

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する研究

二木 芳人・中川 義久・岸本 寿男・日野 二郎・渡辺 正俊
川西 正泰・川根 博司・松島 敏春・副島 林造
川崎医科大学呼吸器内科

新しい β -ラクタム系注射用抗生物質 imipenem (MK-0787) と同剤の腎内代謝に関与する renal dipeptidase の選択的阻害剤 cilastatin sodium (MK-0791) の 1:1 合剤である MK-0787/MK-0791 について基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 各種臨床分離株に対する MK-0787 の MIC を測定し、cefoperazone (CPZ), cefmenoxime (CMX), piperacillin (PIPC) のそれと比較した。*S. aureus* に対する本剤の MIC は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下にピークを認め、比較薬中最もすぐれた成績であった。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* に対する MIC は CMX とほぼ同等であり、CPZ にはいずれも勝る成績であった。*Proteus* 属については、CPZ と同等で CMX には若干劣っていた。*P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* spp. については本剤の MIC が最もすぐれ、*P. aeruginosa* の MIC のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 本剤 500 mg, 1 時間かけて点滴後の MK-0787 の最高血漿中濃度は、22.5~38.1 (4 例, 平均 29.0 $\mu\text{g/ml}$) 以後 2 時間値平均 10.6 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間値平均 2.97 $\mu\text{g/ml}$ と推移して、6 時間後は平均 1.07 $\mu\text{g/ml}$ であった。1 例について同時に測定した MK-0791 の血漿中濃度は 1 時間後で 47.15 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し、以後速やかに減衰し、6 時間後は測定下限を下回った。

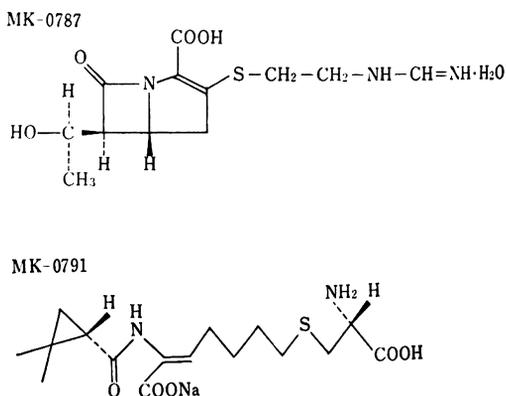
6 時間後までの尿中回収率は MK-0787 で平均 48.1%, MK-0791 では 57.3% であった。

3) 呼吸器感染症 20 例, 敗血症 3 例, 不明熱 1 例の計 24 例に対する本剤の効果は、有効 14, やや有効 2, 無効 5, 効果判定不能 3 で有効率 66.7% であった。副作用は 1 例に軽度の血便を認めたのみであった。臨床検査成績では好酸球増多, 白血球減少を各 1 例に認めたが、いずれも軽度、一過性であった。

Imipenem (MK-0787) は、米国メルク社で開発されたカルバペネム系抗生物質 thienamycin の新しい誘導体であり、thienamycin の安定性の問題を改善するとともに、より強い抗菌活性を獲得し得た注射用抗生物質で、Fig. 1 のごとき構造式を有する¹⁾。本剤の抗菌スペクトルは、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌群からグラム陽性菌群、嫌気性菌にまでおよび、各種細菌の産生する β -lactamase に対し、極めて安定であると同時に β -lactamase 阻害活性をも有するとされている^{1), 2)}。しかし、MK-0787 は腎尿細管上皮に存在する renal dipeptidase によって代謝を受け、尿中回収率が低率であり、かつ動物実験における腎障害の発現などが問題であった³⁾。これに対し同社では、renal dipeptidase の選択的阻害剤 cilastatin sodium (MK-0791) (Fig. 1 下段) を開発し、これと MK-0787 を併用することにより尿中回収率は改善され、また腎毒性の軽減にも成功したものである⁴⁾。

今回われわれは、この MK-0787 と MK-0791 の 1 対 1 配合剤、MK-0787/MK-0791 につき基礎的・臨床

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



的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力；主として喀痰由来の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus* spp.

P. aeruginosa, *P. cepacia*, *Acinetobacter* spp. および標準菌種 *S. aureus* 209 P JC-1 株, 寺島株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, *K. pneumoniae* ATCC 27736 に対する MK-0787 の抗菌力を測定し, 同時に測定した cefmenoxime (CMX), cefoperazone (CPZ) および piperacillin (PIPC; *S. aureus*, *P. aeruginosa* のみ) のそれと比較検討した。MIC の測定は, 日本化学療法学会標準法に従い, pH 7.0 の Müller-Hinton agar を用いた平板希釈法により測定した。接種菌量はすべて 10^6 cells/ml である。

2. 血漿中濃度および尿中排泄; 肝・腎機能に異常のない呼吸器疾患患者 4 例を対象として MK-0787/MK-0791, 500 mg (MK-0787 量) を 1 時間で点滴静注後, 1, 1½, 2, 3, 4, 6 時間ごとに採血し, MK-0787 の血漿中濃度を測定した。また, 1 例については MK-0791 の濃度推移についてもあわせて検討した。同時に 2 時間ごとに分割採尿し, 6 時間までの尿中濃度を測定し, 尿中回収率を求めた。さらに 1 例については, 同時に 6 時間までの喀痰中濃度を測定した。検体の採取に際しては, 血液はヘパリン加採血後直ちに遠心分離を行い, 得られた血漿を等量の安定化剤 [1 M Morpholino-ethane sulfonate 緩衝液 (pH 6.0)/Ethylene glycol (1:1 v/v)] (MES/EG) と, 尿は等量の [1 M Morpholino-propane sulfonate 緩衝液 (pH 7.0)/Ethylene glycol (1:1 v/v)] (MOPS/EG) と各々混和して速やかに -80°C に保存した。また, 喀痰は等量の 1 M MES/EG を加え, 超音波破砕器を用いて十分に混和した。

濃度測定は, 日本メルク薬有株式会社研究所に依頼したが, MK-0787 は *B. subtilis* ATCC 12432 (MB 32) を試験菌とするペーパーディスク法で, また MK-0791 は高速液体クロマトグラフィーを用いて行われた。

3. 臨床的検討; 本剤使用症例は 24 例で, その内訳は, 肺炎 13 例, 膿胸 1 例, びまん性汎細気管支炎の二次感染増悪 2 例, 肺癌の混合下気道感染 4 例の呼吸器感染症 20 例および敗血症 3 例, 不明熱 1 例であり, 性別は男性 21 例, 女性 3 例で, 年齢は 44 歳~78 歳, 平均 65.1 歳であった。投与量は 1 回 250~500 mg 1 日 2 回, 12 時間ごとの 1 時間点滴を原則とし, 重症例では 8 時間ごと 1 日 3 回の点滴投与を行った。使用期間は 2 日から最長 22 日間であった。効果判定は発熱, 咳嗽, 喀痰などの自覚症状および胸部ラ音, 胸部 X 線所見, 赤沈値, 白血球数などの臨床検査所見の改善の程度ならびに起炎菌の消失の有無により, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階とした。さらに, 本剤使用前後の末梢血液像, 肝・腎機能の変化についても検討した。

II. 成績

1. 抗菌力; Table 1 下段に示すごとく *S. aureus*

209 P JC-1 株, 寺島株では $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下, *E. coli* NIHJ JC-2 株, *K. pneumoniae* ATCC 27736 株では $0.18 \mu\text{g/ml}$ の MIC であった。

臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus mirabilis* 各 50 株, Indole positive *Proteus* 33 株, *P. aeruginosa* 49 株, *P. cepacia* 32 株, *Acinetobacter* spp. 45 株の成績は Table 1 に示した。

S. aureus に対する MK-0787 の MIC は $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下に 44 株, 88% が分布を示し, 残る 6 株も $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止されており, CMX, CPZ, PIPC よりはるかにすぐれた抗菌力を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* 各 50 株では, MK-0787 の MIC のピークは各々 0.1, 0.18, $0.39 \mu\text{g/ml}$ で CMX とは同等か一段階程度劣る結果であったが, CPZ にはいずれも 2~3 段階勝る成績であった。*P. mirabilis* では本剤の MIC は $0.39\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布を示し, CPZ とはほぼ同等で CMX には 3~4 段階劣っていた。Indole positive *Proteus* では本剤と CPZ はほぼ同等の MIC 分布を示し, そのピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

P. aeruginosa に対する MK-0787 の抗菌活性は, 被験薬中もっともすぐれ, MIC のピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ で $6.25 \mu\text{g/ml}$ までで 49 株中 48 株 98% が発育阻止されており, PIPC, CPZ に 2~3 段階勝る成績であった。*P. cepacia*, *Acinetobacter* spp. についても本剤が最もすぐれた MIC を示したが, 特に *Acinetobacter* spp. ではそのピークは $0.18 \mu\text{g/ml}$ であり, CPZ, CMX の 50, $200 \mu\text{g/ml}$ に比し, 極めて強い抗菌活性を示した。

2. 血漿中濃度および尿中排泄; 本剤 500 mg 1 時間点滴後の MK-0787 の血漿中濃度推移は Fig 2 に示すごとく, 点滴終了時のピークは $22.5\sim 38.1$ (平均 29.0) $\mu\text{g/ml}$ であり, 以後 2 時間値平均 $10.6 \mu\text{g/ml}$, 3 時間値平均 $5.57 \mu\text{g/ml}$, 4 時間値平均 $2.97 \mu\text{g/ml}$ と推移して, 6 時間後では $0.52\sim 2.62$ (平均 1.07) $\mu\text{g/ml}$ であった。第 1 例目の T. F. 例では同時に MK-0791 の血漿中濃度を測定したが, Fig 3 に示すごとく, ピーク値は MK-0787 の $27.9 \mu\text{g/ml}$ に対し $47.15 \mu\text{g/ml}$ と高く, 2 時間までは MK-0787 を上回る血漿中濃度を示し, 3 時間以降は速やかに減衰し, 6 時間値では MK-0787 の $0.54 \mu\text{g/ml}$ に対し測定下限を下回る濃度となった。

6 時間後までの尿中濃度ならびに回収率は Fig 4, 5 に示すごとく, MK-0787 では $34.9\sim 64.5$ 平均 48.1% , MK-0791 では 57.3% の回収率を得た。

さらに, 第 3 例目の S. S. 例, びまん性汎細気管支炎の 66 歳女性において, 同時に採取した 1 時間ごとの喀痰内の MK-0787 の濃度は, 2 時間で $0.4 \mu\text{g/ml}$, 3, 4

Table 1. Distribution of susceptibility of clinical isolates to MK-0787 and related antibiotics

Organisms	Antibiotics	Number of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	> 200
<i>S. aureus</i>	MK-0787	44	4	1	1	1	1	4	38	5	1						
	CMX	50		1	1	1	1	7	36	2	3						
	CPZ																
	PIPC			1				13	23	7	3	1	1				
<i>E. coli</i>	MK-0787	50	1	12	23	23	3										
	CMX		2	1	11	8	7	7	4	6	1	3					
	CPZ		1	13	24	10	10	6	1								
<i>K. pneumoniae</i>	MK-0787	50		8	34	6	1										
	CMX		1	13	24	10	10	6	1								
	CPZ			9	23	5	3	3	1								
<i>S. marcescens</i>	MK-0787	50	1	1	1	17	26	2	2	1							
	CMX																
	CPZ																
<i>P. mirabilis</i>	MK-0787	50			44	6	14	13	19	4							
	CMX																
	CPZ																
Indole positive <i>Proteus</i> spp.	MK-0787	33		1	4	4	4	7	12	6	3					1	
	CMX																
	CPZ																
<i>P. aeruginosa</i>	MK-0787	49					2	8	20	14	4						
	CMX																
	CPZ																
<i>P. cepacia</i>	MK-0787	32	1		1	1	8	4	2	7	7	1					
	CMX																
	CPZ																
<i>Acinetobacter</i> spp.	MK-0787	45	1	3	32	5	4										
	CMX																
	CPZ																

S. aureus 209PJC-1: 0.025 $\mu\text{g/ml}$ \geq ; 0.18 $\mu\text{g/ml}$

E. coli NIHJ JC-2 ; 0.18 $\mu\text{g/ml}$

K. pneumoniae ATCC 27736; 0.18 $\mu\text{g/ml}$

S. aureus Terajima ; 0.025 $\mu\text{g/ml}$ \geq ; 0.18 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 2 Plasma levels of MK-0787
MK-0787 500mg/MK-0791 500mg/hour IVD

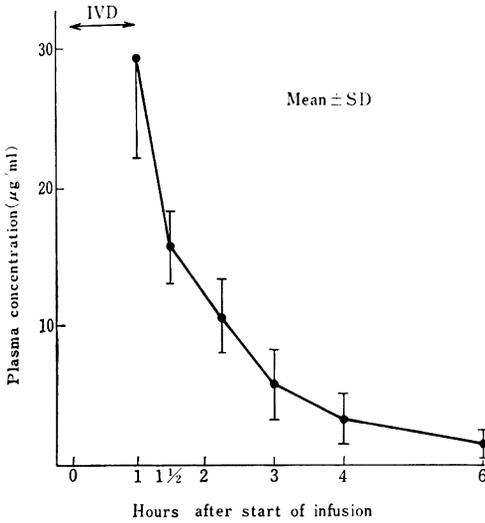
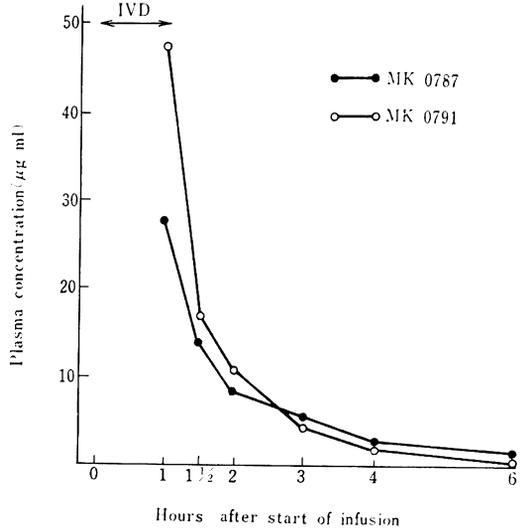


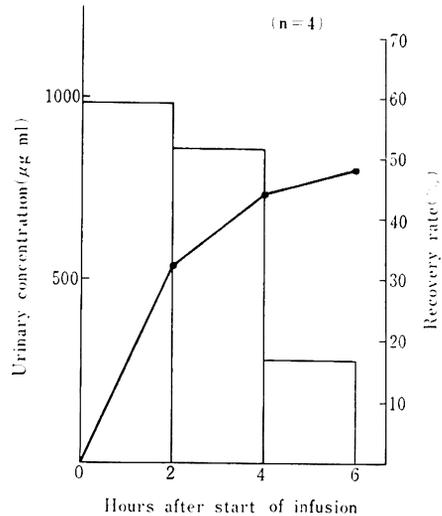
Fig. 3 Plasma levels of MK-0787/MK-0791
MK-0787 500mg/MK-0791 500mg/hour IVD



Case	Age	B.W	Dose	Plasma conc. (µg/ml)						
				1h	1.5h	2h	3h	4h	6h	
T.F.	56	56.5	500mg	27.9	13.7	8.46	4.32	2.12	0.54	
T.K.	68	55.5	500mg	27.4	19.1	13.1	8.88	5.72	2.62	
S.S.	66	32.5	500mg	22.5	13.0	8.16	4.00	1.73	0.58	
H.K.	40	47.5	500mg	38.1	17.7	12.8	5.08	2.32	0.52	
Mean			500mg	29.0	15.9	10.6	5.57	2.97	1.07	

Case	Dose	1h	1.5h	2h	3h	4h	6h
T.F.	MK 0791 500mg	47.15	16.76	10.31	4.20	1.75	N.D.
B.W Age 56	MK 0787 500mg	27.9	13.7	8.46	4.32	2.12	0.54

Fig. 4 Urinary excretion of MK-0787
MK-0787 500mg/MK-0791 500mg/hour IVD



時間では各々 1.8 µg/ml, 6 時間では 1.2 µg/ml であつた。

3. 臨床的検討; MK-0787/MK-0791 使用症例の性, 年齢, 診断名, 分離菌, 薬剤投与量ならびに臨床的, 細菌学的効果の一覧を Table 2 に示した。

肺炎の 13 例は, 内 10 例が肺癌の経過中に併発をみたもので, 他の 3 例もそれぞれ慢性呼吸器疾患あるいは横隔膜下膿瘍などの基礎疾患, 合併症を有するものであつた。起炎菌は 8 例で明らかであり, その内訳は *P. aeruginosa* 3 例, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. morganii*, *B. catarrhalis* 各 1 例および *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *S. aureus* の混合感染 1 例であつた。これらに対して, 本剤 1 日量 500 mg~1500 mg で 2~15 日間治療を行った結果, 臨床的には 7 例有効, 無効 5 例, 効果判定不能 1 例で, 有効率は 58.3% であつた。また, 内 11 例では, 本剤投与前に他剤が投与され無効であつたが, そのうち 6 例で本剤が有効であつた。細菌学的には, 単独菌感染の *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *B.*

catarrhalis 各 1 株, および複数菌感染例での *P. aeruginosa*, *S. marcescens* は投与後消失したが, *B. catarrhalis* の症例では, 投与後 *P. maltophilia* の一過性出現をみ, その他 *P. aeruginosa* 2 株 (1 株は不明), *S. aureus*, *P. morganii* 各 1 株は存続した。

他の 7 例の呼吸器感染症では, 効果判定可能 6 例中,

Table 2-1 Clinical efficacy of MK-0787, MK-0791

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organisms	Daily dose* and Duration	Evaluation		Side effect
						Bacteriological	Clinical	
1 I.M.	74 M	Pneumonia	Lung cancer	N.F.	250mg × 2 × 11	Unevaluable	Poor	—
2 Y.K.	54 M	Pneumonia	Lung cancer Radiation pneumonitis	<i>P. aeruginosa</i>	500mg × 2 × 2	Unevaluable		—
3 H.A.	58 M	Pneumonia	Lung cancer	<i>E. cloacae</i>	250mg × 2 × 10	Eradicated	Good	—
4 M.H.	63 M	Pneumonia	Lung cancer Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i>	500mg × 2 × 4	Persisted	Poor	—
5 M.H.	64 M	Pneumonia	Lung cancer Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i>	500mg × 2 × 8	Persisted	Poor	—
6 B.O.	73 M	Pneumonia	Lung cancer Lung fibrosis	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. aureus</i>	500mg × 2 × 3	→ <i>S. aureus</i>	Good	Hemafecia
7 H.K.	74 M	Pneumonia	Lung cancer	<i>K. pneumoniae</i>	500mg × 2 × 5	Eradicated	Poor	—
8 T.M.	50 M	Pneumonia	Lung cancer	N.F.	500mg × 2 × 15	Unevaluable	Good	—
9 T.K.	67 M	Pneumonia	Lung cancer	N.F.	500mg × 2 × 15	Unevaluable	Good	—
10 Y.M.	59 M	Pneumonia	Lung cancer	N.F.	500mg × 3 × 11 500mg × 2 × 4	Unevaluable	Good	—
11 T.N.	71 M	Pneumonia	Subphrenic abscess	<i>P. morganii</i>	250mg × 2 × 7	Persisted	Good	—
12 T.K.	67 M	Pneumonia	Diffuse panbronchiolitis	N.F.	500mg × 2 × 15	→ <i>S. faecalis</i>	Poor	—
13 R.U.	70 M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	<i>B. catarrhalis</i>	500mg × 2 × 12	→ <i>P. maltophilia</i>	Good	—

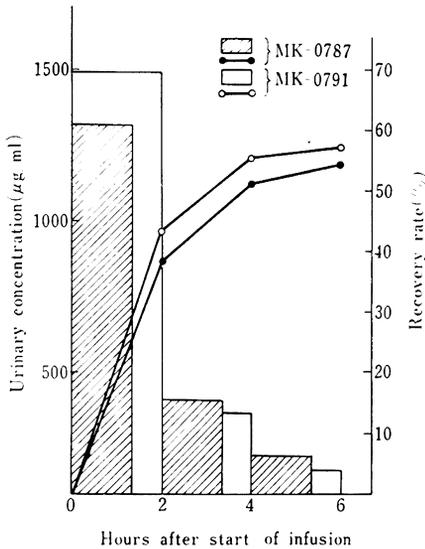
* Dose of MK-0787

Table 2-2 Clinical efficacy of MK-0787/MK-0791

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organisms	Daily dose* and Duration	Evaluation		Side effect
						Bacteriological	Clinical	
14 M.H.	71 M	Pyothorax	---	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	500mg × 3 × 8 500mg × 2 × 14	Eradicated	Good	---
15 S.S.	66 F	Diffuse panbronchiolitis	Respiratory failure Heart failure	<i>P. aeruginosa</i>	250mg × 3 × 4	Eradicated	Fair	---
16 S.S.	66 F	Diffuse panbronchiolitis	Respiratory failure Heart failure	<i>P. aeruginosa</i>	500mg × 2 × 12	Persisted	Fair	---
17 T.M.	78 M	Lower respiratory tract infection	Destroyed lung	<i>P. aeruginosa</i>	250mg × 2 × 7	Decreased	Good	---
18 N.A.	72 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	<i>A. calcoarcticus</i> <i>S. faecalis</i>	500mg × 2 × 15	Eradicated	Good	---
19 M.S.	65 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer Radiation pneumonitis	N.F.	500mg × 2 × 13	Unevaluable	Good	---
20 T.I.	44 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	N.F.	500mg × 2 × 13	Unevaluable	Unevaluable	---
21 H.T.	62 M	Sepsis pneumonia	Brain injury	<i>P. cepacia</i>	500mg × 3 × 5 500mg × 2 × 16	Eradicated	Good	---
22 Y.Y.	68 M	Sepsis Chronic cystitis	Gastric cancer	<i>S. epidermidis</i>	500mg × 2 × 9	Eradicated	Good	---
23 H.O.	61 F	Sepsis	C.V.D.	<i>K. pneumoniae</i>	500mg × 2 × 7	Eradicated	Good	---
24 T.O.	66 M	Periarteritis nodosa	---	N.F.	500mg × 2 × 3	Unevaluable	Unevaluable	---

* Dose of MK-0787

Fig 5 Urinary excretion of MK-0787/MK-0791
MK-0787 500mg/MK-0791 500mg/hour IVD



有効4, やや有効2の満足すべき成績を得たが, やや有効の2例は, 同一のびまん性汎細気管支炎例の2回の感染エピソードに対して使用したものである。初回使用時は250mg 1日3回, 4日間の投与で呼吸困難などの自覚症状は若干改善したが, 37~38°C 台の発熱が持続するため, やや有効として他剤に変更した。しかし, 終了時の検査成績の改善, 菌の陰性化などから考えれば, いましばらくの投与で十分な効果が得られたかもしれない。そこで, 第2回目の投与時は1回量500mg 1日2回で12日間の投与を試みたが, やはり自覚的訴えの軽減はみられたものの, 菌は陰性化せず, 臨床検査成績はほぼ不変であり, やや有効にとどまった。しかし, その

Table 3 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791

Diagnosis	Number of cases	Clinical evaluation			Efficacy rate (%)
		Good	Fair	Poor	
Pneumonia	12	7		5	58.3
Pyothorax	1	1			100
Diffuse panbronchiolitis	2		2		0
Other lower RTI	3	3			100
Sepsis	3	3			100
Total	21	14	2	5	66.7

他肺癌や攪撫肺の混合下気道感染の3例, および膿胸の1例ではいずれも十分な臨床効果が得られた。なお, 症例20の肺癌の症例では, 当初白血球増多, 咳嗽, 咯痰などから混合感染を疑って本剤を投与したが, 13日間の投与で症例は不変, 白血球増多も持続し, 咯痰からも有意の細菌を分離し得なかったため, 感染症状不明確として効果判定からは除外した。

敗血症の3例も, 術後再発胃癌や中枢神経障害など重篤な基礎疾患を有する症例であったが, いずれも有効の評価を得た。特に, 症例21では, 頭部外傷で脳挫傷, 硬膜下血腫を認め, 当院救急部入院中の62歳男性であり, 血腫除去術施行後より肺炎を併発し, PIPC, CZXあるいはST合剤などの使用にもかかわらず増悪傾向を示し, 血液培養で連続して*P. cepacia*を分離するため, 本剤1回500mg 1日3回投与を開始した。投与開始時点ではDICも併発し, pre-shock状態にあったと考えられるが, 本剤投与後shock状態からは離脱し, 解熱,

Table 4 Bacteriological response of MK-0787/MK-0791

Organisms	Number of strains	Bacteriological evaluation				Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	
<i>S. aureus</i>	1			1		0
<i>S. epidermidis</i>	1	1				100
<i>S. faecalis</i>	1	1				100
<i>K. pneumoniae</i>	3	3				100
<i>E. cloacae</i>	1	1				100
<i>S. marcescens</i>	1	1				100
<i>P. morganii</i>	1			1		0
<i>P. aeruginosa</i>	7	3	1	3		42.9
<i>P. cepacia</i>	1	1				100
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1				100
<i>B. catarrhalis</i>	1				1	100
Total	19	12	1	5	1	68.4

Table 5 Laboratory findings of patients treated with MK 0787/MK-0791

Case	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4$ mm ³)		WBC (mm ³)		Eosino. (%)		S-GPT (i.u.)		S-GOT (i.u.)		Al-Pase (i.u.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 J.N.	31.1	26.7	10.2	8.8	327	276	20,800	17,700	0	0	23	38	23	57	123	152	21	15	0.9	0.8
2 Y.K.	31.1	30.2	9.7	9.4	334	321	18,000	18,900	3	1	249	—	109	—	169	—	24	—	0.8	—
3 H.A.	31.4	33.7	10.4	10.6	340	339	10,800	6,400	2	4	4	8	9	13	46	42	10	13	0.9	0.8
4 M.H.	40.6	39.2	13.2	13.1	462	456	9,000	8,200	3	5	9	7	13	14	64	65	14	8	0.9	0.8
5 M.H.	38.9	40.5	12.5	12.9	450	465	8,000	12,300	10	1	8	8	14	11	66	64	14	9	0.8	0.8
6 B.O.	41.7	36.7	14.0	12.7	467	407	15,500	16,600	0	0	22	22	27	28	110	109	25	20	0.6	0.5
7 H.K.	30.9	30.9	10.5	10.4	350	354	7,700	6,200	0	0	12	10	10	16	49	58	18	15	2.4	0.9
8 T.M.	36.4	34.2	12.1	11.4	379	359	9,900	5,500	0	1	59	16	25	19	87	62	12	10	0.7	0.7
9 T.K.	24.5	24.4	8.1	8.2	282	277	11,400	5,700	0	2	7	8	9	10	56	58	16	11	1.1	0.9
10 Y.M.	32.6	29.8	11.4	10.2	338	310	12,800	14,700	0	1	6	8	11	45	53	78	17	9	0.6	0.6
11 T.N.	34.8	36.7	11.3	11.8	362	382	11,200	7,800	1	5	10	10	8	13	75	87	16	19	1.0	1.0
12 T.K.	24.3	20.6	7.4	8.9	274	321	21,000	18,900	3	2	51	15	26	12	114	105	32	20	1.0	0.7
13 R.U.	33.9	35.5	11.2	11.0	363	355	4,000	2,900	6	4	12	19	18	24	44	54	8	15	0.5	0.5
14 M.H.	28.4	34.2	8.8	10.6	309	366	15,000	6,600	4	8	48	8	46	14	123	48	29	25	1.5	1.1
15 S.S.	37.4	35.9	12.0	11.4	493	472	13,400	6,800	5	9	7	—	12	—	72	—	9	—	0.5	—
16 S.S.	37.3	34.4	12.0	11.2	455	411	11,300	10,800	23	19	—	4	—	9	49	61	—	14	0.5	0.5
17 T.M.	31.1	31.0	10.5	10.4	362	356	5,700	5,400	1	9	8	5	11	13	47	48	15	16	0.7	0.6
18 N.A.	—	31.1	—	8.9	—	339	19,800	12,700	0	0	18	28	8	15	81	93	—	21	—	0.5
19 M.S.	37.1	38.5	12.8	12.8	552	555	5,400	3,500	3	6	10	7	12	12	55	49	17	11	0.8	0.8
20 T.I.	38.5	34.4	12.5	11.2	424	384	14,300	11,500	1	1	14	7	10	8	78	78	12	11	0.7	0.8
21 H.T.	19.9	21.3	6.1	6.4	210	209	32,300	22,100	0	0	48	54	24	34	134	276	61	16	1.2	0.5
22 Y.Y.	29.4	29.6	9.7	9.6	303	306	10,800	10,400	16	16	12	12	12	11	92	111	11	8	0.6	0.6
23 H.O.	31.5	24.7	10.3	8.1	362	287	6,500	3,000	2	4	16	29	14	19	48	43	14	8	0.7	0.9
24 T.O.	35.2	32.0	11.4	9.9	400	362	23,900	28,800	23	35	37	65	35	61	60	70	14	21	1.2	1.4

白血球数などの検査成績改善，菌陰性化（血液）などみられ，小康を得るに至った。本症例は，最終的には死亡したが，本剤投与により感染症は control され，明らかな延命効果があったものと考え，有効と評価した。

症例 24 の不明熱の症例は，後に periarthritis nodosa と判明し，発熱その他の症状も本症によるものと考えられたため，効果判定からは除外した。

以上 24 例中，効果判定可能であった 21 例に対する有効率は，Table 3 に示すごとく有効 14，やや有効 2，無効 5 の 66.7% であり，呼吸器感染症 18 例では有効 11 例，61.1% の有効率を得た。

細菌学的に経過を追い得た 19 株の成績を Table 4 に示した。全体の除菌率は 68.4% であったが，*P. aeruginosa* を除いた菌種では 12 株中 10 株 83.3% に菌陰性化を認めた。

副作用は 24 例中 1 例で，本剤 1 日 1000 mg 3 日間投与（総量 2000 mg）の時点で 1 日 2 回の粘血便の出現をみ，本剤投与の影響と考え，投与を中止した。中止翌日には軟便，2 日目には普通便の排泄をみた。便中の細菌など詳細な検討は行い得なかったが，本剤との因果関係が疑われた。

本剤使用前後の臨床検査成績は Table 5 に示した。症例 1, 20, 23 での貧血の増強および症例 1, 10, 21, 24 での肝機能検査値の悪化は，いずれも基礎疾患，合併症の増悪に伴う変化で，本剤によるものとは考えていない。症例 14, 15, 17 では各々投与後末梢血の好酸球増加が認められるが，症例 15, 17 では以前より 10% 前後の好酸球増加を自然経過でみており，本剤による影響ではないと考えられる。しかし，症例 14 では投与前 4% から投与後 8% と軽度ではあるが一過性の好酸球増加を認め，本剤の影響と考えている。また，症例 13 においては，本剤 1 日 1000 mg 12 日間投与の時点で，末梢血白血球数が $2700/\text{mm}^3$ と低下を示し，本剤投与終了後速やかに $3500/\text{mm}^3$ と回復したが，やはり本剤による異常変動が疑われた。

III. 考 察

Cefotaxime (CTX) 以降開発された新しい cephem 系注射用抗生剤は，グラム陰性桿菌群を中心にすぐれた抗菌活性を示し，重症，難治性呼吸器感染症に対しても，従来の薬剤を上回る有用性を期待し得るものとして現在広く使用されている。しかし，これらの薬剤にも限界と弱点がみられることは当然であり，その適性使用については，十分な注意が必要である。

抗菌スペクトルからみた場合，*S. aureus*，*E. faecalis* などのグラム陽性球菌群の 1 部と *P. aeruginosa* を代表とするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群は，明らかにそ

の守備範囲外にあると考えられるものであり，CPZ などの *P. aeruginosa* 活性についても，呼吸器感染症に対しては十分なものとはいいがたい。また近年 methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA) が問題視されており，呼吸器領域においても耐性 *S. aureus* 感染の頻度は増加傾向にあるように思われる。これについても新しい cephem 剤の頻用は少なからず影響を与えているものと考えられる。

MK-0787 は，*Streptomyces cattleya* から得られた新しい β -lactam 系抗生物質，thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体であり，その抗菌スペクトルは既存の β -lactam 剤のほとんどすべてを上回るものと考えられる。抗菌活性についても，グラム陰性菌では，*Klebsiella*，*E. coli*，*C. freundii* などでは既存の CTX，ceftizoxime (CZX) などと同等であり，*H. influenzae*，*P. mirabilis* では若干 MIC は高くなるが，*P. aeruginosa* では CPZ に 2 段階程度勝る成績である。しかし，何といたっても本剤の特長は，グラム陽性球菌群に対する強い抗菌活性であり，*E. faecium* を除く *Enterococcus* sp.，*S. pneumoniae*，*S. aureus* あるいは，*S. epidermidis* などに極めて強い抗菌力を示している。

当教室においても，近年，肺癌患者に合併する下気道感染症あるいは難治性慢性気道感染例の 1 部において，*S. aureus*，*E. faecalis* あるいは *S. pneumoniae* などの陽性球菌群が，単独もしくは複数菌感染の 1 部として関与する例が若干目立っており⁵⁾，このような症例や起炎菌不明の症例については，本剤は好適応と考えられた。

今回のわれわれの臨床検討例は，これら本剤の基礎的特性に基づいて *P. aeruginosa* 感染例を含む比較的重症例を中心に行った。全体の有効率 66.7% は決して高くないが，症例の背景因子を考慮すれば十分評価し得るものと考えられる。グラム陽性球菌が起炎菌と考えられたのは，複数菌感染例を含めて 3 例であったが，それらはいずれも有効と評価された。また，*P. aeruginosa* 感染例は単独菌 6 例，複数菌 2 例の計 8 例であり，効果判定可能な 7 例における有効率は 3 例有効，やや有効 2，無効 2 の 42.9% で，除菌率も 7 株中 3 株 42.9% であった。やはり，本剤の血中濃度，喀痰中移行性から考えても *P. aeruginosa* による呼吸器感染症には今ひとつの感はぬぐえない。今後さらに投与量などについて検討を続ける必要がある。

しかし，全般的にみて，本剤の呼吸器感染症に対する有用性について今後十分な期待が持てるものと考えられる。

文 献

- 1) 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

- 2) KESADO, T.; T. HASHIZUME & Y. ASAH: Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 912~917, 1980
- 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 (MK0787) as affected by coadministration of *N*-formimidoyl thienamycin dehydropeptidase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 300~307, 1983
- 5) 二木芳人, 川西正泰, 渡辺正俊, 日野二郎, 松島敏春, 副島林造: 肺癌患者における呼吸器感染症。第24回日本胸部疾患学会総会, 東京, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM

YOSHIHITO NIKI, YOSHIHISA NAKAGAWA, TOSHIO KISHIMOTO
JIRO HINO, MASATOSHI WATANABE, MASAYOSHI KAWANISHI
HIROSHI KAWANE, TOSHIHARU MATSUSHIMA and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Fundamental and clinical studies of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new injectable antibiotic composed of equal parts of MK-0787 (a new β -lactam antibiotic) and MK-0791 (a renal dehydropeptidase inhibitor), were carried out and the following results were obtained:

1) The sensitivity of clinically isolated strains to MK-0787 was tested by the agar plate dilution method and compared with that of cefoperazone (CPZ), cefmenoxime (CMX) and piperacillin (PIPC). The MICs of MK-0787 against *S. aureus* were lowest, and the peak MIC was 0.025 $\mu\text{g/ml}$. The MIC against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens* were lower than those of CPZ and about the same as those of CMX. The antimicrobial activity of MK-0787 against *P. aeruginosa*, *P. cepacia* and *Acinetobacter* spp. was superior to that of CPZ or CMX, and the peak MIC value for *P. aeruginosa* was 1.56 $\mu\text{g/ml}$.

2) The mean maximum plasma concentrations in four subjects after a 500 mg IV drip infusion of MK-0787 over a period of 1 hour were 29.0 $\mu\text{g/ml}$; 10.6 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours, 2.97 $\mu\text{g/ml}$ at 4 hours and 2.07 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours. The peak plasma concentration of MK-0791 in one subject was 47.15 $\mu\text{g/ml}$, and was not detectable 6 hours later. Total urinary excretion up to 6 hours after the start of the infusion was 48.1% (MK-0787) and 57.3% (MK-0791).

3) A total of 24 patients (20 with respiratory tract infections, 3 with sepsis and 1 with fever of unknown origin) were treated with MK-0787/MK-0791, and clinical efficacy was evaluated as good in 14, fair in 2, poor in 5 and not assessable in 3. Thus, the overall clinical efficacy rate was 66.7%. As a side effect, hemafecia was observed in one patient, and slight and transient eosinophilia and leukopenia were each observed in one patient after treatment.