

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

横山 隆・三好信和・児玉 節  
市川 徹・檜山英三・山田 洋  
広島大学医学部第一外科

外科領域における imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的・臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1) 抗菌力：MK-0787 はグラム陽性球菌，グラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示し，特に Opportunistic pathogen として検出頻度の高い *P. aeruginosa*，*Enterococcus* に対しても良好な抗菌力を有していた。

2) 血清中濃度および胆汁中濃度：胆道ドレナージを行なった2例で検討した結果，MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 1時間点滴において，点滴終了時 MK-0787 の血清中濃度は平均 27.8  $\mu\text{g/ml}$  と比較的高値を示し，点滴終了後2時間後も 8.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。MK-0787 胆汁中濃度は点滴終了後2時間後に peak を示し，平均 7.7  $\mu\text{g/ml}$  と比較的低値を示した。

3) 臨床成績：外科的感染症 13 例に1回 MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を1日2～3回投与し検討した結果，著効4例，有効6例，やや有効3例，有効率 76.9% と優れた臨床効果を認めた。

4) 副作用：MK-0787/MK-0791 投与に明らかに起因すると思われる副作用を認めなかった。

Imipenem (MK-0787) は 1976 年 KROPP 氏により第 16 回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy において発表された thienamycin の誘導体である。Thienamycin は米国メルク社研究所において，*Streptomyces cattleya* より得られ，従来の PC 系や cephalosporin 系薬剤とは化学構造を異にする carbapenem 系抗生剤であり，gram 陽性球菌，gram 陰性桿菌に対して極めて強い抗菌力を有し，かつそれ自体  $\beta$ -lactamase の阻害作用を有することから，広く注目をあびていた。しかし，thienamycin は安定性に問題があり，その誘導体で安定性および抗菌力に優れた MK-0787 が米国メルク社研究所で開発された。しかし本剤は腎の dehydropeptidase-I により水解，不活化されるために尿中回収率が低く，また腎毒性を有することが明らかとなり，この酵素阻害剤として，cilastatin sodium (MK-0791) が開発され，MK-0787 および MK-0791 を 1:1 の配合剤として臨床に供された。我々はこの配合剤を検討する機会を得たので，外科領域における基礎的・臨床的検討を行い報告する。

### I. 基礎的検討

#### 1. 抗菌力

昭和 58 年 10 月から昭和 59 年 6 月の間に広島大学第一外科に入院治療を行った患者の感染巣から分離した

主要な細菌に対する MK-0787 および，他の cephem 系および PC 系薬剤の抗菌力を化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じて  $10^6$  cells/ml の接種菌量で最小発育阻止濃度（以下 MIC と略す）を測定した。

*S. aureus* 15 株に対する各種抗生剤の MIC の分布をみると，Fig.1 のごとく，MK-0787 では 0.05～50  $\mu\text{g/ml}$  と幅広い分布を示すものの，その peak 値は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  にあり，87% が 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示し，その抗菌力は極めて優れていた。CPZ, LMOX, ABPC はいずれも MIC がより高く，この3剤より MK-0787 は優れていた。

*S. epidermidis* 27 株に対する各種抗生剤の MIC の分布をみると，Fig.2 のごとく，MK-0787 では *S. aureus* に対するよりも，より幅広い分布を示すが，MIC の peak は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にあり，良好な抗菌力を示した。

CPZ, LMOX, ABPC と比較しても数濃度段階良好な MIC であった。

最近の cephem 系薬剤の目覚ましい開発により，病巣から分離される頻度の著しく増加した<sup>3)</sup> *Enterococcus* に対する MIC の分布をみると，Fig.3 のごとく，MK-0787 では 0.21～100  $\mu\text{g/ml}$  以上と幅広い分布を示すが，peak は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあり，かつ 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下に 90% 以上が分布しており，優れた抗菌力を示している。MK-

Fig. 1 Susceptibility of *S. aureus* to MK-0787 and other drugs (15 strains)

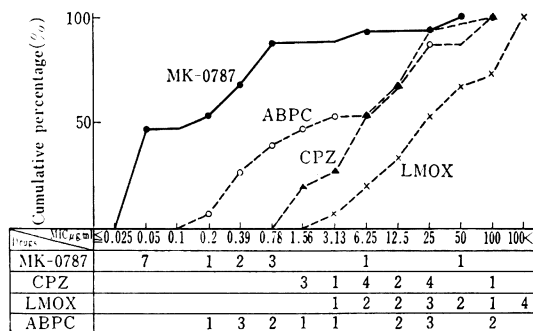


Fig. 4 Susceptibility of *E. coli* to MK-0787 and other drugs (43 strains)

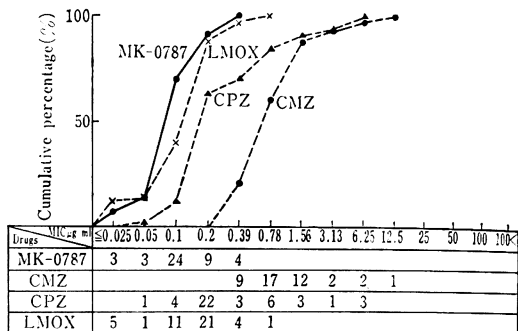


Fig. 2 Susceptibility of *S. epidermidis* to MK-0787 and other drugs (27 strains)

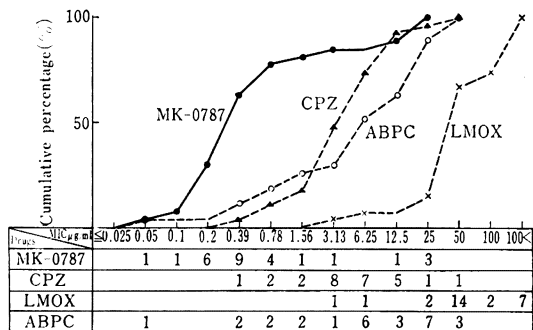


Fig. 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to MK-0787 and other drugs (27 strains)

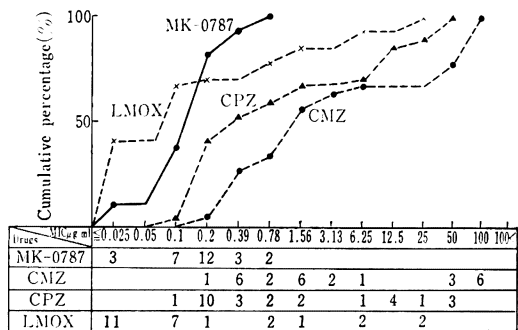


Fig. 3 Susceptibility of *Enterococcus* to MK-0787 and other drugs (59 strains)

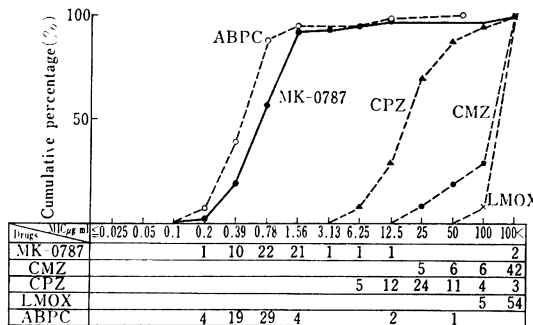
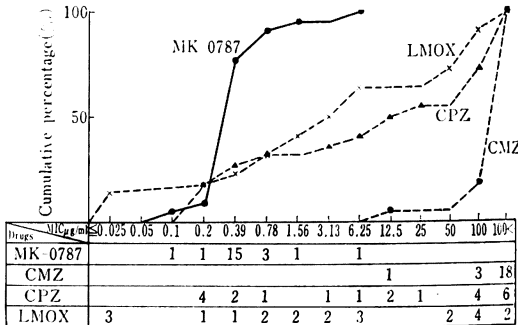


Fig. 6 Susceptibility of *E. cloacae* to MK-0787 and other drugs (22 strains)



0787 は CMZ, CPZ, LMOX よりはるかに優れた抗菌力を有しているが, ABPC とはほぼ同等の抗菌力であった。

*E. coli* 43 株に対する MIC の分布は Fig. 4 のごとく, MK-0787 では 0.1  $\mu\text{g/ml}$  に peak を有し, 全株が 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下と極めて良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると CMZ より MIC は 4 濃度段階, CPZ より 1 濃度段階良好であり, LMOX とほぼ同等と考えられた。

*K. pneumoniae* 27 株に対する MIC の分布は Fig. 5 のごとく, MK-0787 では peak 値は 0.21  $\mu\text{g/ml}$  で, 全株 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布しており, *E. coli* 同様極めて良好な抗菌力を示した。

他剤と比較すると, CMZ, CPZ より良好な抗菌力を有したが, MIC の peak 値では LMOX の方が低い値を示した。

*E. cloacae* 22 株に対する MIC の分布は Fig. 6 の

Fig. 7 Susceptibility of *C. freundii* to MK-0787 and other drugs (9 strains)

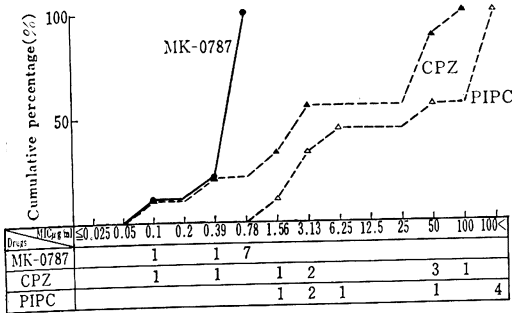
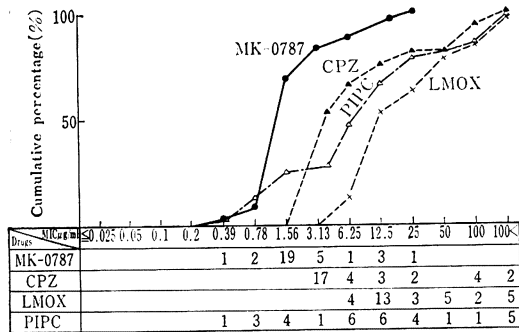


Fig. 8 Susceptibility of *P. aeruginosa* to MK-0787 and other drugs (32 strains)



とくで、MK-0787 では 0.39 µg/ml に peak を有し、全株 6.25 µg/ml 以下に分布し、良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると CMZ はほとんどが高度耐性株であり、CPZ, LMOX では 50 µg/ml 以上の株がかなり認められ、この二者より優れていた。

*C. freundii* 9 株に対する MIC の分布は Fig. 7 のごとくであり、菌株数が少数ではあるが、MK-0787 では全

株が 0.78 µg/ml 以下と良好な抗菌力を示した。

*P. aeruginosa* 32 株に対する MIC の分布は Fig. 8 のごとく、MK-0787 では MIC の peak が 1.56 µg/ml であり、全株が 25 µg/ml 以下に分布しており、LMOX, CPZ, PIPC のいずれよりも良好な抗菌力を示していた。

2. 胆汁中および血清中濃度の検討

対象は膵頭部腫瘍のため PTCD を行った症例および胆石症にて手術、総胆管に T-tube drainage を行った症例の 2 例である。

症例 (1) は 64 歳男性、黄疸を主訴として入院、膵頭部腫瘍の診断にて PTCD を施行、黄疸が軽減した症例で、測定時の肝機能は Fig. 9 に示した通り total bilirubin 1.3 mg/dl、胆道系酵素の軽度上昇を認めた。

症例 (2) は 55 歳女性、胆石症にて入院、手術時に総胆管切開、T-tube drainage を行った患者で、測定時の肝機能は Al-P の軽度上昇のみを認めた。

これらの 2 例に MK-0787/MK-0791 の各々 500 mg の配合剤を生理食塩液に溶解し、1 時間かけて点滴静注した後、1 時間ごとに胆汁を採取、1, 2, 3, 5, 7 時間後に採血を行い、MK-0787 の測定に供した。測定方法は *B. subtilis* ATCC 12432 を検定菌とする薄層ディスク法で、培地は brain heart infusion 培地を用いた。

なお標準曲線は 0.05 M Morpholino-propane sulfonate 緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

結果は Fig. 9 のごとくであり、血清中濃度は点滴終了時がいずれも peak を示し、それぞれ 25.0, 30.5 µg/ml と比較的高値であり、点滴開始後 2 時間後で 19.9, 21.3 µg/ml とゆるやかに低下し、5 時間後で 1.8, 1.1 µg/ml であった。胆汁中濃度は症例 (1) では点滴終了後 2 時間後で 12.3 µg/ml、症例 (2) では 3.1 µg/ml で

Fig. 9 Serum and bile levels of MK-0787

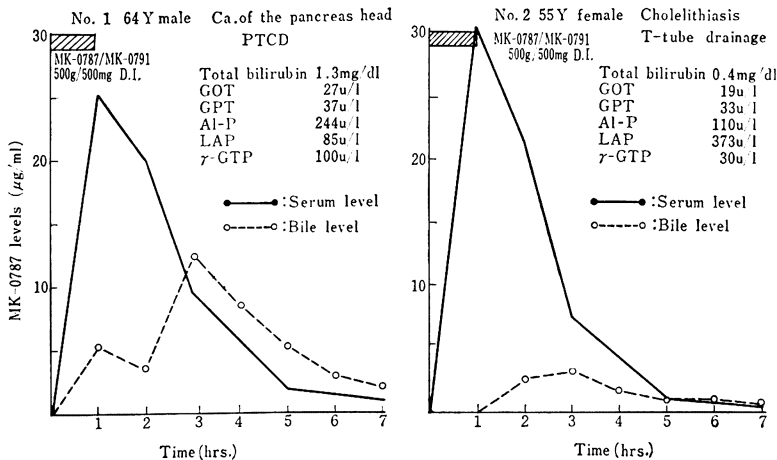


Table 1 Clinical results of MK-0787/MK-0791 administration

No.	Age & Sex	Infectious disease	Basal disease	Used antibiotics just before MK 0787, MK 0791 administration	Causative organism		MK 0787, MK 0791 administration			Clinical course	Effect	Side effect
					Before	After	Daily dose (mg × times) (D.L.)	Days	Total dose (g.)			
1	82Y ♀	Cholangitis acuta	Cholangiocarcinoma	(-)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterococcus</i>	(-)	500,500×2 (D.L.)	10	10	Fever dropped General condition improved	(#)	(-)
2	78Y ♀	Subphrenic abscess (hepatic abscess)	Cholelithiasis	CPZ TOB	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	500,500×2 (D.L.)	8	8	Fever dropped gradually General condition improved	(#)	(-)
3	66Y ♂	Abscess of dead space after Mle's op.	Cancer of the rectum	(-)	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	500,500×2 (D.L.)	10	10	Pus discharge decreased General condition improved	(#)	(-)
4	31Y ♀	Abdominal wall abscess	Intraabdominal abscess	(-)	<i>S. aureus</i>	(-)	500,500×2 (D.L.)	7	7	Pus discharge disappeared local lesion healed	(#)	(-)
5	87Y ♂	Sepsis	Volvulus of small intestine	CZX PIPC	<i>Enterococcus</i>	<i>Enterococcus</i> <i>Candida</i>	500,500×2 (D.L.)	4	4	Fever dropped gradually	(+)	(-)
6	64Y ♂	Peritonitis due to appendicitis	(-)	CMZ	<i>E. coli</i>	(-)	500,500×2 (D.L.)	5	5	Fever dropped, all inflammatory sign disappeared.	(#)	(-)
7	70Y ♂	Intraabdominal abscess	Gastric cancer	LMOX TOB	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	500,500×2 (D.L.) 500,500×3 (D.L.)	1 5	8.5	Fever dropped. Pus discharge decreased.	(#)	(-)
8	49Y ♀	Intraabdominal abscess	Cancer of the pancreas head	LMOX TOB	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. epidermidis</i>	500,500×3 (D.L.)	7	10.5	Fever dropped Pus discharge decreased.	(#)	(-)
9	76Y ♂	Post op. pneumonia	Cancer of the rectum Duodenal stenosis	LMOX TOB	<i>Flavobacterium</i>	Unknown	500,500×2 (D.L.)	10	10	Fever dropped, chest X-ray findings improved	(#)	(-)
10	72Y ♂	Intraabdominal abscess	Ischemic colitis	(-)	Unknown	Unknown	500,500×2 (D.L.)	7	7	Fever dropped, general and local findings improved.	(#)	(-)
11	74Y ♀	Sepsis	Aneurysm of the abdominal aorta	LMOX TOB	Unknown	Unknown	500,500×2 (D.L.)	8	8	Fever dropped General condition became good.	(#)	(-)
12	81Y ♀	Mediastinitis	Cancer of the esophagus	FOM	Unknown	Unknown	500,500×2 (D.L.)	10	10	Fever dropped gradually	(+)	(-)
13	56Y ♂	Post op pneumonia	Gastric cancer	CMZ FOM	Unknown	Unknown	500,500×3 (D.L.)	5	7.5	Fever dropped gradually but chest X-ray findings not improved.	(+)	(-)

あり、両者間に大きな差異を認めた。点滴終了後5時間後で、症例(1) 5.2  $\mu\text{g/ml}$ 、症例(2)で0.9  $\mu\text{g/ml}$ であった。

症例(1)、(2)の検討から、本剤はCPZのごとき胆汁排泄型の抗生剤<sup>4)</sup>ではないと考えられたが、その抗菌力からみると胆道系感染にも充分有効性が期待される。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および投与方法

広島大学第一外科に入院加療を行った患者で、主として術後感染症を対象に投与を行い臨床的検討を行った。症例数は13例で、年齢は31~87歳に分布し、疾患としては腹腔内感染4例、術後敗血症2例、術後肺炎2例、胆道感染、横隔膜下膿瘍、直腸腫瘍術後死腔感染、腹壁膿瘍、縦隔洞炎各1例であった。この内、9例にはcephem系、penicillin系、aminoglycoside系、FOMが投与され、効果が充分でなかったため本剤を投与した。

投与方法は1回にMK-0787 500 mg、MK-0791 500 mgの合剤を生理食塩液100 mlに溶解して、1時間かけて点滴静注、1日2~3回投与した。

投与期間は4~10日間、総投与量はMK-0787として最高10.5 g、最低4 gであった。

### 2. 効果判定基準

当教室の基準に従い判定した。その判定の基準は以下のごとくである。

著効：投与後48時間以内に著しい症状の改善をみたもの。

有効：投与後、次第に症状の軽減をみたもの。

やや有効：投与後次第に症状の軽快をみるも、他の因子が大きく関与したと思われるもの。

無効：症状の不変、もしくは増悪したもの。

### 3. 臨床成績

Table 1に示すごとく、全体としてみると著効4例、有効6例、やや有効3例であり、著効、有効を合せた有効率は76.9%であった。やや有効であった症例は5、12、13であり、これらの症例はいずれも先行抗生剤が無効であった症例であり、高齢者であることや悪性腫瘍を基礎疾患として有している点から、宿主の感染防禦能にも問題を有していることが推測される。以上の点を考慮すれば、優れた治療効果の期待出来る抗生剤と考えられた。

### 4. 副作用の検討

副作用については自・他覚所見および臨床検査値の変動から検討した。

自・他覚所見については全例、特記すべき異常は認めなかった。

投与前後の臨床検査値についてはFig. 10に示した。末梢血検査において症例5で投与後RBC、Hb、Htの低下を認めたが、本症例は重症感染によるDICを合併しており、多臓器不全に陥っていた症例であるための貧血で、本剤との因果関係はないと考えられた。

肝機能でみると、症例10において、GOT、GPTが投与前からやや高値を示し、投与後さらに上昇していたが、手術、麻酔、術後投与した各種薬剤による影響も否定出来ず、本剤との因果関係を明確にすることは出来なかった。

Al-P、 $\gamma$ -GTPは症例8において、投与前も高値であったが、投与後著明に上昇した。本例は肝転移を伴う脾頭部腫瘍であったこと、また投与後胆管炎を思わせる症状を起こしている点から、必ずしも本剤と因果関係が明確でなかった。LDHについては投与後異常高値を示した症例は認めなかった。

腎機能についてみると、症例5において、投与前から異常高値を示し、投与後さらに上昇したが、前述のごとく、重症感染を伴った臓器不全と考えられ、本剤によるものではないと考えた。その他の検査、血清電解質については特に異常は認めなかった。

以上全13例の検討から、本剤には特記すべき副作用は認めなかった。

## III. 考 察

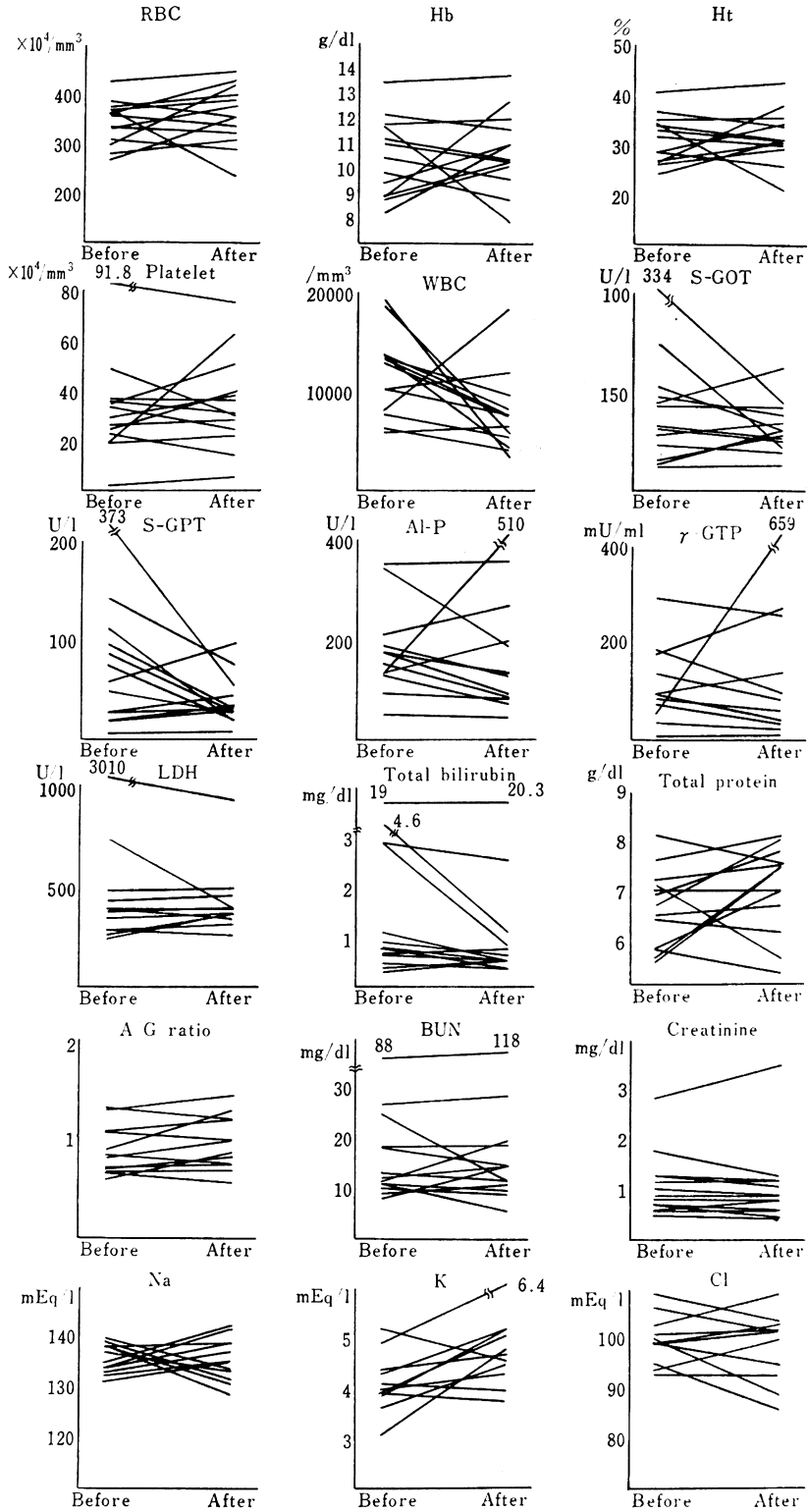
MK-0787の抗菌力、MK-0787/MK-0791投与時の血清中および胆汁中濃度および外科的感染症への投与による臨床効果の検討を行なった。

抗菌力では*S. aureus* 15株、*S. epidermidis* 27株、*Enterococcus* 59株、*E. coli* 43株、*K. pneumoniae* 27株、*E. cloacae* 22株、*C. freundii* 9株、*P. aeruginosa* 32株について、本剤および他のcephem系、PC系について検討した。

その結果、MK-0787はこれらの菌種に対していづれも極めて良好な抗菌力を有しており、殊に外科領域の難治性感染症の起炎菌となる*P. aeruginosa*に対しても、優れた抗菌力を有していた。

感染症を論ずる場合にはhost-parasite-drugの三者の相互関係を考えた上で論ずる必要があるが、特に術後感染が感染症の多くを占める外科領域においては予防的投与抗生剤による菌のselection、そのselectionされ残った菌に対する宿主の抵抗性により感染症が規定される場合が多い。かかる観点からすると、最近の目覚ましい抗生剤の開発はselectionされる菌種を益々薬剤感受性の低い、いわゆるopportunistic pathogenの方向へもって行っている感をぬぐえない<sup>3)</sup>。そのように考えると、現在使用されている抗生剤よりより広い抗菌スペクトラ

Fig. 10 Laboratory findings before and after administration of MK-0787/MK-0791



ム、より強い抗菌力を有する薬剤の開発が望まれるのは当然であり、MK-0787 はこれらの特性を有しているものと考えられた。

しかし、一方では強い抗菌力、広い抗菌スペクトラムを有する抗生剤の乱用は問題があり、その投与症例は充分考慮の上決定する必要がある。

血清中濃度、胆汁中濃度の検討では MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 1 時間点滴にて、点滴終了時の血清中濃度の peak 値および維持時間も良好であった。胆汁中濃度の検討では、胆道ドレナージを行った 2 例で検討したが、本剤は胆汁排泄型の薬剤ではなく、比較的低濃度であった。しかし胆道閉塞を伴うことの多い重症胆道感染症では、胆道への薬剤移行は胆汁移行の良好な薬剤でも不良のことが多く<sup>9)</sup>、必ずしも胆汁中移行のみではなく、血清中、リンパ液からの病巣への薬剤の移行を重視しなければならない点からすると、血清中濃度の良好な本剤の胆道系感染の治療にも充分効果が期待出来る。

外科的感染症 13 例に対して MK-0787/MK-0791 の配合剤を投与して臨床効果を検討した。

症例の多くが術後感染であり、かつ先行抗生剤の投与を受け、これが無効であった症例に投与した点を考慮す

れば、著効 4 例、有効 6 例、やや有効 3 例の成績は優れた臨床効果と考えられた。

また副作用として明らかに本剤に起因するものと思われるものは認めなかった。

以上から、本剤は外科領域における重症、難治性感染症に対しても優れた臨床効果が期待できる切札的存在となる抗生剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) KROPP, H., KAHAN, J. S., KAHAN, F. M., SUNDELOF, J., DARLAND, G. and BIRNBAUM, J. : Thienamycin : *In vitro* and *in vivo* evaluation 15th ICAAC, Chicago, Illinois, Abstract 228, 1976
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 3) 横山 隆 : 外科感染症の現状。広島医学, 37 : 1327~1336, 1984
- 4) 石井哲也, 横山 隆, 市川 徹, 土方 正 : 外科領域における Cefoperazone の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6) : 631~634, 1980
- 5) 石井哲也, 横山 隆 : 手術と抗生物質の処方。臨床外科, 34 : 1369~1375, 1979

## PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN SURGERY

TAKASHI YOKOYAMA, NOBUKAZU MIYOSHI, TAKASHI KODAMA

TOHRU ICHIKAWA, EIZO HIYAMA and HIROSHI YAMADA

First Department of Surgery Hiroshima University, School of Medicine

In the field of surgery, preclinical and clinical investigation of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) was performed. The results are shown as follows :

1. Antibacterial activity : MK-0787 had strong antibacterial activity against both Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli. This agent had especially good activity against *P. aeruginosa* and *Enterococcus* sp. which are isolated frequently as opportunistic pathogens.

2. Concentration in plasma and bile : In two patients with biliary tract drainage, average plasma levels of MK-0787 were 27.8 and 8.4  $\mu\text{g/ml}$  immediately and two hours after a one-hour drip infusion of MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, respectively. The former value was comparatively high. The average bile level of MK-0787 two hours after the drip infusion was 7.7  $\mu\text{g/ml}$ . This was the peak level but it was comparatively low.

3. Clinical study : Thirteen patients with surgical infections were treated with MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg twice or three times a day. The efficacy of these treatments was evaluated as excellent in 4, good in 6, fairly good in 3, with a superior response rate of 76.9% achieved.

4. Adverse effects : No adverse effect apparently caused by MK-0787/MK-0791 treatment was observed.