

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の抗菌力ならびに臨床的検討

栗村 統・増田忠司・三木谷政夫

佐々木英夫・福原弘文・金藤英二

国立呉病院内科

村井知也・野崎公敏

国立呉病院放射線科

上田博是・丸山泰助・森岡祐介

国立呉病院薬剤科

土井秀之・河野通子・下中秋子・横田和子

国立呉病院臨床検査科

田村偉久夫

国立呉病院臨床研究部

日本化学療法学会標準法に従い、下記の 26 菌種、397 株について imipenem (MK-0787) の抗菌力を測定した。同時に GM, CAZ, CTX, CPZ についても比較検討した。なお *P. aeruginosa* に対しては CFS も加えて検討した。グラム陽性菌：*S. aureus*, *S. epidermidis*, α -*Streptococcus*, β -*Streptococcus*, *Enterococcus* spp. 'グラム陰性菌：*E. coli*, *Shigella* spp., *S. typhi*, *Salmonella* spp., *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Serratia* spp., *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. morgani*, *P. inconstans*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *P. maltophilia*, *A. calcoaceticus*, *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, *Haemophilus* spp.

グラム陽性菌に対する MK-0787 の抗菌力は、*Enterococcus* spp. を含めて最もすぐれていた。 β -*Streptococcus* 20 株中 2 株が耐性を示したが、その他には耐性菌はみられなかった。グラム陰性菌に対する抗菌力は *P. cepacia*, *P. maltophilia*, *Haemophilus* spp. で他剤に劣るが他の 18 菌種では MK-0787 は強い抗菌力を示し、耐性菌もみられなかった。

呼吸器感染症 9 例（肺炎 5 例、慢性気管支炎 2 例、肺膿瘍 1 例、DPB 1 例）、不明熱 1 例、バラコート肺 1 例、計 11 例に imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を投与した。臨床効果、副作用に関する検討についてはバラコート肺は、本剤の投与対象として適当でないため、対象より除外した。判定可能な 10 例のうち、著効 4 例、有効 5 例、無効 1 例であった。投与前に起炎菌と考えられる細菌が分離された 5 例（*H. influenzae* 1 例、*K. pneumoniae* と *P. cepacia* 1 例、*E. coli* 1 例、*S. pneumoniae* 2 例）は、投与終了後すべて除菌された。

副作用としては顆粒球減少、好酸球増多を伴う血小板減少がそれぞれ 1 例ずつにみられたが、軽度であった。

Thienamycin の誘導体である imipenem (MK-0787: *N*-formimidoyl thienamycin) は、極めて広い抗菌スペクトルを持つと共に、一部の菌種を除いて強力な抗菌活性を示すが腎の dehydropeptidase I により加水分解されるため、尿からの回収がわるいのが欠点であった。しかしこの欠点は dehydropeptidase inhibitor である cilastatin sodium (MK-0791) を加えることにより改善された¹⁾。

今回我々は MK-0787 と MK-0791 の等量配合剤である MK-0787/MK-0791 を試用する機会を得たので、その試験管内抗菌力ならびに臨床効果について報告する。

I. 抗 菌 力

1 対象および方法

(1) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定

MIC は日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法

で行なった²⁾。培地は感受性ディスク用培地（栄研）を使用し、血液寒天平板培地およびチョコレート寒天平板培地には、3%の羊赤血球を加えた。接種菌量は 10^6 cells/mlである。

(2) 対象

対象とした菌種は国立呉病院に保存されている臨床分離株で、下記の26菌種397株である。

グラム陽性菌：*S. aureus* 15株、*S. epidermidis* 15株、 *α -Streptococcus* 20株、 *β -Streptococcus* 20株、*Enterococcus* spp. 20株。

グラム陰性菌：*E. coli* 15株、*Shigella* spp. 15株、*S. typhi* 15株、*Salmonella* spp. (*S. typhi*を除く) 15株、*K. pneumoniae* 15株、*K. oxytoca* 15株、*Serratia* spp. 15株、*P. vulgaris* 15株、*P. mirabilis* 15株、*P. rettgeri* 15株、*P. morgani* 15株、*P. inconstans* 15株、*Citrobacter* spp. 15株、*Enterobacter* spp. 15株、*P. aeruginosa* 15株、*P. cepacia* 15株、*P. maltophilia* 15株、*A. calcoaceticus* 13株、*V. parahaemolyticus* 15株、*V. alginolyticus* 9株、*Haemophilus* spp. 15株。

MK-0787の抗菌力を測定するにあたり gentamicin (GM), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefoperazone (CPZ) についてもMICを測定し、比較検討した。*P. aeruginosa* に対しては cefsulodin (CFS) も加えて検討した。

2. 結果

グラム陽性菌に対する抗菌力をTable 1に示した。*S. aureus* 15株に対するMK-0787のMICはすべて $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、うち13株は $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。GMが次いでよい抗菌力を示したが、他の3剤のMICは $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、耐性菌もみられた。*S. epidermidis* に対してもほぼ同様のMIC分布がみられ、MK-0787がもっともすぐれていた。 *α* および *β -Streptococcus* に対するMK-0787の抗菌力は極めて強く、 $0.0062 \mu\text{g/ml}$ で発育が阻止される菌株もみられた。セフェム剤の抗菌力はかなり劣り、とくに *β -Streptococcus* では20株中11株が耐性であった。*Enterococcus* spp. に対しては、他の4菌種ほど抗菌力は強くはなかったが、やはりMK-0787のMICがもっともすぐれ、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ と $0.78 \mu\text{g/ml}$ に集中していた。比較セフェム剤にはほとんど抗菌力はみられなかった。

Enterobacteriaceae に対する抗菌力をTable 2およびTable 3に示した。*E. coli* に対するMK-0787のMICのpeakは $0.1 \mu\text{g/ml}$ でCTXとほぼ同等で、他剤よりすぐれていた。*Shigella* spp. に対してもMK-0787のMICのpeakは $0.1 \mu\text{g/ml}$ で、その分布はCAZ

およびCPZとほぼ同等であったが、CTXよりはやや劣っていた。一方GMのMICのpeakは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり、5剤中もっともわるかった。*S. typhi* に対してもMK-0787のMICのpeakは $0.1 \mu\text{g/ml}$ にあり、CAZおよびCTXと大体同じであった。GMおよびCPZはこれらよりやや劣っていた。*S. typhi* 以外の*Salmonella* spp. に対してもまったく同様の傾向がみられた。*K. pneumoniae* に対するMK-0787のMICはすべてが $0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ にあり、CTXに類似し、他の比較セフェム剤のような $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上の株はみられなかった。*K. oxytoca* に対してMK-0787は15株中13株が $0.1 \mu\text{g/ml}$ でCAZも $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布しうち7株が $0.1 \mu\text{g/ml}$ にありすぐれていた。CTXは全株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上で、CPZにも $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株がみられた。*Serratia* spp. に対してはMK-0787が最もすぐれすべて $0.1 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ にありCPZがもっとも高いMIC分布を示した(Table 2)。

P. vulgaris に対してはCAZがすぐれたMICを示し、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ から $1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布しMK-0787のMICは $0.1 \mu\text{g/ml}$ から $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ にpeakをもつGMよりも劣っていた。しかしMK-0787にはGM, CTX, CPZのような $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株はみられなかった。*P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. morgani*, *P. inconstans* に対してはCTXが特に強い抗菌力を示し、次いでCAZ, MK-0787 ($0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$)の順であった。なお、MK-0787には耐性菌はみられなかった。*Citrobacter* spp. および*Enterobacter* spp. に対するMK-0787のMICすべてが $0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ でもっともすぐれ耐性菌もみられなかった(Table 3)。

Enterobacteriaceae 以外のグラム陰性桿菌に対する抗菌力をTable 4に示した。*P. aeruginosa* に対するMK-0787のMICは $0.78 \mu\text{g/ml}$ から $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CAZとほぼ同じMIC分布を示したが、CFSを含めた他のセフェム剤およびGMでは、MK-0787, CAZに劣るのみならず耐性菌もみられた。*P. cepacia* に対し、CAZはすぐれた抗菌力を示し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ と $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布したが、MK-0787はCTXとほぼ等しく、CAZより2管程度劣っていた。*P. maltophilia* では5剤とも抗菌力は弱く、MK-0787に感受性を示す株はなかった。*A. calcoaceticus* に対してMK-0787がもっとも低いMICを示し、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ と $0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布した。GMがそれに次ぎ $1.56 \mu\text{g/ml}$ にpeakがみられたが、セフェム剤の抗菌力は弱かった。*V. parahaemolyticus* に対するMK-0787のMICのpeakは $0.1 \mu\text{g/ml}$ で、CTXと類似し、他剤よりもすぐれていた。

Table 5 Clinical effects of MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Treatment			Isolate*	Effect		Side effect
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total (g)		Clinical	Bacteriological	
1	80	F	52	Pneumonia	500 × 2	15	15	<i>H. influenzae</i> (-)	Good	Eradicated	None
2	48	M	52.5	Pneumonia	1000 × 2	20	39	(-) (-)	Excellent	Unknown	None
3	35	M	64	Pneumonia	500 × 1 500 × 3	1 11	17	(-) (-)	Excellent	Unknown	None
4	86	F	43	Pneumonia	500 × 2	12	11	<i>P. cepacia</i> <i>K. pneumoniae</i> (-)	Good	Eradicated	None
5	50	M	56	Pneumonia	500 × 2	11	10.5	<i>E. coli</i> (-)	Excellent	Eradicated	Granulocytopenia
6	42	M	63	Pulmonary abscess	1000 × 2	30	60	(-) (-)	Good	Unknown	Thrombocytopenia and eosinophilia
7	65	M	36.4	D.P.B.	500 × 2	14	14	<i>S. pneumoniae</i> (-)	Good	Eradicated	None
8	72	M	45	Chronic bronchitis	1000 × 2	14	28	<i>S. pneumoniae</i> (-)	Good	Eradicated	None
9	86	F	35	Chronic bronchitis	1000 × 2	10	18	(-) (-)	Poor	Unknown	None
10	19	F	39	F.U.O.	500 × 2	10	9	(-)(Blood, Urine) (-)(Blood, Urine)	Excellent	Unknown	None
11	49	F		Paraquat intoxication	500 × 2 500 × 3	2 2	5	(-) (-)	Excellent	Unknown	None
									Unevaluable		

D.P.B.: diffuse panbronchiolitis

F.U.O.: fever of undetermined origin

* before treatment/after treatment

Table 6 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($10^6/\text{mm}^3$)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-P (IU/l)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	MP CF	CA	CRP	ESR (/h)	PT (sec)
1	Before	500	14.0	43.6	20,700	0	0	85	7	8	34	21	18	12.7	0.7	16.8	1.0	<8	16	5+	76	13.5
	After	429	12.1	37.6	6,500	0	1	60	32	7	44	16	13	12.9	0.5	18.1	1.1	<8	<8	0.5+	17	13.1
2	Before	477	14.6	42.7	8,500	0	0	71	21	8		32	22	8.2	0.7	16.8	0.9		<8	-	50	
	After	487	14.9	44.9	5,000	1	1	52	43	3	29	49	49	7.9	0.4	11.3	0.6		<8	-	3	12.5
3	Before	486	15.4	45.6	9,300	2	0	68	16	9	21	60	118	23.6	1.2	15.5	1.1	16	8	6+	55	
	After	494	15.4	46.1	9,900	2	0	71	23	4	28	23	53	16.3	0.8	19.7	0.7			-	27	
4	Before	324	9.3	29.9	29,100	3	0	78	16	3	14	10	4	7.7	0.3	43.5	6.1			6+	96	14.4
	After	285	8.3	26.4	18,300	3	0	80	12	5	8.2	5	1	3.9	0.7	53.3	5.5			5+	25	12.3
5	Before	466	14.2	44.2	8,400	4	1	37	45	13	28	26	31	9.8	0.5	16.0	0.9	<8	<8	4.5+	116	
	After	454	13.9	41.9	4,900	2	2	26	63	9	17	22	13	7.9	0.5	14.9	0.9	16		-	43	13.5
6	Before	451	14.1	41.8	15,100	0	0	81	11	8	12	12	13	40.9	1.1	12.5	1.1	8	32	8+	88	11.6
	After	481	14.7	42.9	5,300	15	1	57	20	6	6.6	28	42	11.7	1.1	14.3	1.2			-	5	11.5
7	Before	431	12.5	38.3	6,400	0	1	60	31	7	43	22	23	10.5	0.3	17.5	0.9			1+	67	12.7
	After	440	12.7	39.7	7,800	0	0	56	35	9	12	24	27	11.5	0.4	17.5	0.9	<8	128	-	40	12.9
8	Before	530	16.6	52.2	6,600	3	1	71	14	11		14	10	6.8	0.6	58.4	2.9	16		4+	17	
	After	461	14.3	46.3	6,700	5	0	78	12	5	15	31	27	6.9	0.7	30.4	1.1				1	13.3
9	Before	369	11.3	35.6	5,500	2	0	77	13	7	13	32	38	11.3	0.8	26.7	0.9			1.5+	28	14.3
	After	372	11.0	35.8	9,800	0	1	85	11	3	16	14	24	11.1	0.6	32.2	1.2			5+	41	12.2
10	Before	384	11.2	33.4	22,500	0	0	88	7	5	14	23	27	9.1	0.3	11.5	0.6			4.5+	75	13.0
	After	441	12.3	37.7	6,700	2	0	72	22	4	28	32	34	9.5	0.5	14.5	0.7			-	45	13.2
11	Before	434	10.3	33.4	7,300	0	0	77	13	10	32	56	60	37.6	1.6	32.1	2.3	8	<8	6.5+	123	
	After	379	8.9	28.8	7,200	0	0	94	4	2	33	50	46	24.8	1.0	22.8	1.6					

V. alginolyticus でも同様の傾向がみられた。*Haemophilus* spp. に対する MK-0787 の MIC は 0.78 μg から 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、GM およびセフェム剤に比してかなり劣った (Table 4)。

II. 臨床的検討

呼吸器感染症 9 例 (肺炎 5 例, 肺膿瘍 1 例, 慢性気管支炎の急性増悪 2 例, びまん性汎細気管支炎 1 例), 不明熱 1 例, バラコート肺 1 例に使用した。各症例に対する臨床効果ならびに MK-0787/MK-0791 投与前後の臨床検査値について, Table 5 および Table 6 に示した。

症例 1 80 歳, 女性, 急性肺炎

全身倦怠および咳嗽があったが放置していた。約 3 週後に喘鳴が出現し, 咳嗽が増強したため来院。胸部 X 線像で右下野に浸潤像がみられ, 急性肺炎として収容後 MK-0787/MK-0791 の投与を開始した。MK-0787 として 500mg を 1 日 2 回, 100ml の生理的食塩水に溶解して, 約 30 分かけ点滴静注で投与した。投与開始前には 37.0°C ないし 38.0°C の発熱があったが, 投与翌日より平熱となり 15 日間投与で, X 線像, 臨床症状, CRP その他炎症所見も経目的に正常化した。なお投与前喀痰から検出された *H. influenzae* も消失し有効と判定した。副作用はなかった。

症例 2 48 歳, 男性, 急性肺炎

約 12 日前より咳嗽, 喀痰があったが放置。5 日前より悪寒を伴って夕刻に発熱をみるようになったが, やはり何ら処置することなしに経過をみていた。しかし症状が改善されないため, 発症後 12 日目に来院。胸部 X 線像で, 右中野に広範な浸潤像がみられたため収容後 MK-0787/MK-0791 の投与を開始した。投与量は MK-0787 として 1000mg を 1 日 2 回, 電解質液 200ml に溶解し, 60 分かけて点滴静注 20 日間投与した。入院時の 39.0°C の発熱は翌日より消失した。咳嗽, 喀痰も 5 日目から消失した。1 週目の胸部 X 線像は胸膜の肥厚像を残しながらも, 著明に改善された。なお喀痰からは有意の菌は検出されず著効と判定し, 副作用もなかった。

症例 3 35 歳, 男性, 急性肺炎

全身倦怠感をもって発症, 翌日より強い熱感 (計測せず) があったが 3 日後より咳嗽が出現し, 近医の加療をうけたが軽快しないため, 発症 5 日目に来院した。胸部 X 線像で左下野に浸潤像がみとめられ, 急性肺炎として収容, MK-0787 として 500mg を 100ml の生理的食塩水に溶解し, 30 分かけて 1 日 3 回点滴静注で投与した。投与 3 日目より平熱となり, 咳嗽も 6 日目より消失した。10 日目の X 線像で炎症像も消失し, その他の炎症所見も改善された。12 日間投与を終了した。原因菌は不明であったが, 臨床的に著効と判定し副作用も

なかった。

症例 4 86 歳, 女性, 急性肺炎

脳硬塞にて加療中に発熱があり, pipemidic acid と tobramycin が 1 週間投与されたが改善されず, 転院。Ticarcillin, clavulanic acid 合剤を 14 日間投与し, その後は抗生剤の投与を行わず経過を観察した。7 日後再度 38.8°C の発熱があり, 胸部 X 線像で左肺に肺炎を伴った無気肺がみられ喀痰量も増加したため, MK-0787/MK-0791 の投与を開始した。投与量は MK-0787 として 500mg 1 日 2 回, 生理的食塩水 100ml に溶解し, 60 分かけて点滴静注した。喀痰からは *K. pneumoniae*, *P. cepacia* が分離された。投与 2 日目より体温は 38.0°C 以下となったが以後微熱が持続し喀痰は投与後 7 日目より減少し, 性状も粘膿性から粘性へと変化した。なお喀痰中の *K. pneumoniae*, *P. cepacia* は消失した。胸部 X 線像も改善されたため, 12 日間投与を終了した。投与終了時の臨床検査値ではなお炎症所見が残存しているが, 胸部 X 線像および臨床所見の推移から有効と判定した。入院時より腎機能の障害が存在したが, 本剤投与後も特に変化はみられず副作用もなかった。

症例 5 50 歳, 男性, 急性肺炎

海外出張中咳嗽, 発熱があり amoxicillin, cephalexin, gentamicin の投与をうけたが軽快せず帰国。発病 15 日目に来院した。胸部 X 線像で右中野に浸潤像がみられたが, cefaclor, norfloxacin を投与し, 外来で経過を観察した。10 日後咳嗽が増強, 喀痰量も増加し, 胸部 X 線像も改善されないため, 入院。MK-0787 として 500mg を 1 日 2 回, ブドウ糖加電解質液 500ml に溶解し, 2 時間かけて点滴静注した。本剤投与後臨床症状は急速に改善され, 6 日目より咳嗽, 喀痰ともに消失し胸部 X 線像も著しく改善された。入院当初に分離された喀痰中の *E. coli* は 8 日目には消失し著効と判定した。軽度の顆粒球減少がみられた。

症例 6 42 歳, 男性, 肺膿瘍

37.0°C ないし 38.0°C の発熱があり, 近医で加療したが軽快しないため, 4 日目に来院。当時胸部 X 線像で右上野に空洞を伴う炎症像があり, 肺膿瘍として翌日入院した。以後アミノ糖系抗生剤を投与したが軽快せず, 6 日目から MK-0787/MK-0791 の投与にきりかえた。喀痰からは有意の菌は検出されなかった。投与量は MK-0787 として 1000mg 1 日 2 回, 生理的食塩水 200ml に溶解し, 60 分かけて点滴静注で投与した。投与 4 日目より解熱し, 11 日目からは喀痰, 咳嗽も消失した。胸部 X 線像の改善も著明で, 空洞も消失し, 30 日間投与を終了し有効と判定した。自覚的副作用はな

ったが、血小板減少と好酸球増多がみられた。ただし投与終了1週後には好酸球数は正常化し、血小板数も正常化しつつあった。

症例7 65歳、男性、びまん性汎細気管支炎

咳嗽および粘膿性の喀痰が増加し、喀痰から *S. pneumoniae* が分離された。MK-0787として500mg、1日2回、電解質液200mlに溶解し、60分かけて点滴静注で本剤を14日間投与した。投与後5日目より咳嗽は軽快し、喀痰も10日目から消失し喀痰中の *S. pneumoniae* は消失して有効と判定した。副作用はなかった。

症例8 72歳、男性、慢性気管支炎急性増悪

発熱を伴う呼吸困難を来して3日目に来院し、ただちに入院となった。MK-0787として1000mg 1日2回、生理的食塩水200mlに溶解し、60分かけて点滴静注で本剤を14日間投与した。入院時の38.5°Cの発熱は、投与5日目より平熱となったが喀痰量は減少しなかった。ただし入院時みられた膿性痰は、8日目より粘性痰となった。呼吸困難も11日目から消失した。喀痰中の *S. pneumoniae* も消失し有効と判定した。副作用はなかった。

症例9 86歳、女性、慢性気管支炎急性増悪

咳嗽、喀痰量の増加があり、胸痛も加わったため入院した。胸部X線像で右下野に浸潤像があり、セフェム系抗生剤を投与したが、その後も微熱と咳嗽が持続、2か月経過後よりMK-0787/MK-0791の投与を開始した。投与開始前の喀痰からは、起炎菌は検出されなかった。MK-0787として、1000mgを生理的食塩水200mlに溶解し、40分かけて1日2回、点滴静注で本剤を投与したが体温は38.0°C以上に上昇したため、10日間投与を中止した。副作用はなかった。

症例10 19歳、女性、不明熱

38.0°C程度の発熱が続き近医で加療したが、解熱しないため10日後に来院した。来院時38.2°Cの発熱があり直ちに収容、諸種検査を施行し、翌日よりMK-0787/MK-0791の投与を開始した。MK-0787として500mgを生理的食塩水100mlに溶解し、20分かけて1日2回、点滴静注で投与した。発熱の原因は不明であったが、投与開始翌日より平熱となり、諸検査値も正常となったため、10日間投与を終了した。著効と判定した。

症例11 49歳、女性、パラコート肺

降圧剤と誤って除草剤(パラコート)を服用し、直ちに吐き出した。その後咳嗽があり、5日目より発熱し、8日目に来院した。胸部X線像で左下野に浸潤像がみとめられたため、急性肺炎として収容、直ちにMK-0787/

MK-0791の投与を開始した。MK-0787として500mgを生理的食塩水100mlに溶解し、30分かけて1日3回点滴静注で投与した。が、胸部異常陰影は両側にひろがり、拡大し、一般状態も急速に悪化したため、4日間投与を中止した。状況からみて感染症は否定的で、パラコート中毒症と診断した。したがって本症例はMK-0787/MK-0791の投与対象として適切でなかったと考えられる。効果ならびに副作用についての判定は不能とした。

III. 考 案

MK-0787はKAHANらのsummary¹⁾、ACARら³⁾およびMITSUHASHI⁴⁾により、広範囲に強い抗菌活性を有し、一部の菌種を除いてペニシリン系抗生剤ならびにセファロスポリン系抗生剤より強い抗菌力を示すことが報告された。

我々もMK-0787の抗菌力についてCAZ, CPZ, CTXおよびGMと比較した結果、グラム陽性菌に対しては、*Enterococcus* spp. も含めてMK-0787は最もすぐれた抗菌力を有し、 β -*Streptococcus* 20株中2株が耐性を示したのみであった。グラム陰性菌に対しては*Haemophilus* spp., *P. cepacia* に対して抗菌力が弱く、*P. maltophilia* ではほとんど抗菌力がみられなかった。しかし*P. aeruginosa* を含めて18菌種に対してすぐれた抗菌力を示し、しかも耐性菌がみられなかった。耐性菌がグラム陽性菌、グラム陰性菌を通じてみられない事実は本剤の一つの大きな特徴といえよう。

MK-0787/MK-0791の臨床効果を、呼吸器感染症9例を含む11例について検討した。起炎菌と考えられる菌種が分離された5例では、MK-0787/MK-0791投与によりすべて除菌された。臨床効果は呼吸器感染症1例が無効、パラコート肺患者1例が判定不能であったが、残りの9例については著効4例、有効5例であった。投与対象には高齢者、重症例も含まれていることから、臨床的には満足すべき結果が得られたものと考えている。

副作用としては顆粒球減少、好酸球増多を伴う血小板減少がそれぞれ1例ずつみられたが、いずれも軽度であり、まず安全な薬剤といえる。

耐性菌がなく、*P. aeruginosa* を含む広範な抗菌スペクトルをもつ本剤は、その安全性の高いこともあり、有望な抗生剤と考えられる。しかしながらすぐれた薬剤であるだけに、心して使用したいものである。

文 献

- 1) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDEL OF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. J. Antimicrob. Chemother. 12(S-D): 1~35, 1983

- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 : 1~2, 1975
- 3) ACAR, J. F.; F. W. GOLDSTEIN, M. D. KITZIS & L. GUTMANN : Activity of imipenem on aerobic bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 12 (S-D) : 37~45, 1983
- 4) MITSUHASHI, S. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of imipenem against clinical isolates of bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 12 (S-D) : 53~64, 1983

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM

OSAMU KURIMURA, TADASHI MASUDA, MASAO MIKIYA
HIDEO SASAKI, HIROFUMI FUKUHARA and EIJI KANETO
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

TOMOYA MURAI and KIMITOSHI NOZAKI
Department of Radiology, Kure national Hospital

HIROSHI UEDA, TAISUKE MARUYAMA and YUSUKE MORIOKA
Department of Pharmacy, Kure national Hospital

HIDEYUKI DOI, MICHIKO KOHNO, AKIKO SHIMONAKA and KAZUKO YOKOTA
Department of Bacteriology, Kure National Hospital

IKUO TAMURA
Institute of Clinical Research, Kure National Hospital

Antimicrobial activities of imipenem (MK-0787) were compared with those of GM, CAZ, CTX, and CPZ against clinically isolated 397 strains of 26 species described as below. Against *P. aeruginosa* CFS was added to the comparative study.

Gram positive strain : *S. aureus*, *S. epidermidis*, α -*Streptococcus*, β -*Streptococcus* and *Enterococcus* spp. .

Gram negative strain : *E. coli*, *Shigella* spp., *S. typhi*, *Salmonella* spp., *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Serratia* spp., *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. morgani*, *P. inconstans*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *P. maltophilia*, *A. calcoaceticus*, *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus* and *Haemophilus* spp. .

Against Gram positive cocci MK-0787 showed superior activity to the other antibiotics. No resistant strain against MK-0787 was observed with the exception of two β -*Streptococcus* strains. Gram negative bacilli antimicrobial activities of the antibiotic against *P. cepacia*, *P. maltophilia*, and *Haemophilus* spp. were inferior to the other antibiotics, but against the remaining 18 species of Gram negative rod the drug showed strong activities, and no resistant strain was observed.

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) was administered to 9 cases with respiratory tract infection (5 cases of pneumonia, 2 cases of chronic bronchitis, one case of pulmonary abscess and a case of DPB), one case of FUO and a case of paraquat intoxication. The case of paraquat intoxication was excluded from the evaluation, because it was not the infectious disease. The clinical response were excellent in 4 cases, good in 5 cases, and poor in one case. Bacteriologically, the causative agent was isolated in 5 cases, and they thoroughly eradicated after the treatment.

On the side effect, granulocytopenia and thrombocytopenia with eosinophilia was observed in each one case.