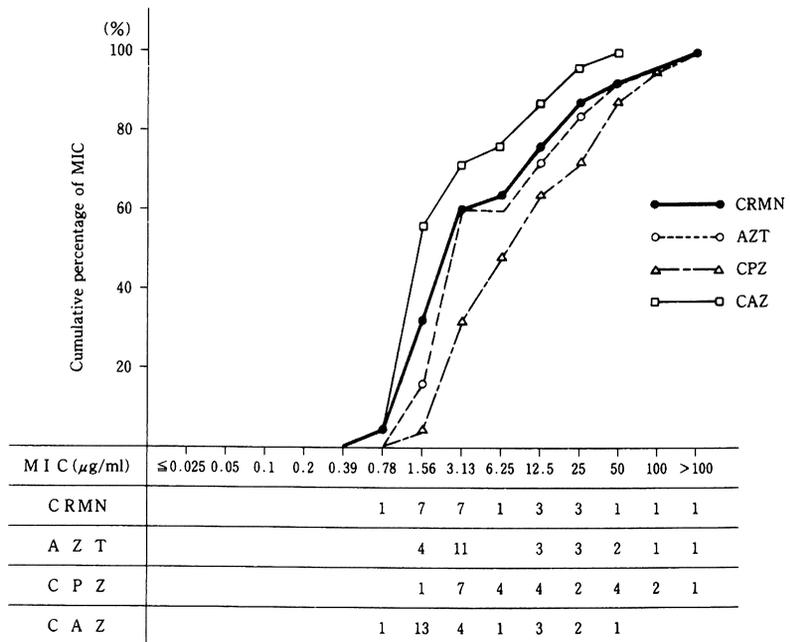


Table 2-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with carumonam

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
						Dose g × /day	Route	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr	
1	59	M	C. C. C. Prostatic ca.	Urethra	I	1g × 2	i. v.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Mod.	Good	(—)
										<i>Y. L. O.</i>	10 ⁴			
2	55	F	C. C. P. Ureterostomy	Ureter	I	1g × 2	i. v.	5	#	<i>P. cepacia</i>	10 ⁴	Poor	Poor	(—)
										<i>P. cepacia</i>	10 ⁶			
3	70	M	C. C. C. B. P. H. post ope.	(—)	/	1g × 2	i. v.	5	+	(—)	(—)	/	Fair	(—)
										<i>S. epidermidis</i>	10 ³			
4	78	F	C. C. C. Bladder ca. post ope.	(—)	IV	1g × 2	i. v.	5	+	<i>P. cepacia</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	(—)
										(—)	(—)			
5	82	M	C. C. C. B. P. H.	Urethra	V	1g × 2	i. v.	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Poor	Fair	(—)
										<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵			
6	76	M	C. C. C. Prostatic ca.	Urethra	V	1g × 2	i. v.	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Mod.	Good	(—)
										<i>E. faecalis</i>	(—)			
7	76	M	C. C. P. B. P. H. post ope.	(—)	VI	1g × 2	i. v.	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	Mod.	Good	(—)
										<i>S. marcescens</i>	(—)			
8	38	F	C. C. P. PUJ stenosis post ope.	Nephro- stomy	I	1g × 2	i. v.	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	Excel.	Good	(—)
										(—)	(—)			
9	71	F	C. C. P. Ureteral stone	(—)	III	1g × 2	i. v.	5	#	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	Mod.	Excel.	(—)
										<i>E. faecalis</i>	10 ⁴			
										<i>X. maltophilia</i>				

* Before treatment

** After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI

** Dr. : Dr's evaluation

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

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

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
						Dose g×/day	Route	Duration (day)		Species	Count	U T I	Dr	
10	19	M	C. C. P. UVJ stenosis post ope.	Urethral	/	1g×2	i. v.	5	+	(-)	(-)	Poor	(-)	
11	51	F	C. C. P. Ureteral stone	(-)	/	1g×2	i. v.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	<10 ³ <10 ³	/	Unknown	(-)
12	80	M	C. C. C. B. P. H. post ope.	(-)	II	1g×2	i. v.	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Mod.	Good	(-)
13	74	M	C. C. C. Urethral stricture BPH, Prostatic calculus	Cystostomy	V	1g×2	i. v.	5	#	<i>S. marcescens</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁴	Poor	Poor	(-)
14	79	M	C. C. C. B. P. H. post ope.	Urethral	/	1g×2	i. v.	5	#	Y. L. O.	10 ⁵	/	Fair	(-)
15	80	M	C. C. C. B. P. H.	Urethral	V	1g×2	i. v.	5	+	<i>A. calcoaceticus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ⁶	Poor	Poor	(-)
16	70	F	C. C. C. Bladder stone	(-)	IV	1g×2	i. v.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	Mod.	Good	(-)
17	82	M	C. C. C. Prostatic cancer Bladder diverticulum	(-)	IV	1g×2	i. v.	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Excel.	Excel.	(-)
18	50	M	C. C. C. Bladder diverticulum Bladder neck sclerosis	Urethral	IV	1g×2	i. v.	5	+	<i>E. aerogenes</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁴	Mod.	Good	Eosino. ↑

* Before treatment

** After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

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

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
						Dose g x/day	Route	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr	
19	72	M	C. C. C.	(—)	II	1g x 2	i. v.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	Mod.	Good	Eruption
			B. P. H. post ope. Bladder ca. post ope.							<i>A. calcoaceticus</i>	<10 ³			
20	82	M	C. C. C.	Urethral	I	1g x 2	i. v.	5	+	<i>P. cepacia</i>	10 ⁷	Poor	Fair	(—)
			B. P. H.							<i>P. vulgaris</i>	10 ⁵			
21	88	M	C. C. C.	(—)	IV	1g x 2	i. v.	5	#	<i>K. ozaenae</i>	10 ⁷	Mod.	Good	(—)
			B. P. H.							(—)	(—)			
22	89	M	C. C. C.	Cystostomy	I	1g x 2	i. v.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Poor	Good	(—)
			Urethral stricture							<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵			
23	63	M	C. C. C.	Urethral	V	1g x 2	d. i.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Poor	Good	(—)
			Penile tumor							<i>E. faecalis</i>	10 ⁵			
24	84	M	C. C. C.	(—)	VI	1g x 2	i. v.	5	±	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁷	Mod.	Good	(—)
			Prostatic cancer Neurogenic bladder							<i>E. faecalis</i>	(—)			
25	68	M	C. C. C.	(—)	/	1g x 2	i. v.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	<10 ³	/	Good	(—)
			B. P. H. Bladder cancer							(—)	(—)			
26	89	M	C. C. C.	Urethral	V	1g x 2	i. v.	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	Mod.	Good	(—)
			B. P. H.							(—)	(—)			
27	78	M	C. C. P.	Urethral	I	1g x 2	i. v.	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Mod.	Good	(—)
			B. P. H. Polystic kidney							(—)	(—)			

* Before treatment
** After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI
** Dr. : Dr's evaluation

C. C. C. : Chronic complicated cystitis
C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis
B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 2-4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with carumonam

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
						Dose g × /day	Route		Duration (day)	Species	Count	UTI		Dr
28	69	M	C. C. P.	Urethral	/	1g × 2	i. v.	5	#	(-)	(-)	Unknown	(-)	
			B. P. H. post ope.											
29	66	M	C. C. P. Sepsis	Urethral	V	1g × 2	d. i.	5	#	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	Poor	Good	(-)
			Neurogenic bladder											
30	80	M	C. C. C.	(-)	VI	1g × 2	d. i.	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	Poor	Fair	(-)
			B. P. H. post ope.											
31	71	M	C. C. C.	Urethral	/	1g × 2	d. i.	5	#	<i>E. faecalis</i> Y. L. O.	<10 ³	/	Unknown	(-)
			B. P. H. post ope.											
32	77	M	C. C. C.	(-)	II	1g × 2	d. i.	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁷	Poor	Good	(-)
			B. P. H. post ope.											
33	82	M	C. C. C.	Urethral	I	1g × 2	d. i.	5	+	<i>S. lactis</i>	10 ⁷	Poor	Poor	(-)
			Prostatic cancer											
34	78	M	C. C. C.	Urethral	V	1g × 2	d. i.	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	Poor	Poor	(-)
			Prostatic cancer											
35	74	M	C. C. C.	Urethral	/	1g × 2	d. i.	5	+	Y. L. O.	10 ⁶	/	Unknown	(-)
			B. P. H. post ope.											

* Before treatment

** After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI

** Dr. : Dr's evaluation

C. 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
1g×2/day, 5 days treatment

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	3	2	7	12 (44.4%)
Decreased				
Replaced	3		2	5 (18.5%)
Unchanged	2	1	7	10 (37.0%)
Efficacy on pyuria	8 (29.6%)	3 (11.1%)	16 (59.3%)	Patient total 27
	Excellent	3 (11.1%)	Overall effectiveness rate 15/27 (55.6%)	
	Moderate	12		
	Poor	12		

であった (Table 2)。

以下 UTI 薬効評価基準の患者条件を満足した 27 例について検討した。全体の臨床効果をみると、細菌尿に対する効果は陰性化 12 例、菌交代 5 例、不変 10 例、膿尿に対する効果は正常化 8 例、改善 3 例、不変 16 例で総合臨床効果は著効 3 例 (11.1%)、有効 12 例 (44.4%)、無効 12 例 (44.4%) で有効率は 55.6%であった (Table 3)。投与前にグラム陽性菌の分離された 7 例を除いた 20 例の成績では、著効 3 例 (15.0%)、有効 10 例 (50.0%)、無効 7 例 (35.0%) で有効率は 65.0%であった (Table 4)。

UTI 薬効評価基準の疾患病態群別の症例数はカテーテル留置の第 1 群ならびに第 5 群がいずれも 8 例 (29.6%) であり、両群をあわせると全体の 59.3%と過半数がカテーテル留置症例であった。一方、複数菌感染症例も 11 例 (40.7%) と多数を占めていた。各群の有効率は第 5 群が 25.0% (2/8)、第 1 群が 50.0% (4/8) と低いものの、その他の群においては第 2 群および第 6 群はいずれも 66.7% (2/3)、第 3 群と第 4 群は 100%と高い有効率を示していた (Table 5)。

4. 細菌学的効果

投与前分離菌は 12 菌種 39 株であり、菌種ごとにもみると *P. aeruginosa* が 9 株、*S. marcescens* が 8 株と多く、グラム陽性菌である *Enterococcus faecalis* も 6 株と多数を占めていた。39 株のうち 28 株が消失、11 株が残存し消失率は 71.8%であった。各菌種の消失率は *E. faecalis* が 33.3% (2/6) と不良であったが、*P. aeruginosa* は 66.7% (6/9)、*S. marcescens* は 75.0% (6/8)、*P. cepacia* は 80.0% (4/5) と良好な消失率を示し、その他の菌種は全て消失していた。投与後出現菌は 7 菌種 13 株でグラム陽性菌である *E. faecalis* が 6 株と約半数を占めていた (Table 6)。

投与前分離菌に対する本剤の MIC と細菌の消失との関係を Table 7 に示した。*S. marcescens* の 1 株が MIC 0.1 µg/ml と低いにもかかわらず残存していたが、その他の株は MIC を反映した消失率を示していた。

5. 副作用

総投与症例 35 例のうち自覚的副作用は発疹を 1 例 (2.9%) に認めた (Table 8)。症例 19 (Table 2) で本剤投与 1 日目より臀部から背部にかけて痒痒

Table 4 Overall clinical efficacy of carumonam in complicated UTI
(caused by GNB)
1 g×2/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	2	5	10 (50.0%)
Decreased				
Replaced	3		2	5 (25.0%)
Unchanged	2	1	2	5 (25.0%)
Efficacy on pyuria	8 (40.0%)	3 (15.0%)	9 (45.0%)	Patient total 20
	Excellent	3 (15.0%)	Overall effectiveness rate 13/20 (65.0%)	
	Moderate	10		
	Poor	7		

Table 5 Overall clinical efficacy of carumonam classified by type of infection

Group		No. of (Shared) patients (rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective- ness rate
Monomicrobial infection	1st group(catheter indwelt)	8 (29.6%)	1	3	4	50.0%
	2rd group(post prostatectomy)	3 (11.1%)		2	1	66.7%
	3rd group(upper UTI)	1 (3.7%)		1		100%
	4th group(lower UTI)	4 (14.8%)	2	2		100%
	Subtotal	16 (59.3%)	3	8	5	68.8%
Polymicrobial infection	5th group(catheter indwelt)	8 (29.6%)		2	6	25.0%
	6th group(catheter not indwelt)	3 (11.1%)		2	1	66.7%
	Subtotal	11 (40.7%)		4	7	36.4%
Total		27 (100%)	3	12	12	55.6%

感を伴う発疹を認め、本剤と多分関連ありと判定されたが、程度は軽度でステロイド外用薬の塗布と強力ミノファージェンCの投与にて軽快し継続投与可能であった。

臨床検査値の異常変動は19例に認められたが、本剤との関連が疑われたのは症例18 (Table 2) の好酸球増

多の1例 (3.6%) のみであった (Table 9)。本症例は投与前好酸球が2%であったのが投与終了直後 (5日目) に8%に増加し、本剤と関係あるかもしれないと判定したが、程度は軽度で臨床問題なく経過した。

Table 6 Bactriological response to carumonam
in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*	Strains appearing* after treatment
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100)		
<i>E. faecalis</i>	6	2(33.3)	4	6
<i>E. faecium</i>				1
<i>S. lactis</i>	1		1	
<i>E. coli</i>	1	1(100)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2(100)		
<i>K. ozaenae</i>	2	2(100)		
<i>E. aerogenes</i>	1	1(100)		
<i>S. marcescens</i>	8	6(75.0)	2	
<i>P. vulgaris</i>				1
<i>P. rettgeri</i>	1	1(100)		
<i>P. aeruginosa</i>	9	6(66.7)	3	
<i>P. cepacia</i>	5	4(80.0)	1	
<i>X. maltophilia</i>				2
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2(100)		1
<i>A. faecalis</i>				1
YLO				1
Total	39	28(71.8)	11	13

*: regardless of bacterial count

Table 8 Incidence of side effects

Type of side effects		Severity of symptoms			Relation to the drug				
		#	+	Total* (%)	Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not
Eruption		1		(2.9%)		1			
Total No. of patients evaluated	Total No. of side effects	1		(2.9%)		1			
35	Total No. of patients with side effects	1		(2.9%)**		1	(2.9%)**		(%)**

* $\frac{\text{No. of side effects}}{\text{Total No. of patients evaluated}} \times 100$ ** $\frac{\text{Total No. of patients with side effects}}{\text{Total No. of patients evaluated}} \times 100$

: Discontinued due to side effect
 # : Treatment for side effect was necessary, but continued
 + : Treatment for side effect was not necessary, and continued

Table 9 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation										
		Aggravated (Relation to the drug)						Unchanged				
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Unknown	Subtotal	Unchanged	Improved	
R B C	35 (100%)					1	1	1	3 (8.6%)		27 (77.1%)	5 (14.3%)
Hb	35 (100%)					1	1	1	3 (8.6%)		30 (85.7%)	2 (5.7%)
Ht	29 (100%)					1	1	1	2 (6.9%)		23 (79.3%)	4 (13.8%)
W B C	35 (100%)					4	2		6 (17.1%)		16 (45.7%)	13 (37.1%)
Basophil	28 (100%)					2			2 (7.1%)		26 (92.9%)	
Eosinophil	28 (100%)			1	1 (3.6%)	1	1	1	2 (7.1%)		24 (85.7%)	1 (3.6%)
Neutrophil (st)	28 (100%)					1	1		1 (3.6%)		22 (78.6%)	5 (17.6%)
Neutrophil (s)	28 (100%)					2	2	2	4 (14.3%)		20 (71.4%)	4 (14.3%)
Lymphocyte	28 (100%)					2	2	2	4 (14.3%)		18 (64.3%)	6 (21.4%)
Monocyte	28 (100%)					2	2	2	2 (7.1%)		23 (82.1%)	3 (10.7%)
Platelet	30 (100%)								30 (100%)		30 (100%)	
S-GOT	34 (100%)							1	2 (5.9%)		30 (88.2%)	2 (5.9%)
S-GPT	34 (100%)					1	1	1	2 (5.9%)		30 (88.2%)	2 (5.9%)
ALP	34 (100%)					1	1	1	2 (5.9%)		30 (88.2%)	2 (5.9%)
Bilirubin (Direct)	24 (100%)								24 (100%)		24 (100%)	
Bilirubin (Indirect)	4 (100%)								4 (100%)		4 (100%)	
Bilirubin (Total)	24 (100%)							1	1 (4.2%)		22 (91.7%)	1 (4.2%)
B U N	34 (100%)								29 (85.3%)		29 (85.3%)	5 (14.7%)
s-Creatinine	34 (100%)								33 (97.1%)		33 (97.1%)	1 (2.9%)
Ccr	1 (100%)								1 (100%)		1 (100%)	
U-Protein	27 (100%)								18 (66.7%)		18 (66.7%)	9 (33.3%)
U-Sugar	27 (100%)								27 (100%)		27 (100%)	
U-Urobilinogen	11 (100%)								11 (100%)		11 (100%)	
(RBC)	23 (100%)					2	2		2 (8.7%)		10 (43.5%)	11 (47.8%)
(WBC)	23 (100%)					2	2		2 (8.7%)		11 (47.8%)	10 (43.5%)
(Cast)	18 (100%)								18 (100%)		18 (100%)	
Na	21 (100%)					1			1 (4.8%)		16 (76.2%)	4 (19.0%)
K	21 (100%)								20 (95.2%)		20 (95.2%)	1 (4.8%)
Cl	21 (100%)								20 (95.2%)		20 (95.2%)	1 (4.8%)
C R P	2 (100%)								1 (50%)		1 (50%)	
E S R (1 hr)	2 (100%)								1 (50%)		1 (50%)	
No. of patients with aggravated laboratory test results			1							19		

考 察

CRMN は武田薬品が開発した単環性 β -lactam 抗生物質で、AZT とともに monobactam 系に属する新しい注射用抗生物質である。本剤の特徴は *P. aeruginosa* を含む大部分のグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すことである¹⁾。

今回、われわれは日常の複雑性尿路感染症において分離頻度の高いグラム陰性桿菌 10 菌種に対する抗菌力について検討したが、CRMN は各菌種において優れた抗菌活性を示し、とくに尿路感染症の起炎菌として重要である *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては 80% MIC がそれぞれ 0.05, 3.13, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と良好な成績を示した。同系薬剤である AZT との比較では、全ての菌種において AZT と同等ないしやや優れた抗菌力を示し、Cephem 系薬剤との比較でも、*E. coli* および *S. marcescens* に対しては CAZ および CPZ より優れており、*P. aeruginosa* に対しては CAZ より若干劣るものの抗緑膿菌剤として汎用されている CFS と同程度で CPZ よりも優れた抗菌力を示した。われわれが行った健康成人および種々の程度の腎機能障害者における本剤の尿中排泄の検討結果²⁾では、ほぼ全例で本剤 1.0 g one shot 静注後約 8 時間まで 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高い尿中濃度が得られており、本剤は複雑性尿路感染症由来のグラム陰性桿菌に対して十分な *in vivo* での抗菌活性を有するものと考えられた。

臨床効果については、主治医による判定では有効率 57.1% (20/35) であり、UTI 薬効評価基準に従った効果判定の有効率 55.6% (15/27) とほぼ同程度であった。UTI 薬効評価基準での有効率を当教室で検討した他剤と比較してみると、同系薬剤である AZT³⁾ の 60.0% (15/25) とほぼ同程度で、Cephem 系の CAZ⁴⁾ の 80.0% (36/45) とくらべるとやや低かった。しかし、患者の背景因子をみると、今回の検討では難治度の高いカテーテル留置例が 16 例 (59.3%) と過半数を占め、さらにそのうち半数の 8 例 (29.6%) が複数菌感染症例であったのに対して、CAZ ではカテーテル留置症例は 18 例 (40%) と少なく、複数菌感染症例である第 5 群は 2 例 (4.4%) しか含まれておらず、本剤と CAZ との有効率の差は患者の背景の差による影響が大きいものと考えられた。

細菌学的効果では、グラム陽性菌に対しては、*E. faecalis* の消失率は 33.3% (2/6) と不良であり、投与後出現菌も *E. faecalis* 6 株、*Enterococcus faecium* 1 株とグラム陽性菌が過半数を占めていた。一方、グラム陰性菌に対しては *S. marcescens* の消失率は 75% (6/8)、*P. aeruginosa* も 66.7% (6/9) と AZT および CAZ とほぼ同程度の優れた効果を示し、とくに *P. aeruginosa* 以外の *Pseudomonas* に対しては AZT では消失率が 16.7% (1/6) であったのに対して 80% (4/5) と高い菌消失率を示していた。以上の結果および *in vitro* の抗菌力の検討結果より、本剤はグラム陰性菌による尿路感染症に対して非常に有効な薬剤であると考えられた。

副作用に関しては、発疹を 1 例 (2.9%) に認めたが、程度は軽度でステロイド外用薬の塗布と強力ミノファゲン C の投与にて軽快し継続投与可能であり、重篤な副作用は認めなかった。臨床検査値の異常変動も、本剤との関連が疑われたのは好酸球増多の 1 例 (3.6%) のみで、程度も軽度で臨床問題なく経過した。この発現頻度は他剤^{6,7)}と比較して同程度ないしは低率であり、本剤は安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上の結果より、本剤は複雑性尿路感染症、とくにグラム陰性菌による複雑性尿路感染症に対して有効かつ安全な薬剤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支部総会, 新薬シンポジウム II, Carumonam (AMA-1080). 大阪, 1985
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第 2 版). *Chemotherapy* 28: 324~341, 1980
- 4) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第 2 版) 補遺. *Chemotherapy* 28: 1351~1358, 1980
- 5) 水野全裕, 那須良次, 岸 幹雄, 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一: Carumonam の健康成人ならびに腎機能障害患者における薬動学的検討. *Chemotherapy* 35 (S-2): 237~246, 1987
- 6) 沖宗正明, 古川正隆, 水野全裕, 宮田和豊, 赤澤信幸, 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一: Azthreonam (SQ 26, 776) の複雑性尿路感染症に対する基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 33 (S-1): 788~798, 1985
- 7) 赤澤信幸, 他 (6 施設): 複雑性尿路感染症に対する Ceftazidime の基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 31 (S-3): 570~582, 1983

CARUMONAM IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

AKIHIRO MIZUNO, YOSHITSUGU NASU, MIKIO KISHI,

HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University,

Medical School, Okayama

(Director : Prof. H. OHMORI)

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama Municipal Hospital, Okayama

TAKESHI SHIRAGA

Department of Urology, Okayama Saiseikai Hospital, Okayama

HIDEO KAMATA

Department of Urology, Kobe West City Hospital, Kobe

HITOSHI TAKAMOTO

Department of Urology, Kasaoka Municipal Hospital, Kasaoka, Okayama

The antibacterial activity of carumonam, a new monobactam antibiotic, against Gram-negative rods (GNR) isolated from urinary tract infection (UTI) and its clinical efficacy in complicated UTI were studied.

1) The minimal inhibitory concentrations (MICs) of carumonam against GNR were almost equal to those of aztreonam (AZT). Against *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*, MIC₈₀ of carumonam was 0.05 µg/ml, 3.13 µg/ml and 12.5 µg/ml, respectively. In comparison with other β-lactams, the antibacterial activity of carumonam was superior to that of ceftazidime (CAZ) and cefoperazone (CPZ) against *E. coli* and *S. marcescens*, and activity against *P. aeruginosa* was almost equal to that of cefsulodin (CFS) and superior to that of CPZ.

2) Thirty-five cases with complicated UTI were treated with carumonam at a daily dose of 2 g. According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 56% (15/27).

3) As to side-effects, mild skin rash was observed in one case (2.9%). The only abnormal laboratory finding was one case of mild eosinophilia.