

呼吸器感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床的検討

押谷 浩・河合 伸・高村 研二・小林 宏行
杏林大学医学部第一内科学教室

新しいカルバペネム系抗生剤 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の呼吸器感染症 (慢性気道感染症再燃 7 例, 肺炎 2 例, 感染性肺嚢胞 1 例, 縦隔洞炎 1 例) に対する臨床評価を行った。

11 例中, 著効 2 例, 有効 7 例, やや有効 1 例, 不明 1 例であり, 有効率は 90% であった。

副作用として 1 例に, 全身倦怠感, 食欲不振, 嘔気, 眩暈が認められた。これら症状は短時間で消失した。また検査値異常は, 全例で認められなかった。

以上より, 本剤は呼吸器感染症に臨床的有用性が充分期待でき得ると考えられた。

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は, 新しいカルバペネム系抗生剤である MK-0787 と本剤の renal dipeptidase による分解を阻止する MK-0791 の配合剤であり, *in vitro* においてグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広域な抗菌性を有し, 特に β -ラクタマーゼに対して安定であり, かつ強力な抗緑膿菌作用もみられることが特徴としてあげられている¹⁻⁵⁾。

著者らは, 今回, 呼吸器感染症に対して, 本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

成人の呼吸器感染症 11 例を対象とし, 本剤 1 回 MK-0787 量として 500 mg (1 例のみ 250 mg), 1 日 2 回を各々約 1 時間かけて点滴静注を行った。

原則として, 本剤使用前後における喀痰中の細菌検査, 胸部レ線像, 末梢血所見および臨床症状を観察し, 成績の判定は本剤使用終了時にこれを行った。

臨床症状, 所見の評価にあたっては, 特に, 喀痰量は 1 日 51 ml 以上をⅢ, 21~50 ml をⅡ, 5~20 ml をⅠとして記した。また, 胸部レ線像は, 本剤使用前の異常陰影の広がり比べ “Ⅰ” がその 90% 以上が消失, “Ⅱ” を有意改善がみられるが Ⅰ に満たないもの, “Ⅲ” を不変, “Ⅳ” を悪化とした。

II. 成績

発熱, 膿性痰, 白血球増加, CRP 陽性などの炎症所見のいずれか有するものを対象とした。集積された症例は 11 例であった (Table 1)。

1. 各個症例について

症例 1: 先天性気管支拡張症例で, 慢性的に喀痰中に緑膿菌を有する例であり, 常時 100 ml 以上の喀痰排出

を認めていた。今回, 発熱, 喀痰量増加, 呼吸困難増悪が認められ入院した。本剤投与 3 日後より呼吸困難の改善, 白血球の減少を認め, 12 日間投与終了時には, 喀痰量の減少, 解熱傾向, 血沈・CRP の改善, WBC の減少を認め有効と判定された。喀痰中の緑膿菌は減少を認めた。

症例 2: 気管支拡張症にて外来通院中の患者で咳嗽, 喀痰, 右胸痛, 発熱が出現し入院した。CTX, DOXY を投与するも無効のため, 本剤使用を行った。本剤 500 mg, 1 回投与した直後より全身倦怠感, 食欲不振, 嘔気, 眩暈が出現した。これらの症状は投薬中止 3 日後無処置にて軽快した。効果判定は, 不明とした。

症例 3: 胸痛, 発熱にて入院。胸部レ線像上, 右上縦隔部に腫瘤陰影, 胸部 CT 上, 前・後縦隔部に異常陰影を認め縦隔洞炎と診断した。起炎菌は不明であったが CMZ 投与開始して一時軽快したが, 再発したため本剤投与を行った。2 日後には解熱, その後白血球減少, CRP の陰性化, 血沈の改善が得られ有効と判定された。

症例 4: 慢性気管支炎に気管支拡張症を合併した例である。呼吸困難増強, 発熱のため入院した。CMX と CFS の投与を行うも無効のため本剤に変更した。2 日目には呼吸困難の軽快, 3 日目より喀痰量減少を認め, 投与終了時には胸部レ線像上の改善も認められ有効と判定された。なお喀痰中細菌は, *P. stutzeri* (Ⅲ) より *P. aeruginosa* (+) に菌交代を認めた。

症例 5: 10 年来, 気管支拡張症の急性増悪を反復している症例で, CTX と AMK 治療中であったが無効のため本剤を試みた。5 日間投与にて解熱傾向。喀痰量減少, 胸部レ線・白血球・CRP の改善, さらに夜間睡眠佳良化を認め有効と判定された。喀痰中緑膿菌は不変で

Table 1 Clinical cases treated with MK-0787/MK-0791

| Case No. | Name | Age | Sex | Disease | Premedication | Dose* duration (mg×time×day) | Organisms | Body temperature | Sputum |
|----------|------|-----|-----|--------------------------------------|---------------|------------------------------|--|------------------|------------------|
| 1 | T.T. | 37 | F | Bronchiectasis | (-) | 500×2×12 | <u><i>P. aeruginosa</i></u> (##) <i>P. aeruginosa</i> (+) | 37.3 37.1 | PM +++ PM +++ |
| 2 | K.K. | 73 | M | Bronchiectasis | CTX, DOXY | 500×1×1 | [<u><i>Flavobacterium</i> sp. (+)</u>] <i>A. anitratu</i> (+) | 37.7 37.6 | PM ++ PM ++ |
| 3 | N.S. | 35 | M | Mediastinitis | CMZ | 500×2×10 | | 37.4 36.6 | (-) (-) |
| 4 | T.K. | 69 | F | Chronic bronchitis Bronchiectasis | CMX, CFS | 500×2×10 | <u><i>P. stutzeri</i></u> (##) <i>P. aeruginosa</i> (+) | 36.8 36.1 | PM +++ PM + |
| 5 | S.S. | 71 | F | Bronchiectasis | CTX, AMK | 500×2×5 | <u><i>P. aeruginosa</i></u> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+) | 37.2 36.2 | PM ++ PM + |
| 6 | T.T. | 38 | F | Bronchiectasis | PIPC | 500×2×7 | <u><i>P. aeruginosa</i></u> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##) | 37.6 36.6 | PM +++ PM +++ |
| 7 | O.K. | 72 | M | Pulmonary cystis | CZX, GM | 500×2×32 | | 36.8 36.5 | PM + (-) |
| 8 | S.S. | 61 | M | Bronchiectasis | PIPC, CFS | 500×2×10 | <u><i>P. aeruginosa</i></u> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+) | 36.3 36.2 | PM ++ PM + |
| 9 | O.M. | 74 | M | Pneumonia | (-) | 500×2×7 | <u><i>H. influenzae</i></u> (##) N.F. | 36.8 36.6 | PM + PM + |
| 10 | F.T. | 83 | M | Pneumonia | (-) | 500×2×10 | <u><i>H. influenzae</i></u> (+) N.F. | 38.0 36.4 | PM + (-) |
| 11 | I.O. | 56 | M | Bronchiectasis | (-) | 500×2×6 | <u><i>P. aeruginosa</i></u> (##) N.F. | 38.3 35.8 | PM ++ (-) |

* : Dose of MK-0787

| Case No. | X-ray | WBC | ESR | CRP | GOT | GPT | Al-P | BUN | S-Cr. | Side effect | Clinical effect |
|----------|-------|------------------|------------|------------|----------|----------|--------------|--------------|------------|--|-----------------|
| 1 | II | 11,800 8,900 | 52 38 | 2 + (-) | 10 10 | 9 7 | 5.6 5.0 | 12.7 16.1 | 0.7 0.6 | (-) | Good |
| 2 | | 14,000 12,800 | | | 18 23 | 12 14 | 5.0 5.6 | 9.6 8.3 | 0.9 1.0 | General fatigue Anorexia Nausea, Vertigo | Unknown |
| 3 | II | 8,000 5,900 | 66 22 | 3 + (-) | 55 60 | 66 58 | 8.8 7.8 | 15.9 16.2 | 1.0 1.3 | (-) | Good |
| 4 | I | 16,200 10,400 | 131 125 | 5 + ± | 26 24 | 17 17 | | 12.2 11.7 | 0.6 0.5 | (-) | Good |
| 5 | I | 8,200 5,700 | 85 39 | 5 + 3 + | 6 6 | 2 4 | 108 105 | 8.0 4.0 | 0.6 0.6 | (-) | Good |
| 6 | III | 3,400 4,500 | 36 56 | 2 + 1 + | 8 11 | 13 6 | 4.5 4.7 | 10.0 8.6 | 0.7 0.6 | (-) | Fair |
| 7 | I | 6,200 6,400 | 139 137 | 3 + 1 + | 18 15 | 6 7 | 7.8 10.0 | 13.6 19.6 | 0.8 0.9 | (-) | Good |
| 8 | III | 10,800 8,500 | 50 17 | ± (-) | 27 18 | 28 20 | 8.0 7.8 | 20.3 22.5 | 1.0 0.9 | (-) | Excellent |
| 9 | I | 7,500 6,800 | 104 111 | 1 + 1 + | 24 19 | 39 19 | 5.7 5.0 | 11.8 11.2 | 0.8 0.9 | (-) | Good |
| 10 | I | 9,500 6,700 | 38 46 | 2 + 1 + | 11 13 | 9 7 | 214 242 | 21.8 14.0 | 1.2 1.0 | (-) | Good |
| 11 | II | 19,100 5,900 | 124 111 | 4 + ± | 18 22 | 15 20 | 16.5 13.4 | 15.7 14.8 | 0.6 0.7 | (-) | Excellent |

あった。

症例 6: 気管支拡張症にて感染増悪を反復している症例で、常時喀痰中緑膿菌陽性例である。発熱、喀痰量増加を認めたため PIPC を投与するも無効のため、本剤 7 日間投与を行った。その結果、やや解熱傾向を認めるも、喀痰量、胸部レ線像は不変でありやや有効と判定された。喀痰中緑膿菌は不変であった。

症例 7: 左上肺野にある肺嚢胞に感染を合併し、ニボ-を形成した症例で、CZX は無効、GM は再発を認めたため本剤投与を開始した。本例のみ 1 回 250mg 1 日 2 回の投与を 32 日間行った。これにより、CRP の改善、胸部レ線上、ニボ-の消失を認め有効と判定された。喀痰と嚢胞中の穿刺液において有意菌は同定できなかった。

症例 8: 気管支拡張症にて外来通院中の患者で、労作時呼吸困難増強するため入院した。PIPC と CFS 無効のため、本剤の投与を行った。この結果、早期に呼吸困難の改善、または白血球数、血沈の改善を認め著効と判定された。また喀痰中緑膿菌は減少を認めた。

症例 9: 肺癌にて入院中、膿性痰、咳嗽が出現し胸部レ線上、肺炎像を認めた。本剤使用 5 日目には咳嗽、喀痰量は改善し、投与終了時には胸部レ線上、浸潤影はほぼ消失し、有効と判定された。喀痰中の *H. influenzae* は消失した。

症例 10: 脳動脈硬化症にて入院中、粘膿性痰、発熱および咳嗽が出現した。本剤投与 1 日目に解熱、3 日目には喀痰消失、7 日目には咳嗽消失し、投与終了時、胸部レ線上肺炎陰影のほぼ消失を認め、有効と判定された。起炎菌とみられた *H. influenzae* の消失を認めた。

症例 11: 気管支拡張症に併う慢性呼吸不全の症例で、今回、発熱、膿性痰、咳嗽が出現し入院した。本剤投与 2 日目に解熱、3 日目に喀痰消失し、胸部レ線像および検査所見の改善を認め著効と判定された。喀痰中の緑膿菌は消失した。

2. 起炎菌の変化

推定起炎菌の菌種は、*P. aeruginosa* 5 件 (症例 1, 5, 6, 8, 11), *H. influenzae* 2 件 (症例 9, 10), *P. stutzeri* 1 件 (症例 4) であった。*H. influenzae* 2 株は全株消失、*P. stutzeri* は *P. aeruginosa* に菌交代を認めた。一方、*P. aeruginosa* 5 株は、消失 1 株、減少 2 株、不変 2 株であった。なお、症例 2 の *Flavobacterium* sp., *A. anitratus* は副作用のため、1 回投与で中止したので、菌の消長は不明であった。

3. 副作用

症例 2 において、本剤 500mg、1 回投与終了直後より全身倦怠感、食欲不振、嘔気、眩暈が出現した。投与

前には、これら症状はなく、本剤と多分関係するものとみられた。なお、無処置にてこれら症状は投与中止 3 日後には消失した。その他の副作用、検査値異常はみられなかった。

III. 考 察

先にも述べたように、本剤は、*in vitro* の成績から、抗緑膿菌作用も含めて、極めて広範な抗菌作用をもつカルバペネム系薬剤といえることができる。

一方、呼吸器感染症、特に慢性気管支炎や気管支拡張症における感染性再燃の起炎菌は、*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli* などがあげられ、MK-0787 はこれらの菌種に対してすぐれた抗菌力を有する。また、長期化した症例では、*P. aeruginosa* が主要な菌種であり、MK-0787 の *P. aeruginosa* に対する MIC₅₀ は 1.56 μg/ml と CFS, CPZ より強い抗菌力を示すことが知られている⁶⁾。したがって、本剤は呼吸器感染症に対し抗菌性からみて、かなり期待できる薬剤といえよう。

著者らの成績においても、11 例中 7 例は前投与抗菌剤無効例であり、すなわち比較的難治例に使用されたが、有効率 90% と良好な成績が得られた。

副作用に関しては、1 例に出現し、本剤 500mg 1 回投与にて全身倦怠感、食欲不振、嘔気、眩暈が認められた。これら症状は短時間で消失した。また、臨床検査値異常は、全例に認められなかった。

以上より、本剤は、呼吸器感染症に対して臨床的有用性が充分期待できる薬剤と考えられ、今後さらに検討しうる価値を有するものと思われる。

文 献

- 1) KAHAN, J. S.; et al.: Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I. discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiot.* 32: 1~12, 1979
- 2) LEANZA, W. J.; K. J. WILDONGER, T. W. MILLER & B. G. CHRISTENSEN: *N*-Acetimidoyl- and *N*-formimidoyl thienamycin derivatives: antipseudomonal β -lactam antibiotics. *J. Med. Chem.* 22: 1495~1496, 1979
- 3) 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
- 4) KROPP, H.; J. G. SUNDELDF, J. S. KAHAN, F. M. KAHAN & J. BIRNBAUM: MK 0787 (*N*-formimidoyl thienamycin): Evaluation of *in vitro* and *in vivo* activities. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 993~1000, 1980
- 5) MICHAEL, P. R.; R. H. ALFORD & Z. A. MCGEE:

Superior activity of *N*-formimidoyl thienamycin against gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 20: 702~704, 1981

6) 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 EVALUATION OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROSHI OSHITANI, NOBORU KAWAI, KENJI TAKAMURA and HIROYUKI KOBAYASHI
First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine

The clinical effects of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new carbapenem antibiotic, in respiratory tract infections were studied.

MK-0787/MK-0791 was administered to 7 patients with chronic respiratory tract infections, 2 patients with pneumonia, 1 patient with a pulmonary cyst and 1 patient with mediastinitis.

An excellent response was obtained in 2 patients, a good response in 7, fair in 1, and unknown in 1 patient, for an efficacy rate of 90%. As for side effects, general fatigue, anorexia, nausea and vertigo were observed transiently in one patient. No abnormal findings were observed in the laboratory examinations.

From the above results, MK-0787/MK-0791 is expected to be highly useful in the treatment of respiratory tract infections.