

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の呼吸器感染症に対する臨床成績

石橋弘義・土肥 真・伊藤敏雄・佐野靖之・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

カルバペネム系合成抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を呼吸器感染症計 12 例に使用した。

肺炎+肺化膿症 6 例, びまん性汎細気管支炎 4 例, 慢性気管支炎 2 例に 1 日 1/1 g~2/2 g 14 日~24 日間投与し著効 1, 有効 9, やや有効 1, 無効 1 例の臨床効果を収めた。

副作用, 臨床検査値異常は認められなかった。

米国メルク社において開発された新しいカルバペネム系抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)^{1),2),3)}(Fig. 1) を呼吸器感染症に投与し, 有効性と安全性の検討を行ったのでその成績を報告する。

I. 対象および方法

昭和 59 年 2 月より昭和 59 年 7 月までに国立病院医療センター呼吸器科に入院した肺炎・肺化膿症 6 例, びまん性汎細気管支炎 4 例, 慢性気管支炎 2 例, 計 12 例に MK-0787/MK-0791 を投与した。Table 1 に投与対象の年齢, 性別, 基礎疾患, 原因菌を示す。

投与方法は MK-0787 として 1 回 0.5 g (以下 MK-0787 量として記載) を添付溶解液に溶かし 30~60 分で点滴静注し, 通常は 1 日 2 回投与した。3 例に 1 日 3 回投与し, また 1 例に 1 回 1 g 1 日 2 回投与を行った。

投与日数は Table 1 に示すごとく 14 日~24 日間である。

治療効果の判定は MK-0787/MK-0791 投与後速やかな症状の改善をみたものを著効, 投与開始後明らかに症状の改善をみたものを有効, 症状の多少の改善あるいは改善後再燃をみたものをやや有効とした。症状の改善の認められぬものを無効と判定した。

また MK-0787/MK-0791 投与前後の細菌学的検索を行って細菌学的効果を判定した。

MK-0787/MK-0791 の安全性の検討を目的として投与前後の自他覚症状の観察, 末梢血液像, 肝・腎機能, 尿所見の検索を実施した。

II. 治療成績

MK-0787/MK-0791 を投与した 12 例の治療成績は Table 1 に示したごとくであるが, 臨床効果は著効 1, 有効 9, やや有効 1, 無効 1 で有効率 83.3% であった。疾患別では肺炎・肺化膿症 6 例中著効 1, 有効 4, 無効 1, びまん性汎細気管支炎 4 例中全例有効, 慢性気管支炎 2 例中有効 1, やや有効 1 例であった。MK-

0787/MK-0791 投与前に原因菌の検出されたのは 5 例あり, 投与後 *P. aeruginosa* 4 例中 2 例が不変で, 2 例が *M. organii* あるいは *P. maltophilia* に菌交代した。*K. pneumoniae* の 1 例は菌消失した。以下各症例について概要を述べる。

症例 1 44 歳, 女, 肺炎。

39°C の発熱, 咳嗽, 右上肺野の陰影が認められた MK-0787/MK-0791 (以下 MK と略す) 投与翌日より解熱し, 症状も軽快, 著効と判定した。

症例 2 72 歳, 男, 肺炎, 基礎疾患: 肺癌, 合併症: 放射性肺線維症。

原疾患が重篤で難治であったが, MK 投与後, CRP の改善, 胸部 X 線所見の改善が認められた。有効と判定した。

症例 3 69 歳, 男, 肺炎, 基礎疾患: 肺癌。

前治療薬 CMZ 2 g は無効であった。MK 0.5 g を 1 日 3 回投与したが咳嗽, 喀痰, 発熱の改善は認められなかった。無効と判定した。

症例 4 77 歳, 男, 肺炎, 基礎疾患: 肺囊胞症。

BAY-0-9867 無効後本剤を使用した。0.5 g 1 日 3 回投与で, 微熱, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難等臨床症状の著しい改善が認められた。有効と判定した。

症例 5 52 歳, 女, 肺炎。

MK 投与後 7 日目に発熱, 咳嗽, 喀痰, 胸部 X 線上の改善が認められた。有効と判定した。

症例 6 25 歳, 男, 肺化膿症。

黄色痰, 38°C の発熱で入院 EM 1.6 g 約 2 週間で症状はほぼ鎮まったが, 上葉に化膿症巣が残った。MK 0.5 g 1 日 3 回投与後胸部 X 線上の改善と症状の一層の改善が認められ, 有効と判定した。

症例 7 65 歳, 女, びまん性汎細気管支炎(以下 DPB と略す)。

約 16 年前より咳嗽, 喀痰が持続し DPB と診断され

Table 1 Clinical results with MK-0787/MK-0791

No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Isolated organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
				*Daily dosis (g)	Duration (days)	*Total dosis (g)				
1	K.K.	44 F	Pneumonia	0.5×2	15	15	Unknown	Unknown	Excellent	—
2	T.K.	72 M	Pneumonia (Lung cancer)	0.5×2	19	18.5	Unknown	Unknown	Good	—
3	T.A.	69 M	Pneumonia (Lung cancer)	0.5×3	16	24	Unknown	Unknown	Poor	—
4	Y.K.	77 M	Pneumonia (Pulmonary cyst)	0.5×3	16	23.5	Unknown	Unknown	Good	—
5	M.Y.	52 F	Pneumonia	1.0×2	14	28	Unknown	Unknown	Good	—
6	K.S.	25 M	Pulmonary suppuration	0.5×3	21	31.5	Unknown	Unknown	Good	—
7	T.T.	65 F	D.P.B.	0.5×2	14	14	<i>P. aeruginosa</i> (#)	Replaced <i>M. morgani</i> (+)	Good	—
8	N.N.	76 F	D.P.B.	0.5×2	24	23.5	<i>P. aeruginosa</i> (#)	Replaced <i>P. maltophilia</i> (+)	Good	—
9	T.T.	66 F	D.P.B.	0.5×2	15	15	<i>K. pneumoniae</i> (+)	Eradicated	Good	—
10	M.O.	28 M	D.P.B.	0.5×2	16	13.5	Unknown	Unknown	Good	—
11	K.Y.	75 F	Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	0.5×2	14	14	<i>P. aeruginosa</i> (+)	Persisted	Fair	—
12	H.Y.	62 F	Chronic bronchitis	0.5×2	16	16	<i>P. aeruginosa</i> (#)	Persisted	Good	—

* : dose of MK-0787

ている。急性増悪のため入院 MK 0.5g 1日2回投与にて検出されていた *P. aeruginosa* は *M. morgani* へ菌交代したが、臨床的には改善が認められ、有効と判定した。

症例 8 76 歳，女，DPB。

約 6 年前より DPB と診断され、入院をくり返している症例。喀痰増加、呼吸困難出現のため入院、PIP 6g/日は無効であったが、MK 0.5g 1日2回で、臨床症状の改善が認められた。*P. aeruginosa* は *P. maltophilia* に菌交代した。

症例 9 66 歳，女，DPB。

症例 7 と同一例であり、前回の約 1 か月後に MK の再投与を行った。AC-1370 1g/日無効後 MK 0.5g 1日2回の再投与を行った。その結果検出されていた *K. pneumoniae* は菌消失し臨床症状の改善も認められ、有

効と判定した。

症例 10 28 歳，男，DPB。

約 8 年前より咳嗽、喀痰が認められていた。前治療 HAPA-B 400mg/日が無効であった。MK 投与後臨床症状の改善が認められ、有効と判定した。

症例 11 75 歳，女，慢性気管支炎（以下 C. B. と略す）。

約 10 年前より C. B. にて入院を繰り返している。咳嗽、喀痰、呼吸困難のため入院した。HAPA-B が無効であった後 MK を投与した。*P. aeruginosa* は持続し臨床症状は多少の改善に留まったので、やや有効と判定した。

症例 12 62 歳，女，C. B.。

約 2 年前より咳嗽、喀痰が認められている。HAPA-B が無効であった後 MK を投与した。*P. aeruginosa* は

Table 2 Laboratory findings before and after administration of MK-0787/MK-0791

Case	B/A	WBC (mm^3)	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Plt ($10^4/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-P (U/L)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	CRP	ESR (mm/hr.)
1	B	6,300	403	41.3	2	63	67	181	8	0.9	20.4	106
	A	5,200	424	36.1	3	21	16	84	8	0.8	0.6	22
2	B	9,300	275	21.6	0	47	22	156	38	1.9	6.4	140
	A	9,600	305	16.5	0	45	20	114	38	1.7	2.6	60
3	B	11,700	319	36.6	1	39	62	184	13	1.0	4.8	126
	A	4,600	251	4.9	3	26	16	102	32	1.2	4.7	83
4	B	11,200	450	35.0	1	53	53	192	17	0.9	7.0	56
	A	8,800	436	22.8	1	70	47	120	12	0.7	1.1	53
5	B	3,700	403	14.7	2	46	43	99	13	0.7	5.0	78
	A	3,500	396	33.3	3	29	18	82	13	0.7	0.9	39
6	B	6,200	527	28.5	6	35	55	82	11	1.4	0.6	5
	A	4,300	546	24.4	4	20	16	67	10	0.9	0.7	1
7	B	9,100	486	31.0	0	30	17	114	8	0.9	2.5	55
	A	7,600	479	24.0	2	41	15	84	10	0.8	0.6	33
8	B	10,300	463	58.4	0	74	110	186	29	0.7	3.7	62
	A	20,000	458	33.9	3	68	68	168	28	0.9		40
9	B	8,900	473	25.0	5	33	9	91	7		0.9	28
	A	8,000	497	26.9		37	12	74	7		0.7	14
10	B	8,700	505	31.0	4	23	13	95	11	1.3	0.6	3
	A	7,600	532	29.6	5	38	20	94	12	1.3	0.8	2
11	B	5,460	455	21.0	2	64	43	70	11.7	0.6	0.7	
	A	5,200	484	16.0	8	45	24	86	8	0.7	0.6	
12	B	7,000	372	31.3	1	28	14	103	22	1.0	0.6	
	A	6,700	349	30.2	3	20	13	79	17	0.9	0.8	

B: Before A: After

消失しなかったが、痰量の著しい減少等臨床症状の改善が認められ、有効と判定した。

III. 副作用、臨床検査値異常

12例全例とも副作用、臨床検査値異常は認められなかった。ただし症例12でMK投与開始後第1日および第2日にMK 0.5gを30分で滴下した時に嘔気の訴えがあった。しかし、滴下の時間を60分に変更後は、認めなくなった。

投与前後の検査値はTable 2に示す。

IV. 考 案

近年新しい抗生物質の開発が盛んであり、各々特徴のある薬剤が登場してきている。しかしながら慢性に経過してきた慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症等呼吸器疾患には難治症例が多く、そして細菌学的に*P. aeruginosa*の検出される症例は更に治療が困難な場合が多い。一方肺炎などでも肺癌など重篤な基礎疾患をもつ症例もまた治療効果が得にくい場合が多い。我々はMK-0787/MK-0791をこのような難治性の呼吸器

感染症症例に多く使用し、その臨床効果および副作用について検討した。

我々の症例12例には肺炎・肺化膿症症例が6例含まれており、このうち末期肺癌を基礎疾患としてもつ症例が2例含まれていたが、この2例中1例では臨床効果は、有効を得ることができた。また基礎疾患の軽度、およびない肺炎例ではキノロンカルボン酸系薬剤、またはマクロライド系薬剤で無効であった2例も有効を得ることができ、肺炎・肺化膿症全体では6例中5例有効、83%の有効率を得た。

一方、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎の計6例では、細菌学的には*P. aeruginosa*の検出されていた4例中2例が菌交代し、2例が不変であったが、本剤投与により臨床効果は6例中5例有効、83%の有効率を得ることができた。これらの有効症例中には前治療でPC系薬剤、セフェム系薬剤、アミノグリコシド系薬剤が無効であった症例が5例含まれていた。

以上のごとく今回の成績でMK-0787/MK-0791は呼

吸器感染症の特に中等症以上の症例に使用し、また前治療で無効症例に多く使用しているにもかかわらず 12 例中 83% が有効という好成績を収めたことは、本剤が臨床的に極めて有用性の高い薬剤であることを示唆したものである。

一方、安全性の面からも 12 症例では、副作用、臨床検査値異常もなく、問題のない薬剤であると思われた。

文 献

1) KAHAN, J. S.; et al : Thienamycin, a new β -

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*-formimidoylthienamycin derivatives : anti-pseudomonal β -lactam antibiotics. *J. Med. Chem.* 22 : 1495~1496, 1979

3) 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

HIROYOSHI ISHIBASHI, MAKOTO DOHI, TOSHIO ITO

YASUYUKI SANO and JUNZABURO KABE

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

Imipenem/Cilastatin sodium(MK-0787/MK-0791) was administered in total daily doses of 1/1 g-2/2 g, given 2 or 3 times a day for 14-24 days, to a total of 12 patients with respiratory tract infections; acute pneumonia (5 patients), pulmonary suppuration (1 patient) diffuse panbronchiolitis (4 patients) and acute exacerbation of chronic bronchitis (2 patients). The following clinical responses were obtained: excellent in 1 patient, good in 9 patients, fair in 1 patient and poor in 1 patient.

No adverse reactions related to the administration of MK-0787/MK-0791 were observed.