

複雑性尿路感染症に対する imipenem/cilastatin sodium 筋注用の基礎的・臨床的検討

伊藤 康久・山田伸一郎・米田 尚生・斉藤 昭弘
兼松 稔・坂 義人・河田 幸道

岐阜大学医学部泌尿器科学教室*

玉 木 正 義・前 田 真 一
トヨタ記念病院泌尿器科

永 井 司・武 田 明 久
高山赤十字病院泌尿器科

斉 藤 功
東京共済病院泌尿器科

西 村 洋 司
三井記念病院泌尿器科

(平成3年7月22日受付・平成3年8月23日受理)

カルバペネム系抗生剤である imipenem/cilastatin sodium 筋注用について尿路感染症に対する有用性を基礎的、臨床的に検討し以下の結論を得た。

1. 複雑性尿路感染症由来の *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* の8菌種に対する imipenem の抗菌力を, piperacillin, cefmetazole, ceftazidime (CAZ), gentamicin, ofloxacin を対照薬として比較した。Imipenem は *E. coli* に対して CAZ と同等であった以外は, 対照薬より優れていた。

2. 複雑性尿路感染症を対象に本剤 250 mg/250 mg または 500 mg/500 mg を1日2回, 5日間投与しその有効性と安全性を検討した。UTI 薬効評価基準に合致する25例の総合臨床効果は, 著効6例, 有効13例, 無効6例で有効率は76%であった。自他覚的副作用はみられなかったが, 臨床検査値の異常は GOT および GPT の上昇が2例に, 好中球の減少およびリンパ球の増加が1例に認められた。

Imipenem/cilastatin sodium 筋注用は複雑性尿路感染症の治療に有用かつ安全な薬剤と考えられた。

Key words: imipenem/cilastatin sodium 筋注用, 複雑性尿路感染症

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) 点滴用はその優れた抗菌活性により, 複雑性尿路感染症の治療に広く用いられている。今回我々は IPM/CS 筋注用の複雑性尿路感染症に対する有用性を検討するとともに, 複雑性尿路感染症由来の細菌に対する imipenem (IPM) の抗菌力を検討した。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

臨床分離株として1990年1月から1990年8月までの間に複雑性尿路感染症患者から分離された *Enterococcus faecalis* 25株, *Escherichia coli* 41株, *Pseudomonas aeruginosa* 27株と1989年1月から1990年8月までの間に複雑性尿路感染症患者から分離された *Staphylococcus aureus* 29株, *Staphylococcus epidermidis* 27株, *Citrobacter freundii* 37株, *Klebsiella pneumoniae* 32株, *Enterobacter clo-*

* 岐阜市司町 40

Table 1-1. Antibacterial activity of imipenem against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Compound	MIC ($\mu\text{g/ml}$) [*]		
		Range	MIC 50%	MIC 90%
<i>S. aureus</i> (17) (MSSA)	imipenem	$\leq 0.05 - 0.78$	≤ 0.05	0.2
	piperacillin	0.78 - 25	3.13	12.5
	cefmetazole	0.78 - 100 <	1.56	1.56
	ceftazidime	3.13 - 100 <	12.5	25
	gentamicin	0.1 - 100 <	0.78	25
	ofloxacin	0.2 - 12.5	0.39	3.13
<i>S. aureus</i> (12) (MRSA)	imipenem	$\leq 0.05 - 100$	50	100
	piperacillin	6.25 - 100 <	100 <	100 <
	cefmetazole	0.78 - 100 <	50	100
	ceftazidime	12.5 - 100 <	100 <	100 <
	gentamicin	0.39 - 100 <	50	100 <
	ofloxacin	0.39 - 100	12.5	50
<i>S. epidermidis</i> (27)	imipenem	$\leq 0.05 - 100$	0.1	3.13
	piperacillin	0.1 - 100 <	3.13	25
	cefmetazole	0.2 - 100 <	3.13	12.5
	ceftazidime	0.1 - 100 <	12.5	50
	gentamicin	$\leq 0.05 - 100 <$	12.5	100 <
	ofloxacin	0.1 - 50	0.39	25
<i>E. faecalis</i> (25)	imipenem	0.2 - 100 <	1.56	50
	piperacillin	0.78 - 100 <	3.13	100
	cefmetazole	6.25 - 100 <	100 <	100 <
	ceftazidime	50 - 100 <	100 <	100 <
	gentamicin	6.25 - 100 <	25	100 <
	ofloxacin	1.56 - 100	6.25	50
<i>E. coli</i> (41)	imipenem	$\leq 0.05 - 0.78$	0.2	0.39
	piperacillin	0.39 - 100 <	1.56	25
	cefmetazole	0.2 - 100	0.78	1.56
	ceftazidime	$\leq 0.05 - 1.56$	0.1	0.39
	gentamicin	0.39 - 12.5	0.78	3.13
	ofloxacin	$\leq 0.05 - 100$	0.1	3.13
<i>C. freundii</i> (37)	imipenem	0.1 - 1.56	0.39	0.78
	piperacillin	0.78 - 100 <	25	100 <
	cefmetazole	0.78 - 100 <	100	100 <
	ceftazidime	0.2 - 100 <	1.56	100 <
	gentamicin	0.1 - 100 <	0.78	12.5
	ofloxacin	$\leq 0.05 - 100 <$	12.5	100
<i>K. pneumoniae</i> (32)	imipenem	$\leq 0.05 - 1.56$	0.2	0.39
	piperacillin	0.78 - 100 <	6.25	100
	cefmetazole	0.39 - 100 <	0.78	1.56
	ceftazidime	$\leq 0.05 - 100$	0.2	0.78
	gentamicin	0.2 - 6.25	0.78	1.56
	ofloxacin	$\leq 0.05 - 25$	0.2	12.5

^{*}10⁶CFU/ml

Table 1-2. Antibacterial activity of imipenem against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Compound	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*		
		Range	MIC 50%	MIC 90%
<i>E. cloacae</i> (16)	imipenem	0.1 - 1.56	0.2	1.56
	piperacillin	0.78-100<	3.13	100<
	cefmetazole	0.78-100<	100<	100<
	ceftazidime	0.1-100<	0.39	100<
	gentamicin	0.2-100<	0.39	6.25
	ofloxacin	≤ 0.05 -100<	0.1	25
<i>P. aeruginosa</i> (27)	imipenem	0.78-100<	3.13	12.5
	piperacillin	6.25-100<	25	100<
	cefmetazole	100<	100<	100<
	ceftazidime	1.56-100<	6.25	50
	gentamicin	0.78-100<	3.13	25
	ofloxacin	0.78-100<	12.5	100<

* 10^6 CFU/ml

cae 16 株の 234 株について IPM (万有製薬), piperacillin (PIPC, 富山化学), cefmetazole (CMZ, 三共), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), gentamicin (GM, 日本シェーリング), ofloxacin (OFLX, 第一製薬) の 6 薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法¹⁾ に従って行った。菌株の前培養には Muller-Hinton broth (BBL) を、寒天培地には Muller-Hinton II agar (BBL) を用い、接種菌量は 10^6 CFU/ml とした。

2. 臨床的検討

1990 年 4 月から 12 月の間に岐阜大学医学部附属病院泌尿器科, トヨタ記念病院泌尿器科, 高山赤十字病院泌尿器科, 東京共済病院泌尿器科および三井記念病院泌尿器科の 5 施設の入院患者で, 本研究参加の同意を得られ本剤を投与した複雑性尿路感染症 35 例のうち 80 歳以上の 2 症例を除外した 33 例を対象に, 本剤の臨床効果と安全性の検討を行った。疾患の内訳は慢性複雑性腎盂腎炎 18 例と慢性複雑性膀胱炎 15 例で, 薬剤の投与量は 500 mg/500 mg が 3 例, 250 mg/250 mg が 30 例で, 投与期間はいずれの症例も 5 日間であった。

臨床効果は, 自他覚的症狀や尿所見の推移を勘案した主治医による判定と, UTI 薬効評価基準²⁾ に合致した症例では同基準による判定もあわせて行った。

II. 結 果

1. 基礎的検討

複雑性尿路感染症より分離された各種菌種毎の MIC range, MIC₅₀ および MIC₉₀ の一覧を Table 1 に示した。

(1) グラム陽性球菌

S. aureus のうちメチシリンに対する MIC 値が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株をメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA), 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 未満の株をメチシリン感性株 (MSSA) とすると, MRSA に対する IPM の MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下から 100 $\mu\text{g/ml}$ までの広い範囲に分布したが, MIC₅₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$ と他の薬剤と同様に耐性株が多数みられた。一方, MSSA に対する IPM の MIC₅₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下, MIC₉₀ は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と対照薬に比し最も優れた値であった。

S. epidermidis に対する IPM の MIC₅₀ は 0.1 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ といずれも対照薬より優れた値であった。

E. faecalis に対する IPM の MIC₅₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と対照菌に比し最も優れていたが, MIC₉₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$ と耐性株もみられた。

(2) グラム陰性桿菌

E. coli に対する MIC は各薬剤とも優れていたが, 中でも IPM と CAZ は MIC₉₀ が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示した。

C. freundii に対する IPM の MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており, PIPC, CMZ, CAZ, OFLX のように 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株はみられなかった。

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with intramuscular imipenem cilastatin sodium

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			Underlying condition	BPH (postop.)			dose (mg × /day)	duration (days)		species	count	MIC (µg/ml)	UTI	Dr.		
1	62	M	CCC		-	G-2	250 × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	1.56	excellent	good	-	GOT* (17→36IU) GPT* (21→35IU)
			BPH (postop.)	-					0							
2	63	M	CCC		-	G-4	250 × 2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	1.56	excellent	good	-	-
			BPH	-					<10 ³							
3	77	M	CCP		-	G-5	250 × 2	5	+	<i>E. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	>100 >100	moderate	good	-	-
			lit-ureter stone	(kidney)					±							
4	78	M	CCP		-	G-4	250 × 2	5	±	<i>X. maltophilia</i>	10 ³	100	good	good	-	-
			bladder tumor (postop.)						±							
5	57	M	CCC		-	G-4	250 × 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	moderate	good	-	GOT* (20→44IU) GPT* (16→73IU)
			BPH						±							

*Before treatment

After treatment

**UTI: Criteria proposed by the UTI Committee

Dr.: Dr's evaluation

CCC: Chronic complicated cystitis

BPH: benign prostatic hypertrophy

CCP: Chronic complicated pyelonephritis

Table 2-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with intramuscular imipenem/cilastatin sodium

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			Underlying condition				dose (mg × /day)	duration (days)		species	count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
6	21	M	CCP		-	G-3	250 × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	1.56	moderate	good	-	-
			rt-hydronephrosis													
7	47	M	CCP		-		250 × 2	5	+++	<i>S. simulans</i> <i>E. faecium</i>	10 ³	0.1 > 100		good	-	-
			lt-kidney stone ESWL													
8	49	F	CCP		-		250 × 2	5	++	-	0			good	-	-
			lt-ureter stone ESWL													
9	51	M	CCP		-		250 × 2	5	++	-	0			fair	-	-
			rt-ureter stone ESWL													
10	72	M	CCP		-	G-6	250 × 2	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	1.56 25	excellent	excellent	-	-
			rt-ureteral stenosis, bladder tumor (postop.)													

*Before treatment **UTI: Criteria proposed by the UTI Committee

After treatment Dr.: Dr's evaluation

CCC: Chronic complicated cystitis

BPH: benign prostatic hypertrophy

VUR: vesico-ureteral reflux

CCP: Chronic complicated pyelonephritis

ESWL: extracorporeal shock wave lithotripsy

Table 2-3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with intramuscular imipenem/cilastatin sodium

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose (mg ^x / day)	duration (days)		species	count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
11	60	F	CCP	-	G-3	250 × 2	5	++	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	10 ⁷	1.56	moderate	good	-	-
			rt-kidney stone ESWL					-							
12	57	M	CCP	-	G-6	250 × 2	5	++	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁷	0.39 12.5	poor	good	-	-
			rt-kidney stone ESWL					-							
13	40	F	CCP	-	G-3	250 × 2	5	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	0.1	moderate	good	-	Neutro. ↓ (88→37%) Lympho. ↑ (4→49%)
			rt-kidney stone ESWL					-							
14	74	M	CCC	-	G-6	250 × 2	5	+	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁷	0.1 25	poor	poor	-	-
			BPH (postop.)					-							
15	32	F	CCP	-	G-3	250 × 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	excellent	excellent	-	-
			lt-kidney stone ESWL					-							

*Before treatment **UTI: Criteria proposed by the UTI Committee

After treatment Dr.: Dr's evaluation

CCC: Chronic complicated cystitis BPH: benign prostatic hypertrophy

CCP: Chronic complicated pyelonephritis ESWL: extracorporeal shock wave lithotripsy

Table 2-4. Clinical summary of complicated UTI patients treated with intramuscular imipenem/cilastatin sodium

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose (mg × /day)	duration (days)		species	count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
16	54	M	CCP	-		250 × 2	5	+	-	0		good	-	-	
			ureter stone ESWL					-	0						
17	65	M	CCC	-	G-4	250 × 2	5	++	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	0.2	moderate	good	-	-
			prostatic cancer (postop.)					-	0						
18	61	M	CCC	-	G-6	250 × 2	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁴	50 >100	moderate	good	-	-
			BPH (postop.)					-	0						
19	76	M	CCC	-	G-6	250 × 2	5	+	<i>C. freundii</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁴	1.56 0.39 >100	poor	good	-	-
			BPH (postop.)					-	10 ³	>100 >100					
20	65	F	CCC	-	G-4	250 × 2	5	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	0.2	excellent	excellent	-	-
			stress incontinence (postop.)					-	0						

*Before treatment **UTI: Criteria proposed by the UTI Committee

After treatment Dr.: Dr's evaluation

CCC: Chronic complicated cystitis BPH: benign prostatic hypertrophy

CCP: Chronic complicated pyelonephritis ESWL: extracorporeal shock wave lithotripsy

Table 2-5. Clinical summary of complicated UTI patients treated with intramuscular imipenem/cilastatin sodium

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose (mg × /day)	duration (days)		species	count	MIC (µg/ml)	UTI	Dr.		
21	75	M	CCC	-	G-4	250 × 2	5	++	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	0.39	moderate	good	-	-
			±					0							
22	36	M	CCP	-	G-5	250 × 2	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ²	3.13	good	-	-	-
			±					10 ³							
23	79	F	CCC	+	G-5	250 × 2	5	++	<i>E. cloacae</i> <i>A. denitrificans</i> subsp. <i>xylosoxidans</i>	10 ⁷	0.78 25	poor	-	-	-
			+					NF-GNR							
24	76	M	CCC	+	G-5	250 × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxytoca</i>	10 ⁵	12.5 0.1	moderate	good	-	-
			+					YLO							
25	74	M	CCC	+	G-5	250 × 2	5	++	<i>C. albicans</i>	10 ⁵			good	-	-
			+					<i>C. albicans</i>							

*Before treatment **UTI: Criteria proposed by the UTI Committee

After treatment Dr.: Dr's evaluation

CCC: Chronic complicated cystitis BPH: benign prostatic hypertrophy

CCP: Chronic complicated pyelonephritis ESWL: extracorporeal shock wave lithotripsy

Table 2-6. Clinical summary of complicated UTI patients treated with intramuscular imipenem/cilastatin sodium

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			Underlying condition	neurogenic bladder			dose (mg × /day)	duration (days)		species	count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
26	76	F	CCC	neurogenic bladder	-	G-4	500 × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	1.56	moderate	good	-	-
										+	-	0				
27	62	M	CCC	neurogenic bladder	+	G-5	500 × 2	5	+	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	0.39 1.56	excellent	excellent	-	-
										-	-	0				
28	73	F	CCC	neurogenic bladder	+	G-1	500 × 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	moderate	good	-	-
										±	YLO	10 ⁴				
29	49	F	CCP	lt-kidney stone	-	G-3	250 × 2	5	++	<i>S. pyogenes</i>	10 ⁴		moderate	fair	-	-
										++	-	0				
30	73	M	CCP		-	G-3	250 × 2	5	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	>100			-	-
			blt-VUR BPH (postop.)							++	<i>S. aureus</i>	10 ³	>100	poor	poor	-

*Before treatment

After treatment

**UTI: Criteria proposed by the UTI Committee

Dr.: Dr's evaluation

CCC: Chronic complicated cystitis

BPH: benign prostatic hypertrophy

VUR: vesico-ureteral reflux

CCP: Chronic complicated pyelonephritis

Table 2-7. Clinical summary of complicated UTI patients treated with intramuscular imipenem/cilastatin sodium

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose (mg × /day)	duration (days)		species	count	MIC /µg ml	UTI	Dr.		
31	50	F	CCP	-		250 × 2	5	±	<i>E. faecalis</i>	10 ³	1.56		unknown	-	
			+					0							
32	72	F	CCP	-	G-3	250 × 2	5	++	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	10 ⁶	0.2	moderate	good	-	
			+					0							
33	58	F	CCP	-	G-3	250 × 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2	poor	good	-	
			+					10 ³							

*Before treatment

After treatment

**UTI: Criteria proposed by the UTI Committee

Dr.: Dr's evaluation

CCP: Chronic complicated pyelonephritis ESWL: extracorporeal shock wave lithotripsy

K. pneumoniae に対しては PIPC を除いていずれの薬剤も優れた MIC を示したが、IPM は MIC₉₀ が 0.39 µg/ml と対照薬に比し優れた値であった。

E. cloacae に対する IPM の MIC 分布は 0.1 µg/ml から 1.56 µg/ml と対照薬に比し優れた値であった。

P. aeruginosa に対する IPM の MIC 分布のピークは 1.56 µg/ml で CAZ, GM のピークである 3.13

µg/ml より優れ、MIC₉₀ も CAZ, GM より優れていた。しかし、IPM に対する MIC が 100 µg/ml を越える高度耐性株も 2 株存在した。

以上の結果より、IPM は MRSA を除くグラム陽性球菌や緑膿菌を含むグラム陰性桿菌全般に優れた抗菌力を示すと考えられた。

2. 臨床的検討

投与症例の一覧を Table 2 に示す。症例 4, 7, 8, 9,

Table 3. Overall clinical efficacy of intramuscular imipenem/cilastatin sodium in complicated UTI

250 mg×2/day, 5 days treatment (n=22)

500 mg×2/day, 5 days treatment (n= 3)

Pyuria Bacteria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy in bacteriuria
	Eliminated	6	3	8
Decreased				(%)
Replaced	1	1	4	6 (24%)
Unchanged	1		1	2 (8%)
Efficacy in pyuria	8 (32%)	4 (16%)	13 (25%)	Patient total 25
 Excellent	6 (24%)		Overall efficacy rate 19/25 (76%)	
 Moderate	13			
 Poor (including failure)	6			

Table 4. Overall clinical efficacy of intramuscular imipenem/cilastatin sodium classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1 (4%)		1		100%
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (4%)	1			100%
	group 3 (upper UTI)	8 (32%)	1	5	2	75%
	group 4 (lower UTI)	6 (24%)	2	4		100%
	sub total	16 (64%)	4	10	2	88%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	4 (16%)	1	2	1	75%
	group 6 (no indwelling catheter)	5 (20%)	1	1	3	40%
	sub total	9 (36%)	2	3	4	56%
Total		25 (100%)	6	13	6	76%

16, 22, 31 は投与前菌陰性または投与前菌数不足のため、症例 25 は真菌感染症であったため UTI 薬効評価基準に合致した症例は 25 例であった。まず主治医による臨床効果の判定では不明 1 例を除いた 32 例中、著効 4 例、有効 23 例、やや有効 2 例、無効 3 例、著効・有効を合わせた有効率は 84% であった。また疾患別の有効率は、慢性複雑性膀胱炎 87% (13 例/15 例)、慢性複雑性腎盂腎炎 82% (14 例/17 例) であった。

UTI 薬効評価基準判定では著効 6 例、有効 13 例、無効 6 例で、総合有効率は 76% であった (Table 3)。

疾患病態群別の有効率は、単数菌感染 16 例では 88%、複数菌感染 9 例では 56% と単数菌感染に対する効果が優れていたが、カテーテルの有無別にみると、留置症例の有効率が 80% と非留置例の 75% より優れた結果であった (Table 4)。

細菌学的効果は、投与前に分離された 14 菌種 35 株中 33 株が消失し、消失率は 94% であった (Table 5)。

細菌学的効果と MIC との関係では、12.5 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した *Enterococcus faecium* 2 株が残存した以外は、すべて消失した (Table 6)。投与後の出現菌は 9 例から YLO 3 株, *S. aureus* 2 株, NF - GNR 2 株, *Staphylococcus simulans* 1 株, *P. aeruginosa* 1 株がみられた (Table

7)。

本剤を投与した 33 例に自他覚的副作用は認められなかったが、臨床検査値の異常は 7 例 11 件にみられた (Table 8)。このうち本剤によると思われる臨床検査値の異常は、GOT および GPT の上昇が 2 例 (1 例は GOT 17 \rightarrow 36 IU/l, GPT 21 \rightarrow 35 IU/l, 他の 1 例は GOT 20 \rightarrow 44 IU/l, GPT 16 \rightarrow 73 IU/l) に、好中球の減少 (88 \rightarrow 37%) およびリンパ球の増加 (4 \rightarrow 49%) が 1 例に認められた。なお、80 歳以上の 2 例では、自他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常は認められなかった。

III. 考 察

IPM はグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を有しており、第 3 世代セフェム剤でも抗菌力が不十分とされる *P. aeruginosa* や従来のセフェム系抗生剤に抵抗性を示す *E. faecalis* に対しても優れた抗菌力を有することが特徴である³⁾。また IPM は MRSA の penicillin binding protein m 2 に親和性が高いため MRSA に抗菌力を示すとされる⁴⁾。複雑性尿路感染症由来株に対する MIC の検討でも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は MRSA の 4 株 (33%) を除き *S. epidermidis* 1 株 (4%), *E. faecalis* 2 株 (8%) と *P. aeruginosa* 2 株 (7%) にみられたのみで、*E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, MSSA に対してはいずれも 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり耐性株はみられなかった。

Table 5. Bacteriological response to intramuscular imipenem/cilastatin sodium in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	2	2 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	4	4 (100%)	
<i>S. pyogenes</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecium</i>	4	2 (50%)	2
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	2	2 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	4	4 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	6	6 (100%)	
<i>A. calcoaceticus</i>	3	3 (100%)	
<i>A. denitrificans</i> subsp. <i>xylosoxidans</i>	1	1 (100%)	
Total	35	33 (94%)	2

*Regardless of bacterial count

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to intramuscular imipenem/cilastatin sodium treatment in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size: 10^6CFU/ml	Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. aureus</i>	1/1										1/1		2/2
<i>S. epidermidis</i>							1/1	1/1			2/2		4/4
<i>S. pyogenes</i>												1/1	1/1
<i>E. faecalis</i>			1/1										1/1
<i>E. faecium</i>						0/1	1/1				1/2		2/4
<i>E. coli</i>	4/4												4/4
<i>C. freundii</i>			1/1										1/1
<i>K. oxyloca</i>	1/1												1/1
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	1/1		1/1										2/2
<i>E. cloacae</i>	3/3	1/1											4/4
<i>P. mirabilis</i>	1/1												1/1
<i>P. aeruginosa</i>			5/5			1/1							6/6
<i>A. calcoaceticus</i>	3/3												3/3
<i>A. denitrificans</i> subsp. <i>xylosoxidans</i>							1/1						1/1
Total (%)	14/14 (100%)	1/1 (100%)	8/8 (100%)			1/2 (50%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)			4/5 (80%)	1/1 (100%)	33/35 (94%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 7. Strains*appearing after intramuscular imipenem/cilastatin sodium treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. aureus</i>	2 (22%)
<i>S. simulans</i>	1 (11%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (11%)
NF-GNR	2 (22%)
YLO	3 (33%)
Total	9 (100%)

*Regardless of bacterial count

これらの抗菌力の成績は臨床効果の成績にも反映し、*E. faecium* 4株中2株が存続したが、残りの*P. aeruginosa* 6株を含む33株は全株消失した。

主治医判定では本剤250 mg/250 mg (30例) もしくは500 mg/500 mg (3例) 1日2回投与で複雑性膀胱炎に対し著効2例、有効11例、無効2例で有効率は87%、複雑性腎盂腎炎に対しては著効2例、有効12例、やや有効2例、無効1例で有効率は82%であった。UTI薬効評価基準による判定でも複雑性膀胱炎に対しては著効4例、有効7例、無効3例で有効率は79%、複雑性腎盂腎炎に対しても著効2例、有効6例、無効3例で有効率は73%であり、両者をあわせた総合有効率は76%であった。今回の1回投与量が主に250 mg/250 mgであったことを考えれば優れた成績であり、IPM/CS点滴静注用の全国集計⁵⁾における250 mg/250 mgの総合有効率74%、500 mg/500 mgの総合有効率80%とほぼ同じであった。

IPMの体内動態は、筋注では点滴静注に比し C_{\max} が少し低下するものの $T_{1/2}$ は延長し、10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の尿中濃度持続時間も250 mg/250 mg筋注、500 mg/500 mg筋注でそれぞれ10~12、12~15時間と500 mg/500 mg点滴静注の6~8時間に比べて著しく延長するという⁶⁾。このことから本剤は尿路感染

Table 8. Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Aggravated (relation to the drug)							Unchanged	Improved		
		definite	probable	possible	sub-total	probably not	definitely not	sub-total				
RBC	33 (100%)								31 (94%)	2 (6%)		
Hb	33 (100%)								31 (94%)	2 (6%)		
Ht	33 (100%)								31 (94%)	2 (6%)		
WBC	33 (100%)							1	1 (3%)	22 (67%)	10 (30%)	
Baso.	28 (100%)								1	1 (4%)	26 (93%)	1 (4%)
Eosino.	28 (100%)										28 (100%)	
Neutro.	28 (100%)			1	1 (4%)						18 (64%)	9 (32%)
Lympho.	28 (100%)			1	1 (4%)						19 (68%)	8 (29%)
Mono.	28 (100%)								1	1 (4%)	26 (93%)	1 (4%)
Platelets	33 (100%)						1			1 (3%)	29 (88%)	3 (9%)
GOT	33 (100%)		1	1	2 (6%)						29 (88%)	2 (6%)
GPT	32 (100%)		1	1	2 (6%)						27 (84%)	3 (9%)
Al-P	30 (100%)										29 (97%)	1 (3%)
T-Bil.	32 (100%)										28 (88%)	4 (13%)
BUN	33 (100%)										30 (91%)	3 (9%)
Creat.	33 (100%)										31 (94%)	2 (6%)
Urine protein	33 (100%)										20 (61%)	13 (39%)
Urine sugar	31 (100%)										31 (100%)	
Urine urobil.	23 (100%)										22 (96%)	1 (4%)
Na	33 (100%)										32 (97%)	1 (3%)
K	33 (100%)						1			1 (3%)	29 (88%)	3 (9%)
Cl	33 (100%)										32 (97%)	1 (3%)
No. of patients with aggravated laboratory test results		3			4							

症の治療に好都合と考えられる。

自覚的副作用は1例も認められず、臨床検査値異常は3例にみられたがいずれも軽度であった。したがって、IPM/CS筋注用はIPM/CS点滴静注用と同様

に複雑性尿路感染症の治療に対し有用かつ安全な薬剤であり、点滴静注の不可能な症例においても使用が可能な利点があると考えられた。

文 献

- 1) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76 ~ 79, 1981
- 2) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34: 408 ~ 441, 1986
- 3) 三橋 進: 新薬シンポジウム II。MK-0787/MK-0791 (抗菌力), 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 岡山, 1984
- 4) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) と, コアグラマーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) 遺伝的耐性株の耐性機構と対策。Chemotherapy 36: 873 ~ 874, 1988
- 5) 西浦常雄: 新薬シンポジウム II。MK-0787/MK-0791 (臨床: 泌尿器科), 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 岡山, 1984
- 6) 大西明弘, 大多和昌克, 原 健一: Imipenem/Cilastatin sodium 筋注用臨床第 I 相試験。Jap. J. Antibiotics 44: 860 ~ 876, 1991

ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFICACY OF
INTRAMUSCULAR IMPENEM/CILASTATIN
SODIUM IN COMPLICATED URINARY
TRACT INFECTIONS

Yasuhisa Ito, Shinichiro Yamada, Hisao Komeda, Akihiro Saito,
Minoru Kanematsu, Yoshihito Ban and Yukimichi Kawada
Department of Urology, Gifu University School of Medicine, Gifu, Japan

Masayoshi Tamaki and Shinichi Maeda
Department of Urology, Toyota Memorial Hospital

Tsukasa Nagai and Akihisa Takeda
Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital

Isao Saitoh
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Yoji Nishimura
Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

We evaluated the clinical efficacy of intramuscular imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) in the treatment of urinary tract infections and measured the *in vitro* antibacterial activity of imipenem (IPM).

1. The antibacterial activity of IPM against clinical isolates from patients with complicated urinary tract infections was compared with that of control drugs: piperacillin (PIPC), cefmetazole (CMZ), ceftazidime (CAZ), gentamicin (GM) and ofloxacin (OFLX). The antimicrobial activity of IPM was similar to that of CAZ against *Escherichia coli* and was higher than that of PIPC, CMZ, CAZ, GM and OFLX against organisms other than *Escherichia coli*.

2. Thirty three patients with complicated urinary tract infections were treated with intramuscular IPM/CS 250 mg/250 mg or 500 mg/500 mg b.i.d. for 5 days. According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall efficacy rate was 76%. No adverse reactions were observed in the 33 patients. Elevation of GOT and GPT was noted in 2 patients and a decrease in neutrophils and an increase in lymphocytes was noted in one patient.

We conclude that intramuscular IPM/CS is effective and safe in the treatment of complicated urinary tract infections.