

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

渡辺一功・前野秀夫・浜本恒男・森 健・池本秀雄
順天堂大学内科

メルク社で開発されたカルバペネム系抗生物質である imipenem (MK-0787) と同社で開発された腎臓の dehydropeptidase I の特異的阻害剤の cilastatin sodium (MK-0791) の合剤を緑膿菌による難治性気道感染症延 7 例に投与し、その臨床効果と副作用について検討した。

対象とした症例は男性 6 例、女性 1 例、年齢分布は 42 歳より 82 歳 (平均年齢 60.1 歳) におよび、疾患の内訳は気管支拡張症 3 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、肺癌および間質性肺炎、間質性肺炎および続発性気胸に合併した気道感染症各 1 例の計 7 例である。投与方法は本剤 1 回 0.25 g、1 日 2 回、1 回 0.5 g、1 日 2 回、1 回 1.0 g、1 日 2 回であるが大多数が 1 回 0.5 g、1 日 2 回の 30~60 分間点滴静注で行なった。

臨床効果は効果判定不能例 1 症例を除いた 6 例中、有効 3 例、やや有効 3 例、疾患別では気管支拡張症、間質性肺炎と続発性気胸、肺癌と間質性肺炎に合併した気道感染症各 1 例が有効であった。

細菌学的には 2 例で緑膿菌は消失したが、1 例で菌交代がみられた。また 2 例で緑膿菌は減少したが *P. maltophilia* に菌交代を認めた。

副作用については本剤投与による発疹、発熱、嘔吐、下痢などの臨床症状はなく、臨床検査値では 1 例で軽度の好酸球増多を認めた。

本剤は緑膿菌をはじめとする慢性気道感染症に有用な抗生剤の一つであると考えられる。

Imipenem (MK-0787) はメルク社で *Streptomyces cattleya* より得られた第 3 の β -ラクタム系抗生物質とも称すべき thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体である。Fig. 1 に示すようにカルバペネム骨格を持ち、5, 6, 8 の位置に 3 個の不斉炭素を持った光学活性物質であり、5, 6 位の水素の立体配置はペニシリンやセファロスポリンがシス配位であるのに対して、本剤はトランス配位となっている。

構造上最も顕著なことは、MK-0787 が古典的な抗生物質にみられるアミド側鎖にかわって、ヒドロキシエチル基を持ち、さらには β -ラクタムに融合した不飽和の環張力の大きな 5 員環を持つこと、通常の β -ラクタム系抗生物質にみられるイオウ原子のかわりにメチレン基が置きかわっていることである。

MK-0787 はブドウ球菌から緑膿菌にわたる広範囲の細菌に強い抗菌力を持ち、かつ penicillinase, cephalosporinase, その他の β -lactamase にも極めて安定である。しかし、体内において主として腎において dehydropeptidase I により水解不活化される。

この酵素の特異的阻害剤として同じくメルク社において MK-0791 (cilastatin sodium) が開発された。MK-0791 は Fig. 2 に示すような構造をもち、MK-0787 と同様にアミド結合を含んでおり、尿細管上皮細胞刷子縁

Fig. 1 Chemical structure of imipenem

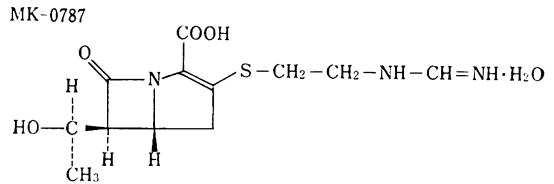
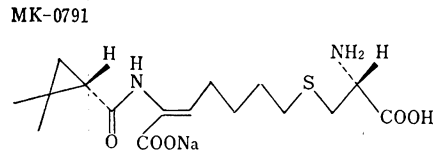


Fig. 2 Chemical structure of cilastatin sodium



Molecular formula: $C_{16}H_{25}N_2O_5SNa$

Molecular weight: 380.43

絨毛に含有されている renal dipeptidase による MK-0787 の代謝を競合的に阻害する薬剤である。また MK-0791 はそれ自身抗菌活性はなく、renal dipeptidase を選択的かつ可逆的に阻害する。この両化合物を併用すると抗菌活性は影響をうけることなく尿中回収率は改善さ

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

No. Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism Before ↓ After	Clinical effects	Side effects
1 H.M.	42 M	D.P.B.	0.25 × 2 0.5 × 2	13 } 32 19 }	6.5 } 25.5 19.0 }	<i>P. aeruginosa</i> (M)(#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (M)(#)	Fair	(-)
2 T.S.	82 M	Bronchiectasis (Old lung-tbc)	0.25 × 2 0.5 × 2 0.25 × 2	10 } 10 } 25 5 }	5.0 } 10.0 } 17.5 2.5 }	<i>P. aeruginosa</i> (M, not M)(#) <i>E. coli</i> (+) <i>K. pneumoniae</i> (+) <i>S. faecalis</i> (+) <i>P. maltophilia</i> (+)	Good	Eosinophilia 1% → 8%
3 T.E.	62 M	Bronchiectasis (Old lung-tbc)	0.25 × 2	34	17.0	<i>P. aeruginosa</i> (M)(#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (M)(+) <i>P. maltophilia</i> (+)	Fair	(-)
4 K.E.	77 M	R.T.I. (Pneumonitis) (Pneumothorax)	0.5 × 2	7	7.0	<i>P. aeruginosa</i> (H)(+) <i>P. aeruginosa</i> (M)(#) <i>K. oxyloca</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (H)(+) <i>P. aeruginosa</i> (M)(+) <i>P. maltophilia</i> (#)	Good	(-)
5 J.M.	72 M	R.T.I. (Lung ca., Pneumonitis)	0.5 × 2	17	17.0	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ N.F.	Good	(-)
6 T.T.	44 F	Bronchiectasis	0.5 × 2	29	29.0	<i>P. aeruginosa</i> (M)(#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (M)(#)	Fair	(-)
7 H.M.	42 M	D.P.B. (Pneumothorax)	1.0 × 2	48	96.0	<i>P. aeruginosa</i> (M, not M)(#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (M)(#)	Unknown	(-)

D.P.B.: Diffuse panbronchiolitis R.T.I.: Respiratory tract infection
M: Mucoid type notM: not-Mucoid type H: II type

れ、また動物での腎毒性も軽減されるため重量比として1対1に配合されたものがMK-0787/MK-0791である⁽¹⁾。

今回、我々は本剤を慢性気道感染症の7例に使用する機会をえたので、その臨床成績、副作用などについて報告する。

I. 対象ならびに方法

対象患者は順天堂大学医学部内科に入院した延7例の緑膿菌を起炎菌とした難治性気道感染症症例であり、性別は男性6例(症例1と症例7は同一症例)、女性1例であり、年齢分布は42歳より82歳にわたり、平均年齢は60.1歳である。

対象疾患の内訳はTable 1に示すごとくで、気管支拡張症3例、びまん性汎細気管支炎2例、肺癌および間質性肺炎に合併した気道感染症1例、間質性肺炎と続発性気胸に合併した気道感染症1例である。

本剤投与前にペニシリン系、セフェム系抗生物質に対する薬剤アレルギーの既往歴を慎重に問診し、皮内テスト陰性者に投与したが、皮内テスト陽性のため投与できなかった症例はなかった。

投与方法はTable 1に示すごとくMK-0787/MK-0791を生理的食塩水100mlに溶解して30~60分間の点滴静注で1日2回投与を原則とした。

投与日数は全症例が緑膿菌による難治性気道感染症であるため7日より48日、平均27.4日と長期間投与例が多かった。1回投与量は0.25g、1日2回から、1回0.5g、1日2回、1回1.0g、1日2回と種々であるが、1回0.5g、1日2回投与例が最も多く、総投与量は7.0gより96gであり、平均29.9gであった。

臨床効果の判定は自覚症状のほか、白血球数、血液像、CRP、赤沈値、胸部レ線像などの諸検査成績と起炎菌の推移をも合せ総合的に判断した。

II. 臨床成績

臨床成績はTable 1に示すごとくで、7例中3例が有効、やや有効3例であり、症例7は他剤が併用されたため効果判定からは除外した。疾患別では症例2の気管支拡張症、症例4の間質性肺炎、続発性気胸に合併した気道感染症、症例5の肺癌と間質性肺炎に合併した気道感染症が有効であり、症例1のびまん性汎細気管支炎、症例3、症例6の気管支拡張症はやや有効の成績であっ

Table 2 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of MK-0787/MK-0791 (1)

No. Case	Age	Sex	S-GOT (IU/l)		S-GPT (IU/l)		Al-P (K-AU)		Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 H.M.	42	M	19	14	21	17	10.4	7.8	0.9	1.1	20	22
2 T.S.	82	M	52	18	42	12	14.0	14.1	0.9	0.9	15	16
3 T.E.	62	M	12	14	11	17	7.6	7.3	1.6	1.3	19	18
4 K.E.	77	M	19	19	25	15	6.0	6.9	0.7	0.6	19	14
5 J.M.	72	M	28	16	35	18	11.5	8.6	0.8	0.6	14	16
6 T.T.	44	F	9	19	5	15	7.6	7.4	0.7	0.5	7	9
7 H.M.	42	M	11	10	7	8	8.0	7.8	1.0	0.4	17	9

Table 3 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of MK-0787, MK-0791 (2)

No. Case	Age	Sex	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Htc (%)		Pl ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Eosino (%)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 H.M.	42	M	360	442	9.3	11.2	29.8	34.3	48.7	36.1	1.0	0.5
2 T.S.	82	M	389	404	10.5	10.9	32.1	33.7	40.2	38.9	1.0	8.0
3 T.E.	62	M	387	347	12.6	11.7	37.0	32.9	34.1	30.2	0.5	2.0
4 K.E.	77	M	487	442	15.6	14.1	48.2	44.7	17.8	15.0	0	0
5 J.M.	72	M	358	342	11.9	11.7	35.3	35.0	19.4	21.1	0	0.5
6 T.T.	44	F	481	472	13.8	13.1	42.3	40.7	56.9	50.0	0	0
7 H.M.	42	M	429	392	10.3	9.1	32.5	28.7	54.1	53.1	0	0

た。

細菌学的にみると、全症例とも緑膿菌が起炎菌であるが、症例5の緑膿菌は除菌できた。症例2の緑膿菌、*E. coli*、*K. pneumoniae*は消失したが、*S. faecalis*、*P. maltophilia*に菌交代し、症例3、症例4ではともに緑膿菌は減少したが*P. maltophilia*が出現してきている。このほか、症例1、症例6、症例7ではともに緑膿菌は除菌不能であった。

III. 副作用

MK-0787/MK-0791の投与による発疹、発熱、悪寒、掻痒感、悪心、嘔吐、下痢などの臨床症状は認められなかった。

本剤投与前後における血液生化学的検査はTable 2に示すが、本剤の投与により異常値を示した症例は認めなかった。

末梢血液検査所見はTable 3に示すが、症例2で好酸球が投与前1% (64/mm³)であったものが8% (576/mm³)に増加した以外に特記すべき異常所見を示した症例はなかった。

IV. 考 按

今回、我々はカルバペネム系抗生物質であるMK-0787 (imipenem)と腎臓のdehydropeptidaseの特異的阻害剤であるMK-0791 (cilastatin sodium)の1対1の合剤MK-0787/MK-0791を従来の抗緑膿菌用抗生物質の治療では症状の改善がみられなかった緑膿菌による難治性呼吸器感染症7例に投与してその臨床効果、副作用について検討した。この結果、臨床成績は効果判定の

できた6例中3例が有効で、3例がやや有効という成績であった。

本剤の新薬シンポジウム(第32回日本化学療法学会西日本支部総会、岡山、1984)の内科領域での呼吸器感染症における臨床効果は419例中著効80例、有効222例で有効率は72% (302/419)と報告されており、疾患別臨床効果は肺炎75% (121/162)、慢性気管支炎63% (45/72)、びまん性汎細気管支炎66% (37/56)、気管支拡張症に感染を伴ったもの73% (29/40)と報告されている。また基礎疾患別臨床効果も基礎疾患ありの有効率は71% (185/260)、基礎疾患なし74% (117/159)とほぼ同様の成績であった。

今回、我々が対象とした症例は既に以前より緑膿菌に菌交代した症例であり、現在市販されている抗緑膿菌用抗生剤の治療によっても改善しなかった症例に症例数は少ないが半数が有効であり、細菌学的には2例で緑膿菌の消失、2例で減少の結果をえたことは特記すべきことであり、副作用も比較的少なく、今後も増加するであろう緑膿菌感染症に有用な抗生物質といえよう。

文 献

- 1) BIRNBAUM, J., et al.: Carbapenems, A new class of β -lactam antibiotics. Discovery and development of Imipenem/Cilastatin. *Am. J. Med.*, 78 (S-6 A): 3~21, 1985
- 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

KAZUYOSHI WATANABE, HIDEO MAENO, TSUNEO HAMAMOTO

TAKESHI MORI and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

Imipenem (MK-0787) is a new carbapenem antibiotic with an expanded spectrum and potent activity against gram-positive and gram-negative bacteria including β -lactamase producing resistant strains.

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) was used in the treatment of 7 cases of respiratory tract infection (RTI) by *Pseudomonas aeruginosa*: 3 cases of bronchiectasis with infection, 2 cases of diffuse panbronchiolitis, 2 cases of RTI, one with lung cancer and interstitial pneumonitis and the other with interstitial pneumonitis and secondary pneumothorax.

MK-0787/MK-0791 was administered by intravenous drip infusion at a dose of 0.25-1.0 g twice a day for 7-48 days and results were obtained good in 3 cases, fair in 3 cases and not determined in one case.

Adverse reaction such as eruption, fever, diarrhoea etc. were not observed in our study, however slight eosinophilia was noted in one case.

From the above clinical experience, MK-0787/MK-0791 would be a clinically useful antibiotic against RTI.