

肺感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の使用経験

吉田 司・芳沢正幸・水越和夫・板澤正明・香曾我部秀雄
岩手県立中央病院呼吸器科

われわれは今回、imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を 10 名の肺感染症患者に使用した。疾患の内訳は急性肺炎 3 例、肺化膿症 3 例、気腫性肺嚢胞の感染症続発 3 例、び慢性汎細気管支炎の再燃 1 例であった。基礎疾患は 8 例に見られ、糖尿病、気管支拡張症、肺気腫、多発性気腫性肺嚢胞、気管支喘息、び慢性汎細気管支炎、胆管炎などであり、疾患の程度は重症 6 例、中等症 3 例、軽症 1 例で、概して基礎疾患のある難治症例が対象となった。

MK-0787/MK-0791 の投与量は 500 mg/500 mg を疾患の重症度により 1 日 2～3 回とし、敗血症を伴った多発性肺化膿症例は 4 回で、TOB 120 mg 1 日 2 回を併用した。使用期間は 3～21 日で、平均 12 日であった。

効果判定は臨床症状と胸部 X 線写真、白血球数、赤沈値、CRP などの検査所見の改善を指標とし、主治医の判断で、総合的見地から「著効」「有効」「やや有効」「無効」「判定不能」の 5 段階とした。

成績は著効 1 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例、判定不能 3 例であった。無効およびやや有効の 2 症例はいずれも気腫性肺嚢胞に肺感染症が続発した例、判定不能の 3 例中 2 例はカンジダによる肺感染症、1 例は TOB との併用例で、したがって有効以上は 7 例中 5 例、有効率 71% であった。TOB を併用した 1 例は胆管炎が基になって発症した緑膿菌敗血症で、肺に多発性膿瘍を形成した重症例であり、TIPC、DKB、CFS などの前治療に抵抗性を示し、TOB との併用で劇的に軽快し、両者の併用の今後の意味づけを考慮した場合、興味ある症例と思われた。

副作用は 10 例全例に認められず、検査成績では GOT、GPT の軽度上昇が 2 例に、GOT、GPT、LDH の中等度上昇が 1 例に、また好酸球の軽度増多が 1 例に見られた。

新しく開発された imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広く強い抗菌活性を示し、また β -lactamase に対して安定かつ阻害活性を有するカルバペネム系抗生物質 MK-0787 とその分解に関与する dehydropeptidase-I の特異的阻害剤 MK-0791 の 1:1 の配合剤である。この配合により MK-0787 の尿中回収率が高まり、また動物実験により認められた腎毒性をも軽減されることが明らかとなった¹⁾。

われわれは、本剤について臨床的検討を行なったので、その成績を以下報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

対象患者は昭和 58 年 12 月から 59 年 8 月まで、当科に入院した 35～77 歳の男性 6 例、女性 4 例で、平均年齢は 62 歳であった。肺感染症の内訳は急性肺炎 3 例、肺化膿症 3 例、気腫性肺嚢胞への肺感染症続発 3 例、び慢性汎細気管支炎の再燃 1 例であった。基礎疾患は 8 例に見られ、糖尿病、気管支拡張症、肺気腫、多発性気腫

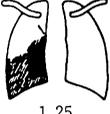
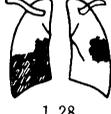
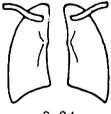
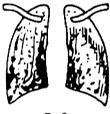
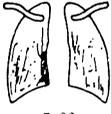
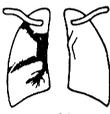
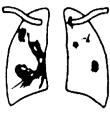
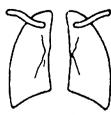
性肺嚢胞、気管支喘息、び慢性汎細気管支炎、胆管炎などであった。疾患を重症度別に分けると、重症 6 例、中等症 3 例、軽症 1 例で、概して、基礎疾患のある難治症例が対象となった。アレルギー既往歴として 1 例に気管支喘息が認められたが、薬剤アレルギー歴は全例に認められなかった。

2. 研究方法

MK-0787/MK-0791 の投与方法は全例 500 mg/500 mg を生理食塩水 100 ml に溶解し、約 30～60 分間で点滴注入した。投与量は 500 mg/500 mg を病状に応じて 1 日 2～3 回とし、敗血症を伴った多発性肺化膿症例は 1 日 4 回で、さらに TOB 120 mg 1 日 2 回を併用した。投与を計画した日数は 3 日以上、14 日以内であったが、実際は、3～21 日、平均 12 日、投与総量 3.0/3.0～41.5/41.5 g、平均 16.2/16.2 g であった。なお、本剤投与前皮内反応テストは全例陰性であった。

喀痰および血液から分離された菌についてその 10^6 cells/ml および 10^8 cells/ml の菌の MIC を測定した。検査項目中、GOT、GPT、Al-P、S-Bilirubin、BUN、

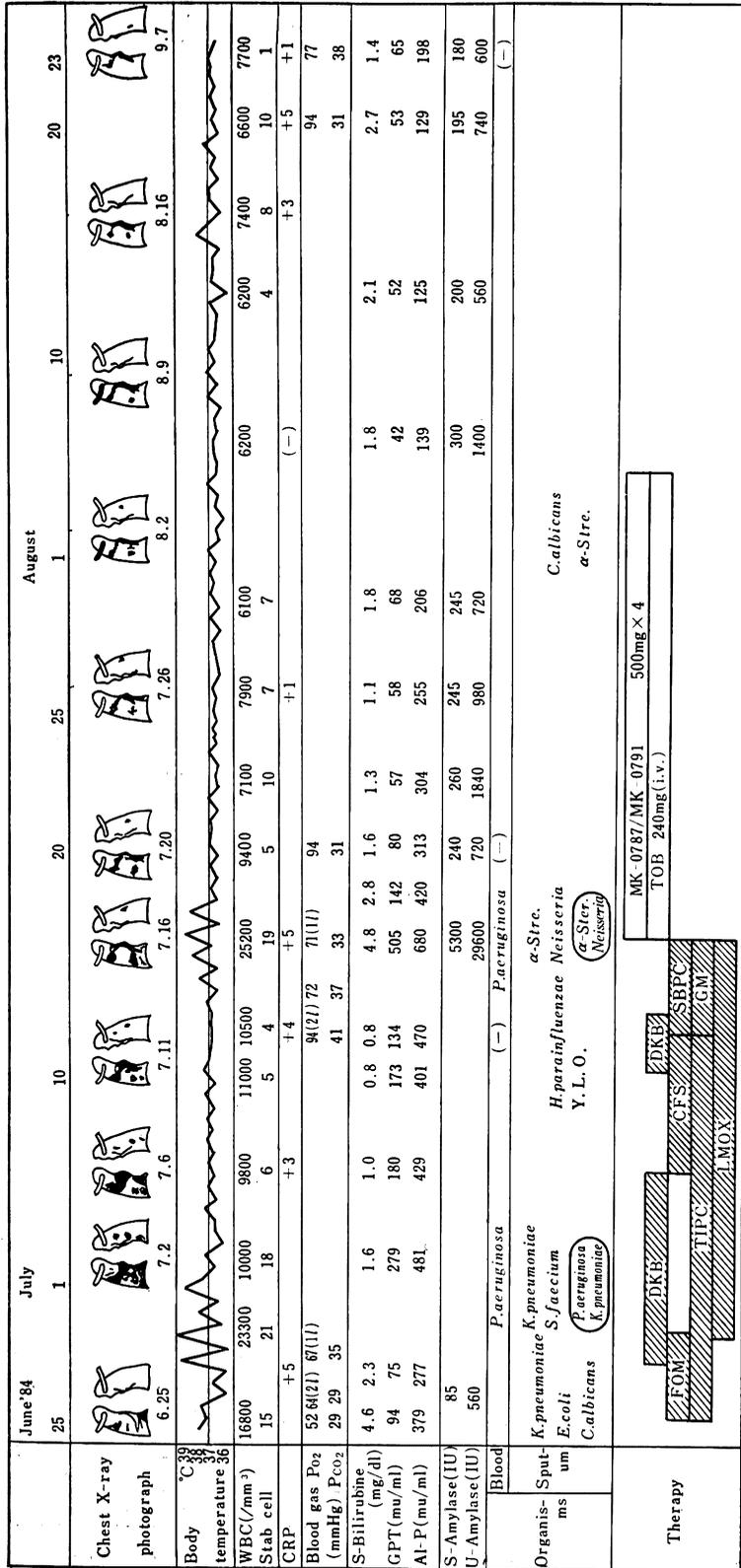
Table 1 Therapeutic effect of MK-0787/MK-0791 on respiratory tract infections

Case No.	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Dosage (g×days)	Organism isolated Before ↓ After	Clinical finding of chest X-ray photo		Clinical effect	Side effect
							Before	After		
1 K.N.	71 M	54.5	Acute pneumonia due to <i>Candida</i> (Diabetes mellitus) (Angina pectoris)	Severe	1.5×3	<i>C.albicans</i> ↓ Y.L.O	 1.25	 1.28	Not evaluable	—
2 N.S.	68 F	32	Pulmonary suppuration (Bronchiectasis) (Old pulmonary t.b.c.)	Severe	1.5×12	<i>S.sanguis</i> II <i>S.avium</i> ↓ <i>S.epidermidis</i> <i>S.faecium</i>	 2.2	 2.14	Good	—
3 T.H.	53 M	52	Pulmonary mixed infection due to <i>Candida</i> (?) (Emphysematous bulla)	Severe	1.0×13	<i>S.sanguis</i> II Y.L.O. ↓ <i>S.sanguis</i> II Y.L.O.	 3.7	 3.21	Not evaluable	—
4 T.O.	66 F	56	Acute pneumonia (Bronchial asthma)	Moderate	1.5×12	<i>Streptococcus</i> sp. <i>S.sanguis</i> II <i>S.salivarius</i> ↓ <i>S.faecium</i> Y.L.O.	 3.12	 3.24	Excellent	Eosino ↑
5 H.H.	77 F	45	Exacerbation of DPB (DPB)	Severe	1.5×14	<i>K.pneumoniae</i> <i>S.epidermidis</i> <i>S.sanguis</i> II ↓ Not done	 5.8	 5.22	Good	—
6 B.S.	77 M	39	Pulmonary suppuration (Pulmonary emphysema with emphysematous cyst)	Severe	1.0×8	<i>Streptococcus</i> sp. <i>S.sanguis</i> II ↓ Not done	 6.20	 6.29	Poor	GOT ↑ GPT ↑ LDH ↑
7 S.M.	63 M	49	Sepsis Pulmonary suppuration (Cholangitis)	Severe	2.0×21 + TOB 240mg×21	<i>P.aeruginosa</i> ↓ (—)	 7.16	 8.9	Excellent*	—
8 F.F.	35 F	47	Acute pneumonia	Mild	1.0×7	<i>Streptococcus</i> sp. ↓ <i>S.sanguis</i> II ↓ Not done	 8.8	 8.16	Good	—
9 N.Y.	56 M	59	Pulmonary suppuration	Moderate	1.0×14	<i>S.sanguis</i> II ↓ Not done	 8.8	 8.27	Good	GOT ↑ GPT ↑
10 R.S.	58 M	60	Pulmonary suppuration (Multiple bulla)	Moderate	1.5×14	Not done	 8.17	 8.31	Fair	GOT ↑ GPT ↑

DPB : Diffuse panbronchiolitis

* : Clinical effect was evaluated from combined chemotherapy.

Fig. 1 Case 7 S. M. 63 y. Male. Multiple lung abscess with sepsis



S-Creatinine は autoanalyser technicon SMA 12/60 を用いて測定した。

3. 効果判定

効果判定は著効、有効、やや有効、無効および評価不能の5段階とし、胸部X線写真の改善、下熱の状態を主とし、自覚症状、臨床検査成績および副作用の有無などの総合的見地から判定した。10例中1例は他の抗生物質を併用し、2剤の併用効果として判定した。

II. 成績

Table 1 に個々の症例について、本剤使用前後の喀痰中(1例のみ血中)の細菌叢、胸部X線写真、臨床効果および副作用の有無について掲げた。

症例1, 症例3は *Candida* による肺感染症で、本剤は無効で、5FCにより病状は改善し、評価不能例である。

症例2は陳旧性肺結核と気管支拡張症の基礎疾患に生じた重症肺化膿症例で、PIPC, ST 合剤, MINO が無効で、本剤使用により胸部X線所見、自覚症状の改善がみられたが、微熱がやや続いたため有効とした。

症例4は気管支喘息、本態性高血圧で当科に通院していた患者で、右胸痛、高熱を生じ、胸部X線で右上肺野に濃度の強い陰影を認め、本剤の使用で、急速に消退し、白血球数などの正常化も迅速であったことから著効とした。

症例5はび慢性汎細気管支炎の例で、以前当科に入院した既往があり、その後外来通院していたが、呼吸困難が強く、高熱もありかなり悪い状態での入院した。本剤の使用で解熱し、自覚症状も改善し、20800の白血球数も他の炎症所見と共に正常化した。ただ、胸部X線写真上の粒状陰影の完全消失がなかったので有効とした。

症例6, 症例10はいずれも基礎疾患に肺嚢胞があった例で、特に前者は肺気腫も合併していた。本剤使用でいずれも胸部X線上の改善がほとんど見られなかった。後者で検査上の炎症所見の改善が見られたので、やや有効とした。

症例8は、本剤を使用した患者で唯一の軽症例で、起因菌は肺炎球菌と推定され、本剤の使用で、他の抗生物質に比較して、治療期間が短縮したとの印象はなかった。

症例9は基礎疾患のない肺化膿症例で、本剤の使用で胸部X線所見、炎症所見は改善したが、空洞の癒着化がやや遅延したように思われたので有効とした。以上MK-0787/MK-0791 単独使用例9例の成績は著効1例、有効4例、やや有効1例、無効1例、評価不能2例であり、したがって、有効以上は7例中5例で、有効率71%であった。

本剤と他剤(TOB)との併用を1例に実施した。症例

Table 2 MIC of MK-0787/MK-0791 against isolated organisms

Case No.	Organism	(μg/ml)	
		10 ⁶	10 ⁸
1	<i>C. albicans</i>		
2	<i>S. sanguis</i> II <i>S. savium</i>	0.39	6.25
		1.56	1.56
3	<i>S. sanguis</i> II Y.L.O.	0.39	1.56
4	<i>Streptococcus</i> sp. <i>S. sanguis</i> II <i>S. salivarius</i>	0.025	100
		0.013	0.025
		<0.013	<0.013
5	<i>S. epidermidis</i> <i>S. sanguis</i> II <i>K. pneumoniae</i>	0.013	0.013
		0.05	0.05
		0.2	0.39
6	<i>Streptococcus</i> sp. <i>S. sanguis</i> II	0.013	0.05
		<0.013	0.05
7	<i>P. aeruginosa</i>	1.56	1.56
8	<i>Streptococcus</i> sp.	0.013	0.013
9	<i>S. sanguis</i> II	0.39	0.78
10	Not tested		

7で、既往に胆石症の手術があり、その後、たびたび胆管炎を起こし、今回はそれが原発巣となって、緑膿菌敗血症と肺に多発性膿瘍を形成した。Fig. 1 に病状経過を示した。血液培養と気管支ファイバースコープ下採痰で *P. aeruginosa* が検出され、DKBの使用で病状の進行を一時止めることができたが、再び発熱と白血球増多が出現し、さらに肺炎をも併発した。MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 1日4回に、病状が極めて重篤なため、TOB 120 mg 1日2回静注を併用した。病状は劇的な改善を見た。

副作用は10例全例に認められなかった。

治療前、喀痰(1例は血液)から種々の細菌が分離同定されたが(Table 2), 10⁸ cells/mlで症例2の *S. sanguis* II と症例4の *Streptococcus* sp. の本剤に対するMICが、それぞれ6.25, 100であった以外全て1.56以下であった。喀痰中の細菌叢の消長に関しては、多くの例で治療後の細菌検索が実施されず、細菌学的効果は不明であった。

本剤の検査値への影響は、Table 3 に示すごとく、まず赤血球系については、本剤使用後、症例2で明らかに赤血球数、Hb, Ht 値の減少が見られた。症例6, 症例10でも軽いながら、その傾向があったが、逆に症例3のごとく増加する例も見られた。症例4において好酸球の増多が見られた。基礎疾患に胆管炎のあった症例7では、本剤使用後、GOT, GTP, Al-P, ビリルビン値の明

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with MK-0787/MK-0791

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4$)	WBC	Eosino. (%)	ESR1* (mm)	CRP	GOT (mU/ml) (10~50)*	GPT (mU/ml) (10~40)*	LDH (mU/ml) (100~250)*	Al-P (mU/ml) (38~85)*	S-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	
1	B	413	13.3	37.8	20.3	11800	0	30	+5	54	76	211	68	0.9	33	2.5
	A	399	12.7	36.4	24.1	9800	2		+5	75	69	396	64	0.8	14	1.5
2	B	439	12.5	37.2	16.0	4400	0	75	+4	206	50	1393	98	0.2	17	1.0
	A	375	10.6	32.1	45.6	6300	1	135	+5	40	30	229	94	0.3	12	0.6
3	B	422	12.8	36.7	24.0	5300	1	77	+2	34	32	190	68	0.4	14	1.0
	A	459	13.5	40.1	19.4	4100	0	40	+4	27	23	155	53	0.9	18	0.8
4	B	443	13.1	39.7	14.1	14700	0	125	+5	53	74	269	118	1.0	28	1.2
	A	408	12.0	36.0	46.1	3600	9	90	+1	65	60	245	82	0.4	21	0.8
5	B	415	11.7	36.3	29.9	20800	0	118	+5	54	47	230	120	0.6	24	0.9
	A	407	12.0	36.1	27.8	5800	4	48	\pm	23	23	159	97	0.3	17	0.7
6	B	384	12.6	38.4	22.3	9300	0	95	+4	47	68	172	90	0.6	22	0.9
	A	351	11.1	32.9	14.3	17100	0	50	+6	140	217	346	67	0.3	23	1.0
7	B	334	11.3	32.7	36.5	25200	0	130	+5	435	505	229	680	4.8	14	0.6
	A	336	10.8	32.7	13.8	6200		33	-	45	42	158	139	1.8	14	0.8
8	B	412	12.1	36.9	14.4	4900	2	10	+2	24	12	184	56	0.4	14	1.0
	A	411	12.3	36.3	20.1	4200	2	9	-	18	12	166	44	0.6	21	0.8
9	B	449	15.8	46.3	21.3	13100	0	48	-	33	51	225	65	0.3	17	1.2
	A	442	15.2	45.3	19.2	8100	0	18	-	53	90	192	57	0.6	23	1.1
10	B	485	16.0	47.6	29.8	11700	0	100	+6	31	34	210	103	0.7	17	1.0
	A	434	14.1	41.1	23.1	6400	0	28	+1	69	90	182	69	0.5	18	0.9

B: Before, A: After, ※: Normal range

らかな改善が見られ、使用前 GOT 高値の症例 2 でも、使用後その値は正常化した。症例 9、症例 10 では、本剤使用后、GOT、GPT は軽度の上昇を見た。また症例 6 では、GOT、GPT および LDH の中等度の上昇を見た。BUN、クレアチニンに関しては、使用前後で、検査値にほとんど変化を示さなかった。

以上のことから症例によって本剤は GOT、GPT を軽度ながら上昇させる傾向にあるような印象を受けた。

III. 考 察

本剤を使用した 10 例の背景を分析すると、基礎疾患のある例は、10 例中 8 例。重症度は、重症 6 例、中等症 3 例、軽症 1 例と半数以上が重症例であり、平均年齢は 62 歳と高齢であることから、難治性因子を持った症例を対象としたことが分かる。しかしながら 3 例の評価不能例を除いた 7 例中 5 例が有効以上であったことは、症例数が少ないので結論的なことはいえないが、少なくとも重症肺炎感染症例に進んで使用すべき価値があると思われる。

緑膿菌による敗血症の合併した多発性肺膿瘍例に、本剤と TOB を併用し、著効を得たが、本剤とアミノグリコシド系抗生物質との間に Synergistic effect を認めるという論文^{2)~4)}があり、今後、症例を重ね、MK-0787/

MK-0791 およびアミノグリコシド系抗生物質の感受性も吟味し、両者の併用による potentiatic effect の有無を検討する必要がある。

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) DIEZ ENCISO, M.; M. L. MATEOS LINDEMANN & A. GUTIÉRREZ ALTES: *In vitro* evaluation of *N*-formimidoyl Thienamycin (MK-0787) Combined with Amikacin against Gram-Negative Bacilli and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 22: 1064~1066, 1982
- 3) WATANAKUNAKORN, C.; J. C. TISON: Synergism between *N*-formimidoyl Thienamycin and Gentamicin or Tobramycin against Enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 22: 1082~1083, 1982
- 4) GOMBERT, M. E.; L. B. BERKOWITZ & M. C. CUMMINGS: Synergistic effect of *N*-formimidoyl Thienamycin with Gentamicin and Amikacin against *Streptococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 23: 245~247, 1983

CLINICAL EXPERIENCE WITH IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE TREATMENT OF PULMONARY INFECTIONS

TSUKASA YOSHIDA, MASAYUKI YOSHIKAWA, KAZUO MIZUKOSHI,
MASAAKI ITAZAWA and HIDEO KOSOKABE

Department of Respiratory Disease, Iwate Prefectural Central Hospital

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) therapy was performed in 10 cases of pulmonary infections including 3 cases with acute pneumonia, 3 cases with pulmonary suppuration, 3 cases with infectious emphysematous bulla, and one with relapse into diffuse panbronchiolitis. 8 cases had underlying disease such as diabetes mellitus, bronchial asthma, diffuse panbronchiolitis, and cholangitis. Degree of severity, in 6 cases was severe, in 3 cases, moderate and in one case, mild.

MK-0787/MK-0791 was administered at a dose of 500 mg/500 mg \times 2~3/day for 3 to 21 days (average 12 days) except in one case of multiple pulmonary suppuration with septicemia in which 500 mg/500 mg \times 4/day combined with TOB 120 mg \times 2/day was administered.

The overall clinical efficacy of each case was rated on a five-step scale (excellent, good, fair, poor and unevaluable), according primarily to the degree of improvement in chest X-ray photographs and bacteriological effect from sputum and also by reference to other laboratory findings and subjective symptoms including adverse reactions.

Clinical response was excellent in 1 case, good in 4 cases, fair in one case, poor in one case and unevaluable in 3 cases. The cases evaluated fair and poor were emphysematous bulla and pulmonary infection. Two cases of the unevaluable cases were pneumonia due to *Candida* and 1 case was combined with TOB. Therefore the clinical effectiveness rate was 71%. The case combined with TOB was of severe multiple pulmonary suppuration with septicemia due to *Pseudomonas aeruginosa*. It opposed prechemotherapy by TIPC, DKB, CFS etc, but dramatically improved with combined MK-0787/MK-0791 and TOB. It was an interesting case of combined treatment.

No adverse reaction was observed. Abnormal laboratory findings were noted in 2 cases with slight elevation of GOT, GPT in one case with moderate elevation of GOT, GPT, LDH and in one case with minor eosinophilia.