

複雑性尿路感染症に対する Carumonam の基礎的・臨床的検討

杉田 治・松本 茂・渡辺裕修・藤田幸利

高知医科大学泌尿器科学教室

(主任：藤田幸利教授)

Carumonam について基礎的・臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. 尿路感染症より分離した *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤, cefoperazone (CPZ), aztreonam (AZT) の MIC を測定し, CPZ に比し *P. aeruginosa* で同等の抗菌力を示したほかは, 他の菌種は 1~9 管程度優れた抗菌力を有していた。AZT との比較ではほぼ同程度の抗菌力を示した。

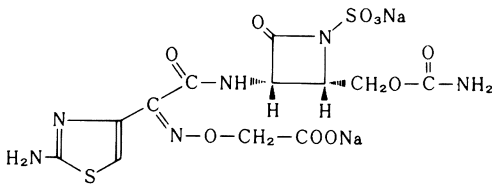
2. 健康成人 3 名に本剤 1 g を 30 分および 1 時間点滴静注し, 血中, 尿中濃度を測定した。血中濃度は 30 分および 1 時間点滴静注いずれも点滴終了時に peak を示し, 前者では平均 $88.6 \pm 16.2 \mu\text{g/ml}$, 後者では平均 $67.1 \pm 8.8 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中濃度は 0~2 時間で最高濃度を示し, 30 分点滴静注では $5035 \pm 3698 \mu\text{g/ml}$, 1 時間点滴静注では $3761 \pm 2181 \mu\text{g/ml}$ で, 6 時間までの尿中回収率は 86.4~95.8% と非常に良好であった。

3. 複雑性尿路感染症 5 例を対象に本剤 1 日 2 g を朝, 夕 2 回に分け, 30 分点滴静注し, その薬効を UTI 基準に従って検討した。除外, 脱落を除く 2 例の総合臨床効果は 2 例とも有効であった。自覚的副作用は全例で認めず, 臨床検査値で異常を示したのもいずれも一過性, 軽度であり, 本剤があきらかな原因と思われたものはなかった。

はじめに

Carumonam (CRMN) は新たに開発された mono-bactam 系抗生物質であり, Fig. 1 の構造式を有している。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



今回われわれは本剤についての若干の基礎的検討を行うとともに, 複雑性尿路感染症に本剤を投与し, その有効性, 安全性について検討したので報告する。

対象および方法

1. 抗菌力

尿路感染症より分離したグラム陰性桿菌 6 菌種 78 株に対する CRMN, cefoperazone (CPZ) および aztreonam (AZT) の抗菌力を日本化学療法学会標準法¹⁾に従って測定した。接種菌量は 10^6 cells/ml である。

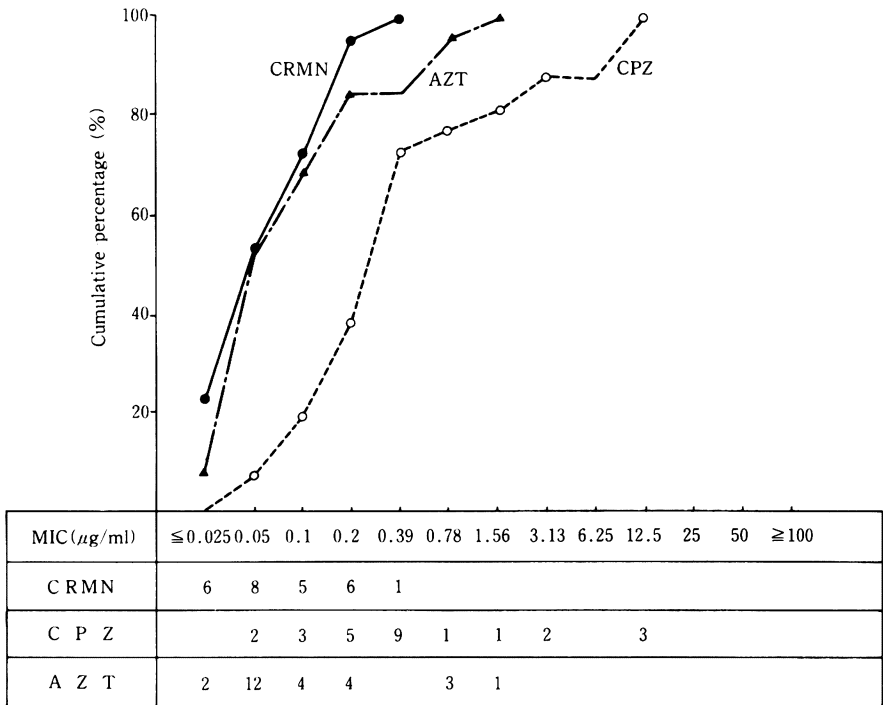
2. 血中, 尿中濃度および尿中回収率

健康成人 3 名に本剤 1 g を cross over 法にて 30 分および 1 時間点滴静注を行い, 本剤の 6 時間までの血中, 尿中濃度を測定した。

方法は *Escherichia coli* NIHJ (IFO 14249) を検定菌とするアガーウェル法であり, 標準曲線の作成は血中濃度においては pH 6.0, 0.1M PBS および正常血清を, 尿中濃度においては pH 6.0, 0.1M PBS を使用した。

3. 臨床的検討

対象は昭和 60 年 6 月から昭和 60 年 8 月の間に当課に入院した慢性複雑性尿路感染症 5 例で, すべて慢性膀胱炎である。投与方法は本剤 1 日 2 g を朝, 夕 2 回

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 26 strains 10^6 cells/ml

に分け 30 分点滴静注した。投与日数は 5 日間であり、臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準第二版²⁾に従った。

成 績

1. 抗菌力

表 (Table 1) に本剤, CPZ および AZT の各種細菌に対する MIC を示した。*Pseudomonas aeruginosa* 6 株においては CPZ ならびに AZT と同程度の抗菌力を示し, *Klebsiella pneumoniae* では CPZ に対して 2 管, AZT に対しては 1 管優れた抗菌力を有していた。また *Proteus vulgaris* では CPZ に対して 6 管優れた抗菌力を有していたが, AZT に対しては 1 管劣った抗菌力を示した。*E. coli* 26 株では本剤は $0.05 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak を有し, AZT と同等, CPZ に対しては 3 管程度優れた抗菌力を示した (Fig. 2)。*E. coli* における本剤と CPZ, ならびに AZT の感受性相関を図 (Fig. 3) に示した。*Serratia marcescens* 24 株においては本剤は $0.20 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak を有し, $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下で全株阻止されるのに対し, CPZ では $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株

が 7 株 (29%) 認められ, 本剤は CPZ に比し, はるかに優れた抗菌力を示した。また AZT の *S. marcescens* に対する MIC の peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であり, 本剤は AZT に対して 1 管程度優れた抗菌力を示した (Fig. 4)。*S. marcescens* における本剤と CPZ ならびに AZT の感受性相関を図 (Fig. 5) に示した。*Proteus mirabilis* 10 株においては本剤は $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下に MIC の peak を有し, AZT と同程度, CPZ に対しては 5 管程度優れた抗菌力を示した (Fig. 6)。

2. 血中, 尿中濃度および尿中回収率

1) 血中濃度

30 分および 1 時間点滴静注いずれの場合においても血中濃度は 3 例とも点滴終了時に peak を示し, その値は 30 分点滴静注では $88.6 \pm 16.2 \mu\text{g/ml}$, 1 時間点滴静注では $67.1 \pm 8.8 \mu\text{g/ml}$ であった。以後漸減し, 6 時間目では 30 分点滴静注で $3.1 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$, 1 時間点滴静注では $3.9 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ を示した (Table 2, Fig. 7)。

2) 尿中排泄

Fig. 3-1 Correlogram between CRMN and CPZ *E. coli* 26 strains

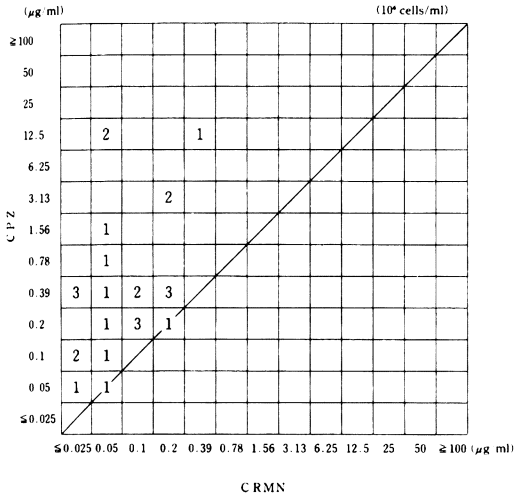


Fig. 3-2 Correlogram between CRMN and AZT *E. coli* 26 strains

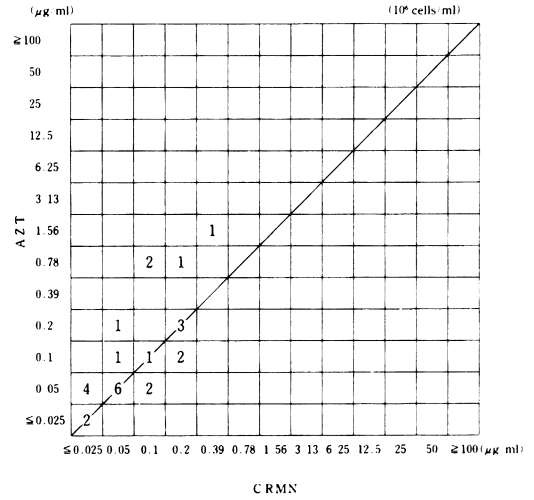
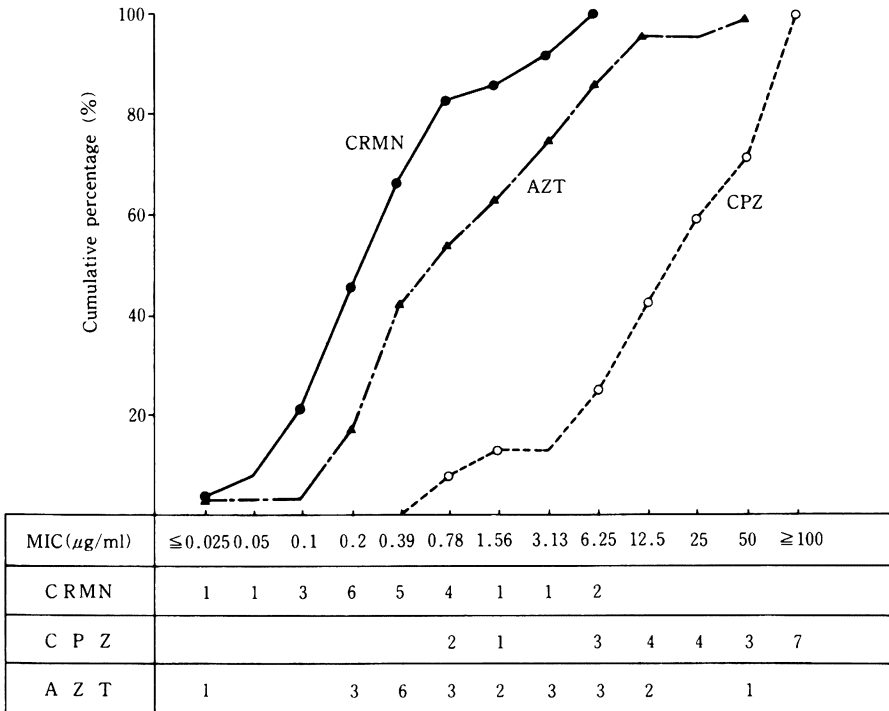


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 24 strains 10⁶ cells/ml



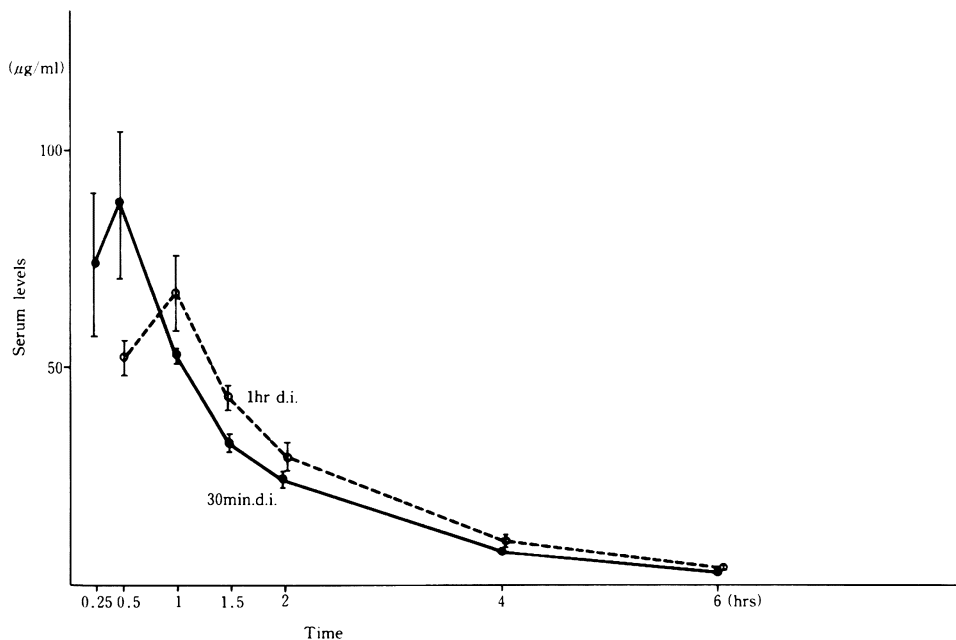
MIC(µg/ml)	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
CRMN	1	1	3	6	5	4	1	1	2				
CPZ						2	1		3	4	4	3	7
AZT	1			3	6	3	2	3	3	2		1	

Table 2 Serum levels of carumonam (Healthy volunteers, n=3)
1 g, 30 min. and 1 hr., d.i.

($\mu\text{g/ml}$)

	Case		Time after administration (hrs.)						
			0.25	0.5	1	1.5	2	4	6
30 min. d.i.	1	24 y, M, 74 kg	89.0	105.0	51.4	33.8	25.4	8.14	3.38
	2	23 y, M, 81 kg	56.6	72.6	54.6	30.2	22.0	7.80	2.84
	3	24 y, M, 65 kg	75.8	88.2	51.8	33.4	24.8	7.84	3.02
	Mean \pm S.D.		73.8 \pm 16.3	88.6 \pm 16.2	52.6 \pm 1.7	32.5 \pm 2.0	24.1 \pm 1.8	7.9 \pm 0.2	3.1 \pm 0.3
1 hr. d.i.	1	24 y, M, 74 kg		56.0	62.2	44.2	28.2	9.58	4.28
	2	23 y, M, 81 kg		50.8	61.8	44.8	26.8	12.0	4.14
	3	24 y, M, 65 kg		49.4	77.2	40.8	33.2	8.90	3.32
	Mean \pm S.D.			52.1 \pm 3.5	67.1 \pm 8.8	43.3 \pm 2.2	29.4 \pm 3.4	10.2 \pm 1.6	3.9 \pm 0.5

Fig. 7 Serum levels of CRMN (Healthy volunteers, n=3), 1 g, 30 min. and 1 hr. d.i.



尿中濃度は30分点滴静注および1時間点滴静注とも0~2時間にpeakを認め、その値は前者では $5035 \pm 3698 \mu\text{g/ml}$ 、後者では $3761 \pm 2181 \mu\text{g/ml}$ であった。6時間までの尿中回収率は30分点滴静注では $90.9 \pm 3.9\%$ 、1時間点滴静注では $92.3 \pm 4.6\%$ と非常に良好であった (Table 3)。

3. 臨床的検討

1) 臨床効果

表 (Table 4) に5例の要約を示した。5例中2例がUTI薬効評価基準に合致し、臨床効果の判定を行い得た。2例とも有効であった。1例は細菌尿が陰性化した。1例は細菌尿が陰性化した。1例は細菌尿の菌交代があったが膿尿の改善がみられた (Table 5)。疾患病態群別では1群1例、6群1例であった (Table

Table 3 Urinary excretion and concentration of CRMN
(Healthy volunteers, n=3)

	Time after administration (hrs.)		0~2	2~4	4~6
	Case No.				
30 min. d. i.	1	Concentration($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1964	1746	1004
		Cumulative recovery(%)	61.7	84.4	93.7
	2	Concentration($\mu\text{g}/\text{ml}$)	4000	1204	456
		Cumulative recovery(%)	64.8	85.2	92.5
	3	Concentration($\mu\text{g}/\text{ml}$)	9140	3560	1166
		Cumulative recovery(%)	58.5	79.9	86.4
	Mean \pm S.D.	Concentration($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5035 \pm 3698	2170 \pm 1234	875 \pm 372
		Cumulative recovery(%)	61.7 \pm 3.2	83.2 \pm 2.9	90.9 \pm 3.9
1 hr. d. i.	1	Concentration($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1644	1584	864
		Cumulative recovery(%)	60.7	85.3	95.8
	2	Concentration($\mu\text{g}/\text{ml}$)	6000	2040	652
		Cumulative recovery(%)	61.2	85.7	94.1
	3	Concentration($\mu\text{g}/\text{ml}$)	3640	1936	440
		Cumulative recovery(%)	50.2	77.5	87.1
	Mean \pm S.D.	Concentration($\mu\text{g}/\text{ml}$)	3761 \pm 2181	1853 \pm 239	652 \pm 212
		Cumulative recovery(%)	57.4 \pm 6.2	82.8 \pm 4.6	92.3 \pm 4.6

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CRMN

No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Dosage (g/day \times days)	Bacteriuria*	Pyuria*	Evaluation (UTI**)	Abnormal value or side effects
			Underlying condition						
1	77	M	C. C. C.	—	2 \times 5	Yeast	##	Drop out	Eosinocyte 1 \rightarrow 14%
			Vesico-rectal fistula			(-)	+		
2	68	M	C. C. C.	G-6	2 \times 5	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>A. faecalis</i> <i>Flavobacterium</i> sp. 10^5	+	Moderate	GOT 13 \rightarrow 35
			B. P. H. post ope.						
3	52	M	C. C. C.	G-1	2 \times 5	<i>S. marcescens</i> 10^6 <i>S. aureus</i> 10^6	## \pm	Moderate	Eosinocyte 2 \rightarrow 11%
			Neurogenic bladder Cystostomy						
4	18	M	C. C. C.	—	2 \times 5	(-)	##	Drop out	
			Urethral injury post ope. Bladder rupture post ope.						
5	74	M	C. C. C.	—	2 \times 5	(-)	##	Drop out	
			B. P. H. post ope.						

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hyperplasia

* Before treatment

* After treatment

**Criteria the committee of UTI

Table 5 Overall clinical efficacy of CRMN in complicated UTI
(Criteria for clinical evaluation in complicated UTI)
1 g×2 day, 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated				1
Decreased					
Replaced			1		1 (50%)
Unchanged					
Efficacy on pyuria			1 (50%)	1 (50%)	Case total 2
<input type="checkbox"/> Excellent		0 (0%)		Overall effectiveness rate 2/2 (100%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		2			
<input type="checkbox"/> Poor (of Failed)		0			

Table 6 Overall clinical efficacy of CRMN classified by type of infection
(Criteria for clinical evaluation in complicated UTI)

Group		No. of (Percent cases of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (50%)		1		100%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	3rd group (Upper UTI)	0 (0%)				
	4th group (Lower UTI)	0 (0%)				
	Sub total	1 (50%)				
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)				
	6th group (No catheter indwelt)	1 (50%)		1		100%
	Sub total	1 (50%)				
Total		2 (100%)	0	2	0	100%

6). 細菌学的効果を見ると、本剤投与前に分離された6菌種6株がすべて除菌された (Table 7)。一方、投与後出現菌は *Staphylococcus aureus* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 1株の計2株であった (Table 8)。

2) 副作用

副作用は5例について検討したが、本剤によると思われる自覚的副作用は1例も認めなかった。

本剤投与前後の血液生化学的検査値を表 (Table 9) に示した。症例2で transaminase の軽度上昇 (GOT 13 → 35 I.U./L)，症例1および症例3において好酸球の増加 (症例1: 1% → 14%，絶対数で 82/

mm³ → 1288/mm³，症例3: 2% → 11%，絶対数で 142/mm³ → 803/mm³) を認めたが、いずれも一過性であり、本剤との関係は薄いように思われた。

考 案

CRMN は従来の β-ラクタム剤と違い、活性中心として β-ラクタム環のみを有する monobactam 系抗生物質であり、各種 β-lactamase に対してきわめて安定で、*P. aeruginosa* を含む大部分のグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を示すとされている³⁾。

今回のわれわれが実施した CPZ との抗菌力の比較検討では、*P. aeruginosa* で同程度の抗菌力を示

Table 7 Bacteriological response to CRMN in complicated UTI
(Criteria for clinical evaluation in complicated UTI)

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100%)	
<i>A. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	
Total	6	6 (100%)	

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 8 Strains* appearing after CRMN treatment in complicated UTI
(Criteria for clinical evaluation in complicated UTI)

Isolates	No. of strains* (%)
<i>S. aureus</i>	1 (50%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (50%)
Total	2 (100%)

* : regardless of bacterial count.

した以外、他のグラム陰性桿菌では CPZ より優れた抗菌力を有し、とくに *S. marcescens* においては、はるかに優れた抗菌力を示した。また同じ monobactam 系抗生物質である AZT との比較では各菌種ではほぼ同等の抗菌力を示した。尿路感染症の起炎菌は近年グラム陽性球菌、とくに *Enterococcus faecalis* の分離頻度の増加が報告されているものの⁴⁾、依然としてグラム陰性桿菌が主体である。本剤は多剤耐性株の多い *S. marcescens* および *P. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌に対して、いわゆる第3世代セフェム剤をしのぐ抗菌力を有することより、複雑性尿路感染症に対して広く使用しうる薬剤であると考えられる。

本剤は静注、点滴静注、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、また体内でほとんど代謝をうけずに大部分が未変化体のまま尿中に排泄され、8時間までの尿中回収率は約60~80%と報告³⁾されている。

われわれの検討では血中濃度は30分および1時間点滴静注いずれの場合においても3例とも点滴終了時に最高値を示し、前者では平均 $88.6 \pm 16.2 \mu\text{g}/$

ml、後者では平均 $67.1 \pm 8.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

尿中濃度は0~2時間で30分点滴静注では平均 $5035 \pm 3698 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、1時間点滴静注では平均 $3761 \pm 2181 \mu\text{g}/\text{ml}$ と高い濃度を示し、6時間までの尿中回収率は86.4~93.7%と従来の報告より非常に良好な値を示した。

薬動力学的にみると、AUCは30分および1時間点滴静注両群はほぼ同等、半減期は1時間点滴静注の方がやや長かった (Table 10)。

また、われわれが AZT について吸収、排泄を検討した結果⁵⁾ と本剤の30分点滴静注群との結果を比較すると、血中濃度の peak 値は AZT の方が平均 $107.3 \pm 15.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ とやや高いが、6時間まで尿中回収率は AZT が49.5~55.6%であったのに対し、本剤ははるかに優れていた。

以上の抗菌力および体内動態の基礎的検討の結果、本剤は十分に臨床効果を期待しうる薬剤と考え、慢性複雑性尿路感染症5例に本剤を投与した。UTI薬効評価基準に合致した2例では2例とも有効であり、細菌学的効果をみると本剤投与前に分離されたグラム陰性桿菌はすべて除菌され、*in vitro* での本剤の

Table 9 Laboratory findings before and after administration of CRMN

No.	Sex Age	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb	Ht	Plate. ($\times 10^4$)	WBC	WBC distribution (%)					GOT	GPT	ALP	BUN	S-Cr
								B	E	N	L	M					
1	M	B	330	11.2	34.5	54.9	8,200	0	1	43	49	7	23	16	143	27	1.1
	77	A	319	11.1	34.0	24.6	9,200	0	14	28	52	6	22	20	143	22	0.7
2	M	B	377	12.2	35.5	24.3	5,700	0	4	62	29	5	13	12	99	13	0.9
	68	A	371	12.0	29.5	22.3	6,400	1	5	61	28	5	35	14	88	12	0.8
3	M	B	476	14.4	42.5	28.4	7,100	10	2	47	32	9	29	39	144	4	0.7
	52	A	492	14.7	43.5	28.6	7,300	0	11	54	24	11	26	41	151	6	0.7
4	M	B	545	17.5	47.5	31.0	9,300	6	3	39	52	6	34	54	225	8	0.8
	18	A	475	14.9	43.5	21.8	5,200	0	6	49	34	9	27	47	155	8	0.8
5	M	B	420	13.4	40.5	33.6	7,500	1	1	55	40	3	21	36	103	19	1.4
	74	A	382	12.5	35.5	22.0	8,500	2	4	67	25	2	23	35	96	16	1.0

Table 10 Pharmacokinetic parameters of CRMN in healthy volunteers

30 min. d. i.	Case	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	C max ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{1/2}(B)$ (hr)	Vd (L)	P. C. (ml/min)
1 hr. d. i.	\bar{x}	5.00	0.54	140	89.3	1.28	13.2	119
	1	5.00	0.52	151	105.6	1.34	12.7	110
	2	1.38	0.37	130	76.9	1.88	20.9	128
	\bar{x}	5.00	0.53	141	88.9	1.31	13.4	118
	1	5.34	0.50	146	67.4	1.38	13.7	115
	2	1.57	0.30	145	65.9	2.31	22.9	115
	\bar{x}	5.17	0.59	146	76.9	1.18	11.6	114
	1	2.47	0.41	145	63.6	1.68	16.8	115
	2	5.17	0.59	146	76.9	1.18	11.6	114

 \bar{x} : calculated based on mean blood concentrations in 3 subjects

抗菌力の成績を示唆していた。さらに、投与後に *S. aureus* および *S. epidermidis* 各1株が分離されており、本剤の抗菌スペクトルを反映しているものとする。

副作用に関しては、今回対象となった5例において特記すべき自覚的症状は認めず、また臨床検査値で異常を示したものもいずれも軽度、一過性であり、本剤があきらかな原因と思われたものはなかった。

以上の抗菌力、吸収・排泄、臨床成績での検討の結果、本剤は複雑性尿路感染症に使用するのに有用であるとする。

文 献

1) MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC)

測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

- 2) 大越正秋 (UTI 研究会代表)：UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 3) 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
- 4) 守殿貞夫, 藤井 明, 田 珠相, 川端 岳, 岡田 弘, 原田益善, 荒川創一, 石神襄次：尿路感染分離菌の年次的変遷および薬剤感受性について。西日泌尿 47: 1611~1617, 1985
- 5) 松本 茂, 杉田 治, 山下元幸, 戦 泰和, 小倉朱生, 山本志雄, 大橋洋三, 亀井義広, 森岡政明, 藤田幸利：複雑性尿路感染症に対する Aztreonam の基礎的・臨床的検討。西日泌尿 47: 1253~1263, 1985

CARUMONAM IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

OSAMU SUGITA, SHIGERU MATSUMOTO, HIRONOBU WATANABE
and YUKITOSHI FUJITA
Department of Urology, Kochi Medical School, Nangoku, Kochi
(Director: Prof. Y. FUJITA)

Carumonam, a new monobactam antibiotic, was investigated for antibacterial activity, absorption and excretion, clinical evaluation and side effects.

The results obtained were as follows:

1) Antibacterial activity of carumonam against *Pseudomonas aeruginosa* was equal to that of cefoperazone. Antibacterial activity of carumonam against *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, and *Klebsiella pneumoniae* was superior to that of cefoperazone. Antibacterial activity against *E. coli*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* was almost equal to that of aztreonam.

2) Carumonam 1g was administered by 30 min and by 1 h i.v. drip infusion to three healthy volunteers by a cross-over method. The maximum serum levels of carumonam after 30 min i.v. drip infusion was $88.6 \pm 16.2 \mu\text{g/ml}$, and the maximum serum levels after 1 h i.v. drip infusion was $67.1 \pm 8.8 \mu\text{g/ml}$.

3) Two patients with complicated urinary tract infections were treated with carumonam and good results were obtained in both cases.

4) Adverse reactions were evaluated in five cases; but the only side effects observed were slight increase in eosinophils in two cases, and slight increase of transaminase in one case.