

## 呼吸器感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床検討

中西通泰\*・山本孝吉・櫻井信男・白川太郎・小笹晃太郎  
京都大学結核胸部疾患研究所内科1

池田宣昭

国立療養所南京都病院呼吸器科

岩崎博信・李英徹・片上信之・中井準  
神戸市立中央市民病院呼吸器科

辻野博之

大阪済生会中津病院内科

\* 現、医仁会武田病院呼吸器科

入院中の呼吸器感染症の患者 18 例（うち 3 例は再使用例）に imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を使用し、以下の成績を得た。感染症の内訳は、肺炎 4 例、びまん性汎細気管支炎（以下 DPB と略）4 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症 2 例、膿胸 1 例、肺化膿症 1 例、肺化膿症兼慢性気管支炎 1 例、および再使用例での DPB 2 例、気管支拡張症 1 例である。

1 日投与量は、500 mg/500 mg を 2 回が 13 例、1,000 mg/1,000 mg を 2 回が 2 例、および再投与例における 250 mg/250 mg を 2 回が 1 例、500 mg/500 mg 2 回から 250 mg/250 mg 2 回に減量したものが 1 例、500 mg/500 mg 2 回から 1,000 mg/1,000 mg 2 回に増量したものが 1 例であり、それぞれ点滴静注にて 30 分から 60 分で投与した。

臨床効果は、再投与の 3 例を除いた 15 例のうち、著効 1 例、有効 8 例、やや有効 5 例、無効 1 例であり、再投与の 3 例では、有効 1 例、やや有効 2 例で、初回投与時に比し有効性はやや低下した。

投与前に起炎菌と想定されるものが分離されたのは、15 例のうち 11 例で、その細菌学的効果は、消失 1 例、減少 5 例、不変 3 例、菌交代 2 例であった。再投与の 3 例はいずれも投与前に *S. aureus* と *P. aeruginosa* を排出した。うち 2 例では消失、1 例が不変であった。

検査値異常は 1 例のみに GOT, GPT 値の上昇、白血球減少がみられ、副作用では再投与の 1 例に下半身の倦怠感、脱力感 1 例に尿失禁がみられた。

全合成も可能であるチニナマイシンは、米国メルク社が開発したが、溶液状態での安定性に問題があり、実用化されなかった<sup>1)</sup>。同社はこの 3 位側鎖を修飾した imipenem (MK-0787) を開発したが、これは安定性に優れ、かつ *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *B. fragilis* を含めてグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲に強い抗菌力を示す<sup>2)</sup>。

しかし MK-0787 は腎 dipeptidase によって代謝されるため<sup>3)</sup>、同じく同社が開発した dipeptidase に対する選択的阻害剤 cilastatin sodium (MK-0791) を併用投与することがこころみられ、その有効性、安全性において良好な成績がすでに報告されている<sup>4),5)</sup>。

今回われわれは 18 例の呼吸器感染症に対して本剤を

使用し、その臨床効果と安全性を検討する機会を得たので、その成績を報告する。

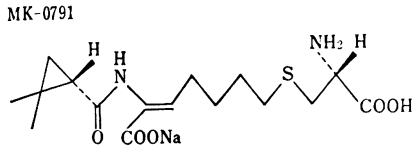
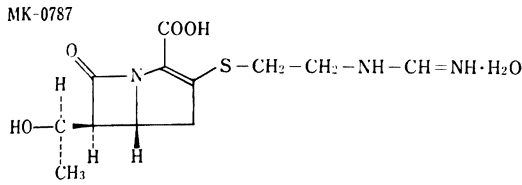
試験期間は昭和 59 年 2 月から同年 8 月までであり、MK-0787 および MK-0791 の構造式は Fig. 1 に示した。

### I. 対 象

嫌気性菌を含め、各種のグラム陽性菌、陰性菌が起炎菌として分離されたか、あるいはこれによると思われる呼吸器感染症の患者で入院中の 15 例を対象として、本剤を単独投与した。男 10 例、女 5 例で、年齢は 36 歳から 87 歳に及び平均年齢 59.7 歳である。うち 3 例には再投与が行われた。

penicillin (PC) 系、cephalosporin (CEP) 系抗生剤

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787 and MK-0791



にアレルギーの既往のある患者、極めて重篤な腎・肝機能障害のある患者、極めて重篤で予後不良の患者、フロセミドなどの利尿剤投与を必要とする患者などは原則として対象から除外した。

なお投与前に本剤による皮内反応を行ったが、これが陽性に出たため、対象から除外された例は無かった。

## II. 投与量、投与方法

1回に本剤の 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg あるいは 1,000 mg/1,000 mg のいずれかを 1日2回, 30~60分間で点滴静注した。投与期間は原則として 14日間としたが、症状経過により適宜増減した。

## III. 効果判定

臨床効果は臨床症状の改善度, X線所見の改善度, 臨床検査値の推移などを主治医が総合的に勘案し, 著効, 有効, やや有効, 無効, 不明の5段階で判定した。本試験では不明例は無く, 症例一覧の Table 1 では, 著効から無効までを卍, 卍, +, - で表わした。

投与前に起炎菌が分離された症例では, その消長を追って細菌学的効果を判定し, 消失(陰性化), 減少, 不変, 菌交代, 不明の5段階で判定し, Table 1 ではこれらを卍, 卍, +, altered, ? で示した。

## IV. 成績

15例についての臨床効果は, 著効1例, 有効8例, やや有効5例, 無効1例であり, 再投与の3例(No. 16, 17, 18)では, 有効1例, やや有効2例であった。再投与の3例は症例 No. 1, 2, 3, の症例に投与したもので, 臨床効果は1回目に比してやや劣った。

細菌学的効果では, 15例中投与前に起炎菌が分離されたのは11例で, うち消失1例(*S. pneumoniae*), 減少5例(*P. aeruginosa* 3, *S. aureus* 1, *S. marcescens* 1), 不変3例(*P. aeruginosa* 3), 菌交代2例( $\alpha$ ,  $\gamma$ -strepto-

*coccus*, *Neisseria*→*S. epidermidis*, *Haemophilus* sp.→*P. aeruginosa*)であった。再使用例では消失2例(*S. aureus*, *P. aeruginosa*), 不変1例(*P. aeruginosa*)であった。

## V. 臨床検査値の異常, 副作用

検査値異常は Table 2 に示したごとく1例(No. 11)に, GOT, GPT 値の上昇と好中球減少がみられた。それぞれ投与の23日目, 28日目に出現したが, 治療目標に達していたので投与を中止し, その後9日目には正常値に復した。

副作用は再投与の2例にみられ, 1例(No. 16)では投与6日目に下半身の倦怠感, 脱力感がみられた。500 mg/500 mg 1日2回の投与であったが, これを 250 mg/250 mg 1日2回に減量したが, 症状は同様に続いた。他剤に有効なものが無く, かつ感染の寛解に至っていなかったため, 減量のまま8日間投与し治療を終った。その後約2週間で症状は消失した。本剤との関係ははっきりしない。この症例は1回目の投与時(No. 1)にも尿路, 性器の異常を訴えたが, 腎機能検査, 検尿で異常なく, 前立腺肥大と精液瘤が指摘された。

他の1例(No. 17)は, 1回目投与時には異常なく, 臨床効果も有効であったが, 再投与時, 1日目から点滴中に尿失禁が出現した。毎回これが起り, 投与終了とともに消失した。失禁の程度は軽く, かつ有効な代替薬が無かったため投与を継続した。

次に症例を略述する。

症例1 両側性の広範な気管支拡張症で, 約10年前から症状増悪し, 膿性痰, 血痰, 呼吸困難, 全身倦怠感などがあり, 5年前に入院, 以後感染の増悪, 寛解をくり返す。喀痰からは, はじめ *H. influenzae* が分離され, ampicillin (ABPC) が有効であったが, 2年前から *P. aeruginosa* が, ついで *S. aureus* が検出されるようになった。59年2月, 再び感染増悪があり, 本剤を使用した。38.7°Cの熱は5日目から平熱, 痰量は1日170 ml から 100~70 ml に減少, 性状も改善, CRP, 白血球数, 赤沈値なども改善したので有効とした。痰中の *S. aureus* も減少した。

症例2 昭和39年頃から咳, 痰が始まり, 毎年冬期に症状が増悪した。58年3月頃から痰中にムコイド型の *P. aeruginosa* が出現し, 呼吸困難が強くなったので58年5月入院, 以来同菌を持続排菌した。59年3月の感染増悪時には, それまで有効であった ST も無効となったので本剤を使用した。本剤の18日間の投与で喀痰量の減少とともに呼吸困難も改善され, 従来他剤使用では得られなかった効果がみられた。副作用もなく, 有用性は非常に満足とされた。

Table 1 Clinical summary of cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	BW	Diagnosis	Underlying disease, Complication	Isolated organism*	MK-0787		Effect		Side effect
							Daily dose (mg)	Total (g)	Clin.	Bact.	
1	59	M	38	Bronchiectasis	Gastroptosis Chr. sinusitis	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	500×2	9	#	#	—
2	54	M	40	DPB	Bronchiectasis Chr. sinusitis	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	1000×2	34	+	+	—
3	64	M	49	DPB	Asthma br.	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	1000×2	42	##	#	—
4	74	M	59	Thoracic empyema	Tuberculous empyema	<i>S. marcescans</i> <i>S. marcescans</i>	500×2	14	+	#	—
5	63	M	45	Pneumonia	Asthma br. DM	<i>S. epidermidis</i> GPB	500×2	14	+	?	—
6	87	F	36	Pneumonia	—	<i>a.γ-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> <i>S. epidermidis</i>	500×2	14	#	Altered	—
7	36	F	48	Pneumonia	Anemia Gastritis	<i>a.γ-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> <i>a.γ-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	500×2	14	+	?	—
8	40	F	33	Pneumonia	Bronchiectasis ASD (op.) MR	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	500×2	14	+	#	—
9	55	M	43	DPB	Chr. sinusitis	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	500×2	10	—	+	—
10	40	M	50	DPB	Chr. respiratory failure	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	500×2	14	+	+	—
11	48	F	48	Pulmonary suppuration.	—	— —	500×2	29	+	?	GOT ↑ GPT ↑ Leucopenia
12	68	M	52	Pulmonary suppuration Chr. bronchitis	Pulmonary tuberculosis (healed)	<i>S. pneumoniae</i> nf	500×2	14	#	##	—
13	87	M	39	Chr. bronchitis	Pulmonary tuberculosis (healed)	<i>Haemophilus</i> sp. <i>P. aeruginosa</i>	500×2	10	#	Altered	—
14	57	F	63	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	nf nf	500×2	7.5	+	?	—
15	64	M	39	Bronchiectasis	Pulmonary tuberculosis (healed)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	500×2	13	#	#	—
16	59	M	38	Bronchiectasis	Gastroptosis Chr. sinusitis	<i>S. aureus</i> nf	500×2 250×2	9.75	#	##	Malaise of lower body
17	54	M	40	DPB	Bronchiectasis Chr. sinusitis	<i>P. aeruginosa</i> nf	500×2 1000×2	22	+	##	Urinary incontinence
18	64	M	52	DPB	Asthma br.	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	250×2	6.5	+	+	—

DPB-Diffuse panbronchiolitis

DM-Diabetes mellitus

ASD-Atrial septal defect

MR-Mitral regurgitation

nf-normal flora

\* Before

After

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Plate. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	S-GOT	S-GPT	Al-P	T. Bil (mg dl)	ESR (mm 1h)	CRP	BUN (mg dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	480	13.9	44.0	155	20.2	24	5	66		36	⊕	12.6	
	After	477	14.0	43.0	92	20.6	31	15	59		12	+	13.0	
2	Before	508	14.7	45.0	102	18.8	17	21	210		20	+	17.1	0.7
	After	472	14.2	41.0	123	22.2	18	21	166			+	16.7	0.8
3	Before	440	13.8	43.0	75	22.0	26	17	172		60	+	14.9	0.8
	After	436	13.7	41.0	74	21.8	25	10	187		27	±	17.5	0.9
4	Before	402	13.6	39.0	98	20.2	18	13	172	0.4	40	⊕	13.3	1.0
	After	394	13.1	39.0	58	16.0	20	16	165		23	±	11.1	1.0
5	Before	445	11.4	32.9	88	64.6	35	23	9.4	0.2	19	+	9.8	1.0
	After	426	11.1	32.0	70	52.6	34	24	10.7	0.2	6	-	9.1	1.0
6	Before	389	10.4	32.6	72	27.8	36	12	10.1	0.5	102	⊕	12.2	1.1
	After	392	10.9	32.9	48	23.8	32	13	11.1	0.4	70	⊕	16.2	1.0
7	Before	402	9.0	30.0	89	47.8	34	15	6.0	0.2	137	⊕	9.5	0.8
	After	441	9.6	30.2	52	40.2	21	10	6.6	0.1	25	-	9.4	1.0
8	Before	519	15.4	47.0	146	25.4	13	7	244		49	⊕	8.1	0.6
	After	512	15.0	45.0	118	25.4	18	4	224		20	±	7.4	0.6
9	Before	480	13.6	85.0	48	13.6	23	18	197	0.4	52	-	11.3	0.7
	After	464	13.5	84.0	57	27.8	20	18	190	0.6	45	-	13.0	0.9
10	Before	403	10.9	36.1	102	30.3	15	64	5.1	0.6		⊕	18.0	0.6
	After	435	11.1	37.0	80	39.3	11	28	5.2	0.3		⊕	10.0	0.6
11	Before	376	12.6	37.5	140	39.3	14	10	4.6	0.5	64	⊕	9.0	0.7
	After	391	12.6	37.5	26	30.5	57	67	5.5	0.5	10	⊕	10.0	0.6
12	Before	422	13.5	41.9	81	30.2	12	19	20.8	0.7	110	⊕	13.0	
	After	421	13.2	41.6	58	30.0	20	24	9.7	0.4	11	+	12.0	
13	Before	455	12.4	38.4	73		16	4	173	0.9	67	⊕	15.0	0.9
	After	473	12.4	39.1	62	20.6	24	9	155	0.2	23	+	12.0	0.7
14	Before	438	13.4	40.8	92	28.1	8	5	5.0	0.5	119	⊕	12.0	0.7
	After	429	13.0	40.1	54	32.2	15	16	5.3	0.2	76	+	16.0	0.9
15	Before	418	13.4	42.5	50	10.8	83	42	8.9	0.6	22	⊕	26.0	1.0
	After	370	12.3	38.0	90	22.8	25	25	7.1	0.7	35	⊕	19.0	0.8
16	Before	474	13.7	40.5	142	31.6	15	6	61			⊕	15.3	
	After	470	13.4	40.8	88		21	12	60			+	15.8	
17	Before													
	After	512	15.5	46.0	117	25.6	18	19	187		40	±	13.9	
18	Before	465	14.0	44.0	84	19.6	26	12	181		30	-	16.0	1.0
	After	488	14.5	44.6	65	18.0	18	11	207		30	±	15.0	1.0

Normal range

Case No.	S-GOT	S-GPT	Al-P	BUN
1 ~ 4, 8, 9, 16~18	10~41	3~42	76~260	6~21
5 ~ 7, 10, 11, 15	7~30	5~35	3~12	9~20
12~14	0~40	0~35	2.7~10	8~12

症例3 4～5年前から咳、痰と労作性呼吸困難が出現し、気管支喘息の治療を受けていたが軽快せず、58年9月入院した。59年2月の感染増悪時にムコイド型 *P. aeruginosa* が検出され、minocycline (MINO), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) を使用したが無効で、本剤を使用した。これにより痰の切れが改善され、夜間の睡眠可能となり、赤沈値、動脈血ガス所見も改善され、*P. aeruginosa* も減少した。この症例でも他剤でみられなかった効果が得られ、著効、非常に満足と判定された。

症例4 58年8月頃から全身倦怠感、右胸痛、食欲不振、発熱があり入院、結核性膿胸と診断され、isoniazide (INH), ethambutol (EB), rifampicin (RFP) の化療を開始した。結核菌の感受性は良好であったが膿貯留のためトロカカーカテールを右胸腔に留置し、排膿、洗浄した。これにより臨床症状は著明に改善し、結核菌も陰性化した。しかし再び膿性が増加し、胸水より *S. marcescens* が検出されたので、本剤を使用した。14日間の投与で *S. marcescens* は減少、白血球数は正常化、CRP、赤沈も改善された。やや有効、まずまずの有用性と判定された。

症例5 10年前から気管支喘息、2年前からは糖尿病を併発し、59年2月には肺炎を経験している。59年5月再び肺炎をおこし、咳、痰、呼吸困難をきたし、入院して本剤を使用した。投与の5日目から平熱、咳、痰、呼吸困難などの自覚症状、赤沈、X線所見などが改善し、有効と判定した。

症例6 既往に著患なく、38.5°Cの弛張熱、悪寒、喀痰、咳、X線写真での肺炎陰影などから細菌性肺炎と診断され入院した。本剤投与の2日後から37.2°Cの熱を持続、11日目以後平熱となり、X線陰影は7日目ではほぼ消失、2週で正常となり、自覚症状、CRPも改善した。喀痰にははじめ  $\alpha$ -*Streptococcus* が多数検出されたが、投与終了後これに代わり *S. epidermidis* が検出された。有効と判定した。

症例7 10か月前から低色素貧血があり、38°Cの弛張熱、黄色痰、咳、X線写真で右下肺野に陰影を認めた。CEXの内服6日間が無効のため入院した。本剤投与の4日目から平熱、白血球数正常化、CRP陰性化、咳、痰は殆ど消失した。X線陰影の吸収がおそく、2週間でほぼ消失した。やや有効の臨床効果、まずまずの有用性と判定した。

症例8 58年9月心不全で某院に入院、*P. aeruginosa*, *H. influenzae* による肺炎を併発し化療を受けた。58年12月心房中隔欠損(ASD)の手術を受けたが、その後も *P. aeruginosa* の排菌が続き、白血球数増加、

CRP(卅)、喀痰が多いため、転入院した。

本剤投与により喀痰、咳は減少、CRP改善、赤沈改善、排菌減少、X線所見やや改善し、臨床効果はやや有効と判定した。

症例9 23歳の時慢性副鼻腔炎の手術を受けた頃から膿性痰、咳、微熱が始まり、34歳頃から労作性呼吸困難も加わった。35歳頃症状増悪し入院治療を受け、一時症状改善してほぼ普通生活も可能となった。しかしその後再発し、しばしば入退院をくり返した。59年5月、喀痰量1日100ml、安静時にも呼吸困難をきたし入院した。piperacillin (PIPC) 1日4gを7日間、cefsulodin (CFS) 1日4g 10日間の投与が無効のため本剤を使用した。しかし自覚症状不変、喀痰量不変、喀痰中の *P. aeruginosa* も減少せず、無効と判定した。

症例10 41年頃発病、膿性痰、咳、呼吸困難増強のため、58年2月入院、ステロイド剤、CFS 1日3gを約1か月使用するも無効、58年12月頃からは  $\text{PaCO}_2$  上昇し、59年1月からレスピータを装着した。本剤投与により、咳、痰は不変、常時検出された緑膿菌にも変化がみられなかったが、レスピレータのウイニング時間が3時間から4～5時間に延長した。やや有効と判定した。

症例11 咳、痰、38°Cの弛張熱、X線写真で左上肺野に径7cmの空洞、液面像を有する空洞像を呈し、本剤投与2週間で平熱となり、29日で空洞は径1cmの薄壁空洞となった。CRP改善、咳、痰は消失、赤沈は1時間値64mmから10mmとなり、有効と判定した。臨床検査値で、白血球減少、相対的リンパ球増加、肝機能障害がみられたが、いずれも投与終了後9日目には正常化した。なお投与前(入院前)に3日間経口抗生剤を使用しているが詳細不明である。

症例12 59年3月頃、咽頭痛と38°Cの弛張熱、X線写真ではほぼ上肺野と肺尖を占める大空洞と、中に液面像を認めた。本剤投与の3日目から平熱となり、空洞像は約半分大と縮小、白血球数正常化、赤沈とCRPも著明改善、咳、痰は消失した。有効とした。

症例13 化療を行わず、外来で経過観察中の陳旧性肺結核患者が、59年7月、39°Cの熱、咳、痰の増加、全身倦怠感をきたし入院した。本剤投与により翌日より平熱となり、CRP、赤沈、自覚症状、痰の性状、量いずれも改善した。有効と判定した。喀痰中の菌は、*Hae-mophilus*. sp. から *P. aeruginosa* に交代した。

症例14 慢性気管支炎の患者で、59年2月頃感冒にかかり、以後感染の増悪と寛解をくり返していたが、59年5月の増悪時には呼吸困難と微熱を伴ったので入院した。本剤投与で咳、痰の消失、平熱化、白血球数正常

化, CRP 改善をみたが, X線写真で一部陰影の増加がみられたのでやや有効と判定した。

症例 15 昭和 54 年頃から湿性咳が多く, 労作時呼吸困難が出現した。58 年 11 月胃潰瘍のため入院したが, その頃から呼吸困難は増強, 退院後は自宅で酸素療法を続けた。59 年 1 月症状増悪し, 意識障害をきたしたので入院した。引き続き酸素療法を行ったが, 症状好転せず, 呼吸停止, 意識消失をきたし, 人工呼吸を行うとともに本剤を使用した。これにより喀痰量減少, 血液ガスは PaO<sub>2</sub> 34 Torr, PaCO<sub>2</sub> 70 Torr から PaO<sub>2</sub> 54.9 Torr, PaCO<sub>2</sub> 65.9 Torr. と改善し, 人工呼吸器から離脱出来た。有効と判定した。喀痰中の *P. aeruginosa* は減少せず持続した。本剤使用前に CFS 1 日 2g, 12 日間, FOM 1 日 4g, 6 日間使用しているが無効であった。

症例 16 症例 1 と同一例で再使用例である。第 1 回使用の 2 か月後, 再び感染増悪があり, 39°C の弛張熱, 膿性痰 1 日 200 ml となり, 喀痰中に *S. aureus* が検出された。ST, MINO 併用 8 日間, ceftizoxime (CZX) 13 日間, ST, MINO 併用 14 日間, ofloxacin (OFLX) 17 日間, cefoxitin (CFX) 14 日間, norfloxacin (NFLX) 7 日間を使用するも, 37.8~37.9°C の熱が持続, 痰量は 1 日 230 ml となり, 全身倦怠感が強くなったのでやむなく本剤を使用した。これにより漸次下熱し, 10 日目以後は 37.2°C を持続, 痰量は 1 日 130 ml まで減少, 膿性を減じ, 白血球数は 14,200/mm<sup>3</sup> から 8,800/mm<sup>3</sup> に減少, CRP は (卅) から (+) に改善, 喀痰中の *P. aeruginosa* は消失した。有効とした。投与の 6 日目から下半身の倦怠感, 脱力感を訴えたので投与量を半減したが, 症状は持続した。

症例 17 症例 2 と同一例である。症状は前回使用時よりさらに悪化し, DPB の末期症状を呈した。約 1 か月半の寛解であったが, 他剤無効のため本剤を再使用した。喀痰中の *P. aeruginosa* は消失したが, 呼吸困難, 痰の量, 性状の改善は前回程でなかった。やや有効と判定した。投与開始の日から, 点滴実施中に尿失禁を起したが, 投与終了とともに消失した。

症例 18 症例 3 と同一例である。前回使用後も引き続き入院中で, 約 2 か月間の寛解で, 再び感染増悪をきたし, やむなく本剤を再使用した。今回の使用では, 1 日投与量が前回の 1/4 量であったためもあり, 効果は前回程ではなく, 喀痰中の *P. aeruginosa* も不変であった。やや有効とした。

#### IV. 考 案

MK-0787 の抗菌力の特徴は, *E. faecalis* を含めてグラム陽性球菌, 緑膿菌, 嫌気性菌にも強いことである。KESADO<sup>6)</sup> はグラム陽性, 陰性菌, 嫌気性菌も含めて

2,000 株について, MK-0787 の抗菌力を cefazolin (CEZ), CFX, carbenicillin (CBPC), amikacin (AMK) と比較し, 大部分の菌株に対し MK-0787 は比較薬剤より優れることを認めた。すなわち *S. aureus*, *S. pneumoniae*, Group A, B の *Streptococcus* に対して MIC は 0.03 µg/ml で, 比較薬剤より 16~500 倍も強く, 156 株の *E. faecalis* の 90% 以上に対する MIC は 1 µg/ml であった。現有の抗生剤の多くが耐性である *Citrobacter* spp. *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *C. difficile* に対する MIC は 4 µg/ml あるいはそれ以下であり, MK-0787 に耐性を示す唯一の菌は, *P. maltophilia* であった。

さらに重要なことは, *in vitro* で, MIC と MBC の差が少なく, かつ MIC が接種菌量の影響を受けることが少なく, 緑膿菌に対して高濃度接種でも β-lactamase に対する抵抗性と, 殺菌力を保有することである<sup>7)</sup>。

MICHAEL<sup>8)</sup> は, latamoxef (LMOX), CFS, cefotaxime (CTX) と比較して, MK-0787 は, GM 感受性の *P. aeruginosa* に対しては CFS とともに最も抗菌力が強いが, GM 耐性の *P. aeruginosa* に対しては MK-0787 のみが, 4 µg/ml あるいはそれ以下で阻止することをみている。

MUYTJENS<sup>9)</sup> は MK-0787 を含めて 13 種の β-lactam 剤の臨床分離の 868 株に対する MIC を測定し, MK-0787 は全株に対し優れた抗菌力を有し, とくに *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*, *C. jejuni*, *E. faecalis* に対して優れ, 抗菌スペクトラムが広いが, coagulase 陽性, 陰性の *Staphylococcus* に対しては, MIC は cephalothin (CET) とほぼ同等と報告している。

嫌気性菌については, KESADO<sup>10)</sup> が 462 株の臨床分離株について, 16 種の抗生剤の抗菌力を比較し, MK-0787 はほとんどの菌に対し, とくに *Bacteroides* sp. に対し他剤よりも明らかに MIC は優れ, clindamycin (CLDM) 耐性のもも含めて, 全株が 4 µg/ml で発育阻止されることをみている。

次に MK-0787 の臨床効果であるが, 重症の敗血症を含めての感染症の治療で, 他剤に比較して, 臨床効果は優れ, 副作用も少ないとの報告があるが<sup>11)-13)</sup>, 呼吸器感染症の多数例についてのものはまだ見当たらない。

われわれの症例は, 重症の呼吸器感染症が多く, 喀痰から分離された菌では, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. marcescens*, などが多かったことを考えると, 臨床効果は従来の β-lactam 剤に比し優れていると考えられる。

慢性気道感染の再発で, 他に有効な抗菌剤がないため, やむなく再投与を行った 3 例があったが, 初回投与時に比べるとやや劣ったものの, 一応の臨床効果が得ら

れた。

MK-0787/MK-0791 についての新薬シンポジウム<sup>14)</sup>では呼吸器感染症 419 例の成績がまとめられ、全体の有効率(著効+有効)は72%で、恐らく重症例が多かったと思われる。気管支張症(感染を伴う)、DPBでも、それぞれ73%、66%であった。われわれの成績もほぼこれに近いものであった。

副作用の点で、われわれの経験した、下半身の倦怠感、脱力感の1例と、尿失禁の1例は、やや特異であった。外国文献<sup>11)~13)</sup>および新薬シンポジウム<sup>14)</sup>での報告にも、同様の副作用は見出せない。これらの副作用の程度は軽く、本剤の投与を中止することも無かった。副作用出現と本剤投与との間に因果関係ありと疑われるが、出現の機序については不明である。

#### 文 献

- 1) KAHAN, J. S.; et al.: Thienamycin, a new  $\beta$ -lactam antibiotic, I. discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiot.* 32: 1~12, 1979
- 2) LEANZA, W. J.; K. J. WILDONGER, T. W. MILLER & B. G. CHRISTENSEN: *N*-acetimidoyl- and *N*-formimidoyl thienamycin derivatives: anti-pseudomonal  $\beta$ -lactam antibiotics. *J. Med. Chem.* 22: 1495~1496, 1979
- 3) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, R. HAJDU & F. M. KAHAN: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 62~70, 1982
- 4) NORRBY, S. R.; et al.; Urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) as affected by coadministration of *N*-formimidoyl thienamycin dehydropeptidase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 300~307, 1983
- 5) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, F. FERBER, F. M. KAHAN, J. S. KAHAN, H. KROPP & M. A. P. MEISINGER: Enhanced urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) on administering an inhibitor of the renal dipeptidase responsible for antibiotic metabolism. (Proceedings of the 12th ICC) Vol. I: 743~745, 1982
- 6) KESADO, T.; T. HASHIZUMEF & Y. ASAHI: Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 912~917, 1980
- 7) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, J. S. KAHAN, F. M. KAHAN & J. BIRNBAUM: MK 0787 (*N*-formimidoyl thienamycin): Evaluation of *in vitro* and *in vivo* activities. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 993~1000, 1980
- 8) MICHAEL, P. R.; R. H. ALFORD & Z. A. MCGEE: Superior activity of *N*-formimidoyl thienamycin against gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 702~704, 1981
- 9) MUJTJENS, H. L & J. R. REPE.: Comparative activities of 13  $\beta$ -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 925~934, 1982
- 10) KESADO, T.; K. WATANABE, Y. ASAHI, M. ISONO & K. UENO: Susceptibilities of anaerobic bacteria to *N*-formimidoyl thienamycin (MK0787) and to other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 1016~1022, 1982
- 11) ERON, L.; D. L. HIXON, C. H. PARK, R. I. GOLDENBERG & D. M. PORETZ: Imipenem versus moxalactam in the treatment of serious infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24: 841~846, 1983
- 12) RIBNER, B. S.; R. RAEDER, M. HOLLSTEIN & E. H. FREIMER: A randomized study comparing clinical efficacy and safety of thienamycin formamide (MK0787) renal dipeptidase inhibitor (MK0791) and cefazolin. *J. Antimicrob. Chemother.* 12: 387~391, 1983
- 13) SCHEREINER, A.; et al. (Scandinavian Study Group): Imipenem/Cilastatin versus gentamicin/clindamycin for treatment of serious bacterial infections. *Lancet* I: 868~871, 1984
- 14) 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 STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF  
IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE TREATMENT  
OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MICHIYASU NAKANISHI, KOKICHI YAMAMOTO, NOBUO SAKURAI,  
TARO SHIRAKAWA and KOTARO OZASA  
The First Department of Medicine, Chest Disease  
Research Institute, Kyoto University

NOBUAKI IKEDA  
Department of pneumology, Kokuryo Minamikyoto Hospital

HIRONOBU IWASAKI, EITETSU LEE, NOBUYUKI KATAGAMI  
and HITOSHI NAKAI  
Department of Pneumology, Kobe Municipal Hospital

HIROYUKI TSUJINO  
Department of Internal Medicine, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital

The present study was designed to evaluate the clinical efficacy and safety of imipenem (MK-0787) when combined with the same dose of the renal dipeptidase inhibitor, cilastatin sodium (MK-0791), in the treatment of 15 patients with respiratory tract infections.

MK-0787 is a novel  $\beta$ -lactam antibiotic having desthiocarbapenem as its nucleus.

Thirteen patients received MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg twice a day; two patients received 1000 mg/1000 mg twice a day. The drug was given intravenously by drip infusion.

The clinical response was favorable: excellent in one patient, good in eight, fairly good in five, and no response in one.

The systemic tolerance was good. No adverse reactions were noticed, but a transient slight elevation of S-GOT and S-GPT was observed in one patient.

Three of the above 15 patients were retreated with MK-0787/MK-0791 after a two-month remission because of recurrence of their infection and because we had no other effective antimicrobial agents. The response was again favorable. Unusual side effects, however, were noticed in two of three patients. One patient complained of fatigue in lower half of the body. Incontinentia urinae was seen in the other patient. These side effects disappeared soon after the end of treatment. For the present, the author could not find any literature describing such side effects not only at home, but abroad.