

複雑性尿路感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の使用経験

三田 憲明・世古 昭三・角 井 徹・大西 喜夫・中野 博・仁平 寛巳
広島大学医学部泌尿器科学教室

岡田 充生・瀬尾 一史・畑地 康助・松木 晁
国立福山病院泌尿器科

新しく開発された imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を 16 例の慢性複雑性尿路感染症患者に使用して、この薬剤の臨床効果を検討した。

UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は著効 4 例 (25%)、有効 9 例 (56%)、無効 3 例 (19%) で有効率は 81% であった。細菌学的効果は、起炎菌として同定した細菌 11 種 20 株に対して消失 15 株 (75%)、存続 5 株 (25%) であった。本剤投与による副作用と思われる自覚症状、他覚的所見および臨床検査値の異常は認められなかった。

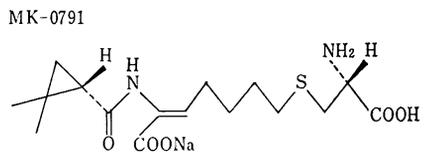
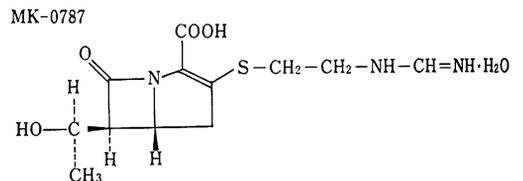
米国メルク社において開発された imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は、新規のカルバペネム系抗生剤である MK-0787 と、MK-0787 の腎内代謝に関与する renal dipeptidase に対して選択的阻害作用を有する MK-0791 とを 1 対 1 の割合に含む合剤である。その構造を Fig. 1 に示す。本剤はグラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対して強い抗菌力を示し、特に gentamicin 耐性の *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を示す^{1)~6)}。今回著者らは本剤を 16 例の慢性複雑性尿路感染症患者に投与し、臨床的検討を行なったのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科および国立福山病院泌尿器科において、昭和 59 年 4 月より 8 月までの期間に複雑性尿路感染症と診断された 16 例で、年齢は 53 歳から 81 歳までで、性別では男性 10 例、女性 6 例である。疾患の内訳は慢性複雑性膀胱炎 13 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例であった。これらの症例の尿路の基礎疾患は前立腺肥大症 6 例、膀胱癌 4 例、腎結石 2 例、前立腺癌 2 例、腎嚢胞 1 例、膀胱憩室 1 例であった。

投与方法は 1 回に MK-0787/MK-0791 250 mg/250 mg、または MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を添付の生理食塩水 100 ml に溶解して点滴静注し、1 日 2 回、原則として 5 日間の投与を行った。投与前後で尿検査、尿中細菌定量培養、および薬剤感受性試験を行い、副作用については、本剤に基づくと思われるアレルギー症状に留意するとともに、治療に伴う末梢血液像、血小板、肝機能および腎機能の変動を検討した。臨床効果は UTI 薬効評価基準⁹⁾に準じて判定した。

Fig. 1 Chemical structure



II. 成績

全症例を Table 1 に一括して示した。症例 10 および症例 15 は本剤を 4 日間しか投与してないので UTI 薬効評価基準に合わないが、ともに有効例以上であるので、5 日間投与と同等に評価して良いと考えて検討に加えた。

1) 総合臨床効果 (Table 2, 3)

本剤投与による膿尿改善の効果は正常化 6 例、改善 2 例、不変 8 例であった。細菌尿に対する効果は陰性化 11 例、減少 2 例、菌交代 1 例、不変 2 例であった。この両者を指標としての総合臨床効果をみると、著効 4 例、有効 9 例、無効 3 例で有効率は 81% であった。

これらの臨床効果を疾患病態群別に検討すると、単独感染では有効率 85%、混合感染では有効率 67% で、カテーテル留置症例でも 89% の高い有効率を示した (Table 3)。

2) 細菌学的効果 (Table 4, 5)

投与前に分離された細菌株数は 11 種 20 株で、最も

Table 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			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation U.T.I.	Side effects
						Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶)		
1	67	F	Chr. pyelonephritis Renal cystitis (Post-ope)	-	G-6	250/250 × 2	d.i.	5	-	+	<i>S. uarneri</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ 0.025 0.78 0.39 1.56 0.39	Poor	-	
2	81	M	Chr. cystitis BPH	+ (urethra)	G-1	250/250 × 2	d.i.	5	-	+	<i>Flavobacterium</i> sp. Y.L.O.	>10 ⁷ <10 ³	Moderate	-	
3	78	F	Chr. cystitis Bladder tumor (Post-ope)	-	G-4	250/250 × 2	d.i.	5	+	#	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	Poor	-	
4	79	M	Chr. cystitis Prostatic cancer	-	G-4	250/250 × 2	d.i.	5	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Moderate	-	
5	69	F	Chr. cystitis Bladder tumor (Post-ope)	+ (urethra)	G-1	250/250 × 2	d.i.	5	-	±	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	Moderate	-	
6	79	M	Chr. cystitis Prostatic cancer	+ (urethra)	G-1	250/250 × 2	d.i.	5	-	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	Moderate	-	
7	78	M	Chr. cystitis BPH	+ (urethra)	G-1	500/500 × 2	d.i.	5	-	+	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	>10 ⁷ <10 ³	Moderate	-	
8	72	M	Chr. cystitis BPH (Post-ope)	-	G-2	500/500 × 2	d.i.	5	+	#	<i>P. morgani</i>	10 ⁷	Moderate	-	
9	62	F	Chr. pyelonephritis Renal stone (Post-ope)	-	G-3	500/500 × 2	d.i.	5	-	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	Moderate	-	
10	65	F	Chr. cystitis Bladder tumor (Post-ope)	-	G-4	500/500 × 2	d.i.	4	-	+	<i>E. coli</i>	>10 ²	Excellent	-	
11	76	M	Chr. cystitis BPH (Post-ope)	+ (urethra)	G-5	500/500 × 2	d.i.	5	-	#	<i>S. marcescens</i> <i>Flavobacterium</i> sp.	10 ⁷ >100	Moderate	-	
12	74	M	Chr. cystitis Vesical diverticula (Post-ope)	+ (urethra)	G-1	500/500 × 2	d.i.	5	-	#	<i>S. haemolyticus</i> <i>P. vulgaris</i>	<10 ³ >10 ⁷	Excellent	-	
13	81	M	Chr. cystitis Bladder tumor	+ (urethra)	G-1	500/500 × 2	d.i.	5	-	#	<i>S. marcescens</i> <i>S. liquefaciens</i>	>10 ⁷ 10 ⁴	Poor	-	
14	77	M	Chr. cystitis BPH	+ (urethra)	G-1	500/500 × 2	d.i.	5	-	+	<i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁵	Excellent	-	
15	53	F	Chr. pyelonephritis Renal stone	-	G-3	500/500 × 2	d.i.	4	-	+	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ <10 ³	Moderate	-	
16	62	M	Chr. cystitis BPH	+ (urethra)	G-5	500/500 × 2	d.i.	5	-	#	<i>S. epidermidis</i> <i>A. anitratus</i>	10 ⁵ -	Excellent	-	

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

	Pyuria				
Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		4	1	6	11 (69%)
Decreased		2			2 (12.5%)
Replaced				1	1 (6%)
Unchanged			1	1	2 (12.5%)
Efficacy on pyuria		6 (37.5%)	2 (12.5%)	8 (50%)	Case total 16
	Excellent	4 (25%)		Overall effectiveness rate 13/16 (81%)	
	Moderate	9 (56%)			
	Poor(or Failed)	3 (19%)			

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)	7	(44%)	2	4	1	86%
	2nd group (Post prostatectomy)	1	(6%)		1		100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	2	(13%)		2		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	3	(19%)	1	1	1	67%
	Sub total	13	(82%)	3	8	2	85%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1	(6%)	1			100%
	6th group (No catheter indwelt)	2	(12%)		1	1	50%
	Sub total	3	(19%)	1	1	1	67%
Total		16	(100%)	4	9	3	81%

多くみられたのは *E. coli* の6株であり、ついで *S. marcescens* 3株、*E. faecalis* および *Flavobacterium* 2株となり、以下 Table 4 に示すごとくである。投与後の菌消失率は *E. coli* および *S. marcescens* がともに67%、*E. faecalis* が50%、*C. freundii* が0%であったが、その他の菌株ではすべて100%と良好な消失率であった。全体としても75%の消失率を示した。投与後に新たに出現した菌は *S. haemolyticus*、*S. liquefaciens* 各1株であった。

3) 副作用

本剤投与に基づくと思われる自覚的異常所見、および血液生化学的臨床検査値の異常は認められなかった。

III. 考 察

MK-0787/MK-0791 は新規のカルバペネム系抗生物質で、*P. aeruginosa* を含めた広範囲の菌種に対してす

ぐれた抗菌力を示す^{1)-5),7)}。

今回著者らは MK-0787/MK-0791 を16例の慢性複雑性尿路感染症患者に使用し、総合臨床効果で有効率81%という良好な結果を得た。この治療効果を分析すると、細菌尿に対する有効率は81.3%と良かったが、膿尿改善の有効率が50%とやや低いように思われた。これは尿路に基礎疾患がある場合は、尿路上皮の炎症回復に時間がかかるためではないかと考えられた。細菌学的効果でも除菌率75.0%と良い成績であり、これらの細菌のMICは大部分が6.25 μg/ml以下であった。1日投与量でみると250 mg/250 mg×2/day投与が6例、500 mg/500 mg×2/day投与が10例で、それぞれの群の有効率は67%および90%と500 mg/500 mg×2/dayの方がすぐれていた。

本剤投与による副作用と思われる自覚症状、他覚的所

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

Isolates	No of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	6	4 (67)	2
<i>S. marcescens</i>	3	2 (67)	1
<i>E. faecalis</i>	2	1 (50)	1
<i>Flavobacterium</i>	2	2 (100)	
<i>C. freundii</i>	1	0 (0)	1
<i>P. morganii</i>	1	1 (100)	
<i>S. warneri</i>	1	1 (100)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)	
<i>Enterococcus</i>	1	1 (100)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	
<i>A. anitratus</i>	1	1 (100)	
Total	20	15 (75)	5

* : regardless of bacterial count

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

Isolates	No of strains
<i>S. haemolyticus</i>	1
<i>S. liquefaciens</i>	1
Total	2

* : regardless of bacterial count

見および臨床検査値の異常は認められなかった。

以上の検討から MK-0787/MK-0791 は安全性が高い薬剤で、複雑性尿路感染症の治療に有用であると考えられた。

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) LEANZA, W. J.; K. J. WILDONGER, T. W. MILLER & B. G. CHRISTENSEN : *N*-Acetimidoyl- and *N*-formimidoylthienamycin derivatives : anti-pseudomonal β -lactam antibiotics. J. Med. Chem. 22 : 1495~1496, 1979
- 3) 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
- 4) 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
- 5) MICHAEL, P. R.; R. H. ALFORD & Z. A. MCGEE : Superior activity of *N*-formimidoyl thienamycin against gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 20 : 702~704, 1981
- 6) UTI 研究会 : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 7) 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

STUDIES ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

NORIAKI SANDA, SHOZO SEKO, TORU SUMII, YOSHIO OHNISHI
HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

MITSUO OKADA, KAZUSHI SEO, KOSUKE HATACHI and SATORU MATSUKI

Department of Urology, Fukuyama National Hospital

Clinical studies were performed on imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), and the following results were obtained.

- 1) MK-0787/MK-0791 was administered to 16 patients with complicated urinary tract infections in a daily dose of 500 mg/500 mg or 1000 mg/1000 mg for 5 days.
- 2) Efficacy on pyuria and bacteriuria was 50% and 81.3%, respectively. An overall clinical effectiveness rating of 81% was obtained.
- 3) No side effects were observed in these studies.