

高齢者における Imipenem/Cilastatin sodium(MK-0787/MK-0791) の臨床的検討

鈴木幹三・山本和英・岸本明比古・山本俊幸

名古屋市厚生院内科

新しく開発されたカルバペネム系抗生剤 imipenem/cilastatin sodium(MK-0787/MK-0791) を高齢者における感染症 13 例に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。疾患の内訳は呼吸器感染症 12 例(肺炎 7 例, 気道感染症 5 例), 胆嚢炎 1 例である。その結果, 13 例中著効 1, 有効 5, やや有効 7, 無効 0, 有効率 46.2% であった。細菌学的効果では, *P. aeruginosa* 3 株中 1 株, *S. aureus* 2 株中 1 株, *E. cloacae* 1 株, *S. marcescens* 1 株は菌消失したが, *P. aeruginosa* 2 株, *S. aureus* 1 株, *P. mirabilis* 1 株は不変であり, *E. aerogenes* 1 株は *P. aeruginosa* に菌交代した。副作用は, 下痢 1 例, GOT および GPT 上昇 1 例, Al-P 上昇 1 例, BUN 上昇 1 例がみられたが, いずれも本剤投与中止後軽快した。基礎疾患を有した高齢者を対象として, 以上の臨床成績が得られ, MK-0787/MK-0791 の高齢者感染症患者に対する有用性が示唆された。

Imipenem (MK-0787) は米国メルク社において開発された新規のカルバペネム系抗生物質であり, cilastatin sodium (MK-0791) は選択的 renal dipeptidase 阻害剤である。両剤の 1:1 の配合剤である本剤は *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *B. fragilis* を含むグラム陽性, グラム陰性の広範囲の菌種に対し強い抗菌力を示すと同時に高い尿中回収率が得られ, 腎毒性が軽減するという特長を有する¹⁾。

今回, この MK-0787/MK-0791 を高齢者における感染症に使用し, その臨床効果および副作用を検討した。

I. 対象患者

対象患者は, 昭和 59 年 3 月から昭和 59 年 6 月までに当科に入院した 52 歳から 94 歳までの高齢者(平均 80 歳) 13 例(男 7 例, 女 6 例)である。疾患の内訳は呼吸器感染症 12 例(肺炎 7 例, 気道感染症 5 例), 胆嚢炎 1 例である。基礎疾患は全例に認められ, 脳血管障害後遺症, びまん性汎細気管支炎などがみられた(Table 1)。

II. 研究方法

MK-0787/MK-0791 の投与は皮内反応陰性を確かめたい行い, 1 回 0.5 g/0.5 g, 1 日 2 回, 生理食塩液 100 ml に溶解し 30 分で点滴静注した。投与日数は 6~20 日(平均 11.6 日), 投与総量は 6 g/6 g~20 g/20 g(平均 11.6 g/11.6 g)であった。本剤投与中は他の抗生物質の併用はしなかった。

治療効果判定は下記の基準に従った。

著効: 薬剤投与 3 日以内に明らかに解熱し 1 週以内に CRP を含めた炎症所見が消失したもの。

有効: 1 週以内に解熱したが, CRP を含めた炎症所見の改善が遅れたもの。

やや有効: 解熱傾向は認められるが, 1 週間後も完全に 37°C 以下にならず, CRP を含めた炎症所見の改善が少ないもの。

無効: 解熱傾向はなく, 薬剤投与を持続しても発熱その他の所見に何ら改善が得られなかったもの。

副作用に関しては, 発熱, 発疹などの臨床症状, 血液像, 血小板数, 肝・腎機能などを MK-0787/MK-0791 投与の前後で観察した。

III. 臨床成績

1. 呼吸器感染症

Table 1 に示すように, 肺炎 7 例のうち有効 3 例(症例 2, 4, 5), やや有効 4 例(症例 1, 3, 6, 7)で有効率 42.9% であった。下気道感染症 5 例では著効 1 例(症例 9), 有効 1 例(症例 10), やや有効 3 例(症例 8, 11, 12)で有効率 40% であった。

細菌学的効果では, *P. aeruginosa* 3 株中 1 株, *S. aureus* 2 株中 1 株, *E. cloacae* 1 株, *S. marcescens* 1 株は菌消失したが, *P. aeruginosa* 2 株, *S. aureus* 1 株, *P. mirabilis* 1 株は不変であり, *E. aerogenes* 1 株は *P. aeruginosa* に菌交代した。

以上, 呼吸器感染症 12 例における MK-0787/MK-0791 の治療成績は, 著効 1 例, 有効 4 例, やや有効 7 例, 無効なしで, 有効率 41.7% であった。

以下に有効例につき症例を呈示する。

症例 4 W. I. 75 歳, 女, 肺炎 (Fig. 1)。

脳血管障害後遺症のため寝たきりであったが, 昭和 59 年 5 月 6 日に 38.5°C の発熱, 喀痰が出現し, 5 月 8 日胸部 X 線で右 S₂ に陰影を認め (Fig. 2), 肺炎と診断し入院した。喀痰よりは起炎菌を決定できなかったが,

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

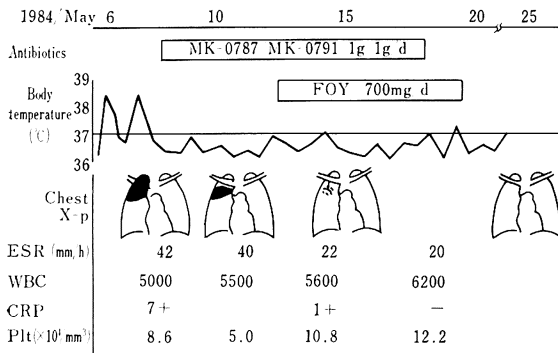
No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
1	K.O.	74	M	Pneumonia	CVD	<i>E. agglomerans</i> (+) Not examined	0.5/0.5×2	14	Fair	(-)
2	K.A.	52	M	Pneumonia	CVD	Normal flora Normal flora	0.5/0.5×2	7	Good	GOT 59 GPT 44
3	S.M.	81	F	Pneumonia	CVD	<i>P. aeruginosa</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##)	0.5/0.5×2	17	Fair	Diarrhea
4	W.I.	75	F	Pneumonia	CVD	Normal flora Not examined	0.5/0.5×2	10	Good	(-)
5	F.Y.	81	F	Pneumonia	Arteriosclerosis	Not examined Normal flora	0.5/0.5×2	7	Good	Al-P14.3
6	K.Y.	94	F	Pneumonia	CVD	Normal flora Normal flora	0.5/0.5×2	19	Fair	(-)
7	M.N.	86	F	Pneumonia	Uterus cancer Myeloma	<i>P. mirabilis</i> (+) <i>S. marcescens</i> (+) <i>P. mirabilis</i> (+)	0.5/0.5×2	10	Fair	(-)
8	T.K.	85	M	RTI	Arteriosclerosis	Normal flora Normal flora	0.5/0.5×2	9	Fair	(-)
9	T.I.	71	M	RTI	CVD	<i>S. aureus</i> (+) <i>E. cloacae</i> (+) (-)	0.5/0.5×2	10	Excellent	(-)
10	Z.I.	79	M	RTI	DPB	<i>E. aerogenes</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+)	0.5/0.5×2	14	Good	(-)
11	Z.I.	79	M	RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (##) (-)	0.5/0.5×2	6	Fair	(-)
12	Y.K.	92	F	RTI	CVD	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>S. aureus</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (##) <i>S. aureus</i> (##)	0.5/0.5×2	20	Fair	(-)
13	S.N.	85	M	Cholecystitis	Cholelithiasis CVD	Not examined Not examined	0.5/0.5×2	8	Good	BUN24.6

CVD: Cerebral vascular disease RTI: Respiratory tract infection

DPB: Diffuse panbronchiolitis

Causative organism: Before treatment
After treatment

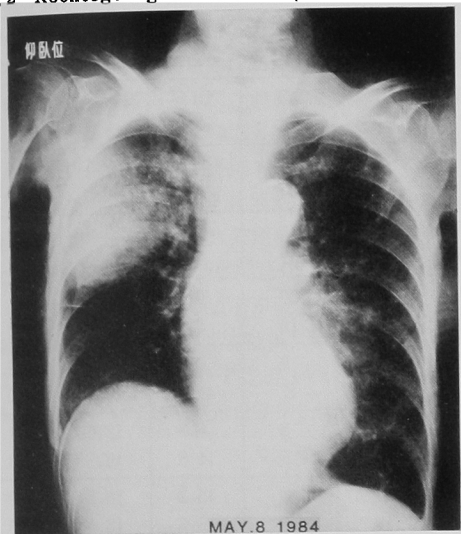
Fig. 1 W. I. 75 yrs. female Pneumonia. DIC



同日より MK-0787/MK-0791 0.5g/0.5g 1日2回点滴静注を開始したところ、翌日には解熱、その後 DIC を併発し、FOY 700mg/日7日間使用したが、本剤の10日間の使用により胸部X線所見も改善し (Fig. 3)、有効と判定した。

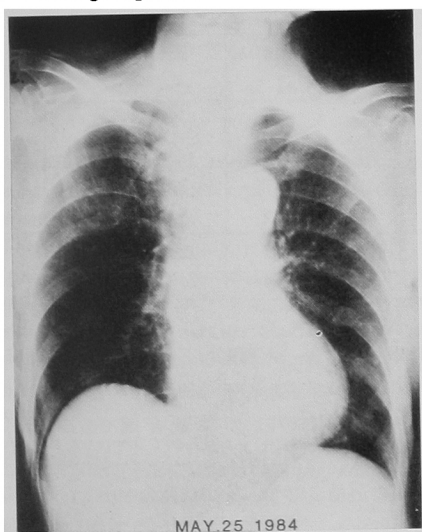
症例 9 T. I. 71 歳, 男, 下気道感染症 (Fig. 4)。脳血管障害後遺症で寝たきりであったところ、昭和 59 年 3 月 26 日けいれん発作が出現、その後咳、喀痰、発熱が持続し、CTX、PIPC を使用したが軽快せず、喀痰より *S. aureus*、*E. cloacae* が検出され、4 月 13 日より MK-0787/MK-0791 0.5g/0.5g 1日2回点滴静注したところ、翌日には解熱、本剤 10 日間の使用によ

Fig. 2 Roentgenogram of case 4(Before treatment)



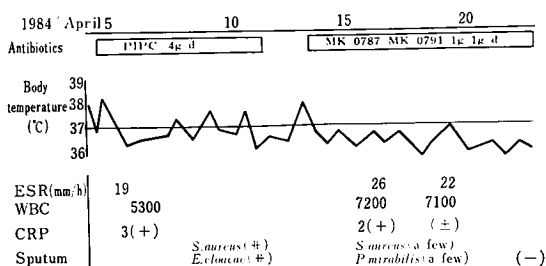
Chest X-ray taken on May 8 shows infiltrative shadows in the right upper lung.

Fig. 3 Roentgenogram of case 4(After treatment)



Chest X-ray taken on May 25 shows a clearing of the shadows.

Fig. 4 T. I. 71 yrs. male RTI



り臨床症状は改善し、両菌とも消失し、CTX, PIPC が無効であったことも考慮し著効と判定した。

2. 胆嚢炎

症例 13 は、基礎疾患として脳血管障害後遺症と胆石を有しており、昭和 59 年 4 月 6 日より心窩部痛、食欲不振、4 月 10 日肝機能異常が出現し入院した。心窩部に筋性防禦を認め胆嚢炎と診断し、MK-0787/MK-0791 0.5g/0.5g 1 日 2 回点滴静注を開始、本剤 8 日間使用により、臨床症状は改善し、肝機能異常も改善傾向がみられ、有効と判定した。

以上、高齢者における感染症 13 例における MK-0787/MK-0791 の治療成績は、著効 1 例、有効 5 例、やや有効 7 例、無効 0 例、有効率 46.2% であった (Table 2)。

3. 副作用

臨床症状では、症例 3 で本剤 0.5g/0.5g, 1 日 2 回 7 日間投与後に下痢がみられ、本剤は継続投与されたが軽快した。生化学および血液検査では、症例 2 で本剤投与中止後 7 日目に GOT, GPT の軽度上昇が、症例 5 で本剤投与中止後 4 日目に Al-P の軽度上昇が、症例 13 で本剤投与中止後 2 日目に BUN の軽度上昇がみられたが、いずれも無処置で軽快した (Table 3)。

IV. 考 按

1955 年セファロスポリン C が発見されて以来種々のセファロスポリン系抗生物質が開発され、今日第三世代のセファロスポリン系抗生物質が広く臨床に使用されて

Table 2 Overall clinical efficacy of MK-0787, MK-0791

Clinical effect / Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia		3	4		7
RTI	1	1	3		5
Cholecystitis		1			1
Total	1	5	7	0	13

Efficacy 6/13 (46.2%)

Table 3 Laboratory findings before and after MK-0787/MK-0791 therapy

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	Eosino. (%)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	K.O.	B	413	12.7	11,600	3	25.3	27	19	10.5	21.5	1.2
		A	393	11.6	13,800	0	35.7					
2	K.A.	B	312	11.0	9,800	0	8.5	48	39	8.1	9.5	1.0
		A	315	11.4	5,000	1	18.1	59	44	5.8	9.0	1.0
3	S.M.	B	248	7.7	8,200	1	37.7	36	19	8.8	22.6	
		A	267	8.3	7,100		37.0	32	17	7.1	13.9	
4	W.I.	B	387	12.5	2,600	0	8.6	46	30	6.6	46.6	
		A	352	11.0	6,200	7	12.2	27	15	8.7	9.7	1.0
5	F.Y.	B	377	12.3	8,900	4	17.4	23	9	7.9	15.7	0.9
		A	341	11.0	5,500	1	30.3	26	17	14.3	12.9	1.0
6	K.Y.	B	359	11.0	9,100	7	26.5	21	8	8.2	12.6	1.1
		A	359	10.9	6,000	8	28.5	14	5	11.5	16.1	1.3
7	M.N.	B	258	7.5	31,000	0	28.7	14	6	15.3	18.2	1.0
		A	274	7.8	29,000	0	29.5	18	6	15.5	18.4	1.0
8	T.K.	B	320	10.4	5,600	9	18.5	22	8	7.6	13.5	1.2
		A	331	10.7	6,000	7	20.8	16	6	7.5	13.5	1.2
9	T.I.	B	409	14.5	5,300	5	30.5	24	30	8.5	10.8	0.9
		A	433	14.8	7,100	4	20.8	19	19	7.0	8.0	
10	Z.I.	B	421	13.2	4,600	2	8.2	20	14	8.6	13.0	1.2
		A	444	14.1	6,000	3	11.0					
11	Z.I.	B	407	12.9	6,600	6	13.0					
		A	455	14.3	6,700	2	11.0					
12	Y.K.	B	372	10.0	7,000	0	13.2	22	17	7.5	4.8	
		A	365	10.1	8,900	3	29.1	21	9	8.0	10.7	0.7
13	S.N.	B	343	11.2	6,800	8	13.5	154	162	22.5	17.4	
		A	288	9.6	5,600	6	18.0	91	64	24.7	24.6	1.6

B: Before, A: After

いる。

しかし、グラム陰性桿菌、特に緑膿菌に対する抗菌力は不十分とされ、 β -ラクタマーゼによる加水分解に対する安定性にもまだ問題が残されている。一方、アミノ配糖体抗生物質はグラム陰性菌、特に緑膿菌に対し高度の抗菌力を示すが、聴覚毒性および腎毒性に問題があり、腎機能の低下がみられる高齢者には第一選択剤とはなり得ない。

この間、感染症の起炎菌には変貌がみられ、グラム陽性球菌の減少とグラム陰性桿菌の増加、とくに *Serratia* とブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の増加、耐性菌の増加がみられてきたが²⁾、1980年代に至り、第三世代セフェム剤の導入に関連すると考えられるが、*S. aureus*、*S. faecalis* などグラム陽性球菌が再び増加する傾向がみられ、一つの問題点となっている。

肺炎の起炎菌は、今日においても肺炎球菌が最も頻度が高く³⁾、また、高齢者の院内感染末期肺炎においては

肺炎桿菌、緑膿菌、大腸菌などが重要と考えられる⁴⁾。

カルバペネム系抗生物質 MK-0787 と renal dipeptidase 阻害剤 MK-0791 の等量合剤である MK-0787/MK-0791 は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌の広範囲の菌種に対し、強い抗菌力を示し、 β -ラクタマーゼに対しきわめて安定である。特に *P. aeruginosa* に対しては CFS および CPZ より強く、GM-CFS 耐性 *P. aeruginosa* にも強い抗菌力を示す。また、セフェム耐性 *S. aureus*、セフェム無効の *S. faecalis* にも強い抗菌力を示す。ただし、*P. maltophilia* に対する抗菌力は弱い¹⁾。

今回、私どもが対象とした高齢者 13 例は、全例が脳血管障害後遺症をはじめ種々の基礎疾患を有し、ほとんどが寝たきりの状態であり、compromised host と考えられ、重症度は中等症ないし重症であった。このような背景において、全体で有効率 46.2% の成績が得られ、また全例がやや有効以上であった点は注目すべき結果で

あり、本剤の極めて広範囲かつ強力な抗菌力を反映しているものと考えられる。細菌学的効果からみれば、6例中2例(33.3%)が除菌され、必ずしも良好な成績とはいえない。この理由として、個々の症例についてみれば、症例3は他剤無効で、胸部X線所見で器質化傾向がみられた肺炎例であり、症例7は基礎疾患として子宮癌、骨髄腫を有し、症例10は難治性気道感染症であるびまん性汎細気管支炎の臨床病期Ⅲ期で呼吸不全の状態であり、症例12は気管切開施行例であったことなど、患者側の要因が大きいことが推察された。

副作用は、下痢1例、検査値異常については、GOTおよびGPT上昇1例、Al-P上昇1例、BUN上昇1例がみられたが、いずれも本剤投与中止後軽快しており、

重篤な副作用および検査値異常は認められていない。

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
- 2) 鈴木幹三, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田紘一郎, 岡野 弘, 谷本普一, 松岡ひろ子: 虎の門病院における10年間の痰中細菌の推移。感染症学雑誌 55: 795, 1981
- 3) 谷本普一, 蝶名林直彦, 鈴木幹三, 中田紘一郎, 岡野 弘: 肺炎。内科 47: 191, 1981
- 4) 鈴木幹三, 岸本明比古, 山本俊幸, 他: 剖検肺より分離された細菌叢と末期の肺炎に関する研究。日本胸部疾患学会雑誌 22: 570, 1984

CLINICAL EVALUATION OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN ELDERLY PATIENTS

KANZO SUZUKI, KAZUHIDE YAMAMOTO, AKIHIKO KISHIMOTO and TOSHIYUKI YAMAMOTO
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

A newly developed carbapenem antibiotic, imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), was administered to 13 elderly patients with infectious diseases and its clinical efficacy and tolerance were evaluated.

There were 12 patients with respiratory tract infections (7 with pneumonia and 5 with bronchial infections) and one patient with cholecystitis. The efficacy rating was "excellent" in 1 patient, "good" in 5, and "fair" in 7, and the overall efficacy rate was 46.2%. With regard to bacteriological effect, one of three strains of *P. aeruginosa*, one of two strains of *S. aureus*, and one strain each of *E. cloacae* and *S. marcescens* were eradicated; however, 2 strains of *P. aeruginosa*, and 1 strain each of *S. aureus* and *P. mirabilis* persisted. Furthermore, one strain of *E. aerogenes* was replaced by *P. aeruginosa*.

As for adverse reactions, one case each of diarrhea, elevation of S-GOT/S-GPT, elevation of Al-P and elevation of BUN were observed. However, all patients recovered after discontinuation of the drug.

On the basis of these results in elderly patients with underlying diseases, it is suggested that MK-0787/MK-0791 will be a useful drug for use in elderly patients with infections.