

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

樋口光宏・増田浩史・金丸昭久・永井清保
兵庫医科大学第二内科

種々の基礎疾患（再生不良性貧血，肺癌，糖尿病，多発性筋炎，寒冷凝集素症）に合併した感染症 8 症例（年齢 31～91 歳，男性 5 例，女性 3 例）に imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を投与し，その臨床効果を検討した。感染症は肺炎などの呼吸器感染症 3 例，腎盂腎炎などの尿路感染症 4 例，敗血症の疑い 1 例で，その起炎菌は *P. cepacia* 1 例，*S. marcescens* 1 例，*Haemophilus* sp. 1 例，*E. coli* 2 例， α -*Streptococcus* 1 例，不明 2 例であった。MK-0787/MK-0791 の投与は，0.5 g (MK-0787 として) を 1 日 2～3 回点滴静注で行ない，投与日数は 3～12 日間，投与総量は 3～13 g であった。臨床的效果は尿路感染症 3 例に著効で，呼吸器感染症および尿路感染症各 1 例に有効であった。無効例は肺癌と多発性筋炎に合併した重症肺炎 2 例と，寒冷凝集素症にみられた敗血症の疑いの 1 例であった。細菌学的効果は，2 例で菌消失をみたが 3 例で菌交代を示した。これらはいずれも重症呼吸器感染症で，うち 2 例は臨床的效果は無効であったが 1 例では有効と判定された。菌交代により出現した菌は *P. aeruginosa*，*Pseudomonas* sp.，*H. parainfluenzae*，G.N.R.，*S. epidermidis* であった。副作用として検査値の異常が，1 例に GOT，GPT，LDH，Al-P の上昇が，1 例に LDH の上昇が認められ，本剤との関連が疑われた。

カルバペネム系抗生物質である imipenem (MK-0787) は，グラム陽性及び陰性の両菌種に対し優れた抗菌力を示す。そして *P. aeruginosa* に対し CFS や CPZ より強い抗菌力を示すこと，GM 耐性 *P. aeruginosa* に対し強い抗菌力を示すこと，従来のセフェム系抗生剤が無効である *S. faecalis* に対し抗菌力を持つこと，各種嫌気性菌に対し CLDM より強い抗菌力を示すこと，種々の β -lactamase に安定であることなどの薬理学的特徴を持っている。さらに動物実験によれば renal dipeptidase を阻害する cilastatin sodium (MK-0791) との合剤 (MK-0787/MK-0791) とすることにより MK-0787 の尿中回収率は高まり，腎毒性が軽減され，臨床的有用性が大いに期待される薬剤となっている。

今回我々は，種々の基礎疾患に合併した感染症に対し MK-0787/MK-0791 を投与し，臨床的有用性を検討したので報告する。

I. 対象と方法

対象は，昭和 59 年 1 月から 7 月の間に当科に入院した年齢 31 歳から 91 歳の 8 症例（男性 5 例，女性 3 例）で，再生不良性貧血，肺癌，糖尿病，多発性筋炎，寒冷凝集素症といった基礎疾患を有していた。感染症は肺炎などの呼吸器感染症 3 例，腎盂腎炎などの尿路感染症 4 例，敗血症の疑い 1 例であった。

MK-0787/MK-0791 は 500 mg/500 mg を 100 ml の生理食塩水に溶解し，約 30 分かけ 1 日 2～3 回点滴静注にて投与した。他の抗生剤の併用は行なわなかった。

臨床効果は，発熱などの臨床症状と胸部レ線，尿所見，白血球数，赤沈，CRP などの検査所見から総合的に判定（著効，有効，やや有効，無効）した。また，本剤投与前後に細菌学的検査を施行し，菌消失，減少，交代，不変の細菌学的効果判定を行なった。さらに，副作用の有無を，臨床症状の観察とともに臨床検査（血液像，血液生化学，尿検査）を適宜施行することによりチェックした。

II. 成績

成績を Table 1 に示す。感染症の内わけは肺炎などの呼吸器感染症 3 例，腎盂腎炎などの尿路感染症 4 例，敗血症の疑い 1 例で，MK-0787/MK-0791 の投与期間は 3～12 日間，総投与量は 3～13 g (MK-0787 として) であった。臨床的效果は，尿路感染症の 3 例で著効，呼吸器感染症および尿路感染症各 1 例で有効，3 例で無効であった。無効例は肺癌と多発性筋炎に合併した重症肺炎 2 例 (Case 1, 2) と寒冷凝集素症にみられた敗血症の疑い 1 例 (Case 5) で，これらの症例では本剤使用前後に用いた他剤 (Case 1 では CTM, CMZ, GM, PIPC, Case 2 では CMZ, LMOX, TOB, Case 5 では CPZ) もいづれも無効であった。

これら感染症の起炎菌は *P. cepacia* 1 例，*S. marcescens* 1 例，*Haemophilus* sp. 1 例，*E. coli* 2 例， α -*Streptococcus* 1 例，不明 2 例であった。細菌学的効果は 2 例で菌消失をみたが，3 例 (Case 1, 2, 3) で菌交代を来した。これらはいずれも重症呼吸器感染症で，うち 2

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

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms	Daily dose (g)	Duration (day)	Effect		Remarks
							Clinical	Bacteriological	
1	S.T.	63 F	Pneumonia (Polymyositis Diabetes mellitus Osteoporosis)	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	0.5×2	3	Poor	Replaced	
2	H.K.	72 M	Pneumonia (Lung cancer)	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> G.N.R.	0.5×3	8	Poor	Replaced	GOT↑ GPT↑ Al-P↑ LDH↑
3	S.T.	65 M	Infectious bronchial asthma (Diabetes mellitus)	<i>Haemophilus</i> sp. <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>H. parainfluenzae</i>	0.5×2	12	Good	Replaced	LDH↑
4	S.O.	63 F	UTI (Aplastic anemia)	N.D. <i>Staphylococcus</i> sp. <i>C. freundii</i>	0.5×2	8	Excellent	Unknown	
5	T.T.	91 M	Sepsis suspected (Cold hemagglutinin disease)	— N.D.	0.5×2	5	Poor	Unknown	
6	S.O.	63 F	UTI (Aplastic anemia)	<i>E. coli</i> —	0.5×2	5	Excellent	Eradicated	
7	R.H.	31 M	Pyelonephritis (Aplastic anemia) (Hemochromatosis)	<i>α-Streptococcus</i> <i>E. coli</i> —	0.5×3 0.5×2	6 4	Excellent	Eradicated	
8	R.H.	31 M	Pyelonephritis (Aplastic anemia) (Hemochromatosis)	<i>E. coli</i> N.D.	0.5×3	3	Good	Unknown	

N.D.: Not done

例(Case 1, 2)は臨床効果も無効であったが、1例(Case 3)は有効と判定された。菌交代により出現した菌は *P. aeruginosa*, *Pseudomonas* sp., *H. parainfluenzae*, *G. N.R.*, *S. epidermidis* であった。

副作用としての臨床症状は全例に認められなかったが Case 2 にて GOT, GPT, LDH, Al-P の上昇が, Case 3 にて LDH の上昇が認められ本剤との関連が疑われた (Table 2)。

III. 考 案

感染症は生体の防御能が低下するような種々の疾患に合併する場合が多い。特にグラム陰性桿菌感染症の治療には既存の合成ペニシリン系, セフェム系, アミノグリコシド系抗生物質を用いても困難を極める場合がある。そこで、さらに強力な抗菌剤の出現が待たれるわけであるが、MK-0787/MK-0791 は冒頭で述べたとき薬理学的特徴を有し、今後種々の難治性感染症に対し有力な武器となりうる事が期待される。そこで今回我々は、

本剤を種々の基礎疾患に合併した感染症に用い有用性を検討した。成績は上述のごとく 8 例中 5 例に臨床効果が認められたが、3 例は無効であり、細菌学的にも、検討し得た 5 例中 2 例に菌消失をみるも 3 例で菌交代を来した。副作用として検査値の異常が 2 例でみられたこととあわせ、今回の我々の検討では十分な結果は得られなかった。しかし、症例数が少ないことや、基礎疾患を有し重症例が多く含まれていることなどを考慮する必要がある。新薬シンポジウムでの成績¹⁾をみると 1296 例中 978 例 (75%) に有効であり、呼吸器感染症では 73%, 尿路感染症では 78%, 敗血症・菌血症でも 61% と高い有効率を示している。他剤無効例に対する臨床効果も 68% と優れており、細菌学的効果でもグラム陽性菌に対し 86%, 陰性菌に対し 72% と両菌種に有効であり、検査値の異常など副作用の出現頻度も多いものではなく、総じて本剤は臨床的に有用性の高い薬剤であると思われる。

Table 2 Laboratory findings

No.	Age	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential count (%)				Plat. ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	S-GOT (I.U.)	S-GPT (I.U.)	Al-P (B.L.U.)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes(mEq/l)			CRP	Urin. Prot.
						Baso.	Eosino.	Neutro.	Lympho.								Mono.	Na	K		
1	63 F	237	6.5	21.8	6,100	0	0	96	4	30.2	27	1.5		22.7	1.0	143	3.7	96	4+	-	
	A	245	7.0	22.6	10,600	0	1	84	12	21.8	56	3.6		12.5	0.6	135	4.5	100	6+	-	
2	72 B	333	10.4	30.8	12,000	0	0	91	6	20.7	38	3.0	0.57	12.5	0.6	126	4.2	89			
	A	294	9.4	28.9	16,700	0	1	97	2	6.0	103	4.8		46.9	0.8	143	3.7	108			
3	65 B	402	12.1	36.0	10,600	0	5	66	22	21.7	18	2.1		8		144.8	3.6	104.5	2+	±	
	A	465	13.9	41.4	5,600	1	1	80	12	16.4	11	2.8		10.2	1.1	134	4.0	98	+	-	
4	63 B	177	5.1	16.1	1,600					1.9	62		1.4	10		138	4.3	101	+	-	
	A	277	8.3	24.3	1,100	0	2	39	56	0.9											
5	91 B	135	4.5	14.5	4,600	0	10	78	4	12.3	30		2.82	34.8	1.1	147	3.7		3+	±	
	A	147	5.2	16.2	6,900	0	0	84	7	4.4	14		25.7	44		142	3.1	100	+	+	
6	63 B	211	6.2		1,500					1.0	59	4.1	0.92								
	A	305	8.9	26.3	1,200					0.8											
7	31 B	221	5.9	19.3	1,400	0	0	53	42	1.6	81		0.6	14		131	4.3	100		+	
	A	152	4.3	13.3	1,600	0	0	53	42	1.2											-
8	31 B	152	4.3	13.3	1,600	0	0	53	42	1.2										2+	-
	A																				

B: Before A: After

文 献

シンポジウムⅡ。MK-0787/MK-0791, 岡山,
1984

1) 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会：新薬

CLINICAL STUDY ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

MITSUHIRO HIGUCHI, HIROSHI MASUDA, AKIHISA KANAMARU and KIYOYASU NAGAI

Department of Internal Medicine, Hyogo Collage of Medicine

The clinical effects of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new carbapenem antibiotic, was studied in 8 cases; 3 with respiratory tract infections (RTI), 4 with urinary tract infections (UTI), and one with sepsis suspected. These cases had underlying diseases which included aplastic anemia, lung cancer, diabetes mellitus, polymyositis and cold hemagglutinin disease. MK-0787/MK-0791 was administered intravenously 1.0~1.5 g (as MK-0787) a day for 3~12 days.

Excellent clinical responses were obtained in 3 cases with UTI and good responses in 2 cases with RTI or UTI.

Bacteriologically, in 2 cases organs were eradicated but in 3 cases replaced.

Abnormal laboratory findings were observed in 2 cases.