

複雑性尿路感染症における Imipenem/Cilastatin sodium
(MK-0787/MK-0791) の基礎的、臨床的検討

岸 幹雄・水野全裕・宮田和豊・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

近藤捷嘉・近藤 淳

岡山赤十字病院泌尿器科

難波克一

岡山市立市民病院泌尿器科

片山泰弘

玉野市立市民病院泌尿器科

赤枝輝明

津山中央病院泌尿器科

吉本 純

尾道市立市民病院泌尿器科

友近健一・金政泰弘

岡山大学医学部細菌学教室

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) について基礎的ならびに臨床的検討を加えた。尿路感染症患者よりの新鮮分離菌であるグラム陽性菌 500 株、グラム陰性菌 837 株、計 1337 株に対する MK-0787 の抗菌力を測定するとともに azthreonam (AZT), cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ), ceftizoxime (CZX) の抗菌力と比較検討した。

MK-0787 は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* に強い抗菌力を認め、他剤に比し良好な抗菌力を認めたが、*E. faecium* には他剤と同様に弱かった。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* には他剤とはほぼ同程度の強い抗菌力を示し、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* においては他剤に比し強い抗菌力を認めた。*E. cloacae*, *C. freundii*, *A. calcoaceticus* では他剤に比し極めて強い抗菌力を示し、その他の GNB には他剤より 1, 2 管程度優れていたが、*X. maltophilia* にはほとんど抗菌力を示さなかった。

複雑性尿路感染症 31 例に対し MK-0787 0.5 g/MK-0791 0.5 g を 1 日 2 回 (29 例)、あるいは MK-0787 0.25 g/MK-0791 0.25 g を 1 日 3 回 (2 例) 5 日間連続点滴静注した。UTI 薬効評価基準の患者条件に合致した 29 例に対する総合臨床効果は、著効 6 例、有効 16 例、無効 7 例で有効率 76% であった。細菌学的効果は 32 株中、消失 25 株、存続 7 株で消失率 78% であり、投与後出現菌は 7 株であった。自・他覚的副作用は 1 例に発疹を認めたのみで重篤なものは認めず、臨床検査値では、GOT, GOT・GPT, ウロビリノーゲンの一過性の上昇をそれぞれ 1 例に認めたが、臨床問題となるものではなかった。

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は新規に開発された carbapenem 系の抗生物質 MK-0787 と腎尿管上皮由来の renal peptidase に対する選択的阻害剤である MK-0791 の 1:1 の配合剤で

あり Fig. 1 にそれらの構造式を示す。MK-0787 は抗菌スペクトルが広域で、特に *P. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌、*E. faecalis* を含むグラム陽性球菌はもとより、*B. fragilis* などの各種嫌気性菌に対

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

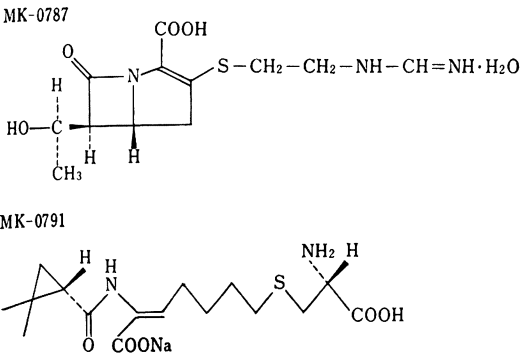


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus*

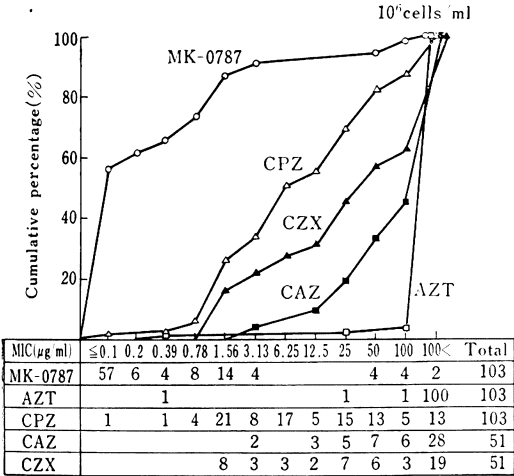


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis*

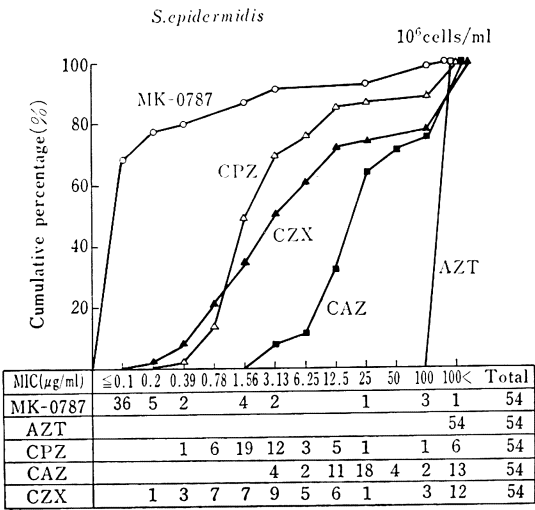
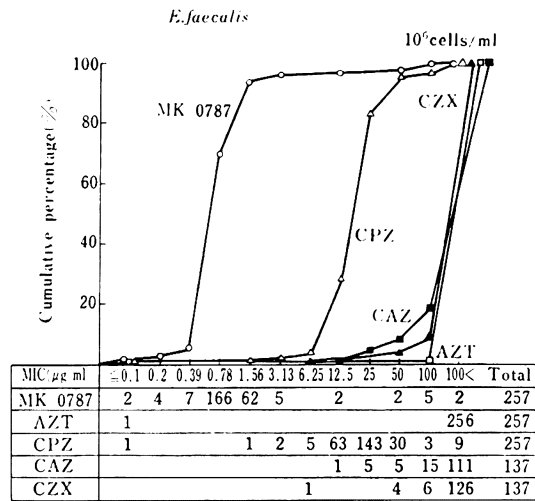


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis*



しても強い抗菌力を示す。β-lactamase に極めて安定でかつ β-lactamase 阻害活性を有しているが、腎尿管上皮の renal peptidase で分解されること、ならびに動物実験では CER より弱いものの、腎毒性を示すという欠点を有する。それに対して MK-0791 は抗菌活性はないが、renal peptidase を選択的、可逆的に阻害するため、両者の配合により MK-0787 の高い尿中回収率が得られ、MK-0787 の腎毒性が軽減することが知られている。

今回、われわれは複雑性尿路感染症に本配合剤を使用する機会を得たので、その臨床成績を若干の基礎的検討を加えて報告する。

I. 抗 菌 力

1. 方法

尿路感染症患者より分離、保存したグラム陽性菌 500 株、グラム陰性菌 837 株について MK-0787 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法によって測定した²⁾。接種菌量は 10⁶ cells/

ml で、培地は modified Müller-Hinton agar (ニッスイ) を用いた。また併せて azthreonam (AZT), cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ), ceftizoxime (CZX) の抗菌力を測定し、本剤と比較検討した。

2. 結果

(1) グラム陽性菌

S. aureus では MIC のピークは 0.1 µg/ml 以下を示し他の薬剤と比較し極めて強い抗菌力を示し、*S. epidermidis* でも同様であった (Fig 2, 3)。*E. faecalis* においては CAZ, CZX, AZT はほとんど抗菌力はなく、CPZ の MIC のピークが 25 µg/ml であるのに対し、本剤は 0.78 µg/ml と極めて良好な成績であった。しかし、*E. faecium* では MIC が 50 µg/ml 以上の菌が 41 株中 28 株認められ、他剤と同様に抗菌力は弱かった (Fig. 4, 5)。

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

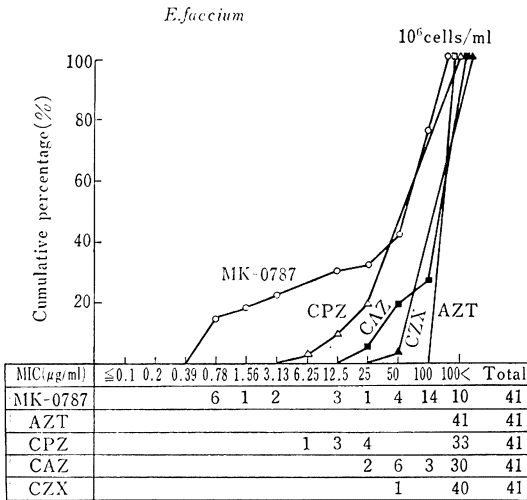
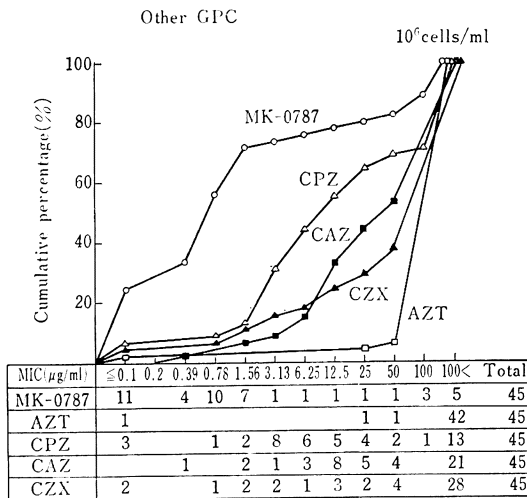


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates



その他の GPC においても本剤は他剤に比し極めて良好な成績であった (Fig. 6)。

(2) グラム陰性菌

E. coli では他剤と同様に強い抗菌力を有し, *K. pneumoniae* でも AZT について抗菌力が強かった (Fig. 7, 8)。 *P. mirabilis* では CPZ を除く他剤に比し若干劣るものの MIC のピークは 0.78~1.56 μg/ml と良好な成績であった (Fig. 9)。 *S. marcescens* では他剤に比し 1, 2 管程度優れた抗菌力を有し, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens* においても同様に優れ, *P. aeruginosa* の MIC のピークは 0.78~1.56 μg/ml で, 他剤より強い抗菌力を有していた (Fig. 10, 11, 12)。 *P. cepacia* では AZT とほぼ同程度でピークは 6.25 μg/ml であった (Fig. 13)。 *E. cloacae*, *C. freundii*, *A. calcoaceticus* では他剤に比し

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

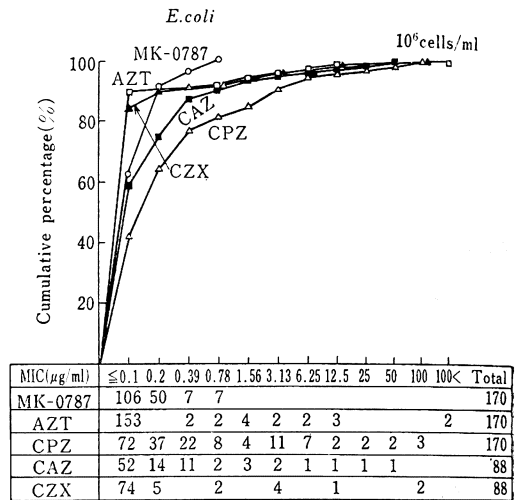
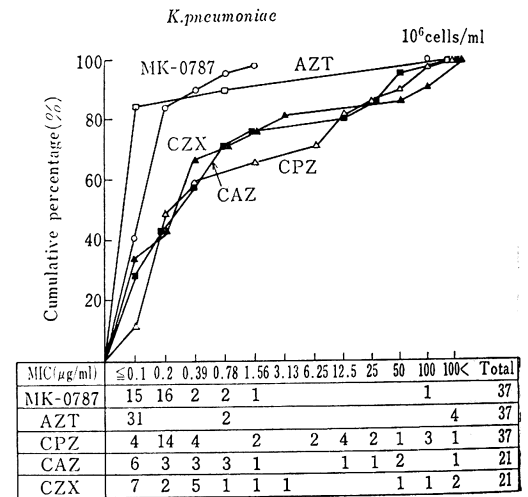


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates



極めて強い抗菌力を示した (Fig. 14, 15, 16)。

X. maltophilia ではほとんど抗菌力はなく, 他剤においても CPZ 以外は同様であった (Fig. 17)。その他の GNB においては他剤に比し 1, 2 管程度優れていた (Fig. 18)。

II. 臨床成績

1. 対象

昭和 58 年 9 月より昭和 59 年 6 月まで岡山大学泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に入院した患者のうち, 複雑性尿路感染症例 31 例を対象とした。内訳は, 男 25 例, 女 6 例, 年齢分布は 28 歳から 90 歳までで平均 66.4 歳で, 疾患別内訳は慢性複雑性膀胱炎 24 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 7 例であった。基礎疾患は前立腺肥大症 12 例, 膀胱腫瘍 7 例, 神経因性膀胱 4 例, 前立腺癌 3

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

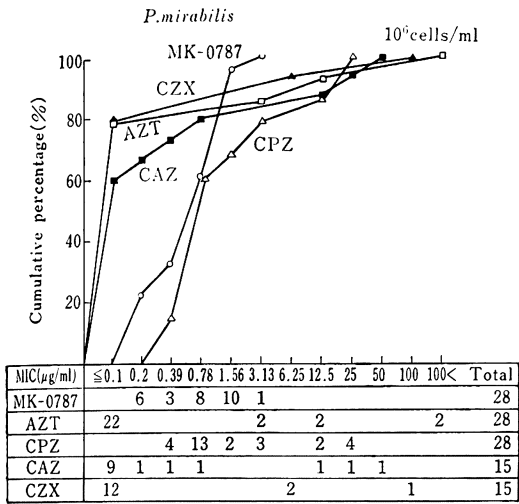


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates

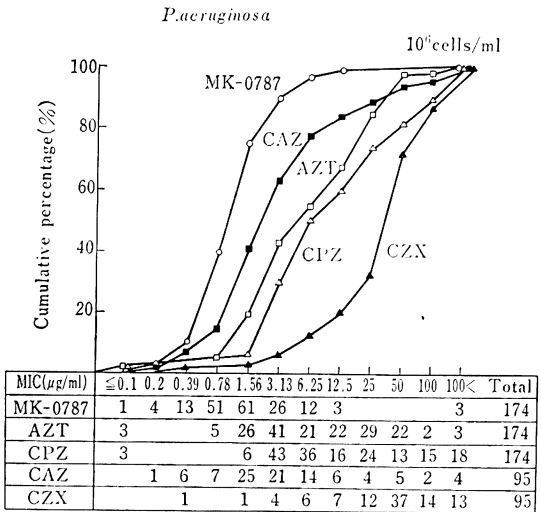


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates

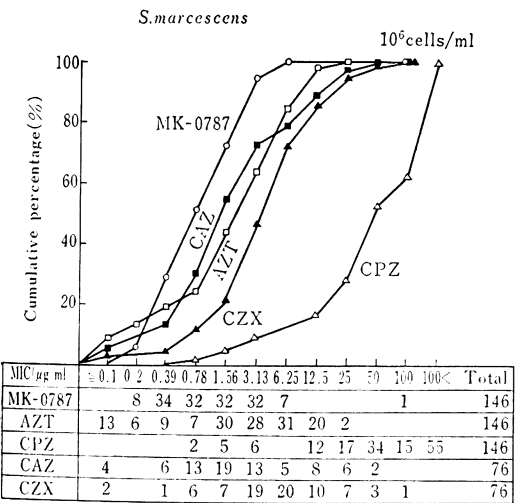
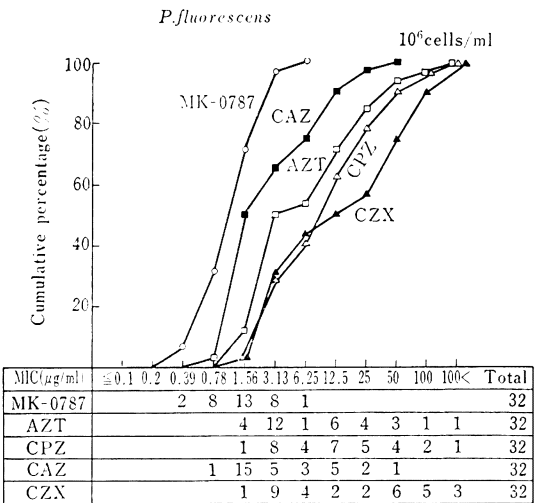


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates



例，上部尿路結石 3 例，その他 7 例（合併例を含む）であった。

2. 投与方法

本剤 1 g (MK-0787 0.5 g/MK-0791 0.5 g) を 1 日 2 回，あるいは 0.5 g (MK-0787 0.25 g/MK-0791 0.25 g) を 1 日 3 回点滴静注した。1 回 1 g 投与は 29 例，0.5 g 投与は 2 例で，5 日間投与を原則とした。

3. 効果判定

UTI 研究会の薬効評価基準（第 2 版³⁾およびその補遺⁴⁾によった。

4. 副作用

31 例全例につき自・他覚的症状を，検査可能であった症例につき血液像，肝機能，腎機能を検討した。

5. 成績

全症例の概要および臨床成績を一括して Table 1 に示したが，全症例のうち除外症例は 2 例で，29 例につき臨床の評価を加え，除外 2 症例については副作用の検討のみを行った (Table 1-1, 1-2, 1-3)。

(1) 総合臨床効果

総合臨床効果判定は Table 2 に示すごとく，著効 6 例，有効 16 例，無効 7 例で，有効率 76% であった。膿尿に対する効果は正常化 8 例 (28%)，改善 7 例 (24%)，不変 14 例 (48%) であり，細菌尿に対する効果は消失 18 例 (62%)，減少 3 例 (10%)，菌交代 4 例 (14%)，不変 4 例 (14%) であった (Table 2)。

UTI 疾患病態群別効果を Table 3 に示した。単独感染群 27 例では著効 6 例，有効 15 例，無効 6 例で，有効率 78% であり，混合感染群では有効 1 例，無効 1 例

Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates

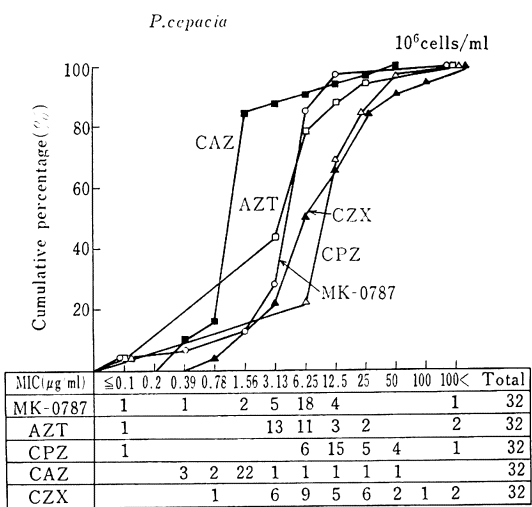


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates

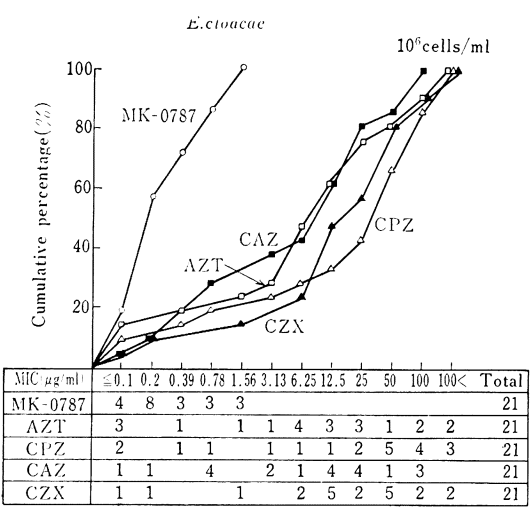


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates

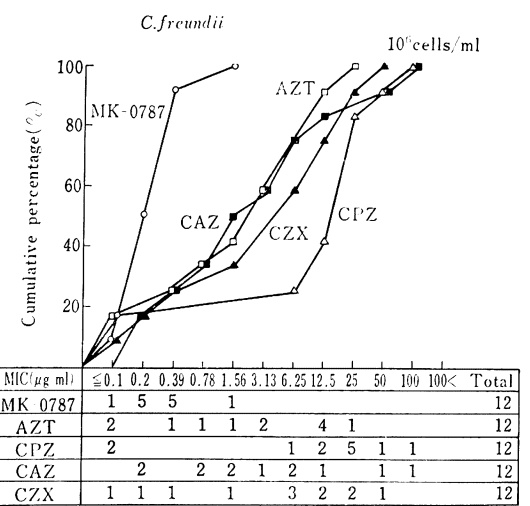


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates

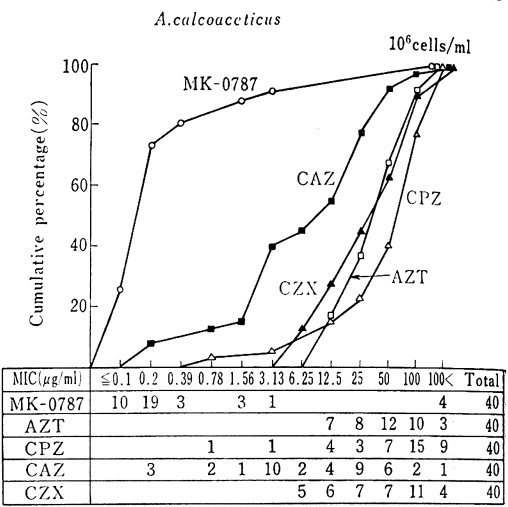


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates

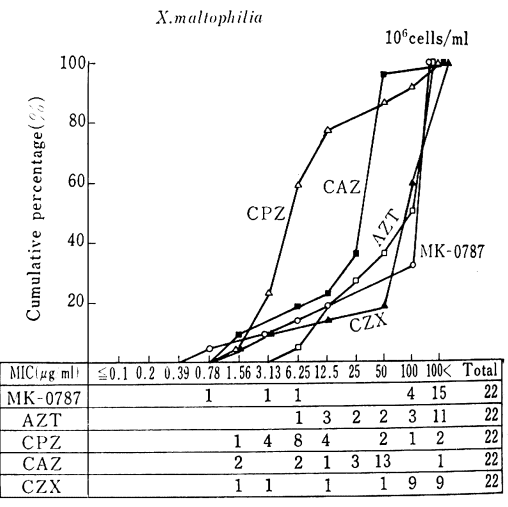


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates

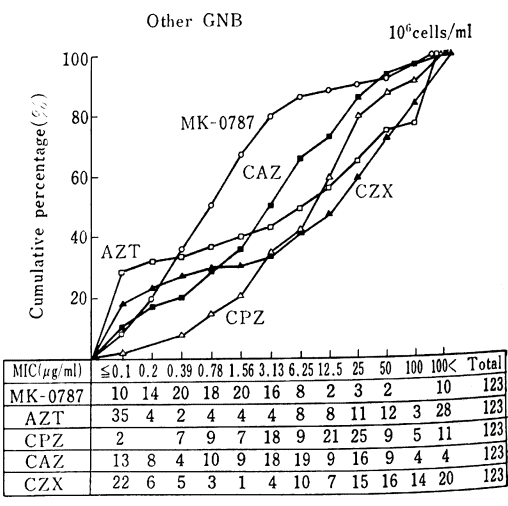


Table 1 1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK 0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (g × /days)	Route	Duration (days)		Species	Count (/ml)	U.T.I.	Dr.		
1	62	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	I	0.25/0.25×3	d.i.v.	5	# ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	Moderate	Good	—	
2	83	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (Bladder)	I	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	# —	<i>Enterobacter</i> —	10 ⁴	Excellent	Good	—	
3	75	M	C.C.C. Bladder tumor	+ (Urethra)	I	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	# +	<i>Klebsiella</i> —	10 ⁶	Moderate	Good	—	
4	76	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (Bladder)	I	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	# #	<i>Enterobacter</i> —	10 ⁶	Moderate	Good	—	GOT ↑ CPT ↑
5	58	M	C.C.C. Prostatic ca.	+ (Urethra)	I	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	# #	<i>E. aerogenes</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁷ 10 ⁷	Poor	Poor	—	
6	58	M	C.C.C. Prostatic ca.	+ (Urethra)	I	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	± +	<i>S. marcescens</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁷ 10 ³	Poor	Fair	—	
7	76	M	C.C.C. Prostatic ca.	+ (Urethra)	I	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	± #	<i>E. faecalis</i> —	10 ⁷	Moderate	Good	—	
8	71	F	C.C.C. B.P.H., Bladder tumor	+ (Urethra)	I	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	# #	<i>Pseudomonas</i> <i>Pseudomonas</i>	10 ⁷ 10 ³	Poor	Fair	—	
9	73	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	I	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	+ #	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁶	Moderate	Fair	—	
10	75	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	I	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	# ±	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵	Moderate	Excellent	—	
11	73	M	C.C.P. Bladder tumor	+ (Ureter)	I	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	+ +	<i>Acetabacter</i> <i>E. faecalis</i> <i>Acetabacter</i>	10 ⁷ 10 ⁵	Poor	Poor	—	
12	74	M	C.C.C. B.P.H.	—	II	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	# +	<i>S. aureus</i> —	10 ⁷	Moderate	Good	—	
13	66	M	C.C.C. B.P.H.	—	II	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	# +	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ <10 ³	Moderate	Good	—	

Table 1-2 Clinicl summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (g × /days)	Route	Duration (days)		Species	Count (/ml)	U.T.I.	Dr.		
14	54	F	C.C.P. Ureteral stenosis	—	III	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—	
15	71	F	C.C.P. Bladder tumor	—	III	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	##	<i>P. vulgaris</i> <i>P. vulgaris</i>	10 ⁷ 10 ⁶	Poor	Fair	—	
16	37	M	C.C.P. Bil. renal stone Rt. ureteral stone	—	III	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—	
17	28	F	C.C.P. Rt. renal stone Lt. ureteral stone	—	III	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Moderate	Good	—	
18	31	F	C.C.P. Ureteral polyp	—	III	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Moderate	Good	—	Urobilinogen ↑
19	66	M	C.C.C. B.P.H., Bladder stone	—	IV	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	—	
20	70	M	C.C.C. B.P.H.	—	IV	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	+	<i>Enterococcus</i>	10 ⁴	Excellent	Good	—	
21	66	M	C.C.C. B.P.H.	—	IV	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—	GOT↑
22	82	M	C.C.C. Bladder tumor	—	IV	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Moderate	Good	—	
23	80	M	C.C.C. Neurogenic bladder Urethral stricture	—	IV	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	+	<i>P. vulgaris</i> <i>P. vulgaris</i>	10 ⁶ <10 ³	Moderate	Good	—	
24	90	M	C.C.C. Bladder tumor	—	IV	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	Moderate	Good	—	
25	73	F	C.C.C. Bladder tumor	—	IV	0.5/0.5×2	d.i.v.	4	##	<i>Citrobacter</i>	10 ⁷	Moderate	Good	Eruption	
26	75	M	C.C.C. B.P.H.	—	IV	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	+	<i>E. coli</i> GNF-GNR	10 ⁷ 10 ⁴	Poor	Good	—	

Table 1-3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (g×/days)	Route	Duration (days)		Species	Count (/ml)	U.T.I.	Dr.		
27	85	M	C.C.C. B.P.II. Bladder stone	—	IV	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	# ±	<i>E. faecalis</i> —	10 ⁶	Moderate	Good	—	
28	34	M	C.C.C. Neurogenic bladder Urethroscrotal fistula	+	V	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	# +	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. agglomerans</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁷ 10 ⁴ 10 ⁷	Poor	Poor	—	
29	77	M	C.C.C. B.P.II.	—	VI	0.5/0.5×2	d.i.v.	5	# —	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ <10 ³	Moderate	Excellent	—	
30	67	M	C.C.C. Penile ca.	—		0.25/0.25×3	d.i.v.	5	± —	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> —	10 ³		Excellent	—	
31	43	F	C.C.P. Lt. ureteral stone	—						<i>Candida</i> <i>Candida</i>	10 ⁵ 10 ⁴				

* Before treatment
After treatment

** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.
Dr. : Dr's evaluation

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 2 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 in complicated U.T.I.

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	4	8	18 (62%)
Decreased	2	1		3 (10%)
Replaced		1	3	4 (14%)
Unchanged		1	3	4 (14%)
Efficacy on pyuria	8 (28%)	7 (24%)	14 (48%)	Case total 29
Excellent	6 (21%)		Overall effectiveness rate 22/29 (76%)	
Moderate	16			
Poor (or Failed)	7			

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

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	11 (38%)	1	6	4	64%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (7%)		2		100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	5 (17%)	2	2	1	80%
	4th group (Lower U.T.I.)	9 (31%)	3	5	1	89%
	Sub total	27 (93%)	6	15	6	78%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (3%)			1	0%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (3%)		1		100%
	Sub total	2 (7%)		1	1	50%
Total		29 (100%)	6	16	7	76%

で、有効率 50% であった。カテーテル留置の有無についてみると、カテーテル留置群 12 例では著効 1 例、有効 6 例、無効 5 例で、有効率 58%、カテーテル非留置群 17 例では著効 5 例、有効 10 例、無効 2 例で、有効率 88% であった (Table 3)。

(2) 細菌学的効果

本剤投与前に尿中より分離された菌株は Table 4 に示すようにグラム陽性菌 10 株、グラム陰性菌 22 株で総株数 32 株であった。除菌効果は 32 株中 25 株消失し、78% の消失率で、*E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* においては、それぞれ 75%, 80%, 100% の消失率であった。単独感染と混合感染での消失率をみると、単独感染では 27 株中 22 株 (81%), 混合感染では 5 株中 3 株 (60%) であった。またカテーテルの有無で

みると、カテーテル留置群では 13 株中 10 株 (77%), カテーテル非留置群では 19 株中 15 株 (79%) であった。

投与後出現菌としては Table 5 に示した *C. albicans* 2 株, *S. aureus* 1 株, *E. faecalis* 1 株など計 7 株が認められた (Table 5)。

(3) 副作用

自・他覚的副作用としては 31 例中 1 例に発疹を認めた。この症例 (症例 25) は本剤 1g (MK-0787 0.5g/MK-0791 0.5g) を 1 日 2 回投与 4 日目に、左下肢に発疹を認め投与中止したが、肝臓保護剤、抗ヒスタミン剤の投与にて発疹は 1 週間後消失した。

本剤投与前後の臨床検査値を Table 6 に示した。本剤投与によると思われる異常変動を示したものは症例 4

Table 4 Bacteriological response to MK-0787/MK-0791 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	4	3 (75%)	1
<i>E. faecalis</i>	4	3 (75%)	1
<i>Enterococcus</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	2	0 (0%)	2
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	
<i>Enterobacter</i> sp.	2	2 (100%)	
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	3	3 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	5	4 (80%)	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	0 (0%)	1
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	0 (0%)	1
Total	32	25 (78%)	7

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 5 Strains* appearing after MK-0787/MK-0791 treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains
<i>C. albicans</i>	2 (29%)
<i>S.aureus</i>	1 (14%)
<i>E. faecalis</i>	1 (14%)
<i>E. cloacae</i>	1 (14%)
<i>E. agglomerans</i>	1 (14%)
GNF-GNR	1 (14%)
Total	7 (100%)

* : regardless of bacterial count

の GOT (27→41), GPT (28→49), 症例 21 の GOT (30→48), 症例 18 のウロビリノーゲン (±→4+) で, いずれも投与終了後すみやかに正常化した。これらは他に原因と思われるものがないため, 本剤投与による影響であろうと考えた。

III. 考 察

最近の cephem 系抗生剤の開発には目を見張るものがあるが, グラム陽性菌に対する抗菌力ならびに β-lactamase に対する安定性においてかならずしも充分とはいえない。本剤は前述したように従来の penicillin, cephem 系抗生物質とは基本的に異なる化学構造を有する carbapenem 系抗生物質である MK-0787 と, MK-

0787 の腎内代謝に関与する renal dipeptidase の選択的阻害剤である MK-0791 との配合剤である。MK-0787 は β-lactamase に極めて安定であり, *P. aeruginosa* に強い抗菌力を持ち, かつ従来の cephem 系抗生剤が無効であった *E. faecalis* にも強い抗菌力を有する特徴を持っている。

今回われわれの行った尿中新鮮分離株に対する抗菌力の検討では, *S. aureus*, *S. epidermidis* の MIC 80% は 1.56 μg/ml 以下である。特に, 従来の cephem 系抗生剤がほとんど無効であった *E. faecalis* においては, 今回検討した薬剤の中では CPZ が若干抗菌力を有するに過ぎなかったが, MK-0787 は MIC 80% が 1.56 μg/ml 以下と優れた抗菌力を有していた。本剤の *E. faecalis* に対する抗菌力の強さは第 32 回西日本化療の新薬シンポジウムの成績でみると, ABPC, NFLX, OFLX と同程度か 1 管程度優れており, BAYo 9867 と同程度である⁵⁾。ABPC 以外は, 内服薬であり血中濃度, 尿中濃度と考慮すると, 本剤の抗菌力は注目し値する成績といえる。

従来 *E. faecalis* として同定されてきたもののなかには *E. faecium* が含まれており, これが多剤に対して高度耐性であることが最近になり判明しつつあり, *Enterococcus* のうち多剤耐性菌のほとんどが *E. faecium* で, かつ尿由来株であると島田ら⁶⁾は報告しているが, 今回尿中

Table 6-1 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate (10 ⁴ /mm ³)	GOT	GPT	Al-Pase	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	396	12.7	36.7	6,000		13	10	85.0	16.8	1.03
	After	416	13.0	38.6	5,900		19	15	92.0	12.9	1.08
2	Before	384	12.5	37.0	3,400		22	23	3.0	12.2	0.7
	After	370	12.4	36.0	3,700		23	21	3.0	13.3	0.8
3	Before	332	10.9	32.5	6,100		24	26	4.6	24.9	1.8
	After	319	10.5	32.0	5,600		23	19	4.4	27.0	2.0
4	Before	411	12.8	38.5	4,900		27	28	6.1	11.6	0.8
	After	424	13.2	39.5	5,800		41	49	7.6	12.1	0.8
5	Before	286	8.8	26.1	3,300	12.0	73	9	394.0	20.0	0.78
	After	290	8.9	26.7	3,700	11.0	45	9	445.0	16.5	0.70
6	Before	294	9.5	27.9	2,600	17.4	38	7	271.0	24.1	0.94
	After	338	11.0	31.7	900	18.2	34	8	334.0	13.2	0.85
7	Before	279	9.2	27.6	2,200	10.7	29	14	1774.0	19.7	1.03
	After	337	10.9	32.7	2,300	10.3	31	12	1706.0	23.0	0.99
8	Before	443	13.0	39.5	7,000	15.1	15	8	6.1	11.3	1.0
	After	441	12.9	38.7	6,600	28.4	16	11	6.1	14.8	0.9
9	Before	379	11.6	34.7	9,200	24.9	48	71	9.8	12.3	0.8
	After	451	13.9	41.3	6,800	34.6	32	41	8.8	17.6	0.8
10	Before	410	13.3	39.4	4,600	28.0	18	17	5.4	12.0	0.8
	After	448	14.4	42.9	5,500	25.8	20	13	5.7	11.3	0.8
11	Before	308	9.4	29.8	6,400	54.5	14	9	8.2	17.0	1.0
	After	315	9.8	30.0	5,100	58.0	14	7	9.8	12.0	1.0
12	Before	405	12.9	39.5	4,200	45.6	20	22	6.3	11.8	0.7
	After	396	12.7	38.5	4,600	45.5	20	15	7.6	12.3	0.7
13	Before	398	12.0	35.9	7,300	45.5	57	56	11.9	12.7	0.8
	After	442	13.2	39.9	5,100	44.7	19	17	10.0	21.4	1.3
14	Before	440	14.4	41.9	4,400		29	18	58.0	20.4	0.81
	After	408	13.3	39.5	3,500		25	21	65.0	18.8	0.84
15	Before	305	8.2	24.8	8,000	20.3	8	6	68.0	17.5	0.76
	After	306	8.1	24.7	6,900	23.8	11	10	75.0	15.5	0.66
16	Before	533	17.2	50.5	7,000	19.7	20	15	39.0	26.6	1.48
	After	511	16.1	48.1	7,000	34.8	18	25	38.0		
17	Before	451	8.7	29.0	9,700	41.6	18	8	1.8	12.1	1.1
	After	358	7.0	21.8	8,600	33.0	11	6	1.7	12.8	1.0
18	Before	334	10.4	31.2	8,300	43.2	16	18	5.8	22.1	0.6
	After	354	11.0	33.1	6,200	33.9	16	13	6.4	19.8	0.6
19	Before	440	13.3	39.0	7,200		21	19	70.0	17.3	1.44
	After	444	13.2	39.2	5,800		21	15	72.0	15.3	1.20

Table 6-2 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate (10 ⁴ /mm ³)	GOT	GPT	Al-Pase	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
20	Before	426	15.0	45.0	7,800		33	33	5.6	18.2	0.9
	After	406	14.3	43.5	7,900		33	30	5.3	17.8	1.1
21	Before	435	13.2	41.6	5,200	29.2	30	12	7.6	25.2	1.3
	After	384	12.5	36.2	4,400	24.8	48	29	8.0	21.6	1.4
22	Before	365	12.3	36.8	5,500	16.8	18	10	8.5	14.0	0.7
	After	366	11.7	34.9	4,600	17.9	22	9	7.8	13.0	0.8
23	Before	414	13.1	36.5	6,000	17.6	29	17	6.2	16.0	1.3
	After	418	12.9	39.0	5,400	20.3	30	24	7.3	19.0	1.0
24	Before	341	7.9	25.2	8,600	40.1	13	3	2.5	15.3	1.4
	After	345	7.9	24.8	9,200	61.4	12	3	2.6	19.6	1.7
25	Before	345	10.3	31.8	3,900	20.7	21	9	5.6	19.0	0.9
	After	353	10.5	32.3	3,700	20.0	22	8	5.9	17.0	1.0
26	Before	354	10.2	31.3	5,400	25.2	35	19	10.7	17.6	1.2
	After	352	10.3	31.4	3,300	27.0	26	14	11.0	18.0	1.3
27	Before	396	12.8	39.9	7,700	28.7	14	8	1.7	22.1	1.8
	After	363	11.9	36.1	6,900	26.1	12	3	1.4	19.9	1.8
28	Before	478	14.2	42.7	7,900	27.9	28	58	18.7	12.0	0.8
	After	478	14.2	42.8	6,700	28.6	21	28	21.2	9.9	0.7
29	Before	422	13.8	42.2	5,100	16.6	36	15	2.0	23.2	1.3
	After	421	13.5	42.1	5,500	17.8	27	8	2.3	22.8	1.2
30	Before	334	10.5	31.5	6,100		19	17	63.0	16.8	0.96
	After	365	11.7	34.2	6,100		19	17	70.0	16.8	1.09
31	Before	365	10.0	30.6	8,200	29.2	19	18	10.1	22.9	1.0
	After	376	10.6	32.0	4,100	26.4	19	19	8.2	17.8	1.2

より分離した *Enterococcus* のうちの *E. faecium* の占める割合は 13.4% で、本剤に対しても半数以上が耐性であった。また島田らは、*Enterococcus* の病原性は基本的には弱いものの ABPC 耐性の *E. faecium* や *E. avium* による敗血症を 3 例経験しており、注意を促しているが、現在のところ院内流行をおこしているとは考えにくいと述べている⁹⁾。しかし、今後 *E. faecium* が opportunistic pathogen として院内感染を起こす可能性もあり、耐性機構を明らかにし他剤との併用療法も考慮されるべきであろう。

グラム陰性菌に対しては *X. maltophilia* 以外には充分な抗菌活性を有しており、特に従来より問題となっている *P. aeruginosa*, *S. marcescens* に対しても他剤より優れていた。

体内動態に関しては、新薬シンポジウムの報告によれ

ば、本配合剤 1g の 30 分点滴静注では血中濃度は 30 分で MK-0787 は $36.09 \pm 10.05 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間で $3.12 \pm 1.04 \mu\text{g/ml}$ 、半減期は 58 分であり、尿中回収率は 2 時間まで $62.39 \pm 8.84\%$ 、12 時間まで $76.14 \pm 9.07\%$ 、尿中濃度は 6 時間から 8 時間までで $20.11 \pm 12.82 \mu\text{g/ml}$ 、8 時間から 10 時間まででも $4.51 \pm 3.66 \mu\text{g/ml}$ であり¹⁾、抗菌力とも考え合わせると、本剤 1g 1 日 2 回投与で充分な臨床効果が期待されるものと考えられる。

臨床成績では、細菌尿に対する効果は陰性化および減少が 72%、総合有効率は 76% と非常に良好な成績であり、本剤の抗菌力の強さを示す成績で、CAZ の臨床成績⁷⁾とほぼ同程度であった。膀胱に対する効果は正常化 28%、減少 24%、総合有効率は 52% で、前述の CAZ の 42% に比し良好な成績であったが、これは UTI 疾患病態群別の G-3, 4 の割合が若干多かったためと思わ

れる。疾患病態群別では単独感染では78%, 混合感染では50%の有効率であったが, 混合感染では症例数が少ないため今後の検討が望まれる。カテーテルの有無では当然のことながら留置群では非留置群に比し劣るが, それでも58%の有効率を示し, カテーテルの有無による細菌学的効果に差を認めなかった。

細菌学的効果ではグラム陽性および陰性菌に対して *P. vulgaris* 以外にはほぼ良好な成績であり, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* は1株ずつ残存したのみで, *S. marcescens* はすべて消失した。

自・他覚的副作用は1例に処置を要する発疹を認め, 臨床検査値異常は3例に一過性の肝機能障害, あるいはウロビリノーゲンの増加を認めたのみで, 重篤なものはない。

以上, 複雑性尿路感染症に MK-0787/MK-0791 を使用した結果, 本剤の有効性, 安全性が確認され, 非常に有用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) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (改訂)。Chemotherapy 23: 1~2, 1975
- 3) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 4) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第2版) 補遺。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 5) 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I。BAYo 9867, 岡山, 1984
- 6) 島田 馨, 他: Ampicillin 耐性腸球菌の分離状況と薬剤感受性。Chemotherapy 32: 507~510, 1984
- 7) 赤沢信幸, 他: 複雑性尿路感染症に対する Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31: 570~582, 1983

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

MIKIO KISHI, AKIHIRO MIZUNO, TOYOKAZU MIYATA

HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of urology, Okayama university Medical School

(Director : prof. H. OHMORI)

KATSUYOSHI KONDO and ATSUSHI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

YASUHIRO KATAYAMA

Department of Urology, Tamano City Hospital

TERUAKI AKAEDA

Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

JUN YOSHIMOTO

Department of Urology, Onomichi City Hospital

KENICHI TOMOCHIKA and YASUHIRO KANEMASA

Department of Bacteriology, Okayama University Medical School

Fundamental and clinical studies on imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a mixture of new carbapenem antibiotic and renal dipeptidase inhibitor were performed and the following results were obtained :

Minimum inhibitory concentrations of MK-0787 against 1337 strains (500 gram positive bacterias and 837 gram negative bacterias) isolated from urinary tract infections were measured and compared to those of azthreonam (AZT), cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ) and ceftizoxime (CZX). In GPCs, the antibacterial activities of MK-0787 were very strong against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* and other GPCs but weak against *E. faecium*. In GNBs, the activities against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were nearly equal to those of other drugs and far superior against *E. cloacae*, *C. freundii* and *A. calcoaceticus*. Similarly, this drug showed fairly stronger activities against *P. aeruginosa*, *S. marcescens* and other GNBs but showed very weak activity against *X. maltophilia*.

MK-0787/MK-0791 were administered to 31 cases with complicated urinary tract infections for five days by drip infusion. Twenty-nine out of all cases were administered MK-0787 0.5 g/MK-0791 0.5 g twice a day and remaining 2 cases administered MK-0787 0.25 g/MK-0791 0.25 g three times a day. We evaluated 29 cases clinically by the criteria of UTI Committee and the overall clinical efficacy rate was 76% (excellent in 6 cases, moderate in 16 cases and poor in 7 cases). Bacteriologically, 25(78%) out of 32 strains were eradicated but 7 strains appeared after the treatment.

As for side effects, eruption was observed in only one case and abnormal laboratory findings were observed in 3 cases, showing transient elevation of GOT, GPT or urobilinogen.