

重症外傷における合併感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床的検討

渋谷正徳・大橋教良・杉本 侃

大阪大学医学部特殊救急部

1) 12 例の重症外傷患者の合併感染症に対し、imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) 療法を行った。これらの患者では、MK-0787/MK-0791 投与以前から、すでに複数の抗生物質の投与を受けていたが、無効であったために本薬剤の単独投与に変更した。

2) MK-0787/MK-0791 の臨床効果は『著効』1 例、『有効』7 例、『やや有効』4 例で有効率は 67% であった。

3) 細菌学的効果は、*S. faecalis* を含め、グラム陽性菌に対しては全て有効であった。しかし、グラム陰性菌の中でも、*P. aeruginosa* 4 株中 2 株に対しては無効であった。

4) MK-0787/MK-0791 による臨床上的副作用はまったく認めなかった。しかし、血液検査上、肝機能悪化例 1 例と、本薬剤の長期投与による白血球減少症 1 例を認めた。

新しく開発されたカルバペネム系抗生剤 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は抗菌スペクトルが広域であり、*P. aeruginosa*, *Serratia* などのグラム陰性菌に対して有効なばかりでなく、従来の第 3 世代セファロスポリン系抗生剤の弱点であったグラム陽性菌に対しても有効であると考えられ、注目されている¹⁾²⁾。今回われわれは、重症外傷患者の合併感染症に対して本薬剤を投与し、臨床効果を認めたので報告する。

I. 対象および方法

Table 1 に示したごとく、大阪大学医学部附属病院特殊救急部に収容された 14 歳より 78 歳までの男性 8 例、女性 4 例の合計 12 例の重症外傷患者に対して、本薬剤を投与した。これらの外傷の内訳は熱傷 5 例、多発外傷 5 例、食道気管支瘻と ARDS の合併 1 例、肋骨骨折による flail chest 1 例である。感染症の内容は敗血症 1 例、膿胸 1 例、肺炎 9 例、挫滅創感染 1 例で、いずれも他剤無効例である。なお熱傷例では創部にゲーベン軟膏の塗布を併用した。

起炎菌同定のため細菌培養は、喀痰（気管内吸引により無菌的に採取した末梢気道よりの分泌物）、咽頭擦過物、血液、尿、膿汁、抜去したカテーテル先端などを検体として、必要に応じて頻回に行った。

MK-0787/MK-0791 の投与量は Table 1 に示すごとく 10 例において 0.5 g/0.5 g×4/日、1 例において 0.5 g/0.5 g×2/日、また他の 1 例において 0.25 g/0.25 g×4/日とし、30 分から 1 時間かけて点滴静注した。投与期間は 4 日から 25 日であった。なお全例、本薬剤を投与する以前に、感染症の治療あるいは予防を目的とし

て、すでにアミノ配糖体やセファロスポリン系薬剤（第 3 世代を含む）などをはじめとした他の複数の抗生物質が投与されていたが、効果が不十分なために本薬剤の単独投与に変更した。

MK-0787/MK-0791 の臨床効果判定基準は次のごとくとした。①臨床所見（胸部 X-P、熱型、血液ガス所見など）、②白血球数、③起炎菌の消長の 3 項目の内、すべてに改善の認められた場合著効 (Excellent)、2 項目に改善の認められた場合有効 (Good)、1 項目のみに改善の認められた場合やや有効 (Fair) とし、どの項目にも改善が認められなかった場合無効 (Poor) と判定した。

臨床検査として、胸部 X-P、検血、検尿、血清電解質、腎機能検査（血清クレアチニン、血中尿素窒素）、肝機能検査（GOT、GPT、Al-P など）、止血機能検査、血液ガス、リムルス反応などを連日行った。

II. 結 果

結果の大略を Table 2 に示した。その臨床効果は著効 (Excellent) 1 例、有効 (Good) 7 例、やや有効 (Fair) 4 例で、有効率は 67% であった。また無効症例はなかった。

① 臨床所見

今回対象とした 12 例は、いずれも重症外傷患者であり、case 4513 の挫滅創感染を除き全ての症例において、気管内挿管または気管切開下に、人工呼吸下による厳密な呼吸管理が行われていた。そこで、とくに肺炎例においては本薬剤の臨床効果をみる上で、熱型の変化や胸部 X-P の改善の他に血液ガスデータを参考にした。その結果、発熱の減少したもの 8 例、血液ガスの改善し

Table 1 Cases and dosage of MK-0787/MK-0791 administration

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Complications and underlying diseases	MK-0787/MK-0791 treatment	
				Daily dose (g)	Duration (days)
4484	78 M	Sepsis	65% Burn	0.5g/0.5g×4	5
4497	48 M	Pneumonia	8.5% Burn Burn of respiratory tract	0.5g/0.5g×2	5
4505	68 F	Pneumonia	Cerebral contusion Fracture of pelvis	0.5g/0.5g×4	5
4513	36 M	Debris Wound infection	Cutting of thighs Contusion of perineal region Fracture of pelvis	0.5g/0.5g×4	25
4527	51 M	Pneumonia	Flail chest	0.5g/0.5g×4	9
4541	27 M	Pneumonia	22% Burn Burn of respiratory tract	0.5g/0.5g×4	6
4547	58 M	Pneumonia	67% Burn	0.25g/0.25g×4	16
4556	49 F	Pyothorax	Esophagostoma & bronchial fistula ARDS	0.5g/0.5g×4	9
4597	14 F	Pneumonia	8% Burn CO intoxication	0.5g/0.5g×4	9
4603	19 M	Pneumonia	Cerebral contusion Multiple fracture	0.5g/0.5g×4	4
4612	53 M	Pneumonia	Cerebral contusion	0.5g/0.5g×4	6
4631	20 F	Pneumonia	Multiple fracture	0.5g/0.5g×4	7

たもの6例で、case 4497 および case 4612 においては抜管することができた。また他の症例においても熱型や血液ガスの悪化したものはなかった。

② 白血球の推移

MK-0787/MK-0791 の投与により白血球の減少したものの4例、正常範囲内で微増したものの2例、増加したものの4例であった。しかし、白血球の増加した症例でも、case 4505 や case 4541, case 4612 などでは臨床所見の改善とともに最初の起炎菌は消失し、本薬剤投与の効果

は有効 (Good) と判断した。このように白血球の推移が必ずしも、臨床経過と一致しなかったのは対症疾患が重症外傷例であり、そのため全ての患者に2本以上の点滴ルートおよびバルーンカテーテルが挿入されていたこと、また起炎菌は必ずしも同定できなかったが、熱傷創や頭部などに外傷を認めたことが原因と思われる。

なお、本薬剤を25日間の長期にわたり投与した case 4513 では、白血球は3100まで下降したが、投与を中止することで約1週間後には、6400と正常範囲に復

Table 2 Effect of MK-0787/MK-0791 on fever, blood gas and WBC

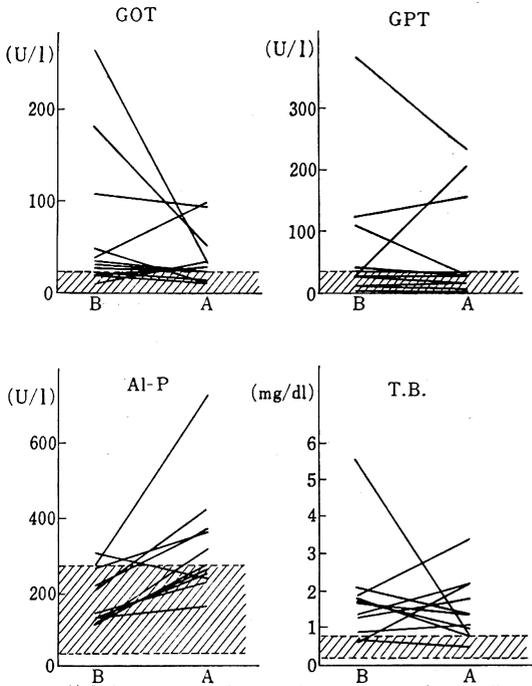
Case No.	Fever	Blood gas	WBC			Effect on bacteria	Clinical effect
			Before	During	After		
4484	→	Unchanged	5,700	5,300	8,200	Eliminated	Fair
4497	↘	Improved	13,300	9,700	7,500	Eliminated	Excellent
4505	→	Unchanged	8,000	12,500	11,400	Eliminated	Good
4513	↘	N.T.	16,800	8,400	3,100	Eliminated	Good
4527	↘	Improved	9,600	7,900	8,000	Unchanged	Good
4541	↘	Improved	11,000	15,100	12,500	Eliminated	Good
4547	→	Unchanged	3,800	10,200	4,700	Eliminated	Good
4556	↘	Unchanged	13,800	19,300	12,800	Unchanged	Fair
4597	↘	Unchanged	16,000	10,000	19,800	Unchanged	Fair
4603	→	Improved	13,300	14,800	21,000	Unchanged	Fair
4612	↘	Improved	7,700	9,500	14,200	Replaced	Good
4631	↘	Improved	15,900	14,800	13,200	Replaced	Good

N.T. : Not tested

Table 3 Bacterial response to MK-0787/MK-0791

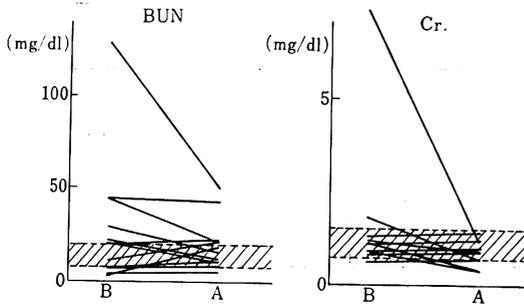
Case No.	Sample	Organisms	Bacteriological effectiveness	Organisms after treatment
4484	Blood Sputum	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i>	Eliminated Eliminated	<i>Klebsiella</i> → Unchanged
4497	Sputum	<i>S. epidermidis</i>	Eliminated	<i>Enterobacter</i> → Eliminated
4505	Sputum	<i>Klebsiella</i> <i>S. aureus</i>	Eliminated Eliminated	
4513	Pus	α -haemolytic <i>Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	Eliminated Eliminated	<i>S. faecalis</i> → Eliminated
4527	Sputum	<i>S. epidermidis</i> GNF-GNR	Eliminated Unchanged	
4541	Sputum	α -haemolytic <i>Streptococcus</i> <i>Candida</i>	Eliminated Unchanged	
4547	Sputum	<i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i>	Eliminated Eliminated	<i>Candida</i> → Unchanged
4556	Sputum	<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	
4597	Sputum	<i>P. aeruginosa</i> <i>Neisseria</i>	Unchanged Eliminated	
4603	Sputum	<i>Enterobacter</i> α -haemolytic <i>Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	Unchanged Eliminated Eliminated	
4612	Sputum	α -haemolytic <i>Streptococcus</i> GNF-GNR	Eliminated Eliminated	<i>P. aeruginosa</i> → Unchanged <i>Enterobacter</i> → Eliminated
4631	Sputum	<i>P. aeruginosa</i>	Eliminated	<i>P. mirabilis</i> → Unchanged

Fig. 1 Effect of MK-0787/MK-0791 on liver function



B: Before treatment
A: After treatment

Fig. 2 Effect of MK-0787/MK-0791 on renal function



B: Before treatment
A: After treatment

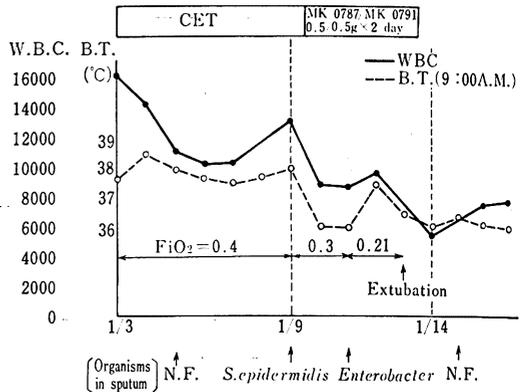
した。

③ 細菌学的効果

起炎菌とそれに対する効果については Table 3 に示した通りである。

グラム陽性菌の *S. aureus* や *S. epidermidis* は全て消失し、MK-0787/MK-0791 は非常に有効であった。一方、グラム陰性菌の中で、case 4556, 4597 で認めら

Fig. 3 Case 4497 Y.O. 48歳 Pneumonia, Burn of face, left-hand and respiratory tract, CO intoxication



れた *P. aeruginosa* に対しては本薬剤は無効であり、最大の問題点だと考えられた。また 12 例中 6 例に菌交代現象や新しい菌株の出現が認められた。菌交代により出現した菌は、*Enterobacter* 2 株の他に *P. aeruginosa* や、*P. mirabilis*, *Klebsiella*, *S. faecalis* などであり、case 4547 では *Candida* の出現を認めた。

④ 肝機能および腎機能に及ぼす影響

MK-0787/MK-0791 投与前後の肝機能を Fig. 1 に、また腎機能を Fig. 2 に示した。

肝機能で明らかに異常を示したものは case 4603 の 1 例のみであった。この症例では、MK-0787/MK-0791 を 0.5 g/0.5 g x 4/日 を投与していたが、GOT は 40→99, GPT は 30→207, Al-P は 116→311, T.B. は 1.9→3.4 と上昇し、本薬剤の投与を 4 日で中止した。その結果、投与中止後、約 1 週間で正常に復した。

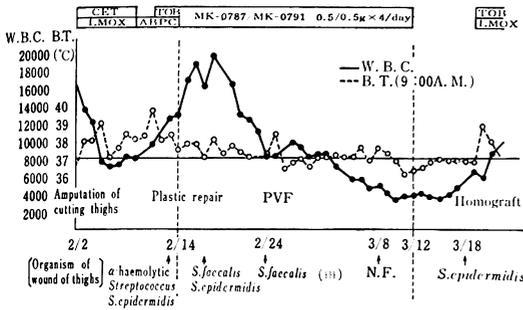
また、12 例中 10 例に Al-P の上昇を認め、本薬剤の肝機能に対する影響については検討の余地があると考えられた。

MK-0791 は腎臓の dipeptidase に対して競合的に作用するため^{3),4)}、本薬剤の腎機能におよぼす影響に対してはとくに関心が持たれるところである。しかも今回の検討では、全症例において異常を認めなかった。とくに case 4547 では、本薬剤の投与開始時、尿量は保たれていたものの BUN 130, Cr. 7.4 と非乏尿性腎不全を呈していた。これに対し MK-0787/MK-0791 を 0.25 g/0.25 g x 4/日 投与したところ、投与開始から 2, 3, 4 日目には人工透析を必要としたものの、その後腎機能の悪化は見られず、投与中止時には BUN 5, Cr. 1.2 と改善した。次に 2 症例を呈示する。

Case 4497 Y.O. 48 歳, 男子 (Fig. 3)

火災にて顔面および左手にⅡ度熱傷 (8.5%) 受傷。

Fig. 4 Case 4513 T. Y. 36 ♂ Debris wound infection
Cutting of thigh, Contusion of perineal
region, Fracture of pelvis



気管支鏡による検索を行ったところ、主気管支内までススを認め、気管支粘膜は発赤腫張していた。同時に CO ヘモグロビンは 53% と上昇しており CO 中毒も合併していた。

入院時より気管内挿管下に人工呼吸を行い CET 2g×4/日を投与していたが 38~39°C の弛張熱が続き、白血球も 13300 と上昇した。そこで、それまで投与していた CET にかえて MK-0787/MK-0791 0.5g/0.5g×2/日の点滴静注を開始したところ、投与翌日より解熱傾向が出現し、白血球も減少した。細菌培養では起炎菌である *S. epidermidis* は消失し、本薬剤投与後 3 日目より新たに *Enterobacter* が出現した。それにともない一時的に熱発し、白血球も 9700 と増加したが、*Enterobacter* の消失とともに再び解熱し、白血球も減少した。さらに投与開始から 4 日目には抜管することができ、その臨床効果は著効 (Excellent) と判断した。

Case 4513 T. Y. 36 歳、男子 (Fig. 4)。

自殺目的にて電車で飛び込み、両大腿部および会陰部の挫傷傷、更には骨盤骨折を合併していた。来院直後に両大腿切断術を施行し、CET 2g×4/日および LMOX 2g×2/日の投与を開始した。CET および LMOX の使用により白血球数は減少したが高熱が続くために、TOB 60mg×2/日および ABPC 2g×4/日に変更し、第 11 病日には断端形成術を行った。ところが白血球数は再び増加し、発熱も続くために第 13 病日より MK-0787/MK-0791 0.5g/0.5g×4/日の投与を開始した。その結果、一時的に白血球数は 19700 まで増加したが、その後次第に減少し、熱発も軽快傾向を示した。細菌学的にも最初に分離された *S. epidermidis* および α -hemolytic *Streptococcus* は消失し、その後出現した *S. faecalis* も最終的には消失した。

ところが、血液検査上、次第に減少を示していた白血球は、使用開始後 18 日目より 6000 台となり、その後

も減少を続け、25 日目には 3100 となり使用を中止した。その結果、投与中止後約 1 週間で白血球は正常値に復した。

このように検査データ上は著明な改善が認められたが、創部の改善状態が完全ではなかったことや白血球減少症を併発したことを考え、その臨床効果は有効 (Good) と判断した。

III. 考 察

MK-0787/MK-0791 の臨床効果は『著効』1 例、『有効』7 例、『やや有効』4 例であり、『有効』以上の効果は 67% の症例に認められた。やや有効と判断した 4 例は、広範囲熱傷による敗血症 1 例、食道気管支瘻と ARDS の合併例 1 例、CO 中毒と気道熱傷の合併例 1 例、脳挫傷の肺炎合併例 1 例で、後者 2 例ではいずれも意識障害が遷延していた。このように、今回対象とした患者は全て重症外傷例であり、患者自身の免疫能が低下していることを考慮に入れるならば、67% の有効性が得られたことは注目に値するものと考えられる。

MK-0787/MK-0791 は抗菌スペクトルが広域であり、グラム陰性菌に対して有効なばかりでなく、従来の第 3 世代セファロスポリン系抗生剤の弱点であったグラム陽性菌に対しても有効であると報告されている¹⁾²⁾。実際、今回の検討においてもグラム陽性菌に対しては全て有効であった。また、グラム陰性菌でも、*Enterobacter* や *Klebsiella* に対しては有効だった。しかし、*P. aeruginosa* に対しては無効が多く、*in vitro* のデータと異なる結果が得られ、重症感染症に対する薬剤治療の限界だと考えられた。

本薬剤の使用時、発疹や消化器症状などの臨床上的副作用は観察されなかった。

また検査データ上も、最も心配された腎機能の悪化は認めなかった。とくに腎不全を呈していた症例においても、腎機能の悪化が見られなかったことは意義あることだと考えられる。しかし、肝機能検査では、明らかに本薬剤のためだと考えられる異常が 1 例において観察された。また GOT, GPT, T.B. は正常でも Al-P が 12 例中 10 例で上昇しており、本薬剤の肝機能におよぼす影響については、さらに検討の余地があるものと考えられた。その他には、本薬剤を 25 日間の長期に投与した 1 例で白血球減少を認め、長期投与する場合にはさらに十分な配慮が必要であると考えられた。

IV. ま と め

① 12 例の重症外傷患者の合併感染症に対し、MK-0787/MK-0791 の単独投与を行った。

② MK-0787/MK-0791 の臨床効果は『著効』1 例、『有効』7 例、『やや有効』4 例で有効率は 67% であっ

た。

③ 細菌学的効果は、グラム陽性菌に対しては全て有効であった。しかし、グラム陰性菌の中でも、*P. aeruginosa* に対しては無効が多かった。

④ MK-0787/MK-0791 による臨床上の副作用はまったく認めなかった。しかし、血液検査上、肝機能悪化例1例と、本薬剤の長期投与による白血球減少症1例を認めた。

文 献

- 1) 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
- 2) KESADO, T.; T. HASHIZUME & Y. ASAH: Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in

- comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 912~917, 1980
- 3) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, F. FERBER, F. M. KAHAN, J. S. KAHAN, H. KROPP & M. A. P. MEISINGER: Enhanced urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) on administering an inhibitor of the renal dipeptidase responsible for antibiotic metabolism. (*Proceedings of the 12th ICC*) Vol. I: 743~745, 1982.
 - 4) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, R. HAJDU & F. M. KAHAN: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 62~70, 1982

CLINICAL EVALUATION OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN PATIENTS WITH SEVERE TRAUMA COMPLICATED BY INFECTION

MASANORI SHIBUYA, NORIYOSHI OHASHI and TSUYOSHI SUGIMOTO
Department of Traumatology, Osaka University Medical School

1) A total of 12 patients with severe trauma complicated by infection were treated with imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791). Several other antibiotics had already been administered these patients prior to MK-0787/MK-0791 therapy, but the other antibiotics had not been effective; therefore, they were switched to monotherapy with MK-0787/MK-0791.

2) The clinical results were "excellent" in 1 patient, "good" in 7 patients and "fair" in 4 patients with an efficacy rate of 67%.

3) With respect to bacteriological effects, MK-0787/MK-0791 was effective against Gram positive bacteria including *S. faecalis*; however, against Gram negative bacteria, particularly in 2 strains of *P. aeruginosa*, it was not effective.

4) No clinical adverse reactions were observed, however, in terms of laboratory test findings, aggravated liver function and a decreased WBC count associated with long term administration of MK-0787/MK-0791 were each observed in 1 patient.