

泌尿器科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的および臨床的検討

荒川 創一・藤井 明・原田 益善
片岡 陳正・守殿 貞夫・石神 襄次
神戸大学医学部泌尿器科学教室

黒田 泰二・清水 俊和
兵庫県立柏原病院泌尿器科

片岡 頌雄
西脇市立西脇病院泌尿器科

新しいカルバペネム系注射用抗生物質 imipenem (MK-0787) の尿路感染分離グラム陰性桿菌 8 種各 60 株に対する *in vitro* 抗菌力 (対照薬 LMOX, CMX, CPZ, PIPC および GM) の検討と, dehydropeptidase-I 阻害剤 cilastatin sodium (MK-0791) と MK-0787 との合剤 MK-0787/MK-0791 の泌尿器科感染症に対する臨床効果および安全性につき検討を行ない, 以下の結果を得た。

1) 抗菌力: MK-0787 は *E. coli* (ピーク MIC 0.2 $\mu\text{g/ml}$), *C. freundii* (0.2), *K. pneumoniae* (0.2), *E. cloacae* (0.39), *S. marcescens* (0.78) および *P. aeruginosa* (1.56) では最もすぐれ, *P. mirabilis* ではピーク 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus indole* (+) では同じく 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらすべての菌株で MK-0787 は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。

2) 臨床検討: MK-0787/MK-0791 の複雑性尿路感染症 30 例中 UTI 薬効評価基準に合致した 26 例に対する総合有効率は 65% であり, 除菌率は 79% であった。敗血症 2 例中 1 例で著効, 他の 1 例でやや有効, 術後創感染の 1 例では有効と判定された。これら 3 例は, いわゆる第 3 世代セフェム剤無効例であったが, 本剤投与により 3 例とも起炎菌は除去された。

自他覚的副作用はみられず, 臨床検査値異常は, GPT の上昇 2 例, Al-P の上昇 1 例および BUN, 血清クレアチニンの上昇 1 例が認められたが, これらはいずれも軽度かつ一過性であった。

Imipenem (MK-0787) (Fig. 1) は米国メルク社研究所において開発されたカルバペネム系注射用抗生物質で, その構造式上の特徴は, 従来のペニシリン骨格 5 員環の 1 位の硫黄が炭素に置き換わっていることにある。本物質は, グラム陽性菌～陰性菌に対し, 幅広く強い抗菌活性を有し, 特に既販のペニシリンおよびセフェム系抗生剤に耐性のいわゆる弱毒菌に対しても低い MIC 値を示すことが注目される¹⁾。本物質は, ヒト腎尿細管上皮より分泌される dehydropeptidase-I により分解されるため, *in vivo* では同酵素阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) (Fig. 2) との合剤として投与することによりその活性が維持される。

今回著者は, MK-0787 の臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性および MK-0787 と MK-0791 との重量比 1:1 の配合剤 (MK-0787/MK-0791) の複雑性尿路感染症をはじめとする泌尿器科領域感染症に対する臨床的検討を行なった。

I. 対象および方法

1) 抗菌力: 当教室保存の尿路感染分離菌のうち, グラム陰性桿菌 8 種各 60 株につき, MK-0787 の MIC を日本化学療法学会標準法²⁾に従い 10^6 cells/ml 接種にて測定し, その分布を対照 5 薬剤 (LMOX, CMX, CPZ, PIPC, および GM) のそれらと比較検討した。被検菌種は *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indole* (+) および *Pseudomonas aeruginosa* である。

2) 臨床検討: 昭和 58 年 8 月から昭和 60 年 1 月の間に神戸大学医学部附属病院泌尿器科および関連病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症 30 例, 敗血症 2 例および術後創感染症 1 例に対して MK-0787/MK-0791 を使用し, その有効性および安全性を検討した。投与法は 30 分から 60 分間点滴静注とし用量は複雑性尿路感染症では 1 日 0.5 g/0.5 g または 1 g/1 g を朝夕 2 回に

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinically isolated *K. pneumoniae* to MK-0787, LMOX, CMX, CPZ, PIPC and GM

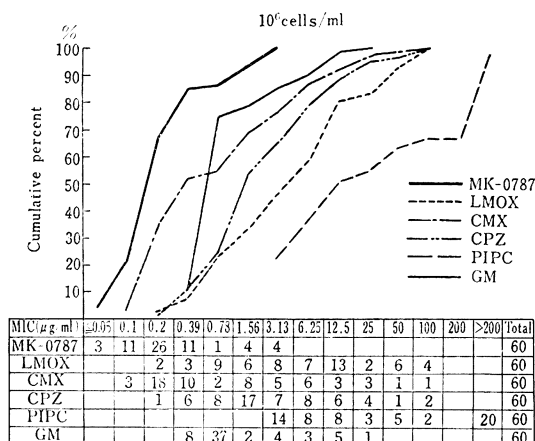
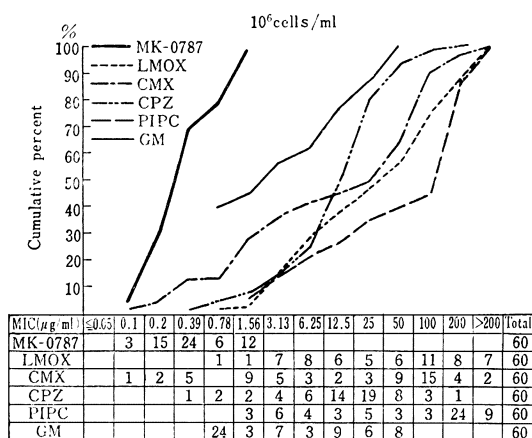


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. cloacae* to MK-0787, LMOX, CMX, CPZ, PIPC and GM



効評価基準に合致した 26 例の総合臨床効果 (Table 2) は、著効 5, 有効 12, 無効 9 例で、有効率 65% であった。病態疾患群別に有効率をみると (Table 3), 2, 4 群では全例有効であったが, 1 群で 33%, 3 群で 80%, 5 群で 75% および 6 群で 63% という成績であった。また, 1 日投与量 (0.5 g/0.5 g と 1 g/1 g) 別に有効率をみると, 前者では著効 1, 有効 2, 無効 4 例で有効率 43%, 後者では著効 4, 有効 10, 無効 5 例で有効率 74% と, 1 g/1 g 群ですぐれた成績が得られた。細菌学的効果 (Table 4) は 26 症例から分離された全 38 株中 30 株 (79%) が消失し, 存続したのは *E. aerogenes* および *P. aeruginosa* 各 2 株および *S. epidermidis*, *E.*

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. marcescens* to MK-0787, LMOX, CMX, CPZ, PIPC and GM

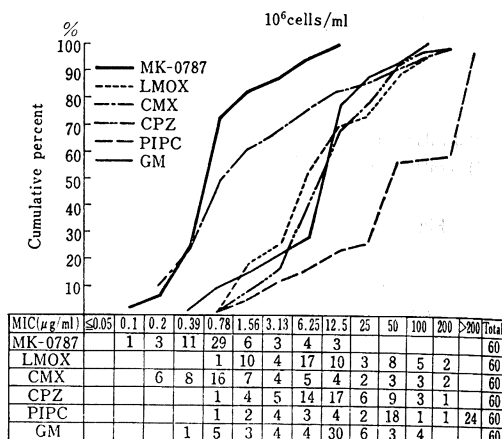
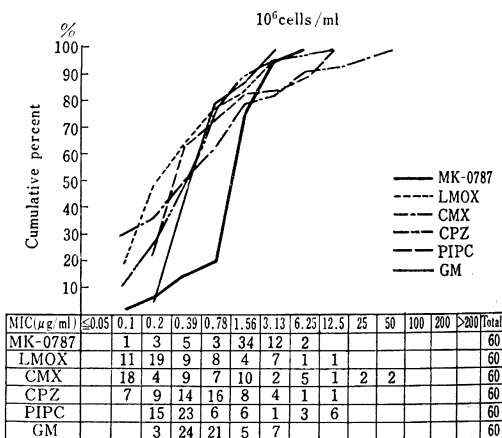


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. mirabilis* to MK-0787, LMOX, CMX, CPZ, PIPC and GM



faecalis, *E. faecium* および *E. cloacae* 各 1 株であり, これら 8 株中 4 株が 1 回 0.25 g/0.25 g 投与群に属していた。なお, *E. faecalis* は 86% (6/7), *P. aeruginosa* は 78% (7/9) の除菌率を示した。除菌と MIC との関係 (Table 5) をみると, MIC の測定された 30 株中, 28 株が 12.5 μg/ml 以下に分布しているが, それらのうち, ≤0.39 μg/ml の 2 株, 0.78, 1.56 および 12.5 μg/ml の各 1 株が存続した。投与後出現菌 (Table 6) は *Y. L. O.* 5 株, *Candida* sp. 2 株, *E. faecalis*, *Flavobacterium* sp., *Chromobacterium* sp. および Mold 各 1 株計 11 株みられた。

ii) その他の感染症; 敗血症 2 例 (Fig. 11, 12) の起

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinically isolated *Proteus* inodole(+) to MK-0787, LMOX, CMX, CPZ, PIPC and GM

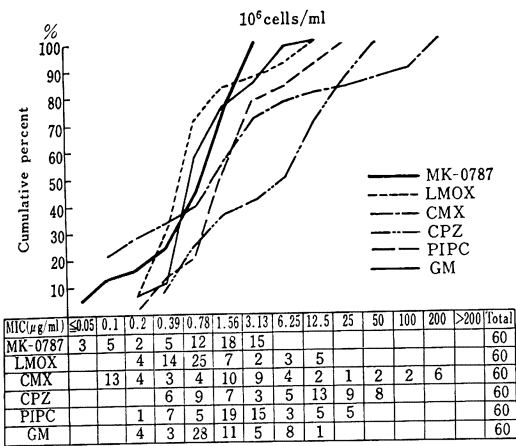


Fig. 10 Sensitivity distaribution of clinicallly isolated *P. aeruginosa* to MK-0787, LMOX, CMX, CPZ, PIPC and GM

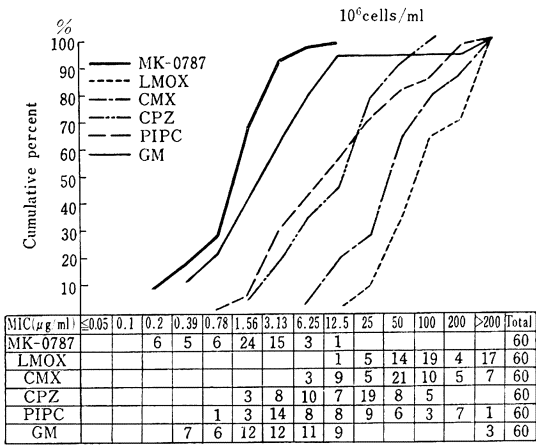


Fig. 11 Case 31 K. N. 74 yrs. (Male) Septicemia

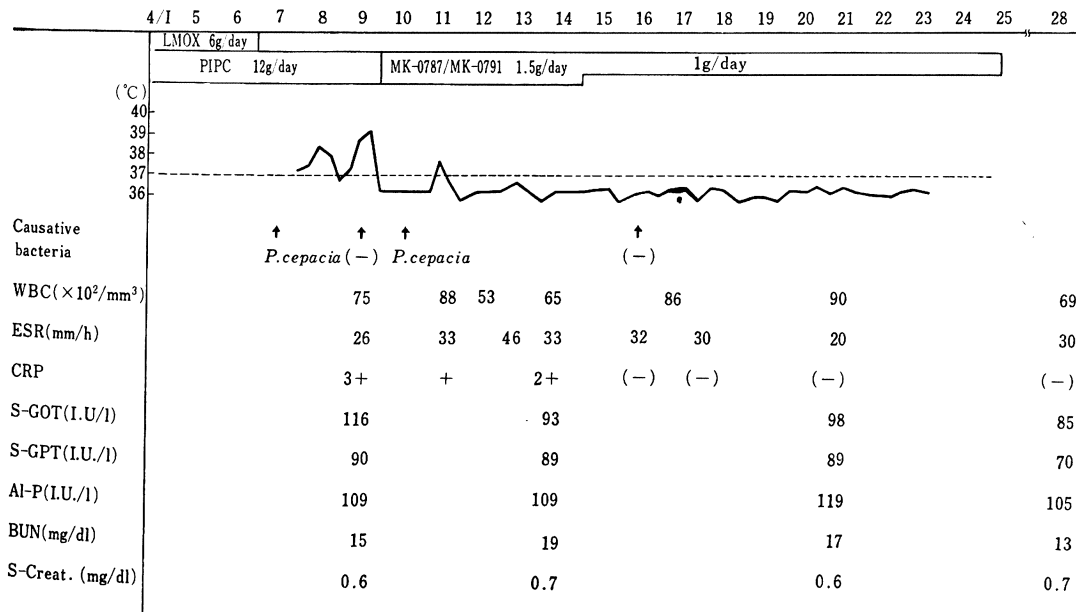


Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
						Dose g×times / day	Route	Dura- tion (day)		Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml) μg/ml	UTI	Dr		
1	61	♂	P.P.I. Bladder neck contracture	—	G-2	0.5×2	DIV	5	± +	<i>S.aureus</i> Y.L.O.	10 ⁷ <10 ³	0.025	Moderate	Poor	—	GPT 28→73 →61
2	49	♀	C.C.C. Uretero-vaginal fistula	+ (Urethra)	G-1	0.5×2	DIV	5	+ ##	<i>P.aeruginosa</i> <i>P.aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁴	0.78 1.56	Poor	Poor	—	
3	58	♂	P.P.I. B.P.H.	—	G-2	0.5×2	DIV	5	+ +	<i>E.faecalis</i> —	10 ⁴ —	1.56	Moderate	Fair	—	
4	58	♂	C.C.P. Bladder tumor	+ (Ureter)	G-1	0.5×2	DIV	6	+ —	<i>E.faecium</i> <i>E.faecium</i> Y.L.O.	10 ⁶ 10 ⁶	>100 100	Poor	Fair	—	
5	62	♂	P.P.I.-C.C.P. B.P.H.	—	G-6	0.5×2	DIV	5	## +	<i>E.coli</i> <i>P.aeruginosa</i> —	10 ⁶ —	0.1 6.25	Moderate	Fair	—	
6	49	♀	C.C.C. Uretero-vaginal fistula	+ (Urethra)	G-5	0.5×2	DIV	5	## +	<i>P.aeruginosa</i> <i>K.pneumoniae</i> Y.L.O.	10 ⁷ 10 ⁶	12.5 0.2	Moderate	Fair	—	

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
P.P.I. : Post-prostatectomy infection
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Before treatment UTI : Criteria by the UTI committee
* After treatment ** Dr : Dr's evaluation

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose g×times / day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml) µg/ml	UTI	Dr		
7	47	♂	C.C.P. Rt-renal stone	—	G-3	0.5×2	DIV	5	#	<i>Streptococcus</i> sp.	10 ⁵	0.025	Moderate	Good	—	
										—	—	—	—	—	—	
8	88	♂	C.C.P. Bladder tumor	—	G-3	0.5×2	DIV	5	±	<i>S.marcescens</i>	10 ⁵	1.56	Poor	Excellent	—	
										Y.L.O.	10 ³	—	—	—	—	
9	76	♂	C.C.C. Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-5	0.25×2	DIV	5	+	<i>A. anitratus</i> <i>P. putida</i>	10 ⁷	0.2 0.78	Moderate	Fair	—	
										—	—	—	—	—	—	
10	82	♂	P.P.I. B.P.H.	+ (Bladder)	G-1	0.25×2	DIV	5	+	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁵	—	Poor	Good	—	
										<i>E. aerogenes</i>	10 ⁵	—	—	—	—	
11	23	♀	C.C.P. U.P.J.-stenosis	—	G-3	0.5×2	DIV	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	Moderate	Excellent	—	
										<i>Candida</i> sp.	<10 ³	—	—	—	—	
12	78	♂	P.P.I. B.P.H.	—	G-6	0.25×2	DIV	5	#	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56 0.2	Moderate	Excellent	—	
										—	—	—	—	—	—	

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 P.P.I. : Post-prostatectomy infection
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 U.P.J. : Uretero pelvic junction

* Before treatment * After treatment * UTI : Criteria by the UTI committee
 ** Dr : Dr's evaluation

Table 1-3 Clinical summary of complicated UTI patients treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*		Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose g × times / day	Route	Dura- tion (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml) μg/ml	UTI	Dr		
13	83	♂	P.P.I.	—	G-6	0.25 × 2	DIV	5	+		<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	1.56 0.2	Poor	Fair	—	
			B.P.H.						##		<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁶	1.56 0.2				
14	80	♂	C.C.C.	—	G-6	0.5 × 2	DIV	5	+		<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56 0.2	Excellent	Good	—	
			B.P.H.						—		<i>Flavobacterium</i> sp.	< 10 ³	> 100				
15	73	♂	P.P.I.	—	G-6	0.5 × 2	DIV	5	##		<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	0.78 3.13	Moderate	Good	—	GPT 41 → 60
			Prostatic cancer						##		—						
16	76	♂	C.C.C.	—	G-4	0.5 × 2	DIV	5	##		<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Moderate	Good	—	
			B.P.H.						±		—						
17	75	♀	C.C.P.	—	G-3	0.5 × 2	DIV	5	+		<i>K. osakenae</i>	10 ⁶	0.39	Excellent	Excellent	—	
			Lt-ureter stone						—		—						
18	77	♂	P.P.I.	+ (Urethra)	G-1	0.5 × 2	DIV	5	##		<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	0.78	Moderate	Good	—	Al-P 7.6 → 14.6
			B.P.H.						+		—						

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
P.P.I. : Post-prostatectomy infection
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment * * UTI : Criteria by the UTI committee
* After treatment * Dr : Dr's evaluation

Table 1-4 Clinical summary of complicated UTI patients treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose g × times /day	Route	Dura- tion (day)		Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml) μg/ml	UTI	Dr		
19	58	♂	C.C.C. Bladder tumor	+ (Urethra)	G-1	0.25 × 2	DIV	5	+	<i>E.aerogenes</i> <i>E.aerogenes</i> Y.L.O.	10 ⁷ 10 ³	0.2 0.2	Poor	Fair	—	
20	25	♀	C.C.P. Lt-renal stone	—	G-3	0.5 × 2	DIV	5	—	<i>Paeruginosa</i>	10 ⁶	1.56	Excellent	Excellent	—	
21	77	♂	C.C.P. Prostatic stone	—	G-6	0.5 × 2	DIV	5	—	<i>E.faecalis</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Chromobacterium</i> sp.	10 ⁶ 10 ⁶		Poor	Poor	—	
22	75	♀	C.C.P. Lt-hydronephrosis	+ (Kidney)	G-5	0.25 × 2	DIV	5	—	<i>Enterobacter</i> sp. <i>S.epidermidis</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁵ 10 ⁵		Poor	Fair	—	
23	80	♂	P.P.I. B.P.H.	—	G-6	0.5 × 2	DIV	5	+	<i>S.epidermidis</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>S.epidermidis</i> <i>E.faecalis</i>	10 ⁵ 10 ³		Poor	Good	—	
24	62	♂	P.P.I. B.P.H.	—	G-6	0.5 × 2	DIV	5	—	<i>S.epidermidis</i> <i>P.aeruginosa</i>	10 ⁷	3.12 50	Excellent	Excellent	—	

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

P.P.I. : Post-prostatectomy infection

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment

* After treatment

* UTI : Criteria by the UTI committee

* Dr : Dr's evaluation

Table 1-5 Clinical summary of complicated UTI patients treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose g×times 1 day	Route	Dura- tion (day)		Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml) μg/ml	UTI	Dr		
25	88	♂	C.C.C.	+ (Urethra)	G-5	0.5×2	DIV	5	##	<i>Paeriginosa</i>	10 ⁶	12.5	Moderate	Excellent	—	
			B.P.H.						+	<i>Paeriginosa</i> Mold	10 ²	3.12 25				
26	75	♂	C.C.C.	+ (Urethra)	G-1	0.25×2	DIV	5	##	<i>Paeriginosa</i>	10 ⁷	6.25	Excellent	Excellent	—	
			Prostatic cancer						—	—						
27	76	♂	C.C.C.	+ (Urethra)		0.5×2	DIV	4	+	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁷	0.05		Fair	—	BUN 27→53 S-Cr 1.8→2.3
			Bladder tumor						##	—						
28	70	♂	C.C.P.	—		0.5×2	DIV	5	—	—				Unknown	—	
			Neurogenic bladder						—	—						
29	71	♂	C.C.C.	—		0.25×2	DIV	5	+	<i>S.aureus</i>	10 ⁵			Good	—	
			Bladder cancer							—						
30	70	♀	C.C.C.	—		0.25×2	DIV	3	+	<i>P.vulgaris</i>	10 ⁵	6.25		Fair	—	
			Bladder calculus						##	<i>P.vulgaris</i>	10 ³					

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
P.P.I. : Post-prostatectomy infection
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Before treatment * UTI : Criteria by the UTI committee
* After treatment * * Dr : Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 in complicated UTI

0.25g~0.5g×2/day, 5-day treatment				
Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	5	1	9	15 (58%)
Decreased		1		1 (4%)
Replaced		1	3	4 (15%)
Unchanged	1		5	6 (23%)
Effect on pyuria	6 (23%)	3 (12%)	17 (65%)	Patient total 26
	Excellent	5 (19%)	Overall effectiveness rate 17/26 (65%)	
	Moderate	12		
	Poor	9		

Table 3 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 classified by the type of infection

Group		No. of (Percent) patients (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	6 (23%)	1	1	4	33.3%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (8%)		2		100%
	3rd group (Upper UTI)	5 (19%)	2	2	1	80%
	4th group (Lower UTI)	1 (4%)		1		100%
	Sub total	14 (54%)	3	6	5	64.3%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (15%)		3	1	75%
	6th group (Catheter not indwelt)	8 (31%)	2	3	3	62.5%
	Sub total	12 (46%)	2	6	4	66.7%
Total		26 (100%)	5	12	9	65.4%

Table 4 Bacteriological response to MK-0787/MK-0791 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S.aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S.epidermidis</i>	3	2 (67%)	1
<i>E.faecalis</i>	7	6 (86%)	1
<i>E.faecium</i>	1	0 (0%)	1
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>E.coli</i>	5	5 (100%)	
<i>K.pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>K.ozanae</i>	1	1 (100%)	
<i>E.aerogenes</i>	3	1 (33%)	2
<i>E.cloacae</i>	1	0 (0%)	1
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>S.marcescens</i>	1	1 (100%)	
<i>P.aeruginosa</i>	9	7 (78%)	2
<i>P.putida</i>	1	1 (100%)	
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>A.anitratus</i>	1	1 (100%)	
Total	38	30 (79%)	8

* regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response to MK-0787/MK-0791 treatment

Isolate	MIC (μ g/ml) Inoculum size 10^6 bacteria/ml										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S.aureus</i>	1/1											1/1
<i>S.epidermidis</i>				1/1							1/2	2/3
<i>E.faecalis</i>		2/2	3/4								1/1	6/7
<i>E.faecium</i>										0/1		0/1
<i>Streptococcus</i> sp.	1/1											1/1
<i>E.coli</i>	4/4										1/1	5/5
<i>K.pneumoniae</i>	1/1											1/1
<i>K.ozanae</i>	1/1											1/1
<i>E.aerogenes</i>	0/1			1/1							0/1	1/3
<i>E.cloacae</i>	0/1											0/1
<i>Enterobacter</i> sp.											1/1	1/1
<i>S.marcescens</i>			1/1									1/1
<i>P.aeruginosa</i>		0/1	1/1	1/1	2/2	1/2		1/1			1/1	7/9
<i>P.putida</i>		1/1										1/1
<i>Pseudomonas</i> sp.											1/1	1/1
<i>A.anitratus</i>	1/1											1/1
Total	9/11 (82%)	3/4 (75%)	5/6 (83%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)		1/1 (100%)		0/1 (0%)	6/8 (75%)	30/38 (79%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 6 Strains* appearing after MK-0787/MK-0791 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>E. faecalis</i>	1 (9%)
<i>Flavobacterium</i> sp.	1 (9%)
<i>Chromobacterium</i> sp.	1 (9%)
<i>Candida</i> sp.	2 (18%)
Y.L.O.	5 (45%)
Mold	1 (9%)
Total	11 (100%)

* regardless of bacterial count

炎菌は Case 31 では *P. cepacia*, Case 32 では *S. epidermidis* で、ともに本剤投与により除菌された。Case 31 では臨床症状、臨床検査値とも改善し著効とされたのに対し、Case 32 ではそれらが得られず、やや有効と判定された。術後創感染症例 (Fig. 13) では排膿などの他覚所見の消失、末梢白血球数の減少などが得られ、有効と判定された。本例では細菌学的に創部より *S. aureus* が分離されており、本剤投与で *E. faecium* への菌交代がみられた。

自他覚的副作用は、全例で認められなかった。臨床検査値上、GPT の上昇 2 例 (28→73, 41→60 IU/l), Al-P の上昇 1 例 (7.6→14.6 KA) および BUN, 血清クレアチニンの上昇 1 例 (27→53, 1.8→2.3) を認めたが、これらはいずれも軽度で一過性であった。

III. 考 察

近年の注射用抗生剤の開発はめざましく、1980 年代に至ってのいわゆる第 3 世代と称せられるセフェム剤が市販されるにおよび、従来難治性とされていたセラチアをはじめとするグラム陰性弱毒菌感染に対しても相当の効果が得られるようになった。しかし、グラム陰性桿菌に対する抗菌力増強の半面、グラム陽性球菌に対しては逆に第 1 世代セフェム剤などに比し抗菌性は劣り、かつ *E. faecalis* にはほとんどのセフェム剤は耐性である。また、グラム陰性菌の中でも、*P. aeruginosa* に対しては十分な抗菌力を有する広域セフェム剤はいまだ実用の段階にないことなど、残された問題は少なくない。

このような状況の中で、新しく開発された注射用カルバペネム抗生剤 MK-0787 は、これらセフェム剤の抗菌性における弱点を補いつつ広域で強い抗菌活性を有することから、既販抗生剤に抵抗性の感染症に対しても有用性が期待される。すなわち、MK-0787 のグラム陽性菌に対する MIC 値は、*S. aureus*, *S. epidermidis* および *S. pneumoniae* においてはきわめて低く、*E. faecalis* に

対しても PIPC にまさる抗菌力を有している。グラム陰性菌に対する抗菌力に関しても、*Proteus* 属をのぞいては、第 3 世代セフェム剤と同等ないし上回る成績が得られ、とくに *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* ではその差が顕著にみられることが報告されている¹⁾。今回の著者らの成績も、それらを裏付けるものであり、尿路感染分離グラム陰性桿菌 8 種各 60 株においてすべてが 12.5 µg/ml 以下の MIC を示し、いわゆる高度耐性株のみられなかったことは特筆に価すると考えられる。

MK-0787 は、このように幅広く強い抗菌活性を示すが、*in vivo* では腎において dehydropeptidase-I により水解不活化される。この点に関して本酵素の特異的阻害剤として開発された MK-0791 との 1:1 の配合剤とし投与した場合に MK-0787 の不活化は妨げられ、かつ腎毒性を防禦することが動物実験で明らかとなり、臨床応用への道が開かれた⁴⁾。

今回著者らは、複雑性尿路感染症 30 例、敗血症 2 例および術後創感染症 1 例を対象とし、本配合剤の臨床的有用性を検討した。その結果、複雑性尿路感染症では全体で 65% の有効率であり、これらのうち 1 日投与量 1 g/1 g (MK-0787/MK-0791) のものは有効率 74% と良好な成績で、0.5 g/0.5 g の有効率 43% にまっていた。除菌効果は全体で 38 株中 30 株 79% の消失率であったが、存続株 8 株中 4 株が 0.5 g/0.5 g 投与群でみられたことを考えあわせると、本疾患に対する標準 1 日用量としては 1 g/1 g が適当と考えられた。敗血症 2 例に対しては、1 日 1 g/1 g ~ 2 g/2 g 投与でともに除菌が得られ、うち 1 例では著効と判定された。また、術後創感染では菌交代 (*S. aureus*→*E. faecium*) がみられたが、臨床的には他覚所見が消失し有効と判定された。これら 3 例はいずれも、本剤投与前に第 3 世代セフェム剤が使用され、無効であることから、本剤の難治性感染症に対する有用性は評価するに足るものであると考えられた。

33 例中自他覚的副作用はみられず、臨床検査値の異常は 4 例で認められたが、これらはいずれも軽度であり、従来の注射用抗生剤に比し特に問題となるものはみられなかった。

以上より、MK-0787/MK-0791 配合剤は、泌尿器科領域において複雑性尿路感染症をはじめとする難治性感染症に対し有効かつ安全な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29 (1): 76~79, 1981
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版). *Chemotherapy* 28 (2): 324~341, 1980
- 4) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELOF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin, *J. Antimicrob. Chemother.* 12: (S-D): 1~35, 1983

FUNDAMENTAL AND CLINICAL APPLICATION OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN UROLOGICAL FIELD

SOICHI ARAKAWA, AKIRA FUJII, MASUYOSHI HARADA, NOBUMASA KATAOKA,
SADAO KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

YASUJI KURODA and TOSHIKAZU SHIMIZU

Department of Urology, Hyogo Prefectural Kaibara Hospital

NOBUO KATAOKA

Department of Urology, Nishiwaki City Hospital

Imipenem (MK-0787), a new injectable carbapenem antibiotic, was tested for its antimicrobial activity against 8 species clinical isolated gram negative rods (each of 60 strains), and compared with LMOX, CMX, CPZ, PIPC and GM. The test on the combination antimicrobial MK-0787/MK-0791, comprised of the antibiotic MK-0787 and cilastatin sodium (MK-0791), a specific inhibitor of dehydropeptidase-I, was conducted to evaluate its efficacy and safety in the treatment of urinary tract infection and of other infection.

The results were summarized in the followings;

1) Antimicrobial activity; Peak minimum inhibitory concentrations of MK-0787 against clinical isolates of *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indole*(+) and *Pseudomonas aeruginosa* were 0.2, 0.2, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 1.56 and 1.56 $\mu\text{g/ml}$ respectively, and all strains were inhibited $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$. Antimicrobial activity of MK-0787 against all strains except for *P. mirabilis* and *Proteus indole*(+) were superior to those of other antibiotics.

2) Clinical trials; MK-0787/MK-0791 was given to 30 cases with urinary tract infections, 2 cases with septicemia and one case with postoperative wound infection. In the urinary tract infections, overall clinical effectiveness rate for 26 cases was 65%, and bacteriologically the eradication rate was 79%. As for clinical effects on the 2 cases with septicemia, one was excellent and the other was fair. On postoperative wound infection, the result was good. Those 3 cases were pretreated with third generation cepheems, but the results had been poor. Causative bacteria were eradicated by treatment with MK-0787/MK-0791.

No adverse effects were observed. Abnormal laboratory findings were noted in 2 cases with elevation of GPT, in one case with elevation of Al-P and in one case with elevation of BUN, S-Creatinine, but all of them were slight and transient.