

## Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する臨床的研究

青木 信樹・関根 理・薄田 芳丸・湯浅 保子  
信楽園病院内科

若林 伸人・林 静一・新田 功・田中富美子  
信楽園病院薬剤科

渡辺 京子  
信楽園病院検査科

腎不全患者2例の感染症に imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) 1.0 g (MK-0787 として 0.5 g) を 20 分間で点滴静注した際の血中濃度を測定した。血中濃度の peak は1例では点滴終了時にあり、緩徐な低下ではあったが全体として低値で、他の1例では点滴終了後も血中濃度が上昇し高値の持続をみた。

呼吸器感染症 15 例、敗血症 2 例、肝膿瘍 2 例、その他 2 例の合計 21 例の感染症例に MK-0787/MK-0791 を使用した。対象は 16 歳~88 歳の男性 12 例、女性 9 例で、腎機能正常者では MK-0787 として 0.5 g あるいは 1.0 g を 1 日 2 ないし 3 回、腎不全例では 0.25~1.0 g を 1 日 1 回使用し、期間は 4~47 日で総使用量は 4~94 g であった。臨床効果は著効 2、有効 16、やや有効 1、無効 1、判定除外 1 であった。副作用として臨床的に発疹、検査成績上好酸球増多がそれぞれ 1 例にみられたが、いずれも治療終了後まもなく改善し、重篤なものは認めなかった。

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) はメルク社で開発された carbapenem 系の thienamycin の誘導体 (MK-0787) と同物質の腎における dehydropeptidase による水解不活化阻害剤 MK-0791 (cilastatin sodium) の合剤である。

MK-0787 は  $\beta$ -lactamase に対して安定で、好気性の gram 陽性菌、gram 陰性菌および嫌気性菌に対して極めて広範囲の抗菌スペクトルを有している。gram 陰性菌に対しては、いわゆる第 3 世代 cephem 剤とほぼ同等の抗菌力を示し、特にブドウ糖非発酵菌に対しては優れている。gram 陽性菌に対しても強力な抗菌活性を有し、第 1 世代の cephem 剤に比して優れている。嫌気性菌においても強力で、特に *B. fragilis* に対しては既存の cephem 剤に比べ数段階上まわる抗菌力を有する。

われわれは腎不全例 2 例に本剤を使用した時の血中濃度を測定し、その 2 例を含む 21 例の感染症例に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

#### I. 腎不全患者における MK-0787 の血中濃度 (Fig. 1, Table 1)

##### 1. 対象、方法

1 例は急性腎不全であるが結局長期血液透析に移行した 69 歳の敗血症例 (体重 48 kg) の治療第 7 日目、1 例

Table 1 Plasma concentrations of MK-0787 in uremic patients

(500mg d.i.)

T.K. ♂ 69y.o. 48kg Sepsis with ARF

| hr               | 0    | 1/2   | 1½    | 4½    | 7     | 24   |
|------------------|------|-------|-------|-------|-------|------|
| $\mu\text{g/ml}$ | 0.79 | 33.35 | 15.85 | 18.10 | 13.12 | 0.50 |

K.I. ♂ 56y.o. 48kg Infection of old tbc. with CRF

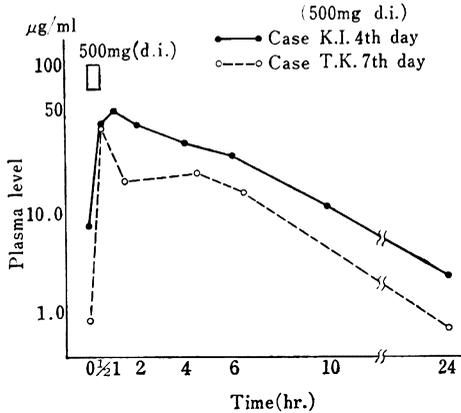
| hr               | 0    | 1/2   | 1     | 2     | 4     | 6     | 10    | 24   |
|------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| $\mu\text{g/ml}$ | 7.96 | 36.33 | 49.12 | 39.20 | 29.02 | 23.68 | 10.40 | 2.30 |

は慢性腎不全の 56 歳 (48 kg) の治療第 4 日目、いずれも非透析日である。両例とも MK-0787/MK-0791 1.0 g (MK-0787 として 0.5 g) を生理的食塩水 100 ml に溶解して 30 分間で点滴静注し、経時的に 24 時間後までヘパリン加採血して血中濃度を測定した。測定は *B. subtilis* ATCC 12432 株を検定菌とする薄層ペーパーディスク法で行なった。

##### 2. 結果

敗血症の T.K. 例における MK-0787 の血漿中濃度は点滴終了時に peak があって、その値は 33.35  $\mu\text{g/ml}$ 、その後の低下は比較的緩やかで 7 時間後で 13.12  $\mu\text{g/ml}$  であるが、24 時間後の値は 0.50  $\mu\text{g/ml}$  と低値であった。

Fig.1 Plasma levels of MK-0787 in uremic patients



陳旧性肺結核二次感染の K. I. 例では peak は点滴終了後 30 分で値は 49.12  $\mu\text{g/ml}$  であり、その後も比較的高値が持続し点滴開始 10 時間後、24 時間後でそれぞれ 10.40  $\mu\text{g/ml}$ 、2.30  $\mu\text{g/ml}$  であった。点滴開始前の値が 7.96  $\mu\text{g/ml}$  と 24 時間後の値よりも高いが、前日の投与が血液透析終了時であったため、19 時間目の値を示したことになる。

## II. 臨床成績 (Table 2~4)

### 1. 対象

対象患者は昭和 59 年 1 月から昭和 60 年 2 月までの間に、信楽園病院に入院した 21 例で、男性 12 例、女性 9 例、年齢は 16 歳~88 歳までである。

疾患の内訳は、呼吸器感染症では急性扁桃炎 1 例、肺炎 4 例、気管支喘息混合感染、肺気腫二次感染各 1 例、気管支拡張症 2 例、陳旧性肺結核に気道感染をきたしたもの 4 例、肺癌二次感染 2 例である。敗血症 2 例のうち 1 例は尿路感染症より敗血症となり肺炎を合併、1 例は多発性嚢胞腎感染に伴うもので、いずれも腎不全例である。その他では肝膿瘍、肝・腎膿瘍、頸部リンパ節炎、不明熱各 1 例である。

起因菌は呼吸器感染症 15 例のうち 9 例は不明で、肺炎例 2 例からそれぞれ *S. aureus*、*Bacteroides+Veillonella*、気管支喘息例より *S. pneumoniae* が、気管支拡張症例 1 例、陳旧性肺結核症例 2 例から *P. aeruginosa* が分離された。敗血症例 2 例よりは各々 *S. marcescens*、*E. cloacae* が検出され、肝膿瘍例からは *B. fragilis* が分離されたが、肝・腎膿瘍例、化膿性リンパ節炎例、不明熱例では起因菌は不明であった。肝・腎膿瘍例においては尿より *E. coli* が検出され、リンパ節炎例では AS-O 値の著明な上昇をみており溶連菌感染と考えられた。

### 2. 用法、使用量

全例経静脈的に使用し、腎不全例を除き 0.5 ないし 1.0 g 1 日 2 あるいは 3 回点滴静注し、腎不全例では 0.25~1.0 g を 1 日 1 回投与し、いずれも生理的食塩水 100 ml ないし 200 ml に溶解し、30 分間から 60 分間で注入した。使用期間は 4~47 日、総使用量は 4~94 g であった。

### 3. 効果判定基準

下記の判定基準に従った。

著効 (excellent) : 1) 原因菌が判明している場合は菌の消失と臨床症状の急速な改善を得たもの。2) 原因菌が不明でも臨床症状の急速な改善が得られたもの。3) 他の抗菌剤が無効で MK-0787/MK-0791 に変更後著明な改善を得たもの。

有効 (good) : 1) 原因菌の消失と臨床症状の改善が得られたもの。2) 原因菌が存続あるいは不明でも、明らかな臨床症状の改善が得られたもの。

やや有効 (fair) : 1) 原因菌が減少したもの。2) 臨床症状の一部あるいは軽度改善が得られたもの。

無効 (poor) : 原因菌の消失をみず、臨床症状が不変あるいは増悪したもの。

判定不能 (undetermined) : 1) 治療の対象でなかったもの。2) 効果判明以前に MK-0787/MK-0791 の使用が中止されたもの。3) 他の抗生剤、消炎剤 (steroid など) がはじめて併用されたもの。

### 4. 副作用の検討

使用時の血管痛や、使用期間中の発熱、発疹、悪心・嘔吐・下痢・血便などの消化管障害、あるいはめまい、意識障害などに留意した。また治療前後の検査成績から、腎、肝、骨髄への影響をみた。腎機能については血清尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr.)、肝機能に関しては血清アルカリフォスファターゼ (Al-P)、トランスアミナーゼ (GOT, GPT)、および総ビリルビン (T. Bil.)、骨髄機能については末梢血のヘマトクリット (Ht)、血小板数 (Platelet)、白血球数 (WBC)、全身の過敏症状に関しては末梢血好酸球百分比 (Eosin) を指標とし、直接クームス試験 (Coombs) も可能な限り行なった。

### 5. 成績

#### 1) 臨床効果

著効 2、有効 16、やや有効 1、無効 1、判定不能 1 の結果であった。

呼吸器感染症では著効 2、有効 10、やや有効 1、無効 1、判定不能 1 例であった。

著効の症例 14 は肺結核の治療終了後まもなく肺癌の発生をみ、左下葉切除を行なったが、健側肺にも腫瘍が進展し (肺胞上皮癌) 次第に呼吸状態の悪化をきたして

Table 2-1 Clinical results of MK-0787/MK-0791

| Case | Age<br>Sex | B.W.<br>(kg) | Diagnosis<br>Underlying disease<br>and complication | Isolated*<br>organism<br>(MIC)<br>( $\mu$ g/ml)                               | Invalid<br>preceding<br>therapy | Administration   |       |                    |                  | B.T.*<br>(°C) | ESR*<br>(mm/h) | CRP*<br>( $\text{mm}^3$ ) | WBC*<br>( $\text{mm}^3$ ) | Evaluation |              | Remarks |
|------|------------|--------------|---|---|---------------------------------|------------------|-------|--------------------|------------------|---------------|----------------|---------------------------|---------------------------|------------|--------------|---------|
|      |            |              |   |   |                                 | Daily<br>dose(g) | Route | Duration<br>(days) | Total<br>dose(g) |               |                |                           |                           | Bact.      | Clinical     |         |
| 1    | R.H.<br>M  | 16<br>?      | Tonsillitis acuta                                   | N.F.  | ABPC                            | 0.5×2            | d.i.  | 5.5                | 5.5              | 38.8          | 20             | 5+                        | 16,600                    | Unknown    | Good         |         |
|      |            |              | (-)   | N.D.  |                                 |                  |       |                    |                  |               | <37.0          | 45                        | 3+                        | 9,300      |              |         |
| 2    | H.K.<br>F  | 88<br>?      | Pneumonia   | ○ <i>S. aureus</i> $\left[ \begin{array}{l} 50 \\ >100 \end{array} \right]$   | CZX                             | 0.5×2            | d.i.  | 5                  | 5                | 37.6          |                |                           | 15,000                    | Persisted  | Undetermined |         |
|      |            |              | CVD, AF and ARF                                     | <i>S. aureus</i>  |                                 |                  |       |                    |                  |               | 38.3           |                           |                           | 10,500     |              |         |
| 3    | H.K.<br>F  | 72<br>35     | Pneumonia   | N.F.  | AMPC                            | 0.5×2            | d.i.  | 5                  | 5                | 37.5          | 45             | 2+                        | 14,500                    | Unknown    | Poor         |         |
|      |            |              | Old tbc. and CFA†                                   | (-)   |                                 |                  |       |                    |                  |               | 37.7           | 39                        | 3+                        | 11,500     |              |         |
| 4    | B.I.<br>M  | 79<br>42     | Pneumonia   | <i>S. aureus</i> $\left[ \begin{array}{l} 25 \\ 50 \end{array} \right]$       | CZX<br>ABPC                     | 0.5×2            | d.i.  | 13.5               | 13.5             | 38.1          |                | 5+                        | 11,900                    | Unknown    | Good         |         |
|      |            |              | Bronchial asthma and CVD                            | <i>P. aeruginosa</i><br><i>S. aureus</i>                                      |                                 |                  |       |                    |                  |               | <37.0          | 70                        | 1+                        | 7,300      |              |         |
| 5    | S.S.<br>F  | 74<br>33     | Pneumonia   | ○ <i>Bacteroides</i><br>○ <i>Veillonella</i>                                  | (-)                             | 0.5×2            | d.i.  | 7                  | 7                | 37.5          | 42             | 4+                        | 9,200                     | Eradicated | Good         |         |
|      |            |              | Pyothorax and old tbc.                              | N.F.  |                                 |                  |       |                    |                  |               | <37.0          | 58                        | 1+                        | 4,500      |              |         |
| 6    | H.W.<br>M  | 61<br>48     | Bronchial asthma + Infection                        | ○ <i>S. pneumoniae</i><br><i>K. ozaenae</i>                                   | (-)                             | 0.5×2            | d.i.  | 11                 | 11               | 37.1          | 19             | 2+                        | 8,400                     | Eradicated | Good         |         |
|      |            |              | Pulmonary emphysema                                 | <i>K. pneumoniae</i>  |                                 |                  |       |                    |                  |               | <37.0          | 3                         | -                         | 8,900      |              |         |
| 7    | T.J.<br>M  | 87<br>34     | Pulmonary emphysema + Infection                     | N.D.  | CZX                             | 0.5×2            | d.i.  | 14                 | 14               | 37.4          | 45             | 4+                        | 8,800                     | Unknown    | Good         |         |
|      |            |              | Hypertension  | N.D.  |                                 |                  |       |                    |                  |               | 37.0           | 50                        | 2+                        | 6,100      |              |         |
| 8    | K.O.<br>F  | 40<br>34     | Bronchiectasis + Infection                          | ○ <i>P. aeruginosa</i>  | CZX or<br>AZT                   | 0.5×2            | d.i.  | 5                  | 5                | 37.2          | 28             | 1+                        | 9,000                     | Persisted  | Fair         |         |
|      |            |              | Heart failure                                       | <i>P. aeruginosa</i>  |                                 |                  |       |                    |                  |               | 37.0           | 37                        | ±                         | 8,300      |              |         |
| 9    | K.K.<br>F  | 62<br>45     | Bronchiectasis + Infection                          | N.F.  | (-)                             | 0.5×2            | d.i.  | 14                 | 14               | 37.5          | 80             | 6+                        | 9,200                     | Unknown    | Good         |         |
|      |            |              | Heart failure                                       | N.F.  |                                 |                  |       |                    |                  |               | <37.0          | 27                        | -                         | 4,700      |              |         |
| 10   | H.K.<br>M  | 56<br>48     | Old tbc. + Infection                                | N.F.  | (-)                             | 0.5×2            | d.i.  | 9.5                | 9.5              | 38.4          | 5              | 1+                        | 5,400                     | Unknown    | Good         |         |
|      |            |              | AF and Hypertension                                 | <i>K. pneumoniae</i>  |                                 |                  |       |                    |                  |               | <37.0          | 4                         | -                         | 4,600      |              |         |
| 11   | K.I.<br>M  | 56<br>48     | Old tbc. + Infection                                | <i>S. aureus</i> $\left[ \begin{array}{l} 0.025 \\ 0.025 \end{array} \right]$ | CEZ<br>ABPC                     | 0.5×1            | d.i.  | 31                 | 15.5             | 37.7          | 81             | 5+                        | 13,900                    | Unknown    | Good         | Eosin † |
|      |            |              | CRF   | <i>E. cloacae</i> $\left[ \begin{array}{l} 0.78 \\ 3.13 \end{array} \right]$  |                                 |                  |       |                    |                  |               | <37.0          | 50                        | ±                         | 5,900      |              |         |

Table 2-2 Clinical results of MK-0787 MK 0791

| Case    | Age<br>Sex (kg) | Diagnosis<br>Underlying disease<br>and complication         | Isolated*<br>organism<br>( $\mu$ g/ml)                         | Invalid<br>preceding<br>therapy | Administration    |       |                    | B.T.*<br>(°C) | ESR*<br>(mm/h) | CRP*<br>(mm <sup>3</sup> ) | WBC*<br>(mm <sup>3</sup> ) | Evaluation        |           | Remarks             |
|---------|-----------------|---|--|---------------------------------|-------------------|-------|--------------------|---------------|----------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|-----------|---------------------|
|         |                 |   |  |                                 | Daily<br>dose (g) | Route | Duration<br>(days) |               |                |                            |                            | Total<br>dose (g) | Bact.     |                     |
| 12 K.T. | 72<br>M         | Old tbc.+ Infection<br><br>Chronic respiratory insufficient | <i>O. P. aeruginosa</i><br>[1.56]<br>[1.56]                    | (-)                             | 0.5×2             | d.i.  | 5                  | <37.0         | 40             | 2+                         | 6,900                      | Decreased         | Good      |                     |
|         |                 |   | <i>P. aeruginosa</i> ↓<br><i>S. aureus</i><br>[1.56]<br>[1.56] |                                 |                   |       |                    |               |                |                            |                            |                   |           |                     |
| 13 K.T. | 72<br>M         | Old tbc.+ Infection<br><br>Chronic respiratory insufficient | <i>O. P. aeruginosa</i><br><i>O. S. aureus</i>                 | (-)                             | 0.5×2             | d.i.  | 4                  | <37.0         | ±              | ±                          | 7,800                      | Decreased         | Good      |                     |
|         |                 |   | <i>P. aeruginosa</i> ↓   |                                 |                   |       |                    |               |                |                            |                            |                   |           |                     |
| 14 K.N. | 64<br>M         | Lung cancer+Infection<br>Old tbc.                           | N.F.   | CZX                             | 0.5×2             | d.i.  | 7                  | 37.9          | 60             | 4+                         | 10,800                     | Unknown           | Excellent |                     |
|         |                 |   | N.F.   |                                 |                   |       |                    |               |                |                            |                            |                   |           |                     |
| 15 S.T. | 64<br>M         | Lung cancer+Infection<br><br>CVD                            | N.D.   | MINO                            | 1.0×2             | d.i.  | 7                  | 39.4          | 90             | 5+                         | 6,500                      | Unknown           | Excellent |                     |
|         |                 |   | N.D.   |                                 |                   |       |                    |               |                |                            |                            |                   |           |                     |
| 16 T.K. | 69<br>M         | Sepsis<br><br>? DMI and ARF                                 | <i>O. S. marcescens</i><br>[1.56]<br>[6.25]                    | CZX                             | 0.25×1            | d.i.  | 2                  | 38.4          | 4+             | 4+                         | 10,600                     | Replaced          | Good      |                     |
|         |                 |   | <i>O. S. aureus</i><br>[50]<br>[100]                           |                                 |                   |       |                    |               |                |                            |                            |                   |           |                     |
| 17 S.H. | 44<br>F         | Sepsis<br><br>Polycystic kidney and CRF                     | <i>O. E. cloacae</i><br>[0.10]<br>[3.13]                       | CZX                             | 1.0×1             | d.i.  | 20                 | 39.3          | 90             | 6+                         | 30,200                     | Eradicated        | Good      | Rash                |
|         |                 |   | (-)  |                                 |                   |       |                    |               |                |                            |                            |                   |           |                     |
| 18 S.I. | 56<br>M         | Liver abscess<br><br>(-)                                    | <i>O. B. fragilis</i><br>[0.2]<br>[0.78]                       | LMOX                            | 1.0×2             | d.i.  | 47                 | 39.5          | 6+             | 6+                         | 12,400                     | Eradicated        | Good      |                     |
|         |                 |   | (-)  |                                 |                   |       |                    |               |                |                            |                            |                   |           |                     |
| 19 J.A. | 51<br>F         | Renal abscess and liver abscess<br><br>(-)                  | N.D.   | (-)                             | 1.0×3             | d.i.  | 15                 | 38.4          | 87             | 6+                         | 6,800                      | Unknown           | Good      |                     |
|         |                 |   | N.D.   |                                 |                   |       |                    |               |                |                            |                            |                   |           |                     |
| 20 F.U. | 31<br>F         | Lymphadenitis purulenta<br>Chronic bronchitis               | N.D.   | AMPC                            | 0.5×2             | d.i.  | 13                 | 37.6          | 3+             | 3+                         | 17,100                     | Unknown           | Good      | AS-O*<br>1,250 Todd |
|         |                 |   | N.D.   |                                 |                   |       |                    |               |                |                            |                            |                   |           |                     |
| 21 Y.T. | 56<br>F         | FUO<br><br>(-)  | N.D.   | ?                               | 0.5×2             | d.i.  | 6.5                | 40.0          | 6-             | 6-                         | 10,800                     | Unknown           | Good      |                     |
|         |                 |   | N.D.   |                                 |                   |       |                    |               |                |                            |                            |                   |           |                     |

\* Causative organism. Before. Inoculum [10<sup>6</sup> CFU/ml]. After. [10<sup>8</sup> CFU/ml]. N.F.: Normal flora, N.D.: Not done.

CVD: Cerebral vascular disorder, AF: Atrial fibrillation, ARF: Acute renal failure, tbc.: tuberculosis,

CEA: Carcinoembryonic antigen, CRF: Chronic renal failure, DMI: Diabetes mellitus.

FUO: Fever of unknown origin

Table 3-1 Laboratory findings

| Case    | Total dose (g) |   | BUN (mg/dl) | Cr. (mg/dl) | GOT (I.U.) | GPT (I.U.) | Al-P (K.A.U.) (I.U.)* | T. bil. (mg/dl) | Ht (%) | Platelet ( $10^4/\text{mm}^3$ ) | WBC ( $/\text{mm}^3$ ) | Eosin. (%) | Coombs |
|---------|----------------|---|-------------|-------------|------------|------------|-----------------------|-----------------|--------|---------------------------------|------------------------|------------|--------|
| 1 R.H.  | 5.5            | B | 8           | 0.6         | 5          | 8          | 8.9                   |                 | 43.5   | 28.5                            | 16,600                 |            |        |
|         |                | A |             |             |            |            |                       |                 | 45.0   | 32.3                            | 9,300                  | 0          |        |
| 2 H.K.  | 5.0            | B | 46          | 1.5         | 49         | 90         | 9.1                   |                 | 32.0   | 15.1                            | 15,000                 | 2          |        |
|         |                | A | 92          | 2.0         | 36         | 48         | 6.9                   |                 | 27.0   | 8.0                             | 10,500                 | 0          |        |
| 3 H.K.  | 5.0            | B | 18          | 0.4         | 25         | 7          | 80.6                  | 0.1             | 40.0   | 29.7                            | 14,500                 | 0          |        |
|         |                | A | 17          | 0.2         | 31         | 9          | 83.5                  | 0.3             | 37.0   | 28.1                            | 11,500                 | 0          |        |
| 4 B.I.  | 13.5           | B | 9           | 0.3         | 23         | 33         | 156*                  | 0.4             | 34.0   | 39.7                            | 11,900                 | 1          |        |
|         |                | A | 11          | 0.3         | 30         | 30         | 151*                  | 0.6             | 38.5   | 36.3                            | 7,300                  | 2          | (-)    |
| 5 S.S.  | 7.0            | B | 16          | 0.7         | 27         | 11         | 4.3                   | 0.8             | 30.5   | 13.8                            | 9,200                  | 2          | (-)    |
|         |                | A | 15          | 0.5         | 25         | 11         | 4.3                   | 0.2             | 31.0   | 18.7                            | 4,500                  | 2          | (-)    |
| 6 H.W.  | 11.0           | B | 15          | 0.7         | 18         | 14         | 9.3                   |                 | 44.0   | 31.5                            | 8,400                  | 2          | (-)    |
|         |                | A | 15          | 0.6         | 21         | 25         | 7.5                   | 0.3             | 46.0   | 33.9                            | 8,900                  | 0          | (-)    |
| 7 T.I.  | 14.0           | B | 10          | 0.5         | 16         | 10         | 144*                  | 0.6             | 35.0   | 17.4                            | 8,800                  | 2          | (-)    |
|         |                | A | 7           | 0.5         | 20         | 13         | 130*                  | 0.3             | 29.0   | 23.4                            | 6,100                  | 4          | (-)    |
| 8 K.O.  | 5.0            | B | 9           | 0.2         | 20         | 5          | 9.2                   | 0.2             | 36.0   | 51.1                            | 9,000                  | 3          | (-)    |
|         |                | A | 8           | 0.4         | 17         | 6          | 9.5                   | 0.3             | 39.0   | 55.3                            | 8,300                  | 2          | (-)    |
| 9 K.K.  | 14.0           | B | 21          | 0.4         | 20         | 7          | 6.9                   | 0.3             | 37.0   | 43.1                            | 9,200                  | 0          | (-)    |
|         |                | A | 13          | 0.3         | 14         | 5          | 5.4                   | 0.2             | 36.0   | 39.9                            | 4,700                  | 5          | (-)    |
| 10 H.K. | 9.5            | B | 11          | 0.6         | 27         | 14         | 5.2                   | 0.3             | 49.0   | 21.9                            | 5,400                  | 1          |        |
|         |                | A | 12          | 0.4         | 31         | 19         | 5.9                   | 0.2             | 45.5   | 25.5                            | 4,600                  | 8          | (-)    |
| 11 K.I. | 15.5           | B | Uremia      |             | 54         | 18         | 10.5                  |                 | Uremia |                                 | 13,900                 |            |        |
|         |                | A |             |             | 19         | 6          | 8.8                   | 0.4             |        |                                 | 5,900                  | 21         |        |

B: before therapy; A: after therapy

Table 3-2 Laboratory findings

| Case     | Total dose (g) | BUN (mg/dl) | Cr. (mg/dl) | GOT (I.U.) | GPT (I.U.) | Al-P (K.A.U.) (I.U.)* | T.bil. (mg/dl) | Ht (%) | Platelet ( $10^4/\text{mm}^3$ ) | WBC ( $/\text{mm}^3$ ) | Eosin. (%) | Coombs |
|----------|----------------|-------------|-------------|------------|------------|-----------------------|----------------|--------|---------------------------------|------------------------|------------|--------|
| 12 K.T.  | 5.0            | B 11        | 0.5         | 25         | 23         | 126*                  | 0.4            | 47.5   | 20.2                            | 6,900                  | 0          | (-)    |
|          |                | A 12        | 0.6         | 21         | 25         | 115*                  | 0.4            | 45.0   | 21.6                            | 8,700                  | 2          |        |
| 13 K.T.  | 4.0            | B 17        | 0.7         | 33         | 68         | 134*                  |                | 46.0   | 19.0                            | 7,800                  | 0          |        |
|          |                | A 14        | 0.6         | 39         | 68         | 134*                  |                | 46.5   | 12.1                            | 10,000                 | 1          |        |
| 14 K.N.  | 7.0            | B 16        | 0.5         | 23         | 13         | 165*                  | 0.3            | 40.5   | 25.2                            | 10,800                 | 2          |        |
|          |                | A 13        | 0.5         | 12         | 10         | 182*                  | 0.4            | 37.0   | 25.4                            | 9,100                  | 2          |        |
| 15 S.T.  | 14.0           | B           |             | 20         | 14         | 7.3                   |                | 39.0   | 20.1                            | 6,500                  | 1          |        |
|          |                | A 13        | 0.9         | 18         | 18         | 163*                  |                | 38.5   | 34.9                            | 4,800                  | 6          |        |
| 16 T.K.  | 17.0           | B           |             | 26         | 22         | 10.9                  | 0.5            | Uremia |                                 |                        |            |        |
|          |                | A           |             | 32         | 22         | 13.5                  | 0.9            |        |                                 |                        |            |        |
| 17 S.II. | 20.0           | B           |             | 9          | 8          | 229*                  | 0.4            | Uremia |                                 |                        |            |        |
|          |                | A           |             | 14         | 10         | 231*                  | 0.5            |        |                                 |                        |            |        |
| 18 S.I.  | 94.0           | B 10        | 0.8         | 60         | 75         | 1,633*                | 0.4            | 22.5   | 35.2                            | 12,400                 | 0          |        |
|          |                | A 8         | 0.3         | 42         | 30         | 1,022*                | 0.5            | 28.0   | 63.4                            | 8,900                  | 0          |        |
| 19 J.A.  | 45.0           | B 25        | 0.9         | 26         | 15         | 4.4                   | 0.2            | 34.0   | 19.2                            | 6,800                  | 1          | (-)    |
|          |                | A 13        | 0.5         | 27         | 32         | 4.5                   | 0.2            | 34.5   | 34.7                            | 3,500                  | 1          |        |
| 20 F.U.  | 13.0           | B 6         | 0.4         | 11         | 5          | 5.8                   | 0.1            | 40.5   | 28.2                            | 17,100                 | 0          | (-)    |
|          |                | A 10        | 0.4         | 13         | 7          | 4.2                   | 0.2            | 34.0   | 23.1                            | 4,400                  | 4          |        |
| 21 Y.T.  | 6.5            | B 14        | 0.7         | 13         | 8          | 203*                  | 0.5            | 44.0   | 35.7                            | 10,800                 | 0          | (-)    |
|          |                | A 11        | 0.4         | 12         | 9          | 218*                  | 0.2            | 39.0   | 32.6                            | 10,400                 | 2          |        |

B : before therapy. A : after therapy

いる患者で、咳嗽の増悪と発熱をみたため CZX を使用したが効果がみられず、本剤に変更したところ急速に病状の好転を得た。症例 15 も肺癌の二次感染例で、持続する高熱に対し MINO を使用したが解熱せず、本剤使用翌日より解熱し著明に臨床症状も改善した。

有効の症例 12, 13 は同一患者で、*P. aeruginosa* による難治の気道感染症を反復し常に治療に苦慮しているもので (13 では *S. aureus* も関与)、本剤使用によりいずれも *P. aeruginosa* の減少と臨床症状の改善を得た。症例 5 は肺結核により左上葉切除後左膿胸が持続、気管支胸腔瘻により健側 (右側) に比較的頻回に肺炎の発症をみる患者で、喀痰より *Bacteroides*, *Veillonella* が検出され本剤を使用したもので、菌消失と臨床症状、胸部 X 線所見の改善をみている。症例 6 は気管支喘息に *S. pneumoniae* による気道感染症をきたしたもので、使用 3 日後には菌消失と CRP の陰性化をみた。

無効の症例 3 は基礎に陳旧性肺結核症があり、CEA が高値で全身状態が不良であるため精検が出来ないが悪性腫瘍を有すると思われる患者の肺炎例で、AMPC で効果がなく本剤に変更したが、臨床症状、胸部 X 線所見はむしろ増悪した。

判定除外の症例 2 は極めて重篤な肺炎で、死亡直前に使用したものであり、効果判定は不可能であった。

敗血症の 2 例はいずれも有効であった。症例 16 は糖尿病を基礎に有し、心筋梗塞の発症後尿路感染から敗血症に至り、肺炎も合併した急性腎不全例で、血液、尿、喀痰から *S. marcescens* (MIC 1.56 µg/ml, 接種菌量 10<sup>6</sup>/ml) が分離され、CMZ, LMOX, CZX などが全く無効で本剤を 1 か月余り使用した。この間高熱を発することもなく全身状態は比較的良好に保たれた。本剤使用により *S. marcescens* は *S. aureus* (MIC 50 µg/ml, 接種菌量 10<sup>6</sup>/ml) に菌交代している。症例 17 は多発性嚢胞腎感染から敗血症となったもので、尿、血液より *E. clo-*

*acae* (MIC 0.1 µg/ml, 接種菌量 10<sup>6</sup>/ml) が検出され、CZX が無効のため本剤を使用したもので、解熱、菌消失をみた。

症例 18 は CPZ, CMX, LMOX に全く反応しなかった重症の肝膿瘍例で、γ-globulin の併用、排膿ドレナージと合わせ救命し得たもので、血液、膿より *B. fragilis* (MIC 0.2 µg/ml, 接種菌量 10<sup>6</sup>/ml) が分離されその消失も得た。症例 19 は高熱が持続し、腹部 CT により、腎、肝に膿瘍の存在が確認され本剤を使用、約 1 週間で解熱し、CRP の陰性化と CT 所見の改善を得た。治療前に *E. coli* (MIC 0.2 µg/ml, 接種菌量 10<sup>6</sup>/ml) が尿より分離されており起因菌の可能性が大である。

症例 20 の化膿性リンパ節炎例は発熱と右頸部の疼痛、腫張をみ、入院したもので、AMPC が無効で本剤を使用し有効であった。AS-O 値の上昇をみており溶連菌感染が疑われた。

不明熱の 1 例は有効であった。

疾患別の効果をみると、Table 4 の通り、有効以上の有効率では、呼吸器感染症 85.7%、敗血症 100%、肝膿瘍 100%、その他 100%、全体で 90.0% と極めて高いもので、慢性気道感染症 (肺癌二次感染を含む) においても 10 例中 9 例、90% の有効率であった。

細菌学的には *S. pneumoniae*, *E. cloacae*, *B. fragilis*, *Bacteroides* sp. + *Veillonella* は消失、*P. aeruginosa* は 3 株とも存続、*S. aureus* 2 株は 1 株消失、1 株存続し、*S. marcescens* は *S. aureus* に菌交代という結果で比較的良好なものであり、起因菌判明例 9 例の臨床効果は有効 7、やや有効 1、判定不能 1 で無効例はなかった。症例 19 では *E. coli*、症例 20 では溶連菌が起因菌と推定され、いずれも有効であった。

## 2) 副作用

臨床的には 1 例 (症例 17) で発疹の出現をみたのみであった。治療開始 18 日目に出現したもので、特に処置

Table 4 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791

|                     | No. of cases | Global judgement |      |      |      |              | Overall effectiveness (%) |
|---------------------|--------------|------------------|------|------|------|--------------|---------------------------|
|                     |              | Excellent        | Good | Fair | Poor | Undetermined |                           |
| RTI                 | 15           | 2                | 10   | 1    | 1    | 1            | 12/14 (85.7)              |
| Tonsillitis         | 1            |                  | 1    |      |      |              | 1/1 (100.0)               |
| Pneumonia           | 4            |                  | 2    |      | 1    | 1            | 2/3 (66.7)                |
| COPD with infection | 10           | 2                | 7    | 1    |      |              | 9/10 (90.0)               |
| Sepsis              | 2            |                  | 2    |      |      |              | 2/2 (100.0)               |
| Liver abscess       | 2            |                  | 2    |      |      |              | 2/2 (100.0)               |
| Others              | 2            |                  | 2    |      |      |              | 2/2 (100.0)               |
| Total               | 21           | 2                | 16   | 1    | 1    | 1            | 18/20 (90.0)              |

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

をせず中止2日後には発疹の消失をみた。

検査成績上も1例(症例11)で発疹、肝機能異常を伴わない好酸球増多を認めたのみである。症例10で好酸球百分比が1%から8%と増加しているが実数で500/mm<sup>3</sup>以下であり、副作用とはしなかった。

### III. 考 按

腎不全患者2例の感染症にMK-0787/MK-0791を使用した時の治療7日目、4日目(いずれも非透析日)の血中濃度を測定したが、1例が点滴終了時にpeakがあり、緩徐な低下傾向をみせながらも全体として低値であったのに対し、他の1例は点滴終了後も血中濃度が上昇して高値が持続した。わずか2例の測定であるから、両者の違いが単なる個体差か、疾患の差か、あるいは他の要因によるかは明らかではない。ただ、本剤が腎排泄型の薬剤である<sup>2)</sup>からといって、1回0.5g、1日1回という用法が妥当であるとは限らないといえるであろう。事実、あまり血中濃度の高くならなかったT.K.例(症例16)は、使用中は*Serratia*敗血症を抑えて一応は有効と判定出来たものの、他剤に変更後*Serratia*の血中からの再分離をみており、重症感染症に対しては使用量、回数とも不十分であったと考えざるを得なかった。症例数を追加し、透析日の血中濃度推移なども併せて検討し、適切な用法を考えたい。

呼吸器感染症15例、敗血症2例、肝膿瘍2例、その

他2例の計21例に使用した結果は、著効2、有効16、やや有効1、無効1、判定除外1であった。判定除外例を除くと有効率は90.0%であり、呼吸器感染症で85.7%、敗血症、肝膿瘍、その他の感染症いずれも100%と高いものであり、検出菌と併せ考えると本剤の広範な抗菌スペクトルを反映した結果と言えよう。

本剤は好気性、嫌気性、Gram陽性、陰性を問わず極めて広範に優れた抗菌力があり、いわゆる第3世代cephem剤の抗菌力がやや劣る*S. aureus*に対しても強力な抗菌活性を示すとされているが、本剤使用前に*S. aureus*が検出された症例4例(起因菌不明例を含む)のうち、消失したのは1例のみで、2例存続、1例不明という結果で、菌交代して2例で新たに*S. aureus*の出現をみている。本剤使用に際しては、第3世代cephem剤と同様に、*S. aureus*の感染が疑われる症例では慎重な配慮が要求されると思われ、*S. aureus*への菌交代症に対しても充分留意を要すと考えられる。

### 文 献

- 1) 三橋 進：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) 斎藤 玲：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 STUDY OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

NOBUKI AOKI, OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and YASUKO YUASA  
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

NOBUTO WAKABAYASHI, SEIICHI HAYASHI, ISAO NITTA and FUMIKO TANAKA  
Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

KYOKO WATANABE  
Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) was administered intravenously, at a dose of 1.0 g (0.5 g as MK-0787) by drip infusion for 30 minutes, into 2 patients with renal insufficiency, and its concentration in the plasma was determined. In one case, the plasma concentration showed relatively lower levels and reached the peak immediately after the drip infusion and slowly declined. In another case, its concentration reached the peak 30 minutes after the end of administration and the high plasma levels continued over a long time period.

MK-0787/MK-0791 was administered to 21 patients: 15 respiratory tract infection, 2 sepsis, 2 liver abscess and 2 other infection. It was given intravenously 2 or 3 times a day at a dose of 0.5 to 1.0 g to the patients with normal renal function and once a day at a dose from 0.25 to 1.0 g to the patients with renal insufficiency. Clinical response was excellent in 2 cases, good in 16, fair in 1, poor in 1 and undetermined in 1.

As an adverse reaction, an eruption was observed in one patient, and laboratory tests revealed an eosinophilia in another patient. No severe side effects caused by MK-0787/MK-0791 were observed.