

重症呼吸器感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium(MK-0787/MK-0791) の使用経験

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

重症の RTI 15 例に imipenem/cilastatin sodium(MK-0787/MK-0791) を投与し、薬効・安全性・有用性を検討した。うち 12 例は前投薬無効例であった。

細菌学的には 6 株中 4 株 (*S. pneumoniae*, *Peptococcus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*) が消失し、*P. aeruginosa* は不変、*H. influenzae* は減少した (除菌率 66.7%)。

臨床的には著効 11 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった (有効率 86.7%)。

副作用は見られなかった。臨床検査値異常をきたしたものが 4 例あった。GOT・GPT 上昇 2 例、GOT 上昇 1 例 GPT 上昇 1 例で、うち 1 例は GOT 63, GPT 130 とやや高値であった。

MK-0787/MK-0791 (Fig. 1) は imipenem/cilastatin sodium と言われ、thienamycin である MK-0787 と、本剤を不活化する腎の dehydropeptidase-I を阻害する MK-0791 との混合剤である。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌に幅広いスペクトラムを有し、 β -lactamase に強く、methicillin 耐性菌にも強いとされる。ただし *X. maltophilia* には弱いとされる。

MIC と MBC がほぼ一致しており、殺菌効果も強い。

MK-0787/MK-0791 1g/1g を 60 分で点滴静注した時の最高血中濃度は開始後 60 分にあり、それぞれ 51.3 μ g/ml/52.9 μ g/ml を示し、半減期は約 60 分と速やかである。排泄は尿路を介して行われ、4 時間ではほぼ 70% がなされる。本剤 500mg/500mg i. v. 後の喀痰中移行は 1~2 μ g/ml で、最高血中濃度の 8~10% 程度とされ、cephems よりは移行率が良い。MK-0787/MK-0791 1:1 での蛋白結合率は MK-0787 が 4.2%、MK-0791 が 64.6% と差がある¹⁾。

以上の性質・特長をふまえて我々は前投薬無効例 12 症例を含む 15 例の RTI に本剤を使用したので報告する。

I. 目的

他剤無効例 12 例を含む重症 RTI 計 15 例に本剤を使用し、その薬効・安全性・有用性を検討する。

II. 対象

肺炎 6 例、肺化膿症 6 例、慢性気道感染症の急性増悪 1 例、汎細気管支炎 1 例、膿胸 1 例である。そのうち重症 12 例、中等症 3 例である。基礎疾患または合併症を有するものは 11 例で、気管支拡張症 3 例、のう胞状気管支拡張症、B型肝炎、喉頭癌、放射線肺臓炎、重度の

糖尿病および腎不全を有し、膿胸も合併しているもの、胆石術後、肺結核巨大浄化空洞と気管支喘息を有するもの、胃癌および急性穿孔性胆のう炎を有するもの、マイコプラズマ感染の合併が各 1 例である。

また、15 例中 12 例は 1 剤から 3 剤の前投薬がなされ、いずれも無効であった症例である。

III. 投与方法・量および期間

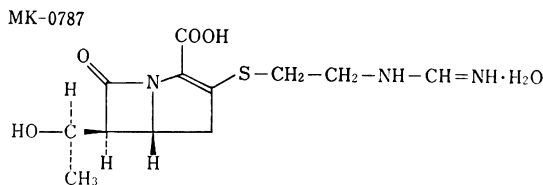
MK-0787/MK-0791 500mg/500mg を 1 日 2 回生理食塩液 100 ml に溶解し、60 分で点滴静注した。原則として 14 日間の投与を行ったが、著効を示し 6 日間および 11 日間で終了したものが 1 例ずつあった。

IV. 臨床効果判定基準

臨床症状、細菌学およびその他の臨床検査成績の推移を考慮して、下記の基準にもとづいて判定した。

著効：3 日以内に臨床症状の消失もしくは著明改善と臨床検査成績の改善を認め、かつ 7 日以内に起炎菌の消

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



MK-0791

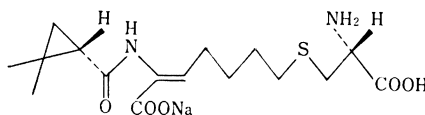


Table 1 Clinical response of MK-0787/MK-0791 against RTI

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration (mg) (times)(days)	Organism isolated		Clinical effect	Side effect
					Before	After		
1	S. M. 26F	Pneumonia	(-)	500/500 × 2 × 11	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Excellent	(-)
2	M. H. 65M	Lung abscess	(-)	500/500 × 2 × 14	<i>Peptococcus</i>	(-)	Excellent	(-)
3	N. O. 43F	Chr. Bronchitis	Cystic bronchiectasis	500/500 × 2 × 14	<i>P. aeruginosa</i> 3 × 10 ⁵	<i>P. aeruginosa</i> 2 × 10 ⁵	Poor	(-)
4	Y. K. 35M	Lung abscess	B-type hepatitis	500/500 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
5	T. S. 63F	Pneumonia	Bronchiectasis	500/500 × 2 × 6	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
6	S. K. 70M	Pneumonia	Radiation pneumonitis	500/500 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Good	(-)
7	E. K. 52F	Lung abscess	D.M. Chr. nephritis	500/500 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
8	K. H. 25F	Panbronchiolitis	Bronchiectasis	500/500 × 1 × 14	<i>H. influenzae</i> (#) <i>S. aureus</i> (#)	<i>H. influenzae</i> (#) (-)	Fair	(-)
9	K. M. 31F	Pneumonia	Bronchiectasis	500/500 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
10	F. S. 60F	Pneumonia	Cholelithiasis post op.	500/500 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
11	N. K. 31M	Pneumonia	Mycoplasma pneumonia	500/500 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
12	M. Y. 63F	Lung abscess	(-)	500/500 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
13	Y. T. 39M	Lung abscess	(-)	500/500 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
14	S. S. 67M	Lung abscess	Old tbc Asthma bronch.	500/500 × 2 × 14	<i>S. epidermidis</i> (##)	(-)	Excellent	(-)
15	T. H. 88M	Pyothorax	Perforation of cholecystitis Gastric cancer	500/500 × 2 × 14	N.F.	N.F.	Good	(-)

Table 2 Laboratory findings before and after administration of MK-0787/MK-0791

	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	WBC	Hb	Eo. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (60 min.)	CRP	GOT (5~30)	GPT (3~30)	ALP (3~12)	BUN	Cr.
1	464 429	6,400 5,400	12.4 12.8	0 0	29.0 40.9	36 14	+6 —	38 66	38 51	7.2 6.0	12.3 15.3	0.6 0.6
2	372 343	12,300 4,800	10.9 9.9	0 0	48.0 45.0	119 38	+6 +2	31 37	38 25	21.1 9.2	16.6 8.9	1.0 1.1
3	466 473	9,300 10,000	12.0 11.8	1 2	50.6 52.2	88 7	+4 +4	19 14	19 10	15.6 10.9	7.7 9.9	0.5 0.4
4	465 460	12,600 4,400	14.0 14.4	1 0	51.3 46.6	132 32	+6 —	53 41	67 67	13.5 7.0	12.7 16.6	1.0 0.8
5	302 303	5,500 4,200	9.4 10.0	1 3	23.2 28.0	115 68	+3 +1	29 34	15 15	5.7 6.2	15.7 25.2	1.0 1.2
6	415 328	24,200 17,500	11.9 8.5	0 0	36.0 47.6	103 54	+6 +5	35 54	19 63	11.6 5.7	19.3 93.5	1.1 2.9
7	266 322	6,500 6,300	7.9 9.6	1 1	19.4 14.7	60 5	+2 +3	45 31	8 6	18.6 13.9	43.0 66.5	5.2 7.6
8	493 493	10,700 7,400	14.5 14.3	1 1	35.3 31.7	24 14	+2 —	29 35	14 15	8.0 7.5	7.3 8.7	0.6 0.7
9	466 418	9,700 4,500	11.5 10.9	0 6	57.7 41.1	106 60	+2 —	23 31	12 16	8.6 7.1	16.0 12.5	0.6 0.6
10	363 387	12,500 7,100	11.1 11.6	0 1	43.8 47.3	64 5	+5 —	24 18	24 9	9.9 7.8	10.0 10.1	0.9 0.8
11	317 415	11,400 5,800	13.7 14.0	0 3	22.5 22.8	137 15	+6 —	57 38	61 63	23.3 9.3	10.5 11.8	0.8 0.7
12	411 450	7,200 6,900	12.1 13.1	1 0	59.8 24.1	93 43	+4 —	25 23	23 21	12.9 9.1	8.9 13.9	0.8 0.7
13	453 480	12,100 4,900	14.2 14.7	0 3	52.4 40.5	122 8	+6 —	21 31	25 40	9.6 7.6	15.1 9.2	0.8 1.0
14	420 403	8,500 3,700	12.7 12.0	2 3	86.3 43.9	145 46	+4 —	37 17	26 9	12.2 8.9	12.2 14.6	0.8 0.8
15	329 333	7,900 4,900	10.7 11.2	0 0	41.1 23.3	30 65	+4 +3	58 65	79 76	58.3 47.3	9.8 13.5	0.5 0.5

失を認めたもの。

有効：7日以内に臨床症状の消失もしくは著明改善と臨床検査成績の改善傾向を認め、7日以内に起炎菌の消失を認めたもの。

やや有効：細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善に7日以上を要したもの、または細菌学的効果がなくとも7日以内に臨床症状の改善が認められたもの。

無効：臨床症状と臨床検査成績の改善が7日以後にもまったく認められなかったもの、または悪化したもの。

V. 成績

1. 細菌学的効果 (Table 1)

本剤投与前に起炎菌が同定されたものは6株である。*S. pneumoniae*, *Peptococcus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*の1株ずつは消失した。*P. aeruginosa*の1株は 3×10^5 /mlから 2×10^3 /mlと不変であった。*H. influenzae*の1株は(卅)から(卍)とやや減少したにとどまった。除菌率 $4/6=66.7\%$ である。

2. 臨床効果 (Table 2)

著効11例、有効2例、やや有効1例、無効1例であり、有効率 $13/15=86.7\%$ となる。

無効例はのう胞状気管支拡張症に*P. aeruginosa*による慢性気道感染症を併発した急性増悪例で、CZX無効例である。やや有効例は気管支拡張症を伴うびまん性汎細気管支炎に*H. influenzae*と*S. aureus*が混合感染した例で*S. aureus*は消失したものの、*H. influenzae*は減少したにとどまったものである。

肺化膿症6例、膿胸1例にも本剤14日間以内の投与後には他剤を用いる必要がなかった。

本剤使用前にすでに前投薬があり、いずれも無効もしくはdrug feverを示したものが12例あった。前投薬はTable 3に示すごとくであるが、単剤または併用療法によって無効であったものに対し本剤が用いられ、良好な成績であった。

3. 症例呈示

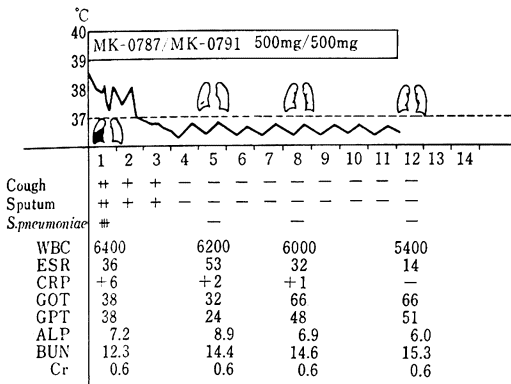
以下に代表的な症例について簡単に記す。

症例1 26歳、女性、肺炎 (Fig. 2)。

Table 3 Premedication of MK-0787/MK-0791

Case	Drug	Daily dose	Duration	Clinical effect	
				Premedication	MK-0787/MK-0791
1	AZT・CPZ	1 V×2	4 days	Poor	Excellent
2	AC・CPZ	1 V×2	4 days	Poor	Excellent
3	CZX	1 g×2	27 days	Poor	Poor
4	(-)				Excellent
5	CTM	1 g×2	22 days	Fair drug fever	Excellent
6	CMX CMZ	2 g×2 4 g×2	2 days	Poor	Good
7	CMZ SISO CZX	3 g×2 100mg×2 1 g×3	10 days 2 days	Poor Poor	Excellent
8	BAY 0 9867	200mg×2	11 days	Poor	Fair
9	CCL BAPC CFT	250mg×4 250mg×4 250mg×4	14 days 14 days 8 days	Poor Poor Poor	Excellent
10	AMK CET	200mg×2 3 g×2	5 days	Poor	Excellent
11	BRL-28500	3.2g×2	5 days	Poor	Excellent
12	CMX AMX	2 g×2 200mg×2	15 days	Poor	Excellent
13	(-)				Excellent
14	(-)				Excellent
15	CMX PIPC	1 g×2 1 g×2	6 days	Poor	Good

Fig. 2 Case 1, S. M. 26 F. 54kg, Pneumonia



看護婦である。3月4日深夜勤務で過労ぎみであった。勤務中から悪寒を覚えていた。5日 38.5°C, 6日 38°C, 7日 39.4°C と高熱が続く。坐薬解熱剤を用いてそのつど解熱させていた。咳と痰も伴ったため8日胸部レ線をとって肺炎と診断され入院となった。8日から AZT・CPZ の double blind による抗生剤投与が行われたが改善の傾向が見られず、6回の投与で中止され、本剤の使用となった。

MK-0787/MK-0791 500mg/500mg を生理食塩液 100ml に溶解し、1日2回 60分間で点滴静注を行った。3日目には平熱となり、咳および痰も4日目には消失した。*S.pneumoniae* による感染であったが、投与5日目の検査で除菌されたことが確認された。ESR, CRP も胸部レ線の改善も順調であり、著効と判定した。本剤は11日の投与で終了とした。

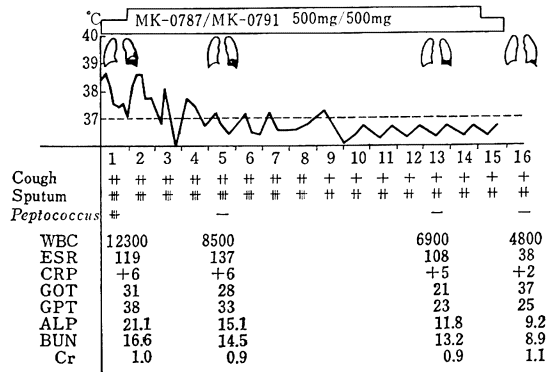
症例 2 65歳、男性、肺化膿症、膿胸 (Fig. 3)。

12月20日から肺化膿症として AC-CPZ による治療を行っていたが、膿胸も併発し無効と判定された。39°C 台の熱と 100ml におよぶ悪臭を伴った膿性痰を排出し、*Peptococcus* による肺化膿症であった。12月23日夕方から MK-0787/MK-0791 500mg/500mg を生理食塩液 100ml に溶解し、1日2回 60分間の点滴静注が開始された。10日目の1月1日以後平熱となり、*Peptococcus* は5日目の喀痰で消失しており、胸部レ線、WBC, ESR, CRP の改善も順調であり、著効と判定した。本剤による副作用および臨床検査値の異常出現は見られなかった。本剤は14日間の投与で終了とし、以後祛痰剤のみで経過をみたが、抗生剤を用いることなく順調に改善した。

VI. 副作用

本剤によると思われる副作用は軽微なものもあわせて1例もみられなかった。しかし臨床検査値に異常をきた

Fig. 3 Case 2, M. H. 65M. 61.5kg Lung abscess, Pyothorax



したものが4例みられた。GOT, GPT の上昇をきたしたものの2例、GOT のみ上昇が1例、GPT のみ上昇が1例であるが、そのうち1例は GOT 63, GPT 130 とやや高値を示した。いずれも一過性で、本剤投与後正常に戻った。

VII. 考察

Thienamycin は抗菌スペクトラムが広域でグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌に広く抗菌作用を示す。しかし、ヒトの体内で腎の dehydropeptidase により不活化されるため、その酵素を阻害する MK-0791 との混合剤の形をとっている。*in vitro* での MK-0787/MK-0791 の抗菌力は cephem 系のそれより更に強化されたと見られるが、*in vivo* における効果がどのようなものであるか興味深い。また dehydropeptidase 阻害剤がヒトの体内でどのように作用し、特殊な副作用を起こし得ないものかについても十分観察を要するところである。

今回我々は前投薬無効例 12 症例を含む重症の RTI に本剤を使用し、その薬効・安全性・有用性について検討した。

15 症例のうち6例の肺化膿症を含むが、6例とも著効を示し、14日間投与後に抗生剤が不要であったことは従来の肺化膿症治療の概念とは異なり、短期間投与による治療が可能であることを意味する。

肺炎6例中5例が著効で、1例が有効であったが、両者合わせ肺炎質の感染症にはかなり重症であっても有効であると考えられる。

RTI 中でも慢性気道感染症の急性増悪時には抗菌剤の気道内移行により効果が律則されると思われるが、本剤の喀痰内移行は 5~10% 程度であり、cephems の 1~2%²⁾ に比べるとやや移行率が良いと考えられる。しかし我々の 15 症例中やや有効以下の2例はいずれも慢性気道感染症の急性増悪であり、気道への移行性が肺炎

質へよりはやや良くなかった可能性がある。新薬シンポジウムの成績でも慢性気道感染症における有効率は慢性気管支炎で 63%, びまん性汎細気管支炎で 66%, 気管支拡張症の感染で 73% と cepheims の成績よりは良いものの全体の成績の中ではやや低かった。その一因として、ここには緑膿菌感染症が *P. aeruginosa* 単独感染 98 例 (有効率 54%), *P. cepacia* 3 例, *P. aeruginosa* との混合感染 26 例 (有効率 65%) とやや多数含まれていることがあげられる。

15 例中 11 例が著効であったことが示す通り、著効率がよく、重症例や前投薬無効例が多い back ground を考え合わせると本剤の薬効はかなり高いものと評価されよう。

膿胸や肺化膿症でも 14 日間投与で十分であったことは、本剤の MBC が MIC とほぼ一致していて殺菌効果も良いことを意味し、この分野での有用性が期待される。

本剤は腎の酵素である dehydropeptidase を阻害する MK-0791 を含むことから、この物質による副作用の出

現に注意深く観察されなければならないが、1385 例での検討で特に目立ったまた目新しい副作用もなく、臨床検査値異常の出現でも腎にかかわるものは 12 例と従来の抗菌剤とほとんど差がなかった。Transaminase の異常値出現は合計で 113 例と全体の臨床検査値異常の中ではやや目立つが、一過性のものが大部分でもあり、MK-0787/MK-0791 混合剤としての総合的な結果としてとらえてこの程度であると理解したい。したがって今後 transaminase の動きについては他の抗菌剤と同様注意しなければならない。

この点を考慮すれば本剤の薬効・安全性・有用性は優れているものと評価する。

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) 林 泉: 気道感染症における Cefoperazone の体内動態と臨床。Today's therapy 7:1~5, 1983

CLINICAL STUDIES ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Izumi HAYASHI

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

MK-0787/MK-0791, a new antimicrobial agent imipenem/cilastatin sodium, was studied in 15 cases of respiratory tract infection including six cases of pneumonia, six cases of lung abscess, one case of acute exacerbation of chronic bronchitis, one case of diffuse panbronchiolitis and one case of pyothorax.

The drug was administered intravenously at a daily dose of one gram/one gram for 14 days (13 cases), 11 days (one case) and six days (one case).

The following six potential pathogens were recovered from the sputum at a start of the treatment with MK-0787/MK-0791 and four pathogens (*S. pneumoniae*, *Peptococcus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*) were eradicated.

The clinical response to the treatment with MK-0787/MK-0791 was excellent in 11 cases, good in two cases, fair in one case and poor in one case (efficacy rate=86.7%).

No side effects were observed but the slightly elevation of transaminase was observed in four cases.

From the above results, it is concluded that MK-0787/MK-0791 is effective, useful and safe antimicrobial agent.