

泌尿器科領域の尿路性器感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床的検討

藤村 宣夫・上間 健造・尾立 源昭・黒川 一男
徳島大学医学部泌尿器科

小 川 功
阿南医師会中央病院泌尿器科
(主任：黒川一男教授)

カルバペネム系抗生物質と renal dipeptidase 阻害剤との配合剤である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を日本メルク 萬有株式会社より提供を受け、尿路性器感染症に対する有用性を検討し、つぎのような結果を得た。

投与方法は、1 回 250 mg/250 mg、または 500 mg/500 mg を朝夕 2 回、原則として 5 日間、点滴静注した。

- 1) 総合臨床効果は、単純性尿路感染症は 6 例中、著効 4 例、有効 2 例で有効率は 100%、複雑性尿路感染症は、19 例中、著効 7 例、有効 8 例、無効 4 例で 79%、急性前立腺炎の 2 例は著効であった。
- 2) 細菌学的効果は、34 株中、消失 31 株 (91%)、存続 3 株であった。
- 3) 副作用は下痢、腹痛の 2 例と S-GOT、S-GPT が一過性に上昇した 1 例がみられた。

米国メルク社研究所で研究、開発されたカルバペネム系抗生物質の imipenem(MK-0787) は *P. aeruginosa* をはじめ広域で強力な抗菌力を有するが、腎に存在する renal dipeptidase によって代謝され、しかも、わずかなではあるが腎毒性を有するため、renal dipeptidase を選択的に阻害する cilastatin sodium を併用することによって、これらの欠点が解消され、配合剤である imipenem/cilastatin sodium が創製された¹⁾。

本剤の特徴はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、ことに *P. aeruginosa* に対しては CFS よりすぐれ、さらに従来のセフェム系抗生物質の弱点であった *E. faecalis* や各種の嫌気性菌にも有効である^{1)~3)}。

また、β-lactamase に対して極めて安定であり、尿中回収率も高いことから泌尿器科領域の感染症にすぐれた

効果が期待されるため、日本メルク 萬有株式会社より本剤の提供を受け、臨床検討を行ったのでその成績を報告する。

Imipenem/Cilastatin sodium の化学構造式は下記のとおりである (Fig. 1)。

I. 対 象

昭和 59 年 3 月から 7 月までの間に徳島大学医学部附属病院泌尿器科および阿南医師会中央病院泌尿器科に入院し、尿路または性器感染症を有していた 27 例を対象とした。

疾患の内訳は単純性尿路感染症 6 例 (膀胱炎 4、腎盂腎炎 2)、複雑性尿路感染症 19 例 (膀胱炎 6、腎盂腎炎 13)、急性前立腺炎 2 例の計 27 例で、複雑性尿路感染症の基礎疾患は前立腺肥大症 7 例、膀胱癌 4 例、神経因性膀胱 3 例、膀胱尿管逆流 2 例、前立腺癌、腎結石、膀胱

Table 1 Clinical result

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Effective rate (%)
Acute uncomplicated UTI	6	4	2		100
Chronic complicated UTI	19	7	8	4	79
Acute prostatitis	2	2			100
Total	27	13 (48%)	10 (37%)	4 (15%)	85

Table 2-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment		Pyuria**	Bacteriuria**			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose* (mg X /day)	Duration (day)		Species	Count (/ ml)	MIC*** (μ g/ml)	U.T.I.	Dr.		
1	67	M	C.C.C. Bladder tumor	—	4	250 X 2	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	—	Excellent	Moderate	—	
2	39	M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	4	250 X 2	5	++ +	α - <i>Streptococcus</i>	10 ⁴	—	Moderate	Moderate	—	
3	81	F	C.C.C. Bladder stone	—	4	250 X 2	5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	0.39	Moderate	Moderate	—	
4	74	M	C.C.C. B.P.H.	+	1	500 X 2	5	++ +	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	1.56	Moderate	Moderate	—	
5	74	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	4	500 X 2	5	+	<i>Serratia</i> sp. <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	1.56 0.1	Poor	Moderate	—	
6	76	M	C.C.C. Prostatic cancer	+	1	500 X 2	5	++ ++	<i>Serratia</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>P. rettgeri</i>	10 ⁶ 10 ⁵ 10 ⁷	1.56 0.78	Poor	Poor	—	
7	66	M	C.C.P. B.P.H.	+	1	250 X 2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	Excellent	Excellent	—	
8	70	M	C.C.P. B.P.H.	—	3	250 X 2	5	++ —	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	Excellent	Excellent	—	
9	29	F	C.C.P. V.U.R. Contracted kidney	—	3	250 X 2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—	
10	30	F	C.C.P. V.U.R.	—	3	250 X 2	5	++ —	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.39	Excellent	Excellent	—	
11	60	M	C.C.P. Ureteral tumor Bladder tumor	—	6	500 X 2	5	+	<i>Flavobacterium</i> sp. <i>Enterococcus</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.78	Excellent	Moderate	—	
12	76	F	C.C.P. Neurogenic bladder	+	5	500 X 2	5	++ —	<i>S. marcescens</i> <i>Proteus</i> sp.	10 ⁶ 10 ⁷	3.13 0.2	Excellent	Moderate	+	Diarrhea

Table 2-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment		Pyuria**	Bacteriuria**			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose* (mg×/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC*** (μg/ml)	U.T.I.	Dr.		
13	75	F	C.C.P. Renal stone	—	3	250×2	5	# ±	<i>E. faecalis</i> —	10 ⁶	1.56	Moderate	Moderate	—	
14	66	M	C.C.P. Bladder tumor Ileal conduit	—	3	500×2	12	# +	<i>E. faecalis</i> —	10 ⁵	—	Moderate	Moderate	—	
15	77	M	C.C.P. Bladder tumor	+	5	500×2	5	# +	<i>E. faecalis</i> <i>A. anitratus</i> <i>P. maltophilia</i> <i>A. anitratus</i> <i>P. maltophilia</i>	10 ⁶ 10 ⁶ <10 ³	1.56 0.2 >100 0.1 >100	Moderate	Moderate	—	GOT 22→75 GPT 13→53
16	80	M	C.C.P. B.P.H.	—	2	250×2	6	# #	<i>E. faecalis</i> —	10 ⁶	—	Moderate	Moderate	—	
17	80	M	C.C.P. B.P.H.	—	3	500×2	5	# #	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i> Y.L.O.	10 ⁵ 10 ⁴	0.2 100	Poor	Poor	—	
18	81	M	C.C.P. B.P.H.	+	5	250×2	5	+ #	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i> <i>K. oxytoca</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. maltophilia</i>	10 ⁷ 10 ⁴	0.2 0.2 0.39 >100	Poor	Moderate	—	
19	80	M	C.C.P. B.P.H.	+	5	500×2	5	# ±	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> —	10 ⁶	—	Moderate	Poor	+ (Diarrhea, Abdominal pain)	Drop out

* Dose of MK-0787 ** Before treatment *** 10⁶ cells/ml
After treatment

Table 2-2 Clinical summary of uncomplicated U.T.I. and acute prostatitis cases

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom**	Pyuria**	Bacteriuria**			Evaluation		Side effects	Remarks
				Dose *	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC*** (µg/ml)	U.T.I.	Dr.		
20	21	F	A.U.C.	250×2	5	# —	# +	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.2 —	Moderate	Excellent	—	
21	21	F	A.U.C.	250×2	5	# —	# —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁶ —	0.39 —	Excellent	Excellent	—	
22	73	F	A.U.C.	250×2	5	# —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	0.2 —	Excellent	Excellent	—	
23	26	F	A.U.C.	250×2	5	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.1 —	Excellent	Excellent	—	
24	76	F	A.U.P.	250×2	5	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.1 —	Excellent	Excellent	—	
25	71	F	A.U.P.	250×2	5	+ —	# ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.2 —	Moderate	Excellent	—	
26	39	M	Acute prostatitis	250×2	5	+ —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.2 —		Excellent	—	
27	49	M	Acute prostatitis	250×2	5	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.1 —		Excellent	—	

* Dose of MK-0787 ** Before treatment *** 10⁶ cells/ml
After treatment

Table 3 Overall clinical efficacy in acute uncomplicated U.T.I.

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-creased	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	4	2								6 (100%)
	Suppressed										(%)
	Unchanged										(%)
Efficacy on symptom		6 (100%)			(%)			(%)			Overall clinical efficacy 6/6 (100%)
Efficacy on pyuria		4 (67%)			2 (33%)			(%)			

Table 4 Overall clinical efficacy in complicated U.T.I.

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	7	4	3	14 (74%)
Decreased			1	1 (5%)
Replaced			3	3 (16%)
Unchanged			1	1 (5%)
Effect on pyuria	7 (37%)	4 (21%)	8 (42%)	Patient total 19
<div></div>	Excellent	7 (37%)		Overall effectiveness rate 15/19 (79%)
<div></div>	Moderate	8 (42%)		
<div></div>	Poor	4 (21%)		

Table 5 Overall clinical efficacy classified by the type of infection

Group		No. of Cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3	1	1	1	67 %
	2nd group (Post prostatectomy)	2		1	1	50 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	5	3	2		100 %
	4th group (Lower U.T.I.)	4	1	2	1	75 %
	Sub total	14 (74)	5	6	3	79 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4	1	2	1	75 %
	6th group (No catheter indwelt)	1	1			100 %
	Sub total	5 (26)	2	2	1	80 %
Total		19	7	8	4	79 %

Table 6 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	12	12 (100%)		
<i>E. faecalis</i>	5	5 (100%)		1
<i>S. marcescens</i>	2	2 (100%)		1
<i>Serratia</i> sp.	2	1 (50%)	1	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>	1	1		
<i>E. faecium</i>	1	1		
<i>Enterococcus</i>	1	1		
<i>a Streptococcus</i>	1	1		
<i>Proteus</i> sp.	1	1		
<i>E. cloacae</i>	1	1		
<i>C. freundii</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		1
<i>A. anitratus</i>	1		1	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1		
<i>P. maltophilia</i>	1		1	1
<i>P. rettgeri</i>				1
<i>K. oxytoca</i>				1
Y.L.O.				1
Total	34	31 (91%)	3	7

結石各1例であった。

年齢は21歳から81歳(平均61歳)までで、男子15例、女子12例であった。

II. 投 与 方 法

250 mg/250 mg または 500 mg/500 mg を 100 ml 生理食塩液に溶解し、朝夕2回点滴静注し、投与日数は5日間としたが、12日間継続投与の症例が1例あった。

III. 効果判定基準

総合臨床効果判定は尿路感染症にはUTI研究会の薬効評価基準に従い^{4),5)}、併せて主治医独自の判定も行い、性器感染症の2例は自覚症状と尿所見の推移により行った。

IV. 臨 床 成 績

1. 臨床効果 (Table 1, 2, 3, 4, 5)

27例中、著効13例(48%)、有効10例(37%)、無

効4例(15%)で有効率は85%であった。

疾患別有効率は、急性単純性膀胱炎では4例中、著効3例、有効1例で100%、急性単純性腎盂腎炎の2例は著効1例、有効1例で100%、慢性複雑性膀胱炎では6例中、著効1例、有効3例、無効2例で67%、慢性複雑性腎盂腎炎では13例中、著効6例、有効5例、無効2例で85%、急性前立腺炎の2例はともに著効で100%であった。

つぎに、慢性複雑性尿路感染症の疾患病態群別の有効率は単独感染群では14例中、著効5例、有効6例、無効3例で79%、混合感染群では5例中、著効2例、有効2例、無効1例で80%、両群を併せると79%であった。

2. 細菌学的効果 (Table 6)

27症例から延べ34株が分離され、このうち31株

Table 7-1 Laboratory findings

Case No.		RBC (10^4 , mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	S-GOT (0-40)	S-GPT (0-40)	Al-Pase (2.7-10)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	394	10.3	32.5	10,400	29	38	8.8	17	1.2
	A	390	10.0	31.3	6,600	31	45	9.6	20	1.3
2	B	509	16.1	47.0	5,300	13	17	17.9	13	0.7
	A	525	17.1	49.0	6,800	22	27	15.4	16	0.8
3	B	396	12.3	37.0	7,800	16	11	7.0	25	0.8
	A	363	12.1	34.0	7,300	18	11	6.1	16	0.7
4	B	332	9.8	32.0	4,900	14	13	9.8	66	1.7
	A	336	11.0	32.0	5,100	20	14	9.1	70	1.8
5	B	245	8.3	24.0	7,000	10	7	9.8	19	1.2
	A	242	8.1	23.0	5,400	15	6	11.3	20	0.9
6	B	333	10.7	32.0	5,600	11	5	5.1	35	1.1
	A	320	10.3	31.0	6,700	10	3	5.5	37	0.9
7	B	451	14.3	42.0	10,800	17	14	7.4	14	1.0
	A	405	13.2	37.0	5,900	10	12	7.8	11	0.9
8	B	368	11.3	33.0	5,300	18	10	11.0	23	1.1
	A	395	12.1	36.0	5,100	16	10	9.8	24	1.0
9	B	410	11.8	37.0	9,300	12	3	7.7	15	0.8
	A	399	11.8	35.0	6,200	16	6	8.0	12	1.0
10	B	432	12.9	39.0	11,200	10	7	4.3	12	1.0
	A	426	12.2	39.0	5,700	12	6	3.7	8	0.8
11	B	227	8.0	24.0	6,700	8	8	6.8	16	1.8
	A	222	8.0	23.0	4,400	10	9	5.7	14	2.0
12	B	337	10.1	30.0	9,700	17	13	7.8	20	0.7
	A	344	10.2	30.0	8,000	17	7	8.8	10	0.9
13	B	420	13.2	39.0	5,600	80	35	9.9	12	0.7
	A	385	12.2	35.0	4,400	62	27	7.9	11	0.7
14	B	385	12.1	37.4	18,100	9	24	8.5	34	1.5
	A	367	11.6	35.9	9,200	28	17	5.4	35	2.3
15	B	327	10.3	30.3	8,000	22	13	9.1	32	1.8
	A	348	11.2	32.2	8,400	75	53	8.3	34	1.6
16	B	367	11.3	34.3	18,100	22	39	9.1	16	1.1
	A	341	10.4	31.0	15,100	29	39	13.3	12	1.1
17	B	341	10.4	31.0	15,100	29	39	13.3	12	1.1
	A	344	10.3	30.6	18,000	18	11	12.8	17	1.2
18	B	408	12.5	37.2	6,900	24	10	7.3	18	1.0
	A	400	12.2	36.3	7,800	17	12	7.1	17	1.0
19	B	365	10.6	31.1	16,800	17	19	9.9	15	1.3
	A	375	10.7	32.1	11,300	27	32	9.3	16	1.3

Table 7-2 Laboratory findings

Case No.		RBC (10^4 , mm ³)	Hb (g dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	S-GOT (0-40)	S-GPT (0-40)	Al-Pase (2.7-10)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
20	B	463	9.7	30.0	5,500	17	18	7.1	13	0.7
	A	467	9.8	30.0	4,200	14	11	7.9	13	0.7
21	B	436	12.9	38.0	13,100	7	6	11.0	11	0.7
	A	450	12.1	36.0	6,500	8	3	11.2	8	0.7
22	B	373	11.8	34.0	4,900	21	18	7.3	16	1.3
	A	361	10.8	33.0	4,400	16	10	5.7	18	1.3
23	B	446	12.0	35.0	7,100	10	13	6.4	8	0.6
	A	472	13.2	38.0	4,200	14	13	5.7	8	0.7
24	B	424	13.8	40.0	6,000	19	18	7.8	17	0.8
	A	369	12.3	35.0	4,400	12	10	5.9	14	0.7
25	B	418	12.3	35.0	7,600	13	15	8.3	14	0.7
	A	402	11.9	33.0	5,800	16	13	8.8	12	0.7
26	B	436	14.2	41.0	11,800	7	12	9.0	14	1.0
	A	419	13.1	40.0	4,700	15	11	5.8	10	0.9
27	B	504	14.1	44.0	6,300	15	10	8.3	20	1.0
	A	508	14.6	44.0	6,500	18	21	8.1	14	1.1

B : Before treatment

A : After treatment

(91%) が消失し、存続したものはわずか3株(9%)であった。

主な菌種についてみると、*E. coli* 12 株、*E. faecalis* 5 株はすべて消失、*Serratia* sp. は4株中、3株が消失した。

存続した3株は *Serratia* sp., *A. anitratus*, *P. maltophilia* であった。

また、本剤投与終了後に新たに出現した菌は7菌種(各1株)であった。

3. 副作用 (Table 7)

副作用は、2例に下痢、腹痛の消化器症状、1例に S-GOT (22→75)、S-GPT (13→53) の上昇がみられたが、いずれも本剤の治験を途中で中止することにはなかった。

V. 考 按

従来のペニシリンおよび、セファロスポリン系抗生物質とは基本的に化学構造を異にするカルバペネム系抗生物質 thienamycin は安定性の問題などで実用化されるに至らなかったが、米国メルク社研究所の精力的な努力によって安定性ならびに抗菌力のすぐれた imipenem/cilastatin sodium が創製され臨床の場に登場した。

本剤は、従来の β -ラクタム系抗生物質では、いまひとつ力がおよばなかった泌尿器領域の難治性感染症に対

する有用性が当初から大いに期待されていた。

臨床効果をみても、急性単純性尿路感染症、急性前立腺炎における100%の有効率は当然であるが、慢性複雑性尿路感染症においても19例中、著効7例、有効8例、無効4例で79%の高い有効率が得られており、著効率37%の成績は本剤の臨床的な切れ味の良さを物語っている。

このことは、UTI 疾患病態群別の効果をもみても、各種の抗生物質に対して抵抗を示す留置カテーテル症例や、混合感染症例の第1・5・6群においても8例中、著効3例、有効3例、無効2例で75%と極めて高い有効率から裏付けられた。

細菌学的効果は、全27症例から34株が分離され、このうち31株(91%)が消失し、存続したものはわずか3株(*Serratia* sp., *A. anitratus*, *P. maltophilia*)であった。

菌種別では *E. faecalis* 5株すべてが消失したことが注目されたが、本剤の特徴でもある *P. aeruginosa* 症例に対する効果を本治験で経験することができなかったの、今後の検討を期している。

副作用では2例に消化器症状が出現した。これらの症例はいずれも1回500mg/500mg投与例で、76歳、80歳の高齢者であったが、大事に至らず本剤の投与を中止

することはなかった。また1例にS-GOT, S-GPTの軽度上昇を認め、本症例は治験終了後退院したため、当科でfollow upすることはできなかったが、1か月後、近医での検査値は正常であったという。

以上、泌尿器科領域におけるimipenem/cilastatin sodiumの有効性、安全性、有用性が確認されたが、imipenemのrenal dipeptidaseによる代謝、腎毒性に対して、阻害剤のcilastatin sodiumを併用したnew typeの配合抗生物質であるため、今後更に長期投与における安全性の確認も必要であると考ええる。

文 献

- 1) 第32回西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) 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
- 3) KESADO, T.; K. WATANABE, Y. ASAHI, M. ISO-NO & K. Ueno: Susceptibilities of anaerobic bacteria to *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) and to other antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 21: 1016~1022, 1982
- 4) 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症)薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 5) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症)薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980

CLINICAL STUDIES OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN URINARY TRACT INFECTIONS AND UROGENITAL INFECTIONS

NOBUO FUJIMURA, KENZO UEMA, MOTOAKI ODACHI and KAZUO KUROKAWA
Department of urology, School of Medicine, The University of Tokushima

ISAO OGAWA
Department of Urology, Anan Hospital
(Director: Prof. KAZUO KUROKAWA)

Patients with urinary tract infections or urogenital infections, were treated for 5 days with imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) in a daily dose of 500mg/500mg or 1000mg/1000mg by intravenous drip infusion.

1) Overall clinical efficacy was excellent in 5 and good in 1 out of 6 patients with uncomplicated urinary tract infections, with an efficacy rate of 100%.

Efficacy in 19 patients with complicated urinary tract infections was excellent in 7 patients, good in 8 and poor in 4, with an efficacy rate of 79%.

The response in 2 patients with acute prostatitis was excellent, and the efficacy rate was 100%.

2) In terms of bacteriological effects, 31 isolated (91%) were eradicated and 3 (9%) persisted.

3) Adverse effects were observed in 3 patients; diarrhea in 1, diarrhea and abdominal pain in 1 and elevation of S-GOT and S-GPT in 1.