

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

東 冬彦・中村正彦・有川一美・山上恵一

高野 慎・沼佐創造・船津雄三

東京電力病院内科

肺炎 10 例, 急性気管支炎の 1 例に imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を投与し, 臨床効果, 安全性, 有用性について検討した。

1 日投与量は 10 例で 1,000 mg, 1 例で 500 mg であり, 全例点滴静注で投与した。

投与期間は 6~24 日, 総投与量は 5.5~23 g であった。

起炎菌が判明したものは 7 例で *S. pneumoniae* 1 例, *K. pneumoniae* 1 例, *P. aeruginosa* 4 例, *Serratia liquefaciens*, *P. maltophilia*, *S. faecalis* の混合感染が 1 例であった。

臨床効果は有効 8 例, やや有効 1 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例であった。無効例は *P. aeruginosa* による肺炎例であった。

副作用は発現しなかった。

1 例で GPT の軽度上昇 (症例 2), 1 例で総ビリルビン値の軽度上昇 (症例 6), 1 例で AI-P の軽度の上昇と軽度の好酸球増多を認めたが (症例 11) いずれも投与終了後正常化した。

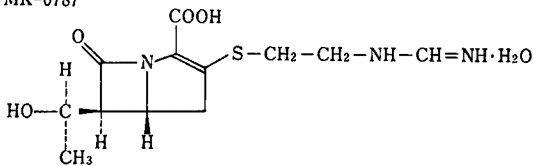
以上より本剤は肺炎および急性気管支炎に対して優れた治療成績を認め, かつ安全に使用でき有用な抗生剤と思われた。

Imipenem(MK-0787) は *Streptomyces cattleya* によって産生される thienamycin の誘導体で, 化学的に全合成されたカルバペネム系の抗生物質である¹⁾(Fig. 1)。MK-0787 は細菌の β -ラクタマーゼに対しては安定であるが, 体内において主として腎の尿管管の dehydro-

peptidase-I により水解不活性化される。この酵素の特異的阻害剤としての cilastatin sodium (MK-0791) を MK-0787 と 1:1 に配合した時 MK-0787 の尿中回収率が最高となり, かつ動物実験における腎毒性も軽減することが明らかとなった²⁾。

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

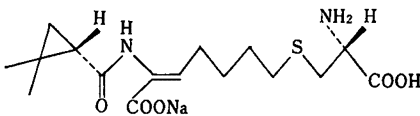
MK-0787



Molecular formula: $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

Molecular weight: 317.36

MK-0791



Molecular formula: $C_{16}H_{25}N_2O_5SNa$

Molecular weight: 380.43

MK-0787/MK-0791 の特徴としてはグラム陽性菌, グラム陰性菌の両菌種に対しすぐれた抗菌力を示す。とくに *P. aeruginosa* に対しては CFS, CPZ よりも抗菌力がつよく, *S. faecalis* に対してもつよい抗菌力を有している。*B. fragilis* を含む各種の嫌気性菌に対し第三世代のセフェム系抗生剤よりも抗菌力がつよい。

また各種細菌が産生する β -ラクタマーゼに対してもきわめて安定であると同時に β -ラクタマーゼ阻害活性を有している³⁾。

今回われわれは呼吸器感染症に対し MK-0787/MK-0791 を使用し臨床効果, 安全性, 有用性について検討したのでその成績を報告する。

I. 対象ならびに方法

対象は肺炎 10 例, 急性気管支炎 1 例計 11 例で全例入院患者である。試験期間は昭和 59 年 3 月 2 日から 9 月 26 日までの約 6 か月間である。

性別は男性 9 例, 女性 2 例, 年齢は 51 歳から 84 歳まで平均年齢は 69.8 歳であった (Table 1)。

基礎疾患は 7 例に認められた。その内訳は糖尿病 2

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

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative bacteria	Daily dose (g)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect	Remarks
1	Y.N.	55	M	Pneumonia	Diabetes mellitus	<i>S.pneumoniae</i> →(-)	1	14	Good	(-)	(-)
2	K.M.	51	M	Pneumonia	(-)	<i>P.aeruginosa</i> → <i>P.aeruginosa</i>	1	14	Fair	(-)	GPT ↑
3	N.J.	54	M	Pneumonia	(-)	N.F.	1	18	Good	(-)	(-)
4	N.T.	74	F	Pneumonia	Lung fibrosis	N.D.	1	16	Good	(-)	(-)
5	H.H.	83	M	Pneumonia	(-)	N.D.	1	7	Good	(-)	(-)
6	T.H.	78	M	Pneumonia	Diabetes mellitus	N.D.	1	11	Good	(-)	T-Bil. ↑
7	S.K.	80	M	Pneumonia	Lung cancer	<i>K.pneumoniae</i> →(-)	0.5	15	Good	(-)	(-)
8	N.T.	74	F	Pneumonia	Bronchial asthma	<i>P.aeruginosa</i> → <i>P.aeruginosa</i>	1	7	Poor	(-)	(-)
9	M.I.	84	M	Pneumonia	(-)	<i>S.haemolysans</i> <i>P.maltophilia</i> <i>S.faecalis</i> ↓ <i>A.catonae</i> <i>P.pseudotuberculosis</i> <i>Candida albicans</i>	1	24	Good	(-)	(-)
10	S.K.	80	M	Pneumonia	Lung cancer	<i>P.aeruginosa</i> →N.D.	1	6	Unknown	(-)	(-)
11	T.Z.	55	M	Acute bronchitis	Cerebral bleeding	<i>P.aeruginosa</i> →N.D.	1	6	Good	(-)	Eosinophil ↑ Al-P ↑

N.D.: Not done N.F.: Normal flora

Table 2 Laboratory findings

Case	Daily dose (g) × Duration (days)	Hb (g/dl)		RBC (×10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (IU)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	1×14	16.3	16.3	541	544	8600	4900	0.6	0.7	15	14	15	18	17	16	194	184
2	1×14	14.4	14.9	448	453	6100	6300	0.8	0.7	16	7	19	35	13	43	177	201
3	1×18	12.8	14.5	410	453	13700	4700	0.9	0.7	15	13	45	23	44	24	202	198
4	1×16	13.9	11.9	453	386	8600	4700	0.7	0.5	16	18	17	23	9	18	229	192
5	1×7	10.3		319		2800		1.0		17		20		21		278	
6	1×11	18.3	10.8	584	353	7800	6700	4.2	0.5	114	14	251	16	202	14	211	200
7	0.5×15	13.0	11.8	435	396	5100	4600	0.9	0.9	13	19	12	19	4	11	267	254
8	1×7	13.5	14.1	419	455	4600	4500	0.5	0.6	17	21	21	19	14	9	210	186
9	1×24	11.1	8.8	375	293	15700	7600	0.6	0.8	21	47	32	22	18	10		336
10	1×6	10.4	8.3	310	275	8200	12200	0.5	0.6	9	15	100	189	123	238	269	
11	1×6	10.3	9.1	339	306	7800	11800	1.2	1.3	7	12	14	22	11	19	262	325

B: Before A: After

例, 肺癌 2 例, 気管支喘息 1 例, 肺線維症 1 例, 脳出血 1 例であった。

対象となった 11 例においては抗生剤をはじめとする薬剤アレルギーやその他のアレルギーの既往歴はなく本剤の皮内反応も全例陰性であることを投与前に確認した。

肺炎 10 例のうち 6 例で起炎菌を検出した。その内訳は *S.pneumoniae* 1 例, *K.pneumoniae* 1 例, *P.ae-*

ruginosa 3 例, *Serratia liquefaciens*, *P.maltophilia*, *S.faecalis* の混合感染 1 例であった。

急性気管支炎の 1 例の起炎菌は *P.aeruginosa* であった。

薬剤の 1 日投与量は 1 例で 1 日 500 mg, 10 例で 1,000 mg であった。本剤 250 mg または 500 mg を添付の生食水 100 ml に溶解し 1 日 2 回点滴静注した。1 回の点滴静注には 30~60 分かけた。

投与期間は 6~24 日にわたっている。

総投与量は 5.5~23 g にわたっている。

効果判定基準として、せき、喀痰、発熱、胸痛などの臨床症状、胸部聴診所見、胸部レントゲン写真、血沈、CRP などの臨床検査成績ならびに喀痰培養による起炎菌の消長により著効、有効、やや有効、無効に分けた。

II. 成 績

治療効果をみると肺炎 10 例中 7 例に有効、1 例にやや有効、1 例は無効であった。1 例(症例 10)は肺癌に併発した肺炎の症例であったが本剤投与中肺癌の悪化にともなう心不全を合併して死亡した。そのため判定不能とした。

P. aeruginosa による急性気管支炎の 1 例は有効であった。

細菌学的効果をみると起炎菌が判明した例は 7 例であったが、*S. pneumoniae* による肺炎の 1 例、*K. pneumoniae* による肺炎の 1 例では起炎菌が消失した。*P. aeruginosa* による肺炎を 3 例、急性気管支炎を 1 例認めたが、肺炎の 2 例(症例 2, 8)では起炎菌は消失せず、他の 2 例(症例 10, 11)では不明であり、*Serratia liquefaciens*, *P. maltophilia*, *S. faecalis* の混合感染による 1 例では菌交代を起こした。

III. 副 作 用

本剤による皮疹、嘔気、嘔吐などの副作用は認めなかった。

本剤の諸検査成績への影響を見る目的で、本剤投与前後で末梢血(Hb, 赤血球数, 白血球数), 血清クレアチニン, BUN, Al-P, GOT, GPT などについて検査した(Table 2)。

1 例で GPT の軽度上昇(症例 2), 1 例で総ビリルビン値の軽度上昇(症例 6), 1 例で Al-P の軽度の上昇と軽度の好酸球増多を認めたが(症例 11)いずれも投与終了後正常化した。

IV. 考 按

MK-0787 は thienamycin の N-formimidoyl 誘導体であり第 3 の β -ラクタム系抗生剤¹⁾ともいうべきすぐれた抗菌スペクトルを有している。

なかでもグラム陰性菌に対する抗菌力は第 3 世代のセフェム系剤とほぼ同程度であるが、グラム陽性菌に対する抗菌力は第 3 世代のセフェム系剤をはるかに凌いでいる。さらに *P. aeruginosa* もその抗菌スペクトルに含めたことは大きな特徴である。今回の成績でも *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* による肺炎に有効であり、*P. aeruginosa* による肺炎の 1 例にやや有効、急性気管支炎の 1 例で有効の成績を示した。

以上の成績より MK-0787/MK-0791 はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、これらの菌種による肺炎および急性気管支炎に対して有用であり今後期待できる抗生剤といえる。

文 献

- 1) KAHAN, F. M. et al.: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12 (S-D): 1~35, 1983
- 2) 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
- 3) 藤森一平, 東 冬彦: 新しい抗生物質, 化学療法剤。内科 44: 795~801, 1979

CLINICAL STUDIES ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

FUYUHIKO HIGASHI, MASAHIKO NAKAMURA, KAZUMI ARIKAWA,
KEIICHI YAMAGAMI, MAKOTO TAKANO, SOZO NUMASA
and YUZO FUNATSU

Department of Internal Medicine, Tokyo Denryoku Hospital

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) is a new carbapenem derivative with broad antibacterial spectrum (Gram positive bacteria, Gram negative bacteria).

MK-0787/MK-0791 was administered intravenously to 11 patients (pneumonia 10 cases, acute bronchitis one case) at daily doses of 500 or 1000 mg and good response were obtained in 8 cases.

The causative organisms were *S. pneumoniae* in one case, *K. pneumoniae* in one case and *P. aeruginosa* in 4 cases. Mixed infection with *Serratia liquefaciens*, *P. maltophilia* and *S. faecalis* was noted in one case.

MK-0787/MK-0791 was effective in one case with *Pseudomonas* infection (acute bronchitis in one case).

Laboratory findings revealed one case with an increase in GPT, one case with an increase in T-Bil., one case with an increase in AL-P and in the number of eosinophil but these were slight.