

## Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する臨床的検討

三木文雄・生野善康・井上英二・葭山 稔  
村田哲人・坂元一夫・谷澤伸一・酒井宏純  
多根病院内科

Imipenem (MK-0787) と cilastatin sodium (MK-0791) の 1:1 の配合剤 MK-0787/MK-0791 を敗血症、肺炎、肺化膿症兼膿胸各 1 例に 1 回 500 mg/500 mg~1000 mg/1000 mg 宛、1 日 3 回、10~27 日間、点滴静注により投与し、肺炎では著効、肺化膿症兼膿胸ではやや有効、敗血症では無効の臨床効果が認められた。臨床検査値異常化として、1 例において貧血と GPT 上昇、1 例において GOT、GPT の上昇が認められたが自覚的副作用は認められなかった。

米国メルク社において *Streptomyces cattleya* より分離された carbapenem 系抗生物質 thienamycin の N-formimidoyl 誘導体である imipenem (MK-0787) と、この抗生物質の生体内不活化酵素 dehydropeptidase-I の阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) の 1:1 の配合剤 MK-0787/MK-0791 を、少数例ながら内科系感染症に投与し、有効性と安全性について検討したので、その成績を報告する。

### I. 投与対象ならびに検討方法

1984 年 3 月より 1984 年 7 月の間に、多根病院内科に入院した敗血症 1 例、肺炎 1 例、肺化膿症兼膿胸 1 例、計 3 例に MK-0787/MK-0791 を投与した。Table 1 に MK-0787/MK-0791 投与対象、基礎疾患・合併症、原因菌、MK-0787/MK-0791 投与量を一括表示した。

MK-0787/MK-0791 の投与は 1 回 500 mg/500 mg 宛、1 日 3 回、100~200 ml の電解質液に溶解し、60 分をかけて点滴静注した。なお、症例 1 においては、途中から MK-0787/MK-0791 投与量を 1 回 1000 mg/1000 mg 宛に増量した。

治療効果の判定に際して、MK-0787/MK-0791 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め、MK-0787/MK-0791 投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効、MK-0787/MK-0791 投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、MK-0787/MK-0791 投与後症状の改善傾向を認めた場合あるいは MK-0787/MK-0791 投与により明らかに症状の改善を認めても MK-0787/MK-0791 投与中止後症状の再燃を認めた場合をやや有効、MK-0787/MK-0791 投与によって症状の改善が認められない場合を無効と臨床効果を判定した。

臨床効果の判定と平行して、MK-0787/MK-0791 投与前後の原因菌の消長を基として、細菌学的効果の判定を実施した。

一方、MK-0787/MK-0791 の安全性の検討を目的として、自覚的な異常反応出現の有無を観察するとともに、MK-0787/MK-0791 投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を実施した。

### II. 成 績

MK-0787/MK-0791 を投与した 3 例の治療成績は Table 1 に示したとおり、臨床的には著効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例、細菌学的には不変 2 例、不明 1 例の成績が得られた。

以下、各症例について、経過の概要を記載する。

症例 1: 40 歳、女、敗血症

1984 年 3 月 7 日、都市ガス中毒により意識障害を来し救急入院。以後植物人間状態、入院後間もなく 38~39°C の発熱持続、cefazolin (CEZ), gentamicin (GM), ceftizoxime (CZX) を投与したが解熱せず、この間、血液培養を反覆したが陰性、4 月 21 日 (CZX 投与中) 血液培養にて *S. aureus* を検出、以後、同菌の検出持続、全身の皮膚の膿疱形成を認め、内容物より *S. epidermidis* を検出した。MK-0787/MK-0791 1 回 500 mg/500 mg 宛 1 日 3 回の投与を開始したが 39°C 内外の弛張熱が持続するため、8 日目より MK-0787/MK-0791 投与量を 1 回 1000 mg/1000 mg 宛 1 日 3 回に増量したがまったく解熱傾向が認められず、血中よりの *S. aureus* も持続して分離されるため、MK-0787/MK-0791 無効と判断し、計 11 日間で投与を中止した。

MK-0787/MK-0791 投与中に GPT が 56 U に上昇したが、投与終了時には 31 U に回復した。また MK-0787/MK-0791 投与中、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値が徐々に減少した。

なお、本症例は、その後 cefmetazole (CMZ) と GM の併用により解熱傾向が認められた。

症例 2: 54 歳、男、肺炎

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

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease and/or complication	Causative organism	Administration of MK-0787/MK-0791	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1	40	F	Septicemia	CO-poisoning	<i>S. aureus</i>	500mg/500mg × 3, 7days 1000mg/1000mg × 3, 4days	Poor	Persisted	RBC·Hb·Ht ↓ GPT ↑
2	54	M	Pneumonia	Myocardial infarction Pulmonary congestion	Unknown	500mg/500mg × 3, 10days	Excellent	Unknown	GOT·GPT ↑
3	67	M	Lung abscess Pyothorax	Cerebral infarction Gall stone	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	500mg/500mg × 3, 27days	Fair	Persisted	—

1984年2月14日、急性心筋梗塞で入院、順調な経過をとっていたが、2月末頃から37.5°C内外の発熱を来し、3月7日には38.5°Cに体温上昇し、胸部レ線像で、両側下野に異常陰影を認めた。3月7日よりCZX 1回2g宛1日2回の点滴静注を開始したが、39.5°C内外の弛張熱が持続するため3月11日でCZXの投与を中止した。その後も依然として39.6°C内外の発熱が持続するため、3月14日よりMK-0787/MK-0791の投与を開始した。

MK-0787/MK-0791投与開始後発熱はまったく認められなくなり、胸部異常陰影も1週後にはまったく消失し、著効と判定した。

なお、本症例において、喀痰より分離された細菌は上気道常在菌のみで、起炎菌は不明に終わった。

また、MK-0787/MK-0791投与後、GOT、GPTの上昇が認められたが、投与中止1週間後には、正常値に回復した。

症例3: 67歳、男、肺化膿症、膿胸

1984年1月上旬より脳梗塞にて本院脳神経外科に入院、鼻腔栄養持続中、1月末より発熱、胸部レ線像で右肺下野に異常陰影出現、piperacillin (PIPC)、GM、CMZなどの投与をうけていたが、発熱持続、胸部レ線所見も不変のため、内科に転科した。内科転科時、37.8°C内外の弛張熱が持続し、膿性喀痰を喀出し、右胸水の貯留も認められた。意識障害持続のため気管切開を施行し、喀痰の吸引、呼吸管理を行なうとともに、喀痰より*S. aureus*と*P. aeruginosa*を分離したため、cefsulodin (CFS) 1日4gとGM 1日180mgの併用、あるいはCZX 1日4gの投与を実施したが、いずれも無効のため、MK-0787/MK-0791の投与に変更した。MK-0787/MK-0791投与に変更後、1日最高体温は37.2°C内外に下降し、胸部レ線所見もやや改善を認めたが、膿性痰は持続し、血沈値、CRPの改善も著明でないため、やや有効と判定した。喀痰中の*S. aureus*、

*P. aeruginosa*も消失しなかった。

本症例においてもMK-0787/MK-0791投与後、徐々に赤血球数、血色素量の低下傾向が認められたが、原疾患自体による慢性貧血の進行によるもので、MK-0787/MK-0791投与と直接の因果関係はないものと考えられた。

以上3例について、MK-0787/MK-0791投与前後に実施した臨床検査成績はTable 2に示したとおりである。

前述のとおり、症例1および症例3において、赤血球数、血色素量の減少、症例2において、GOT、GPTの上昇が認められた。

また、Table 2には示されていないが、症例1においてMK-0787/MK-0791投与中一過性のGPT上昇が認められた。

なお、3例いずれにおいても、自覚的の異常反応は認められなかった。

### III. 考 按

MK-0787はグラム陽性および陰性の好気性菌ならびに嫌気性菌に対して広く強い抗菌活性を示す carbapenem 系の抗生物質であり<sup>1)</sup>、細菌の産生するβ-lactamase に対しては安定であるが<sup>2)</sup>、生体内、主として腎において dehydropeptidase-I により水解不活化され、腎毒性も認められることが欠点とされていたが<sup>3)</sup>、dehydropeptidase-I の阻害剤 MK-0791 を同時に投与することにより、MK-0787 の尿中回収率が上昇し、動物において認められた MK-0787 の腎毒性も軽減することが認められることから<sup>4)</sup>、MK-0787 と MK-0791 の 1:1 の配合剤について、臨床検討を実施した。

MK-0787/MK-0791 を投与した3例中、*S. aureus* による敗血症は臨床的にも細菌学的にも無効、起炎菌不明の肺炎は著効、*S. aureus* と *P. aeruginosa* による肺化膿症、膿胸は臨床的にはやや有効、細菌学的には無効の治療効果であった。

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

Case No.	Before or After	RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eos. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	AL-P (K-A)	BUN (mg/dl)	S-creatinine (mg/dl)
1	Before	378	11.2	12,400	0	23	21	9.7	12	0.3
	After	295	8.7	10,500	0	40	31	7.4	6	0.3
2	Before	345	10.4	5,400	0	11	7	6.6	5	0.9
	After	443	13.5	5,900	0	41	54	7.5	9	0.7
3	Before	361	9.9	8,100	7	23	11	25.1	10	0.6
	After	289	8.5	5,800	8	17	7	13.0	13	0.6

MK-0787 のすぐれた *in vitro* 抗菌活性に期待し、投与対象はすべて、いわゆる第3世代の cephem 系抗生物質を含む既存の抗生物質無効例としたが、明らかに MK-0787/MK-0791 の効果が認められたのは肺炎の1例のみであった。症例1および3は意識障害、症例2は心不全に伴う肺うっ血と、いずれも難治要因となる基礎疾患を有する症例であったことが、*in vitro* 抗菌活性を反映するすぐれた治療効果を得ることが出来なかった一因であると考えられた。

一方、貧血が一例において、Transaminase の上昇が2例に認められた。これらの臨床検査値の異常化も基礎疾患の存在がある程度関係したとも考えられるが、今後本剤の投与に際して、留意する必要があると考えられた。

(本論文の要旨は第32回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した。)

## 文 献

- 1) NEU, H. C.; P. LABTHAVIKUL: Comparative *in vitro* activity of *N*-formimidoyl Thienamycin against Gram-positive and Gram-negative aerobic and anaerobic species and its  $\beta$ -lactamase stability. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 21: 180~187, 1982
- 2) MITSUHASHI, S.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of imipenem against clinical isolates of bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12(S-D): 53~64, 1983
- 3) KROPP, H.; J. G. SUNDELF, R. HAJDU & F. M. KAHAN: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase: Dehydropeptidase-I. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 22: 62~70, 1982
- 4) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELOF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12(S-D): 1~35, 1983

## CLINICAL STUDIES ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE, MINORU YOSHIYAMA  
AKIHITO MURATA, KAZUO SAKAMOTO, SHINICHI TANIZAWA and HIROZUMI SAKAI  
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

A new combination antimicrobial imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), imipenem (MK-0787) combined with cilastatin sodium (MK-0791) in a 1:1 ratio, was given by intravenous drip infusion to each of patient with septicemia, with pneumonia and with lung abscess and pyothorax at a daily dose of 1.5 to 3g for 10 to 27 days.

Clinical effect on pneumonia was excellent; on lung abscess with pyothorax, fair; and on septicemia, poor. No adverse effects were observed. Abnormal laboratory findings after administration of MK-0787/MK-0791 were noted in 2 cases; one case of anemia and elevation of GPT and one case of elevation of GOT and GPT.