

複雑性尿路感染症に対するMeropenemの基礎的・臨床的検討

清田 浩・町田豊平・小野寺昭一・鈴木博雄
 後藤博一・三谷比呂志・川原 元
 五十嵐 宏・遠藤勝久・細部高英
 東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室*

尿路感染症に対するmeropenem(MEPM)の有用性を明らかにする目的で、基礎的にはMEPMの白血球殺菌能に及ぼす影響を、臨床的には複雑性尿路感染症に対するMEPMの有効性と安全性を検討した。

1. 白血球殺菌能に及ぼすMEPMの影響

健常人1名の末梢血から分離した好中球および単球を、MEPM存在下と非存在下にてphorbol myristate acetateあるいはオプソニン化ゼイモザンで刺激し、白血球殺菌能の指標であるスーパーオキシド産生能をケミルミネッセンス法により測定した。対照薬にはimipenem(IPM)を用いた。その結果、好中球と単球の殺菌能はMEPM存在下で増強され、その程度はIPM存在下に比し強い傾向を認めた。

2. 複雑性尿路感染症に対するMEPMの臨床的検討

21例の複雑性尿路感染症症例を対象とし、MEPM 250mgあるいは500mgを1日2回5日間点滴静注した。本剤投与前後の自覚症状、膿尿、細菌尿および血液生化学所見を比較した。UTI薬効評価基準を満足した18例に対する本剤の臨床効果は、著効3例、有効12例、無効3例で、総合有効率は83.3%であった。また、主治医による判定では著効2例、有効12例、やや有効4例、無効1例で有効率は73.7%であった。UTI薬効評価基準を満たした症例の尿より分離された11菌種25株で、*Corynebacterium* sp., *Pseudomonas aeruginosa*各1株を除き全株除菌され、除菌率は92.0%であった。本剤による自覚的副作用は認められなかった。

以上より、本剤は、白血球殺菌能を増強させることから、優れた生体内効果が期待され、尿路感染症治療薬として有用であると考えられた。

Key words : Meropenem, 白血球殺菌能, 複雑性尿路感染症

Meropenem(MEPM)は、住友製薬株式会社で開発された新しい注射用カルバペネム剤である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌そして嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有し、各種β-ラクタマーゼに安定である¹⁾。また、本剤はヒトの腎デヒドロペプチダーゼIに安定で、大部分が未変化体として腎より排泄される²⁾。これらのことから、本剤は優れた尿路感染症治療薬となることが期待される。そこで今回われわれは、本剤の生体内効果を明らかにする目的で、白血球殺菌能に及ぼす影響を基礎的に検討するとともに、尿路感染症に対する本剤の有用性を明らかにする目的で、複雑性尿路感染症症例に本剤を投与し、その有効性と安全性について検討した。

I. 対象と方法

1. 白血球殺菌能に及ぼすMEPMの影響

健常人1名より採取したヘパリン加静脈血3.5mlを3.0mlのMono-Poly Resolving Mediumに重層し、300gにて30分間遠心後、得られた好中球層と単核球層(単球とリンパ球を含む)をパスツールピペットにて採取した。これらをSaline G溶液にて2回洗浄後、trypan blue溶液による超生体染色を行いviabilityを決定するとともに、単核球層はGiemsa染色を行い、単球/リンパ球比を求めた。これらの操作から各血球成分中の好中球と単球の生細胞数を算出した。

Saline G溶液1ml中に33μgのluminolと1×10⁶個の好中球あるいは単球を浮遊させた。これらをMEPM 10 μg/ml添加群, 100 μg/ml添加群, 非添加群の3群に分

*〒105 東京都港区西新橋3-25-8

けたのち、100ng/mlのphorbol myristate acetate (PMA)あるいは0.5mgのオプソニン化ザイモザンにより刺激し、好中球と単球の殺菌能をスーパーオキシイド産生能を指標としてケミルミネッセンス法により測定した。スーパーオキシイド産生量の測定にはMulti-Biolumat LB 9505C (Biolumat社)を使用した。MEPMの各白血球に及ぼす影響は、MEPM非添加群におけるスーパーオキシイド産生量を100としたときの比(% CL値)で表現し検討した。対照薬としてimipenem (IPM)を用い、MEPMと同様の実験を行った。

各実験は5回行い、各群間の比較にはScheffe F²⁾テストを用いた。

2. 複雑性尿路感染症に対するMEPMの有効性と安全性の検討

平成2年2月より同年11月までに東京慈恵会医科大学本院、青戸病院および柏病院に入院し、治験の参加に同意の得られた複雑性尿路感染症症例21例を対象にMEPMの有効性と安全性の検討を行った。

複雑性尿路感染症の基礎疾患の内訳は、膀胱腫瘍7例、前立腺肥大症6例、前立腺癌5例、尿管結石2例、そして腎結石1例である。また、複雑性尿路感染症の内訳は、慢性複雑性膀胱炎17例、慢性複雑性腎盂腎炎4例である。これらの症例に対し、生理食塩水100mlに溶解したMEPM 250mgあるいは500mgを、1日2回5日間点滴静注した。そして、MEPM投与前後の自覚症状、膿尿、細菌尿、血液生化学検査を検討項目とした。本剤の臨床効果は、UTI薬効評価基準(第3版)³⁾に基づいて評価し、本剤投与中の自覚的副作用の有無と本剤による臨床検査値異常を調査した。

また、尿より分離し得た細菌に対するMEPMの最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration; MIC)を日本化学療法学会の定めた標準法⁴⁾により測定した。

II. 結 果

1. 白血球殺菌能に及ぼすMEPMの影響

好中球のスーパーオキシイド産生能は、MEPM 10 µg/ml存在下では薬剤非存在下に比しオプソニン化ザイモザン刺激にて平均約50%増強された。しかし、この傾向は、PMA刺激では認められなかった。一方、MEPM 100 µg/ml存在下では、好中球のスーパーオキシイド産生能はオプソニン化ザイモザン、PMAのいずれの刺激によっても薬剤非存在下に比し約70%増強された。この傾向は、IPM 100 µg/ml存在下でも同様に認められたが、MEPMの方が増強の程度が強かった。IPM 10 µg/ml存在下ではオプソニン化ザイモザン、PMAいずれの刺激でも好中球のスーパーオキシイド産生能に影響はなかった(Table 1)。

単球のスーパーオキシイド産生能に及ぼすMEPMおよびIPMの影響も好中球の場合とほぼ同じ傾向を認め(Table 2)、100 µg/mlの濃度下ではMEPM、IPM両者ともに単球のスーパーオキシイド産生能は増強され、その程度はMEPMの方が強く認められた。10 µg/mlの濃度下ではオプソニン化ザイモザン刺激にてMEPMに単球のスーパーオキシイド産生能増強作用を認めたが、PMA刺激ではMEPMの影響はなく、IPMに関してはオプソニン化ザイモザン、PMAいずれの刺激でも単球のスーパーオキシイド産生能に影響を及ぼさなかった。

2. 複雑性尿路感染症に対するMEPMの有効性と安全性の検討

Table 1. Superoxide anion generation by PMNs stimulated with 100 ng/ml of phorbol myristate acetate or 0.5 mg of opsonized zymosan in the presence of 10 or 100 µg/ml of each penem; significant difference in comparison with control (*; p < 0.05).

Agent	Concentration (µg/ml)	Stimulation	% Chemiluminescence value (mean ± SD)
Imipenem	10	PMA	108 ± 22.4
		OZ	116 ± 15.7
	100	PMA	154 ± 7.80*
		OZ	122 ± 2.70*
Meropenem	10	PMA	132 ± 20.3
		OZ	155 ± 39.0*
	100	PMA	173 ± 21.1*
		OZ	176 ± 47.1*

PMA: phorbol myristate acetate OZ: opsonized zymosan

Table 2. Superoxide anion generation by monocytes stimulated with 100 ng of phorbol myristate acetate or 0.5 mg of opsonized zymosan in the presence of 10 or 100 µg/ml of each penem; significant difference in comparison with control (*; p < 0.05).

Agent	Concentration (µg/ml)	Stimulation	% Chemiluminescence value (mean ± SD)
Imipenem	10	PMA	103.7 ± 16.3
		OZ	122 ± 3.1
	100	PMA	132 ± 16.3*
		OZ	150 ± 30.0*
Meropenem	10	PMA	101 ± 42.8
		OZ	139 ± 9.00*
	100	PMA	155 ± 19.7*
		OZ	201 ± 26.6*

PMA: phorbol myristate acetate OZ: opsonized zymosan

Table 3. Clinical summary of complicated UTI cases treated with meropenem

Age (y) Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptom* (days)	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side-effects
				Dose (mg x times)	Duration (days)			Species	Count	UTI	Dr.	
85 M	CCC	-	-	250 x 2	5	+	+	<i>C. albicans</i>	10 ⁵	-	-	-
2 M	Prostatic hypertrophy	-	-	250 x 2	5	-	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0	-	-
27 M	CCP	+	G-1	250 x 2	5	-	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	≤ 0.025	Moderate	Good
45 M	Ureteral stone	Kidney	-	250 x 2	5	-	+	<i>K. pneumoniae</i>	0	0.05	Moderate	Good
3 M	Ureteral stone	-	G-3	250 x 2	5	-	+	<i>K. pneumoniae</i>	0	0.78	Moderate	Good
66 M	CCC	-	G-2	250 x 2	5	-	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	0.39	Moderate	Good
4 M	Prostatic cancer	-	G-2	250 x 2	5	-	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁷	≤ 0.025	Moderate	Good
58 M	CCP	+	G-5	250 x 2	5	-	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	1.56	Poor	Good
5 M	Bladder tumor	Kidney	-	250 x 2	5	-	+	<i>E. faecium</i>	10 ⁶	> 100	Poor	-
64 F	CCC	+	G-5	500 x 2	5	-	±	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	0.20	Moderate	-
66 M	Bladder tumor	Urethra	-	500 x 2	5	-	-	<i>F. odoratum</i>	10 ⁷	0.39	Poor	Fair
7 M	Prostatic hypertrophy	Urethra	-	500 x 2	5	-	-	<i>Corynebacterium</i>	10 ⁴	NT	Moderate	Good
77 M	Prostatic cancer	Urethra	G-1	500 x 2	5	-	+	<i>Corynebacterium</i>	10 ⁴	NT	Moderate	Good
8 M	CCC	+	G-1	500 x 2	5	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.05	Moderate	Urbomn
9 M	CCC	+	G-5	500 x 2	5	-	-	<i>T. legumini</i>	10 ⁶	-	Moderate	Fair
73 M	Bladder tumor	Urethra	G-5	500 x 2	5	-	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	6.25	Poor	-
74 M	CCC	+	G-4	500 x 2	5	-	+	<i>F. odoratum</i>	10 ⁶	0.39	Poor	-
69 M	Prostatic hypertrophy	Urethra	G-2	500 x 2	5	-	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	50	Moderate	Good
74 M	Bladder tumor	Urethra	G-4	500 x 2	5	-	+	<i>E. faecalis</i>	10 ³	3.13	Moderate	Good
68 M	Prostatic hypertrophy	Urethra	G-2	500 x 2	5	-	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁷	0.05	Moderate	Good
69 M	Prostatic hypertrophy	Urethra	G-2	500 x 2	5	-	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.78	Moderate	Good

CCC: chronic complicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis CNR: gram-negative rod

* Before treatment

** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: Dr's evaluations

GPTI

ALPI

7-GPTI

LAPT

対象となった複雑性尿路感染症症例21例(Table 3)のうち、UTI薬効評価基準(第3版)²⁾を満足した症例は18例であった。

UTI薬効評価基準(第3版)²⁾に基づいた総合臨床効果は、Table 4に示すごとく著効3例(16.7%)、有効12例(66.7%)、無効3例(16.7%)で、総合有効率は83.3%であった。また、主治医による判定では著効2例、有効12例、やや有効4例、無効1例で有効率は73.7%であった。

病態群別の有効率は、Table 5のごとく、単独菌感染症は、第1群(カテーテル留置群)7例、第2群(前立腺摘除術後感染症)3例、第3群(その他の上部尿路感染症)1例、そして第4群(その他の下部尿路感染症)1例であった。本剤はこれらすべての単独菌感染症症例に対し、著効ないし有効という臨床効果を得た。一方、複数菌感染症は、第5群(カテーテル留置群)5例、第6群(カテーテル非留置群)1例であり、これらのうち第5群で3例の無効例があった。

UTI薬効評価基準を満たした症例の尿から分離された細菌は11菌種25株であった。これらのうち、本剤投与により*Corynebacterium* sp. 1株と*Pseudomonas aeruginosa* 1株を除く23株が除菌され、除菌率は92.0%であった(Table 6)。残存菌株に対する本剤のMICは、いずれも0.39 μ g/mlであった(Table 3)。本剤投与後出現菌は、Table 7に示す8株であったが、菌種に関して特定な傾向は認められなかった。

本剤投与による自他覚的副作用は、対象となった21例全例に認められなかった。また臨床検査値異常として2例に肝酵素の異常が認められたが、いずれも軽微であった。

Ⅲ. 考 察

MEPMは新しいカルバペネム剤で、その抗菌スペクトラムはグラム陽性菌、グラム陰性菌そして嫌気性菌と幅広く、強い抗菌力を有する。特に緑膿菌をはじめとするブドウ糖非発酵グラム陰性菌に対し、IPM以上の抗菌力があり、各種 β -ラクタマーゼに安定であるという特徴を有する¹⁾。また、本剤は、ヒトの腎デヒドロペプチダーゼⅠに安定で、その大部分が未変化体として腎より排泄されることから¹⁾、尿路感染症の治療薬としての有用性が期待される。そこで、今回われわれは、複雑性尿路感染症症例に対して本剤を投与し、その有効性と安全性について検討した。その結果、UTI薬効評価基準(第3版)を満足した18例に対し本剤は、著効3例(16.7%)、有効12例(66.7%)、総合有効率83.3%という優れた成績を得た。この成績は、以前われわれが報告したimipenem/cilastatin(IPM/CS)の成績⁹⁾とほぼ同等である。しかし、IPM/CSがすでに臨床の場で広く普及し、IPMに対する耐性菌が増加しつつある現在の状況を考慮すると、現時点ではIPM以上に有用な薬剤であると考えられる。また、対象となった21例全例に自他覚的副作用は認められなかったことから、本剤は高い安全性を有すると考えられた。

一方、近年、高齢患者あるいは癌患者の増加、そして悪性腫瘍に対する拡大手術、抗癌化学療法、放射線療法などの普及に伴い、感染防御機構が破綻したimmunocompromised hostが増加し、これらを宿主とする日和見感染症が臨床の場で問題となっている。泌尿器科領域でも尿路悪性腫瘍などを基礎疾患とした複雑性尿路感染症は尿路の通過障害といった局所の要因のみならず、白血球殺菌能の低下といった全身的な要因

Table 4. Overall clinical efficacy of meropenem in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	3	4	6
Decreased				(%)
Replaced	1	1	1	3 (16.7%)
Unchanged			2	2 (11.1%)
Effect on pyuria	4 (22.2%)	5 (27.8%)	9 (50%)	Patient total
				18
Excellent	3 (16.7%)		Overall efficacy rate	
Moderate	12 (66.7%)			
Poor (including failure)	3 (16.7%)			
				15/18 (83.3%)

Table 5. Overall clinical efficacy of meropenem 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)	7	(38.9%)	2	5		100%
	Group 2 (post-prostatectomy)	3	(16.7%)	1	2		100%
	Group 3 (upper UTI)	1	(5.6%)		1		100%
	Group 4 (lower UTI)	1	(5.6%)		1		100%
	Sub-total	12	(66.7%)	3	9		100%
Polymicrobial infection	Group 5 (indwelling catheter)	5	(27.8%)		2	3	40.0%
	Group 6 (no indwelling catheter)	1	(5.6%)		1		100%
	Sub-total	6	(33.3%)				50.0%
Total		18	(100%)	3	12	3	83.3%

Indwelling catheter		No. of patients	(percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes		12	(66.7%)	2	7	3	75.0%
No		6	(33.3%)	1	5		100%
Total		18	(100%)	3	12	3	83.3%

Table 6. Bacteriological response of meropenem against complicated UTI*

Isolate	No. of strains	Eradicated	(%)	Persisted*
<i>β-Streptococcus</i>	1	1	(100%)	
<i>E. coli</i>	1	1	(100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	(100%)	
<i>K. oxytoca</i>	3	3	(100%)	
<i>C. freundii</i>	2	2	(100%)	
<i>S. marcescens</i>	7	7	(100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	4	3	(75.0%)	1
<i>P. vulgaris</i>	1	1	(100%)	
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1	(100%)	
<i>F. odoratum</i>	3	3	(100%)	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1		(0%)	1
Total	25	23	(92.0%)	2

* regardless of bacterial count

Table 7. Strains appearing after treatment with meropenem in complicated UTI*

Isolate	No. of strains	
<i>E. faecalis</i>	1	(14.3%)
<i>E. faecium</i>	1	(14.3%)
<i>S. marcescens</i>	1	(14.3%)
<i>P. aeruginosa</i>	1	(14.3%)
GNR	1	(14.3%)
<i>T. beigellii</i>	1	(14.3%)
<i>Trichosporon</i> sp.	1	(14.3%)
Total	7	(100%)

No. of patients in whom strains appeared	4	
Total no. of patients	18	(22.2%)

* regardless of bacterial count GNR: gram-negative rods

が背景となっており⁶⁾、耐性菌の蔓延とあいまって、ますます難治化、重症化しつつある。

生体内に侵入する細菌に対し、初期の段階で補体などの体液性因子、そして好中球とマクロファージといった細胞性因子が動員され、細菌を殺菌しようとする⁷⁾ことが知られている。従って、感染症に対し抗菌剤を投与した場合、これら感染防御因子と抗菌剤が協力して起炎菌を殺菌することが推測され、このような協力の有無が抗菌剤の抗菌力、体内動態とともに抗菌剤の有効率を左右する因子である可能性が考えられる。近年、抗菌剤がこれら感染防御機構のなかで白血球機能に影響を及ぼすことが明らかにされつつあり、その機序として次の3つが考えられる。第一はcefepimeのように抗菌剤自体が直接白血球の殺菌能に影響を及ぼす場合⁸⁾、第二はnafcillinのように抗菌剤により菌の膜構造が変化し、菌が貪食、殺菌されやすくなる場合⁹⁾、そして第三としてrifampicinのように白血球内に高率に移行する結果、白血球の食胞内の抗菌剤濃度が高くなり菌が殺菌されやすくなる場合¹⁰⁾である。本研究ではMEPMの白血球殺菌能に及ぼす影響を白血球スーパーオキシド産生能を指標として検討したが、MEPMは、ほぼ濃度依存的に好中球と単球の殺菌能を増強させ、その程度はIPMより強い傾向を認めたことから、MEPMは白血球殺菌能が低下したようなimmunocompromised hostの日和見感染症に対し有用であることが示唆された。

文 献

- 1) 横田 健, 小林宏行: 第39回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。Meropenem (SM-7338), 浦安, 1991
- 2) Scheffe H: A method of judging all contracts in

analysis of variance. *Biometrika* 40: 87~104, 1953

- 3) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 5) 後藤博一, 小野寺昭一, 岸本幸一, 鈴木博雄, 清田 浩, 町田豊平, 斎藤賢一, 上田正山: 尿路感染症に対する Imipenem/ Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)の臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-7): 594~600, 1985
- 6) 町田豊平, 清田 浩: 感染防御機構と化学療法の協力。日本細菌学雑誌43: 971~980, 1988
- 7) 野本亀久雄: 体内防御機構の変動と感染症成立のかかわりあい。日本細菌学雑誌37: 479~495, 1982
- 8) 大西治夫, 小雀浩司, 稲葉 均, 望月英典, 長尾祐二, 藤井良和: AC-1370の宿主感染防御能に対する作用の解析(第1報)。Chemotherapy 32 (S-9): 120~126, 1984
- 9) Friedman H, Warren G.: Enhanced susceptibility of penicillin resistant staphylococci to phagocytosis after *in vitro* incubation with low doses of nafcillin (38177). *Proc Soc Exp Biol Med* 146: 707~711, 1974
- 10) Lobo M C, Mandell G L: The effect of antibiotics on *E. coli* ingested by macrophages. *Proc*

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF MEROPENEM ON CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Hiroshi Kiyota, Toyohei Machida, Shoichi Onodera, Hiroo Suzuki, Hirokazu Goto,
Hiroshi Mitani, Motoshi Kawahara, Hiroshi Igarashi, Katsuhisa Endou
and Takahide Hosobe

Department of Urology, Jikei University, School of Medicine
3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

We investigated the influence of meropenem (MEPM) on the bactericidal activity of leukocytes, and the clinical efficacy of MEPM for urinary tract infections in order to clarify its usefulness in such infections.

1. Influence of MEPM on bactericidal activity of leukocytes

Polymorphonuclear leukocytes (PMNs) and monocytes isolated from a healthy volunteer were stimulated by phobol myristate acetate (PMA) or opsonized zymosan in the presence or absence of MEPM, and the superoxide anion generation of PMNs and monocytes was measured by the chemiluminescence method. These effects were compared with those of imipenem (IPM) as a control. The bactericidal activities of PMNs and monocytes were enhanced by MEPM, and these effects were stronger than those of IPM.

2. Clinical study of MEPM in chronic complicated urinary tract infections

MEPM (250 mg or 500 mg, twice daily for 5 days) was intravenously administered to 21 patients with chronic complicated urinary tract infections. The clinical efficacy of MEPM was evaluated by determining symptoms, pyuria, bacteriuria and blood test results before and after the administration of MEPM. Eighteen patients were evaluable according to the criteria of the UTI Committee, and overall efficacy was 83.3% (excellent; 16.7%, moderate; 66.7%, poor; 16.7%). In addition, 19 patients were evaluated by the doctors, and efficacy rate was 73.7% (excellent; 10.5%, good; 63.2%, fair; 21.0%, poor, 5.3%). Twenty-five strains of 11 species were isolated from the patients, and 23 strains were eliminated. A strain of *Corynebacterium* and a strain of *Pseudomonas aeruginosa* persisted. No side effects or abnormal laboratory findings were caused by MEPM.

These results indicated that MEPM has a good *in vivo* effect because it enhances the bactericidal effects of leukocytes and is a useful antimicrobial agent for urinary tract infections.