

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

戸塚 恭一・大井 聖至・熊田 徹平・清水喜八郎
東京女子医科大学内科

米国のメルク社で新しく開発された imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床的評価について検討を行なった。対象症例は 8 例で、敗血症 1 例、敗血症の疑い 3 例、肺炎 3 例、慢性腎盂腎炎 1 例であり、基礎に血液疾患を有するもの 7 例で、急性骨髄性白血病 3 例、非ホジキンリンパ腫 2 例、多発性骨髄腫 1 例、高好酸球症候群 1 例であった。

治療効果の判定が可能であったのは 6 例で、うち有効 2 例、無効 4 例であった。他剤と併用した 1 例、肺炎と診断した後に放射線肺臓炎と診断した 1 例は判定不能として効果判定から除外した。分離菌は 3 例において各々 *E. coli*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* でいずれも治療後消失したが、*P. aeruginosa* 例は他剤の併用により消失した。

副作用は認められず、臨床検査成績も本剤投与に関連した異常値は認められなかった。

Imipenem (MK-0787) は米国メルク社により新たに開発されたカルバペネム系の抗生物質であり、グラム陽性菌から一部の非醗酵菌を除くグラム陰性菌および嫌気性菌に対して広域スペクトラムを有する薬剤である。 β -ラクタマーゼに対して安定であるが、腎の dehydropeptidase-I により水解不活化されるため、その酵素阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) との 1:1 の合剤として投与される。

本剤を臨床使用する機会を得たのでその検討結果について報告する。

I. 対象および投与方法

対象は全例が、昭和 59 年 1 月から 8 月まで当院内科に入院した入院患者で、敗血症 1 例、敗血症の疑い 3 例、肺炎 3 例、慢性腎盂腎炎 1 例の計 8 例で、女性 3 例、男性 5 例であった。

基礎疾患として血液疾患を有するものが 7 例（急性骨髄性白血病 3 例、非ホジキンリンパ腫 2 例、多発性骨髄腫 1 例、高好酸球症候群 1 例）であった。

MK-0787/MK-0791 の投与方法は、1 回 0.5g~1.0g を 1 日 2~5 回、生食 100ml に溶解後、30~60 分かけて点滴静注した。投与期間は 3~21 日間で、総投与量は 3~21g であった (Table 1)。

II. 臨床成績

MK-0787/MK-0791 投与例の効果判定は、臨床症状、臨床検査成績の改善の有無、および細菌学的成績を基にして、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分類した。他剤と併用例、感染症以外と診断した例は判定不能として効果判定から除外した。それらの症例の本剤の安全性についての成績は含まれている。

症例 1 42 歳、男性、敗血症 (Fig. 1)。

貧血にて発症し、急性骨髄性白血病と診断され 21 日目の DCMP 療法後の白血球減少時に発熱をきたした。血液培養にて *P. aeruginosa* を分離したため敗血症と診断し、PIPC, CPZ, AMK, AMPH などの併用投与を行なったが下熱しないため、6 日目より MK-0787/MK-0791 0.5g を 1 日 4 回併用し、さらに 3 日後より 0.5g, 1 日 5 回に増量したところ下熱した。本剤は他に MPIPC, ST 合剤も併用していたが、分離菌が *P. aeruginosa* であったことより本剤が有効であった可能性があったが、他剤との併用例であり、判定不能として除外した。

症例 2 69 歳、女性、敗血症の疑い。

発熱が持続するために近医に入院し、血液検査にて、貧血と末梢血に異常細胞を認めたため白血病の疑いで当院に入院し、急性骨髄性白血病と診断された。敗血症を疑い PIPC, LMOX, TOB の併用投与にて一時軽快傾向を示したが、再び 39~40°C の発熱をきたしたため、MK-0787/MK-0791 0.5g 1 日 3 回の投与を行なった。投与後 8 日目より下熱傾向を示し CRP も陰性化したため有効とした。起炎菌は分離されなかった。

症例 3 60 歳、女性、敗血症の疑い。

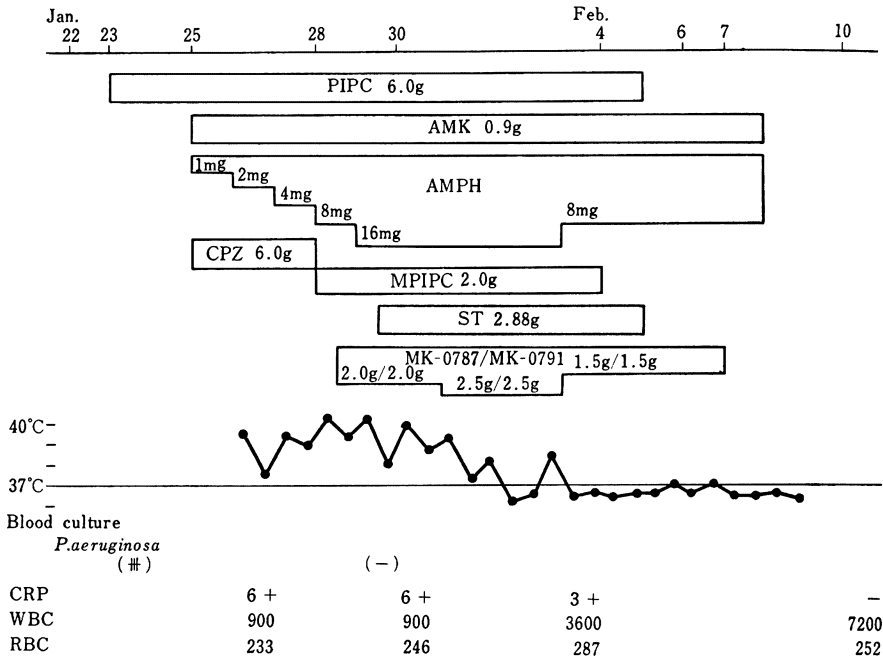
出血傾向を認めたため当院受診。血小板減少を認め、外来にて経過観察されていたが、末梢血に芽球が出現したため、急性骨髄性白血病と診断され近医に入院した。発熱、排尿痛、中間尿培養にて *E. coli* を認めたため急性膀胱炎の診断のもとに CEZ を投与され一時軽快したが、再び発熱をきたしたため PIPC を投与されたが下熱せず、敗血症を疑われ、当院へ転院となる。MK-

Table 1 Results of MK-0787/MK-0791 therapy

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose Days	Bacteriological effect cells ml	Clinical effect	Side effect
1	42 M	Sepsis (Leukemia)	0.5g×4 3	<i>P. aeruginosa</i> (‡)→(-)	Unknown	(-)
			0.5g×5 3			
			0.5g×3 4			
2	69 F	Sepsis suspected (Leukemia)	0.5g×3 12	N.D.	Good	(-)
3	60 F	Sepsis suspected (Leukemia)	0.5g×2 4	N.D.	Poor	(-)
			0.5g×3 1			
			0.5g×4 1			
4	44 M	Sepsis suspected (Non-Hodgkin malignant lymphoma)	0.5g×2 6	N.D.	Poor	(-)
5	43 M	Acute pneumonia (Hypercosinophilic syndrome)	1g×2 6	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml→(-)	Poor	(-)
6	55 M	Acute pneumonia (Multiple myeloma)	0.5g×2 3	N.D.	Poor	(-)
7	11 M	Radiation pneumonitis (Non-Hodgkin malignant lymphoma)	0.5g×2 3	N.D.	Unknown	(-)
8	22 F	Chronic pyelonephritis	0.5g×2 21	<i>E. coli</i> >10 ⁷ /ml→(-)	Good	(-)

N.D.: Not detected

Fig. 1 Clinical course of Case 1



0787/MK-0791 0.5g を1日2回、4日間、3回を1日間、4回を1日間投与したが臨床所見の改善をみないため無効とした。起炎菌は分離されなかった。

症例 4 44 歳、男性、敗血症の疑い。

右頸部リンパ節腫大をきたし、生検にて非ホジキンリンパ腫（多形細胞形）と診断された。CHOP 療法3クール施行後の白血球減少時に発熱をきたしたため敗血症を疑い MK-0787/MK-0791 0.5g 1日2回投与した。投与開始時の好中球数は $2100/\text{mm}^3$ であったが、4日目には $70/\text{mm}^3$ と低下した。発熱、CRP の軽快をみないため6日間にて中止し、PIPC, CTM, AMK の併用投与により改善したため無効とした。起炎菌は分離されなかった。

症例 5 43 歳、男性、肺炎。

白血球增多、好酸球增多にて約6年間外来ないし入院にて経過観察されていたが、白血球数 $10\sim 20$ 万、好酸球 $1\sim 5$ 万と著増したため好酸球症候群と診断し、入院治療中に咳嗽、喀痰、発熱、胸部 XP にて異常陰影を認めた。喀痰培養より、*H. influenzae* を $10^8/\text{ml}$ 分離したため肺炎と診断し、MK-0787/MK-0791 1.0g 1日2回投与を行った。投与後3日目に分離菌は陰性化し、CRP も低下傾向を示したが、発熱、咳嗽は持続し、胸部 XP 所見も改善しないため無効とした。

症例 6 55 歳、男性、肺炎。

背部痛、下肢マヒあり、精査にて IgA (λ) 型の多発性骨髄腫と診断された。第4, 5 胸椎に腫瘍を認めたため椎弓切除術、放射線療法施行後に Interferon α 投与にて部分寛解となったが、その後悪化したため、CHOP 療法を6クール施行後に発熱をきたす。胸部 XP に異常陰影が出現したため肺炎と診断し、MK-0787/MK-0791 0.5g を1日2回投与した。4日間投与したが、発熱、CRP、胸部 XP 所見が改善しないため無効と判定した。起炎菌は分離されなかった。

症例 7 11 歳、男性、肺炎。

非ホジキンリンパ腫 (diffuse lymphoblastin lymphoma) のもとに縦隔への放射線照射、抗腫瘍剤併用療法 (CP, VCR, ADR, MTX, PSL) 施行中に発熱した。胸部 XP にて両肺部にび慢性陰影を認め、当初肺炎を疑い MK-0787/MK-0791 0.5g 1日2回の投与を行なったが、放射線肺炎と診断され、Prednisolon 投与にて軽快した。本例は判定不能として除外した。

症例 8 22 歳、女性、慢性腎盂腎炎。

発熱、悪寒をくりかえすため当院受診。膿尿、中間尿培養にて *E. coli* $10^7/\text{ml}$ 以上認めたため、ABPC 4.0g/日の投与を受け1時軽快したが、その後もしばしば発熱を認めるため、入院した。入院後、FOM 6.0g の投与により一時軽快傾向を示したが、再度発熱、赤沈の亢進、CRP の陽性化、中間尿培養にて *E. coli* を認めた

Table 2 Laboratory data before and after MK-0787/MK-0791 therapy

Case No.		1	2	3	4	5	6	7	8
RBC	b.	233	279	203	284	224	383	362	364
($\times 10^6/\text{mm}^3$)	a.	252	250	240	281	197	337	356	368
Hb	b.	7.1	8.5	6.4	8.5	7.1	12.1	9.8	10.2
(g/dl)	a.	7.6	7.5	7.3	8.3	6.2	10.6	9.5	10.3
Ht	b.	21.1	24.7	19.3	25.6	20.9	36.8	29.2	31.1
(%)	a.	23.5	22.0	21.3	24.9	18.1	32.5	28.1	31.2
WBC	b.	900	1,800	6,200	2,800	22,600	9,500	7,400	4,000
(/mm ³)	a.	7,200	1,400	3,700	2,000	13,700	3,900	2,900	5,000
GOT	b.	11	12	13	23	19	16	6	10
(U)	a.	53	18	13	12	11	20	22	12
GPT	b.	46	7	6	34	55	11	11	4
(U)	a.	95	7	8	8	10	11	35	6
ALP	b.	4.7	5.8	8.0	5.0	5.9	7.6	6.7	3.6
(KAU)	a.	5.3	7.6	9.4	4.5	7.0	7.0	6.5	3.9
BUN	b.	10.0	11.2	9.8	11.3	22.3	12.9	20.7	5.9
(mg/dl)	a.	9.1	19.2	10.8	8.6	* 22.1	5.7	17.7	10.3
Cr.	b.	1.1	0.9	0.8	1.0	1.1	1.2	0.8	1.0
(mg/dl)	a.	1.0	0.9	0.8	1.0	* 1.0	1.1	0.7	0.9
Na	b.	132	134	141	138	140	137	141	143
(mEq/l)	a.	140	132	140	132	133	126	142	141
K	b.	3.7	4.7	3.4	3.6	3.5	3.5	4.4	4.5
(mEq/l)	a.	4.0	4.6	3.8	4.5	3.1	4.0	3.2	3.8
Cl	b.	105	95	108	100	100	103	103	108
(mEq/l)	a.	105	99	104	98	90	110	110	109

b.: before, a.: after *: during

ため再燃と診断し、MK-0787/MK-0791を0.5g 1日2回の投与を行なった。投与後5日目には菌は消失し、8日目には赤沈、CRPの改善を示したため有効とした。

以上MK-0787/MK-0791を8例に投与し、効果判定が可能であった6例中2例が有効、4例が無効であった。起炎菌が分離されたのは3例で、*E. coli*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*で、いずれも除菌された。副作用は認めず、本剤の投与に関連した臨床検査値の異常も認めなかった (Table 2)。

III. 考 案

MK-0787はカルバペネム系抗生物質であり、*Streptomyces cattleya*より得られる thienamycin の N-formimidoyl 誘導体であり、β-ラクタマーゼに安定であり、*in vitro*においては、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して、強い抗菌活性を示しているが、*in vivo*では主として腎において、dehydropeptidase-Iにより不活化されるため、この酵素の阻害剤であるMK-0791との合剤として臨床使用される¹⁾。したがって生体内での安全性、有効性に関しては、とくに慎重な検討が必要とされる。

第32回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて、各科感染症に対して73~78%の有効率が報告されている²⁾。

我々の症例では、効果判定が可能であった6例中2例が有効とやや低い有効率を示したが、その理由としてい

くつかのことが考えられる。6例中5例が基礎疾患として白血病をはじめとする血液疾患を有している重症例であり、2例は抗腫瘍剤多剤併用療法後に合併した感染症への使用で、とくに宿主側の感染防禦能力の低下と相俟ったことが考えられる。急性白血病の2例と悪性リンパ腫の1例では治療前の好中球数が、1612/mm³、918/mm³、2100/mm³であり、治療中には各々740/mm³、672/mm³、70/mm³と低下していたことも一因と考えられる。

4症例では起炎菌が分離されておらず、そのうち3例は敗血症の疑いであったが、必ずしも本剤の有効性の判定には適当な症例ではないかもしれない。

有効であった2例はいずれも他剤が無効症例であり本剤の有効性を示すものと思われた。

我々の症例では副作用および臨床検査値異常は認めなかったが、第32回日本化学療法学会の新薬シンポジウムでの報告によると、4.7%に副作用を認め、そのうちの40%が悪心、嘔吐、胃部不快感に関連したものであった²⁾。投与量とのかね合いのもとに、今後も慎重な検討が望まれる。

文 献

- 1) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELOF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J. Antimicrobial Chemotherapy* 12 (Suppl. 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

CLINICAL STUDIES ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

KYOICHI TOTSUKA, SATOSHI OOI, TEPPEI KUMADA and KIHACHIRO SIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a newly developed by Merck, was studied for its clinical efficacy.

MK-0787/MK-0791 was administered to 8 patients with various infections, 1 with sepsis, 3 with sepsis suspected, 3 with pneumonia, and 1 with chronic pyelonephritis, including 7 cases with underlying disease (AML; 2 cases, non-Hodgkin malignant lymphoma; 2, multiple myeloma; 1, eosinophilia; 1).

Clinical response was observed in 6 cases, good in 2 cases and poor in 4. These were excluded in 2 cases that one was taken other drugs and the other was radiation pneumonitis.

Concerning bacteriological response, 3 cases with *E. coli*, *H. influenzae* and *P. aeruginosa* (that was associated other drugs) were eradicated after treatment.

No side effect was observed and abnormal laboratory findings were not obtained because of MK-0787/MK-0791.