

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床経験

金澤 裕

新津医療センター内科

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を呼吸器感染症 5 例, 敗血症 2 例, 尿路感染症 1 例の計 8 例に投与し, 著効 6 例, 有効 2 例の結果を得た。

また本剤投与による副作用として大量投与の 1 例に軽度の嘔気, 嘔吐が観察されたのみであり, 臨床検査所見上においても明らかに本剤によると思われる異常所見はみられなかった。

Imipenem (MK-0787) は米国メルク社で *Streptomyces cattleya* より得られた thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体で¹⁾, グラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌に対し広汎な抗菌作用を示し²⁾³⁾, とくに, *Staphylococcus*, *Streptococcus* などのグラム陽性菌に対し piperacillin (PIPC) に比し一段と強い抗菌力を示し, さらに *Enterobacter*, *Serratia* などのグラム陰性菌に対し latamoxef (LMOX) に比し一段と強い抗菌力を示す。さらに *P. aeruginosa* に対し cefsulodin (CFS), cefoperazone (CPZ), piperacillin (PIPC) よりすぐれた抗菌力を示すと報告されている⁴⁾。また本剤は各種細菌の産生する β -lactamase に対し抵抗性を有している⁴⁾。しかしながら MK-0787 は体内の主として腎において dehydropeptidase-I により水解不活化されたためこの酵素の特異的阻害剤として同じく米国メルク社において cilastatin sodium (MK-0791) が開発され, MK-0787 および MK-0791 を 1:1 に配合したとき MK-0787 の尿中回収率が最高に達し, かつ動物実験においてみられた腎毒性も消失することが明らかになった⁵⁾⁶⁾。

今回, 著者は MK-0787 および MK-0791 を 1:1 に配合した MK-0787/MK-0791 を呼吸器感染症, 敗血症, 尿路感染症 8 例に試用し注目すべき成績を得たので報告する。

I. 治療対象

対象患者は, 昭和 59 年 1 月から 8 月までに当院に入院した 8 例で, 男性 6 例, 女性 2 例, 年齢は 37 歳から 80 歳にわたっている。内訳は, 呼吸器感染症 5 例, 敗血症 2 例, 尿路感染症 1 例であった。

また起因菌を確認し得たものは 7 例で呼吸器感染症の 5 例では *S. pneumoniae* 1 例, *H. influenzae* 1 例, *P. intermedius*・*V. parvula* 1 例, *K. pneumoniae*・*Veillonella* sp 1 例, 敗血症の 2 例では *K. pneumoniae* 1 例, *S. sendai* 1 例であり, 尿路感染症の 1 例は *P. aeruginosa* であった。呼吸器感染症の 1 例は起因菌を確定し得

なかった。

II. 投与方法および投与量

投与方法は 1 回 MK-0787 量として 0.25 g~1 g, 1 日 2~3 回点滴静注, 投与日数は 4~32 日, 総投与量は 2 g~45.5 g であった。またそのうちの 1 例は重症の敗血症例で 1 日, 1 g×3 回の大量投与を実施し, 以後漸減した。

III. 結果

1. 臨床成績

Table 1 に示すとおり全例に本剤による効果が認められ, 著効 6 例, 有効 2 例であった。

また細菌学的効果を検討すると全起因菌が消失し, 細菌学的にも有効性が確かめられた。

2. 症例

1) 呼吸器感染症

症例 1

2 日前より悪寒を持って発熱, 1 日前に発熱は 40.2°C

Fig. 1 Case 1 38yr. M. Pneumonia

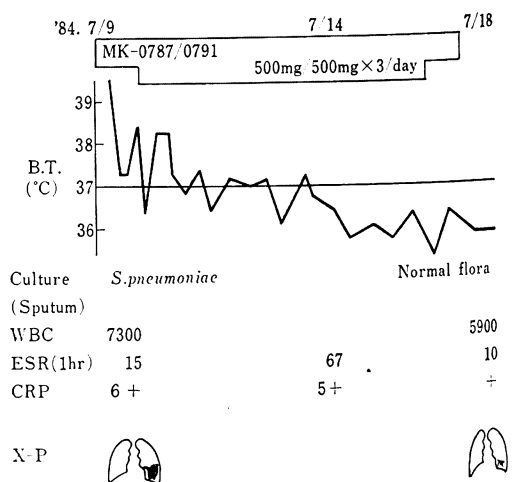


Table 1 Clinical results of MK-0787/MK-0791

No.	Sex	Age	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism isolated	Dose*		Results		Adverse reaction	
						Daily dose	Days	Total	Bacteriological		Clinical
1	M	33	Pneumonia	—	From sputum <i>S. pneumoniae</i> → (—)	0.5g×3	9	12.5g	Eradicated	Excellent	None
2	M	37	Pneumonia	—	Unknown	0.5g×2	7	6.5g	Unknown	Excellent	None
3	M	66	Lung abscess	D.M.	From sputum <i>P. intermedius</i> } <i>V. parvula</i> } → Sputum disappeared	0.5g×2	12	12g	Eradicated	Excellent	None
4	M	61	Lung abscess	—	From sputum <i>K. pneumoniae</i> → (—) <i>Veillonella</i> sp. → (—)	0.5g×3 0.5g×2	32	45.5g	Eradicated	Excellent	None
5	M	73	Chronic bronchitis	O.T.B.** Pulmonary emphysema	From sputum <i>H. influenzae</i> → (—)	0.5g×2	11	11g	Eradicated	Good	None
6	F	62	Sepsis	—	From blood <i>S. scudii</i> → (—)	1.0g×3 0.5g×3 0.5g×1	12	22.5g	Eradicated	Excellent	Nausea Vomiting
7	F	74	Sepsis	Choledochus carcinoma	From blood <i>K. pneumoniae</i> → (—)	0.5g×3	14	21g	Eradicated	Excellent	None
8	M	80	Chronic cystitis (Neurogenic bladder) (indwelt with catheter)	Senile weakness	From urine <i>P. acuminosa</i> → (—)	0.25g×2	4	2g	Eradicated	Good	None

* : Dosage of MK-0787 ** : Old pulmonary tuberculosis.

Photo. 1 Photo X-ray pictures of case 1

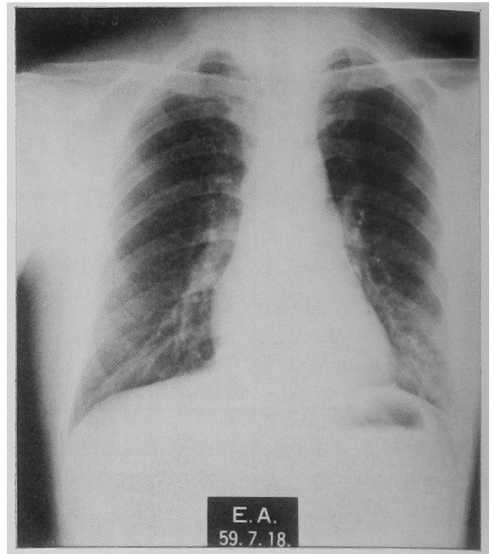
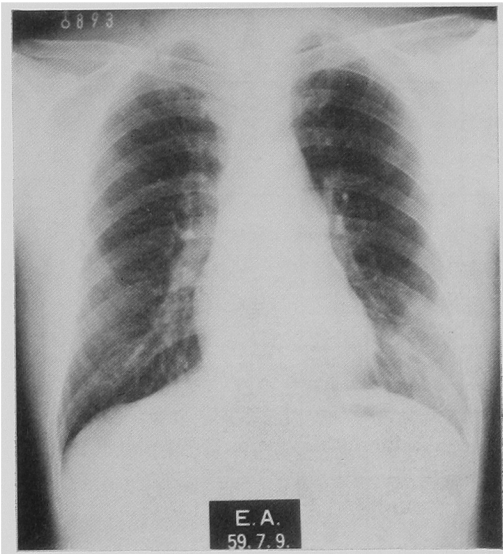
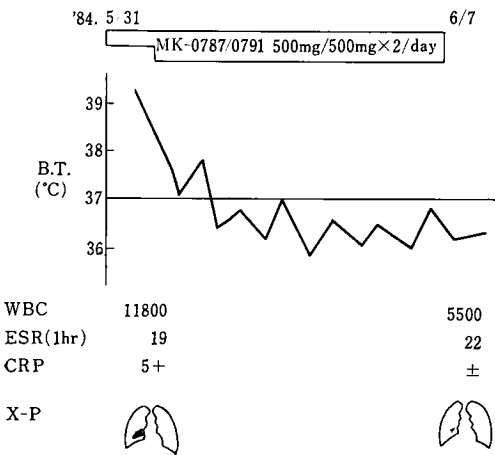


Fig. 2 Case 2 37yr. M. Pneumonia



に達し、緊急入院。X-P 所見にて左下肺野に肺炎像があり、急性肺炎として入院加療。入院直後の喀痰培養では *S. pneumoniae* を検出し、分離菌に対する MK-0787 の MIC は 0.048 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。MK-0787/MK-0791 500mg/500mg×3/日、9日間投与した。投与2日目より明らかな解熱傾向を示し、4病日からほぼ平穩を持続し完治した (Fig. 1, Photo. 1)。

症例 2

約1週間前より感冒様症状があったが、突然悪寒を伴い発熱 39°C、同時に右胸痛、咳嗽、喀痰を訴えて外来

受診。X-P で右中下肺野の肺炎像あり肺炎として直ちに入院。

本剤 500mg/500mg×2/日で投与を開始し翌日より明らかな解熱傾向を示し、3日目より完全解熱し7日目に X-P の陰影はまったく消失した。起因菌は確定しえなかった。マイコプラズマ CF 抗体の上昇はなく細菌性肺炎と考えられた (Fig. 2, Photo. 2)。

症例 3

1週間前より発熱、咳嗽、喀痰あり漸時増強、悪臭のある膿性喀痰の排出あり、受診。胸部 X-P で左下肺野の透亮像を伴う均等性円形影が認められ肺化膿症として入院のうえ加療を行った。入院当日の膿性喀痰量は 50 ml であり喀痰培養、特に嫌気性培養で、*P. intermedium*, *V. parvula* が検出された。本剤 500mg/500mg×2/日で投与を開始し開始2日目より喀痰の悪臭は軽減、7日目に消失し、円形空洞像が不明瞭となり、8日目に空洞像が消失し、さらに13日目には陰影がまったく消失し、7日目より喀痰の排出はみられなくなり、12日目に投与中止したが、再発はなく全治した (Fig. 3, Photo. 3)。

症例 4

13日前より右胸痛、喀痰、高熱あり一時解熱するも3日前より再度発熱、右胸痛、激しい咳嗽、悪臭ある喀痰排出が認められ、X-P にて右上野の円形透亮像を伴う陰影 (断層で濃厚な壁を有する空洞像) あり、肺化膿症と診断し入院。入院時検査所見として WBC9,600,

Photo. 2 Photo X-ray pictures of case 2

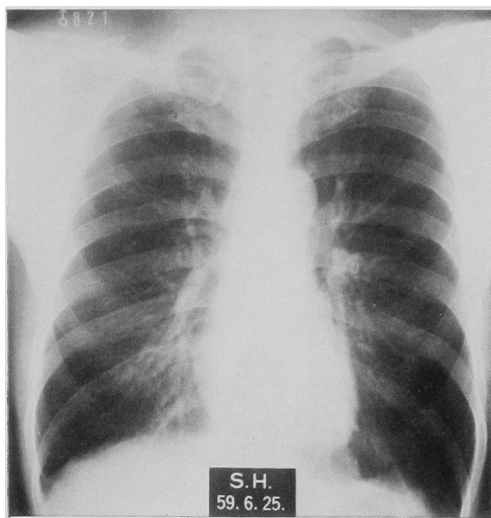
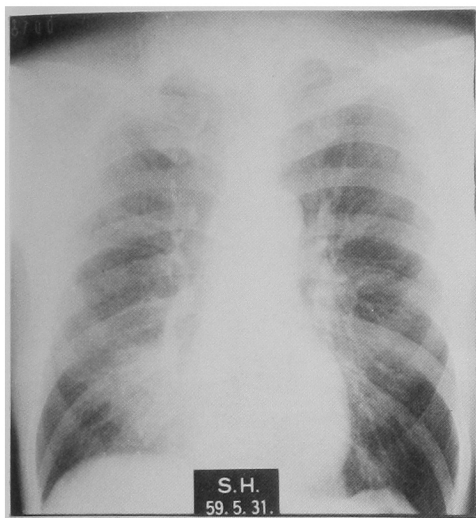
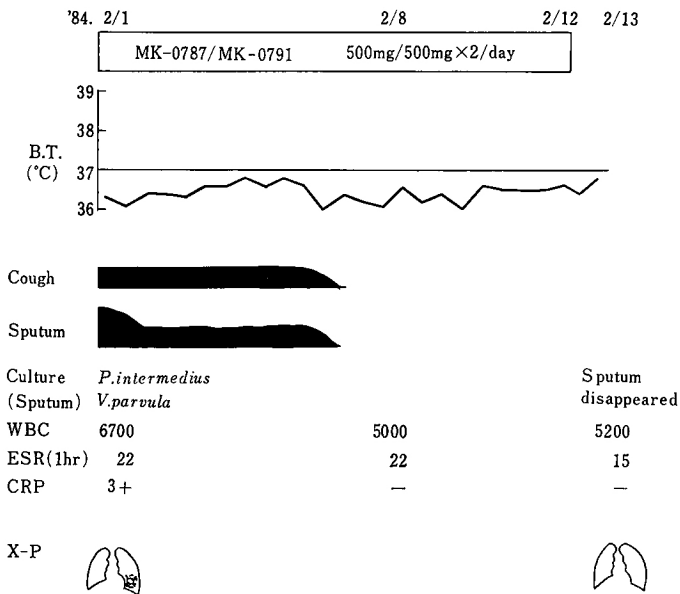


Fig. 3 Case 3 66yr. M. Lung abscess



ESR (1時間値) 92mm, CRP 6+であり, 喀痰より *K. pneumoniae*, *Veillonella* sp. が検出された。*K. pneumoniae* に対する本剤の MIC は 0.034 μg/ml であり, *Veillonella* sp. に対する MIC は 0.39 μg/ml であった。本剤 500mg/500mg×3/日 で投与を開始し 5日目に解熱, 9日目には X-P 空洞像が著明に縮小, 12日目より喀痰の排出はほとんどなくなり計 32日間投

与, 総投与量として 45.5g/45.5g で中止したが再発の傾向なく胸部 X-P の陰影も軽い線維化像を残してほぼ消失した (Fig. 4, Photo. 4)。

症例 5

73歳男子, 陳旧性肺結核症, 肺気腫に合併した慢性気管支炎症例で, 膿性喀痰量増加, 喀痰中から *H. influenzae* が検出されたので本剤 500mg/500mg×2/日 で

Photo. 3 Photo X-ray pictures of case 3

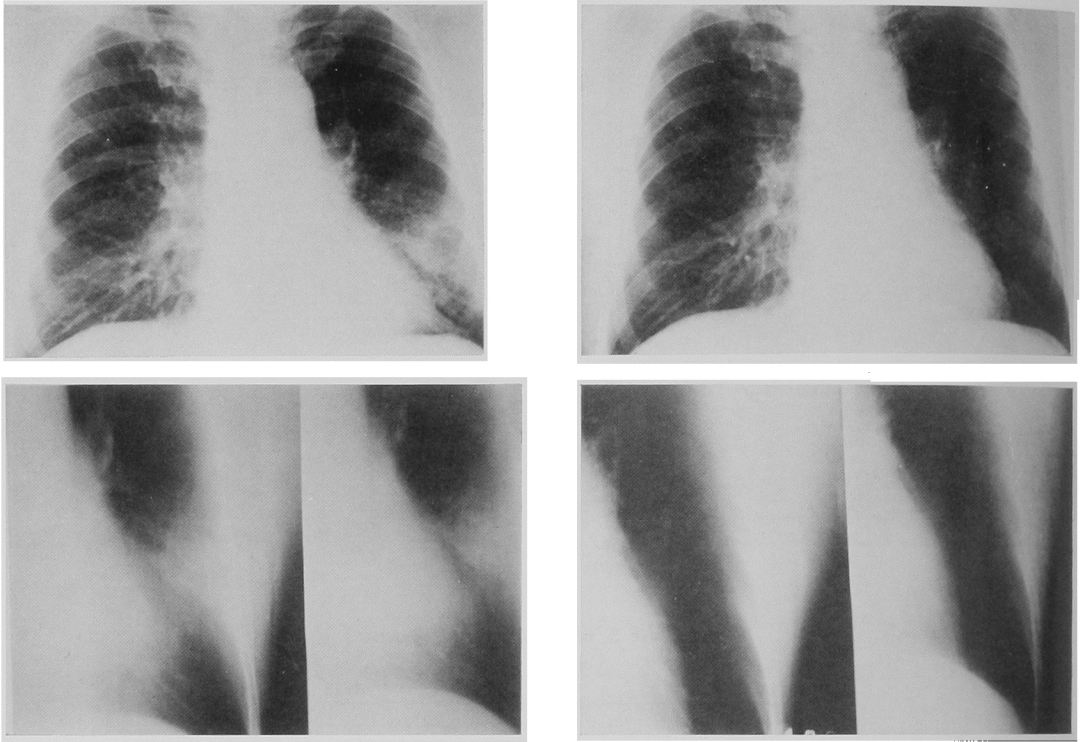


Fig. 4 Case 4 61 yr. M. Lung abscess

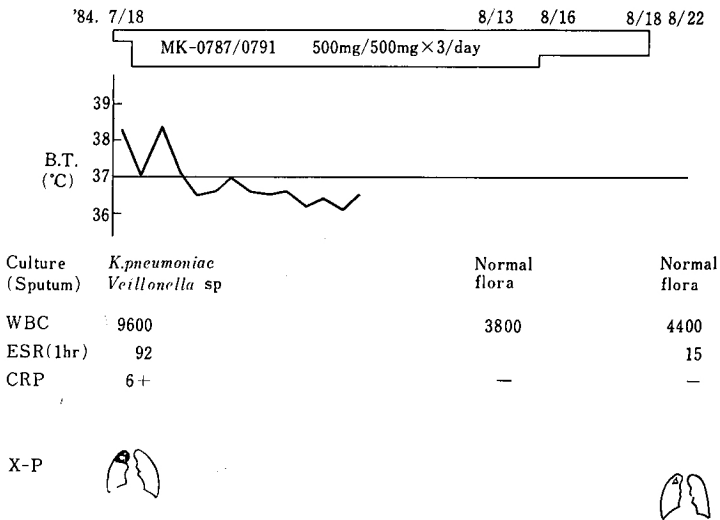


Photo. 4 Photo X-ray pictures of case 4

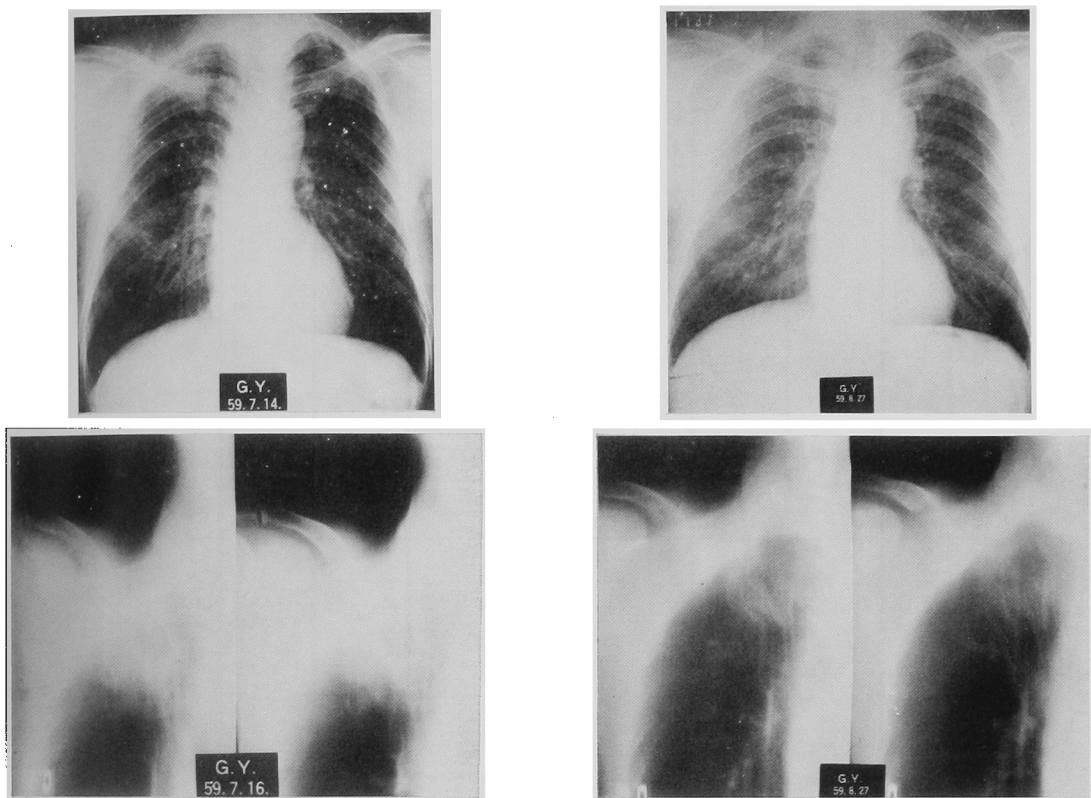
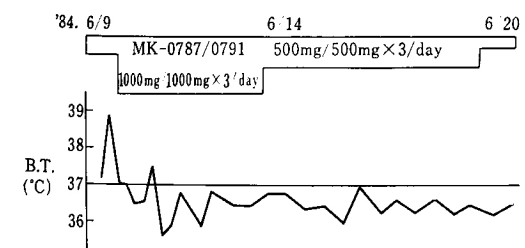


Fig. 5 Case 6 62yr. F. Sepsis



Culture (Blood)	<i>S. sendai</i>	(-)	
WBC	4500	5100	4200
CRP	4+	-	-

投与を開始した。1日喀痰量 40ml 程度であったが、本剤投与3日目から減少傾向を認め、喀痰中の *H. influenzae* も 10 日後には検出不能となった。本剤の本菌に対する MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

症例 6

62 歳女性、約 2 週間前から悪寒を伴う最高 40°C の発熱、同時に頭痛、全身倦怠感を伴い入院。WBC 4,500

血液培養で 2 日にわたり *S. sendai* を検出、本菌に対する本剤の MIC は 0.048 $\mu\text{g/ml}$ であった。

そして 1000mg/1000mg x 3/日 で投与を開始。翌日より解熱傾向顕著で 3 日目より完全解熱、血中細菌も陰性となったが、嘔吐、嘔気が 5 日目からあらわれ本剤の副作用と考えられたので、500mg/500mg x 3/日 と減量。消化器症状も消失し、本剤は 12 日間の投与で中止したが再発熱はみられず軽快した (Fig. 5)。

症例 7

74 歳女性、6 か月前に胆道癌手術を受けたが、すでに肝臓転移が認められ根治不能とされた症例で悪寒を伴う高熱 39°C、発熱持続し TIPC 5g/日 で多少降熱の傾向が認められたが再度最高 40°C に達する高熱発作が認められ、WBC 32,600、血中から *K. pneumoniae* を検出した。本剤の分離菌に対する MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤 500mg/500mg x 3/日、14 日間使用した。投与開始 3 日目より完全解熱したが、投与中止後原疾患による衰弱が進行した (Fig. 6)。

症例 8

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with MK-0787/MK-0791

No.	Age	Sex	Phase	Hematology							Liver function					
				WBC ($\times 10^3$)	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4$)	Eo. (%)	Prot. time (Sec.)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	γ -GTP (U)	LDH (U)	T-Bil. (mg/dl)
1	38	M	B	73	464	16.2	44.0	21.8	1	13.2	22	16	5.6	65	239	0.46
			↓ A	59	443	13.6	41.4	44.0	4	14.0	23	21	6.0	44	329	0.50
2	37	M	B	118	472	14.8	44.1				26	15	5.4	427	0.59	
			↓ A	55	454		41.6	25.0	3		23	18	3.8	313	0.36	
3	66	M	B	67	439	14.4	41.5	27.2	2	15.0	35.1	23.8	9.2	77.4	421	0.36
			↓ A	52	427	14.7		18.1	4	12.7	33.5	20.4	8.3	43.9	264	0.84
4	61	M	B	96	400	12.5	36.1	20.4	1	15.2	49	24	8.8	32	258	0.40
			↓ A	44	431	13.2	38.2	15.8	3	13.2	19	17	9.2	28	252	0.50
5	73	M	B	54	379	12.6	37.0	27.8	4	14.0	17.9	8.1	11.2	19.9	225	0.31
			↓ A	49	390	12.9	39.3	32.8	4	13.6	16.6	5.9	11.5	17	240	0.20
6	62	F	B	45	429	12.6	38.2	14.6	0	14.8	79	35	13.0	61	608	0.39
			↓ A	42	414	11.9	37.6	27.4	1	13.3	52	30	10.4	46	347	0.55
7	74	F	B	326	291	9.5	28.3	6.2			84.9	53	38.5	302		
			↓ A	136	375	11.9	34.6	5.2			105.9	38.4	48.0	14.6		
8	80	M	B													
			↓ A	78	413	12.8	38.1	36.6	1		24	14.7	9.0	25.1		0.36

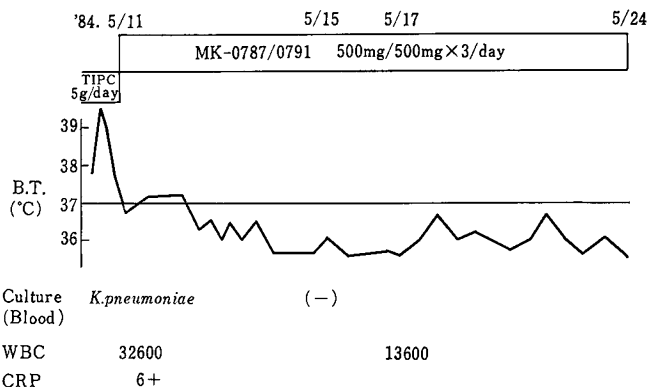
B : Before A : After

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

No.	Age	Sex	Phase	Renal function				Urine		Electrolyte (mEq l ⁻¹)									
				BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	PSP% 15'	Ccr. 120' (ml/min)	Protein	Sugar	Na	K	Cl							
1	38	M	B	15.8	1.0	49	67.4												
			↓																
			A	16.1	0.8	17	41.5	116											
2	37	M	B	17.1	1.0														
			↓																
			A	14.0	1.1														
3	66	M	B	13.8	1.1	36	60	132											
			↓																
			A	14.9	1.3	28.5		88											
4	61	M	B	21.7	0.9	45	81												
			↓																
			A	23.5	0.7			109.8											
5	73	M	B	15.3	1.0	29.5	37	64.2											
			↓																
			A	17.4	1.0	14	19.5	74.9											
6	62	F	B	9.9	0.9	37	80.5												
			↓																
			A	11.5	0.9														
7	74	F	B	8.5	0.6														
			↓																
			A	20															
8	80	M	B																
			↓																
			A	21.5															

B : Before A : After

Fig. 6 Case 7 74yr. F. Sepsis (Cholelith carcinoma)



80歳男子、老衰で入院、輸液で小康を保っている老人。膀胱炎症状出現のためCTM投与で一時的解熱したが再び発熱、持続カテーテル尿に混濁が認められ、*P. aeruginosa*を 10^7 /mlに証明、本剤の本菌に対するMICは $3.12\mu\text{g/ml}$ であった。本剤 $250\text{mg}/250\text{mg}\times 2/\text{日}$ により投与開始3日目より平熱となり尿の混濁も消失し、軽快が認められた。

副作用

1日 $3\text{g}/3\text{g}$ の大量投与を行った1例に5日目に点滴静注終了後嘔吐、嘔気が出現し、本剤の副作用と考えられた。しかし減量 $500\text{mg}/500\text{mg}\times 3/\text{日}$ 投与ではこのような症状はまったくみられなかった。

臨床検査値ではTable 2, 3に示すように本剤によると思われる臨床検査値の異常はまったく認められなかった。

IV. 考 案

MK-0787/MK-0791はその広い抗菌スペクトラムを有することでその臨床応用が期待されるが、今回の著者の経験症例でも明らかにその成績を裏付ける結果となった。まず細菌性肺炎の2例に著効がみられ、嫌気性菌の関与したと考えられる肺化膿症の2例にいずれも著効がみとめられた。また日常治療上頻度の高いと考えられる*H. influenzae*による気管支炎にも有効性が認められた。敗血症の2例にも試験管内抗菌力を裏付ける著効が認められた。*P. aeruginosa*による尿路感染症は1例ではあったがMIC値を裏付ける有効性が認められ、使用薬剤の限定される*P. aeruginosa*感染に対し本剤が有効薬剤の1つとして将来汎用される可能性が推定された。

本剤1日 $3\text{g}/3\text{g}$ 大量投与を行った1例に消化器症状の発現が認められたが、減量により副作用が認められなかったことは本剤を臨床に駆使するためには将来とも本剤の使用量の上限の設定が重要な問題になろう。今回の

著者の経験ではMK-0787として $1.5\sim 2\text{g}$ が通常の上限との推定も可能であろう。

本剤の構成上、腎機能のチェックが重要と考えられたが、今回の症例では原病による全身衰弱のためのBUNの上昇等が一部にみられたが(症例7)、明らかに本剤によると思われる腎機能低下は認められなかった。

広い抗菌スペクトラムを有する本剤の臨床の有効性が充分推定されたが、使用量の上限の設定等も今後明らかにされるべきであろう。

文 献

- LEANZA, W. J.; K. J. WILDONGER, T. W. MILLER & B. G. CHRISTENSEN: *N*-Acetimidoyl- and *N*-formimidoylthienamycin derivatives: antipseudomonal β -lactam antibiotics. *J. Med. Chem.* 22: 1495~1496, 1979
- KESADO, T.; T. HASHIZUME & Y. ASAHI: Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 912~917, 1980
- KESADO, T.; K. WATANABE, Y. ASAHI, M. ISONO & K. UENO: Susceptibilities of anaerobic bacteria to *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) and to other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 1016~1022, 1982
- 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
- 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
- CHOW, A. W.; K. R. FINLAY, H. G. STIVER & C. L. CARLSON: Intrathecal penetration of *N*-for-

mimidoyl thienamycin in normal rabbits :
Potentiation by coadministration of renal

dipeptidase enzyme inhibitor. Antimicrob.
Agents Chemother. 23 : 634~636, 1983

CLINICAL EXPERIENCES WITH IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

YUTAKA KANAZAWA

Internal Medicine, Niitsu Iryo Center

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) was administered by intravenous drip infusion to 5 patients with respiratory tract infections, 2 with sepsis and 1 with urinary tract infection, and the clinical response was excellent in 6 patients and good in 2 patients.

Mild nausea and vomiting were observed in 1 patient who received a high dose.

No severe laboratory adverse findings were observed.