

## 複雑性尿路感染症に対する Carumonam の臨床的検討

山下拓郎・植田省吾・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任：江藤耕作教授)

新しく開発された単環系  $\beta$ -lactam 抗生剤である carumonam (CRMN, AMA-1080) を 21 例の慢性複雑性尿路感染症に使用し、臨床効果および安全性の検討を行った。投与方法は全例点滴静注で行い、投与量は 1 回に carumonam 1 g, もしくは 0.5 g を 1 日 2 回、期間は 5 日間連続投与を原則とした。UTI 薬効評価基準による臨床効果判定では、20 例中著効 2 例、有効 12 例、無効 6 例で、総合有効率 70% であった。細菌学的効果では 12 菌種 26 株に対し、88.5% の菌消失率であった。副作用に関しては、自他覚的にも、血液生化学的検査においてもとくに異常は認めなかった。

## 序 文

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は武田薬品工業株式会社が開発した新しい単環系  $\beta$ -lactam 抗生剤で、 $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を有し、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を示すとされている<sup>1-5)</sup>。

今回、我々は慢性複雑性尿路感染症 21 例に本剤を使用する機会を得たのでその臨床成績を報告する。

## 1. 材料と方法

久留米大学病院泌尿器科および関連施設病院入院患者の内、慢性複雑性尿路感染症 21 例に原則として 1 回に CRMN を 1 g, もしくは 0.5 g を 1 日 2 回点滴静注で投与した。投与期間は、原則として 5 日間連続投与とした。臨床効果の判定は、UTI 薬効評価基準 (第 2 版および補遺) に従って判定した<sup>6,7)</sup>。また薬剤投与前後の血液生化学的検査値の推移、自他覚的副作用の有無を検討した。

## 2. 成 績

症例の一覧を Table 1 に示した。この内、UTI 薬効評価基準に合致したものが 20 例で、それらの総合臨床効果を Table 2 に示した。著効 2 例、有効 12 例、無効 6 例で、著効、有効をあわせた総合有効率は、20 例中 14 例 (70%) であった。これを疾患病態群別に見た成績が Table 3 である。単独菌感染 14 例および複数菌感染 6 例の有効率は、それぞれ 64%

と、83% であった。

細菌学的効果では Table 4 に示すごとく投与前尿より 12 菌種 26 株が分離され、*P. aeruginosa* 4 株中の 2 株、*Enterococcus faecalis* 2 株中の 1 株を除き、26 株中 23 株が本剤投与後に消失しており、88.5% の消失率であった。投与後出現菌は 6 菌種 11 株が認められ、その内 6 株 (55%) は *Candida* であった (Table 5)。

副作用に関しては、自他覚的にも、血液生化学的検査においても本剤投与によると思われる異常は認めなかった (Table 6)。

## 3. 考 察

CRMN は武田薬品工業株式会社が開発した新しい単環系  $\beta$ -lactam 抗生剤で  $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を有し、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を示すとされている<sup>1-5)</sup>。また本剤投与時、高い血中濃度が得られ、尿中排泄も 8 時間で約 70~80% であるといわれており<sup>5)</sup>、その強い抗菌力と高い尿中排泄率よりグラム陰性桿菌を起炎菌とする複雑性尿路感染症に対し有用な薬剤であろうと考えられた。

今回、我々は本剤を 21 例の慢性複雑性尿路感染症に使用し総合有効率 70%、細菌学的効果では菌消失率 88.5% という結果を得た。当教室の植田らが同じく単環系  $\beta$ -lactam 抗生剤である aztreonam (AZT, SQ26, 776) を 21 例の慢性複雑性尿路感染症に対し使用し、総合有効率 60%、菌消失率 86.2% で

Table 1-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with carumonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria*	Species *	Count*	UTI**	Dr.**	Side effects
						Dose (mg×/day)	Route	Duration (day)							
1	55	F	C.C.C. Neurogenic bladder	(-)	G-4	500×2	d.i.v	5	-	#	<i>E.coli</i>	10 <sup>7</sup> 0	Excellent	Excellent	(-)
2	74	M	C.C.C. Urethral stenose	Cysto- stomy	G-5	500×2	d.i.v	5	-	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	Poor	Poor	(-)
3	70	M	C.C.C. Urethral fistula	Urethra	G-1	500×2	d.i.v	5	-	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	Good	(-)
4	83	F	C.C.C. Bladder cancer	(-)	G-4	500×2	d.i.v	5	+	#	<i>S. marcescens</i> (-)	10 <sup>5</sup> 0	Excellent	Excellent	(-)
5	79	M	C.C.C. Bladder cancer	Urethra	G-5	500×2	d.i.v	5	-	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>M. morganii</i> <i>Candida</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	Moderate	Good	(-)
6	68	M	C.C.C. Prostatic cancer	Urethra	G-5	500×2	d.i.v	5	-	#	<i>P. vulgaris</i> <i>E. cloacae</i> <i>Flavobacterium</i> <i>odoratum</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	Moderate	Good	(-)
7	68	M	C.C.P. Renal pelvic cancer	Urethra	G-3	500×2	d.i.v	5	+	+	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup> 0	Moderate	Good	(-)
8	58	M	C.C.C. Bladder cancer	Urethra	G-1	500×2	d.i.v	5	-	#	<i>E. faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	Poor	Poor	(-)

\* Before treatment      \*\* U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.

\* After treatment      \*\* Dr : Dr's evaluation

Table 1-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with carumonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Species *	Count*	UTI**	Dr**	Side effects
						Dose (mg×/day)	Route	Duration (day)							
9	58	M	C.C.C. Prostatic stone	(-)	G-2	500×2	d.i.v	5	+ +	# #	<i>S. marcescens</i> (-)	10 <sup>6</sup> 0	Mode- rate	Good	(-)
10	75	M	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-2	500×2	d.i.v	5	+ -	# #	<i>E. cloacae</i> (-)	10 <sup>7</sup> 0	Mode- rate	Good	(-)
11	73	F	C.C.C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	1000×2	d.i.v	5	- -	+ +	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 <sup>6</sup> 0	Mode- rate	Exce- llent	(-)
12	71	F	C.C.C. Bladder cancer	(-)	G-4	1000×2	d.i.v	5	+ -	# #	<i>E. cloacae</i> <i>Candida</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	Good	(-)
13	66	F	C.C.C. Neurogenic bladder	(-)	G-4	1000×2	d.i.v	5	- -	# ±	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>2</sup>	Mode- rate	Good	(-)
14	76	F	C.C.C. Bladder stone	Urethra	G-1	1000×2	d.i.v	5	- -	# +	<i>E. cloacae</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	Poor	Good	(-)
15	74	M	C.C.C. Urethral stenose	Cysto- stomy	G-5	1000×2	d.i.v	5	- -	# +	<i>E. cloacae</i> <i>M. morgani</i> <i>Candida</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	Mode- rate	Fair	(-)
16	68	F	C.C.C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	1000×2	d.i.v	5	- -	# ±	<i>Streptococcus</i> sp. <i>Candida</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup>	Mode- rate	Fair	(-)

U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.

\*\*

Dr

: Dr's evaluation

\* Before treatment

After treatment

Table 1-3 Clinical summary of complicated U.T.I. treated with carumonam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Species*	Count*	UTI**	Dr**	Side effects
						Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)							
17	65	M	C.C.C. B.P.H.	Urethra	G-1	1000 × 2	d.i.v	5	# — +	# — ±	<i>S. marcescens</i> — <i>Streptococcus</i> sp.	10 <sup>7</sup> — 10 <sup>3</sup>	Mode- rate	Fair	(—)
18	73	F	C.C.C. Bladder cancer	(—)	G-6	1000 × 2	d.i.v	5	# — —	+ — —	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> — <i>Staphylococcus</i> sp.	10 <sup>7</sup> — 10 <sup>3</sup>	Mode- rate	Fair	(—)
19	62	M	C.C.C. Renal stone	(—)	G-6	1000 × 2	d.i.v	5	# — #	± — (2~4)	<i>K. pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> sp. — (—)	10 <sup>4</sup> — 0	Mode- rate	Fair	(—)
20	73	M	C.C.C. B.P.H.	(—)		1000 × 2	d.i.v	5	# — +	+ — ±	<i>Candida</i> — <i>Candida</i>	10 <sup>3</sup> — 10 <sup>3</sup>		Poor	(—)
21	52	M	C.C.P. Renal Tbc.	Nephro- stomy	G-1	1000 × 2	d.i.v	5	+ — +	+ — ±	<i>Pseudomonas</i> sp. — <i>Candida</i>	10 <sup>7</sup> — 10 <sup>4</sup>	Poor	Mode- rate	(—)

U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.

\*\*

Dr : Dr's evaluation

\* Before treatment

\* After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of carumonam in complicated U.T.I.  
 0.5 g×2/day, 5 days treatment  
 1.0 g×2/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	2	1	5
Decreased	0	0	0	0 ( 0 %)
Replaced	2	4	4	10 (50.0%)
Unchanged	1	0	1	2 (10.5%)
Efficacy on pyuria	5 (25%)	5 (25%)	10 (50%)	Case total 20
	Excellent	2 (10%)	14/20 (70%)	
	Moderate	12		
	Poor	6		

Table 3 Overall clinical efficacy of carumonam classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	7 (35%)	0	3	4	43%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (10%)	0	2	0	100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 ( 5%)	0	1	0	100%
	4th group (Lower U.T.I.)	4 (20%)	2	1	1	75%
	Sub total	14 (70%)	2	7	5	64%
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (20%)	0	3	1	75%
	6th group (No catheter indwelt)	2 (10%)	0	2	0	100%
	Sub total	6 (30%)	0	5	1	83%
Total		20 (100%)	2	12	6	70%

Table 5 Strains\* appearing after carumonam treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>Staphylococcus</i> sp.	1 ( 9%)
<i>Flavobacterium odoratum</i>	1 ( 9%)
<i>E. faecalis</i>	1 ( 9%)
<i>Corynebacterium</i> sp.	1 ( 9%)
<i>Streptococcus</i> sp.	1 ( 9%)
<i>Candida</i>	6 ( 55%)
Total	11 (100%)

\* : regardless of bacterial count

Table 4 Bacteriological response to carumonam in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>P. aeruginosa</i>	4	2 (50%)	2
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	4	4 (100%)	
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>M. morgani</i>	2	2 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	5	5 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>Streptococcus</i> spp.	2	2 (100%)	
Total	26	23 (88.5%)	3

Persisted : regardless of bacterial count

Table 6 Laboratory test

No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ( $/\text{mm}^3$ )		Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		S-GOT (K.U.)		S-GPT (K.U.)		ALP (K.A.)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	374	372	11.5	11.9	33.9	33.2	4400	4300	26.3	24.5	40.0	27.0	37.0	22.0	8.3	8.5	11.4	14.3	0.8	0.7
2	412	403	11.6	11.8	31.9	35.6	6000	4400	33.4	32.5	32.0	31.0	19.0	17.0	7.7	7.9	18.4	16.1	1.0	0.9
3	524	492	15.6	15.2	42.3	44.4	6700	4800	18.0	17.0	21.0	17.0	8.0	8.0	6.2	5.7	16.0	13.7	0.9	0.8
4	381	381	11.1	11.2	33.8	33.6	4400	5400	20.3	24.4	28.0	24.0	20.0	13.0	11.7	11.8	20.2	23.9	1.2	1.1
5	459	450	12.0	12.7	32.7	34.0	6700	6600	22.0	24.0	36.0	32.0	26.0	25.0	8.7	8.3	17.3	18.0	0.6	0.5
6	331	340	10.5	11.0	33.4	34.1	14300	12000	27.4	20.5	22.9	21.3	12.2	12.4	8.8	9.0	15.4	16.1	1.0	1.0
7	363	398	10.9	11.9	33.4	37.3	9500	10100	27.5	26.5	20.7	16.9	12.8	6.9	10.4	7.6	17.9	16.9	1.4	1.5
8	365	376	10.0	10.4	31.5	33.2	6600	4800	43.6	29.6	81.8	17.1	77.7	21.6	28.8	16.4	10.4	10.7	0.7	0.7
9	379	406	12.7	13.5	36.6	40.1	9800	4100	9.4	12.5	47.0	56.8	33.2	49.6	14.8	16.4	10.8	14.5	0.9	0.8
10	419	445	17.5	14.9	40.8	42.7	4600	4600	18.7	19.0	33.0	31.0	23.0	20.0	6.2	6.3	15.4	17.7	0.9	0.9
11	368	379	10.3	10.4	33.0	34.5	10700	9200	19.5	20.0	32.0	29.0	18.0	13.0	6.1	5.8	17.0	18.0	1.1	0.7
12	381	398	11.1	12.4	34.0	35.0	5600	6000	23.0	21.5	32.0	39.0	27.0	24.0	3.0	4.7	18.0	17.0	0.8	0.6
13	361	356	12.0	11.4	31.8	32.5	6800	6600	22.0	23.2	19.0	21.0	11.0	13.0	8.4	8.5	9.7	10.6	0.6	0.7
14	416	390	12.3	11.6	41.3	34.4	6600	4500	21.0	20.0	20.0	14.0	10.0	6.0	5.9	5.3	15.8	10.7	0.6	0.6
15	414	393	10.5	9.7	35.2	30.3	5600	5100	23.0	21.0	32.0	36.0	26.0	25.0	6.8	5.6	15.7	12.1	0.7	0.7
16	428	426	12.1	12.1	34.7	35.4	10800	7900	21.0	22.3	24.0	28.0	17.0	13.0	5.1	4.7	19.0	17.7	0.8	0.6
17	301	388	12.4	12.5	37.4	37.6	5800	6000	1.8	1.3	38.0	52.0	33.0	48.0	16.9	12.5	21.5	20.9	1.7	1.7
18	440	394	13.4	11.6	41.0	33.5	3800	6000	20.5	19.0	23.0	25.0	9.0	12.0	3.4	3.8	24.3	17.2	0.8	0.3
19	358	369	10.9	10.9	32.2	33.0	14100	14500	33.1	38.6	19.0	—	25.0	—	6.2	—	7.8	10.2	0.8	0.9
20	417	404	12.8	12.6	38.2	37.3	8400	7400	—	—	25.0	16.3	59.0	0.9	8.9	7.2	14.1	16.3	0.7	0.9
21	412	380	14.4	13.2	42.0	39.3	6900	7400	21.3	18.6	17.0	22.0	18.0	18.0	6.8	6.0	51.4	44.2	2.8	2.4

B : Before

A : After

あったと報告している<sup>8)</sup>。この成績と比較して本剤は総合有効率でより良好な成績を示し、細菌学的効果では同等、もしくはやや良好な成績を示している。本剤による膿尿改善が AZT より良好で、これが総合有効率の向上につながったものと考えられる。

副作用に関しては全例自覚的にも、血液生化学的検査においても異常は認められなかった。全国集計では 815 例中 15 例 (1.8%) に副作用の発現を見ているが、いずれも一過性のものであった。

以上のことより、本剤は慢性複雑性尿路感染症に対して、有用かつ安全性の高い薬剤であると考えられる。

#### 文 献

- 1) IMADA, A.; K. KITANO, K. KINTAKA, M. MUROI & M. ASAI: Sulfazecin and isosulfazecin, novel  $\beta$ -lactam antibiotics of bacterial origin. *Nature* 289: 590~591, 1981
- 2) KISHIMOTO, S.; M. SENDAI, S. HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, Y. SATOH, T. MATSUO, M. KONDO & M. OCHIAI: Synthesis of sulfazecin-type 2-azetidinones with a carbon substituent at the 4-position. *J. Antibiotics* 36: 1421~1424, 1983
- 3) SENDAI, M.; S. HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, S. KISHIMOTO, T. MATSUO, M. KONDO & M. OCHIAI: Chemical modification of sulfazecin, synthesis of 4-(substituted methyl)-2-azetidinone-sulfonic acid derivatives. *J. Antibiotics* 38: 346~371, 1985
- 4) 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  $\beta$ -lactam antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 821~827, 1985
- 5) 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
- 6) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 7) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 8) 植田省吾, 江藤耕作: Azthreonam (SQ26, 776) の慢性複雑性尿路感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-1): 821~828, 1985

## CARUMONAM IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

TAKURO YAMASHITA, SHOGO UEDA and KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine, Kurume, Fukuoka

(Director: Prof. KOSAKU ETO)

Carumonam (AMA-1080, CRMN) was administered to 21 patients with complicated urinary tract infection and was clinically evaluated as excellent in 2 cases (10%), moderate in 12 (60%) and poor in 6 (30%), the overall efficacy rate being 70%.

In a bacteriological study, 23 out of 26 strains (88.5%) were either eradicated or replaced.

No side effects were observed.