

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の 慢性複雑性下部尿路感染症に対する効果について

三橋 慎一・日景 高志・榊 鏡年 清

東京厚生年金病院泌尿器科

1. Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) 合剤を、男性慢性複雑性下部尿路感染症の 12 例に投与した。
2. 投与は 1 日 2 回 5 日間とし、1 回 250 mg および 500 mg 各 6 例ずつで、その総合有効率は 50.0%、全 26 菌株に対する除菌率は 84.6% であった。
3. 残存菌は、*Flavobacterium*, YLO, および *E. faecalis* の合計 3 種、4 株であり、投与後出現菌はすべてグラム陽性球菌であった。
4. 副作用は見られなかった。

最近の抗生物質の進歩は著しいものがある。CEPs 系、PC 系の各々についても幾多のものが紹介されてきたが、*Streptomyces cattleya* から抽出された thienamycin は、前述両系の母核と類似はするものの、Fig. 1 のとき新しい型の物質であり、この S の側鎖の NH₂ を NH-CHNH に置換して作られた N-formimidoyl thienamycin, すなわち MK-0787 (Fig. 2) が登場した。これは一般名を imipenem と呼ぶ白色粉末で、今回われわれはこれを臨床例に使用する機会を得たので、ここにその成績を述べる。なお、本剤は後述の理由から、Fig. 3 のとき cilastatin sodium (MK-0791) との 1:1 の等量混合比で用いるべきとの見解にしたがって、自験症例はすべてこの合剤投与であり、その投与量は MK-0787 の量をもって示したことをあらかじめおことわりしておく。

I. 対象および方法

1983 年 9 月より 1984 年 6 月までに当科に入院した慢性複雑性下部尿路感染症の 12 例に対し、MK-0787 として 1 回 250 mg もしくは 500 mg を生理的食塩水 100 ml に溶解して 30 分間で点滴投与を行った。1 日 2 回 5 日間で投与を終了し、開始直前および投与終了翌朝に中間尿を採取するとともに採血し、所定の検査を施行した。なお尿中細菌については標準平板培地にて定量培養するとともに、一部を dip slide 法により接種した検体を岐阜大学嫌気性菌実験施設に送付し、治療標準法により MIC の測定を依頼した。薬効判定は UTI 薬効評価判定規準第 2 版によった。症例は 12 例の全例が男性であり、そのうち 8 例は前立腺肥大症術後、2 例が前立腺癌、2 例が尿道狭窄術後であり、年齢は 40 歳台の 2 例を除いては 64 歳以上と高齢者が多く、うち 70 歳以上が 8 例を占めた。なおカテーテル留置例はない。1 回投

Fig. 1 Thienamycin

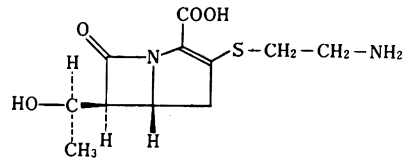


Fig. 2 N-formimidoyl thienamycin

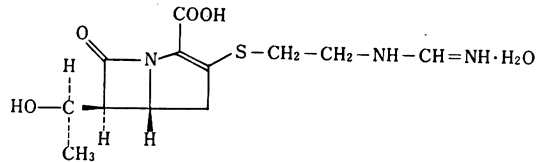
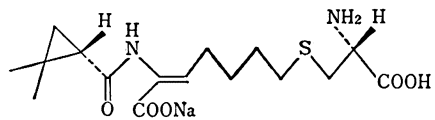


Fig. 3 Cilastatin sodium



与量は 250 mg と 500 mg とが各々 6 例ずつであり、UTI 病態群別では第 2 群、第 4 群の各 1 例を除いてはすべて第 6 群であり、圧倒的多数が混合感染であった。

II. 成績

Table 1 に全例の総括を示した。全例が慢性感染症であるから、特別な症状はない。12 例の投与前後の膿尿の変化を見ると、正常化 3 例、改善 1 例、不変 8 例で、この不変 8 例中には投与前膿尿 (±) のものが投与後 (-) となった 1 例、および (+) から (±) に変わったもの各 1 例が含まれている。

一方、尿中細菌の消長について見ると、投与前検出菌は Table 2 のごとく 26 株であった。このうち 22 株が除菌されており、除菌率は 84.6% を示した。菌種別に見ると、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. mor-*

Table 1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U.T.I. group	Treatment			Symptom	Pyuria	Bacteriological			Evaluation		Side effect	Remarks
						mg/day	Route	Duration			Species	Count	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6 cells/ml	U.T.I.	Dr.		
1 E.N.	80	M	C.C.C. Prost. ca.	-	G-6	250/250 \times 2	D.I.	5	-	+	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. haemolyticus</i>	1×10^7 $< 1 \times 10^7$	1.56 0.39 n.d. 0.1 100	Excellent	Good	-	-
2 S.S.	72	M	C.C.C. op. BPH	-	G-6	250/250 \times 2	D.I.	5	-	##	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	1×10^5 1×10^3	0.78 n.d. 0.78 n.d.	Poor	Good	-	-
3 K.S.	64	M	C.C.C. op. BPH	-	G-6	500/500 \times 2	D.I.	5	-	#	<i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	1×10^5 $< 1 \times 10^7$	0.20 1.56 1.56	Moderate	Excellent	-	-
4 M.S.	65	M	C.C.C. op. BPH	-	G-6	500/500 \times 2	D.I.	5	-	+	<i>Flavobacterium</i> <i>A. anitratus</i> <i>Flavobacterium</i>	$> 1 \times 10^5$ 1×10^4	12.5 0.20 100	Poor	Poor	-	-
5 S.N.	70	M	C.C.C. op. Stricture urethrae	-	G-6	250/250 \times 2	D.I.	5	-	±	<i>S. hyicus</i> <i>Flavobacterium</i> <i>Flavobacterium</i>	7×10^5 1×10^7	0.39 100 100	Poor	Poor	-	-
6 T.A.	77	M	C.C.C. Prost. ca.	-	G-2	250/250 \times 2	D.I.	5	-	#	<i>E. faecalis</i>	4×10^4	1.56 (-)	Moderate	Good	-	-
7 M.T.	73	M	C.C.C. op. BPH	-	G-6	250/250 \times 2	D.I.	5	-	##	<i>E. coli</i> YLO <i>E. faecium</i> YLO	2×10^7 1×10^3	0.10 n.d. 100 n.d.	Poor	Good	-	-
8 S.F.	78	M	C.C.C. op. BPH neurogenic Bladder	-	G-6	250/250 \times 2	D.I.	5	-	##	<i>P. mirabilis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecium</i>	4×10^7 1×10^3	3.13 100	Poor	Good	-	-
9 B.K.	73	M	C.C.C. op. BPH	-	G-6	500/500 \times 2	D.I.	5	-	#	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	2×10^7 1×10^3	0.20 n.d. 1.56 >100	Poor	Good	-	-
10 J.U.	48	M	C.C.C. op. BPH	-	G-6	500/500 \times 2	D.I.	5	-	##	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	3×10^5 0	1.56 n.d.	Moderate	Good	-	-
11 J.H.	42	M	C.C.C. op. Stricture urethrae	-	G-4	500/500 \times 2	D.I.	5	-	+	<i>P. aeruginosa</i> (-)	7×10^5 0	1.56 (-)	Excellent	Excellent	-	-
12 E.Y.	70	M	C.C.C. op. BPH	-	G-6	500/500 \times 2	D.I.	5	-	##	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	3×10^7 0	1.56 0.025 (-)	Moderate	Good	-	-

Before Treatment
After

Table 2 Bacteriological response to MK-0787/MK-0791 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	2	2 (100 %)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100 %)	
<i>P.morganii</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100 %)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100 %)	
<i>Flavobacterium</i>	2	0 (0 %)	2
<i>A. anitratus</i>	1	1 (100 %)	
<i>E. faecalis</i>	7	6 (85.7%)	1
<i>S. epidermidis</i>	5	5 (100 %)	
<i>S. hyicus</i>	1	1 (100 %)	
YLO	1	0 (0 %)	1
Total	26	22 (84.6%)	4

ganii, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *A. anitratus*, *S. epidermidis*, *S. hyicus* の計 16 株はすべて除菌され、*E. faecalis* の 7 株中 6 株も除菌、結局除菌されなかったものは、*Flavobacterium* の 2 株、yeast like organism の 1 株と、先述の株中 1 株の *E. faecalis* 計 4 株のみであった。これら投与前検出菌の MIC と薬効の関係を見ると、Table 3 のごとく 10^8 cells/ml の接種菌量で MIC 0.78 μ g/ml までの 10 株はすべて除菌され、また 3.12 μ g/ml までの 18 株では *E. faecalis* の 1 株を除いて消去され、12.5 μ g/ml と 100 μ g/ml の MIC を示した *Flavobacterium* は存続、MIC を測定できなかった *P. mirabilis*, *S. epidermidis* の計 5 株は除菌、YLO の 1 株は存続した。

UTI 病態群別に見た時、単独感染 (2 例) の第 2 群は有効、第 4 群は著効を示し (Table 4)、混合感染の第 6 群の 10 例は著効 1、有効 3、無効 6 であった。

結局、総合有効率は、Table 5 のごとく、50.0% となった。なお投与量による薬効の差は 1 回 250 mg のものは著効 1、有効 1、無効 4、同じく 500 mg のものは著効 1、有効 3、無効 2 となった。

投与後出現菌は、Table 6 のごとく、*S. aureus*, *S. haemolyticus* の各 1、*E. faecium* 3 株計 5 株と意外に少数であった。

最後に臨床検査値の変動を Table 7 に示したが、すべて特記すべき変化はなく、また副作用を見たものは 1 例もなかった。

III. 考 按

1976 年 peptide glycan 合成阻害の研究途次に、*Streptomyces cattleya* の培地濾液から分離された thienamycin は、PC 系、CEPs 系と類似はしているものの、独立した構造を有する特異な物質として注目された。そしてその抗菌作用は強力であったが、構造が不安定のために、実用化には至らなかった。しかしその側鎖などを変えた *N*-formimidoyl thienamycin、すなわち MK-0787 は安定であり、ここではじめて実用化への出発となったものの、一方、この物質の腎毒性はともかくも、尿中排泄の低値が問題となった。この原因として、腎の近位尿細管の刷子縁にある renal dipeptidase により分解されるためと判明¹⁾、よってその酵素活性を阻害する物質として、MK-0791 が配合され、これにより 24 時間尿中排泄は、MK-0787 単独時の $22.8 \pm 8.7\%$ ²⁾、

6~38.4%³⁾ から、MK-0791 との 1:1 比合剤とした時の約 70% に上昇することが判明した。そしてこの両者の混合比は 1:0.5 より 1:1 がよいとされ、この等量混合比のものが試用に供された。ただ MK-0791 自体には抗菌作用はまったく認められないので、合剤の抗菌作用はもっぱら MK-0787 に由来することになる。

この MK-0787 は、KESADO⁴⁾ によると、グラム陽性球菌には CFX, CEZ, CBPC, AMK などの 16 ないし 500 倍の抗菌性があり、最近とかく問題になる *E. faecalis* にも 1 μ g/ml の MIC を示すという。かつグラム陰性桿菌に対しても *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などにも 4 μ g/ml の MIC を有するものの、*P. maltophilia* に対し

Table 3 Relation between MIC and bacteriological response in MK-0787/MK-0791 treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Not done	Total		
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	> 100				
<i>E. coli</i>		1/1	1/1														2/2
<i>K. pneumoniae</i>		1/1															1/1
<i>P. mirabilis</i>																1/1	1/1
<i>P. vulgaris</i>						1/1											1/1
<i>P.morganii</i>							1/1										1/1
<i>E. cloacae</i>			1/1														1/1
<i>P. aeruginosa</i>					1/1	1/1											2/2
<i>Flavobacterium</i>									0/1						0/1		0/2
<i>A. anitratus</i>			1/1														1/1
<i>E. faecalis</i>				1/1	1/1	4/5											6/7
<i>S. epidermidis</i>	1/1															4/4	5/5
<i>S. hyicus</i>				1/1													1/1
YLO																0/1	0/1
Total	1/1 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	6/7 (85.7%)	1/1 (100%)		0/1 (0%)			0/1 (0%)			0/1 (0%)	5/6 (83.3%)	22/26 (84.6%)

Table 4 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 classified by type of infection

Group		No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group					
	2nd group	1 (8%)		1		100 %
	3rd group					
	4th group	1 (8%)	1			100 %
	Subtotal	2 (17%)	1	1		100 %
Mixed infection	5th group					
	6th group	10 (83%)	1	3	6	40 %
	Subtotal	10 (83%)	1	3	6	40 %
Total		12 (100%)	2	4	6	50.0%

Table 5 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 in complicated U.T.I.

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2		3	5 (41.7%)
Decreased	1			1 (8.3%)
Replaced			3	3 (25.0%)
Unchanged		1	2	3 (25.0%)
Efficacy on Pyuria	3 (25.0%)	1 (8.3%)	8 (66.7%)	Case total 12
Excellent	2 (16.7%)		Overall effectiveness rate 6/12 (50.0%)	
Moderate	4 (33.3%)			
Poor	6 (50.0%)			

Table 6 Strains appearing after MK-0787/MK-0791 treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. aureus</i>	1 (20%)
<i>E. faecium</i>	3 (60%)
<i>S. haemolyticus</i>	1 (20%)
Total	5 (100%)

ではまったく無効という。かつ β -lactam 抵抗性の菌にも有効という³⁾。自験例の細菌に対する効果を見ると、*Flavobacterium* と YLO を除けば、23 株中 22 株が除菌され、この成績は満足すべきものであろう。三橋²⁾ の成績を見ると *P. aeruginosa* でもかなり高い MIC 値を

示すものがあり、その意味では自験成績は幸運であった。西浦²⁾ のまとめた泌尿器科領域での慢性複雑性尿路感染症の除菌率は 86% であり、自験成績とほぼ同一である。自験例は少数なので、1 回投与量による差は定かではないが、上記西浦の集計で見ると 1 回 250 mg と 500 mg の各々の除菌率は 85% と 86% でまったく差がない。

MIC と菌の消失については、自験例では前述のごとく 10^8 cells/ml の接種菌量で 3.12 μ g/ml 以下のものが大部分であり、しかもそのほとんどが除菌され、一方、上記西浦の全国集計でも 6.25 μ g/ml 以上の菌が極めて少ないので比較論述ははばかれる。

また UTI 病態群別でも、自験例は第 6 群に偏在するため、群間の比較は避けるが、全国集計では単独感染群

Table 7 Clinical laboratory tests (Before/After)

Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	AI-P (K.A.U.)	D. Bilir. (mg/dl)	Ind. Bilir. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	361	11.2	35.8	5,700	20.6	3	32		5.2			11	0.95	145	4.1	104
E. N.	383	11.2	35.6	4,300	14.0	3	25	16	5.2	0.4	0.1	13	0.85	144	4.5	104
2	364	11.9	36.2	6,400	32.3	3	25	24	21.1	0.5	0.2	19	1.19	143	4.3	103
S. S.	478	13.4	42.4	4,700	25.0	0	19	13	15.8	0.4	0.2	11	1.19	147	5.2	106
3	455	12.3	36.6	8,500	78.3	4	10	14	5.6	0.5	0.2	13	0.99	144	4.7	109
K. S.	455	13.1	39.3	6,000	49.8	11	12	11	5.6	0.3	0.4	14	1.42	143	4.7	106
4	429	12.4	35.5	6,600	32.6	4	13	25	4.8	0.6	0.4	12	1.05	148	4.0	106
H. S.	378	11.9	35.1	5,300	24.0	7	44	41	5.3	0.4	0.2	16	1.04	147	4.4	109
5	366	11.3	33.4	4,400	16.0	12	63	48	16.8	0.9	0.3	15	1.18	145	5.0	113
S. N.	489	12.8	37.0	4,800	14.9	12	42	53	8.8	0.6	0.3	17	1.11	148	4.5	109
6	437	12.1	35.9	8,200	28.0	10	10	7	5.1	0.4	0.2	23	1.21	140	4.7	105
T. A.	405	10.3	33.7	7,200	20.5	4	14	6	4.2	0.4	0.1	20	1.31	142	5.2	108
7	462	11.7	38.5	3,800	29.5	4	17	12	7.1	0.5	0.1	25	1.77	143	4.6	107
M. T.	411	10.8	34.7	4,300	20.6	5	17	10	6.4	0.5	0.1	21	1.77	142	4.2	106
8	381	12.0	36.5	12,800	13.7	1	20	13	8.9	0.3	0.2	21	1.18	143	4.6	109
S. F.	464	13.5	38.1	10,000	37.8	0	38	22	12.6	0.5	0.2	18	1.33	145	4.5	100
9	418	12.0	39.4	6,500	30.9	6	29	30	6.9	0.5	0.1	19	1.57	145	4.3	104
B. K.	399	11.3	36.4	6,300	37.8	2	19	14	6.7	0.5	0.2	16	1.59	142	4.3	106
10	642	15.0	45.9	8,200	29.0	8	20	18	6.3	0.5	0.7	15	1.20	144	4.1	100
J. U.	557	14.0	42.8	7,700	31.2	4	12	13	4.8	0.6	0.2	13	1.22	144	4.6	105
11	602	15.0	45.8	5,500	20.7	10	10	18	5.9	0.3	0.2	7	0.91	143	4.3	107
I. H.	572	15.0	48.0	6,200	33.6	2	17	17	5.5	0.4	0.4	11	1.05	143	4.5	104
12	378	11.4	37.6	7,100	23.4	11	13	6	160 IU	0.1	0.3	14.9	1.35	142	4.0	103
E. Y.	407	12.4	36.3	5,900	23.1	14	16	8	164 IU	0.2	0.4	12.5	1.21	143	4.2	103

の総合有効率 84% の中では第2群と第4群が優れ、また混合感染群のそれは 64% と劣り、かつ第5、第6群間では差がない。自験第6群の総合有効率 40% はさらにやや劣るが、妥当な数値であろう。そして全症例の総合有効率も西浦の全国集計での 78% に比しては劣ったのも、自験例が第6群に偏っている以上当然の帰結である。

投与後の出現菌を見ると、自験例ではすべてグラム陽性球菌であったが、西浦の集計では、*Fungi*を除けばグラム陽性球菌 26 株、グラム陰性桿菌 20 株とはほぼ同様で、前者では *E. faecalis*, *E. faecium* が注目されよう。この *E. faecium* は *E. faecalis* と極めて近縁の菌で、ともに耐熱性であり、今後 *E. faecalis* とともに抗生物質の敵ともなり得るものであろう。この意味で再びいわゆる第一世代の抗生物質を見なおす必要がある。なおついでながら、投与前検出菌の *S. hyicus* も従来あまり話題にならなかった菌であるが、これは最近の *Staphylococcus* の新分類に登場したもので *E. faecium* と異なり、MIC は低いので今回は問題にならなかった。

以上の他、本剤の副作用としては、腎機能への影響も見られず、また目下の所 renal dipeptidase 阻害剤による障害も見られなかった。副作用を集計した原²⁾の報告では、泌尿器科での副作用出現率は 2.2% と低いが、その多くが UTI 薬効評価判定規準に準拠する 5 日間以内の投与群と見られるので、長期投与した場合は異なるであろう。その意味で、本剤の長期にわたる投与は慎重に行

われるべきであると考え。そして renal dipeptidase の意義およびその阻害の影響が速やかに解明されることを切に期待する。この問題を除けば、本剤はその特異な構造とともに、抗菌力の点でも興味ある物質であるといえよう。

文 献

- 1) NORRBY, S. R., et al.: Urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK0787) as affected by coadministration of *N*-formimidoyl thienamycin dehydropeptidase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 300~307, 1983
- 2) 第 32 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。MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984
- 3) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, F. FERBER, J. L. HUBER, K. H. JONES, F. M. KAHAN, M. A. P. MEISINGER & J. D. ROGERS: Pharmacokinetics and tolerance of *N*-formimidoyl thienamycin (MK0787) in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 293~299, 1983
- 4) KESADO, T.; T. HASHIZUME & Y. ASAHI: Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 912~917, 1980
- 5) ACAR, J. F.; F. W. GOLDSTEIN, M. D. KITZIS & L. GUTMANN: Activity of imipenem on aerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. D): 37~45, 1983

CLINICAL EXPERIENCE WITH IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN CHRONIC COMPLICATED LOWER URINARY TRACT INFECTIONS.

SHINICHI MITSUHASHI, TAKASHI HIKAGE and TOSHIKIYO MASUKAGAMI
Urological Clinic, Tokyo Kosei Nenkin Hospital, Tokyo

A clinical study of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) was carried out in 12 males with chronic complicated lower urinary tract infections. The drug was administered by intravenous drip infusion of 250/250 mg or 500/500 mg twice daily for consecutive 5 days. The overall clinical efficacy evaluated on the basis of the Criteria of the UTI Committee in Japan was 50.0%. MK-0787/MK-0791 treatment eradicated the majority of bacteria and the eradication rate was 84.6%. Strains appearing after treatment were Gram-positive cocci. No side effect was observed.