

各種感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の使用経験

鶴飼徹朗・山根至二・真下啓明

東京厚生年金病院内科

新カルバペネム系抗生剤である imipenem (MK-0787) と renal dipeptidase の阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) の配合剤を種々の感染症に投与し、臨床的検討を行なった。急性腎盂腎炎 3 例、急性胆嚢炎、大腸憩室炎、肺炎、急性咽頭炎各 1 例の計 7 例に MK-0787/MK-0791 を投与した。著効 1 例、有効 5 例、無効 1 例で有効率 85.7% であった。副作用、検査値の異常はなかった。

Imipenem (MK-0787) は thienamycin より誘導され開発された、新しいタイプのカルバペネム系抗生剤である。その特徴として、*P. aeruginosa* を含む広い範囲の抗菌スペクトラムと、従来の第 3 世代セフェム系薬剤をもしのぐ、優れた抗菌力があげられる。

Cilastatin sodium (MK-0791) は、腎尿細管上皮にある MK-0787 の腎での代謝に預かる renal dipeptidase の阻害剤である。MK-0787 単独投与では、この renal dipeptidase のため、低い尿中回収率しか得られないが、MK-0791 を併用することによりその尿中回収率を高めることができ、さらに、動物実験により、腎毒性をも軽減することが知られている¹⁾。

今回我々は、この MK-0787/MK-0791 の配合剤を各種感染症に使用する機会を得たので報告する。

I. 対象および方法

対象は当院内科に昭和 59 年 1 月より 8 月までに入院した患者 7 名 (男 4 名、女 3 名) で、年齢は、45 歳から 85 歳までで、平均年齢 66 歳であった。

本剤を使用した感染症の内訳は、急性腎盂腎炎 3 例、その他急性胆嚢炎、大腸憩室炎、肺炎、急性咽頭炎各 1 例ずつ計 7 例である。

薬剤は、MK-0787/MK-0791 を 1:1 の割合で配合したものを使用した。投与量は MK-0787 として 0.25 g を 1 日 2 回投与した症例が 5 例、0.5 g のものが 2 例である。投与方法は、本剤を生理食塩液 100 ml (慢性腎不全の 1 症例のみ 50 ml) に溶解、約 30 分かけ点滴静注した。投与期間は、3~19 日間で MK-0787 としての総投与量は 1.5~18.5 g であった。

なお、本剤投与に際しては、事前に皮内反応テストを実施し、陰性であることを確認後投与を開始した。

臨床効果の判定に際して、本剤投与後速やかに自・他覚症状の著明な改善を認め、中止後も再燃をみないものを「著効」とし、明らかに症状の改善を認めたものを

「有効」、本剤投与による症状の改善傾向を認めたものを「やや有効」、症状にまったく改善のなかったものを「無効」とした。また本剤投与前後の起炎菌の消長をもとにして細菌学的効果を「消失」、「減少」、「菌交代」、「不変」、に分け判定した。

副作用としては自・他覚症状のほか、血液・尿、および、肝・腎機能の一般検査を投与前後施行し比較検討した。

II. 結 果

症例の要約を Table 1 に示した。以下おのおのの症例につき概略を述べる。

症例 1 45 歳、女性、急性胆嚢炎。

悪心、嘔吐、上腹部痛および発熱 (38.5°C) を主訴とし来院。腹部超音波検査により急性胆嚢炎と診断、本剤 (0.25/0.25g×2×7 日) を投与した。投与後 3 日目には平熱となり、1 週間後には白血球数も正常化 (12000→5300)、腹部の圧痛も消失した。以上から有効と判定した。

症例 2 48 歳、女性、大腸憩室炎。

4 日来的下腹部痛、発熱 (39°C)、悪感を主訴とし入院。白血球数 26,200、CRP6 (+) であり、急性腹症として本剤投与を開始した (0.25/0.25g×2×3 日)。本剤使用後より水様性下痢が出現、副作用と考え投与 4 日目より、CMX と TOB に抗生剤を変更した。下痢は 5 日目頃より軽減 7 日目には消失した。本症はその後の注腸所見より上行結腸憩室炎と診断した。下痢は本剤の副作用というより憩室炎に起因する症状と思われた。本剤投与中に解熱が見られたこと、leukocytosis、赤沈値、CRP など炎症反応の改善などより有効例とした。

症例 3 76 歳、男性、肺炎。

2 週間来の咳、痰、発熱を主訴とし来院。V線右上中下葉に陰影あり、ラ音を聴取した。CRP 6 (+)、赤沈値 106mm (1 時間) 喀痰より緑膿菌を検出した。本剤 (0.25/0.25g×2×10 日) 投与により、自・他覚症状の

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

No.	Sex age	Diagnosis	Underlying disease or complication	Daily dose (g) and duration (days)	Isolated organisms	Response		Side effect
						Clinical	Bacteriological	
1	F 45	Acute cholecystitis	Acute pancreatitis	0.25/0.25×2×7	Unknown	Good	Unknown	—
2	F 48	Acute diverticulitis of the colon	(—)	0.25/0.25×2×3	Unknown	Good	Unknown	—
3	M 76	Pneumonia	Bronchiectasis	0.25/0.25×2×10	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	Persisted	—
4	M 52	Acute pharyngitis	Chronic renal failure	0.25/0.25×2×6	Unknown	Good	Unknown	—
5	M 85	Acute pyelonephritis	Sepsis	0.5/0.5×2×19	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	—
6	M 81	Acute pyelonephritis	Chronic cystitis D. M.	0.5/0.5×2×5	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	—
7	F 75	Acute pyelonephritis	Chronic cystitis Parkinson's disease	0.25/0.25×2×5	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	—

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with MK-0787/MK-0791

No.	WBC		Hb (g/dl)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P*		BUN (mg/dl)		Cr (mg/dl)		CRP	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	12,000	5,300	13.3	12.2	98	17	316	36	19.3	11.4	11	8	0.96	0.91		—
2	26,200	5,100	14.6	12.7	21	8	16	11	7.8	5.5	8	2	0.94	0.91	6+	4+
3	7,800	5,900	10.4	10.0	22	22	16	10	5.6	7.5	25	26	1.61	1.66	6+	6+
4	10,500	5,200	7.1	6.5	7	8	5	2	154	182	155.3	155.9	15.33	15.54	6+	3+
5	14,600	7,100	9.2	10.4	36	26	36	13	13.2	10.5	57	25	1.65	1.48	4+	2+
6	4,500	6,300	7.9	9.1	14	23	18	14	206	175	25.9	19.7	1.24	1.00	5+	1+
7	6,700	4,200	13.1	13.3	14	19	7	7	143	144	13	10.4	0.94	0.96	3+	1+

* KA: No. 1, 2, 3, 5,

B: Before treatment

IU: No. 4, 6, 7,

A: After treatment

改善なく、細菌学的にも緑膿菌は不変で無効例であった。

症例 4 52 歳，男性，急性咽頭炎。

慢性腎不全で通院治療中であった。3 日來の咽頭痛，悪寒，発熱 (39°C) を主訴とし来院。白血球数 10500，CRP 6 (+)，咽頭発赤を認め，急性咽頭炎と診断した。本剤 (0.25/0.25g×2×6 日) 投与により 37°C まで解熱，咽頭痛も消失，有効と判定した。

急性腎盂腎炎 (症例 No. 5~7)

症例 5 85 歳，男性。

2 日來の発熱 (39°C) のため来院。尿沈渣白血球 (卅) 尿および血液培養より *E. coli* を検出した。本剤 (0.5/0.5g×2×19 日) 投与 3 日目には 37°C まで解熱したが，

leukocytosis, CRP 陽性がつづいたため，19 日間とかなり長期の使用となった。臨床効果は自・他覚症状の改善より有効と判定した。また本剤使用による副作用，検査値異常は認めていない。

症例 6 81 歳，男性。

糖尿病のため入院中であった。3 日來の膿尿，発熱 (38°C) また尿より，*E. coli* (10⁵/ml) が検出され本剤 (0.5/0.5g×2×5 日) を投与した。投与翌日には平熱まで解熱，自・他覚症状の改善を認め著効と判定した。

症例 7 75 歳，女性。

パーキンソン病の治療目的で入院中であった。尿沈渣で白血球多数，また細菌尿 (*E. coli*) の持続などより慢

性膀胱炎が確認されていたが無症状のため放置していた。しかし頻尿とともに発熱(38°C)が出現、腎盂腎炎の合併と診断し本剤(0.25/0.25g×2×5日)投与を開始した。投与4日目には解熱、有効と判定した。

III. 副作用 (Table 2)

自・他覚症状として症例2の大腸憩室炎で投与直後より水様性下痢を認めたため、本剤による副作用と考え他剤に抗生剤を変更したが、retrospectiveに考えると、むしろ原疾患に起因する症状と考えられた。またMK-0787/MK-0791投与前後における臨床検査値異常で本剤に起因すると思われるものはなかった。

IV. 総括

本剤の臨床効果をまとめると、著効1, 有効5, 無効1で有効率85.7%であった。細菌学的効果判定は、*E. coli*の検出された腎盂腎炎3例と、*P. aeruginosa*によると考えられる肺炎例で可能であった。*E. coli*はす

べて本剤投与後除菌され、臨床的にも有効以上であるのに対し、*P. aeruginosa*は不変で臨床的にも無効であった。

MK-0787は、GM耐性の緑膿菌にも抗菌力を持つことが知られており、本剤は緑膿菌単独感染にも期待できる薬剤であるが、我々の症例のごとく1日用量0.5/0.5gと少ない場合には低い有効率しか得られないとの報告があり今後投与方法の検討が必要と思われる。新しいタイプの薬剤であるため、副作用、検査値の異常が心配されたが我々の症例では見るべきものがない。今後症例を重ねる必要があるものの、以上より本剤は有用性が高い薬剤であると考えられる。

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

CLINICAL EXPERIENCE WITH IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN VARIOUS INFECTIONS

TETSURO UKAI, YOSHIJI YAMANE and KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital

The combination of imipenem (MK-0787), a new carbapenem antibiotic, and cilastatin sodium (MK-0791), a renal dipeptidase inhibitor, was administered to patients with various infections to evaluate its clinical efficacy. The infections were acute pyelonephritis in 3 patients, acute cholecystitis, acute diverticulitis of the colon, pneumonia and acute pharyngitis each in 1 patient. Clinical efficacy was excellent in 1 patient, good in 5 and no response in 1, with an efficacy rate of 85.7%. Neither adverse reactions nor abnormalities of laboratory tests were observed.