

複雑性尿路感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium の臨床効果について

—特に先行薬剤無効例に対する検討—

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科（主任：斉藤 博教授）

吉田 謙一郎，小林 信幸，遠坂 顕

内島 豊，竹内 信一，斉藤 博

春日部市立病院泌尿器科（部長：根岸壮治）

根岸 壮治，山田 拓巳，永松 秀樹

増田 均，川上 理

埼玉県立がんセンター泌尿器科（部長：田利清信）

田利 清信，佐竹 一郎，小沢 和紀

大宮赤十字病院泌尿器科（部長：大和田文雄）

東 四雄，堀内 晋，有沢 千鶴，大和田文雄

EFFICACY OF SODIUM IMIPENEM/CILASTATIN ON PATIENTS OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

—FOLLOWING THE FAILURE OF PRIOR ANTIMICROBIAL AGENTS—

Ken-ichiro Yoshida, Nobuyuki Kobayashi,

Akira Tohsaka, Yutaka Uchijima,

Shin-ichi Takeuchi and Hiroshi Saitoh

From the Department of Urology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

Takeharu Negishi, Takumi Yamada, Hideki Nagamatsu,

Hitoshi Masuda and Satoru Kawakami

From the Department of Urology, Kasukabe City Hospital

Kiyonobu Tari, Ichiro Satake and Kazunori Ozawa

From the Department of Urology, Saitama Cancer Center

Yotuo Higashi, Susumu Horiuchi,

Chizuru Arisawa and Fumio Ohwada

From the Department of Urology, Ohmiya Red Cross Hospital

Clinical efficacy of sodium imipenem/cilastatin was studied on 45 patients with complicated urinary tract infections, on whom prior antimicrobial agents were ineffective. A 0.5 g dose of IPM/CS was administered by drop infusion twice a day for 5 days. The clinical efficacy was evaluated according to the criteria of the Japanese UTI committee. Of a total of 65 strains, 29 strains of gram positive bacteria and 36 strains of gram negative bacteria, were detected as causative microbials. Bacteriologically, 23 strains of gram positive bacteria (79%) and 34 strains of gram negative bacteria (94%) were eradicated following the treatment. *S. aureus*, *E. faecalis* and *Flavobacterium* sp. were less sensitive to IPM/CS. Overall clinical effectiveness rate of IPM/CS in the present study was 87%. Adverse drug side effects were observed in six patients, namely they were eruption, headache and slight elevation of serum transaminase. These findings suggest

that IPM/CS is an effective agent for the treatment of complicated UTI even when the prior medicine was ineffective.

(Acta Urol. Jpn. 38: 495-499, 1992)

Key words: Clinical efficacy, Complicated UTI, IPM/CS.

結 言

化学療法剤の目覚ましい開発にもかかわらず、尿路に基礎疾患を有するいわゆる複雑性尿路感染を治癒せしめることは難しい。複雑性尿路感染症の多くは再発性であり、かつ難治性である。尿路感染を有しながらも、患者の健康状態が保たれていればその多くは症状を呈することなく経過するが、一度患者に感染防御能の低下が起きると尿路感染は全身性感染へと進行し、重篤な事態におちいる。われわれは今まで尿路感染症に対し数種の抗菌剤あるいは抗生剤について、その有効性と安全性を検討してきたが¹⁻⁵⁾、今回は広範囲のスペクトラムと高い抗菌力を有する Imipenem/Cilastatin sodium (商品名チエナム、以下 IPM/CS と略す)を選び、先行薬剤無効例の複雑性尿路感染症を対象とし、その有効性と安全性について検討したので報告する。

対象ならびに方法

1. 対象

対象症例は1990年11月から1991年8月までの10カ月に埼玉医科大学総合医療センター、春日部市立病院、大宮赤十字病院、埼玉県立がんセンターの各泌尿器科に入院中の患者で、複雑性尿路感染症を有し抗生剤や抗菌剤投与にもかかわらずこれら薬剤が無効な16歳以上の症例とした。年齢についてみると17歳から82歳までで、平均63.8±14.8歳(M±S.D.)であり、男性は38例、女性は7例であった。これらの症例の基礎疾患についてみると、膀胱腫瘍、前立腺癌等の悪性腫瘍の合併が19例、前立腺肥大症の合併が12例、尿路結石症の合併が10例、尿管狭窄が2例、膀胱陰嚢、腎外傷が各1例であった。なお *Candida* sp., および *Yeast* については新たな出現菌として取り上げたが、尿路感染症の起炎菌としては扱わなかった。

2. 薬剤投与方法

IPM/CS の投与は先行薬剤の効果は膿尿、尿培養より無効であると判定された後、休薬期間を置かず行った。投与量は1日1gの2回分割の単独投与としUTI 規準に従い5日間投与を行った。

3. 評価法

薬剤効果は IPM/CS 投与後6日目を原則とし、

UTI 規準⁶⁾に従い膿尿と細菌尿の変化から判定した。また副作用については問診のほか、全例につき薬剤投与前後において血算、血液生化学検査を行い異常値の有無につき検討した。

結 果

1. 症例について

全症例についてその病態群別に分類すると、複雑性尿路感染症の単独菌感染のⅠ群、すなわちカテーテル留置群に属するものは19例、Ⅱ群である前立腺術後に属するものは4例、Ⅲ群である上部尿路の障害に属するものは5例、Ⅳ群である下部尿路の障害に属するものは3例、また複数菌感染のうちⅤ群であるカテーテル留置例に属するものは10例、複数菌感染であるが非カテーテル留置例であるⅥ群に属するものは4例であった。

2. 先行薬剤について

先行薬剤については IPM/CS に変更投与直前まで投与されていた薬剤と規定した。前投薬については大部分の症例で、5日間投与が行われていたが、経口薬では7日間の投薬期間を数えたものもあった。具体的には CAZ が8例、CMZ, LMOX, S/C, CDZM, CMNX がそれぞれ4例、CTX が3例、OFLX, CPZ, CTM, PIPC がそれぞれ2例、FOM, FOM と CMZ の併用、AZT, CZX, ASTM, CFT-PI が1例ずつを占めており、概して cephem 系が多くを占めた。

3. 細菌学的効果：起炎菌と薬剤感受性、また薬剤投与による菌の推移について

i. 単独菌感染

単独菌の種類と IPM/CS に対する感受性を Table 1 に示す。グラム陽性菌は6種15株、陰性菌は8種17株であった。グラム陽性菌では *E. faecalis* が6例と最も多くを占めた。感受性についてはディスク検査で++以上を感受性有りと判定し、+以下を感受性なしと判定した。グラム陽性菌では感受性有りがみられた菌株は比較的少なく33%であったが、陰性菌では高く76%に感受性有りがみられた。一方、菌消失率をみると陽性菌では93%、陰性菌では88%と高い消失率を示した。

ii. 複数菌感染

Table 1. Bacteriological response to IPM/CS in the monomicrobial infection

Isolated bacteria	No. of strains	Sensitivity		Eradicated (%)	Persisted (%)
		$\geq ++$	$\leq +$		
Gram positive					
S. aureus	3		3	3 (100)	0 (0)
MRSA	1	1		1 (100)	0 (0)
S. saprophyticus	2		2	2 (100)	0 (0)
Streptococcus sp.	1	n.e.		1 (100)	0 (0)
E. faecalis	6	4	2	5 (83)	1 (17)
E. faecium	2		2	2 (100)	0 (0)
Subtotal	15	5	9	14 (93)	1 (7)
Gram negative					
E. coli	2	2		2 (100)	0 (0)
P. aeruginosa	6	6		6 (100)	0 (0)
S. marcescens	3	1	2	3 (100)	0 (0)
F. odoratum	2		2	0 (0)	2 (100)
E. aerogenes	1	1		1 (100)	0 (100)
E. agglomerans	1	1		1 (100)	0 (0)
Acinetobactor sp.	1			1 (100)	0 (0)
Subtotal	17	13	4	15 (88)	2 (12)
Total	32	18	13	29 (91)	3 (9)

n.e. : not examined.

Table 2. Bacteriological response to IPM/CS in the polymicrobial infection

Isolated bacteria	No. of strains	Sensitivity		Eradicated (%)	Persisted (%)
		≥ ++	≤ +		
Gram positive					
S. aureus	4	1	3	1 (25)	3 (75)
E. faecalis	5	4	1	3 (60)	2 (40)
E. aerogenes	2	2		2 (100)	0 (0)
E. agglomerans	1	1		1 (100)	0 (0)
E. cloacae	1	1		1 (100)	0 (0)
Corynebacterium sp.	1	1		1 (100)	0 (0)
Subtotal	14	10	4	9 (64)	5 (36)
Gram negative					
E. coli	1	1		1 (100)	0 (0)
P. aeruginosa	3	3		3 (100)	0 (0)
S. marcescens	3	2	1	3 (100)	0 (0)
P. rettgeri	1	1		1 (100)	0 (0)
P. mirabilis	1	1		1 (100)	0 (0)
M. morganii	1	1		1 (100)	0 (0)
A. faecalis	1	1		1 (100)	0 (0)
A. xylosoxydans	1	1		1 (100)	0 (0)
Acinetobacter sp.	1	1		1 (100)	0 (0)
Comamonas sp.	1	1		1 (100)	0 (0)
Flavobacterium sp.	5	5		5 (100)	0 (0)
Subtotal	19	18	1	19 (100)	0 (0)
Total	33	28	5	28 (85)	5 (15)

複数菌感染の起炎菌を Table 2 に示す。13症例のうち、グラム陽性菌同志の組み合わせと、グラム陽性菌と陰性菌の組み合わせは4例ずつみられ、陰性菌同志の組み合わせは5例みられた。起炎菌のうちグラム

陽性菌は6種14株を数え、そのうち *E. faecalis* が5例、*S. aureus* が4例と多くを占めた。これらのうち IPM/CS に感受性を示したものは10株(71%)であった。また菌消失は9株(64%)にみられた。グラム

Table 3. Overall clinical efficacy of IPM/CS on the present patients

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	8	14	10	32 (71%)
Decreased		1	3	4 (9%)
Replaced	1	2	3	6 (13%)
Unchanged		1	2	3 (7%)
Effect on pyuria	9 (20%)	18 (40%)	18 (40%)	Patients total 45
 Excellent	8 (18%)		Overall efficacy rate 39/45 (87%)	
 Moderate	31 (69%)			
 Poor & Failure	6 (13%)			

陰性菌においては11種、19株が起炎菌として検出されており、*Flavobacterium* sp., *P. aeruginosa* および *S. marcescens* がおもであった。このうち IPM/CS に対する感受性は18株 (95%) にみられた。また菌消失率は100%であった。複数菌感染においては33株中、28株の消失がみられ、消失率は85%であった。

iii. 薬剤投与後の新たな出現菌

45症例中新たな菌の出現をみた症例は6症例であり、*S. aureus*, *C. tropicalis*, *Candida* sp., *Yeast* がそれぞれ1例に、また *F. odoratum* が2例にみられた。

4. 膿尿に対する効果

IPM/CS 投与にて膿尿の正常化がみられたものは9例 (20%)、改善のみられたものは18例 (40%)、不変は18例 (40%) であった。

5. 副作用について

IPM/CS 投与4日目に頭重感を訴えたものが1例、同じく4日目に発疹の出現したものが1例みられた。また血液生化学検査にて血中 GPT あるいは GOT の中程度の増加がみられたものが4例みられたが、いずれも薬剤投与を中断するほどではなく、投与終了後すみやかに、自覚症状についてはその改善、血液生化学検査では、正常化がみられている。

6. 総合臨床効果

UTI 薬効評価規準による総合臨床効果を Table 3 に示す。著効8例 (18%)、有効31例 (69%)、無効6例 (13%) で、有効率は87%であった。病態群別にみるとⅠ群では19例中、著効2例、有効14例、無効3例

で、有効率は79%であった。Ⅱ群では4例中、有効が4例と、有効率は100%であった。Ⅲ群では5例中、著効2例、有効3例で、有効率100%、Ⅳ群では3例中、著効2例、有効1例で有効率は100%であった。以上単独菌感染についてみるとその有効率は90%であった。一方複数菌感染ではⅤ群の10例のうち、著効は1例、有効は7例、無効は2例みられ、有効率は80%であった。またⅥ群では4例中、著効1例、有効2例、無効3例と有効率75.5%を占めた。複数菌感染についてみると、IPM/SC の有効率は79%であった。

考 案

感染症に対する使用薬剤の原則は起炎菌に対し強い抗菌力を有すること、抗菌力を保ちながら目的臓器へ高い移行を示すこと、かつ副作用が少ないことであろう。今回検討した IPM/CS は carbapenem 系抗生物質である imipenem (IPM) に dehydropeptidase-I (DHP-I) 阻害剤である cilastatin sodium を1:1の割合で配合したものであり、cilastatin の存在により腎毒性を抑制するとともに DHP-I を不活化し、IPM の尿中回収率をおよそ20%から70%にまで高めたものである。本剤はグラム陽性菌および陰性菌の両者に幅広い抗菌スペクトラムを有するとともに、その抗菌力も高いことが知られている。また本薬剤は補体との協力的殺菌作用のあることも知られている⁷⁾。今回対象とした尿路感染症は先行薬剤無効例の複雑性尿路感染症と、疾患対象としてはきつい条件を設けたが、菌消失率および総合臨床効果はきわめて高く、満足

できるものであった。ただし起炎菌の一部にその存続がみられた。例えばグラム陽性菌では本剤が抗菌力を有しているはずの *S. aureus* の一部に菌存続がみられたことは、この菌種に耐性菌の出現がみられたことを示している。この他、グラム陽性菌としては *E. faecalis* の一部にも菌存続がみられた。これに対しグラム陰性菌では *F. odoratum* に菌存続がみられ、*Fravobacterium* sp. が新たな出現菌としてみられていることから、本菌種に対しては抗菌力を有していないと考えられるが、本菌種の病原性を考慮すると臨床的には大きな意味を持つものではないと思われる。むしろ本剤投与により、その他の陰性菌では耐性獲得の早いとされる *Pseudomonas* sp. を含めすべてその消失がみられており、また陰性菌に新たな出現菌がみられなかったことを特筆すべきと思われる。副作用についてみると、45例中6例と13%強にみられている。この副作用の出現率は1984年に行われた新薬シンポジウム⁸⁾の4.7%とに比しやや高い値を示したが、重篤な症状を示したものはなく、いずれも薬剤投与終了後すみやかに症状の消失がみられている。

多くの化学療法剤の存在は尿路感染症治療において、薬剤選択上高い自由度を与えてきた。しかし無原則的な薬剤の使用は厳に戒めるべきであり、耐性菌を生じめないよう秩序だった使用を考えるべきである。かかる点から今回検討した IPM/CS はその薬剤耐性菌の出現を極力避けるべく、first choice として使用する薬剤というより、他剤無効例に初めて使用すべき薬剤であると考ええる。

結 語

17歳から82歳までの45例の先行薬剤無効の複雑性尿路感染症症例に対し、IPM/CS を 0.5 g×2/日、5日

間投与を行い、その薬剤効果を検討した。薬剤投与による起炎菌の消失率をみると、グラム陽性菌では79%に、陰性菌では94%にみられた。総合臨床効果についてみると著効は8例、有効は31例にみられ、有効率87%であった。副作用は6例にみられたが、いずれも軽微であった。以上より IPM/CS は難治性の複雑性尿路感染症に有効で安全な薬剤と思われる。

文 献

- 1) 吉田謙一郎, 高橋 卓, 中目康彦, ほか: Ofloxacin による複雑性尿路感染症の治療. 泌尿紀要 34: 394-401, 1988
- 2) 吉田謙一郎, 中目康彦, 諏訪多順二, ほか: 複雑性尿路感染症カテーテル留置例に対する Ceftazidime の臨床検討. 西日泌尿 50: 1377-1383, 1988
- 3) 吉田謙一郎, 内島 豊, 小林信幸, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Aztreonam の使用経験. 泌尿紀要 34: 2225-2232, 1988
- 4) 吉田謙一郎, 内島 豊, 小林信幸, ほか: 尿路感染症に対する Cefteram pivoxil の臨床効果について. 西日泌尿 50: 2163-2171, 1988
- 5) 小林信幸, 吉田謙一郎, 斉藤 博, ほか: 複雑性尿路感染症および急性細菌性前立腺炎に対する Flomoxef (FMOX) の臨床効果. 基礎と臨床 24: 4121-4129, 1990
- 6) 大越正秋 (UTI 研究代表): UTI 薬効評価規準 (第3版). Chemotherapy 34: 409-441, 1986
- 7) 福田 互, 竹村周平, 柳田国雄, ほか: Imipenem による補体殺菌能増殖作用. Chemotherapy 38: 676-678, 1990
- 8) 第32回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
(Received on November 11, 1991)
(Accepted on December 10, 1991)

(迅速掲載)