

呼吸器感染症における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床的検討

森川英治・川本雅英・上綱昭光・山木戸道郎

広島大学医学部第二内科

栗屋幸一・多田みさき

国立大竹病院内科

光山豊文

厚生連広島総合病院内科

小泊直美

国立療養所畑賀病院内科

新しいカルバペネム系抗生物質である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の有効性と安全性について臨床的検討を行った。

呼吸器感染症 15 例に使用し、うち評価可能であった 13 例では本剤を 1 日 750 mg/750 mg～2,000 mg/2,000 mg, 6～35 日間点滴静注にて投与し、その最高総投与量は 46 g/46 g であった。対象症例の内訳は肺炎 9 例, 肺化膿症 2 例, 感染を伴った気管支拡張症 2 例であった。臨床効果としては著効 7 例, 有効 5 例, やや有効 1 例であり, 有効率は 92.3% であった。

臨床検査成績では本剤投与後 GOT・GPT・Al-P 上昇 1 例, Al-P 上昇 1 例, 赤血球・白血球減少 1 例, 白血球減少 1 例がみられた。その他自覚的な副作用は認められなかった。

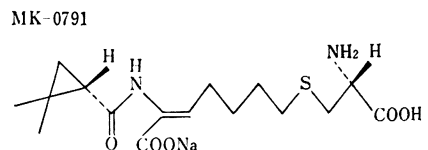
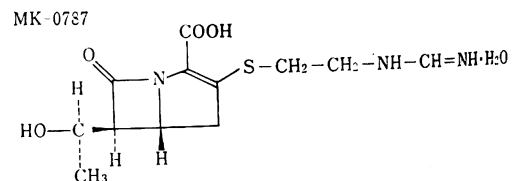
米国メルク社において開発された imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は、従来のペニシリンおよびセフェム系物質とは基本的に化学構造を異にする新規のカルバペネム系抗生物質合剤 (Fig. 1) であり, グラム陽性, 陰性菌および嫌気性菌に対し優れた抗菌力を示す¹⁾。すなわちこの製品は MK-0791 を配合することにより, MK-0787 の renal dipeptidase による不活性化が阻害され, かつ腎毒性が軽減し安全性が高められるという理由で両剤を 1:1 の割合で合剤としたものである²⁾。

今回, MK-0787/MK-0791 を呼吸器感染症症例に使用する機会を得たので, その臨床効果, 副作用について報告する。

I. 対象ならびに方法

投与対象は昭和 59 年 4 月より 8 月までに広島大学第二内科およびその関連病院に入院した呼吸器感染症患者 15 例のうち解析可能な 13 例について検討した。その内訳は, Table 1 に示すように肺炎 9 例, 肺化膿症 2 例, 気管支拡張症の感染例 2 例であった。これらの 13 症例のうち 7 症例は基礎疾患として慢性肺気腫 (3 例), 肺癌 (1 例), 糖尿病 (2 例) 陳旧性肺結核 (1 例) を有

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



していた。

年齢分布は, 23 歳から 83 歳に及び, 平均年齢 57.8 歳で, 性別は男性 11 例, 女性 2 例であった。

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

No.	Name	Age (Y)	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Daily dose	Duration (days)	Effect	Side effect
1	T.H.	23	M	53	Bronchiectasis	—	<i>H. influenzae</i>	500mg/500mg×2	21	Good	—
2	Y.I.	70	M	40	Pneumonia	Emphysema	<i>H. parainfluenzae</i>	500mg/500mg×2	17	Good	—
3	T.T.	52	F	44	Pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i>	500mg/500mg×2	14	Good	WBC↓
4	S.M.	48	M	50	Pneumonia	Lung cancer	Normal flora	500mg/500mg×2	6	Fair	GOT↑ GPT↑ Al-P↑
5	T.F.	83	M	40	Pneumonia	Emphysema	—	500mg/500mg×2	8	Excellent	—
6	T.N.	62	M	65	Pneumonia	—	Normal flora	500mg/500mg×2	17	Excellent	WBC↓ RBC↓
7	M.O.	41	M	59	Lung abscess	—	Normal flora	500mg/500mg×2	27	Excellent	—
8	H.S.	64	M	35	Bronchiectasis	D.M.	<i>P. aeruginosa</i>	250mg/250mg×3	16	Good	—
9	A.O.	51	F	40	Pneumonia	—	Normal flora	500mg/500mg×2	21	Excellent	—
10	J.S.	63	M	55	Pneumonia	Emphysema	<i>E. faecalis</i> <i>E. aerogenes</i>	1000mg/1000mg×2	23	Excellent	Al-P↑
11	N.Y.	54	M	54	Lung abscess	D.M.	<i>S. aureus</i>	500mg/500mg×2	35	Good	—
12	T.S.	66	M	65	Pneumonia	—	Normal flora	500mg/500mg×2	19	Excellent	—
13	T.F.	75	M	36	Pneumonia	Old tuberculosis	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	500mg/500mg×2	12	Excellent	—

投与量は1回 500 mg/500 mg を1日2回が11例, 1回 250 mg/250 mg を1日3回が1例, 1回 1,000 mg/1,000 mg を1日2回が1例であり, 最高投与量は症例10の46g/46g, 最低投与量は症例4の5.5g/5.5gであった。投与方法は全例添付の生理食塩液 100 ml に溶解し, 約30分間かけて点滴静注した。投与期間は6~35日, 平均18.2日であった。

臨床効果の判定は, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難, 発熱, 胸部ラ音などの自・他覚的所見ならびに赤沈, CRP, 白血球数, 胸部X線写真などの改善度と細菌学的効果などから総合判断し, 著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor) の4段階に区分した⁹⁾。

II. 成績

13症例に本剤を1日750 mg~2,000 mg, 6~35日間投与した結果, Table 1に示したごとく, 著効7例, 有効5例, やや有効1例の成績が得られ, その有効率は92.3% (12/13)であった。

細菌学的検査において起炎菌の推定された症例は7例であり, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis* 及び *E. aerogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* 各々1例ずつであった。そのうち混合感染の2例については著効, その他については有効と判定した。

症例1は気管支拡張症に気道感染を伴った症例で, 本

剤1日1,000 mg/1,000 mg, 21日間の投与により, 胸部X線写真上陰影の改善, CRP 陰性化, 赤沈の改善を認めるも, 咳嗽, 喀痰の軽度残存, 投与前の喀痰より分離した *H. influenzae* の *S. marcescens* に菌交代がみられたため, 本症例は有効と判定した。

症例4は, 肺癌を基礎疾患とした肺炎例で, 39~40°Cの発熱, 咳嗽強度, 悪臭のある喀痰を多量に認めLMOXを投与するも効果がみられず本剤を投与した。投与後咳嗽, 喀痰などの自覚症状は改善するも37.5~38°Cの発熱, CRP 陽性の残存, 胸部X線写真などよりやや有効と判定した。

III. 副作用

MK-0787/MK-0791による副作用を検討するために本剤投与直前および投与終了直後に血液学的検査, 肝・腎機能検査などを施行し, その他の自・他覚的身体所見についても検討した。

検索し得た検査成績のうち, 赤血球数, 白血球数, 血小板数, GOT, GPT, Al-P, BUN, creatinine についての測定値を Table 2に示した。

GOT・GPT・Al-Pの上昇した症例No.4は前記の肺癌症例であり, 本剤投与後GOTが30→47 (正常値8~40 K. U.), GPTが32→128 (正常値0~40 K. U.), Al-Pが56→122 (正常値40~120 I. U.)と上昇した。諸検査を行うも肺癌の肝転移は認められず, この肝機能

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

No	Name	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (mm^3)		Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (K.U.)		GPT (K.U.)		AL-P (I.U.)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	T.H.	435	454	6300	4300	26.0	20.6	13	16	5	12	73	67	9	9	0.9	0.9
2	Y.I.	473	499	4100	4500	18.8	28.5	17	14	9	9	52	48	13	11	0.8	0.8
3	T.T.	449	401	7900	3900	25.3	24.8	19	24	14	10	91	82	12	13	0.8	0.6
4	S.M.	470	441	15600	9600	40.3	53.6	30	47	32	128	56	122	9	11	0.9	0.8
5	T.F.	387	392	6900	4300	26.1	37.4	13	—	9	—	72	—	24	—	1.4	—
6	T.N.	440	333	6000	3700	29.5	38.5	32	25	36	22	134	117	13	7	1.5	1.2
7	M.O.	380	455	13400	6400	33.4	23.4	11	—	14	—	148	—	14	—	0.9	—
8	H.S.	534	449	13900	9300	61.2	47.2	15	—	8	—	64	—	8	—	0.9	—
9	A.O.	400	440	5500	4400	30.3	25.2	12	15	8	8	77	74	22	—	0.8	—
10	J.S.	361	412	4600	4200	34.1	33.2	12	16	12	15	113	125	30	—	1.0	—
11	N.Y.	373	373	9700	4700	12.7	12.9	40	38	29	25	8.6*	7.8*	10	12	0.6	0.7
12	T.S.	513	459	17600	6200	31.6	32.8	19	22	11	14	5.3*	5.6*	18	20	1.1	1.2
13	T.F.	322	336	5800	5800	69.8	31.5	29	27	25	26	245	128	13	14	0.9	0.9

* K-A method B: Before A: After

障害は投与中止 10 日後には正常値に復した。

白血球減少を認めたのは症例 No. 3 で、7,900→3,900 と軽度の低下を示し、この症例も投与中止後すみやかに正常値に復した。

赤血球および白血球減少を認めたのは症例 No. 6 の 62 歳、男性、肺炎例で、発熱、咳嗽、喀痰を認め CMZ 2 g/日 投与されるも効果がみられず本剤を 1 日 1,000 mg/1,000 mg に変更し第 5 病日には解熱し、他の自覚症状、胸部 X 線写真上の陰影も消失した例であり、赤血球数は $440 \times 10^4 \rightarrow 333 \times 10^4$ 、白血球数は $6,000 \rightarrow 3,700$ と減少がみられた。当症例においては本剤投与中止 7 日後、白血球は正常値に復し、赤血球は 391×10^4 まで回復した。なお、この症例は本剤投与前に Al-P が異常値を示していたが投与後には正常値となった。

Al-P の上昇のみを認めたのは症例 No. 10 で、1 日 2,000 mg/2,000 mg、23 日間投与したが、当症例はその後の追跡が不能であった。

投与前後に BUN, creatinine などの検査が行われた症例は 8 例であるが、いずれも殆ど変化はなく、MK-0787 で問題となる腎機能障害は認められなかった。

その他自・他覚的身体所見で本剤の副作用と思われたものはみられなかった。

IV. 考 察

MK-0787 は新規のカルバペネム系抗生物質であり、グラム陽性および陰性の両菌種に対し優れた抗菌力を示し、中でもグラム陰性菌に対する抗菌力は第 3 世代のセ

フェム系抗生物質とはほぼ同程度であるが、グラム陽性菌に対する抗菌力は第 3 世代のセフェム系抗生物質のそれをはるかにしのいでいる。更に、*P. aeruginosa* にも抗菌力を示し⁴⁾、嫌気性菌に対しても第 3 世代のセフェム系抗生物質よりはるかに優れた抗菌力を有するとされている⁵⁾。しかし MK-0787 は腎尿細管上皮の renal dipeptidase で分解され、動物実験で CER より弱いが腎毒性を有するという問題点があった。そこで選択的 renal dipeptidase 阻害剤である MK-0791 を配合し有効かつ安全性の高い MK-0787/MK-0791 が開発された。

今回、著者らは 13 例の呼吸器感染症を対象に本剤の投与を行ない、有効率 92.3% の結果を得た。宿主側の悪条件となる基礎疾患を有する感染症にも有効率が高く、起炎菌と推定された *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus* などの症例においても有効ないし著効を認めたことは、グラム陽性および陰性の両菌種による難治性呼吸器感染症における本剤の有用性を示すものと思われる。

また副作用として GOT・GPT・Al-P 上昇 1 例、Al-P 上昇 1 例、白血球減少 1 例、赤血球・白血球減少 1 例を認めた。Al-P 上昇例は以後追跡できなかったが、他の 3 例においては投与中止後すみやかにほぼ正常値に復した。腎機能障害や自・他覚的身体所見では副作用と思われるものは認められなかった。

現在、第 3 世代のセフェム系抗生物質は広く臨床に供

されているが、これらの抗生剤の臨床成績と比較しても、今回の経験より重篤な副作用もなく高い有効率から見て、本剤は呼吸器感染症に対して非常に有用な抗生剤であると思われた。

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) 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
- 3) 西本幸男, 山木戸道郎, 桑原正雄, 渡辺 隆: 呼吸器感染症における 6059-S の臨床的検討。 *Chemotherapy* 28 (S-7): 523~529, 1980
- 4) 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
- 5) KESADO, T.; K. WATANABE, Y. ASAHI, M. ISONO & K. UENO: Susceptibilities of anaerobic bacteria to *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) and to other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 1016~1022, 1982

CLINICAL EVALUATION OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

EJI MORIKAWA, MASAHIDE KAWAMOTO, AKIMITSU KAMITSUNA
and MICHIO YAMAKIDO

The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

KOHICHI AWAYA and MISAKI TADA

Department of Internal Medicine, Ootake National Hospital

TOYOFUMI MITSUYAMA

Department of Internal Medicine, Hiroshima General Hospital

NAOMI KODOMARI

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Hataga Hospital

The clinical effects and safety of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new carbapenem antibiotic, were studied in 13 patients with respiratory tract infections.

MK-0787/MK-0791 was injected intravenously by drip infusion in a daily dose of 750 mg/750 mg to 2000 mg/2000 mg for 6 to 35 days. The maximum total dose administered was 46 g/46 g.

The thirteen patients consisted of 9 with pneumonia, 2 with pulmonary abscess and 2 cases of bronchiectasis with infection.

Excellent results were obtained in 7 patients, good in 6 and fair in 1. The overall efficacy rate was 92.3%.

Post-treatment laboratory findings showed elevation of S-GOT, S-GPT and Al-P in 1 patient, pancytopenia in 1 patient and leukopenia in 1 patient.

No subjective side effect was observed in any patient.