

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床的検討

武部 和夫

弘前大学医学部第三内科教室

中村光男・入江達朗・熊坂義裕

板柳中央病院内科

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を 10 例 (肺炎 3 例, 慢性気管支炎 3 例, 慢性膀胱炎 1 例, 急性腎盂腎炎 1 例, 急性胆管炎 1 例, 急性胆嚢炎 1 例) に投与した。臨床効果は, 著効 3 例, 有効 6 例, 無効 1 例で, 有効率 90% であった。起炎菌と推定されたものは 9 株が検出されたが, 本剤投与後に 8 株が消失した。菌交代が 2 例にみられた。副作用は認められず, 臨床検査値異常は一過性, 軽度の GOT, Al-P, γ -GTP の上昇が各々 1 例に認められた。

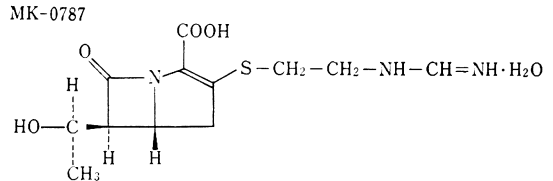
Imipenem (MK-0787) は *Streptomyces cattleya* より得られた thienamycin の N-formimidoyl 誘導体である。本剤は細菌の β -lactamase に対して安定であるが, 体内において主に腎において dehydropeptidase-I によって水解不活化されるので, この酵素を特異的に阻害する薬剤として cilastatin sodium (MK-0791) が開発されている。この両剤の構造式を Fig. 1 に示した。MK-0787 と MK-0791 を 1:1 に配合すると, MK-0787 の尿中回収量が最高に達し, 動物実験においても腎毒性を防禦することから, MK-0787 250mg と MK-0791 250mg (遊離酸として) あるいは MK-0787 500mg と MK-0791 500mg (遊離酸として) の製剤が作られた¹⁾。

そこで, 著者らは MK-0787/MK-0791 の臨床効果および安全性を確認するため, 本剤を呼吸器感染症, 尿路感染症, 急性胆道感染症に投与した。

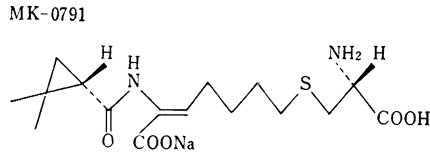
I. 対 象

弘前大学医学部第三内科関連病院に入院中の 10 例の感染症症例に MK-0787/MK-0791 を投与した。症例の一覧表を Table 1 に示した。全症例は 60 歳以上で, 1 例のみ 60 歳代で, 他の 9 例は 70 歳以上であり, すべて高齢者であった。男性 5 例, 女性 5 例であった。投与患者の疾患名とその例数は肺炎 3 例, 慢性気管支炎の急性増悪 3 例, 慢性膀胱炎 1 例, 急性腎盂腎炎 1 例, 急性胆管炎 1 例, 急性胆嚢炎 1 例であった。基礎疾患は症例 No. 2 以外のすべてにみられ, 症例 No. 1 では脳梗塞とパーキンソン病, 症例 No. 3 で脳出血, 症例 No. 4 で気管支喘息, 症例 No. 5 で脳出血, 胃潰瘍, 症例 No. 6 で脳出血と慢性膀胱炎, 症例 No. 7 でパーキンソン病, 症例 No. 8 で慢性肝炎と甲状腺機能低下症, 症例 No. 9 で痔瘻, 症例 No. 10 で胆石症と糖尿病を合併して

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787 and MK-0791



Molecular formula: $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$
Molecular weight: 317.36



Molecular formula: $C_{16}H_{25}N_2O_5Na$
Molecular weight: 380.43

いた。感染症の重症度は自覚症状, レ線所見, 尿所見, 白血球数増多, CRP などから決定した。呼吸器感染症ではすべて中等症であり, 尿路感染症では 1 例が軽症, 他の 1 例は中等症であり, 胆道感染症では 2 例とも中等症であった。本剤の 1 日投与量は MK-0787 量として 250mg を 1 日 2 回投与例 (合計 500mg/日) が 3 例, 500mg を 1 日 2 回投与例 (合計 1.0g/日) が 7 例であった。本剤の投与方法は 30 分間の点滴で行なった。投与期間は 5 日より 14 日までであった。

臨床効果の判定は, 呼吸器感染症では一般症状 (発熱, せき, 喀痰, チアノーゼ, 呼吸困難など), 他覚所見 (ラ音など), 白血球数および CRP の改善, 肺炎ではレ

Table 1 Results of clinical investigations of 10 cases treated with MK 0787/MK 0791

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity of infection	Treatment			Organism	Effect		Side effect
						Daily dose (mg × time)	Days	Route		Clinical	Bacteriological	
1	M. S.	75	M	Acute pneumonia (Cerebral infarction) (Parkinson's disease)	Moderate	250 × 2	13	d. i.	Normal flora	Good	Unknown	(-)
2	K. A.	78	F	Acute pneumonia	Moderate	500 × 2	13	d. i.	<i>S. aureus</i>	Excellent	Disappeared	Al-P ↑ (9.9 → 19.0)
3	Y. S.	71	M	Acute pneumonia (Cerebral hemorrhage)	Moderate	500 × 2	14	d. i.	Not done	Good	Unknown	(-)
4	N. T.	70	M	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	Moderate	500 × 2	8	d. i.	<i>S. pneumoniae</i>	Excellent	Disappeared	GOT ↑ (10.4 → 38.1)
5	S. N.	72	M	Chronic bronchitis (Cerebral hemorrhage) (Gastric ulcer)	Moderate	250 × 2	8	d. i.	<i>K. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Good	Disappeared	(-)
6	T. A.	76	M	Chronic bronchitis (Cerebral hemorrhage) (Chronic cystitis)	Moderate	500 × 2	13	d. i.	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Replaced (<i>P. aeruginosa</i>)	γ-GTP ↑ (7.6 → 65.9)
7	T. I.	73	F	Chronic cystitis (Parkinson's disease)	Slight	250 × 2	9	d. i.	<i>P. vulgaris</i> (10 ⁶)	Good	Disappeared	(-)
8	T. F.	81	F	Acute pyelonephritis (Chronic hepatitis) (Hypothyroidism)	Moderate	500 × 2	10	d. i.	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	Excellent	Disappeared	(-)
9	A. S.	72	F	Acute cholangitis (Pancreatic cancer)	Moderate	500 × 2	5	d. i.	<i>S. liquefaciens</i>	Poor	Replaced (<i>P. aeruginosa</i>)	(-)
10	M. T.	65	F	Acute cholecystitis (Gallstone disease) (Diabetes mellitus)	Moderate	500 × 2	7	d. i.	<i>S. aureus</i>	Good	Unknown	(-)

Table 2 Summary of bacteriological effects

Isolates	No. of strains	Disappeared	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown
<i>S. aureus</i>	2	1				1
<i>S. pneumoniae</i>	1	1				
<i>E. coli</i>	1	1				
<i>K. pneumoniae</i>	2	1	1*		1(<i>P. aeruginosa</i>)*	
<i>P. vulgaris</i>	1	1				
<i>S. liquefaciens</i>	1				1(<i>P. aeruginosa</i>)	
<i>H. influenzae</i>	1	1				

* In one case with *K. pneumoniae*, *K. pneumoniae* was decreased and was replaced by *P. aeruginosa* after the treatment.

Table 3 Result of clinical effects of 10 cases treated with MK-0787/MK-0791

Diagnosis	Excellent	Good	Poor	Total	Efficacy
Acute pneumonia	1	2		3	90%
Chronic bronchitis	1	2		3	
Chronic cystitis		1		1	
Acute pyelonephritis	1			1	
Acute biliary tract infection		1	1	2	
Total	3	6	1	10	

線所見改善から著効、有効、やや有効、無効に分類した。尿路感染症では自覚症状（発熱、排尿痛、腰痛など）、膿尿と細菌尿の推移から著効、有効、無効に分類した。

II. 臨床成績

各症例の概要を Table 1 に示した。起炎菌と推定されるものは肺炎の症例 No. 2 で、*S. aureus* 1 株、慢性気管支炎では症例 No. 4 で *S. pneumoniae*、症例 No. 5 で *K. pneumoniae* と *H. influenzae* が検出されてすべて消失した。症例 No. 6 では *K. pneumoniae* が検出され、本剤投与後に *K. pneumoniae* は減少し、*P. aeruginosa* の菌交代現象が認められた。尿路感染症では、症例 No. 7 で *P. vulgaris*、症例 No. 8 で *E. coli* が検出されたが、本剤投与後にこれらの菌は消失した。胆道感染症では症例 No. 9 で胆汁から *S. liquefaciens* が検出されたが、本剤投与後に *S. liquefaciens* は消失し、*P. aeruginosa* が検出され、症状の改善も得られていないので、菌交代とした。症例 No. 10 では *S. aureus* が検出され、本剤投与後に下熱、腹痛などが消失し、CRP、白血球数増多も改善されたが、本剤投与後の胆汁の検索を行っていないので、細菌学的効果は不明とした。本剤の細菌学的効果を Table 2 に示した。また、本剤の臨床効果を Table 3 に示した。急性肺炎の 3 例では著効 1 例、有効 2 例、慢性気管支炎の 3 例では著効 1 例、有効 2 例、慢性膀胱炎 1 例では有効、急性腎盂腎炎 1 例では著効、急性胆道感染症 2 例では 1 例有効、1 例無効であ

った。全体では著効 3 例、有効 6 例、無効 1 例であり、有効率は 90% であった。

本剤投与時の副作用は 1 例もみられなかった。

本剤投与前後の臨床検査値を Table 4 に示した。検査項目は赤血球数、Hb、Ht、白血球数、血液像、血小板数、血清中の GOT、GPT、Al-P、 γ -GTP、BUN、creatinine、Na、K、Cl であった。本剤投与前値が正常で、投与後に異常値を示したものは、症例 No. 4 で本剤投与後に血清 GOT が 10.4 から 38.1 と軽度の上昇が認められ、本剤投与終了後 6 日目に正常化した。本剤とこの検査値異常の因果関係は本剤との関係が疑われた。症例 No. 2 では Al-P 値が本剤投与前の 9.9 から本剤投与 7 日後に 19.0 と軽度上昇し、本剤終了時に 7.9 と前値に復したが、本剤との関係が疑われた。症例 No. 6 では γ -GTP が本剤投与前で 7.6 であったが、本剤投与 6 日目に 65.9 に上昇し、本剤投与終了時に 27.8 と改善しており、本剤投与終了後 7 日間位で正常に復していた。この症例においても、この検査値異常と本剤との関係は恐らく本剤によるものと考えられた。

III. 考案

MK-0787 はメルク社で開発された thienamycin 系の抗生剤である。しかし、本剤は主に腎において dehydropeptidase-I (DHP-I) により水解不活化されるが、この酵素の働きを特異的に阻害するために開発された MK-0791 は DHP-I 阻害活性を有すると共に MK-0787 による急性の尿細管壊死の発現を阻止することが

Table 4 Laboratory findings before and after MK-0787/MK-0791 treatment

Case No.	RBC $\times 10^6/\text{mm}^3$	Hb g/dl	Ht %	WBC $/\text{mm}^3$	Differential count (%)				S-GOT KU	S-GPT KU	Al-P KAU	γ -GTP mU/ml	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl	Electrolytes (mEq/l)			CRP			
					Baso.	Eosino.	Neutro.	Lympho.							Mono.	Na	K		Cl		
1	B.	335	11.6	36	10,100	1	2	79	12	6	26.7	13.9	8.7	7.0	19.1	33.3	1.8	140	4.1	103	6+
	A.	350	11.9	36	5,800	1	5	50	38	6	37.5	9.1	7.6	8.9	16.2	31.2	2.2	142	4.5	105	1+
2	B.	372	12.2	36	5,500	2	3	65	21	9	33.6	14.8	8.3	9.9		12.4	0.6				3+
	A.	383	12.6	37	3,000	0	8	33	52	7	26.4	26.5	11.1	7.9		13.3	0.5				-
3	B.	428	12.9	38.5	7,800	1	3	51	42	3	30.1	4.4	4.4	3.5		16.0	0.9				6+
	A.	412	12.6	38	6,200	1	8	47	43	1	35.4	16.3	9.3	5.4		10.1	1.0				1+
4	B.	492	11.3	39.5	10,500	0	4	67	23	6	28.2	10.4	21.2	6.7	9.7	18.2	0.9				6+
	A.	487	11.1	39	6,200	0	5	56	35	4	29.4	38.1	18.0	8.5	29.6	19.1	0.8				1+
5	B.	382	12.4	38.5	9,500	3	1	69	14	13	29.6	19.8	37.4	18.4	573.1	25.0	1.1	142	4.3	102	6+
	A.	385	12.2	39	5,300	4	1	51	38	6	34.0	26.7	17.3	13.7	360.4	21.7	1.0	142	4.9	103	2+
6	B.	370	12.6	39	14,500	0	0	91	8	1	17.5	34.7	17.5	2.5	7.6	15.3	0.8	140	4.0	102	6+
	A.	361	12.3	40.5	9,900	0	0	78	21	1	29.0	14.3	10.2	3.9	27.8	8.3	0.9				3+
7	B.	380	12.3	39	5,800	0	4	67	21	8	12.2	5.1	5.1	7.7	16.0	19.0	0.8				-
	A.	405	13.1	41	4,600	0	2	54	37	7	15.6	10.1	7.7	6.5	13.4	21.1	1.0				-
8	B.	267	9.1	29	14,000	0	0	84	9	7	15.2	87.0	131.0	28.7	244.0	20.6	2.1	135	3.9	102	5+
	D.	270	9.6	29	5,500	0	2	60	34	4	45.0	42.0	42.0	18.5	146.0	13.1	1.3	136	4.7	104	4+
9	B.	333	11.1	34	3,000	1	0	73	20	5	12.3	11.1	7.0	9.3		12.9	0.8				3+
	A.																				
10	B.	445	14.0	42	13,000	0	0	79	17	4	27.5	15.0	15.0	6.4	40.0	22.0	0.9				6+
	A.	410	12.9	38	4,400	0	1	40	53	6	32.6	13.0	7.8	5.9		16.0	0.7				1+

B.: Before A.: After D.: During (7th day of dosing)

判明している。この DHP-I は腎の他の Zn-酵素すなわちカルボキシンペプチダーゼやアンジオテンシン変換酵素などに対しては阻害作用を示さないとされている。MK-0787 と MK-0791 を 1:1 に配合したときに MK-0787 の尿中回収量が最も良く、動物実験で腎毒性も防禦することが明らかとなり、MK-0787 と MK-0791 の 1:1 のものが臨床評価の対象とされ、著者らも臨床効果および安全性を確認するため内科系感染症 10 例に本剤を投与した。10 例中 9 例が基礎疾患を持っていた。本剤投与対象者は肺炎 3 例、慢性気管支炎 3 例、慢性膀胱炎 1 例、急性腎盂腎炎 1 例、急性胆管炎 1 例、急性胆嚢炎 1 例であった。臨床効果は著効 3 例、有効 6 例、無効 1 例であり、その有効率は 90% であった。本剤投与症例の大部分が基礎疾患を持っていたことを考慮すると、この有効率は優れたものであった。本剤による副作用はみられず、臨床検査値異常は 3 例みられた。血清 GOT の軽度上昇が 1 例、Al-P, γ -GTP の軽度上昇が本剤投与中に一過性にみられたものが各々 1 例であり、これら臨床検査値異常と本剤との因果関係については、GOT と Al-P の上昇は本剤と関係あるかもしれないと考えられ、 γ -GTP の上昇は本剤に多分関係あったと考えられた。

MK-0787/MK-0791 の評価については昭和 59 年 12 月の第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウム²⁾で取り上げられた。本剤の抗菌力については、臨床分離株感受性分布 (10^8 cells/ml) でのグラム陽性菌では *S. aureus*, *S. epidermidis* で本剤は CPZ, CZX, CMX, LMOX, PIPC に比べてすぐれた MIC を示し、セフェム耐性 *S. aureus* でも上記の抗生剤に比べてすぐれていた。*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. faecalis* について本剤は CZX や PIPC に比べて MIC がすぐれている。グラム陰性菌については、*H. influenzae* について本剤は CPZ, CZX, CMX, LMOX よりやや劣るが、*E. coli* について本剤の MIC は CZX よりやや劣るが、CMX, LMOX と同じで、CPZ よりややすぐれ、PIPC より明らかにすぐれていた。*C. freundii*, *E. cloacae* について本剤の MIC は CPZ, CZX, CMX, LMOX, PIPC よりすぐれている。*P. aeruginosa* に対しても本剤の MIC は CPZ, CZX, CMX, LMOX, PIPC, CFS よりもすぐれている。嫌気性菌について、例えば *B. fragilis* についても本剤の MIC は CPZ, CZX, CMX, LMOX, PIPC よりすぐれていた。

MK-0787 と MK-0791 の各々 250 mg, 30 分間点滴終了時の血中濃度は各々 18.46 ± 2.79 , 18.88 ± 3.97 $\mu\text{g/ml}$ を示し、500 mg 投与では 36.09 ± 10.05 , 38.02 ± 9.00 $\mu\text{g/ml}$ を示し、 $T_{1/2}$ は MK-0787 の 250 mg 投与で 0.94 時間、500 mg 投与で 0.97 時間、1 g 投与で 0.91 時間であったとしている。MK-0791 の 500 mg 投与で 0.84 時間、1 g 投与で 0.87 時間であった。尿中排泄率は MK-0787/MK-0791 の 250 mg/250 mg 投与で 24 時間以内に $70.2 \pm 5.7\%$ の累積回収率がみられたとしている。

新薬シンポジウムにおける内科領域では 529 例が解析対象となったが、1 日投与量が 1 g (分 2/日) のものが最も多かった。疾患別臨床効果では、菌血症、敗血症で 75% の有効率、肺炎で 75%、肺化膿症、膿胸で 75%、慢性気管支炎で 63%、びまん性汎細気管支炎で 66%、気管支拡張症+感染で 73% であり、呼吸器感染症全体では 72% であった。尿路感染症では例数があまり多くなかったが 87% の有効率であった。

副作用は、各領域別で内科系が 590 例中 47 例で 8.0%、泌尿器科系が 414 例中 9 例で 2.2%、外科系で 187 例中 3 例で 1.6%、産婦人科系で 56 例中 1 例で 1.8% であり、全体での副作用は 1385 例中 65 例で 4.7% であったとしている。副作用の中で最も多かったのは消化器症状で、特に悪心 1.6%、下痢 0.9%、嘔吐 0.6% であった。その他のもので多かったものは発疹が 0.9% にみられたとしている。

臨床検査値異常発現率は 1385 例中 166 例で、発現率は 12% であった。異常発現率の中で最も多いものは肝障害で、特に GOT, GPT 異常が多く、本剤投与中に上昇するものが割に多く、投与終了時に軽快のみられる例が多かった。その他のもので多かったのは好酸球増多であった。

以上 MK-0787/MK-0791 は臨床効果がすぐれ、副作用、臨床検査値の異常もそれ程多いものでなく、すぐれた抗生剤である。

文 献

- 1) KAHAN F. M.; K. HELMEUT, J. G. SUNDELOF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. J. of Antimicrobial Chemotherapy 12 (S-D): 1~35, 1983
- 2) 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

CLINICAL STUDIES ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

KAZUO TAKEBE

3rd Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

TERUO NAKAMURA, TATSURO IRIE and YOSHIHIRO KUMASAKA

Department of Internal Medicine, Itayanagi-Central Hospital

To evaluate the clinical efficacy of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), the treatment was made with the drug in 10 patients including 3 with pneumonia, 3 with chronic bronchitis, 1 with chronic cystitis, 1 with acute pyelonephritis, and 2 with acute biliary tract infection. Responses were excellent in 3 patients, good in 6, and poor in 1. The efficacy rate of MK-0787/MK-0791 was 90%.

Side effect was not observed after the treatment of the drug. Three patients showed the following abnormal laboratory findings after the treatment; temporal slight elevations of Al-P and γ -GTP and slight elevation of GOT each in one case.