

## Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床成績

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美

大阪市立大学医学部外科学第2教室

佐々木武也・前田貞邦

藤井寺市立道明寺病院外科

澤田 晃

恵王病院外科

光吉 聖

大阪市立桃山市民病院外科

森本 譲

森本病院外科

政田明徳

三木自由が丘病院外科

土居 進

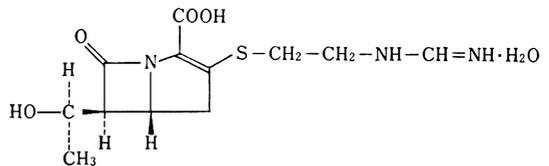
大阪市立北市民病院外科

新しい合成抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を外科の感染症 19 例 (術後腹膜炎・術後腹腔内膿瘍 7 例, 穿孔性腹膜炎 5 例, 肛門膿瘍 2 例, その他 5 例) に 1 回 0.5 g, 1 日 2 回を点滴静注投与した。その臨床成績は 19 例中著効 3 例, 有効 10 例, やや有効 4 例, 無効が 2 例で有効率は 68.4% であった。本剤投与中, 自覚的副作用を呈したものはなかったが, 臨床検査値で GOT, GPT が一過性に上昇したものが 4 例あった。

Imipenem (MK-0787) は米国メルク社で開発された新しいカルバペネム系抗生物質で Fig. 1 の構造式をもっている。本剤は  $\beta$ -ラクタマーゼにきわめて安定であり, グラム陽性菌, グラム陰性菌の両者に広い抗菌力を示すといわれる。殊に従来のセフェム系抗生剤が無効であった *S. faecalis* にも強い抗菌力を持っている。*P. aeruginosa* に対しては CFS, CPZ より強い抗菌力を示すほか GM 耐性菌にも強い抗菌力があるといわれる。また *B. fragilis* を含む各種の嫌気性菌にも CLDM より抗菌力がすぐれている。

しかし, 本剤は動物実験で CER よりは弱い腎毒性があり, また腎尿細管上皮の dehydropeptidase I により水解不活性化される。この酵素の特異的阻害剤としてメルク社は cilastatin sodium (MK-0791, Fig. 2) を開発した。この薬剤には抗菌活性はまったくないが, dehydropeptidase I を選択的可逆的に阻害する。MK-0787 とこの MK-0791 を 1:1 の割合に配合することにより, 約 70% の尿中回収率がえられ, かつ動物実験でみられた腎毒性も防禦することがあきらかになり, 臨

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787

Molecular formula:  $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ 

Molecular weight: 317.36

床応用が可能になった。

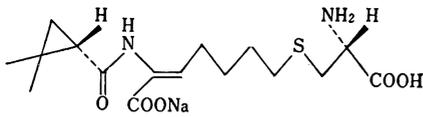
われわれは MK-0787 と MK-0791 の 1:1 の配合剤 (以下 MK-0787/MK-0791 と略記) を外科の感染症に試用したのでその臨床成績を報告する。

## I. 臨床治療成績

## 1. 対象および投与方法

われわれが本剤を投与した外科領域感染症は術後腹膜炎・腹腔内膿瘍が 7 例, 穿孔性腹膜炎 5 例, 肛門膿瘍 2 例のほか敗血症疑, 化膿性リンパ節炎, 項部癰症, 腹壁創感染, 術後胆管炎が各 1 例ずつの計 19 例である。投与方法は全例とも本剤 500 mg/500 mg を 100 ml の生生理食

Fig. 2 Chemical structure of MK-0791

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

Molecular weight: 380.43

塩水に溶解し、30~60分をかけて点滴静注した。投与期間は5日~17日(平均9.6日)、総投与量は5g~17g(平均9.4g)であった。なお、臨床効果の判定はTable 1の基準に従って5日以内にすべての症状が消失したものを著効、7日以内に症状の2/3以上が消失したものを有効、14日以内に何らかの症状が改善されたものをやや有効、14日後にもまったく症状の改善がみられなかったものを無効とした。

## 2. 結果

本剤を投与した症例の治療成績をTable 2に示した。術後腹膜炎・腹腔内膿瘍7例のうち5例には基礎疾患に悪性腫瘍があり、また4例には術後のminor leakageを伴うなど重篤な症例が多かったため、その臨床成績は有効2例、やや有効3例、無効が2例で、この群の有効率は28.6%にすぎなかった。無効例について略記する。症例1は78歳女性、胃癌のため胃全別、膵後Roux-Y法による再建術が行なわれたが、術後右横隔膜下膿瘍を併発した。Drainage後本剤が11日間投与されたが発熱、胸水貯溜が続きdrainからの排膿が容易に消失しなかった。症例4は52歳男性、胃全別、膵後6日目に発熱、minor leakageが証明されたためCETにかえて本剤が9日間投与されたが38°C台の発熱、多量の排膿が続き、筋性防禦、腹部膨満、圧痛などの諸症状も消褪しなかった。臨床検査値もCRP+6→+6、ESR 46.5 mm→40.2 mm、白血球数 13,300→18,800でまったく改善されず無効と判定された。

肛門膿瘍2例(症例13, 14)はいずれも切開排膿と同時に本剤を投与したが単独菌感染例が著効、複数菌感染例は有効であった。

その他の各種感染症(症例15, 16, 17, 18, 19)は著効1, 有効3, やや有効1例であった。

以上をまとめたのがTable 3で、19例中著効3例、有効10例、やや有効4例、無効2例で有効率は68.4%になる。

分離菌別臨床効果はTable 4のごとく、単独菌感染ではグラム陽性菌の*S. aureus*は2例とも有効、*S. faecalis*は著効例であった。グラム陰性菌では*E. coli*が3例中2例が著効、1例が有効であり、*Klebsiella* sp. 1例、*Acinetobacter* sp. 1例も有効であったが*P. cepacia*例は無効に終わっている。複数菌感染症例には著効例がなく*E. aerogenes*+*S. marcescens*, *P. aeruginosa*+*B. fragilis*, *S. faecalis*+*E. aerogenes*+*E. cloacae*+*S. epidermidis*の3例が有効であったが、他の4例はやや有効あるいは無効であった。

分離菌別細菌学的効果(Table 5)はグラム陽性菌では、*S. aureus*が3株中1株、*S. epidermidis*は2株中1株が消失したほか、*S. faecalis*は2株とも消失した。グラム陰性菌では*E. coli*は4株中3株消失したが、他は菌株数もほとんどが1株ずつであり、効果判定は困難であった。なお、*Bacteroides* sp. 3株はいずれも消失したが、他種菌に交代した。

各種分離菌のうち本剤およびCPZ, CMX, CAZ, LMOX, PIPCのMIC値が測定されたものをTable 6に示した。本剤は*P. aeruginosa*に対してすぐれた抗菌力をもつほか、グラム陽性菌の*S. aureus*, *S. faecalis*, および*B. fragilis*にも他剤に比しはるかにすぐれたMIC値を示している。

## II. 副作用

本剤が投与された19例中、自覚的副作用を現わした例は1例もなかった。また全例について本剤の投与前後に血液像、肝・腎機能検査、尿検査などが行なわれ

Table 1 Criteria for evaluating effectiveness of a agent on infectious diseases in the field of surgery

Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 5 days after onset of the treatment.
Good	More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment.
Fair	Any one of the symptoms and signs disappear within 14 days after onset of the treatment.
Poor	None of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 14 days.

Table 2-1 Clinical effects of MK-0787/MK-0791

Case No.	Age Sex	Infectious disease (Underlying disease)	Organisms isolated	Pretreatment		Dosage schedule			Combined surgery	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
				Drug	Efficacy	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dosage (g)				
1	78, F	Postoperative intraperitoneal abscess (Gastric cancer)	<i>P. cepacia</i>	CET	Poor	500×2	11	11	Drainage	Poor	Replaced	GOT 23→101 GPT 21→62
2	73, F	Postoperative peritonitis (Duodenal ulcer)	<i>E. aerogenes</i> <i>S. marcescens</i>	CTM	Poor	500×2	8	8	None	Good	Decreased	None
3	57, F	Postoperative peritonitis (Gastric ulcer)	<i>P. aeruginosa</i> <i>B. fragilis</i>	ABPC LMOX	Poor	500×2	11	11	None	Good	Replaced	None
4	52, M	Postoperative peritonitis (Gastric cancer)	<i>C. freundii</i> <i>Propionibacterium</i> sp. <i>B. fragilis</i>	CET	Poor	500×2	9	9	None	Poor	Replaced	None
5	54, M	Postoperative peritonitis (Gastric cancer)	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	PIP LCM	Poor	500×2	17	17	None	Fair	Unchanged	None
6	74, F	Localized peritonitis (Rectal cancer)	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	LMOX IIAPA-B MCR	Poor	500×2	10	10	None	Fair	Replaced	None
7	40, M	Postoperative intra-abdominal infection (Colon and rectal cancer)	<i>Bacteroides</i> sp. <i>S. epidermidis</i>	CET CMZ CFS	Poor	500×2	12	12	None	Fair	Replaced	None
8	38, M	Peritonitis (Perforated duodenal ulcer)	No growth on culture	None		500×2	10	9.5	Gastrectomy and drainage	Good	Unknown	GOT 10→48 GPT 8→108
9	18, M	Peritonitis (Perforated duodenal ulcer)	No growth on culture	None		500×2	10	9.5	Gastrectomy and drainage	Good	Unknown	GOT 16→49 GPT 8→54
10	59, M	Peritonitis (Perforated appendicitis)	<i>E. coli</i>	None		500×2	9	8.5	Appendectomy and drainage	Excellent	Eradicated	None
11	73, M	Peritonitis (Perforated appendicitis)	<i>Klebsiella</i> sp.	None		500×2	7	7	Appendectomy	Good	Eradicated	None
12	54, F	Ileocecal abscess (Perforated appendicitis)	<i>E. coli</i>	None		500×2	7	6.5	Drainage	Good	Eradicated	None

Table 2-2 Clinical effects of MK-0787/MK-0791

Case No.	Age Sex	Infectious disease (Underlying disease)	Organisms isolated	Pretreatment		Dosage schedule			Combined surgery	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
				Drug	Efficacy	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dosage (g)				
13	42, M	Perianal abscess	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. aerogenes</i> <i>E. cloacae</i>	None		500×2	7	7	Incision and drainage	Good	Eradicated	None
14	20, M	Perianal abscess	<i>E. coli</i>	CEX	Poor	500×2	7	6	Incision and drainage	Excellent	Eradicated	None
15	60, M	Postoperative wound infection (Appendicitis)	<i>S. faecalis</i>	LMOX	Poor	500×2	5	5	Incision	Excellent	Eradicated	None
16	73, M	Acute purulent lymphadenitis of left axilla	<i>S. aureus</i>	CCL	Poor	500×2	13	12.5	Incision and drainage	Good	Eradicated	None
17	68, F	Furunculosis of nuchae	<i>S. aureus</i>	AMPC	Poor	500×2	7	7	Incision and drainage	Good	Unchanged	GOT 30→65 GPT 25→45
18	59, F	Postoperative cholangitis (Cancer of gall bladder)	<i>Acinetobacter</i> sp.	BAY-o-9867	Poor	500×2	9	8.5	None	Good	Replaced	None
19	40, F	Sepsis, suspected (Colon cancer and liver metastasis)	Unknown	GET	Poor	500×2	14	14	None	Fair	Unknown	None

Table 3 Clinical effect classified by infectious disease

Infectious disease	No. of case	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness rate (%)
Postoperative peritonitis and intraperitoneal abscess	7		2	3	2	28.6
Perforated peritonitis	5	1	4			100
Perianal abscess	2	1	1			100
Sepsis, suspected	1			1		0
Cholangitis	1		1			100
Others	3	1	2			100
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>68.4</b>

Table 4 Clinical efficacy classified by isolated organisms

Isolated organism	No. of case	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
<i>S. aureus</i>	2		2			
<i>S. faecalis</i>	1	1				
<i>E. coli</i>	3	2	1			
<i>Klebsiella</i> sp.	1		1			
<i>P. cepacia</i>	1				1	
<i>Acinetobacter</i> sp.	1		1			
<i>E. aerogenes</i> + <i>S. marcescens</i>	1		1			
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. fragilis</i>	1		1			
<i>S. epidermidis</i> + <i>Bacteroides</i> sp.	1			1		
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	1			1		
<i>Propionibacterium</i> sp. + <i>C. freundii</i> + <i>B. fragilis</i>	1				1	
<i>K. pneumoniae</i> + <i>C. freundii</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1			1		
<i>S. epidermidis</i> + <i>S. faecalis</i> + <i>E. aerogenes</i> + <i>E. cloacae</i>	1		1			

Table 5 Bacteriological efficacy

Isolated organism	No. of strain	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced
<i>S. aureus</i>	3	1		1	1
<i>S. epidermidis</i>	2	1			1
<i>S. faecalis</i>	2	2			
<i>E. coli</i>	4	3			1
<i>Klebsiella</i> sp.	2	1		1	
<i>Acinetobacter</i> sp.	1				1
<i>E. aerogenes</i>	2	1		1	
<i>S. marcescens</i>	1	1			
<i>C. freundii</i>	2			1	1
<i>E. cloacae</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	2			1	1
<i>P. cepacia</i>	1				1
<i>Bacteroides</i> sp.	3				3
<i>Propionibacterium</i> sp.	1				1
Total	27	11		5	11

Table 6 MICs of clinical isolates

	MK-0787	CPZ	CMX	CAZ	LMOX	PIPC
<i>S. aureus</i>	0.05	12.5	6.25	25	25	100
	0.78	100	25	50	>100	>100
<i>S. aureus</i>	0.05	6.25	6.25	12.5	25	100
	0.2	50	12.5	50	100	>100
<i>S. faecalis</i>	0.78	50	>100	>100	>100	3.13
	1.56	50	>100	>100	>100	3.13
<i>S. faecalis</i>	1.56	25	>100	>100	>100	3.13
	1.56	50	>100	>100	>100	6.25
<i>S. epidermidis</i>	0.39	3.13	6.25	25	50	6.25
	1.56	3.13	12.5	25	100	100
<i>P. aeruginosa</i>	1.56	>100	>100	100	>100	>100
	1.56	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	0.78	3.13	25	1.56	25	3.13
	0.78	6.25	25	3.13	25	6.25
<i>P. aeruginosa</i>	0.78	3.13	12.5	3.13	12.5	3.13
	0.78	3.13	25	6.25	25	6.25
<i>E. aerogenes</i>	0.39	0.1	0.2	0.2	0.1	1.56
	1.56	0.39	0.2	0.39	0.2	3.13
<i>E. cloacae</i>	0.39	0.2	0.1	0.1	0.1	0.78
	1.56	0.39	0.39	0.39	0.2	3.13
<i>B. fragilis</i>	3.13	>100	>100	>100	>100	>100
	3.13	>100	>100	>100	>100	>100

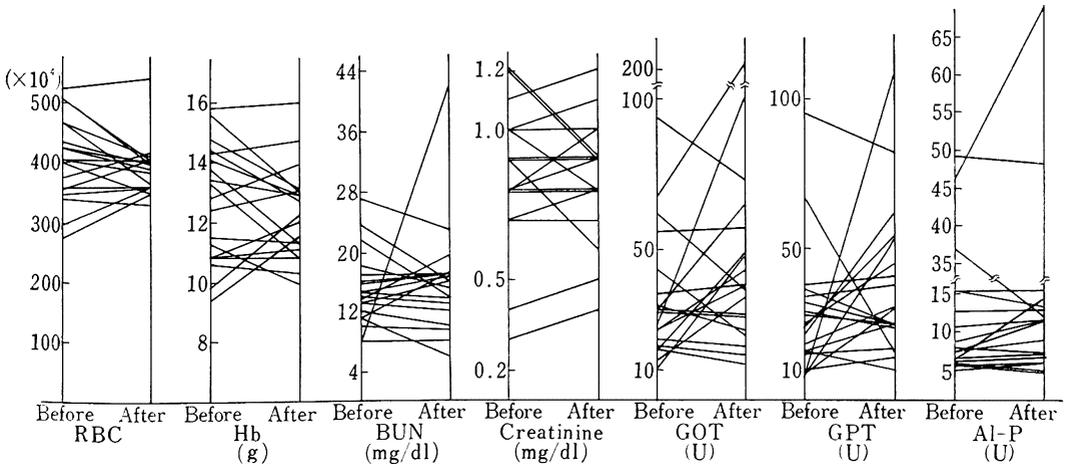
Inoculum size  $\frac{10^6}{10^8}$  cells/ml

Table 7 Laboratory findings

Case No.	RBC( $\times 10^4$ )		Hb(g/dl)		GOT(u.)		GPT(u.)		Al-P(u.)		BUN(mg/dl)		Cr.(mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	423	389	11.5	11.3	23	101	21	62	6.2	14.5	17	17	0.9	0.6
2	355	404	10.8	12.0	18	15	16	10	7.4	11.4	16	17	1.0	1.1
3	347	358	10.8	11.1	31	23	34	38	15.4	15.5	27	23	0.9	0.9
4	399	349	11.3	9.9	56	57	95	82	7.4	8.9	11	17	0.8	0.9
5	295	358	9.4	11.5	30	28	18	31	10.6	11.6	16	17	0.9	0.9
6	273	345	9.8	12.2	94	73	37	25	15.5	13.2	10	9.4	0.3	0.4
7	357	359	10.8	10.8	23	43	38	41	12.8	12.8	18	15	0.8	0.8
8	506	404	15.6	13.0	10	48	8	108	6.1	6.7	12	10		
9	467	411	14.4	12.7	16	49	8	54	5.6	4.5	8	8		
10	435	398	14.3	14.7	13	34	9	31	8.7	11.7	14	13	0.8	0.8
11	506	400	14.8	13.1	25	27	32	25	6.7	6.9	14.5	13.8	1.1	1.2
12	375	414	12.9	13.9	23	38	16	25	5.8	4.9	11	6	0.7	0.7
13	423	403	14.1	12.9	17	12	15	17	5.4	5.8	14.5	16.8	1.2	0.9
14	524	540	15.8	16.0	30	28	28	25	7.8	7.2	13	12	1.0	1.0
15	423	402	13.8	11.3	20	18	10	14	4.9	5.7	13	16	0.8	1.0
16	466	366	13.3	10.8	62	37	29	24	36.9	11.8	23.5	16.0	1.2	0.9
17	403	384	13.4	12.9	30	65	25	45	5.8	4.6	13.5	19.3	1.0	0.8
18	338	328	10.6	10.3	43	22	67	15	49.2	48.2	21.5	14.1	0.4	0.5
19	404	466	12.4	13.0	67	202	24	55	46.4	69.0	8	42	0.7	0.8

B : Before A : After

Fig. 3 Laboratory findings



た。RBC, Hb, Ht 値の変動はいずれも基礎疾患によるものと考えられるが、19 例中 4 例 (症例 1, 8, 9, 17) では GOT, GPT の軽度上昇がみられた (Table 7, Fig. 3)。症例 1 は大量の濃厚赤血球液、新鮮凍結血漿が使用されたため本剤に由来するものとは断定できないが、他の 3 例は本剤との因果関係を否定できない。なお、4 例とも本剤投与終了後何らの治療を行なうことなく 5~11 日以内に正常値に復している。

### III. 考 案

従来の第 2, 第 3 世代のセフェム系抗生剤は  $\beta$ -ラクタマーゼに安定であり、広い抗菌スペクトラムをもっているが、いずれもグラム陽性菌に対する抗菌力は第 1 世代のセファロスポリン系抗生剤に比し、かなり劣っていた。MK-0787 は新しいカルバペネム系抗生剤で  $\beta$ -ラクタマーゼに極めて安定であり、グラム陰性菌に対する抗菌力は第 2, 第 3 世代のセフェム系抗生剤とほぼ同等あるいはそれ以上であり、*P. aeruginosa* にも CFS, CPZ よりすぐれた抗菌力をもつ。さらに特徴的なことは *S. aureus* をはじめとする各種のグラム陽性菌に対しても CEZ と同等、あるいはそれ以上の抗菌力をもつことであり、第 2, 第 3 世代の抗生剤がほとんど無効であった *S. faecalis* にもすぐれた抗菌力を示している<sup>1)</sup>。

しかし、本剤は腎尿細管上皮の renal dipeptidase で分解されるほか、動物実験で腎毒性を示すことが明らかにされていた。そのため、米国メルク社研究所であらたに renal dipeptidase 活性を選択的、可逆的に阻害する MK-0791 を開発した。MK-0787 と MK-0791 を 1:1 に配合して使用すれば MK-0787 の尿中回収率がヒトにおいて 250 mg 投与で MK-0787 単独投与時の 2 倍以上にあたる 70% にまで高められ、また動物実験で腎毒性を防禦することがわかり臨床応用が可能になった<sup>2)</sup>。

われわれはこの配合剤を 19 例の外科感染症に試用し

た。投与量は全例 MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を 1 日 2 回点滴静注した。その臨床成績は術後腹膜炎・腹腔内膿瘍群では有効例が 7 例中わずか 2 例であったが、これは悪性腫瘍を基礎にもつものが多い (5 例) こと、吻合部縫合不全を伴うものがある (4 例) こと、さらに複数菌感染が多い (6 例) ことなどによると考えられる。その他の 12 例は著効 3 例、有効 8 例、やや有効 1 例で 91.7% の高い有効率であった。

われわれの症例から分離された菌株について本剤と各種のセフェム系薬剤の MIC を測定したところ、 $10^8$  cells/ml 接種でグラム陽性菌、グラム陰性菌ともすべて 3.13  $\mu$ g/ml 以下の値を示した。そのうち *S. aureus* 1 株、*S. faecalis* 2 株、*B. fragilis* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株は CPZ, CMX, CAZ, LMOX にはいずれも MIC  $2^5$   $\mu$ g/ml あるいはそれ以上の高度耐性株であった。

分離菌別臨床効果は単独菌感染では 9 例中無効例は *P. cepacia* の 1 例のみであった。複数菌感染のうちやや有効あるいは無効と判定された 4 例は基礎疾患に悪性腫瘍があるなど全身状態の強く侵されている症例であり、悪性腫瘍のない他の 3 例はいずれも有効例であった。

本剤はグラム陽性、陰性菌に広い抗菌力を発揮するまったく新しい抗生剤であり、副作用も少なく各種の外科系感染症治療に有用性があるものと考えられる。

### 文 献

- 1) NEW, H. C. et al.: Comparative *in vitro* Activity of N-Formimidoyl Thienamycin Against Gram-positive and Gram-negative Aerobic and Anaerobic Species and Its  $\beta$ -lactamase Stability. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 21: 180~187, 1982
- 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

A CLINICAL STUDY ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM  
(MK-0787/MK-0791) IN THE FIELD OF SURGERY

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO and TAKAMI UEDA

The Second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School

TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, Keio Hospital

KIYOSHI MITSUYOSHI

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Morimoto Hospital

AKINORI MASADA

Department of Surgery, Miki-Jiyugaoka Hospital

SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

Imipenem (MK-0787), a new derivative of thienamycin has a broad spectrum against gram negative and gram positive aerobes and also against anaerobes. MK-0787, combined with cilastatin sodium (MK-0791), a selective and reversible inhibitor against renal dehydropeptidase I, was investigated on clinical effectiveness and side effects.

MK-0787/MK-0791 was given to 19 patients with various surgical infections. The results obtained were excellent in 3, good in 10, fair in 4, poor in 2 and efficacy rate was 68.4%.

Side effects were not observed in all among 19 patients in this trial except transient elevated values of GOT and GPT in 4 patients.