

Meropenemの泌尿器科領域感染症に対する臨床的検討

三輪吉司・岡田謙一郎

福井医科大学医学部泌尿器科教室*

村中幸二

市立長浜病院泌尿器科

新しく注射用カルバペネム系抗生物質として開発されたmeropenemを尿路感染症8症例および敗血症1例に投与し、臨床効果と安全性を検討した。

複雑性尿路感染症では投与量を1日0.5g(分2)と固定した。UTI薬効評価基準で評価し得た例は7例で、このうち3例が著効、1例が有効であった。無効であった3例は全例カテーテル留置例であり、起炎菌は*Pseudomonas aeruginosa* 2例、*Flavobacterium breve* 1例であり、これらの起炎菌に対するMICは12.5 μ g/ml以上であった。

副作用は、1例に倦怠感、頭重感、嘔吐がみられたが投与中止した翌日にこれらの症状は消失した。臨床検査成績では問題となる変動は認められなかった。

Key words : Meropenem, カルバペネム, 尿路感染症, 敗血症

Meropenem (MEPM)は、住友製薬株式会社において開発された新しいカルバペネム系注射用抗生物質である。

本剤はカルバペネム骨格の1 β 位にmethyl基が導入された新しい構造を有し、既存のカルバペネム系抗生物質とは異なり、ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)に安定なため、DHP-I阻害剤あるいは、腎毒性低減剤を必要とせず、単剤にて使用可能となっている¹⁾。また中枢神経系に対する作用はマウス(静脈内、脳室内投与)²⁾およびウサギ(静脈内投与)³⁾において、imipenem (IPM)および、imipenem/cilastatin (IPM/CS)に比して格段に低いことが報告されている。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを示し、その作用は殺菌的である。特に緑膿菌等ブドウ糖非発酵グラム陰性菌を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す。さらに、本剤は各種細菌由来の β -ラクタマーゼに対しても極めて安定である¹⁾。

マウス、モルモットを用いた実験的腎感染モデルにおいて、*in vitro*同様の優れた治療効果が報告されている^{5,6)}。また、良好な組織移行がみられることも大きな特徴である⁷⁾。

以上のことより、今回我々は尿路感染症8例および敗血症1例に本剤を投与し、その有用性および安全性を検討した。

対象は平成元年9月より、平成3年3月までの間に表記2施設に入院し、本人または代理人より本試験への参加の同意の得られた患者を対象とした。性別は男性8例、女性1例、年齢は27歳から80歳であり60歳以上の患者が9例中8例を占めていた。

UTI薬効評価基準⁸⁾により効果判定のできた複雑性尿路感染症は7例で、1例は副作用のため2日間で中止、残り1例は敗血症の症例であり主治医判定を行った。

投与方法は尿路感染症では本剤を1回0.25g、1日2回朝、夕に30分以上かけて点滴静注した。投与期間の原則は5日間とした。敗血症は1回0.5g 1日2回23日間朝、夕に点滴静注した(Table 1)。

Table 2, 3に示したように尿路感染症に対する成績は著効3例、有効1例、無効3例で、7例中4例に有効であった。無効であった3例の起炎菌は、No.1は*Pseudomonas aeruginosa*、No.2は*Flavobacterium breve*、No.3は*P. aeruginosa*、と*Staphylococcus epidermidis*の混合感染であった。No.2は*Enterococcus faecium*に菌交代がみられ、No.3の*S. epidermidis*は除菌されたが他の菌は持続した。これらの菌に対するMICは12.5 μ g/ml以上であったことより、本剤の投与量が1日0.5gでは不充分だったのかもしれない、投与量、投与方法について今後の検討を要すると考える。

細菌学的効果は投与前後で検討できた9株のうち7株が消失した(Table 4)。

*〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月23

Table 1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with meropenem

No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria			Evaluation**		Side-effects	Remarks
		Underlying condition			Dose (mg)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	76 M	CCC	+ Urethra	1	250 × 2	5	-	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	12.5	Poor	Fair	-	
		BPH Neurogenic bladder									<i>P. aeruginosa</i>				
2	77 F	CCP	+ Kidney	1	250 × 2	5	-	±	<i>F. breve</i>	10 ⁵	100	Poor	Poor	-	
		Uterine cancer									<i>E. faecium</i>				
3	27 M	CCC	+ Bladder	5	250 × 2	5	-	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	ND	Poor	Fair	-	
		Urethral stricture									<i>P. aeruginosa</i>				
4	80 M	CCC	+ Bladder	5	250 × 2	5	-	+	<i>P. stuartii</i>	10 ⁵	0.05	Excellent	Excellent	-	
		BPH									NG				
5	66 M	CCC	-	4	250 × 2	6	-	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	-	
		Prostate cancer									-				
6	75 M	CCC	-	2	250 × 2	5	-	±	<i>S. aureus</i>	10 ⁵		Moderate	Excellent	-	
		BPH									-				
7	76 M	CCC	-	4	250 × 2	5	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴		Excellent	Good	-	
		BPH									NG				
8	79 M	CCC	-	4	250 × 2	2	/	/	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	/	/	Unknown	Fatigability Head-dull Nausea	
		BPH									/				
9	71 M	Sepsis	+ Urethra		500 × 2	23	-	-	Unknown			/	Fair	-	
		Prostate cancer									-				

CCC: chronic complicated cystitis * Before treatment **UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
 BPH: benign prostatic hypertrophy After treatment Dr.: Dr's evaluation
 CCP: chronic complicated pyelonephritis
 NG: no growth

Table 2. Overall clinical efficacy of meropenem in complicated UTI by criteria of the Japanese UTI Committee

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	3		1	4
Decreased				
Replaced			1	1
Unchanged			2	2
Effect on Pyuria	3		4	Patient total 7
Excellent		3		Overall efficacy rate 4/7
Moderate		1		
Poor (including failure)		3		

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
9	7	2

* regardless of bacterial count

自覚的副作用は1例に倦怠感、頭重感、嘔吐がみられた。患者は79歳の男性であり、脳動脈硬化症を合併していたが腎機能は正常であった。投与2日目より上記症状が出現し、再度の投与でも症状が続くために本剤の投与を中止し、症状は消失した。この症状は他の抗生物質投与時にも出現する副作用と同質のもので本剤に特有の症状ではないと判断したが本症例は脳動脈硬化症を合併しており、このことがこれらの症状に関係していたのかも知れない。今後の検討を要すると考える。

臨床検査値で問題となる変動は認められなかった。

敗血症に使用した1例は前投薬 (IPM/CS, fosfomycin) が2週間投与され無効であった。前立腺癌で貧血状態にあり本剤を、1回0.5g1日2回23日間投与したが解熱傾向を認めたのみで「やや有効」と判断した。副作用は認めなかった。本剤投与後flomoxefに変更したがやはり「無効」であり抗生物質のみの治療では限界のある症例とも考えられ、併用薬や他の併用療法等今後の検討を要する症例であった。

今回の検討では症例数も少なく、有効例も約半数で全国の結果⁷⁾と異なり、本剤の有用性を結論づけることはできなかった。我々の投与方法は、0.25g×2/日

Table 3. Overall clinical efficacy of meropenem classified by type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	Group 1 (indwelling catheter)	2			2	0/2
	Group 2 (post-prostatectomy)	1		1		1/1
	Group 3 (upper UTI)					
	Group 4 (lower UTI)	2	2			2/2
	Sub-total	5	2	1	2	3/5
Polymicrobial infection	Group 5 (indwelling catheter)	2	1		1	1/2
	Group 6 (no indwelling catheter)					
	Sub-total	2	1		1	1/2
Total		7	3	1	3	4/7

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	4	1		3	1/4
No	3	2	1		3/3
Total	7	3	1	3	4/7

Table 4. Bacteriological response to meropenem in complicated UTI

Isolate		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
GPC	<i>S. aureus</i>	1	1	
	<i>S. epidermidis</i>	2	2	
GNB	<i>P. stuartii</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	4	2	2
	<i>F. breve</i>	1	1	
Total		9	7	2

* regardless of bacteria count

GPC: gram-positive coccus

GNB: gram-negative bacillus

であり、今後は本剤の投与量、投与方法についての検討が必要と考える。

文 献

- 1) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzuki T, Kato M, Fukasawa M, Okuda T, Kamidono S: SM-7338, a new carbapenem antibiotic: Renal dehydropeptidase- I stability and pharmacokinetics, 27th ICAAC, New York. Abstract no. 758, 229, 1987
- 2) 住田能弘, 納田浩司, 多田央子, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemの各種実験動物における体内動態, *Chemotherapy* 40(S-1): 123~131, 1992
- 3) Fukasawa M, Matsumura H, Ohno Y, Nakamura M, Sunagawa M: Meropenem, a novel 1 β -methyl carbapenem with low neurotoxic side-effects: Structure-activity relationship for convulsive liability. 31st ICAAC, Chicago. Abstract no. 167, 1991
- 4) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of the new carbapenem SM-7338, *Eur J Microbiol Infect Dis* 8: 908~916, 1989
- 5) Tanio T, Yukimatsu T, Fukasawa M, Okuda T: Efficacy of SM-7338, a parental carbapenem, against experimental infection in guinea pigs. 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 234, 140, 1989
- 6) Edwards J R, Williams S, Nairn K: Therapeutic activity of meropenem in experimental infections. *J Antimicrob Chemother* 24 Suppl A: 279~285, 1989
- 7) 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
- 8) 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

CLINICAL USEFULNESS OF MEROPENEM FOR INFECTION UROLOGY

Yosiji Miwa and Kenichiro Okada

Department of Urology, Fukui Medical School,
23-3 Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-11, Japan

Koji Muranaka

Department of Urology, Nagahama Municipal Hospital

The usefulness of meropenem for urinary tract infection (UTI) and sepsis was clinically evaluated. UTI was evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee. The overall efficacy of meropenem in 7 UTI cases was excellent in 3, moderate in 1 and poor in 3. The doctors' evaluation was fair in a sepsis case. A side effect was observed in 1 patient (fatigability, dull headache, nausea), but was mild.