

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的・臨床的検討

澤江 義郎・岡田 薫・熊谷 幸雄・仁保 喜之

九州大学医学部第一内科, 九州大学医療技術短期大学部

新しい注射用 carbapenem 系抗生剤として開発された imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) について, 基礎的, 臨床的検討を行った。

MK-0787 の臨床分離菌に対する抗菌力を, 接種菌量が 10^6 cells/ml のときの MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の占める割合でみると, *S. aureus* 93%, *S. faecalis* 81%, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. 100%, *S. marcescens* 96%, *Proteus* spp. 27%, *Citrobacter* spp. 100%, *P. aeruginosa* 58%, *P. cepacia*, *P. maltophilia*, *A. calcoaceticus* 100% であった。なお, *Proteus* spp. および *P. aeruginosa* の MIC の大部分は $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

肺炎 7 例, 膿胸 1 例, 気管支炎および細気管支炎 4 例, 腎盂腎炎 1 例, その他 1 例の計 14 例に, MK-0787/MK-0791 を MK-0787 として 1 日 1~2 g, 6~27 日間使用したところ, 有効 7 例, やや有効 3 例, 無効 3 例, 判定不能 1 例であり, 有効率は 54% であった。細菌学的効果は, 5 例が消失, 1 例が不変, 3 例が菌交代, 5 例が不明であった。副作用としては何ら認められなかったが, 臨床検査成績で GOT, GPT 上昇が 2 例, GPT のみ上昇が 1 例, BUN, 血清クレアチニン上昇 1 例の計 4 例, 29% に変動が認められた。

新しく開発された注射用の β -ラクタム系抗生剤である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は, *Streptomyces cattleya* により産生される全く新しい形の抗生物質である carbapenem 系の thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体の MK-0787 と, このものの腎における分解酵素である dehydropeptidase-I の阻害剤として開発された MK-0791 との 1:1 の合剤である (Fig. 1)。MK-0787 はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで, 好気性, 嫌気性菌を問わず幅広い抗菌スペクトラムを有し, しかも殺菌的で強力な抗菌力を持っている。しかし, MK-0787 は水に溶けにくく, 生体内では腎尿管上皮の dehydropeptidase-I により分解されるという難点があり, MK-0791 という分解酵素阻害剤の併用が必要となっている。また同時に, MK-0791 は MK-0787 の腎毒性を消失させるという利点もあり, 他の生理的意義も認められないことから, 両剤の合剤として開発されている^{1), 2)}。

われわれは MK-0787 の臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに, 臨床例に使用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

I. 材料及び方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

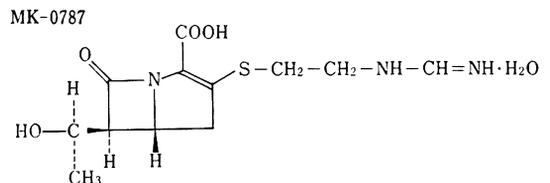
九州大学第一内科入院患者の臨床材料から, 主として昭和 59 年 1 月から 10 月までの間に分離された *S. aureus* 29 株, *S. faecalis* 26 株, *E. coli* 27 株, *K. pne-*

umoniae 24 株, *K. oxytoca* 1 株, *E. cloacae* 18 株, *E. aerogenes* 9 株, *S. marcescens* 27 株, *P. mirabilis* 15 株, *P. vulgaris* 6 株, *P. morgani* 5 株, *Citrobacter* spp. 25 株, *P. aeruginosa* 26 株, *P. cepacia*, *P. maltophilia* 各 1 株, *A. calcoaceticus* 2 株の計 242 株について, 日本化学療法学会標準法に準じて MK-0787 および対照薬としての LMOX, CXM の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定培地としては Müller-Hinton 培地 (日水) を使用し, 接種菌液は感受性測定用ブイヨン (日水) による一夜培養液を滅菌食塩液で 100 倍に希釈したもの (10^6 cells/ml と表示) を用いた。

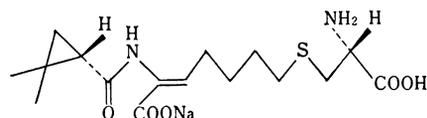
2. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科および関連病院内科に昭和 59 年 1

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



MK-0791



月から60年3月までの間に入院した肺炎7例、膿胸1例、慢性気管支炎の急性増悪2例、慢性細気管支炎1例、急性気管支炎1例、腎盂腎炎1例、adult Still病1例の計14例にMK-0787/MK-0791による治療を施行し、その臨床成績を検討した。

MK-0787/MK-0791の投与量と投与法は、原則としてMK-0787の1日量として1.0gを朝夕2回に分けて、添付された注射用生理食塩液100mlに溶解し、約30分間かけて点滴静注した。重篤な症例では1日1.5~2.0gを3~4回に分けて点滴静注した。なお、本剤投与前にMK-0787/MK-0791の300 μ g(力価)/300 μ g溶液の0.02mlを皮内注射することにより、皮内反応が陰性であることを確認した。

臨床効果の判定は自覚症状や発熱などの全身状態の改善と、胸部X線写真などの局所炎症所見および起炎菌の消失、臨床検査成績の正常化によった。すなわち、自覚症状が消失し、解熱をはじめ全身状態の改善がみられ、局所炎症所見の改善、起炎菌の消失、白血球増多の正常化、CRPの陰性化、赤沈値の正常化などが認められたとき「有効」とし、特に1週間以内に有効であったものを「著効」とした。自覚症状、全身状態および局所炎症所見のある程度の改善はみられたが、臨床検査成績の完全な正常化が認められなかったときや、薬剤の中止により再燃のみられたとき「やや有効」とした。これら自覚症状の改善、全身状態や局所炎症所見、臨床検査成績の改善が認められなかったとき「無効」とした。また、発熱や白血球増多やCRP陽性など炎症所見は明らかであったが最終的に細菌感染症が否定されたとき「判定不能」とした。

起炎菌の消長について、「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」、「不明」といった細菌学的効果を明記した。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査を定期的に施行し、その変化の有無を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対するMK-0787の抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について、MK-0787のMICを測定するとともに、同時に測定したLMOXとCXMのMICと比較した。

S. aureus 29株では、Table 1のように、MK-0787は27株、93%が0.39 μ g/ml以下であり、しかもその多くの72%が0.05 μ g/ml以下と優れた抗菌力であった。しかし、2株、7%は50 μ g/mlであった。CXMは22株、76%が1.56~3.13 μ g/mlで、100 μ g/ml以上も5株、17%に認められており、MK-0787の方が

5段階以上優れた抗菌力であった。また、LMOXでは21株、72%が6.25~12.5 μ g/mlで、その他はさらに大きい値であり、MK-0787よりはるかに劣っていた。

S. faecalis 26株では、Table 2のように、MK-0787は21株、81%が1.56 μ g/ml以下であり、その殆んどが0.78~1.56 μ g/mlで、残りの5株は100 μ g/mlないしそれ以上の耐性株であった。LMOXは3.13 μ g/mlの1株、CXMは0.20と12.5 μ g/mlの2株を除くと、いずれも50 μ g/mlないしそれ以上の耐性であり、MK-0787の方が非常に優れていた。

E. coli 27株では、Table 3のように、MK-0787はすべて0.39 μ g/ml以下であり、なかでも23株、85%は0.10 μ g/ml以下であった。LMOXはすべて0.78 μ g/ml以下であり、その殆んどが0.10~0.20 μ g/mlで、MK-0787の方が1段階優れていた。CXMは3.13~25 μ g/mlにあり、その多くは6.25~12.5 μ g/mlで、MK-0787の方が6段階以上優れていた。

Klebsiella spp. 25株では、Table 4のように、MK-0787はすべて1.56 μ g/ml以下であり、その多くは0.20 μ g/mlであった。また、*K. oxytoca*の1株は0.20 μ g/mlであった。LMOXは23株、92%は1.56 μ g/ml以下であったが、6.25 μ g/mlの1株と100 μ g/ml以上の1株が認められ、MK-0787の方がやや優れていた。CXMは23株、92%が1.56~25 μ g/mlで、その多くは3.13~6.25 μ g/mlであり、100 μ g/ml以上も2株あり、MK-0787の方が4段階以上優れていた。

Enterobacter spp. 27株では、Table 5のように、MK-0787はすべて0.20~1.56 μ g/mlで、その多くは0.78 μ g/mlであった。とくに、0.39 μ g/ml以下のものは、*E. cloacae*であった。LMOXは18株、67%は0.10~0.78 μ g/mlで、MK-0787より1段階優れたものであったが、残りの33%は6.25~50 μ g/mlで、MK-0787より抗菌力の劣るものであった。CXMは3.13~100 μ g/ml以上に幅広く分布しており、13株、48%が12.5 μ g/ml以下で、MK-0787より4段階以上劣っていた。

S. marcescens 27株では、Table 6のように、MK-0787はすべて6.25 μ g/ml以下であり、しかもその多くは0.20~0.78 μ g/mlと優れた抗菌力であった。LMOXは0.20~100 μ g/ml以上に幅広く分布し、12.5 μ g/ml以下は20株、74%で、1.56 μ g/ml以下も56%に認められたが、MK-0787の方が1段階以上優れていた。CXMはすべて12.5 μ g/ml以上で、20株、74%は100 μ g/ml以上であり、MK-0787の方がはるかに優れていた。

Proteus spp. 26株では、Table 7のように、MK-0787はすべて0.78~6.25 μ g/mlで、大部分が3.13 μ g/ml

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* (29 strains) to MK-0787, LMOX, and CXMInoculum size : 10⁶ cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787	21 (72.4)	2 (79.3)	2 (86.2)	2 (93.1)							2 (100)		
LMOX								16 (55.2)	5 (72.4)		3 (82.8)	2 (89.7)	3 (100)
CXM						21 (72.4)	1 (75.9)			1 (79.3)	1 (82.8)		5 (100)

() : Cumulative percent

Table 2 Susceptibility of *S. faecalis* (26 strains) to MK-0787, LMOX, and CXMInoculum size : 10⁶ cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787	1 (3.8)				12 (50.0)	8 (80.8)						2 (88.5)	3 (100)
LMOX							1 (3.8)				1 (7.7)		24 (100)
CXM			1 (3.8)						1 (7.7)		1 (11.5)	3 (23.1)	20 (100)

() : Cumulative percent

Table 3 Susceptibility of *E. coli* (27 strains) to MK-0787, LMOX, and CXMInoculum size : 10⁶ cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787	5 (18.5)	18 (85.2)	3 (96.3)	1 (100)									
LMOX		12 (44.4)	13 (92.6)	1 (96.3)	1 (100)								
CXM							1 (3.7)	12 (48.1)	9 (81.5)	5 (100)			

() : Cumulative percent

Table 4 Susceptibility of *Klebsiella* spp. (25 strains) to MK-0787, LMOX and CXMInoculum size : 10⁶ cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787		2 (8.0)	17 (76.0)	2 (84.0)	3 (96.0)	1 (100)							
LMOX		1 (4.0)	10 (44.0)	9 (80.0)	1 (84.0)	2 (92.0)		1 (96.0)					1 (100)
CXM						2 (8.0)	10 (48.0)	5 (68.0)	2 (76.0)	4 (92.0)			2 (100)

() : Cumulative percent

Table 5 Susceptibility of *Enterobacter* spp. (27 strains) to MK-0787, LMOX and CXMInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787			2 (7.4)	6 (29.6)	14 (81.5)	5 (100)							
LMOX	1 (3.7)	13 (51.9)	3 (63.0)	1 (66.7)				3 (77.8)	3 (88.9)	2 (96.3)	1 (100)		
CXM							2 (7.4)	7 (33.3)	4 (48.1)	3 (59.3)	2 (66.7)	1 (70.4)	8 (100)

() : Cumulative percent

Table 6 Susceptibility of *S. marcescens* (27 strains) to MK-0787, LMOX and CXMInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787			5 (18.5)	10 (55.6)	9 (88.9)	2 (96.3)		1 (100)					
LMOX		1 (3.7)	6 (25.9)	5 (44.4)	3 (55.6)	1 (59.3)	3 (70.4)	1 (74.1)			1 (77.8)	5 (96.3)	1 (100)
CXM								1 (3.7)	2 (11.1)	3 (22.2)	1 (25.9)	20 (100)	

() : Cumulative percent

Table 7 Susceptibility of *Proteus* spp. (26 strains) to MK-0787, LMOX and CXMInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787					2 (7.7)	5 (26.9)	18 (96.2)	1 (100)					
LMOX			21 (80.8)	5 (100)									
CXM						9 (34.6)	5 (53.8)			3 (65.4)	2 (73.1)	3 (84.6)	4 (100)

() : Cumulative percent

Table 8 Susceptibility of *Citrobacter* spp. (25 strains) to MK-0787, LMOX and CXMInoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787			14 (56.0)	8 (88.0)	3 (100)								
LMOX		1 (4.0)	12 (52.0)	1 (56.0)	1 (60.0)		1 (64.0)	3 (76.0)	3 (88.0)		3 (100)		
CXM							4 (16.0)	6 (40.0)	2 (48.0)	2 (56.0)	2 (64.0)	2 (72.0)	7 (100)

() : Cumulative percent

mlであった。また、菌種による差異も殆んど認められなかった。LMOX はすべて 0.20~0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、MK-0787 の方が4段階近く劣っていた。CXM は14株、54% が 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と MK-0787 とほぼ等しい抗菌力のものであったが、残りのものは 25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と劣っていた。

Citrobacter spp. 25 株では、Table 8 のように、すべて 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。LMOX は15株、60% が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、MK-0787 の方が1段階劣るものであったが、残りの7株、28% は 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、3株は 50 $\mu\text{g/ml}$ と MK-0787 より劣るものであった。CXM は 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ が12株、48% にすぎず、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上も7株と多く、MK-0787 の方が4段階以

上優れていた。

P. aeruginosa 26 株では、Table 9 のように、MK-0787 は24株、92% が 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、残りの2株も 12.5 と 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。LMOX は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものではなく、多くは 25~100 $\mu\text{g/ml}$ で、MK-0787 が4段階以上優れていた。CXM はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と非常に劣っていた。

P. cepacia と *P. maltophilia* の2株では、Table 10 のように MK-0787 は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と優れており、LMOX、CXM には抗菌力であった。

A. calcoaceticus 2 株では、Table 11 のように、MK-0787 は 0.20 と 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、LMOX、CXM の 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ と比べると非常に優れていた。

Table 9 Susceptibility of *P. aeruginosa* (26 strains) to MK-0787, LMOX and CXM

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787						15 (57.7)	6 (80.8)	3 (92.3)	1 (96.2)	1 (100)			
LMOX									7 (26.9)	12 (73.1)	5 (92.3)	2 (100)	
CXM													26 (100)

() : Cumulative percent

Table 10 Susceptibility of *P. cepacia* and *P. maltophilia* (2 strains) to MK-0787, LMOX and CXM

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787						2 (100)							
LMOX							1 (50.0)					1 (100)	
CXM										1 (50.0)			1 (100)

() : Cumulative percent

Table 11 Susceptibility of *A. calcoaceticus* (2 strains) to MK-0787, LMOX and CXM

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787			1 (50.0)	1 (100)									
LMOX									1 (50.0)	1 (100)			
CXM									1 (50.0)	1 (100)			

() : Cumulative percent

Table 12. Clinical results of cases treated with MK-0787/MK-0791

Case	Age	Sex	Body Weight	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Antibiotics given before	Dose of MK-0787 (g×d)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1. S.I.	45	M	58	Pneumonia	Pneumoconiosis	<i>S. aureus</i>	—	1.0×11	Good	Eradicated	—
2. M.H.	62	M	73	Pneumonia	Bronchiectasis Sclerotic heart disease Fatty liver	<i>K. oxytoca</i> <i>E. coli</i> <i>B. ruminicola</i>	—	1.0×21	Good	Eradicated	—
3. Y.Y.	66	F	53	Pneumonia	Bronchiectasis	Normal flora	—	1.0×12	Good	Unknown	—
4. M.K.	84	M	47	Pneumonia	Sclerotic heart disease	Normal flora	—	1.0×10	Good	Unknown	—
5. K.T.	50	F	47	Pneumonia	Hypothyroidism	Normal flora	CEX (poor)	1.0×8	Good	Unknown	—
6. J.K.	28	M	54	Pneumonia	Malignant lymphoma	<i>S. faecalis</i>	CPZ, MINO FOM, GM (poor)	2.0×27	Fair	Super-infected (NF-GNB)	—
7. H.K.	56	F	36	Pneumonia	Sjögren's synd. Chronic hepatitis	<i>K. pneumoniae</i>	—	1.5×11	Poor	Super-infected (<i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> sp.)	—
8. S.A.	51	M	45	Pyothorax Pneumonia	Esophago-bronchial fistula	Normal flora	—	1.0×6	Poor	Super-infected (NF-GNB)	—
9. C.T.	76	F	41	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Bronchiectasis Hypertension	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	—	1.0×9	Good	Eradicated	—
10. N.Y.	66	F	38	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Bronchiectasis PSS	<i>P. aeruginosa</i>	—	1.0×13	Fair	Persisted	—
11. M.S.	72	M	47	Chronic bronchiolitis	Pul. tuberculosis Chronic hepatitis	<i>K. oxytoca</i> <i>K. pneumoniae</i>	CEX (poor)	1.0×6	Fair	Eradicated	—
12. C.K.	56	F	52	Acute bronchitis	AML	<i>S. faecalis</i>	CZX } (poor) TOB }	2.0×9	Poor	Unknown	—
13. S.K.	50	F	63	Pyelonephritis	Stones of kidney and ureter	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	—	1.0×13	Good	Eradicated	—
14. M.H.	56	F	51	Liver abscess (?) Hemangioma	Adult Still's disease	(<i>S. epidermidis</i>) (in bile)	PCG (poor)	1.0×12	Unknown	Unknown	—

PSS : Progressive systemic sclerosis

AML : Acute myeloblastic leukaemia

Table 13 Laboratory findings of cases treated with MK-0787/MK-0791

Case	Age	Sex	Time	Hemanalysis										Liver function					Renal function					
				Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Ht (%)	Th ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	N (%)	E (%)	CRP	ESR (1h)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KAU-IU)	γ -GTP (mU/ml)	LDH (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	
1. S.I.	45	M	B	16.6	501	48.6	26.6	20,200	83	0	1+	1	41	23	7.8	45	552	1.1	10	1.1	141	3.6	97	
			A	15.5	472	45.8	29.6	8,500	61	2	-	10	96	108	7.4	44	609	0.6	11	0.9	141	4.0	102	
2. M.H.	62	M	B	14.3	456	40.4	24.9	8,800	77	1	1+	74	33	36	68.0	67	256	0.5	13	1.1	144	4.2	99	
			A	14.3	446	42.0	20.4	3,000	57	6	-	21	38	55	68.0	33	258	0.4	18	1.0	140	4.9	102	
3. Y.Y.	66	F	B	13.6	431	40.3	24.9	10,000	75	0	4+	70	19	10	5.5	8	303	0.6	18	0.8	143	4.6	101	
			A	13.5	447	38.4	34.0	5,400	55	2	-	27	21	14	7.1	8	313	0.5	18	0.9	142	4.8	98	
4. M.K.	84	M	B	16.6	584	49.1	21.3	14,000	90	0	6+	65	33	22	9.7	12	372	0.9	17	1.0	141	3.5	99	
			A	14.7	538	45.4	42.7	4,500	64	0	-	43												
5. K.T.	50	F	B	16.0	577	47.9	31.2	15,300	77	1	2+	45	18	12	7.6	9	342	0.7	19	0.8	141	5.9	100	
			A	13.2	473	38.4	38.4	4,700	77	1	-	31	22	11	7.0	10	264	0.4	28	1.5	142	6.0	106	
6. J.K.	28	M	B	10.8	371	32.0	2.2	700	84	0	3+	73	13	42	183.0	143	209	0.4	19	0.8	134	3.4	98	
			A	6.9	247	20.0	2.2	600	68	2	2+	3	1,655	725	272.0	212	500	18.2	24	1.1	134	4.1	95	
7. H.K.	56	F	B	9.8	354	30.0	31.0	5,700	68	2	1+	56	24	22	254.0	97	271	0.4	12	0.7	129	4.4	93	
			A	10.1	340	30.0	30.0	9,400	84	0	1+	28	31	29	633.0	125	299	0.4	17	0.7	133	4.2	97	
8. S.A.	51	M	B	13.7	586	48.0	24.3	48,600	89	0	6+	58	26	26	12.0	16	318	1.5	23	1.1	145	3.8	107	
			A	13.5	548	41.0	34.8	20,100	87	1	6+	88	68	57	12.3	33	231	0.8	14	0.8	135	3.9	98	
9. C.T.	76	F	B	12.5	434	37.3	34.7	8,500	68	0	\pm	42	19	9	7.5	11	326	0.4	14	1.0	140	4.5	99	
			A	11.0	372	32.4	34.7	5,700	42	4	-	42	20	8	7.9	8	300	0.3	17	0.9	138	4.6	96	
10. N.Y.	66	F	B	13.5	452	40.5	33.8	10,100	66	2	1+	83	20	9	7.7	10	295	0.4	14	1.0	144	4.5	104	
			A	14.0	445	41.3	23.7	9,500	61	1	1+	65	18	3	8.0	8	286	0.4	16	1.0	144	4.6	105	
11. M.S.	72	M	B	9.0	430	32.6	34.7	7,400	70	7	-	78	28	16	12.2	12	349	0.4	16	1.2	142	4.0	102	
			A	8.5	396	29.2	29.2	7,600	47	6	\pm	70	42	25	10.5	10	398	0.4	16	1.2	143	5.0	101	
12. C.K.	56	F	B	5.3	173	16.0	2.0	1,500	5	0	3+		21	84	70.0	43	555	0.4	24	1.0	140	3.8	100	
			A	4.2	106	13.0	0.8	362			2+													
13. S.K.	50	F	B	14.2	478	41.7	18.8	18,800	80	0	4+	92	21	23	5.2	52	343	0.8	13	0.9	141	3.8	100	
			A	12.5	433	37.4	49.0	9,800	55	2	2+	73	17	13	8.3	67	286	0.5	17	0.9	142	4.1	98	
14. M.H.	56	F	B	13.1	404	38.0	22.0	13,000	77	0	6+	79	155	205	174.0	49	410	0.4	10	0.8	134	3.8	98	
			A	11.4	355	32.0	11.8	5,800	66	0	3+	72	31	30	140.0	37	290	0.5	7	0.7	140	4.1	104	

* B : Before, A : After

2. 臨床効果と副作用の有無

Table 12 に示すように、九州大学第一内科及び関連病院内科に入院した肺炎7例、膿胸1例、慢性気管支炎の急性増悪2例、慢性細気管支炎1例、急性気管支炎1例、腎盂腎炎1例、adult Still病1例の計14例にMK-0787/MK-0791を使用した。症例は28歳から84歳までの男性6例、女性8例であり、体重は36kgから73kgのものであった。いずれの症例も何らかの基礎疾患を有するものであったが、とくに呼吸器感染症では気管支拡張症、食道気管支瘻といった難治性要因となるものが多く、悪性リンパ腫や急性骨髄性白血病の末期のものが2例も含まれた。また、尿路感染症例では尿路結石のあるものであり、adult Still病の1例は肝膿瘍が疑われたものであった。起炎菌の明らかに判明できたものは、9例とやや少なかったが、呼吸器感染症では *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *S. aureus* などによるもので、複数菌によるものが3例であった。また、肺炎例では常在菌のみしか検出できなかったものが多かった。尿路感染症は *K. pneumoniae*, *S. epidermidis* によるものであった。これらの中に他の抗生剤が使用されて無効であった症例が4例含まれた。

MK-0787/MK-0791の使用量は大部分がMK-0787として1日1.0g、朝夕2回に分けて点滴静注したもので、1日1.5gもしくは2.0gを3~4回に分けて点滴静注したものが3例あった。その使用期間は6~27日間で、多くは10日前後であった。

臨床効果は肺炎の7例では5例が有効、1例がやや有効、1例が無効であった。また、膿胸例では無効であった。気管支炎および細気管支炎の4例では1例有効、2例やや有効、1例無効で、有効率が不良であった。腎盂腎炎の1例は有効であり、adult Still病例は判定不能とした。全体では有効7例、やや有効3例、無効3例、判定不能1例であり、有効率は54%であったが、やや有効まで入れると77%となった。他抗生剤の無効であった4例では有効1例、やや有効2例、無効1例で、基礎疾患の性質が関係して、有効率が低率であった。起炎菌別に有効率をみると、*S. aureus*, *E. coli* によるものは100%と良好であったが、*S. faecalis* によるものは0%と不良で、*Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* によるものは50%とその中間であった。

しかし、細菌学的効果を見ると、*P. aeruginosa* の1例を除いていずれも除菌されており、菌数は少なかったがブドウ糖非発酵菌、*S. aureus*, *Candida* spp. へ菌交代がみられたものが3例もあった。

副作用としては何ら認められなかったが、GOT, GPT 上昇が2例、GPTのみ上昇が1例、BUN, クレア

チニン上昇が1例の計4例に臨床検査値異常が認められた。そのほかに1例でGOT, GPT, ALP, γ -GTP, LDH, T-Bil. の著明な上昇が認められたが、これは原疾患の悪化によるものであった。

III. 考 察

新しく開発された carbapenem 系の注射用抗生剤である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は、thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体の MK-0787 と、腎尿管上皮に多く存在する dehydropeptidase-I の阻害剤の MK-0791 との合剤である¹²⁾。われわれは MK-0787 の臨床分離菌に対する抗菌力を検討するとともに、MK-0787/MK-0791 合剤を臨床応用したときの臨床効果と副作用について検討した。

MK-0787 は幅広い抗菌スペクトラムと強力な殺菌的抗菌力を有していると言われているが¹³⁾、われわれもごく最近の臨床分離菌株について MK-0787 の MIC を測定するとともに、同時に測定した LMOX, CXM の MIC と比較検討した。この LMOX はいわゆる第3世代のセフェム系薬剤としてグラム陰性桿菌に対して強力な抗菌力があり、しかも目下多用されている薬剤で、CXM はいわゆる第2世代セフェム系薬剤としてグラム陽性球菌に対する抗菌力が優れていることなどから、対照薬として選択した。

グラム陽性球菌としては *S. aureus* と *S. faecalis* のみしか検討できなかったが、最近になって methicillin やセフェム系の多剤耐性株の増加が注目されている *S. aureus* に対して、72% が 0.05 μ g/ml 以下であり、93% が 0.39 μ g/ml 以下であったことは特記すべきことで、CXM よりも5段階以上も優れていることは差支耐性がないということであり、優れた抗菌力といえる。全国集計の成績では 0.013~0.025 μ g/ml にピークがあり、われわれの成績を裏付けている¹⁴⁾。しかし、同時に少数ながら 50 μ g/ml 以上の耐性株もすでに存在しており、今後のこの菌種の耐性パターンの動向には注目しておく必要があらう。また、*S. faecalis* に対しても 0.78~1.56 μ g/ml の抗菌力があり、これは最近の ABPC の抗菌力とほぼ等しいもので⁵⁾、セフェム系にはない抗菌力といえる。しかし、この菌種にも耐性株が19%に認められることが問題である。われわれの測定できなかった菌種のうち、*S. pyogenes* や *S. pneumoniae* に対してもすべて 0.05 μ g/ml 以下と非常に優れた抗菌力が認められている¹⁵⁾。

グラム陰性桿菌では、腸内細菌のうち *Proteus* spp. を除いた *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *Citrobacter* spp. などの殆んどすべてが 1.56 μ g/ml 以下と耐性株が認められず、しかも、0.10~

0.78 µg/ml の狭い範囲に多数のものが集中しているという優れた抗菌力である。これは ABPC には認められなかったものであり⁹⁾、LMOX の抗菌力よりも *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. の一部を除いて優れたものであった。また、CXM とは問題にならない程に優れたものであった。*Proteus* spp. では 0.78~6.25 µg/ml とやや劣る成績で、LMOX よりも数段階劣っていたが、CXM よりも優れたものであった。また、*P. aeruginosa* に対しても 92% が 1.56~6.25 µg/ml で、50 µg/ml 以上の耐性株は認められず、LMOX さらに CPZ にもない優れた抗菌力であった。その他のブドウ糖非発酵菌にも強力な抗菌力が少数株ながら認められた。これらの成績は全国集計によるものともよく一致していた。またこれらの成績から幅広い菌種にほぼ一定した優れた抗菌力が MK-0787 にはあるといえるが、そのほかの菌種のうち、*H. influenzae* や *B. fragilis* などの嫌気性菌にも優れた抗菌力がある。しかし、全国集計によると、*P. maltophilia* には抗菌力が乏しいという成績になっており、今後さらに検討する必要がある¹⁾。

MK-0787/MK-0791 静注後の体内動態および尿中排泄などについては検討しなかったが、MK-0787 の 0.5 g を健康成人に 30 分間点滴静注したときの血清中 MK-0787 濃度の平均は点滴終了時 36.1 µg/ml、1 時間後 15.7 µg/ml であり、2 時間後 6.2 µg/ml、4 時間後 1.1 µg/ml、6 時間後 0.24 µg/ml と比較的急速に減少しており、 $t_{1/2}(\beta)$ が 0.97 時間、AUC 41.4 hr·µg/ml、血漿クリアランス 3.48 ml/min/kg という成績が発表されている。また、尿中排泄率は 6 時間後までで約 76% となっている¹⁾。このときの MK-0791 については、MK-0787 とほぼ近似した血清中濃度、尿中排泄であるとされている¹⁾。そこで、MK-0787 の抗菌力からすると、MK-0787 の 0.5 g の朝夕 2 回の点滴静注により十分な臨床効果が期待できると思われる。しかし、MK-0787 の半減時間が 1 時間とやや短かく、1 日 3 回の投与の方がより有効であるかも知れない。

MK-0787/MK-0791 の臨床応用は、肺炎、気管支炎など 12 例の呼吸器感染症と腎盂腎炎 1 例、その他 1 例の計 14 例に行ったが、MK-0787 として 1 日 1~2 g (原則として 1 日 1 g)、6~27 日間の使用で、有効 7 例、やや有効 3 例、無効 3 例、判定不能 1 例であり、有効率が 54% とやや低率であった。しかし、これは重篤な血液疾患や膠原病の症例に最後の手段として MK-0787/MK-0791 を使用したものが数例含まれているために、有効率が悪くなっていると思われる。全国集計の臨床成績で

みると、内科領域全体の有効率は 73% で、呼吸器感染症は 72%、尿路感染症 87%、菌血症などの全身感染症 64% となっており、われわれの成績よりも遙かに優れた成績が得られている。起炎菌別の有効率をみると、われわれの成績では *S. aureus*、*E. coli* など良好な有効率で、*S. faecalis* が劣っており、*Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* がその中間となっていたが、MK-0787 の抗菌力と比較的相関しているようで興味深い。全国集計の成績でも同様の傾向にあるが、グラム陽性球菌によるものが 81%、グラム陰性桿菌によるものが 70% で、*P. aeruginosa* では 54% とやや低値となっていた。また、起炎菌別の細菌学的効果をみると、われわれの成績ではほとんどの菌が消失していたが、全国集計では全体の消失率が 65% とむしろ低率となっていた。また、菌交代も比較的多くみられており、今後さらに検討してみる必要があろう。

副作用としては、自覚症状の上では何ら認められなかったが、臨床検査成績で GOT、GPT 上昇が 2 例、14%、GOT のみ上昇が 1 例、7%、BUN、血清クレアチニン上昇 1 例、7% に認められた。全国集計の全科での症例での副作用をみると、発疹、悪心、嘔吐、下痢などが認められており、臨床検査成績では GOT、GPT 上昇が約 8% と比較的多く、BUN、血清クレアチニン上昇例も 0.3% に認められており、十分注意して使用すべきであろう。

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) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELÖF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J. Antimicrob. Chemother.* 12(Suppl. D): 1~35, 1983
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 沢江義郎、岡田 薫、熊谷幸雄、柳瀬敏幸: Lenampicillin (KBT-1585) の基礎的、臨床的検討, *Chemotherapy.* 32(Suppl. 8): 372~381, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI and YOSHIYUKI NIHO
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of
Health Sciences, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new semisynthetic antibiotic, and the results were as follows.

1) Antimicrobial activity

MICs of MK-0787 against various clinical isolates were determined. With an inoculum size of 10^6 cells/ml, the percentage of strains of susceptible to 1.56 $\mu\text{g/ml}$ or less was: 93% for *S. aureus*, 81% for *S. faecalis*, 100% for *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp., 96% for *S. marcescens*, 27% for *Proteus* spp., 100% for *Citrobacter* spp., 58% for *P. aeruginosa*, and 100% for *P. cepacia*, *P. maltophilia*, and *A. calcoaceticus*. Moreover, the majority of MICs for *Proteus* spp. and *P. aeruginosa* were within 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ range.

2) Clinical efficacy

Seven patients with pneumonia, 1 with pyothorax, 4 with bronchitis or bronchiolitis, 1 with pyelonephritis and 1 with other disease were treated with MK-0787/MK-0791 in daily doses of 1~2 g for 6~27 days. Clinical responses were good in 7 patients, fair in 3, poor in 3, and unknown in one patient. No side effect was observed, but elevation of S-GOT and/or S-GPT, and BUN and creatinine were seen in 3 and in one patient, respectively.