

尿管皮膚瘻患者の尿路感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium の薬剤効果

昭和大学藤が丘病院泌尿器科 (主任: 甲斐祥生教授)

与儀 実夫, 吉川 裕康, 池内 隆夫, 甲斐 祥生

CLINICAL STUDIES OF EFFICACY OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM AGAINST URINARY TRACT INFECTIONS WITH URETEROCUTANEOSTOMY

S. Yogi, H. Yoshikawa, T. Ikeuchi
and Y. Kai

From the Department of Urology, Fujigaoka Hospital, Showa University

Clinical efficacy of IPM/CS against urinary tract infections (UTI) was evaluated on 19 patients with malignancies (bladder tumor: 15, prostate cancer: 3, uterus cancer: 1) and 1 patient with a benign disorder (ureter stenosis) who had undergone ureterocutaneostomy between January, 1988 and December, 1990. Their ages ranged from 42 to 79 years. Postoperatively, they had UTI with pyuria of $\geq 5/\text{hpf}$ and bacteriuria of $\geq 10^4/\text{ml}$. IPM/CS was administered at a dose of 0.5 g (0.25g/0.25 g) twice a day through intravenous drip infusion. Its efficacy was evaluated according to the UTI criteria for clinical evaluation as ruled by the Japanese Society of Chemotherapy. Overall clinical value was rated "excellent" in 4 (20%), "moderate" in 9 (45%) and "poor" in 7 (35%) cases for a total of 65%. The efficacy by types of infection was 33% and 70.6% in the group of single infection and in the group of mixed infection, respectively. As to bacteriological efficacy 34 of the 38 strains (89.5%) isolated were eradicated following its administration.

The eradication rate was 84.6% for *P. aeruginosa*, and 84.6% for *E. faecalis*. Microbes which appeared after its dosing amounted to 6 classes of 17 strains, 6 NFB strains of which were identified. As a side effect, elevation of serum GPT (5%) was noted. Regardless of the underlying conditions (malignant diseases and ureterocutaneostomy), clinical efficacy of IPM/CS was appreciable. In addition, the MIC for (*P. aeruginosa*, *E. faecalis*) of IPM/CS was lower than that of PIPC.

(Acta Urol. Jpn. 38: 373-377, 1992)

Key words: Ureterocutaneostomy, UTI, IPM/CS

緒 言

Imipenem/cilastatin sodium (以下 IPM/CS と略す) はカルバペネム系抗菌剤であり, 泌尿器科領域でも複雑性尿路感染症に対して有効であることはすでに報告されている¹⁻⁷⁾. 尿路性器癌に対する外科治療に伴い尿路変更術を受ける患者は, 比較的高齢者が多く, 抗癌剤治療や放射線療法を同時に施行される場合もあり, 易感染性なうえ治療に抵抗性であることは臨床上大きな問題である. 今回著者らは複雑性尿路感染症, 特に尿管皮膚瘻造設術を受けた患者の尿路感染症に対し, IPM/CS を使用しその臨床的効果を検討したので報告する.

対象および方法

対象は1988年1月から1990年12月までの2年間に, 昭和大学藤が丘病院泌尿器科で入院し, 尿管皮膚瘻造設術を受けた患者のうち UTI 薬効評価基準⁸⁾の患者条件を満たす複雑性尿路感染症20例である. 性別は男子18例, 女子2例. 年齢は42歳から79歳, 平均56.2歳である. 尿管皮膚瘻造設術の原因となった基礎疾患の内訳は膀胱腫瘍15例, 前立腺癌3例, 子宮癌(放射線治療後)1例, 水腎症(尿管狭窄による)1例であった (Table 1).

なお, われわれの施設での尿管皮膚瘻造設法は, 原則としてチューブレスの両側尿管一側皮膚瘻術であ

Table 1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with IPM/CS

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose (g/day)	Route	Duration (days)		Species	Count	UTI	Dr.		
1	54 M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	++	<i>E. faecalis</i> <i>M. morganii</i>	10 ⁴ 10 ⁴	Excellent	Excellent		Chemotherapy
2	77 M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>Candida alb.</i> <i>S. saprolegnia</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Poor	Poor		DM
3	73 F	C.C.P. Uterus ca.		G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	++	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Excellent	Excellent		Radiotherapy
4	73 F	C.C.P. Bladder tumor	-	G-3	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	Poor	Poor		Immune deficiency Multiple metastases
5	64 M	C.C.P. Prostate ca.	-	G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	++	<i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁴ 10 ⁴	Moderate	Good	-	
6	76 M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	++	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida alb.</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Poor	Poor	-	
7	42 M	C.C.P. Bladder tumor		G-3	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+	<i>S. viridans</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent		
8	68 M	C.C.P. Ureter stenosis hydronephrosis	-	G-3	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+	NFB	10 ⁴	Poor	Poor		
9	55 M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁴	Excellent	Excellent		
10	55 M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> NFB	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Poor	Good		
11	55 M	C.C.P. Bladder tumor		G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	++	<i>Trichosporon</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> NFB	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Moderate	Good	-	
12	79 M	C.C.P. Bladder tumor		G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+++	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida alb.</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Poor	Good	-	DM
13	55 M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+++	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Poor	Poor		
14	73 M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Moderate	Good		
15	64 M	C.C.P. Prostate ca.	-	G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+	<i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i> NFB	10 ⁴ 10 ⁴ 0.6x10 ⁴	Moderate	Good		
16	76 M	C.C.P. Bladder tumor		G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+++	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Moderate	Fair		
17	73 M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	++	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. saprolegnia</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Moderate	Good		Chemotherapy
18	64 M	C.C.P. Prostate cancer	-	G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+++	<i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i> NFB	10 ⁴ 10 ⁴ 0.6x10 ⁴	Moderate	Fair		
19	76 M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+++	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida alb.</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Moderate	Poor	GPT ↑	
20	72 M	C.C.P. Bladder tumor		G-6	0.25/0.25x2	d.i.v.	5	+++	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida alb.</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Moderate	Poor		

C.C.P. chronic complicated pyelonephritis

* before treatment
after treatment** UTI Criteria proposed
by the Japanese UTI committee

Dr. Dr's evaluation

り、皮膚瘻部尿管は2連銃の型に設置している。このため2重カテーテル法による採尿⁸⁾に際しては、左右の尿管を別々にカテーテル操作することが可能である特徴を持つ。

IPM/CSの投与法は1回0.5g(0.25g/0.25g)を1日2回点滴静注し、薬効評価は投与後5日目にUTI判定基準⁹⁾に準拠して行った。また、発現頻

度が特に高かった *P. aeruginosa*、および *E. faecalis* については MIC 判定を行い、IPM/CS の他に PIP-C・CPZ・SBT/CPZ・LMOX・CZON の各薬剤における MIC と比較検討した。

結 果

1) 臨床効果

膿尿に対する効果は正常化6例(30.0%),改善5例(25.0%),不変9例(45.0%)であった。細菌尿に対する効果は陰性化7例(35.0%),減少0(0%)菌交代12例(60.0%),不変1例(5.0%)であり,総合臨床効果は著効4例(20.0%)有効9例(45.0%)無効7例(35.0%)で総合有効率は65.0%となった。(Table 2).

疾患病態群別にみた効果は G-3 群(単独菌感染・上部尿路感染)が3例であり有効率は33.0%, G-6 群(複数菌感染・カテーテル非留置)が17例であり,有効率は70.6%となった。

2) 細菌学的効果

分離菌は38株であり,菌種別頻度は gram 陰性桿菌が50.0%であり,このうち *P. aeruginosa* が13株(68.4%)と多かった。一方 gram 陽性球菌は50.0%であり,このうち *E. faecalis* が13株(68.4%)と多かった。分離菌38株中34株が本剤投与後に消失し,消失率は89.5%と高かった。各菌種別の消失率は gram 陰性桿菌では89.5%であり, *P. aeruginosa* は84.9%, *S. marcescens* は100%であった。一方, gram 陽性球菌での消失率は89.5%であり, *E. faecalis* は84.6%, *S. aureus* は100%であった (Table 3)。

投与後出現菌種では6菌種17株であり,菌種別出現頻度では glucose 非発酵 gram 陰性桿菌(以下 NFB と略す)6株, *Candida alb.* 5株と多く,ついで *S. epidermidis*, *E. cloacae* が各2株(11.8%)であった (Table 4)。

3) MIC の測定

Table 5 に *P. aeruginosa* 9株での MIC 測定結果を, Table 6 に *E. faecalis* 7株での MIC 測定結果を示した。IPM/CS の抗菌力は両菌種ともに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で全例が発育阻止され, MIC₈₀ 値は *P. aeruginosa* では 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *E. faecalis* では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ となり,同時に測定した, PIPC・CPZ・SBT/CPZ・LMOX・CZON の5剤に比べ最も良好な成績であった。

4) 副作用

副作用の検討は除外脱落症例も含め28例を対象としたが,自覚的副作用の発現は認めなかった。臨床検査値の変動では血液一般検査(赤血球,白血球数,血小板数)および腎機能検査(BUN,血清クレアチニン)では異常を認めなかった。しかし,肝機能検査では総ビリルビン, GOT, AIP に異常はないが,1例(3.6%)に血清 GPT の上昇を認め,本剤と関係あると思われたが,一過性の変動であった。

Table 2. Overall clinical efficacy

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	1	2	7 (35.0 %)
Decreased				0 (0 %)
Replaced	2	4	6	12 (60.0 %)
Unchanged			1	1 (5.0 %)
Efficacy on Pyuria	6 (30.0 %)	5 (25.0 %)	9 (45.0 %)	case total 20
	Excellent	4 (20.0 %)	Overall effectiveness ratd 13/ 20 (65.0 %)	
	Moderate	9 (45.0 %)		
	Poor	7 (35.0 %)		

Table 3. Bacteriological response

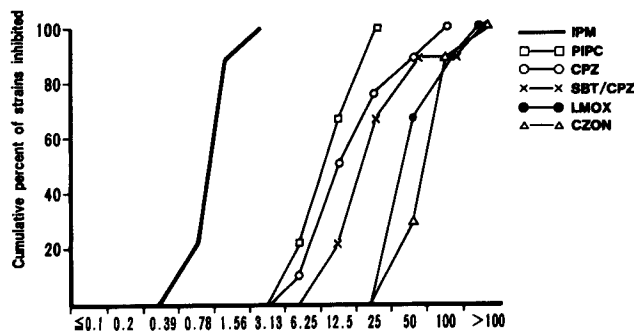
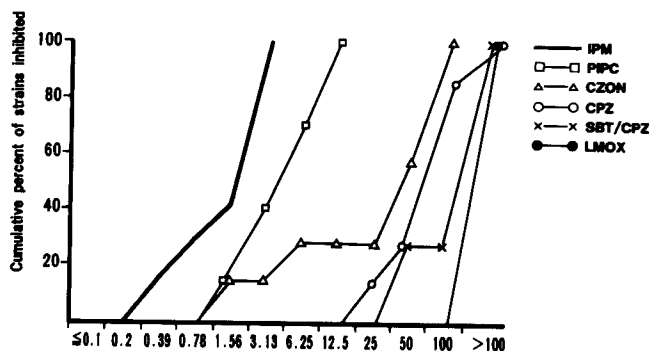
Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>P. aeruginosa</i>	13	11 (84.6 %)	2
<i>S. marcescens</i>	4	4 (100 %)	0
<i>M. morganii</i>	1	1 (100 %)	0
NFB	1	1 (100 %)	0
GN. total	19	17 (89.5 %)	2
<i>E. faecalis</i>	13	11 (84.6 %)	2
<i>S. aureus</i>	5	5 (100 %)	0
<i>S. viridans</i>	1	1 (100 %)	0
GP. total	19	17 (89.5 %)	2
total	38	34 (89.5 %)	4

Table 4. Strains* appearing after IPM/CS treatment

Isolates	No. of strains
NFB	6 (35.2 %)
<i>Candida alb.</i>	5 (29.4 %)
<i>S. epidermidis</i>	2 (11.8 %)
<i>E. cloacae</i>	2 (11.8 %)
<i>S. aureus</i>	1 (5.9 %)
<i>Trichosporon</i>	1 (5.9 %)
Total	17

考 察

IPM/CS は imipenem と cilastatin sodium を 1 対 1 の割合で配合した薬剤であり, imipenem は尿中 dipeptidase により β -lactum 環が開放される

Table 5. Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 9 strains, 10^6 cell/mlTable 6. Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis* 7 strains, 10^6 cell/ml

ため阻害されることが知られている。

これに対し cilastatin sodium は尿中 dipeptidase を阻害し、また、imipenem の持つ腎毒性を軽減するとされている⁹⁾。

複雑性尿路感染症に対する IPM/CS の効果はすでに報告されているが¹⁻⁷⁾、尿管皮膚瘻造設患者の尿路感染に対する効果はほとんど報告されていない。われわれの施設では尿路変更として尿管皮膚瘻・回腸導管・回腸を用いた代用膀胱を造設しているが、どの術式が良いかの是非は別として、術後になんらかの尿路感染(腎盂腎炎)はほぼ必発であり、管理している医師は必ず直面する問題である。

今回対象とした尿管皮膚瘻患者は平均年齢が高く、1例を除き尿路性器癌を基礎疾患として持ち、膀胱全摘出術等の侵襲の大きな手術後に尿路変更を受けている。さらに、抗癌剤による化学療法(10%)や放射線療法(5%)を施行されており、患者背景よりみると全体に患者条件は悪く、難治性要因は大であったと考えられる。

今回の臨床成績は総合有効率65.0%、臨床効果と副

作用等を総合的に判断した主治医による有効率は65.0%となった。これは著者らが報告してきた複雑性尿路感染症に対する PIPC の臨床成績¹⁰⁾に比べ、やや劣る結果であったが、尿管皮膚瘻造設患者を対象としたこと、これらの患者の背景や条件を考慮すると、臨床的に十分満足すべき結果をえたと考えられる。また、*P. aeruginosa*・*E. faecalis* の MIC 測定による抗菌力の比較でも PIPC より優れた抗菌力を示すことから、有用性の高い薬剤と思われる。

文 献

- 1) 山下拓郎, 江藤耕作: 複雑性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-4): 897-905, 1985
- 2) 中牟田誠一, 真崎善二郎, 松本哲郎, ほか: 尿路感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の使用経験. *Chemotherapy* 33 (S-4): 890-896, 1985
- 3) 大川光央, 菅田敏明, 沢木 勝, ほか: 尿路感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-

- 0787/MK-0791) の臨床評価. *Chemotherapy* **33**(S-4): 819-824, 1985
- 4) 後藤博一, 小野寺昭一, 岸本幸一, ほか: 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-4): 764-770, 1985
- 5) 松本 茂, 杉田 治, 山下元幸, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* **33** (S-4): 880-889, 1985
- 6) 岡田敬司, 中島 登, 宮北英司, ほか: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* **33** (S-4): 880-889, 1985
- 7) 鈴木恵三, 高梨勝男, 名出頼男, ほか: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の泌尿器科領域における長期投与対象の選択と治療成績の検討. *泌尿紀要* **32**: 1387-1408, 1988
- 8) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第3版). *Chemotherapy* **34**: 408-428, 1986
- 9) 五島瑛智子, 辻 明良, 奥本泰裕, ほか: 新 Carbapenem 系遊導体 Imipenem (MK-0787) の細菌学的評価. *Chemotherapy* **33** (S-4): 14-41, 1985
- 10) 池内隆夫, 与儀実夫, 上野 学, ほか: 複雑性尿路感染症に対する piperacillin の臨床的検討. *泌尿紀要* **32**: 143-150, 1986
- (Received on April 15, 1991)
(Accepted on April 18, 1991)