

複雑性尿路感染症に対するカルモナム (CRMN) と セフォチアム (CTM) 併用投与の臨床的検討

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 園田孝夫教授)

園田孝夫*¹, 中野悦次, 瀬口利信

大阪労災病院泌尿器科 (部長: 水谷修太郎)

水谷修太郎, 岩尾典夫*², 三好 進

大阪警察病院泌尿器科 (部長: 矢野久雄)

矢野久雄*³, 黒田秀也, 伊原義博*⁴

岸本知己, 高寺博史

大阪厚生年金病院泌尿器科 (部長: 櫻井 勲)

櫻井 勲

大阪船員保険病院泌尿器科 (部長: 中村隆幸)

中村隆幸, 客野宮治, 小田昌良

大阪府立病院泌尿器科 (部長: 佐川史郎)

佐川史郎, 中森 繁, 細見昌弘

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長: 古武敏彦)

古武敏彦, 細木 茂

大阪中央病院泌尿器科 (部長: 清原久和)

清原久和, 近藤宣幸

大手前病院泌尿器科 (部長: 松田 稔)

松田 稔

公立学校共済組合近畿中央病院泌尿器科

(部長: 藤岡秀樹*⁵)

藤岡秀樹*⁵, 本多正人

国立大阪病院泌尿器科 (医長: 高羽 津)

高羽 津, 岡 聖次, 松宮清美

安永 豊, 小林義幸*⁶

市立堺病院泌尿器科 (部長: 坂口 洋)

坂口 洋, 竹山政美, 児玉光正*⁷

本城 充

住友病院泌尿器科 (部長: 板谷宏彬)

板谷宏彬, 三宅 修, 辻畑正雄

春木病院泌尿器科 (院長: 新 武三)

新 武三

東大阪市立中央病院泌尿器科 (部長: 武本征人)

武本征人, 赤井秀行, 妹尾博行

兵庫県立西宮病院泌尿器科 (部長: 永野俊介)

永野俊介, ギャス・ラジャ・セレスト*⁸

箕面市立病院泌尿器科 (部長: 長船匡男)

長船匡男, 梶川博司, 野島道生

行岡病院泌尿器科 (部長: 多田安温)

多田 安温

CLINICAL EVALUATION OF THE COMBINATION OF CARUMONAM AND CEFOTIAM IN THE TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Takao Sonoda, Etsuji Nakano and
Toshinobu Seguchi

*From the Department of Urology,
Osaka University Hospital*

Shutaro Mizutani, Norio Iwao and
Susumu Miyoshi

*From the Department of Urology,
Osaka Rosai Hospital*

Hisao Yano, Hideya Kuroda,
Yoshihiro Ihara, Tomomi Kishimoto
and Hiroshi Takatera

*From the Department of Urology,
Osaka Police Hospital*

Tsutomu Sakurai

*From the Department of Urology,
Osaka Koseinenkin Hospital*

*¹ 現: 大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究
センター臓器制御部門

*² 現: 岸和田徳洲会病院

*³ 現: 神原病院

*⁴ 現: 高橋クリニック

*⁵ 現: 大阪警察病院

*⁶ 現: 大阪府立病院

*⁷ 現: 近畿大学

*⁸ 現: 清恵会病院

Takayuki Nakamura, Miyaji Kyakuno
and Masayoshi Oda

*From the Department of Urology,
Osaka Seamen's Insurance Hospital*

Shiro Sagawa, Shigeru Nakamori
and Masahiro Hosomi

*From the Department of Urology,
Osaka Prefectural Hospital*

Toshihiko Kotake and Shigeru Saiki

*From the Department of Urology,
the Center for Adult Diseases, Osaka*

Hisakazu Kiyohara and Nobuyuki Kondo

*From the Department of Urology,
Osaka Central Hospital*

Minoru Matsuda

*From the Department of Urology,
Otemae Hospital*

Hideki Fujioka and Masahito Honda

*From the Department of Urology,
Kinki Central Hospital*

Minato Takaha, Toshitsugu Oka,
Kiyomi Matsumiya, Yutaka Yasunaga
and Yoshiyuki Kobayashi

*From the Department of Urology,
Osaka National Hospital*

Hiroshi Sakaguchi, Masami Takeyama,
Mitsumasa Kodama and Mitsuru Honjoh

*From the Department of Urology,
Sakai Municipal Hospital*

Hiroaki Itatani, Osamu Miyake
and Masao Tsujihata

*From the Department of Urology,
Sumitomo Hospital*

Takezo Shin

*From the Department of Urology,
Haruki Hospital*

Masato Takemoto, Hideyuki Akai
and Hiroyuki Senoh

*From the Department of Urology,
Higashi-Osaka Central City Hospital*

Shunsuke Nagano and
Gyanu Raja Shrestha

*From the Department of Urology,
Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital*

Masao Osafune, Hiroshi Kajikawa
and Michiro Nojima

*From the Department of Urology,
Minoo City Hospital*

Yasuharu Tada

*From the Department of Urology,
Yukioka Hospital*

The combination of carumonam (CRMN) and cefotiam (CTM), expected to have a broader spectrum of coverage in connection with urinary tract infections, was evaluated for its effectiveness and safety at the Department of Urology, Osaka University Hospital and 17 affiliated hospitals.

CRMN and CTM were given together to 109 patients with complicated urinary tract infections (UTI), of whom 65 cases satisfied the "Criteria of UTI Committee for the Evaluation of Drug Efficacy in the UTI (3rd Ed.)", which was modified by adopting the midstream urine data for women. CRMN and CTM were administered by drip or one-shot infusion at a total daily dose of 4 g (equally mixed 1 g plus 1 g each, twice a day) for 5 consecutive days or longer. The overall clinical efficacy rate in the 65 cases of complicated UTI was 72%, estimated by the criteria cited above. The efficacy rate according to the infection type groupings was 72% for the 29 patients in the 1st group, 100% for the 1 patient in the 2nd group, 100% for the 7 patients in the 3rd group, 83% for the 6 patients in the 4th group, 50% for the 14 patients in the 5th group and 75% for the 8 patients in the 6th group. The disappearance rate of both urinary Gram positive cocci and Gram negative bacilli was 83.3%. Fifteen strains appeared after the treatment, only 4 of which were Gram positive cocci. Among the 109 patients treated with CRMN+CTM, no subjective side effects were recorded and the abnormalized laboratory findings observed were: eosinophilia in one patient, increases in both GPT and GOT in one patient, and lowered creatinine clearance in one patient. With a broader spectrum and safe regimen, the combination of CRMN+CTM is recommended as the first choice against complicated UTI.

(Acta Urol. Jpn. 37: 203-209, 1991)

Key words: Carumonam, Cefotiam, Combination, Complicated urinary tract infection

緒 言

尿路感染症, ことに複数菌感染症に対しては, 抗菌スペクトラムが広範囲であり, 抗菌力が強く, かつ安全な抗菌剤を使用するのが望ましいけれども, 単剤で良好な結果を期待できない場合は, 複数抗生剤の併用を勘案しなければならない¹⁾. carumonam (アマスリン® 以下 CRMN と省略) は, 尿路感染症の大部分を占める Gram 陰性菌感染に対して良好かつ安全な薬剤であり, first choice としても評価に堪える²⁾. けれども, Gram 陽性菌に対して無効であるために, cefotiam (パンスポリン® 以下 CTM と省略) を併用投与することにより, 抗菌域を拡大することが期待できる.

これら 2 剤の併用 (以下 CRMN+CTM と省略) については, すでに in vitro で検討されており, Gram 陰性菌から陽性菌に至る広い範囲のスペクトルを示すこと, 相乗作用も拮抗作用も著明でなくて, ほぼ相加作用を示す結果が得られている³⁾. 他方, この 2 剤の併用に関係した動物実験で, 薬動学的パラメーターの点においても⁴⁾, 安全性の点においても⁵⁾, CRMN 単独投与と差のない結果が得られている. われわれは複雑性尿路感染症に対して, これら 2 剤を併用投与し, その効果ならびに安全性を検討したので報告する.

対象および方法

1. 対象症例

1989年1月から1990年5月までに, 大阪大学医学部泌尿器科学教室ならびにその17関連施設で, CRMN と CTM との併用試験をした複雑性尿路感染症は109例であった. その内訳は男子79名, 女子30名であり, 年齢分布は21歳から85歳まで, 平均年齢は63.2歳であった (Table 1). このうち UTI 薬効評価基準に合致して, しかも投与前の尿中に真菌類の存在をみなかった症例は65件を数え, 本治験の有効性評価の対象とした. ただし, 1) 女子における中間尿を検体とした場合も採用とし, 2) その他は UTI 薬効評価基準⁶⁾に準じることとした. すなわち, 男子50例女子15例, 年齢分布は21歳から83歳 (平均64.2歳) であり, 前述の分布と大差はなかった (Table 2). また複雑性尿路感染症をもたらした基礎疾患としては神経因性膀胱が最も多く, ついで前立腺肥大症であった.

安全性については, 上記基準適合症例に限らず, 本 2 剤を投与した症例のうち自覚的副作用や臨床検査値の異常変動について記録された症例について検討し

Table 1. Cases evaluated for CRMN+CTM effect

	男 性	女 性	合 計
症 例 数	79	30	109
平均年齢	65.7	56.5	63.2
最少年齢	21	31	
最高年齢	83	85	

Table 2. Background of patients treated with CRMN+CTM

層別項目	層別内容	例数
総症例数		65
年 齢	～29	1
	30～39	1
	40～49	8
	50～59	12
	60～69	15
	70～79	21
	80～89	7
性 別	男 性	50
	女 性	15
感染症名	腎盂腎炎	33
	膀 胱 炎	31
	腎盂腎炎・膀胱炎	1
投 与 量	[CRMN 2g分2] [CTM 2g分2]	65
投与期間	5日	44
	6日	6
	7日以上	15
基礎疾患	神経因性膀胱	18
	前立腺肥大症	15
	尿路塞向	13
	尿路結石	9
	尿路外傷	5
	前立腺癌	4
	前立腺腫瘍	1
	尿道狭窄	1
	腎杯憩室	1
	膀胱尿管逆流	1

た.

2. 投与方法

投与方法は, 両剤投与直前に皮内反応が陰性であることを確かめ, 1日に2回, 朝と夕とに, CRMN と CTM の各々 1g を, ① 5%ブドウ糖注射液もしくは塩類補液剤に混合溶解し, 約60分をかけて点滴静注するか, もしくは②混合して one-shot 静注した. 投与期間は全例5日間もしくはそれ以上とし, 第5病日に効果と安全性を検討した. 尿中細菌の菌数測定ならびに分離菌の同定は, それぞれの施設の細菌検査室で施行した.

成 績

投与前の皮内反応の結果, 両剤の併用投与を中止した症例は1件もなかった. また両剤の混合によって混

Table 3. Overall clinical efficacy of CRMN+CTM in complicated UTI (1g+1g)×2/day, 5-day treatment

細菌尿	膿尿	正常化	改善	不変	細菌尿に対する効果
陰性化		19	8	16	43(66%)
減少					(%)
菌交代		3	1	4	8(12%)
不変		2	2	10	14(22%)
膿尿に対する効果		24(37%)	11(17%)	30(46%)	総例数 65
	著効	19(29%)	総合有効率 47/65 (72%)		
	有効	28			
	無効	18			

Table 4. Overall clinical efficacy of CRMN+CTM classified by the type of infection according to the UTI criteria

群	症例数(構成率)	著効	有効	無効	総合有効率
第1群 (カテーテル留置症例)	29 (45%)	10	11	8	72%
第2群 (前立腺術後感染症)	1 (1%)	0	1	0	100%
第3群 (その他の上部尿路感染症)	7 (11%)	4	3	0	100%
第4群 (その他の下部尿路感染症)	6 (9%)	4	1	1	83%
小計	43 (66%)	18	16	9	79%
第5群 (カテーテル留置症例)	14 (22%)	1	6	7	50%
第6群 (非留置症例)	8 (12%)	0	6	2	75%
小計	22 (34%)	1	12	9	59%
計	65 (100%)	19	28	18	72%

濁を生じたために併用投与を断念した症例もなかった。

1. 臨床効果

複雑性尿路感染症65例のうち、膿尿に対する効果は24例(37%)に正常化、11例(17%)に改善、そして30例(46%)に不変であり、対膿尿改善率は54%であった。細菌尿に対する効果は陰性化が43例(66%)、菌交代が8例(12%)、そして不変が14例(22%)であった。総合臨床効果は、著効19例(29%)、有効28例(43%)そして無効18例(28%)であることから、72%を呈したことになる。著効の占める割合が高値を呈した(Table 3)。

薬効評価基準に準じて検討した病態群別臨床効果をTable 4に示した。65例中単独菌感染症例は43例(66%)、複数菌感染症例は22例(34%)であった。前者における総合有効率が79%、後者におけるそれは59%で、その差は20%であった。また、カテーテル留置群(第1および5群)は43例(66%)、カテーテル非留置群は22例(34%)であった。前者における総合有効

率は65%、後者におけるそれは86%となり、その差は21%であった。すなわち、対象例に占めるカテーテル留置群が多数であったにもかかわらず全体の総合有効率が72%の高値を呈した。

主治医判定による病態群別効果をTable 5に示した。著効と有効との和が占める割合を有効率として示せば、全体で77%となり、総合臨床効果における72%よりも5%高く、ことに第5群では21%の差を呈した。

2. 細菌学的効果

65例の複雑性尿路感染症から、投与前に分離された90菌株中75株(83%)が消失し、グラム陰陽性菌別にみてもその消失率に差がなかった。残存菌の大部分を*P. aeruginosa*と*E. faecalis*が占めた(Table 6)。

投与後に出現した細菌は、Gram陽性菌が4株、Gram陰性菌が5株と大差なく真菌類も6株あった(Table 7)。

3. 副作用

副作用はCRMN+CTMを投与した109例の全例

Table 5. Overall clinical efficacy of CRMN+CTM classified by the type of infection according to the doctor's evaluation

	群	症例数(構成率)	著効	有効	やや有効	無効	総合有効率
単独 感染	第1群 (カテーテル留置症例)	29 (45%)	9	13	3	4	76%
	第2群 (前立腺術後感染症)	1 (1%)	1	0	0	0	100%
	第3群 (その他の上部尿路感染症)	7 (11%)	4	3	0	0	100%
	第4群 (その他の下部尿路感染症)	6 (9%)	4	0	1	1	67%
	小 計	43 (66%)	18	16	4	5	79%
複数菌 感染	第5群 (カテーテル留置症例)	14 (22%)	3	7	3	1	71%
	第6群 (非留置症例)	8 (12%)	1	5	1	1	75%
	小 計	22 (34%)	4	12	4	2	73%
	計	65 (100%)	22	28	8	7	77%

Table 6. Bacteriological response to CRMN+CTM in complicated UTI

分離菌	株数	消失率	存続
グラム陰性菌			
<i>E.coli</i>	11	11(100%)	0
<i>C.diversus</i>	1	1(100%)	0
<i>C.freundii</i>	2	2(100%)	0
<i>Citrobacter sp</i>	1	1(100%)	0
<i>K.pneumoniae</i>	5	5(100%)	0
<i>Klebsiella sp</i>	1	1(100%)	0
<i>E.cloacae</i>	1	1(100%)	0
<i>S.marcescens</i>	6	6(100%)	0
<i>Serratia sp</i>	1	1(100%)	0
<i>P.mirabilis</i>	2	2(100%)	0
<i>P.rettgeri</i>	3	3(100%)	0
<i>P.aeruginosa</i>	21	12(57%)	9
<i>P.putida</i>	2	2(100%)	0
<i>P.cepacia</i>	1	1(100%)	0
<i>P.acidovorans</i>	1	1(100%)	0
<i>F.odoratum</i>	1	0(0%)	1
小 計	60	50(83%)	10
グラム陽性菌			
<i>S.aureus</i>	3	3(100%)	0
<i>S.epidermidis</i>	3	2(67%)	1
<i>Coagulase(-) Staphylococcus</i>	1	1(100%)	0
<i>S.agalactiae</i>	2	2(100%)	0
<i>α-haemolytic-Streptococcus</i>	1	1(100%)	0
<i>E.faecalis</i>	19	15(79%)	4
<i>Enterococcus sp</i>	1	1(100%)	0
小 計	30	25(83%)	5
総 計	90	75(83%)	15

で検討された。自覚的副作用を訴えた症例は皆無であった。また自覚的副作用を訴えたために投与を中断した症例もなかった。

臨床検査値の異常変動は3例(2.8%)に認められた。好酸球が16%に上昇した1件(関連がないともいえない), GPT と GOT とがそれぞれ 75, 96 IU/L に上昇した1件(多分関係あり), ならびにクレアチ

ニンクリアランスが100から 53 ml/min に低下した1件(多分関係あり)であり, 「明らかに関係あり」は1件もなかった(Table 8)。

考 察

近年尿路感染症から分離される Gram 陽性菌の比率が上昇しており, 対象が Gram 陰性菌に限定され

Table 7. Strains appearing after CRMN+CTM treatment in complicated UTI

分離菌	株数	出現率
グラム陰性菌		
<i>E.coliaceae</i>	1	7%
<i>P.aeruginosa</i>	2	13%
<i>Pseudomonas sp</i>	1	7%
<i>A.xylosoxydans</i>	1	7%
小計	5	33%
グラム陽性菌		
<i>S.epidermidis</i>	1	7%
<i>S.viridans</i>	1	7%
<i>E.faecalis</i>	1	7%
<i>E.avium</i>	1	7%
小計	4	27%
その他		
<i>Candida sp</i>	4	27%
<i>Yeast</i>	2	13%
小計	6	40%
総計	15	100%

Table 8. Subjective side effects and abnormalities in clinical laboratory findings

〔副作用症例〕

あり	なし	総症例
0 (0%)	109 (100%)	109 (100%)

〔臨床検査値異常症例〕

あり	なし	総症例
3 (2.8%)	106 (97.2%)	109 (100%)

臨床検査値異常 項目	件数	両剤との因果関係	
		多分関係あり	関連ないとも いえない
好酸球増多	1	—	1
CCr低下	1	1	—
GPT, GOT上昇	1	1	—

る CRMN を first choice として単独で使用するよりも、Gram 陽性菌に有効な抗菌剤を併用することによってスペクトラムの拡大から臨床効果の上昇が期待される。

同様の目的で CRMN と FOM とを併用投与した治験では75%の総合有効率が報告されている⁷⁾。大阪大学医学部泌尿器科学教室ならびにその17関連施設では、基礎的検討³⁻⁶⁾の結果をふまえて、CRMN と CTM との併用治験を試みた。

1. 臨床効果

単独で投与した場合、複雑性尿路感染症に対する総合有効率が、それぞれ CRMN で58.9%⁸⁾、CTM で46.5%⁹⁾の低率であったこと、さらには CRMN と同

ジモノバクタム系抗生剤であるアズトレオナム単独で治験したわれわれの治験¹⁰⁾ (Gram 陽性菌なかでも *E. faecalis* を主とした交代菌が多かったために、総合有効率が64%にとどまった)と比較すれば、本併用治験のそれが72%の高値を呈したことは、併用によるスペクトラムの拡大効果を十分に認めた結果であると言える。残存菌ならびに交代菌のなかに占める Gram 陽性菌の割合が低かったことに CTM の併用効果があったと言える。

しかも本治験では、複雑性尿路感染症のなかでもとりわけ難治群であるカテーテル留置群が対象の65%と高率を占めていたことも考えあわせれば、72%という高い総合有効率を得たことは特筆に値する。著効を示した症例が29%の多数であったことは、CRMN+FOM 併用治験⁷⁾でもみられる傾向であった。

2. 安全性

自覚的副作用を訴えた症例は1件も認めなかった。これは、カテーテル留置などのために quality of life に制限をうけ、軽微な副作用を自覚し難い症例が多いことや、あるいは経口抗菌剤の適応ではなくて補液を要するほど感染徴候が激烈であったために副作用が把握し難かったとも考えられた。

また CRMN あるいは CTM 単独投与でも低頻度ではあるが、GOT・GPT 上昇、好酸球増多、白血球増多、血清クレアチニンといった臨床検査値の異常が報告されていることから、両剤併用によりこれら臨床検査値異常の頻度が高くなるのではないかと予想された。しかし、好酸球増多、クレアチニンクリアランスの低下ならびに GOT・GPT の上昇がそれぞれ1例にみられたのみであった。このように今回の併用使用時には CRMN あるいは CTM 単独使用時と患者の背景因子が若干異なるとは言え、副作用の出現頻度はほとんど変らざうめて低いので併用にて安全に使用しうると考える。

結 語

大阪大学医学部泌尿器科学教室ならびにその17関連施設で、109例の複雑性尿路感染症に対して、CRMN と CTM を、1日量それぞれ2g ずつを分2混合投与し、効果と安全性を検討した。効果判定基準に合致した65例では、対膿尿改善率が54%、菌消失率が83%、総合有効率が72%の結果を得た。副作用の頻度は3件(2.8%)と低く、この2剤の併用投与は複雑性尿路感染症に対し、first choice として使用する場合、十分に効果が期待でき、かつ安全な方法である。

文 献

- 1) 石神襄次: 複雑性 UTI と複数菌 UTI の問題点. 日本臨牀 **44**: 2589-2594, 1986
- 2) 河田幸道, 蟹本雄右, 熊本悦明, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Carumonam と Cefoperazone の比較検討. Chemotherapy **35**: 494-519, 1987
- 3) 岩日朋幸, 近藤正熙, 苅和宏明, ほか: Carumonam と各種抗生剤との主要病原細菌に対する併用抗菌力. 薬理と治療 **16**: 2383-2419, 1988
- 4) 喜多八洲男, 今田 哲: Carumonam および他の抗生剤のラットにおける併用投与時の血中動態. 薬理と治療 **16**: 2443-2453, 1988
- 5) 根田公一, 高木正俊, 渡辺重明, ほか: Carumonam のラットにおける 5 抗生剤との 4 週併用毒性試験. 薬理と治療 **16**: 2421-2442, 1988
- 6) 大越正秋 (UTI 研究会代表) UTI 薬効評価基準 (第 3 版). Chemotherapy **34**: 408-441, 1986
- 7) 柿崎 弘, 石井延久, 鈴木駿一, ほか: 複雑性尿路感染症に対するカルモナム (CRMN), ホスホマイシン (FOM) 2 剤併用の臨床的検討. 泌尿紀要 **36**: 731-735, 1990
- 8) 河田幸道: 新薬シンポジウム, Carumonam (AMA-1080), 臨床 2. 泌尿器科領域. 第33回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 大阪, 1985
- 9) 石神襄次, 大野三太郎, 富岡 収, ほか: Cefotiam (SCE-963) の慢性複雑性尿路感染症に対する二重盲検法による Cefazolin との比較成績. Chemotherapy **27** (S-3): 629-648, 1979
- 10) 水谷修太郎, 岩尾典夫, 三好 進, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Aztreonam (AZT) の臨床的検討. 泌尿紀要 **35**: 2155-2161, 1989

(Received on September 27, 1990)
(Accepted on October 12, 1990)

(迅速掲載)