

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

菅 守隆・安藤正幸・杉本峯晴・荒木淑郎

熊本大学医学部第一内科学教室

佐藤俊秀・勝屋弘忠

熊本大学医学部附属病院集中治療部

新しい β -ラクタム系抗生剤である imipenem (MK-0787) と dehydropeptidase-I の特異的阻害剤 cilastatin sodium (MK-0791) の 1:1 配合剤である MK-0787/MK-0791 を難治性重症呼吸器感染症 7 例に投与し、その臨床効果と副作用を検討した。

その結果、著効 2 例、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例、判定不能 2 例であった。

副作用は、長期間くり返し使用した症例の 3 回目の投与時に全身紅斑、浮腫、尿量減少、発熱のアレルギー症状を来した。

本剤は呼吸器感染、とくに再燃および他剤耐性菌を起炎菌とするいわゆる難治性重症呼吸器感染症に対して、今後十分に検討されるに値する新しい抗生剤であると考えられた。

Imipenem (MK-0787) は、メルク社研究所が *Streptomyces cattleya* より得たカルバペネム系抗生物質、thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体である (Fig. 1)。本剤は各種細菌の産生する β -lactamase に安定で、グラム陽性およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有している¹⁾。特に *Pseudomonas aeruginosa* に対し、従来の cephem 系抗生剤より強い抗菌力を示し、更に GM 耐性の *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力のあることが示されている¹⁾。また、従来の cephem 系抗生剤に対して無効であった

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787

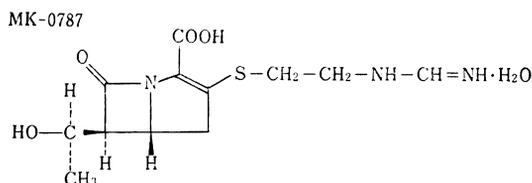
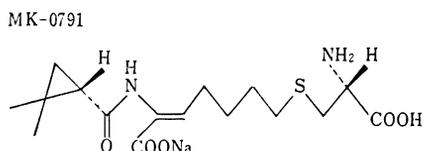


Fig. 2 Chemical structure of MK-0791



Molecular formula: $C_{16}H_{25}N_2O_5SNa$

Molecular weight: 380.43

Streptococcus faecalis に対しても強い抗菌力のあることが示され¹⁾、第 3 の β -ラクタム系抗生物質としてその抗菌力が期待されている。しかし、本剤は腎において dehydropeptidase-I により加水分解され不活化されることが問題であった¹⁾。この問題点を解決するため、dehydropeptidase-I の特異的阻害剤として cilastatin sodium (MK-0791) (Fig. 2) が開発され、MK-0787 と 1:1 に配合することにより、MK-0787 の腎での不活化を阻止し、更に腎毒性を軽減し、*in vivo* での MK-0787 の抗菌力と安全性が確認された^{1,2)}。

今回、我々は上記のような強い抗菌力と特徴に期待して、重症呼吸器感染症ならびに他剤無効例に MK-0787/MK-0791 を投与し、その臨床効果と副作用について検討したので報告する。

I. 対象および方法

対象は昭和 59 年 3 月から 10 月までの入院患者で、年齢は 46 歳から 77 歳の 7 症例 5 名 (男 3 名、女 2 名) であった。疾患は気管支拡張症の急性増悪 3 例、肺炎 3 例 (1 例は敗血症を合併)、びまん性汎細気管支炎 1 例で、その重症度はびまん性汎細気管支炎の中等度を除いてはいずれも重症であり、また本剤投与直前まで他剤 (SBPC+TOB 1 例、PIPC 3 例、CCL 1 例、CEZ+TOB 1 例) の投与がなされ、いずれも無効であったために本剤の投与が試みられた。

1 日投与量および、投与回数は、MK-0787 として 1.0g×2 回/日 2 例、1.0g×1 回/日 1 例、0.5g×4 回/

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

Case No.	Name	Age Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Treatment before trials with MK-0787/MK-0791	Isolated organisms	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacterial effect	Clinical effect	Overall effect	Side effect
1	S.U.	66 M	Bronchiectasis	SBPC+TOB	<i>P. aeruginosa</i>	1.0 × 2	30	60	Disappeared	Excellent	Excellent	Thrombocytopenia
2	S.U.	66 M	Bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	0.5 × 2 0.5 × 1 1.0 × 1 1.0 × 2	2 1 4	10	Persisted	Fair	Fair	None
3	S.U.	66 M	Bronchiectasis	PIPC	<i>P. aeruginosa</i>	1.0 × 1	2	2	Persisted	Unknown	Poor	Erythema Edema Oliguria Fever
4	S.T.	77 F	Diffuse panbronchiolitis	PIPC	<i>P. aeruginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i>	0.5 × 2	14	14	Disappeared	Excellent	Excellent	None
5	K.T.	76 M	Pneumonia → Sepsis (P.S.P.)	PIPC	<i>S. marcescens</i>	0.5 × 4	11	22	Disappeared	Good	Good	None
6	H.T.	46 F	Pneumonia (Bronchiectasis)	CCL	<i>P. aeruginosa</i>	1.0 × 2	6	10	Persisted	Poor	Poor	None
7	S.T.	67 M	Pneumonia (Lung cancer)	CEZ+TOB	<i>P. aeruginosa</i>	0.5 × 4	3	3.5	Unknown	Unknown	Unknown	None

P.S.P.: Progressive supranuclear palsy

日2例, 0.5g×2回/日1例と, 0.5g×2回/日より, 0.5g×1と1g×1/日, 1.0g×2回/日に変更されたものの1例であった。投与期間は2日間より30日間であり, 総投与量は2gより60gであった。投与方法は、生理食塩液100mlに溶解し, 30~60分間で点滴静注した。

効果判定は, 細菌学的効果を消失, 減少, 不変, 菌交代に分け, 臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階とし, 更に副作用および臨床検査値の変動を加味して総合的に4段階に判定した。

II. 成績

症例の一覧をTable 1に示し, 各症例の経過を略述する。

症例1~3 66歳, 男。

症例1, 2, 3は同一患者であり, 3回の急性増悪時に使用した。本患者は, 既往歴として20歳, 35歳時に膜胸の手術歴があり, 10年前より気管支拡張症の急性増悪を起こすたびに, 重篤な呼吸不全に陥り, 入院およびICUの入室をくり返し, 人工呼吸器による呼吸管理を強いられるきわめて重症患者である。喀痰中から常に *P. aeruginosa* が検出され, ほとんどの薬剤に対して完全耐性か, 低い感受性しか有しておらず, 第1回目の増悪時にも *P. aeruginosa* が起炎菌となり, ICU入室にて人工呼吸管理となった。SBPC, TOBの投与にて改善傾向がなく, 本剤の投与を試みた。本剤1.0g×2回/日で投与を開始し, 2週後には炎症所見, 血液ガス所見の改善を認め, 3週後には1年以上続いた *P. aeruginosa* が一時的に消失し, 人工呼吸器より離脱が可能となり, 著効と判定した。使用前より軽度の肝障害が認められ, 30日間の使用にてGOT, GPT, 胆道系酵素の上昇を認めたが, 投与終了後も持続し, ステロイドを始めとする数種の薬剤が併用されていたため, 本剤との因果関係は明らかでない。腎障害については, 投与前BUN 52, クレアチニン 2.0であったが, 1日2.0g 30日間の投与にもかかわらず, 一般状態の改善に伴いBUN 36, クレアチニン 0.9とむしろ改善した。しかし, 血小板は357,000→302,000→162,000→154,000と減少傾向を示し, 本剤との関係が疑われた。症例2に示す2回目の増悪期における投与では, 喀痰量の減少は認めたが, 臨床所見および細菌学的にも改善傾向が少なく, やや有効と判定した。症例3に示す, 3回目の投与では投与2日目に全身紅斑, 四肢末端の浮腫, 尿量減少, 発熱の症状が出現し, 本剤による副作用と考え, 直ちに中止した。中止後3日目より上記症状は改善した。

症例4 77歳, 女。

びまん性汎細気管支炎の症例で PIPC 投与にもかかわらず発熱などの臨床症状が改善せず, 低酸素血症が持続

し, 喀痰中より *P. aeruginosa* と *K. pneumoniae* が検出されたため本剤の投与を行なった。投与2日目より臨床症状の改善を来し, 7日目には炎症所見の消失, 細菌学的にも *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* とともに消失し, 著効と判定した。

症例5 76歳, 男。

本症例は基礎疾患の進行性核上性麻痺のため, えん下障害に加え, 貧血, 低蛋白血症がある極めて一般状態不良の患者である。本剤投与4日前よりえん下性肺炎を起こし, PIPC, γ -グロブリン製剤投与にもかかわらず臨床症状の悪化, 動脈血培養にて *Serratia marcescens* が検出され, 肺炎より敗血症を起こしたと診断し, 本剤の投与を開始した。投与4日目より下熱傾向を示し, 動脈血培養陰性となり, 臨床所見, 検査値ともに改善が認められた。しかし, 投与11日目より再び発熱を来し, カリー肺炎を疑わせる間質性肺炎像を呈したため本剤を中止し他剤へ変更となった。肺炎像および敗血症の所見は改善したため有効と判定した。

症例6 46歳, 女。

本症例は, 昭和39年より気管支拡張症の診断にて急性増悪および肺炎をくり返し, 重篤な呼吸不全状態の患者である。喀痰中からは常に *P. aeruginosa* が検出され, 今回の肺炎も同菌によると考えられた。1.0g×2回/日で6日間の投与にもかかわらず, 喀痰の軽度減少はみだもののレ線像の悪化により無効と判定し, 他剤へ変更となった。細菌学的にも不変であった。

症例7 67歳, 男。

本症例は基礎疾患に原発性肺癌(小細胞癌)と, これによる脳, 骨, 肝などへの全身転移が認められる極めて一般状態不良の患者である。一般状態の悪化に伴い気管支肺炎を併発し, CEZ+TOBの治療に反応しないため本剤の投与を試みた。投与3日目に悪液質による心, 肺機能不全にて死亡したため, 本剤の臨床効果および細菌学的効果は不明とした。

以上7例に本剤を使用し, その臨床効果は著効2例, 有効1例, やや有効1例, 無効1例, 判定不能2例であった。細菌学的効果は消失3例, 不変3例, 判定不能1例であった。副作用では, 長期間くり返し使用した症例の3回目の使用時に本剤によるアレルギーと考えられる全身紅斑, 浮腫, 尿量の減少, 発熱が生じた。他の症例には副作用は認めなかった。臨床検査異常では, 肝機能障害を有する症例(症例1)にてGOT, GPT, 胆道系酵素の上昇を認めたが, ステロイドをはじめとする数種の併用薬剤のため本剤との因果関係は明らかでなかった。しかし, 血小板減少については本剤との関係が疑われた(Table 2)。

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

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	
1	B	348	10.7	32	21,500	35.7	73	5+	35	51	112	52	2.0
	A	330	10.9		10,500	15.4	20	±	43	126	86	36	0.9
2	B	275			5,400	18.6		1.56	50	145		27	0.7
	A							1.4	22	24	64	48	0.8
3	B	334	9.6	38	12,100	27.2			13	27	69	38	1.0
	A	267	8.2	27	14,100				16	14	69	77	2.3
4	B	384	11.6	35.3	7,700	21.9	45	8.43	21	19	59	11	1.0
	A	306	9.5	28.4	3,800	19.6	71	0.5↓	24	17	60	17	1.0
5	B	434	13.6	37.9	18,400	14.1	15	5.95	47	41	228	22	1.2
	A	301	9.5	27.9	12,100	23.8	17	10.76	61	72	151	58	1.7
6	B	402	11.7	35.9	6,300	52.7	66	3.93	12	7	72	11	
	A	429	12.3	38.2	3,300	56.4	52	0.5↓	13	7	76	11	0.8
7	B	275	8.8	25.5	8,000	17.2	28	14.38	41	29	153	17	0.6
	A												

B : Before A : After

III. 考 案

MK-0787/MK-0791 は第3の β -ラクタム系抗生物質ともいべき MK-0787 と dehydropeptidase 阻害剤である MK-0791 の配合剤である。本剤は従来の抗生剤と比較して、広い抗菌スペクトラムと β -ラクタマーゼに安定である点に加え、他剤耐性の *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を有していることである。そこで、今回我々は起炎菌として他剤耐性の *P. aeruginosa* を中心とした難治性重症呼吸器感染症を対象とし、MK-0787/MK-0791 の臨床効果を検討した。症例1に見るように、極めて難治性でかつ肝・腎障害を有する重症患者において著効を示したことは特記すべきことと考えられる。腎障害に関して、症例1の投与前 BUN 52, クレアチニン 2.0 が一般状態の改善とともに 36, 0.9 と改善し、他の症例においても認められなかった。症例3に示される

アレルギー症状の発現は、くり返し長期間使用する場
合、本剤により感作が成立して突然発現することがある
ことを今後の使用例において十分考慮する必要があると
考えられた。

以上の成績より、本剤は難治性重症呼吸器感染症にお
いて今後十分に検討に価する新しい抗生物質であると考
えられる。

文 献

- 1) KAHAN, M. F.; H. KROPP, J. G. SUNDELOF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. J. Antimicrob. Chemother. 12(S-D): 1~35; 1983
- 2) 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 STUDIES ON IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN INCURABLE AND SEVERE INFECTION ON RESPIRATORY TRACT

MORITAKA SUGA, MASAYUKI ANDO, MINEHARU SUGIMOTO and SHUKURO ARAKI
First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Kumamoto University

TOSHIHIDE SATO, HIROTADA KATSUYA
Department of I. C. U., Kumamoto University Hospital

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) was studied for its clinical efficacy in 7 cases with incurable and severe infections on respiratory tract. Among them, 3 cases were pneumonia (one case with sepsis), 3 cases were bronchiectasis and one case was diffuse panbronchiolitis.

The therapeutic responses were excellent in 2 cases, good in one case, fair in one case, poor in one case and unknown in 2 cases.

As for side effect associated with the drug, erythema, edema, oliguria and fever were observed in the case treated repeatedly for long term.

The above results suggested the usefulness of MK-0787/MK-0791 for treatment of the incurable and severe infection on respiratory tract, and support further clinical evaluation of MK-0787/MK-0791 in the field.