

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の 外科領域における臨床的検討

萱島孝二・中山文夫

九州大学医学部第一外科

今回我々は、カルバペネム系抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の外科領域感染症における臨床的効果を検討した。対象は胆道感染 2 例、創感染 2 例、肛門周囲膿瘍 1 例で、治験成績は著効 2 例、有効 2 例、判定不能 1 例（他剤併用による）で、有効率は 100% であった。特に留意すべき副作用と臨床検査値異常の発現は認められなかった。

Imipenem (MK-0787) は、米国メルク社研究所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、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し^{1,2)}、また各種細菌が産生する β -lactamase に対し、極めて安定であると同時に β -lactamase 阻害活性をも持つ。一方 MK-0787 は、腎尿細管上皮の管腔表面に存在する renal dipeptidase により代謝を受け、必ずしも良好な尿中回収率が得られないため、MK-0787 の腎内代謝に関する renal dipeptidase に対して選択性の阻害作用を有する cilastatin sodium (MK-0791) が開発された。これらの配合剤である MK-0787/MK-0791 では、MK-0787 の尿中回収率も高くなり³⁾、また MK-0787 の腎毒性も軽減され、新しい抗生剤として各科領域での応用が期待されている。

今回我々は、この MK-0787/MK-0791 の外科領域における臨床的効果を検討した。

I. 対 象

症例は当科に入院した患者 5 例である (Table 1)。年齢は 22~64 歳（平均 45 歳）で男性 4 例、女性 1 例である。対象疾患は、肝内および総胆管結石嵌頓による急性化膿性閉塞性胆管炎 (AOSC) 2 例、肛門周囲膿瘍 1 例、人工肛門閉鎖術後の創感染 1 例、再発直腸癌にて会陰部に外腸瘻を形成した会陰部創感染 1 例である。

II. 投 与 方 法

MK-0787/MK-0791 を溶解液 100 ml に溶かし、末梢静脈より 30 分間にて点滴静注した。投与量は 1 回 0.5 g/0.5 g を原則とし症状に応じ、1 日 2~3 回投与した。投与期間は、臨床効果に応じて 5~14 日間（平均 7 日）で総投与量は、5 g/5 g~21 g/21 g（平均 10 g/10 g）であった。

III. 効果判定の基準

効果の判定は解熱、白血球数の正常化の有無などの自覚的、他覚的所見および胆汁または創部よりの細菌検査

による細菌の消長などを指標として臨床的改善と菌の消失をみたものを著効とし、これらの条件の一部でも不完全なものを有効、いずれも改善のみられなかったものを無効とした。

副作用の判定には自覚的、他覚的症状の出現の有無とともに、血液像、肝機能検査などの生化学的検査を投与前、投与後に可及的頻回に行った。

IV. 結 果

本剤の効果判定の対象となったのは、不適当な併用薬剤（他の抗生物質の併用）のため判定不能とした創感染 (Case 3) の 1 例を除く 4 例であり、著効 2 例、有効 2 例と、有効率は 100% であった。胆道感染の 2 例はいずれも結石嵌頓により AOSC をきたし、緊急内視鏡的感染胆汁ドレナージが施行され、同時に MK-0787/MK-0791 の投与を受けているが、臨床症状の改善、検査値の正常化を認め、著効および有効と判定された。

細菌学的には、*P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *A. putrefaciens* の減少、または完全消失を認めており、本剤の胆道外科領域での有効性が示唆された。会陰部創感染および肛門周囲膿瘍の 2 例でも、それぞれ有効および著効を示し、嫌気性グラム陰性桿菌、 α -*Streptococcus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* の完全消失を認めたが、*S. epidermidis* に関しては無効であり、また *M. morganii*、腸球菌への菌交代現象を認めた。

V. 副 作 用

対象となった 5 例全例において、顕著の副作用は認められず、また本剤使用前後の血液像、血液生化学検査において特記すべき異常を示したものはなかった。

VI. 考 察

MK-0787/MK-0791 は、グラム陽性および陰性の両菌種に対し、優れた抗菌力を示し、なかでもグラム陰性菌に対する抗菌力は、第 3 世代のセファロスポリン剤とほぼ同程度であるが、グラム陽性菌に対する抗菌力は、

Table 1 Results of clinical trial with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age/Sex	Type of infection (Underlying disease)	Organisms	Administration				Result	Adverse effect
				Dose(g) × times	Daily dose(g)	Duration (days)	Total dose(g)		
1	37/M	AOSC* (Choledocholithiasis)	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	0.5/0.5×2 0.5/0.5×3	1/1 1.5/1.5	3 2	6/6	Excellent	None
2	58/F	Perineal wound infection (Recurrent rectal cancer)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	0.5/0.5×2	1/1	7	7/7	Good	None
3	64/M	Abdominal wound infection (Rectal cancer)	<i>M. morganii</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Enterococcus</i>	0.5/0.5×2	1/1	5	5/5	—	None
4	45/M	AOSC* (Hepatolithiasis)	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. putrefaciens</i> <i>K. pneumoniae</i>	0.5/0.5×3	1.5/1.5	6	8.5/8.5	Good	None
5	22/M	Perianal abscess (Crohn's disease)	Anaerobic gram(−)rods α - <i>Streptococcus</i> <i>E. coli</i>	0.5/0.5×3	1.5/1.5	14	21/21	Excellent	None

* AOSC (Acute obstructive suppurative cholangitis)

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

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm 3)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	485	14.8	45.2	9,000	301	493	233	10	1.0
	A	471	14.3	43.8	5,200	140	387	131	14	1.0
2	B	324	9.4	28.5	9,300	25	13	231	10	0.9
	A	312	9.2	27.6	10,800	22	11	221	15	0.8
3	B	376	10.7	32.5	7,100	16	20	63		
	A	373	10.8	32.8	6,100	24	30	74	13	1.0
4	B		11.0		18,000	168	127		68	3.3
	A	468	14.7	43.4	10,000	40	38	219	19	1.2
5	B	592	14.6	47.5	22,600	11	17	103	8	1.0
	A	500	12.0	39.1	5,200	21	21	80	12	0.9

B : before A : after

第3世代のセファロスパリン剤のそれをはるかに凌いでいるという特徴をもった新しい抗生素である。加えて、*P. aeruginosa* をその抗菌スペクトルに含め、また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示す特徴をも有している⁴⁾。

今回は、外科領域感染症5例に対し本剤を投与し、臨床的效果の検討を行なった。対象となった5例のうち、判定不能であった1例を除く2例が著効、2例が有効であり、有効率は100%であった。このうち2例は、胆石嵌頓に伴う*P. aeruginosa*を中心とした混合感染による重症胆道感染であったが、いずれも著効および有効を示

したこととは、本剤の外科領域、特に胆道感染における有効性を示している。

自覚的、他覚的に特記すべき副作用はなく、また臨床検査値の異常を示したものではなく、外科領域感染症において、極めて有用で安全な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) ACAR, J. F.; F. W. GOLDSTEIN, M. D. KITZIS & L. GUTMANN: Activity of imipenem on aerobic bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 12 (Suppl. D) : 37~45, 1983
- 2) TALLY, F. P. & N. V. JACOBUS: Susceptibility of anaerobic bacteria to imipenem. J. Anti-

- microb. Chemother. 12 (Suppl. D) : 47~51,
1983
- 3) NORRBY, S. R. ; et al.: Urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) as affected by coadministration of *N*-formimidoyl thienamycin dehydropeptidase inhibitors. An-
- timicrob. Agents Chemother. 23 : 300~307,
1983
- 4) 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 OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE SURGICAL FIELD

KOJI KAYASHIMA and FUMIO NAKAYAMA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University

A new carbapenem antibiotic, imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), was used in the surgical field. This drug was given to 5 patients, including 2 with biliary tract infections, 2 with wound infections and 1 with periproctitis. The clinical results were excellent in 2, good in 2 and unknown in 1 (due to concomitant therapy with another drug), and the total efficacy rate (4/4) was 100 percent. There were neither serious side effects nor abnormal laboratory values.