

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

長谷川廣文・堀内 篤
近畿大学医学部第三内科学教室

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を急性白血病を始めとする基礎疾患を有する 12 例の感染症に投与し、その有効性と安全性について検討した。

感染症の種類は呼吸器感染症 6 例、血液中より起炎菌は証明されなかったが臨床的に敗血症の疑われた例 5 例と腎盂腎炎 1 例であった。

MK-0787/MK-0791 の臨床効果は 11 例で検討し、著効 4 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 4 例で有効率は 54.5% であった。感染症別有効率は呼吸器感染症 66.7%、敗血症疑いは 40.0% であった。1 例において皮内テストで疑陽性のため、本剤は実際には投与しなかった。他の 11 例では副作用や検査値異常は認めなかった。

以上より、MK-0787/MK-0791 は急性白血病などの基礎疾患を有する感染症に対しても有用で安全な抗生物質の 1 つであると考えられた。

MK-0787/MK-0791 は米国 Merck 社研究所において開発された新規の carbapenem 系抗生物質 imipenem (MK-0787) と選択的 renal dipeptidase 阻害剤 cilastatin sodium (MK-0791) との 1:1 の配合剤であり、その特徴はグラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対し抗菌力を示し、また β -ラクタマーゼに対しきわめて安定であると報告されている^{1)~5)}。

今回、われわれは 12 例の感染症例に本剤を使用する機会を得たので報告する。

I. 対象および投与方法

対象は昭和 59 年 2 月から昭和 59 年 12 月までに当科に入院した患者で、呼吸器感染症 6 例 (気管支肺炎 3 例、扁桃腺炎 2 例、口腔内感染症 1 例)、起炎菌は不明であるが臨床的に強く敗血症が疑われた 5 例、腎盂腎炎 1 例の計 12 例であった。これらの症例はいずれも急性白血病その他の基礎疾患を有する症例であった (Table 1)。

投与方法は、1 例を除いて 1 回に MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を添付の生理食塩液 (100 ml) に溶解し、1 日 2 回、60~90 分間の点滴静注で行った。投与日数は Table 1 に示したように 4~18 日間、総投与量は 4.0 g/4.0 g~18.0 g/18.0 g であった。なお、本剤の投与期間中、他の抗生物質は併用しなかった。

臨床効果の判定は臨床症状および検査所見より総合判断し、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の 4 段階に分類した。また、同時に副作用、検査値異常についても観察した。

II. 成績

MK-0787/MK-0791 投与症例の臨床成績を Table 1

に示した。12 例中 1 例は投与前の皮内テストで疑陽性であったため、この例には投与しなかった。残り 11 例のうち著効 4 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 4 例で総投与例に対する有効以上の率は 54.5% であった。感染症別では呼吸器感染症 6 例中著効 4 例、無効 2 例で有効率 66.7%、敗血症疑いでは有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例で有効率は 40.0% であった。

11 例のうち代表例 3 例を提示する。

症例 1. A. H. 17 歳、男、気管支肺炎

基礎疾患に特発性血小板減少性紫斑病があり prednisolone と免疫抑制剤の投与を受けていたところ、38.7°C の高熱と吸気時の左側胸部痛が出現、胸部 X 線写真上で左下肺野に気管支肺炎の像を認めた。MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg \times 2 (朝、夕)/日 で点滴静注を開始したところ、投与 4 日目には平熱に戻り、自・他覚症状も消失した。また、胸部 X 線写真でも陰影の消退を認め、血清学的には CRP も陰性化した。従って、著効と判定した。この症例では起炎菌は同定できなかった。

症例 3. N. H. 56 歳、男、気管支肺炎

基礎疾患に肺癌があり抗腫瘍剤の多剤併用療法を行っていたところ、咳、喀痰、微熱が出現、胸部 X 線写真上で気管支肺炎の像を認めた。Ceftizoxime 2 g/日を 7 日間投与したが改善は認められず、喀痰中より *Pseudomonas aeruginosa* を検出した。この菌種に対する MK-0787 の MIC が 0.78 μ g/ml (10^9)、0.78 μ g/ml (10^8) であったため、MK-0787/MK-0791 に変更し 500 mg/500 mg \times 2 (朝、夕)/日 で投与した。しかし、10 日間の投与後も微熱、咳は続き、喀痰量の減少や *P. aeru-*

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

Case	Name	Sex	Age	Diagnosis (Underlying diseases)	Prior drug	Dosage (g/day)	Duration (days)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	A.H.	M	17	Bronchopneumonia (ITP)	(-)	1 g/1 g	7	Excellent	Unknown	(-)
2	A.H.	M	17	Bronchopneumonia (ITP)	(-)	1 g/1 g	5	Excellent	Unknown	(-)
3	N.H.	M	56	Bronchopneumonia (Lung cancer)	CZX	1 g/1 g	10	Poor	Unchange	(-)
4	Y.Y.	M	22	Tonsillitis (ALL)	(-)	1 g/1 g	4	Poor	Unknown	(-)
5	K.T.	M	49	Septicemia(susp) (IBL)	CCL	1 g/1 g	6	Poor	Unknown	(-)
6	H.L.	F	66	Oral infection (Malig. lymphoma)	(-)	1 g/1 g	6	Excellent	Unknown	(-)
7	K.T.	F	43	Septicemia(susp) (Atypical leukemia)	(-)	1 g/1 g	10	Good	Unknown	(-)
8	K.T.	F	43	Septicemia(susp) (Atypical leukemia)	TIPC LMOX	1 g/1 g	18	Good	Unknown	(-)
9	S.F.	M	44	Septicemia(susp) (Atypical leukemia)	LMOX	1 g/1 g	14	Poor	Unknown	(-)
10	T.I.	M	38	Septicemia(susp) (Malig. lymphoma)	(-)	1 g/1 g	8	Fair	Unknown	(-)
11	M.K.	M	21	Tonsillitis (Aplastic anemia)	(-)	1 g/1 g	8	Excellent	Unknown	(-)
12	Y.U.	M	19	Pyelonephritis (AML)	(-)	—	—	—	—	(±)

ITP: Idiopathic thrombocytopenic purpura, ALL: Acute lymphocytic leukemia,

IBL: Immunoblastic lymphadenopathy, AML: Acute myelocytic leukemia

ginosa の消失, 減少は認められなかった。また, 検査値においても血沈, CRP の改善もみられなかった。以上より, 臨床的に無効, 細菌学的に不変とした症例であった。

症例 8. K. T. 43 歳, 女, 敗血症疑い

基礎疾患に非定型性白血病があり, 経過中 38°C 以上の高熱が出現するようになり, 血液中からは起炎菌が証明されなかったが臨床的に敗血症が強く疑われる症例であった。これに対して ticarcillin 10g/日が 8 日間, 続いて latamoxef 4g/日が 4 日間投与されたが 39°C 以上の発熱が続き, また自覚症状も改善がみられないため, MK-0787/MK-0791 500mg/500mg×2 (朝, 夕)/日を投与した。投与前, 投与中の白血球数は 1,000/ μ l 以下, 好中球数は 500/ μ l 以下と症例の条件は非常に悪かったにもかかわらず, 3 日目より解熱し始め投与 9 日目には平熱に戻り, 自覚症状も消失した。従って有効と判定した症例であった。この症例では, 投与前, 投与中もたびたび血液培養を施行したが, 起炎菌は証明されなかった。

III. 副作用

症例 12 において皮内テストを施行したところ, 5 mm

×5 mm の発赤を認めたため (対照の生理食塩液は発赤なし), 日を替えて再度皮内テストを施行した。しかし, 2 度目も 5 mm×5 mm の発赤を認めたため疑陽性とし, 本剤の投与は行わなかった。

その他の症例では自・他覚的に副作用は認めず, また検査値にも異常はみられなかった (Table 2)。

IV. 考察

今回のわれわれの成績では, MK-0787/MK-0791 の効果は 11 例中 6 例が有効以上で有効率は 54.5% であった。この成績は本剤の本邦における一般内科領域の感染症に対する成績⁶⁾ に比べて低値であった。この原因として対象とした症例がいずれも急性白血病をはじめとする重篤な基礎疾患を有しているためすでに抗腫瘍剤, 免疫抑制剤や副腎皮質ステロイド剤の投与がされていたためと考えられた。このような易感染状態の症例に合併した感染症に対する本剤の効果は cephem 系の CTT, CMZ, CTM, CFX, LMOX などと同等の効果であった^{7)~11)}。

以上より, MK-0787/MK-0791 は今後造血器疾患などの基礎疾患を有する感染症に対しても有用な抗生物質の 1 つであると考えられた。

Table 2 Laboratory findings of patients treated with MK-0787/MK-0791

Case	Sex	Age		RBC (/ μ l)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/ μ l)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-P (U/L)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	M	17	B	446 \times 10 ⁴	12.8	38.7	6,100	16	46	57	11	0.9
			A	443 \times 10 ⁴	12.8	37.3	12,100	28	68	73	9	0.9
2	M	17	B	447 \times 10 ⁴	12.6	37.9	20,500	20	46	59	9	0.8
			A	447 \times 10 ⁴	12.4	37.2	12,100	28	68	73	9	0.9
3	M	56	B	318 \times 10 ⁴	9.6	28.5	8,100	59	101	80	11	0.6
			A	350 \times 10 ⁴	10.4	31.5	9,000	21	24	91	12	0.6
4	M	22	B	365 \times 10 ⁴	11.1	35.0	6,200	51	155	79	15	0.9
			A	326 \times 10 ⁴	10.3	30.5	5,500	43	119	75	13	0.8
5	M	49	B	317 \times 10 ⁴	9.3	27.1	2,100	22	38	95	17	0.6
			A	377 \times 10 ⁴	11.0	31.6	6,300	30	39	98	8	0.6
6	F	66	B	286 \times 10 ⁴	7.9	22.1	2,700	18	13	82	26	1.0
			A	242 \times 10 ⁴	6.6	19.5	600	16	22	72	11	0.9
7	F	43	B	195 \times 10 ⁴	6.1	16.9	900	43	83	222	9	0.7
			A	276 \times 10 ⁴	8.1	24.2	1,200	17	17	178	12	0.6
8	F	43	B	234 \times 10 ⁴	6.8	20.2	800	16	17	119	9	0.6
			A	207 \times 10 ⁴	6.2	17.9	700	10	21	128	8	0.7
9	M	44	B	328 \times 10 ⁴	10.3	29.7	800	13	44	49	11	0.7
			A	357 \times 10 ⁴	10.7	31.0	2,600	14	23	85	9	0.8
10	M	38	B	372 \times 10 ⁴	11.6	32.9	1,400	36	171	217	9	1.0
			A	367 \times 10 ⁴	11.2	32.5	4,700	24	40	158	6	1.1
11	M	21	B	164 \times 10 ⁴	5.3	15.4	1,500	12	50	53	14	0.6
			A	163 \times 10 ⁴	5.1	15.0	700	22	91	51	13	0.6
12	M	19		—	—	—	—	—	—	—	—	—

B : Before, A : After

文 献

- 1) KESADO, T.; T. HASHIZUME & Y. ASAHI : Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17 : 912~917, 1980
- 2) 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
- 3) 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
- 4) MUYTJENS, H. L. & J. R. REPE : Comparative activities of 13 beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21 : 925~934, 1982
- 5) KESADO, T.; K. WATANABE, Y. ASAHI, M. ISO-NO & K. UENO : Susceptibilities of anaerobic bacteria to *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) and to other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21 : 1016~1022, 1982
- 6) 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
- 7) 篠原慶希, 他 (6 施設) : 血液疾患合併重症感染症に対する Cefotetan の臨床効果。 *Jpn. J. Antibiot.* 36 : 391~397, 1983
- 8) 川越裕也, 他 (6 施設) : 血液疾患に合併する重症感染症に対するセフメタゾール (CMZ) の効果。 *薬理と治療* 10 : 1565~1572, 1982
- 9) 金丸昭久, 他 (10 施設) : 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Cefotiam (CTM) の効果。 *新薬と臨床* 32 : 1960~1966, 1983
- 10) 長谷川廣文, 他 (7 施設) : 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Cefoxitin の効果。 *Jpn. J. Antibiot.* 35 : 1212~1222, 1982
- 11) 長谷川廣文, 他 (6 施設) : 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Latamoxef (LMOX) の効果。 *最新医学* 37 : 1786~1794, 1982

CLINICAL EVALUATION OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

HIROFUMI HASEGAWA and ATSUSHI HORIUCHI

Third Department of Internal Medicine, Kinki University, School of Medicine

The clinical efficacy and safety of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) were evaluated in twelve patients with infections. All of the patients had various concomitant underlying diseases, such as hematological malignancies. The infections treated were respiratory tract infections in 6 patients, suspected septicemia in 5 and pyelonephritis in one.

The clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 was "Excellent" in 4 patients, "Good" in 2, "Fair" in 1 and "Poor" in 4, for an efficacy rating of 54.5%. The efficacy rate classified according to the type of infection was 66.7% in respiratory tract infection and 40.0% in suspected septicemia. In one patient the skin sensitivity test with MK-0787/MK-0791 was weakly positive. No side effect and no abnormal laboratory findings were observed.

MK-0787/MK-0791 was considered to be a useful and safe drug in the treatment of infections in patients with underlying diseases.