

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

## の呼吸器感染症における使用経験

泉 三郎・山下直宏・丸山宗治・鈴木英彦・矢野三郎

富山医科薬科大学医学部第一内科

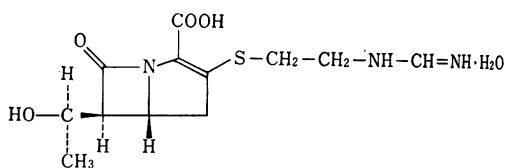
Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を 10 例の呼吸器感染症について投与し、その臨床効果を検討した。その内訳は、慢性気管支炎 2 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、気管支拡張症 1 例、気管支胸腔瘻を合併した膿胸 1 例、気管支肺炎 1 例、肺炎 1 例、慢性気管支炎と肺炎の合併 1 例、SLE の間質性肺炎から蜂窩状肺を呈した症例 1 例の合計 10 例である。結果は、著効 4 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。副作用としては、血清 AI-P 値の上昇と、口渇が各々 1 例ずつにみられた。以上の結果から、MK-0787/MK-0791 は、呼吸器感染症において極めて有効な抗生剤と考えられる。

Imipenem (MK-0787) (Fig. 1) は、1976 年米国メルク社研究所において、*Streptomyces cattleya* の培養濾液から単離されたカルバペネム系抗生物質、thienamycin から開発合成された物質である。MK-0787 は、thienamycin が *P. aeruginosa* を含む広範囲の菌種に対し強い抗菌力を示し、かつそれ自体強い  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害活性を有する優れた抗生物質であったものの、溶液状態での安定性に欠けるという問題点を持っているので、その安定性をより高め、また、より抗菌力の優れたという形で開発された。しかし、MK-0787 には、腎尿管上皮の管腔表面に存在する renal dipeptidase によって代謝を受け、必ずしも良好な尿中回収率が得られないという欠点があった。そのために renal dipeptidase に対して選択的阻害作用を有する cilastatin sodium (MK-0791) (Fig. 2) が開発され、MK-0787 と併用することによって、MK-0787 の尿中回収率が改善し、なおかつ、MK-0787 の腎毒性も軽減することがわかった。このようなユニークな特徴を持つ、MK-0787/MK-0791 の合剤を、呼吸器感染症に投与し、その治療効果を検討する機会を得たので、その結果を報告する。

## I. 対象ならびに方法

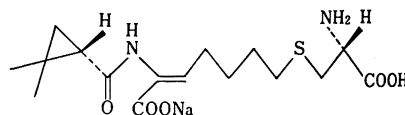
富山医科薬科大学第一内科に入院した患者 10 症例を対象とした。年齢は、32 歳から 71 歳で、男性 6 例、女性 4 例であった。疾患別の内訳としては、慢性気管支炎 2 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、気管支拡張症 1 例、気管支胸腔瘻を合併した膿胸 1 例、気管支肺炎 1 例、肺炎 1 例、慢性気管支炎と肺炎の合併 1 例、SLE の間質性肺炎から蜂窩状肺を呈した症例 1 例の合計 10 例である。

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787

Molecular formula:  $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ 

Molecular weight: 317.36

Fig. 2 Chemical structure of MK-0791

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

Molecular weight: 380.43

## II. 投与方法および効果判定

投与方法は、全症例とも 500 mg/500 mg のものを、生理食塩液 100 ml で溶解し、約 30 分かけて朝と夜の 2 回点滴静注した。投与日数は最短で 4 日 (総量 3.5g/3.5g)、最長は 18 日 (総量 18g/18g)、総投与量の平均は 11.35g/11.35g であった。

臨床効果の判定は、胸部レントゲン像、臨床検査所見、特に白血球数、血沈値、CRP 値、その他熱型および起炎菌の推移を観察し、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の 4 段階に判定した。

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

Case No.	Age Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	Dose Duration	Clinical effect	Side effect
1	71 M	Chronic bronchitis		0.5/0.5g×2 DI 11days	Excellent	None
2	53 F	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	0.5/0.5g×2 DI 13days	Good	None
3	32 M	D. P. B.	<i>S. sanguis</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.5/0.5g×2 DI 10days	Good	None
4	55 F	D. P. B.		0.5/0.5g×2 DI 11days	Good	Thirst
5	53 M	Bronchiectasis	<i>S. mitis</i> <i>S. sanguis</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.5/0.5g×2 DI 8days	Excellent	None
6	67 M	Empyema Broncho-pleural fistula		0.5/0.5g×2 DI 18days	Good	None
7	59 F	Bronchopneumonia	<i>Streptococcus</i> sp.	0.5/0.5g×2 DI 12days	Excellent	AI-P ↑
8	52 M	Pneumonia	<i>S. salivarius</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	0.5/0.5g×2 DI 16Days	Fair	None
9	66 M	Pneumonia Chronic bronchitis		0.5/0.5g×2 DI 4days	Poor	None
10	38 F	Pulmonary fibrosis (SLE)		0.5/0.5g×2 DI 14days	Excellent	None

D. P. B. : Diffuse panbronchiolitis

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

Case No.	GOT (u.)		GPT (u.)		AI-P (u.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		WBC		CRP	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	8	19	4	11	7.4	7.8	19		1.0		16,100	3,800	6+	—
2	11	20	7	18	6.6	5.2	19	20	0.8	0.8	9,800	5,400	2+	—
3	11	9	8	6	5.9	5.5		31		2.0	14,500	5,700	7+	1+
4	15		10		8.2		12		0.7		4,600	7,500	±	±
5	13	12	7	5	7.3	6.4	18	12	1.1	0.8	8,800	6,600	1+	±
6	8	18	4	25	6.1	5.7	14	11	0.8	0.7	11,300	4,900	10+	5+
7	10	11	5	7	8.1	14.0	14	13	0.7	0.7	15,600	6,900	8+	—
8	11	17	7	6	10.2	10.4	26	18	2.3	2.0	7,500	7,600	5+	1+
9	16	18	7	5	5.4	3.6	23	15	1.0	0.9	6,900	5,800	±	±
10	11	6	5	3	9.3	6.2					8,900	7,600	1+	±

B : Before A : After

副作用としては、55歳の女性のびまん性汎細気管支炎の症例は口渇を、また59歳の女性の気管支肺炎の症例に軽度のAI-P値の上昇を認めたが、他には全く認められなかった。投与前後に施行した臨床検査項目として

は、次の通りである。一般血液（赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画）、血沈値、肝機能（GOT、GPT、AI-P、 $\gamma$ -GTP、LDH、ビリルビン）、腎機能（BUN、クレアチニン）、尿（蛋白、糖、ウロビ

リノーゲン、沈渣)、血清電解質 (Na, K, Cl), CRP, 血液ガス。主なる臨床検査データの前後の値を、表2に示した。

### III. 成績

Table 1 に示したように、呼吸器疾患 10 例に MK-0787/MK-0791 を使用した。副作用としては、1 例に口渇 (Case 4)、また、1 例に軽度の Al-P 値の上昇を (Case 7) 認めた。しかし、これらは治療継続に対しては、何らさまたげになるものではなかった。

臨床効果としては、著効 4 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。

以下各疾患グループごとに、その効果について述べてみたい。

難治呼吸器感染症の代表である、びまん性汎細気管支炎は 2 例経験した。32 歳男性の症例は、腎移植を受けて 5 年を経過したもので、すでに ABPC 等々、経口の抗生剤を多種多量に服用しており、*P. aeruginosa* が痰培養で認められていた。また、もう 1 例の 55 歳の女性の症例では、痰培養をくり返すも、今回の使用中には有意の菌が培養されなかった。しかし、平常は、*H. influenzae* を認めていた。この 2 症例に対しては、本剤は両者ともに有効であった。使用後は、すみやかに痰量の減少、咳回数の減少をみている。しかし以下に述べる慢性気管支炎や気管支拡張症に比べれば、改善の度合は、やはりおとるといえる。

慢性気管支炎は 2 例、気管支拡張症は 1 例を経験した。これら 3 例は咳、膿性痰はびまん性汎細気管支炎と同様に認めるものの、閉塞性換気障害の度合においては、びまん性汎細気管支炎に比すれば、軽症であった。これら 3 症例では身体所見、および臨床データは、びまん性汎細気管支炎に比すれば、より早期にその改善をみた。

59 歳の女性の気管支肺炎では、咳、痰、臨床検査データ、胸部 X 線所見ともに、その回復度は速やかであった。

特筆すべきは、基礎病変として SLE をもち、その肺病変として間質性肺炎から、蜂窩状肺を呈した症例である。この症例では、日常あまり有意な菌が痰から検出されることはなく、ときに *S. aureus* や *K. pneumoniae* などが培養されていた。SLE 治療のために、感染に対し不利益とはわかっていても、常にプレドニゾン 10 mg 前後が必要であった。この患者に対してはすでに、TIPC, MINO, TOB, AMK, GM, CMZ, CTM, LMOX, CZX, CMX など代表的抗生剤を投与しても、1 日量 120 ml 程度の膿性痰の量には何ら変化を与えることがなかった。しかし、本剤投与後の痰量の減少は劇的であ

り、1 週間後には 1 日量 20 ml 程度となり、著しい自覚症状 (呼吸困難感、咳の回数など) の改善をみた。患者自身が本剤の名称を知りたがったほどである。しかし、当然のことながら 2 週間以上たつと、痰量はまた、元に復していった。

67 歳男性の、古い結核病巣から気管支胸腔瘻を発症し膿胸を呈した症例では、その胸水は悪臭が強く、嫌気性菌が起炎菌として考えられた。ドレーンの留置とともに、本剤を投与したところ、解熱は速やかであり、白血球数、血沈値、CRP 値の改善も著しかった。本例は、菌は同定できなかった。

52 歳男性の肺炎の症例では、病巣の左下葉が炎症のくりかえしのため、すでにその容積が減少してしまっており、その効果は、やや有効にとどまった。

無効とした 1 例は、66 歳男性で、マルファン症候群による大動脈弁閉鎖不全から重篤な左心不全をきたしていた。これに加えて長期の喫煙歴があり、重症の慢性気管支炎を呈しており、さらに肺炎を併発していた。この症例では、重篤な全身状態にすでにあったためか、本剤を投与しても何ら症状の改善は認めなかった。

### IV. 考 按

今回我々は、慢性閉塞性肺疾患を主とする呼吸器系感染症 10 例に、MK-0787/MK-0791 を投与し、その効果を検討する機会を得た。慢性閉塞性肺疾患の中でも、特別に難治とされるびまん性汎細気管支炎は、緑膿菌の菌交代症をきたすことで知られている<sup>1)</sup>。我々の経験した 2 例のうち 1 例はすでに緑膿菌が認められていたが、これら 2 例に対しても有効という結果を得た。アミノグリコシド系薬剤とともに併用することになれば、更に一層の効果も期待できると考えられる。また、我々は、SLE を基礎疾患とした蜂窩状肺を呈しているいわゆる compromised host の症例において市販の各種抗生剤ではまったく無効であったにもかかわらず、劇的な膿性痰の減少をみ、最強の抗生剤という印象を MK-0787/MK-0791 にいただくにいたった。今後の抗生剤の前に私たちはだかるものは、compromised host における opportunistic infection であろう<sup>2)</sup>。本剤はこれらを含めて、呼吸器感染症に対して極めて有望な抗生剤と考えられる。副作用は、特記すべきものには遭遇しなかった。極めて安全性の高い薬剤と考えられる。

### 文 献

- 1) HOMMA, H.; A. YAMANAKA & S. KIRA: Diffuse panbronchiolitis. Chest 83: 63~69, 1983
- 2) 小林宏行ほか, Opportunistic infection 呼吸 4: 122~136, 1985

## CLINICAL STUDIES OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

SABURO IZUMI, NAOHIRO YAMASHITA, MUNEHARU MARUYAMA

HIDEHIKO SUZUKI and SABURO YANO

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
Toyama Medical and Pharmaceutical University

Clinical studies of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a newly developed antibiotic, have been conducted in 10 hospitalized patients. These patients suffered from respiratory infections (2 with chronic bronchitis, 2 with diffuse panbronchiolitis, 1 with bronchiectasis, 1 with bronchopulmonary fistula, 1 with bronchopneumonia, 1 with pneumonia, 1 with chronic bronchitis complicated by pneumonia and 1 with honeycomb lung resulting from SLE with interstitial pneumonia).

The clinical effectiveness was excellent in 4, good in 4, fair in one and poor in one.

Elevation of Al-P was noted in one patient and in one patient, thirst noticed.

Based on these results, MK-0787/MK-0791 was evaluated to be a useful antibiotic in respiratory infections.