

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の泌尿器科領域 における基礎的・臨床的検討

岡田 敬司・中島 登・宮北 英司・川嶋 敏文
谷川 克己・西澤 和亮・勝岡 洋治・木下 英親
松下一 男・河村 信夫・大越 正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室

新 β -lactam 系抗菌薬の imipenem (MK-0787) と renal dipeptidase 阻害剤の cilastatin sodium (MK-0791) の配合剤 MK-0787/MK-0791 について抗菌力, 吸排試験, 臨床試験を行った。教室保存臨床分離株 432 株に対する MK-0787, CPZ, LMOX, CAZ, GM (菌種によっては CFS, ABPC) の MIC を化療標準法で測定し比較した。

P. aeruginosa には CAZ, CFS と MK-0787 で差がなくもっとも優れ, *S. marcescens* では CAZ に次いで, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* には本剤がもっとも有効であった。*E. coli*, *K. pneumoniae* には CAZ, LMOX などとはほぼ同等であった。*Proteus spp.* に対しては LMOX, CAZ に次ぐ成績で広く強い抗菌力を示した。

MK-0787 500 mg と本剤 500 mg/500 mg をクロスオーバー法で 5 名の健康成人志願者に 30 分点滴で投与した。最高血中濃度は, MK-0787, MK-0787/MK-0791 の順に 35.2, 36.0/35.1 $\mu\text{g/ml}$ であり, $t_{1/2}(\beta)$ は 0.8 時間, 0.9/0.8 時間であった。MK-0787 の尿中回収率は 6.5 時間までで, 単剤 16.6%, 配合剤 64.6% と MK-0791 の効果が著明に表われた。

慢性複雑性尿路感染症 24 例と前立腺炎 3 例に投与し, UTI 薬効評価基準に合う 20 例については, 著効 9, 有効 9, 無効 2 で 90% の有効率であった。また 27 例中本剤に起因すると思われる副作用, 臨床検査値の異常は認められなかった。

以上のことから本剤は尿路感染症治療に有用な薬剤と考えられた。

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は *Streptomyces cattleya* より単離された thienamycin¹⁾ を基に誘導合成された MK-0787 と MK-0787 の腎内代謝に關与する renal dipeptidase に対して選択的阻害作用を有する MK-0791 の配合剤²⁾ で, 米国メルク社で開発された抗菌性薬剤である (Fig. 1)。

今回本剤を使用する機会を得たので, 泌尿器科領域における本剤の有用性, 有効性と安全性をみるために MK-0787 の抗菌力をしらべ, また MK-0787 単独の場合と MK-0787/MK-0791 配合の場合の健康成人志願者における体内動態をみるため吸排試験を行い臨床症例についても検討し, これらをもとに若干の考察を加えた。

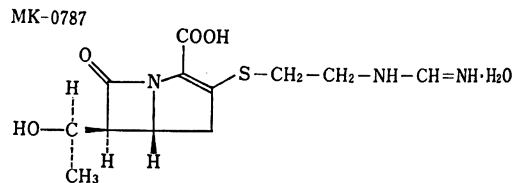
I. 方 法

1. 基礎的検討

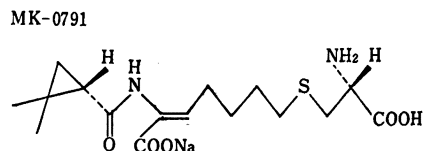
1) 抗菌力

MK-0787, cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX), ceftazidime (CAZ), gentamicin (GM) の 5 剤の他, 菌種によって cefsulodin (CFS), ampicillin (ABPC) を用

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787 and MK-0791



Molecular formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$
Molecular weight: 317.36



Molecular formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$
Molecular weight: 380.43

Table 1 Background of volunteers

Volunteer No.	Age	Sex	Body weight(kg)
1	26	M	52
2	24	M	70
3	21	M	73
4	26	M	65
5	22	M	57

い、教室保存臨床分離株 432 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法によって測定し比較した。対象菌種は昭和 55 年から昭和 58 年にかけて当科で分離保存した *Escherichia coli* 114 株, *Klebsiella pneumoniae* 38 株, *Proteus mirabilis* 28 株, Indole 陽性 *Proteus* 群 (*P. vulgaris* 9 株, *P. rettgeri* 11 株), *Morganella morganii* 16 株, *Pseudomonas aeruginosa* 84 株, *Serratia marcescens* 18 株, *Enterobacter cloacae* 14 株, *Citrobacter freundii* 14 株, *Staphylococcus aureus* 9 株, *Staphylococcus epidermidis* 23 株, *Enterococcus faecalis* 54 株である。

2) 吸収排泄試験

健康成人男子志願者 5 名に MK-0787 500 mg, MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を点滴静注し, 血中濃度, 尿中濃度, 尿中回収率をみた。健康成人男子志願者の年齢, 体重は Table 1 に示した。各薬剤は生理食塩液 100 ml に溶解し, 1 週間の休業期間をおいたクロスオーバー法で 30 分点滴静注法で投与した。

採血時間は投与前, 投与後 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 4.5, 6.5 時間後, 尿採取は投与前, 投与開始 1, 2.5, 4.5, 6.5 時間後に行った。MK-0787 の濃度測定はペーバーディスク法による標準曲線法で行い, 検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 12432 を用いた培地中に孢子懸濁液を 1.2×10^6 cfu/ml となるよう調製したものを 4 ml, 感性ディスク用培地-N(ニッスイ) 上に重層して用いた。なお, 標準曲線は, 50 mM の Morpholino-propane sulfonate 緩衝液 (MOPS buffer) (pH 7.0) を用いて作成した。検体採取後, 血液は冷却遠沈 (4°C 4000 rpm 5 分) により血漿に分離し, 等量の MES [1 M Morpholino-ethane sulfonate 緩衝液 (pH 6.0)/Ethylene glycol (1:1 v/v)] を加え, 尿はそのまま等量の MOPS [1 M Morpholino-propane sulfonate 緩衝液 (pH 7.0)/Ethylene glycol (1:1 v/v)] を加え, ドライアイス/アセトンでできるだけ速やかに凍結したものを測定に供した。

MK-0791 は液体クロマトグラフィー (Waters Associates HPLC 6000 A ポンプ, WISP 710 B 自動試料注入装置, データモジュール M 730) を用い, 蛍光分光光度

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli*

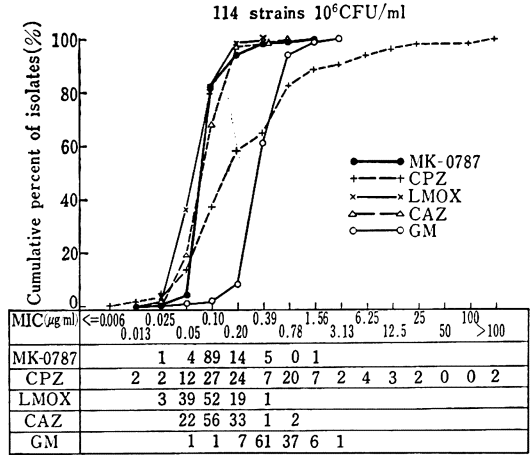
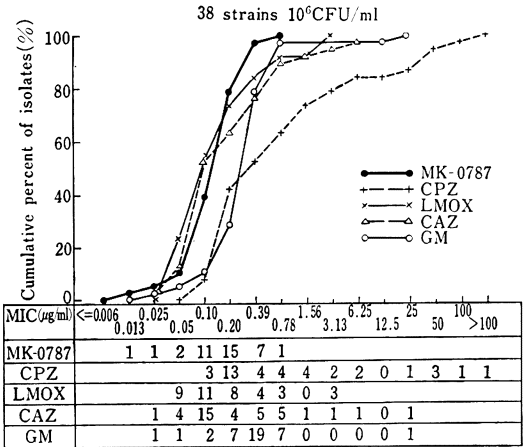


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinically isolated *K. pneumoniae*



計 (日立 650-10 LC) によって測定した。これらは日本メルク 萬有株式会社 研究所で行われたものである。

なおカラムには MPLC RP-18 SPHERI-10, 18-GU (Brownlee Labs.) ERC-ODS-1162 (4.6×100 mm, Erma optical works) ガラスビーズ (40 μm) 充てん 4.6×250 mm またステンレススチールカラム (Hewlett-packard・whatman #4338-015) を用い, 移動相として水/リン酸 (85%) / イソプロパノールを 91.8/0.2/8.0 (血清), 92.8/0.2/7.0 (尿) v/v% で用いた。

流速は 2.0 ml/min (移動相), 1.0 ml/min (反応試薬) であった。

3) 臨床的検討

東海大学病院泌尿器科を受診した慢性複雑性尿路感染症 24 例と急性前立腺炎など 3 例の計 27 例に本剤を投

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. mirabilis*

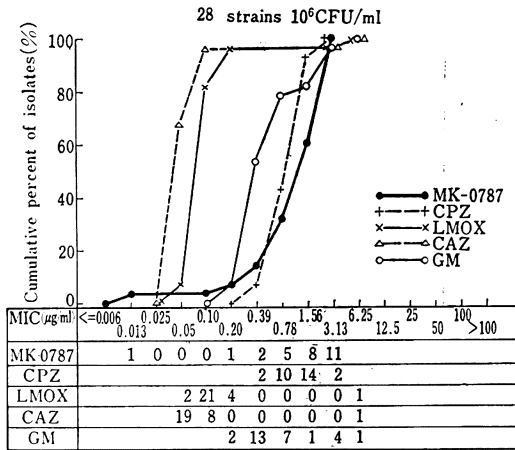
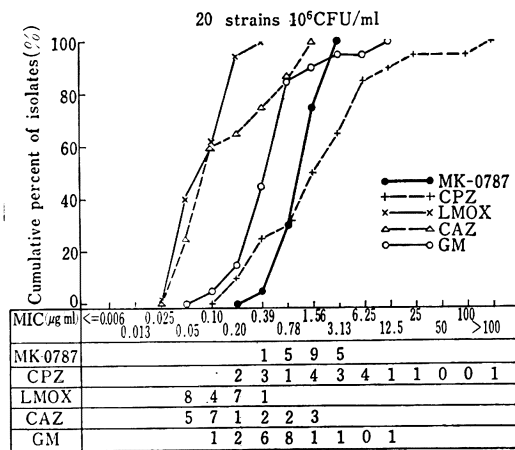


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinically isolated Indole (+) *Proteus*



与した。男性 20 例，女性 7 例で男性の場合 17 歳から 90 歳，女性の場合 33 歳から 76 歳に患者が分布しているが，男性の場合 14 例（女性の場合 5 例）が 60 歳以上であり，高齢者が多いといえる。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

E. coli 114 株に対しては CAZ, LMOX と本剤が良く，GM より 2 管程度優れていた。CPZ には 100 μg/ml 以上の MIC を示すものが 2 株存在した (Fig. 2)。

K. pneumoniae 38 株に対しては本剤がもっとも良く，LMOX, CAZ, GM がこれに次いで良かった (Fig. 3)。

P. mirabilis 28 株に対してはどの薬剤でも 6.25 μg/ml 以下で発育が阻止されたが，CAZ, LMOX が優れてい

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinically isolated *M. morgani*

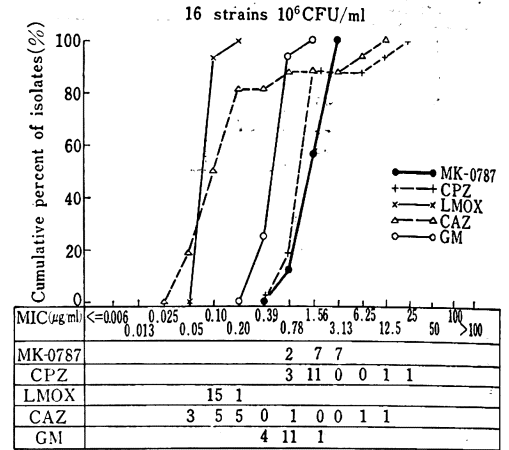
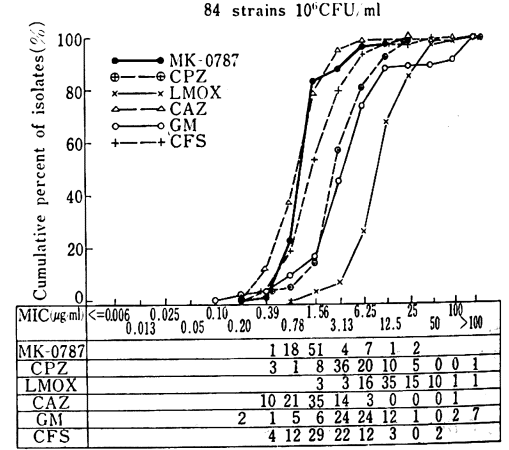


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. aeruginosa*



た (Fig. 4)。

Indole 陽性 *Proteus* は，*P. vulgaris* 9 株と *P. rettgeri* 11 株の計 20 株であるが，LMOX, CAZ, GM が優れており，本剤はこれに次ぐものであった (Fig. 5)。

M. morgani 16 株に対してはほぼ同様の成績であった。本剤は 3.13 μg/ml 以下で，全株発育阻止したが，CAZ では 12.5 μg/ml，CPZ では 25 μg/ml であり，LMOX は 0.2 μg/ml，GM は 1.56 μg/ml で全株発育阻止した (Fig. 6)。

P. aeruginosa 84 株に対しては，本剤と CAZ, CFS はそれほど差がなく優れた成績を示し，LMOX がもっとも成績が悪かった。この中には GM で 100 μg/ml 以上の株が 9 株含まれていた (Fig. 7)。

S. marcescens は 18 株に対しては CAZ, 本剤の順で成

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. marcescens*

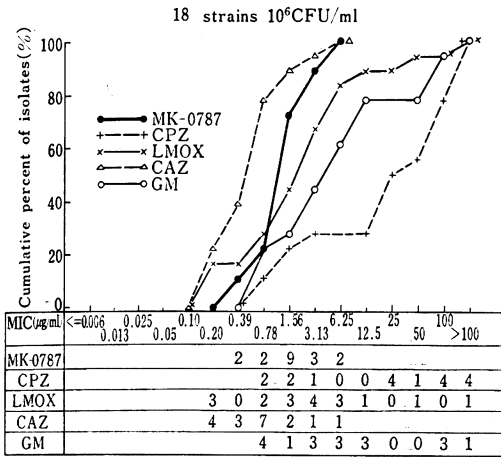


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinically isolated *C. freundii*

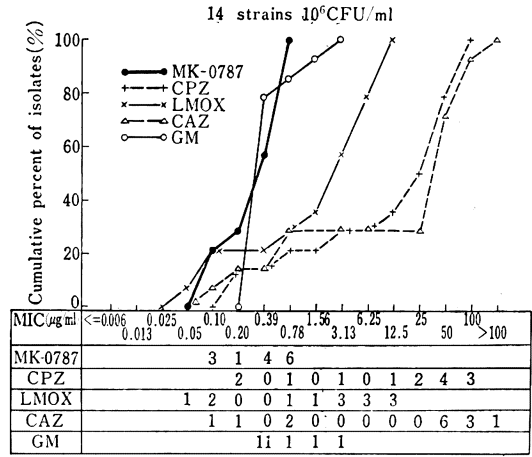


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. cloacae*

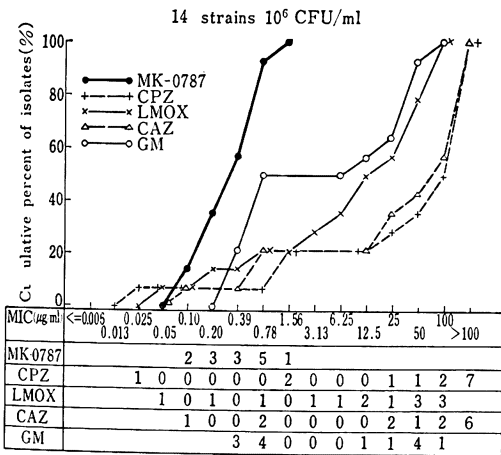
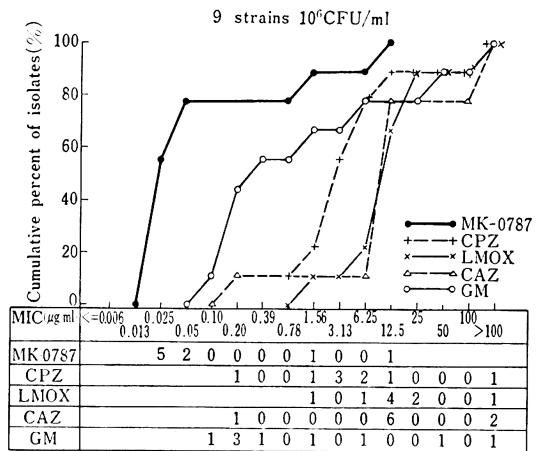


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. aureus*



績が良く、LMOX、GM の順であった (Fig. 8)。

E. cloacae 14 株に対しては本剤が最も優れ、1.56 µg/ml 以下で全株の発育が阻止された。これにつぐのがGM、LMOX であった (Fig. 9)。

C. freundii 14 株に対しても本剤がもっとも優れており、GM がこれにつぐ成績であった。CPZ、CAZ はこれらに比し、かなり劣っていた (Fig. 10)。

S. aureus は9株と菌株数が少なかったが、本剤がもっとも良く、次いで GM であった (Fig. 11)。

S. epidermidis 23 株に対しては、本剤がもっとも優れ、0.1 µg/ml 以下で全株発育阻止した。次に GM が優れており、0.39 µg/ml で全株発育阻止した (Fig. 12)。

E. faecalis 54 株に対しては本剤は 3.13 µg/ml で全株

発育阻止し、ABPC より1管程度優れていた。これにつぐのは CPZ であり 50 µg/ml 以下で全株の発育阻止が可能であったが、CAZ、LMOX では、ほとんどの株が 100 µg/ml 以上の MIC であった (Fig. 13)。

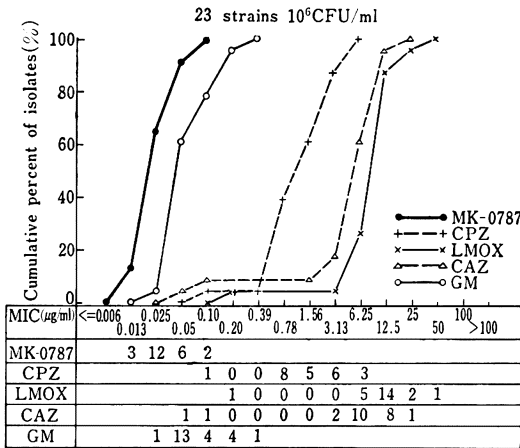
2) 吸収排泄試験

5名の健康男子成人志願者に MK-0787 を 500 mg、MK-0787/MK-0791 を 500 mg/500 mg 100 ml の生理食塩液に溶解し、1週間の間隔でクロスオーバー法により、30分で点滴静注した。

投与対象5名の平均年齢は 23.8 (21~26) 歳、平均体重は 63.4 (52~73)kg である (Table 1)。

各個の血漿中濃度および平均値は Table 2 に示した。またこれらの平均値をグラフ化したものが Fig. 14 である。

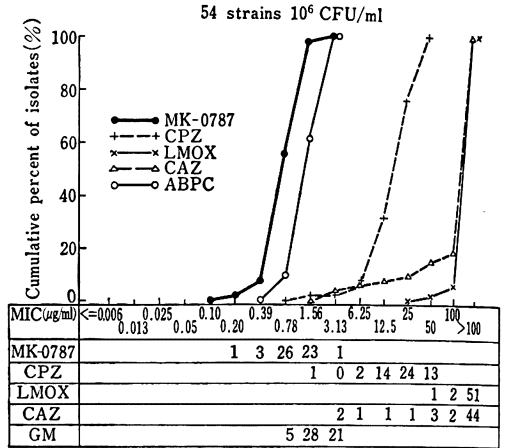
Fig. 12 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. epidermidis*



投与後 30 分, すなわち点滴終了時が最高血中濃度となり, MK-0787 濃度は単独の場合 35.2 μ g/ml, 配合剤の場合 36.0 μ g/ml, その際の MK-0791 は 35.1 μ g/ml であった。

投与終了後 2 時間では各々 2.8, 3.5, 2.3 μ g/ml となり, 4 時間後では 0.5, 0.8, 0.6 μ g/ml であり, MK-0787 濃度は単独の場合より配合剤の方で多少高めに出る傾向があったが大きな差ではない。

Fig. 13 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. faecalis*



次に MK-0787 の尿中回収率は単独投与の場合, 投与開始から 6.5 時間, すなわち投与終了後 6 時間までで 16.6%, 配合剤の場合 64.6% であり, 各個データは Table 3 に, 平均値をグラフ化したものは Fig. 15 に示した。

これらをもとに pharmacokinetic parameter を求めたものを Table 4 に示した。 β 相の半減時間は MK-0787 の場合単独投与で 0.8 時間, 配合剤の場合 0.9 時

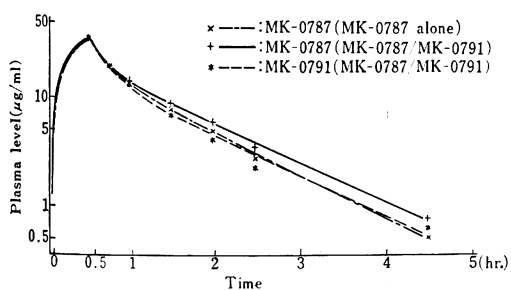
Table 2 Concentration of MK-0787 and MK-0791 in plasma after drip infusion of 500mg of MK-0787 alone and 500mg/500mg of MK-0787/MK-0791(Cross over, n=5)

Drug Case	Concentration (μ g/ml)							
	0.5hr	0.75hr	1 hr	1.5hr	2 hr	2.5hr	4.5hr	6.5hr
MK-0787 (Alone) 1	35.40	19.70	14.80	8.30	4.94	3.12	0.54	—
2	30.60	17.40	9.98	6.82	4.28	2.18	0.48	—
3	32.40	19.30	13.00	7.86	4.06	2.48	0.52	—
4	34.80	19.70	13.00	6.19	5.35	2.96	0.60	—
5	43.00	22.20	15.10	9.40	6.00	3.02	0.46	—
Mean	35.24	19.66	13.18	7.71	4.92	2.75	0.52	—
MK-0787 (Combo.) 1	47.80	21.40	15.80	9.40	6.46	3.60	0.68	—
2	35.70	21.60	12.80	9.40	5.30	3.48	0.72	—
3	30.20	17.10	11.70	7.72	4.94	2.92	0.74	—
4	34.40	19.30	13.50	9.24	5.90	3.68	0.72	—
5	31.80	19.70	18.60	8.00	7.30	3.68	0.98	—
Mean	35.98	19.82	14.48	8.75	5.98	3.47	0.76	—
MK-0791 (Combo.) 1	39.40	22.40	15.00	7.80	4.20	2.50	0.50	—
2	37.00	21.40	14.60	7.70	4.50	2.70	0.60	—
3	30.30	16.60	12.60	5.60	3.00	1.90	—	—
4	33.80	17.20	12.50	6.40	3.40	1.90	—	—
5	34.80	18.10	15.50	7.20	5.50	2.30	0.80	—
Mean	35.06	19.14	14.04	6.94	4.12	2.26	0.63	—

Table 3 Urinary excretion of MK-0787 after drip infusion of 500mg of MK-0787 alone and 500mg/500mg of MK-0787/MK-0791(Cross over, n=5)

Case	Drug		0-1hr	1-2.5hr	2.5-4.5hr	4.5-6.5hr
1	MK-0787 alone	Conc($\mu\text{g/ml}$)	1,081.24	315.77	92.95	14.65
		Recovery rate(%)	12.4	17.8	19.9	20.3
	MK-0787/MK-0791	Conc($\mu\text{g/ml}$)	1,477.74	617.54	195.68	46.14
		Recovery rate(%)	26.6	43.3	50.4	52.1
2	MK-0787 alone	Conc($\mu\text{g/ml}$)	819.24	235.57	56.61	13.77
		Recovery rate(%)	6.9	9.8	10.8	11.0
	MK-0787/MK-0791	Conc($\mu\text{g/ml}$)	4,934.80	1,215.72	379.65	88.66
		Recovery rate(%)	42.5	58.2	64.8	66.3
3	MK-0787 alone	Conc($\mu\text{g/ml}$)	677.49	225.95	53.93	14.11
		Recovery rate(%)	9.5	14.2	15.7	16.1
	MK-0787/MK-0791	Conc($\mu\text{g/ml}$)	2,201.81	590.57	187.31	19.27
		Recovery rate(%)	50.7	71.1	79.7	80.6
4	MK-0787 alone	Conc($\mu\text{g/ml}$)	583.04	202.99	51.49	16.91
		Recovery rate(%)	8.8	13.4	15.0	15.5
	MK-0787/MK-0791	Conc($\mu\text{g/ml}$)	2,015.57	944.09	169.14	62.03
		Recovery rate(%)	32.7	55.6	61.1	63.1
5	MK-0787 alone	Conc($\mu\text{g/ml}$)	1,909.98	332.45	53.60	13.04
		Recovery rate(%)	14.9	18.8	19.7	19.9
	MK-0787/MK-0791	Conc($\mu\text{g/ml}$)	4,448.52	843.74	299.67	39.84
		Recovery rate(%)	42.4	54.5	60.2	61.0
Mean	MK-0787 alone	Conc($\mu\text{g/ml}$)	1,014.20	262.55	61.72	14.50
		Recovery rate(%)	10.5	14.8	16.2	16.6
	MK-0787/MK-0791	Conc($\mu\text{g/ml}$)	3,015.69	842.33	246.29	51.19
		Recovery rate(%)	39.0	56.5	63.2	64.6

Fig. 14 Mean plasma levels and simulation curve of MK-0787 and MK-0791 (n=5)



間, MK-0791 でも 0.8 時間と大きな差は認められなかった。腎クリアランスは各々 0.67, 2.39, 2.31 ml/min/kg と明らかに配合剤で大きな値を示した。

3) 臨床成績

対象 27 例中慢性複雑性尿路感染症は 24 例であり、このうち UTI 薬効評価基準に合致する症例は 20 例であった (Table 5)。

この 20 例については同基準に従って臨床効果を判定したが、著効 9 例、有効 9 例、無効 2 例で 90% の有効

Table 4 Mean pharmacokinetic parameters of MK-0787/MK-0791

	Kel	$t_{1/2} (\beta)$ (hr)	Renal clearance (ml/min/kg)	AUC (hr · $\mu\text{g/ml}$)
MK-0787 (Alone)	1.546	0.789	0.67	32.8647
MK-0787 (Combo.)	1.306	0.865	2.39	36.1609
MK-0791 (Combo.)	1.547	0.758	2.31	31.4939

率であった (Table 6)。

これらを病態群別にみたものが Table 7 で無効の 2 例はカテーテル留置の複数菌感染によるものであった。

細菌学的効果は Table 8 に示すごとくで、全 24 株中 21 株が除菌され、88% の除菌率であり、*Enterococcus*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* 各 1 株が存続した。

急性前立腺炎の 3 例については症状、尿中細菌などから主治医が効果判定を行なったが、いずれも著効と判定された。また UTI 薬効評価基準に合致しない 4 例につ

Table 5-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
						Dose (g×/day)	Route	Duration (days)			Species	Count	U.T.I.	Dr.	
1	33	F	C.C.P.	—	G-3	0.25/0.25×2	d.i.	5	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
			Neurogenic bladder												
2	68	M	C.C.P.	+ (Ureter)	G-1	0.25/0.25×2	d.i.	5	—	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Moderate	Good	—
			Prostatic cancer												
3	43	F	C.C.P.	—	G-3	0.25/0.25×2	d.i.	5	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
			V.U.R.												
4	77	M	C.C.C.	+ (Urethra)	G-5	0.25/0.25×2	d.i.	5	—	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	10 ⁶	Poor	Fairly Good	—
			Prostatic cancer									10 ⁶			
5	17	M	C.C.C.	+ (Bladder)	G-5	0.5/0.5×2	d.i.	5	—	#	<i>S. marcescens</i> <i>M. Morganii</i> <i>Enterococci</i>	10 ⁷	Poor	Poor	—
			Urethral stricture									10 ⁷			
6	62	F	C.C.P.	+ (Nephrotomy)	G-1	0.5/0.5×2	d.i.	5	—	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Moderate	Good	—
			Uterus cancer												
7	81	M	C.C.C.	+ (Urethra)	G-1	0.25/0.25×2	d.i.	5	—	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	Moderate	Good	—
			B.P.H.												

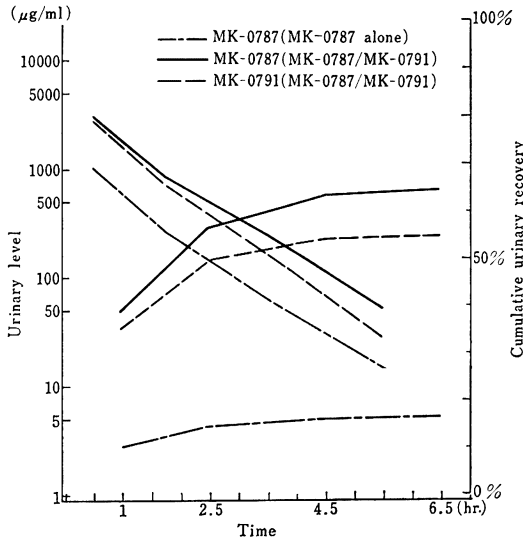
Table 5-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symp. toms	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
			Underlying condition				Dose (g x /day)	Route	Duration (days)			Species	Count	U.T.I.	Dr.	
8	73	M	C.C.C.	+	(Bladder)	G-1	0.5/0.5x2	d.i.	5	-	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁴	Moderate	Good	-
			B.P.H.									Enterococci	10 ³			
9	82	M	C.C.C.	-		G-6	0.5/0.5x2	d.i.	5	-	+	<i>Corynebacterium</i> sp.	10 ⁴	Excellent	Excellent	-
			B.T. Bladder stone									<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴			
10	67	F	C.C.P.	-		G-3	0.25/0.25x2	d.i.	5	-	40~50	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	-
			Ureter stone									-	-			
11	44	M	C.C.P.	-		G-3	0.5/0.5x2	d.i.	5	+	#	<i>E. cloacae</i>	10 ⁵⁻⁶	Moderate	Excellent	-
			Retrocaval ureter									-	-			
12	83	M	C.C.C.	+	(Urethra)	G-1	0.5/0.5x2	d.i.	5	-	50~60	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	-
			Prostatitis									-	-			
13	80	M	C.C.C.	-			0.25/0.25x1	d.i.	5	-	40~50	<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	Good	Good	-
			Kidney cancer									-	-			
14	77	M	C.C.C.	-			0.5/0.5x1	d.i.	3	+	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Fairly good	Fairly good	-
			B.P.H. Urethral stricture									-	-			

Table 5-4 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symp. tonis	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
			Underlying condition				Dose (g×/day)	Route	Duration (days)			Species	Count	U.T.I.	Dr.	
22	73	M	Prostatitis		-		0.5/0.5×2	d.i.	5		##	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	-
			B.P.H.													
23	76	F	C.C.C.		-	G-4	0.5/0.5×1	d.i.	5		50-60	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	Moderate	Excellent	-
			Cystitis cystica													
24	90	M	C.C.P.		+	G-1	0.5/0.5×2	d.i.	5	#	##	<i>E. faecalis</i>	6×10 ⁴	Excellent	Excellent	-
			B.P.H.	(Urethra)												
25	42	M	C.C.C.		+	G-1	0.5/0.5×2	d.i.	5		#	<i>P. aeruginosa</i>	≥10 ⁵	Moderate	Excellent	-
			Urethral trauma	(Bladder)												
26	48	M	C.C.P.		-	G-3	0.5/0.5×2	d.i.	5	##	#	<i>P. aeruginosa</i>	≥10 ⁵	Moderate	Excellent	-
			Renal stone													
27	78	M	C.C.C.		-	G-4	0.25/0.25×2	d.i.	6		#	<i>E. coli</i>	9×10 ⁴	Excellent	Excellent	-
			Contracted bladder													

Fig. 15 Mean urinary levels and cumulative recovery rates of MK-0787/MK-0791 (n=5)



いては、本剤の投与日数、菌数などに問題があったが主治医判定では、有効2例、やや有効2例であった。以上の27例中、自覚的副作用を認めたものはなく、血液検査で本剤によると思われる異常を認めた症例もなかった (Table 9)。

検査データ上は症例4で末梢血、Al-P値に異常が認められるが、本症例は前立腺癌末期で、DICを併発したものであって、これらの検査値異常が本剤による可能性は少ないと思われた。また症例19では胃癌の後腹膜腔への浸潤のため両側尿管閉塞となり、尿管カテーテル留置を尿管ステントに変更したため一時的腎機能の低下が認められたと考えられ、本剤による可能性は少ないと考

えられた。

III. 考 察

Imipenem (MK-0787) は新しい系統の β -lactam 系抗生物質 (カルバペネム) である thienamycin の N-formimidoyl 誘導体である。thienamycin に関しては KAHAN¹⁾ の文献に詳しいが薬剤自身の不安定性のために誘導体である MK-0787 が開発された。

しかしながらこの系統の薬剤はいずれも腎尿管上皮の renal dipeptidase で分解され、したがって尿中には抗菌力のない代謝物である β -lactam 環が開いた metabolite I が排泄されることになる²⁾。

このため dipeptidase 阻害剤の cilastatin sodium (MK-0791) が開発され、配合剤として開発されるようになった。

また MK-0787 は CER より多少弱いながらも動物実験で腎毒性が認められたが、MK-0791 はこれの軽減にも有効であるとされている³⁾。

一方、renal dipeptidase の生理的意義ははっきりせず WELCH⁴⁾ は糸球体から濾過された dipeptide の再吸収、再利用に関係するのではないかと推測している。すなわちアミノ酸あるいは糖の再吸収時の transport に関係し、Na 濃度に依存するとしている。しかしながら renal dipeptidase が欠如しつづけるわけでないものの、一時的に阻害を受けるとしても十分な観察を行わねばならないのは当然であり、必然的に臨床例の集積と副作用の解析が必要であると思われる。

MK-0787 および MK-0791 の代謝産物には抗菌力がないものの、MK-0787 については *Pseudomonas maltophilia* を除くグラム陰性菌、陽性菌、嫌気性菌などにも広く強い抗菌力を示し、従来はペニシリン系薬剤だけ

Table 6 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 in complicated U.T.I. 0.5/0.5~1g/day. 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	9	5	3	17 (85%)
Decreased				
Replaced	1			1 (5%)
Unchanged	1		1	2 (10%)
Efficacy on pyuria	11 (55%)	5 (25%)	4 (20%)	Case total 20
<input type="checkbox"/> Excellent	9 (45%)		Overall effectiveness rate 18/20 (90%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	9			
<input type="checkbox"/> Poor(or Failed)	2			

Table 7 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 classified by type of infection

Group		No. of (Percent) cases (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	9 (45%)	3	6		100%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	3rd group (Upper U.T.I.)	5 (25%)	3	2		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	3 (15%)	2	1		
	Sub total	17(85%)	8	9		100%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (10%)			2	0%
	6th group (No. catheter indwelt)	1 (5%)	1			100%
	Sub total	3 (15%)	1		2	33%
Total		20 (100%)	9	9	2	90%

Table 8 Bacteriological response to MK-0787/MK-0791 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	0
<i>M. morgani</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	4	3 (75%)	1
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100%)	0
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100%)	0
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1 (100%)	0
Enterococcus	2	1 (50%)	1
Total	24	21 (88%)	3

* Persisted : regardless of bacterial count

に良い感受性を示した *E. faecalis* にも強い抗菌力を示したのも特徴の1つである^{5),6),7)}。

第32回日本化学療法学会の新薬シンポジウム⁸⁾でも三橋が本剤の抗菌力について報告しており、われわれの施設における成績と良く一致していた。すなわち *E. coli*, *K. pneumoniae* では最近の第3世代 cephem とそれほど差がなく優れた抗菌力を示し、*Proteus* sp. では本剤より優れたものもあったが全て 3.13 µg/ml 以下で発育阻止され、*P. aeruginosa* では CFS, CAZ とほぼ同等、*S. marcescens* では CAZ より多少劣るものの 6.25 µg/ml で全株が発育阻止される良い成績であった。

E. cloacae, *C. freundii* ではもっともすぐれた抗菌力を示し、1.56 µg/ml 以下で全株発育阻止されたことは特筆すべきことである。またグラム陽性菌の *S. aureus*,

S. epidermidis, *E. faecalis* についても GM, ABPC などより優れていた。このように広いスペクトラムに有効な抗菌薬は従来なかったものである。また吸収排泄試験を健康成人志願者5名に行ったが、前記新薬シンポジウムで斉藤が吸排試験についてまとめている。すなわち本剤 500 mg/500 mg の30分点滴静注では MK-0787 のピーク値は 36.1 µg/ml, MK-0791 は 38.0 µg/ml で我々の施設での成績 36.0 µg/ml, 35.1 µg/ml とほとんど差がない。また MK-0787 の尿中回収率は6時間まででは 76.1% と報告されており、我々の施設の6.5時間までの 64.6% とそれほど大きな差はない。このことは MK-0787 単独投与の場合は 6.5 時間までの回収率が 16.6% であったことからみると、明らかに MK-0791 の renal dipeptidase inhibitor としての働きによるもの

Table 9 Laboratory findings of MK-0787/MK-0791

Case No.	Haematology												Hepatic function						Renal function														
	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Differential				Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		AI-P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)										
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A							
	Baso (%)		Eosino. (%)		Neutro. (%)		Lympho. (%)		Mono. (%)																								
1	10.0	10.1	28.0	29.5	320	350	9,400	8,800	1	0	81	14	1	23.3	41.2	8	5	74	71	27	21	2.7	2.3										
2	11.0	11.0	33.7	30.8	377	385	4,000	4,200	0	1	5	6	68	74	15	16	9	3	33.3	24.6	5	10	5	6	121	122	4	10	0.7	0.9			
3	12.6	12.7	37.0	38.0	437	468	11,300	6,500	0	0	2	74	44	13	47	12	4	22.4	28.7	88	17	101	48	157	15	11	1.3	1.2					
4	10.2	8.7	30.0	25.0	328	308	3,000	1,560	0	0	0	86	95	1	2	1	3	35.6	5.0	13	37	22	10	227	476	202	43	4.6	1.2				
5	12.7	12.9	37.5	38.8	422	438	6,400	8,200	1	0	1	3	55	61	38	26	4	5	15.9	12.7	10	9	7	7	167	100	12	6	0.6	0.6			
6	8.8	9.9	27.7	30.6	305	320	3,700	4,200	0	2	1	2	50	60	38	27	9	8	32.7	29.2	8	12	8	2	79	86	18	20	1.1	1.1			
7	12.3	11.7	36.0	36.8	425	422	13,100	10,700	0	0	4	0	74	82	8	9	5	8	27.3	29.5	28	15	36	14	70	61	16	11	0.8	0.8			
8	12.0	12.8	36.1	38.0	410	431	4,900	6,800	2	0	2	1	67	76	18	13	9	10	16.4	22.7	13	16	11	26	50	59	11	16	0.8	0.8			
9	13.0	13.8	37.7	40.8	431	467	6,100	7,800	0	1	3	2	56	49	36	41	5	4	16.8	22.0	23	30	25	23	50	63	19	18	0.1	1.1			
10	13.1	12.7	38.5	38.6	451	432	22,300	8,700	0	1	0	2	90	73	8	10	1	10	11.8	12.5	14	20	10	12	228		49.9	7.0	2.7	1.2			
11	12.5		37.0		388		7,200		3	6	55	28	8						41.8		26		43				18		0.8				
12	12.5	12.3	37.5	37.1	404	386	7,100	5,500	1	2	3	6	59	63	32	23	5	6	17.6	19.5	14	17	7	7	107	92	17.7	11.0	1.0	0.9			
13	14.8		45.2		488		6,000						28						19.2		15		15		7		216	19.7	22.6	1.0	1.1		
14		16.1		48.9		496		5,500	1			52	38	9					15.4		24		24		11		120		18.0		1.2		
15	15.9		45.7		513		4,200			10	58	30		2					16.8		11		11		7		146	15.4		1.0			
16	9.8		31.5		351		4,300		3	8	67	15		7					36.0		13		13		7		196	26.1		0.6			
17																							11		9						12.7		1.2
18	12.7	13.3	37.5	41.0	359	399	6,600	8,000	0	2	3	4	51	59	36	28	7	6	26.9	27.4	19	25	14	17	259	254	11.4	15.5	1.0	0.8			
19	10.1	9.7	32.0	30.3	382	372	9,200	10,700	2	2	4	82	76	8	16	6	2	32.1	86.8	12	15	4	5	168		10.5	27.2	0.9	3.1				
20	9.5	9.8	29.2	29.5	316	325	5,900	5,400	2	3	11	4	71	74	14	17	2	2	33.6	32.3	17	27	11	18	168	213	23.6	21.4	0.7	0.6			
21	11.4	11.9	33.9	35.3	366	384	5,900	3,800	0	0	1	7	63	49	31	38	5	6	21.3	34.7	16	32	9	24	142	140	17.8	15.1	0.9	0.9			
22	15.7	15.7	47.2	47.3	477	484	13,000	6,900	2	0	0	6	80	61	9	31	9	2	19.8	26.9	12	9	7	5	148	185	15.7	15.2	1.2	1.1			
23	14.7		44.4		490		5,200		0	1	53	38	8						25.9		17		17		12		252	18.4		0.8			
24	12.9	13.0	39.6	38.9	374	375	5,100	6,300	1	0	3	5	72	70	19	21	5	4	13.4	18.0	13	11	8	8	145		18.1	19.4	0.9	1.1			
25	14.6	12.6	45.2	39.0	472	409	8,600	10,400	3	0	2	3	65	77.5	23	14.5	7	5	28.2	26.2	19	11	15	11			10.6	8.9	0.6	0.6			
26	13.3	12.3	41.9	39.2	425	400	8,200	8,800	0	1	2	7	65	64	26	21	7	7	29.9	11.4	20	22	17	20	159		10.4	9.0	0.8	0.8			
27	10.5	10.5	31.6	31.8	306	305	12,300	4,700	0	0	2	6	75	50	16	36	7	8	7.3	12.1	111	107	75	71	117	173	41.4	23.6	1.9	1.4			

B : Before A : After

と考えられる。

また血中半減時間については MK-0787, MK-0791 各々についてそれぞれ 0.97 時間, 0.84 時間の報告があるが, 我々の施設では 0.87 時間, 0.76 時間と大きな差がなかった。また AUC についても 41.4 hr \cdot μ g/ml と 32.6 hr \cdot μ g/ml との報告があったが, 各々 36.2, 31.5 hr \cdot μ g/ml とそれほど大きな差はなかった。MK-0787 単独投与の場合と合剤としての投与を比較してみると, Kel, $t_{1/2}(\beta)$, AUC などから配合剤の方がやや排泄が遅れる傾向があるように思われた。これはおそらく renal dipeptidase による MK-0787 の分解が阻止されるためと考えられた。

以上のことから MK-0787 単独投与よりも MK-0791 との配合剤としての投与の方が, 少なくとも薬力学的には抗菌薬としての有用性が高いと考えられた。前記シンポジウムで西浦は泌尿器科領域の臨床例についてまとめているが, UTI 薬効評価基準⁹⁾による慢性複雑性尿路感染症では 78% の有効率であり, 我々の施設での 90% の有効率にはおよばなかった。

これは病態群別に分けてみた場合, 我々の施設では 1~4 群の単一菌感染による症例が大部分を占めていたことによると思われる。

細菌学的効果をみると, *S. marcescens* は 1 株しかなかったため成績が悪いが, その他の菌種ではほぼ予想されたような抗菌力を示し, 除菌率も 88% と高かった。

自覚的副作用をみた症例もなく, 本剤によると思われる検査成績の異常もなかったことから, 前記抗菌力, 体内動態, 臨床検討を通じて本剤は配合剤として有用であり, 1つの抗菌薬として尿路感染症治療に有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) KAHAN, J. S.; et al.: Thienamycin, a new β -lactam antibiotic I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties J. Antibiot. 32: 1~12, 1979
- 2) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, R. HAJDU & F. M. KAHAN: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I. Antimicrob. Agents Chemother. 22: 62~70, 1982
- 3) MK-0787/MK-0791 説明会記録
- 4) WELCH, C. L. & CAMPBELL, B. J.: Uptake of Glycine from L-Alanylglycine into Renal Brush Border Vesicles J. Membr. Biol. 54: 39~50, 1980
- 5) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, J. S. KAHAN, F. M. KAHAN & J. BIRNBAUM: MK 0787 (*N*-formimidoyl thienamycin): evaluation of in vitro and in vivo activities. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 993~1000, 1980
- 6) SAINO, Y.; F. KOBAYASHI, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Purification and properties of inducible penicillin β -lactamase isolated from *Pseudomonas maltophilia*. Antimicrob. Agents Chemother. 22: 564~570, 1982
- 7) KESADO, T.; K. WATANABE, Y. ASAHI, M. ISONO & K. UENO: Susceptibilities of anaerobic bacteria to *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) and to other antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 21: 1016~1022, 1982
- 8) 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
- 9) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第 2 版) Chemotherapy 28: 321~341, 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF
IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM
IN THE FIELD OF UROLOGY

KEISHI OKADA, NOBORU NAKAJIMA, HIDESHI MIYAKITA, TOSHIFUMI KAWASHIMA
KATSUMI TANIGAWA, KAZUAKI NISHIZAWA, YOJI KATSUOKA, HIDECHIKA KINOSHITA
KAZUO MATSUSHITA, NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

Evaluation of antibacterial activity, a pharmacokinetic study and a clinical study were performed to evaluate imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a combination of a new β -lactam antibiotic (MK-0787) and a renal dipeptidase inhibitor (MK-0791).

MICs of MK-0787, CPZ, LMOX, CAZ and GM (or CFS, ABPC) against 432 clinical isolates, which are stored in our laboratory, were measured by the Standard Method of the Japan Society of Chemotherapy and the results were compared. CAZ, CFS and MK-0787 had the best activity against *P. aeruginosa*, with little difference among the three agents. CAZ had the best activity against *S. marcescens* and MK-0787 followed. MK-0787 had the best activity against *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. aureus*, *S. epidermidis* and *E. faecalis*. MK-0787 had similar activity to LMOX and CAZ against *E. coli* and *K. pneumoniae*. MK-0787 had the best activity against *Proteus* sp. next to LM OX and CAZ and showed broad and potent antibacterial activity.

500 mg of MK-0787 and 500 mg/500 mg of MK-0787/MK-0791 were administered by a 30-minute drip infusion to 5 healthy volunteers using a cross-over fashion. Peak levels in plasma of MK-0787 and MK-0787/MK-0791 were 35.2 and 36.0/35.1 $\mu\text{g/ml}$ within 6.5 hours, and the $t_{1/2}$ was 0.8 and 0.9/0.8 hours, respectively. Urinary recovery of MK-0787 was 16.0% after MK-0787 alone and 64.6% after the combination. The latter value demonstrated the effect of MK-0791.

MK-0787/MK-0791 was administered to 24 patients with chronic complicated urinary tract infections and 3 with prostatitis. In 20 patients who satisfied UTI Drug Evaluation Standards, 9 were evaluated as excellent, 9 as good and 2 as no response with an efficacy rate of 90%. No adverse effects or abnormalities of laboratory findings were observed in these 27 patients.

From these results, it was concluded that MK-0787/MK-0791 is a useful agent for the treatment of urinary tract infections.