

外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium
(MK-0787/MK-0791) の基礎的、臨床的検討

坂田 育弘・丸山 次郎・波江野善昭
桂 康博・康 謙三・安富 正幸
近畿大学医学部第1外科

小川 雅昭・北野 昌彦・高橋 均
近畿大学医学部救命救急センター

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質配合剤 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) について外科領域における基礎的、臨床的検討を行い、次の結果を得た。

- 1) 総胆管ドレナージ挿入患者 3 例に対して、本剤 500 mg/500 mg 30 分間点滴静注し、ドレンより排泄された胆汁中における MK-0787 の濃度を経時的に測定した。その結果、ピークは投与開始 1~2 時間後にあり、平均 5.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。
- 2) 上記 3 例の患者に対して胆汁中濃度と比較するために、末梢静脈より採血し、MK-0787 の血漿中濃度を経時的に測定した。その結果、ピークは点滴終了時にあり、平均 28.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。
- 3) 外科的感染症 8 例に本剤を使用し、その臨床効果について検討した。症例の多くが他剤無効例で比較的重症感染症に使用したため、有効 4 例、無効 4 例で有効率は 50% であった。1 例に使用後肝機能の悪化を認めたが、その他の症例については臨床検査値異常及び副作用は認めなかった。

Imipenem (MK-0787) は、米国メルク社において開発された新しいカルバペネム系抗生物質である。本剤は第 3 世代のセフェム系抗生剤よりも広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力はグラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対し強い抗菌力を示す。特に、GM 耐性の *P. aeruginosa* や従来のセフェム系抗生剤が無効であった *E. faecalis*、その他、嫌気性菌に対しても、強い抗菌力を示す。また、各種細菌に対しては殺菌的に働き、細菌が產生する β -lactamase に対し、きわめて安定であると同時に β -lactamase 阻害活性を有する^{1)~4)}。

本剤の性状の特徴としては、白色又は黄白色の結晶性粉末で、水およびメタノールに溶けにくく、エタノールおよびジメチルスルホキシドに極めて溶けにくく、アセトンおよびジメチルホルムアミドには、ほとんど溶けない。pH(0.5%) 4.5~7.5 で、その分子式は $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、分子量は 317.36 で化学構造式を Fig. 1 に示す⁵⁾。

Cilastatin sodium (MK-0791) は、MK-0787 と同様に新しく開発された選択的 renal dipeptidase 阻害剤であり、これ自身には抗菌活性を認めないが、MK-0787 が、腎尿細管上皮の renal dipeptidase により分解されるのを、選択的・可逆的に阻害する¹⁾。

本剤の性状の特徴としては、白色または黄白色の粉末

で、水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノールに溶けにくく、イソプロパノールに極めて溶けにくく、アセトン及びクロロホルムにはほとんど溶けない。pH(1%) 6.0~7.5 で、その分子式は $\text{C}_{10}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$ 、分子量は 380.43 で化学構造式を Fig. 2 に示す⁵⁾。

MK-0787/MK-0791(以下本剤と略す)は、MK-0787 および MK-0791 に NaHCO_3 を加えた製剤で、本剤を生理食塩液に溶解し調製した際の pH は約 7 である。本剤については、毒性試験、一般薬理試験、臨床第 I 相試験などがすべて行われており、その安全性が確認されている^{3),5)}。

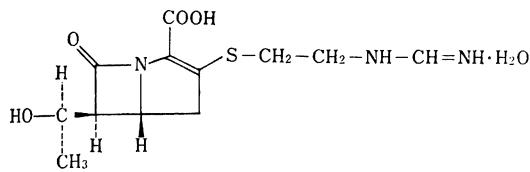
今回、我々は本剤の外科領域における基礎的・臨床的検討を行った結果を報告する。

I. 方 法

1. 吸収・排泄

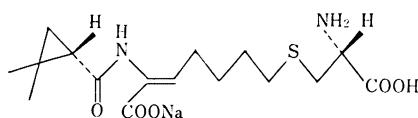
- 1) 総胆管結石患者 3 例に対して手術(胆囊摘出術、総胆管切開取石 T チューブドレナージ)を施行し、総胆管内に T チューブを留置した。術後状態が安定した約 2 週間後に本剤 500 mg/500 mg を 100 ml の生理食塩液に溶解し 30 分間点滴静注後、経時的に血液及び胆汁を氷冷下に採取した。採取直後、血液は血漿分離を行い、その血漿及び胆汁検体 1 容量に、同容量の [1 M

Fig. 1. Chemical structure of MK-0787

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

Molecular weight: 317.36

Fig. 2 Chemical structure of MK-0791

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

Molecular weight: 380.43

Morpholine-ethane sulfonate 緩衝液 (pH 6.0)/Ethylenglycol (1:1 v/v) を混和し、その検体溶液を dryice/acetone 中で急速冷凍後 $-80^{\circ}C$ で濃度測定時まで保存した。

2) 血漿は、前述点滴静注投与開始後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間後に採取処理し、各々の検体における本剤のうち抗菌作用をもつ MK-0787 の濃度について、*B. subtilis* ATCC 12432 株を検定菌とする bioassay 法にて測定した。

3) 胆汁は、前述点滴静注投与開始後 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間後まで、各々 1 時間単位で蓄積採取した胆汁を処理し、各々の検体における本剤のうち抗菌作用をもつ MK-0787 の濃度について、血漿と同様の bioassay 法にて測定した。

2. 臨床

本剤の臨床効果を知るために、外科的感染症 8 例に本剤を投与し、その臨床効果、副作用、臨床検査値異常につき検討した。症例の内訳は、骨盤腔膿瘍 1 例、皮下膿瘍 1 例、汎発性腹膜炎 2 例、腹腔内膿瘍 1 例、創感染 1 例、胆管炎 1 例、胆囊炎 1 例でいずれも中等度以上の重症例である。年齢は 27 歳から 74 歳までで平均 53.5 歳である。性別は男 3 例、女 5 例である。

II. 成績

1. 吸収・排泄

1) 総胆管結石患者 3 例に対して手術（胆囊摘出術、総胆管切開載石 T チューブドレナージ）を施行し、術後状態が安定した約 2 週間後に本剤 500 mg/500 mg を 100 ml の生理食塩液に溶解し 30 分間点滴静注後、経時的に採血、蓄積胆汁採取を行い、MK-0787 の血漿中濃

Table 1 MK-0787 concentration in plasma (500mg/500mg of MK-0787/MK-0791 d.i.)

Time	Case			
	1	2	3	Ave.
0.5hr.	28.0	32.8	25.6	28.8
1	20.4	21.2	12.4	18.0
2	15.8	8.60	7.40	10.6
4	2.50	1.96	2.46	2.31
6	0.94	0.44	4.26	1.88

Table 2 MK-0787 concentration in bile of T-tube drainage (500mg/500mg of MK-0787/MK-0791 d.i.)

Time	Case			
	1	2	3	Ave.
0 - 1 hr.	5.40	n.d.	4.50	3.30
1 - 2	9.00	3.12	3.78	5.30
2 - 3	4.46	3.26	1.60	3.11
3 - 4	2.86	1.80	0.90	1.85
4 - 5	1.50	0.62	0.40	0.84
5 - 6	0.72	0.44	0.24	0.47

(n.d.=not detectable)

Fig. 3 MK-0787 concentration in plasma and bile (500 mg/500 mg of MK-0787/MK-0791 d.i.)

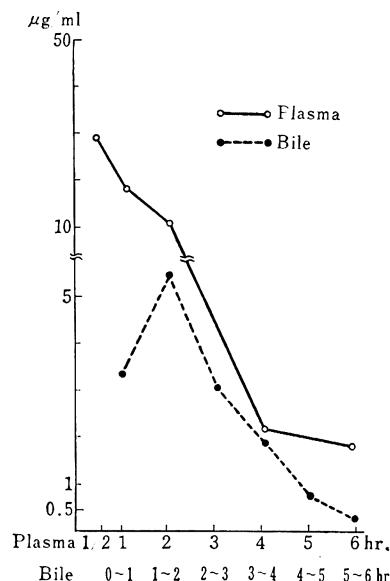


Table 3 Clinical response of MK-0787/MK-0791

No.	Name	Age	Sex	Types of infection	Basic disease	Causative organisms	MK-0787/MK-0791		Adj. therapy	Efficacy	Side effect
							Antibiotics before used	Dosage (mg × times × days)			
1	K.H.	64	M	Intrapelvic abscess	Rectal cancer	<i>S. epidermidis</i> Group D <i>Streptococcus</i> <i>C. innocuum</i>	TOB LMOX	500/500 × 3 × 3 500/500 × 2 × 3	Irrigation	Poor	(-)
2	M.N.	30	F	Subcutaneous abscess	Recurrence cervical cancer	<i>E. cloacae</i> <i>S. epidermidis</i>	LMOX	500/500 × 2 × 8 500/500 × 1 × 1	Incision	Good	(-)
3	I.M.	61	F	Diffuse peritonitis	Gastric cancer	(-)	CFX	500/500 × 1 × 1 500/500 × 2 × 1 500/500 × 3 × 9	Drainage	Poor	GOT 34→511 GPT 39→773 Al-P 66→231
4	K.T.	42	M	Intra-abdominal abscess	Duodenal ulcer	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	CBPC	500/500 × 3 × 7	Drainage Irrigation	Good	(-)
5	S.H.	56	F	Diffuse peritonitis	Recurrence rectal cancer	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	TIPC	500/500 × 2 × 6	Irrigation	Poor	(-)
6	H.T.	74	M	Wound infection	Gastric cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. diversus</i> <i>E. faecalis</i>	AMK CBPC	500/500 × 2 × 7	(-)	Poor	(-)
7	C.K.	74	F	Cholangitis	Cholecdocholithiasis	<i>E. faecium</i>	CTM	500/500 × 2 × 14	Operation Drainage	Good	(-)
8	I.N.	27	F	Cholecystitis	Cholecystolithiasis	N.D.	(-)	500/500 × 2 × 8	Operation	Good	(-)

N.D. : Not done

度及び胆汁中濃度について検討した結果を報告する。

2) 血漿中濃度は、そのピークは点滴終了時にあり、平均で $28.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。その後 30 分を経過すると漸減し、1 時間後は平均 $18.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間後は $10.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 時間後は $2.31 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、6 時間後は $1.88 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示した (Table 1)。

3) 胆汁中濃度は、そのピークが投与開始後 1 ~ 2 時間後にあり、平均で $5.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。その後は漸減し、3 時間後は平均 $3.11 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、3 ~ 4 時間後は $1.85 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、5 時間後は $0.84 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、5 ~ 6 時間後は $0.47 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示した (Table 2)。

血漿中濃度、胆汁中濃度の結果を、Fig. 3 にグラフとして示した。

2. 臨床

外科的感染症 8 例に本剤を投与し、その臨床効果、副作用、臨床検査値異常について検討した。症例の内訳は、骨盤腔膿瘍 1 例、皮下膿瘍 1 例、汎発性腹膜炎 2 例、腹腔内膿瘍 1 例、創感染 1 例、胆管炎 1 例、胆嚢炎 1 例でいずれも中等度以上の重症例 8 例である。年齢は 27 歳より 74 歳までで平均 53.5 歳である。性別は男 3 例、女 5 例である。これらの 8 例はすべて本剤 500 mg/500 mg を 50 ~ 100 ml の生理食塩液に溶解し、30 分間点滴静注にて投与した (Table 3)。本剤の使用量は 500 mg/500 mg × 2 回/日が 4 例、500 mg/500 mg × 3 回/日が 1 例、投与回数を変更した症例が 3 例で、使用日数は最低 6 日より最長 14 日で平均 8.5 日である。使用総量は最低 $6 \text{ g}/6 \text{ g}$ より最高 $15 \text{ g}/15 \text{ g}$ で平均 $10 \text{ g}/10 \text{ g}$ である。起炎菌については、6 例に菌が検出されており、中等度以上の重症で、比較的複雑な感染症であることより、単独感染症 1 例、混合感染症 5 例で、菌種では、*S. epidermidis* 3 株、*E. faecalis* 2 株、*P. aeruginosa* 2 株、*E. faecium* 2 株、その他は Table 3 に示すごとく各々 1 株ずつとなっている。臨床効果判定は教室の判定基準をもとにした。すなわち有効とは投与 7 日後までに臨床症状のすべてが消失または軽快したものとした。7 日以上経過しても臨床症状の改善がみられないものを無効とした。その結果は有効 4 例、無効 4 例で有効率 50% である。

副作用については、臨床検査値異常が 1 例にみられ、一過性に GOT、GPT、Al-phosphatase の上昇が認められたが、使用中止後、正常値に復帰した。その他の症例には副作用、臨床検査値異常共に認められなかった。

III. 考 察

新しいカルバペネム系抗生物質配合剤 MK-0787/

MK-0791 について外科領域における基礎的・臨床的検討を加えた。

吸収・排泄において本剤の点滴静注後の胆汁中移行を検討したが、総胆管内 T チューブドレナージ患者 3 例に対し、本剤 500 mg/500 mg 点滴静注後の胆汁中濃度のピークは、投与開始後 1 ~ 2 時間後にあたり、平均 $5.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。又、同患者 3 例の血漿中濃度についても測定した。その結果、そのピークは点滴終了時にあり、平均 $28.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

臨床的検討において、外科的感染症 8 例に MK-0787/MK-0791 を使用した。症例の多くが他剤無効例で比較的重症感染症に使用したため、有効 4 例、無効 4 例で有効率は 50% であった。起炎菌別では、従来の第 3 世代抗生素に比較してグラム陰性菌はもとより、グラム陽性菌に対しても有効であると思われる。副作用については、8 例のうち 1 例に臨床検査値において、GOT、GPT、Al-phosphatase の上昇を認めたが、それ以外には認めていない。

以上より MK-0787/MK-0791 は、外科領域において、従来のセフェム系抗生素に比較して、有用性、安全性の両面に優れていると思われる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, F. FERBER, J. L. HUBER, K. H. JONES, F. M. KAHAN, M. A. P. MEISINGER & J. D. ROGERS: Pharmacokinetics and tolerance of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) in humans. Antimicrob. Agents Chemother. 23: 293 ~ 299, 1983
- 4) SCHEREINER, A; et al. (Scandinavian Study Group): Imipenem/Cilastatin versus gentamicin/clindamycin for treatment of serious bacterial infections. Lancet I: 868 ~ 871, 1984
- 5) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE SURGICAL FIELD

IKUHIRO SAKATA, JIRO MARUYAMA, YOSHIAKI HAENO,
KENZO KOH, YASUHIRO KATSURA and MASAYUKI YASUTOMI

First Department of Surgery
Kinki University School of Medicine

MASAAKI OGAWA, MASAHIKO KITANO and HITOSHI TAKAHASHI
Critical Care Medical Center Kinki University School of Medicine

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) is an antibacterial agent consisting of the two agents, *N*-formimidoyl thienamycin and cilastatin sodium, a dehydropeptidase inhibitor. It shows a wider spectrum of antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacilli than penicillins or cephems.

We performed fundamental and clinical studies of this antibiotic and obtained the following results:

- 1) Excretion of MK-0787/MK-0791 into the bile was studied in 3 patients who were subjected to T-tube drainage. The mean MK-0787 concentration in bile was 5.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (average of 3 patients) 1-2 hours after a 500 mg/500 mg drip infusion.
- 2) The mean MK-0787 concentration in plasma was 28.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (average of same 3 patients) 30 minutes after a 500 mg/500 mg drip infusion.
- 3) MK-0787/MK-0791 was administered to 8 patients with serious surgical infections. Clinical results were good in 4 and poor in 4 patients. No side effects were observed in any patient, but slightly elevated liver function tests were observed in one patient.