

呼吸器感染症 48 例における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の検討

蝶名林直彦・中森祥隆・吉村邦彦
中谷龍王・中田紘一郎・谷本普一
虎の門病院呼吸器科

杉 裕子
虎の門病院細菌検査室

Thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体である β -lactam 系抗生物質である imipenem (MK-0787) に cilastatin sodium (MK-0791) を配合し、腎毒性を軽減させた合剤 MK-0787/MK-0791 を、慢性緑膿菌気道感染症を中心とする呼吸器感染症 48 例に使用し、その臨床的效果および副作用を検討した。疾患の内訳は、気道中間領域感染症 34 例、気道感染症 8 例、急性肺炎 4 例、膿胸 2 例であるが、気道中間領域感染症のうち 1 例は、初回点滴後副作用で中止、膿胸の 1 例は、感染所見不明確のため、臨床効果判定からは除外した。

その結果、びまん性汎細気管支炎 (DPB) を中心とする気道中間領域感染症の有効率 70% と良好であり、気道感染症および気道中間領域感染症全体では 71%、肺実質感染症では 80% の成績であった。

一方、起炎菌別では、GPC の 1 例は消失し *Pseudomonas aeruginosa* 単独感染 20 例のうち除菌 4 例 (20%)、減少 4 例 (20%) であったが、複数菌感染 3 例およびブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 5 例は、除菌不能であった。

なお、本剤の投与方法について、1 回量を 250 mg/250 mg から 1,000 mg/1,000 mg までと、1 日投与回数を変えて検討したが、臨床効果に差は認められなかった。

副作用としては、1 回 1,000 mg/1,000 mg 点滴静注した患者に、嘔気が認められ、以後の点滴を中止、他の 1 例に、点滴時、軽い熱感が出現したが、点滴は継続可能であった。臨床検査値異常としては、4 例 (8.3%) に本剤によると考えられる肝機能異常が出現したが、いずれも軽度のものであった。本剤は、広域抗生物質として、優れた特徴をもち、今後の臨床使用が期待される。

I. 対象患者

対象患者は、昭和 58 年 10 月から昭和 59 年 9 月までに、当科に入院した 20 歳から 83 歳まで (平均年齢 58.8 歳) の男性 32 例、女性 16 例の計 48 例である。疾患の内訳は、気道および気道中間領域感染症 42 例、肺炎 4 例、膿胸 2 例である。患者の年齢分布と基礎疾患の内訳については、Table 1 に示したが、年齢では 60 歳から 79 歳が半数を占め、基礎疾患では、びまん性汎細気管支炎が、32 例と過半数を占めている。

起炎菌の内訳は、痰より分離された細菌叢から判定すると、単一感染菌としては、*P. aeruginosa* 21 例、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (GNF-GNR) 5 例、*Serratia* sp., GPC 各 1 例であり、複数菌感染としては、*P. aeruginosa*+*Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa*+*Pseudomonas maltophilia*, *P. aeruginosa*+*Sta-*

phylococcus aureus と *P. maltophilia*+GNF-GNR の 4 例である。なお、起炎菌の認定は、痰より (+)(菌が寒天培地の 1/3 以上発育した場合) 以上検出されたものとした。

II. 研究方法

(i) 投与方法別の検討

本薬剤の投与方法としては、MK-0787 の量として、1 回 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1,000 mg の 4 種類の薬剤量のうち、対象患者の体重や重症度を考慮して、その 1 つを選択し、いずれも生理食塩液 50~100 ml に溶解し、1 日 2 ないし 3 回、約 30~60 分で点滴静注した。なお症例 45 のみは、胸腔内の注入を併用した。その結果、1 日投与量としては、500 mg, 750 mg, 1,000 mg, 1,500 mg (500 mg×3, 750 mg×2), 2,000 mg の計 6 種類について、使用薬剤量別に臨床効果や副作用を検討

Table 1 Characteristics of the patients treated with MK-0787/MK-0791

Age	No. of cases	Sex	
		Male	Female
~ 29	1		1
30 ~ 39	4	3	1
40 ~ 49	8	6	2
50 ~ 59	9	5	4
60 ~ 69	12	9	3
70 ~ 79	13	8	5
80 ~	1	1	
Total	48	32	16
Mean age	58.8	58.7	58.9
±	±	±	±
S.D.	14.6	13.9	16.3

<1>

<2>

Diagnosis	Underlying disease	No. of cases
Airway infection	Diffuse panbronchiolitis	32
	Chronic pulmonary emphysema	2
	Bronchiectasis	2
	Idiopathic interstitial pneumonia	2
	Old TB	2
	Pneumoconiosis	1
	Lung cancer	1
Pneumonia		4
Pyothorax		2
Total		48

した。

なお、投与日数は、1~65日(平均18.9日)、総投与量は、1~64.5g(平均17.2g)であった。

(ii) 治療効果の判定

治療効果の判定基準は、発熱、咳、1日痰量などの臨床症状、血沈、白血球数、CRPなどの検査成績、起炎菌の消長、胸部X線所見を総合し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分け判定した。

(iii) 起炎菌に関する細菌学的検討

起炎菌の経過の追えた29例について、本薬剤による除菌率を検討した。また、起炎菌と考えられる *P. aeruginosa* 17株について、本薬剤を含む各種薬剤に対するMICを測定し比較検討した。

(iv) 副作用

副作用に関しては、本薬剤使用後の発熱、発疹などの臨床症状とその後の経過および投薬方法との関係について検討した。また、臨床検査値の異常に関して、本剤投与前後の血液・生化学検査成績について調べた。

III. 臨床成績

治療経過および臨床成績の概要はTable 2に示した。48例中、1例(症例16)は、副作用のため初回点滴後、本剤を中止し、他の1例(症例46)は、感染所見不明確のため臨床効果の判定からは除外し、残り46例について、臨床効果を検討した。

A) 気道および気道中間領域感染症

41例の基礎疾患の内訳は、まず、びまん性汎細気管支炎31例のうち、著効5例(症例3, 8, 10, 18, 19)、有効17例、やや有効6例、無効3例で、有効以上の有効率は、71%であった。次に、肺気腫症、気管支拡張症各2例は、いずれも1例のみ有効、その他の6例につい

ては、有効5例(83%)という成績であり、全体としては、71%の有効率であった。検出菌別の有効率は、*P. aeruginosa*が単独検出された21例で、著効5例、有効9例、やや有効5例、無効2例で、有効率は67%であった。

次に著効を呈した1例について症例を呈示する。

症例18: Y. T., 43歳, DPB (Fig. 1)。

1975年(35歳)頃から咳・痰出現、39歳頃より息切れを覚え、1980年(40歳)7月痰量増加のため当科初診、胸部X線像、肺機能所見よりDPBと診断された。当初、喀痰中より *Haemophilus influenzae* が検出されていたが、その後、*P. aeruginosa* に菌交代、1983年9月20日より37.3°Cの発熱と1日200mlにおよぶ痰量増加があり、外来でCBPC 1.0g/dayの経口投与を続けていたが、無効のため、入院後10月19日より、本剤1回500mg/500mg、1日2回の点滴静注を開始し

Fig. 1 Case 18: diffuse panbronchiolitis (Y. T., 43 yrs, M)

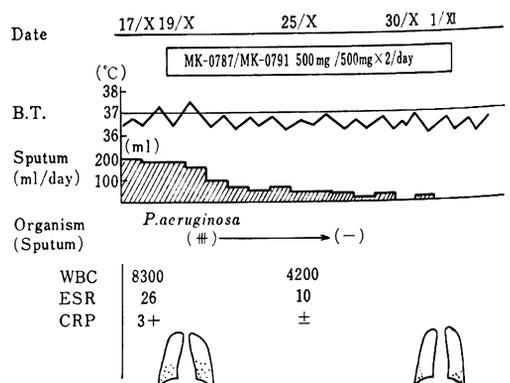


Table 2-1 Clinical summary treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Name	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organism		Antibiotics before treatment	Treatment			Course				Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect and abnormal lab. finding
					Species	Count		Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)	Sputum (g/day)	WBC (mm ³)	ESR (mm/h)	CRP			
1	M. N.	74 F	36	R. T. I. (D. P. B)	GNF-GNR	++ ↓ +	MINO 100mg/day	26	13/13	45 ↓ 50	6100 ↓ 7200	15 ↓ 21	7+ ↓ +	Good	Decreased	—	
2	K. K.	67 F	29	R. T. I. (C. P. E)	<i>P. aeruginosa</i>	++ ↓ ++	MINO 100mg/day	22	11/11	40 ↓ 40	9600 ↓ 14800	60 ↓ 56	5+ ↓ 3+	Poor	Persistent	—	
3	K. N.	36 M	55	R. T. I. (D. P. B)	<i>P. aeruginosa</i>	+ ↓ a few	BRL28500 3.2g/day	14	6.75/6.75	210 ↓ 30	7300 ↓ 5100	37 ↓ 13	2+ ↓ -	Excellent	Decreased	—	
4	M. N.	74 F	39	R. T. I. (D. P. B)	GNF-GNR	++ ↓ ++	BAY09867 600mg/day	40	20/20	80 ↓ 60	6600 ↓ 7100	59 ↓ 68	2+ ↓ +	Fair	Persistent	—	
5	R. O.	49 M	49	R. T. I. (D. P. B)	N.F.	++ ↓ ++	CMX 2g/day CFS 2g/day	12	12/12	75 ↓ 70	7100 ↓ 9200	18 ↓ 39	± ↓ +	Poor	Unknown	—	
6	T. I.	68 M	43	R. T. I. (D. P. B)	<i>P. aeruginosa</i>	++ ↓ +	ABPC 750mg/day	48	47.5/47.5	80 ↓ 70	8900 ↓ 7900	49 ↓ 30	2+ ↓ 3+	Fair	Decreased	—	
7	M. M.	38 M	53	R. T. I. (D. P. B)	<i>P. aeruginosa</i>	++ ↓ ++	CPZ 2g/day	17	17/17	70 ↓ 45	9400 ↓ 7100	27 ↓ 29	+ ↓ 2+	Fair	Persistent	—	
8	N. N.	60 M	56	R. T. I. (D. P. B)	<i>P. aeruginosa</i>	+ ↓ -	BRL28500 3.2g/day	14	14/14	70 ↓ 20	6500 ↓ 5100	5 ↓ 4	± ↓ ±	Excellent	Eradicated	—	
9	H. I.	41 M	54	R. T. I. (D. P. B)	<i>P. aeruginosa</i>	++ ↓ ++	BRL28500 6.4g/day	14	14/14	190 ↓ 160	6300 ↓ 11500	3 ↓ 4	± ↓ -	Fair	Persistent	—	
10	M. A.	66 M	53	R. T. I. (D. P. B)	<i>P. aeruginosa</i>	+ ↓ -	PIPC GM	14	13.5/13.5	280 ↓ 15	11200 ↓ 7100	14 ↓ 4	2+ ↓ +	Excellent	Eradicated	—	

Table 2-2 Clinical summary treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Name	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organism		Antibiotics before treatment	Treatment			Course				Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect and abnormal lab. finding
					Species	Count		Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)	Sputum (g/day)	WBC (mm ³)	ESR (mm/h)	CRP			
11	M. F.	37 F	40	R. T. I. (Bronchiectasis)	GNF-GNR	+ ↓ +	CAZ 2g/day	31	31/31	60 ↓ 40	5800 ↓ 7000	26 ↓ 26	+ ↓ ±	Fair	Persistent	—	
12	T. Y.	57 M	36	R. T. I. (Old TB)	<i>P. aeruginosa</i>	# ↓ a few	MZPC 2c/day MINO 100mg/day	17	17/17	7500 ↓ 3600	7500 ↓ 3600	18 ↓ 3	8+	Good	Decreased	—	
13	T. T.	52 M	41	R. T. I. (Pneumocystosis)	<i>Serratia</i> sp.	+	LMOX 2g/day	24	23.5/23.5	120 ↓ 20	9000 ↓ 8700	4 ↓ 13	2+ ↓ ±	Good	Unknown	—	
14	S. M.	60 M	32	R. T. I. (D. P. B.)	GNF-GNR	a few ↓ colony	CAZ 2g/day	39	39/39	70 ↓ 30	11800 ↓ 6700	26 ↓ 6	6+ ↓ +	Good	Unknown	—	
15	N. U.	30 M	49	R. T. I. (D. P. B.)	<i>P. aeruginosa</i>	# ↓ #	MINO 200mg/day	20	30/30	200 ↓ 180	12000 ↓ 7500	37 ↓ 34	6+ ↓ -	Good	Persistent	—	
16	M. T.	20 F	42	R. T. I. (D. P. B.)	Not determined	#	CMX 2g/day	1	1/1	+	6800	2	±	Unknown	Unknown	Nausea	
17	Y. I.	68 F	34	R. T. I. (D. P. B.)	<i>P. aeruginosa</i>	## ↓ ##	—	10	14/14	150 ↓ 120	13200 ↓ 7300	3 ↓ 5	± ↓ ±	Fair	Persistent	—	
18	Y. T.	43 M	61	R. T. I. (D. P. B.)	<i>P. aeruginosa</i>	## ↓ -	CBPC 1g/day	13	13/13	180 ↓ 20	8300 ↓ 4200	26 ↓ 10	3+ ↓ ±	Excellent	Eradicated	GOT ↑ GPT ↑	
19	K. T.	45 F	36	R. T. I. (D. P. B.)	<i>P. aeruginosa</i>	## ↓ -	SBT-CPZ/CTX (Double) 2g/day	12	8.75/8.75	50 ↓ 15	6400 ↓ 6300	55 ↓ 34	3+ ↓ ±	Excellent	Eradicated	—	
20	T. W.	66 M	43	R. T. I. (D. P. B.)	<i>P. aeruginosa</i>	## ↓ ##	LCM 1.2g/day	12	6/6	120 ↓ 90	5400 ↓ 8600	83 ↓ 36	+ ↓ ±	Good	Persistent	Hot feeling	

Table 2-3 Clinical summary treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Name	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organism		Antibiotics before treatment	Treatment			Course				Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect and abnormal lab. finding
					Species	Count		Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)	Sputum (g/day)	WBC (/mm ³)	ESR (mm/h)	CRP			
21	Y. K.	48 M	43	R. T. I. (D. P. B.)	N.F.	# ↓ +	CMZ 4g/day	5	2.25/2.25	# ↓ #	7800 ↓ 6300	22 ↓ 18	+ ↓ ±	Poor	Unknown	—	
22	N. M.	73 M	40	R. T. I. (D. P. B.)	GNF-GNR	# ↓ +	PIPC 2g/day	12	18/18	# ↓ #	6200 ↓ 7200	22 ↓ 22	+ ↓ +	Good	Decreased	—	
23	S. S.	59 F	30	R. T. I. (D. P. B.)	<i>P. aeruginosa</i>	# ↓ #	—	8	4/4	# ↓ #	8400 ↓ 7600	81 ↓ 87	3+	Poor	Persistent	—	
24	M. T.	62 M	58	R. T. I. (I. I. P.)	N.F.	+	AMPC 1g/day	7	14/14	+ ↓ -	12000 ↓ 8800	50 ↓ 17	9+ ↓ 2+	Good	Unknown	—	
25	I. M.	67 M	56	Pneumonia (-)	GPC	+ ↓ -	—	16	31/31	# ↓ -	14000 ↓ 5100	70 ↓ 8	11+ ↓ ±	Good	Eradicated	—	
26	Y. T.	68 F	33	R. T. I. (D. P. B.)	<i>P. aeruginosa</i>	# ↓ #	DOXY 100mg/day	27	13.5/13.5	# ↓ #	6600 ↓ 13100	12 ↓ 6	4+ ↓ ±	Good	Persistent	—	
27	K. H.	50 M	41	R. T. I. (D. P. B.)	N.F.	# ↓ +	DOXY 100mg/day	19	9.5/9.5	# ↓ #	11500 ↓ 6700	47 ↓ 54	2+ ↓ 2+	Good	Unknown	—	
28	M. N.	74 F	39	R. T. I. (D. P. B.)	GNF-GNR	# ↓ #	BAY09867 600mg/day	16	7.75/7.75	# ↓ #	6100 ↓ 7600	106 ↓ 33	3+ ↓ 2+	Good	Persistent	—	
29	S. W.	62 M	50	R. T. I. (D. P. B.)	<i>P. aeruginosa</i>	+ ↓ #	—	17	17/17	200 ↓ 80	12600 ↓ 9900	108 ↓ 87	11+ ↓ 5+	Good	Persistent	GOT ↑ GPT ↑	
30	Y. T.	43 M	67	R. T. I. (D. P. B.)	<i>S. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	# ↓ #	—	13	13/13	70 ↓ 50	5300 ↓ 6800	14 ↓ 19	+ ↓ ±	Fair	Decreased	—	

Table 2-4 Clinical summary treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Name	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organism		Antibiotics before treatment	Treatment			Course				Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect and abnormal lab. finding
					Species	Count		Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)	Sputum (g/day)	WBC (/mm ³)	ESR (mm/h)	CRP			
31	N.M.	75 M	42	R. T. I. (D. P. B.)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. cepacia</i> GNF-GNR	± ↓ # #	TIPC 4g/day	500/500 × 2	18	18/18	# ↓ #	7400 ↓ 7100	34 ↓ 44	/	Good	Unknown	—
32	N.M.	75 M	42	R. T. I. (D. P. B.)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>P. reingeri</i>	# # ↓ # #	TIPC 4g/day	500/500 × 2	30	30/30	# ↓ #	6900 ↓ 5100	61 ↓ 25	±	Good	Persistent	—
33	H.S.	40 M	50	R. T. I. (D. P. B.)	N.F.	#	BAPC 1.5g/day	500/500 × 2	23	23/23	300 ↓ 40	16800 ↓ 10000	13 ↓ 4	4+ ↓ —	Good	Unknown	—
34	T.S.	71 M	45	R. T. I. (D. P. B.)	N.F.	#	—	500/500 × 2	25	24.5/24.5	# ↓ #	11900 ↓ 7800	10 ↓ 14	2+ ↓ —	Good	Unknown	—
35	T.S.	71 M	45	R. T. I. (D. P. B.)	Not determined ↓ <i>P. aeruginosa</i>	+ #	MZPC 4g/day	500/500 × 2	23	22/22	# ↓ #	9100 ↓ 3200	35 ↓ 31	4+ ↓ ±	Good	Unknown	—
36	S.M.	77 M	40	R. T. I. (D. P. B.)	<i>P. aeruginosa</i>	# ↓ #	AMPC 1.5g/day GM 60mg/day	500/500 × 2	12	12/12	100 ↓ 100	12500 ↓ 10700	60 ↓ 20	6+ ↓ 3+	Good	Decreased	—
37	K.Y.	53 F	44	R. T. I. (Bronchiectasis)	<i>S. aureus</i> ↓ <i>Staphylococcus</i> sp.	a few ↓ +	AZT/CPZ (Double) 2g/day	500/500 × 2	13	12.5/12.5	+ ↓ +	6400 ↓ 7400	7 ↓ 6	± ↓ ±	Good	Unknown	—
38	T.Y.	52 F	54	R. T. I. (Old TB)	<i>P. aeruginosa</i>	# ↓ #	—	500/500 × 2	16	15.5/15.5	45 ↓ 20	7000 ↓ 6100	5 ↓ 8	— ↓ —	Good	Persistent	GOT↑ GPT↑
39	U.O.	74 M	33	R. T. I. (C. P. E.)	<i>P. aeruginosa</i>	+ ↓ +	CMZ 4g/day	500/500 × 2	23	22/22	+ ↓ +	10300 ↓ 8300	27 ↓ 18	6+ ↓ 5+	Good	Persistent	GOT↑
40	M.N.	58 M	30	R. T. I. (I. I. P.)	<i>P. aeruginosa</i>	+ ↓ +	MZPC 3g/day	500/500 × 2	65	64.5/64.5	# ↓ #	6900 ↓ 7000	22 ↓ 21	8+ ↓ 8+	Fair	Persistent	—

Table 2-5 Clinical summary treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Name	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organism		Antibiotics before treatment	Treatment			Course				Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect and abnormal lab. finding
					Species	Count		Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)	Sputum (g/day)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	ESR (mm/h)	CRP			
41	E. N.	71 M	53	R. T. I. (Lung cancer ¹)	GNF-GNR <i>P. multophilus</i> \downarrow <i>P. aeruginosa</i>	\downarrow a few	BRL28500 3.2g/day	500/500 \times 2	50	50:50	++ \downarrow +	18600 \downarrow 15800	14 \downarrow 39	3+ \downarrow +	Good	Decreased	GOT \uparrow GPT \uparrow Al P \uparrow γ -GTP \uparrow
42	Y. K.	63 M	40	Pneumonia (Hypoxic encephalopathy)	Not determined		BAPC 1g/day	500/500 \times 2	7	7/7	/	17600 \downarrow 13500	54 \downarrow 31	8+ \downarrow 2+	Good	Unknown	—
43	Y. K.	50 M	33	Pneumonia (Lung cancer)	N.F.	+	CAZ 2g/day	500/500 \times 2	9	8/8	+ \downarrow +	11200 \downarrow 8100	8 \downarrow 9	3+ \downarrow \pm	Good	Unknown	—
44	T. F.	83 M	34	Pneumonia (Parkinson disease)	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	# ##	CPZ 2g/day	500/500 \times 2	2	2/2	+ \downarrow #	4900	36	5+	Poor	Unknown	—
45	M. T.	76 F	39	Pyothorax (Lung TB)	GNF-GNR \downarrow N.F.	a few \downarrow ##	MINO 100mg/day	500/500 \times 2	14	13/13 1.75/1.75*	/	12100 \downarrow 9500	29 \downarrow 24	5+ \downarrow +	Good	Unknown	—
46	M. T.	76 F	39	Pyothorax (Lung TB)	Not determined		—	500/500 \times 2	2	2/2	/	7800 \downarrow 7900	68 \downarrow 70	5+	Unknown	Unknown	—
47	K. T.	46 F	30	R. T. I. (D. P. B.)	Not determined		L-105 2g/day	250/250 \times 3	15	11.25/11.25	50 \downarrow 10	7900 \downarrow 7400	82 \downarrow 64	4+ \downarrow 2+	Good	Unknown	—
48	M. K.	53 F	42	R. T. I. (D. P. B.)	N.F.	# \downarrow +	L-105 2g/day	250/250 \times 2	8	4/4	22 \downarrow 10	8200 \downarrow 6400	59 \downarrow 31	5+ \downarrow \pm	Good	Unknown	—

* : Intrapleural injection

た。投薬5日目には、1日痰量約50mlと投薬前の1/4に減少、8日目の痰からは、緑膿菌は消失、血沈、CRPも改善を示し著効と判定した。

B) 肺感染症

評価可能な肺感染症は、急性肺炎4例、膿胸1例である。そのうち、急性肺炎4例中、有効3例(症例25, 42, 43)、無効1例(症例44)であり、膿胸の1例(症例45)も有効であり、全体の有効率は80%であった。

C) 薬剤投与方法別の有効率

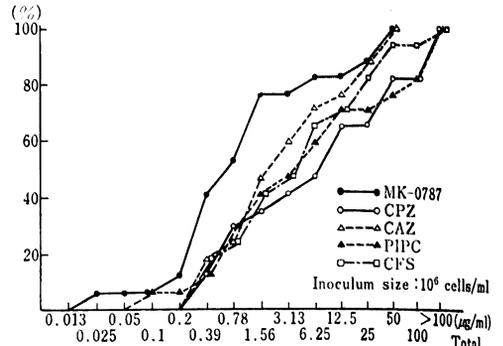
Table 3 に1日投与量別に、その有効率を示したが、症例数の多い、1回250mg/250mg 1日2回投与と1回500mg/500mg 1日2回投与とを比較すると、有効率は、それぞれ64%、71%と大差はなく、また、1日2回投与と3回投与にも、有効率の明らかな差異は認められなかった。

D) 起炎菌の除菌率およびその薬剤感性

Table 4 に、起炎菌と考えられる分離菌のうち、治療に反応して、その推移が明らかな29例について、単一菌感染と複数菌感染に分けて示した。29例のうち、緑膿菌の単一感染20例の除菌率は20%であった。複数菌感染3例では、菌の減少はあるものの、いずれも完全には除菌できなかった。

一方、Fig. 2 に、本剤使用直前に、痰より分離された

Fig. 2 MICs of new broad spectrum β-lactam antibiotics against *P. aeruginosa*



	0.013	0.025	0.05	0.1	0.39	0.78	1.56	6.25	12.5	25	50	100	Total
MK-0787					1	5	2	4	1	1	2		17
CPZ						2	3	1	1	3		3	17
CAZ						3	1	4	2	2	1	2	17
PIPC				1	1	3	2	1	2	2		1	13
CFS					3	1	3	1	3	1	2	2	17

17株の緑膿菌に対する本剤およびその他の抗緑膿菌セフェムあるいはペニシリン系薬剤のMICを比較して示してある。実線で示したMK-0787の緑膿菌に対するMIC値は、CPZ, CAZ, PIPC, CFSに比して1/4ないし1/8と低い成績であった。

Table 3 Clinical efficacy classified by daily dose

Daily dose (mg/day)	Total cases	Clinical effect				Efficacy (Excellent+Good)	
		Excellent	Good	Fair	Poor		
250/250 × 2 = 500/500	11	1	6	1	3	7/11	64%
250/250 × 3 = 750/750	2	1	1			2/2	100%
500/500 × 2 = 1000/1000	28	3	17	6	2	20/28	71%
500/500 × 3 = 1500/1500	1		1			1/1	100%
750/750 × 2 = 1500/1500	1		1			1/1	100%
1000/1000 × 2 = 2000/2000	2		2			2/2	100%
250/250 × 2 = 500/500 → 250/250 × 3 = 750/750	1			1		0/1	0%
Total	46	5	28	8	5	33/46	72%

Table 4 Bacteriological response to MK-0787/MK-0791

Group	Isolates from sputum	No. of cases	Eradicated	Decreased	Persistent	Replaced	Clearance rate (Eradicated + Replaced)
Single infection	GPC	1	1				100%
	<i>P. aeruginosa</i>	20	4	4	12		20%
	GNF-GNR	5		2	3		0%
Mixed infection	<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		1			0%
	<i>P. aeruginosa</i> + <i>P. maltophilia</i>	1			1		0%
	GNF-GNR + <i>P. maltophilia</i>	1		1			0%
Total		29	5	8	16	0	17%

Table 5-1 Clinical laboratory tests before and after administration of MK-0787/MK-0791

Case No.	Hb(g/dl)		RBC($10^4/mm^3$)		Platelet ($10^4/mm^3$)		WBC($/mm^3$)		S-GOT (K.U.)		S-GPT (K.U.)		Al-Pase(K.A.U.)		BUN(mg/dl)		Eosinophilic cell (%)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 M.N.	16.1	14.0	562	460	26.7	17.2	6100	7200	12	14	6	16	7.7	9.8	20	27	0	1
2 K.K.	11.4	11.2	404	394	38.6	36.5	9600	14800	10	11	5	4	7.7	7.3	10	16	1	0
3 K.N.	11.4	11.4	429	439	41.4	36.2	7300	6400	9	13	4	9	6.2	6.4	12	12	0	1
4 M.N.	13.7	13.2	473	433	25.6	26.6	6600	7100	16	13	20	11	8.8	8.5	22	23	0	0
5 R.O.	16.5	15.9	519	516	15.4	22.7	7100	9200	23	24	23	22	9.8	12.0	32	33	3	0
6 T.I.	15.1	15.2	491	482	30.8	27.5	8900	7900	11	14	7	9	7.2	6.6	18	19	2	1
7 M.M.	14.6	14.2	466	459	35.9	33.6	9400	7100	11	16	6	9	6.0	6.0	9	11	0	2
8 N.N.	15.9	15.3	526	504	21.0	17.5	6500	5100	24	32	32	47	6.8	6.4	11	14	0	1
9 H.I.	13.9	14.2	448	475	36.1	36.4	6300	11500	13	9	3	5	5.3	6.1	18	20	6	0
10 M.A.	14.9	13.8	478	437	23.9	32.1	11200	9200	11	11	10	8	7.4	6.7	17	18	0	1
11 M.F.	12.7	11.9	546	464	30.3	35.9	5800	7000	19	15	7	5	8.0	6.6	17	13	5	6
12 T.Y.	8.2	5.8	270	191	13.0	10.0	7500	6900	10	8	2	2	13.2	5.8	5	11	0	1
13 T.T.	15.7	12.2	511	394	14.8	29.2	9000	7800	1080	29	830	29	5.9	6.6	18	24	0	0
14 S.M.	12.2	12.0	418	400	30.1	15.6	11800	6700	13	15	8	4	5.6	5.6	9	14	2	1
15 N.U.	14.5	15.0	504	525	37.8	34.7	12000	7500	10	12	3	8	6.3	7.3	12	12	2	1
16 M.T.	12.6	13.2	444	452	21.9	21.0	6800	5600	10	7	5	3	3.3	3.0	12	12	0	0
17 Y.I.	11.3	11.1	392	381	25.0	24.5	13200	7300	9	6	5	3	5.8	5.8	10	11	0	1
18 Y.T.	11.5	11.9	386	401	25.9	21.2	8300	4700	19	38	14	32	4.5	4.8	25	30	0	2

Table 5-2 Clinical laboratory tests before and after administration of MK-0787/MK-0791

Case No.	Hb(g/dl)		RBC($10^4/mm^3$)		Platelet($10^3/mm^3$)		WBC($/mm^3$)		S-GOT(K.U.)		S-GPT(K.U.)		Al-Pase(K.A.U.)		BUN(mg/dl)		Eosinophilic cell (%)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
19 K. T.	11.9	11.7	401	408	41.7	29.4	6400	6200	7	18	7	10	7.7	7.6	7	17	9	10
20 T. W.	11.6	12.0	403	414	33.1	28.9	5400	8600	25	19	11	9	6.8	6.7	12	13	2	3
21 Y. K.	14.7	14.4	536	523	28.6	27.5	7800	6300	15	13	4	2	10.9	10.1	16	12	12	12
22 N. M.	11.6	11.4	365	355	31.1	33.9	6200	6100	30	14	44	15	9.6	12.2	31	24	1	0
23 S. S.	10.7	10.9	350	361	24.8	28.9	8400	7600	13	14	5	5	5.6	5.7	14	14	0	3
24 M. T.	15.7	15.2	495	471	29.8	29.3	12000	8800	14	14	11	8	6.1	5.3	12	12	1	0
25 I. M.	13.0	13.2	427	431	44.1	25.9	14000	5100	17	15	15	6	21.2	7.3	10	12	1	1
26 Y. T.	11.3	10.2	384	355	26.4	23.3	6600	13100	11	10	4	3	5.2	5.0	19	21	0	0
27 K. H.	13.9	12.4	440	392	32.5	34.9	11500	6700	14	9	7	4	5.8	5.9	12	10	1	1
28 M. N.	12.5	12.2	404	387	28.4	24.6	6100	7600	17	32	13	34	7.7	7.6	14	16	1	0
29 S. W.	13.7	12.7	460	424	39.3	32.4	12600	9900	23	34	22	31	10.8	8.8	11	9	2	2.5
30 Y. T.	13.5	13.7	428	453	21.5	20.0	5300	6800	14	15	7	7	5.4	5.0	23	24	7	4
31 N. M.	8.0	9.4	293	342	56.6	41.3	7400	7100	8	11	5	2	11.7	12.1	24	25	0	0
32 N. M.	9.1	10.2	335	395	46.0	35.1	6900	5100	16	14	10	7	10.2	10.6	18	30	0	1
33 H. S.	16.5	14.9	550	478	35.2	26.0	16800	10000	17	11	9	5	6.6	4.6	10	10	0	0
34 T. S.	15.1	14.0	528	493	26.6	23.9	11900	7800	15	25	6	26	6.6	5.7	8	11	0	0
35 T. S.	15.0	13.7	541	486	21.4	23.9	9100	3200	24	18	29	14	7.2	8.6	16	10	0	0
36 S. M.	12.5	12.1	418	408	31.6	37.0	12500	10700	11	22	5	15	6.7	6.0	19	17	1	3

Table 5-3 Clinical laboratory tests before and after administration of MK-0787/MK-0791

Case No.	Hb(g/dl)		RBC($10^4/mm^3$)		Platelet($10^4/mm^3$)		WBC(/ mm^3)		S-GOT(K.U.)		S-GPT(K.U.)		Al-Pase(K.A.U.)		BUN(mg/dl)		Eosinophilic cell (%)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
37 K. Y.	14.3	13.2	528	500	16.0	15.2	6400	7400	38	28	36	27	7.6	6.4	14	11	11	1
38 T. Y.	14.1	14.8	473	502	22.6	21.4	7000	6100	22	32	22	27	5.4	6.9	12	13	0	3
39 U. O.	11.4	11.0	424	408	35.2	27.6	10300	8300	18	49	12	9	29.0	21.9	23	35	0	0
40 M. N.	8.8	9.4	288	325	24.3	22.5	6900	7000	9	22	5	6	7.4	5.7	6	13	1	0
41 E. N.	14.6	11.9	513	393	35.0	51.2	18600	11500	12	49	9	48	10.7	17.7	17	10	0	0
42 Y. K.	12.3	12.2	464	412	26.6	26.0	17600	13500	21	18	9	8	4.4	4.8	20	15	0	0
43 Y. K.	9.8	9.6	335	326	17.8	21.7	11200	8100	10	11	7	15	9.9	5.9	18	15	0	0
44 T. F.	9.2	8.4	279	262	12.8	19.6	4900	6000	17	19	4	5	4.9	4.0	36	21	0	1
45 M. T.	9.7	9.2	395	388	45.6	59.0	12100	9500	8	12	5	5	5.6	4.9	14	22	10	10
46 M. T.	8.8	8.4	381	363	52.9	57.5	7800	7900	8	10	4	6	5.6	5.3	14	10	5	3
47 K. T.	11.1	11.8	399	418	52.5	51.0	7900	7400	11	16	2	9	7.3	8.2	12	14	0	7
48 M. K.	13.7	14.1	451	471	43.3	37.2	8200	6400	8	10	2	3	5.6	6.0	8	11	3	0

E) 副作用および臨床検査値異常

副作用発現症例は、2例あり、第1例目は症例20で、本剤250mg/250mgを生食100mlに溶解し点滴したが、その点滴中に、全身の熱感が出現、点滴終了後に消失するというものであったが、症状の程度は軽いため、そのまま点滴治療を12日間継続し、臨床効果は、有効と判定した例である。2例目は、20歳の女性で、DPBの症例である。本剤1回1,000mg/1,000mgを100mlの生食に溶解し、約60分間かけて点滴静注し、点滴終了後より、かなり強い嘔気があり、翌日には、症状改善消失したが、以後の点滴は中止した。

臨床検査値の異常については、症例18, 29, 38, 39, 41の5例に、軽度の肝機能所見(GOT, GPT, Al-P, γ -GTP)の悪化をみた。

症例29は、投与終了後3日目で軽快した。また、症例39は、投薬継続により、肝機能は正常化し、本剤との関係は、否定的と考えられた。

以上、副作用の発現率は2/48例(4.2%)であり、本剤によると考えられる肝機能異常例は、4例(8.3%)であった。

IV. 考 察

MK-0787は、第3世代の β -ラクタム系抗生物質thienamycinの誘導体であり、細菌の持つ β -lactamaseに対して安定であり、グラム陽性菌および*P. maltophilia*以外のグラム陰性菌に対し、幅広い抗菌活性を持つ¹⁾。しかし、その腎毒性のため、臨床的にはその使用が留保されていたが、これに腎のdehydropeptidase-IのinhibitorであるMK-0791を配合することにより、腎毒性を軽減させ、臨床使用が可能となった。

今回、我々は、主にDPBや肺気腫症を基礎疾患として持つ気道・中間領域感染症に対し、本剤MK-0787/MK-0791を点滴静注により使用した。

その臨床成績は、DPBについて有効率71%、気管支拡張症などでは75%、全体として、気道および中間領域感染症で有効率71%であった。

対象例は、主にくり返し急性増悪をおこし入院に至った難治性の気道および中間領域感染症患者であり、すでに抗緑膿菌用ペニシリンやセフェム剤の再三の使用経験を持つものが多数含まれるので、71%の有効率は良好な成績である。また、*P. aeruginosa*が検出された21例では、有効率が67%であり、これは、従来の我々の緑膿菌呼吸器感染症の治療効果が、種々の抗生物質の組み合わせでも60%にとどまっているのに比し、優れた成績である。

細菌学的効果では、本剤は、緑膿菌が単独検出された20例について、完全除菌率20%、減少20%という成

績であり、従来我々のCAZの緑膿菌除菌率20%、減少10%³⁾とはほぼ同等であり、従来の抗生物質と比較して本剤は緑膿菌に対しても強い抗菌力を有すると考えられる。他剤と比較して同時に測定しえたMK-0787の緑膿菌に対するMICの測定によっても、このことは裏づけられた。

また、CORRADOら⁴⁾も、接種菌量を変えて、本剤とCPZ, PIPCなどとの緑膿菌に対するMIC₉₀を測定しているが、 5×10^7 個の菌数では、本剤とGMのみMIC₉₀がそれぞれ、8,4 μ g/mlであったが、他の抗生剤はすべて発育阻止できず、耐性であったことを報告している。

ただ、本剤の各種細菌に対するMICのうち、*P. maltophilia*のみは、ほとんどが100 μ g/ml以上とり、極端に高く、特に緑膿菌感染の多い慢性の気道感染症に対し、本剤を長期使用する場合は、留意する必要がある。

肺感染症については、症例数が5例と少ないが、臨床の有効率は、80%と良好な成績であった。

投与方法については、1回投与量と、1日投与回数を、いろいろ変えて検討したが、全体としては、有効率に大きな違いを認めない結果となった。これは、1つには、重症例には、必然的に多量量が投与されたことも、一因と考えられるが、その血中濃度を考慮すると、重症感染例には、1回500mg/500mgの投与が必要と考えられる。

副作用に関して、本剤1回1,000mg/1,000mgの点滴静注をした患者1例に、強い嘔気が出現した。本剤の中枢神経に対する作用は、すでに海外でもごく稀に発現しており、既往に、中枢性の神経疾患などがある場合は、注意をするようにと報告がある。本例の症状を、すぐに中枢神経症状と決めることはできないが、少なくとも1回1,000mg/1,000mgの点滴静注は、注意を要すると考えられる。

なお、軽度の肝機能異常をおこした例があったが、臨床的には、問題なく、また懸念されていた腎機能については、BUN, クレアチニンとも、異常値を示した例は認めなかった。

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) 谷本普一, 立花昭生, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 中谷龍王, 中田紘一郎, 岡野弘, 松岡ひろ子: 緑膿菌呼吸器感染症の病態と治療, 日本胸部臨牀40: 485~492, 1981
- 3) 谷本普一, 中谷龍王, 吉村邦彦, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 立花昭生, 野沢京子, 杉裕子: 難治性呼吸器感染症39例におけるCeftazidimeの臨床的検討, Chemotherapy 30(S-3): 276~282,

- 1983
4) CORRADO, M. L.; S. H. LANDESMAN & C. E. CHERUBIN: Influence of inoculum size on activity of cefoperazone, moxalactam, piperacil-

lin and *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 18: 893~896, 1980

CLINICAL STUDY OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE TREATMENT OF 48 PATIENTS WITH RESPIRATORY INFECTIONS

NAOHIKO CHONABAYASHI, YOSHITAKA NAKAMORI, KUNIIHIKO YOSHIMURA,
TATSUO NAKATANI, KOICHIRO NAKATA and HIROICHI TANIMOTO
Department of Chest Clinics, Toranomon Hospital

HIROKO SUGI
Department of Bacteriology, Toranomon Hospital

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) was used for the treatment of 48 patients with respiratory diseases including 34 patients with small airway infections, 8 with airway infections, 4 with acute pneumonia and 2 with pyothorax. Two patients were excluded from the judgement of clinical effect because one received only one dose of the drug and the other proved to have a non-infectious disease.

Thus, MK-0787/MK-0791 was effective in 71% of the patients with airway infections and in 80% of the patients with pneumonia or pyothorax.

Bacteriologically, *Pseudomonas aeruginosa* was identified in 20 patients before therapy. In 4 of them, it was eradicated and in other 4 patients, the number of *P. aeruginosa* in the sputum was decreased after treatment. However, the remaining 12 patients with *Pseudomonas* infections, 3 patients with mixed infections including *P. aeruginosa* and 5 patients with GNF-GNR infection, were not improved. There was no significant difference in the clinical effects of the drug at daily doses ranging from 500 mg/500 mg (250 mg/250 mg \times 2)/day to 2000 mg/2000 mg (1000 mg/1000 mg \times 2)/day.

In terms of side effects, one patient had severe nausea which persisted for 12 hours. Another patient complained of a burning sensation during the drip infusion of the drug.

Laboratory examinations revealed mild hepatic dysfunction in 4 patients (8.3%) after this therapy. In conclusion, this drug should be useful as a broad spectrum β -lactam, especially in respiratory infections.