

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

和田 光一・森本 隆夫・武田 元・荒川 正昭
新潟大学医学部内科学第二講座

新しいカルバペネム系の抗生剤である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を 10 例の感染症に使用し、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の 4 点について検討した。対象症例は 1 例をのぞいて全て基礎疾患を有する中等度以上の感染症で、呼吸器感染症 3 例、腎尿路感染症 3 例、敗血症 1 例、細菌感染の疑われた発熱症例 3 例であった。1 日使用量は 0.25 g/0.25 g×2 あるいは 0.5 g/0.5 g×2 で、慢性腎不全症例 1 例では途中より 0.25 g/0.25 g×1 に変更した。投与期間は 3～19 日間であった。臨床効果は著効 2、有効 6、無効 2 で有効率 80% であった。細菌学的効果は 2 例で検討したが、2 例とも除菌されていた。副作用は、基礎疾患に急性骨髄性白血病を有する 2 例で発疹がみられたが、いずれも投与中止後、無処理で 5 日以内に消失した。MK-0787/MK-0791 によると思われる臨床検査値の異常は、1 例に軽度の GOT、GPT の上昇を認めたのみであった。本剤の *in vitro* での抗菌力の強さに注目し、血液疾患 5 例を含め基礎疾患のある感染症に試みたが、80% という高い有効率がえられた。

Imipenem (MK-0787) は米国メルク社により開発されたカルバペネム系の新しい殺菌的抗生剤であり、化学構造は Fig. 1 のごとくである。MK-0787 は *S. faecalis* を含むグラム陽性菌から *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムをもち、かつ強い抗菌力を有していて、感受性の低い菌は、*P. maltophilia* くらいである。また、MK-0787 は各種細菌の産生する β -lactamase に対し極めて安定で、同時に β -lactamase 阻害作用を有している。しかし、MK-0787 は腎尿細管上皮細胞内の renal dipeptidase により分解されるため、良好な尿中回収率が得られず、腎障害をおこすことが確認されている。そのため、抗菌活性はないが選択的、可逆的 renal dipeptidase 阻害剤として米国メルク社で新しく開発された cilastatin sodium (MK-0791) を、MK-0787 と 1:1 で配合することにより尿中回収率を改善させ、腎毒性をも軽減させている。MK-0791 の化学構造は Fig. 2 のごとくである。私達は、MK-0787/MK-0791 を臨床に使用する機会を得たので、その臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の変動についての成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of imipenem (MK-0787)

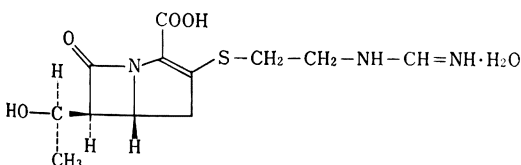
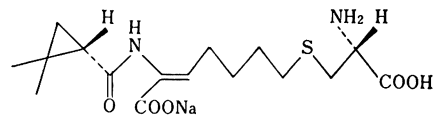


Fig. 2 Chemical structure of cilastatin sodium (MK-0791)



I. 症例および方法

昭和 59 年 2 月から 6 月までの 5 か月間に新潟大学医学部附属病院第二内科に入院した患者のなかで、呼吸器感染症 3 例、腎尿路感染症 3 例、敗血症 1 例、細菌感染の疑われる不明熱 3 例に、MK-0787/MK-0791 を点滴静注し、その効果や副作用について検討した。

対象患者の性別は男 4 人、女 6 人で年齢は 17 歳から 79 歳までであった。対象症例は全て基礎疾患を有していて、その内訳は血液疾患 5 例、膠原病 2 例、糖尿病 1 例、慢性腎不全 1 例、シーハン症候群 1 例であった。MK-0787/MK-0791 の使用量は 1 日 0.25 g/0.25 g×2 あるいは 0.5 g/0.5 g×2 で、慢性腎不全の 1 例は途中より 1 日 0.25 g/0.25 g×1 に変更した。効果の判定については起炎菌の明らかな症例では細菌の消失の有無による細菌学的効果と自・他覚的所見の改善度をみた臨床効果の 2 面から行った。起炎菌不明の症例では自・他覚的所見の改善のみから行った。臨床効果については主治医の意見を採用し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分けて判定した。副作用については特に発疹などのアレルギー反応や悪心、嘔吐、下痢などの消化管障害およ

びめまい、意識障害などの神経症状について注意深く観察し、その有無を確かめた。また、MK-0787/MK-0791による臨床検査値（末梢赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、血清総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、血清Na、K、Cl、尿蛋白）の異常の有無については、本剤の投与前後の値を比較することにより確かめた。

II. 成績

各症例の概要は Table 1 に示したが、個々の症例についての詳細な検討は省略したい。まず、細菌学的効果は2例しか検討できなかったが、*E. coli*、*B. catarrhalis* はMK-0787/MK-0791 使用により除菌されていた。主治医判定による臨床効果は著効2例、有効6例、無効2例であった。2例の無効例はいずれも血液疾患を基礎疾患にもつ起炎菌不明の症例であった。

副作用は急性骨髄性白血病を基礎疾患にもつ2例で発疹がみられたが、2例とも本剤中止後無処置で5日以内に消失した。またMK-0787/MK-0791が原因と考えられる臨床検査値の異常は症例7でGOT、GPTが軽度上昇したのみであった。他の検査値の異常を示した症例は基礎疾患によるものと考えられた (Table 2)。

III. 考 按

MK-0787 は米国メルク社で開発されたカルバペネム系の抗生剤で、*S. faecalis* を含むグラム陽性菌、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌および *B. fragilis* などの嫌気性菌に強い抗菌力を有し¹⁾、かつ β -lactamase に安定である²⁾。私達は *in vitro* におけるMK-0787の広範囲かつ強力な抗菌力に注目し、基礎疾患のある10例の感染症に対してMK-0787/MK-0791で治療を行い、その効果と副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常の有無について検討した。

対象症例10例のうち8例が本剤投与前よりHb 10.0 g/dl以下の貧血を有していることより基礎疾患の重篤さがうかがわれるが、臨床効果は著効2、有効6、無効2であった。無効例2例はいずれも基礎疾患が血液疾患であり、有意菌が同定されていない不明熱の症例であった。特に、症例1は好中球の数が $32/\text{mm}^3$ の状態の症例であった。また、血液疾患を基礎疾患にもつ著効、有効の症例を検討すると、症例5は好中球数 $200/\text{mm}^3$ 以下の急性骨髄性白血病を基礎疾患にもつ不明熱の症例であったが、本剤使用により5日目より下熱がみられた。症例8もやはり急性骨髄性白血病を基礎疾患にもつ肺炎症例で、本剤使用前の好中球数は $100/\text{mm}^3$ 以下であったが、本剤使用3日で 39°C 以上の発熱が抑えられていた。症例10は多発性骨髄腫を基礎疾患にもつ*E. coli*

Table 1 Results of clinical trial with MK-0787/MK-0791

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily* dosage	Duration (days)	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
1	I.W.	56	M	FUO	AML	Unknown	$0.5\text{g} \times 2$	6	Unknown	Poor	Exanthema
2	S.H.	55	M	FUO	Myelofibrosis	Unknown	$0.5\text{g} \times 2$	6	Unknown	Poor	None
3	S.S.	44	F	Pyelonephritis	MCTD	<i>E. coli</i>	$0.25\text{g} \times 2$	14	Eradicated	Excellent	None
4	E.K.	72	M	Pneumonia	CRF	Unknown	$0.25\text{g} \times 2$ $0.25\text{g} \times 1$	6	Unknown	Good	None
5	N.Y.	34	M	FUO	AML	Unknown	$0.5\text{g} \times 2$	15	Unknown	Good	None
6	H.K.	17	F	Bronchitis	SLE	<i>B. catarrhalis</i>	$0.25\text{g} \times 2$	19	Eradicated	Good	None
7	M.S.	48	F	Pyelonephritis	Seehan syndrome	Unknown	$0.25\text{g} \times 2$	8	Unknown	Excellent	GOT ↑, GPT ↑
8	K.U.	21	F	Pneumonia	AML	Unknown	$0.5\text{g} \times 2$	3	Unknown	Good	Exanthema
9	F.M.	79	F	Pyelonephritis	DM	<i>P. aeruginosa</i>	$0.5\text{g} \times 2$	5	Unknown	Good	None
10	S.O.	47	F	Sepsis	Multiple myeloma	<i>E. coli</i>	$0.5\text{g} \times 2$	17	Unknown	Good	None

* : Dose of MK-0787

による敗血症症例であったが、同様に好中球数 $2720/\text{mm}^3$ と減少していたが 40°C 以上の発熱が3日目に下熱した。これらの結果より、好中球数減少を示す重篤な血液疾患の感染症に対しても本剤は十分効果が期待しうると考えられる。一方、膠原病を基礎疾患にもつ症例を検討すると症例3の mixed connective tissue disease (MCTD) 例の腎盂腎炎は 39°C 以上の発熱が3日目に下熱

Table 2 The results of clinical laboratory tests before and after treatment with MK-0787/MK-0791

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Thrombocyte ($\times 10^4$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	T-B (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Urinary protein
1	B	240	8.2	24.0	800	0	4	95	1	3.7	13	8	113	0.7	14	0.9	138	4.4	103	(-)
	A	278	8.7	26.5	1,900	0	27	64	9	8.5	23	16	196	0.6	12	1.0	140	4.5	106	(-)
2	B	200	6.6	18.2	70,000	0	11	2	0	3.2	16	7	151	0.5	11	0.8	143	3.3	108	(-)
	A	227	7.3	20.4	23,900	0	10	4	0	2.0	19	13	379	0.8	45	0.8	151	3.6	112	(±)
3	B	414	9.9	29.6	12,000	0	92	7	1	27.9	21	8	155	1.1	17	1.2	138	3.3	104	(±)
	A	369	9.0	26.6	3,900	0				29.6	20	9	117	0.4	15	0.8	141	4.7	109	(-)
4	B	263	8.8	26.4	9,900	0	92	5	2	19.3	35	12	170	0.7	60	4.9	142	6.3	113	(#)
	A	230	7.7	22.3	6,000	0				23.5	16	10	125	0.8	65	3.9	139	4.6	103	(±)
5	B	310	9.2	27.5	700	0	18	79	2	1.3	47	106	218	0.9	11	0.8	140	4.4	104	(-)
	A	242	7.4	21.4	500	0	14	72	14	2.2	57	74	205	0.8	9	0.8	142	4.2	106	(-)
6	B	376	12.3	34.6	8,000					17.2	21	22	115	0.6	21	1.0	142	4.6	104	
	A	389	11.8	34.5	8,000					25.3	17	17	106	0.6	13	1.0	113	3.8	104	
7	B	465	14.1	42.0	3,200					14.1	39	21	119	0.8	16	1.0	142	4.9	109	(-)
	A	389	11.6	35.1	7,000					33.7	61	121	120	0.7	14	0.9	143	4.2	108	(-)
8	B	213	6.5	19.5	300	0	32	25	1	4.0	6	10	98	1.3	10	0.9	138	3.4	97	(#)
	A	434	12.7	39.0	1,000	0	5	43	1	9.0	3	4	118	1.1	10	0.6	136	3.9	102	(-)
9	B	237	6.9	21.1	13,700					33.6	20	41	614	1.1	27	1.3	141	3.7	101	(#)
	A	455	13.6	40.9	16,200					46.8	19	35	679	1.0	24	1.1	142	4.1	93	
10	B	161	5.4	15.6	4,000	0	68	30	0	2.7	82	87	165	0.9	32	1.8	140	3.9	108	(+)
	A	176	5.5	17.1	3,600	0	25	46	8	1.3	62	30	119	1.0	15	1.1	111	3.4	116	(-)

し、症例6のSLE例の気管支炎にも有効であった。症例4の慢性腎不全例に合併した肺炎は本剤使用2日目に下熱しており、症例7のシーハン症候群例の腎盂腎炎も2日目に下熱がみられていた。全体として、重篤な基礎疾患をもつ症例を対象にしたにもかかわらず、MK-0787/MK-0791の有効率は80%で、著効、有効例はすべて5日以内に下熱が認められていることは、MK-0787/MK-0791の*in vitro*における抗菌力の強さがそのまま*in vivo*でも反映されていると思われる。

次に副作用の検討をすると、今回の我々の検討では2例に発疹がみられた。2例とも基礎疾患に急性骨髄性白血病を有する症例で特に症例8はMINO, CMXを使用時にも発疹のみられた症例であった。2例とも特に発疹に対し処置は必要でなく、本剤の投与を中止すると5日以内に消失した。またMK-0787は腎尿細管上皮のrenal dipeptidaseにより分解され、十分な尿中回収率がえられず、腎毒性を有するとされている³⁾。そのため、renal dipeptidase阻害作用をもつMK-0791をMK-0787に1:1で配合することにより、尿中回収率を約70%にあげ、腎毒性を軽減させている³⁾。しかし、腎毒性の面からみると動物実験ではMK-0787のみでも

cephaloridineより軽いとされており、今回の我々の検討でも本剤によると思われる腎機能障害は認められなかった。注意深く使用すればMK-0787/MK-0791は十分に臨床使用に耐えると考えられる。

以上より、MK-0787/MK-0791はその抗菌スペクトラムの広さ、抗菌力の強さ、 β -lactamase阻害作用などより重症感染症に最も効果が期待される抗生剤である。

文 献

- 1) MITSUHASHI, S.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of imipenem against clinical isolates of bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. D): 53~64, 1983
- 2) KAHAN, J. S. et al.: Thienamycin, a new β -lactam antibiotic. I. discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiot.* 32: 1~12, 1979
- 3) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, F. FERBER, J. L. HUBER, K. H. JONES, F. M. KAHAN, M. A. P. MEISINGER & J. D. ROGERS: Pharmacokinetics and tolerance of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 293~299, 1983

CLINICAL EVALUATION OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

KOUICHI WADA, TAKAO MORIMOTO, HAJIME TAKEDA and MASAOKI ARAKAWA

The 2nd Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

Clinical application of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new carbapenem antibiotic, was employed in ten patients: three with respiratory tract infections, three with urinary tract infections, one with bacteremia and three with fever of unknown origin.

The drug was administered at a dose of 0.25/0.25-0.5/0.5 g intravenously every 12 hours except in one patient with chronic renal failure.

The clinical results were evaluated as excellent in two patients, good in six, and poor in two. Side effects were noted in three patients: exanthema in two and elevation of GOT and GPT in one.