

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

大山 馨・鈴木国功・清水隆作
富山県立中央病院内科

Thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体である MK-0787 (imipenem) とその腎毒性を防禦するための MK-0791 (cilastatin sodium) を 1:1 に配合した MK-0787/MK-0791 について臨床的検討を行なった。

1. 抗菌力：臨床分離の *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Proteus* sp., *P. aeruginosa* について MK-0787 の MIC を測定し, CTX, CPZ, および GM のそれと比較した。その結果 MK-0787 はいずれの菌にも強い抗菌活性を示したが、とくに *S. aureus*, *P. aeruginosa* に対しては 4 剤中最も優れた抗菌力がみられた。

2. 臨床成績：16 例の呼吸器感染症と 1 例の尿路感染症に MK-0787/MK-0791 を投与したが、呼吸器感染症では 16 例中著効 2, 有効 12, やや有効 1, 無効 1 で、全体の有効率は 16 例中 14 例 (87.5%) であった。

副作用としては特に認められるものはなかったが 1 例に検査値異常として好酸球増多をみとめたが薬剤投与終了後 1 週間で正常にもどっていた。

Imipenem (MK-0787) は *Streptomyces cattleya* より得られた thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体でメルク社により開発された。このものは細菌の β -ラクタマーゼに対して安定であるが、体内においては主として腎で dehydropeptidase-I により水解不活化される。一方、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 cilastatin sodium (MK-0791) が開発された。

MK-0787/MK-0791 は各々を 1:1 に配合したもので、この比率では MK-0787 の尿中回収量が最も高く、その上動物実験においてみられた腎毒性を防禦することが明らかになった。

今回我々は MK-0787/MK-0791 を臨床的に検討する機会を得たので、MK-0787 の臨床分離株に対する抗菌力とともにその臨床効果について報告する。

I. 抗 菌 力

1. 実験材料および方法

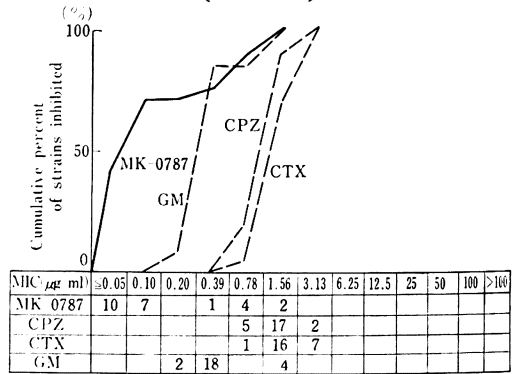
1) 供試菌株

被検菌としては臨床材料から分離した下記菌株を使用した。すなわち *S. aureus* 24 株, *S. faecalis* 12 株, *E. coli* 20 株, *K. pneumoniae* 21 株, *E. cloacae* 16 株, *S. marcescens* 6 株, *Proteus* sp. 38 株, *P. aeruginosa* 24 株の計 161 株である。

2) MIC の測定法

日本化学療法学会標準法¹⁾ に準じて寒天平板希釈法により MIC の測定を行なった。培地は Heart infusion agar 培地を用い、被検薬剤は MK-0787, CPZ, CTX, GM の 4 剤で、おのおの 100 μ g/ml からの 2 倍希釈とし

Fig. 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to MK-0787 (24 strains)



て濃度調整を行なって寒天平板とした。

接種菌液は 10⁶ cells/ml に調整し 1 白金の画線塗抹により菌接種し、37°C 18 時間培養後に判定を行なった。

2. 実験成績

1) グラム陽性菌

a. *S. aureus* 24 株に対する MK-0787 の MIC は 17 株が 0.10 μ g/ml 以下に分布し、他の 7 株は 0.39~1.56 μ g/ml に分布し、被検 4 剤中最も優れた抗菌力を示した (Fig. 1)。

b. *S. faecalis* 12 株では MK-0787 の MIC は 0.78~3.13 μ g/ml に分布し、CPZ, CTX より優れていた (Fig. 2)。

2) グラム陰性桿菌

a. *E. coli* 20 株での MK-0787 の MIC は 0.10~

Fig. 2 Susceptibility of *Streptococcus faecalis* to MK-0787 (12 strains)

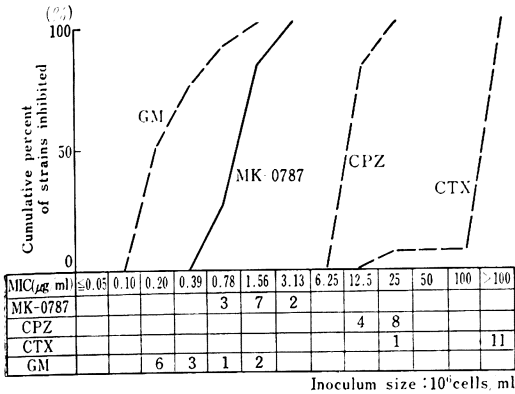


Fig. 5 Susceptibility of *Enterobacter cloacae* to MK-0787 (16 strains)

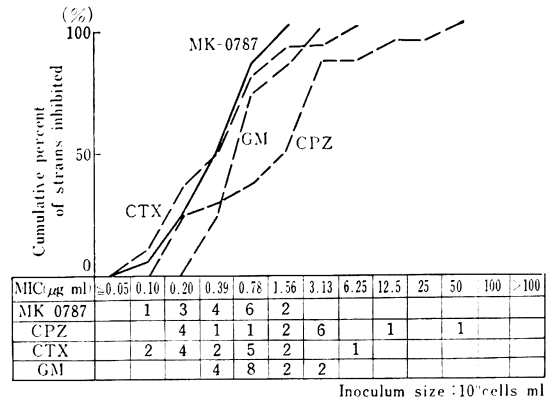


Fig. 3 Susceptibility of *Escherichia coli* to MK-0787 (20 strains)

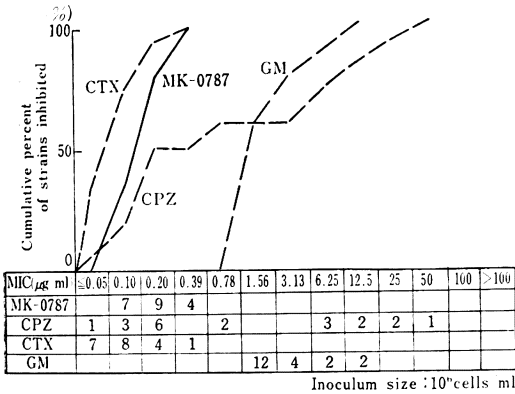


Fig. 6 Susceptibility of *Serratia marcescens* to MK-0787 (6 strains)

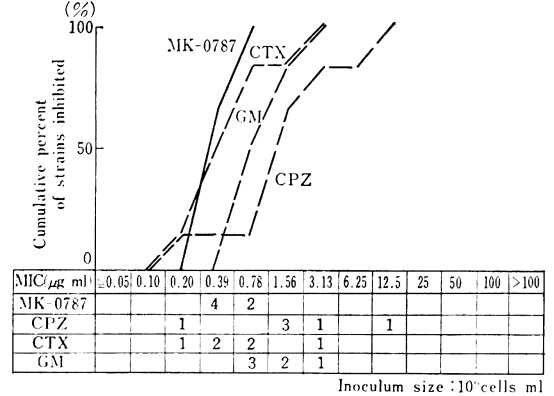


Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to MK-0787 (21 strains)

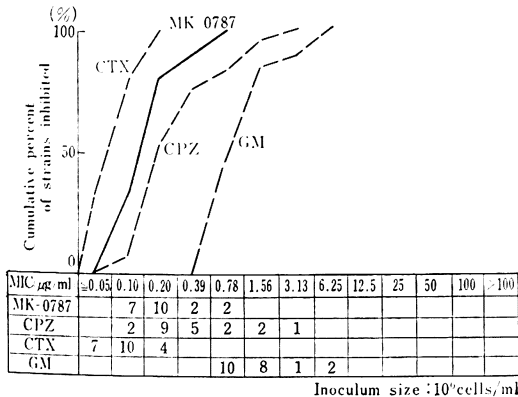
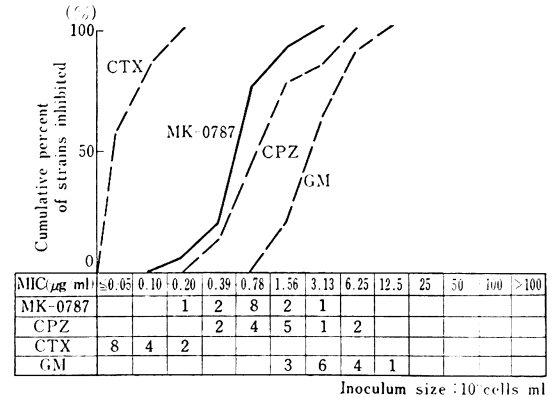


Fig. 7 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to MK-0787 (14 strains)



0.39 μg/ml に分布したが、この成績は CTX には 1 段階劣ったが、CPZ, GM より数段階強い抗菌活性を示すものであった (Fig. 3)。

b. *K. pneumoniae* 21 株に対する本剤の MIC は 0.10~0.78 μg/ml に分布しそのピークは 0.20 μg/ml に認められた。この成績は CTX よりやや劣るが、CPZ,

GM より優れたものであった (Fig. 4)。

c. *E. cloacae* 16 株に対する MK-0787 の MIC は 0.10~1.56 μg/ml に分布したが、この成績は対比した CTX と同等かやや強く、CPZ, GM よりも強いものであった (Fig. 5)。

d. *S. marcescens* 6 株に対する本剤の MIC は 0.39~

Fig. 8 Susceptibility of *Proteus vulgaris* to MK-0787 (11 strains)

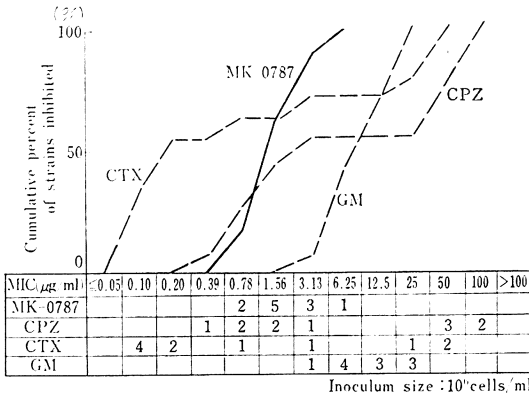


Fig. 9 Susceptibility of *Proteus morganii* to MK-0787 (13 strains)

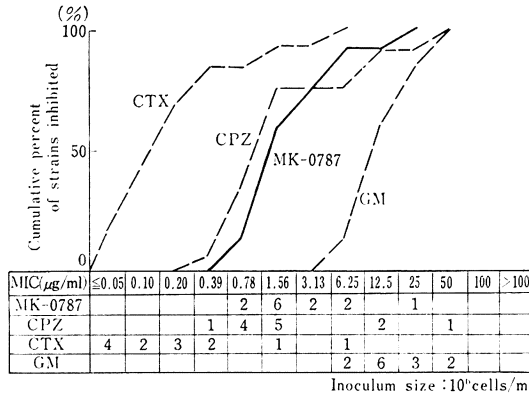
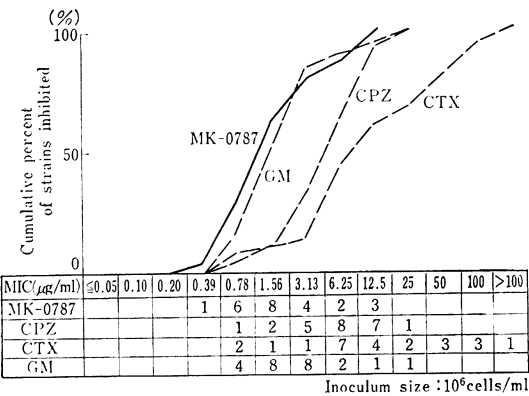


Fig. 10 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to MK-0787 (24 strains)



0.78 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に集まり、対比した CTX, CPZ, GM より優れた抗菌活性を示す成績であった (Fig. 6)。

e. *Proteus* sp. に対する抗菌力試験成績は *P. mirabilis* のものは Fig. 7 に、*P. vulgaris* のものは Fig. 8 に、*P. morganii* のものは Fig. 9 に示した。その結果を要約すれば *P. mirabilis* に対する MIC は、CTX が最も

低く、MK-0787 がこれに次ぎ、CPZ, GM と続いていた。*P. vulgaris* の MIC は本剤が最も低い成績を示していた。*P. morganii* に対しての本剤の MIC は CPZ とほぼ同等で、CTX よりやや劣り、GM より優れていた。

f. *P. aeruginosa* 24 株に対する MK-0787 の MIC は 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが、この成績は GM と同等かやや優るものであり、したがって本剤は被検 4 剤中もっとも強い抗菌活性を示した (Fig. 10)。

以上の成績から MK-0787 はグラム陽性、グラム陰性菌に広く作用する抗菌物質であり、とくに、*S. aureus*, *E. cloacae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* に対しては対比した CTX, CPZ, GM のいずれよりも強い抗菌活性を有することが認められた。

II. 臨床成績

1. 対象

当院へ入院した内科系感染症のうち呼吸器感染症 16 例、尿路感染症 1 例の計 17 例で、呼吸器感染症 16 例の内訳は慢性気管支炎の急性増悪 7 例、気管支拡張症 2 例、肺炎 5 例、肺化膿症 2 例で感染症の重症度からいえば、主に中等症以上の症例を対象とした。また尿路感染症の 1 例は急性腎盂腎炎であった。

対象者の性別では男 10 例、女 7 例で、年齢の分布は 20 歳から 78 歳におよんだ。

2. 投与方法および投与量

MK-0787/MK-0791 は 250 mg, 500 mg を各々同等で配合してあったので、MK-0787/MK-0791 0.25 g, 0.5 g として記載していくが、この表現でいえば MK-0787/MK-0791 の 1 回投与量は 0.25 g または 0.5 g で、1 日の投与回数 は 2 回とし添付溶解液 100 ml に溶解して 60 分あるいは 90 分で点滴静注した。投与期間は 5 日から 18 日におよび総投与量の最高は 18 g であった。

3. 効果判定

効果判定は前報³⁾の抗菌剤投与判定時に行なったものを基準とした。すなわちその詳細は次の通りである。

1) 呼吸器感染症

a) 著効 (Excellent)

起炎菌の明らかな場合は起炎菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの。

起炎菌不明のものでは臨床症状の急速な改善をみたものの。

b) 有効 (Good)

起炎菌の明らかなものでは起炎菌が消失し、臨床症状が改善するのに 1 週間以上を要したもの。

起炎菌不明の場合は臨床症状の改善に 1 週間以上を要したものの。

c) やや有効 (Fair)

Table 1. Clinical summary of 17 patients treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Name	Age and Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Premedication	Daily dose (g) and Duration (day)	Clinical isolates		Clinical	Effect		Side effect
						Before (MK-0787 MIC μ g/ml)	After		Bacteriological	Overall	
1	I. S.	67 F	Chronic bronchitis (RA and DM)	CPZ	0.5 \times 2, 7	<i>S. aureus</i> (0.025)	—	Good	Eradicated	Good	—
2	H. E.	66 M	Chronic bronchitis (Br. asthma)	—	0.25 \times 2, 5	<i>E. cloacae</i> (0.39)	—	Good	Eradicated	Good	—
3	A. K.	74 M	Chronic bronchitis (Chr. pansinusitis)	—	0.5 \times 2, 8	<i>H. influenzae</i> (0.78)	—	Good	Eradicated	Good	—
4	N. S.	61 M	Chronic bronchitis (L. fibrosis)	—	0.25 \times 2, 7	<i>K. oxyloca</i> (0.1)	—	Good	Eradicated	Good	—
5	Y. F.	71 F	Chronic bronchitis (DPB)	HAPA B	0.25 \times 2, 11 0.5 \times 2, 6	<i>S. aureus</i> (0.1)	<i>S. aureus</i>	Good	Reduced	Good	—
6	Y. S.	77 M	Chronic bronchitis (Chr. pansinusitis)	ABPC	0.5 \times 2, 9	Unknown	Normal flora	Good	Unknown	Good	—
7	I. S.	62 M	Chronic bronchitis (DM)	AMPH	0.5 \times 2, 8	<i>E. agglomerans</i> (0.1)	<i>S. epidermidis</i>	Poor	Replaced	Poor	—
8	A. H.	51 M	Bronchiectasis (DM)	MINO	0.5 \times 2, 8	<i>P. aeruginosa</i> (1.56)	—	Good	Eradicated	Good	—
9	T. M.	74 M	Bronchiectasis	CPZ	0.5 \times 2, 13	<i>H. influenzae</i>	—	Good	Eradicated	Good	—
10	O. T.	20 F	Pneumonia	ABPC	0.5 \times 2, 11	<i>S. pneumoniae</i>	—	Good	Eradicated	Good	—
11	I. F.	61 M	Pneumonia (P. emphysema)	CPZ	0.5 \times 2, 14	<i>S. pneumoniae</i> (<0.013) <i>H. influenzae</i> (0.39)	—	Good	Eradicated	Good	—
12	Y. S.	76 M	Pneumonia (Chr. pansinusitis)	—	0.25 \times 2, 8	<i>H. influenzae</i> (0.78)	—	Good	Eradicated	Good	Eosinophilia
13	A. M.	65 F	Pneumonia (CVA)	BAYo-9867	0.25 \times 2, 6	<i>S. aureus</i> (0.2)	—	Good	Eradicated	Good	—
14	A. M.	65 F	Pneumonia (CVA)	—	0.5 \times 2, 7	<i>S. aureus</i> (0.1) <i>P. aeruginosa</i> (3.13)	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	Reduced	Fair	—
15	W. M.	78 M	Lung abscess (Old tbc.)	—	0.5 \times 2, 15	<i>H. influenzae</i> (0.78)	—	Excellent	Eradicated	Excellent	—
16	S. F.	58 F	Lung abscess	MINO	0.5 \times 2, 18	<i>K. pneumoniae</i> (0.1)	—	Excellent	Eradicated	Excellent	—
17	S. M.	57 F	Acute pyelonephritis	—	0.25 \times 2, 7	<i>E. coli</i> (0.1)	—	Excellent	Eradicated	Excellent	—

RA: Rheumatoid arthritis DM: Diabetes mellitus DPB: Diffuse panbronchitis CVA: Cerebral vascular accident

Table 2 Clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 (RTI)

Disease	Effect			
	Excellent	Good	Fair	Poor
Chronic bronchitis		6		1
Bronchiectasis		2		
Pneumonia		4	1	
Lung abscess	2			
Total	14 (87.5%)		2 (12.5%)	

臨床症状の一部あるいは軽度の改善しかみられなかったもの。

d) 無効 (Poor)

臨床症状の不変あるいは悪化したもので、起炎菌の明らかなものではその消失、減少もみられなかったもの。

2) 尿路感染症

著効 (Excellent)

起炎菌の消失と臨床症状の急速な改善をみとめたもの。

4. 成績

治療対象者、MK-0787/MK-0791 の投与量、投与日数、病巣分離菌、治療効果および副作用については Table 1 に一括表示した。また総合効果のうち呼吸器感染症については Table 2 に総括した。

臨床効果のうち呼吸器感染症についてみると慢性気管支炎の急性増悪 7 例中 6 例は有効で、1 例は無効であった。無効の 1 例 (症例 7) は副腎皮質ホルモン由来の糖尿病を持ちながら副腎皮質ホルモンを離脱できず呼吸器感染を繰り返し、これまでに多くの抗菌性物質を使用したことのある重症例であって、今回の感染罹患時本剤を投与したが効なくその後の抗菌性物質の使用によっても症状の改善なく死亡に至った例である。

気管支拡張症の 2 例はいずれも有効であった。肺炎の 5 例に対しては 4 例有効、1 例やや有効の成績が得られたが、この症例 (症例 14) は脳血管障害後遺症として誤飲を繰り返したので充分の効果が得られなかったものと考えた。肺化膿症の 2 例はいずれも病巣分離菌は消失し、自覚症状の改善、胸部 X 線上の改善が顕著であったので著効とした。

以上より呼吸器感染症 16 例に対する MK-0787/MK-0791 の効果は著効 2、有効 12 例で有効以上の成績が得られたのは 14/16 (87.5%) であった。

また尿路感染症の 1 例は急性腎盂腎炎で、*E. coli* が起炎菌として分離されたが、本剤の投与により効果は著効と判定した。

5. 副作用

MK-0787/MK-0791 投与症例について一般状態、尿、血液一般検査、肝機能検査、腎機能検査、クームス反応などについて経過とともに観察した。それらの中から血液一般検査は Table 3 に、血液生化学的検査の一部およびクームス反応の成績は Table 4 にまとめた。その結果一般状態の上では異常をみとめなかったが臨床検査値上 1 例 (症例 12) に軽度の好酸球増多がみられた。しかしこの症例は本剤の投与終了後 1 週間では正常範囲にもどっていた。

III. 考 察

MK-0787²⁾ は *Streptomyces cattleya* より得られた thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体であり、新しい型の β -ラクタム系抗生物質といえる。本剤は細菌の持つ β -ラクタマーゼに対して安定であるが、体内においては特に腎において dehydropeptidase-I により急速に代謝され、壊されてしまう。また、大量投与を行なった場合ウサギとサルにおいては腎の障害がみられるが、その形態学的変化は CER の腎障害と同じで近位尿管上皮細胞の変性と壊死である²⁾。一方 MK-0791²⁾ は dehydropeptidase-I 阻害剤であるがこのものと MK-0787 とは尿管分泌の過程で競合的であり、両者を併用することにより、MK-0787 の持つ腎への変性と壊死の働きが軽減することが明らかになされた。

同時に MK-0791 の dehydropeptidase-I の阻害作用は生理的に重要な意味をもたないことが知られたため、MK-0787 と MK-0791 の配合が試みられ、その結果各々の配合比率が 1:1 の時に最も安全で有効な効果を期待されるとの実験成績から、MK-0787/MK-0791 が提供されたのである。

以上のことをふまえて我々の行なった臨床分離株に対する抗菌力測定試験と臨床投与試験成績を考えてみるに、

1) 抗菌力測定試験においては MK-0787 は *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Proteus* sp., *P. aeruginosa* に対して強い抗菌活性を示したが、特に *S. aureus*, *P. aeruginosa* に対して

Table 3 Laboratory findings (No.1)

Case No.	Peripheral blood						Hemogram													
	RBC(10^4 mm 3)		Hb. (g/dl)		Ht (%)		WBC(10^3 mm 3)		Platelet (10^4 mm 3)		Eosino. (%)		Baso. (%)		Neutro. (%)		Lymph. (%)		Mono. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	315	338	9.5	9.6	28.6	30.1	9.4	7.8	45.9	48.3	0	2	1	0	79	60	16	35	4	3
2	461	373	13.9	11.2	42.7	34.1	8.0	2.9	33.2	34.6	1	2	1	3	89	73	6	18	3	4
3	473	481	14.8	14.3	43.8	43.5	10.5	8.6	38.3	34.4	4	5	1	1	66	56	25	34	4	4
4	429	483	14.3	15.3	43.5	47.4	9.9	6.0	26.6	31.9	0	2	0	0	69	52	27	42	4	5
5	444	390	13.8	12.1	40.8	36.7	20.3	8.3	50.0	34.1	0	2	0	0	75	70	25	25	0	3
6	444	463	11.1	11.4	34.5	36.1	9.5	5.1	30.1	27.3	4	6	1	1	77	62	16	30	2	1
7	468	476	13.9	13.9	43.3	43.8	17.1	14.8	24.6	28.3	2	1	0	0	76	82	20	16	2	1
8	646	640	18.2	18.4	57.4	55.8	10.2	6.6	19.5	27.9	1	4	1	0	84	61	11	30	3	5
9	364	382	11.0	11.9	33.9	36.2	11.9	5.0	31.9	37.2	3	0	1	0	86	80	8	15	2	5
10	419	470	11.6	12.7	35.0	39.2	18.4	8.8	20.0	46.2	0	0	0	0	74	69	25	31	1	0
11	328	373	11.3	12.9	33.7	38.3	9.7	6.3	37.1	26.7	1	2	0	2	76	44	19	43	4	9
12	442	433	11.1	10.3	34.5	33.6	9.9	5.1	35.2	31.5	0	11	0	2	74	64	23	19	3	4
13	557	406	12.0	9.7	38.1	31.9	11.2	5.6	42.5	29.6	2	0	1	0	69	80	24	16	4	4
14	426	418	9.7	9.2	30.7	30.8	9.9	3.2	62.2	49.7	1	0	0	0	96	84	2	13	1	3
15	468	417	14.5	13.5	44.6	40.0	10.8	6.7	22.7	27.7	0	0	0	0	87	64	9	33	4	3
16	319	327	8.7	8.6	26.3	26.7	6.8	7.2	61.6	47.2	3	3	0	1	73	69	19	24	5	3
17	401	422	12.3	12.9	36.2	38.5	19.0	6.2	32.4	60.5	0	0	1	0	80	54	14	42	5	3

B: Before A: After

Table 4 Laboratory findings (No.2)

Case No.	Hepatic function						Renal function				Direct coomb's test	
	GOT(KU)		GPT(KU)		Al-P(KAU)		BUN(mg/dl)		Creatinine (mg/dl)			
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	16	11	5	7	5.6	5.9	20	18	0.6	0.7	—	—
2	18	28	7	26	5.5	7.2	41	19	1.4	1.0	—	—
3	11	13	7	11	4.9	6.0	17	18	0.9	1.0	—	—
4	42	47	21	24	6.5	6.1	14	15	0.9	0.5	—	—
5	14	9	10	8	5.8	6.4	21	22	0.6	0.4	—	—
6	17	21	13	14	6.7	7.7	18	21	0.7	0.8	—	—
7	13	14	14	15	5.7	6.5	15	14	0.5	0.5	—	—
8	504	53	618	48	9.3	7.9	17	14	0.7	0.7	—	—
9	26	24	21	35	9.5	9.2	20	20	0.8	0.6	—	—
10	23	18	11	29	6.5	5.1	4	10	0.9	0.4	—	—
11	21	24	18	12	2.9	4.4	20	14	0.9	0.9	—	—
12	23	8	5	11	8.1	7.1	15	13	0.8	0.8	—	—
13	16	14	8	6	4.6	4.1	11	7	0.5	0.8	—	—
14	10	10	6	5	6.7	8.8	10	16	0.1	0.3	—	—
15	52	37	36	25	13.4	14.8	16	18	1.1	0.9	—	—
16	20	14	14	12	16.4	10.5	20	22	1.3	1.1	—	—
17	29	10	45	10	19.8	10.5	28	12	1.1	0.8	—	—

B: Before A: After

は比較した CTX, CPZ, GM よりも優れていた。このことは最近耐性ブ菌が増加していることと、*P. aeruginosa* は我々が対応に苦慮している菌種の一つであることを考えると臨床治療の上に期待のもてる抗菌力であった。

2) 一方 MK-0787/MK-0791 の臨床効果についてみると、まず対象とした呼吸器感染症は主に中等症以上のものであり、半数をこえる症例が前投与抗菌薬剤の無効症例であったにもかかわらず16例中著効2、有効12、やや有効1、無効1で有効以上の成績は14例(87.5%)であった。また尿路感染の1例は急性腎盂腎炎であり、結果は著効と判定された。

以上の結果を要約すると臨床的に優れた成績を示したものと考える。

他方副作用についてみると発疹など一般症状の上での

異常を認めたものはなく、臨床検査値上も1例に好酸球増多をみとめたのみで、腎障害その他血清生化学的にも異常はみられなかった。以上抗菌力、臨床投与成績、副作用を併せ考えると本剤は非常に期待のもてる薬剤との印象がもたれた。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 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) 大山 馨, 鈴木国功, 清水隆作: Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1): 455~463, 1981

CLINICAL STUDY ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

KAORU OYAMA, KUNINORI SUZUKI and RYUSAKU SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

The authors report on the results of their clinical investigation of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791).

The antibacterial activity of MK-0787 was compared to those of cefotaxime (CTX), cefoperazone (CPZ) and gentamicin (GM) in a total of 161 clinically isolated strains of *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Proteus* sp., and *P. aeruginosa*. MK-0787 exhibited the strongest antibacterial activity against *S. aureus* and *P. aeruginosa* among CTX, CPZ and GM.

Clinical evaluation was carried out in 16 patients with respiratory tract infection (RTI) and 1 patient with urinary tract infection (UTI). Response was excellent in 2 and good in 12 cases out of 16 RTI and excellent in one case of UTI.

As a side effect, eosinophilia was observed in one case but this finding disappeared within one week following discontinuance of administration.