

## 内科領域感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床的検討

伊藤 章・本村茂樹・金子 保  
鈴木尚子・原野 浩・大久保隆男  
横浜市立大学医学部第一内科

神永陽一郎

横浜市立大学医学部中央検査室細菌部

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) につき、臨床分離株に対する MIC、内科領域感染症に対する有用性につき検討した。

1) 臨床分離 *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する MIC はすぐれており, CAZ, CMX, aztreonam と比べても同等かあるいは優れた抗菌力を示した。

2) 呼吸器感染症 14 例, 敗血症 3 例, 尿路感染症 1 例, 計 18 例に本剤を投与し, 臨床的には著効 3 例, 有効 8 例, やや有効 2 例, 無効 4 例, 不明 1 例で, 17 例中 11 例で著効あるいは有効で, 有効率は 64.7% であった。

3) 10 例より原因菌が分離され, 6 例で消失, 1 例で減少, 3 例で不変で, 消失率 60% であった。

4) 1 日量 1g/1g 未満投与症例 6 例の有効率 33.3% と比べ 1g/1g 以上投与症例 11 例の有効率は 81.8% とすぐれており, 1 日投与量は重症度によっては 1g/1g ないしそれ以上が必要と思われた。

5) 他剤無効例に対しては 14 例中 10 例 71.4% で有効であった。

6) 副作用は特に認められなかった。

7) 検査値異常が 3 例に認められ, 2 例は GOT, GPT と Al-P または LDH 上昇で 1 例は好酸球増多であった。

8) 本剤の特長を活かして症例を選択して用いれば, 今後更に有用な抗生剤となりうるであろう。

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は, *Streptomyces cattleya* によって産生される thienamycin に修飾を加えた carbapenem 系の合成抗生物質である MK-0787 と, renal dipeptidase に選択的に阻害活性を有する MK-0791 を 1:1 に配合した化合物である<sup>1)~4)</sup>。

前者は, グラム陽性, グラム陰性の広範囲の菌種に対して強い抗菌力を示し<sup>1)2)5)~9)</sup> 特に *P. aeruginosa* に対し cefsulodin および cefoperazone より強い抗菌力を示すとともに gentamicin 耐性 *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を示す<sup>7)</sup>。また従来セフェム系抗生剤が無効であった *S. faecalis* に対しても強い抗菌力を示し<sup>6)</sup>, 各種の嫌気性菌に対しても clindamycin よりも強い抗菌力を示す<sup>9)</sup>。

また,  $\beta$ -ラクタマーゼに対してもきわめて安定であるが, 腎尿細管上皮の renal dipeptidase で分解され, 必ずしも尿中回収率はよくなく, 動物実験では, cephaloridine より弱い腎毒性を有する。

aloridine より弱い腎毒性を有する。

後者は, 選択的 renal dipeptidase 阻害剤であり抗菌活性はない。

これらを併用投与することにより, MK-0787 の尿中回収率を改善でき, 腎毒性をも軽減できることがわかった。

これらの特徴を有する本剤を今回内科領域感染症に対して用いる機会を得たので, 臨床分離株に対する MIC と共に臨床成績, 副作用について報告する。

## I. 研究方法

### 1. 試験管内抗菌力

臨床分離 *S. aureus* 25 株, *S. faecalis* 28 株, *E. coli* 21 株, *K. pneumoniae* 22 株, *E. cloacae* 12 株, *S. marcescens* 24 株, *P. aeruginosa* 26 株につき, 化学療法学会法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

本剤は, 0.05 M MOPS buffer (Morpholino-propane sulfonate buffer, pH 7.0) を用いて溶解し, 接種菌量は

10<sup>6</sup>CFU/ml に調整した。

対照薬としては、ceftazidime (CAZ), cefmenoxime (CMX), aztreonam, ampicillin (ABPC) を用いた。

2. 臨床的検討

昭和 59 年 2 月より 7 月の間に当内科に入院した内科領域感染症に対し本剤を投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値への影響について検討した。

対象症例は、呼吸器感染症 14 例、敗血症 3 例、尿路感染症 1 例、計 18 例で、臨床効果は、発熱、白血球数、好中球割合、CRP、血沈値、臨床症状、胸部レントゲン所見、尿所見、検出菌の消長などにより、著効、有効、やや有効、無効、不明と判定した。

細菌学的効果は、分離菌の消長により、消失、減少、不変、菌交代、不明と判定した。

また本剤投与中の副作用についても観察し、可能な限り本剤投与前後における臨床検査値についても検討した。

なお、本病院における臨床検査値の正常値は、白血球数 (男 3,500~9,600, 女 3,000~8,900), 赤血球数 (男 450 万~580 万, 女 380 万~450 万), 血色素 (男 13.8~17.2 g/dl, 女 11.3~14.5 g/dl), ヘマトクリット (男 41~50%, 女 34~43%), 血小板数 (15~34 万/mm<sup>3</sup>), 尿素窒素 (6~20 mg/dl), クレアチニン (男 1.0~1.3 mg/dl, 女 0.7~1.1 mg/dl), GOT (9~27 mU/ml), GPT (4~27 mU/ml), Al-P (79~219 mU/ml) である。

臨床検査値については、本剤投与後、数か月後の値についても可能な限り検査した。

II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力

1) *S. aureus* (Fig. 1)

MK-0787 は、0.05 μg/ml にピークを有し、25 株中 23

Fig. 1 Antibacterial activity *S. aureus*

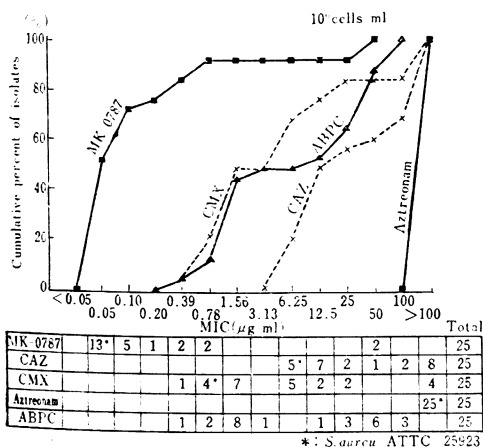


Fig. 2 Antibacterial activity *S. faecalis*

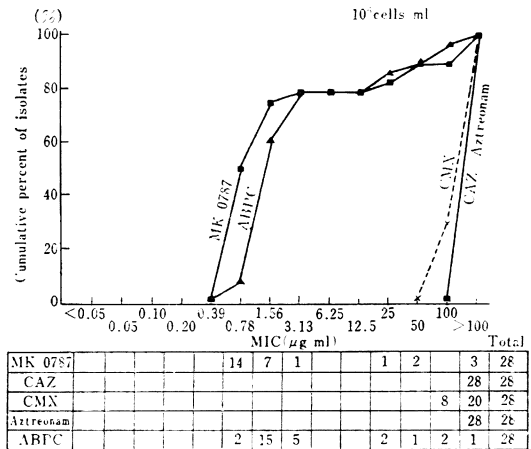
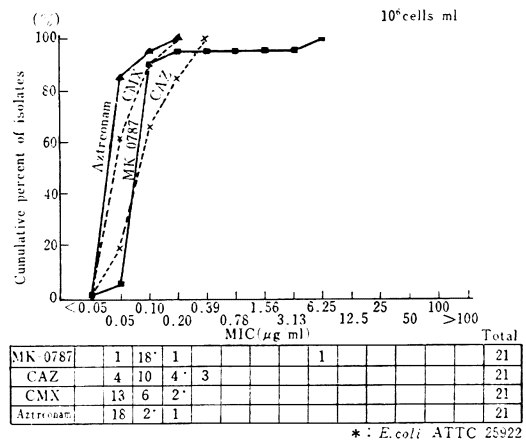


Fig. 3 Antibacterial activity *E. coli*



株は 0.78 μg/ml の内に分布する。CMX, ABPC より 4~5 段階すぐれた MIC を示しているが、50 μg/ml の株が 2 株認められた。

2) *S. faecalis* (Fig. 2)

MK-0787 は、0.78 μg/ml にピークを有し、3.13 μg/ml までに 28 株中 22 株が分布しているが、25 μg/ml 以上の耐性株も 6 株で認められた。しかし、他の CAZ, CMX, aztreonam はすべて 100 μg/ml 以上であり、ABPC は、本菌に対し、比較的すぐれた抗菌力を示すが、本剤は、ABPC よりも 1 段階程度すぐれた MIC を示している。

3) *E. coli* (Fig. 3)

MK-0787 は、0.10 μg/ml にピークを有し、1 株 6.25 μg/ml の MIC を示す株が認められたが、21 株中 20 株は、0.20 μg/ml 以下の MIC を示した。

CMX, aztreonam は、0.05 μg/ml, CAZ は 0.10

Fig. 4 Antibacterial activity *K. pneumoniae*

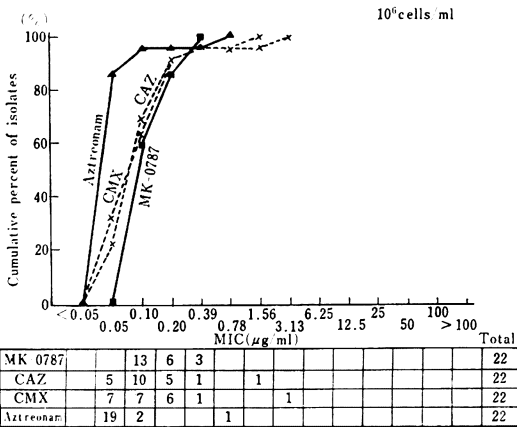
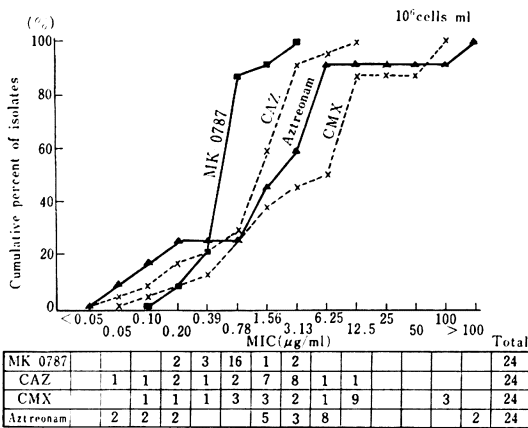


Fig. 5 Antibacterial activity *S. marcescens*



µg/ml に MIC のピークがあり、これらの薬剤とは1段階劣るがほぼ同等の MIC であった。

4) *K. pneumoniae* (Fig. 4)

MK-0787 は 0.10 µg/ml にピークを有し全株 0.39 µg/ml 以下の MIC に分布している。Aztreonam には 1~2 段階劣るが CMX, CAZ とは、ほぼ同等の MIC を示した。

5) *S. marcescens* (Fig. 5)

MK-0787 は 0.20~3.13 µg/ml の内に分布し、ピークは、0.78 µg/ml で、比較薬剤が幅広く分布し、一部に耐性菌もみとめられるのに対し、良好な感受性を示した。

6) *E. cloacae* (Fig. 6)

MK-0787 は、0.10~3.13 µg/ml の間に分布するが、12 株中 11 株は 0.39 µg/ml 以下の MIC を示した。CAZ, CMX, aztreonam は、幅広く分布し、一部では、耐性株も認められた。

Fig. 6 Antibacterial activity *E. cloacae*

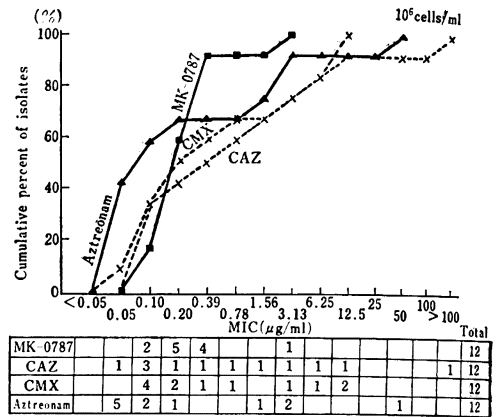
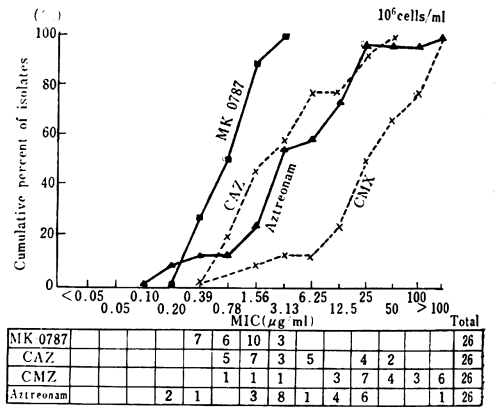


Fig. 7 Antibacterial activity *P. aeruginosa*



7) *P. aeruginosa* (Fig. 7)

MK-0787 は、0.39~3.13 µg/ml の間に分布し、ピークは 1.56 µg/ml で最もすぐれた抗菌力を示し、耐性株は認められない。Aztreonam, CAZ, CMX とも幅広い濃度に分布し、12.5 µg/ml 以上の株も CAZ で 6 株、CMX で 23 株、aztreonam で 11 株に認められた。

2. 臨床成績 (Table 1)

呼吸器感染症 14 例、敗血症 3 例、尿路感染症 1 例、計 18 例に本剤を投与した。

呼吸器感染症の内訳は、肺炎 7 例、呼吸器系二次感染 2 例、DPB、肺膿瘍、膿胸、感染性気管支喘息、マイコプラズマ肺炎各 1 例ずつである。なおマイコプラズマ肺炎は本剤の効果判定から除外した。

男 15 例、女 3 例で年齢は 19 歳より 85 歳で、16 例に何らかの基礎疾患がある。

基礎疾患は、白血病 6 例、肺癌 4 例、肺結核および胸膜炎 3 例、気管支喘息 1 例、心不全 1 例、糖尿病 3 例で

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

Case			Diagnosis	Underlying diseases	Treatment			Organisms	Evaluation		Remarks	
No.	Name	Age			Dose* (mg, days)	Duration (days)	Total dosage		Bacteriological	Clinical		
1	Y. S.	61	M	Pneumonia	Pleuritis	500×2	13	13 g	(-) (-)	Unknown	Good	Eosino ↑ (3 → 8 → 5)
2	M. H.	51	M	Pneumonia	Lung ca. D.M.	500×2	12	12 g	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	Unchanged	Poor	(-)
3	T. T.	33	M	Pneumonia	AML	750×2 500×2	29 6	49.5 g	(-) (-)	Unknown	Good	(-)
4	N. M.	54	F	Pneumonia	Lung ca. D.M.	250×2	10	5 g	<i>S. aureus</i> (-)	Eradicated	Fair	(-)
5	S. T.	73	M	Pneumonia	AML	500×2	16	16 g	Unknown	Unknown	Good	(-)
6	N. N.	46	M	Pneumonia	Heart failure	250×2	14	7 g	(-) (-)	Unknown	Good	GOT ↑ (18 → 73) GPT ↑ (12 → 87) Al-P ↑ (234 → 834)
7	I. Y.	22	M	Pneumonia (Sepsis)	AML	500×2	12	12 g	Unknown	Unknown	Good	(-)
8	N. K.	24	M	Mycoplasma pneumonia	(-)	500×2	16	16 g	(-) (-)	Unknown	Unknown	(-)
9	N. K.	70	M	Secondary infection	Lung tbc	250×2	10	4.75 g	<i>K. oxyloca</i> <i>S. epidermidis</i> , <i>K. oxyloca</i> <i>P. putida</i>	Unchanged	Good	(-)
10	A. H.	73	M	Secondary infection	Lung ca.	500×2	7	6.25 g	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	Unchanged	Good	(-)
11	O. H.	19	M	Infected bronchial asthma	Bronchial asthma	500×2	13	12.5 g	<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> (-)	Eradicated	Excellent	(-)
12	M. H.	60	M	DPB	(-)	500×2	19	18 g	<i>P. aeruginosa</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
13	H. K.	63	M	Lung abscess	Lung ca.	500×2	4	4 g	(-) (-)	Unknown	Poor	(-)

\* : dose of MK-0787

Table 1-2 Clinical results with MK-0787/MK-0791

Case				Underlying diseases	Diagnosis	Treatment	Organisms	Evaluation		Remarks	
No.	Name	Age	Sex					Bacteriological	Clinical		
14	H. Y.	50	M	Lung tbc	Pyothorax	Dose* (mg/days) 500×2 250×2	Duration (days) 10 5	Total dosage 12.5 g	(-) (-)	Unknown Fair	(-)
15	S. S.	85	F	Atypical leukemia	Sepsis	250×3	7	5 g	<i>K. pneumoniae</i> (-)	Eradicated Poor	(-)
16	S. M.	70	M	AMIMOL	Sepsis	750×2	8	12 g	<i>K. pneumoniae</i> (-)	Eradicated Excellent	GOT↑(11→67) GPT↑(26→48) LDH↑(183→518)
17	S. S.	65	M	ATL	Sepsis	500×2	5	5 g	<i>S. faecalis</i> (-)	Eradicated Excellent	(-)
18	A. M.	79	F	D.M.	Pyelonephritis	250×2	7	3.5 g	<i>S. faecalis</i> 10 <sup>4</sup> <i>S. faecalis</i> < 10 <sup>2</sup>	Decreased Poor	(-)

\* : dose of MK-0787

内2例は他の疾患と合併している。基礎疾患の重症度は中等度のものが多い。

1回投与量(以下MK-0787量として表示した)は、250mg 5例、500mg 10例、750mg 1例、投与量変更したものの2例で、投与期間は最短4日間、最長35日間、平均12.4日間であった。総投与量は4g~49.5g、平均11.9gであった。10例から原因菌として菌が検出されている。*K. pneumoniae* 3例、*S. faecalis* 2例、*S. aureus*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*K. oxytoca* 各1例、*S. aureus*と*H. influenzae*の混合検出例1例であった。これらの菌株のうち、MICを測定したものについてはTable 2に示す。

臨床効果は、1例はマイコプラズマ肺炎と判明し、臨床効果判定より除外したため、呼吸器感染症は13例中著効1例、有効8例、やや有効2例、無効2例で、9例で有効以上の成績であり、有効率は69.2%で、敗血症は3例中2例著効、1例無効で有効率66.7%、尿路感染症は1例のみであったが無効であった。

全体では、17例中11例で著効、あるいは有効で有効率は64.7%であった(Table 3)。

細菌学的には、消失6例、減少1例、不変3例で、消失率60.0%であった。不変例は*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*S. marcescens*検出例でいずれも肺腫または肺結核に伴う肺炎または二次感染例である(Table 4)。

分離菌別臨床効果は、菌の判明した10例中3例で著効、3例で有効、1例でやや有効、3例で無効で、無効例は、*S. faecalis*検出例1例、*K. pneumoniae*検出例2例で、やや有効例は*S. aureus*検出例であった(Table 5)。

細菌学的には、*K. oxytoca*、*S. marcescens*検出例は、菌は消失しなかったにもかかわらず、臨床的には、有効であった。

前投薬は、18例中15例で投与されており、いずれも臨床的には無効であったため本剤に変更した。マイコプラズマ肺炎例を除く14例中10例(71.4%)で著効(3例)、有効(7例)であった(Table 6)。

### 3. 副作用、臨床検査値への影響

副作用としては特に認められなかった。

本剤投与によると思われる異常値は3例で認められた。即ちGOT・GPT・Al-Pの上昇、GOT・GPT・LDHの上昇、好酸球増多の各1例ずつである。

他の例でみられた異常値は、基礎疾患、あるいは基礎疾患治療のために用いられた治療による異常値と考えられ、本剤によるものではなかった(Table 7)。

本剤投与後、数か月後まで追跡しえた症例での検査値では、その後の病態により種々の治療がなされており、

Table 2 MIC of isolated organism against MK-0787 and other antibiotics

Case No.	Isolated organisms	MK-0787		CPZ		CMX		CAZ		LMOX		PIPC	
		10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>
9	<i>K. oxytoca</i>	0.20	3.13	0.78	1.56	0.025	0.20	0.10	0.39	0.10	0.20	3.13	12.5
10	<i>S. marcescens</i>	0.39	1.56	1.56	6.25	0.20	1.56	0.20	0.20	0.20	0.39	3.13	6.25
11	<i>S. aureus</i>	0.013	0.025	1.56	3.13	1.56	1.56	6.25	12.5	6.25	12.5	3.13	>100
12	<i>P. aeruginosa</i>	0.39	1.56	100	>100	>100	>100	12.5	100	>100	>100	100	>100
15	<i>K. pneumoniae</i>	0.20	0.78	0.20	0.78	0.10	0.20	0.10	0.39	0.10	0.39	3.13	25
16	<i>K. pneumoniae</i>	0.10	0.78	0.20	0.78	0.10	0.20	0.20	0.39	0.10	0.20	3.13	100

( $\mu\text{g/ml}$ )

Table 3 Clinical response with MK-0787/MK-0791

No. of cases		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate
Pneumonia	7		5	1	1		5/7 (71.4%)
Mycoplasma pneumonia	1					1	
Secondary infection	2		2				2/2 (100%)
Bronchial asthma (Infected)	1	1					1/1 (100%)
DPB	1		1				1/1 (100%)
Lung abscess	1				1		0/1
Pyothorax	1			1			0/1
Sepsis	3	2			1		2/3 (66.7%)
Pyelonephritis	1				1		0/1
Total	18	3	8	2	4	1	11/17(64.7%)

Table 4 Bacteriological effects of MK-0787/MK-0791 regarding to various isolates

No. of strains		Eradicated	Decreased	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>S. faecalis</i>	2	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	3	2		1
<i>K. oxytoca</i>	1			1
<i>S. marcescens</i>	1			1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1		
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1		
Total	10	6	1	3

異常値出現は必ずしも本剤による影響とは断定できないと考えられるが、追跡しえた 14 例については、特に異常値を呈した例はみられなかった (Table 8)。

以下に MK-0787/MK-0791 が奏功した 3 症例について示す。

症例 11 19 歳, 男, 感染性気管支喘息。

幼時より気管支喘息あり, 今回も喘息発作高度のため, ICU 入室。プレドニン, メブチンの投与および MZ

PC, SISO の併用が行なわれ, 呼吸状態も改善していた。しかし, 膿性の痰の増加, 発熱, 白血球増多がみられ, 痰より, *S. aureus*, *H. influenzae* を混合検出したため本剤 1 回 500mg, 1 日 2 回点滴に変更した。本剤に変更後 1 日量 200ml 以上あった膿粘性痰も 100ml 以下に減少し, CRP も陰性化し, 白血球数も正常化し, 発熱もみられなくなった。

喀痰中の *S. aureus*, *H. influenzae* は, 一時 *S. epi-*

Table 5 Clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 regarding to various isolates

No. of strains	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
<i>S. aureus</i>	1		1		0/1
<i>S. faecalis</i>	2	1		1	1/2 ( 50%)
<i>K. pneumoniae</i>	3	1		2	1/3 ( 33.3%)
<i>K. oxytoca</i>	1		1		1/1 (100%)
<i>S. marcescens</i>	1		1		1/1 (100%)
<i>P. aeruginosa</i>	1		1		1/1 (100%)
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1			1/1 (100%)
Total	10	3	3	1	6/10( 60%)

Table 6 Clinical results of MK-0787/MK-0791 in patients treated with failure with other antibiotics

Preceding therapy		Excellent	Good	Fair	Poor
Penicillins	PIPC		1		
	PIPC+DKB	1			
	MZPC+SISO	1			
	BRL+LP500		1		
Cephalosporins	CMX		1		
	CMZ			1	
	CZX				1
	CPZ+AMK		1		1
	CMX+MINO	1			
	CFS+PIPC		1		
	CPZ+AMK+MCZ		1		
CFS+PIPC+AMK		1			
Others	Aztreonam				1
Total		3	7	1	3
Efficacy rate		10/14 (71.4%)			

*dermidis* に交代したが、後に消失した。

分離菌の MK-0787 に対する MIC は、*S. aureus* は、0.013  $\mu\text{g/ml}$  であり、PIPC 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , CPZ 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , CMX 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , CAZ 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , LMOX 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤投与前に投与されていた MZPC, SISO に対する MIC は測定していないが、この両薬剤使用中に生じた感染であり、しかも MZPC は、1日量 8.0g 投与していたにもかかわらず、症状の増悪がみられたことにより、おそらく耐性株であったと思われた。SISO は、通常 *S. aureus* には抗菌力はあると思われたが、MIC が測定されていないため判断はむずかしいが、耐性株であった可能性も否定はできないであろう。

臨床的には、著効であり、副作用は認められず、本剤によると思われる臨床検査値への影響も認められなかった。

症例 16 70 歳、男、敗血症 (*K. pneumoniae*)、急性

骨髄単球性白血病。

急性骨髄単球性白血病にて入院、抗白血病剤による治療を 6 月 21 日より 7 月 4 日まで施行、白血球減少し、7 月 10 日、39°C 発熱、動脈血中より *K. pneumoniae* 検出、MZPC と AMK との併用を行うもまったく下熱せず、PIPC と DKB 併用を行うも熱不変のため本剤 1 回 750mg 1 日 2 回点滴に変更した。39°C 近くあった発熱は、本剤投与後、徐々に下熱傾向を示し、投与 5 日目には、ほぼ下熱した。血中よりは、7 月 10 日以後、一回も菌は検出されなかったが、白血球減少時生じた *K. pneumoniae* による敗血症であったと考えられベニシリン系と配糖体無効例に本剤が奏効した症例である。臨床的には、著効と判定した。

なお、検出 *K. pneumoniae* の MIC は本剤に対し 0.10  $\mu\text{g/ml}$  で、CMX, LMOX, CPZ, CAZ, とも 0.10 ~ 0.20  $\mu\text{g/ml}$  で、PIPC のみ 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。

PIPC は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であり、1 回 4g 投与

Table 7 Laboratory data before and after administration of MK-0787/MK-0791

Case No.	WBC (mm <sup>3</sup> )		RBC ( $\times 10^6$ mm <sup>3</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		Plt. ( $\times 10^4$ mm <sup>3</sup> )		Neut. (%)		Eosin. (%)		GOT (mU/ml)		GPT (mU/ml)		Al-P (mU/ml)		BUN (mg/dl)		Creat (mg/dl)		CRP		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	9.300	5.100	427	409	14.5	13.9	43.3	39.7	33.0	26.6	78	59	3	5	24	26	19	22	324	248	18	16	1.1	1.1	1.2	±	±
2	11.400	10.300	445	457	13.3	13.7	38.9	40.1	31.6	39.6	67	74	3	2	17	14	6	16	167	162	15	9	0.9	0.9	0.9	2+	3+
3	9.800	141.200	233	291	7.3	8.3	20.3	25.0	9.8	7.7	3	0	0	0	24	35	16	16	136	257	22	26	1.2	1.2	1.1	5+	±
4	3.900	10.800	365	360	10.8	10.8	32.0	31.6	7.0	15.3	92	61	2	5	11	24	24	24	440	431	13	13	0.7	0.7	0.4	6+	6+
5	6.800	(6.600)	335	(307)	9.6	(8.7)	28.4	(26.1)	37.1	(15.8)	14	(20)	0	(0)	258	(119)	282	(165)	1,209	(489)	21	(21)	1.2	(1.2)	1.2	6+	(6+)
6	19.600	6.400	281	318	7.7	9.1	22.3	26.9	1.9	5.0	87	60	1	1	18	73	12	87	234	834	99	89	2.3	2.3	2.1	4+	±
7	2.100	5.300	265	321	8.2	9.9	23.3	28.9	0.4	6.3	52	57	0	0	128	207	191	204	124	(188)	9	(15)	0.4	(0.7)	0.4	4+	(±)
8	8.000	6.000	543	(496)	15.7	(14.3)	44.9	(41.5)	29.4	(38.0)	66	(66)	4	(5)	48	28	41	18	208	160	14	12	1.2	1.2	0.8	3+	-
9	8.200	6.600	376	355	11.5	10.8	33.0	30.7	27.1	32.9	84	79	1	0	37	38	33	26	169	186	11	11	1.0	1.0	1.0	4+	2+
10	7.100	7.200	433	439	12.4	12.4	37.3	38.0	22.0	29.9	91	74	0	1	26	18	14	9	174	215	15	15	0.8	0.8	0.8	5+	3+
11	11.400	6.300	420	421	12.1	12.6	34.8	37.5	26.5	29.7	78	67	1	2	21	13	82	12	335	221	19	16	1.0	1.0	0.9	2+	-
12	9.100	8.400	401	446	10.2	11.9	30.4	36.8	23.6	(35.5)	74	(78)	7	(1)	30	93	21	58	330	538	4	(7)	0.9	(1.0)	0.9	3+	2+
13	7.700	8.900	305	286	10.6	10.1	32.0	29.5	26.9	26.6	83	82	1	1	67	47	46	52	178	223	8	8	0.9	1.1	0.9	4+	5+
14	8.400	7.600	390	394	11.8	11.6	34.9	34.2	40.6	28.1	61	60	1	2	13	19	7	11	296	251	21	26	0.9	0.9	0.9	3+	1+
15	400	700	339	253	10.2	7.6	29.2	21.7	1.9	5.6	0	27	0	0	16	21	27	16	209	132	19	22	0.8	0.8	0.8	6+	5+
16	500	12.300	268	301	8.6	9.7	25.2	28.5	4.0	118.8	2	82	0	0	11	67	26	48	142	151	19	19	1.0	1.0	0.9	6+	2+
17	4.700	20.300	268	302	8.1	9.3	24.5	27.0	7.5	1.3	48	1	1	0	57	28	31	35	257	194	19.3	43.4	1.22	1.42	1.42	4+	3+
18	8.700	8.500	336	339	10.0	10.0	30.3	29.8	36.9	56.9	57	58	4	4	18	22	7	14	174	201	26	6	1.7	1.7	1.4	2+	3+

B : Before administration ( ) : During administration  
 A : After administration - : abnormal finding



Table 8 Laboratory findings after therapy with MK-0787/MK-0791

Case No.	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (mU/ml)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Period of laboratory findings (Time after therapy)
1					1.3	4 months
2	18	10	151	12	1.0	3 months
3	74	71	209	18	0.7	9 months
4	15	12	381	23	0.6	1 month
5						N.D.*
6	94	98	471	25	1.0	4.5 months
7	19	13	84	12	1.0	9 months
8						N.D.*
9	31	20	168	16	1.2	4 months
10	19	12	247	13	0.8	2 weeks
11						N.D.*
12	20	10	287	6	0.8	6 months
13	26	7	228	14	0.8	7 months
14	15	13	226	21	1.0	3 months
15	38	29	128	49	1.0	2 weeks
16	25	15	153	9	0.8	2 months
17						N.D.*
18	14	5	126	28	1.6	6 months

\* : N.D.=Not done

Table 9 Clinical efficacy classified by daily dose

Daily dose		Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
< 1 g	0.5 g		2	1	1	2/6 (33.3%)
	0.75g				1	
	1 → 0.5 g			1		
≧ 1 g	1 g	2	5		2	9/11(81.8%)
	1.5 → 1 g		1			
	1.5 g	1				

では、十分血中濃度は越えるであろうから、血中菌は消失したものの、臨床症状の改善には不十分であったのは、白血球減少といったことも影響があったものと思われる。

なお、1回 750mg 1日2回、1日量 1500mg 投与したが、特に副作用は認められなかったものの、GOT 11 mU/ml から 67 mU/ml へ、GPT 26 mU/ml から 48 mU/ml へ、LDH 183 mU/ml から 518 mU/ml へと上昇した。抗白血病剤や輸血が、入院直後より投与されており、それらの影響もあるとは考えられたが、初診以来1か月以内の初めての異常値であり、MK-0787/MK-0791 による影響も否定はできないであろう。

なお、1か月後(8月11日)には、GOT 485 mU/ml GPT 425 mU/ml LDH 777 mU/ml と更に異常値を示したが、死亡直前の9月21日には、GOT 25 mU/ml、GPT 15 mU/ml、LDH 263 mU/ml と正常値に復している。死亡10日前の BUN 9 mg/dl、creatinine 0.8 mg/dl で、腎機能への影響はみられていない。

症例 17 65 歳、男、敗血症 (*S. faecalis*)、成人T細胞白血病。

59 年 3 月発症、成人T細胞白血病急性型の診断により抗白血病剤による治療により一時、改善をみていた。

7 月 3 日、高熱時、血液培養により *S. faecalis* 検出、CZM と AMK 併用、CMX と MINO の併用を行う

もまったく下熱せず、本剤1回500mg 1日2回投与に変更した。本剤投与後、著明な下熱をみたが、次第に白血病悪化がみられ、8月2日死亡した。

血中検出 *S. faecalis* は、その後の培養では一度も検出されていないため、細菌学的効果は消失したものと考えてもよく、臨床的にも著効と判定した。

分離菌のMICは残念ながら判定できなかったが、本剤の特長の1つである *S. faecalis* に対する抗菌力を示す唯一の cephem 剤の効果が臨床的にも証明された例であるといえよう。

副作用は特にみられず、臨床検査値への影響も認められなかった。

### III. 考 按

Imipenem (MK-0787) はメルク社の研究陣により *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。

細菌のβ-ラクタマーゼに対しては安定であるが、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 cilastatin sodium (MK-0791) が開発され、MK-0787 および MK-0791 を1:1に配合したとき、MK-0787の尿中回収量が最高に達し、かつ動物実験においてみられた腎毒性 (tubular necrosis) も消失することがわかった。

また MK-0787 は、グラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対し強い抗菌力を有しており、特に *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, 各種嫌気性菌に対しては、強い抗菌力を有している。

これらの特長を有する本剤を今回臨床的に用いる機会を得たので、臨床分離株について本剤の抗菌力を検討するとともに、これらの特長が臨床例においてどのように反映されるかを興味深く観察、検討した。

MK-0787の抗菌力は、新薬シンポジウムの成績ではグラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対し強い抗菌力を示している。中でもグラム陰性菌に対する抗菌力は第3世代のセフェロsporin剤とほぼ同程度であるが、グラム陽性菌に対する抗菌力は第3世代のセフェロsporin剤のそれをはるかにしのいでおり、従来セフェム系抗生剤が無効であった *S. faecalis* に対し強い抗菌力を示すこと、さらに *P. aeruginosa* もその抗菌スペクトルに含めたことは大きな特長である。また、嫌気性菌に対しても *B. fragilis* を含め第3世代のセフェロsporin剤よりはるかにすぐれた抗菌力を示している。

我々も臨床分離グラム陽性菌、およびグラム陰性桿菌のいくつかについて、本剤の抗菌力について検討し、

aztreonam, CAZ, CMX, ABPC を対照薬として、MICを比較検討した。

MK-0787のMIC分布のピークは *S. aureus* は、0.05 μg/ml 以下、*S. faecalis* は 0.78 μg/ml、*E. coli* は、0.10 μg/ml、*K. pneumoniae* は 0.10 μg/ml 以下、*E. cloacae* は 0.20 μg/ml、*S. marcescens* は 0.78 μg/ml、*P. aeruginosa* は 1.56 μg/ml で対照薬より同等かすぐれた抗菌活性を示していた。

今回、*H. influenzae* に対しては検討していないが、新薬シンポジウムの成績では、必ずしも、第3世代セフェム剤と比べて最もすぐれているとはいえないが、90%以上の株が 0.78 μg/ml 以下のMICでおさえられ、やはりすぐれた抗菌力を示し、バランスのとれた抗菌剤であるといえる。

これらの抗菌力の特長を有する本剤を、臨床的に用いてみた。

呼吸器感染症14例、敗血症3例、尿路感染症1例、計18例に投与したが、マイコプラズマ肺炎の1例を除く17例について臨床効果判定の対象とした。

臨床効果は、呼吸器感染症14例中著効1例、有効8例、やや有効2例、無効2例、不明1例で、敗血症は、2例著効、1例無効で、尿路感染症は1例無効で、全体では17例中11例で有効以上の成績で有効率は64.7%であった。

新薬のシンポジウムの集計では全体で、529例中387例、73%の有効率であり、我々の有効率よりもすぐれている。

呼吸器感染症についても419例中302例72%の有効率であり、我々の13例中9例69%の有効率よりややよい成績である。

肺炎が13例中7例を占めており、そのうち5例71%で有効であり、他の呼吸器感染症は6例中4例が有効以上で66.7%の有効率であり、疾患によって大きく臨床効果が変わっているわけではない。

我々の検討した呼吸器感染症では、13例中12例で何らかの基礎疾患を有しており、そのうち白血病と肺癌が各々3例、4例ずつあり、これらに合併した呼吸器感染症であることを考慮すると、全国集計よりやや劣る有効率とはいえ、本剤のすぐれた有効性を示しているといえよう。ちなみに全国集計では、419例中基礎疾患のない症例が159例、基礎疾患のある症例が260例で、有効率は各々74%、71%となっている。

投与量については1回500mg、1日2回、1日量1g投与症例は多いが、我々の検討症例では、1日1g投与症例は9例中7例で有効以上の臨床効果が認められている。

1日量 1g 以上投与症例は 11 例で 1日量 1g より少ない例は 6 例で、有効症例は前者では 9 例で、著効または有効で、有効率は 81.8% に対し後者では、2 例のみ有効で有効率は 33.3% と劣っている (Table 9)。1日投与量の 1g 未満例および 1g 未満への変更例は、肺炎 2 例、二次感染 1 例、敗血症 1 例、尿路感染症 1 例、膿胸 1 例であり、*S. aureus* (症例 4)、*S. faecalis* (症例 18)、*K. pneumoniae* (症例 15)、*K. oxytoca* (症例 9) が検出されている。これらの菌の MK-0787 に対する MIC は 2 例で測定されており、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca* とともに 0.20  $\mu\text{g/ml}$  であったことから 1日量 1g 未満でも血中濃度から考えれば十分であったと思われるが、局所濃度は低い可能性もあり、増量してみるのも一方法であったかも知れない。

特に症例 18 では、*S. faecalis* は菌量は減少したものの除菌されなかったことから増量を試みてみるべきであったと思われる。

新薬シンポジウムの成績でも投与量が増加することによって、臨床効果はむしろよくなっていることから、重症度によっては 1日量として 1g ないしそれ以上は投与した方がよいと考えられた。

菌種別有効率は、全国集計では、グラム陽性菌による感染症では 81%、グラム陰性菌では 70%、混合感染例では 71%、全体では 72% の有効率となっており、菌消失率は、グラム陽性菌では 80%、グラム陰性菌では 59%、混合感染例では 74%、全体では 65% となっている。

我々の検討では、原因菌の判明した 10 症例中、臨床的には 6 例で有効以上の臨床効果がみられており、臨床効果のよくなかった例での検出菌は、*S. aureus*、*S. faecalis*、*K. pneumoniae* であった。臨床効果のよくなかったのは本剤は抗菌力はすぐれていることから基礎疾患や重症度、1日投与量が関係していると思われる。

菌消失は 10 株中 6 株でみられており、消失しなかったのは、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca* と *S. marcescens* で、*S. faecalis* では、減少はしたものの除菌はされていない。臨床的には *K. pneumoniae* では無効、しかし、後二者では有効であり、*S. faecalis* 検出例は無効で必ずしも菌の消長と臨床効果は一致していない。

これは菌の感受性のみが関係するとは言いえないためと思われる。

次に本剤投与前に何らかの抗菌剤が投与されていた例は 15 例あり、本剤への変更により 10 例で有効以上の臨床効果がみられており、71.4% の有効率が認められた。新薬シンポジウムの集計例においても他剤無効例に対しては、全体で 68% の有効率が認められており、特にペ

ニシリン系抗生剤無効例に対する本剤の有効率は 83% とすぐれている。

他剤無効例の約 2/3 の症例で、本剤の有効性が認められたことは、治療に抵抗するような症例ではぜひとも試みるべき抗生物質であるといえよう。

我々の検討症例では、特に副作用は認められていないが、集計例では 1,385 例中 65 例 4.7% で何らかの副作用が認められており、うち 31 例 2.2% では投与を中止している。

発疹、発熱といったアレルギー症状、悪心、嘔吐、下痢といった消化器症状、頭痛、尿失禁といった神経症状が主なものであり、頻度的には他剤と比べて特に多いとはいえないが、神経症状の出現は、特殊な副作用として注意が必要であろう。

検査値異常は、我々の検討では GOT・GPT・Al-P、GOT・GPT・LDH 上昇、好酸球増多が各 1 例ずつで認められた。集計例においても GOT・GPT 上昇、好酸球増多が主なものであり、頻度的には各々 3.0%、2.5% と多いが、BUN、creatinine に対する影響は MK-0787 の動物実験において腎障害が、CER よりは軽度であるが認められているとの報告もあり注目されたが、多いものではないようである。MK-0791 を併用したための腎障害軽減への効果があったともいえよう。

実際、我々の検討した症例の数か月後の肝・腎機能検査値について検討しうる限りしらべてみたが、一例もこれらの値に影響のみられた例はなかった。

広い抗菌力を有する本剤は、本剤の特長を活かして十分症例を選択して用いれば今後さらに有用な抗生剤となり得るであろう。

本論文の要旨は、MK-0787/MK-0791 研究会 (東京)、および第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会 (岡山)、新薬シンポジウムにおいて発表した。

#### 文 献

- 1) MK-0787/MK-0791 概要
- 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
- 3) KAHAN, J. S., et al.: Thienamycin, a new  $\beta$ -lactam antibiotic. I. discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiot.* 32: 1~12, 1979
- 4) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELÖF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (suppl. D): 1~35, 1983
- 5) KESADO, T.; T. HASHIZUME & Y. ASAH: Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicrob.*

- Agents Chemother. 17 : 912~917, 1980
- 6) ACAR, J. F.; F. W. GOLDSTEIN, M. D. KITZIS & L. GUTMANN: Activity of imipenem on aerobic bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 12 (suppl. D) : 37~45, 1983
- 7) MICHAEL, P. R.; R. H. ALFORD & Z. A. MCGEE: Superior activity of *N*-formimidoyl thienamycin against gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Anti-microb. Agents Chemother. 20 : 702~704, 1981
- 8) MUYTJENS, H. L. & J. R. REPE: Comparative activities of 13  $\beta$ -lactam antibiotics. Anti-microb. Agents Chemother. 21 : 925~934, 1982
- 9) TALLY, F. P. & N. V. JACOBUS: Susceptibility of anaerobic bacteria to imipenem. J. Antimicrob. Chemother. 12 (suppl. D) : 47~51, 1983

## CLINICAL STUDIES OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN INFECTIONS IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, SHIGEKI MOTOMURA, TAMOTSU KANEKO  
HISAKO SUZUKI, HIROSHI HARANO and TAKAO OKUBO  
The First Department of Internal Medicine, Yokohama  
City University, School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA  
Department of Microbiology, Central Laboratory,  
Yokohama City University, School of Medicine

Antibacterial activity against clinical isolates and usefulness in the treatment of infections in the field of internal medicine of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) were investigated.

1) The antibacterial activity of MK-0787 against *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* was prominent. Its antibacterial activity was similar or superior to that of CAZ, CMX and Aztreonam.

2) MK-0787/MK-0791 was administered to a total of 18 patients; 14 with respiratory infections, 3 with sepsis and 1 with a urinary tract infection. Clinical efficacy was evaluated as excellent in 3, good in 8, fair in 2, poor in 4 and unknown in 1. Eleven of 17 patients were evaluated as excellent or good with efficacy rating of 64.7%.

3) Causative organisms were isolated from 10 patients. Organisms were eliminated in 6, decreased in 1 and unchanged in 3. Thus, the rate of bacterial eradication was 60%.

4) In 11 patients treated with a dose of 1 g/1 g or more the efficacy rate was 81.8%; this was much better than in the group that received less than 1 g/1 g, 6 patients with a rate of 33.3%.

According to the severity, a daily dose of 1 g/1 g or more appears to be needed.

5) Ten out of 14 patients (71.4%) who had received other drugs and were judged to have had no response were evaluated as good.

6) No side effects were observed.

7) Abnormal laboratory findings were observed in 3 patients.

In 2 patients, S-GOT, S-GPT and Al-P or S-GOT, S-GPT and LDH were elevated. Another patient had eosinophilia.

8) If MK-0787/MK-0791 were used after selecting the patient suitable for its characteristic, it would be a more useful antibiotic.