

## 呼吸器感染症に対するカルバペネム系抗生剤 Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的ならびに臨床的研究

河合 健・尾仲章男・味澤 篤・加茂 隆

慶應義塾大学医学部内科

内田 博

慶應義塾大学医学部中央検査部

カルバペネム系抗生剤 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の呼吸器感染症への効果を知る目的で、

1. 実験動物における気管支肺胞腔内薬剤濃度
2. 臨床成績
3. 慢性気管支炎の喀痰細菌数の推移

を検討した。

MK-0787/MK-0791 の気管支および肺胞腔への移行を知る目的で、白色家兎に静注し、気管支肺胞洗滌を経時的に試みた。MK-0787/MK-0791 の静注 30 分から 240 分後まで、MK-0787 を検出することが可能で、そのピークは 60 分後にみられた。

臨床効果は、細菌性肺炎 2 例、慢性気管支炎 2 例、肺化膿症 1 例、慢性呼吸不全をともなう気管支拡張症 1 例に投与したところ、慢性気管支炎の 1 例でやや有効のほかは、全例で有効以上の成績を得た。

副作用は 1 例に発疹を認めた。臨床検査異常値は 1 例に GOT, GPT の軽度上昇を認めた。いずれも本剤投与中止後、正常化した。

慢性気管支炎の 1 例における喀痰中の *Pseudomonas aeruginosa* の菌数は、MK-0787/MK-0791 の投与で、 $5 \times 10^8$ /ml から、4 時間後には  $2 \times 10^4$ /ml に低下した。

呼吸器は、外界へ直接交通し、空気は鼻腔あるいは口腔を介して気管・気管支・肺胞へ達するが、空気とともに外界から病原微生物を含む多種の異物が吸引される。さらに病原微生物は、血行性にも肺へ到達し得る。病原微生物に対して、個体は種々の防禦機構を有しているが、この防禦機構に破綻が生ずるか、あるいはこの閾値をこえる病原体が侵入した際に、呼吸器感染症が発症するものと考えられる。呼吸器感染症は、臨床の場においては、しばしば重篤な基礎疾患のために免疫学的抵抗力が減弱している際の終末感染として、生命への脅威となることも多い。また気管支の形態学的あるいは生理学的な破綻のある個体では、長期にわたり執拗な感染を続けることも多い。このような呼吸器感染に対して、従来の各種抗生剤は、それぞれの起炎菌に対して、それぞれ効果が期待されるが、症例によってはなお不十分で、例えば緑膿菌感染をみる慢性気管支炎による慢性呼吸不全に対しては、さらに強力な抗生剤が望まれるところである。今回新しく開発されたカルバペネム系抗生剤 imipenem/

cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の呼吸器における動態を実験的および臨床的に検討し、呼吸器感染症に対する臨床効果を報告する。

### I. 目的

呼吸器感染症において、抗生剤が効果を発揮するためには、組織における濃度が重要である。そこで MK-0787/MK-0791 の気管支肺胞腔内における濃度を知ることを目ざした。あわせて臨床的效果を検討した。

### II. 方法

#### 1. 基礎的検討

気管支肺胞腔内薬剤濃度：白色家兎に MK-0787/MK-0791 を 10 mg/10 mg/kg 静注し、経時的に心臓穿刺により採血を行なった。家兎をネブタール麻酔下に気管を露出切断し、ポリエチレンチューブ(外径 2 mm)を気管支内にウェッジし、生理的食塩水 1 ml を注入・洗滌した。10 秒後に注射筒により吸引し、気管支肺胞洗滌液を回収した。静脈血および気管支肺胞洗滌液は、薬剤静注後 30 分、60 分、120 分、240 分、360 分で採取

Fig. 1 Concentrations of MK-0787

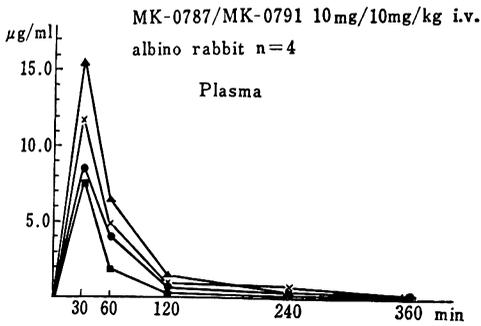
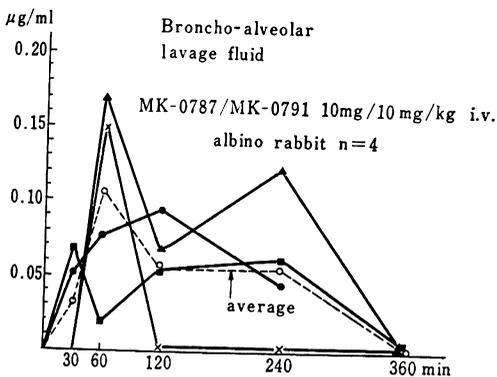


Fig. 2 Concentrations of MK-0787



した。

血漿および気管支肺胞洗滌液の薬剤濃度を、*Bacillus subtilis* を用いて測定した。

## 2. 臨床的検討

慶應義塾大学病院内科へ入院した呼吸器疾患に対し、MK-0787/MK-0791 を1回 500 mg/500 mg を、1日2回点滴静注投与し、臨床効果を検討した。あわせて喀痰中の起炎菌数の推移を1例で検討した。

## III. 成績

### 1) 家兎血漿薬剤濃度

家兎へ MK-0787/MK-0791 静注後の薬剤 MK-0787 の経時的血漿中濃度を Fig.1 に示した。家兎4羽の平均は、30分 10.91 µg/ml, 60分 4.32 µg/ml, 120分 0.83 µg/ml, 240分 0.34 µg/ml, 360分 0 µg/ml であった。

### 2) 家兎気管支肺胞洗滌液薬剤濃度

家兎へ MK-0787/MK-0791 静注後の薬剤 MK-0787 の経時的気管支肺胞洗滌液中濃度を Fig.2 に示した。家兎4羽の平均は、30分で 0.03 µg/ml, 60分 0.104 µg/ml, 120分 0.05 µg/ml, 240分 0.06 µg/ml で、360分で 0 µg/ml であった。

### 3) 慶應義塾大学病院へ入院した男性5例、女性1例

に本剤を投与した。年齢は49歳から76歳にわたり平均57.7歳であった。肺感染症3例、慢性気管支炎の急性増悪2例、気管支拡張症1例を対象とした (Table 1)。

薬剤の投与量、投与期間、および投与方法は、MK-0787/MK-0791 を1回 500 mg/500 mg を生理食塩水 100 ml に溶解し、30分から60分かけて点滴静注を、1日2回実施し、1日投与量は 1000 mg で投与期間は 12~21 日間、平均 14.5 日であった。投与総量は 12 g から 21 g であった (Table 1)。

効果判定は、原因菌の決定できた症例に関してはその消長から、細菌学的効果を判定した。また臨床効果は、発熱、喀痰性状、喀痰量、せきなどの臨床症状および血沈、CRP、白血球数などの検査所見の推移から著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) と4段階に評価した。

副作用については自覚症状、主として消化器症状、中枢神経症状、アレルギー症状に留意し、臨床検査所見としては、末梢血ないし血清の生化学検査および尿所見などを本剤投与前後に行ない、検査値の変動を検討した (Table 2)。

肺炎2例中2例有効、肺化膿症1例中1例著効、慢性気管支炎の急性増悪2例中1例有効、1例やや有効、慢性呼吸不全を伴う気管支拡張症1例中1例有効であった。6例全体では著効1例、有効4例 (有効率 83.3%) であった。

分離菌は気管支肺胞洗滌液より  $\alpha$ -haemolytic *Streptococcus* 2株、*Peptococcus* 1株であり、喀痰より *H. influenzae* 1株、*P. aeruginosa* 3株であった。除菌効果については気管支肺胞洗滌は再検していないため不明であるが、いずれの症例も胸部X線写真上陰影の縮小、改善を認めていることからおそらくは菌は消失しているものと考えられる。

喀痰より得られた *H. influenzae* 1株、*P. aeruginosa* 1株は除菌され、*P. aeruginosa* 1株は不変、*P. aeruginosa* 1株は減少した。

本剤によると思われる副作用としては発疹を1例に認めた。症例1で本剤投与13日目に前胸部より背部にかけて発疹が出現したため本剤を中止したところ、2~3日で消失した。本例は MK-0787/MK-0791 の投与前の皮内反応は陰性であったが、投与後に 1: 対照液, 2: MK-0787, 3: MK-0791, 4: MK-0787/MK-0791 の混合物の4種で皮内反応を施行したが、すべて陰性であった。再投与は行なっていないが、発疹は本剤によるものと考えられた。

また本剤投与前後の RBC, WBC などの末梢血, GOT, GPT, BUN, CRTNN などの血清生化学的検査

Table 1 Cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Primary or underlying disease	Dosis × Times × Days (Total amount)	Isolated organisms Before	Isolated organisms After	Bacteriological effect	Clinical evaluation	Side effect
1	F.H.	49M	Pulmonary suppuration	Gingivitis	500mg × 2 × 13 (13 g)	Bronchial lavage ( <i>α</i> -haemolytic <i>Streptococcus</i> <i>Peptococcus</i> )	→N.D.	Unknown	Excellent	Skin eruption GOT ↑ GPT ↑
2	S.A.	54M	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis	500mg × 2 × 14 (14 g)	Bronchial lavage <i>α</i> -haemolytic <i>Streptococcus</i>	→N.D.	Unknown	Good	(-)
3	M.S.	51M	Chronic bronchitis Bronchiectasis Chronic respiratory failure	Diabetes mellitus	500mg × 2 × 12 (12 g)	Sputum <i>P. aeruginosa</i> (##)	→(-)	Eradicated	Good	(-)
4	M.S.	51M	Chronic bronchitis Bronchiectasis Chronic respiratory failure	Diabetes mellitus	500mg × 2 × 21 (21 g)	Sputum <i>P. aeruginosa</i> (##) → <i>P. aeruginosa</i> (##)		Unchanged	Fair	(-)
5	K.S.	76M	Pneumonia	Cancer of ethmoid sinus	500mg × 2 × 13 (13 g)	Sputum <i>H. influenzae</i>	→(-)	Eradicated	Good	(-)
6	I.T.	65F	Bronchiectasis Chronic respiratory failure	Sinusitis	500mg × 2 × 14 (14 g)	Sputum <i>P. aeruginosa</i> (##) → <i>P. aeruginosa</i> (+)		Decreased	Good	(-)

N.D. : Not done

Table 2 Laboratory data

No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	ESR (mm/hr)	CRP	GOT (IU)	GPT (IU)	BUN (mg/dl)	CRTNN (mg/dl)
1	B	500	11,500	69	+	18	30	16.4	1.2
	A	475	4,200	10	-	27	50	10.7	1.1
2	B	418	7,500	84	卅	10	6	19.6	0.9
	A	431	3,900	68	+	17	20	15.8	0.9
3	B	463	6,000	81	+	21	16	12.6	0.9
	A	461	3,700	80	-	34	28	11.0	1.0
4	B	560	5,100	66	+	24	23	13.2	1.0
	A	505	5,900	70	±	23	25	14.4	1.1
5	B	446	5,500	35	卅	8	4	13.5	0.9
	A	506	4,800	30	+	17	7	13.4	1.0
6	B	480	9,200	27	+	16	10	16.0	0.8
	A	536	8,300	36	卅	12	10	13.6	0.6

B: Before A: After

成績を検討したところ (Table 2), 症例 1 にて投与前 GOT 18 IU, GPT 30 IU であったのが, 投与 2 週間後に GOT 27 IU (正常値 7-26), GPT 50 IU (正常値 4-36) と軽度増加が認められた。本剤投与後 2 週間後には正常に復した。

### 3) 症例提示

症例 1 49 歳, 男性:  $\alpha$ -haemolytic *Streptococcus*, *Peptococcus* による肺化膿症。

昭和 59 年 6 月上旬, 歯痛, 歯肉炎出現するも放置。6 月 13 日, 悪臭を伴う咳嗽, 淡褐色粘性の喀痰出現。6 月 20 日, 発熱出現し, 6 月 22 日入院。胸部 X 線写真上 = ボーを伴った空洞を呈しており, 経皮肺穿刺より  $\alpha$ -haemolytic *Streptococcus*, 気管支肺胞洗滌液より  $\alpha$ -haemolytic *Streptococcus* および *Peptococcus* を検出した。本剤投与により咳嗽, 喀痰, 発熱の改善, 胸部 X 線写真上陰影の著明な縮小を認めたが, 投与 13 日目, 前胸部より背部にかけ発疹が出現, 翌 14 日目には GOT, GPT の軽度上昇を認めたため中止した。

症例 2 54 歳, 男性:  $\alpha$ -haemolytic *Streptococcus* による肺炎。

10 年前, 結核性胸膜炎にて加療を受けた患者で, 昭和 59 年 6 月 28 日, 咳嗽, 喀痰, 発熱出現し, 6 月 30 日より 2 週間, 近医入院し抗生剤投与を受け, 炎症所見が改善したので退院。しかし退院後も咳嗽, 喀痰, 微熱持続するため, 当院 7 月 21 日入院。左胸水貯留を認めたが, 穿刺にて結核菌, 一般細菌認めず, 胸膜生検にて硝子化した胸膜を得た。喀痰より有意な菌の検出なきため, 気管支鏡下に左 B1+2 に気管支鏡を挿入し気管支肺胞洗滌を行ない,  $\alpha$ -haemolytic *Streptococcus* を検出した。本剤 2 週間投与により咳嗽, 咳軽快し, 胸部

X 線写真にて S1+2 に広範囲にわたる浸潤陰影の軽度の改善を認め有効と考えられた。

症例 3 51 歳, 男性: *P. aeruginosa* による慢性気管支炎。

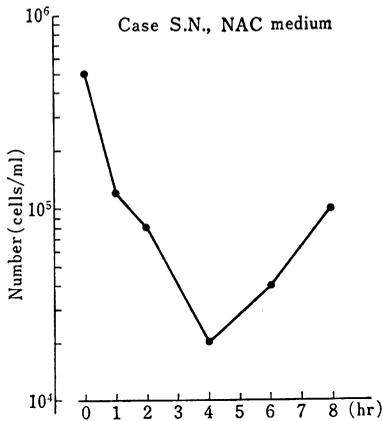
昭和 52 年頃より咳嗽, 喀痰が持続し, とくどき急性増悪を来し入退院を繰り返していた。通常 *P. aeruginosa* が喀痰中より (卅) 程度検出されており, 急性増悪時に低酸素血症も伴い, 酸素吸入が必要な慢性呼吸不全状態にあった。昭和 58 年 10 月入院。以後 PIPC, CFS, FOM, CTZ 等の種々の抗生物質投与すれど除菌は不可能であった。昭和 59 年 3 月下旬より咳嗽, 喀痰, 低酸素血症増悪したため本剤を 12 日間投与した。細菌学的に *P. aeruginosa* が除菌でき, 喀痰量減少, 血液ガス所見, 肺機能の改善を認め有効と考えられた。

### 症例 4

症例 3 と同一症例で, 本剤投与終了 2 週間後には再び咳嗽, 咳, 低酸素血症出現し抗生物質の投与を必要とした。*P. aeruginosa* が再び出現, 持続し, 昭和 59 年 6 月咳嗽, 咳増強のため MINO 投与 3 週間行なったが, 改善傾向ないため再び本剤投与を行なった。しかし 1 回目の投与より長期間の 3 週間投与したが, 除菌はできず, 経過中 *P. aeruginosa* (卅)  $\rightarrow$  (+)  $\rightarrow$  (卅) であった。しかし 10 日目頃より咳嗽, 労作時呼吸困難は軽快し, 低酸素血症も改善したため臨時的にやや有効と考えられた。

症例 5 76 歳, 男性: *H. influenzae* による肺炎。

昭和 59 年 3 月中旬より咳嗽, 咳出現。発熱も出現したため入院。胸部 X 線写真上, 右中下肺野に浸潤陰影を認め, 咳より *H. influenzae* を検出した。本剤投与 13 日間にて咳嗽, 咳, 発熱の改善, 胸部 X 線写真にて

Fig. 3 Number of *P. aeruginosa* in the sputum

て浸潤陰影も消失を認め有効と考えられた。

症例 6 65 歳、女性：気管支拡張症に *P. aeruginosa* が感染。

昭和 48 年気管支拡張症にて入院。以後喀痰、労作時呼吸困難が持続していた。昭和 57 年 10 月頃、咳嗽、喀痰、労作時呼吸困難出現。下腿浮腫出現し肺性心合併し、昭和 58 年 3 月 29 日～6 月 11 日入院。退院後も咳嗽、喀痰、労作時呼吸困難出現し、入退院を繰り返していた。昭和 58 年 8 月 1 日再入院となり、呼吸不全強くなり気管切開施行、補助呼吸を必要とした。喀痰より *P. aeruginosa* (卅) を常に認めていたが昭和 59 年 3 月頃より喀痰量増加し、白血球増多も認めたため本剤を投与した。本剤投与 14 日にて喀痰、咳嗽減少し、炎症所見も改善し有効と考えた。

#### 4) 喀痰内起炎菌数の推移

本剤投与時における喀痰中の起炎菌 *P. aeruginosa* の菌数の推移を検討した。喀痰を 1% アセチルシステインの等量で処理した後、定量白金耳を用いて一定量を NAC 培地上で定量培養を行なった<sup>2)</sup>。MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を 30 分間かけて静注したが、投与前の喀痰内 *P. aeruginosa* は  $5 \times 10^5$  個/ml、投与開始 1 時間では  $1.2 \times 10^5$  個/ml、2 時間では  $8.0 \times 10^4$  個/ml、4 時間では  $2.0 \times 10^4$  個/ml、6 時間では  $4.0 \times 10^4$  個/ml、8 時間では  $1.0 \times 10^5$  個/ml であった (Fig. 3)。

#### IV. 考 案

抗生剤が臨床効果を発揮するためには、炎症病巣におけるその抗生剤が、目的とする病原体の最少発育阻止濃度をこえている必要があるものと考えられる。呼吸器感染症に対する抗生剤の効果をあらかじめ知る手段の 1 つとして、ここで試みたように、気管支肺胞洗滌液中の薬

剤の濃度を測定することが、有用であろうと考えられる。今回の成績から、MK-0787 は、静注 30 分後から 240 分まで検出可能で、そのピークは 60 分にみられることが明らかとなった。この濃度は、生理的食塩水 1 ml によって洗い出されたものであり、実際にウェッジがなされた領域の気管支・肺泡領域の広さあるいは容量、さらにその回収率などが明らかでないので、1 つの指標にすぎない。気管支肺胞腔内への薬剤の移行を明らかにするためには、ある時点例えば投与 60 分後に、気管支・肺胞腔を生理的食塩水で全てを満して後にこの気管支肺胞洗滌液を回収して、薬剤濃度を測定する必要があるものと考えられる。それでもなお、気管支の比較的大いところを満たす生理的食塩水は、いわば死腔を満たすものであるから、組織の薬剤濃度あるいは気管支壁の薬剤濃度とするにはふさわしくないと考えられる。現時点では、これらを勘案して、気管支肺胞洗滌液の薬剤濃度を測定することが、意味あるものと考えられる。

臨床的検討からは、細菌性肺炎 2 例、肺化膿症 1 例、慢性気管支炎 2 例、慢性呼吸不全を伴う気管支拡張症 1 例に投与し、慢性気管支炎 1 例でやや有効のほかの全例に対して有効以上の成績を得た。起炎菌を同定したのは 6 例で、このうち気管支肺胞洗滌液より菌を得た 2 例では、同液の再採取を試みていないので判定を下し得ないが、喀痰から得られた *P. aeruginosa* 1 例、*H. influenzae* 1 例で除菌が得られ、*P. aeruginosa* の 1 例では減少、他の 1 例では不変であった。

副作用として、肺化膿症例で、投与 13 日目に前胸部より背部にかけ発疹が出現したが、投与中止後速やかに消失した。また 1 例で GOT の上昇 ( $18 \rightarrow 27$  IU/ml) と GPT の上昇 ( $30 \rightarrow 50$  IU/ml) がみられたが、投与後に正常に復した。今回の治験症例の比率からは、副作用の頻度は比較的高いが、いずれも軽度であった。

#### V. おわりに

呼吸器感染症に対する抗生剤の効果を予知する方法の 1 つとして、実験動物において気管支肺胞洗滌を試み、その回収液の薬剤濃度を測定し、薬剤濃度のピークが静脈内投与 1 時間後であることを明らかにした。臨床効果は 6 例中 5 例に有効以上であり、期待し得る抗生剤といえることができる。

#### 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) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛: 喀痰内細菌叢定量培養法— $\geq 10^7$ /ml の意義—。日胸疾患誌 16: 77~89, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDY ON IMPENEM/CILASTATIN  
SODIUM (MK-0787/MK-0791), CARBAPENEM ANTIBIOTICS,  
IN THE RESPIRATORY TRACT INFECTION

TAKESHI KAWAI, AKIO ONAKA, ATSUSHI AJISAWA and TAKASHI KAMO

The Department of Internal Medicine, Keio University, School of Medicine

HIROSHI UCHIDA

The Department of Clinical Laboratory, Keio University Hospital

To evaluate the effectiveness of antibiotics imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a derivative of carbapenem, for respiratory infection, following studies were performed: 1. Intra-broncho-alveolar concentration of drug with experimental animal. 2. Clinical study. 3 Number of microorganism in the sputum of a case of chronic bronchitis.

MK-0787/MK-0791 was intravenously injected into albino rabbits with which was broncho-alveolar lavage performed sequentially. MK-0787 was detected from 30 to 240 minutes after injection and the peak of concentration was observed at 60 minutes.

Clinical studies were tried with each two cases of bacterial pneumonitis, chronic bronchitis, each one of pulmonary suppuration and bronchiectasis combined with chronic respiratory failure. Good effectiveness were observed with all but one case of chronic bronchitis, with whom evaluation was fair.

Number of *Pseudomonas aeruginosa* in the sputum of a case of chronic bronchitis decreased from  $5 \times 10^5$  to  $2 \times 10^4$  per ml in four hours after intravenous injection.

As the side effect, skin eruption was observed in 1 case. Laboratory findings revealed 1 case with a slight increase in GOT and GPT.