

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的・臨床的検討

島田 馨・稲松孝思・浦山京子

東京都養育院附属病院感染症科

血液から分離されたメチシリン・セフェム耐性黄色ブ菌 38 株に対する imipenem (MK-0787) の MIC を測定した。高度耐性株 (CEZ の MIC が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$) 28 株に対する MIC は $0.4 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、6 株は $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC をしめした。中等度耐性 (CEZ の MIC が $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$) の 10 株はすべて $6.3 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。臨床由来の ABPC 耐性 *S. faecium* 48 株も MK-0787 に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示したものが 43 株、 $50 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$ の MIC の株がそれぞれ 3 株と 2 株みられた。

7 例の臨床例に使用し、緑膿菌性髄膜炎 1 例、緑膿菌の呼吸器感染症 1 例に著効、白血病に合併した緑膿菌敗血症に著効、白血病に合併した緑膿菌と *P. cepacia* の複数菌敗血症に著効、*P. cepacia* 敗血症に著効、メチシリン・セフェム耐性黄色ブ菌の呼吸器感染に著効、同じく敗血症に無効であった。投与中 1 例に多尿を認めたが他に副作用はなく、臨床検査値異常もみとめられなかった。

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)

は *P. maltophilia* 以外の臨床分離細菌を極めて低濃度で発育阻止するといわれている。しかし、メチシリン・セフェム耐性黄色ブ菌¹⁾や ABPC 耐性腸球菌 (主として *S. faecium*)²⁾など特殊な耐性菌が臨床問題となりつつあるので、MK-0787 のこれらの菌に対する MIC を測定し、また白血病患者の緑膿菌性敗血症 2 例を含む重症感染症 7 例に使用した。

I. 対象, 方法

1. 測定方法

MIC 測定は日本化学療法学会標準法に準じ寒天平板希釈法で行なった。被検菌を Müller-Hinton broth (BBL) に一晩培養した菌液を $10^6/\text{ml}$ に調整し、MK-0787 含有の Müller-Hinton 寒天平板にマイクロプランター (佐久間製作所) で接種、 35°C , 18 時間培養後に判定した。被検菌は血液から分離されたメチシリン・セフェム耐性黄色ブ菌の高度耐性株 (CEZ に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示すもの) 28 株、中等度耐性株 (CEZ に $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の MIC) 10 株と、ABPC に耐性をしめした臨床材料由来 *S. faecium* 48 株である。

また、1 例で MK-0787 の髄液中への移行を検討したが、MK-0787 の濃度測定は、検定菌として *B. subtilis* ATCC 12432 (10^6 cells/ml) を用いる薄層ペーパードISK法により測定を行なった。培地は感性測定用培地-N ニッスイ (7 ml/9 cm シャーレ) を用いた。また、標準曲線は、0.05 M MOPS Buffer (pH 6.8) にて作製した。

II. 臨床的検討

臨床例に対しては MK-0787/MK-0791 250 mg 1 から 1,000 mg を 100~200 ml の溶解液に溶解し、約 60 分かけて点滴静注した。1 日使用量は 750 mg から最高 4 g に達した。臨床効果判定は 3 日以内に解熱傾向が著明で、1 週間ではほぼ平熱に復し、臨床症状の消失や検査所見も正常化したもの: excellent, 臨床症状の消失や検査所見の正常化は遅れたものの、薬剤中止時期には治癒と判定できたもの: good, 臨床症状や検査所見の部分的改善は得られたが治癒しなかったもの: fair, 改善をみなかったもの: poor とした。なお白血病の際の敗血症は他剤が無効であり、MK-0787 使用がきっかけとなって病状がいちじるしく好転し、結局は治癒したものを excellent とした。

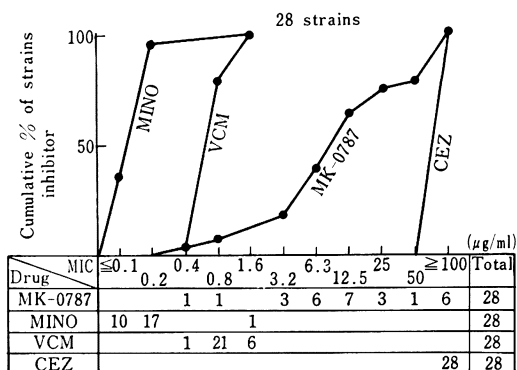
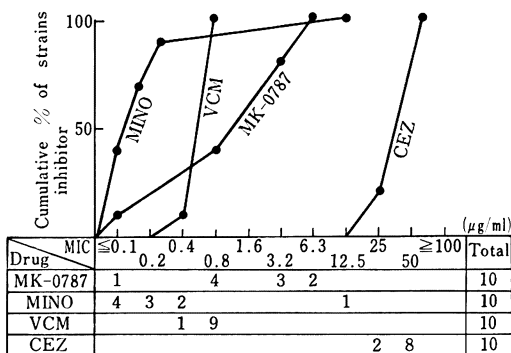
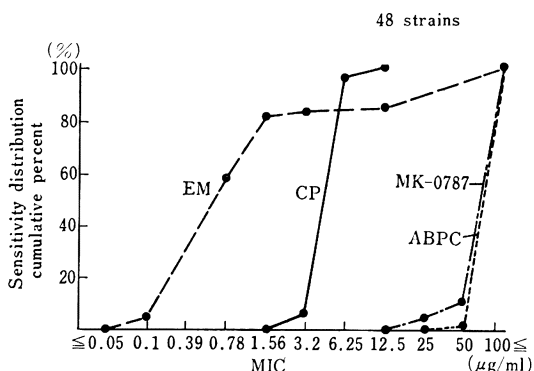
III. 成績

1. MK-0787 の抗菌力 (Fig. 1~3)

CEZ の MIC が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ 以上のメチシリン・セフェム耐性黄色ブ菌に対する MIC は $0.4 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布していたが、半数以上にあたる 17 株は $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の、そのうち 6 株は $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC をしめした。これに対し CEZ の MIC が $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の中等度耐性黄色ブ菌 10 株は、MK-0787 に $6.3 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻止された。ABPC に耐性をしめす *S. faecium* 48 株に対し、MK-0787 の MIC は 2 株が $25 \mu\text{g/ml}$, 3 株が $50 \mu\text{g/ml}$, 残りの 43 株は $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床成績 (Table 1~2)

7 例の症例に使用した。内訳は髄膜炎 1 例、呼吸器感

Fig. 1 Antimicrobial susceptibilities of highly methicillin-cephem resistant *S. aureus*Fig. 2 Antimicrobial susceptibilities of moderately methicillin-cephem resistant *S. aureus*Fig. 3 Antimicrobial susceptibility of ABPC resistant *S. faecium* to MK-0787, chloramphenicol and erythromycin

染症 2 例, 敗血症 4 例で, 敗血症のうち 2 例は白血病に合併したものであった。なお髄膜炎と 1 例の呼吸器感染症および 2 例の白血病に合併した敗血症は緑膿菌感染例

であり, 残りの 1 例の呼吸器感染症と敗血症の 1 例は黄色ブドウ球菌感染例であった。

このように重症感染症が多かったので, 1 日の最高投与量もプロトコルで定めた 2 g を越えた例があり, 髄膜炎は 3 g, 白血病に合併した敗血症には, 1 日間だけではあるが 4 g あるいは 3 g の量を投与した期間がある。臨床効果は緑膿菌性髄膜炎, 緑膿菌性呼吸器感染症と黄色ブドウ球菌性呼吸器感染症, 白血病に合併した緑膿菌と *P. cepacia* の複数菌敗血症, 糖尿病に合併した *P. cepacia* 敗血症および白血病に合併した緑膿菌敗血症, 計 6 例に著効, ペースメーカーに起因する黄色ブドウ球菌敗血症には無効という目ざましい好成績をしめした。以下症例を解説する。

症例 1 緑膿菌性髄膜炎。頸部脊椎管狭窄のため頸椎前方固定術を施行, 術後, 頸部の創部より 1 日 100~200 ml の髄液流出があり, 9 月 29 日創部瘻孔を縫合したところ, 翌日より 39°C の高熱と意識障害が出現, CMZ 2g/日 2 日, 次いで PIPC 6g/日 3 日, LMOX 2g/日 1 日使用したが症状の改善はなく, この間 10 月 4 日に施行した腰椎穿刺で髄液は混濁し細胞数 $13.1 \times 10^6/\text{mm}^3$, 培養で緑膿菌が検出され, 三濃度ディスク法で PIPC (卅), CFS (卅), CPZ (卅), LMOX (+) の感受性をしめした。なお MK-0787 の MIC は $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$, GM は $3.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。MK-0787/MK-0791 1g 1 日 2 回の点滴静注を開始し (第 1 日目だけ LMOX と併用, 2 日目以後は MK-0787/MK-0791 単独使用), 3 日後も 37.9°C に発熱したので 4 日目より 1g 1 日 3 回の点滴に増量し順調に解熱, 9 日目の髄液は細胞数 86/ml (好中球は 3), 培養陰性となり, 10 日目より 500 mg 1 日 2 回の点滴に減量し, MK-0787/MK-0791 を計 17 日間点滴投与して治療を中止, 完治した。excellent であった。また, 投与後 9 日目の髄液中への MK-0787 の移行を検討したが, その濃度は $5.89 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった (Fig. 4)。

症例 2 緑膿菌性呼吸器感染症。4 年前より気管支拡張症のため入院をくり返していたが, 1 月中旬咳嗽, 喀痰が増加, 呼吸困難と浮腫が加わって入院, 喀痰より緑膿菌が検出され CFS 2g/日 17 日間, AMK 400mg/日 3 日間使用したが 38°C に発熱, 呼吸困難が増悪したので MK-0787/MK-0791 500 mg を 1 日 3 回点滴し, 2 日後には平熱となり呼吸困難も著明に改善した。12 日間本剤を使用し, 中止後の喀痰から *P. aeruginosa* は検出されなかった。excellent と判定した。

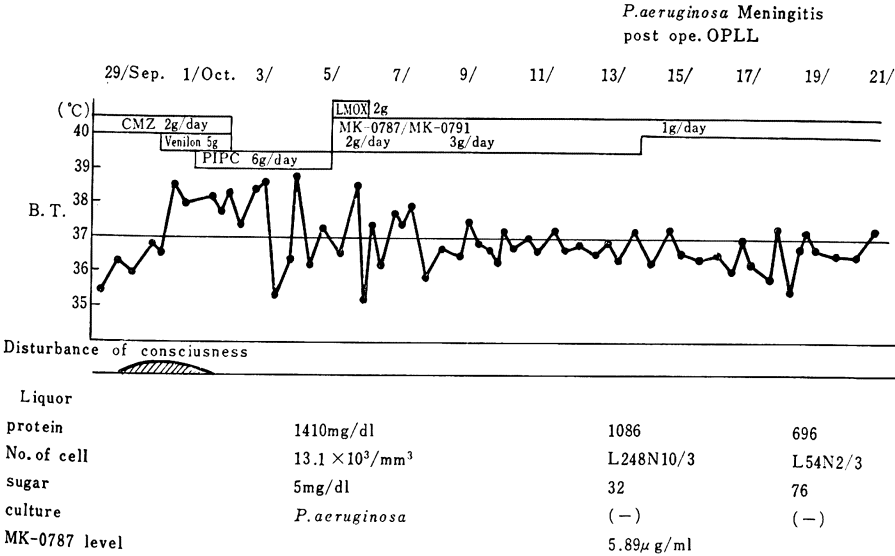
症例 3 黄色ブドウ球菌性呼吸器感染症。7 か月前より球麻痺様症状があらわれて嚥下性肺炎を繰り返していたが, 1 週間前より肺炎増悪し 39°C の発熱が持続, 胸部 X 線で

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose × duration	Organism (MIC µg/ml, 10 ⁶ cells/ml)	Clinical effect	Adverse effect
1 F.O.	70 F	Meningitis	Cervical myelopathy	2g×3days 3g×6days 1g×8days	<i>P.aeruginosa</i> (MIC 1.56) ↓ (-)	Excellent	(-)
2 T.S.	70 M	RTI	Bronchiectasis	1.5g×9days 1g×3days	<i>P.aeruginosa</i> ↓ N.F.B.	Excellent	(-)
3 Y.N.	66 M	Aspiration pneumonia	Dementia	1g×3days 1.5g×7days 0.75g×4days	<i>S.aureus</i> ↓ (-)	Excellent	(-)
4 M.K.	41 M	Sepsis	A.M.L.	2g×9days 4g×1day 1g×3days	<i>P.aeruginosa</i> <i>P.cepacia</i> ↓ (-)	Excellent	Polyuria
5 S.S.	78 M	Sepsis	D.M.	1g×10days	<i>P.cepacia</i> ↓ N.D.	Excellent	(-)
6 H.T.	83 M	Sepsis	L.C. Pace maker implantation	1g×6days 2g×9days	<i>S.aureus</i> (MIC 1.6) ↓ N.D.	Poor	(-)
7 Y.T.	18 F	Sepsis	Leukemia	2g×14days 3g×9days 1.5g×5days	<i>P.aeruginosa</i> (MIC 0.2) ↓ (-)	Excellent	(-)

N.F.B.: Nonfermentative bacillus A.M.L.: Acute myeloblastic leukemia D.M.: Diabetes mellitus L.C.: Liver cirrhosis
N.D.: Not done

Fig. 4 Case 1 Clinical course F.O. 70 y. o. female



肺野全体に気管支肺炎をみとめ、PIPC 3g/日 6日間使用したが効果なく呼吸不全に陥ったためレスピレーターを装着、吸引痰よりメチシリン・セフェム耐性黄色ブ菌と緑膿菌が検出された。MK-0787/MK-0791 1回 500 mg 1日2回3日間点滴静注し 37°C 前後まで解熱した。その後1回 500 mg 1日3回に増量し、咳嗽・喀痰の減少と胸部ラ音の消失をみ、喀痰から黄色ブ菌は消失したが緑膿菌は残存していたので、緑膿菌が起炎菌であった可能性は少ないと考えられた。臨床効果は excellent であった。

症例 4 白血病の化学療法中に白血球数が 500 以下に低下し、40°C 台の発熱が続いて、血液培養で *P. cepacia* が2回検出され、PIPC と CMZ, CZX と MINO, SISO と CMX を数日間ずつ使用したが解熱せず、血液培養で今度は緑膿菌が検出された。MK-0787/MK-0791 0.5g 1日4回の点滴静注を行ない、最初の2日間には CMX 1日2g、3日目以降は CFS 1日2g を併用している。なお MK-0787/MK-0791 投与5日目だけ、MK-0787/MK-0791 を1日4g 使用した。投与4日目までは 39°C 台の熱が稽留していたが5日目頃から解熱し、6日目には平熱となった。以後 37°C 台の発熱が出没することがあったが、順調に経過した。なお白血球数は MK-0787/MK-0791 投与4日目より 1000 台に回復している。

本例には、1日 3000 ml 前後の輸液が行なわれ、MK-0787/MK-0791 投与前の尿量も約 3000 ml 程度であったが、MK-0787/MK-0791 投与2日目より 4000~5000 ml の多尿が出現し、投与中止まで続いた。この間の BUN, Cr に悪化はみられなかった。MK-0787/MK-0791 の臨床効果は他剤が併用され、しかも解熱した時期に一致して白血球が増加してきているので明快な判定は難しいが、緑膿菌が投与7日目の血液培養で陰性化しており、またもう一つの起炎菌の *P. cepacia* が併用薬の CFS に耐性だった点を考慮して excellent と判定した。

症例 5 糖尿病とパーキンソン病があり、非ケトン性高滲透圧性昏睡をおこした際に 39°C に発熱、高度の糖尿があり血液培養で *P. cepacia* が検出された。大量の輸液とインスリンで、高滲透圧性昏睡を治療するかたわら、CEZ 4g/日を2日間使用したが解熱しないので、MK-0787/MK-0791 500 mg 1日2回点滴したら翌日に解熱し、1週間後の検査で糖尿の消失、白血球数の正常化をみた。excellent であった。

症例 6 4か月前発熱で入院、この時血液培養で黄色ブ菌を検出し、CEZ 投与で解熱した。3か月前ペースメーカーが充分作動しなくなり、ペースメーカーを交

換、この時のワイヤーの先端部の培養で黄色ブ菌が検出された。ペースメーカー交換後 CEZ, CMZ で化学療法を行っていたが、肝障害をおこして中止した。1か月後に再び発熱、メチシリン・セフェムに耐性の黄色ブ菌が培養され、MK-0787/MK-0791 500 mg 1日2回点滴静注したが、2~3日ごとに 39°C に達する発熱があり、その際の血液培養で黄色ブ菌が証明されている。MK-0787/MK-0791 の MIC が 1.6 µg/ml であったので、500 mg 1日4回の点滴に増量したが効果なく DIC を合併し、MK-0787/MK-0791 投与開始 15 日目に死亡した。剖検を行なったが、敗血症の原因病巣は確認できなかった。

症例 7 赤白血病で寛解導入療法後に白血球が 100~200 となり、39~40°C の発熱をみるようになったので、LMOX 6g/日、LCM 1800 mg/日、AMK 600 mg/日を併用で投与したが解熱せず、血液培養で緑膿菌を検出、ほとんど時を同じくして両肺野に肺炎がみられ、翌々日には多数の空洞形成がみられ、喀痰から緑膿菌が培養された。また腹部、腰部、大腿部に銅貨大から手掌大の疼痛性の紅斑が 6~7 か所出現し、後に白血球増多がおきてくるとともに化膿し、緑膿菌性の皮下膿瘍を形成した。この緑膿菌に対する MIC は LMOX 12.5 µg/ml, AMK 0.8 µg/ml, MK-0787 0.2 µg/ml であった。AMK 600 mg/日の投与は続け、これに MK-0787/MK-0791 1日 1.5~3g を 15 日使用した頃から解熱傾向が著明となり、そのまま治療を継続して敗血症と肺炎は治癒した。

なお白血球は、MK-0787/MK-0791 使用前は 100, 400 などの減少状態であったが、使用当日には 1900 に回復、以後はほぼ 2000~7000 を維持した。腹壁の膿瘍からは MK-0787 投与開始当日は緑膿菌が培養されたが、3日目以後は無菌膿となり、どの病巣も自壊することなく、切開排膿を必要とした。本例も MK-0787/MK-0791 は AMK と併用し、また解熱までに 20 日を要したが、MK-0787/MK-0791 投与前に AMK と LMOX, LCM が併用されていたにもかかわらず重篤な緑膿菌の全身感染をおこし、LMOX, LCM を MK-0787/MK-0791 にスイッチしてから、症状が好転したこと、緑膿菌が短期間で皮下の膿より消失したこと、感染症が極めて重症であったことなどから、効果は excellent と判定した。

なお、3例に 3g/日を越える量を使用した、本剤との関係が疑われる副作用は症例 4 の多尿だけで、臨床検査値には特記すべき変動はみられなかった。

IV. 考 察

MK-0787 は *P. maltophilia* を除くほとんどの臨床細菌を低濃度で発育阻止するが、著者らの検討ではセフ

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

	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4$)	WBC	Eosino. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	B	343	32.9	14.1	10,700	5	11	5	47	10	0.5
	A	319	31.0	24.8	7,700	0	22	25	52	14	0.6
2	B	399	33.6	21.2	9,600	3*	11	6	45	18	1.1
	A	462	37.5	29.8	5,400	3	8	1	44	13	1.1
3	B	357	33.6	46.2	18,800	0	48	134	82	19	0.9
	A	322	30.7	22.2	4,400	1	14	25	45	16	0.6
4	B	202	19.3	0.3	300	0	19	20	20	9	0.9
	A	226	20.7	4.8	1,500	0	9	13	35	10	0.6
5	B	358	33.4	16.2	10,600	0	15	8	34	33	1.4
	A	317	28.8	25.2	5,400	1	11	6	45	10	0.7
6	B	176	18.8	9.9	3,400	1	11	11	45	31	1.3
	D*	238	23.8	3.8	6,200	1	7	0	37	80	2.4
7	B	256	22.5	1.1	400	0	25	76	7.8**	8.7	0.7
	A	360	34.5	30.1	4,200	0	33	27	9.9**	9.8	0.5

* During MK-0787/MK-0791 treatment
** King Armstrong unit

セフェム耐性黄色ブ菌のうち中等度耐性株は MK-0787 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止されるものの、高度耐性株のなかには MK-0787 の MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ を越えるものもみられた。セフェム耐性黄色ブ菌の耐性機序は複雑で、一つは大量の β -ラクタマーゼ産生によるもの、一つは PBP の異常が考えられている。

今回 MIC を測定したセフェム耐性黄色ブ菌は耐性機序を検討していないが、高度耐性株に対する MK-0787 の MIC が 0.4~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布していることは、耐性機転が一つではないことを裏づけている。MK-0787 が β -ラクタマーゼに極めて安定で、結合親和性も低いので、低濃度の MK-0787 で発育を阻止されるセフェム高度耐性黄色ブ菌は、 β -ラクタマーゼ大量産生株とも考えられる。

また ABPC に耐性をしめす *S. faecium* は MK-0787 にも同様に耐性であることがしめされた。以上の細菌学的検討より MK-0787 の耐性菌は *P. maltophilia* に限らず、MRSA の一部や *S. faecium* の中に存在することが明らかにされた。これら特殊な耐性菌のうちメチシリン・セフェム耐性黄色ブ菌感染症 2 例に MK-0787/MK-0791 を使用し、呼吸器感染症には著効であったが、敗血症には無効であった。敗血症の起炎菌に対する MK-0787 の MIC は 1.6 $\mu\text{g/ml}$ と低いものであって、血管内カテーテルに起因した敗血症でこれを抜去しなかったことが無効の原因とも考えられた。

MK-0787/MK-0791 臨床的検討で特筆すべきことは
1) 緑膿菌性髄膜炎には従来ほとんどが抗生物質の髄腔

内注入を必要としたが、MK-0787/MK-0791 の点滴静注で治癒したこと、2) この緑膿菌性髄膜炎以外にも他剤が無効であった緑膿菌の重症呼吸器感染や敗血症を治療に導いたこと、があげられる。

緑膿菌性敗血症の 2 例はともに白血病に合併したものであった。白血病の際の重症感染症に対しては単剤投与より併用投与の有効率が高いため³⁾、抗生物質の臨床開発段階においても他剤と併用する 경우가多く、抗白血病薬による顆粒球減少の時期を脱すれば、それまで持続していた発熱が解熱してくることが多いだけに、抗生物質の効果判定は容易ではない。また白血病の際の重症感染症に対しては、従来の MIC と血中濃度の関係では律し得ないことは症例 7 からも明らかであり、今回の 2 例とも MK-0787/MK-0791 は常用量の限界を越えた量が使用された期間があった。MK-0787/MK-0791 は抗菌力、抗菌スペクトラムから言って、血液疾患に合併する重篤な感染症の切り札的存在となるべき薬剤であり、これらの疾患に対する投与量、投与方法および効果判定法などを改めて検討する必要がある。

文 献

1) GIAMARELLOU, H. et al.: "Methicillin resistant" *Staphylococcus aureus* infections during 1978~1979—clinical and bacteriologic observations—. J. Antimicrob. Chemother. 7: 649, 1983
DOWD, G. et al.: Gentamicin and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Dublin hospitals. J. Med. Microbiol. 16: 129,

- 1983
- 2) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山 勤, 稻松孝思, 浦山京子, 岡 慎一: Ampicillin 耐性腸球菌の分離状況と薬剤感受性。Chemotherapy 32: 507~510, 1984
- 3) KREGER, B. E.; CRAVEN, D. E. & MCCABE W. R.: Gram-negative bacteremia: A Reevaluation of clinical features and treatment in 612 patients. Am. J. Med. 68: 344~355, 1980

STUDY ON IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM TO SEVERE INFECTIONS IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU and KYOKO URAYAMA
Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

The fundamental and clinical investigations on imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new broad spectrum injectable carbapenem, were carried out.

We investigated antimicrobial susceptibilities of 38 strains of methicillin-cephem resistant *S. aureus* isolated from blood.

The MICs of MK-0787 to highly resistant *S. aureus* (28 strains, their MICs to CEZ ranged ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$) distributed $0.4 \sim \geq 100$ $\mu\text{g/ml}$, and 6 strains were ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$. The MICs of MK-0787 to moderately resistant *S. aureus* (10 strains, their MICs to CEZ ranged $25 \sim 50$ $\mu\text{g/ml}$) were lower than 6.3 $\mu\text{g/ml}$.

The MICs of clinical isolated ABPC resistant *S. faecium* were ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ in < 43 strains, 50 $\mu\text{g/ml}$ in 3 strains and 25 $\mu\text{g/ml}$ in 2 strains out of 48 strains.

MK-0787/MK-0791 were administrated by drip infusion to 7 cases with severe infection. 3 cases infected by *P. aeruginosa*, and in those cases, one case of meningitis, one case of respiratory tract infection and one case of sepsis associated leukemia were excellent. One case of sepsis associated AML infected by *P. aeruginosa* and *P. cepacia* was excellent. Also, one case of sepsis by *P. cepacia* and one case of respiratory tract infection by methicillin-cephem resistant *S. aureus* were excellent. But one case of sepsis by methicillin-cephem resistant *S. aureus* was poor.

Neither side effect nor abnormal laboratory findings were observed without polyuria in one case.