

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の呼吸器感染症における 使用経験および血中濃度の測定

高本正祇・原田泰子・北原義也・石橋凡雄・篠田 厚
国立療養所大牟田病院 内科

呼吸器感染症の 14 例に imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を 1 日投与量 0.5 g/0.5 g~1.5 g/1.5 g, 14 日~17 日間連続投与し, 臨床効果ならびに血中濃度を検討し, 以下の結果を得た。

- 1) 他抗生剤を併用した重症例 1 例を除いた呼吸器感染症 13 例での臨床効果は, 著効 10 例, 有効 2 例, 無効 1 例で有効率は 92.3% であった。
- 2) 細菌学的効果では, 14 例中 8 例から起炎菌が検出され, うち 7 例では完全に菌が消失した。
- 3) 副作用, 臨検値異常は全例において認められなかった。
- 4) 血中濃度については, 本剤 0.25 g/0.25 g, 30 分点滴および 0.5 g/0.5 g, 60 分点滴で, MK-0787 のピークは, とともに点滴終了時にみられ, その濃度は, 27.6 $\mu\text{g/ml}$, 31.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Imipenem (MK-0787) は米国メルク社において開発された新規のカルバペネム系抗生物質であり, cilastatin sodium (MK-0791) は選択的 renal peptidase 阻害剤である。両剤の 1:1 の配合剤である本剤は *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *B. fragilis* を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌の広範囲の菌種に対して強い抗菌力を示すと同時に高い尿中回収率が得られ, 腎毒性が軽減するという特長を有する^{1)~3)}。

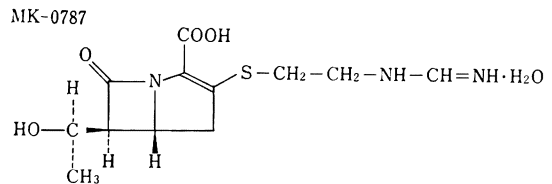
今回我々は本剤を呼吸器感染症に使用し, 臨床効果の検討と併せて, 数例の症例に血中濃度の測定を行ったので, その成績を報告する。

I. 対 象

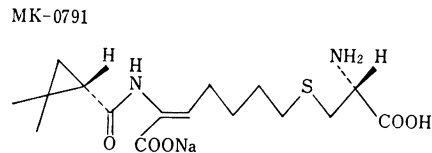
症例は, 昭和 59 年 6 月より昭和 60 年 1 月の間に国立療養所大牟田病院で入院治療をうけた呼吸器感染症 14 例で, その内訳は男性 5 例, 女性 9 例, 年齢は 45 歳より 71 歳 (平均年齢 61.6 歳), 肺炎質炎では肺炎 4 例, 肺化膿症 2 例, 気管支肺炎は 8 例でその内訳は, 慢性気管支炎 5 例, 気管支拡張症 3 例, 重症度分類では軽症 2 例, 中等症 10 例, 重症 2 例であり, 基礎疾患を有する症例は 5 例で, 中等症以上に傾むく症例の選択であった。治療前に喀痰中より菌が検出されたのは 8 例で, *P. aeruginosa* 4 例, *H. influenzae* 3 例, *H. influenzae*+*S. pneumoniae* 1 例であった。

本剤は 1 日 0.5 g/0.5 g 使用 3 例, 1.0 g/1.0 g 使用 10 例, 1.5 g/1.5 g→1.0 g/1.0 g 使用 1 例であった。投与期間は 14 日より 17 日まで総投与量は 7.0 g/7.0 g より 22.0 g/22.0 g (平均 13.25 g/13.25 g) であった。すべての症例に対して本剤投与前後において血液検査

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



Molecular formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$
Molecular weight: 317.36



Molecular formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$
Molecular weight: 380.43

として RBC, Hb, Ht, Plt, WBC, 白血球百分率, CRP, ESR を, 肝機能検査として GOT, GPT, Al-P, γ -GTP, LDH, D-Bil, I-Bil, T-Bil を, 腎機能検査として BUN, S-Creat, Na, K, Cl を測定した。

MK-0787 および MK-0791 の血中濃度の測定は日本メルク 萬有株式会社妻沼研究所に依頼し, MK-0787 は *B. subtilis* ATCC 12432 を用いる薄層ディスク法で行

Table 1 Clinical summary of patients treated with MK-0787/MK-0791

No.	Name	Sex	Age	Infectious disease	Severity	Underlying disease	Complication	MK-0787/MK-0791			Causative organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
								Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	M.F.	F	63	Pneumonia	Moderate	(-)	(-)	0.25/0.25 × 2	14	7/7	(-)	Unknown	Excellent	(-)
2	S.A.	M	70	Chr. bronchitis	Moderate	(-)	Lung cancer	0.5/0.5 × 2	14	14/14	(-)	Unknown	Poor	(-)
3	N.T.	F	67	Bronchiectasis	Moderate	(-)	(-)	0.25/0.25 × 2	14	7/7	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Excellent	(-)
4	K.S.	F	60	Chr. bronchitis	Moderate	(-)	(-)	0.5/0.5 × 2	14	14/14	<i>P. aeruginosa</i>	Eradicated	Excellent	(-)
5	K.N.	M	71	Chr. bronchitis	Moderate	(-)	(-)	0.5/0.5 × 2	14	14/14	(-)	Unknown	Excellent	(-)
6	T.S.	F	64	Chr. bronchitis	Mild	(-)	Menier syndrome	0.25/0.25 × 2	15	7.5/7.5	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Excellent	(-)
7	M.T.	F	65	Pneumonia	Moderate	Chr. bronchitis	(-)	0.5/0.5 × 2	15	15/15	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Excellent	(-)
8	K.A.	F	60	Chr. bronchitis	Mild	(-)	(-)	0.5/0.5 × 2	14	14/14	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Excellent	(-)
9	K.T.	F	60	Bronchiectasis	Moderate	Old tbc	(-)	0.5/0.5 × 2	14	14/14	<i>P. aeruginosa</i>	Eradicated	Excellent	(-)
10	M.K.	M	45	Pulm. abscess	Severe	(-)	(-)	0.5/0.5 × 2	15	14/14	(-)	Unknown	Excellent	(-)
11	S.K.	M	59	Pulm. abscess	Moderate	(-)	(-)	0.5/0.5 × 2	14	14/14	(-)	Unknown	Excellent	(-)
12	O.S.	M	61	Pneumonia	Severe	Pulm. fibrosis	(-)	0.5/0.5 × 3 0.5/0.5 × 2	10 7	22/22	(-)	Unknown	not evaluated	(-)
13	K.T.	F	60	Bronchiectasis	Moderate	Old tbc	(-)	0.5/0.5 × 2	15	15/15	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>K. oxytoca</i>	Replaced	Good	(-)
14	K.T.	F	57	Pneumonia	Moderate	Bronchiectasis	(-)	0.5/0.5 × 2	14	14/14	<i>P. aeruginosa</i>	Eradicated	Good	(-)

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

No.	Hematology											Liver function											Renal function				
	RBC ×10 ⁴	Hb g/dl	Ht %	Pt ×10 ⁴	WBC	B	E	St	Seg	Ly	Mo	CRP	ESR mm/hr	GOT	GPT	Al-P KAU	γ-GTP U/ml	LDH	D-Bil mg/dl	I-Bil mg/dl	T-Bil mg/dl	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	
1	B	303	9.5	30.0	35.0	7,400	0	0	12	72	11	5	+	130	17	4	6.0	10	377	0.2	0.2	0.4	15	1.0	140	4.5	105
	A	358	11.6	36.1	25.3	2,800	2	4	3	41	43	7	-	49	46	22	7.8	16	323	0.2	0.1	0.3	18	1.0	139	4.7	101
2	B	378	12.7	39.8	42.1	10,800	1	0	7	73	12	7	+	85	13	11	8.7	31	356	0.2	0.2	0.4	25	1.6	141	6.0	102
	A	362	12.1	37.1	39.7	10,900	0	1	9	71	14	5	2+	88	14	8	9.6	26	391	0.2	0.2	0.4	21	1.8	140	5.0	104
3	B	311	9.7	29.3	26.3	11,000	0	1	3	71	20	5	-	96	11	2	5.9	11	203	0.2	0.2	0.4	16	0.9	141	4.0	104
	A	387	11.7	37.2	23.7	6,000	0	3	8	42	20	5	-	39	16	7	7.3	12	253	0.2	0.1	0.3	21	0.8	143	4.1	102
4	B	450	10.3	33.7	39.7	7,100	0	2	4	63	23	8	2+	40	18	9	5.4	8	259	0.2	0.1	0.3	10	0.7	138	4.3	97
	A	479	10.8	35.6	38.7	3,500	0	1	6	31	55	7	-	40	18	9	7.5	7	251	0.2	0.2	0.5	15	0.7	138	5.0	98
5	B	480	15.2	45.7	20.0	19,100	0	0	9	75.5	10.5	5	2+	53	15	10	7.5	24	353	0.4	0.7	1.1	23	1.1	141	4.2	100
	A	481	15.2	45.6	25.0	7,100	0	0	2	46	47	5	-	18	20	15	7.8	27	331	0.3	0.2	0.5	19	1.0	140	4.5	102
6	B	371	12.2	35.8	22.3	5,700	0	1	5	58	32	4	+	32	15	7	5.2	13	348	0.2	0.1	0.2	13	1.0	144	4.6	105
	A	363	12.0	34.9	19.6	4,900	2	3	6	35	48	6	-	10	18	12	4.9	13	301	0.2	0.1	0.3	15	1.0	146	4.4	105
7	B	444	13.2	40.5	41.3	7,800	0	1	8	61	28	2	+	40	15	12	7.2	10	242	0.2	0.2	0.3	13	0.8	144	4.1	100
	A	425	12.6	39.6	31.9	3,700	1	7	6	38	44	4	-	9	19	17	6.7	11	230	0.3	0.4	0.6	16	0.9	143	4.3	98
8	B	360	11.9	36.0	29.4	6,700	0	2	13	69	14	2	+	74	15	7	8.1	31	325	0.2	0.2	0.4	10	0.7	142	4.5	100
	A	334	11.0	33.9	22.7	2,500	0	13	5	37	45	0	-	24	47	30	9.0	39	293	0.3	0.2	0.5	15	0.9	141	4.3	100
9	B	441	9.9	31.8	45.6	12,400	1	0	7	55	23	14	+	30	14	4	7.4	15	247	0.2	0.1	0.3	15	1.3	142	3.9	100
	A	455	10.2	33.4	38.7	8,200	2	3	6	34	49	6	-	21	18	9	8.0	16	244	0.1	0.2	0.3	13	1.1	142	4.2	102
10	B	428	12.9	39.5	55.3	15,000	0	0.5	7.5	72.5	14	5.5	2+	75	76	65	38.0	290	274	0.6	0.4	1.1	12	1.4	136	4.1	98
	A	509	15.2	48.1	44.0	8,300	4	0	7	46	31	12	-	17	58	53	17.5	164	277	0.3	0.3	0.6	12	1.2	142	5.0	99
11	B	443	12.0	37.7	32.9	12,600	0	0	15	68	8	9	5+	79	63	40	10.3	34	497	0.3	0.3	0.6	17	1.2	143	3.6	104
	A	336	11.0	34.7	38.2	5,300	1	6	6	60	18	9	-	28	34	20	7.5	13	460	0.4	0.5	0.9	14	0.9	141	4.5	101
12	B	493	15.4	49.7	27.1	13,200	0	1	6	72	15	6	3+	38	14	10	4.7	32	465	0.5	0.6	1.1	24	2.1	143	4.4	98
	A	450	13.8	44.0	27.5	10,900	1	1	4	33	60	1	-	28	16	15	3.7	26	337	0.3	0.2	0.6	18	0.9			
13	B	458	10.1	33.2	45.6	10,900	2	1	5	52	35	5	+	38	15	4	8.0	18	312	0.2	0.2	0.4	14	1.1	141	4.0	102
	A	505	10.8	35.6	56.9	8,500	2	5	3	30	60	0	-	28	23	15	8.0	18	280	0.2	0.1	0.3	14	0.9	141	4.3	101
14	B	424	12.2	36.1	51.5	9,300	0	1	5	50	41	3	-	86	8	2	7.2	10	327	0.3	0.4	0.7	19	1.1	139	3.0	96
	A	349	9.9	30.7	36.0	5,500	1	1	8	59	27	4	-	68	13	8	4.7	9	268	0.2	0.1	0.3	12	1.0	143	4.1	105

Table 3 MK-0787 concentration in plasma

Dose	Case No.	MK-0787 concentration in plasma ($\mu\text{g/ml}$)						
		0	1	1.5	2	2.5	hr 4	hr 4 min 25
		0.25g/0.25g (30min. DI)	1	29.6	11.0		7.0	
	2	25.6	8.0		5.0		1.2	
	Mean	27.6	9.5		6.0		2.0	
0.5g/0.5g (60min. DI)	3	35.8	17.1		8.6		3.1	3.2
	4	21.5	7.5		2.1		0.5	
	5	38.8	12.2			5.8	1.8	
	6	25.6	15.6		7.3			
	7	23.8	10.0		3.8		0.9	
	8	60.4	9.0		5.2		0.9	
	9	19.8	6.8		3.5		1.1	
	10	30.0	10.4		4.3		0.9	
	11	24.4		6.8	4.4		1.5	
	12	15.8	8.0		3.6		1.4	
	13	46.6	9.6		4.2		1.1	
	Mean	31.1	10.6		4.7		1.3	

Table 4 MK-0791 concentration in plasma

Dose	Case No.	MK-0791 concentration in plasma ($\mu\text{g/ml}$)						
		0	1	1.5	2	2.5	hr 4	hr 4 min 25
		0.25g/0.25g (30min. DI)	1	30.6	9.3		4.5	
	2	22.7	8.1		4.3		N.D.	
	Mean	26.7	8.7		4.4		1.3	
0.5g/0.5g (60min. DI)	3							3.4
	4	19.1	3.7		1.2		N.D.	
	5	67.4	16.5			6.6	3.6	
	6	35.2	17.4		9.6			
	7	30.2	8.5		3.7		1.2	
	8	27.1	20.4		3.3		1.5	
	9	24.6	5.9		3.3		1.3	
	10	28.5	8.0		1.9		N.D.	
	11	19.7		3.3	1.0		N.D.	
	12	28.5	10.8		4.2		1.7	
	13	45.9	10.4		3.9		1.5	
	Mean	32.6	11.3		3.6		1.8	

い、MK-0791 は高速液体クロマトグラフィーで行った。上記症例を含む 13 例に対して本剤 0.25 g/0.25 g 投与の場合 30 分、0.5 g/0.5 g 投与の場合 60 分かけて点滴し投与前、点滴終了直後、1、2、4 時間後と経時的にヘパリン加採血、直ちに遠心分離後安定化剤 [1 M Morpholino-ethane sulfonate 緩衝液 (pH 6.0)/Ethylene glycol (1:1 v/v)] と等量混和し -80°C に急速冷凍し、測定まで同一条件を保った。

II. 成績

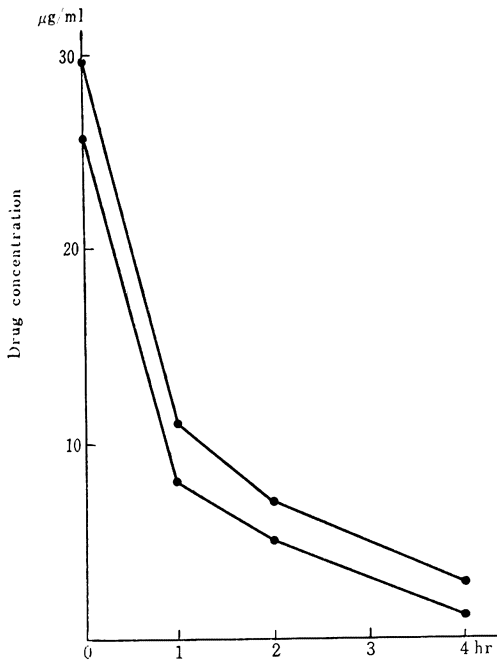
(1) 臨床成績

本臨床治験 14 例のうち症例 12 の肺炎は肺線維症に合併した重症例であり、他の抗生剤 AMK を併用したので効果判定より除外し、13 例について臨床効果の判定を行った。臨床効果の判定は自他覚所見として X-P 上の陰影の吸収、WBC、CRP、ESR などの炎症所見、体温、咳嗽、喀痰の量および性状を総合的に検討して判

Fig. 2 MK-0787 concentration in plasma

MK-0787, MK-0791 : 0.25g/0.25g 30min. D.I.

(n=2)



定したが、著効 10 例、有効 2 例、無効 1 例、有効率 92.3% と非常に満足すべき結果であった。無効の 1 例は肺癌に合併した中等症の慢性気管支炎であった。検出菌の 9 株はそのすべてが起炎菌とは考えにくい、*P. aeruginosa* の 1 例が *K. oxytoca* に菌交代した他はすべて消失した。

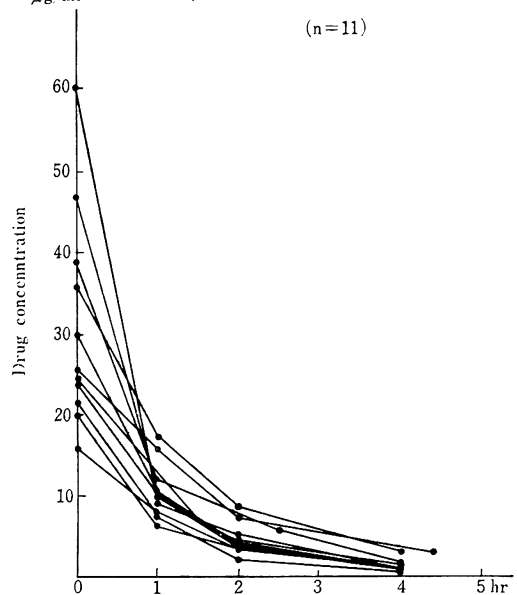
肺炎質炎では著効 4 例、有効 1 例で有効率 100%、気管支炎症では著効 6 例、有効 1 例、無効 1 例で有効率 87.5%、重症度分類では軽症では著効 2 例、中等症では著効 7 例、有効 2 例、無効 1 例、重症では著効 1 例であった。これらの結果は本剤は肺炎質炎、気管支炎症の区別なく、また軽症、重症の区別なくいずれも良好な成績が得られたことを示している。

無効であった 1 例は 70 歳の男性で中等症の慢性気管支炎の急性増悪例であった。X-P 上下野に肺炎様陰影を示し、WBC 10,800, CRP(+), ESR 85 で、レ線腫瘍陰影は見だされないながらも臨床上肺癌を疑いながら慢性気管支炎に対する治療として本剤 1 日 1.0g/1.0g 14 日間投与したが、症状、炎症所見は不変で無効であった。その後喀痰より adenocarcinoma が検出された。また症例 12 は 61 歳男性で基礎疾患に肺線維症を有す

Fig. 3 MK-0787 concentration in plasma

MK-0787, MK-0791 : 0.5g/0.5g 60min. D.I.

(n=11)



る重症の肺炎で、CMX と AMK 使用で無効であったため本剤 1 日 1.5g/1.5g+AMK の併用により自・他覚所見とも改善を示したが、併用薬として AMK を使用したため効果判定より除外した。

また本剤投与によると思われる副作用および検査値異常は血液検査、肝機能検査、腎機能検査ともまったく認められなかった。

(2) 血中濃度

本剤 0.25g/0.25g 30 分点滴時 2 例の MK-0787 の平均血中濃度は点滴終了直後 27.6 µg/ml, 1 時間後 9.5 µg/ml, 2 時間後 6.0 µg/ml, 4 時間後 2.0 µg/ml であった。また MK-0791 は点滴終了直後 26.7 µg/ml, 1 時間後 8.7 µg/ml, 2 時間後 4.4 µg/ml, 4 時間後 1.3 µg/ml 以下であった。

本剤 0.5g/0.5g, 60 分点滴時 11 例の MK-0787 の平均血中濃度は点滴終了直後 31.1 µg/ml, 1 時間後 10.6 µg/ml, 2 時間後 4.7 µg/ml, 4 時間後 1.3 µg/ml であり、MK-0791 は点滴終了直後 32.6 µg/ml, 1 時間後 11.3 µg/ml, 2 時間後 3.6 µg/ml, 4 時間後 1.8 µg/ml であった。

III. 考 按

カルバペネムは作用の中心となる β-lactam 環の右側に二重結合を持ち、4 位が C の 5 員環が隣接したものをいい、構造上 5 員環である点と二重構造を有する点で理論上 oxapenem, penem について β-lactam 環の活性が強いはずである。

この薬剤はグラム陽性および陰性菌に平均して強い抗菌力をもつうえ、ペニシリンナーゼ型・セファロスポリナーゼ型両方の β -lactamase を不活化する力をもっている⁴⁾。

しかし腎臓の dehydropeptidase-I で破壊されるため実用化は容易ではないと考えられていたが、選択的 renal dipeptidase 阻害剤である MK-0791 を配合させることによって上記の問題が解決された³⁾⁵⁾。

呼吸器感染症で主として起炎菌となる菌株に対する MK-0787 の MIC₅₀ は *S. aureus* 0.016 μ g/ml, *S. pneumoniae* 0.004 μ g/ml, *H. influenzae* 2 μ g/ml, *K. pneumoniae* 0.125 μ g/ml, *P. aeruginosa* 1 μ g/ml であるという⁶⁾。これらの成績は呼吸器感染症の起炎菌はほぼすべてカバーすると考えられる⁷⁾。実際に今回の我々の成績も肺炎質性炎、気管支炎症いづれにも有効な結果であったし、軽症はもちろん、中等症以上でも有効率は非常に高かった。また有効以上 12 例のうち著効 10 例であり、本剤の切れ味のよさを示している。

検出菌は 8 例において *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* がみられたが、*P. aeruginosa* の 1 例が *K. oxytoca* に菌交代した他はすべて消失するという満足すべき結果であった。

また本剤投与による副作用、検査値異常は全例において認められなかった。

MK-0787 の血中濃度は 0.25 g/0.25 g 投与の場合、最高は点滴終了直後で 27.6 μ g/ml, 4 時間後でもなお 2.0 μ g/ml を示した。0.5 g/0.5 g 投与の場合最高は点滴終了時で 31.1 μ g/ml, 4 時間後で 1.3 μ g/ml であった。このことは 4 時間後でもなおほとんどの菌の MIC をカバーしていることを示す成績であった。

以上、呼吸器感染症 14 例に本剤を使用し、非常に満足すべき成績であり、本剤は呼吸器科領域で非常に有用な薬剤であると思われた。

文 献

- 1) 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
- 2) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, F. FERBER, F. M. KAHAN, J. S. KAHAN, H. KROPP & M. A. P. MEISINGER: Enhanced urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) on administering an inhibitor of the renal dipeptidase responsible for antibiotic metabolism. (Proceedings of the 12th ICC) Vol. I: 743~745, 1982
- 3) 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
- 4) Richmond, M. H., The semi-synthetic thienamycin derivative MK 0787 and its properties with respect to a range of betalactamases from clinically relevant bacterial species. *J. Antimicrob. Chemother.* 7: 279~285, 1981
- 5) Norrby, S. R., Alesting, K., Bjornegard, B., Burman, L., Ferber, F., Kahan, F., Huber, J. & Jones, K. Enhanced urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) by coadministration of MK-0791. 21st ICAAC, Chicago, Illinois, Abstract No. 592, 1981
- 6) 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
- 7) 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

CLINICAL EXPERIENCE WITH IMPENEM/CILASTATIN SODIUM
IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS AND MEASUREMENT
OF PLASMA CONCENTRATIONS

MASAHIRO TAKAMOTO, YASUKO HARADA, YOSHINARI KITAHARA,
TSUNEO ISHIBASHI and ATSUSHI SHINODA

Department of Internal Medicine, Ohmuta Byoin National Sanatorium

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) was administered to 14 patients with respiratory tract infections in daily doses of 0.5 g/0.5 g~1.5 g/1.5 g for 14~17 days.

The clinical efficacy and concentrations of MK-0787/MK-0791 in plasma were examined and the following results were obtained:

- 1) Clinical efficacy in 13 patients with respiratory tract infection, excluding one severe patient who received another antibiotic concomitantly, was excellent in 10, good in 2 and no response in 1 with an efficacy rate of 92.3%.
- 2) Causative organisms were isolated in 8 patients out of 14 patients, and causative organisms were eradicated in 7 patients among them.
- 3) There were neither side effects nor abnormal laboratory values.
- 4) After MK-0787/MK-0791 was administered in a dose of 0.25 g/0.25 g by a 30-minute drip infusion and in a dose of 0.5 g/0.5 g by a 60-minute drip infusion, the peak plasma levels of MK-0787 were 27.6 $\mu\text{g/ml}$ and 31.1 $\mu\text{g/ml}$, respectively.