

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、腎孟腎炎 2)、複雑性尿路感染症 19 例 (膀胱炎 6、腎孟腎炎 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 Dose* (mg x/day)	Duration (day)	Pyuria**		Bacteruria**		Evaluation		Side effects	Remarks
								Species	Count (/ml)	MIC*** (μ g/ml)	U.T.I.	Dr.			
1	67	M	C.C.C. Bladder tumor	—	—	4	250×2	5	#	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	—	—	Excellent	Moderate	—
2	39	M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	—	4	250×2	5	#	<i>α</i> - <i>Streptococcus</i> 10 ⁴	—	—	Moderate	Moderate	—
3	81	F	C.C.C. Bladder stone	—	—	4	250×2	5	+	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁶	0.39	—	Moderate	Moderate	—
4	74	M	C.C.C. B.P.H. (Urethra)	+	1	500×2	5	+	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵	1.56	—	Moderate	Moderate	—	
5	74	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	—	4	500×2	5	#	<i>Serratia</i> sp. 10 ⁷	1.56	—	Moderate	Moderate	—
6	76	M	C.C.C. Prostatic cancer (Cystostomy)	+	1	500×2	5	#	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	0.1	Poor	Moderate	Moderate	—	
7	66	M	C.C.P. B.P.H. (Urethra)	+	1	250×2	5	#	<i>Serratia</i> sp. <i>P. rettgeri</i> 10 ⁵	1.56	—	Poor	Poor	—	
8	70	M	C.C.P. B.P.H.	—	3	250×2	5	#	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0.1	—	Excellent	Excellent	—	
9	29	F	C.C.P. V.U.R. Contracted kidney	—	3	250×2	5	#	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0.2	—	Excellent	Excellent	—	
10	30	F	C.C.P. V.U.R.	—	3	250×2	5	#	<i>E. coli</i> 10 ⁶	0.39	—	Excellent	Excellent	—	
11	60	M	C.C.P. Ureteral tumor Bladder tumor	—	6	500×2	5	+	<i>Flavobacterium</i> sp. <i>Enterococcus</i> 10 ⁷	0.78	—	Excellent	Moderate	—	
12	76	F	C.C.P. Neurogenic bladder (Urethra)	+	5	500×2	5	#	<i>S. marcescens</i> 10 ⁹	3.13	—	Excellent	Moderate	+	
								—	<i>Proteus</i> sp. 10 ⁷	0.2	—			Diarrhea	

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment		Bacteriuria**			Evaluation		Side effects	Remarks	
						Dose* (mg × day)	Duration (day)	Pyuria**	Species	Count (/ ml)	MIC*** (μg/ml)	U.T.I.	Dr.		
13	75	F	C.C.P.	—		3	250×2	5	#+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	1.56	Moderate	Moderate	—
14	66	M	Renal stone	C.C.P.	—	3	500×2	12	#+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	—	Moderate	Moderate	—
15	77	M	Bladder tumor	Bladder tumor	—	5	500×2	5	#+	<i>E. faecalis</i> <i>A. anitratus</i> <i>P. maltophilia</i>	10 ⁶	0.2 0.1 >100 >100	Moderate	Moderate	GOT 22-75 GPT 13-53
16	80	M	(Urethra)	C.C.P.	—	2	250×2	6	#+	<i>E. faecalis</i> <i>P. maltophilia</i>	10 ⁶	—	Moderate	Moderate	—
17	80	M	B.P.H.	B.P.H.	—	3	500×2	5	#+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	—	Moderate	Moderate	—
18	81	M	(Urethra)	C.C.P.	—	5	250×2	5	#+	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i> Y.L.O.	10 ⁵ 10 ⁴ —	0.2 100	Poor	Poor	—
19	80	M	(Urethra)	C.C.P.	—	5	500×2	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 0.39 >100	0.2 — —	Poor	Moderate	—
				B.P.H.										+(Diarrhea, Abdominal pain) Poor	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		Pyuria**	Symptom**	Bacteriuria**			Evaluation	Side effects	Remarks
				Dose *	(mg x /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	Excellent	-
27	49	M	Acute prostatitis	250×2	5	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	Excellent	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	Decreased	Uncreased	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
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
Excellent	7 (37%)			Overall effectiveness rate 15/19 (79%)
Moderate	8 (42%)			
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	67 %
	2nd group (Post prostatectomy)	2		1	50 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	5	3	2	100 %
	4th group (Lower U.T.I.)	4	1	2	75 %
	Sub total	14 (74)	5	6	79 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4	1	2	75 %
	6th group (No catheter indwelt)	1	1		100 %
	Sub total	5 (26)	2	2	80 %
Total		19	7	8	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>α 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 ⁶ 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 ($10^4/\text{mm}^3$)	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、いずれも本剤の治療を途中で中止することはなかった。

V. 考 按

従来のペニシリンおよび、セファロスボ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 疾患病態別の効果をみても、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療で経験することができなかったので、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 500 mg/500 mg 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. ISONO & 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

ISAQ 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.